202214304

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202214304 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110122446 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

C07K16/28 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/19 美國 63/041,636

(71)申請人：美商艾澤西公司 (美國) AGENSYS, INC. (US)

美國

美商西健公司 (美國) SEAGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：路易斯 提摩西 尚恩 LEWIS, TIMOTHY SHAUN (US)；劉 伯納德 亞瑟 LIU, BERNARD ARTHUR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：183 項 圖式數：22 共 625 頁

(54)名稱

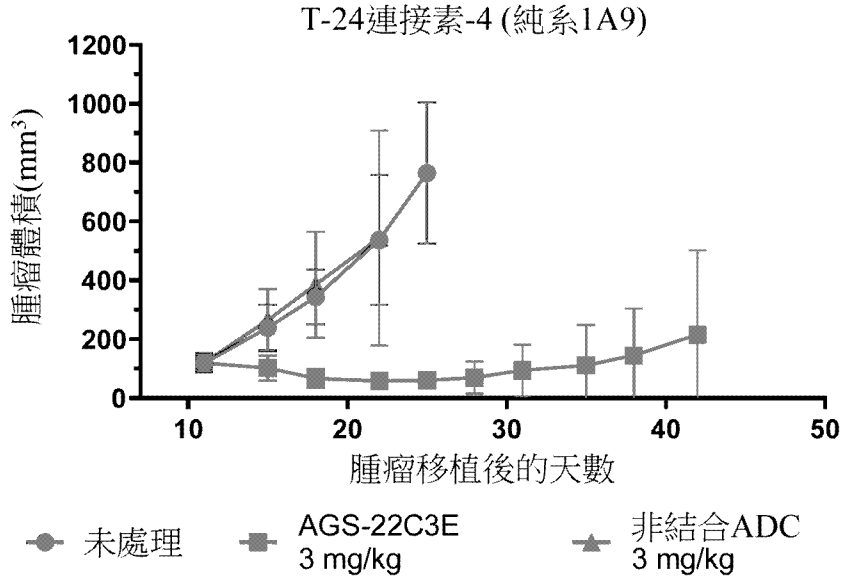
用於以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症之方法的標記物

(57)摘要

本文提供利用所提供之標記物，以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症的方法。

Provided herein are methods for the treatment of cancers with antibody drug conjugates (ADC) using provided markers.

指定代表圖：



【圖5A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症之方法的標記物

【英文發明名稱】

MARKERS FOR USE IN METHODS FOR TREATING CANCERS WITH ANTIBODY DRUG CONJUGATES (ADC)

【中文】

本文提供利用所提供之標記物，以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症的方法。

【英文】

Provided herein are methods for the treatment of cancers with antibody drug conjugates (ADC) using provided markers.

【指定代表圖】

圖5A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症之方法的標記物

【英文發明名稱】

MARKERS FOR USE IN METHODS FOR TREATING CANCERS WITH ANTIBODY DRUG CONJUGATES (ADC)

【技術領域】

【0001】 本文提供用於以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症之方法的標記物。

【先前技術】

【0002】 癌症為美國35歲至65歲人群死亡之主要原因，且其為全世界人群死亡之第二主要原因。據估計，2019年，美國將有約170萬新增癌症病例且有約610000例癌症死亡(國家癌症研究所(National Cancer Institute). 2019. Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site. seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. 2019年6月5日存取)。在全球範圍內，2018年估計有1810萬新增癌症病例且2018年約960萬死亡歸因於癌症(世界衛生組織(World Health Organization)，2018年9月新聞發佈，who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf，2019年6月5日存取)。大部分死亡現發生於轉移癌患者。實際上，在最近20年中，治療之進步，包括手術、放射療法及佐劑化學療法治癒了大部分局部癌症患者。就整體存活(OS)而言，癌症作為轉移疾病出現或復發的患者自習知療法獲得的益處僅為中等的且很少有治癒。

【0003】 針對晚期及/或轉移性癌症之新治療策略包括靶向對癌細胞

存活重要之分子路徑及新穎細胞毒性化合物。此等新穎藥物之益處反映在延長生存期；然而，遠端轉移之大部分患者仍具有不良結果且需要新穎療法。

【0004】 191P4D12 (亦稱為連接素-4(Nectin-4)係一種I型跨膜蛋白且為涉及細胞間黏附的相關免疫球蛋白樣黏附分子家族成員。191P4D12屬於黏附分子之連接素家族。191P4D12係由含有3個Ig樣子域之細胞外域(ECD)、跨膜螺旋及細胞內區域構成(Takai Y等人, Annu Rev Cell Dev Biol 2008;24:309-42)。連接素被認為經由黏附接合點處之同嗜性與異嗜性反式相互作用介導Ca2+非依賴性細胞-細胞黏附，在該等黏附接合點處其可募集鈣黏素且調節細胞骨架重排(Rikitake及Takai, Cell Mol Life Sci. 2008;65(2):253-63)。191P4D12與其他連接素家庭成員之序列一致性較低且在ECD中，係在25%至30%之間的範圍內(Reymond N等人, J Biol Chem 2001;43205-15)。連接素促進的黏附支持若干生物過程，諸如免疫調節、宿主-病原體相互作用及免疫逃避(Sakisaka T等人, Current Opinion in Cell Biology 2007;19:593-602)。

【0005】 **膀胱癌**

【0006】 在美國所有新增癌症病例中，膀胱癌在男性中佔約5% (第五種最常見腫瘤）且在女性中佔3% (第八種最常見腫瘤)。隨著老年群體增加，發病率正緩慢增加。美國癌症協會(cancer.org)估計每年新增81,400個病例，包括男性62,100例及女性19,300例，在所有癌症病例中佔4.5%。在美國，男性及女性按年齡調整的發病率為20/100,000。估計每年因膀胱癌死亡17,980例(男性13,050例及女性4,930例)，佔癌症相關死亡數的3%。膀胱癌發病率及死亡率隨著年齡而大幅度增加且隨著人群變得更

加老年化時，將成為日益嚴重的問題。

【0007】 大部分膀胱癌在膀胱中復發。膀胱癌的管控係經由膀胱之經尿道切除(TUR)與膀胱內化學療法或免疫療法之組合。膀胱癌之多病灶及復發性質指出了TUR之侷限性。僅TUR無法治癒大部分肌肉侵襲性癌症。根治性膀胱切除術及尿路分流術為消除癌症的最有效方式，但對泌尿及性功能產生不可否認的影響。對有益於膀胱癌患者之治療模式繼續存在相當大的需求。

【0008】 **乳癌**

【0009】 2018年，全球存在約210萬新診斷的女性乳癌病例，在女性癌症病例中幾乎佔四分之一。該疾病係絕大部分國家最頻繁診斷出之癌症且亦為女性癌症相關死亡之主要原因。在確診轉移之後，預後不良，5年存活率為約15%。

【0010】 選擇適用於轉移性乳癌的療法相當複雜，原因在於該疾病的治療選項多且呈現生物異質性。潛在的治療選擇受雌激素及孕酮受體以及腫瘤之人類表皮生長因子受體2 (HER2)狀態的影響。呈現轉移性乳癌之個體的治療選項亦可受所用何種輔助療法、輔助療法之後個體多久復發及轉移部位的影響。

【0011】 **激素受體陽性、人類表皮生長因子受體2陰性乳癌**

【0012】 激素受體陽性(HR+)/HER2陰性乳癌係最常見的乳癌亞型(＞70%)，主要發生於絕經後女性。患有轉移性疾病之女性的初始療法主要由內分泌療法組成。該療法通常單獨投與、與CDK4/6抑制劑組合投與或作為雙重內分泌阻斷法投與。對於內分泌難治性女性或患有有症狀之內臟疾病的女性，推薦全身化學療法。

【0013】 若干細胞毒性化學治療劑對轉移性乳癌顯示出活性，包括蒽環黴素(anthracyclines)、紫杉烷、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、長春瑞賓(vinorelbine)、艾瑞布林(eribulin)及伊沙匹隆(ixabepilone)。此等藥劑之反應率視先前療法之類型以及乳癌亞型而變化。一般而言，基於蒽環黴素之組合療法及紫杉烷(諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇)被認為是最具活性的(Piccart M, Clin Breast Cancer 2008;100-13)。鑒於蒽環黴素在佐劑環境下的廣泛使用及心臟毒性之風險增加，因此在轉移性環境中使用蒽環黴素受到限制。紫杉烷為患有局部晚期或轉移性疾病之患者的最常用藥劑，尤其在前線環境中(Greene及Hennessy, J Oncol Pharm Pract 2015;201-12)。相較於組合療法，依序的單藥療法因毒性較低及有限生存期益處而被推薦。HR+/HER2陰性乳癌患者對常用單藥化學療法的反應主要受到子群分析的限制，此等反應在11%至36%之間的範圍內(Robson M等人, N Engl J Med. 2017;377(18):1792-3；Kaufman PA等人, J Clin Onco. 2015;33(6):594-601；Cortes J等人, Lancet. 2011;377:914-23)。一般而言，在預治療之患者中，反應往往較低且報導的範圍在10%至13%之間(Perez EA等人, J Clin Oncol. 2007;25:3407-14；Jones S等人, J Clin Oncol. 1995;13(10):2567-74)。

【0014】 **三陰性乳癌**

【0015】 三陰性乳癌(TNBC)係根據雌激素受體(ER)、孕酮受體(PR)及HER2之免疫染色缺乏進行定義。總體而言，約15%至20%之乳癌歸類為TNBC。TNBC與侵襲性腫瘤生物學、內臟轉移及不良預後相關(Plasilova ML等人, Medicine (Baltimore). 2016;95(35):e4614)。

【0016】 基於紫杉烷之療法被視為患有轉移性乳癌(包括TNBC)之

患者的一線標準照護療法。最近，FDA准許加快批准將阿特珠單抗與白蛋白結合型太平洋紫杉醇組合用於治療患有不可切除性局部晚期或轉移性TNBC之患者，其腫瘤表現程式化死亡配位體1 (PD-L1；中值無惡化生存期[PFS]為7.5個月相對於5.0個月；客觀反應率(ORR)為56%相對於46%)(Schmid P等人, N Engl J Med. 2019;380(10):987-988)。第二線或更高線療法不存在標準方法，且化學療法之選項與其他亞型之選項相同。由於缺乏生存益處及毒性增加，因此除侵襲性疾病及累及內臟之背景外，單藥細胞毒性化學治療劑通常優於組合化學療法(Cardoso F等人, Ann Oncol. 2017;28(2):208-217; National Comprehensive Cancer Network, 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. 2019年6月5日存取)。預治療之患者的標準化學療法與反應率低(10%至15%)及無惡化生存期短(2至3個月)相關(Hurvitz及Mead, Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;28(1):59-69)。

【0017】 非小細胞肺癌

【0018】 肺癌(小細胞肺癌與非小細胞肺癌)為美國癌症死亡的主要原因(美國癌症協會. Key Statistics for Lung Cancer. 8 Jan 2019a. cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html. 2019年6月5日存取]。大多數經診斷患有肺癌的患者年齡為65歲或更大，且在診斷時的平均年齡為約70歲。

【0019】 非小細胞肺癌(NSCLC)佔所有肺癌的約85% (Tan及Huq, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), 2019年4月13日, emedicine.medscape.com/article/279960-overview, 2019年6月5日存取；

美國癌症協會：What is non-small cell lung cancer, 2016年5月16日, cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html, 2019年6月5日存取)且可以再次分類為鱗狀(NSCLC個案之約30%)及非鱗狀(NSCLC個案之約40%)組織學類型(美國癌症協會，Non-Small Cell Lung Cancer. 2019b. cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/DetailedGuide/lung-cancer--non-small-cell--non-small-cell-lung-cancer. 2019年6月5日存取)。

【0020】 **鱗狀非小細胞肺癌**

【0021】 鱗狀NSCLC為NSCLC的不同組織學亞型，其因具體的患者及疾病特徵而對治療具有挑戰性，包括較老的年齡、在診斷時轉移(包括惡性或轉移性惡性)的疾病、共存疾病，及腫瘤的中心位置(Socinski M等人, Cell Lung Cancer 2018; 165-183)。此等特徵影響轉移性(包括惡性或轉移性惡性)鱗狀NSCLC之治療結果，產生約30%的中值生存率，比其他NSCLC亞型之患者短。

【0022】 治療選項有限，尤其是轉移性(包括惡性或轉移性惡性)鱗狀NSCLC的一線治療，此對生存結果產生影響(美國國家綜合癌症網路(National Comprehensive Cancer Network). 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, 2019年6月5日存取; Novello S等人, Ann Oncol 2016;27 (增刊5):v1-v27；Masters GA等人, J Clin Oncol 2015;33(30):3488-3515)。鑒於近期批准了靶向療法及免疫療法用於轉移性(包括惡性或轉移性惡性) NSCLC以及繼續向肺

癌療法之個人化發展，因此亦需要評價此等新療法用於轉移性(包括惡性或轉移性惡性)鱗狀NSCLC之效力。

【0023】 非鱗狀非小細胞肺癌

【0024】 非鱗狀NSCLC為一種異質疾病，視分期、轉移之存在及患者因素(包括共病之存在，及其他考慮因素)而定，該疾病具有多種治療選項。因此，當前的治療選項包括手術切除、化學療法、放射、免疫療法及靶向療法。當前，患有轉移性(包括惡性或轉移性惡性)非鱗狀NSCLC而無可靶向之遺傳畸變的患者之一線療法為含鉑雙藥化學療法。除貝伐單抗(bevacizumab)之外，且儘管多種靶向及細胞毒性劑已廣泛研究，但在隨機分組研究中，相較於單獨的含鉑雙藥化學療法，將第三種藥劑添加至含鉑雙藥化學療法中尚未顯示可改善無惡化生存期或OS (Reck M等人，Ann Oncol 2010; 1804-09；Sandler A等人, N Engl J Med 2006; 355:2542-50)。

【0025】 頭頸癌

【0026】 頭頸癌為始發於口、鼻、喉、喉、鼻竇或唾液腺的一類癌症(國家癌症研究所, Head and Neck Cancers, 2017年3月29日, https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet, 2019年6月5日存取)。在世界範圍內，頭頸癌已影響超過550萬人(口腔癌240萬、咽喉癌170萬及喉癌140萬)並且引起逾379000例死亡(GBD. 2016a. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, 2019年6月5日存取, thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31678-6/fulltext;

GBD. 2016b. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616310121, 2019年6月5日存取)。在世界範圍內，今年將有約600000例頭頸癌，且患者之5年存活率僅為40%至60%(Rene Leemans C等人, The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 16 Dec 2011, 2019年6月5日存取, nature.com/articles/nrc2982)。

【0027】 最重要的風險因素為抽菸及飲酒，二者似乎具有協同作用(Decker及Goldstein, N Engl J Med. 1982;1151-1155)。一小組頭頸癌(特別是口咽癌)係因感染高風險類型之人類乳頭狀瘤病毒(HPV)引起 (Rene Leemans C等人, The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 2011年12月16日, 2019年6月5日 存 取, nature.com/articles/nrc2982)。

【0028】 治療主要由呈現時之分期決定，但可包括手術、放射療法、化學療法及靶向療法之組合(國家癌症協會, 2019, Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site, seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html, 2019年6月5日存取)。然而，由於患者常常出現局部復發、遠端轉移及第二原發性腫瘤，因此在最近數十年，生存期尚未明顯改善。可得到的關於頭頸癌之癌發生分子機制的有限資訊以及該疾病之遺傳及生物異質性已阻礙了新治療策略之開發。

【0029】 胃癌或食道癌

【0030】 在美國經診斷患有胃癌的成年患者估計有17650個且2019

年由此疾病產生約16080例死亡(美國癌症協會，Survival Rates for Esophageal Cancer, 31 Jan 2019c, cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html，2019年6月6日存取)。在美國經診斷患有食道癌的成人估計有27510個且2019年由此疾病產生約11140例死亡(美國癌症協會，Key Statistics About Stomach Cancer, 09 Jan 2019d, cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html, 2019年6月6日存取)。食道腺癌及胃賁門腺癌之比率增加，而食道鱗狀細胞癌及胃非賁門腺癌之比率減小，表明致病源不同(Crew及Neugut, World J Gastroenterol. 2016;354-362)。

【0031】 化學療法可使得患有不可切除性、局部晚期或轉移性疾病之患者的症狀顯著減少。產生部分反應(PR)率的單一藥劑(順鉑(cisplatin)、阿黴素(doxorubicin)，及絲裂黴素(mitomycin))被認為對胃腸(GI)癌症最具活性(Preusser P等人, Oncology 1998;99-102)。相較於單藥療法，使用此等藥劑的組合療法產生更高反應率(30%至50%)，但與更大的毒性程度相關且產生類似OS (範圍為6至10個月)(Preusser P等人, Oncology 1998;99-102)。因此，若欲延長患者生存期，則必需鑑別出新的藥劑。

【0032】 對癌症的其他治療方法存在重大需求。此等方法包括使用抗體及抗體藥物結合物作為治療方式。

【發明內容】

【0033】 實施例1. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與抗體藥物結合物(ADC)，該抗體藥物結合物包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種主要組織相容複合物(MHC)標籤基因、一或多種鐸樣受體(TLR)家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0034】 實施例2. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則以等於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基

因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0035】 實施例3. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0036】 實施例4. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0037】 實施例5. 一種在有需要之個體之癌症中誘導免疫原性細胞死亡(ICD)的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0038】 實施例6. 一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則以等於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，

(b)或者，若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0039】 實施例7. 一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，

(b)或者，若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0040】 實施例8. 一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC

投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0041】 實施例9. 一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及

/或一或多種代謝酶基因。

【0042】 實施例10. 一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則以等於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0043】 實施例11. 一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於

ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0044】 實施例12. 一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基

因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0045】 實施例13. 一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0046】 實施例14. 一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞

毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則以等於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0047】 實施例15. 一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投

與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0048】 實施例16. 一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於ADC投與之前之該個體中的一或多種ADC第I組標記物基因表現未增加，則投與ADC的第二次劑量，而不投與免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【0049】 實施例17. 如實施例1至16中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。

【0050】 實施例18. 如實施例1至17中任一例之方法，其中該細胞毒性劑為微管蛋白破裂劑。

【0051】 實施例19. 如實施例18之方法，其中該微管蛋白破裂劑選自由以下組成之群：海兔毒素(dolastatin)、奧瑞他汀(auristatin)、哈米特林(hemiasterlin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、類美登素(maytansinoid)、艾瑞布林(eribulin)、秋水仙鹼(colchicine)、普羅布林(plocabulin)、福莫普辛(phomopsin)、埃坡黴素(epothilone)、念珠藻素(cryptophycin)，及紫杉烷(taxane)。

【0052】 實施例20. 如實施例18或19之方法，其中該微管蛋白破裂劑為奧瑞他汀。

【0053】 實施例21. 如實施例19或20之方法，其中該奧瑞他汀為單甲基奧瑞他汀E (MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、AFP，或奧瑞他汀T。

【0054】 實施例22. 如實施例19至21中任一例之方法，其中該奧瑞他汀為MMAE。

【0055】 實施例23. 如實施例1至22中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及

CDR-L3，且其中該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0056】 實施例24. 如實施例1至23中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因。

【0057】 實施例25. 如實施例1至23中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因係由一或多種MHC標籤基因組成。

【0058】 實施例26. 如實施例1至25中任一例之方法，其中該一或多種MHC標籤基因包含一或多種MHC類別基因。

【0059】 實施例27. 如實施例26之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種I類MHC基因。

【0060】 實施例28. 如實施例27之方法，其中該一或多種I類MHC基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：人類白血球抗原-A (HLA-A)、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F，及ATP結合卡匣亞家族B成員轉運子2 (TAP2)。

【0061】 實施例29. 如實施例26至28中任一例之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種II類MHC基因。

【0062】 實施例30. 如實施例29之方法，其中該一或多種II類MHC基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1。

【0063】 實施例31. 如實施例26至30中任一例之方法，其中一或多種MHC類別基因或一或多種II類MHC基因不包含HLA-DPB1。

【0064】 實施例32. 如實施例26至30中任一例之方法，其中MHC標籤基因、MHC類別基因或II類MHC基因不為HLA-DPB1。

【0065】 實施例33. 如實施例26至32中任一例之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種III類MHC基因。

【0066】 實施例34. 如實施例33之方法，其中該一或多種III類MHC基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：LST1、LTB、AIF1及TNF。

【0067】 實施例35. 如實施例1至34中任一例之方法，其中該一或多種MHC標籤基因包含一或多種MHC調控因子基因。

【0068】 實施例36. 如實施例35之方法，其中該一或多種MHC調控基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：干擾素調控因子(IRF)基因、活化B細胞核因子κ輕鏈增強子(NF-κB)家族基因、信號轉導與轉錄活化因子(STAT)家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1，及核轉錄因子Y (NFY)基因。

【0069】 實施例37. 如實施例36之方法，其中該NF-κB家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：核因子κB亞單元1 (NFKB1)、NFKB2、RELA、RELB及REL。

【0070】 實施例38. 如實施例36或37之方法，其中該NF-κB家族基因包含NFKB2、RELA，或NFKB2與RELA。

【0071】 實施例39. 如實施例36至38中任一例之方法，其中該STAT家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6。

【0072】 實施例40. 如實施例36至39中任一例之方法，其中該STAT家族基因為STAT2。

【0073】 實施例41. 如實施例36至40中任一例之方法，其中該RFX

轉錄因子家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：RFX1、RFX5、RFX7、RFXAP及RFXANK。

【0074】 實施例42. 如實施例36至41中任一例之方法，其中該IRF基因包含IRF7、IRF8，或IRF7與IRF8。

【0075】 實施例43. 如實施例35至42中任一例之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含CTCF。

【0076】 實施例44. 如實施例35至43中任一例之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含CIITA。

【0077】 實施例45. 如實施例35至44中任一例之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含SPI1。

【0078】 實施例46. 如實施例36至45中任一例之方法，其中NFY基因包含NFYA、NFYC，或NFYA與NFYC。

【0079】 實施例47. 如實施例1至46中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種TLR家族基因。

【0080】 實施例48. 如實施例1至47中任一例之方法，其中該一或多種TLR家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：TLR9、TLR8及TLR7。

【0081】 實施例49. 如實施例1至48中任一例之方法，其中該一或多種TLR家族基因不包含TLR3。

【0082】 實施例50. 如實施例1至49中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種介白素受體家族基因。

【0083】 實施例51. 如實施例1至50中任一例之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：

IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。

【0084】 實施例52. 如實施例1至51中任一例之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因包含IL2RA。

【0085】 實施例53. 如實施例1至52中任一例之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因由IL2RA組成。

【0086】 實施例54. 如實施例1至53中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種免疫檢查點受體基因。

【0087】 實施例55. 如實施例1至54中任一例之方法，其中一或多種免疫檢查點受體基因包含一或多種B7家族基因、一或多種Ig超家族基因，或一或多種B7家族基因與一或多種Ig超家族基因。

【0088】 實施例56. 如實施例55之方法，其中該B7家族基因包含VTCN1、CD276，或VTCN1與CD276。

【0089】 實施例57. 如實施例55或56之方法，其中該B7家族基因包含VTCN1。

【0090】 實施例58. 如實施例55至57中任一例之方法，其中該B7家族基因係由VTCN1組成。

【0091】 實施例59. 如實施例55之方法，其中該Ig超家族基因包含連接素家族基因。

【0092】 實施例60. 如實施例55或59之方法，其中該Ig超家族基因由連接素家族基因組成。

【0093】 實施例61. 如實施例55或59之方法，其中該Ig超家族基因係由LAG3及連接素家族基因組成。

【0094】 實施例62. 如實施例59至61中任一例之方法，其中該連接素家族基因包含一或多種選自由PVRIG、PVRL2及TIGIT組成之群的基因。

【0095】 實施例63. 如實施例59至62中任一例之方法，其中該連接素家族基因包含TIGIT。

【0096】 實施例64. 如實施例59至63中任一例之方法，其中該連接素家族基因由TIGIT組成。

【0097】 實施例65. 如實施例55至64中任一例之方法，其中該Ig超家族基因包含LAG3。

【0098】 實施例66. 如實施例55至58中任一例之方法，其中該Ig超家族基因由LAG3組成。

【0099】 實施例67. 如實施例1至66中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種受體酪胺酸激酶基因。

【0100】 實施例68. 如實施例1至67中任一例之方法，其中該受體酪胺酸激酶基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2，及FLT3。

【0101】 實施例69. 如實施例1至68中任一例之方法，其中該受體酪胺酸激酶基因係由CSF1R組成。

【0102】 實施例70. 如實施例1至68中任一例之方法，其中該受體酪胺酸激酶基因包含CSF1R。

【0103】 實施例71. 如實施例1至70中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種TNF家族受體基因。

【0104】 實施例72. 如實施例1至71中任一例之方法，其中該TNF家

族受體基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B。

【0105】 實施例73. 如實施例1至72中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種IFN受體家族基因。

【0106】 實施例74. 如實施例1至73中任一例之方法，其中該IFN受體家族基因包含IFNAR1、IFNAR2，或IFNAR1與IFNAR2。

【0107】 實施例75. 如實施例1至74中任一例之方法，其中該IFN受體家族基因由IFNAR1組成。

【0108】 實施例76. 如實施例1至74中任一例之方法，其中該IFN受體家族基因包含IFNAR1。

【0109】 實施例77. 如實施例1至76中任一例之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種抑制性免疫受體基因。

【0110】 實施例78. 如實施例1至77中任一例之方法，其中該抑制性免疫受體基因包含TIM3、VSIR，或TIM3與VSIR。

【0111】 實施例79. 如實施例1至78中任一例之方法，其中該抑制性免疫受體基因包含VSIR。

【0112】 實施例80. 如實施例1至78中任一例之方法，其中該抑制性免疫受體基因由VSIR組成。

【0113】 實施例81. 如實施例1至79中任一例之方法，其中該抑制性免疫受體基因包含TIM3。

【0114】 實施例82. 如實施例1至78中任一例之方法，其中該抑制性免疫受體基因由TIM3組成。

【0115】 實施例83. 如實施例1至82中任一例之方法，其中該一或多

種ADC第I組標記物基因包含一或多種代謝酶基因。

【0116】 實施例84. 如實施例1至83中任一例之方法，其中該代謝酶基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：吲哚胺2,3-二加氧酶1(IDO1)、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2。

【0117】 實施例85. 如實施例1至84中任一例之方法，其中該代謝酶基因由IDO1組成。

【0118】 實施例86. 如實施例1至84中任一例之方法，其中該代謝酶基因包含IDO1。

【0119】 實施例87. 如實施例1至86中任一例之方法，其中該方法進一步包含相較於步驟(1)中投與ADC之前之個體中之一或多種ADC第II組標記物基因的表現，測定個體中之一或多種ADC第II組標記物基因之表現的增加。

【0120】 實施例88. 如實施例87之方法，其中根據如實施例87所測定之一或多種ADC第II組標記物基因之表現增加，進一步調節步驟(3)(a)中的投與。

【0121】 實施例89. 如實施例87或88之方法，其中該一或多種ADC第II組標記物基因包含選自一或多種由以下組成之群的基因：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素(siglec)家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。

【0122】 實施例90. 如實施例89之方法，其中ER應激基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、

BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。

【0123】 實施例91. 如如實施例89或90之方法，其中ER應激基因不包含EDEM2或XBP-1L。

【0124】 實施例92. 如實施例89至91中任一例之方法，其中ER/粒線體ATP酶基因包含一或多種選自由ATP2A3、MT-ATP6及MT-ATP8組成之群的基因。

【0125】 實施例93. 如實施例89至92中任一例之方法，其中細胞死亡基因包含一或多種選自由Bax、BCL2L1、BCL2L11及BOK組成之群的基因。

【0126】 實施例94. 如實施例89至93中任一例之方法，其中細胞死亡基因不包含FAS。

【0127】 實施例95. 如實施例89至94中任一例之方法，其中T細胞刺激因子基因包含MIG (CXCL9)、IP10 (CXCL10)，或MIG與IP10。

【0128】 實施例96. 如實施例89至95中任一例之方法，其中巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含IL-1α、M-CSF (CSF)，或IL-1α與M-CSF。

【0129】 實施例97. 如實施例89至96中任一例之方法，其中趨化因子基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：伊紅趨素(Eotaxin)(CCL11)、MIP1α、MIP1β及MCP1。

【0130】 實施例98. 如實施例89至97中任一例之方法，其中Rho GTP酶基因包含一或多種選自由RhoB、RhoF及RhoG組成之群的基因。

【0131】 實施例99. 如實施例89至98中任一例之方法，其中Rho

GTP酶基因不包含CDC42、RhoA及RhoC中的任一者。

【0132】實施例100. 如實施例89至99中任一例之方法，其中Rho GTP酶調控因子基因包含一或多種選自由DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5及RASAL1組成之群的基因。

【0133】實施例101. 如實施例89至100中任一例之方法，其中有絲分裂阻滯基因包含一或多種選自由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成之群的基因。

【0134】實施例102. 如實施例89至101中任一例之方法，其中有絲分裂阻滯基因不包含DDIAS或CDK1。

【0135】實施例103. 如實施例89至102中任一例之方法，其中唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素(siglec)家族基因包含siglec1。

【0136】實施例104. 如實施例89至103中任一例之方法，其中GO自噬正調控因子基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。

【0137】實施例105. 如實施例89至104中任一例之方法，其中GO自噬正調控因子基因不包含BNIP3或BNIP3L。

【0138】實施例106. 如實施例89至105中任一例之方法，其中GTP酶相關激酶基因包含ROCK1、PAK4，或ROCK1與PAK4。

【0139】實施例107. 如實施例1至106中任一例之方法，其中任一種基因表現的增加為增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、

500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%、1000%或更多。

【0140】 實施例108. 如實施例1至106中任一例之方法，其中任一種基因表現為增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30倍或更多。

【0141】 實施例109. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至108中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PD-L2抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG-3抑制劑、B7抑制劑、TIM3 (HAVCR2)抑制劑、OX40 (CD134)抑制劑、GITR促效劑、CD137促效劑、CD40促效劑、VTCN1抑制劑、IDO1抑制劑、CD276抑制劑、PVRIG抑制劑、TIGIT抑制劑、CD25 (IL2RA)抑制劑、IFNAR2抑制劑、IFNAR1抑制劑、CSF1R抑制劑、VSIR (VISTA)抑制劑，或靶向HLA的治療劑。

【0142】 實施例110. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-1抗體。

【0143】 實施例111. 如實施例110之方法，其中該抗PD-1抗體為BGB-A317、尼沃單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、賽咪單抗(cemiplimab)、CT-011、康勒珠單抗(camrelizumab)、辛替單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、TSR-042、PDR001，或特瑞普利單抗(toripalimab)。

【0144】 實施例112. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-L1抗體。

【0145】 實施例113. 如實施例112之方法，其中該抗PD-L1抗體為德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、阿特珠單抗(atezolizumab)、MEDI4736，或阿維魯單抗(avelumab)。

【0146】 實施例114. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-L2抗體。

【0147】 實施例115. 如實施例114之方法，其中該抗PD-L2抗體為rHIgM12B7A。

【0148】 實施例116. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為VTCN1抑制劑。

【0149】 實施例117. 如實施例之116方法，其中該VTCN1抑制劑為FPA150。

【0150】 實施例118. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為IDO1抑制劑。

【0151】 實施例119. 如實施例118之方法，其中該IDO1抑制劑為艾帕斯塔(Epacadostat)、BMS986205、那沃莫德、PF-06840003、KHK2455、RG70099、IOM-E，或IOM-D。

【0152】 實施例120. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為TIGIT抑制劑。

【0153】 實施例121. 如實施例120之方法，其中TIGIT抑制劑為MTIG7192A、BMS-986207、OMP-313M32、MK-7684、AB154、CGEN-15137、SEA-TIGIT、ASP8374，或AJUD008。

【0154】 實施例122. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為VSIR抑制劑。

【0155】 實施例123. 如實施例122之方法，其中該VSIR抑制劑為CA-170、JNJ 61610588，或HMBD-002。

【0156】 實施例124. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為TIM3抑制劑。

【0157】 實施例125. 如實施例124之方法，其中該TIM3抑制劑為AJUD009。

【0158】 實施例126. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為CD25 (IL2RA)抑制劑。

【0159】 實施例127. 如實施例126之方法，其中該CD25 (IL2RA)抑制劑為達利珠單抗(daclizumab)或巴利昔單抗(basiliximab)。

【0160】 實施例128. 實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為IFNAR1抑制劑。

【0161】 實施例129. 如實施例128之方法，其中該IFNAR1抑制劑為安氟單抗(anifrolumab)或絲法力單抗(sifalimumab)。

【0162】 實施例130. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為CSF1R抑制劑。

【0163】 實施例131. 如實施例130之方法，其中該CSF1R抑制劑為吡昔替尼、艾瑪圖單抗、卡比拉單抗、ARRY-382、BLZ945、AJUD010、AMG820、IMC-CS4、JNJ-40346527、PLX5622，或FPA008。

【0164】 實施例132. 如實施例3、4、7、8、11、12及15至109中任一例之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為靶向HLA的治療劑。

【0165】 實施例133. 如實施例132之方法，其中靶向HLA的治療劑為GSK01、IMC-C103C、IMC-F106C、IMC-G107C，或ABBV-184。

【0166】 實施例134. 如實施例1至133中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：含有胺基酸序列SEQ ID NO: 9的CDR-H1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 10的CDR-H2、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 11的CDR-H3；含有胺基酸序列SEQ ID NO: 12的CDR-L1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 13的CDR-L2，及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 14的CDR-L3，或

其中該抗體或其抗原結合片段包含：含有胺基酸序列SEQ ID NO: 16的CDR-H1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 17的CDR-H2、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 18的CDR-H3；含有胺基酸序列SEQ ID NO: 19的CDR-L1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20的CDR-L2，及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 21的CDR-L3。

【0167】 實施例135. 如實施例1至134中任一例之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22的重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 23的輕鏈可變區。

【0168】 實施例136. 如實施例1至135中任一例之方法，其中該抗體包含：含有SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第466個胺基酸(離胺酸)範圍內之胺基酸序列的重鏈；及含有SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第236個胺基酸(半胱胺酸)範圍內之胺基酸序列的輕鏈。

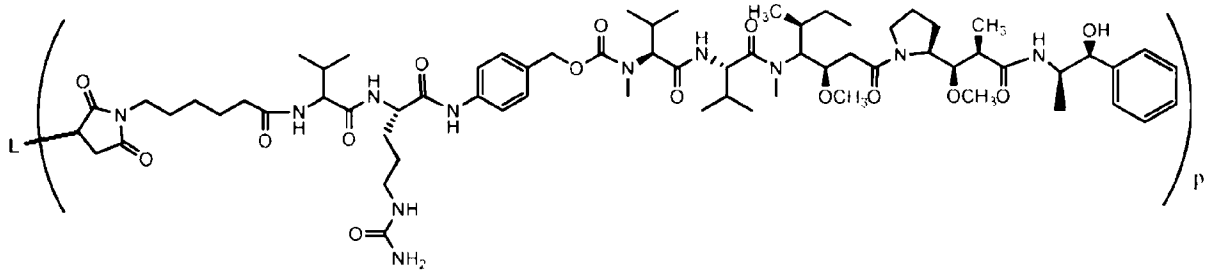
【0169】 實施例137. 如實施例1至136中任一例之方法，其中該抗原結合片段為Fab、F(ab')2、Fv或scFv。

【0170】 實施例138. 如請求項1至137中任一例之方法，其中該抗體為完全人類抗體。

【0171】 實施例139. 如實施例1至138中任一例之方法，其中該抗體

或其抗原結合片段係重組產生。

【0172】 實施例140. 如實施例1至139中任一例之方法，其中該ADC具有以下結構：



其中L-表示該抗體或其抗原結合片段，且p為1至10。

【0173】 實施例141. 如實施例140之方法，其中p為2至8。

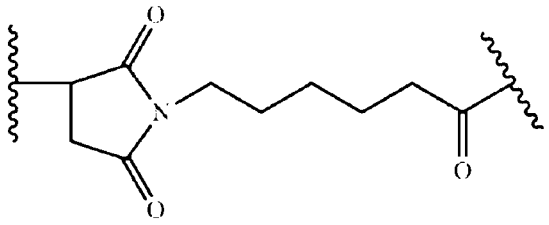
【0174】 實施例142. 如實施例140或141之方法，其中p係3至5。

【0175】 實施例143. 如實施例1至139中任一例之方法，其中該抗體或抗原結合片段經由連接子與MMAE之各單元結合。

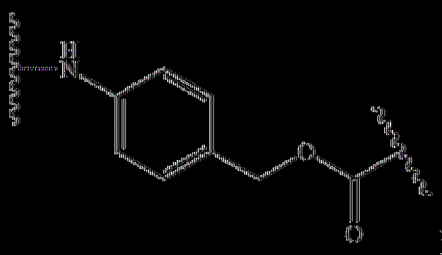
【0176】 實施例144. 如實施例143之方法，其中該連接子為可酶裂解連接子，且其中該連接子與抗體或其抗原結合片段之硫原子形成一鍵。

【0177】 實施例145. 如實施例143或144之方法，其中該連接子具有式：-Aa-Ww-Yy-；其中-A-為延伸單元，a為0或1；-W-為胺基酸單元，w為0至12範圍內的整數；並且-Y-為隔離單元，y為0、1或2。

【0178】 實施例146. 如實施例145之方法，其中該延伸單元具有下式(1)結構；該胺基酸單元為纈胺酸-瓜胺酸；並且該隔離單元為包含下式(2)結構的PAB基團：



式(1)



式(2)。

〔0179〕 實施例147. 如實施例145或146之方法，其中該延伸單元與該抗體或其抗原結合片段之硫原子形成一鍵；且其中該隔離單元經由胺基甲酸酯基連接至MMAE。

〔0180〕 實施例148. 如實施例1至139及143至147中任一例之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段1至20個MMAE單元。

〔0181〕 實施例149. 如實施例1至139及143至148中任一例之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段1至10個MMAE單元。

〔0182〕 實施例150. 如實施例1至139及143至149中任一例之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段2至8個MMAE單元。

〔0183〕 實施例151. 如實施例1至139及143至150中任一例之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段3至5個MMAE單元。

〔0184〕 實施例152. 如實施例1、5、9、13及17至151中任一例之方法，其中該ADC係以每公斤個體體重約1至約10 mg、每公斤個體體重約1至約5 mg、每公斤個體體重約1至約2.5 mg或每公斤個體體重約1至約1.25 mg之劑量投與。

〔0185〕 實施例153. 如實施例1、5、9、13及17至152中任一例之方法，其中該ADC係以每公斤個體體重約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg、約2.25 mg或約2.5 mg之劑量投與。

〔0186〕 實施例154. 如實施例1、5、9、13及17至153中任一例之

方法，其中該ADC係以每公斤個體體重約1 mg之劑量投與。

【0187】 實施例155. 如實施例1、5、9、13及17至153中任一例之方法，其中該ADC係以每公斤個體體重約1.25 mg之劑量投與。

【0188】 實施例156. 如實施例2至4、6至8、10至12、14至151中任一例之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤個體體重約1至約10 mg、每公斤個體體重約1至約5 mg、每公斤個體體重約1至約2.5 mg，或每公斤個體體重約1至約1.25 mg之劑量。

【0189】 實施例157. 如實施例156之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤個體體重約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg、約2.25 mg或約2.5 mg的劑量。

【0190】 實施例158. 如實施例156或157之方法，其中ADC之第一次劑量為每公斤個體體重約1 mg的劑量。

【0191】 實施例159. 如實施例156或157之方法，其中ADC之第一次劑量為每公斤個體體重約1.25 mg的劑量。

【0192】 實施例160. 如實施例156至159中任一例之方法，其中ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.1 mg至約1 mg。

【0193】 實施例161. 如實施例156至160中任一例之方法，其中ADC之第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.1 mg、約0.2 mg、0.25 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.75 mg、約0.8 mg、約0.9 mg或約1 mg。

【0194】 實施例162. 如實施例156至161中任一例之方法，其中ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.25 mg。

【0195】 實施例163. 如實施例156至161中任一例之方法，其中

ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.5 mg。

【0196】實施例164. 如實施例156至161中任一例之方法，其中ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.75 mg。

【0197】實施例165. 如實施例156至161中任一例之方法，其中ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.0 mg。

【0198】實施例166. 如實施例156至165中任一例之方法，其中ADC之第二次劑量為每公斤個體體重約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg或約2.25 mg的劑量。

【0199】實施例167. 如實施例156至166中任一例之方法，其中ADC之第二次劑量與ADC的第一次劑量相同。

【0200】實施例168. 如實施例1至166中任一例之方法，其中該ADC係藉由靜脈內(IV)注射或輸注投與。

【0201】實施例169. 如實施例1至168中任一例之方法，其中ADC係藉由每四週週期靜脈內注射或輸注三次來投與。

【0202】實施例170. 如實施例1至169中任一例之方法，其中ADC係藉由在每四週週期之第1、8及15天靜脈內注射或輸注來投與。

【0203】實施例171. 如實施例1至170中任一例之方法，其中ADC係藉由每四週週期三次靜脈內注射或輸注約30分鐘來投與。

【0204】實施例172. 如實施例1至171中任一例之方法，其中該ADC係藉由在每四週週期之第1、8及15天靜脈內注射或輸注約30分鐘來投與。

【0205】實施例173. 如實施例1至172中任一例之方法，其中該

ADC調配成包含L-組胺酸、聚山梨醇酯-20 (TWEEN-20)及海藻糖脫水物的醫藥組合物。

【0206】 實施例174. 如實施例1至173中任一例之方法，其中該ADC調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5% (w/v)二水合海藻糖及鹽酸鹽，且其中該醫藥組合物在25℃下之pH為約6.0。

【0207】 實施例175. 如實施例1至173中任一例之方法，其中該ADC調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含約9 mM組胺酸、約11 mM單水合組胺酸鹽酸鹽、約0.02% (w/v) TWEEN-20及約5.5% (w/v)二水合海藻糖，且其中該醫藥組合物在25℃下的pH為約6.0。

【0208】 實施例176. 如實施例1至175中任一例之方法，其中該癌症為膀胱癌、尿道上皮癌、胃癌、食道癌、頭癌、頸癌、鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非鱗狀NSCLC、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、膽癌及膽管癌、胰臟癌、外陰及陰莖之鱗狀細胞癌、前列腺腺癌，或子宮內膜癌。

【0209】 實施例177. 如實施例1至176中任一例之方法，其中該癌症為局部晚期癌。

【0210】 實施例178. 如實施例1至176中任一項之方法，其中該癌症為轉移性癌症。

【0211】 實施例179. 如實施例176至178中任一例之方法，其中該乳癌為ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌。

【0212】 實施例180. 如實施例176至179中任一例之方法，其中該乳癌為激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌。

【0213】 實施例181. 如實施例176至178中任一例之方法，其中尿道

上皮癌為乳頭狀尿道上皮癌或扁平尿道上皮癌。

【0214】 實施例182. 如實施例176至178中任一例之方法，其中該膀胱癌為非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC)或肌肉侵入性膀胱癌。

【0215】 實施例183. 如實施例182之方法，其中該肌肉侵入性膀胱癌為鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌或肉瘤。

【圖式簡單說明】

【0216】 圖**1A-E**描繪連接素-4蛋白的核苷酸及胺基酸序列(**圖1A**)、Ha22-2(2.4)6.1之重鏈(**圖1B**)及輕鏈(**圖1C**)的核苷酸及胺基酸序列，以及Ha22-2(2.4)6.1之重鏈(**圖1D**)及輕鏈(**圖1E**)的胺基酸序列。

【0217】 **圖2A**描繪MMAE的細胞內聚集。用抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀(enfortumab vedotin)或AGS-22C3E)處理24小時之後，量測親代T-24細胞及表現連接素-4 (純系1A9)之T-24細胞的細胞內游離MMAE。BLLQ意謂低於定量下限。**圖2B**描繪抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀，圖i、iv；綠色)與溶酶體(LAMP1，圖ii、iv；紅色)及Hoescht DNA染色劑(圖iii、iv；藍色)的共定域。抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀或EV)將LAMP1 (溶酶體標記物)內化且與其共定域。白色箭頭或合併的黃色染色顯示恩諾單抗維多汀與LAMP1囊泡共定域的面積。簡言之，表現連接素-4的T-24細胞用恩諾單抗維多汀(EV)處理48小時且如所示染色。**圖2C**描繪抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀或AGS-22C3E)處理之細胞毒性。恩諾單抗維多汀直接殺滅T-24連接素-4細胞，而缺乏連接素-4的親代T-24細胞株對恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)不敏感。**圖2D**描繪響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理而發生的凋亡蛋白酶3/7誘導。抗連接素-4 ADC誘導UM-UC-3連接素-4細胞中的、但不誘導缺乏連接素-4之親代

UM-UC-3細胞株中的凋亡蛋白酶3/7。

【0218】 **圖3A**描繪經由藥物靶向遞送至抗原陽性細胞(GFP陰性)，旁觀細胞殺滅抗原陰性癌細胞(GFP陽性)。Q1 (EV殺滅的連接素-4^{+}細胞)；Q2 (旁觀效應殺滅連接素-4^{-}細胞)；Q3 (GFP^{+}，連接素-4^{-}活細胞)；Q4 (GFP^{-}，連接素-4^{+}活細胞)。在**圖3A**中，磷脂結合蛋白V為細胞死亡之標記物且GFP為綠色螢光蛋白。圖3A中所用之細胞中的表現GFP之UM-UC-3與表現連接素-4之UM-UC-3的比率為1:1。**圖3B及3C**描繪響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或對照物(非結合ADC)處理UM-UC-3細胞(**3B**)或T-24細胞(**3C**)，抗原陰性癌細胞的細胞存活率。在**圖3B及3C**中，UM-UC-3及T-24膀胱細胞與不同濃度之恩諾單抗維多汀或非結合ADC對照物1:1共培養處理168小時之後，測定來自**圖3A**之代表連接素-4陰性群體之Q3中的活細胞百分比。**在圖3B**的細胞中，以1:1將表現人類連接素-4(純系1D11)之UM-UC-3:表現GFP之UM-UC-3混合(168小時)。在**圖3C**的細胞中，以1:1將表現人類連接素-4 (純系1A9)之T-24:表現GFP之T-24混合(168小時)。

【0219】 **圖4A**為經抗連接素-4 ADC處理之細胞釋放ATP及HMGB1以及所釋放之ATP及HMGB1對巨噬細胞之作用的卡通圖像。**圖4B**為經抗連接素-4 ADC處理之細胞釋放ATP及HMGB1、ATP及HMGB1活化免疫細胞以及活化免疫細胞之潛在免疫原性細胞死亡或免疫原性細胞殺滅的卡通圖像。**圖4C**描繪對照T-24細胞及表現連接素-4之T-24細胞如所示在多種處理之後的ATP釋放。**圖4D**描繪對照UM-UC-3細胞及表現連接素-4之UM-UC-3細胞如所指示在多種處理之後的ATP釋放。**圖4E**描繪對照T-24細胞及表現連接素-4之T-24細胞如所指示在多種處理之後的HMGB1釋

放。**圖4F及4G**分別描繪細胞如所指示在多種處理後的細胞表面鈣網蛋白(**4F**)及HSP70 (**4G**)。相較於未經處理或經對照hIgG-MMAE (1 mg/mL)處理，在用抗連接素-4 ADC (1μg/mL)或MMAE (100 nM)處理後，可偵測T-24-連接素-4細胞上的ICD細胞表面標記物(諸如鈣網蛋白或HSP70)的增加。在**圖4C**至**4G**中，EV及AGS-22C3E表示相同的抗連接素-4 ADC。

【0220】 **圖5A-5C**描述通用研究設計。簡言之，表現人類連接素-4之T-24膀胱細胞經由套管針植入裸小鼠且繼代，允許達到約200 mm^3腫瘤體積，且隨後用抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)(3 mg/kg)或非結合對照ADC (hIgG1-MMAE(4))(3 mg/kg)的單次腹膜內(IP)劑量處理，每個處理組5隻動物。**圖5A**描繪在抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物處理之後，植入小鼠中之表現人類連接素-4之T-24細胞之腫瘤之腫瘤體積的時程。**圖5B**描繪腫瘤在每次處理後的連接素-4染色以及利用此模型的免疫原性細胞死亡(ICD)追蹤研究。簡言之，處理後第5天收集經所示各種處理的腫瘤，用於下游的RNA-seq、流式細胞術、免疫組織化學(IHC)及Luminex分析。**圖5C**描繪RNA-seq差異性基因表現分析，其指示經EV處理之細胞產生的基因標籤與微管破裂、ER應激及免疫原性細胞死亡一致。來自1267種經不同方式調控之基因的RNA基因標籤用於鑑別在EV處理與未處理之樣品(n=7)之間升高或降低的標籤。使用威爾克森檢驗(Wilcoxon test)計算p值。

【0221】 **圖6A**描繪腫瘤之IHC染色，其顯示免疫細胞浸潤之富集，此依據為相較於未處理或非結合ADC對照物，響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理的F4/80及CD11C染色增加。**圖6B及6C**描述免疫浸潤之腫瘤染色，其使用半定量免疫組織化學測定F4/80 (**6B**)或CD11C (**6C**)陽

性細胞的百分比。使用不成對t檢驗執行統計分析。在**圖6A-6C**中，如所示處理後的第5天，收集來自T-24連接素-4 (純系1A9)異種移植物的腫瘤且加以分割用於下游的IHC或流式細胞術分析。在**圖6B-6C**中，p值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0222】 **圖7A**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的人類HLA/MHC及免疫調控基因上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，I類MHC及轉運子TAP2基因上調。MHC基因上調可允許新抗原呈遞，其中I類MHC基因活化CD8以激活適應性免疫反應。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。**圖7A**顯示人類HLA/MHC及免疫調控基因在用EV處理後升高。**圖7B**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後，來自人類總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。**圖7C**描繪例示性I類MHC調控。

【0223】 **圖8A**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物(hIgG1-MMAE(4))處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的II類MHC基因上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，II類MHC基因上調。MHC基因上調可允許新抗原呈遞，其中II類MHC基因活

化CD4 T細胞以激活適應性免疫反應。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。**圖8B**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物(hIgG1-MMAE(4))處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的小鼠II類MHC基因上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自小鼠總轉錄本之II類MHC基因上調。MHC基因上調可允許新抗原呈遞，其中II類MHC基因活化CD4細胞以激活適應性免疫反應。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。**圖8C**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物(hIgG1-MMAE(4))處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的小鼠III類MHC基因上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自小鼠總轉錄本之III類MHC基因上調。P值為：***＜0.001；**＜0.01。**圖8D**描繪巨噬細胞活化及刺激經EV處理(經AGS-22C3E處理)之細胞釋放細胞介素。T-24連接素-4 (純系1A9)細胞用如所示的藥物處理24小時。收集細胞碎片材料且與來自PBMC的巨噬細胞一起培育。收集巨噬細胞且藉由流式細胞術、針對活化標記物染色，諸如MHC-II的細胞表面表現。使用Luminex人類細胞介素陣列執行細胞介素概況分析。

【0224】 **圖9A**描繪抗連接素-4 ADC介導的微管破裂及隨後的內質網(ER)應激。T-24連接素-4 (純系1A9)細胞用抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理48小時且用微管的β-微管蛋白及DAPI (一種核DNA染色劑)染色。**圖9B**及**9C**描繪磷酸化JNK響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理

而活化。在**圖9B**中，西方墨點分析顯示，在1 μg/mL抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理後的48小時時段內，磷酸化JNK增加。在**圖9C**中，在抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)及MMAE處理的情況下，觀測到JNK磷酸化，但在未處理或非結合ADC對照物的情況下則未觀測到。

【0225】 **圖10A-10C**描繪抗連接素-4 ADC處理後，腫瘤(每個處理組n=7)內之鼠類細胞介素增加，如藉由Luminex所量測。**圖10A**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物處理之腫瘤中之T細胞刺激因子的變化。AGS-22C3E處理後，T細胞刺激因子顯著上調。**圖10B**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物處理之腫瘤中之巨噬細胞/固有刺激因子的變化。AGS-22C3E處理後，巨噬細胞或固有刺激因子(諸如IL-1a及M-CSF)升高。**圖10C**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物處理之腫瘤中之趨化因子的變化。用AGS-22C3E處理後，免疫細胞分泌的趨化因子水準升高。將RNA-seq資料的分析與Luminex細胞介素分析的結論進行對比，其中經EV處理之樣品中的小鼠免疫細胞介素(諸如MIP1α及MIP1β)上調升高。藉由t檢驗進行統計分析的指標：**$p<0.005$，*$p<0.05$，n.s.不顯著。

【0226】 **圖11A**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的人類干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後，來自人類總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。已知所示轉錄調控因子可促進II類MHC基因表現。使用不成對t檢驗執行統計

分析。P值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。**圖11B**及**11C**描繪例示性II類MHC調控。

【0227】 **圖12**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的小鼠干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自小鼠總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子上調。已知所示轉錄調控因子可促進II類MHC基因表現。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0228】 **圖13**描繪腫瘤中之某些固有鐸樣受體或唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC處理對照物(hIgG1-MMAE(4))而發生的如所示之變化。P值指標為：***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0229】 **圖14**描繪RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的人類及小鼠介白素受體上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自小鼠及人類總轉錄本之介白素受體家族基因上調。針對此等上調之介白素受體的治療劑可與EV組合作為潛在組合療法。使用不成對t檢驗執行統計分析。p值；****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0230】 **圖15A**及**15B**描述RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的人類B7家族(**圖15A**)及Ig超家族(**圖15B**)上調。

RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自人類總轉錄本之B7家族基因(**圖15A**)及Ig超家族基因(**圖15B**)上調。針對此等上調之B7家族成員(**圖15A**)及Ig超家族成員(**圖15B**)的治療劑可與EV組合作為潛在組合療法。CD276 (B7H3)及VTCN1 (B7H4)屬於免疫調控配位體家族。PVRIG、PVRL2 (連接素-2)及TIGIT屬於連接素或脊髓灰質炎病毒受體家族。LAG3 (CD223)為Ig超家族成員。使用不成對t檢驗執行統計分析。p值；****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05；ns，不顯著。Ig表示免疫球蛋白。

【0231】 **圖16A-16C**描述RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的小鼠受體酪胺酸激酶(**圖16A**)、小鼠IFN受體(**圖16B**)及人類及小鼠TNF家族受體(**圖16C**)上調。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自總轉錄本之受體酪胺酸激酶基因(**圖16A**)、IFN受體家族基因(**圖16B**)及TNF家族受體基因(**圖16C**)上調。針對此等上調之受體酪胺酸激酶(**圖16A**)、IFN受體(**圖16B**)及TNF家族受體(**圖16C**)的治療劑可與EV組合作為潛在組合療法。恩諾單抗維多汀處理後上調的受體酪胺酸激酶包括Csf1r、Pdgfrb、Tek/Tie2，及Flt3。恩諾單抗維多汀處理後，小鼠免疫基因或人類癌症基因之TNF受體家族成員上調。使用不成對t檢驗執行統計分析。p值；****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0232】 **圖17A及17B**描述RNA-seq基因轉錄本分析，其顯示相較於未處理或經非結合對照物處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中的抑制性免疫受體(**圖17A**)及代謝酶(**圖17B**)上調。

RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，用恩諾單抗維多汀處理後，來自總轉錄本的抑制性免疫受體基因(**圖17A**)及代謝酶基因(**圖17B**)上調。針對此等上調之抑制性免疫受體(**圖17A**)及代謝酶(**圖17B**)的治療劑可與EV組合作為潛在組合療法。使用不成對t檢驗執行統計分析。p值指標為****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05；ns，不顯著。

【0233】 **圖18**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之ER應激基因的變化。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，與針對內質網應激之GO正調控反應相關的基因(GO：1902237)在用抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理後上調。使用不成對t檢驗執行統計分析。P值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0234】 **圖19A**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之Rho GTP酶基因表現的變化。微管破裂可活化或抑制與支撐細胞結構之肌動蛋白細胞支架相關的基因。已知Rho GTP酶調控肌動蛋白細胞支架且在抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理的情況下，觀測到此等基因的變化。**圖19B**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之Rho GTP酶調控因子表現的變化。**圖19C**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之GTP酶相關激酶基因表現的變化。在**圖19A-19C**中，使用不成對t檢驗執行統計分析且P值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0235】 **圖20**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之GO自噬正調控因子基因(GO自噬正調控(GO：0010508)基因)的變化。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，與GO自噬正調控相關的基因(GO：0010508)在用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後上調。使用不成對t檢驗執行統計分析且p值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0236】 **圖21A**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之ER/粒線體ATP酶基因的變化。**圖21B**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之細胞死亡基因的變化。**圖21C**描繪相較於未處理的腫瘤，經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)或非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之腫瘤中之有絲分裂阻滯基因的變化。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，與GO有絲分裂細胞週期阻滯相關的基因(GO：0071850)在用恩諾單抗維多汀處理後上調。在**圖21A-21C**中，使用不成對t檢驗執行統計分析且p值指標為：****＜0.0001，***＜0.001；**＜0.01；*＜0.05。

【0237】 **圖22A**描繪未處理之腫瘤及經抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀或EV)處理之腫瘤中之人類基因表現的火山圖。**圖22B**描繪RNA-seq分析結果，從而對不處理、抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理及非結合ADC對照物(hIgG1-MMAE(4))處理之基因表現進行比較。上圖描繪736種與ER應激及微管形成有關的人類基因。下圖描繪539種與免疫細胞群及

發炎反應有關的小鼠基因。右側的著色條指示處理及變化。**圖22C**描繪相較於未處理，抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理後，人類總轉錄本變化的生物過程。

【0238】 在所有圖中，TPM表示每一百萬的總讀段數，如下文進一步描述。在所有圖式中，pg/ml表示皮克/毫升。在所有圖式中，如章節6.1 (實例1)中所述測定來自小鼠(免疫及微環境)及人類(癌細胞)的轉錄本。

【實施方式】

【0239】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2020年6月19日申請之美國臨時申請案第63/041,636號的優先權，該臨時申請案的揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0240】 在進一步描述本發明之前，應瞭解，本發明不限於本文所闡述之特定實施例，且亦應瞭解，本文所用之術語係僅出於描述特定實施例之目的且不希望具有限制性。

5.1 定義

【0241】 本文中所述或提及之技術及程序包括熟習此項技術者使用習知方法充分理解及/或通常採用之彼等技術及程序，諸如以下文獻中所述的廣泛利用方法：Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第3版, 2001)；Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel等人編, 2003)；Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An編, 2009)；Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar編, 2010)；及Antibody Engineering第1及2卷(Kontermann及Dübel

編, 第2版, 2010)。

【0242】 除非本文中另外規定，否則本說明書中所使用之技術及科學術語具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。出於解釋本說明書之目的，將應用以下術語說明且只要適當，則以單數形式使用之術語亦將包括複數形式且反之亦然。在所列術語之任何說明與以引用之方式併入本文中之任何文獻存在衝突之情況下，以下文闡述之術語說明為準。

【0243】 術語「抗體」、「免疫球蛋白」或「Ig」在本文中可互換地使用，且在最廣泛的意義上使用且特別涵蓋例如單株抗體(包括促效劑、拮抗劑、中和抗體、全長或完整單株抗體)、具有多抗原決定基或單抗原決定基特異性的抗體組合物、多株或單價抗體、多價抗體、由至少兩種完整抗體形成的多特異性抗體(例如雙特異性抗體，只要其展現所需生物活性)、單鏈抗體，及其片段，如下文所述。抗體可為人類、人類化、嵌合及/或親和力成熟抗體，以及來自其他物種(例如小鼠及兔等)的抗體。術語「抗體」意欲包括免疫球蛋白多肽類別內的B細胞多肽產物，其能夠結合至特定分子抗原且由兩對相同的多肽鏈構成，其中各對具有一條重鏈(約50-70 kDa)及一條輕鏈(約25 kDa)，各鏈之各胺基端部分包括約100至約130個或更多個胺基酸之可變區，且各鏈之各羧基端部分包括恆定區。參見例如Antibody Engineering (Borrebaeck編, 第2版, 1995)；及Kuby, Immunology (第3版, 1997)。在特定實施例中，特定分子抗原可以被本文所提供之抗體結合，包括多肽或抗原決定基。抗體亦包括(但不限於)合成抗體、重組產生的抗體、駱駝化抗體、胞內抗體、抗個體基因型(抗Id)抗體，及上述任一者之功能片段(例如抗原結合片段)，該等功能片段係指抗體重鏈或輕鏈多肽的一部分，該部分保持衍生該片段之抗體的一些或全部

結合活性。功能片段(例如抗原結合片段)之非限制性實例包括單鏈Fv (scFv)(例如包括單特異性、雙特異性等)、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、二硫鍵連接的Fv (dsFv)、Fd片段、Fv片段、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及小型抗體。特定言之，本文所提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如含有結合至抗原之抗原結合位點的抗原結合域或分子(例如抗體的一或多個CDR)。此類抗體片段可見於例如Harlow及Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers編, 1995); Huston等人, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun及Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 及Day, Advanced Immunochemistry (第2版 1990)。本文所提供之抗體可以屬於免疫球蛋白分子的任何類別(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)或任何子類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。抗體可為促效抗體或拮抗抗體。

【0244】 術語「單株抗體」係指自基本上均質的抗體群獲得的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體為相同的，除了可以少量存在的可能天然存在之突變外。單株抗體具有針對單一抗原位點的高度特異性。與可包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相比，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。

【0245】 「抗原」為可供抗體選擇性結合的結構。靶抗原可為多肽、碳水化合物、核酸、脂質、半抗原或其他天然存在的或合成的化合物。在一些實施例中，靶抗原為多肽。在某些實施例中，抗原與細胞相關，例如存在於細胞(例如癌細胞)上或中。

【0246】「完整」抗體為包含抗原結合位點以及CL及至少重鏈恆定區CH1、CH2及CH3的抗體。恆定區可包括人類恆定區或其胺基酸序列變異體。在某些實施例中，完整抗體具有一或多種效應功能。

【0247】術語「抗原結合片段」、「抗原結合域」、「抗原結合區」及類似術語係指抗體中包含與抗原相互作用之胺基酸殘基且賦予結合劑其針對抗原之特異性及親和力的部分(例如CDR)。如本文所用，「抗原結合片段」包括「抗體片段」，其包含完整抗體之一部分，諸如完整抗體之抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段；雙功能抗體及二-雙功能抗體(參見例如Holliger等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48；Lu等人, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72；Hudson等人, 2003, Nat. Med. 9:129-34；WO 93/11161；及美國專利第5,837,242號及第6,492,123號)；單鏈抗體分子(參見例如美國專利第4,946,778號；第5,260,203號；第5,482,858號；及第5,476,786號)；雙可變域抗體(參見例如美國專利第7,612,181號)；單可變域抗體(sdAb) (參見例如Woolven等人, 1999, Immunogenetics 50: 98-101；及Streltsov等人, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0248】術語「結合(binds)」或「結合(binding)」係指分子間的相互作用，包括例如形成複合物。相互作用可為例如非共價相互作用，包括氫鍵、離子鍵、疏水相互作用及/或凡得瓦爾相互作用(van der Waals interactions)。複合物亦可包括兩個或更多個分子的結合，其藉由共價或非共價鍵、相互作用或力結合在一起。抗體上之單個抗原結合位點與靶分子(諸如抗原)之單個抗原決定基之間的非共價相互作用力總和為抗體或功

能片段針對該抗原決定基之親和力。結合分子(例如抗體)對單價抗原之解離速率(k_{off})與締合速率(k_{on})的比率(k_{off}/k_{on})為解離常數K_D，該解離常數與親和力逆相關。K_D值愈低，則抗體親和力愈高。K_D值因抗體與抗原之不同複合物而變且視k_{on}與k_{off}而定。本文所提供之抗體的解離常數K_D可以使用本文所提供的任何方法或熟習此項技術者熟知的任何其他方法測定。一個結合位點處之親和力不能始終反映抗體與抗原之間的真實相互相用力。當含有多個重複抗原決定子之複合抗原(諸如多價抗原)與含有多個結合位點之抗體接觸時，抗體與抗原在一個位點處之相互相用將增加第二個位點處的反應機率。多價抗體與抗原之間的此類多重相互作用力稱為親合力。

【0249】 關於本文所述之抗體或抗原結合片段，諸如「結合至」、「特異性結合至」之術語及類似術語亦可在本文中互換地使用且係指特異性結合至抗原(諸如多肽)之抗原結合域的結合分子。結合至或特異性結合至抗原之抗體或抗原結合片段可具有與相關抗原的交叉反應性。在某些實施例中，結合至或特異性結合至抗原之抗體或抗原結合片段不具有與其他抗原的交叉反應性。結合至或特異性結合至抗原的抗體或抗原結合片段可藉由例如免疫分析、Octet®、Biacore®或熟習此項技術者已知之其他技術來鑑別。在一些實施例中，如使用諸如放射免疫分析(RIA)及酶聯免疫吸附分析(ELISA)之實驗技術測定，抗體或抗原結合片段當以比針對任何交叉反應性抗原更高的親和力結合至抗原時，其結合至或特異性結合至抗原。典型地，特異性或選擇性反應為背景信號或雜訊的至少兩倍且可超過背景的10倍。關於結合特異性的論述，參見例如Fundamental Immunology 332-36 (Paul編, 第2版, 1989)。在某些實施例中，抗體或抗

原結合片段與「非標靶」蛋白質結合之程度小於約結合分子或抗原結合域與其特定靶抗原之結合之10%，例如如藉由螢光活化細胞分選(FACS)分析或RIA所測定。諸如「特異性結合」、「特異性結合至」或「特異性針對」之術語意謂結合可量測地不同於非特異性相互作用。特異性結合可例如藉由與對照分子之結合對比、測定分子之結合來量測，對照分子通常為結構類似、不具有結合活性的分子。舉例而言，特異性結合可以依據與類似於標靶(例如過量的未標記標靶)之對照分子的競爭來測定。在此情況下，若過量的未標記標靶競爭性地抑制經標記之標靶結合至探針，則表示特異性結合。結合至抗原之抗體或抗原結合片段包括能夠以足夠親和力結合抗原以使得結合分子適用作例如靶向抗原之診斷劑的抗體或抗原結合片段。在某些實施例中，結合至抗原的抗體或抗原結合片段具有小於或等於1000 nM、800 nM、500 nM、250 nM、100 nM、50 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM或0.1 nM的解離常數(K_D)。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段結合至抗原之抗原決定基，該抗原決定基在來自不同物種之抗原間(例如在人類與食蟹獼猴物種之間)為保守的。

【0250】「結合親和力」通常指分子(例如結合蛋白，諸如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用力總和。除非另外指明，否則如本文所用，「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體與抗原)成員之間1:1相互作用的固有結合親和力。結合分子X對其結合搭配物Y之親和力通常可由解離常數(K_D)表示。可藉由此項技術中已知之常見方法(包括本文所述之方法)量測親和力。低親和力抗體一般緩慢結合抗原且傾向於容易解離，而高親和力抗體一般較快結合抗原且傾向於較長

時間保持結合狀態。此項技術中已知多種量測結合親和力的方法，其中任一者可用於本發明之目的。特定說明性實施例包括以下。在一個實施例中，「K_D」或「K_D值」可藉由此項技術中已知的分析量測，例如藉由結合分析量測。K_D可以利用RIA量測，例如使用所關注抗體之Fab形式及其抗原進行(Chen等人, 1999, J. Mol Biol 293:865-81)。K_D或K_D值亦可藉由使用生物層干涉測量術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)分析法，藉由Octet®，使用例如Octet®QK384系統，或藉由Biacore®，使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000量測。「締合速率(on-rate)」或「締合之速率(rate of association)」或「締合速率(association rate)」或「kon」亦可利用上述相同的生物層干涉量測術(BLI)或表面電漿子共振(SPR)技術測定，使用例如Octet®QK384、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系統。

【0251】 在某些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含「嵌合」序列，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中之對應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體以及此類抗體之片段中之對應序列一致或同源，只要其展現所需生物活性即可(參見美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55)。

【0252】 在某些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含作為嵌合抗體之非人類(例如鼠類)抗體「人類化」形式的一部分，該等嵌合抗體包括人類免疫球蛋白(例如受者抗體)，其中原生CDR殘基經來自非人類物種(諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)之包含所需特異性、親和力及

能力之相應CDR (例如供者抗體)的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之一或多個FR區殘基經相應的非人類殘基置換。另外，人類化抗體可以包含受者抗體或供者抗體中未發現之殘基。此等修飾係為了進一步改進抗體效能而達成。人類化抗體重鏈或輕鏈可以包含至少一或多個可變區中的基本上全部，其中全部或基本上全部的CDR對應於非人類免疫球蛋白之CDR且全部或基本上全部的FR為人類免疫球蛋白序列之FR。在某些實施例中，人類化抗體將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，典型地為人類免疫球蛋白之至少一部分。關於其他細節，參見Jones等人, 1986, Nature 321:522-25；Riechmann等人, 1988, Nature 332:323-29；Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96；Carter等人, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89；美國專利第6,800,738號；第6,719,971號；第6,639,055號；第6,407,213號；及第6,054,297號。

【0253】 在某些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含「完全人類抗體」或「人類抗體」之部分，其中該等術語在本文中可互換使用且係指包含人類可變區及例如人類恆定區之抗體。在特定實施例中，該術語係指包含人類來源之可變區及恆定區的抗體。在某些實施例中，「完全人類」抗體亦可涵蓋結合多肽且由核酸序列編碼的抗體，該等核酸序列為人類生殖系免疫球蛋白核酸序列之天然存在之體細胞變異體。術語「完全人類抗體」包括含有對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體，如Kabat等人所述(參見Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, 美國健康及人類服務部(U.S. Department of Health and Human Services), NIH公開號91-3242)。「人類抗體」為胺基酸序列對應於人類產生之抗體之胺基酸序列的抗體及/或已使用用於製

備人類抗體之任一種技術製備的抗體。人類抗體之此定義特別排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可以使用此項技術中已知的各種技術產生，包括噬菌體呈現庫(Hoogenboom及Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381；Marks等人, 1991, J. Mol. Biol. 222:581)及酵母呈現庫(Chao等人, 2006, Nature Protocols 1: 755-68)。亦可利用以下文獻中所述的方法於製備人類單株抗體：Cole等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985)；Boerner等人, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95；以及van Dijk及van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74。可藉由向轉殖基因動物投與抗原來製備人類抗體，該基因轉殖動物已經改造以響應於抗原攻擊而產生此類抗體，但其內源基因座已失能，例如小鼠(關於XENOMOUSE™技術，參見例如Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66；Brüggemann及Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58；以及美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞融合瘤技術產生的人類抗體，亦參見例如Li等人, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-62。

【0254】 在某些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含「重組人類抗體」之部分，其中該片語包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離的人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現的抗體；自重組組合性人類抗體庫分離的抗體；自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因及/或轉殖染色體動物(例如小鼠或乳牛)分離的抗體(參見例如Taylor, L. D.等人(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)，或藉由任何其他方式製備、表現、產生或分離的抗體，包括將人類免疫球蛋白基因序列拼接至其他DNA序列。此類重組人類抗體可具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列

之可變區及恆定區(參見Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版，美國健康及人類服務部，NIH公開號91-3242)。然而，在某些實施例中，對此類重組人類抗體進行活體外突變誘發(或，當使用人類Ig序列轉殖基因之動物時，為活體內體細胞突變誘發)，且因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列為雖然來源於人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列相關、但可以並非天然存在於活體內人類抗體生殖系譜系內的序列。

【0255】 在某些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含「單株抗體」之一部分，其中如本文所用，該術語係指自基本上均質抗體之群體獲得之抗體，例如除可能少量存在的可天然存在之突變以外，組成該群體之個別抗體為一致的，且各單株抗體典型地將識別抗原上之單一抗原決定基。在特定實施例中，如本文所用，「單株抗體」為由單一融合瘤或其他細胞產生之抗體。術語「單株」不限於用於製備抗體之任何特定方法。舉例而言，適用於本發明的單株抗體可以藉由首次由Kohler等人, 1975, Nature 256:495描述的融合瘤方法製備，或可以在細菌或真核動物或植物細胞中使用重組DNA方法製備(參見例如美國專利第4,816,567號)。「單株抗體」亦可使用例如Clackson等人, 1991, Nature 352:624-28及Marks等人, 1991, J. Mol. Biol., 222:581-97中所述之技術、自噬菌體抗體庫中分離。用於製備純系細胞株及由其表現之單株抗體的其他方法在此項技術中已熟知。參見例如Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel等人編, 第5版. 2002)。

【0256】 典型的4鏈抗體單元為雜四聚醣蛋白，其由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成。在IgG的情況下，4鏈單元通常為約150,000

道爾頓。各L鏈經一個共價二硫鍵連接至H鏈，而兩條H鏈彼此經一或多個二硫鍵連接，此視H鏈同型而定。各H鏈及L鏈亦具有有規律地間隔之鏈內二硫橋鍵。各H鏈在N端具有可變域(VH)，繼之為三個恆定域(CH)(對於α及γ鏈中之每一者而言)以及四個CH域(對於μ及ε同型而言)。各L鏈在N端具有可變域(VL)，繼之為位於其另一端的恆定域(CL)。將VL與VH對齊，且將CL與重鏈(CH1)之第一恆定域對齊。咸信特定胺基酸殘基形成輕鏈與重鏈可變域之間的界面。成對的VH與VL一起形成單一抗原結合位點。關於不同類別之抗體的結構及特性，參見例如Basic and Clinical Immunology 71 (Stites等人編, 第8版 1994)；及Immunobiology (Janeway等人編, 第5版 2001)。

【0257】 術語「Fab」或「Fab區」係指結合至抗原的抗體區域。習知IgG通常包含兩個Fab區域，各存在於Y形IgG結構之兩個臂之一上。各Fab區典型地由重鏈及輕鏈中之每一者之一個可變區及一個恆定區構成。更特定言之，Fab區中之重鏈可變區及恆定區為VH及CH1區，且Fab區中之輕鏈可變區及恆定區為VL及CL區。Fab區中之VH、CH1、VL及CL可根據本發明以不同方式排列以賦予抗原結合能力。舉例而言，VH及CH1區可位於一個多肽上，且VL及CL區可位於各別多肽上，類似於習知IgG之Fab區域。或者，VH、CH1、VL及CL區域皆可位於同一多肽上且以不同次序定向，如下文章節中更詳細地描述。

【0258】 術語「可變區」、「可變域」、「V區」或「V域」係指抗體之輕鏈或重鏈的一部分，其通常位於輕鏈或重鏈之胺基端且在重鏈中具有約120至130個胺基酸的長度且在輕鏈中具有約100至110個胺基酸的長度，且用於各種特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。重鏈可變區可稱

為「VH」。輕鏈可變區可稱為「VL」。術語「可變」係指可變區之某些區段的序列在抗體間廣為不同之事實。V區介導抗原結合且限定特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性不均勻分佈於可變區之110個胺基酸跨距內。實情為，V域由以下組成：約15-30個胺基酸之弱可變(例如相對恆定)片段(稱為構架區(FR))，該等片段被較短的較大可變性(例如極度可變性)區域(稱為「高變區」，各約9-12個胺基酸長)分隔。重鏈及輕鏈之可變區各自包含基本上採用β片組態之四個FR，該等FR由三個高變區連接，該等高變區形成連接β片結構之環且在一些情況下形成β片結構之一部分。各鏈中之高變區藉由FR與來自其他鏈之高變區緊密結合在一起，促進形成抗體之抗原結合位點形成(參見例如Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest (第5版, 1991))。恆定區不直接涉及抗體對抗原之結合，但展現多種效應功能，諸如使抗體參與抗體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。可變區的序列在不同抗體之間廣泛不同。在特定實施例中，可變區為人類可變區。

【0259】 術語「根據Kabat的可變區殘基編號」或「如Kabat中的胺基酸位置編號」及其變化形式，係指Kabat等人(同上)用於編譯抗體重鏈可變區或輕鏈可變區的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可以含有對應於可變域之FR或CDR之縮短或插入的較少或額外胺基酸。舉例而言，重鏈可變域可以包括位於殘基52之後的單一胺基酸插入(殘基52a，根據Kabat)及位於殘基82之後的三個插入殘基(例如殘基82a、82b及82c等，根據Kabat)。可藉由在抗體序列之同源區與「標準」Kabat編號序列比對來確定所指定抗體之殘基的Kabat編號。當提及可變域中之殘基(輕鏈之約殘基1-107及重鏈之殘基1-113)時，通常使用Kabat編號系統(例如

Kabat等人，同上)。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時，通常使用「EU編號系統」或「EU索引」(例如Kabat等人所報導的EU索引，同上)。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。已藉由例如AbM、Chothia、接觸、IMGT及AHon描述其他編號系統。

【0260】 術語「重鏈」當提及抗體使用時，係指約50-70 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約120至130或更多個胺基酸之可變區，且羧基端部分包括恆定區。基於重鏈恆定區之胺基酸序列，恆定區可為五種不同類型(例如同型)之一，稱為alpha (α)、delta (δ)、epsilon (ε)、gamma (γ)及mu (μ)。不同重鏈之尺寸不同：α、δ及γ含有約450個胺基酸，而μ及ε含有約550個胺基酸。此等不同類型的重鏈當與輕鏈組合時，產生五種熟知的抗體類別(例如同型)，分別為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，包括IgG的四種亞類，亦即IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。

【0261】 術語「輕鏈」當提及抗體使用時，係指約25 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約100至約110個或更多個胺基酸之可變區，且羧基端部分包括包括恆定區。輕鏈之大致長度為211至217個胺基酸。基於恆定域之胺基酸序列，存在兩種不同類型，稱為kappa (κ)或lambda (λ)。

【0262】 如本文所用，術語「高變區」、「HVR」、「互補決定區」及「CDR」可互換使用。「CDR」係指免疫球蛋白(Ig或抗體) VH β片狀構架之非構架區內的三個高變區(H1、H2或H3)之一，或抗體VL β片狀構架之非構架區內的三個高變區(L1、L2或L3)之一。因此，CDR為散置於構架區序列內之可變區序列。

【0263】 CDR區已為熟習此項技術者熟知且已藉由熟知編號系統

定義。舉例而言，Kabat互補決定區(CDR)係基於序列可變性且最常用(參見例如Kabat等人，同上)。Chothia實際上係指結構環之位置(參見例如Chothia及Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。利用Kabat編號公約編號時，Chothia CDR-H1環的末端在H32與H34之間變化，此視環的長度而定(此原因為Kabat編號方案將插入置於H35A及H35B；若既不存在35A、亦不存在35B，則環末端位於32；若僅存在35A，則環末端位於33；若35A與35B均存在，則環末端位於34)。AbM高變區代表Kabat CDR與Chothia結構環之間的平衡，且被Oxford Molecular的AbM抗體模型化軟體利用(參見例如Antibody Engineering第2卷(Kontermann及Dübel編, 第2版, 2010))。「接觸」高變區係基於可獲得的複雜晶體結構之分析。已開發及廣泛採用的另一種通用編號系統為ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc等人, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)。IMGT為專用於人類及其他脊椎動物之免疫球蛋白(IG)、T細胞受體(TCR)及主要組織相容複合體(MHC)的整合式資訊系統。本文中，依據胺基酸序列及輕鏈或重鏈內的位置提及CDR。由於免疫球蛋白可變域結構內之CDR的「位置」在物種之間為保守的且存在於稱為環的結構中，因此使用根據結構特徵比對可變域序列的編號系統容易鑑別出CDR及構架殘基。此資訊可用於將來自一個物種之免疫球蛋白之CDR殘基移植及置換至典型地來自人類抗體之受體構架中。Honegger及Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70已開發出另一種編號系統(AHon)。編號系統(包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統)之間的對應關係已為熟習此項技術者熟知(參見例如Kabat，同上；Chothia及Lesk，同上；Martin，同上；Lefranc等人，同上)。來自此等高變區或CDR中之每一者的殘基標示於下

表1中。

表1

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

【0264】 所指定CDR的邊界可根據用於鑑別的方案而變化。因此，除非另外說明，否則所指定抗體之術語「CDR」及「互補決定區」或其區域，諸如可變區，以及抗體之個別CDR (例如CDR-H1、CDR-H2)或其區域，應理解為涵蓋如依據任一上述已知方案定義之互補決定區。在一些情況下，說明用於鑑別一或多種特定CDR的方案，諸如藉由Kabat、Chothia或接觸方法所定義的CDR。在其他情況下，指定CDR的特定胺基酸序列。

【0265】 高變區可以包含如下「延長的高變區」：VL中的24-36或24-34 (L1)、46-56或50-56 (L2)，及89-97或89-96 (L3)；以及VH中的26-35或26-35A (H1)、50-65或49-65 (H2)及93-102、94-102或95-102 (H3)。

【0266】 術語「恆定區」或「恆定域」係指輕鏈及重鏈之羧基端部分，其不直接涉及抗體對抗原之結合，但展現多種效應功能，諸如與Fc受體之相互相用。該術語係指免疫球蛋白分子的一部分，該部分包含的胺基酸序列比免疫球蛋白之含有抗原結合位點的其他部分(可變區)更保守。恆定區可以含有重鏈之CH1、CH2及CH3區以及輕鏈之CL區。

【0267】 術語「構架」或「FR」殘基係指側接CDR之彼等可變區殘基。FR殘基存在於例如嵌合、人類化、人類、域抗體、雙功能抗體、線性抗體及雙特異性抗體中。FR殘基為除高變區殘基或CDR殘基之外的彼等可變域殘基。

【0268】 在本文中，術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區域，包括例如原生序列Fc區、重組型Fc區及變異型Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可能變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為位置Cys226之胺基酸殘基或Pro230至其羧基端的片段。可移除Fc區之C端離胺酸(殘基447，根據EU編號系統)，例如在抗體之製備或純化期間，或藉由以重組方式工程改造編碼抗體重鏈的核酸。因此，完整抗體之組合物可包含所有K447殘基均被移除之抗體群、K447殘基未移除之抗體群，以及包含具有及不具有K447殘基之抗體混合物的抗體群。「功能Fc片段」具有原生序列Fc區之「效應功能」。例示性「效應功能」包括C1q結合；CDC；Fc受體結合；ADCC；吞噬；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調等。此類效應功能通常需要將Fc區與結合區或結合域(例如抗體可變區或域)組合且可以使用熟習此項技術者已知之多種分析加以評估。「變異型Fc區」包含與原生序列Fc區之差異為至少一個胺基酸修飾(例如取代、添加或缺失)的胺基酸序列。在某些實施例中，變異型Fc區相較於原生序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區，在原生序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代，或約一個至約五個胺基酸取代。本文中，變異型Fc區與原生序列Fc區及/或親本多肽Fc區可以具有至少約80%同源性，或與其具有至少約90%同源性，例如與其具有至少約95%同源性。

【0269】 如本文所用，「抗原決定基」為此項技術中之術語且係指結合分子(例如抗體)可特異性結合至之抗原的局部區域。抗原決定基可為線性抗原決定基或可為構形、非線性或不連續之抗原決定基。舉例而言，在多肽抗原之情況下，抗原決定基可為多肽之連續胺基酸(「線性」抗原決定基)或抗原決定基可包含來自多肽之兩個或更多個非連續區域的胺基酸(「構形」、「非線性」或「不連續」抗原決定基)。熟習此項技術者應瞭解，一般而言，線性抗原決定基可以或可以不依賴於二級、三級或四級結構。舉例而言，在一些實施例中，結合分子結合至一組胺基酸，不論其是否摺疊成天然三維蛋白質結構。在其他實施例中，結合分子需要構成抗原決定基的胺基酸殘基展現特定構形(例如彎曲、扭轉、轉彎或摺疊)以便識別及結合抗原決定基。

【0270】 術語「多肽」及「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且指任何長度之胺基酸聚合物。聚合物可為線性或分支的，其可以包含經修飾之胺基酸，且其可以間雜有非胺基酸。該等術語亦涵蓋已經天然修飾或藉由干預修飾之胺基酸聚合物；例如二硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化，或任何其他操縱或修飾。定義內亦包括例如含有胺基酸之一或多種類似物(包括(但不限於)非天然胺基酸)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。應瞭解，由於本發明之多肽可基於抗體或免疫球蛋白超家族之其他成員，因此在某些實施例中，「多肽」可作為單鏈或作為兩條或更多條結合的鏈存在。

【0271】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」意謂聯邦或州政府之管制機構批准或列於美國藥典(U.S. Pharmacopia)、歐洲藥典(European Pharmacopia)或其他公認藥典中用於動物，尤其人類。

【0272】「賦形劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑包括例如囊封材料或添加劑，諸如吸收加速劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、包衣劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、甜味劑、增溶劑、潤濕劑及其混合物。術語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑(例如弗氏佐劑(Freunds' adjuvant)(完全或不完全)或媒劑。

【0273】在一個實施例中，就以下而言，各組分為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱。參見例如Lippincott Williams及Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版; Rowe等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑在所用劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒。在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑為水性pH緩衝溶液。

【0274】縮寫「MMAE」係指單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E)。

【0275】除非另外指出，否則術語「烷基」係指包含約1至約20個碳原子(及其中範圍及特定碳原子數目之所有組合及子組合)之飽和直鏈或

分支鏈烴，較佳為約1至約8個碳原子。烷基實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。烷基，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經一或多個基團取代，較佳1至3個基團(及選自鹵素的任何其他取代基)，包括(但不限於)-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH_2、-C(O)NHR'、-C(O)$N(R')_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-$S(O)_2$R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-$N(R')_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基，且其中該-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基及-C_2-C_8炔基可視情況進一步經一或多個包括(但不限於)以下的基團取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH_2、-C(O)NHR"、-C(O)$N(R")_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-SO_3R"、-$S(O)_2$R"、-S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-$N(R")_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基，或-芳基。

【0276】 除非另外指出，否則術語「烯基」及「炔基」係指包含約2至約20個碳原子(及範圍的所有組合及子組合以及其中特定數目個碳原子)之直鏈及分支鏈碳鏈，較佳為約2至約8個碳原子。烯基鏈在該鏈中具

有至少一個雙鍵且炔基鏈在該鏈條中具有至少一個參鍵。烯基之實例包括(但不限於)伸乙基或乙烯基、烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-異丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基及-2,3-二甲基-2-丁烯基。炔基之實例包括(但不限於)炔系基團(acetylenic)、炔丙基、乙炔基、丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基及-3-甲基-1-丁炔基。烯基及炔基，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經一或多個基團取代，較佳經1至3個基團(及選自鹵素的任何其他取代基)取代，包括(但不限於)-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH_2、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')$_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-N(R')$_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基，且其中該-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基及-C_2-C_8炔基可視情況進一步經一或多個包括(但不限於)以下的取代基取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯　基)、-O-(C_2C_8炔　基)、-芳　基　、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH_2、-C(O)NHR"、-C(O)N(R")$_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-SO_3R"、-S(O)$_2$R"、-S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-N(R")$_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基，或-芳基。

【0277】 除非另外指出，否則術語「伸烷基」係指包含約1至約20個碳原子(以及範圍的所有組合及子組合及其中特定數目個碳原子)的飽和分支鏈或直鏈烴基，較佳為約1至約8個碳原子，且其具有藉由自親體烷烴

之同一個或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生的兩個單價基團中心。典型的伸烷基包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、伸壬基、伸癸基、1,4-伸環己基以及類似物。伸烷基，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經一或多個基團取代，較佳經1至3個基團(及選自鹵素的任何其他取代基)取代，包括(但不限於)-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH_2、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')$_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-N(R')$_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基且其中該-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基及-C_2-C_8炔基可進一步視情況經一或多個包括(但不限於)以下之取代基取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH_2、-C(O)NHR"、-C(O)N(R")$_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-SO_3R"、-S(O)$_2$R"、-S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-N(R")$_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基，或-芳基。

【0278】 除非另外指出，否則術語「伸烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵之視情況經取代之伸烷基。例示性伸烯基包括例如伸乙烯基(-CH=CH-)及伸丙烯基(-CH=CHCH$_2$-)。

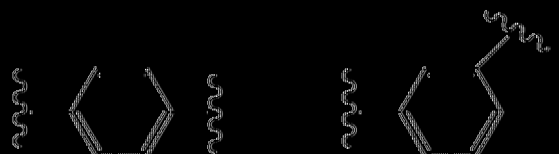
【0279】 除非另外指出，否則術語「伸炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵之視情況經取代之伸烷基。例示性伸炔基包括例如乙炔(-C≡C-)、炔丙基(-CH$_2$C≡C-)及4-戊炔基(-CH$_2$CH$_2$CH$_2$C≡CH-)。

【0280】 除非另外指出，否則術語「芳基」係指藉由自親體芳環系統之單個碳原子移除一個氫原子而衍生的具有6-20個碳原子(及範圍的所有組合及子組合以及其中特定數目個碳原子)的單價芳族烴基。一些芳基係以如「Ar」之例示性結構表示。典型的芳基包括(但不限於)衍生自苯、經取代之苯、苯基、萘、蒽、聯苯及類似物之基團。

【0281】 芳基，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經一或多個(較佳1至5個)或甚至1至2個包括(但不限於)以下的基團取代：-鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-$C(O)NH_2$、-C(O)NHR'、-$C(O)N(R')_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-$S(O)_2R'$、-S(O)R'、-OH、-NO_2、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-$N(R')_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基且其中該-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)及-芳基可進一步視情況經一或多個包括(但不限於)以下之取代基取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-$C(O)NH_2$、-C(O)NHR"、-$C(O)N(R")_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-$SO_3R"$、-$S(O)_2R"$、-S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-$N(R")_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基，或-芳基。

【0282】 除非另外指出，否則術語「伸芳基」係指視情況經取代之二價芳基(亦即，藉由自親體芳環系統之同一或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生)且可處於鄰位、間位或對位組態，如以下結構中所示，其

甲苯基作為例示性芳基。



典型的「(C1-C8伸烷基)芳基」、「(C2-C8伸烯基)芳基」及「(C2-C8伸炔基)芳基」包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙-1-基、2-苯基伸乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基伸乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及其類似者。

〔0283〕除非另外指出，否則術語「雜環」係指具有3至14個環原子(亦稱為環成員)之單環、雙環或多環環系統，其中至少一個環中之至少一個環原子係選自N、O、P或S之雜原子(以及範圍的所有組合及子組合以及其中特定數目個碳原子及雜原子)。雜環可具有1至4個獨立地選自N、O、P或S之環雜原子。雜環中之一或多個N、C或S原子可經氧化。單環雜環較佳具有3至7個環成員(例如2至6個碳原子及1至3個獨立地選自N、O、P或S之雜原子)，且雙環雜環較佳具有5至10個環成員(例如4至9個碳原子及1至3個獨立地選自N、O、P或S之雜原子)。包括雜原子之環可為芳族環或非芳族環。除非另外指出，否則雜環在任何雜原子或碳原子處與其側基連接，從而產生穩定結構。雜環描述於Paquette, Leo A.,「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968)，特定言之，第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，特定言之，第13、14、16、19及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* 82:5566 (1960)中。「雜環」基團之實例包括例如(不限於)吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡

咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫雜萘基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、雙四氫呋喃基、四氫哌喃基、雙四氫哌喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、吖辛因基、三吩基、6H-1,2,5-噻二吩基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、噻吩基、噻嗯基、哌喃基、異苯并呋喃基、吭烯基、二苯并哌喃基、啡噁噻基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡吩基、嗒吩基、吲哚吩基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹吩基、呫吩基、嗪啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、喋啶基、4H-咔唑基、咔唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、嘧啶基、啡啉基、啡吩基、啡噻吩基、呋呫基、啡噁吩基、異吭烷基、吭烷基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌吩基、吲哚啉基、異吲哚啉基、哂啶基、嗎啉基、噁唑啶基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基及靛紅醯基。較佳的「雜環」基團包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并吡唑基、香豆素基、異喹啉基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡吩基、嗒吩基、異噻唑基、異噁唑基及四唑基。雜環基團，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經一或多個基團取代，較佳經1至2個基團取代，包括(但不限於)-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH_2、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')$_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)R'、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-N(R')$_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基且

其中該-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基及-芳基可進一步視情況經一或多個包括(但不限於)以下之取代基取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH_2、-C(O)NHR"、-C(O)N(R")$_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-SO_3R"、-S(O)$_2$R"、-S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-N(R")$_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或芳基。

【0284】 作為實例而非限制，碳鍵結之雜環可在以下位置處鍵結：吡啶之位置2、3、4、5或6處；嗒咔之位置3、4、5或6處；嘧啶之位置2、4、5或6處；吡咔之位置2、3、5或6處；呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置2、3、4或5處；噁唑、咪唑或噻唑之位置2、4或5處；異噁唑、吡唑或異噻唑之位置3、4或5處；氮雜環丙烷之位置2或3處；氮雜環丁烷之位置2、3或4處；喹啉之位置2、3、4、5、6、7或8處；或異喹啉之位置1、3、4、5、6、7或8處。仍更典型地，碳鍵結之雜環包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒咔基、4-嗒咔基、5-嗒咔基、6-嗒咔基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡咔基、3-吡咔基、5-吡咔基、6-吡咔基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

【0285】 作為實例而非限制，氮鍵結之雜環可在以下位置處鍵結：氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌咔、吲哚、吲哚啉或1H-吲唑之位置1處；異吲哚或異吲哚啉之位

置2處；嗎啉之位置4處；及咔唑或β-咔啉之位置9處。仍更典型地，氮鍵結之雜環包括1-氮雜環丙烷基、1-氮雜環丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基。

【0286】 除非另外指出，否則術語「碳環」係指具有3至14個環原子(及範圍的所有組合及子組合以及其中特定數目個碳原子)之飽和或不飽和非芳族單環、雙環或多環環系統，其中所有環原子均為碳原子。單環碳環較佳具有3至6個環原子，仍更佳5或6個環原子。雙環碳環較佳具有7至12個環原子，例如配置成雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統；或9或10個環原子，配置成雙環[5,6]或[6,6]系統。術語「碳環」包括例如與芳環稠合之單環碳環(例如與苯環稠合之單環碳環)。碳環較佳具有3至8個碳環原子。碳環基團，不論單獨或作為另一基團之部分，可視情況經例如一或多個基團取代，較佳經1或2個基團(及選自鹵素的任何其他取代基)取代，包括(但不限於) -鹵素、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH_2、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')$_2$、-NHC(O)R'、-SR'、-SO_3R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)R'、-OH、=O、-N_3、-NH_2、-NH(R')、-N(R')$_2$及-CN，其中各R'獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基或-芳基,且其中該-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)及-芳基可進一步視情況經一或多個包括(但不限於)以下之取代基取代：-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基、-鹵素、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_2-C_8烯基)、-O-(C_2-C_8炔基)、-芳基、-C(O)R"、-OC(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH_2、-C(O)NHR"、-C(O)N(R")$_2$、-NHC(O)R"、-SR"、-SO_3R"、-S(O)$_2$R"、-

S(O)R"、-OH、-N_3、-NH_2、-NH(R")、-$N(R")_2$及-CN，其中各R"獨立地選自-H、-C_1-C_8烷基、-C_2-C_8烯基、-C_2-C_8炔基，或-芳基。

【0287】 單環碳環取代基之實例包括-環丙基、-環丁基、-環戊基、-1-環戊-1-烯基、-1-環戊-2-烯基、-1-環戊-3-烯基、環己基、-1-環己-1-烯基、-1-環己-2-烯基、-1-環己-3-烯基、-環庚基、-環辛基、-1,3-環己二烯基、-1,4-環己二烯基、-1,3-環庚二烯基、-1,3,5-環庚三烯基及-環辛二烯基。

【0288】 「碳環」(無論單獨或作為另一基團之一部分使用)係指視情況經取代之如上文所定義的二價碳環基(亦即，藉由自親本碳環系統之同一個或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生)。

【0289】 除非上下文另外指示，否則連字符(-)表示與連至側接分子之連接點。因此，術語「-(C_1-C_8伸烷基)芳基」或「-C_1-C_8伸烷基(芳基)」係指如本文所定義之C_1-C_8伸烷基，其中該伸烷基在該伸烷基之任一碳原子處與側接分子連接，且與伸烷基之碳原子鍵結之氫原子之一經如本文所定義之芳基置換。

【0290】 當一特定基團「經取代」時，該基團可具有一或多個取代基，較佳一至五個取代基，更佳一至三個取代基，最佳一至兩個取代基，該等取代基獨立地選自取代基之清單。然而，基團通常可具有任何數目個選自鹵素之取代基。如此指示經取代之基團。希望分子中之特定位置處之任何取代基或變數之定義獨立於其在該分子其他位置處之定義。應理解，一般熟習此項技術者可選擇本發明化合物之取代基及取代模式以提供化學穩定且可容易藉由此項技術中已知之技術以及本文所闡述之彼等方法合成的化合物。

【0291】如本文所用之保護基係指選擇性阻斷(暫時或永久地)多官能化合物中之一個反應位點之基團。適用於本發明之羥基保護基為醫藥學上可接受的，且在投與個體之後，可或可不必自親本化合物分裂，以便使化合物具有活性。分裂係經由體內之正常代謝過程進行。羥基保護基為此項技術中熟知的，參見T. W. Greene及P. G. M. Wuts的Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & sons第3版) (其以全文引用之方式併入本文中，用於所有目的)，且包括例如醚(例如烷基醚；及矽烷基醚，包括例如二烷基矽烷基醚、三烷基矽烷基醚、二烷基烷氧基矽烷基醚)、酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、磺酸酯及磷酸酯保護基。羥基保護基之實例包括(但不限於)甲基醚；甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基醚、苯甲氧基甲基醚、對甲氧基苯甲氧基甲基醚、對硝基苯甲氧基甲基醚、鄰硝基苯甲氧基甲基醚、(4-甲氧基苯氧基)甲基醚、鄰甲氧基苯酚甲基醚、三級丁氧基甲基醚、4-戊烯氧基甲基醚、矽烷氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、2,2,2-三氯乙氧基甲基醚、雙(2-氯乙氧基)甲基醚、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基醚、甲氧基甲基醚、四氫哌喃基醚、1-甲氧基環己基醚、4-甲氧基四氫硫哌喃基醚、4-甲氧基四氫硫哌喃基醚S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基醚、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氫呋喃基醚、四氫硫呋喃基醚；經取代之乙基醚(諸如1-乙氧基乙基醚、1-(2-氯乙氧基)乙基醚、1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]乙基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、1-甲基-1-苯甲氧基乙基醚、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基醚、1-甲基-1-苯氧基乙基醚)、2-三甲基矽烷基醚、三級丁基醚、烯丙基醚、炔丙基醚、對氯苯基醚、對甲氧苯基醚、苯甲基醚、對甲氧基苯甲基醚、3,4-二甲氧基苯

甲基醚、三甲基矽烷基醚、三乙基矽烷基醚、三丙基矽烷基醚、二甲基異丙基矽烷基醚、二乙基異丙基矽烷基醚、二甲基己基矽烷基醚、三級丁基二甲基矽烷基醚、二苯基甲基矽烷基醚、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸鹽、三氯乙酸酯、三氟乙酸鹽、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯基乙酸酯、苯甲酸酯、碳酸烷酯甲酯、碳酸烷酯9-芴甲酯、碳酸烷酯乙酯、碳酸烷酯2,2,2,-三氯乙酯、碳酸1,1,-二甲基-2,2,2-三氯乙酯、烷基磺酸酯、甲烷磺酸酯、苯甲基磺酸酯、甲苯磺酸酯、亞甲基縮醛、亞乙基縮醛及三級丁基亞甲基縮酮。較佳的保護基由下式表示：-R^a、-$Si(R^a)(R^a)(R^a)$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NH(R^a)$、-$S(O)_2R^a$、-$S(O)_2OH$、$P(O)(OH)_2$及-$P(O)(OH)OR^a$，其中R^a為C_1-C_{20}烷基、C_2-C_{20}烯基、C_2-C_{20}炔基、-C_1-C_{20}伸烷基(碳環)、-C_2-C_{20}伸烯基(碳環)、-C_2-C_{20}伸炔基(碳環)、-C_6-C_{10}芳基、-C_1-C_{20}伸烷基(芳基)、-C_2-C_{20}伸烯基(芳基)、-C_2-C_{20}伸炔基(芳基)、-C_1-C_{20}伸烷基(雜環)、-C_2-C_{20}伸烯基(雜環)或-C_2-C_{20}伸炔基(雜環)，其中該烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、芳基、碳環及雜環基團(無論單獨或作為另一基團之一部分)視情況經取代。

【0292】術語「化學治療劑」係指有效抑制腫瘤生長之所有化合物。化學治療劑之非限制性實例包括：烷基化劑，例如氮芥、伸乙亞胺化合物及磺酸烷基酯；抗代謝物，例如葉酸、嘌呤或嘧啶拮抗劑；有絲分裂抑制劑，例如抗微管蛋白劑，諸如長春花生物鹼、奧瑞他汀(auristatin)及鬼臼毒素(podophyllotoxin)之衍生物；細胞毒性抗生素；損傷或干擾DNA表現或複製之化合物，例如DNA小溝結合劑；及生長因子受體拮抗劑。另外，化學治療劑包括細胞毒性劑(如本文所定義)、抗體、生物分子

及小分子。

【0293】 術語「化合物」係指且涵蓋化合物本身以及無論是否明確地陳述且除非上下文明確指出排除以下：該化合物之非晶形及結晶型，包括多晶型，其中此等形式可為混合物之一部分或可為分離的；該化合物之游離酸及游離鹼形式，其典型地為本文所提供之結構中顯示的形式；該化合物之異構體，該等異構體係指光學異構體及互變異構體，其中光學異構體包括對映異構體及非對映異構體、對掌性異構體及非對掌性異構體，且該等光學異構體包括分離之光學異構體以及光學異構體混合物，包括外消旋及非外消旋混合物；其中異構體可為分離之形式或為與一或多種其他異構體之混合物；該化合物之同位素，包括含氘及含氚之化合物，且包括含有放射性同位素之化合物，該等放射性同位素包括治療有效及診斷有效之放射性同位素；該化合物之多聚形式，包括二聚體、三聚體等形式；該化合物之鹽，較佳為醫藥學上可接受之鹽，包括酸加成鹽及鹼加成鹽，包括具有有機平衡離子及無機平衡離子之鹽，且包括兩性離子形式，其中若化合物與兩個或更多個平衡離子相連，則該兩個或更多個平衡離子可相同或不同；以及該化合物之溶劑合物，包括半溶劑合物、單溶劑合物、二溶劑合物等，包括有機溶劑合物及無機溶劑合物，該等無機溶劑合物包括水合物；其中若化合物與兩個或更多個溶劑分子相連，則該兩個或更多個溶劑分子可相同或不同。在一些實例中，本文提到本發明之化合物將包括明確提到的以上形式之一，例如鹽及/或溶劑合物；然而，此提及僅出於強調目的，且不應解釋為排除上文鑑別之上述其他形式。

【0294】 如本文所用，術語「保守取代」係指胺基酸之取代係熟習此項技術者已知的且通常可進行而不會改變所得分子之生物活性。熟習此

項技術者認識到，一般而言，多肽之非必需區域中之單胺基酸取代基本上不改變生物活性(參見例如Watson等人, MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 第224頁(第4版, 1987))。此類例示性取代較佳根據表2及表3中所示之彼等取代達成。舉例而言，此類變化包括異白胺酸(I)、纈胺酸(V)及白胺酸(L)中之任一個取代此等疏水性胺基酸中之任何其他胺基酸；天冬胺酸(D)取代麩胺酸(E)且反之亦然；麩醯胺酸(Q)取代天冬醯胺(N)且反之亦然；及絲胺酸(S)取代蘇胺酸(T)且反之亦然。視特定胺基酸之環境及其在蛋白質三維結構中之作用而定，其他取代亦可視為保守的。舉例而言，甘胺酸(G)與丙胺酸(A)時常為可互換的，且丙胺酸(A)與纈胺酸(V)亦可為可互換的。相對呈疏水性之甲硫胺酸(M)時常可與白胺酸及異白胺酸互換，且有時可與纈胺酸互換。離胺酸(K)與精胺酸(R)在胺基酸殘基之顯著特徵為其電荷之位置中時常為可互換的且該兩個胺基酸殘基之pK差異不顯著。在特定環境中，仍有其他變化可視為「保守的」(參見例如本文中之表3；「Biochemistry」 第2版之第13-15頁, Lubert Stryer編(Stanford University)；Henikoff等人, PNAS 1992 第89卷 10915-10919；Lei等 人, J Biol Chem 1995年5月19日; 270(20):11882-11886)。其他取代亦可容許且可憑經驗或根據已知之保守取代確定。

表2：胺基酸縮寫

單字母	三字母	全名
F	Phe	苯丙胺酸
L	Leu	白胺酸
S	Ser	絲胺酸
Y	Tyr	酪胺酸
C	Cys	半胱胺酸
W	Trp	色胺酸
P	Pro	脯胺酸
H	His	組胺酸
Q	Gln	麩醯胺酸
R	Arg	精胺酸
I	Ile	異白胺酸
M	Met	甲硫胺酸
T	Thr	蘇胺酸
N	Asn	天冬醯胺
K	Lys	離胺酸
V	Val	纈胺酸
A	Ala	丙胺酸
D	Asp	天冬胺酸
E	Glu	麩胺酸
G	Gly	甘胺酸

表3：胺基酸取代或相似性矩陣

改編自GCG軟體9.0 BLOSUM62胺基酸取代矩陣(區塊取代矩陣) 值愈高，則在相關天然蛋白質中發現取代之可能性愈大。

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

〔0295〕 術語「同源性」或「同源」意指兩種紫杉烷酸之間或兩種多肽之間的序列相似性。相似性可藉由對出於比較目的而對準之每個序列中的位置進行比較來確定。若兩種多肽序列之給定位置不一致，則該位置之相似性或保守性可藉由評估該位置之胺基酸的相似性(例如根據表3)來確定。序列之間之相似程度隨該等序列共有之匹配或同源位置的數目而變化。比對兩種序列以確定其序列相似性百分比可使用此項技術中已知之軟體程式進行，諸如Ausubel等人, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD(1999)中描述之軟體程式。較佳地，使用預設參數進行比對，其實例闡述如下。此項技術中熟知之可使用的一種比對程式係設定預設參數之BLAST。特定言之，程式為BLASTN及

BLASTP，使用以下預設參數：遺傳密碼=標準；過濾器=無；股=兩條；截止值=60；期望值=10；矩陣=BLOSUM62；描述=50個序列；分選方式=高分；資料庫=非冗餘，GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS轉換 + Swissprotein + SPupdate + PIR。此等程式之詳情可見於國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)。

【0296】 給定胺基酸序列或核酸序列之術語「同源物」意指「同源物」之相應序列與給定胺基酸序列或核酸序列具有實質上的一致性或同源性。

【0297】 確定兩種序列(例如胺基酸序列或核酸序列)之間的一致性百分比可以使用數學算法來完成。用於比較兩種序列之數學算法的較佳非限制性實例為Karlin及Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268之算法，如Karlin及Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877中所修改。將此類算法併入Altschul等人, 1990, J. Mol. Biol. 215:403之NBLAST及XBLAST程式中。可利用NBLAST核苷酸程式參數集(例如對於分數=100而言，字長=12)進行BLAST核苷酸搜尋，以獲得與本文所述之核酸分子同源的核苷酸序列。可利用XBLAST程式參數集(例如對分數50而言，字長=3)進行BLAST蛋白質搜尋，以獲得與本文所述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為使空位比對達成比較目的，可如Altschul等人, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402中所述使用空位BLAST。或者，可以利用PSI BLAST進行迭代搜尋，從而偵測分子間之遠緣關係(同上)。當利用BLAST、空位BLAST及PSI Blast程式時，可使用相應程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數(參見例如國家生物技術資訊中心(NCBI)全球資訊網ncbi.nlm.nih.gov)。用於比較序列

之數學算法的另一個較佳非限制實例為Myers及Miller, 1988, CABIOS 4:11 17之算法。此類算法併入ALIGN程式(2.0版)中，該ALIGN程式為GCG序列比對套裝軟體之一部分。當利用ALIGN程式來比較胺基酸序列時，可使用PAM120權重殘基表、空位長度罰分12及空位罰分4。

【0298】 兩個序列之間的一致性百分比可在允許或不允許有空位的情況下，使用與上文所述類似的技術來測定。在計算一致性百分比時，典型地僅對精確匹配進行計數。

【0299】 術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞表現活性、細胞功能及/或引起細胞破壞之物質。該術語意欲包括放射性同位素、化學治療劑及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。細胞毒性劑之實例包括(但不限於)奧瑞他汀(例如奧瑞斯他汀E、奧瑞他汀F、MMAE及MMAF)、金黴素(auromycins)、類美登素(maytansinoids)、蓖麻毒素(ricin)、蓖麻毒素A鏈、康普瑞汀(combrestatin)、倍癌黴素(duocarmycins)、海兔毒素(dolastatins)、阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、紫杉醇(taxols)、順鉑(cisplatin)、cc1065、溴化乙錠(ethidium bromide)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、放線菌素(actinomycin)、白喉毒素(diphtheria toxin)、綠膿桿菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、α-帚麴黴素(alpha-sarcin)、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(retstrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)、麻瘋樹逆境

蛋白(curicin)、巴豆毒素(crotin)、卡奇黴素(calicheamicin)、肥皂草抑制劑，及糖皮質激素及其他化學治療劑，以及放射性同位素，諸如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}或^{213}、P^{32}及Lu放射性同位素，包括Lu^{177}。抗體亦可與能夠將前藥轉化成其活性形式的抗癌前藥活化酶結合。

【0300】 如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所提供之結合分子(例如抗體)或醫藥組合物之足以產生所需結果的量。

【0301】 術語「個體」與「患者」可互換使用。如本文所用，在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如非靈長類動物(例如乳牛、豬、馬、貓、犬、大鼠等)或靈長類動物(例如猴及人類)。在特定實施例中，個體為人類。在一個實施例中，個體為哺乳動物，例如診斷患有病狀或病症的人類。在另一實施例中，個體為哺乳動物，例如處於產生病狀或病症之風險中的人類。

【0302】 「投與」或「投藥」係指將如存在於體外之物質注射或以其他方式物理性地遞送至患者之動作，諸如黏膜、皮內、靜脈內、肌肉內、皮下遞送，及/或本文所述或此項技術中已知的任何其他物理學遞送方法。

【0303】 如本文所用，術語「治療(treat/treatment/treating)」係指疾病或病狀之惡化、嚴重度及/或持續時間因投與一或多種療法而減少或改善。治療可如下確定：評估與潛在病症相關之一或多種症狀是否已減少、緩解及/或緩和，從而觀測到患者之改善，儘管患者可能仍罹患該潛在病症。術語「治療」包括管控與改善疾病。術語「管控(manage/managing/management)」係指個體自療法獲得之有利作用，其

未必引起疾病治癒。

【0304】 術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指減少疾病、病症、病狀或相關症狀(或癌症)發作(或復發)的可能性。

【0305】 術語「癌症」或「癌細胞」在本文中用於表示發現贅瘤之組織或細胞，其具有將其與正常組織或組織細胞區分開的特徵。此類特徵包括(但不限於)：退行發育程度、形狀之不規則性、細胞輪廓不清晰、細胞核尺寸、細胞核或細胞質結構的變化、其他表型變化、指示癌性或癌前狀態之細胞蛋白質的存在、有絲分裂數目增加，及能夠轉移。關於「癌症」一詞包括癌瘤、肉瘤、腫瘤、上皮瘤、白血病、淋巴瘤、息肉及硬癌、轉型、贅瘤及其類似者。

【0306】 如本文所用，「局部晚期」癌症係指已自其開始處擴散至附近組織或淋巴結的癌症。

【0307】 如本文所用，「轉移」癌症係指已自其開始處擴散至身體之不同部分的癌症。

【0308】 術語「約」或「大約」意謂在指定值或範圍的20%以內、15%以內、10%以內、9%以內、8%以內、7%以內、6%以內、5%以內、4%以內、3%以內、2%以內、1%或更小值以內。

【0309】 除非上下文另有明確規定，否則如本發明及申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數形式。

【0310】 應瞭解，每當在本文中用術語「包含」描述實施例時，亦提供用術語「由……組成」及/或「基本上由……組成」描述之另外類似的實施例。亦應瞭解，每當在本文中用片語「基本上由……組成」描述實施例時，亦提供用術語「由……組成」描述之另外類似的實施例。

【0311】 如本文中在諸如「A及/或B」之片語中所使用的術語「及/或」意欲包括A與B；A或B；A (單獨)；及B (單獨)。同樣，諸如「A、B及/或C」之片語中所用之術語「及/或」意欲涵蓋以下實施例中之每一者 ：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

【0312】 術語「變異體」係指相對於所述類型或標準展現變化的分子，諸如在特定描述之蛋白質(例如圖1所示之191P4D12蛋白質)之對應位置中具有一或多個不同胺基酸殘基的蛋白質。類似物為變異蛋白質之一個實例。剪接同功異型物及單一核苷酸多態現象(SNP)係變異體之其他實例。

【0313】 本發明之「191P4D12蛋白質」及/或「191P4D12相關蛋白質」包括本文中特別標識之彼等蛋白質(參見圖1)，以及遵循本文中概述或此項技術中容易得到的方法、無需過度實驗便可分離/產生及表徵的對偶基因變異體、保守取代變異體、類似物及同源物。將不同191P4D12蛋白質或其片段之各部分組合的融合蛋白以及191P4D12蛋白質與異源多肽之融合蛋白亦包括在內。此類191P4D12蛋白統稱為191P4D12相關蛋白質、本發明之蛋白質或191P4D12。術語「191P4D12相關蛋白質」係指具有4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25個或超過25個胺基酸；或至少30、35、40、45、50、55、60、65、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、330、335、339個或更多個胺基酸的多肽片段或191P4D12蛋白質序列。

【0314】 如本文所用，術語「ADC標記物基因」係指ADC第I組標記物基因與ADC第II組標記物基因，其各自如本文所定義。

【0315】 如本文所用，術語「ADC第I組標記物基因」係指以下基因群組的任何集合或子集：MHC標籤基因、TLR家族基因、介白素受體家族基因、免疫檢查點受體基因、受體酪胺酸激酶基因、IFN受體家族基因、TNF家族受體基因、抑制性免疫受體基因，及/或代謝酶基因，其各自如本文所定義，以及其任何組合或排列。

【0316】 如本文所用，術語「主要組織相容複合物(MHC)標籤基因」(「MHC標籤基因」)意指具有以下兩種屬性的基因：**(1)**其表現位準與細胞表面上的MHC蛋白質水準正相關或負相關；以及**(2)**(a)其表現產物為MHC組分或(b)其或其表現產物調控MHC之任一種組分的表現量。MHC標籤基因包括如本文所述的「MHC類別基因」及「MHC調控因子基因」。

【0317】 如本文所用，術語「MHC類別基因」意指其表現產物為MHC組分的基因。MHC類別基因包括表現產物為I類MHC組分的「I類MHC基因」，及表現產物為II類MHC組分的「II類MHC基因」。MHC類別基因亦包括表現產物為III類MHC成員的「III類MHC基因」。I類MHC、II類MHC及III類MHC已受到集中研究且各自的組分已熟知。MHC類別基因之實例包括以下文獻中所述的I類MHC、II類MHC及III類MHC：Wieczorek M等人, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L等人, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010年3月); Neefjes J等人, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K等人, *Trends Immunol.* 2016年11月; 37(11): 724-737; Carlini F等人, *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163570;

Takashi Shiina等人, *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G等人, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012); Gruen, JR等人, *Frontiers in Bioscience*. 6 (3): D960-172; 及C Yung Yu等人, *Immunol Today*. 2000年7月;21(7):320-8，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【0318】「I類MHC」為包括肽結合(或肽呈遞)亞單元的抗原或肽呈遞蛋白質複合物，該等亞單元結合至用於抗原呈遞的胺基酸序列；及有助於抗原處理或肽呈遞的分子(諸如抗原處理相關轉運子(TAP)及TAP相關糖蛋白(tapasin))。I類MHC的肽結合亞單元包括兩條鏈：單一α-重鏈(HC或α鏈)及支撐肽結合單元的膜近端免疫球蛋白(Ig)域(亦稱為β鏈，β2微球蛋白(β2m或B2M))。I類MHCα鏈具有將I類MHC之α鏈錨定於膜中的跨膜域(跨膜螺旋)。在人類中，I類MHC之α鏈已知為人類白血球抗原(HLA)之成員，且由包括HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G及HLA-H的HLA基因座編碼。人類中的HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G及HLA-H基因座以及其他物種中的配對物I類MHCα鏈具有高度多形性。術語「I類MHC基因」包括I類MHC之上述組分的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。術語「I類MHC基因」亦涵蓋未處理的「全長」基因，以及在細胞中處理而產生的I類MHC基因之任何形式。除非另外指明，否則I類MHC基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴

(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在一些特定實例中，I類MHC基因包括HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、轉運子2、ATP結合卡匣亞家族B成員(TAP2)，及/或TAP相關糖蛋白。I類MHC基因之其他實例包括以下文獻中所揭示之此類基因：Wieczorek M等人, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L等人, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010 March); Neefjes J等人, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K等人, *Trends Immunol.* 2016 Nov; 37(11): 724-737; Carlini F等人, *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163570; 及Takashi Shiina等人, *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G 等人, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【0319】「II類MHC」為包括肽結合(或肽呈遞)亞單元(例如HLA-DQ、HLA-DR及HLA-DP)的抗原或肽呈遞蛋白質複合物，該等亞單元結合至用於抗原呈遞的胺基酸序列；以及幫助抗原負載於II類MHC肽結合蛋白質(例如HLA-DM、Ii及HLA-DO)的蛋白質。II類MHC之肽結合亞單元包括兩條鏈：α鏈及β鏈，其各自具有支撐肽結合單元的膜近端免疫球蛋白(Ig)域。在人類中，II類MHC已知為人類白血球抗原成員。人類II類MHC基因座(例如HLA-DQ、HLA-DR及HLA-DP)以及其他物種中的配對物II類MHC基因具有高度多形性。術語「II類MHC基因」包括II類MHC之上述組分的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。術語「II

類MHC基因」亦涵蓋未處理的「全長」基因，以及在細胞中處理而產生的II類MHC基因之任何形式。除非另外指明，否則II類MHC基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在一些特定實例中，II類MHC基因包括HLA-DRA、HLA-DRB、HLA-DRB、HLA-DQA1、HLA-DQB、HLA-DPA、HLA-DPB、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA及/或HLA-DOB。某些II類MHC基因可進一步根據其基因位置分類。舉例而言，HLA-DRB包括HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4及HLA-DRB5；HLA-DQA包括HLA-DQA1及HLA-DQA2；HLA-DQB包括HLA-DQB1及HLA-DQB2；HLA-DPA包括HLA-DPA1；並且HLA-DPB包括HLA-DPB1。II類MHC基因之其他實例包括以下文獻中所揭示之此類基因：Wieczorek M等人, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L等人, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010 March); Neefjes J等人, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K等人, *Trends Immunol.* 2016年11月; 37(11): 724-737; Carlini F等人, *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163570; 及Takashi Shiina等人, *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G等人, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【0320】「III類MHC基因」係指人類染色體6上之I類MHC與II類MHC基因之間(染色體6上的該區域稱為III類MHC區域)發現的基因叢集。如本文所用，術語「III類MHC基因」亦包括位於III類MHC區域之端粒末端中且似乎涉及全域及特定炎性反應的基因，該等基因在一些文獻中亦已知為VI類MHC或發炎區域的基因。術語「III類MHC基因」包括III類

MHC基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。術語「III類MHC基因」亦涵蓋未處理的「全長」基因，以及在細胞中處理而產生的III類MHC基因之任何形式。除非另外指明，否則III類MHC基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。III類MHC基因之實例包括補體組分C2、C4及因子B。III類MHC基因之其他特定實例包括Lst1、Ltb、Aif1及/或TNF。III類MHC基因之其他實例包括Gruen, JR等人, *Frontiers in Bioscience*. 6 (3):D960-172；及C Yung Yu等人, *Immunol Today*. 2000年7月;21(7):320-8中所揭示之此類基因，兩者均以全文引用的方式併入本文中。

【0321】 如本文所用，術語「MHC調控因子基因」意指具有以下兩種屬性的基因：**(1)**其表現量與MHC類別基因之表現量正相關或負相關，及**(2)**其或其表現產物調控MHC類別基因的表現量。MHC調控因子基因包括在信號傳導路徑中起作用或其表現產物在信號傳導路徑中起作用的基因，該信號傳導路徑控制MHC類別基因的表現量。MHC調控因子基因所產生的MHC調控因子可增強、開啟或加速MHC類別基因的表現、MHC蛋白質亞單元的摺疊或MHC的輸送。MHC調控因子基因之實例包括：調控MHC類別基因表現的轉錄因子基因；調控轉錄因子之位置、穩定性或活化的分子基因，該等轉錄因子調控MHC類別基因；信號級聯分子基因，其活化使得MHC水準提高；及/或MHC類別基因的順式或反式調控元件。

術語「MHC調控因子基因」包括本文所述之MHC調控因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。術語「MHC調控因子基因」亦涵蓋未處理的「全長」基因，以及在細胞中處理而產生的MHC調控因子基因之任何形式。除非另外指明，否則MHC調控因子基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。MHC調控因子基因之特定實例包括干擾素調控因子7 (IRF7)基因、活化B細胞核因子κ輕鏈增強子(NF-κB)家族基因、信號轉導與轉錄活化因子(STAT)家族基因，及/或吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)。MHC調控因子基因之其他實例包括IRF7基因、核因子κB亞單元2 (NFKB2)、RELA、STAT2及/或IDO1。

【0322】 如本文所用，術語「NF-κB家族基因」意指如下表4所示的哺乳動物NF-κB轉錄因子基因及非哺乳動物物種中之相應直系同源物及旁系同源物，包括NF-κB轉錄因子的所有天然基因變異體，諸如多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則NF-κB家族基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。NF-κB家族基因之實例亦包括表4中所列的彼等基因及以下文獻中所揭示之此類基因：Cesidio Giuliani

C等人, *Front. Endocrinol.* 9: 471 (2018); Zhang Q等人, *Cell* 168:37-57 (2017); Napetschnig J等人, *Annu Rev Biophys.* 42:443-68 (2013); Hinz M等人, *EMBO Rep.* 15:46-61 (2013); Hayden TH等人, *Genes Dev.* 26:203-34 (2012)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【0323】 表4：哺乳動物的NF-κB家族成員.

蛋白質	前驅體	基因
p50亞單元	p105	NFkB1 (或NFKB1)
p52亞單元	p100	NFkB2 (或NFKB2)
p65亞單元(RelA)	無	RELA
c-Rel	無	REL
RelB	無	RELB

【0324】 如本文所用，術語「干擾素調控因子基因」與「IRF基因」可互換使用且係指其表現產物形成9種轉錄因子之家族(IRF1-9)的基因，該等轉錄因子在其N端約120個胺基酸的DNA結合域(DBD)內共享顯著同源性，該DBD形成螺旋-環-螺旋模體，類似於干擾素刺激的反應元件(ISRE)，該模體識別特定的DNA序列。IRF基因包括IRF基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。IRF基因之實例包括人類中之IRF1、IRF2、IRF3、IRF4、IRF5、IRF6、IRF7、IRF8及IRF9以及其在其他哺乳動物(諸如靈長類動物(例如食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))中的等效物、其他非哺乳動物中的相應直系同源物或旁系同源物，以及Caroline A. Jefferies, Frontiers in Immunology 10: Article 325 (2019)中所揭示之此類基因，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0325】 如本文所用，術語「核轉錄因子Y基因」與「NFY基因」

可互換使用且係指其表現產物形成核轉錄因子Y複合物的基因，該複合物具有三種不同亞單元：NFYA、NFYB及NFYC。3種亞單元的NFY複合物結合至其靶基因之啟動子中的CCAAT盒。NFY基因包括MFY基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。NFY基因之實例包括人類中的NFYA、NFYB及NFYC以及其在其他哺乳動物(諸如靈長類動物(例如食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))中的等效物、其他非哺乳動物物種中的相應直系同源物或旁系同源物，以及Luong Linh Ly等人, *Am J Cancer Res.* 3(4): 339-346 (2013)中所揭示之此類基因，其以全文引用的方式併入本文中。

【0326】 如本文所用，術語「STAT家族基因」意指哺乳動物中之信號轉導及轉錄活化因子(STAT)蛋白質(包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b及STAT6)的基因以及其他非哺乳動物物種中之相應直系同源物或旁系同源物。STAT家族基因包括STAT家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。STAT家族基因之實例包括哺乳動物(諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))中的STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b及STAT6、其他非哺乳動物物種中的相應直系同源物或旁系同源

物，以及Levy DE等人, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 3:651-(2002)及Mitchell T等人, *Immunology* 114(3): 301-312 (2005年3月)中所揭示之此類基因；兩者均以全文引用的方式併入本文中。

【0327】 如本文所用，術語「GTP酶相關激酶基因」意指

【0328】 如本文所用，術語「ADC第II組標記物基因」意指具有以下兩種屬性的基因：(1)不為ADC第I組標記物基因及(2)其表現與免疫原性細胞死亡(ICD)的增加相關。「免疫原性細胞死亡」係指受調控的細胞死亡，其中免疫勝任宿主活化針對死細胞相關抗原的適應性免疫反應且引起細胞死亡。舉例而言，ICD包括免疫學上獨特類型的細胞死亡調控，其允許而非抑制T細胞驅動的免疫反應，該等免疫反應特異性針對來源於死亡細胞之抗原。ICD之其他實例包括以下文獻中所揭示之此類基因：Bezu L等人, *Front Immunol*. 6: 187 (2015); Vanmeerbeek I等人, *Oncoimmunology* 9(1):1703449 (2020 Jan 9); Pol J等人, *Oncoimmunology*. 4(4):e1008866 (2015 Mar 2)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。ADC第II組標記物基因之實例包括其表現產物在ICD中起作用、但不為ADC第I組標記物基因的基因。ADC第II組標記物基因之其他實例包括以下基因群組之任何集合或子集：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因及/或GTP酶相關激酶基因，其各自如本文所定義，以及其任何組合或排列。ADC第II組標記物基因之其他實例描述於WO 2019/183438或US20190290775A1中，該兩者均以全文引用的方式併

入本文中。

【0329】 如本文所用，術語「基因表現」或「基因之表現」意指生物樣品(諸如免疫細胞、癌細胞、免疫細胞群、癌細胞群、癌症組織或其他組織)中的基因表現量及/或表現模式。術語「基因表現」或「基因之表現」在本文中可以絕對意義使用，例如基因表現產物之絕對含量(諸如基因表現產物分子數量)，或以相對或比較意義使用，例如相對於一或多種參考基因。當術語「基因表現」或「基因之表現」用於意謂相對或比較性基因表現時，參考基因可為不同基因(例如管家基因)，或相同但處於不同時間點或來自不同生物樣品的基因(例如相同但未經處理或僅經對照物處理之基因的表現)。「基因表現」或「基因之表現」係根據表現產物的含量測定，諸如基因之轉錄mRNA產物的含量或由該基因編碼之蛋白質產物的含量。

【0330】 如本文所用，術語「增加」當在靶基因表現相對於參考基因表現之上下文中使用時，意指靶基因表現產物的含量高於參考基因。舉例而言，ADC投與之後之個體中的MHC標籤基因表現相較於ADC投與之前之個體中的MHC標籤基因表現增加意謂ADC投與之後之個體中的MHC標籤基因表現產物含量高於ADC投與之前之個體中的MHC標籤基因之表現量。本文所揭示之基因表現相較於參考基因增加之實例包括增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%、1000%或更大。本文所揭示之基因表現相較於參考基因增加之其他實例亦包括增加1、2、3、4、

5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30倍或更大。

【0331】「ER應激基因」係指具有以下兩種屬性之任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)因應激作用於內質網(ER)而表現量較高，該應激通常歸因於未摺疊或摺疊異常之蛋白質聚集於ER內腔中。ER應激基因之實例包括表現產物信號傳導至其他細胞(例如免疫細胞)、從而發生作用於ER之應激的基因，及表現產物涉及未摺疊蛋白反應(UPR)的基因，包括需要肌醇的蛋白質1 (IRE1)、PKR樣內質網激酶(PERK)及活化轉錄因子(ATF)-6。術語「ER應激基因」包括本文所述之ER應激基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則ER應激基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。ER應激基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Malhi H等人, *J Hepatol*. 54(4): 795-809 (2011年4月); Daisuke Ariyasu等人, *Int J Mol Sci*. 18(2): 382 (2017 Fe); Jonathan H. Lin等人, *Annu Rev Pathol*. 3: 399-425(2008); Stefania Lenna等人, *Arthritis Rheum*. 65(5): 1357-1366 (2013年5月); Dan Lindholm等人, Front. Cell Dev. Biol., 5: 48 (2017年5月)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。ER應激基因之其他特定實例包括XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、

BAG6及BOK。ER應激基因之其他實例包括基因本體論(Gene Ontology，GO)中關於內質網應激反應之正調控所列的基因(GO：1902237)及GO中關於內質網應激反應所列的基因(GO：0034976)，其可見於多種資料庫中，諸如具有GO ID或GO名稱的geneontology.org或amigo.geneontology.org。ER應激基因之其他實例描述於WO 2019/183438中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0332】「ER/粒線體ATP酶基因」或簡稱為「ER ATP酶基因」或「粒線體ATP酶基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物為ER或粒線體中的ATP酶(例如ATP合成酶及/或ATP水解酶)。術語「ER/粒線體ATP酶基因」包括本文所述之ER/粒線體ATP酶基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則ER/粒線體ATP酶基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。ER/粒線體ATP酶基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Maria R. Depaoli等人, *Biological Reviews* 94(2): 610-628 (2019); An I. Jonckheere等人, *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:211-225 (2012); Alain Dautant等人, *Front Physiol*. 9: 329 - (2018)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。ER/粒線體ATP酶基因之其他特定實例包括ATP2A3、MT-ATP6及/或MT-ATP8。

【0333】「細胞死亡基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物在程式化細胞死亡(「細胞凋亡」)中起作用。術語「細胞死亡基因」包括本文所述之細胞死亡基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則細胞死亡基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。細胞死亡基因之實例亦包括Lorenzo Galluzzi等人, *Cell Death & Differentiation* 25:486-541 (2018)中所揭示之此類基因(包括「內因性細胞凋亡」及「外因性細胞凋亡」章節中所揭示之此類基因)，該文獻以全文引用的方式併入本文中。細胞死亡基因之其他特定實例包括Bax、BCL2L1、BCL2L11及BOK。

【0334】「T細胞刺激因子基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物在適應性免疫反應期間在刺激T細胞時起作用。術語「T細胞刺激因子基因」包括本文所述之T細胞刺激因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則T細胞刺激因子基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及

嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。T細胞刺激因子基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Ryuma Tokunaga等人, *Cancer Treat Rev.* 63: 40-47 (2018年2月); Anu Sharma等人, 第77章 - Immunotherapy of Cancer in Clinical Immunology (第五版) Principles and Practice 2019, 第1033-1048頁.e1；該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。T細胞刺激因子基因之其他特定實例包括MIG (CXCL9)及/或IP10 (CXCL10)。

【0335】「巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因」或簡稱為「巨噬細胞刺激因子基因」或「先天性免疫刺激因子基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物在適應性免疫反應期間在刺激巨噬細胞或先天性免疫時起作用。術語「巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因」包括本文所述之巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Vijay Kumar, Chapter of Macrophages: The Potent Immunoregulatory Innate Immune Cells in Macrophage Activation - Biology and Disease, Khalid Hussain Bhat編輯(2019); Nelson C Di Paolo等人, *Nat Immunol.* 17(8): 906-913 (2016年7月19日); David M. Mosser等人, *Nat Rev Immunol.* 8(12): 958-

969 (2008年12月); Düwell P等人, *Hematol Oncol Clin North Am.* 33(2):215-231 (2019年4月)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因之其他特定實例包括IL-1α及/或M-CSF (CSF)。

【0336】「趨化因子基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物誘導免疫細胞在向表現產物之較高濃度的方向上移動。術語「趨化因子基因」包括本文所述之趨化因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則趨化因子基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。趨化因子基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Jonathon W. Homeister等人, 第83章中的章節「Chemoattractants, Cytokines, and Chemokines」- Immunologic Mechanisms of Vasculitis in Seldin and Giebisch's The Kidney (第五版) Physiology & Pathophysiology 1-2 第2817-2846頁(2013); Chao Shi and Eric G. Pamer Nat *Rev Immunol.* 11(11): 762-774 (2011年10月10日)，兩者皆以全文引用的方式併入本文中。趨化因子基因之其他特定實例包括伊紅趨素(CCL11)、MIP1α、MIP1β及/或MCP1。

【0337】「鐸樣受體家族基因」係指編碼鐸樣受體(TLR)的基因，包括人類中的10個成員(TLR1-TLR10)、小鼠中的12個成員(TLR1-

TLR9、TLR11-TLR13)，以及其他物種中的直系同源物及旁系同源物。術語「鐸樣受體家族基因」包括本文所述之TLR家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。TLR及TLR基因之實例進一步揭示於Takumi Kawasaki及Taro Kawai Front. Immunol. 5:461 (2014年9月25日)中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。TLR家族基因之其他特定實例包括TLR7、TLR8及TLR9。

【0338】「Rho GTP酶基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物為涉及細胞之細胞支架組織、細胞遷移及細胞遷移信號傳導之小GTP結合蛋白家族。術語「Rho GTP酶基因」包括本文所述之Rho GTP酶基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則Rho GTP酶基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。Rho GTP酶基因之實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Raquel B. Haga及Anne J. Ridley, *Small GTPases.* 7(4): 207-221 (2016年10月-12月); Sandrine Etienne-Manneville及Alan Hall, *Nature* 420:629-635 (2002)，兩者皆以全文引用的方式併入本文中。Rho GTP酶基因之其他特定實例包括RhoB、RhoF及/

或RhoG。

【0339】「Rho GTP酶調控因子基因」係指具有以下兩種屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物調控Rho GTP酶之活性、位置、濃度、構形或功能。Rho GTP酶調控因子基因之實例包括其表現產物為鳥嘌呤核苷酸解離抑制劑(GDI)、GTP酶活化蛋白(GAP)及/或鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)的基因。術語「Rho GTP酶調控因子基因」包括本文所述之Rho GTP酶調控因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則Rho GTP酶調控因子基因之實例涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。Rho GTP酶調控因子基因之一些特定實例亦包括以下文獻中所揭示之此類基因：Raquel B. Haga及Anne J. Ridley, *Small GTPases*. 7(4): 207-221 (2016年10月-12月); Sandrine Etienne-Manneville及Alan Hall, *Nature* 420:629-635 (2002)，兩者皆以全文引用的方式併入本文中。Rho GTP酶調控因子基因之其他特定實例包括DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5及/或RASAL1。

【0340】「有絲分裂阻滯基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物在有絲分裂細胞週期之正常階段(G1、S、G2及M)之一中斷的過程中起作用。有絲分裂阻滯基因之實例包括Gene Ontology (GO) Mitotic Cell Cycle Arrest中所列的基因(GO：0071850)，其可見於多種資料庫中，諸如具有GO ID或GO名稱的

geneontology.org或amigo.geneontology.org。術語「有絲分裂阻滯基因」包括本文所述之有絲分裂阻滯基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則有絲分裂阻滯基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。有絲分裂阻滯基因之特定實例包括以下文獻中所揭示的此類基因：Hirofumi Harashima等人, *Trends in Cell Biology*, 23(7):345-356 (2013年7月); Vermeulen K等人, *Cell Prolif.* 36(3):131-49 (2003年6月); Schafer KA, *Vet Pathol.* 35(6):461-78 (1998年11月)，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。有絲分裂阻滯基因之其他特定實例包括CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1。

【0341】「RFX轉錄因子家族基因」係指其表現產物為結合至X-box轉錄因子之調控因子成員的基因。在人類中，RFX轉錄因子家族基因涵　蓋RFX1、RFX2、RFX3、RFX4、RFX5、RFX6、RFX7、RFXAP、RFXANK及RFX8。術語「RFX轉錄因子家族基因」涵蓋對應於人類RFX1-8之多細胞動物基因體的所有旁系同源物及直系同源物，例如，秀麗隱桿線蟲(C. elegans)具有一種RFX基因，果蠅具有兩種RFX基因，哺乳動物具有八種RFX基因，魚具有九種RFX基因。術語「RFX轉錄因子家族基因」包括本文所述之RFX轉錄因子家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截

斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則RFX轉錄因子家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。RFX轉錄因子家族基因之特定實例包括以下文獻中所揭示的此類基因：Debora Sugiaman-Trapman等人, *BMC Genomics* 19: 論文編號181 (2018); Syed Aftab等人, *BMC Evolutionary Biology* 8:論文編號: 226 (2008)，兩者以全文引用的方式併入本文中。

【0342】「唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因」係指其表現產物為免疫調控受體家族成員的基因，該等免疫調控受體為唾液酸結合免疫球蛋白型凝集素。在人類中，唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因涵蓋唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-1、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-2、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-3、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-4、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-5、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-6、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-7、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-8、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-9、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-10、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-11、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-12、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-13、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-14、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-15及唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素-16。術語「唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因」涵蓋對應於例如人類唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1-16之多細胞動物基因體的所有旁系同源物及直系同源物。術語「唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族

基因」包括本文所述之唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。RFX轉錄因子家族基因之特定實例包括Kim F. Bornhöfft等人, *Developmental & Comparative Immunology*, 86:219-231 (2018年9月)中所揭示的此類基因，其以全文引用的方式併入本文中。

【0343】「GO自噬正調控因子基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物在活化、維持或提高自噬速率的過程中起作用(自噬為細胞消化其自身細胞質之各部分的過程)。GO自噬正調控因子基因之實例列舉於基因本體論(GO)關於自噬正調控之內容中(GO：0010508)，其可見於多種資料庫中，諸如具有GO ID或GO名稱的geneontology.org或amigo.geneontology.org。術語「GO自噬正調控因子基因」包括本文所述之GO自噬正調控因子基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則GO自噬正調控因子基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大

鼠)。GO自噬正調控因子基因之特定實例包括以下文獻中所揭示的此類基因：Congcong He等人, *Annu Rev Genet*. 43: 67-93 (2009); Chiara Di Malta等人, *Front. Cell Dev. Biol*. 7:114 (2019); Jens Füllgrabe等人, *Journal of Cell Science* 129: 3059-3066 (2016); Ying Yang等人, *Cell Death & Differentiation* 27:858-871(2020)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。GO自噬正調控因子基因之其他特定實例包括BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及/或MUL1。

【0344】「GTP酶相關激酶基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；(2)其表現產物為激酶；及(3)其表現產物具有與GTP酶功能有關的功能。GTP酶相關激酶基因之實例包括ROCK1及/或PAK4。

【0345】「介白素受體家族基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物充當一組稱為介白素(IL)之細胞介素的受體，例如此等表現產物為結合介白素且引發影響細胞行為之細胞內變化的細胞表面蛋白。術語「介白素受體家族基因」包括本文所述之介白素受體家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則介白素受體家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。介白素受體家族基因之特定實

例包括編碼IL1-40受體之此類基因。介白素受體家族基因之其他特定實例包括IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及/或IL22RA1。

【0346】「免疫檢查點受體基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；(2)其表現產物為免疫檢查點蛋白；及(3)其表現產物亦為配位體之受體。不受特定理論限制，免疫檢查點蛋白質為涉及一系列免疫調節路徑之蛋白質，該等免疫調節路徑具有：(1)抑制或共抑制性，例如在檢查時保持免疫反應(諸如負向調控T細胞活化或功能)之路徑；或(2)刺激或共刺激性，例如增強身體針對病原體之免疫反應(諸如促進T細胞活化或功能)的路徑。術語「免疫檢查點受體基因」包括本文所述之免疫檢查點受體基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則免疫檢查點受體基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。免疫檢查點受體基因之一些實例包括以下文獻中所述的彼等基因：Qin S.等人, *Molecular Cancer* 18:Article number: 155 (2019); Darvin P.等人, *Experimental & Molecular Medicine* 50:1-11 (2018); Linhares A.等人, 9: Article 1909 (2018)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。免疫檢查點受體基因之其他特定實例包括B7家族基因及/或Ig超家族基因。

【0347】「B7家族基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表

現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物為B7家族的免疫調控配位體，包括B7-1、B7-2、B7-H1、B7-DC、B7-H2、B7-H3 (亦稱為CD276)、B7-H4 (亦稱為VTCN1)、B7-H5、BTNL2、B7-H6及B7-H7，例如如以下文獻中所述：Yongbo Zhao等人, *Frontiers in Immunology*, 11: 論文458 (2020)；Mary Collins等人, *Genome Biol.* 6(6): 223 (2005)，兩者以全文引用的方式併入本文中。術語「B7家族基因」包括本文所述之B7家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則B7家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。B7家族基因之其他特定實例包括VTCN1及/或CD276。

【0348】「Ig超家族基因」係指具有以下屬性之任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物具有稱為免疫球蛋白域或免疫球蛋白褶皺的結構域，其為免疫球蛋白(亦稱為抗體)共有的結構特徵。術語「Ig超家族基因」包括本文所述之Ig超家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則Ig超家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。Ig超家族基因之其他

特定實例包括連接素家族基因及/或LAG3。

【0349】「連接素家族基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關，及(2)其表現產物由以下組成：免疫球蛋白超家族成員的家族(連接素-1、連接素-2 (亦稱為PVRL2)、連接素-3、連接素-4、NECL-1、NECL-2、NECL-3、NECL-4、NECL-5，如Yoshimi Takai等人, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 9: 603-615 (2008)中所述，該文獻以全文引用的方式併入本文中)及其結合受體/配位體(諸如PVRIG及TIGIT，如Beatriz Sanchez-Correa等人, *Cancers (Basel)*. 11(6): 877 (2019年6月)中所述)。術語「連接素家族基因」包括本文所述之連接素家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則連接素家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。連接素家族基因之其他特定實例包括PVRIG、PVRL2及/或TIGIT。

【0350】「受體酪胺酸激酶基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物為轉導信號穿越細胞膜的細胞表面受體家族且共享細胞外配位體結合域的共同結構特徵：單個跨膜螺旋，含有蛋白酪胺酸激酶活性的細胞質區域(偶爾被插入(稱為激酶插入)分成兩個域)。術語「受體酪胺酸激酶基因」包括本文所述之受體酪胺酸激酶基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體

(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則受體酪胺酸激酶基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。受體酪胺酸激酶基因之其他特定實例包括CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及/或FLT3。

【0351】「TNF家族受體基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物為藉由二硫橋鍵之支架採取細長結構的1型跨膜蛋白，該等跨膜蛋白為約40個胺基酸的偽重複序列(「半胱胺酸富集域」，其典型地由6個高度保守性半胱胺酸之間的3個鏈內二硫鍵限定且為TNFR超家族標誌。術語「TNF家族受體基因」包括本文所述之TNF家族受體基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則TNF家族受體基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。TNF家族受體基因之其他實例包括以下文獻中所述的彼等基因：Richard M.Locksley等人, *Cell* 104(4):487-501 (2001); 以及Thomas Hehlgans及Klaus Pfeffer *Immunology*. 115(1): 1-20 (2005年5月)，兩者以全文引用的方式併入本文中。TNF家族受體基因之其他特定實例包括CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及/或TNFRSF1B。

【0352】「IFN受體家族基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物為干擾素(IFN)的受體，包括例如I型(α、β、κ及ω)、II型(γ)及III型(λ)干擾素的受體。術語「IFN受體家族基因」包括本文所述之IFN受體家族基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則IFN受體家族基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。IFN受體家族基因之其他實例包括以下文獻中所述的彼等基因：Jacob Piehler等人, *Immunol Rev.* 250(1): 317-334 (2012年11月); Daniel S. Green等人, *The Journal of Biological Chemistry*, 292: 13925-13933 (2017); 及Nicole A. de Weerd等人, *The Journal of Biological Chemistry* 282, 20053-20057 (2007)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。IFN受體家族基因之其他特定實例包括IFNAR1及/或IFNAR2。

【0353】「抑制性免疫受體基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物充當免疫檢查點分子，例如抑制T細胞活化或其他免疫反應。術語「抑制性免疫受體基因」包括本文所述之抑制性免疫受體基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及

衍生物。除非另外指明，否則抑制性免疫受體基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。抑制性免疫受體基因之其他實例包括以下文獻中所述的彼等基因：Annika De Sousa Linhares等人, *Front. Immunol. 9: Article 1909 (2018年8月31日)*; Shiang Qin等人, *Molecular Cancer* 18: Article 155 (2019)，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。抑制性免疫受體基因之其他特定實例包括TIM3及/或VSIR。

【0354】「代謝酶基因」係指具有以下屬性的任何基因：(1)其表現與ICD的增加相關；及(2)其表現產物為細胞或生物體之代謝路徑中的酶。術語「代謝酶基因」包括本文所述之代謝酶基因的所有天然基因變異體，包括多形性變異體或對偶基因變異體(例如SNP變異體)；重組變異體；截斷變異體；內含子或外顯子跳過變異體；內含子或外顯子缺失變異體；插入變異體(例如一或多個核苷酸的插入或可轉座基因元件的插入)；剪接變異體；片段；及衍生物。除非另外指明，否則代謝酶基因之實例亦涵蓋任何脊椎動物來源的基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴(cyno))、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。代謝酶基因之其他實例包括以下文獻中所述的彼等基因：Natalya N. Pavlova等人, *Cell Metab* 23(1): 27-47 (2016年1月); Metabolism of Cancer Cells and Immune Cells in the Tumor Microenvironment, Yongsheng Li及Bo Zhu編輯, *Frontiers in Immunology* (2017年至2019年公開的一組相關論文)，其皆以全文引用的方式併入本文中。代謝酶基因之其他特定實例包括IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2。

【0355】本文所提供之基因類型互不排斥，一些基因可屬於多種類型。

【0356】如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞表現活性、細胞功能及/或引起細胞破壞之物質。該術語意欲包括放射性同位素、化學治療劑及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。細胞毒性劑之實例包括(但不限於)奧瑞他汀(例如奧瑞斯他汀E、奧瑞他汀F、MMAE及MMAF)、金黴素(auromycins)、類美登素(maytansinoids)、蓖麻毒素(ricin)、蓖麻毒素A鏈、康普瑞汀(combrestatin)、倍癌黴素(duocarmycins)、海兔毒素(dolastatins)、阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、紫杉醇(taxols)、順鉑(cisplatin)、cc1065、溴化乙錠(ethidium bromide)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、放線菌素(actinomycin)、白喉毒素(diphtheria toxin)、綠膿桿菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、α-帚麴黴素(alpha-sarcin)、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(retstrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)、麻瘋樹逆境蛋白(curicin)、巴豆毒素(crotin)、卡奇黴素(calicheamicin)、肥皂草抑制劑，及糖皮質激素及其他化學治療劑，以及放射性同位素，諸如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}或^{213}、P^{32}及Lu放射性同位素，包括Lu^{177}。抗體亦可與能夠將前藥轉化成本文所述之任一種細胞毒性劑之活性形式的抗癌前藥活化酶結合。

【0357】 如本文所用，術語「基於……進一步調節」當在一個方法步驟與一種條件之間關聯使用時，意指在該方法步驟可執行之前，必須滿足該條件。舉例而言，表述「基於條件C進一步調節步驟A」將意謂在步驟A可執行之前，必須出現或滿足條件C。若步驟A之執行已需要條件B，則表述「基於條件C進一步調節步驟A」將意謂在步驟A可執行之前，必須出現或滿足條件B與C。

【0358】 如本文所用，術語「ARHGEF18」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Rho/Rac鳥嘌呤核苷酸交換因子18」，亦稱為「Rho鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF) 18」、「隔蛋白相關RhoGEF」或「114 KDa Rho特異性鳥嘌呤核苷酸交換因子」。術語「ARHGEF18」涵蓋ARHGEF18多肽、ARHGEF18 RNA轉錄本及ARHGEF18基因。術語「ARHGEF18基因」係指編碼ARHGEF18多肽的基因。ARHGEF18表現於多種細胞及組織中，尤其包括胰臟及腎臟。除非另外指明，否則ARHGEF18基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，ARHGEF18基因包括ARHGEF18基因之所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_047135提供例示性人類ARHGEF18核酸序列。在某些實施例中，ARHGEF18基因表現係根據其mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ARHGEF18基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001367823.1、NM_015318.4、NM_001130955.2、NM_001367824.1、XM_005272464.4、XM_006722706.3、XM_011527835.2、XM_011527836.2、XM_011527837.2、

XM_011527838.3、XM_011527839.2、XM_011527840.2及XM_011527841.2提供例示性人類ARHGEF18 mRNA轉錄本序列。ARHGEF18多肽充當Rho GTP酶之鳥嘌呤交換因子(GEF)。ARHGEF18多肽在肌動蛋白應激纖維形成及其他細胞支架重排中起主要作用。ARHGEF18多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ARHGEF18基因表現係根據自ARHGEF18基因表現之ARHGEF18多肽的量測定。在某些實施例中，ARHGEF18多肽包括由ARHGEF18基因及其轉錄本之天然變異體編碼的所有多肽，包括天然對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物。本發明之ARHGEF18多肽亦涵蓋未處理的「全長」ARHGEF18多肽以及在細胞中處理而產生的ARHGEF18多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_001354752.1、NP_056133.2、NP_001124427.2、NP_001354753.1、XP_005272521.1、XP_006722769.1、XP_011526137.1、XP_011526138.1、XP_011526139.1、XP_011526140.1、XP_011526141.1、XP_011526142.1及XP_011526143.1提供例示性ARHGEF18多肽序列。此段落中所提及的資料庫序列皆以全文引用的方式併入。

【0359】 如本文所用，術語「ARHGEF5」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Rho鳥嘌呤核苷酸交換因子5」，亦稱為「轉型的永生化乳房致癌基因」、「致癌基因TIM」、「Eph相互作用交換蛋白-3 (Ephexin-3)」、「p60 TIM」或「鳥嘌呤核苷酸調控蛋白TIM」。術語「ARHGEF5」涵蓋ARHGEF5多肽、ARHGEF5 RNA轉錄本及ARHGEF5基因。術語「ARHGEF5基因」係指編碼ARHGEF5多肽的基因。ARHGEF5表現於多種細胞及組織中，尤其包括肝臟、皮膚及脾臟。除非另外指明，否則

ARHGEF5基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，ARHGEF5基因包括ARHGEF5基因之所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000007.14範圍144355396..144380632提供例示性人類ARHGEF5核酸序列。在某些實施例中，ARHGEF5基因表現係根據其mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ARHGEF5基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005435.4及XM_017012623.2提供例示性人類ARHGEF5 mRNA轉錄本序列。ARHGEF5多肽活化Rho GTP酶且涉及細胞支架組織的控制。ARHGEF5多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ARHGEF5基因表現係根據自ARHGEF5基因表現之ARHGEF5多肽的量測定。在某些實施例中，ARHGEF5多肽包括由ARHGEF5基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ARHGEF5多肽亦涵蓋未處理的「全長」ARHGEF5多肽以及在細胞中處理而產生的ARHGEF5多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_005426.2及XP_016868112.1提供例示性人類ARHGEF5多肽序列。

【0360】 如本文所用，術語「ATP2A3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「ATP酶肌質/內質網Ca2+輸送蛋白3」，亦稱為「肌質網/內質網鈣ATP酶3」或「鈣泵3」。術語「ATP2A3」涵蓋ATP2A3多肽、ATP2A3 RNA轉錄本及ATP2A3基因。術語「ATP2A3基因」係指編碼ATP2A3多

肽的基因。ATP2A3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血液、腎臟及心臟。除非另外指明，否則ATP2A3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源的任何此類天然基因，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，ATP2A3基因包括ATP2A3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029041提供例示性人類ATP2A3核酸序列。在某些實施例中，ATP2A3基因表現係根據ATP2A3 mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ATP2A3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005173.4、NM_174953.3、NM_174954.3、NM_174955.3、NM_174956.2、NM_174957.3、NM_174958.3、XM_011523881.2、XM_011523882.2、XM_011523884.3、XM_011523885.1、XM_011523888.2、XM_011523889.1、XM_011523892.2、XM_017024692.1及XM_017024693.2提供例示性人類ATP2A3 mRNA轉錄本序列。ATP2A3多肽催化ATP的水解與鈣的輸送。ATP2A3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ATP2A3基因表現係根據自ATP2A3基因表現之ATP2A3多肽的量測定。在某些實施例中，ATP2A3多肽包括由ATP2A3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ATP2A3多肽亦涵蓋未處理的「全長」ATP2A3多肽以及在細胞中處理而產生的ATP2A3多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_005164.2、NP_777613.1、NP_777614.1、NP_777615.1、NP_777616.1、NP_777617.1、NP_777618.1、XP_011522183.1、

XP_011522184.1、XP_011522186.1、XP_011522187.1、XP_011522190.1、XP_011522191.1、XP_011522194.1、XP_016880181.1及XP_016880182.1提供例示性人類ATP2A3多肽序列。

【0361】 如本文所用，術語「Bax」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「BCL2相關的X細胞凋亡調控因子」，亦稱為「BCL2相關的X蛋白質調控亞單元52」或「細胞凋亡調控因子BAX」。Bax表現於多種細胞及組織中，尤其包括血液、骨髓、神經系統。術語「Bax」涵蓋Bax多肽、Bax RNA轉錄本及Bax基因。術語「Bax基因」係指編碼Bax多肽的基因。除非另外指明，否則Bax之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「Bax基因」包括Bax基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012191提供例示性人類Bax核酸序列。在某些實施例中，Bax基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為Bax基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_138761.4、NM_004324.4、NM_138763.4、NM_138764.5、NM_001291428.2、NM_001291429.2、NM_001291430.1、NM_001291431.2、NR_027882.2及XM_017027077.1提供例示性人類Bax mRNA轉錄本序列。Bax多肽涉及粒線體細胞凋亡。在應激條件下，Bax經歷構形變化，從而引起粒線體膜易位且釋放細胞色素c及凋亡蛋白酶3活化。除非另外指明，否則Bax多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，Bax基因表現係根據自Bax基因表現之Bax多肽的量測定。在某些實施例

中，Bax多肽包括由Bax基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之Bax多肽亦涵蓋未處理的「全長」Bax多肽以及在細胞中處理而產生的Bax多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_612815.1、NP_001182.1、NP_001304848.1、NP_001304849.1、NP_001304850.1、NP_001309168.1、NP_001309169.1、NP_001309171.1及XP_011527266.1提供例示性人類Bax多肽序列。

【0362】 如本文所用，術語「BCL2L1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「BCL2樣1」，亦稱為「蛋白質磷酸酯酶1調控亞單元52」或「細胞凋亡調控因子Bcl-X」。術語「BCL2L1」涵蓋BCL2L1多肽、BCL2L1 RNA轉錄本及BCL2L1基因。BCL2L1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血液、骨髓、淋巴結、脾臟及甲狀腺。術語「BCL2L1基因」係指編碼BCL2L1多肽的基因。除非另外指明，否則BCL2L1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，BCL2L1基因包括BCL2L1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029002提供例示性人類BCL2L1核酸序列。在某些實施例中，BCL2L1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BCL2L1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_138578.3、NM_001191.4、NM_001317919.2、NM_001317920.2、NM_001317921.2、NM_001322239.2、NM_001322240.2、NM_001322242.2、NR_134257.1、XM_011528964.2、

XM_017027993.1、XR_936599.3及XR_001754364.2提供例示性人類BCL2L1 mRNA轉錄本序列。BCL2L1多肽形成雜二聚體或均二聚體以充當抗細胞凋亡或促細胞凋亡調控因子。BCL2L1多肽位於粒線體外膜中且亦在有絲分裂期間充當G2檢查點及進展之調控因子。BCL2L1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BCL2L1基因表現係根據自BCL2L1基因表現之BCL2L1多肽的量測定。在某些實施例中，BCL2L1多肽包括由BCL2L1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BCL2L1多肽亦涵蓋未處理的「全長」BCL2L1多肽以及在細胞中處理而產生的BCL2L1多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_612815.1、NP_001182.1、NP_001304848.1、NP_001304849.1、NP_001304850.1、NP_001309168.1、NP_001309169.1、NP_001309171.1、XP_011527266.1及XP_016883482.1提供例示性人類BCL2L1多肽序列。

【0363】 如本文所用，術語「CCND1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「週期素D1」，亦稱為「B細胞淋巴瘤1蛋白」或「G1/S特異性週期素-D1」。術語「CCND1」涵蓋CCND1多肽、CCND1 RNA轉錄本及CCND1基因。CCND1表現於多種細胞及組織中，尤其包括甲狀腺、淋巴結、血液及骨髓。術語「CCND1基因」係指編碼CCND1多肽的基因。除非另外指明，否則CCND1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，CCND1基因包括CCND1的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突

變。NCBI參考序列NG_007375提供例示性人類CCND1核酸序列。在某些實施例中，CCND1基因表現係根據CCND1之mRNA轉錄本的量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CCND1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_053056.3提供例示性人類CCND1 mRNA轉錄本序列。CCND1多肽在G(1)/S過渡期間充當細胞週期調控因子。除非另外指明，否則CCND1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CCND1基因表現係根據自CCND1基因表現之CCND1多肽的量測定。在某些實施例中，CCND1多肽包括由CCND1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CCND1多肽亦涵蓋未處理的「全長」CCND1多肽以及在細胞中處理而產生的CCND1多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_444284.1提供例示性人類CCND1多肽序列。

【0364】如本文所用，術語「c-JUN」或「c-Jun」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Jun原癌基因AP-1轉錄因子亞單元」，亦稱為「V-Jun禽肉瘤病毒17致癌基因同源物」或「轉錄因子AP-1」。術語「c-JUN」涵蓋c-JUN多肽、c-JUN RNA轉錄本及c-JUN基因。C-JUN表現於多種細胞及組織中，尤其包括甲狀腺、淋巴結、血液及骨髓。術語「c-JUN基因」係指編碼c-JUN多肽的基因。除非另外指明，否則c-JUN基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，c-JUN基因包括c-JUN的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_047027提供

例示性人類c-JUN核酸序列。在某些實施例中，c-JUN基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為c-JUN基因之原生及天然變異體之所有轉錄本的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002228.4提供例示性人類c-JUN mRNA轉錄本序列。c-JUN多肽充當結合至DNA序列以調控靶基因表現的轉錄因子。c-JUN多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，c-JUN基因表現係根據自c-JUN基因表現之c-JUN多肽的量測定。在某些實施例中，c-JUN多肽包括由c-JUN基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之c-JUN多肽亦涵蓋未處理的「全長」c-JUN多肽以及在細胞中處理而產生的c-JUN多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_002219.1提供例示性人類c-JUN多肽序列。

【0365】 如本文所用，術語「DAB2IP」與「DAP2IP」可互換使用且在Uniprot或GenBank資料庫中係指「DAB2相互作用蛋白質」，亦稱為「失能的同源物2相互作用蛋白質」或「DOC-2/DAB2相互作用蛋白質」。術語「DAB2IP」涵蓋DAB2IP多肽、DAB2IP RNA轉錄本，及DAB2IP基因。DAB2IP表現於多種細胞及組織中，尤其包括內皮細胞及血管平滑肌細胞。術語「DAB2IP基因」係指編碼DAB2IP多肽的基因。除非另外指明，否則DAB2IP基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，DAB2IP基因包括DAB2IP的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000009.12範圍121566883..121785530提供例示

性人類DAB2IP核酸序列。在某些實施例中，DAB2IP基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為DAB2IP基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_032552.3、NM_138709.2、XM_005251719.4、XM_005251721.1、XM_011518264.3、XM_011518265.3、XM_011518266.2、XM_011518267.2、XM_011518270.2、XM_011518271.2、XM_017014298.2、XM_017014299.1、XM_017014300.1、XM_024447417.1及XM_024447418.1提供例示性人類DAB2IP mRNA轉錄本序列。DAB2IP多肽充當促進信號傳導路徑的支架蛋白。此類信號傳導路徑包括涉及先天性免疫反應、發炎、細胞生長抑制、細胞凋亡、細胞存活、血管生成、細胞遷移及成熟的彼等路徑。DAB2IP多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，DAB2IP基因表現係根據自DAB2IP基因表現之DAB2IP多肽的量測定。在某些實施例中，DAB2IP多肽包括由DAB2IP基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之DAB2IP多肽亦涵蓋未處理的「全長」DAB2IP多肽以及在細胞中處理而產生的DAB2IP多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_115941.2、NP_619723.1、XP_005251776.1、XP_005251778.1、XP_011516566.1、XP_011516567.1、XP_011516568.1、XP_011516569.1、XP_011516572.1、XP_011516573.1、XP_016869787.1、XP_016869788.1、XP_016869789.1、XP_024303185.1及XP_024303186.1提供例示性人類DAB2IP多肽序列。

【0366】 如本文所用，術語「伊紅趨素」、「CCL11」及「伊紅趨素

(CCL11)」可互換使用且在Uniprot或GenBank資料庫中係指「C-C模體趨化因子配位體11」，亦稱為「小誘導型細胞介素亞家族A (Cys-Cys)成員11(伊紅趨素)」或「趨化因子(C-C模體)配位體11」。術語「CCL11」涵蓋CCL11多肽、CCL11 RNA轉錄本及CCL11基因。術語「CCL11基因」係指編碼CCL11多肽的基因。CCL11表現於多種細胞及組織中，尤其包括肺、腸、血液及皮膚。除非另外指明，否則CCL11基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，CCL11基因包括CCL11的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012212提供例示性人類CCL11核酸序列。在某些實施例中，CCL11基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CCL11基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002986提供例示性人類CCL11 mRNA轉錄本序列。CCL11多肽為參與免疫調控及發炎過程的趨化因子。CCL11多肽顯示嗜伊紅血球的趨化活性。CCL11多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CCL11基因表現係根據自CCL11基因表現之CCL11多肽的量測定。在某些實施例中，CCL11多肽包括由CCL11基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CCL11多肽亦涵蓋未處理的「全長」CCL11多肽以及在細胞中處理而產生的CCL11多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_002977提供例示性人類CCL11多肽序列。

【0367】 如本文所用，術語「ERP29」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「內質網蛋白質29」，亦稱為「蛋白質二硫鍵異構酶家族A成員9」或「內質網駐留蛋白質28」。術語「ERP29」涵蓋ERP29多肽、ERP29 RNA轉錄本及ERP29基因。術語「ERP29基因」係指編碼ERP29多肽的基因。ERP29表現於多種細胞及組織中，尤其包括淋巴結、甲狀腺、脾臟、血液。除非另外指明，否則ERP29基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ERP29基因」包括ERP29基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000012.12範圍112013340..112023449提供例示性人類ERP29核酸序列。在某些實施例中，ERP29基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ERP29基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_006817.4、NM_001034025.1及XM_017018720.1提供例示性人類ERP29 mRNA轉錄本序列。ERP29多肽為二硫鍵異構酶(PDI)蛋白質家族成員，但是其缺乏活性模體。其主要藉由定位至內質網內腔中來起作用，在內腔中，其處理且摺疊分泌性蛋白質。ERP29多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ERP29基因表現係根據自ERP29基因表現之ERP29多肽的量測定。在某些實施例中，ERP29多肽包括由ERP29基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ERP29多肽亦涵蓋未處理的「全長」ERP29多肽以及在細胞中處理而產生的ERP29多肽之任何

形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_006808.1、NP_001029197.1及XP_016874209.1提供例示性人類ERP29多肽序列。

【0368】如本文所用，術語「HLA-A」係指「人類白血球抗原-A」，亦稱為「I類主要組織相容複合物A」或「白血球I類抗原A」且屬於I類HLA重鏈旁系同源物。術語「HLA-A」涵蓋HLA-A多肽、HLA-A RNA轉錄本及HLA-A基因。術語「HLA-A基因」係指編碼HLA-A多肽的基因。HLA-A表現於幾乎所有細胞中，尤其包括骨髓源幹細胞。在某些實施例中，HLA-A基因含有8個外顯子，其中決定肽結合特異性的外顯子2與3存在序列差異。HLA-A基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-A基因包括HLA-A的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029217.2提供例示性人類HLA-A核酸序列。在某些實施例中，HLA-A表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-A基因之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001242758.1及NM_002116.8提供例示性人類HLA-A mRNA轉錄本序列。HLA-A多肽藉由將抗原呈遞至免疫細胞而涉及免疫系統及功能。在某些實施例中，HLA-A表現係根據自HLA-A基因表現之HLA-A多肽的量測定。HLA-A多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-A多肽包括由HLA-A基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-A多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-A多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-A多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_001229687.1及NP_002107.3提供例示性人類HLA-A多肽序

列。

【0369】 如本文所用，術語「HLA-B」係指「I類主要組織相容複合物B」，亦稱為「I類HLA組織相容性抗原B α鏈」或「HLAB」且屬於I類HLA重鏈旁系同源物。術語「HLA-B」涵蓋HLA-B多肽、HLA-B RNA轉錄本及HLA-B基因。術語「HLA-B基因」係指編碼HLA-B多肽的基因。HLA-B表現於多種細胞及組織中，尤其包括T輔助細胞及胸腺細胞。HLA-B基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-B基因包括HLA-B的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_023187提供例示性人類HLA-B核酸序列。在某些實施例中，HLA-B表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本包括HLA-B之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005514.8提供例示性人類HLA-B mRNA轉錄本序列。HLA-B多肽藉由將抗原呈遞至免疫細胞而涉及免疫系統及功能。在某些實施例中，HLA-B表現係根據自HLA-B基因表現之HLA-B多肽的量測定。HLA-B多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-B多肽包括由HLA-B基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-B多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-B多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-B多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_005505.2提供例示性人類HLA-B多肽序列。

【0370】 如本文所用，術語「HLA-C」係指「I類主要組織相容複合物C」，亦稱為「I類HLA組織相容性抗原C α鏈」或「HLAC」且屬於I

類HLA重鏈旁系同源物。術語「HLA-C」涵蓋HLA-C多肽、HLA-C RNA轉錄本及HLA-C基因。術語「HLA-C基因」係指編碼HLA-C多肽的基因。HLA-C表現於多種細胞及組織中，尤其包括顆粒球及胸腺球。HLA-C基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-C基因包括HLA-C的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029422提供例示性人類HLA-C核酸序列。在某些實施例中，HLA-C表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-C基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001243042.1及NM_002117.6提供例示性人類HLA-C mRNA轉錄本序列。HLA-C多肽藉由將抗原呈遞至免疫細胞而涉及免疫系統及功能。在某些實施例中，HLA-C表現係根據自HLA-C基因表現之HLA-C多肽的量測定。HLA-C多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-C多肽包括由HLA-C基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-C多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-C多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-C多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_001229971.1及NP_002108.4提供例示性人類HLA-C多肽序列。

【0371】 如本文所用，術語「HLA-E」係指「I類主要組織相容複合物E」，亦稱為「I類HLA組織相容性抗原E α鏈」或「I類MHC抗原E」且屬於I類HLA重鏈旁系同源物。術語「HLA-E」涵蓋HLA-E多肽、HLA-E RNA轉錄本及HLA-E基因。術語「HLA-E基因」係指編碼HLA-E多肽的基因。HLA-E表現於多種細胞及組織中，尤其包括T輔助細胞及胸

腺細胞。HLA-E基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-E基因包括HLA-E基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000006.12範圍30489508..30494194提供例示性人類HLA-E核酸序列。在某些實施例中，HLA-E表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本包括HLA-E之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005516.6、XM_017010807.1、XM_017010808.1及XM_017010809.2提供例示性人類HLA-E mRNA轉錄本序列。HLA-E多肽涉及自身-非自身免疫區分。在某些實施例中，HLA-E表現係根據自HLA-E基因表現之HLA-E多肽的量測定。HLA-E多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-E多肽包括由HLA-E基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-E多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-E多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-E多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_005507.3、XP_016866296.1、XP_016866297.1及XP_016866298.1提供例示性人類HLA-E多肽序列。

【0372】 如本文所用，術語「HLA-F」係指「I類主要組織相容複合物F」，亦稱為「I類HLA組織相容性抗原F α鏈」或「I類MHC抗原F」且屬於I類HLA重鏈旁系同源物。術語「HLA-F」涵蓋HLA-F多肽、HLA-F RNA轉錄本及HLA-F基因。術語「HLA-F基因」係指編碼HLA-F多肽的基因。HLA-F表現於各種細胞及組織中，尤其包括胸腺細胞及CD8 T細胞。HLA-F基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施

例中，術語包括HLA-F基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012009提供例示性人類HLA-F核酸序列。在某些實施例中，HLA-F表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-F基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001098479.2、NM_018950.2、NM_001098478.2、XM_011514564.1、XM_017010810.1、XM_017010811.1、XM_017010813.1、XM_017010814.1、XM_017010815.1、XR_001743373.1、XR_001743374.1及XR_001743376.1提供例示性人類HLA-F mRNA轉錄本序列。HLA-F多肽涉及免疫監視、免疫耐受性及發炎。在某些實施例中，HLA-F表現係根據自HLA-F基因表現之HLA-F多肽的量測定。HLA-F多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-F多肽包括由HLA-F基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-F多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-F多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-F多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_001091949.1、NP_061823.2、NP_001091948.1、XP_011512866.1、XP_016866299.1、XP_016866300.1、XP_016866301.1、XP_016866302.1、XP_016866303.1及XP_016866304.1提供例示性人類HLA-F多肽序列。

【0373】 如本文所用，術語「HLA-DMA」係指「II類主要組織相容複合物DM α」，亦稱為「II類HLA組織相容性抗原DM α鏈」或「的確受關注的新基因6蛋白質」且屬於II類HLA α鏈旁系同源物。術語「HLA-DMA」涵蓋HLA-DMA多肽、HLA-DMA RNA轉錄本及HLA-DMA基

因。術語「HLA-DMA基因」係指編碼HLA-DMA多肽的基因。HLA-DMA表現於多種細胞及組織中，尤其包括細胞內囊泡。HLA-DMA基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語包括HLA-DMA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012006及GenBank基因ID: 3108提供例示性人類HLA-DMA核酸序列。在某些實施例中，HLA-DMA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DMA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_006120.4提供例示性人類HLA-DMA mRNA轉錄本序列。HLA-DMA多肽為跨膜多肽，其與β鏈形成雜二聚體(DMB)。HLA-DMA藉由催化II類相關恆定鏈肽(CLIP)釋放而涉及肽負載MHC。HLA-DMA多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DMA表現係根據自HLA-DMA基因表現之HLA-DMA多肽的量測定。在某些實施例中，HLA-DMA多肽包括由HLA-DMA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DMA多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-DMA多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DMA多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_006111提供例示性人類HLA-DMA多肽序列。

【0374】 如本文所用，術語「HLA-DMB」係指「II類主要組織相容複合物DM β」，亦稱為「II類HLA組織相容性抗原DM β鏈」或「的確受關注的新基因7蛋白質」且屬於II類HLA β鏈旁系同源物。術語「HLA-DMB」涵蓋HLA-DMB多肽、HLA-DMB RNA轉錄本及HLA-DMB基

因。術語「HLA-DMB基因」係指編碼HLA-DMB多肽的基因。HLA-DMB表現於多種細胞及組織中，尤其包括細胞內囊泡。HLA-DMB基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語包括HLA-DMB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000006 (NC_000006.12範圍32934636..32941028，補體)及GenBank基因ID: 3109提供例示性人類HLA-DMB核酸序列。在某些實施例中，HLA-DMB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DMB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002118.5提供例示性人類HLA-DMB mRNA轉錄本序列。HLA-DMB多肽為跨膜多肽，其與α鏈形成雜二聚體(DMA)。HLA-DMB藉由催化II類相關恆定鏈肽(CLIP)釋放而涉及肽負載MHC。HLA-DMB多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DMB表現係根據自HLA-DMB基因表現之HLA-DMB多肽的量測定。在某些實施例中，HLA-DMB多肽包括由HLA-DMB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DMB多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-DMB多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DMB多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_002109.2提供例示性人類HLA-DMB多肽序列。

【0375】 如本文所用，術語「HLA-DRB1」係指「II類主要組織相容複合物DR β1」，亦稱為「II類主要組織相容複合物DR β1前驅體」或「II類HLA組織相容性抗原DR-1 β鏈」且屬於II類HLA β鏈旁系同源物。

術語「HLA-DRB1」涵蓋HLA-DRB1多肽、HLA-DRB1 RNA轉錄本及HLA-DRB1基因。術語「HLA-DRB1基因」係指編碼HLA-DRB1多肽的基因。HLA-DRB1表現於多種細胞及組織中，尤其包括肺及淋巴結。HLA-DRB1基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-DRB1基因包括HLA-DRB1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029921提供例示性人類HLA-DRB1核酸序列。在某些實施例中，HLA-DRB1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DRB1轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。在某些實施例中，NCBI參考序列NM_001243965.1、NM_002124.3、NM_001359193.1、NM_001359194.1、XM_024452553.1、XM_024452554.1、XR_002958969.1及XR_002958970.1提供例示性人類HLA-DRB1 mRNA轉錄本序列。HLA-DRB1多肽涉及免疫系統且參與抗原呈遞。HLA-DRB1多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DRB1基因表現係根據自HLA-DRB1基因表現之HLA-DRB1多肽的量測定。在某些實施例中，HLA-DRB1多肽包括由HLA-DRB1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DRB1多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-DRB1多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DRB1多肽之任何形式。在一些實施例中，NCBI參考序列NP_001230894.1、NP_002115.2、NP_001346122.1、NP_001346123.1、XP_024308321.1及XP_024308322.1提供例示性人類HLA-DRB1多肽序列。

【0376】如本文所用，術語「HLA-DRA」係指「II類主要組織相容複合物DR α」，亦稱為「II類HLA組織相容性抗原DR α鏈」或「II類MHC抗原DRA」且屬於II類HLA α鏈旁系同源物。術語「HLA-DRA」涵蓋HLA-DRA多肽、HLA-DRA RNA轉錄本及HLA-DRA基因。術語「HLA-DRA基因」係指編碼HLA-DRA多肽的基因。HLA-DRA表現於多種細胞及組織中，尤其包括漿細胞樣樹突狀細胞及T輔助細胞。HLA-DRA基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-DRA基因包括HLA-DRA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000006.12範圍32439887..32445046提供例示性人類HLA-DRA核酸序列。在某些實施例中，HLA-DRA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DRA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_019111.5提供例示性人類HLA-DRA mRNA轉錄本序列。HLA-DRA涉及免疫系統且參與抗原呈遞。HLA-DRA多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DRA基因表現係根據自HLA-DRA基因表現之HLA-DRA多肽的量測定。在某些實施例中，HLA-DRA多肽包括由HLA-DRA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DRA多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-DRA多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DRA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_061984.2提供例示性人類HLA-DRA多肽序列。

【0377】如本文所用，術語「HLA-DPA1」係指「II類主要組織相

容複合物DR α1」，亦稱為「II類HLA組織相容性抗原DR α1鏈」或「II類MHC DP3-α」且屬於II類HLA α鏈旁系同源物。術語「HLA-DPA1」涵蓋HLA-DPA1多肽、HLA-DPA1 RNA轉錄本及HLA-DPA1基因。術語「HLA-DPA1基因」係指編碼HLA-DPA1多肽的基因。HLA-DPA1表現於多種細胞及組織中，尤其包括漿細胞樣樹突狀細胞、T輔助細胞及B淋巴球。HLA-DPA1基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，HLA-DPA1基因包括HLA-DPA1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_033241提供例示性人類HLA-DPA1核酸序列。在某些實施例中，HLA-DPA1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DPA1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_033554.3、NM_001242524.2及NM_001242525.2提供例示性人類HLA-DPA1 mRNA轉錄本序列。HLA-DPA1涉及免疫系統且參與抗原呈遞。HLA-DPA1多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DPA1基因表現係根據自HLA-DPA1基因表現之HLA-DPA1多肽的量測定。在某些實施例中，HLA-DPA1多肽包括由HLA-DPA1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DPA1多肽亦涵蓋未處理的「全長」HLA-DPA1多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DPA1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_291032.2、NP_001229453.1及NP_001229454.1提供例示性人類HLA-DPA1多肽序列。

【0378】 如本文所用，術語「IL-1α」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「介白素1α」，亦稱為「造血素-1」或「前介白素-1-α」。術語「IL-1α」涵蓋IL-1α多肽、IL-1α RNA轉錄本及IL-1α基因。術語「IL-1α基因」係指編碼IL-1α多肽的基因。IL-1α表現於多種細胞及組織中，尤其包括肺、皮膚、血液及骨髓。除非另外指明，否則IL-1α基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，IL-1α基因包括IL-1α基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_008850提供例示性人類IL-1α核酸序列。在某些實施例中，IL-1α基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL-1α基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000575.5及NM_001371554.1提供例示性人類IL-1α mRNA轉錄本序列。IL-1α多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL-1α基因表現係根據自IL-1α基因表現之IL-1α多肽的量測定。在某些實施例中，IL-1α多肽包括由IL-1α基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL-1α多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL-1α多肽以及在細胞中處理而產生的IL-1α多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000566.3及NP_001358483.1提供例示性人類IL-1α多肽序列。

【0379】如本文所用，術語「IP10(CXCL10)」、「IP10」及「CXCL10」可互換使用且在Uniprot或GenBank資料庫中係指「C-X-C模體趨化因子配位體10」，亦稱為「小誘導型細胞介素亞家族B (Cys-X-Cys)

成員10」或「10 KDa干擾素γ誘導的蛋白質」。術語「IP10」涵蓋IP10多肽、IP10 RNA轉錄本及IP10基因。術語「IP10基因」係指編碼IP10多肽的基因。IP10表現於多種細胞及組織中，尤其包括皮膚、血液、淋巴結及脾臟。除非另外指明，否則IP10基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，IP10基因包括IP10基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000004.12 (範圍76021118..76023497，補體)提供例示性人類IP10核酸序列。在某些實施例中，IP10基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IP10基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001565.4提供例示性人類IP10 mRNA轉錄本序列。IP10多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IP10基因表現係根據自IP10基因表現之IP10多肽的量測定。在某些實施例中，IP10多肽包括由IP10基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IP10多肽亦涵蓋未處理的「全長」IP10多肽以及在細胞中處理而產生的IP10多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001556.2提供例示性人類IP10多肽序列。

【0380】 如本文所用，術語「干擾素調控因子7」或「IRF7」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「干擾素調控因子7G同功異型物」，亦稱為「干擾素調控因子-7H」或「IRF-7H」。術語「IRF7」涵蓋IRF7多肽、IRF7 RNA轉錄本及IRF7基因。術語「IRF7基因」係指編碼IRF7多

肽的基因。IRF7基因表現於多種細胞及組織中，尤其包括脾臟、胸腺及周邊血液白血球。除非另外指明，否則IRF7基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IRF7基因」包括IRF7基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029106提供例示性人類IRF7核酸序列。在某些實施例中，IRF7基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IRF7基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IRF7基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001572.5、NM_004029.4、NM_004031.4、XM_005252907.3、XM_005252909.3、XM_011520066.3及XM_017017674.1提供例示性人類IRF7 mRNA轉錄本序列。IRF7多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IRF7基因表現係根據自IRF7基因表現之IRF7多肽的量測定。在某些實施例中，IRF7多肽包括由IRF7基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IRF7多肽亦涵蓋未處理的「全長」IRF7多肽以及在細胞中處理而產生的IRF7多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001563.2、NP_004020.1、NP_004022.2、XP_005252964.1、XP_005252966.1、XP_011518368.1及XP_016873163.1提供例示性人類IRF7多肽序列。

【0381】 如本文所用，術語「MCP1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「單核球趨化因子蛋白-1」，亦稱為「C-C模體趨化因子配位體

2」、「單核球趨化性及活化因子」、「單核球趨化蛋白1」、「小誘導型細胞介素A2」或「單核球分泌蛋白JE」。術語「MCP1」涵蓋MCP1多肽、MCP1 RNA轉錄本及MCP1基因。術語「MCP1基因」係指編碼MCP1多肽的基因。MCP1表現於多種細胞及組織中，尤其包括淋巴結、血液、脾臟、骨髓。除非另外指明，否則MCP1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MCP1基因」包括MCP1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012123提供例示性人類MCP1核酸序列。在某些實施例中，MCP1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MCP1轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002982提供例示性人類MCP1 mRNA轉錄本序列。MCP1多肽涉及免疫調控及發炎過程且充當對單核球及嗜鹼性球具有趨化活性的細胞介素。MCP1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MCP1基因表現係根據自MCP1基因表現之MCP1多肽的量測定。在某些實施例中，MCP1多肽包括由MCP1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MCP1多肽亦涵蓋未處理的「全長」MCP1多肽以及在細胞中處理而產生的MCP1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002973提供例示性人類MCP1多肽序列。

【0382】如本文所用，術語「M-CSF (CSF)」、「M-CSF」及「CSF」可互換使用且係指「巨噬細胞群落刺激因子」，其包括三種不同

M-CSF同功異型物，包括M-CSF1、M-CSF2及M-CSF3。

【0383】 如本文所用，術語「M-CSF1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「群落刺激因子1」，亦稱為「群落刺激因子1 (巨噬細胞)」或「巨噬細胞群落刺激因子1」。術語「M-CSF1」涵蓋M-CSF1多肽、M-CSF1 RNA轉錄本及M-CSF1基因。術語「M-CSF1基因」係指編碼M-CSF1多肽的基因。M-CSF1表現於多種細胞及組織中，尤其包括纖維母細胞、淋巴結、內皮細胞及上皮細胞。除非另外指明，否則M-CSF1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。NCBI參考序列NG_030008提供例示性人類M-CSF1核酸序列。在某些實施例中，M-CSF1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為M-CSF1轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000757.6、NM_172210.3、NM_172211.4、NM_172211.4及XM_017000369.1提供例示性人類M-CSF1 mRNA轉錄本序列。M-CSF1多肽調控巨噬細胞的產生、分化及功能。M-CSF1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，M-CSF1基因表現係根據自M-CSF1基因表現之M-CSF1多肽的量測定。在某些實施例中，M-CSF1多肽包括由M-CSF1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之M-CSF1多肽亦涵蓋未處理的「全長」M-CSF1多肽以及在細胞中處理而產生的M-CSF1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000748.4、NP_757349.2、NP_757350.2、NP_757351.2及XP_016855858.1提供例示性人類M-CSF1多肽

序列。

【0384】 如本文所用，術語「M-CSF2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「群落刺激因子2」、「沙格司亭(Sargramostim)」，亦稱為「群落刺激因子2 (顆粒球-巨噬細胞)」。術語「M-CSF2」涵蓋M-CSF2多肽、M-CSF2 RNA轉錄本及M-CSF2基因。術語「M-CSF2基因」係指編碼M-CSF2多肽的基因。M-CSF2尤其表現於骨髓、脾臟及淋巴結中。除非另外指明，否則M-CSF2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。NCBI參考序列NG_033024提供例示性人類M-CSF2核酸序列。在某些實施例中，M-CSF2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為M-CSF2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000758.4提供例示性人類M-CSF2 mRNA轉錄本。M-CSF2多肽調控顆粒球及巨噬細胞的產生、分化及功能。M-CSF2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，M-CSF2基因表現係根據自M-CSF2基因表現之M-CSF2多肽的量測定。在某些實施例中，M-CSF2多肽包括由M-CSF2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之M-CSF2多肽亦涵蓋未處理的「全長」M-CSF2多肽以及在細胞中處理而產生的M-CSF2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000749.2提供例示性人類M-CSF2多肽序列。

【0385】 如本文所用，術語「M-CSF3」基因在Uniprot或GenBank資料庫中係指「群落刺激因子3」，亦稱為「普魯蛋白(Pluripoietin)」。術

語「M-CSF3」涵蓋M-CSF3多肽、M-CSF3 RNA轉錄本及M-CSF3基因。術語「M-CSF3基因」係指編碼M-CSF3多肽的基因。M-CSF3尤其表現於骨髓、脾臟、淋巴結中。M-CSF3調控顆粒球的產生、分化及功能。除非另外指明，否則M-CSF3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。NCBI參考序列NC_000017.11範圍40015440..40017813提供例示性人類M-CSF3核酸序列。在某些實施例中，M-CSF3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為M-CSF3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_172219.3、NM_000759.4、NM_172220.3、NM_001178147.2及NR_033662.2提供例示性人類M-CSF3 mRNA轉錄本。M-CSF3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，M-CSF3基因表現係根據自M-CSF3基因表現之M-CSF3多肽的量測定。在某些實施例中，M-CSF3多肽包括由M-CSF3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之M-CSF3多肽亦涵蓋未處理的「全長」M-CSF多肽以及在細胞中處理而產生的M-CSF多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_757373.1、NP_000750.1、NP_757374.2及NP_001171618.1提供例示性人類M-CSF3多肽序列。

【0386】如本文所用，術語「MIG (CXCL9)」、「MIG」及「CXCL9」可互換使用且在Uniprot或GenBank資料庫中係指「C-X-C模體趨化因子配位體9」，亦稱為「干擾素-γ誘導的單核球激素」或「趨化因

子(C-X-C模體)配位體9」。術語「MIG」涵蓋MIG多肽、MIG RNA轉錄本及MIG基因。術語「MIG基因」係指編碼MIG多肽的基因。MIG表現於多種細胞及組織中，尤其包括脾臟、淋巴結及血液。除非另外指明，否則MIG基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及小鼠)的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MIG基因」包括MIG基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID 4283提供例示性人類MIG核酸序列。在某些實施例中，MIG基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MIG基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002416.3提供例示性人類MIG mRNA轉錄本序列。MIG多肽在T細胞遷移及免疫及發炎反應中起作用。除非另外指明，否則MIG多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MIG基因表現係根據自MIG基因表現之MIG多肽的量測定。在某些實施例中，MIG多肽包括由MIG基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MIG多肽亦涵蓋未處理的「全長」MIG多肽以及在細胞中處理而產生的MIG多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002407提供例示性人類MIG多肽序列。

【0387】 如本文所用，術語「MIP1α」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「巨噬細胞發炎蛋白1-α」，亦稱為「C-C Motif趨化因子配位體3」或「小誘導型細胞介素A3」、「扁桃體淋巴球LD78 α蛋白」。術語「MIP1α」涵蓋MIP1α多肽、MIP1α RNA轉錄本及MIP1α基因。術語

「MIP1α基因」係指編碼MIP1α多肽的基因。MIP1α表現於多種細胞及組織中，尤其包括骨髓、脾臟、淋巴結及血液。除非另外指明，否則MIP1α基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及小鼠)的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MIP1α基因」包括MIP1α基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_027730提供例示性人類MIP1α核酸序列。在某些實施例中，MIP1α基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MIP1α基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002983提供例示性人類MIP1α mRNA轉錄本序列。MIP1α多肽藉由結合CCR1、CCR4及CCR5受體而在發炎反應中起作用。MIP1α多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MIP1α基因表現係根據自MIP1α基因表現之MIP1α多肽的量測定。在某些實施例中，MIP1α多肽包括由MIP1α基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MIP1α多肽亦涵蓋未處理的「全長」MIP1α多肽以及在細胞中處理而產生的MIP1α多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002974提供例示性人類MIP1α多肽序列。

【0388】 如本文所用，術語「MIP1β」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「巨噬細胞發炎蛋白1-β」，亦稱為「C-C模體趨化因子配位體4」、「小誘導型細胞介素A4」或「淋巴球活化基因1蛋白」。術語「MIP1β」涵蓋MIP1β多肽、MIP1β RNA轉錄本及MIP1β基因。術語「MIP1β基因」係指編碼MIP1β多肽的基因。MIP1β表現於多種細胞及組織中，尤其

包括骨髓、脾臟、淋巴結及血液。除非另外指明，否則MIP1β基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MIP1β基因」包括MIP1β基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_033066提供例示性人類MIP1β核酸序列。在某些實施例中，MIP1β基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MIP1β基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002984.4提供例示性人類MIP1β mRNA轉錄本序列。MIP1β多肽為具有化學激動及發炎功能的單核球激素。MIP1β多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MIP1β基因表現係根據自MIP1β基因表現之MIP1β多肽的量測定。在某些實施例中，MIP1β多肽包括由MIP1β基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MIP1β多肽亦涵蓋未處理的「全長」MIP1α多肽以及在細胞中處理而產生的MIP1β多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002975.1提供例示性人類MIP1β多肽序列。

【0389】 如本文所用，術語「MT-ATP6」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「粒線體上編碼之ATP合成酶膜亞單元6」，亦稱為「MTATP6」、「ATPASE6」或「ATP6」。術語「MT-ATP6」涵蓋MT-ATP6多肽、MT-ATP6 RNA轉錄本及MT-ATP6基因。術語「MT-ATP6基因」係指編碼MT-ATP6多肽的基因。MT-ATP6表現於多種細胞及組織中，尤其包括甲狀腺、淋巴結、骨髓及腎上腺腺體。除非另外指明，否則

MT-ATP6基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、小鼠、雞及蜥蜴)的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MT-ATP6基因」包括MT-ATP6基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_012920.1範圍8527..9207提供例示性人類MT-ATP6核酸序列。在某些實施例中，MT-ATP6基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MT-ATP6基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。在某些實施例中，MT-ATP6基因表現係根據自MT-ATP6基因表現之MT-ATP6多肽的量測定。MT-ATP6多肽充當粒線體膜ATP合成酶，其利用ADP產生ATP。MT-ATP6多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MT-ATP6多肽包括由MT-ATP8基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MT-ATP6多肽亦涵蓋未處理的「全長」MT-ATP6多肽以及在細胞中處理而產生的MT-ATP6多肽之任何形式。NCBI參考序列YP_003024031.1提供例示性人類MT-ATP8多肽序列。

【0390】 如本文所用，術語「MT-ATP8」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「粒線體上編碼之ATP合成酶膜亞單元8」，亦稱為「MTATP8」、「ATASE8」或「ATP8」。術語「MT-ATP8」涵蓋MT-ATP8多肽、MT-ATP8 RNA轉錄本及MT-ATP8基因。術語「MT-ATP8基因」係指編碼MT-ATP8多肽的基因。MT-ATP8表現於多種細胞及組織中，尤其包括甲狀腺、淋巴結、骨髓及腎上腺腺體。除非另外指明，否則MT-ATP8基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類

動物(例如人類及黑猩猩))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MT-ATP8基因」包括MT-ATP8基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_012920.1範圍8366..8572提供例示性人類MT-ATP8核酸序列。在某些實施例中，MT-ATP8基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MT-ATP8基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。在某些實施例中，MT-ATP8基因表現係根據自MT-ATP8基因表現之MT-ATP8多肽的量測定。MT-ATP8多肽為粒線體膜ATP合成酶，其利用ADP產生ATP。MT-ATP8多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MT-ATP8多肽包括由MT-ATP8基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MT-ATP8多肽亦涵蓋未處理的「全長」MT-ATP8多肽以及在細胞中處理而產生的MT-ATP8多肽之任何形式。NCBI參考序列YP_003024030.1提供例示性人類MT-ATP8多肽序列。

【0391】 如本文所用，術語「NFKB1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「核因子κB亞單元1」，亦稱為「B細胞核因子κ輕鏈多肽基因增強子1」或「核因子NF-κ-B P105亞單元」。術語「NFKB1」涵蓋NFKB1多肽、NFKB1 RNA轉錄本及NFKB1基因。術語「NFKB1基因」係指編碼NFKB1多肽的基因。NFKB1表現於幾乎所有的細胞類型中，尤其包括造血骨髓、周邊血液單核細胞及淋巴結。除非另外指明，否則NFKB1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原

生基因。在某些實施例中，術語「NFKB1基因」包括NFKB1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_050628提供例示性人類NFKB1核酸序列。在某些實施例中，NFKB1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為NFKB1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_003998.4、NM_001165412.2、NM_001319226.2、XM_011532006.2、XM_024454067.1、XM_024454068.1及XM_024454069.1提供例示性人類NFKB1 mRNA轉錄本序列。NFKB1多肽存在於幾乎所有的細胞類型中且響應於多種刺激(包括發炎、免疫活化、分化及細胞生長，以及其他生物過程)而活化。NFKB1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，NFKB1基因表現係根據自NFKB1基因表現之NFKB1多肽的量測定。在某些實施例中，NFKB1多肽包括由NFKB1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之NFKB1多肽亦涵蓋未處理的「全長」NFKB1多肽以及在細胞中處理而產生的NFKB1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_003989.2、NP_001158884.1、NP_001306155.1、XP_011530308.1、XP_024309835.1、XP_024309836.1及XP_024309837.1提供例示性人類NFKB1多肽序列。

【0392】 如本文所用，術語「NFKB2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「核因子κB亞單元2」，亦稱為「B細胞核因子κ輕鏈多肽基因增強子2 (P49/P100)」或「淋巴球易位染色體10蛋白質」。術語「NFKB2」涵蓋NFKB2多肽、NFKB2 RNA轉錄本及NFKB2基因。術語「NFKB2基

因」係指編碼NFKB2多肽的基因。NFKB2表現於多種細胞及組織中，尤其包括造血骨髓、周邊血液單核細胞及淋巴結。除非另外指明，否則NFKB2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「NFKB2基因」包括NFKB2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_033874提供例示性人類NFKB2核酸序列。在某些實施例中，NFKB2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為NFKB2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001322934.2、NM_002502.6、NM_001077494.3、NM_001261403.3、NM_001288724.1、NM_001322935.1、XM_011539830.3、XM_011539831.2、XM_017016278.1、XM_024448026.1及XM_024448027.1提供例示性人類NFKB2 mRNA轉錄本序列。NFKB2多肽為具有雙重功能的轉錄因子，該等雙重功能包括NFKB複合物蛋白質在細胞質中的滯留及p52共轉譯處理。NFKB2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，NFKB2基因表現係根據自NFKB2基因表現之NFKB2多肽的量測定。在某些實施例中，NFKB2多肽包括由NFKB2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之NFKB2多肽亦涵蓋未處理的「全長」NFKB2多肽以及在細胞中處理而產生的NFKB2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001309863.1、NP_002493.3、NP_001070962.1、NP_001248332.1、NP_001275653.1、NP_001309864.1、XP_011538132.1、

XP_011538133.1、XP_016871767.1、XP_024303794.1及XP_024303795.1提供例示性人類NFKB2多肽序列。

【0393】 如本文所用，術語「RELA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「RELA原癌基因NF-KB亞單元」，亦稱為「核因子NF-κ-B p65亞單元」、「轉錄因子p65」、「NFKB3」、「B細胞核因子κ輕鏈多肽基因增強子3」或「V-Rel禽網狀內皮增殖病病毒致癌基因同源物A」。術語「RELA」涵蓋RELA多肽、RELA RNA轉錄本及RELA基因。術語「RELA基因」係指編碼RELA多肽的基因。RELA表現於多種細胞及組織中，尤其包括周邊血細胞、淋巴結及脾臟。除非另外指明，否則RELA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RELA基因」包括RELA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_029971提供例示性人類RELA核酸序列。在某些實施例中，RELA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RELA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_021975.4、NM_001145138.2、NM_001243984.2、NM_001243985.1、XM_011545206.2及XM_011545207.2提供例示性人類RELA mRNA轉錄本序列。除非另外指明，否則RELA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RELA基因表現係根據自RELA基因表現之RELA多肽的量測定。在某些實施例中，RELA多肽包括由RELA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的

所有多肽。本發明之RELA多肽亦涵蓋未處理的「全長」RELA多肽以及在細胞中處理而產生的RELA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_068810.3、NP_001138610.1、NP_001230913.1、NP_001230914.1、XP_011543508.1及XP_011543509.1提供例示性人類RELA多肽序列。

【0394】 如本文所用，術語「RELB」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「RELB原癌基因NF-KB亞單元」，亦稱為「V-Rel禽網狀內皮增殖病病毒致癌基因同源物B」、「B細胞核因子κ輕鏈多肽基因增強子3」或「轉錄因子RelB」。術語「RELB」涵蓋RELB多肽、RELB RNA轉錄本及RELB基因。術語「RELB基因」係指編碼RELB多肽的基因。RELB表現於多種細胞及組織中，尤其包括全血、B淋巴球及周邊單核細胞。除非另外指明，否則RELB基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RELB基因」包括RELB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000019.10範圍45001449..45038194提供例示性人類RELB核酸序列。在某些實施例中，RELB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RELB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_006509.4、XM_005259127.3及XM_005259128.2提供例示性人類RELB mRNA轉錄本序列。RELB多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RELB基因表現係根據自RELB基因表現之RELB多肽的量測定。在某些實施例中，RELB

多肽包括由RELB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RELB多肽亦涵蓋未處理的「全長」RELB多肽以及在細胞中處理而產生的RELB多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_006500.2、XP_005259184.1及XP_005259185.1提供例示性人類RELB多肽序列。

【0395】 如本文所用，術語「REL」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「REL原癌基因NF-KB亞單元」，亦稱為「V-Rel禽網狀內皮增殖病病毒致癌基因同源物」或「原癌基因C-Rel」。術語「REL」涵蓋REL多肽、REL RNA轉錄本及REL基因。術語「REL基因」係指編碼REL多肽的基因。REL表現於多種細胞及組織中，尤其包括B細胞、單核球及周邊血液單核細胞。除非另外指明，否則REL基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「REL基因」包括REL基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000002.12範圍60881521..60931612提供例示性人類REL核酸序列。在某些實施例中，REL基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為REL基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001291746.2、NM_002908.4、XM_011533010.3及XM_017004627.2提供例示性人類REL mRNA轉錄本序列。REL多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，REL基因表現係根據自REL基因表現之REL多肽的量測定。在某些實施例中，REL多肽包括由REL基因及其轉錄

本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之REL多肽亦涵蓋未處理的「全長」REL多肽以及在細胞中處理而產生的REL多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001278675.1、NP_002899.1、XP_011531312.1及XP_016860116.1提供例示性人類REL多肽序列。

【0396】如本文所用，術語「RASAL1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「RasGAP活化因子樣蛋白質1」，亦稱為「RAS蛋白質活化因子樣1」或「Ras GTP酶活化因子樣蛋白質」。術語「RASAL1」涵蓋RASAL1多肽、RASAL1 RNA轉錄本及RASAL1基因。術語「RASAL1基因」係指編碼RASAL1多肽的基因。RASAL1表現於多種細胞及組織中，包括甲狀腺及腎上腺髓質。除非另外指明，否則RASAL1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如蜥蜴及蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RASAL1基因」包括RASAL1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_047089提供例示性人類RASAL1核酸序列。在某些實施例中，RASAL1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RASAL1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RASAL1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001301202.1、NM_004658.2、NM_001193520.1、NM_001193521.1、XM_005253950.4、XM_006719641.3、XM_006719642.3、XM_011538852.2、XM_011538853.2、XM_011538854.2、XM_017020028.1、XM_017020029.1、XM_017020030.1、

XM_017020031.1、XR_001748902.1、XR_001748903.1及XR_002957386.1提供例示性人類RASAL1 mRNA轉錄本序列。RASAL1多肽為GTP酶活化蛋白之GAP1家族成員。RASAL1多肽抑制RAS功能，從而控制增殖及分化。RASAL1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RASAL1基因表現係根據自RASAL1基因表現之RASAL1多肽的量測定。在某些實施例中，RASAL1多肽包括由RASAL1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RASAL1多肽亦涵蓋未處理的「全長」RASAL1多肽以及在細胞中處理而產生的RASAL1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001288131.1、NP_004649.2、NP_001180449.1、NP_001180450.1、XP_005254007.1、XP_006719704.1、XP_006719705.1、XP_011537154.1、XP_011537155.1、XP_011537156.1、XP_016875517.1、XP_016875518.1、XP_016875519.1及XP_016875520.1提供例示性人類RASAL1多肽序列。

【0397】 如本文所用，術語「RhoB」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Ras同源物家族成員B」，亦稱為「Rho相關GTP結合蛋白RhoB」或「Ras同源物基因家族成員B」。術語「RhoB」涵蓋RhoB多肽、RhoB RNA轉錄本及RhoB基因。術語「RhoB基因」係指編碼RhoB多肽的基因。RhoB表現於多種細胞及組織中，尤其包括神經系統、血液及脾臟。除非另外指明，否則RhoB基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及大鼠)的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RhoB基因」包括RhoB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參

考序列NC_000002.12範圍20447074..20449440提供例示性人類RhoB核酸序列。在某些實施例中，RhoB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RhoB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_004040.4提供例示性人類RhoB mRNA轉錄本序列。RhoB多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RhoB基因表現係根據自RhoB基因表現之RhoB多肽的量測定。在某些實施例中，RhoB多肽包括由RhoB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RhoB多肽亦涵蓋未處理的「全長」RhoB多肽以及在細胞中處理而產生的RhoB多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_004031.1提供例示性人類RhoB多肽序列。

【0398】 如本文所用，術語「RhoF」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Rho相關GTP結合蛋白RhoF」，亦稱為「Ras同源物家族成員F絲狀偽足相關因子」、「存在於絲狀偽足中之Rho」或「Ras同源物基因家族成員F (存在絲狀偽足中)」。術語「RhoF」涵蓋RhoF多肽、RhoF RNA轉錄本及RhoF基因。術語「RhoF基因」係指編碼RhoF多肽的基因。RhoF表現於多種細胞及組織中，尤其包括腸、肺及胰臟。除非另外指明，否則RhoF基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及大鼠)的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RhoF基因」包括RhoF基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000012.12(範圍121777754..121793688，補體)提供例示性人類RhoF核酸序列。在

某些實施例中，RhoF基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RhoF基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_019034.3提供例示性人類RhoF mRNA轉錄本序列。RhoF多肽涉及富含肌動蛋白之表面薄突起的形成，稱為絲狀偽足。RhoF多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RhoF基因表現係根據自RhoF基因表現之RhoF多肽的量測定。在某些實施例中，RhoF多肽包括由RhoF基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RhoF多肽亦涵蓋未處理的「全長」RhoF多肽以及在細胞中處理而產生的RhoF多肽之任何形式。參考序列NP_061907.2提供例示性人類RhoF多肽序列。

【0399】 如本文所用，術語「RhoG」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Rho相關GTP結合蛋白RhoG」，亦稱為「Ras同源物基因家族成員G」或「Ras同源物基因家族成員G (RhoG)」。術語「RhoG」涵蓋RhoG多肽、RhoG RNA轉錄本及RhoG基因。術語「RhoG基因」係指編碼RhoG多肽的基因。RhoG表現於多種細胞及組織中，尤其包括嗜中性球、T淋巴球及周邊血液單核細胞。除非另外指明，否則RhoG基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RhoG基因」包括RhoG基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000011.10 (範圍3826978..3840959，補體)提供例示性人類RhoG核酸序列。在某些實施例中，RhoG基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。

在某些實施例中，mRNA轉錄本為RhoG基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001665.4、XM_005252916.2及XM_017017719.1提供例示性人類RhoG mRNA轉錄本序列。RhoG多肽涉及在微胞飲期間形成膜皺折且起細胞遷移作用。RhoG多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RhoG基因表現係根據自RhoG基因表現之RhoG多肽的量測定。在某些實施例中，RhoG多肽包括由RhoG基因及其轉錄本之天然變異體編碼的所有多肽，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物。本發明之RhoG多肽亦涵蓋未處理的「全長」RhoG多肽以及在細胞中處理而產生的RhoG多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001656.2、XP_005252973.1及XP_016873208.1提供例示性人類RhoG多肽序列。

【0400】 如本文所用，術語「STAT1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子1」，亦稱為「轉錄因子ISGF-3組分P91/P84」或「信號轉導與轉錄活化因子1-α/β」。術語「STAT1」涵蓋STAT1多肽、STAT1 RNA轉錄本及STAT1基因。術語「STAT1基因」係指編碼STAT1多肽的基因。STAT1表現於多種細胞及組織中，尤其包括T輔助細胞、T細胞毒性細胞、淋巴結及脾臟。除非另外指明，否則STAT1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT1基因」包括STAT1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_008294提供例示性人類STAT1核酸序列。在某些實施例中，

STAT1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_007315.4、NM_139266.2、XM_006712718.1、XM_017004783.2、XR_001738914.2及XR_001738915.2提供例示性人類STAT1 mRNA轉錄本序列。STAT1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT1基因表現係根據自STAT1基因表現之STAT1多肽的量測定。在某些實施例中，STAT1多肽包括由STAT1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT1多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT1多肽以及在細胞中處理而產生的STAT1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_009330.1、NP_644671.1、XP_006712781.1及XP_016860272.1提供例示性人類STAT1多肽序列。

【0401】 如本文所用，術語「STAT2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子2」，亦稱為「信號轉導與轉錄活化因子2，113 kDa」或「P113」。術語「STAT2」涵蓋STAT2多肽、STAT2 RNA轉錄本及STAT2基因。術語「STAT2基因」係指編碼STAT2多肽的基因。STAT2表現於多種細胞及組織中，尤其包括單核球、骨髓基質細胞、周邊血液單核細胞及淋巴結。除非另外指明，否則STAT2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT2基因」包括STAT2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_046314

提供例示性人類STAT2核酸序列。在某些實施例中，STAT2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005419.4、NM_198332.2、XM_011538697.2、XM_011538698.3、XM_011538699.3、XM_011538700.2、XM_017019904.2、XR_245953.3、XR_001748856.1、XR_001748857.1、XR_001748858.2、XR_002957375.1及XR_002957376.1提供例示性人類STAT2 mRNA轉錄本序列。STAT2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT2基因表現係根據自STAT2基因表現之STAT2多肽的量測定。在某些實施例中，STAT2多肽包括由STAT2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT2多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT2多肽以及在細胞中處理而產生的STAT2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_005410.1、NP_938146.1、XP_011536999.1、XP_011537000.1、XP_011537001.1、XP_011537002.1及XP_016875393.1提供例示性人類STAT2多肽序列。

【0402】 如本文所用，術語「STAT3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子3」，亦稱為「急性期反應因子」或「APRF」。術語「STAT3」涵蓋STAT3多肽、STAT3 RNA轉錄本及STAT3基因。術語「STAT3基因」係指編碼STAT3多肽的基因。STAT3表現於多種細胞及組織中，尤其包括骨髓及淋巴結。除非另外指明，否則STAT3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任

何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT3基因」包括STAT3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_007370提供例示性人類STAT3核酸序列。在某些實施例中，STAT3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_139276.3、NM_003150.4、NM_213662.2、NM_001369512.1、NM_001369513.1、NM_001369514.1、NM_001369516.1、NM_001369517.1、NM_001369518.1、NM_001369519.1、NM_001369520.1、XM_017024973.2及XM_024450896.1提供例示性人類STAT3 mRNA轉錄本序列。STAT3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT3基因表現係根據自STAT3基因表現之STAT3多肽的量測定。在某些實施例中，STAT3多肽包括由STAT3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT3多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT3多肽以及在細胞中處理而產生的STAT3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_644805.1、NP_003141.2、NP_998827.1、NP_001356441.1、NP_001356442.1、NP_001356443.1、NP_001356445.1、NP_001356446.1、NP_001356447.1、NP_001356448.1、NP_001356449.1、XP_016880462.1及XP_024306664.1提供例示性人類STAT3多肽序列。

【0403】 如本文所用，術語「STAT4」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子4」。術語「STAT4」涵蓋STAT4多肽、STAT4 RNA轉錄本及STAT4基因。術語「STAT4基因」係指編碼STAT4

多肽的基因。STAT4表現於多種細胞及組織中，尤其包括習知的樹突狀細胞、胰管細胞及周邊血液單核細胞。除非另外指明，否則STAT4基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT4基因」包括STAT4基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012852提供例示性人類STAT4核酸序列。在某些實施例中，STAT4基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT4基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_003151.4、NM_001243835.2、XM_006712719.3、XM_011511705.2及XM_017004784.2提供例示性人類STAT4 mRNA轉錄本序列。STAT4多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT4基因表現係根據自STAT4基因表現之STAT4多肽的量來測定。在某些實施例中，STAT4多肽包括由STAT4基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT4多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT4多肽以及在細胞中處理而產生的STAT4多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_003142.1、NP_001230764.1、XP_006712782.1、XP_011510007.1及XP_016860273.1提供例示性人類STAT4多肽序列。

【0404】如本文所用，術語「STAT5」係指「STAT5A」、「STAT5B」，或「STAT5A」與「STAT5B」。如本文所用，術語「STAT5A」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因

子5A」。術語「STAT5A」涵蓋STAT5A多肽、STAT5A RNA轉錄本及STAT5A基因。術語「STAT5A基因」係指編碼STAT5A多肽的基因。STAT5A表現於多種細胞及組織中，尤其包括紅血球母細胞、周邊血液單核細胞及T淋巴球。除非另外指明，否則STAT5A基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT5A基因」包括STAT5A基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NC_000017.11範圍42287547..42311943提供例示性人類STAT5A核酸序列。在某些實施例中，STAT5A基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT5A基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001288718.1、NM_003152.3、NM_001288719.1、NM_001288720.1及XM_005257624.3提供例示性人類STAT5A mRNA轉錄本序列。STAT5A多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT5A基因表現係根據自STAT5A基因表現之STAT5A多肽的量測定。在某些實施例中，STAT5A多肽包括由STAT5A基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT5A多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT5A多肽以及在細胞中處理而產生的STAT5A多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001275647.1、NP_003143.2、NP_001275648.1、NP_001275649.1及XP_005257681.1提供例示性人類STAT5A多肽序列。

【0405】 如本文所用，術語「STAT5B」在Uniprot或GenBank資料

庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子5B」，亦稱為「轉錄因子STAT5B」。術語「STAT5B」涵蓋STAT5B多肽、STAT5B RNA轉錄本及STAT5B基因。術語「STAT5B基因」係指編碼STAT5B多肽的基因。STAT5B表現於多種細胞及組織中，尤其包括周邊血液單核細胞、CD8 T細胞及淋巴結。除非另外指明，否則STAT5B基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT5B基因」包括STAT5B基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_007271提供例示性人類STAT5B核酸序列。在某些實施例中，STAT5B基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT5B基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_012448.4、XM_005257626.4、XM_017024977.1、XM_024450897.1及XM_024450898.1提供例示性人類STAT5B mRNA轉錄本序列。STAT5B多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT5B基因表現係根據自STAT5B表現之STAT5B多肽的量測定。在某些實施例中，STAT5B多肽包括由STAT5B基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT5B多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT5B多肽以及在細胞中處理而產生的STAT5B多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_036580.2、XP_005257683.1、XP_016880466.1、XP_024306665.1及XP_024306666.1提供例示性人類STAT5B多肽序列。

【0406】 如本文所用，術語「STAT6」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「信號轉導與轉錄活化因子6」，亦稱為「介白素-4誘導的信號轉導與轉錄活化因子6」、「IL-4 STAT」或「轉錄因子IL-4 STAT」。術語「STAT6」涵蓋STAT6多肽、STAT6 RNA轉錄本及STAT6基因。術語「STAT6基因」係指編碼STAT6多肽的基因。STAT6表現於多種細胞及組織中，尤其包括全血、淋巴結及脾臟。除非另外指明，否則STAT6基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STAT6基因」包括STAT6基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_021272提供例示性人類STAT6核酸序列。在某些實施例中，STAT6基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STAT6基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_003153.5、NM_001178078.2、NM_001178079.2、NM_001178080.2、NM_001178081.2、NR_033659.2、XM_011538703.3、XM_011538704.3、XM_011538705.3、XM_011538707.3及XM_011538708.3提供例示性人類STAT6 mRNA轉錄本序列。STAT6多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STAT6基因表現係根據自STAT6基因表現之STAT6多肽的量測定。在某些實施例中，STAT6多肽包括由STAT6基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STAT6多肽亦涵蓋未處理的「全長」STAT6多肽以及在細胞中處理而產生的STAT6多肽之任何形式。

NCBI參考序列NP_003144.3、NP_001171549.1、NP_001171550.1、NP_001171551.1、NP_001171552.1、XP_011537005.1、XP_011537006.1、XP_011537007.1、XP_011537009.1及XP_011537010.1提供例示性人類STAT6多肽序列。

【0407】如本文所用，術語「TAP2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「ATP結合卡匣亞家族B成員轉運子2」，亦稱為「抗原肽轉運子2」、「ATP結合卡匣亞家族B成員3 (MDR/TAP)」、「涉及抗原處理的肽轉運子2」或「的確受關注的新基因11蛋白質」。術語「TAP2」涵蓋TAP2多肽、TAP2 RNA轉錄本及TAP2基因。術語「TAP2基因」係指編碼TAP2多肽的基因。TAP2表現於多種細胞及組織中，尤其包括周邊血液單核細胞。除非另外指明，否則TAP2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如蜥蜴)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TAP2基因」包括TAP2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_009793提供例示性人類TAP2核酸序列。在某些實施例中，TAP2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TAP2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TAP2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001290043.2、NM_000544.3及NM_018833.2提供例示性人類TAP2 mRNA轉錄本序列。TAP2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TAP2基因表現係根據自TAP2基因表現之TAP2多肽的量測定。在某些實施例中，TAP2多肽包括由TAP2基因及其

轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TAP2多肽亦涵蓋未處理的「全長」TAP2多肽以及在細胞中處理而產生的TAP2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001276972.1、NP_000535.3及NP_061313.2提供例示性人類TAP2多肽序列。

【0408】 如本文所用，術語「TLR7」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「鐸樣受體7」，亦稱為「鐸樣受體7」或「鐸樣受體7樣」。術語「TLR7」涵蓋TLR7多肽、TLR7 RNA轉錄本及TLR7基因。術語「TLR7基因」係指編碼TLR7多肽的基因。TLR7表現於多種細胞及組織中，尤其包括漿細胞樣樹突狀細胞及足細胞。除非另外指明，否則TLR7基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TLR7基因」包括TLR7基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012569提供例示性人類TLR7核酸序列。在某些實施例中，TLR7基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TLR7基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_016562.4提供例示性人類TLR7 mRNA轉錄本序列。TLR7多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TLR7基因表現係根據自TLR7基因表現之TLR7多肽的量測定。在某些實施例中，TLR7多肽包括由TLR7基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TLR7多肽亦涵蓋未處理

的「全長」TLR7多肽以及在細胞中處理而產生的TLR7多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_057646.1提供例示性人類TLR7多肽序列。

【0409】 如本文所用，術語「TLR8」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「鐸樣受體8」，亦稱為「鐸樣受體8」或「CD288抗原」。術語「TLR8」涵蓋TLR8多肽、TLR8 RNA轉錄本及TLR8基因。術語「TLR8基因」係指編碼TLR8多肽的基因。TLR8表現於多種細胞及組織中，尤其包括單核球及B淋巴球。除非另外指明，否則TLR8基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TLR8基因」包括TLR8基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012882提供例示性人類TLR8核酸序列。在某些實施例中，TLR8基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TLR8基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_138636.5、NM_016610.4、XM_011545529.1及XM_011545530.2提供例示性人類TLR8 mRNA轉錄本序列。TLR8多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TLR8基因表現係根據自TLR8基因表現之TLR8多肽的量測定。在某些實施例中，TLR8多肽包括由TLR8基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TLR8多肽亦涵蓋未處理的「全長」TLR8多肽以及在細胞中處理而產生的TLR8多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_619542.1、NP_057694.2、XP_011543831.1及XP_011543832.1提 供

例示性人類TLR8多肽序列。

【0410】 如本文所用，術語「TLR9」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「鐸樣受體9」，亦稱為「鐸樣受體9」或「CD289抗原」。術語「TLR9」涵蓋TLR9多肽、TLR9 RNA轉錄本及TLR9基因。術語「TLR9基因」係指編碼TLR9多肽的基因。TLR9表現於多種細胞及組織中，尤其包括B淋巴球、脂肪細胞及脾臟。除非另外指明，否則TLR9基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、乳牛、犬及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TLR9基因」包括TLR9基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_033933提供例示性人類TLR9核酸序列。在某些實施例中，TLR9基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TLR9基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_017442.3提供例示性人類TLR9 mRNA轉錄本序列。TLR9多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TLR9基因表現係根據自TLR基因表現之TLR9多肽的量測定。在某些實施例中，TLR9多肽包括由TLR9基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TLR9多肽亦涵蓋未處理的「全長」TLR9多肽以及在細胞中處理而產生的TLR9多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_059138.1提供例示性人類TLR9多肽序列。

【0411】 如本文所用，術語「TRAF2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「TNF受體相關因子2」，亦稱為「環型E3泛素轉移酶TRAF2」、

「腫瘤壞死因子2型受體相關蛋白質3」或「E3泛素蛋白連接酶TRAF2」。術語「TRAF2」涵蓋TRAF2多肽、TRAF2 RNA轉錄本及TRAF2基因。術語「TRAF2基因」係指編碼TRAF2多肽的基因。TRAF2表現於多種細胞及組織中，尤其包括上皮細胞、肌肉、心臟及肝臟。除非另外指明，否則TRAF2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TRAF2基因」包括TRAF2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID 7186提供例示性人類TRAF2核酸序列。在某些實施例中，TRAF2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TRAF2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TRAF2轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_021138.4、XM_011518974.2、XM_011518976.3及XM_011518977.2提供例示性人類TRAF2 mRNA轉錄本序列。TRAF2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TRAF2基因表現係根據TRAF2多肽之量測定。在某些實施例中，TRAF2多肽包括由TRAF2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TRAF2多肽亦涵蓋未處理的「全長」TRAF2多肽以及在細胞中處理而產生的TRAF2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_066961.2、XP_011517276.1、XP_011517278.1及XP_011517279.1提供例示性人類TRAF2多肽序列。

【0412】 如本文所用，術語「XBP-1」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「X-Box結合蛋白1」，亦稱為「Tax反應元件結合蛋白5」或「X-Box結合蛋白1」。術語「XBP-1」涵蓋XBP-1多肽、XBP-1 RNA轉錄本及XBP-1基因。術語「XBP-1基因」係指編碼XBP-1多肽的基因。XBP-1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則XBP-1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「XBP-1基因」包括XBP-1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI參考序列NG_012266.1提供例示性人類XBP-1核酸序列。在某些實施例中，XBP-1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。XBP-1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為XBP-1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001079539.1及NM_005080.3提供例示性人類XBP-1 mRNA轉錄本序列。XBP-1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，XBP-1基因表現係根據XBP-1多肽之量測定。在某些實施例中，XBP-1多肽包括由XBP-1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之XBP-1多肽亦涵蓋未處理的「全長」XBP-1多肽以及在細胞中處理而產生的XBP-1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001073007.1及NP_005071.2提供例示性人類XBP-1多肽序列。「XBP-1S」係指XBP-1的剪接形式，其為轉錄因子及ER應激標記物及相應多肽。XBP-1S之實例包括對應於Ensembl登錄ID ENST00000216037.10的人類XBP-1S或其在其他物種中的等效物。

「XBP-1L」係指剪接之XBP-1的較長形式，其為轉錄抑制因子及相應多肽。XBP-1L之實例包括對應於Ensembl登錄ID ENST00000344347.5的人類XBP-1L或其在其他物種中的等效物。

【0413】 如本文所用，術語「RFX1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「調控因子X，1」，亦稱為「II類MHC調控因子RFX1」或「轉錄因子RFX1」。術語「RFX1」涵蓋RFX1多肽、RFX1 RNA轉錄本及RFX1基因。術語「RFX1基因」係指編碼RFX1多肽的基因。RFX1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RFX1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RFX1基因」包括RFX1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5989及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍13961530..14007514，補體)提供例示性人類RFX1核酸序列。在某些實施例中，RFX1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RFX1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RFX1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002918.5、XM_011528170.2、XM_011528167.2、XM_011528168.2、XM_011528165.2、XM_011528169.2及XM_011528166.2提供例示性人類RFX1 mRNA轉錄本序列。RFX1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RFX1基因表現係根據RFX1多肽之量測定。在某些實施例中，RFX1多肽包括由RFX1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因

變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RFX1多肽亦涵蓋未處理的「全長」RFX1多肽以及在細胞中處理而產生的RFX1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002909.4、XP_011526472.1、XP_011526469.1、XP_011526470.1、XP_011526467.1、XP_011526471.1及XP_011526468.1提供例示性人類RFX1多肽序列。

【0414】 如本文所用，術語「RFX5」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「調控因子X 5」，亦稱為「DNA結合蛋白RFX5」。術語「RFX5」涵蓋RFX5多肽、RFX5 RNA轉錄本及RFX5基因。術語「RFX5基因」係指編碼RFX5多肽的基因。RFX5表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RFX5基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RFX5基因」包括RFX5基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5993及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍151340640..151347319，補體)提供例示性人類RFX5核酸序列。在某些實施例中，RFX5基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RFX5基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RFX5基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000449.4、NM_001025603.2及NM_001379412.1提供例示性人類RFX5 mRNA轉錄本序列。RFX5多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RFX5基因表現係根據RFX5多肽之量測定。在某些實施例中，RFX5多肽包括由RFX5基因及其轉錄本之天然變

異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RFX5多肽亦涵蓋未處理的「全長」RFX5多肽以及在細胞中處理而產生的RFX5多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000440.1、NP_001020774.1及NP_001366341.1提供例示性人類RFX5多肽序列。

【0415】如本文所用，術語「RFX7」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「調控因子X 7」，亦稱為「DNA結合蛋白RFX7」或「含有調控因子X域的蛋白質2」。術語「RFX7」涵蓋RFX7多肽、RFX7 RNA轉錄本及RFX7基因。術語「RFX7基因」係指編碼RFX7多肽的基因。RFX7表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RFX7基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RFX7基因」包括RFX7基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 64864及NCBI參考序列NC_000015.10 (範圍56087280..56247654，補體)提供例示性人類RFX7核酸序列。在某些實施例中，RFX7基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RFX7基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RFX7基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001368073.2、NM_001368074.1、NM_001370561.1及NM_001370554.1提供例示性人類RFX7 mRNA轉錄本序列。RFX7多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RFX7基因表現係根據RFX7多肽之量

測定。在某些實施例中，RFX7多肽包括由RFX7基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RFX7多肽亦涵蓋未處理的「全長」RFX7多肽以及在細胞中處理而產生的RFX7多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001355002.1、NP_001355003.1、NP_001357490.1及NP_001357483.1提供例示性人類RFX7多肽序列。

【0416】 如本文所用，術語「CTCF」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「轉錄抑制因子CTCF」，亦稱為「11鋅指蛋白」、「CCCTC結合因子」或「CTCFL旁系同源物」。術語「CTCF」涵蓋CTCF多肽、CTCF RNA轉錄本及CTCF基因。術語「CTCF基因」係指編碼CTCF多肽的基因。CTCF表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CTCF基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CTCF基因」包括CTCF基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10664及NCBI參考序列NC_000016.10 (範圍67562526..67639185)提供例示性人類CTCF核酸序列。在某些實施例中，CTCF基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CTCF基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CTCF基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001191022.2、NM_001363916.1及NM_006565.4提供例示性人類CTCF mRNA轉錄本序列。CTCF多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些

實施例中，CTCF基因表現係根據CTCF多肽之量測定。在某些實施例中，CTCF多肽包括由CTCF基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CTCF多肽亦涵蓋未處理的「全長」CTCF多肽以及在細胞中處理而產生的CTCF多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001177951.1、NP_001350845.1及NP_006556.1提供例示性人類CTCF多肽序列。

【0417】 如本文所用，術語「CIITA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「II類主要組織相容複合物反式活化因子」，亦稱為「II類MHC反式活化因子」。術語「CIITA」涵蓋CIITA多肽、CIITA RNA轉錄本及CIITA基因。術語「CIITA基因」係指編碼CIITA多肽的基因。CIITA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CIITA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CIITA基因」包括CIITA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 4261及NCBI參考序列NC_000016.10 (範圍10866208..10941562)提供例示性人類CIITA核酸序列。在某些實施例中，CIITA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CIITA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CIITA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000246.3、NM_001286402.1及NM_001286403.2提供例示性人類CIITA mRNA轉錄本序列。CIITA多肽

之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CIITA基因表現係根據CIITA多肽之量測定。在某些實施例中，CIITA多肽包括由CIITA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CIITA多肽亦涵蓋未處理的「全長」CIITA多肽以及在細胞中處理而產生的CIITA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000237.2、NP_001273331.1及NP_001273332.1提供例示性人類CIITA多肽序列。

【0418】如本文所用，術語「BCL2L11」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「bcl-2樣蛋白11」，亦稱為「Bcl2相互作用型細胞死亡介體」。術語「BCL2L11」涵蓋BCL2L11多肽、BCL2L11 RNA轉錄本及BCL2L11基因。術語「BCL2L11基因」係指編碼BCL2L11多肽的基因。BCL2L11表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BCL2L11基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BCL2L11基因」包括BCL2L11基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10018及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍111120914..111168445)提供例示性人類BCL2L11核酸序列。在某些實施例中，BCL2L11基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BCL2L11基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BCL2L11基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001204106.2、NM_001204107.1及NM_001204108.1提供例示性人類BCL2L11 mRNA轉

錄本序列。BCL2L11多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BCL2L11基因表現係根據BCL2L11多肽之量測定。在某些實施例中，BCL2L11多肽包括由BCL2L11基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BCL2L11多肽亦涵蓋未處理的「全長」BCL2L11多肽以及在細胞中處理而產生的BCL2L11多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001191035.1、NP_001191036.1及NP_001191037.1提供例示性人類BCL2L11多肽序列。

【0419】 如本文所用，術語「BCAP31」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「B細胞受體相關蛋白31」，亦稱為「6C6-AG腫瘤相關抗原」。術語「BCAP31」涵蓋BCAP31多肽、BCAP31 RNA轉錄本及BCAP31基因。術語「BCAP31基因」係指編碼BCAP31多肽的基因。BCAP31表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BCAP31基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BCAP31基因」包括BCAP31基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10134及NCBI參考序列NC_000023.11 (範圍153700492..153724746，補體)提供例示性人類BCAP31核酸序列。在某些實施例中，BCAP31基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BCAP31基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BCAP31基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異

體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001139441.1、NM_001139457.2及NM_001256447.2提供例示性人類BCAP31 mRNA轉錄本序列。BCAP31多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BCAP31基因表現係根據BCAP31多肽之量測定。在某些實施例中，BCAP31多肽包括由BCAP31基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BCAP31多肽亦涵蓋未處理的「全長」BCAP31多肽以及在細胞中處理而產生的BCAP31多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001132913.1、NP_001132929.1及NP_001243376.1提供例示性人類BCAP31多肽序列。

【0420】 如本文所用，術語「SERINC3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「絲胺酸併入因子3」，亦稱為「腫瘤差異性表現之蛋白質1」。術語「SERINC3」涵蓋SERINC3多肽、SERINC3 RNA轉錄本及SERINC3基因。術語「SERINC3基因」係指編碼SERINC3多肽的基因。SERINC3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則SERINC3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「SERINC3基因」包括SERINC3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10955及NCBI參考序列NC_000020.11 (範圍44496221..44522116，補體)提供例示性人類SERINC3核酸序列。在某些實施例中，SERINC3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。SERINC3基因編碼多種轉錄本變異體。在某

些實施例中，mRNA轉錄本為SERINC3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_006811.4及NM_198941.2提供例示性人類SERINC3 mRNA轉錄本序列。SERINC3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，SERINC3基因表現係根據SERINC3多肽之量測定。在某些實施例中，SERINC3多肽包括由SERINC3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之SERINC3多肽亦涵蓋未處理的「全長」SERINC3多肽以及在細胞中處理而產生的SERINC3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_006802.1及NP_945179.1提供例示性人類SERINC3多肽序列。

【0421】 如本文所用，術語「ERN1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶/內切核糖核酸酶IRE1」，亦稱為「內質網至細胞核信號傳導1」或「需要肌醇的蛋白質1」。術語「ERN1」涵蓋ERN1多肽、ERN1 RNA轉錄本及ERN1基因。術語「ERN1基因」係指編碼ERN1多肽的基因。ERN1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ERN1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ERN1基因」包括ERN1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 2081及NCBI參考序列NC_000017.11 (範圍64039142..64132469，補體)提供例示性人類ERN1核酸序列。在某些實施例中，ERN1基因表現係

根據mRNA轉錄本之量測定。ERN1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ERN1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001433.5、XM_017024347.2及XM_017024348.2提供例示性人類ERN1 mRNA轉錄本序列。ERN1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ERN1基因表現係根據ERN1多肽之量測定。在某些實施例中，ERN1多肽包括由ERN1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ERN1多肽亦涵蓋未處理的「全長」ERN1多肽以及在細胞中處理而產生的ERN1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001424.3、XP_016879836.1及XP_016879837.1提供例示性人類ERN1多肽序列。

【0422】 如本文所用，術語「ATF6」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「環狀AMP依賴性轉錄因子ATF-6α」，亦稱為「活化轉錄因子6α」或「cAMP依賴性轉錄因子ATF-6α」。術語“ATF6”涵蓋ATF6多肽、ATF6 RNA轉錄本及ATF6基因。術語“ATF6基因”係指編碼ATF6多肽的基因。ATF6表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ATF6基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ATF6基因」包括ATF6基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 22926及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍161766320..161964070)提供例示性人類ATF6核

酸序列。在某些實施例中，ATF6基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。ATF6基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ATF6基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_007348.4、XM_011509308.1及XM_011509309.1提供例示性人類ATF6 mRNA轉錄本序列。ATF6多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ATF6基因表現係根據ATF6多肽之量測定。在某些實施例中，ATF6多肽包括由ATF6基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ATF6多肽亦涵蓋未處理的「全長」ATF6多肽以及在細胞中處理而產生的ATF6多肽之任何形式，及定域於或再定域於細胞中之任何處的任何ATF6多肽。NCBI參考序列NP_031374.2、XP_011507610.1及XP_011507611.1提供例示性人類ATF6多肽序列。

【0423】 如本文所用，術語「NCK2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「NCK接附蛋白2」，亦稱為「細胞質蛋白NCK2」、「SH2/SH3接附蛋白NCK-β」或「生長因子受體結合蛋白4」。術語「NCK2」涵蓋NCK2多肽、NCK2 RNA轉錄本及NCK2基因。術語「NCK2基因」係指編碼NCK2多肽的基因。NCK2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則NCK2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「NCK2基因」包括NCK2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID:

8440及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍105744649..105894274)提供例示性人類NCK2核酸序列。在某些實施例中，NCK2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。NCK2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為NCK2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001004720.3、NM_001004722.3及NM_003581.5提供例示性人類NCK2 mRNA轉錄本序列。NCK2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，NCK2基因表現係根據NCK2多肽之量測定。在某些實施例中，NCK2多肽包括由NCK2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之NCK2多肽亦涵蓋未處理的「全長」NCK2多肽以及在細胞中處理而產生的NCK2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001004720.1、NP_001004722.1及NP_003572.2提供例示性人類NCK2多肽序列。

【0424】 如本文所用，術語「PPP1R15A」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「蛋白質磷酸酯酶1調控亞單元15A」，亦稱為「生長阻滯及DNA損傷誘導性蛋白質GADD34」或「骨髓分化初始反應蛋白MyD116同源物」。術語「PPP1R15A」涵蓋PPP1R15A多肽、PPP1R15A RNA轉錄本及PPP1R15A基因。術語「PPP1R15A基因」係指編碼PPP1R15A多肽的基因。PPP1R15A表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則PPP1R15A基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生

基因。在某些實施例中，術語「PPP1R15A基因」包括PPP1R15A基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 23645及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍48872392..48876062)提供例示性人類PPP1R15A核酸序列。在某些實施例中，PPP1R15A基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。PPP1R15A基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為PPP1R15A基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_014330.3提供例示性人類PPP1R15A mRNA轉錄本序列。PPP1R15A多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，PPP1R15A基因表現係根據PPP1R15A多肽之量測定。在某些實施例中，PPP1R15A多肽包括由PPP1R15A基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之PPP1R15A多肽亦涵蓋未處理的「全長」PPP1R15A多肽以及在細胞中處理而產生的PPP1R15A多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_055145.3提供例示性人類PPP1R15A多肽序列。

【0425】 如本文所用，術語「UBQLN2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「泛素-2」，亦稱為「泛素樣產物Chap1/Dsk2」或「使IAP與細胞支架連接的蛋白質2」。術語「UBQLN2」涵蓋UBQLN2多肽、UBQLN2 RNA轉錄本及UBQLN2基因。術語「UBQLN2基因」係指編碼UBQLN2多肽的基因。UBQLN2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則UBQLN2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、

乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「UBQLN2基因」包括UBQLN2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 29978及NCBI參考序列NC_000023.11 (範圍56563627..56567868)提供例示性人類UBQLN2核酸序列。在某些實施例中，UBQLN2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。UBQLN2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為UBQLN2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_013444.4提供例示性人類UBQLN2 mRNA轉錄本序列。UBQLN2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，UBQLN2基因表現係根據UBQLN2多肽之量測定。在某些實施例中，UBQLN2多肽包括由UBQLN2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之UBQLN2多肽亦涵蓋未處理的「全長」UBQLN2多肽以及在細胞中處理而產生的UBQLN2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_038472.2提供例示性人類UBQLN2多肽序列。

【0426】 如本文所用，術語「BAG6」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「富脯胺酸的大型蛋白質BAG6」，亦稱為「BCL2相關的永生基因6」或「BAG家族分子伴隨蛋白調控因子6」。術語「BAG6」涵蓋BAG6多肽、BAG6 RNA轉錄本及BAG6基因。術語「BAG6基因」係指編碼BAG6多肽的基因。BAG6表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BAG6基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、

雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BAG6基因」包括BAG6基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7917及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍31639028..31660900，補體)提供例示性人類BAG6核酸序列。在某些實施例中，BAG6基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BAG6基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BAG6基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001098534.2、NM_001199697.1及NM_001199698.1提供例示性人類BAG6 mRNA轉錄本序列。BAG6多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BAG6基因表現係根據BAG6多肽之量測定。在某些實施例中，BAG6多肽包括由BAG6基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BAG6多肽亦涵蓋未處理的「全長」BAG6多肽以及在細胞中處理而產生的BAG6多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001092004.1、NP_001186626.1及NP_001186627.1提供例示性人類BAG6多肽序列。

【0427】 如本文所用，術語「BOK」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「bcl-2相關卵巢殺手蛋白」，亦稱為「Bcl-2樣蛋白9」。術語「BOK」涵蓋BOK多肽、BOK RNA轉錄本及BOK基因。術語「BOK基因」係指編碼BOK多肽的基因。BOK表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BOK基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、

犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BOK基因」包括BOK基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 666及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍241558745..241574131)提供例示性人類BOK核酸序列。在某些實施例中，BOK基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BOK基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BOK基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_032515.5、XM_017004775.1及XM_011511697.3提供例示性人類BOK mRNA轉錄本序列。BOK多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BOK基因表現係根據BOK多肽之量測定。在某些實施例中，BOK多肽包括由BOK基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BOK多肽亦涵蓋未處理的「全長」BOK多肽以及在細胞中處理而產生的BOK多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_115904.1、XP_016860264.1及XP_011509999.1提供例示性人類BOK多肽序列。

【0428】 如本文所用，術語「ROCK1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「含有Rho相關捲曲螺旋的蛋白激酶1」，亦稱為「Bcl-2樣蛋白9」或「腎癌瘤抗原NY-REN-35」。術語「ROCK1」涵蓋ROCK1多肽、ROCK1 RNA轉錄本及ROCK1基因。術語「ROCK1基因」係指編碼ROCK1多肽的基因。ROCK1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ROCK1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動

物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ROCK1基因」包括ROCK1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 6093及NCBI參考序列NC_000018.10 (範圍20946906..21111813，補體)提供例示性人類ROCK1核酸序列。在某些實施例中，ROCK1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。ROCK1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ROCK1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005406.3提供例示性人類ROCK1 mRNA轉錄本序列。ROCK1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ROCK1基因表現係根據ROCK1多肽之量測定。在某些實施例中，ROCK1多肽包括由ROCK1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ROCK1多肽亦涵蓋未處理的「全長」ROCK1多肽以及在細胞中處理而產生的ROCK1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_005397.1提供例示性人類ROCK1多肽序列。

【0429】 如本文所用，術語「CDKN1A」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「週期素依賴性激酶抑制劑1」，亦稱為「CDK相互作用蛋白1」或「黑色素瘤分化相關蛋白6」。術語「CDKN1A」涵蓋CDKN1A多肽、CDKN1A RNA轉錄本及CDKN1A基因。術語「CDKN1A基因」係指編碼CDKN1A多肽的基因。CDKN1A表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CDKN1A基因之實例涵蓋來自

任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CDKN1A基因」包括CDKN1A基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 1026及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍36676463..36687332)提供例示性人類CDKN1A核酸序列。在某些實施例中，CDKN1A基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CDKN1A基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CDKN1A基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000389.5、NM_001220777.2及NM_001220778.2提供例示性人類CDKN1A mRNA轉錄本序列。CDKN1A多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CDKN1A基因表現係根據CDKN1A多肽之量測定。在某些實施例中，CDKN1A多肽包括由CDKN1A基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CDKN1A多肽亦涵蓋未處理的「全長」CDKN1A多肽以及在細胞中處理而產生的CDKN1A多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000380.1、NP_001207706.1及NP_001207707.1提供例示性人類CDKN1A多肽序列。

【0430】 如本文所用，術語「GADD45B」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「生長阻滯及DNA損傷誘導性β」，亦稱為「骨髓分化初始反應蛋白MyD118」或「生長負調控蛋白MyD118」。術語「GADD45B」涵蓋GADD45B多肽、GADD45B RNA轉錄本及GADD45B基因。術語

「GADD45B基因」係指編碼GADD45B多肽的基因。GADD45B表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則GADD45B基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「GADD45B基因」包括GADD45B基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 4616及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍2476127..2478259)提供例示性人類GADD45B核酸序列。在某些實施例中，GADD45B基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。GADD45B基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為GADD45B基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_015675.4及XM_017026822.1提供例示性人類GADD45B mRNA轉錄本序列。GADD45B多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，GADD45B基因表現係根據GADD45B多肽之量測定。在某些實施例中，GADD45B多肽包括由GADD45B基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之GADD45B多肽亦涵蓋未處理的「全長」GADD45B多肽以及在細胞中處理而產生的GADD45B多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_056490.2及XP_016882311.1提供例示性人類GADD45B多肽序列。

【0431】 如本文所用，術語「E4F1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「E4F轉錄因子1」，亦稱為「轉錄因子E4F1」、「推定的E3泛素蛋白連接酶E4F1」或「環型E3泛素轉移酶E4F1」。術語「E4F1」涵蓋E4F1

多肽、E4F1 RNA轉錄本及E4F1基因。術語「E4F1基因」係指編碼E4F1多肽的基因。E4F1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則E4F1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「E4F1基因」包括E4F1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 1877及NCBI參考序列NC_000016.10 (範圍2223488..2235742)提供例示性人類E4F1核酸序列。在某些實施例中，E4F1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。E4F1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為E4F1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001288776.1、NM_001288778.1及NM_004424.5提供例示性人類E4F1 mRNA轉錄本序列。E4F1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，E4F1基因表現係根據E4F1多肽之量測定。在某些實施例中，E4F1多肽包括由E4F1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之E4F1多肽亦涵蓋未處理的「全長」E4F1多肽以及在細胞中處理而產生的E4F1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001275705.1、NP_001275707.1及NP_004415.4提供例示性人類E4F1多肽序列。

【0432】 如本文所用，術語「CDC14B」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「雙重特異性蛋白質磷酸酯酶CDC14B」，亦稱為「細胞分裂週期14B」或「CDC14細胞分裂週期14同源物B」。術語「CDC14B」涵蓋

CDC14B多肽、CDC14B RNA轉錄本及CDC14B基因。術語「CDC14B基因」係指編碼CDC14B多肽的基因。CDC14B表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CDC14B基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CDC14B基因」包括CDC14B基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 8555及NCBI參考序列NC_000009.12 (範圍96492743..96619843，補體)提供例示性人類CDC14B核酸序列。在某些實施例中，CDC14B基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CDC14B基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CDC14B基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001077181.3、NM_001351567.2及NM_001351568.2提供例示性人類CDC14B mRNA轉錄本序列。CDC14B多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CDC14B基因表現係根據CDC14B多肽之量測定。在某些實施例中，CDC14B多肽包括由CDC14B基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CDC14B多肽亦涵蓋未處理的「全長」CDC14B多肽以及在細胞中處理而產生的CDC14B多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001070649.1、NP_001338496.1及NP_001338497.1提供例示性人類CDC14B多肽序列。

【0433】 如本文所用，術語「DAPK1」在Uniprot或GenBank資料

庫中係指「死亡相關蛋白激酶1」，亦稱為「DAP激酶1」。術語「DAPK1」涵蓋DAPK1多肽、DAPK1 RNA轉錄本及DAPK1基因。術語「DAPK1基因」係指編碼DAPK1多肽的基因。DAPK1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則DAPK1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「DAPK1基因」包括DAPK1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 1612及NCBI參考序列NC_000009.12 (範圍87497228..87708634)提供例示性人類DAPK1核酸序列。在某些實施例中，DAPK1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。DAPK1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為DAPK1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001288729.1、NM_001288730.2及NM_001288731.2提供例示性人類DAPK1 mRNA轉錄本序列。DAPK1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，DAPK1基因表現係根據DAPK1多肽之量測定。在某些實施例中，DAPK1多肽包括由DAPK1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之DAPK1多肽亦涵蓋未處理的「全長」DAPK1多肽以及在細胞中處理而產生的DAPK1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001275659.1、NP_001275660.1及NP_001275658.1提供例示性人類DAPK1多肽序列。

【0434】 如本文所用，術語「TSC1」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「TSC複合物亞單元1」，亦稱為「結節性硬化症1蛋白質」或「錯構瘤蛋白(Hamartin)」。術語「TSC1」涵蓋TSC1多肽、TSC1 RNA轉錄本及TSC1基因。術語「TSC1基因」係指編碼TSC1多肽的基因。TSC1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TSC1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TSC1基因」包括TSC1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7248及NCBI參考序列NC_000009.12 (範圍132891349..132945269，補體)提供例示性人類TSC1核酸序列。在某些實施例中，TSC1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TSC1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TSC1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000368.5、NM_001162426.2及NM_001162427.2提供例示性人類TSC1 mRNA轉錄本序列。TSC1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TSC1基因表現係根據TSC1多肽之量測定。在某些實施例中，TSC1多肽包括由TSC1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TSC1多肽亦涵蓋未處理的「全長」TSC1多肽以及在細胞中處理而產生的TSC1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000359.1、NP_001155898.1及NP_001155899.1提供例示性人類TSC1多肽序列。

【0435】 如本文所用，術語「TSC2」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「TSC複合物亞單元2」，亦稱為「結節性硬化症2蛋白質」或「馬鈴薯球蛋白(Tuberin)」。術語「TSC2」涵蓋TSC2多肽、TSC2 RNA轉錄本及TSC2基因。術語「TSC2基因」係指編碼TSC2多肽的基因。TSC2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TSC2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TSC2基因」包括TSC2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7249及NCBI參考序列NC_000016.10 (範圍2047804..2089491)提供例示性人類TSC2核酸序列。在某些實施例中，TSC2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TSC2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TSC2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000548.5、NM_001077183.2及NM_001114382.2提供例示性人類TSC2 mRNA轉錄本序列。TSC2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TSC2基因表現係根據TSC2多肽之量測定。在某些實施例中，TSC2多肽包括由TSC2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TSC2多肽亦涵蓋未處理的「全長」TSC2多肽以及在細胞中處理而產生的TSC2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000539.2、NP_001070651.1及NP_001107854.1提供例示性人類TSC2多肽序列。

【0436】 如本文所用，術語「BAG3」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「BAG共伴隨蛋白3」，亦稱為「BAG家族分子伴隨蛋白調控因子3」、「對接蛋白CAIR-1」或「BCL2相關永生基因3」。術語「BAG3」涵蓋BAG3多肽、BAG3 RNA轉錄本及BAG3基因。術語「BAG3基因」係指編碼BAG3多肽的基因。BAG3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BAG3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BAG3基因」包括BAG3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 9531及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍119651380..119677819)提供例示性人類BAG3核酸序列。在某些實施例中，BAG3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BAG3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BAG3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_004281.4及XM_005270287.2提供例示性人類BAG3 mRNA轉錄本序列。BAG3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BAG3基因表現係根據BAG3多肽之量測定。在某些實施例中，BAG3多肽包括由BAG3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BAG3多肽亦涵蓋未處理的「全長」BAG3多肽以及在細胞中處理而產生的BAG3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_004272.2及XP_005270344.1提供例示性人類BAG3多肽序列。

【0437】 如本文所用，術語「MFN2」在Uniprot或GenBank資料庫

中係指「粒線體融合蛋白2」，亦稱為「跨膜GTP酶MFN2」、「增生抑制因子」或「粒線體融合蛋白-2」。術語「MFN2」涵蓋MFN2多肽、MFN2 RNA轉錄本及MFN2基因。術語「MFN2基因」係指編碼MFN2多肽的基因。MFN2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則MFN2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MFN2基因」包括MFN2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 9927及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍11980181..12013515)提供例示性人類MFN2核酸序列。在某些實施例中，MFN2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。MFN2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MFN2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001127660.1、NM_014874.4及XM_005263548.3提供例示性人類MFN2 mRNA轉錄本序列。MFN2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MFN2基因表現係根據MFN2多肽之量測定。在某些實施例中，MFN2多肽包括由MFN2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MFN2多肽亦涵蓋未處理的「全長」MFN2多肽以及在細胞中處理而產生的MFN2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001121132.1、NP_055689.1及XP_005263605.1提供例示性人類MFN2多肽序列。

【0438】 如本文所用，術語「RIPK1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「受體相互作用式絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶1」，亦稱為「受體相互作用式蛋白質1」、「細胞死亡蛋白質RIP」或「受體相互作用式絲胺酸/蘇胺酸激酶1」。術語「RIPK1」涵蓋RIPK1多肽、RIPK1 RNA轉錄本及RIPK1基因。術語「RIPK1基因」係指編碼RIPK1多肽的基因。RIPK1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RIPK1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RIPK1基因」包括RIPK1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 8737及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍3063967..3115187)提供例示性人類RIPK1核酸序列。在某些實施例中，RIPK1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RIPK1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RIPK1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001317061.3、NM_001354930.2及NM_001354931.2提供例示性人類RIPK1 mRNA轉錄本序列。RIPK1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RIPK1基因表現係根據RIPK1多肽之量測定。在某些實施例中，RIPK1多肽包括由RIPK1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RIPK1多肽亦涵蓋未處理的「全長」RIPK1多肽以及在細胞中處理而產生的RIPK1多肽之任何形式。NCBI參考序列

NP_001303990.1、NP_001341859.1及NP_001341860.1提供例示性人類RIPK1多肽序列。

【0439】 如本文所用，術語「RIPK4」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「受體相互作用式絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶4」，亦稱為「含有錨蛋白重複域的蛋白質3」、「PKC-δ相互作用式蛋白激酶」或「受體相互作用式絲胺酸/蘇胺酸激酶4」。術語「RIPK4」涵蓋RIPK4多肽、RIPK4 RNA轉錄本及RIPK4基因。術語「RIPK4基因」係指編碼RIPK4多肽的基因。RIPK4表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RIPK4基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RIPK4基因」包括RIPK4基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 54101及NCBI參考序列NC_000021.9 (範圍41739373..41767052，補體)提供例示性人類RIPK4核酸序列。在某些實施例中，RIPK4基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RIPK4基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RIPK4基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_020639.3提供例示性人類RIPK4 mRNA轉錄本序列。RIPK4多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RIPK4基因表現係根據RIPK4多肽之量測定。在某些實施例中，RIPK4多肽包括由RIPK4基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RIPK4多肽亦涵蓋未處理的「全

長」RIPK4多肽以及在細胞中處理而產生的RIPK4多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_065690.2提供例示性人類RIPK4多肽序列。

【0440】如本文所用，術語「HDAC6」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「組蛋白去乙醯酶6」，亦稱為「微管蛋白離胺酸去乙醯酶HDAC6」或「蛋白質磷酸酯酶1調控亞單元90」。術語「HDAC6」涵蓋HDAC6多肽、HDAC6 RNA轉錄本及HDAC6基因。術語「HDAC6基因」係指編碼HDAC6多肽的基因。HDAC6表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則HDAC6基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「HDAC6基因」包括HDAC6基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10013及NCBI參考序列NC_000023.11 (範圍48801398..48824982)提供例示性人類HDAC6核酸序列。在某些實施例中，HDAC6基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。HDAC6基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HDAC6基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001321225.2、NM_001321226.2及NM_001321227.2提供例示性人類HDAC6 mRNA轉錄本序列。HDAC6多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HDAC6基因表現係根據HDAC6多肽之量測定。在某些實施例中，HDAC6多肽包括由HDAC6基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HDAC6

多肽亦涵蓋未處理的「全長」HDAC6多肽以及在細胞中處理而產生的HDAC6多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001308154.1、NP_001308155.1及NP_001308156.1提供例示性人類HDAC6多肽序列。

【0441】 如本文所用，術語「STK11」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「絲胺酸/蘇胺酸激酶11」，亦稱為「絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶STK11」或「腎癌瘤抗原NY-REN-19」。術語「STK11」涵蓋STK11多肽、STK11 RNA轉錄本及STK11基因。術語「STK11基因」係指編碼STK11多肽的基因。STK11表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則STK11基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「STK11基因」包括STK11基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 6794及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍1205778..1228431)提供例示性人類STK11核酸序列。在某些實施例中，STK11基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。STK11基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為STK11基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000455.5提供例示性人類STK11 mRNA轉錄本序列。STK11多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，STK11基因表現係根據STK11多肽之量測定。在某些實施例中，STK11多肽包括由STK11基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之STK11多肽亦涵蓋未處

理的「全長」STK11多肽以及在細胞中處理而產生的STK11多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000446.1提供例示性人類STK11多肽序列。

【0442】 如本文所用，術語「ULK1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「unc-51樣自噬活化激酶1」，亦稱為「絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶ULK1」或「自噬相關蛋白質1同源物」。術語「ULK1」涵蓋ULK1多肽、ULK1 RNA轉錄本及ULK1基因。術語「ULK1基因」係指編碼ULK1多肽的基因。ULK1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ULK1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ULK1基因」包括ULK1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 8408及NCBI參考序列NC_000012.12 (範圍131894622..131923150)提供例示性人類ULK1核酸序列。在某些實施例中，ULK1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。ULK1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ULK1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_003565.4、XM_011538798.3及XM_011538799.2提供例示性人類ULK1 mRNA轉錄本序列。ULK1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ULK1基因表現係根據ULK1多肽之量測定。在某些實施例中，ULK1多肽包括由ULK1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ULK1多肽亦涵蓋未處理的「全長」ULK1多肽以及在細胞

中處理而產生的ULK1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_003556.2、XP_011537100.1及XP_011537101.1提供例示性人類ULK1多肽序列。

【0443】如本文所用，術語「FOXO1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「叉頭框O1」，亦稱為「叉頭框蛋白質O1」或「叉頭框蛋白質O1A」。術語「FOXO1」涵蓋FOXO1多肽、FOXO1 RNA轉錄本及FOXO1基因。術語「FOXO1基因」係指編碼FOXO1多肽的基因。FOXO1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則FOXO1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「FOXO1基因」包括FOXO1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 2308及NCBI參考序列NC_000013.11 (範圍40555667..40666641，補體)提供例示性人類FOXO1核酸序列。在某些實施例中，FOXO1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。FOXO1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為FOXO1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002015.4、XM_011535008.2及XM_011535010.2提供例示性人類FOXO1 mRNA轉錄本序列。FOXO1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，FOXO1基因表現係根據FOXO1多肽之量測定。在某些實施例中，FOXO1多肽包括由FOXO1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之FOXO1多肽亦涵蓋未處理的「全長」FOXO1多肽以

及在細胞中處理而產生的FOXO1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002006.2、XP_011533310.1及XP_011533312.1提供例示性人類FOXO1多肽序列。

【0444】如本文所用，術語「FOXO3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「叉頭框O3」，亦稱為「叉頭框蛋白質O3」或「橫紋肌肉瘤叉頭樣1」。術語「FOXO3」涵蓋FOXO3多肽、FOXO3 RNA轉錄本及FOXO3基因。術語「FOXO3基因」係指編碼FOXO3多肽的基因。FOXO3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則FOXO3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「FOXO3基因」包括FOXO3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 2309及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍108559825..108684774)提供例示性人類FOXO3核酸序列。在某些實施例中，FOXO3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。FOXO3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為FOXO3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001455.4、NM_201559.3及XM_005266867.4提供例示性人類FOXO3 mRNA轉錄本序列。FOXO3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，FOXO3基因表現係根據FOXO3多肽之量測定。在某些實施例中，FOXO3多肽包括由FOXO3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的

所有多肽。本發明之FOXO3多肽亦涵蓋未處理的「全長」FOXO3多肽以及在細胞中處理而產生的FOXO3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001446.1、NP_963853.1及XP_005266924.1提供例示性人類FOXO3多肽序列。

【0445】 如本文所用，術語「MUL1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「粒線體E3泛素蛋白連接酶1」，亦稱為「粒線體泛素連接酶NFKB活化因子1」、「E3泛素蛋白連接酶MUL1」。術語「MUL1」涵蓋MUL1多肽、MUL1 RNA轉錄本及MUL1基因。術語「MUL1基因」係指編碼MUL1多肽的基因。MUL1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則MUL1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「MUL1基因」包括MUL1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 79594及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍20499448..20508483，補體)提供例示性人類MUL1核酸序列。在某些實施例中，MUL1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。MUL1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為MUL1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_024544.3及XM_011542137.2提供例示性人類MUL1 mRNA轉錄本序列。MUL1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，MUL1基因表現係根據MUL1多肽之量測定。在某些實施例中，MUL1多肽包括由MUL1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基

因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之MUL1多肽亦涵蓋未處理的「全長」MUL1多肽以及在細胞中處理而產生的MUL1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_078820.2及XP_011540439.1提供例示性人類MUL1多肽序列。

【0446】 如本文所用，術語「HLA-DPB1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「II類主要組織相容複合物DP β1」，亦稱為「II類HLA組織相容性抗原DP (W4) β鏈」或「II類MHC抗原DPB1」。術語「HLA-DPB1」涵蓋HLA-DPB1多肽、HLA-DPB1 RNA轉錄本及HLA-DPB1基因。術語「HLA-DPB1基因」係指編碼HLA-DPB1多肽的基因。HLA-DPB1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。HLA-DPB1基因之實例涵蓋人類中的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「HLA-DPB1基因」包括HLA-DPB1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3115及NCBI參考序列NC_000006.12(範圍33075990..33089696)提供例示性人類HLA-DPB1核酸序列。在某些實施例中，HLA-DPB1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。HLA-DPB1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為HLA-DPB1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002121.6提供例示性人類HLA-DPB1 mRNA轉錄本序列。HLA-DPB1多肽之實例包括人類中的任何此類原生多肽。在某些實施例中，HLA-DPB1基因表現係根據HLA-DPB1多肽之量測定。在某些實施例中，HLA-DPB1多肽包括由HLA-DPB1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之HLA-DPB1多肽亦涵蓋未處理的「全長」

HLA-DPB1多肽以及在細胞中處理而產生的HLA-DPB1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002112.3提供例示性人類HLA-DPB1多肽序列。

【0447】 如本文所用，術語「EDEM2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「ER降解增強型α-甘露糖苷酶樣蛋白2 (ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 2)」，亦稱為「ER降解增強型α-甘露糖苷酶樣蛋白2 (ER degradation-enhancing alpha-mannosidase-like protein 2)」或「ER降解增強型甘露糖苷酶樣蛋白2 (ER degradation-enhancing-mannosidase-like protein 2)」。術語「EDEM2」涵蓋EDEM2多肽、EDEM2 RNA轉錄本及EDEM2基因。術語「EDEM2基因」係指編碼EDEM2多肽的基因。EDEM2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則EDEM2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「EDEM2基因」包括EDEM2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 55741及NCBI參考序列NC_000020.11 (範圍35115364..35147336，補體)提供例示性人類EDEM2核酸序列。在某些實施例中，EDEM2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。EDEM2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為EDEM2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001145025.2及NM_018217.3提供例示性人類EDEM2 mRNA轉錄本序列。EDEM2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，EDEM2基因表現係根據EDEM2多肽

之量測定。在某些實施例中，EDEM2多肽包括由EDEM2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之EDEM2多肽亦涵蓋未處理的「全長」EDEM2多肽以及在細胞中處理而產生的EDEM2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001138497.1及NP_060687.2提供例示性人類EDEM2多肽序列。

【0448】 如本文所用，術語「FAS」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Fas細胞表面死亡受體」，亦稱為「腫瘤壞死因子受體超家族成員6」或「細胞凋亡介導型表面抗原FAS」。術語「FAS」涵蓋FAS多肽、FAS RNA轉錄本及FAS基因。術語「FAS基因」係指編碼FAS多肽的基因。FAS表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則FAS基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「FAS基因」包括FAS基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 355及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍88968429..89017059)提供例示性人類FAS核酸序列。在某些實施例中，FAS基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。FAS基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為FAS基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000043.6、NM_001320619.2及NM_152871.4提供例示性人類FAS mRNA轉錄本序列。FAS多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，FAS基因表現係根據

FAS多肽之量測定。在某些實施例中，FAS多肽包括由FAS基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之FAS多肽亦涵蓋未處理的「全長」FAS多肽以及在細胞中處理而產生的FAS多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000034.1、NP_001307548.1及NP_690610.1提供例示性人類FAS多肽序列。

【0449】 如本文所用，術語「TLR3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「鐸樣受體3」，亦稱為「CD283」。術語「TLR3」涵蓋TLR3多肽、TLR3 RNA轉錄本及TLR3基因。術語「TLR3基因」係指編碼TLR3多肽的基因。TLR3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TLR3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TLR3基因」包括TLR3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7098及NCBI參考序列NC_000004.12 (範圍186069156..186088073)提供例示性人類TLR3核酸序列。在某些實施例中，TLR3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TLR3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TLR3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_003265.3提供例示性人類TLR3 mRNA轉錄本序列。TLR3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TLR3基因表現係根據TLR3多肽之量測定。在某些實施例中，TLR3多肽包括由TLR3基因及其轉錄本之天然變

異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TLR3多肽亦涵蓋未處理的「全長」TLR3多肽以及在細胞中處理而產生的TLR3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_003256.1提供例示性人類TLR3多肽序列。

【0450】 如本文所用，術語「CDC42」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「細胞分裂週期42」，亦稱為「細胞分裂控制蛋白42同源物」或「G25K GTP結合蛋白」。術語「CDC42」涵蓋CDC42多肽、CDC42 RNA轉錄本及CDC42基因。術語「CDC42基因」係指編碼CDC42多肽的基因。CDC42表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CDC42基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CDC42基因」包括CDC42基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 998及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍22052709..22101360)提供例示性人類CDC42核酸序列。在某些實施例中，CDC42基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CDC42基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CDC42基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001039802.2提供例示性人類CDC42 mRNA轉錄本序列。CDC42多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CDC42基因表現係根據CDC42多肽之量測定。在某些實施例中，CDC42多肽包括由CDC42基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接

變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CDC42多肽亦涵蓋未處理的「全長」CDC42多肽以及在細胞中處理而產生的CDC42多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001034891.1提供例示性人類CDC42多肽序列。

【0451】 如本文所用，術語「RhoA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「ras同源物家族成員A」，亦稱為「轉型蛋白RhoA」。術語「RhoA」涵蓋RhoA多肽、RhoA RNA轉錄本及RhoA基因。術語「RhoA基因」係指編碼RhoA多肽的基因。RhoA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RhoA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RhoA基因」包括RhoA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 387及NCBI參考序列NC_000003.12 (範圍49359145..49411976，補體)提供例示性人類RhoA核酸序列。在某些實施例中，RhoA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RhoA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RhoA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001313941.2、NM_001313943.2及NM_001313944.2提供例示性人類RhoA mRNA轉錄本序列。RhoA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RhoA基因表現係根據RhoA多肽之量測定。在某些實施例中，RhoA多肽包括由RhoA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生

物)編碼的所有多肽。本發明之RhoA多肽亦涵蓋未處理的「全長」RhoA多肽以及在細胞中處理而產生的RhoA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001300870.1、NP_001300872.1及NP_001300873.1提供例示性人類RhoA多肽序列。

【0452】 如本文所用，術語「RhoC」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「ras同源物家族成員C」，亦稱為「Rho相關GTP結合蛋白RhoC」或「Rho cDNA純系9」。術語「RhoC」涵蓋RhoC多肽、RhoC RNA轉錄本及RhoC基因。術語「RhoC基因」係指編碼RhoC多肽的基因。RhoC表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RhoC基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RhoC基因」包括RhoC基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 389及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍112701127..112707403，補體)提供例示性人類RhoC核酸序列。在某些實施例中，RhoC基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RhoC基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RhoC基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001042678.1、NM_001042679.1及NM_175744.5提供例示性人類RhoC mRNA轉錄本序列。RhoC多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RhoC基因表現係根據RhoC多肽之量測定。在某些實施例中，RhoC多肽包括由RhoC基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異

體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RhoC多肽亦涵蓋未處理的「全長」RhoC多肽以及在細胞中處理而產生的RhoC多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001036143.1、NP_001036144.1及NP_786886.1提供例示性人類RhoC多肽序列。

【0453】 如本文所用，術語「DDIAS」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「DNA損傷誘導型細胞凋亡抑制因子」，亦稱為「DNA損傷誘導型細胞凋亡抑制因子蛋白質」或「氧化氮誘導型基因蛋白質」。術語「DDIAS」涵蓋DDIAS多肽、DDIAS RNA轉錄本及DDIAS基因。術語「DDIAS基因」係指編碼DDIAS多肽的基因。DDIAS表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則DDIAS基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「DDIAS基因」包括DDIAS基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 220042及NCBI參考序列NC_000011.10 (範圍82901735..82934659)提供例示性人類DDIAS核酸序列。在某些實施例中，DDIAS基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。DDIAS基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為DDIAS基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001363481.2、NM_145018.4及XM_024448400.1提供例示性人類DDIAS mRNA轉錄本序列。DDIAS多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，DDIAS基因表現係根據DDIAS多肽之量測定。在某些實施例中，DDIAS多肽包括由

DDIAS基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之DDIAS多肽亦涵蓋未處理的「全長」DDIAS多肽以及在細胞中處理而產生的DDIAS多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001350410.1、NP_659455.3及XP_024304168.1提供例示性人類DDIAS多肽序列。

【0454】 如本文所用，術語「CDK1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「週期素依賴性激酶1」，亦稱為「細胞分裂控制蛋白2同源物」、「p34蛋白激酶」或「細胞分裂蛋白激酶1」。術語「CDK1」涵蓋CDK1多肽、CDK1 RNA轉錄本及CDK1基因。術語「CDK1基因」係指編碼CDK1多肽的基因。CDK1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CDK1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CDK1基因」包括CDK1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 983及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍60778331..60794852)提供例示性人類CDK1核酸序列。在某些實施例中，CDK1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CDK1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CDK1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001170406.1、NM_001170407.1及NM_001320918.1提供例示性人類CDK1 mRNA轉錄本序列。CDK1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CDK1基因表現係根據CDK1多肽之量測定。在某些實

施例中，CDK1多肽包括由CDK1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CDK1多肽亦涵蓋未處理的「全長」CDK1多肽以及在細胞中處理而產生的CDK1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001163877.1、NP_001163878.1及NP_001307847.1提供例示性人類CDK1多肽序列。

【0455】 如本文所用，術語「BNIP3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「BCL2相互作用蛋白3」，亦稱為「BCL2/腺病毒E1B 19 kDa蛋白質相互作用蛋白3」。術語「BNIP3」涵蓋BNIP3多肽、BNIP3 RNA轉錄本及BNIP3基因。術語「BNIP3基因」係指編碼BNIP3多肽的基因。BNIP3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BNIP3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BNIP3基因」包括BNIP3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 664及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍31967683..131982013，補體)提供例示性人類BNIP3核酸序列。在某些實施例中，BNIP3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BNIP3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BNIP3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_004052.3提供例示性人類BNIP3 mRNA轉錄本序列。BNIP3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BNIP3基因表現係根據BNIP3多肽之量測

定。在某些實施例中，BNIP3多肽包括由BNIP3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BNIP3多肽亦涵蓋未處理的「全長」BNIP3多肽以及在細胞中處理而產生的BNIP3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_004043.3提供例示性人類BNIP3多肽序列。

【0456】 如本文所用，術語「BNIP3L」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「BCL2相互作用蛋白3樣」，亦稱為「BCL2/腺病毒E1B 19 kDa蛋白相互作用蛋白3樣」、「BCL2/腺病毒E1B 19 kDa蛋白相互作用蛋白3A」、「腺病毒E1B19K結合蛋白B5」或「NIP3樣蛋白X」。術語「BNIP3L」涵蓋BNIP3L多肽、BNIP3L RNA轉錄本及BNIP3L基因。術語「BNIP3L基因」係指編碼BNIP3L多肽的基因。BNIP3L表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則BNIP3L基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「BNIP3L基因」包括BNIP3L基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 665及NCBI參考序列NC_000008.11(範圍26383054..26413127)提供例示性人類BNIP3L核酸序列。在某些實施例中，BNIP3L基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。BNIP3L基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為BNIP3L基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001330491.2及NM_004331.3提供例示性人類BNIP3L mRNA轉錄本序列。BNIP3L多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源

的任何此類原生多肽。在某些實施例中，BNIP3L基因表現係根據BNIP3L多肽之量測定。在某些實施例中，BNIP3L多肽包括由BNIP3L基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之BNIP3L多肽亦涵蓋未處理的「全長」BNIP3L多肽以及在細胞中處理而產生的BNIP3L多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001317420.1及NP_004322.1提供例示性人類BNIP3L多肽序列。

【0457】 如本文所用，術語「IL2RA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素2受體亞單元α」，亦稱為「IL-2受體亞單元α」、「TAC抗原」、「CD25」或「IL-2R亞單元α」。術語「IL2RA」涵蓋IL2RA多肽、IL2RA RNA轉錄本及IL2RA基因。術語「IL2RA基因」係指編碼IL2RA多肽的基因。IL2RA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL2RA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL2RA基因」包括IL2RA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3559及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍6010689..6062367，補體)提供例示性人類IL2RA核酸序列。在某些實施例中，IL2RA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL2RA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL2RA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000417.3、NM_001308242.2及NM_001308243.2提供例示性人類IL2RA mRNA轉錄本序列。IL2RA多肽

之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL2RA基因表現係根據IL2RA多肽之量測定。在某些實施例中，IL2RA多肽包括由IL2RA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL2RA多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL2RA多肽以及在細胞中處理而產生的IL2RA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000408.1、NP_001295171.1及NP_001295172.1提供例示性人類IL2RA多肽序列。

【0458】 如本文所用，術語「IL2RB」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素2受體亞單元β」，亦稱為「IL-2受體亞單元β」、「介白素-15受體亞單元β」、「CD122」或「高親和力IL-2受體亞單元β」。術語「IL2RB」涵蓋IL2RB多肽、IL2RB RNA轉錄本及IL2RB基因。術語「IL2RB基因」係指編碼IL2RB多肽的基因。IL2RB表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL2RB基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL2RB基因」包括IL2RB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3560及NCBI參考序列NC_000022.11 (範圍37125838..37175118，補體)提供例示性人類IL2RB核酸序列。在某些實施例中，IL2RB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL2RB基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL2RB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列

NM_000878.5、NM_001346222.1及NM_001346223.2提供例示性人類IL2RB mRNA轉錄本序列。IL2RB多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL2RB基因表現係根據IL2RB多肽之量測定。在某些實施例中，IL2RB多肽包括由IL2RB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL2RB多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL2RB多肽以及在細胞中處理而產生的IL2RB多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000869.1、NP_001333151.1及NP_001333152.1提供例示性人類IL2RB多肽序列。

【0459】 如本文所用，術語「IL2RG」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素2受體亞單元γ」，亦稱為「細胞介素受體共同亞單元γ」、「IL-2受體亞單元γ」、「CD132」或「γC」。術語「IL2RG」涵蓋IL2RG多肽、IL2RG RNA轉錄本及IL2RG基因。術語「IL2RG基因」係指編碼IL2RG多肽的基因。IL2RG表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL2RG基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL2RG基因」包括IL2RG基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3561及NCBI參考序列NC_000023.11 (範圍71107404..71111577，補體)提供例示性人類IL2RG核酸序列。在某些實施例中，IL2RG基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL2RG基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL2RG基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接

變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000206.3及AB102797提供例示性人類IL2RG mRNA轉錄本序列。IL2RG多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL2RG基因表現係根據IL2RG多肽之量測定。在某些實施例中，IL2RG多肽包括由IL2RG基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL2RG多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL2RG多肽以及在細胞中處理而產生的IL2RG多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000197.1及BAD89388.1提供例示性人類IL2RG多肽序列。

【0460】 如本文所用，術語「IL21R」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素21受體」，亦稱為「介白素-21受體」、「IL-21受體」、「CD360」或「新穎介白素受體」。術語「IL21R」涵蓋IL21R多肽、IL21R RNA轉錄本及IL21R基因。術語「IL21R基因」係指編碼IL21R多肽的基因。IL21R表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL21R基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL21R基因」包括IL21R基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 50615及NCBI參考序列NC_000016.10 (範圍27402162..27452043)提供例示性人類IL21R核酸序列。在某些實施例中，IL21R基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL21R基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL21R基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段

或衍生物。NCBI參考序列NM_021798.4、NM_181078.3及NM_181079.5提供例示性人類IL21R mRNA轉錄本序列。IL21R多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL21R基因表現係根據IL21R多肽之量測定。在某些實施例中，IL21R多肽包括由IL21R基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL21R多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL21R多肽以及在細胞中處理而產生的IL21R多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_068570.1、NP_851564.1及NP_851565.4提供例示性人類IL21R多肽序列。

【0461】 如本文所用，術語「IL21R」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素27受體亞單元α」，亦稱為「IL-27受體亞單元α」、「細胞介素受體WSX-1」、「細胞介素受體樣1」或「I型T細胞細胞介素受體」。術語「IL21R」涵蓋IL21R多肽、IL21R RNA轉錄本及IL21R基因。術語「IL21R基因」係指編碼IL21R多肽的基因。IL21R表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL21R基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL21R基因」包括IL21R基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 9466及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍14031762..14053218)提供例示性人類IL21R核酸序列。在某些實施例中，IL21R基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL21R基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL21R基因轉錄本之所

有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_004843.4及BC028003提供例示性人類IL21R mRNA轉錄本序列。IL21R多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL21R基因表現係根據IL21R多肽之量測定。在某些實施例中，IL21R多肽包括由IL21R基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL21R多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL21R多肽以及在細胞中處理而產生的IL21R多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_004834.1及AAH28003提供例示性人類IL21R多肽序列。

【0462】 如本文所用，術語「IL1RN」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素1受體拮抗劑蛋白質」，亦稱為「介白素1受體拮抗劑」、「IL1抑制劑」、「IL-1ra」或「細胞內介白素-1受體拮抗劑(icIL-1ra)」。術語「IL1RN」涵蓋IL1RN多肽、IL1RN RNA轉錄本及IL1RN基因。術語「IL1RN基因」係指編碼IL1RN多肽的基因。IL1RN表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL1RN基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL1RN基因」包括IL1RN基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3557及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍113099365..113134016)提供例示性人類IL1RN核酸序列。在某些實施例中，IL1RN基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL1RN基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL1RN基因轉錄本之所

有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000577.5、NM_001318914.2、NM_173841.3及NM_173842.3提 供例示性人類IL1RN mRNA轉錄本序列。IL1RN多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL1RN基因表現係根據IL1RN多肽之量測定。在某些實施例中，IL1RN多肽包括由IL1RN基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL1RN多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL1RN多肽以及在細胞中處理而產生的IL1RN多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000568.1、NP_001305843.1、NP_776213.1及NP_776214.1提供例示性人類IL1RN多肽序列。

【0463】 如本文所用，術語「IL17RA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素17受體A」，亦稱為「IL-17受體A」、「IL-17RA」、「CD217」或「CDw217」。術語「IL17RA」涵蓋IL17RA多肽、IL17RA RNA轉錄本及IL17RA基因。術語「IL17RA基因」係指編碼IL17RA多肽的基因。IL17RA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL17RA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL17RA基因」包括IL17RA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 23765及NCBI參考序列NC_000022.11 (範圍17084959..17115694)提供例示性人類IL17RA核酸序列。在某些實施例中，IL17RA基因表現係根據mRNA轉錄

本之量測定。IL17RA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL17RA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001289905.1及NM_014339.7提供例示性人類IL17RA mRNA轉錄本序列。IL17RA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL17RA基因表現係根據IL17RA多肽之量測定。在某些實施例中，IL17RA多肽包括由IL17RA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL17RA多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL17RA多肽以及在細胞中處理而產生的IL17RA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001276834.1及NP_055154.3提供例示性人類IL17RA多肽序列。

【0464】 如本文所用，術語「IL3RA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素-3受體亞單元α」，亦稱為「IL-3受體亞單元α」、「IL-3R亞單元α」、「CD123」或「IL-3R-α」。術語「IL3RA」涵蓋IL3RA多肽、IL3RA RNA轉錄本及IL3RA基因。術語「IL3RA基因」係指編碼IL3RA多肽的基因。IL3RA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL3RA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL3RA基因」包括IL3RA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3563、NCBI參考序列NC_000023.11 (範圍1336574..1382689)及NC_000024.10 (範圍1336574..1382689)提供例示性人類IL3RA核酸序

列。在某些實施例中，IL3RA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL3RA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL3RA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001267713.1、NM_002183.4及XM_005274431.5提供例示性人類IL3RA mRNA轉錄本序列。IL3RA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL3RA基因表現係根據IL3RA多肽之量測定。在某些實施例中，IL3RA多肽包括由IL3RA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL3RA多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL3RA多肽以及在細胞中處理而產生的IL3RA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001254642.1、NP_002174.1及XP_005274488.1提供例示性人類IL3RA多肽序列。

【0465】 如本文所用，術語「IL1R1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素1受體1型」，亦稱為「介白素-1受體α」、「IL-1RT-1」、「CD121a」或「CD121抗原樣家族成員A」。術語「IL1R1」涵蓋IL1R1多肽、IL1R1 RNA轉錄本及IL1R1基因。術語「IL1R1基因」係指編碼IL1R1多肽的基因。IL1R1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL1R1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL1R1基因」包括IL1R1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID:

3554及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍102069638..102179874)提供例示性人類IL1R1核酸序列。在某些實施例中，IL1R1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL1R1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL1R1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000877.4、NM_001288706.2、NM_001320980.2、NM_001320981.2、NM_001320982.2、NM_001320983.1、NM_001320984.1、NM_001320985.1、M_001320986.2及NM_001320978.2提供例示性人類IL1R1 mRNA轉錄本序列。IL1R1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL1R1基因表現係根據IL1R1多肽之量測定。在某些實施例中，IL1R1多肽包括由IL1R1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL1R1多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL1R1多肽以及在細胞中處理而產生的IL1R1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000868.1、NP_001275635.1、NP_001307909.1、NP_001307910.1、NP_001307911.1、NP_001307912.1、NP_001307913.1、NP_001307914.1、NP_001307915.1及NP_001307907.1提供例示性人類IL1R1多肽序列。

【0466】 如本文所用，術語「IL17RC」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素-17受體C」，亦稱為「IL-17受體C」、「介白素-17受體同源物(IL17Rhom)」、「介白素-17受體樣蛋白(IL-17RL)」或「ZcytoR14」。術語「IL17RC」涵蓋IL17RC多肽、IL17RC RNA轉錄本及IL17RC基因。術語「IL17RC基因」係指編碼IL17RC多肽的基因。IL17RC表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外

指明，否則IL17RC基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL17RC基因」包括IL17RC基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 84818及NCBI參考序列NC_000003.12 (範圍9917074..9933627，補體)提供例示性人類IL17RC核酸序列。在某些實施例中，IL17RC基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL17RC基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL17RC基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001203263.2、NM_001203264.1、NM_001203265.2、NM_001367278.1、NM_001367279.1、NM_001367280.1、NM_032732.6、NM_153460.4及NM_153461.4提供例示性人類IL17RC mRNA轉錄本序列。IL17RC多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL17RC基因表現係根據IL17RC多肽之量測定。在某些實施例中，IL17RC多肽包括由IL17RC基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL17RC多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL17RC多肽以及在細胞中處理而產生的IL17RC多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001190192.2、NP_001190193.1、NP_001190194.2、NP_001354207.1、NP_001354208.1、NP_001354209.1、NP_116121.3、NP_703190.2及NP_703191.2提供例示性人類IL17RC多肽序列。

【0467】 如本文所用，術語「IL20RA」在Uniprot或GenBank資料

庫中係指「介白素20受體亞單元α」，亦稱為「IL-20受體亞單元α」、「細胞介素受體家族2成員8」、「II類細胞介素受體ZCYTOR7」或「II類細胞介素受體成員8」。術語「IL20RA」涵蓋IL20RA多肽、IL20RA RNA轉錄本及IL20RA基因。術語「IL20RA基因」係指編碼IL20RA多肽的基因。IL20RA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL20RA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL20RA基因」包括IL20RA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 53832及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍136999971..137045180，補體)提供例示性人類IL20RA核酸序列。在某些實施例中，IL20RA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL20RA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL20RA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001278722.1、NM_001278723.1、NM_001278724.2及NM_014432.3提供例示性人類IL20RA mRNA轉錄本序列。IL20RA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL20RA基因表現係根據IL20RA多肽之量測定。在某些實施例中，IL20RA多肽包括由IL20RA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IL20RA多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL20RA多肽以及在細胞中處理而產生的IL20RA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001265651.1、

NP_001265652.1、NP_001265653.2及NP_055247.3提供例示性人類IL20RA多肽序列。

【0468】 如本文所用，術語「IL22RA1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「介白素22受體亞單元α1」，亦稱為「IL-22受體亞單元α-1」、「細胞介素受體家族2成員9」、「II類細胞介素受體成員9」或「zcytoR11」。術語「IL22RA1」涵蓋IL22RA1多肽、IL22RA1 RNA轉錄本及IL22RA1基因。術語「IL22RA1基因」係指編碼IL22RA1多肽的基因。IL22RA1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IL22RA1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IL22RA1基因」包括IL22RA1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 58985及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍24119771..24143179，補體)提供例示性人類IL22RA1核酸序列。在某些實施例中，IL22RA1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IL22RA1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IL22RA1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_021258.4及XM_011541882.1提供例示性人類IL22RA1 mRNA轉錄本序列。IL22RA1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IL22RA1基因表現係根據IL22RA1多肽之量測定。在某些實施例中，IL22RA1多肽包括由IL22RA1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生

物)編碼的所有多肽。本發明之IL22RA1多肽亦涵蓋未處理的「全長」IL22RA1多肽以及在細胞中處理而產生的IL22RA1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_067081.2及XP_011540184.1提供例示性人類IL22RA1多肽序列。

【0469】 如本文所用，術語「VTCN1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「含有V-set域的T細胞活化抑制因子1」，亦稱為「含有V-set域之T細胞活化抑制因子1」、「B7家族成員H4」、「B7同源物4」或「免疫共刺激性蛋白B7-H4」。術語「VTCN1」涵蓋VTCN1多肽、VTCN1 RNA轉錄本及VTCN1基因。術語「VTCN1基因」係指編碼VTCN1多肽的基因。VTCN1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則VTCN1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「VTCN1基因」包括VTCN1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 79679及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍117143587..117210985，補體)提供例示性人類VTCN1核酸序列。在某些實施例中，VTCN1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。VTCN1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為VTCN1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001253849.1、NM_001253850.1及NM_024626.4提供例示性人類VTCN1 mRNA轉錄本序列。VTCN1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，VTCN1基因表現係根據VTCN1多肽之量測定。在某些實

施例中，VTCN1多肽包括由VTCN1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之VTCN1多肽亦涵蓋未處理的「全長」VTCN1多肽以及在細胞中處理而產生的VTCN1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001240778.1、NP_001240779.1及NP_078902.2提供例示性人類VTCN1多肽序列。

【0470】 如本文所用，術語「CD276」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「CD276抗原」，亦稱為「CD276分子」、「B7同源物3」、「4Ig-B7-H3」或「共刺激分子」。術語「CD276」涵蓋CD276多肽、CD276 RNA轉錄本及CD276基因。術語「CD276基因」係指編碼CD276多肽的基因。CD276表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CD276基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CD276基因」包括CD276基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 80381及NCBI參考序列NC_000015.10 (範圍73683966..73714518)提供例示性人類CD276核酸序列。在某些實施例中，CD276基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CD276基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CD276基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001024736.2、NM_001329628.2、NM_001329629.2及NM_025240.2提供例示性人類CD276 mRNA轉錄本序列。CD276多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何

此類原生多肽。在某些實施例中，CD276基因表現係根據CD276多肽之量測定。在某些實施例中，CD276多肽包括由CD276基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CD276多肽亦涵蓋未處理的「全長」CD276多肽以及在細胞中處理而產生的CD276多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001019907.1、NP_001316557.1、NP_001316558.1及NP_079516.1提供例示性人類CD276多肽序列。

【0471】如本文所用，術語「PVRIG」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「含有PVR相關免疫球蛋白域的(蛋白質)」，亦稱為「含有脊髓灰白質炎病毒受體相關免疫球蛋白域的蛋白質」、「跨膜蛋白PVRIG」、「連接素-2受體」或「CD112受體」。術語「PVRIG」涵蓋PVRIG多肽、PVRIG RNA轉錄本及PVRIG基因。術語「PVRIG基因」係指編碼PVRIG多肽的基因。PVRIG表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則PVRIG基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「PVRIG基因」包括PVRIG基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 79037及NCBI參考序列NC_000007.14 (範圍100218625..100221489)提供例示性人類PVRIG核酸序列。在某些實施例中，PVRIG基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。PVRIG基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為PVRIG基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_024070.3及

XM_011516575.2提供例示性人類PVRIG mRNA轉錄本序列。PVRIG多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，PVRIG基因表現係根據PVRIG多肽之量測定。在某些實施例中，PVRIG多肽包括由PVRIG基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之PVRIG多肽亦涵蓋未處理的「全長」PVRIG多肽以及在細胞中處理而產生的PVRIG多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_076975.2及XP_011514877.1提供例示性人類PVRIG多肽序列。

【0472】 如本文所用，術語「PVRL2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「連接素細胞黏附分子2」，亦稱為「連接素2」、「連接素-2」、「脊髓灰白質炎病毒受體相關(蛋白質) 2」、「CD112」或「疱疹病毒進入介體B」。術語「PVRL2」涵蓋PVRL2多肽、PVRL2 RNA轉錄本及PVRL2基因。術語「PVRL2基因」係指編碼PVRL2多肽的基因。PVRL2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則PVRL2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「PVRL2基因」包括PVRL2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5819及NCBI參考序列NC_000019.10 (範圍44846297..44889223)提供例示性人類PVRL2核酸序列。在某些實施例中，PVRL2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。PVRL2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為PVRL2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生

物。NCBI參考序列NM_001042724.2及NM_002856.3提供例示性人類PVRL2 mRNA轉錄本序列。PVRL2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，PVRL2基因表現係根據PVRL2多肽之量測定。在某些實施例中，PVRL2多肽包括由PVRL2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之PVRL2多肽亦涵蓋未處理的「全長」PVRL2多肽以及在細胞中處理而產生的PVRL2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001036189.1及NP_002847.1提供例示性人類PVRL2多肽序列。

【0473】 如本文所用，術語「TIGIT」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「具有Ig域及ITIM域T細胞免疫受體」，亦稱為「含有V-set及免疫球蛋白域的蛋白質9」、「含有V-set及跨膜域的蛋白質3」、「VSIG9」或「VSTM3」。術語「TIGIT」涵蓋TIGIT多肽、TIGIT RNA轉錄本及TIGIT基因。術語「TIGIT基因」係指編碼TIGIT多肽的基因。TIGIT表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TIGIT基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TIGIT基因」包括TIGIT基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 201633及NCBI參考序列NC_000003.12 (範圍114291102..114329747)提供例示性人類TIGIT核酸序列。在某些實施例中，TIGIT基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TIGIT基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為

TIGIT基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_173799.4及XM_024453388.1提供例示性人類TIGIT mRNA轉錄本序列。TIGIT多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TIGIT基因表現係根據TIGIT多肽之量測定。在某些實施例中，TIGIT多肽包括由TIGIT基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TIGIT多肽亦涵蓋未處理的「全長」TIGIT多肽以及在細胞中處理而產生的TIGIT多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_776160.2及XP_024309156.1提供例示性人類TIGIT多肽序列。

【0474】 如本文所用，術語「LAG3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「淋巴球活化基因3蛋白」，亦稱為「淋巴球活化因子3」、「CD223」、「淋巴球活化基因3」或「LAG-3」。術語「LAG3」涵蓋LAG3多肽、LAG3 RNA轉錄本及LAG3基因。術語「LAG3基因」係指編碼LAG3多肽的基因。LAG3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則LAG3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「LAG3基因」包括LAG3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3902及NCBI參考序列NC_000012.12 (範圍6772483..6778455)提供例示性人類LAG3核酸序列。在某些實施例中，LAG3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。LAG3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，

mRNA轉錄本為LAG3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002286.6及XM_011520956.1提供例示性人類LAG3 mRNA轉錄本序列。LAG3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，LAG3基因表現係根據LAG3多肽之量測定。在某些實施例中，LAG3多肽包括由LAG3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之LAG3多肽亦涵蓋未處理的「全長」LAG3多肽以及在細胞中處理而產生的LAG3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002277.4及XP_011519258.1提供例示性人類LAG3多肽序列。

【0475】 如本文所用，術語「CSF1R」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「群落刺激因子1受體」，亦稱為「巨噬細胞群落刺激因子1受體」、「CD115」、「原癌基因c-Fms」或「CSF-1受體」。術語「CSF1R」涵蓋CSF1R多肽、CSF1R RNA轉錄本及CSF1R基因。術語「CSF1R基因」係指編碼CSF1R多肽的基因。CSF1R表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CSF1R基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CSF1R基因」包括CSF1R基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 1436及NCBI參考序列NC_000005.10 (範圍150053291..150113372，補體)提供例示性人類CSF1R核酸序列。在某些實施例中，CSF1R基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CSF1R基因

編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CSF1R基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001288705.3、NM_001349736.1、NM_001375320.1、NM_001375321.1及NM_005211.3提供例示性人類CSF1R mRNA轉錄本序列。CSF1R多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CSF1R基因表現係根據CSF1R多肽之量測定。在某些實施例中，CSF1R多肽包括由CSF1R基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CSF1R多肽亦涵蓋未處理的「全長」CSF1R多肽以及在細胞中處理而產生的CSF1R多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001275634.1、NP_001336665.1、NP_001362249.1、NP_001362250.1及NP_005202.2提供例示性人類CSF1R多肽序列。

【0476】 如本文所用，術語「PDGFRB」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「血小板源生長因子受體β」，亦稱為「β型血小板源生長因子受體」、「血小板源生長因子受體1」、「CD140抗原樣家族成員B」或「CD140b」。術語「PDGFRB」涵蓋PDGFRB多肽、PDGFRB RNA轉錄本及PDGFRB基因。術語「PDGFRB基因」係指編碼PDGFRB多肽的基因。PDGFRB表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則PDGFRB基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「PDGFRB基因」包括PDGFRB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5159及

NCBI參考序列NC_000005.10 (範圍150113839..150155845，補體)提供例示性人類PDGFRB核酸序列。在某些實施例中，PDGFRB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。PDGFRB基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為PDGFRB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001288705.3、NM_001355016.2、NM_001355017.2及NM_002609.4提供例示性人類PDGFRB mRNA轉錄本序列。PDGFRB多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，PDGFRB基因表現係根據PDGFRB多肽之量測定。在某些實施例中，PDGFRB多肽包括由PDGFRB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之PDGFRB多肽亦涵蓋未處理的「全長」PDGFRB多肽以及在細胞中處理而產生的PDGFRB多肽之任何形式。NCBI參考序列NM_001355016.2、NM_001355017.2及NM_002609.4提供例示性人類PDGFRB多肽序列。

【0477】 如本文所用，術語「TEK/TIE2」、「TEK」與「TIE2」可互換使用，在Uniprot或GenBank資料庫中係指「TEK受體酪胺酸激酶」，亦稱為「血管生成素-1受體」、「酪胺酸蛋白激酶受體TEK」、「酪胺酸蛋白激酶受體TIE-2」、「內皮細胞酪胺酸激酶」、「內膜內皮細胞激酶」或「CD202b」。術語「TEK/TIE2」涵蓋TEK/TIE2多肽、TEK/TIE2 RNA轉錄本及TEK/TIE2基因。術語「TEK/TIE2基因」是指編碼TEK/TIE2多肽的基因。TEK/TIE2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TEK/TIE2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、

雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TEK/TIE2基因」包括TEK/TIE2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7010及NCBI參考序列NC_000009.12 (範圍27109141..27230178)提供例示性人類TEK/TIE2核酸序列。在某些實施例中，TEK/TIE2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TEK/TIE2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TEK/TIE2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000459.5、NM_001290077.1、NM_001290078.1、NM_001375475.1及NM_001375476.1提供示例性人類TEK/TIE2 mRNA轉錄本序列。TEK/TIE2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TEK/TIE2基因表現係根據TEK/TIE2多肽之量測定。在某些實施例中，TEK/TIE2多肽包括由TEK/TIE2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TEK/TIE2多肽亦涵蓋未處理的「全長」TEK/TIE2多肽以及在細胞中處理而產生的TEK/TIE2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000450.3、NP_001277006.1、NP_001277007.1、NP_001362404.1及NP_001362405.1提供示例性人類TEK/TIE2多肽序列。

【0478】 如本文所用，術語「FLT3」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「受體型酪胺酸蛋白激酶FLT3」，亦稱為「FL細胞介素受體」、「胎兒肝臟激酶2」、「fms樣酪胺酸激酶3」、「幹細胞酪胺酸激酶1」或「CD135」。術語「FLT3」涵蓋FLT3多肽、FLT3 RNA轉錄本及FLT3基

因。術語「FLT3基因」係指編碼FLT3多肽的基因。FLT3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則FLT3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「FLT3基因」包括FLT3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 2322及NCBI參考序列NC_000013.11 (範圍28003274..28100587，補體)提供例示性人類FLT3核酸序列。在某些實施例中，FLT3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。FLT3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為FLT3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_004119.3、XM_017020486.1、XM_017020489.1、XM_017020487.1、XM_017020488.1、XM_011535015.2、XM_011535017.2及XM_011535018.2提供例示性人類FLT3 mRNA轉錄本序列。FLT3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，FLT3基因表現係根據FLT3多肽之量測定。在某些實施例中，FLT3多肽包括由FLT3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之FLT3多肽亦涵蓋未處理的「全長」FLT3多肽以及在細胞中處理而產生的FLT3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_004110.2、XP_016875975.1、XP_016875978.1、XP_016875976.1、XP_016875977.1、XP_011533317.1、XP_011533319.1及XP_011533320.1提供示例性人類FLT3多肽序列。

【0479】如本文所用，術語「CD40」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「腫瘤壞死因子受體超家族成員5」，亦稱為「B細胞表面抗原CD40」、「CD40L受體」、「CD40分子、TNF受體超家族成員5」或「TNFRSF5」。術語「CD40」涵蓋CD40多肽、CD40 RNA轉錄本及CD40基因。術語「CD40基因」係指編碼CD40多肽的基因。CD40表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則CD40基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「CD40基因」包括CD40基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 958及NCBI參考序列NC_000020.11 (範圍46118242..46129858，補體)提供例示性人類CD40核酸序列。在某些實施例中，CD40基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。CD40基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為CD40基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001250.6、NM_001302753.2、NM_001322421.2、NM_001322422.2、NM_001362758.2及NM_152854.4提供例示性人類CD40 mRNA轉錄本序列。CD40多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，CD40基因表現係根據CD40多肽之量測定。在某些實施例中，CD40多肽包括由CD40基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之CD40多肽亦涵蓋未處理的「全長」CD40多肽以及在細胞中處理而產生的

CD40多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001241.1、NP_001289682.1、NP_001309350.1、NP_001309351.1、NP_001349687.1及NP_690593.1提供例示性人類CD40多肽序列。

【0480】如本文所用，術語「TNFRSF1A」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「腫瘤壞死因子受體超家族成員1A」，亦稱為「腫瘤壞死因子結合蛋白1」、「腫瘤壞死因子1型受體」、「TNF-RI」、「CD120a」、「TNFR-I」或「TNF-R1」。術語「TNFRSF1A」涵蓋TNFRSF1A多肽、TNFRSF1A RNA轉錄本及TNFRSF1A基因。術語「TNFRSF1A基因」係指編碼TNFRSF1A多肽的基因。TNFRSF1A表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TNFRSF1A基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TNFRSF1A基因」包括TNFRSF1A基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7132及NCBI參考序列NC_000012.12 (範圍6328771..6342076，補體)提供例示性人類TNFRSF1A核酸序列。在某些實施例中，TNFRSF1A基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TNFRSF1A基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TNFRSF1A基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001065.4、NM_001346091.2及NM_001346092.2提供例示性人類TNFRSF1A mRNA轉錄本序列。TNFRSF1A多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TNFRSF1A基因表現係根據TNFRSF1A

多肽之量測定。在某些實施例中，TNFRSF1A多肽包括由TNFRSF1A基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TNFRSF1A多肽亦涵蓋未處理的「全長」TNFRSF1A多肽以及在細胞中處理而產生的TNFRSF1A多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001056.1、NP_001333020.1及NP_001333021.1提供例示性人類TNFRSF1A多肽序列。

【0481】 如本文所用，術語「TNFRSF21」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「腫瘤壞死因子受體超家族成員21」，亦稱為「TNFR相關死亡受體6」、「TNF受體超家族成員21」、「死亡受體6」或「CD358」。術語「TNFRSF21」涵蓋TNFRSF21多肽、TNFRSF21 RNA轉錄本及TNFRSF21基因。術語「TNFRSF21基因」係指編碼TNFRSF21多肽的基因。TNFRSF21表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TNFRSF21基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TNFRSF21基因」包括TNFRSF21基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 27242及NCBI參考序列NC_000006.12 (範圍47231532..47309910，補體)提供例示性人類TNFRSF21核酸序列。在某些實施例中，TNFRSF21基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TNFRSF21基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TNFRSF21基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列

NM_014452.5及XM_017010744.2提供例示性人類TNFRSF21 mRNA轉錄本序列。TNFRSF21多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TNFRSF21基因表現係根據TNFRSF21多肽之量測定。在某些實施例中，TNFRSF21多肽包括由TNFRSF21基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TNFRSF21多肽亦涵蓋未處理的「全長」TNFRSF21多肽以及在細胞中處理而產生的TNFRSF21多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_055267.1及XP_016866233.1提供例示性人類TNFRSF21多肽序列。

【0482】 如本文所用，術語「TNFRSF1B」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「腫瘤壞死因子受體超家族成員1B」，亦稱為「腫瘤壞死因子受體2」、「TNF受體超家族成員1B」、「腫瘤壞死因子II型受體」、「p80 TNF-α受體」或「CD120b」。術語「TNFRSF1B」涵蓋TNFRSF1B多肽、TNFRSF1B RNA轉錄本及TNFRSF1B基因。術語「TNFRSF1B基因」係指編碼TNFRSF1B多肽的基因。TNFRSF1B表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TNFRSF1B基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TNFRSF1B基因」包括TNFRSF1B基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7133及NCBI參考序列NC_000001.11 (範圍12166948..12209222)提供例示性人類TNFRSF1B核酸序列。在某些實施例中，TNFRSF1B基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TNFRSF1B基

因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TNFRSF1B基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001066.3、XM_011542060.2、XM_011542063.2、XM_017002214.1、XM_017002215.1及XM_017002211.1提供例示性人類TNFRSF1B mRNA轉錄本序列。TNFRSF1B多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TNFRSF1B基因表現係根據TNFRSF1B多肽之量測定。在某些實施例中，TNFRSF1B多肽包括由TNFRSF1B基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TNFRSF1B多肽亦涵蓋未處理的「全長」TNFRSF1B多肽以及在細胞中處理而產生的TNFRSF1B多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001057.1、XP_011540362.1、XP_011540365.1、XP_016857703.1、XP_016857704.1和XP_016857700.1提供例示性人類TNFRSF1B多肽序列。

【0483】 如本文所用，術語「IFNAR1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「干擾素α/β受體1」，亦稱為「干擾素α及β受體亞單元1」、「細胞介素受體II類成員1」、「細胞介素受體家族2成員1」、「I型干擾素受體1」或「CRF2-1」。術語「IFNAR1」涵蓋IFNAR1多肽、IFNAR1 RNA轉錄本及IFNAR1基因。術語「IFNAR1基因」係指編碼IFNAR1多肽的基因。IFNAR1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IFNAR1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實

施例中，術語「IFNAR1基因」包括IFNAR1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3454及NCBI參考序列NC_000021.9 (範圍33324443..33360361)提供例示性人類IFNAR1核酸序列。在某些實施例中，IFNAR1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IFNAR1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IFNAR1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000629.3、XM_005260964.2及XM_011529552.2提供例示性人類IFNAR1 mRNA轉錄本序列。IFNAR1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IFNAR1基因表現係根據IFNAR1多肽之量測定。在某些實施例中，IFNAR1多肽包括由IFNAR1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IFNAR1多肽亦涵蓋未處理的「全長」IFNAR1多肽以及在細胞中處理而產生的IFNAR1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000620.2、XP_005261021.1及XP_011527854.1提供例示性人類IFNAR1多肽序列。

【0484】 如本文所用，術語「IFNAR2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「干擾素α及β受體亞單元2」，亦稱為「干擾素α/β受體2」、「干擾素α結合蛋白」、「I型干擾素受體2」、「IFN-α/β受體2」或「IFN-R-2」。術語「IFNAR2」涵蓋IFNAR2多肽、IFNAR2 RNA轉錄本及IFNAR2基因。術語「IFNAR2基因」係指編碼IFNAR2多肽的基因。IFNAR2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IFNAR2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物

(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IFNAR2基因」包括IFNAR2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3455及NCBI參考序列NC_000021.9 (範圍33229895..33265664)提供例示性人類IFNAR2核酸序列。在某些實施例中，IFNAR2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IFNAR2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IFNAR2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000874.5、NM_001289125.3、NM_001289126.1、NM_001289128.1、NM_207584.3及NM_207585.2提供例示性人類IFNAR2 mRNA轉錄本序列。IFNAR2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IFNAR2基因表現係根據IFNAR2多肽之量測定。在某些實施例中，IFNAR2多肽包括由IFNAR2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IFNAR2多肽亦涵蓋未處理的「全長」IFNAR2多肽以及在細胞中處理而產生的IFNAR2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000865.2、NP_001276054.1、NP_001276055.1、NP_001276057.1、NP_997467.1、NP_997468.1提供例示性人類IFNAR2多肽序列。

【0485】如本文所用，術語「TIM3」與「HAVCR2」可互換使用，在Uniprot或GenBank資料庫中係指「A型肝炎病毒細胞受體2」，亦稱為「含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域的蛋白質3」、「T細胞免疫球蛋白黏蛋白家族成員3」、「T細胞膜蛋白3」、「TIMD-3」或「CD366」。術語

「TIM3」涵蓋TIM3多肽、TIM3 RNA轉錄本及TIM3基因。術語「TIM3基因」係指編碼TIM3多肽的基因。TIM3表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TIM3基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TIM3基因」包括TIM3基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 84868及NCBI參考序列NC_000005.10 (範圍157085832..157109044，補體)提供例示性人類TIM3核酸序列。在某些實施例中，TIM3基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TIM3基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TIM3基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_032782.5及BC063431提供例示性人類TIM3 mRNA轉錄本序列。TIM3多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TIM3基因表現係根據TIM3多肽之量測定。在某些實施例中，TIM3多肽包括由TIM3基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TIM3多肽亦涵蓋未處理的「全長」TIM3多肽以及在細胞中處理而產生的TIM3多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_116171.3及AAH63431提供例示性人類TIM3多肽序列。

【0486】 如本文所用，術語「VSIR」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「V-set免疫調控受體」，亦稱為「含有V型免疫球蛋白域的T細胞活化抑制因子」、「含有V-set域的免疫調控受體」、「應激誘導的分泌蛋白-

1」、「血小板受體GI24」或「sisp-1」。術語「VSIR」涵蓋VSIR多肽、VSIR RNA轉錄本及VSIR基因。術語「VSIR基因」係指編碼VSIR多肽的基因。VSIR表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則VSIR基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「VSIR基因」包括VSIR基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 64115及NCBI參考序列NC_000010.11 (範圍71747556..71773520，補體)提供例示性人類VSIR核酸序列。在某些實施例中，VSIR基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。VSIR基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為VSIR基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_022153.2提供例示性人類VSIR mRNA轉錄本序列。VSIR多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，VSIR基因表現係根據VSIR多肽之量測定。在某些實施例中，VSIR多肽包括由VSIR基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之VSIR多肽亦涵蓋未處理的「全長」VSIR多肽以及在細胞中處理而產生的VSIR多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_071436.1提供例示性人類VSIR多肽序列。

【0487】 如本文所用，術語「IDO1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「吲哚胺2,3-二加氧酶1」，亦稱為「吲哚胺-吡咯2,3-二加氧酶」、「IDO-1」或「INDO」。術語「IDO1」涵蓋IDO1多肽、IDO1 RNA轉錄

本及IDO1基因。術語「IDO1基因」係指編碼IDO1多肽的基因。IDO1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IDO1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IDO1基因」包括IDO1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3620及NCBI參考序列NC_000008.11 (範圍39913891..39928790)提供例示性人類IDO1核酸序列。在某些實施例中，IDO1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IDO1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為IDO1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002164.6提供例示性人類IDO1 mRNA轉錄本序列。IDO1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IDO1基因表現係根據IDO1多肽之量測定。在某些實施例中，IDO1多肽包括由IDO1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IDO1多肽亦涵蓋未處理的「全長」IDO1多肽以及在細胞中處理而產生的IDO1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002155.1提供例示性人類IDO1多肽序列。

【0488】 如本文所用，術語「TDO2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「色胺酸2,3-二加氧酶」，亦稱為「色胺2,3-二加氧酶」、「色胺酸加氧酶」、「色胺酸酶」或「色胺酸吡咯酶」。術語「TDO2」涵蓋TDO2多肽、TDO2 RNA轉錄本及TDO2基因。術語「TDO2基因」係指編碼TDO2

多肽的基因。TDO2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TDO2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「TDO2基因」包括TDO2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 6999及NCBI參考序列NC_000004.12 (範圍155903696..155920406)提供例示性人類TDO2核酸序列。在某些實施例中，TDO2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TDO2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TDO2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_005651.4提供例示性人類TDO2 mRNA轉錄本序列。TDO2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TDO2基因表現係根據TDO2多肽之量測定。在某些實施例中，TDO2多肽包括由TDO2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TDO2多肽亦涵蓋未處理的「全長」TDO2多肽以及在細胞中處理而產生的TDO2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_005642.1提供例示性人類TDO2多肽序列。

【0489】 如本文所用，術語「EIF2AK2」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「真核轉譯起始因子2α激酶2」，亦稱為「eIF-2A蛋白激酶2」、「P1/eIF-2A蛋白激酶」、「酪胺酸蛋白激酶EIF2AK2」或「蛋白激酶R」。術語「EIF2AK2」涵蓋EIF2AK2多肽、EIF2AK2 RNA轉錄本及EIF2AK2基因。術語「EIF2AK2基因」係指編碼EIF2AK2多肽的基因。

EIF2AK2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則EIF2AK2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「EIF2AK2基因」包括EIF2AK2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5610及NCBI參考序列NC_000002.12 (範圍37099210..37157065，補體)提供例示性人類EIF2AK2核酸序列。在某些實施例中，EIF2AK2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。EIF2AK2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為EIF2AK2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001135651.3、NM_001135652.2及NM_002759.3提供例示性人類EIF2AK2 mRNA轉錄本序列。EIF2AK2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，EIF2AK2基因表現係根據EIF2AK2多肽之量測定。在某些實施例中，EIF2AK2多肽包括由EIF2AK2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之EIF2AK2多肽亦涵蓋未處理的「全長」EIF2AK2多肽以及在細胞中處理而產生的EIF2AK2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001129123.1、NP_001129124.1及NP_002750.1提供例示性人類EIF2AK2多肽序列。

【0490】 如本文所用，術語「ACSS1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「乙醯基-CoA合成酶短鏈家族成員1」，亦稱為「乙醯基輔酶A合成酶2樣粒線體」、「乙酸酯--CoA連接酶2」或「丙酸酯--CoA連接酶」。術

語「ACSS1」涵蓋ACSS1多肽、ACSS1 RNA轉錄本及ACSS1基因。術語「ACSS1基因」係指編碼ACSS1多肽的基因。ACSS1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ACSS1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ACSS1基因」包括ACSS1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 84532及NCBI參考序列NC_0000020.11 (範圍25006230..25058182，補體)提供例示性人類ACSS1核酸序列。在某些實施例中，ACSS1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。ACSS1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ACSS1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001252675.1、NM_001252676.1、NM_001252677.1及NM_032501.4提供例示性人類ACSS1 mRNA轉錄本序列。ACSS1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ACSS1基因表現係根據ACSS1多肽之量測定。在某些實施例中，ACSS1多肽包括由ACSS1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ACSS1多肽亦涵蓋未處理的「全長」ACSS1多肽以及在細胞中處理而產生的ACSS1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001239604.1、NP_001239605.1、NP_001239606.1及NP_115890.2提供例示性人類ACSS1多肽序列。

【0491】 如本文所用，術語「ACSS2」在Uniprot或GenBank資料

庫中係指「乙醯基-CoA合成酶短鏈家族成員2」，亦稱為「細胞質乙醯基輔酶A合成酶」、「乙醯基-CoA合成酶1」或「乙醯基活化酶」。術語「ACSS2」涵蓋ACSS2多肽、ACSS2 RNA轉錄本及ACSS2基因。術語「ACSS2基因」係指編碼ACSS2多肽的基因。ACSS2表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則ACSS2基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「ACSS2基因」包括ACSS2基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 55902及NCBI參考序列NC_0000020.11 (範圍34874942..34927966)提供例示性人類ACSS2核酸序列。在某些實施例中，ACSS2基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。ACSS2基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為ACSS2基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001076552.2、NM_001242393.1及NM_018677.4提供例示性人類ACSS2 mRNA轉錄本序列。ACSS2多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，ACSS2基因表現係根據ACSS2多肽之量測定。在某些實施例中，ACSS2多肽包括由ACSS2基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之ACSS2多肽亦涵蓋未處理的「全長」ACSS2多肽以及在細胞中處理而產生的ACSS2多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001070020.2、NP_001229322.1及NP_061147.1提供例示性人類ACSS2多肽序列。

【0492】如本文所用，術語「PAK4」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「p21 (RAC1)活化激酶4」，亦稱為「絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶PAK 4」、「p21蛋白(Cdc42/Rac)活化激酶4」、「PAK-4」或「p21(CDKN1A)活化激酶4」。術語「PAK4」涵蓋PAK4多肽、PAK4 RNA轉錄本及PAK4基因。術語「PAK4基因」係指編碼PAK4多肽的基因。PAK4表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則PAK4基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「PAK4基因」包括PAK4基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 10298及NCBI參考序列NC_0000019.10 (範圍39125786..39182816)提供例示性人類PAK4核酸序列。在某些實施例中，PAK4基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。PAK4基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為PAK4基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001014831.3、NM_001014832.2、NM_001014834.3、NM_001014835.2及NM_005884.4提供例示性人類PAK4 mRNA轉錄本序列。PAK4多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，PAK4基因表現係根據PAK4多肽之量測定。在某些實施例中，PAK4多肽包括由PAK4基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之PAK4多肽亦涵蓋未處理的「全長」PAK4多肽以及在細胞中處理而產生的PAK4多肽之任何形

式。NCBI參考序列NP_001014831.1、NP_001014832.1、NP_001014834.1、NP_001014835.1及NP_005875.1提供例示性人類PAK4多肽序列。

【0493】如本文所用，術語「SPI1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「Spi-1原癌基因」，亦稱為「轉錄因子PU.1」、「31 kDa轉型蛋白」、「造血轉錄因子PU.1」或「脾臟病灶形成病毒(SFFV)原病毒整合致癌基因spi1」。術語「SPI1」涵蓋SPI1多肽、SPI1 RNA轉錄本及SPI1基因。術語「SPI1基因」係指編碼SPI1多肽的基因。SPI1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則SPI1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「SPI1基因」包括SPI1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 6688及NCBI參考序列NC_0000011.10 (範圍47354859..47395640，補體)提供例示性人類SPI1核酸序列。在某些實施例中，SPI1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。SPI1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為SPI1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001080547.2、NM_003120.3、XM_011520307.1及XM_017018173.1提供例示性人類SPI1 mRNA轉錄本序列。SPI1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，SPI1基因表現係根據SPI1多肽之量測定。在某些實施例中，SPI1多肽包括由SPI1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異

體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之SPI1多肽亦涵蓋未處理的「全長」SPI1多肽以及在細胞中處理而產生的SPI1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001074016.1、NP_003111.2、XP_011518609.1及XP_016873662.1提供例示性人類SPI1多肽序列。

【0494】如本文所用，術語「RFXAP」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「調控因子X相關蛋白」，亦稱為「RFX相關蛋白」或「RFX DNA結合複合物36 kDa亞單元」。術語「RFXAP」涵蓋RFXAP多肽、RFXAP RNA轉錄本及RFXAP基因。術語「RFXAP基因」係指編碼RFXAP多肽的基因。RFXAP表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RFXAP基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RFXAP基因」包括RFXAP基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 5994及NCBI參考序列NC_0000013.11 (範圍36819222..36829104)提供例示性人類RFXAP核酸序列。在某些實施例中，RFXAP基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RFXAP基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RFXAP基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000538.4及BC026088提供例示性人類RFXAP mRNA轉錄本序列。RFXAP多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RFXAP基因表現係根據RFXAP多肽之量測定。在某些實施例中，RFXAP多肽包括由RFXAP基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基

因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RFXAP多肽亦涵蓋未處理的「全長」RFXAP多肽以及在細胞中處理而產生的RFXAP多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000529.1及AAH26088.1提供例示性人類RFXAP多肽序列。

【0495】 如本文所用，術語「RFXANK」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「含有調控因子X相關錨蛋白的蛋白質」，亦稱為「DNA結合蛋白RFXANK」、「調控因子X亞單元B」或「錨蛋白重複家族A蛋白1」。術語「RFXANK」涵蓋RFXANK多肽、RFXANK RNA轉錄本及RFXANK基因。術語「RFXANK基因」係指編碼RFXANK多肽的基因。RFXANK表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則RFXANK基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「RFXANK基因」包括RFXANK基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 8625及NCBI參考序列NC_0000019.10 (範圍19192199..19201869)提供例示性人類RFXANK核酸序列。在某些實施例中，RFXANK基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。RFXANK基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為RFXANK基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001278727.1、NM_001278728.1、NM_001370233.1、NM_001370234.1、NM_001370235.1、NM_001370236.1、NM_001370237.1、NM_001370238.1、NM_003721.4及NM_134440.2提供例示性人類RFXANK mRNA轉錄本序列。RFXANK多

肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，RFXANK基因表現係根據RFXANK多肽之量測定。在某些實施例中，RFXANK多肽包括由RFXANK基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之RFXANK多肽亦涵蓋未處理的「全長」RFXANK多肽以及在細胞中處理而產生的RFXANK多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001265656.1、NP_001265657.1、NP_001357162.1、NP_001357163.1、NP_001357164.1、NP_001357165.1、NP_001357166.1、NP_001357167.1、NP_003712.1及NP_604389.1提供例示性人類RFXANK多肽序列。

【0496】 如本文所用，術語「IRF8」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「干擾素調控因子8」，亦稱為「干擾素共同序列結合蛋白1」、「干擾素共同序列結合蛋白」或「ICSBP」。術語「IRF8」涵蓋IRF8多肽、IRF8 RNA轉錄本及IRF8基因。術語「IRF8基因」係指編碼IRF8多肽是基因。IRF8表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則IRF8基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「IRF8基因」包括IRF8基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 3394及NCBI參考序列NC_0000016.10 (範圍85899162..85922609)提供例示性人類IRF8核酸序列。在某些實施例中，IRF8基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。IRF8基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為

IRF8基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001363907.1、NM_001363908.1及NM_002163.4提供例示性人類IRF8 mRNA轉錄本序列。IRF8多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，IRF8基因表現係根據IRF8多肽之量測定。在某些實施例中，IRF8多肽包括由IRF8基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之IRF8多肽亦涵蓋未處理的「全長」IRF8多肽以及在細胞中處理而產生的IRF8多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001350836.1、NP_001350837.1及NP_002154.1提供例示性人類IRF8多肽序列。

【0497】 如本文所用，術語「NFYA」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「核轉錄因子Y亞單元α」，亦稱為「CAAT盒DNA結合蛋白亞單元A」或「核轉錄因子Y亞單元A」。術語「NFYA」涵蓋NFYA多肽、NFYA RNA轉錄本及NFYA基因。術語「NFYA基因」係指編碼NFYA多肽的基因。NFYA表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則NFYA基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「NFYA基因」包括NFYA基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 4800及NCBI參考序列NC_0000006.12 (範圍41072974..41102403)提供例示性人類NFYA核酸序列。在某些實施例中，NFYA基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。NFYA基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本

為NFYA基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002505.5及NM_021705.4提供例示性人類NFYA mRNA轉錄本序列。NFYA多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，NFYA基因表現係根據NFYA多肽之量測定。在某些實施例中，NFYA多肽包括由NFYA基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之NFYA多肽亦涵蓋未處理的「全長」NFYA多肽以及在細胞中處理而產生的NFYA多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002496.1及NP_068351.1提供例示性人類NFYA多肽序列。

【0498】 如本文所用，術語「NFYC」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「核轉錄因子Y亞單元γ」，亦稱為「CAAT盒DNA結合蛋白亞單元C」或「核轉錄因子Y亞單元C」。術語「NFYC」涵蓋NFYC多肽、NFYC RNA轉錄本及NFYC基因。術語「NFYC基因」係指編碼NFYC多肽的基因。NFYC表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則NFYC基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「NFYC基因」包括NFYC基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 4802及NCBI參考序列NC_0000001.11 (範圍40691699..40771603)提供例示性人類NFYC核酸序列。在某些實施例中，NFYC基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。NFYC基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本

為NFYC基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001142587.2、NM_001142588.2、NM_001142589.2、NM_001142590.2、NM_001308114.1、NM_001308115.2及NM_014223.5提供例示性人類NFYC mRNA轉錄本序列。NFYC多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，NFYC基因表現係根據NFYC多肽之量測定。在某些實施例中，NFYC多肽包括由NFYC基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之NFYC多肽亦涵蓋未處理的「全長」NFYC多肽以及在細胞中處理而產生的NFYC多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001136059.1、NP_001136060.1、NP_001136061.1、NP_001136062.1、NP_001295043.1、NP_001295044.1及NP_055038.2提供例示性人類NFYC多肽序列。

【0499】 如本文所用，術語「LST1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「白血球特異性轉錄本1」，亦稱為「白血球特異性轉錄本1蛋白質」、「蛋白質B144」或「淋巴球抗原117」。術語「LST1」涵蓋LST1多肽、LST1 RNA轉錄本及LST1基因。術語「LST1基因」係指編碼LST1多肽的基因。LST1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則LST1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「LST1基因」包括LST1基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7940及NCBI參考

序列NC_0000006.12 (範圍31586185..31588909)提供例示性人類LST1核酸序列。在某些實施例中，LST1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。LST1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為LST1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001166538.1、NM_007161.3、NM_205837.3、NM_205838.3、NM_205839.3及NM_205840.2提供例示性人類LST1 mRNA轉錄本序列。LST1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，LST1基因表現係根據LST1多肽之量測定。在某些實施例中，LST1多肽包括由LST1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之LST1多肽亦涵蓋未處理的「全長」LST1多肽以及在細胞中處理而產生的LST1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001160010.1、NP_009092.3、NP_995309.2、NP_995310.2、NP_995311.2、NP_995312.2提供例示性人類LST1多肽序列。

【0500】 如本文所用，術語「LTB」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「淋巴毒素β」，亦稱為「腫瘤壞死因子C」、「TNF-C」或「腫瘤壞死因子配位體超家族成員3」。術語「LTB」涵蓋LTB多肽、LTB RNA轉錄本及LTB基因。術語「LTB基因」係指編碼LTB多肽的基因。LTB表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則LTB基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「LTB基

因」包括LTB基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 4050及NCBI參考序列NC_0000006.12 (範圍31580558..31582425，補體)提供例示性人類LTB核酸序列。在某些實施例中，LTB基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。LTB基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為LTB基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_002341.2及NM_009588.1提供例示性人類LTB mRNA轉錄本序列。LTB多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，LTB基因表現係根據LTB多肽之量測定。在某些實施例中，LTB多肽包括由LTB基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之LTB多肽亦涵蓋未處理的「全長」LTB多肽以及在細胞中處理而產生的LTB多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_002332.1及NP_033666.1提供例示性人類LTB多肽序列。

【0501】 如本文所用，術語「AIF1」在Uniprot或GenBank資料庫中係指「同種異體移植發炎因子1」，亦稱為「蛋白質G1」、「干擾素γ反應性轉錄本」或「離子化鈣結合接附分子1」。術語「AIF1」涵蓋AIF1多肽、AIF1 RNA轉錄本及AIF1基因。術語「AIF1基因」係指編碼AIF1多肽的基因。AIF1表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則AIF1基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例中，術語「AIF1基因」包括AIF1基因的所有天然變異體，包括對

偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 199及NCBI參考序列NC_0000006.12 (範圍31615212..31617015)提供例示性人類AIF1核酸序列。在某些實施例中，AIF1基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。AIF1基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為AIF1基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_001318970.2、NM_001623.5、NM_032955.3、XM_017010332.1及XM_005248870.4提供例示性人類AIF1 mRNA轉錄本序列。AIF1多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，AIF1基因表現係根據AIF1多肽之量測定。在某些實施例中，AIF1多肽包括由AIF1基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之AIF1多肽亦涵蓋未處理的「全長」AIF1多肽以及在細胞中處理而產生的AIF1多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_001305899.1、NP_001614.3、NP_116573.1、XP_016865821.1及XP_005248927.1提供例示性人類AIF1多肽序列。

【0502】 如本文所用，術語「TNF」與「TNF-α」可互換使用，在Uniprot或GenBank資料庫中係指「腫瘤壞死因子」，亦稱為「腫瘤壞死因子配位體超家族成員2」或「TNF-α」。術語「TNF」涵蓋TNF多肽、TNF RNA轉錄本及TNF基因。術語「TNF基因」係指編碼TNF多肽的基因。TNF表現於多種細胞及組織中，尤其包括血漿及內皮細胞。除非另外指明，否則TNF基因之實例涵蓋來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及黑猩猩)、犬、乳牛、雞、爬行動物(例如爪蛙)，及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何此類原生基因。在某些實施例

中，術語「TNF基因」包括TNF基因的所有天然變異體，包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)及突變。NCBI基因ID: 7124及NCBI參考序列NC_0000006.12 (範圍31575565..31578336)提供例示性人類TNF核酸序列。在某些實施例中，TNF基因表現係根據mRNA轉錄本之量測定。TNF基因編碼多種轉錄本變異體。在某些實施例中，mRNA轉錄本為TNF基因轉錄本之所有原生及天然變異體的剪接變異體、片段或衍生物。NCBI參考序列NM_000594.4、M10988及X01394提供例示性人類TNF mRNA轉錄本序列。TNF多肽之實例包括來自如上文所述之任何脊椎動物來源的任何此類原生多肽。在某些實施例中，TNF基因表現係根據TNF多肽之量測定。在某些實施例中，TNF多肽包括由TNF基因及其轉錄本之天然變異體(包括對偶基因變異體(例如SNP變異體)；剪接變異體；片段；及衍生物)編碼的所有多肽。本發明之TNF多肽亦涵蓋未處理的「全長」TNF多肽以及在細胞中處理而產生的TNF多肽之任何形式。NCBI參考序列NP_000585.2、AAA61198.1及CAA25650.1提供例示性人類TNF多肽序列。

5.2 使用ADC的方法

【0503】本文提供使用抗體藥物結合物(ADC)治療多種癌症的方法。本文亦提供使用ADC誘導或增強有需要之個體之癌症中之免疫原性細胞死亡(ICD)的方法。本文進一步提供使用ADC誘導或增強有需要之個體之癌症中之旁觀者細胞殺滅的方法。本文另外提供使用ADC誘導有需要之個體之免疫細胞向癌症遷移的方法。本文進一步提供使用ADC增強一或多種ADC第I組標記物基因在有需要之個體之癌症中之表現的方法。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結

合的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，其中細胞毒性劑為微管蛋白破裂劑。在一些實施例中，ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗連接素-4抗體或其抗原結合片段，其中細胞毒性劑為微管蛋白破裂劑。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與奧瑞他汀(auristatin)之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，ADC包含經由連接子與奧瑞他汀之一或多個單元結合的抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，ADC包含經由連接子與MMAE之一或多個單元結合的抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，其中抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，且其中抗體或其抗原結合片段經由連接子與細胞毒性劑之1至20單元結合。在一些實施例中，ADC包含經由連接子與MMAE之一或多個單元結合的抗連接素-4抗體或其抗原結合片段，其中抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、

CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，且其中抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20單元結合。在一些特定實施例中，ADC為恩諾單抗維多汀(亦稱為EV、抗191P4D12-ADC、Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE、ASG-22CE、ASG-22ME、ASG-22C3E、AGS-22C3E或AGS-22M6E)。在其他實施例中，每28天週期投與ADC三次。在一些特定實施例中，在每28天週期之第1、8及15天投與ADC。

【0504】不受理論束縛或限制，本發明提供的一些實施例基於以下認識：腫瘤細胞上的MHC與T細胞受體連接，活化適應性免疫反應，對檢查點反應信號傳導發揮關鍵作用，且從而充當將ADC與通常ICD促成劑及尤其檢查點抑制劑有效組合的標記物。本發明使得癌細胞上之經上調的ADC第I組標記物(包括MHC標籤基因(例如I類及II類MHC))可活化適應性免疫反應，例如在藉由ADC治療之後將新抗原呈現於細胞表面上。ADC第I組標記物(包括MHC標籤基因)的上調可在ADC治療之後增強/誘導ICD，增強/誘導ADC所誘導的旁觀者細胞殺滅效應，增強ADC療法的功效，且增強ADC療法與免疫檢查點抑制劑組合的功效。

【0505】在一個態樣中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：(1)向該個體投與抗體藥物結合物(ADC)，該抗體藥物結合物包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該

個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種主要組織相容複合物(MHC)標籤基因、一或多種鐸樣受體(TLR)家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0506】 在一個態樣中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC

投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等同於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0507】 在又另一態樣中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC

投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0508】 在另一態樣中，本文提供一種用於治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC

投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0509】 在一個態樣中，本文提供一種在有需要之個體之癌症中誘導免疫原性細胞死亡(ICD)的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；

以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0510】 在一個態樣中，本文提供一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及

(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等同於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0511】 在又另一態樣中，本文提供一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片

段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0512】 在另一態樣中，本文提供一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包

含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0513】 在一個態樣中，本文提供一種用於誘導或增強有需要之個

體之癌症中之旁觀細胞殺滅的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0514】 在另一態樣中，本文提供一種用於誘導或增強有需要之個

體之癌症中之旁觀細胞殺滅的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等同於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0515】在又另一態樣中，本文提供一種用於誘導或增強有需要之個體之癌症中之旁觀細胞殺滅的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE

之1至20個單元結合。

【0516】 在另一態樣中，本文提供一種用於誘導或增強有需要之個體之癌症中之旁觀細胞殺滅的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及

CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0517】在一個態樣中，本文提供一種用於誘導有需要之個體中之免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且

該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0518】 在另一態樣中，本文提供一種用於誘導有需要之個體中之免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等同於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、

一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0519】 在又另一態樣中，本文提供一種用於誘導有需要之個體中之免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素

受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0520】 在另一態樣中，本文提供一種用於誘導有需要之個體中之免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與，其中一或

多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0521】 在一個態樣中，本文提供一種用於增強有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與ADC，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與ADC，其中一或多種ADC第I組標記物基因包

含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0522】 在一個態樣中，本文提供一種用於增強有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等同於或低於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，

則以高於第一次劑量的量投與ADC的第二次劑量，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0523】 在又另一態樣中，本文提供一種用於增強有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與ADC之第二次劑量，或(b)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於

該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 7中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0524】 在另一態樣中，本文提供一種用於增強有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現的方法，其包含：(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段；(2)測定該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加；以及(3)(a)若該個體之一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或(b)若該個體之

一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該個體在該ADC投與之前之一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，投與ADC的第二次劑量而不投與免疫檢查點抑制劑，其中步驟(3)(a)中的檢查點抑制劑不聯合ADC投與，其中一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及/或一或多種代謝酶基因。在該等方法之一些實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4抗體或其抗原結合片段。在該等方法之某些實施例中，ADC之細胞毒性劑為奧瑞他汀。在一個實施例中，奧瑞他汀為MMAE。在該等方法之其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，並且該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。在該等方法之又其他實施例中，ADC之抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含由SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列組成的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含由SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列組成的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，且該抗體或

其抗原結合片段經由連接子與MMAE之1至20個單元結合。

【0525】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述22個段落中所提供的方法)的各種實施例中，該等方法進一步包含自個體獲得樣品的步驟。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述22個段落中所提供的方法)的各種實施例中，在該個體之樣品中測定出該個體中之增加，如該等方法之步驟(2)中所測定。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述22個段落中所提供的方法)的各種實施例中，據以調節步驟(3)(a)之投藥的增加係個體樣品中之一或多種ADC標記物基因表現相較於ADC投與之前之個體之樣品中的一或多種ADC標記物基因表現增加。在該等方法之一些實施例中，樣品為血液樣品、血清樣品、血漿樣品、體液(例如組織液，包括癌症組織液)，或組織(例如癌症組織或癌症周圍的組織)。在一些實施例中，樣品為血液樣品。在某些實施例中，樣品為血清樣品。在其他實施例中，樣品為血漿樣品。在一些實施例中，樣品為體液。在一個實施例中，樣品為組織。在一些實施例中，樣品為癌症組織。在某些實施例中，樣品為癌症周圍的組織。在其他實施例中樣品為組織液。在一些實施例中，樣品為癌症組織液。在一些實施例中，用於測定一或多種ADC標記物基因之增加的用於比較之樣品為ADC投與之前及之後的相應樣品，例如ADC投與之前及之後的血液樣品、ADC投與之前及之後的血清樣品、ADC投與之前及之後的血漿樣品、ADC投與之前及之後的相同類型及/或位置之體液、ADC投與之前及之後的相同類型及/或位置之組織、ADC投與之前及之後的相同類型、位置及/或來源之癌症組織、ADC投與之前及之後的相同類型及/或位置之癌症周

圍組織、ADC投與之前及之後的相同類型及/或位置之組織液、ADC投與之前及之後的相同類型、位置及/或來源之癌症組織液等。

【0526】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述23個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中的任一者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及一或多種代謝酶基因。此段落之以下實施例具體列出前述句子中所提供的實施例。在一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種TLR家族基因組成。在又另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種介白素受體家族基因組成。在另一實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種免疫檢查點受體基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種受體酪胺酸激酶基因組成。在另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種IFN受體家族基因組成。在又另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種TNF家族受體基因組成。在另一實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種抑制性免疫受體基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種代謝酶基因組成。

【0527】 類似地，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所

提供的方法，諸如此段落及前述24個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中的任何兩者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何三者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何四者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在又另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何五者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記

物基因包含或由以下群組中之任何六者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何七者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何八者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。在又另一個實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由以下群組中之任何九者組成，該群組由以下組成：一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因及一或多種代謝酶基因的任何組合或排列。

【0528】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述25個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或

多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述24個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC類別基因組成。在本文所提供之方法的一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由一或多種I類MHC基因組成。在一個實施例中，MHC標籤基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：人類白血球抗原-A (HLA-A)、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F，及ATP結合卡匣亞家族B成員轉運子2 (TAP2)。在另一個實施例中，MHC類別基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2。在又另一個實施例中，I類MHC基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-E組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A及HLA-B組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A及HLA-C組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A及HLA-E組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A及HLA-F組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B及HLA-C組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B及HLA-E組成。在一

些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B及HLA-F組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C及HLA-E組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-E及HLA-F組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-E及TAP2組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-F及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B及HLA-C組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B及HLA-E組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B及HLA-F組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B及TAP2組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C及HLA-E組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-E及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-E及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-F及TAP2組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C及HLA-E組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-E及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-E及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或

由HLA-B、HLA-F及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C、HLA-E及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C、HLA-E及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C、HLA-F及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C及HLA-E組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C及HLA-F組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C及TAP2組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C、HLA-E及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C、HLA-E及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C、HLA-E及HLA-F組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C、HLA-E及TAP2組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在某些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E及HLA-F組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-F及TAP2組成。在其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在一個實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在又其他實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在其他實施例中，I類

MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任一者組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任何兩者組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由任何組合或排列之HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任何三者組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任何四者組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任何五者組成。在一些實施例中，I類MHC基因包含或由呈任何排列之HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F及TAP2中的任何六者組成。

【0529】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述26個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述25個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC類別基因組成。在本文所提供之方法的一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由一或多種II類MHC組成。在一個實施例中，MHC標籤基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成 ：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1。在另一個實施例中，MHC類別基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成 ：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及

HLA-DPA1。在又另一個實施例中，II類MHC基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRA組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DPA1組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DMB組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DRB1組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DRB1組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DRA組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB1及HLA-DRA組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB1及HLA-DPA1組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DRB1組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB1及HLA-DRA組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB1及HLA-DPA1組成。在又其他實施例

中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB1及HLA-DRA組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB1及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1及HLA-DPA1組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任一者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何兩者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何三者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何四者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1中 的

所有五者組成。在一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何I類MHC及II類MHC基因(包括此段落及前述段落中所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。在一些實施例中，MHC標籤基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何I類MHC及II類MHC基因(包括此段落及前述段落中所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。在一些實施例中，MHC標籤基因不包含HLA-DPB1。在某些實施例中，MHC類別基因不包含HLA-DPB1。在其他實施例中，II類MHC基因不包含HLA-DPB1。在一些實施例中，MHC標籤基因不為HLA-DPB1。在某些實施例中，MHC類別基因不為HLA-DPB1。在其他實施例中，II類MHC基因不為HLA-DPB1。

【0530】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述27個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述26個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC類別基因組成。在本文所提供之方法的一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由一或多種II類MHC組成。在一個實施例中，MHC標籤基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1。在另一個實施例中，MHC類別基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1。在又另一個實施例中，II類MHC基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-

DRA及HLA-DPA1。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRA組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DPA1組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DMB組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DRB組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DRB組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DRA組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB及HLA-DRA組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB及HLA-DPA1組成。在一個實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DRB組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB及HLA-DRA組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB及HLA-DPA1組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB及HLA-DRA組

成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在又其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB及HLA-DRA組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB及HLA-DPA1組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在其他實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在某些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任一者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何兩者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何三者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1中的任何四者組成。在一些實施例中，II類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB、HLA-DRA及HLA-DPA1中的所有五者組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或為HLA-DRB1。在一些實施例中，HLA-DRB包含或為HLA-DRB3。在一些實施例中，HLA-DRB包含或為HLA-DRB4。在一些實施例中，HLA-

DRB包含或為HLA-DRB5。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1及HLA-DRB3組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1及HLA-DRB4組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB3及HLA-DRB4組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB3及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB4及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1、HLA-DRB3及HLA-DRB4組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1、HLA-DRB3及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1、HLA-DRB4及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB3、HLA-DRB4及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，HLA-DRB包含或由HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4及HLA-DRB5組成。在一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何I類MHC及II類MHC基因(包括此段落及前兩個段落中所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。在一些實施例中，MHC標籤基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何I類MHC及II類MHC基因(包括此段落及前兩個段落中所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。在一些實施例中，MHC標籤基因不包含HLA-DPB1。在某些實施例中，MHC類別基因不包含HLA-DPB1。在其他實施例中，II類MHC基因不包含HLA-DPB1。在一些實施例中，MHC標籤基因不為HLA-DPB1。在某些實施例中，MHC類別基因不為HLA-DPB1。在其他實施例中，II類MHC基因不為HLA-DPB1。

【0531】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方

法，諸如此段落及前述28個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述27個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC類別基因組成。在本文所提供之方法的一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由一或多種III類MHC組成。在一個實施例中，MHC標籤基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：LST1、LTB、AIF1及TNF。在另一個實施例中，MHC類別基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：LST1、LTB、AIF1及TNF。在又另一個實施例中，III類MHC基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：LST1、LTB、AIF1及TNF。在一個實施例中，III類MHC基因包含或由LST1組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由LTB組成。在某些實施例中，III類MHC基因包含或由AIF1組成。在其他實施例中，III類MHC基因包含或由TNF組成。在一個實施例中，III類MHC基因包含或由LST1及LTB組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由LST1及AIF1組成。在某些實施例中，III類MHC基因包含或由LST1及TNF組成。在其他實施例中，III類MHC基因包含或由LTB及AIF1組成。在一個實施例中，III類MHC基因包含或由LTB及TNF組成。在其他實施例中，III類MHC基因包含或由AIF1及TNF組成。在又其他實施例中，III類MHC基因包含或由LST1、LTB及AIF1組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由LST1、LTB及TNF組成。在某些實施例中，III類MHC基因包含或由LST1、AIF1及TNF組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由LTB、AIF1及TNF組成。在其他實施例中，III類

MHC基因包含或由LST1、LTB、AIF1及TNF組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由LST1、LTB、AIF1及TNF中的任何一者組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之LST1、LTB、AIF1及TNF中的任何兩者組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由呈任何組合或排列之LST1、LTB、AIF1及TNF中的任何三者組成。在一些實施例中，III類MHC基因包含或由呈任何排列之LST1、LTB、AIF1及TNF中的所有四者組成。

【0532】由於MHC類別基因包含I類MHC、II類MHC及/或III類MHC基因，因此在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述29個段落中所提供的方法)的一些實施例中，本發明規定：一或多種MHC類別基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1及TNF。在某些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1及TNF。在一些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1及TNF。在一些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15種選自由以下組成之群的基因

組　成　：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1及TNF。

【0533】在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述30個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種MHC標籤基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述29個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC調控因子基因組成。在本文所提供之方法的一些實施例中，MHC標籤基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：干擾素調控因子IRF7基因、活化B細胞核因子κ輕鏈增強子(NF-κB)家族基因、信號轉導與轉錄活化因子(STAT)家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1，及核轉錄因子Y (NFY)基因。在本文所提供之方法的一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由CTCF組成。在另一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由CIITA組成。在又另一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由RFX轉錄因子家族基因組成。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由

IRF基因及NF-κB家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因組成及STAT家族基因。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因及NFY基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因及STAT家族基因組成。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因及NFY基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因及CTCF組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因及NFY基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因及CTCF組成。在另一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因及CIITA組成。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由CTCF及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一個實施例中，MHC調控因子基因包含或由CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC

調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因及STAT家族基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因及NFY基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因及NFY基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、CTCF及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因及NFY基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因

子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因及CTCF組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因及CTCF組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、CTCF及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、

NF-κB家族基因、STAT家族基因及NFY基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因及CTCF組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、CIITA及RFX轉

錄因子家族基因組成。在又其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF及CIITA組成。在其他實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施

例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及CTCF組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在

某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由STAT家族基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及CIITA組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF

基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在某些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由NF-κB家族基因、STAT家族基因、NFY基因、CTCF、CIITA及RFX轉錄因子家族基因組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任一者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何兩者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何三者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何四者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何五者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基

因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何六者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的任何七者組成。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何排列之IRF基因、NF-κB家族基因、STAT家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1及NFY基因中的所有八者組成。在一個實施例中，IRF基因包含或由IRF7組成。在另一個實施例中，IRF基因包含或由IRF8組成。在又另一個實施例中，IRF基因包含或由IRF7與IRF8組成。在一個實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1組成。在一些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由RELA組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由REL組成。在又其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由RELB組成。在一個實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1及NFKB2組成。在一些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1及RELA組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1及REL組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2及RELA組成。在一個實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2及REL組成。在一些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由RELA及REL組成。在又其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由RELA及RELB組成。在一個實施例中，NF-κB家族基因包含或由REL及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或

由NFKB1、NFKB2及RELA組成。在又其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、NFKB2及REL組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、NFKB2及RELB組成。在一些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、RELA及REL組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、RELA及RELB組成。在又其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、REL及RELB組成。在一些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2、RELA及REL組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2、RELA及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2、REL及RELB組成。在又其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由RELA、REL及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、NFKB2、RELA及REL組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、NFKB2、RELA及RELB組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、RELA、REL及RELB組成。在其他實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB2、RELA、REL及RELB組成。在某些實施例中，NF-κB家族基因包含或由NFKB1、NFKB2、RELA、REL及RELB組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由STAT2組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的任一者組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由呈任何組合或排列之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的任何兩者組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由呈任何組合或排列之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的任何三者組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由呈任何組合或排列之STAT1、STAT2、

STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的任何四者組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由呈任何組合或排列之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的任何五者組成。在一些實施例中，STAT家族基因包含或由呈任何組合或排列之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6中的所有六者組成。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX7組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFXAP組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFXANK組成。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1及RFX5組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1及RFX7組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1及RFXAP組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1及RFXANK組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5及RFX7組成。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5及RFXAP組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5及RFXANK組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX7及RFXAP組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX7及RFXANK組成。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFXAP及RFXANK組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5及RFX7組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5及RFXAP組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5及RFXANK組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基

因包含或由RFX1、RFX7及RFXAP組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX7及RFXANK組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFXAP及RFXANK組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5、RFX7及RFXAP組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5、RFX7及RFXANK組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5、RFXAP及RFXANK組成。在又其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX7、RFXAP及RFXANK組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5、RFX7及RFXAP組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5、RFX7及RFXANK組成。在一些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5、RFXAP及RFXANK組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX7、RFXAP及RFXANK組成。在其他實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX5、RFX7、RFXAP及RFXANK組成。在某些實施例中，RFX轉錄因子家族基因包含或由RFX1、RFX5、RFX7、RFXAP及RFXANK組成。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXAP。在另一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXANK。在又另一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXAP或RFXANK。在一個實施例中，NFY基因包含或由NFYA組成。在另一個實施例中，NFY基因包含或由NFYC組成。在又另一個實施例中，NFY基因包含或由NFYA與NFYC組成。在一個實施例中，一或多種MHC調控因子基因包含或由SPI1組成。在一些實施例中，一或多種MHC調控因子基因包含或由此章節(章節5.2)中所述的任何數目

個呈任何組合或排列的任何MHC調控因子基因(包括此段落中所述的彼等基因)組成。在一些實施例中，MHC標籤基因包含或由此章節(章節5.2)中所述的任何數目個呈任何組合或排列的任何MHC調控因子基因、I類MHC、II類MHC及III類MHC基因(包括此段落及前三個段落中所述的彼等基因)組成。

【0534】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述31個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種MHC調控因子基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述30個段落中所提供的方法)的一些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在本文所提供之方法的其他實施例中，一或多種MHC調控因子基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由以下中的任一者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。 在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何兩者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列

之以下中的任一者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何四者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何五者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何六者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何七者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何八者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何九者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何十者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、

RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何十一者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何十二者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何十三者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何組合或排列之以下中的任何十四者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一些實施例中，MHC調控因子基因包含或由呈任何排列之以下中的所有十五者組成：IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXAP。在另一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXANK。在又另一個實施例中，RFX轉錄因子家族基因不包含RFXAP或RFXANK。在一個實施例中，一或多種MHC調控因子基因不包含RFXAP。在另一個實施例中，一或多種MHC調控因子基因不包含RFXANK。在又另一個實施例中，一或多種MHC調控因子基因不包含RFXAP或RFXANK。在一些實施例中，一或多種MHC類別基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何MHC調控因子基因(包括此段落

所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。在一些實施例中，MHC標籤基因包含或由此章節(章節5.2)中所述之任何數目個任何MHC調控因子基因、I類MHC、II類MHC、III類MHC基因(包括此段落及前四個段落中所述的彼等基因)的任何組合或排列組成。

【0535】 由於MHC標籤基因包含MHC類別基因及MHC調控因子基因，因此在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述30個段落中所提供的方法)的一些實施例中，本發明規定一或多種MHC標籤基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1、TNF、IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。在某些實施例中，一或多種MHC標籤基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、TAP2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA、HLA-DPA1、LST1、LTB、AIF1、TNF、IRF7、NFKB2、RELA、STAT2、RFX1、RFX5、RFX7、CTCF、CIITA、RFXAP、RFXANK、SPI1、NFYA、NFYC及IRF8。

【0536】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述33個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種TLR家族基因組成。在本文

所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述31個段落中所提供的方法)的一些實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由一或多種選自由TLR9、TLR8及TLR7組成之群的基因組成。在一個實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR9組成。在另一個實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR8組成。在一些實施例中鐸樣受體家族基因包含或由TLR7組成。在其他實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR9及TLR8組成。在又其他實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR9及TLR7組成。在一個實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR8及TLR7組成。在特定實施例中，鐸樣受體家族基因包含或由TLR9、TLR8及TLR7組成。在某些實施例中，鐸樣受體家族基因不包含或由TLR3組成。在一些實施例中鐸樣受體家族基因不為TLR3。

【0537】 另外，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述34個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種介白素受體家族基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述32個段落中所提供的方法)的一些實施例中，介白素受體家族基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由1至12種基因組成，該等基因選自由以下組成之群：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種基因組成，

該等基因選自由以下組成之群：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任1種基因組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何2種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。 在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何3種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何4種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何5種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何6種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何7種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、

IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何8種基因之任何排列或組合組成　　：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何9種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何10種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。　在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何11種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在某些實施例中，介白素受體家族基因包含或由選自由以下組成之群的任何12種基因之任何排列或組合組成：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。在一個特定實施例中，介白素受體家族基因由IL2RA組成。在另一特定實施例中，介白素受體家族基因包含IL2RA。

【0538】在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述35個段落中所提供的方法)的一些實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種免疫檢查點受體基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述33個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種免疫檢查點

受體基因包含或由一或多種B7家族基因組成。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點受體基因包含或由一或多種Ig超家族基因組成。在其他實施例中，一或多種免疫檢查點受體基因包含或由一或多種B7家族基因與一或多種Ig超家族基因組成。在本文所提供之方法的某些實施例中，B7家族基因包含或由一或多種選自由VTCN1及CD276組成之群的基因組成。在一個實施例中，B7家族基因包含或由VTCN1組成。在另一個實施例中，B7家族基因包含或由CD276組成。在其他實施例中，B7家族基因包含或由VTCN1及CD276組成。在一個特定實施例中，B7家族基因由VTCN1組成。在另一特定實施例中，B7家族基因包含VTCN1。在本文所提供之方法的一些實施例中，Ig超家族基因包含連接素家族基因。在本文所提供之方法的一些實施例中，Ig超家族基因由連接素家族基因組成。在一個實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG組成。在一些實施例中，連接素家族基因包含或由PVRL2組成。在某些實施例中，連接素家族基因包含或由TIGIT組成。在某些實施例中，連接素家族基因包含TIGIT。在某些實施例中，連接素家族基因由TIGIT組成。在一個實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG及PVRL2組成。在一些實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG及TIGIT組成。在其他實施例中，連接素家族基因包含或由PVRL2及TIGIT組成。在又其他實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及TIGIT組成。在一些實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及TIGIT中的任一者組成。在一些實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及TIGIT中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，連接素家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及TIGIT中之任何三者的任何組合或排列組成。在本文所

提供之方法的一些實施例中，Ig超家族基因包含LAG3。在某些實施例中，Ig超家族基因由LAG3組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含一或多種連接素家族基因及LAG3。在一些實施例中，Ig超家族基因由一或多種連接素家族基因及LAG3組成。在一個實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRL2組成。在某些實施例中，Ig超家族基因包含或由TIGIT組成。在其他實施例中，Ig超家族基因包含或由LAG3組成。在一個實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG及PVRL2組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG及TIGIT組成。在某些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG及LAG3組成。在其他實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRL2及TIGIT組成。在一個實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRL2及LAG3組成。在其他實施例中，Ig超家族基因包含或由TIGIT及LAG3組成。在又其他實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及TIGIT組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2及LAG3組成。在某些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、TIGIT及LAG3組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRL2、TIGIT及LAG3組成。在其他實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2、TIGIT及LAG3組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2、TIGIT及LAG3中的任一者組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2、TIGIT及LAG3中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2、TIGIT及LAG3中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，Ig超家族基因包含或由PVRIG、PVRL2、TIGIT及LAG3中之任何四者的任何排列

組成。

【0539】在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述36個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種受體酪胺酸激酶基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述34個段落中所提供的方法)的一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由一或多種選自由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3組成之群的基因組成。在一個實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由PDGFRB組成。在某些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由TEK/TIE2組成。在其他實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由FLT3組成。在一個實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R及PDGFRB組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R及TEK/TIE2組成。在某些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R及FLT3組成。在其他實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由PDGFRB及TEK/TIE2組成。在一個實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由PDGFRB及FLT3組成。在其他實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由TEK/TIE2及FLT3組成。在又其他實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB及TEK/TIE2組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB及FLT3組成。在某些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、TEK/TIE2及FLT3組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3組成。在其他實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3組成。在一些實施例

中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3中的任一者組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含或由CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2及FLT3中之任何四者的任何排列組成。在一個特定實施例中，受體酪胺酸激酶基因由CSF1R組成。在另一特定實施例中，受體酪胺酸激酶基因包含CSF1R。

【0540】 另外，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述37個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種TNF家族受體基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述35個段落中所提供的方法)的一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由一或多種選自由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B組成之群的基因組成。在一個實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF1A組成。在某些實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF21組成。在其他實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF1B組成。在一個實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40及TNFRSF1A組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40及TNFRSF21組成。在某些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40及TNFRSF1B組成。在其他實施例中，TNF家族受體基因包含或由

TNFRSF1A及TNFRSF21組成。在一個實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF1A及TNFRSF1B組成。在其他實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF21及TNFRSF1B組成。在又其他實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A及TNFRSF21組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A及TNFRSF1B組成。在某些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF21及TNFRSF1B組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B組成。在其他實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B中的任一者組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，TNF家族受體基因包含或由CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B中之任何四者的任何排列組成。

【0541】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述38個段落中所提供的方法)的某些實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種IFN受體家族基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述36個段落中所提供的方法)的一些實施例中，IFN受體家族基因包含或由一或多種選自由IFNAR1及IFNAR2組成之群的基因組成。在一個實施例中，IFN受體家族基因包含或由IFNAR1組成。在另一個實施例中，

IFN受體家族基因包含或由IFNAR2組成。在其他實施例中，IFN受體家族基因包含或由IFNAR1及IFNAR2組成。在一個特定實施例中，IFN受體家族基因由IFNAR1組成。在另一特定實施例中，IFN受體家族基因包含IFNAR1。

【0542】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述39個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種抑制性免疫受體基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述37個段落中所提供的方法)的一些實施例中，抑制性免疫受體基因包含或由一或多種選自由TIM3及VSIR組成之群的基因組成。在一個實施例中，抑制性免疫受體基因包含VSIR。在另一實施例中，抑制性免疫受體基因由VSIR組成。在其他實施例中，抑制性免疫受體基因包含TIM3與VSIR。在又另一個實施例中，抑制性免疫受體基因由TIM3與VSIR組成。在一個特定實施例中，抑制性免疫受體基因由TIM3組成。在另一特定實施例中，抑制性免疫受體基因包含TIM3。

【0543】 另外，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述40個段落中所提供的方法)的各種實施例中，一或多種ADC第I組標記物基因包含或由一或多種代謝酶基因組成。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述38個段落中所提供的方法)的一些實施例中，代謝酶基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2組成之群。在一個實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2組

成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由EIF2AK2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由ACSS1組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由ACSS2組成。在一個實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1及TDO2組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1及EIF2AK2組成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1及ACSS1組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1及ACSS2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2及EIF2AK2組成。在一個實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2及ACSS1組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2及ACSS2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由EIF2AK2及ACSS1組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由EIF2AK2及ACSS2組成。在一個實施例中，代謝酶基因包含或由ACSS1及ACSS2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2及EIF2AK2組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2及ACSS1組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2及ACSS2組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、EIF2AK2及ACSS1組成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、EIF2AK2及ACSS2組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、ACSS1及ACSS2組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2、EIF2AK2及ACSS1組成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2、EIF2AK2及ACSS2組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2、ACSS1及ACSS2組成。在又其他實施例中，代謝酶基因包含或由EIF2AK2、ACSS1及ACSS2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2及ACSS1組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、

TDO2、EIF2AK2及ACSS2組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、ACSS1及ACSS2組成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2組成。在其他實施例中，代謝酶基因包含或由TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2組成。在某些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2中的任一者組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2中之任何四者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，代謝酶基因包含或由IDO1、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2中之任何五者的任何組合或排列組成。在一個特定實施例中，代謝酶基因由IDO1組成。在另一特定實施例中，代謝酶基因包含IDO1。

【0544】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述39個段落中所提供的方法)的一些實施例中，該方法進一步包含測定個體中之一或多種ADC第II組標記物基因表現相較於步驟(1)中投與ADC之前之個體中之一或多種ADC第II組標記物基因表現增加。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述39個段落中所提供的方法)的一些實施例中，基於個體中之一或多種ADC第II組標記物基因表現相較於步驟(1)中投與ADC之前之個體中之一或多種ADC第II組標記物基因表現的增加來進一步調節各種方法之

步驟(3)(a)中的投與。

【0545】 由於如前一段落中所述，各種方法可基於一或多種ADC第II組標記物基因表現之增加來進一步調節，因此本文所提供之方法的某些實施例亦包括使用ADC第II組標記物基因之各種實施例的方法。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前一段落中所提供的方法)的一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含任一種類型的一或多種基因，該任一種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。舉例而言，在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種ER應激基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種ER/粒線體ATP酶基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種細胞死亡基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種T細胞刺激因子基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因。在一個實施例中，

一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種趨化因子基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種Rho GTP酶基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種Rho GTP酶調控因子基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種有絲分裂阻滯基因。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因。在一個實施例中，或一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種GO自噬正調控因子基因。在一個實施例中，或一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種GTP酶相關激酶基因。

【0546】 類似地，在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含兩種類型中之每一者的一或多種基因，該兩種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含三種類型中之每一者的一或多種基因，該等三種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在某些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含四種類型中之每一者的一或多種基因，該等四種類型選自由以下十一

種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含五種類型中之每一者的一或多種基因，該等五種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在又其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含六種類型中之每一者的一或多種基因，該等六種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含七種類型中之每一者的一或多種基因，該等七種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II

組標記物基因包含八種類型中之每一者的一或多種基因，該等八種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含九種類型中之每一者的一或多種基因，該等九種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含十種類型中之每一者的一或多種基因，該等十種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含十一種類型中之每一者的一或多種基因，該等十一種類型選自由以下十一種基因類型組成之群：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、

GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含選自由以下十一種基因類型組成之群之任一種至十一種類型的一或多種基因：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含選自由以下十一種基因類型組成之群之任一種至十一種類型的一或多種基因：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因及GTP酶相關激酶基因，以及任何其他類型之ADC第II組標記物基因中的一或多種基因。

【0547】 另外，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的任一種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。舉例而言，在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含包含或由ER應激基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由ER/粒線體ATP酶基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由

細胞死亡基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由T細胞刺激因子基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由趨化因子基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由Rho GTP酶基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由Rho GTP酶調控因子基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由有絲分裂阻滯基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由GO自噬正調控因子基因組成。在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由GTP酶相關激酶基因組成。

【0548】 類似地，在一個實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的兩種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的三種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調

控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在某些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的四種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的五種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在又其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的六種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的七種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基

因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的八種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的九種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的十種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的十一種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC

第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的任一種至十一種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因，及GTP酶相關激酶基因。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由選自由以下十一種基因類型組成之群的任一種至十一種類型組成：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因、GO自噬正調控因子基因及GTP酶相關激酶基因，及任何其他類型的ADC第II組標記物基因。

【0549】鑒於該等方法之各種實施例涉及如上文及下文所述之ADC第II組標記物基因的類型，因此本發明提供ADC第II組標記物的其他特定實施例。在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述4個段落中所提供的方法)的一些實施例中，ER應激基因包含或由一或多種選自由XBP-1S、ERP29、TRAF2及c-JUN組成之群的基因組成。在一個實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S組成。在另一個實施例中，ER應激基因包含或由ERP29組成。在一些實施例中，ER應激基因包含或由TRAF2組成。在特定實施例中，ER應激基因包含或由c-JUN組成。在其他實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S及ERP29組成。在又其他實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S及TRAF2組成。在其他實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S及c-JUN組成。在一個實施

例中，ER應激基因包含或由ERP29及TRAF2組成。在另一個實施例中，ER應激基因包含或由ERP29及c-JUN組成。在一些實施例中，ER應激基因包含或由TRAF2及c-JUN組成。在特定實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S、ERP29及TRAF2組成。在其他實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S、ERP29及c-JUN組成。在又其他實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S、TRAF2及c-JUN組成。在其他實施例中，ER應激基因包含或由ERP29、TRAF2及c-JUN組成。在一些實施例中，ER應激基因包含或由XBP-1S、ERP29、TRAF2及c-JUN組成。在一個實施例中，ER應激基因包含或由以下中的任一者組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中的任何兩者組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何三者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何四者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何五者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、

PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何六者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何七者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何八者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何九者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十一者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十二者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、

PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十三者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十四者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何十五者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在一些實施例中，ER應激基因包含或由以下中之任何1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15者的任何組合或排列組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。在某些實施例中，ER應激基因不包含或由XBP-1L組成。在一些實施例中，ER應激基因不為XBP-1L。在某些實施例中，ER應激基因不包含或由EDEM2組成。在一些實施例中，ER應激基因不為EDEM2。在某些實施例中，ER應激基因不包含或由EDEM2或XBP-1L組成。在一些實施例中，ER應激基因不為EDEM2或XBP-1L。

【0550】類似地，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述5個段落中所提供的方法)的一些實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由ATP2A3、MT-ATP6及MT-ATP8組成之群。在一個實施例中，ER/粒線體

ATP酶基因包含或由ATP2A3組成。在另一個實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由MT-ATP6組成。在一些實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由MT-ATP8組成。在其他實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由ATP2A3及MT-ATP6組成。在又其他實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由ATP2A3及MT-ATP8組成。在一個實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由MT-ATP6及MT-ATP8組成。在特定實施例中，ER/粒線體ATP酶基因包含或由ATP2A3、MT-ATP6及MT-ATP8組成。

【0551】 繼續列舉特定ADC第II組標記物基因之特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述6個段落中所提供的方法)的一些實施例中，細胞死亡基因包含或由一或多種選自由Bax、BCL2L1、BCL2L11及BOK組成之群的基因組成。在一個實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BCL2L1組成。在某些實施例中，細胞死亡基因包含或由BCL2L11組成。在其他實施例中，細胞死亡基因包含或由BOK組成。在一個實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX及BCL2L1組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX及BCL2L11組成。在某些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX及BOK組成。在其他實施例中，細胞死亡基因包含或由BCL2L1及BCL2L11組成。在一個實施例中，細胞死亡基因包含或由BCL2L1及BOK組成。在其他實施例中，細胞死亡基因包含或由BCL2L11及BOK組成。在又其他實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1及BCL2L11組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1及BOK組成。在某些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L11及BOK組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由

BCL2L1、BCL2L11及BOK組成。在其他實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1、BCL2L11及BOK組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1、BCL2L11及BOK中的任一者組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1、BCL2L11及BOK中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1、BCL2L11及BOK中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，細胞死亡基因包含或由BAX、BCL2L1、BCL2L11及BOK中之任何四者的任何排列組成。在某些實施例中，細胞死亡基因不包含或由FAS組成。在一些實施例中，細胞死亡基因不為FAS。

【0552】 進一步繼續列舉特定ADC第II組標記物基因之特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述7個段落中所提供的方法)的一些實施例中，T細胞刺激因子基因包含或由一或多種選自由MIG (CXCL9)及IP10 (CXCL10)組成之群的基因組成。在一個實施例中，T細胞刺激因子基因包含或由MIG (CXCL9)組成。在另一個實施例中，T細胞刺激因子基因包含或由IP10 (CXCL10)組成。在其他實施例中，T細胞刺激因子基因包含或由MIG (CXCL9)及IP10 (CXCL10)組成。

【0553】 類似地，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述8個段落中所提供的方法)的一些實施例中，巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由IL-1α及M-CSF (CSF)組成之群。在一個實施例中，巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含或由IL-1α組成。在另一個實施例中，巨

噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含或由M-CSF (CSF)組成。在其他實施例中，巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含或由IL-1α及M-CSF (CSF)組成。

【0554】 繼續列舉特定ADC第II組標記物基因之特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述9個段落中所提供的方法)的一些實施例中，趨化因子基因包含或由一或多種選自由伊紅趨素(CCL11)、MIP1α、MIP1β及MCP1組成之群的基因組成。在一個實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)組成。在另一個實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1α組成。在一些實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1β組成。在特定實施例中，趨化因子基因包含或由MCP1組成。在其他實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)及MIP1α組成。在又其他實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)及MIP1β組成。在其他實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)及MCP1組成。在一個實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1α及MIP1β組成。在另一個實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1α及MCP1組成。在一些實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1β及MCP1組成。在特定實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)、MIP1α及MIP1β組成。在其他實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)、MIP1α及MCP1組成。在又其他實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)、MIP1β及MCP1組成。在其他實施例中，趨化因子基因包含或由MIP1α、MIP1β及MCP1組成。在一些實施例中，趨化因子基因包含或由伊紅趨素(CCL11)、MIP1α、MIP1β及MCP1組成。

【0555】 類似地，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所

提供的方法，諸如此段落及前述10個段落中所提供的方法)的一些實施例中，Rho GTP酶基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自由RhoB、RhoF及RhoG組成之群。在一個實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoB組成。在另一個實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoF組成。在一些實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoG組成。在其他實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoB及RhoF組成。在又其他實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoB及RhoG組成。在一個實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoF及RhoG組成。在特定實施例中，Rho GTP酶基因包含或由RhoB、RhoF及RhoG組成。在某些實施例中，Rho GTP酶基因不包含或由選自由CDC42、RhoA及RhoC組成之群的任一種、兩種或三種基因組成。在一些實施例中，ER應激基因不為選自由CDC42、RhoA及RhoC組成之群的任一種、兩種、三種基因。在某些實施例中，Rho GTP酶基因不包含CDC42、RhoA及RhoC中的任一者。

【0556】 繼續列舉特定ADC第II組標記物基因之特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述11個段落中所提供的方法)的一些實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由一或多種選自由DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5及RASAL1組成之群的基因組成。在一個實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP組成。在另一個實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF18組成。在一些實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF5組成。在特定實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由RASAL1組成。在其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP及ARHGEF18組成。在又其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基

因包含或由DAP2IP及ARHGEF5組成。在其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP及RASAL1組成。在一個實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF18及ARHGEF5組成。在另一個實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF18及RASAL1組成。在一些實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF5及RASAL1組成。在特定實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP、ARHGEF18及ARHGEF5組成。在其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP、ARHGEF18及RASAL1組成。在又其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP、ARHGEF5及RASAL1組成。在其他實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由ARHGEF18、ARHGEF5及RASAL1組成。在一些實施例中，Rho GTP酶調控因子基因包含或由DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5及RASAL1組成。

【0557】 仍繼續列舉特定ADC第II組標記物基因的特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述12個段落中所提供的方法)的一些實施例中，GTP酶相關基因包含或由ROCK1組成。在一個實施例中，GTP酶相關基因包含或由PAK4組成。在另一個實施例中，GTP酶相關基因包含或由ROCK1與PAK4組成。

【0558】 進一步繼續列舉特定ADC第II組標記物基因之特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述13個段落中所提供的方法)的一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由一或多種選自由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成之群的基因組成。在一個實施例中，有絲分裂阻

滯基因包含或由CCND1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由E4F1組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDC14B組成。在另一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由DAPK1組成。在一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1及CDKN1A組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1及GADD45B組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1及E4F1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A及GADD45B組成。在一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A及E4F1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A及CDC14B組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B及E4F1組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B及DAPK1組成。在一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由E4F1及CDC14B組成。在另一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由E4F1及DAPK1組成。在另一個實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDC14B及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A及GADD45B組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A及E4F1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A及

CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B及E4F1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B及DAPK1組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、E4F1及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、E4F1及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B及E4F1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、E4F1及CDC14B組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、E4F1及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、CDC14B及DAPK1組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B、E4F1及CDC14B組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B、E4F1及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B及E4F1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯

基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、E4F1及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、E4F1及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、CDC14B及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B、E4F1及CDC14B組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B、E4F1及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B、CDC14B及DAPK1組成。在又其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B、E4F1及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B、E4F1及DAPK1組成。在其他實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1及CDC14B組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、CDC14B及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在某些實施例中，有絲分裂

阻滯基因包含或由CCND1、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中的任一者組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中之任何兩者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中之任何三者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中之任何四者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中之任何五者的任何組合或排列組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因包含或由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1中之任何六者的任何組合或排列組成。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因不包含或由DDIAS組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因不為DDIAS。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因不包含或由CDK1組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因不為CDK1。在某些實施例中，有絲分裂阻滯基因不包含或由CDK1或DDIAS組成。在一些實施例中，有絲分裂阻滯基因不為CDK1或DDIAS。

【0559】 繼續列舉特定ADC第II組標記物基因的特定實施例，在本

文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述14個段落中所提供的方法)的一些實施例中，唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因包含或由唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1組成。

【0560】 進一步繼續列舉特定ADC第II組標記物基因的特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述15個段落中所提供的方法)的一些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14種選自由以下組成之群的基因組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群的任何1種基因組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何2種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何3種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選

自由以下組成之群之任何4種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何5種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何6種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何7種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何8種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何9種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何10種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及

MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何11種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何12種基因的任何排列或組合組成　　：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何13種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因包含或由選自由以下組成之群之任何14種基因的任何排列或組合組成：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因不包含或由BNIP3組成。在一些實施例中，GO自噬正調控因子基因不為BNIP3。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因不包含或由BNIP3L組成。在一些實施例中，GO自噬正調控因子基因不為BNIP3L。在某些實施例中，GO自噬正調控因子基因不包含或由BNIP3L或BNIP3組成。在一些實施例中，GO自噬正調控因子基因不為BNIP3L或BNIP3。

【0561】 仍進一步繼續列舉特定ADC第II組標記物基因的特定實施例，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述17個段落中所提供的方法)的一些實施例中，一或多種ADC第

II組標記物基因包含或由一或多種選自由以下組成之群的基因組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6、BOK、ATP2A3、MT-ATP6、MT-ATP8、Bax、BCL2L1、MIG (CXCL9)、IP10 (CXCL10)、IL-1α 、M-CSF (CSF)、伊紅趨素(CCL11)、MIP1α 、MIP1β 、MCP1、RhoB、RhoF、RhoG、DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5、RASAL1、CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B、DAPK1、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1、BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56或57種選自由以下組成之群的基因組成：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6、BOK、ATP2A3、MT-ATP6、MT-ATP8、Bax、BCL2L1、MIG (CXCL9)、IP10 (CXCL10)、IL-1α 、M-CSF (CSF)、伊紅趨素(CCL11)、MIP1α 、MIP1β 、MCP1、RhoB、RhoF、RhoG、DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5、RASAL1、CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B、DAPK1、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1、BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。 在

某些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因不包含選自由以下組成之群的任何一或多種基因：XBP-1L、EDEM2、FAS、CDC42、RhoA、RhoC、DDIAS、CDK1、BNIP3及BNIP3L。在一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因不包含選自由以下組成之群的任何1、2、3、4、5、6、7、8、9或10種基因：XBP-1L、EDEM2、FAS、CDC42、RhoA、RhoC、DDIAS、CDK1、BNIP3及BNIP3L。

【0562】另外，在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述18個段落中所提供的方法)的一些實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自其表現響應於MMAE或普通類別之奧瑞他汀而發生變化的基因，如WO2019183438或US20190290775A1所揭示，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。在其他實施例中，一或多種ADC第II組標記物基因包含或由一或多種基因組成，該等基因選自其表現響應於MMAE或普通類別之奧瑞他汀而發生變化的基因(如WO2019183438或US20190290775A1所揭示)：本文所提供之ADC第II組標記物基因的任何排列或組合。

【0563】在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述60個段落中所提供的方法)的各種實施例中，任何基因表現的增加為增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%、1000%或更多。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%。在一些實施例中，任何基

因表現的增加為增加30%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加190%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加250%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加350%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加400%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加450%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加600%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加650%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加700%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加750%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加850%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加900%。在一些實施例中，任何基因表

現的增加為增加950%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少10%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少20%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少30%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少40%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少50%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少60%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少70%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少80%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少90%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少110%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少120%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少130%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少140%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少150%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少160%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少170%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少180%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少190%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少210%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少250%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少350%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少400%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少450%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少550%。在一些

實施例中，任何基因表現的增加為增加至少600%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少650%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少700%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少750%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少850%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少900%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少950%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%至1000%。在一些實

施例中，任何基因表現的增加為增加190%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加210%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加250%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加300%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加350%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加400%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加450%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加500%至1000%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加190%至

800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加210%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加250%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加300%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加350%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加400%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加450%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加500%至800%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加190%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加

210%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加250%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加300%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加350%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加400%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加450%至500%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加190%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加210%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加250%至300%。在一些實施例中，任何基因表現的增

加為增加10%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加110%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加120%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加130%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加140%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加150%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加160%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加170%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加180%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加190%至200%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70%至100%。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80%至100%。在一些實施例中，任何基

因表現的增加為增加90%至100%。

【0564】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述61個段落中所提供的方法)的各種實施例中，任何基因表現的增加為增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、0、95、100倍或更多。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23倍。在一些實施例

中，任何基因表現的增加為增加24倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加26倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加28倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加35倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加45倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加65倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加75倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加85倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加95倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少1倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少2倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少3倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少4倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少5倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少6倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少7倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少8倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少9倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少11

倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少12倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少13倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少14倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少15倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少16倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少17倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少18倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少19倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少21倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少22倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少23倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少24倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少25倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少26倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少27倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少28倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少29倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少35倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少45倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少60倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少65倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少70倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少75倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少85倍。在

一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少90倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少95倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加至少100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加24至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25至100倍。在一些實施例中，任何基因表現

的增加為增加26至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加28至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加35至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加45至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加65至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加75至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加80至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加85至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加90至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加95至100倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至80倍。在一些實施例

中，任何基因表現的增加為增加13至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加24至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加26至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加28至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加35至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加40至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加45至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加50至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加60至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加65至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加70至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加75至80倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為

增加3至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加24至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加26至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加28至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加35至50倍。在一些實施例中，任

何基因表現的增加為增加40至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加45至50倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加24至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加26至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27至40倍。在一

些實施例中，任何基因表現的增加為增加28至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加30至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加35至40倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加20至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加21至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加22至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加23至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加24至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加25至

30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加26至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加27至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加28至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加29至30倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加6至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加10至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加11至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加12至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加13至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加14至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加15至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加16至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加17至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加18至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加19至20倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加5至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增

加6至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加7至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加8至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加9至10倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加1至5倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加2至5倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加3至5倍。在一些實施例中，任何基因表現的增加為增加4至5倍。

【0565】 在本文所提供之方法(包括此章節(章節5.2)中所提供的方法，諸如此段落及前述62個段落中所提供的方法)的各種態樣或實施例中，該等方法涉及投與如方法中所提供之免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」或「檢查點抑制劑」係指完全或部分地減少、抑制、干擾或調節一或多種檢查點蛋白質之分子。已知多種檢查點蛋白質，諸如CTLA-4及其配位體CD80及CD86；以及PD-1與其配位體PD-L1及PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, *12*, 252-264)。其他例示性檢查點蛋白質包括LAG-3、B7、TIM3 (HAVCR2)、OX40 (CD134)、GITR、CD137、CD40、VTCN1、IDO1、CD276、PVRIG、TIGIT、CD25 (IL2RA)、IFNAR2、IFNAR1、CSF1R、VSIR (VISTA)或HLA。此等蛋白質似乎對T細胞反應擔負著共刺激或抑制性相互作用。免疫檢驗點蛋白質似乎調控及維持自身耐受及生理免疫反應之持續時間及幅度。免疫檢查點抑制劑包括抗體或衍生自抗體。

【0566】 在某些實施例中，本文所提供之方法使用的檢查點抑制劑可為針對與ICD相關之檢查點蛋白質的抑制劑。在一些實施例中，本文所提供之方法使用的檢查點抑制劑可為針對與ICD相關之檢查點蛋白質的抑制劑。在其他實施例中，本文所提供之方法使用的檢查點抑制劑可為針對

被抗連接素-4 ADC療法上調之檢查點蛋白質的抑制劑。在其他實施例中，本文所提供之方法使用的檢查點抑制劑可為針對被抗連接素-4 ADC療法上調之檢查點蛋白的抑制劑或活化劑，該等檢查點蛋白質包括LAG-3、B7、TIM3 (HAVCR2)、OX40 (CD134)、GITR、CD137、CD40、VTCN1、IDO1、CD276、PVRIG、TIGIT、CD25 (IL2RA)、IFNAR2、IFNAR1、CSF1R、VSIR (VISTA)或HLA。在又其他實施例中，本文所提供之方法使用的檢查點抑制劑可為針對被抗連接素-4 ADC療法上調之檢查點蛋白質的抑制劑或活化劑，包括PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PD-L2抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG-3抑制劑、B7抑制劑、TIM3 (HAVCR2)抑制劑、OX40 (CD134)抑制劑、GITR促效劑、CD137促效劑或CD40促效劑、VTCN1抑制劑、IDO1抑制劑、CD276抑制劑、PVRIG抑制劑、TIGIT抑制劑、CD25 (IL2RA)抑制劑、IFNAR2抑制劑、IFNAR1抑制劑、CSF1R抑制劑、VSIR (VISTA)抑制劑，或靶向HLA的治療劑。此類抑制劑、活化劑或治療劑進一步提供於下文中。

【0567】 在一些實施例中，檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑。在一個實施例中，CTLA-4抑制劑為抗CTLA-4抗體。抗CTLA-4抗體之實例包括(但不限於)美國專利第5,811,097號、第5,811,097號、第5,855,887號、第6,051,227號、第6,207,157號、第6,682,736號、第6,984,720號及第7,605,238號中所述之彼等抗體，該等專利皆以全文引用之方式併入本文中。在一個實施例中，抗CTLA-4抗體為曲美單抗(tremelimumab) (亦稱為替西單抗(ticilimumab)或CP-675,206)。在另一實施例中，抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(ipilimumab)(亦稱為MDX-010或MDX-101)。伊匹單抗為結合至CTLA-4之完全人類單株IgG抗體。伊匹單抗以商標Yervoy™市

售。

【0568】在某些實施例中，檢查點抑制劑為PD-1/PD-L1抑制劑。PD-1/PD-L1抑制劑之實例包括(但不限於)美國專利第7,488,802號、第7,943,743號、第8,008,449號、第8,168,757號、第8,217,149號，以及PCT專利申請公開案第WO2003042402號、第WO2008156712號、第WO2010089411號、第WO2010036959號、第WO2011066342號、第WO2011159877號、第WO2011082400號及第WO2011161699中所述之彼等抑制劑，該等文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

【0569】在一些實施例中，檢查點抑制劑為PD-1抑制劑。在一個實施例中，PD-1抑制劑為抗PD-1抗體。在一個實施例中，抗PD-1抗體為BGB-A317、尼沃單抗(nivolumab) (亦稱為ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或派立珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為MK-3475、SCH 900475，或蘭利珠單抗(lambrolizumab))。在一個實施例中，抗PD-1抗體為尼沃單抗。尼沃單抗為人類IgG4抗PD-1單株抗體，且以商標Opdivo™市售。在另一實施例中，抗PD-1抗體為派立珠單抗。派立珠單抗為人類化單株IgG4抗體且以商標Keytruda™市售。在又另一個實施例中，抗PD-1抗體為人類化抗體CT-011。在復發情況下單獨投與CT-011來治療急性骨髓白血病(AML)已顯示無反應。在又另一個實施例中，抗PD-1抗體為融合蛋白AMP-224。在另一個實施例中，PD-1抗體為BGB-A317。BGB-A317為一種單株抗體，其結合Fc γ受體I之能力被特別地加以工程改造，且其對PD-1具有獨特的結合標籤、高親和力及優良的標靶特異性。在一個實施例中，PD-1抗體為賽咪單抗(cemiplimab)。在另一個實施例中，PD-1抗體為康勒珠單抗(camrelizumab)。在另一實施例中，PD-1抗體為

辛替單抗(sintilimab)。在一些實施例中，PD-1抗體為替雷利珠單抗(tislelizumab)。在某些實施例中，PD-1抗體為TSR-042。在又另一個實施例中，PD-1抗體為PDR001。在又另一個實施例中，PD-1抗體為特瑞普利單抗(toripalimab)。

【0570】 在某些實施例中，檢查點抑制劑為PD-L1抑制劑。在一個實施例中，PD-L1抑制劑為抗PD-L1抗體。在一個實施例中，抗PD-L1抗體為MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))。在另一個實施例中，抗PD-L1抗體為BMS-936559 (亦稱為MDX-1105-01)。在又另一個實施例中，PD-L1抑制劑為阿特珠單抗(atezolizumab)(亦稱為MPDL3280A，及Tecentriq®)。在另一實施例中，PD-L1抑制劑為阿維魯單抗(avelumab)。

【0571】 在一個實施例中，檢查點抑制劑為PD-L2抑制劑。在一個實施例中，PD-L2抑制劑為抗PD-L2抗體。在一個實施例中，抗PD-L2抗體為rHIgM12B7A。

【0572】 在一個實施例中，檢查點抑制劑為淋巴球活化基因-3(LAG-3)抑制劑。在一個實施例中，LAG-3抑制劑為可溶性Ig融合蛋白IMP321 (Brignone等人, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211)。在另一實施例中，LAG-3抑制劑為BMS-986016。

【0573】 在一個實施例中，檢查點抑制劑為B7抑制劑。在一個實施例中，B7抑制劑為B7-H3抑制劑或B7-H4抑制劑。在一個實施例中，B7-H3抑制劑為抗B7-H3抗體MGA271 (Loo等人, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834)。

【0574】 在一個實施例中，檢查點抑制劑為TIM3 (T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域3)抑制劑(Fourcade等人, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-

86；Sakuishi等人, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94)。

【0575】在一個實施例中，檢查點抑制劑為OX40 (CD134)促效劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抗OX40抗體。在一個實施例中，抗OX40抗體為抗OX-40。在另一個實施例中，抗OX40抗體為MEDI6469。

【0576】在一個實施例中，檢查點抑制劑為GITR促效劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抗GITR抗體。在一個實施例中，抗GITR抗體為TRX518。

【0577】在一個實施例中，檢查點抑制劑為CD137促效劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抗CD137抗體。在一個實施例中，抗CD137抗體為優瑞路單抗(urelumab)。在另一個實施例中，抗CD137抗體為PF-05082566。

【0578】在一個實施例中，檢查點抑制劑為CD40促效劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抗CD40抗體。在一個實施例中，抗CD40抗體為CF-870,893。

【0579】在一個實施例中，檢查點抑制劑為重組人類介白素-15 (rhIL-15)。

【0580】在一個實施例中，檢查點抑制劑為VTCN抑制劑。在一個實施例中，VTCN抑制劑為FPA150。

【0581】在一個實施例中，檢查點抑制劑為IDO抑制劑。在一個實施例中，IDO抑制劑為INCB024360。在另一個實施例中，IDO抑制劑為吲哚莫德(indoximod)。在一個實施例中，IDO抑制劑為依多司他(epacadostat)。在另一個實施例中，IDO抑制劑為BMS986205。在又另一

個實施例中，IDO抑制劑為那沃莫德(Navoximod)。在一個實施例中，IDO抑制劑為PF-06840003。在另一個實施例中，IDO抑制劑為KHK2455。在又另一個實施例中，IDO抑制劑為RG70099。在一個實施例中，IDO抑制劑為IOM-E。在另一個實施例中，IDO抑制劑為或IOM-D。

【0582】在一些實施例中，檢查點抑制劑為TIGIT抑制劑。在某些實施例中，TIGIT抑制劑為抗TIGIT抗體。在一個實施例中，TIGIT抑制劑為MTIG7192A。在另一個實施例中，TIGIT抑制劑為BMS-986207。在又另一個實施例中，TIGIT抑制劑為OMP-313M32。在一個實施例中，TIGIT抑制劑為MK-7684。在另一個實施例中，TIGIT抑制劑為AB154。在又另一個實施例中，TIGIT抑制劑為CGEN-15137。在一個實施例中，TIGIT抑制劑為SEA-TIGIT。在另一個實施例中，TIGIT抑制劑為ASP8374。在又另一個實施例中，TIGIT抑制劑為AJUD008。

【0583】在一些實施例中，檢查點抑制劑為VSIR抑制劑。在某些實施例中，VSIR抑制劑為抗VSIR抗體。在一個實施例中，VSIR抑制劑為MTIG7192A。在另一個實施例中，VSIR抑制劑為CA-170。在又另一個實施例中，VSIR抑制劑為JNJ 61610588。在一個實施例中，VSIR抑制劑為HMBD-002。

【0584】在一些實施例中，檢查點抑制劑為TIM3抑制劑。在某些實施例中，TIM3抑制劑為抗TIM3抗體。在一個實施例中，TIM3抑制劑為AJUD009。

【0585】在一些實施例中，檢查點抑制劑為CD25 (IL2RA)抑制劑。在某些實施例中，CD25 (IL2RA)抑制劑為抗CD25 (IL2RA)抗體。在

一個實施例中，CD25 (IL2RA)抑制劑為達利珠單抗(daclizumab)。在另一個實施例中，CD25 (IL2RA)抑制劑為巴利昔單抗(basiliximab)。

【0586】在一些實施例中，檢查點抑制劑為IFNAR1抑制劑。在某些實施例中，IFNAR1抑制劑為抗IFNAR1抗體。在一個實施例中，IFNAR1抑制劑為安氟單抗(anifrolumab)。在另一個實施例中，IFNAR1抑制劑為絲法力單抗(sifalimumab)。

【0587】在一些實施例中，檢查點抑制劑為CSF1R抑制劑。在某些實施例中，CSF1R抑制劑為抗CSF1R抗體。在一個實施例中，CSF1R抑制劑為吡昔替尼(pexidartinib)。在另一個實施例中，CSF1R抑制劑為艾瑪圖單抗(emactuzumab)。在又另一個實施例中，CSF1R抑制劑為卡比拉單抗(cabiralizumab)。在一個實施例中，CSF1R抑制劑為ARRY-382。在另一個實施例中，CSF1R抑制劑為BLZ945。在又另一個實施例中，CSF1R抑制劑為AJUD010。在一個實施例中，CSF1R抑制劑為AMG820。在另一個實施例中，CSF1R抑制劑為IMC-CS4。在又另一個實施例中，CSF1R抑制劑為JNJ-40346527。在一個實施例中，CSF1R抑制劑為PLX5622。在另一個實施例中，CSF1R抑制劑為FPA008。

【0588】在一些實施例中，檢查點抑制劑為靶向HLA的治療劑。在某些實施例中，靶向HLA的治療劑為抗HLA抗體。在一個實施例中，靶向HLA的治療劑為GSK01。在另一個實施例中，靶向HLA的治療劑為IMC-C103C。在又另一個實施例中，靶向HLA的治療劑為IMC-F106C。在一個實施例中，靶向HLA的治療劑為IMC-G107C。在另一個實施例中，靶向HLA的治療劑為ABBV-184。

【0589】在某些實施例中，本文所提供之免疫檢查點抑制劑包括本

文所述之兩種或更多種檢查點抑制劑(包括相同或不同類別之檢查點抑制劑)。此外，適當時，本文所述方法可與如本文所述的一或多種第二活性劑組合使用，用於治療本文所述及此項技術中所瞭解的疾病。

【0590】 在一些實施例中，在投與本文所提供之ADC之後，投與檢查點抑制劑。在其他實施例中，檢查點抑制劑與本文所提供之ADC同時(例如在相同給藥時段中)投與。在又其他實施例中，在投與本文所提供之ADC之後，投與檢查點抑制劑。

【0591】 在一些實施例中，本文所提供之各種方法中使用之檢查點抑制劑的量可藉由標準臨床技術確定。在某些實施例中，各種方法使用之檢查點抑制劑的量提供於章節5.6中。

【0592】 在本文所提供之各種方法(包括前述89個段落中所述的彼等方法)中：可使用的ADC及免疫檢查點抑制劑描述於本章節(章節5.2)、章節5.3及章節6；選擇可藉由本文所提供之方法治療的特定患者群體及/或特定癌症描述於此章節(章節5.2)及章節5.9中；用於投與ADC及免疫檢查點抑制劑的給藥方案及醫藥組合物描述於此章節(章節5.2)、下述章節5.6、章節5.4及章節5.7中；可用於鑑別治療劑、選擇患者、確定此等方法之結果及/或以任何方式充當此等方法之準則的生物標記物描述於本文中且舉例說明於此章節(章節5.2)、章節5.9及章節6；本文所提供之方法的治療結果可為本文所述之生物標記物的改良，例如此章節(章節5.2)、章節5.9及章節6中所述及所說明的彼等標記物；用於確證本文所提供之各種生物標記物於該等方法之適用性或適合性的分析描述於章節5.8中。因此，熟習此項技術者應瞭解，本文所提供之方法包括如上文及下文所述之患者、治療劑、給藥方案、生物標記物、治療結果、確證分析的所有排列及

組合。

5.3 該等方法用的抗體藥物結合物

【0593】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的某些實施例中，該等方法中使用的ADC包含或由與細胞毒性劑結合的任何抗癌抗體或抗原結合片段組成。在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的一些實施例中，該等方法中使用的ADC包含或由結合癌症特異性標記物的任何抗體或抗原結合片段組成，其中該抗體或抗原結合片段與細胞毒性劑結合。在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的其他實施例中，該等方法中所用的ADC包含或由與細胞毒性劑結合的任何抗體或抗原結合片段組成。在一個實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中抗體或抗原結合片段特異性結合細胞內分子、疾病標記物、新抗原或細胞表面分子(例如細胞表面受體或受體複合物)。在一些實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合疾病標記物。在其他實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合細胞內分子。在某些實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合細胞表面分子。在另一個實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合細胞表面受體。在又另一個實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合細胞表面受體複合物。在一些實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合癌症標記物。在某些實施例中，

ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合新抗原。在其他實施例中，ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合癌症抗原。

【0594】特定而言，在一些實施例中，本文提供之方法中使用的ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合選自由以下組成之群的標靶：CD1、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD10、CD11A、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、IGF-1R、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD29、CD30、CD32b、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD45、CD46、CD47、CD52、CD54、CD55、CD59、CD64、CD66a-e、CD67、CD70、CD70L、CD74、CD79a、CD80、CD83、CD95、CD100、CD101、CD102、CD103、CD104、CD105、CD106、CD107a、CD107b、CD108、CD109、CD111、CD112、CD113、CD116、CD117、CD118、CD119、CD11a、CD11b、CD11c、CD120a、CD121a、CD121b、CD122、CD123、CD124、CD125、CD126、CD127、CD13、CD130、CD131、CD132、CD133、CD135、CD136、CD137、CD138、CD140a、CD140b、CD141、CD142、CD143、CD144、CD146、CD147、CD148、CD150、CD151、CD154、CD155、CD156a、CD156b、CD156c、CD157、CD158b2、CD158e、CD158f1、CD158h、CD158i、CD159a、CD160、CD161、CD162、CD163、CD164、CD166、CD167b、CD169、CD16a、CD16b、CD170、CD171、CD172a、CD172b、CD172g、CD180、CD181、CD183、CD185、CD194、CD197、CD1b、CD1c、CD1d、CD2、CD200、CD201、CD202b、CD203c、

CD204、CD205、CD206、CD208、CD213a1、CD213a2、CD217、CD218a、CD220、CD221、CD222、CD224、CD226、CD228、CD229、CD230、CD232、CD239、CD243、CD244、CD249、CD26、CD265、CD267、CD269、CD27、CD272、CD273、CD274、CD275、CD276、CD279、CD28、CD280、CD281、CD282、CD283、CD284、CD289、CD294、CD295、CD298、CD302、CD304、CD305、CD307、CD31、CD312、CD315、CD316、CD317、CD318、CD319、CD32、CD321、CD322、CD324、CD325、CD326、CD327、CD328、CD331、CD332、CD333、CD334、CD337、CD339、CD34、CD340、CD344、CD35、CD36、CD39、CD3d、CD3g、CD41、CD42d、CD44、CD48、CD49a、CD49b、CD49c、CD49d、CD49e、CD49f、CD5、CD50、CD51、CD53、CD56、CD58、CD6、CD61、CD62L、CD62P、CD63、CD68、CD69、CD7、CD71、CD72、CD73、CD79b、CD82、CD84、CD85f、CD85i、CD85j、CD86、CD87、CD89、CD90、CD91、CD92、CD96、CD97、CD98、CDw210a、CDw210b、PSMA、CEACAM5、CEACAM-6、MUC1、MUC2、MUC3、MUC4、MUC5、MUC5ac、MUC16、PAM4抗原、NCA-95、NCA-90、Ia、HM1.24、EGP-1 (TROP-2)、EGP-2、HLA-DR、肌腱蛋白、Le (y)、T101、TAC、Tn 抗原、湯姆遜-弗瑞登雷奇抗原(Thomson-Friedenreich antigens)、TRAIL受體(R1及R2)、VEGFR、EGFR、P1GF、補體因子C3、C3a、C3b、C5a、C5、HER2、EGFR、間皮素抗原、Trop-2 (M1S1、TACSTD2或GA733-1)抗原、HER3、DLL3抗原、GPNMB抗原、CD79b、GCC抗原、NaPi2b抗原、CA6抗原、BCMA抗原、SLMAMF7 (CS1)抗原、TIM1抗原、FOLR1抗原、CanAg抗原、EphA2

抗原、SLTRK6抗原、HGFR抗原、FGFR2抗原、C4.4a (LYPD3)、uPAR、p-鈣黏素(鈣黏素3)、5T4 (TPBG)抗原、STEAP1抗原、PTK4抗原、蝶素-A4 (EFNA4)抗原、LIV1 (SLC39A6或ZIP6)抗原、TENB2抗原、ETBR抗原、整合素αvβ3、隱抗原、SLC44A4抗原、LY6E抗原、AXL (UFO)抗原、LAMP-1抗原及MN/CA IX抗原。

【0595】 在其他特定實施例中，本文提供之方法中使用的ADC包含與細胞毒性劑結合的如子章節5.3.1中所提供之抗連接素-4抗體或抗原結合片段，在又另一個實施例中，本文提供之方法中使用的ADC包含與MMAE結合的如子章節5.3.1所提供之抗體或抗原結合片段。

【0596】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的某些實施例中，該等方法中所用的ADC包含以任何組合或排列與如此章節(章節5.3)(包括子章節5.3.2)所提供之細胞毒性劑結合的如此章節(章節5.3)(包括子章節5.3.1)中所提供之任何抗體或抗原結合片段。

【0597】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的各種實施例中，該等方法中使用的ADC包含與如本文(包括此章節(章節5.3)，進一步揭示於子章節5.3.2中)所提供之細胞毒性劑的一或多個單元(藥物單元或D)結合的如本文(包括此章節(章節5.3)，進一步揭示於子章節5.3.1中)所提供之抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，細胞毒性劑(藥物單元或D)可直接共價連接或經由連接單元(LU)連接。

【0598】 在一些實施例中，抗體藥物結合物化合物具有下式：

$$L - (LU-D)_p \quad \textbf{(I)}$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

L為抗體單元，且

(LU-D)為連接單元-藥物單元部分，其中：

LU-為連接單元，且

D為具有針對靶細胞之細胞抑制或細胞毒性活性的藥物單元；且

p為整數1至20。

【0599】 在一些實施例中，p的範圍為1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些實施例中，p的範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。 在一些實施例中，p的範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在一些實施例中，p為約1。在一些實施例中，p為約2。在一些實施例中，p為約3。在一些實施例中，p為約4。在一些實施例中，p為約3.8。在一些實施例中，p為約5。在一些實施例中，p為約6。在一些實施例中，p為約7。在一些實施例中，p為約8。在一些實施例中，p為約9。在一些實施例中，p為約10。在一些實施例中，p為約11。在一些實施例中，p為約12。在一些實施例中，p為約13。在一些實施例中，p為約14。在一些實施例中，p為約15。在一些實施例中，p為約16。在一些實施例中，p為約17。在一些實施例中，p為約18。在一些實施例中，p為約19。在一些實施例中，p為約20。

【0600】 在一些實施例中，抗體藥物結合物化合物具有下式：

$$L - (A_a\text{-}W_w\text{-}Y_y\text{-}D)_p \quad \textbf{(II)}$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

L為抗體單元，且

-A_a-W_w-Y_y-為連接單元(LU)，其中：

-A-為延伸單元，

a為0或1，

各-W-獨立地為胺基酸單元，

w為0至12範圍內之整數，

-Y-為自我分解型間隔單元，

y為0、1或2；

D為具有針對靶細胞之細胞抑制或細胞毒性活性的藥物單元；且

p為整數1至20。

【0601】在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0、1或2。在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0或1。在一些實施例中，p的範圍為1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些實施例中，p的範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在一些實施例中，p的範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在一些實施例中，p為約1。在一些實施例中，p為約2。在一些實施例中，p為約3。在一些實施例中，p為約4。在一些實施例中，p為約3.8。在一些實施例中，p為約5。在一些實施例中，p為約6。在一些實施例中，p為約7。在一些實施例中，p為約8。在一些實施例中，p為約9。在一些實施例中，p為約

10。在一些實施例中，p為約11。在一些實施例中，p為約12。在一些實施例中，p為約13。在一些實施例中，p為約14。在一些實施例中，p為約15。在一些實施例中，p為約16。在一些實施例中，p為約17。在一些實施例中，p為約18。在一些實施例中，p為約19。在一些實施例中，p為約20。在一些實施例中，當w不為零時，y為1或2。在一些實施例中，當w為1至12時，y為1或2。在一些實施例中，w為2至12且y為1或2。在一些實施例中，a為1且w及y為0。

【0602】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的各種實施例中，該等方法中所用的ADC包含或為本文及/或美國專利第8,637,642號所述之抗191P4D12 ADC，該專利以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，本文之方法中所提供的抗191P4D12抗體藥物結合物包含與如本文(包括此章節(章節5.3))所提供之細胞毒性劑的一或多個單元(藥物單元或D)結合的如本文(包括子章節5.3.1 (進一步揭示於子章節5.3.2中))所提供之抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12。在某些實施例中，細胞毒性劑(藥物單元或D)可直接共價連接或經由連接單元(LU)連接。

【0603】 在一些實施例中，抗體藥物結合物化合物具有下式：

$$L - (LU-D)_p \quad \textbf{(I)}$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

L為抗體單元，例如如下文子章節5.3.1中所提供之抗連接素-4抗體或其抗原結合片段，且

(LU-D)為連接單元-藥物單元部分，其中：

LU-為連接單元，且

D為具有針對靶細胞之細胞抑制或細胞毒性活性的藥物單元；且

p為整數1至20。

【0604】在一些實施例中，p的範圍為1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些實施例中，p的範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。 在一些實施例中，p的範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在一些實施例中，p為約1。在一些實施例中，p為約2。在一些實施例中，p為約3。在一些實施例中，p為約4。在一些實施例中，p為約3.8。在一些實施例中，p為約5。在一些實施例中，p為約6。在一些實施例中，p為約7。在一些實施例中，p為約8。在一些實施例中，p為約9。在一些實施例中，p為約10。在一些實施例中，p為約11。在一些實施例中，p為約12。在一些實施例中，p為約13。在一些實施例中，p為約14。在一些實施例中，p為約15。在一些實施例中，p為約16。在一些實施例中，p為約17。在一些實施例中，p為約18。在一些實施例中，p為約19。在一些實施例中，p為約20。

【0605】在一些實施例中，抗體藥物結合物化合物具有下式：

$$L - (A_a\text{-}W_w\text{-}Y_y\text{-}D)_p \quad \textbf{(II)}$$

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

L為抗體單元，例如如下文子章節5.3.1中所提供之抗連接素-4抗體或其抗原結合片段；且

-A_a-W_w-Y_y-為連接單元(LU)，其中：

-A-為延伸單元，

a為0或1，

各-W-獨立地為胺基酸單元，

w為0至12範圍內之整數，

-Y-為自我分解型間隔單元，

y為0、1或2；

D為具有針對靶細胞之細胞抑制或細胞毒性活性的藥物單元；且

p為整數1至20。

【0606】在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0、1或2。在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0或1。在一些實施例中，p的範圍為1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些實施例中，p的範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在一些實施例中，p的範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在一些實施例中，p為約1。在一些實施例中，p為約2。在一些實施例中，p為約3。在一些實施例中，p為約4。在一些實施例中，p為約3.8。在一些實施例中，p為約5。在一些實施例中，p為約6。在一些實施例中，p為約7。在一些實施例中，p為約8。在一些實施例中，p為約9。在一些實施例中，p為約10。在一些實施例中，p為約11。在一些實施例中，p為約12。在一些實

施例中，p為約13。在一些實施例中，p為約14。在一些實施例中，p為約15。在一些實施例中，p為約16。在一些實施例中，p為約17。在一些實施例中，p為約18。在一些實施例中，p為約19。在一些實施例中，p為約20。在一些實施例中，當w不為零時，y為1或2。在一些實施例中，當w為1至12時，y為1或2。在一些實施例中，w為2至12且y為1或2。在一些實施例中，a為1且w及y為0。

【0607】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的一些特定實施例中，作為本文向該等方法提供之任一種ADC之一部分的細胞毒性劑包含MMAE、由MMAE組成或為MMAE。在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的一些特定實施例中，作為本文向該等方法提供之任一種ADC之一部分的細胞毒性劑包含MMAF、由MMAF組成或為MMAF。

【0608】 對於包含多種抗體或其抗原結合片段之組合物而言，藥物負載由p (藥物分子之平均數目/抗體單元)表示。藥物負載可在1至20個藥物(D)/抗體之範圍內。製備結合反應物時之每個抗體平均藥物數目可藉由諸如質譜法、ELISA分析及HPLC之習知方式來表徵。亦可根據p來測定抗體藥物結合物之定量分佈。在一些情況下，均質抗體藥物結合物(其中p為具有其他藥物負載之抗體藥物結合物的特定值)的分離、純化及表徵可藉由諸如逆相HPLC或電泳之方式來達成。在例示性實施例中，p為2至8。

5.3.1 抗191P4D12抗體或抗原結合片段

【0609】 在一個實施例中，結合至連接素-4相關蛋白的抗體或其抗原結合片段為特異性結合至包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2之連接素-4蛋白

的抗體或抗原結合片段(參見圖1A)。編碼191P4D12蛋白之相應cDNA具有SEQ ID NO: 1之序列(參見圖1A)。

【0610】 特異性結合至包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2之連接素-4蛋白的抗體包括可結合至其他連接素-4相關蛋白之抗體。舉例而言，結合包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2之連接素-4蛋白的抗體可結合連接素-4相關蛋白，諸如連接素-4變異體以及其同源物或類似物。

【0611】 在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體為單株抗體。

【0612】 在一些實施例中，抗體包含胺基酸序列為SEQ ID NO: 4(cDNA序列為SEQ ID NO: 3)的重鏈及/或胺基酸序列為SEQ ID NO: 6(cDNA序列為SEQ ID NO: 5)的輕鏈，如圖1B及1C中所示。

【0613】 在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有互補決定區(CDR)的重鏈可變區，該等互補決定區包含SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第136個胺基酸(絲胺酸)範圍內的胺基酸序列)；及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第130個胺基酸(精胺酸)範圍內的胺基酸序列)。在某些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3的重鏈可變區，該等互補決定區包含SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第136個胺基酸(絲胺酸)範圍內的胺基酸序列)；以及包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的輕鏈可變區，

該等互補決定區包含SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第130個胺基酸(精胺酸)範圍內的胺基酸序列)。在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有互補決定區(CDR)的重鏈可變區，該等互補決定區由SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第136個胺基酸(絲胺酸)範圍內的胺基酸序列)組成；及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第130個胺基酸(精胺酸)範圍內的胺基酸序列)組成。在某些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3的重鏈可變區，該等互補決定區由SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第136個胺基酸(絲胺酸)範圍內的胺基酸序列)組成；以及包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的輕鏈可變區，該等互補決定區由SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的胺基酸序列(其為SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第130個胺基酸(精胺酸)範圍內的胺基酸序列)組成。SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8如圖1D及1E中所示且列舉如下：

SEQ ID NO:22
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIY
YADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:23
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:7
MDLGLSWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQ
APGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
AYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:8
MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWY
QQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0614] 可根據熟知編號系統來測定CDR序列。如上文所述，CDR區且為熟習此項技術者熟知且且並藉由熟知編號系統定義。舉例而言，Kabat互補決定區(CDR)係基於序列可變性且最常用(參見例如Kabat等人，同上)。Chothia實際上係指結構環之位置(參見例如Chothia及Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。利用Kabat編號公約編號時，Chothia CDR-H1環的末端在H32與H34之間變化，此視環的長度而定(此原因為Kabat編號方案將插入置於H35A及H35B；若既不存在35A、亦不存在35B，則環末端位於32；若僅存在35A，則環末端位於33；若35A與35B均存在，則環末端位於34)。AbM高變區代表Kabat CDR與Chothia結構環

之間的平衡，且被Oxford Molecular的AbM抗體模型化軟體利用(參見例如**Antibody Engineering**第2卷(Kontermann及Dübel編, 第2版, 2010))。「接觸」高變區係基於可獲得的複雜晶體結構之分析。已開發及廣泛採用的另一種通用編號系統為ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc等人, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)。IMGT為專用於人類及其他脊椎動物之免疫球蛋白(IG)、T細胞受體(TCR)及主要組織相容複合體(MHC)的整合式資訊系統。本文中，依據胺基酸序列及輕鏈或重鏈內的位置提及CDR。由於免疫球蛋白可變域結構內之CDR的「位置」在物種之間為保守的且存在於稱為環的結構中，因此使用根據結構特徵比對可變域序列的編號系統容易鑑別出CDR及構架殘基。此資訊可用於將來自一個物種之免疫球蛋白之CDR殘基移植及置換至典型地來自人類抗體之受體構架中。Honegger及Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70已開發出另一種編號系統(AHon)。編號系統(包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統)之間的對應關係已為熟習此項技術者熟知(參見例如Kabat，同上；Chothia及Lesk，同上；Martin，同上；Lefranc等人，同上)。來自此等高變區或CDR中之每一者的殘基標示於上表1中。

【0615】在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR包含根據Kabat編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含根據Kabat編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0616】在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包

含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR包含根據AbM編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列；以及包含CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含根據AbM編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0617】在其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR包含根據Chothia編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含根據Chothia編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0618】在其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR包含根據接觸編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含根據接觸編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0619】在又其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR的重鏈可變區(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)，該等CDR包含根據IMGT編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR包含根據IMGT編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0620】在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR由根據Kabat編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由根據Kabat編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列組成。

【0621】在一些實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR由根據AbM編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由根據AbM編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列組成。

【0622】在其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR由根據Chothia編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由根據Chothia編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列組成。

【0623】在其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR由根據接觸編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由根據接觸編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺

基酸序列組成。

【0624】在又其他實施例中，抗連接素-4抗體或其抗原結合片段包含：含有CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)的重鏈可變區，該等CDR由根據IMGT編號之SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；以及含有CDR的輕鏈可變區，該等CDR由根據IMGT編號之SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列組成。

【0625】如上文所述，根據不同編號系統之CDR序列可容易測定，例如使用線上工具，諸如根據抗原受體編號及受體分類(Antigen receptor Numbering And Receptor ClassificatIon ；ANARCI)提供之線上工具。舉例而言，如根據ANARCI所測定，根據Kabat編號的SEQ ID NO:22內之重鏈CDR序列及SEQ ID NO:23內之輕鏈CDR序列列於下表5中。

表5

	VH of SEQ ID NO:22	VL of SEQ ID NO:23
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

【0626】作為另一實例，如根據ANARCI所測定，根據IMGT編號的SEQ ID NO: 22內之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 23內之輕鏈CDR序列列於下表6中。

表 6

	VH of SEQ ID NO:22	VL of SEQ ID NO:23
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)
CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

【0627】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：CDR-H1，其包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；CDR-H2，其包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列；CDR-H3，其包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列；CDR-

L1，其包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；CDR-L2，其包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列；及CDR-L3，其包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列。

【0628】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：CDR-H1，其包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列；CDR-H2，其包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列；CDR-H3，其包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；CDR-L1，其包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列；CDR-L2，其包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列；及CDR-L3，其包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列。

【0629】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：CDR-H1，其由SEQ ID NO: 9之胺基酸序列組成；CDR-H2，其由SEQ ID NO: 10之胺基酸序列組成；CDR-H3，其由SEQ ID NO: 11之胺基酸序列組成；CDR-L1，其由SEQ ID NO: 12之胺基酸序列組成；CDR-L2，其由SEQ ID NO: 13之胺基酸序列組成；及CDR-L3，其由SEQ ID NO: 14之胺基酸序列組成。

【0630】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：CDR-H1，其由SEQ ID NO: 16之胺基酸序列組成；CDR-H2，其由SEQ ID NO: 17之胺基酸序列組成；CDR-H3，其由SEQ ID NO: 18之胺基酸序列組成；CDR-L1，其由SEQ ID NO: 19之胺基酸序列組成；CDR-L2，其由SEQ ID NO: 20之胺基酸序列組成；及CDR-L3，其由SEQ ID NO: 21之胺基酸序列組成。

【0631】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列的重鏈可變區及含有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0632】在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含由SEQ ID

NO: 22之胺基酸序列組成的重鏈可變區及由SEQ ID NO: 23之胺基酸序列組成的輕鏈可變區。

【0633】 在一些實施例中，該抗體包含：含有SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第466個胺基酸(離胺酸)範圍內之胺基酸序列的重鏈；及含有SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第236個胺基酸(半胱胺酸)範圍內之胺基酸序列的輕鏈。

【0634】 在一些實施例中，該抗體包含：由SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第466個胺基酸(離胺酸)範圍內之胺基酸序列組成的重鏈；及由SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第236個胺基酸(半胱胺酸)範圍內之胺基酸序列組成的輕鏈。

【0635】 在一些實施例中，考慮本文所述抗體之胺基酸序列修飾。舉例而言，可能需要最佳化抗體之結合親和力及/或其他生物特性，包括(但不限於)特異性、熱穩定性、表現量、效應功能、糖基化、減小之免疫原性，或溶解性。因此，除本文所述之抗體之外，亦考慮可以製備抗體變異體。舉例而言，抗體變異體可以藉由在編碼DNA中引入適當核苷酸變化及/或藉由合成所需抗體或多肽來製備。熟習此項技術者瞭解，胺基酸變化可以改變抗體之轉譯後過程，諸如改變糖基化位點之數目或位置或改變膜錨定特徵。

【0636】 在一些實施例中，本文所提供之抗體經化學修飾，例如藉由使任何類型的分子共價連接至抗體。抗體衍生物可包括如下經化學修飾之抗體：例如糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/封端基團之衍生化、蛋白質裂解、與細胞配位體或其他蛋白質之連接等。許多化學修飾中之任一者可藉由包括(但不限於)以下之已知技術來

進行：特異性化學裂解、乙醯化、調配、衣黴素之代謝合成等。另外，該抗體可含有一或多種非典型胺基酸。

【0637】 變異可為與初始抗體或多肽相比，導致胺基酸序列改變的編碼單域抗體或多肽之一或多個密碼子之取代、缺失或插入。胺基酸取代可為一個胺基酸被包含類似結構及/或化學特性之另一胺基酸置換的結果，諸如白胺酸被絲胺酸置換，例如保守胺基酸置換。熟習此項技術者已知的標準技術可以用於將突變引入編碼本文所提供分子的核苷酸序列中，包括例如引起胺基酸取代的定點誘變及PCR介導誘變。插入或缺失視情況可在約1至5個胺基酸範圍內。在某些實施例中，相對於原始分子，取代、缺失或插入包括少於25個胺基酸取代、少於20個胺基酸取代、少於15個胺基酸取代、少於10個胺基酸取代、少於5個胺基酸取代、少於4個胺基酸取代、少於3個胺基酸取代，或少於2個胺基酸取代。在一個特定實施例中，取代為在一或多個所預測之非必需胺基酸殘基處產生的保守胺基酸取代。允許發生的變異可如下測定：在序列中系統地產生胺基酸插入、缺失或取代且測試所得變異體是否具有親本抗體所展現的活性。

【0638】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有多個殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合體，以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。

【0639】 本發明包括藉由保守胺基酸取代產生之抗體。在保守胺基酸取代中，胺基酸殘基經包含具有類似電荷之側鏈的胺基酸殘基置換。如上文所述，包含具有類似電荷之側鏈的胺基酸殘基家族在此項技術中已定義。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、

麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。或者，突變可以沿著編碼序列之全部或一部分隨機引入，諸如藉由飽和突變誘發，且可以根據生物活性篩選所得突變體以鑑別出保持活性的突變體。在突變誘發之後，可表現所編碼蛋白質，且可測定蛋白質之活性，可進行保守性(例如在具有類似特性及/或側鏈之胺基酸群組內)取代，以便維持或不顯著地改變特性。

【0640】胺基酸可根據其側鏈特性之相似性分組(參見例如Lehninger, Biochemistry 73-75 (第2版, 1975))：(1)非極性：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；(2)不帶電荷的極性：Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu (E)；及(4)鹼性：Lys (K)、Arg (R)、His (H)。或者，天然存在的殘基可以基於共同的側鏈特性來分組：(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2)中性、親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3)酸性：Asp、Glu；(4)鹼性：His、Lys、Arg；(5)影響鏈取向的殘基：Gly、Pro；及(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0641】舉例而言，不參與維持抗體適當構形的任何半胱胺酸殘基亦可用例如另一胺基酸(諸如丙胺酸或絲胺酸)取代，以改良分子的氧化穩定性及防止異常交聯。

【0642】可以使用此項技術中已知之方法產生變異，諸如寡核苷酸介導(定點)突變誘發、丙胺酸掃描及PCR誘變。可以對所選殖的DNA執行定點誘變(參見例如Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7；及Zoller等人,

1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500)、卡匣誘變(參見例如Wells等人, 1985, Gene 34:315-23)或其他已知技術，以產生抗MSLN抗體變異體DNA。

【0643】 抗體之共價修飾包括於本發明之範疇內。共價修飾包括使抗體之標靶胺基酸殘基與有機衍生劑反應，該有機衍生劑能夠與抗體之所選側鏈或N端或C端殘基反應。其他修飾包括麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基分別去醯胺化而形成相應的麩胺醯基及天冬胺醯基殘基、脯胺酸及離胺酸之羥基化、絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基磷酸化、離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之α-胺基甲基化(參見例如Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983))、N端胺之乙醯化，及任何C端羧基之醯胺化。

【0644】 本發明範疇內所包括之抗體之其他類型的共價修飾包括改變抗體或多肽之原生糖基化模式(參見例如Beck等人, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501；及Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80)，及以例如以下文獻中所述之方式使抗體連接至多種非蛋白質聚合物之一，例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇或聚氧化烯：美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號；或第4,179,337號。

【0645】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7所示之重鏈具有一定同源性或一致性的重鏈及與如SEQ ID NO: 8所示之輕鏈具有一定同源性或一致性的輕鏈。具有同源性或一致性之重鏈/輕鏈的此類實施例進一步提供如下。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過

70%同源性或一致性的重鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過75%同源性或一致性的重鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過80%同源性或一致性的重鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過85%同源性或一致性的重鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過90%同源性或一致性的重鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有超過95%同源性或一致性的重鏈。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 7中所示之重鏈具有所提供之任一種同源性或一致性的重鏈，其中CDR (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)與如SEQ ID NO: 7所示之重鏈中的CDR一致。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈具有超過70%同源性或一致性的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈具有超過75%同源性或一致性的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8所示之輕鏈具有超過80%同源性或一致性的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO:8中所示之輕鏈具有超過85%同源性或一致性的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈具有超過90%同源性或一致性的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8中所示之輕鏈具有超過95%同源性或一致性的輕鏈。在某些實施例中，本文

所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 8所示之輕鏈具有所提供之任一種同源性或一致性的輕鏈，其中CDR (CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)與如SEQ ID NO: 8所示之輕鏈中的CDR一致。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如此段落中所提供之任何同源輕鏈與任何同源重鏈的任何組合或排列。

【0646】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區具有一定同源性或一致性的重鏈可變區及與如SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區具有一定同源性或一致性的輕鏈可變區。具有同源性或一致性之重鏈可變區及輕鏈可變區的此類實施例進一步提供如下。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過70%同源性或一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過75%同源性或一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過80%同源性或一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過85%同源性或一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過90%同源性或一致性的重鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有超過95%同源性或一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區具有所提供之任一種同源性或一致性的重鏈

可變區，其中CDR (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)與如SEQ ID NO: 22所示之重鏈可變區中的CDR一致。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過70%同源性或一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過75%同源性或一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過80%同源性或一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過85%同源性或一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過90%同源性或一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有超過95%同源性或一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區具有所提供之任一種同源性或一致性的輕鏈可變區，其中CDR (CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)與如SEQ ID NO: 23所示之輕鏈可變區中的CDR一致。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如此段落中所提供之任何同源輕鏈可變區與任何同源重鏈可變區的任何組合或排列。

【0647】 在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection，ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生的稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈CDR區，或胺基酸序列與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈CDR區之胺基酸

序列同源的重鏈及輕鏈CDR區，且其中抗體保持寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗連接素-4抗體的所需功能特性。

【0648】 在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈CDR區(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)，或由與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈CDR區之胺基酸序列同源的胺基酸序列組成的重鏈及輕鏈CDR區，且其中抗體保持寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗連接素-4抗體的所需功能特性。

【0649】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含人類化重鏈可變區及人類化輕鏈可變區，其中：

(a)重鏈可變區包含CDR (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)，該等CDR包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體中所示的重鏈可變區CDR胺基酸序列；

(b)輕鏈可變區包含CDR (CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)，該等CDR包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列。

【0650】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含人類化重鏈可變區及人類化輕鏈可變區，其中：

(a)重鏈可變區包含CDR (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)，該等CDR由寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產

生之抗體中所示之重鏈可變區CDR的胺基酸序列組成；

(b)輕鏈可變區包含CDR (CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)，該等CDR由寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體中所示之輕鏈可變區CDR的胺基酸序列組成。

【0651】 在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈可變區，或胺基酸序列與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈可變區之胺基酸序列同源的重鏈及輕鏈可變區，且其中該等抗體保持本文所提供之抗連接素-4抗體的所需功能特性。在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈可變區，或由與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈可變區之胺基酸序列同源之胺基酸序列組成的重鏈及輕鏈可變區，且其中該等抗體保持本文所提供之抗連接素-4抗體的所需功能特性。可選擇恆定區之任何子類作為本發明抗體之恆定區。在一個實施例中，可使用人類IgG1恆定區作為重鏈恆定區且使用人類Igκ恆定區作為輕鏈恆定區。

【0652】 在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈，或胺基酸序列與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈之胺基酸序列同源的重鏈及輕鏈，且其中該等抗體保持本文所提供之抗連接素-4抗體的所需功能特性。在一些實施例中，本文所提供之抗連接素-4抗體包含寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的重鏈及輕鏈可變

區，或由與Ha22-2(2,4)6.1之重鏈及輕鏈可變區之胺基酸序列同源之胺基酸序列組成的重鏈及輕鏈可變區，且其中該等抗體保持本文所提供之抗連接素-4抗體的所需功能特性。

【0653】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中：

(a)該重鏈可變區包含與藉由寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列至少80%同源或一致的胺基酸序列；且

(b)該輕鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列至少80%同源或一致的胺基酸序列。

【0654】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列具有一定同源性或一致性的重鏈可變區，及與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列具有一定同源性或一致性的輕鏈可變區。具有同源性或一致性之重鏈可變區及輕鏈可變區的此類實施例進一步提供如下。在一些實施例中，重鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列至少85%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，重鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列至少90%同源或一致的胺基酸序列。在又其他實施例中，重鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心

(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列至少95%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，重鏈可變區可與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈可變區胺基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或一致。在一些實施例中，輕鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列至少85%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，輕鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列至少90%同源或一致的胺基酸序列。在又其他實施例中，輕鏈可變區包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列至少95%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，輕鏈可變區可與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈可變區胺基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或一致。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如此段落中所提供之任何同源輕鏈可變區與任何同源重鏈可變區的任何組合或排列。

【0655】 在其他實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中：

(a)該重鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列至少80%同源或一致的胺基酸序列；且

(b)該輕鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列至少80%同源或一致的胺基酸序列。

【0656】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列具有一定同源性或一致性的重鏈，及與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列具有一定同源性或一致性的輕鏈。具有同源性或一致性之重鏈及輕鏈的此類實施例進一步提供如下。在一些實施例中，重鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列至少85%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，重鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列至少90%同源或一致的胺基酸序列。在又其他實施例中，重鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列至少95%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，重鏈可與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的重鏈胺基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或一致。在一些實施例中，輕鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列至少85%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，輕鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列至少90%同源

或一致的胺基酸序列。在又其他實施例中，輕鏈包含與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列至少95%同源或一致的胺基酸序列。在其他實施例中，輕鏈可與寄存於美國菌種保藏中心(ATCC)寄存編號：PTA-11267之融合瘤所產生之抗體的輕鏈胺基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或一致。在某些實施例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段包含如此段落中所提供之任何同源輕鏈與任何同源重鏈的任何組合或排列。

【0657】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中之特定抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之VC1域。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之VC1域，但不結合至C1C2域。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第1個至第147個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至位於191P4D12之第1個至第147個胺基酸殘基中的抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第1個至第10個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第11個至第20個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第21個至第30個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第31個至第40個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第41個至第50個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供

之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第51個至第60個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第61個至第70個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第71個至第80個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第81個至第90個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第91個至第100個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第101個至第110個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第111個至第120個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第121個至第130個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第131個至第140個胺基酸殘基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12之第141個至第147個胺基酸殘基。本文所提供之抗體或其抗原結合片段之某些實施例的結合抗原決定基已加以測定且描述於WO 2012/047724中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0658】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中之抗原決定基，該等抗原決定基為人體中所觀測之191P4D12變異體之間共同的抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中之抗原決定基，該等抗原決定基為人體中所觀測之191P4D12多形現象之間共同的抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中之

抗原決定基，該等抗原決定基為人類癌症中所觀測之191P4D12多形現象之間共同的抗原決定基。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中的抗原決定基，從而結合、內化、破壞或調節191P4Dl2或191P4D12變異體的生物功能。在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段結合至191P4D12中的抗原決定基，從而破壞191P4D12與配位體、受質及結合搭配物之間的相互作用。

【0659】 本文所提供的工程改造抗體包括VH及/或VL內之構架殘基已修飾(例如為了改良抗體之特性)的彼等抗體。典型地，此類構架修飾係為了降低抗體之免疫原性而達成。舉例而言，一種方法為使一或多個構架殘基「回復突變」成相應生殖系序列。更特定而言，已經歷體細胞突變之抗體可含有與衍生抗體之生殖系序列不同的構架殘基。此類殘基可藉由比較抗體構架序列與衍生抗體之生殖系序列來鑑別。為了使構架區序列恢復其生殖系組態，體細胞突變可藉由例如定點突變誘發或PCR介導之突變誘發而「回復突變」成生殖系序列(例如白胺酸「回復突變」成甲硫胺酸)。本發明亦意欲涵蓋此類「回復突變」抗體。

【0660】 另一類型的構架修飾包括使構架區內或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基突變，以移除T細胞抗原決定基，藉此降低抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於Carr等人之美國專利公開案第2003/0153043號中。

【0661】 除構架或CDR區內達成的修飾之外或可替代地，本發明之抗體可經工程改造以包括發生於Fc區內之修飾，以典型地改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞的細胞毒性。另外，本文所提供之抗191P4D12抗體可經化學修飾

(例如一或多個化學部分可連接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，以再次改變抗體之一或多種功能特性。此等實施例中之每一者進一步詳細描述於下文中。

【0662】 在一個實施例中，CH1之鉸鏈區經修飾以使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數目改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於Bodmer等人之美國專利第5,677,425號中。CH1鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數經改變以例如促進輕鏈與重鏈之組裝或增加或降低抗191P4D12抗體之穩定性。

【0663】 在另一個實施例中，抗體之Fc鉸鏈區經突變以縮短抗191P4D12抗體之生物半衰期。更特定言之，將一或多個胺基酸突變引入Fc鉸鏈片段之CH2-CH3域界面區域中，使得抗體對葡萄球菌蛋白質A(SpA)的結合相對於原生Fc鉸鏈域SpA結合而言減弱。此方法進一步詳細描述於Ward等人之美國專利第6,165,745號中。

【0664】 在另一實施例中，抗191P4D12抗體經修飾以延長其生物半衰期。可執行多種方法。舉例而言，可如Ward之美國專利第6,277,375號中所述，引入突變。或者，為了延長生物半衰期，可在抗體的CH1或CL區內進行改變以含有獲自IgG之Fc區之CH2域之兩個環的救助受體結合抗原決定基，如Presta等人之美國專利第5,869,046號及第6,121,022號中所述。

【0665】 在又其他實施例中，藉由用不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基來改變Fc區，以改變抗體之效應功能。舉例而言，選自特定胺基酸殘基之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得抗體對效應子配位體之親和力改變，但保持親本抗體之抗原結合能力。親和力改變之效

應子配位體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細描述於Winter等人之美國專利第5,624,821號與第5,648,260號中。

【0666】 抗191P4D12抗體與191P4D12相關蛋白之反應性可藉由多種熟知方式(包括西方墨點法、免疫沈澱、ELISA及FACS分析)，適當時使用191P4D12相關蛋白、191P4D12表現細胞或其提取物來確立。191P4D12抗體或其片段可用可偵測標記物加以標記或與第二分子結合。適合的可偵測標記物包括(但不限於)放射性同位素、螢光化合物、生物發光化合物、化學發光化合物、金屬螯合劑或酶。另外，使用此項技術中通常已知之方法來產生對兩種或更多種191P4D12抗原決定基具有特異性之雙特異性抗體。亦可藉由此項技術中已知之交聯技術(例如Wolff等人, Cancer Res. 53: 2560-2565)來產生均二聚抗體。

【0667】 在又另一個特定實施例中，本文所提供之抗191P4D12抗體為包含稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體之重鏈及輕鏈的抗體。Ha22-2(2,4)6.1之重鏈由SEQ ID NO: 7之第20個殘基E至第466個殘基K範圍內的胺基酸序列組成；且Ha22-2(2,4)6.1之輕鏈由SEQ ID NO: 8序列之第23個殘基D至第236個殘基C範圍內的胺基酸序列組成。

【0668】 2010年8月18日，將產生稱為Ha22-2(2,4)6.1之抗體的融合瘤送達(經由Federal Express)美國菌種保藏中心(ATCC)(P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108)，且指定寄存編號PTA-11267。

5.3.2 細胞毒性劑(藥物單元)

【0669】 由於本文提供之方法中使用的ADC包含與細胞毒性劑結合的抗體或其抗原結合片段，因此本發明進一步提供細胞毒性劑之各種實施例作為該等方法中使用之ADC的一部分。在本文所提供之方法(包括章節

5.2中所提供的方法)的各種實施例中，作為本文向該等方法提供之任一種ADC之一部分的細胞毒性劑包含微管蛋白破裂劑、由微管蛋白破裂劑組成或為微管蛋白破裂劑。在一個實施例中，細胞毒性劑為微管蛋白破裂劑。在一些實施例中，微管蛋白破裂劑選自由以下組成之群：海兔毒素(dolastatin)、奧瑞他汀(auristatin)、哈米特林(hemiasterlin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、類美登素(maytansinoid)、艾瑞布林(eribulin)、秋水仙鹼(colchicine)、普羅布林(plocabulin)、福莫普辛(phomopsin)、埃坡黴素(epothilone)、念珠藻素(cryptophycin)，及紫杉烷(taxane)。在一個特定實施例中，微管蛋白破裂劑為奧瑞他汀。在另一特定實例中，奧瑞他汀為單甲基奧瑞他汀E (MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、AFP或奧瑞他汀T。在又另一個特定實施例中，奧瑞他汀為單甲基奧瑞他汀E (MMAE)。

【0670】 在本文所提供之方法(包括章節5.2中所提供的方法)的各種實施例中，作為本文向該等方法提供之任一種ADC之一部分的細胞毒性劑包含選自由以下組成之群的任何藥劑、由選自由以下組成之群的任何藥劑組成或為選自由以下組成之群的任何藥劑：蒽環黴素(anthracycline)(例如小紅莓(doxorubicin)及道諾黴素(daunorubicin)(先前為柔紅黴素(daunomycin)))；紫杉烷(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(紫杉醇(Taxol))及多烯紫杉醇(docetaxel)(紫杉德(Taxotere))；抗代謝物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶及達卡巴啡(decarbazine))；或烷基化劑(例如二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀

(lomustine)(CCNU)、環硫磷醯胺(cyclothosphamide)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C (mitomycin C)、順二氯二胺鉑(II)(DDP)及順鉑(cisplatin))；抗生素(例如放線菌素D (actinomycin D)、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素(mithramycin)及安麴黴素(anthramycin)(AMC))；奧瑞他汀(auristatin)分子(例如奧瑞他汀PHE、苔蘚蟲素1 (bryostatin 1)、索拉塔汀10 (solastatin 10)、奧瑞他汀E、奧瑞他汀F、單甲基奧瑞他汀E (MMAE)及單甲基阿瑞他汀F (MMAF))；激素(例如糖皮質激素、孕激素、雄激素及雌激素)；核苷類似物(例如吉西他濱(Gemcitabine))；DNA修復酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)及拓朴替康(topotecan))；激酶抑制劑(例如化合物ST1571，亦稱為格列衛(Gleevec)或甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate))；美登素(maytansine)；太平洋紫杉醇；細胞鬆弛素B (cytochalasin B)；短桿菌素D (gramicidin D)；溴化乙錠(ethidium bromide)；吐根素(emetine)；絲裂黴素；依託泊苷(etoposide)；替尼泊苷(tenoposide)；長春新鹼(vincristine)；長春鹼(vinblastine)；秋水仙鹼(colchicine)；小紅莓；道諾黴素(daunorubicin)；二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)；米托蒽醌(mitoxantrone)；1-去氫睾酮；糖皮質激素；普魯卡因(procaine)；四卡因(tetracaine)；利多卡因(lidocaine)；普萘洛爾(propranolol)；嘌呤黴素(puromycin)；法呢基轉移酶抑制劑(例如R115777、BMS-214662，及例如美國專利第6,458,935號所揭示的彼等抑制劑)；拓樸異構酶抑制劑(例如喜樹鹼(camptothecin)、伊立替康(irinotecan)、SN-38、拓朴替康(topotecan)、9-胺基喜樹鹼、GG-211 (GI 147211)、DX-8951f、IST-622、盧比替康(rubitecan)、派拉

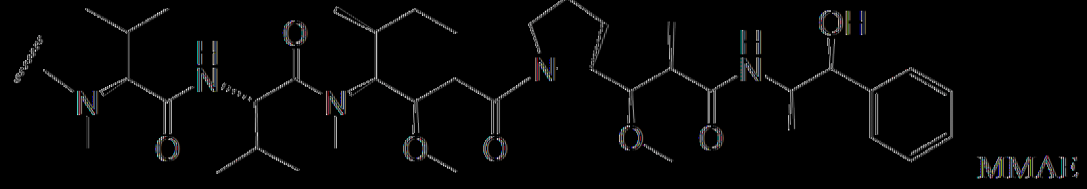
瑞丁(pyrazoloacridine)、XR-5000、散特平(saintopin)、UCE6、UCE1022、TAN-1518A、TAN 1518B、KT6006、KT6528、ED-110、NB-506、ED-110、NB-506、花椒寧鹼(fagaronine)、柯楠因(coralyne)、β-拉帕酮(beta-lapachone)及蝴蝶黴素(rebeccamycin))；DNA小溝結合劑(例如Hoescht染料33342及Hoechst染料33258)；腺苷去胺酶抑制劑(例如磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)及2-氯去氧腺苷)；以及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、籠形物、前藥、類似物及同源物。在本文所提供之各種方法(包括章節5.2中所提供的方法)的一些實施例中，作為本文向該等方法提供之任一種ADC之一部分的細胞毒性劑包含選自由以下組成之群的任何藥劑、由選自由以下組成之群的任何藥劑組成或選自由以下組成之群的任何藥劑：奧瑞他汀(例如奧瑞他汀E、奧瑞他汀F、MMAE及MMAF)、金黴素(auromycins)、類美登素(maytansinoids)、蓖麻毒素(ricin)、蓖麻毒素A鏈、康普瑞汀(combrestatin)、倍癌黴素(duocarmycins)、海兔毒素(dolastatins)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、紫杉醇、順鉑、cc1065、溴化乙錠(ethidium bromide)、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、放線菌素(actinomycin)、白喉毒素(diphtheria toxin)、綠膿桿菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、α-帚麴菌素(alpha-sarcin)、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(retstrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)、麻瘋樹逆境蛋白(curicin)、巴豆毒素(crotin)、卡奇黴素(calicheamicin)、肥皂草抑制

劑(Sapaonaria officinalis inhibitor)、糖皮質激素、其他化學治療劑，以及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、衍形物、前藥、類似物及同源物，以及放射性同位素，諸如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}或^{213}、P^{32}，及Lu放射性同位素，包括Lu^{177}。

[0671] 在一典實施例中，ADC包含與海兔毒素或海兔毒素肽類似物及衍生物奧瑞他汀結合之抗體或其抗原結合片段(美國專利第5,635,483號；第5,780,588號)。海兔毒素及奧瑞他汀已表明可干擾微管動力學、GTP水解及細胞核分裂與細胞分裂(Woyke等人(2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584)且具有抗癌活性(US 5,663,149)及抗真菌活性(Pettit等人(1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)。海兔毒素或奧瑞他汀藥物單元可經由肽藥物單元之N (胺基)端或C (羧基)端連接至抗體(WO 02/088172)。

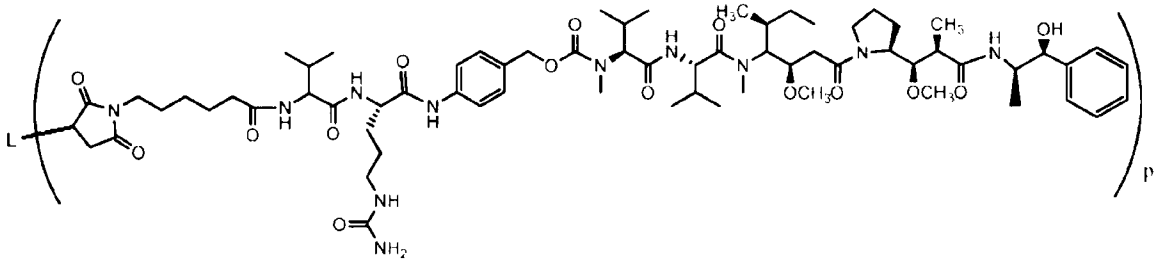
[0672] 例示性奧瑞他汀實施例包括N端連接的單甲基奧瑞他汀藥物單元DE及DF，該等藥物單元揭示於Senter等人，「Proceedings of the American Association for Cancer Research」，第45卷，摘要編號623 (2004年3月28日提出)中，且描述於美國專利公開案第2005/0238649號中，其揭示內容明確地以全文引用之方式併入本文中。

[0673] 在一典實施例中，奧瑞他汀為MMAE (其中波浪線指示與抗體藥物結合物之連接子的共價連接)。



[0674] 在一典實施例中，包含MMAE及連接子組分(本文中進一步描述)的一個例示性實施例具有以下結構(其中L表示抗體(例如抗連接素

-4抗體或其抗原結合片段)且p在1至12範圍內)：



【0675】在前一段落所述之式的一些實施例中，p的範圍為1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。 在前一段落所述之式的一些實施例中，p的範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在前一段落中所述之式的一些實施例中，p的範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約1。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約2。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約3。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約4。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約3.8。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約5。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約6。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約7。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約8。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約9。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約10。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約11。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約12。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約13。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約14。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約15。在

前一段落所述之式的一些實施例中，p為約16。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約17。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約18。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約19。在前一段落所述之式的一些實施例中，p為約20。

【0676】 典型地，基於肽之藥物單元可藉由在兩個或更多個胺基酸及/或肽片段之間形成肽鍵來製備。此類肽鍵可例如根據肽化學領域中熟知的液相合成方法(參見E. Schröder及K. Lübke,「The Peptides」, 第1卷, 第76-136頁, 1965, Academic Press)製備。奧瑞他汀/海兔毒素藥物單元可根據以下文獻之方法製備：US 5635483; US 5780588; Pettit等人(1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit等人(1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R. 等人, Synthesis, 1996, 719-725; Pettit等人(1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863; 及Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784。

5.3.3連接子

【0677】 典型地，抗體藥物結合物包含介於藥物單元(例如MMAE)與抗體單元(例如抗191P4D12抗體或其抗原結合片段)之間的連接單元。在一些實施例中，連接子在細胞內條件下可裂解，使得連接子在細胞內環境中裂解而使藥物單元自抗體釋放。在又其他實施例中，連接單元不可裂解且藥物例如藉由抗體降解來釋放。

【0678】 在一些實施例中，連接子可藉由細胞內環境中(例如溶酶體或核內體或胞膜窖內)存在之裂解劑裂解。連接子可為例如藉由胞內肽酶或蛋白酶(包括(但不限於)溶酶體或核內體蛋白酶)裂解的肽基連接子。在一些實施例中，肽基連接子具有至少兩個胺基酸長度或至少三個胺基酸長

度。裂解劑可包括組織蛋白酶B及組織蛋白酶D以及纖維蛋白溶酶，已知其均使二肽藥物衍生物水解，從而使活性藥物在靶細胞內釋放(參見例如Dubowchik及Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123)。最典型的肽基連接子為可由存在於191P4D12表現細胞中之酶裂解的肽基連接子。舉例而言，可使用可藉由硫醇依賴性蛋白酶組織蛋白酶-B裂解的肽基連接子(例如Phe-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly連接子(SEQ ID NO:15))，該組織蛋白酶B在癌組織中高度表現。此類連接子之其他實例描述於例如美國專利第6,214,345號中，其以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的。在一個特定實施例中，可藉由細胞內蛋白酶裂解之肽基連接子為Val-Cit連接子或Phe-Lys連接子(參見例如美國專利6,214,345，其描述用Val-Cit連接子合成小紅莓)。使用胞內蛋白水解釋放治療劑的一個優點為該藥劑當結合時典型地出現毒性降低且結合物之血清穩定性典型地較高。

【0679】 在其他實施例中，可裂解連接子具有pH敏感性，即在某些pH值下對水解敏感。典型地，pH敏感性連接子在酸性條件下為可水解的。舉例而言，可使用在溶酶體中可水解之酸不穩定連接子(例如腙、半卡巴腙(semicarbazone)、硫半卡巴肼(thiosemicarbazone)、順式烏頭酸醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮或其類似物)。(參見例如美國專利第5,122,368號；第5,824,805號；第5,622,929號；Dubowchik及Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123；Neville等 人, 1989, *Biol.Chem.* 264:14653-14661)。此類連接子在中性pH條件(諸如血液中之彼等條件)下相對穩定，但在低於pH 5.5或5.0 (溶酶體之近似pH)時不穩定。在某些實施例中，可水解連接子係硫醚連接子(諸如經由醯腙鍵連接至治療劑之硫醚)(參見例如美國專利第5,622,929號)。

【0680】 在又其他實施例中，連接子在還原條件下可裂解(例如二硫鍵連接子)。在此項技術中已知多種二硫鍵連接子，包括例如可使用SATA (N-丁二醯亞胺基-S-乙醯基硫基乙酸酯)、SPDP (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯)、SPDB (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯)及SMPT (N-丁二醯亞胺基-氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫基)甲苯)形成的彼等物。(參見例如Thorpe等人, 1987, *Cancer Res.* 47:5924-5931; Wawrzynczak等人, In *Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer* (C. W. Vogel編, Oxford U. Press, 1987。亦參見美國專利第4,880,935號)。

【0681】 在又其他特定實施例中，連接子為丙二酸酯連接子(Johnson等人, 1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93)、順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基連接子(Lau等人, 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau等人, 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12)。.

【0682】 在又其他實施例中，連接單元不可裂解且藥物藉由抗體降解來釋放。(參見美國公開案第2005/0238649號，其以全文引用的方式併入本文中且用於所有目的)。

【0683】 典型地，連接子對細胞外環境基本上不敏感。如本文所用，在連接子之上下文中，「對細胞外環境基本上不敏感」意謂當抗體藥物結合物存在於細胞外環境(例如血漿)中時，抗體藥物結合物樣品中裂解的連接子不超過約20%，典型地不超過約15%，更典型地不超過約10%且甚至更典型地不超過約5%，不超過約3%或不超過約1%。連接子對細胞外環境是否基本上不敏感可如下確定：例如使抗體-藥物結合物化合物與血漿一起培育預定時段(例如2、4、8、16或24小時)，且接著定量血漿中

存在之游離藥物的量。

【0684】 在其他互不排斥之實施例中，連接子促進細胞內化。在某些實施例中，當與治療劑結合時(亦即，在如本文所述之抗體-藥物結合物化合物之連接子-治療劑部分的環境中)，連接子促進細胞內化。在又其他實施例中，當與奧瑞他汀化合物及抗191P4D12抗體或其抗原結合片段兩者結合時，連接子促進細胞內化。

【0685】 可與本發明組合物及方法一起使用之各種例示性連接子描述於WO 2004-010957、美國公開案第2006/0074008號、美國公開案第20050238649號及美國公開案第2006/0024317號中(其各自以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的)。

【0686】 「連接單元」(LU)為可用於將藥物單元與抗體單元連接以形成抗體藥物結合物之雙官能化合物。在一些實施例中，連接單元具有下式：

$$-A_a-W_w-Y_y-$$

其中：-A-為延伸單元，

a為0或1，

各-W-獨立地為胺基酸單元，

w為0至12範圍內之整數，

-Y-為自我分解型間隔單元，且

y為0、1或2。

【0687】 在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0、1或2。在一些實施例中，a為0或1，w為0或1，且y為0或1。在一些實施例中，當w為1至12時，y為1或2。在一些實施例中，w為2至12且y為1或2。在一些

實施例中，a為1且w及y為0。

5.3.3.1延伸單元

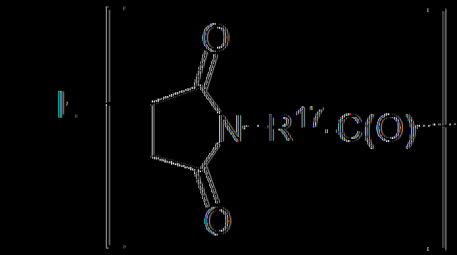
【0688】 延伸單元(A)(當存在時)能夠將抗體單元與胺基酸單元(-W-)(若存在)、與間隔單元(-Y-)(若存在)或與藥物單元(-D)連接。可天然地或經由化學操控而存在於抗191P4D12抗體或其抗原結合片段(例如Ha22-2(2,4)6.1)上之適用官能基包括(但不限於)硫氫基、胺基、羥基、碳水化合物之變旋異構羥基，及羧基。適合的官能基為硫氫基及胺基。在一個實例中，硫氫基可藉由還原抗191P4D12抗體或其抗原結合片段之分子內二硫鍵來產生。在另一實施例中，可藉由抗191P4D12抗體或抗原結合片段之離胺酸部分之胺基與2-亞胺基硫雜環戊烷(妥特氏試劑(Traut's reagent))或其他硫氫基產生試劑反應來產生硫氫基。在某些實施例中，抗191P4D12抗體或其抗原結合片段為重組抗體且經工程改造以攜帶一或多個離胺酸。在某些其他實施例中，重組抗191P4D12抗體經工程改造成攜帶額外的硫氫基，例如額外的半胱胺酸。

【0689】 在一個實施例中，延伸單元與抗體單元之硫原子形成鍵。硫原子可來源於抗體之硫氫基。此實施例之代表性延伸單元描繪於下式IIIa及IIIb之方括號內，其中L-、-W-、-Y-、-D、w及y如上文所定義，且R^{17}係選自-C_1-C_{10}伸烷基-、-C_1-C_{10}伸烯基-、-C_1-C_{10}伸炔基-、碳環-、-O-(C_1-C_8伸烷基)-、O-(C_1-C_8伸烯基)-、-O-(C_1-C_8伸炔基)-、-伸芳基-、-C_1-C_{10}伸烷基-伸芳基-、-C_2-C_{10}伸烯基-伸芳基、-C_2-C_{10}伸炔基-伸芳基、-伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-、-伸芳基-C_2-C_{10}伸烯基-、-伸芳基-C_2-C_{10}伸炔基-、-C_1-C_{10}伸烷基-(碳環)-、-C_2-C_{10}伸烯基-(碳環)-、-C_2-C_{10}伸炔基-(碳環)-、-(碳環)-C_1-C_{10}伸烷基-、-(碳環)-C_2-C_{10}伸烯基-、-(碳環)-C_2-C_{10}伸

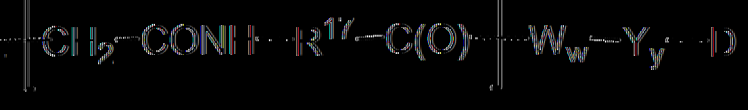
炔基、雜環、C_1-C_{10}伸烷基(雜環)、C_2-C_{10}伸烯基(雜環)、C_2-C_{10}伸炔基(雜環)、(雜環)C_1-C_{10}伸烷基、(雜環)C_2-C_{10}伸烯基、(雜環)C_1-C_{10}伸炔基、$(CH_2CH_2O)_r$或$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2，其r為1至10範圍內之整數，其中該烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、芳基、碳環、碳環基、雜環及伸芳基(無論單獨抑或作為另一基團之一部分)視情況經取代。在一典實施例中，該烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、芳基、碳環、碳環基、雜環及伸芳基(無論單獨抑或作為另一基團之一部分)未經取代。

[0690] 在一典實施例中，R^{17}係選自C_1-C_{10}伸烷基、碳環、O-(C_1-C_8伸烷基)、伸芳基、C_1-C_{10}伸烷基伸芳基、伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基、C_1-C_{10}伸烷基(碳環)、(碳環)C_1-C_{10}伸烷基、C_3-C_8雜環、C_1-C_{10}伸烷基(雜環)、(雜環)C_1-C_{10}伸烷基、$(CH_2CH_2O)_r$及$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2；其r為1至10範圍內之整數，其中該等伸烷基未經取代，且其餘基團視情況經取代。

[0691] 根據所有例示性實施例應理解，即使在未明確表示之情況下，可將1至20個藥物單元與抗體單元連接(p = 1-20)。

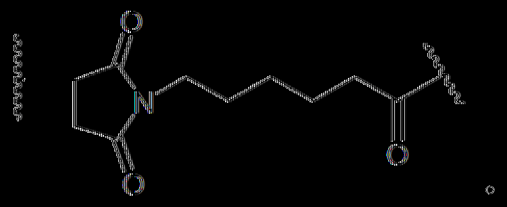


IIIa

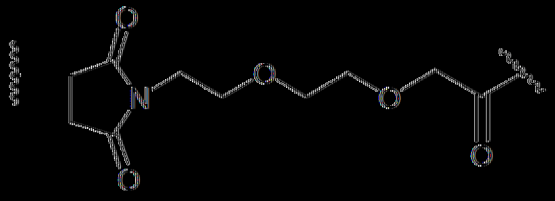


IIIb

[0692] 說明性延伸單元為式IIIa之延伸單元，其中R^{17}為$(CH_2)_5$：

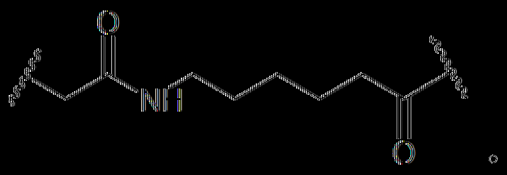


[0693] 另一說明性延伸單元為式IIIa之延伸單元，其中R^{17}為$-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$；且r為2：



[0694] 說明性延伸單元為式IIIa之延伸單元，其中R^{17}為伸芳基或伸芳基-C_1-C_{10}伸烷基-。在一典實施例中，芳基為未經取代之苯基。

[0695] 又另一說明性延伸單元為式IIIb之延伸單元，其中R^{17}為$-(CH_2)_5-$：



[0696] 在某典實施例中，延伸單元經由抗體單元之硫原子與該延伸單元之硫原子之間的二硫鍵與抗體單元連接。此實施例之代表性延伸單元描繪於式IV之方括號內，其中R^{17}、L、W、Y、D、w及y如上文所定義。



IV

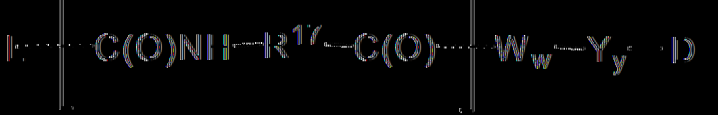
[0697] 應注意，在通篇本申請案中，除非上下文另外指示，否則下式中之S部分係指抗體單元之硫原子。



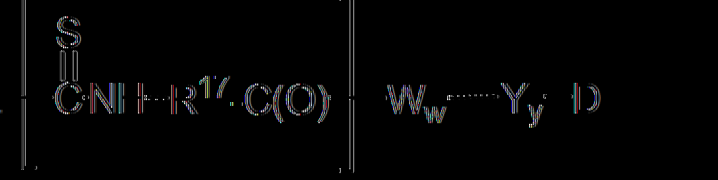
[0698] 在本文中之硫連接的ADC之某典結構描述中，抗體表示為

「L」。其亦可表示為「Ab-S」。包括「S」僅僅指示硫連接特徵，且不指示特定硫原子攜帶多個連接子-藥物部分。使用「Ab-S」描述的結構左側括弧亦可置放在硫原子左側介於Ab與S之間，其為本文通篇描述之本發明ADC之等效描述。

[0699] 在又其他實施例中，延伸子含有可與抗體單元之一級或二級胺基形成鍵的反應位點。此等反應性位點之實例包括(但不限於)活化酯，諸如丁二醯亞胺酯、四硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、醯氯、磺醯氯、異氰酸酯及異硫氰酸酯。此實施例之代表性延伸單元描繪於式Va及Vb之方括號內，其中R^{17}、L、W、Y、D、w及y如上文所定義：



Va



Vb

[0700] 在一典實施例中，延伸子含有與可存在於抗體單元上之經修飾之碳水化合物(-CHO)基團具有反應性的反應性位點。舉例而言，碳水化合物可使用諸如過碘酸鈉之試劑適度氧化，且經氧化之碳水化合物所得的(-CHO)單元可與含有官能基(諸如醯肼、肟、一級或二級胺、肼、硫半卡巴腙、肼羧酸酯及芳基醯肼)之延伸子縮合，諸如Kaneko等人，1991, *Bioconjugate Chem.* 2:133-41所述之複等物。此實施例之代表性延伸單元描繪於式VIa、VIb及VIc之方括號內，其中R^{17}、L、W、Y、D、w及y如上文所定義。



VIa



VIb

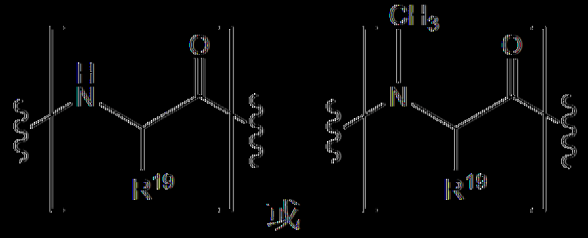


VIc

5.3.3.2胺基酸單元

[0701] 胺基酸單元(-W-)當存在時，將延伸單元與間隔單元連接(若間隔單元存在)，將延伸單元與藥物單元連接(若間隔單元不存在)，且將抗體單元與藥物單元連接(若延伸單元及間隔單元不存在)。

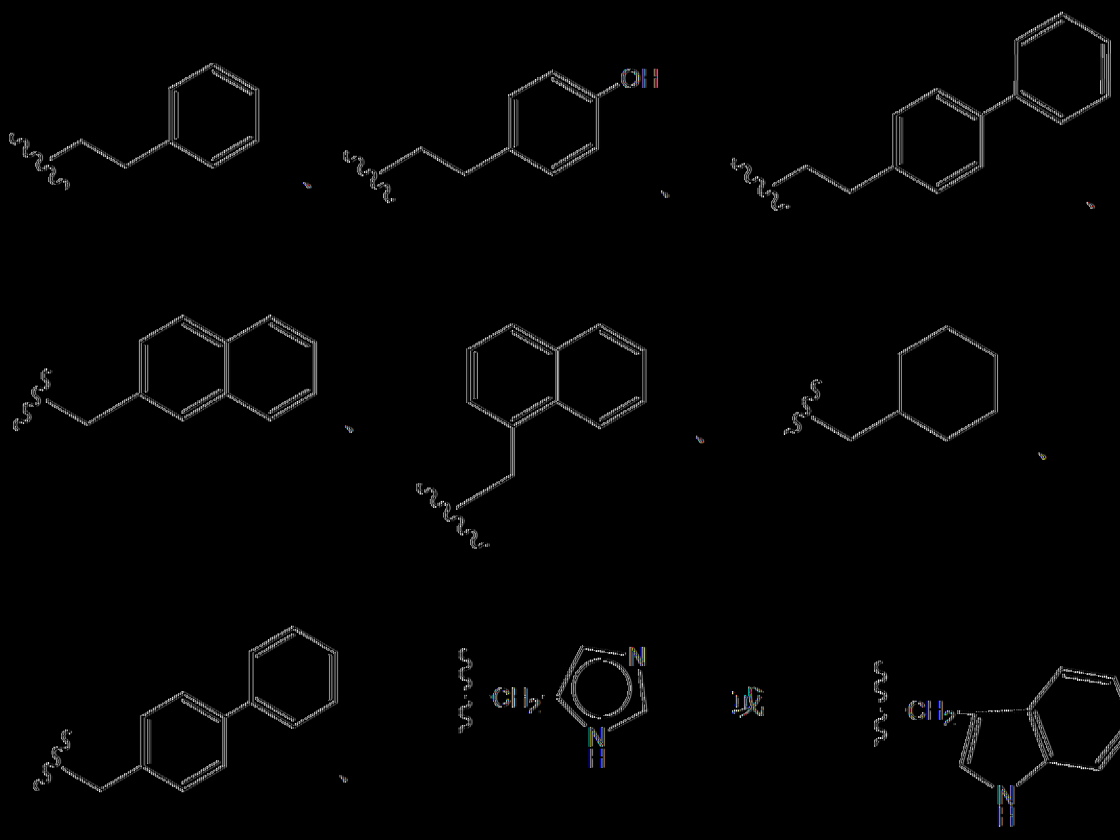
[0702] W_w可為例如單肽、二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽單元。各-W-單元獨立地具有下文在方括號中表示之式，且w為0至12範圍內之整數：



或

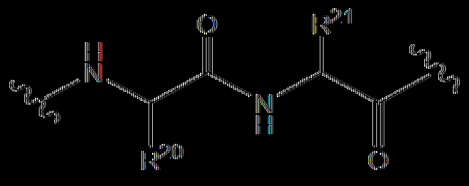
其中R^{19}為氫、甲基、異丙基、異丁基、二級丁基、苯甲基、對羥基苯甲基、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CONH_2$、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2CONH_2$、$-CH_2CH_2COOH$、$-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$、$-(CH_2)_3NH_2$、$-(CH_2)_3NHCOCH_3$、$-(CH_2)_3NHCHO$、$-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$、$-(CH_2)_4NH_2$、$-(CH_2)_4NHCOCH_3$、$-(CH_2)_4NHCHO$、$-(CH_2)_3NHCONH_2$、$-(CH_2)_4NHCONH_2$、$-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、2-吡啶基甲基-、3-吡啶

其中苯、4-吡啶基甲基、苯基、環己基、



[0703] 在一典實施例中，胺基酸單元可藉由一或多種酶(包括癌症或腫瘤相關蛋白酶)進行酶促裂解，以釋放藥物單元(-D)，在一個實施例中，該藥物單元在釋放後在活體內發生質子化，得到藥物(D)。

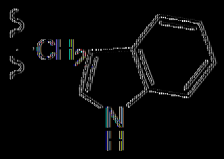
[0704] 在某典實施例中，胺基酸單元包含天然胺基酸。在其他實施例中，胺基酸單元包含非天然胺基酸。說明性Ww單元由下式VII至IX表示：

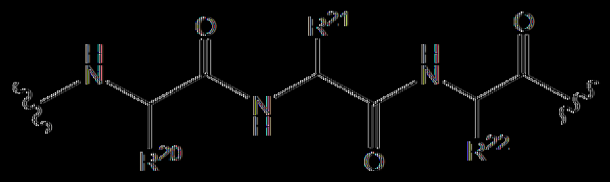


VII

其中R^{20}及R^{21}如下：

R^{20}	R^{21}
苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$;
甲基	$(CH_2)_4NH_2$;

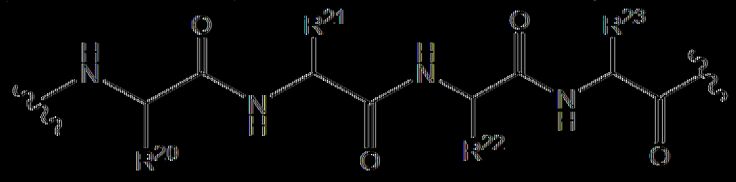
R^{20}	R^{21}
異丙基	$(CH_2)_4NH_2$；
異丙基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
苯甲基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
異丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
二級丁基	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
	$(CH_2)_3NHCONH_2$；
苯甲基	甲基；
苯甲基	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$；



VIII

其中R^{20}、R^{21}及R^{22}如下：

R^{20}	R^{21}	R^{22}
苯甲基	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；
異丙基	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；及
H	苯甲基	$(CH_2)_4NH_2$；



IX

其中R^{20}、R^{21}、R^{22}及R^{23}如下：

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	苯甲基	異丁基	H；及
甲基	異丁基	甲基	異丁基

〔0705〕 例示性胺基酸單元包括(但不限於)下式VII之單元，其中：R^{20}為苯甲基且R^{21}為$-(CH_2)_4NH_2$；R^{20}為異丙基且R^{21}為$-(CH_2)_4NH_2$；或R^{20}為異丙基且R^{21}為$-(CH_2)_3NHCONH_2$。

〔0706〕 另一例示性胺基酸單元為式VIII之單元，其中R^{20}為苯甲

基，R^{21}為苯甲基，且R^{22}為-$(CH_2)_4NH_2$。

【0707】 適用的-W_w-單元在其選擇性方面可經設計且最佳化以便藉由特定酶(例如腫瘤相關蛋白酶)達成酶促裂解。在一個實施例中，-W_w-單元為其裂解藉由組織蛋白酶B、C及D或纖維蛋白溶酶蛋白酶催化之單元。

【0708】 在一個實施例中，-W_w-為二肽、三肽、四肽或五肽。當R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}不為氫時，R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}所連接之碳原子為對掌性的。

【0709】 R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}或R^{23}所連接之各碳原子獨立地呈(S)或(R)組態。

【0710】 在一個特定實施例中，胺基酸單元為纈胺酸-瓜胺酸(vc或Val-Cit)。在另一個特定實施例中，胺基酸單元為苯丙胺酸-離胺酸(亦即，fk)。在又另一個特定實施例中，胺基酸單元為N-甲基纈胺酸-瓜胺酸。在又另一個特定實施例中，胺基酸單元為5-胺基戊酸、高苯丙胺酸離胺酸、四異喹啉羧酸酯離胺酸、環己基丙胺酸離胺酸、異哌啶甲酸離胺酸、β-丙胺酸離胺酸、甘胺酸絲胺酸纈胺酸麩醯胺酸及異哌啶甲酸。

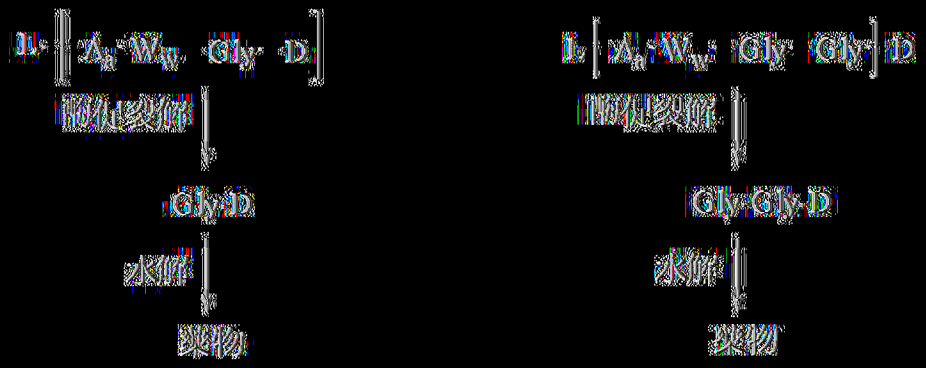
5.3.3.3間隔單元

【0711】 當胺基酸單元存在時，間隔單元(-Y-) (當存在時)將胺基酸單元與藥物單元連接。或者，當胺基酸單元不存在時，間隔單元將延伸單元與藥物單元連接。當胺基酸單元與延伸子單元均不存在時，間隔單元亦將藥物單元與抗體單元連接。

【0712】 間隔單元具有兩種通用類型：非自我分解型或自我分解型。非自分解型間隔單元為胺基酸單元自抗體藥物結合物裂解(尤其是酶促裂解)之後，部分或全部間隔單元保持與藥物單元結合的間隔單元。非

自分解裂間隔單元之實例包括(但不限於)(甘胺酸-甘胺酸)間隔單元及甘胺酸間隔單元(兩者均描述於流程1中)(見下文)。當含有甘胺酸-甘胺酸間隔單元或甘胺酸間隔單元之結合物經由酶(例如腫瘤細胞相關蛋白酶、癌細胞相關蛋白酶或淋巴球相關蛋白酶)進行酶促裂解時，甘胺酸-甘胺酸-藥物單元或甘胺酸-藥物單元自L-Aa-Ww-裂解。在一個實施例中，靶細胞內發生獨立的水解反應，從而使甘胺酸-藥物單元鍵斷裂且釋出藥物。

流程1



[0713] 在一典實施例中，非自我分解裂間隔單元(-Y-)為-Gly-。在一典實施例中，非自分解裂間隔單元(-Y-)為-Gly-Gly-。

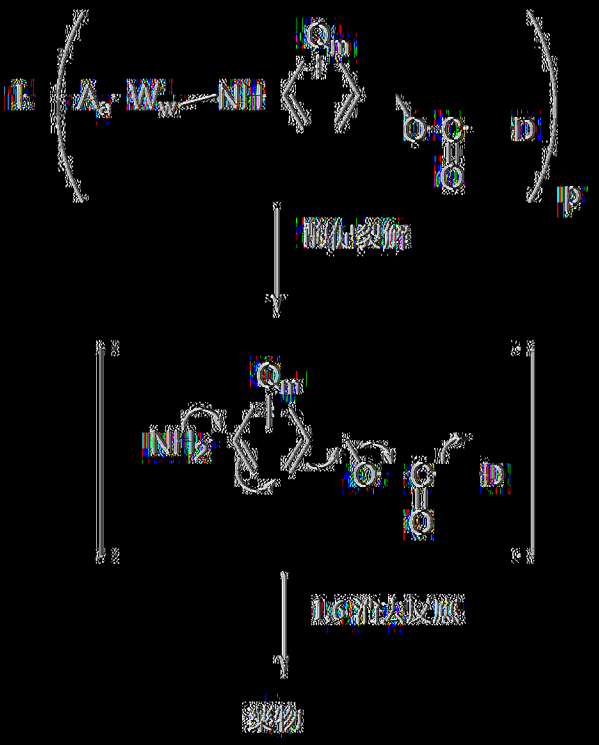
[0714] 在一個實施例中，間隔單元不存在(-Yy-，其中y=0)。

[0715] 或者，含有自分解裂間隔單元之抗體藥物結合物可釋放D。如本文所用，術語「自分解裂間隔子」係指能夠將兩個間隔開之化學部分共價連接在一起成為穩定的三聯分子的雙官能化學部分。若其與第一部分之鍵裂解，則其將自發地與第二化學部分分離。

[0716] 在一典實施例中，-Yy-為對胺基苯甲醇(PAB)單元(參見流程2及3)，其伸苯基部分經Q_m取代，其中Q為-C_1-C_8烷基、-C_1-C_8烯基、-C_1-C_8炔基、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_1-C_8烯基)、-O-(C_1-C_8炔基)、鹵素、-硝基或-氰基；且m為0至4範圍內之整數。烷基、烯基及炔基，無論是單獨抑或作為另一基團之一部分，均可視情況經取代。

[0717] 在一些實施例中，Y為PAB基團，其經由PAB基團之胺基氮原子與W_w連接，且經由碳酸酯基、胺基甲酸酯基或醚基直接與D連接。不受任何特定理論或機制束縛，流程2描繪經由胺基甲酸酯或碳酸酯基團直接與D連接之PAB基團的可能藥物釋放機制，如Toki等人, 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872所述。

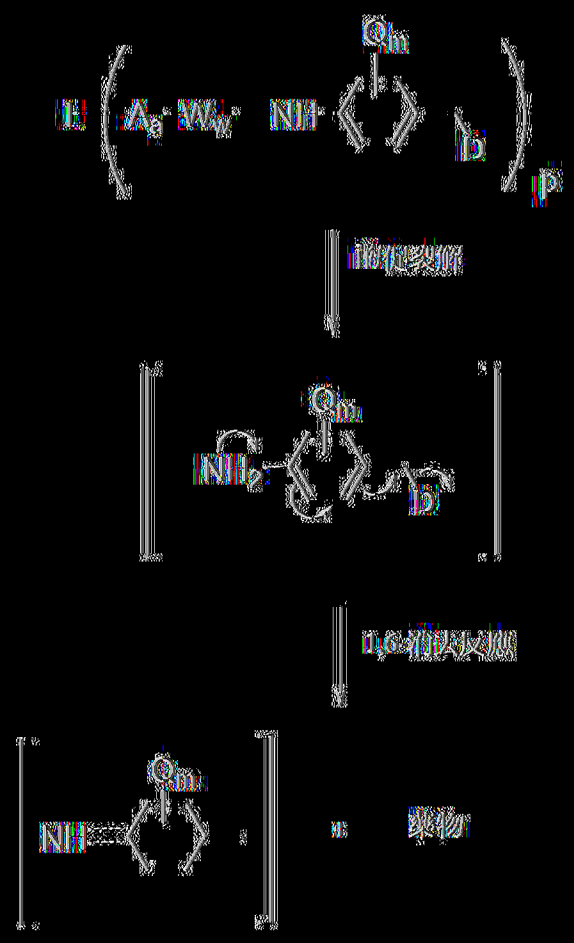
流程2



[0718] 在流程2中，Q為C_1-C_8烷基、C_1-C_8烯基、C_1-C_8炔基、-O-(C_1-C_8烷基)、-O-(C_1-C_8烯基)、-O-(C_1-C_8炔基)、鹵素、硝基或氰基；m為0至4範圍內之整數；且p在1至約20之範圍內。烷基、烯基及炔基，無論是單獨抑或作為另一基團之一部分，均可視情況經取代。

[0719] 不受任何特定理論或機制束縛，流程3描繪經由醚或胺鍵聯直接與D連接之PAB基團的可能藥物釋放機制，其中D包括氧或氮基團為藥物單元之一部分。

流程3



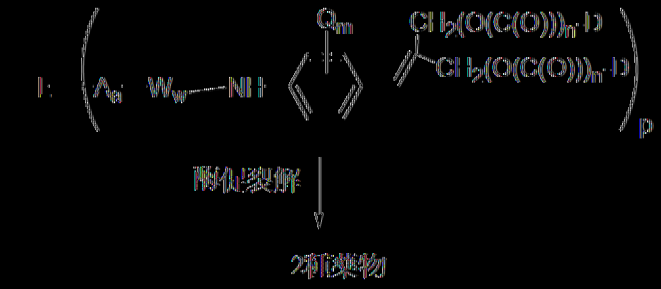
[0720] 在流程3中，Q為 C_1-C_8烷基、 C_1-C_8烯基、 C_1-C_8炔基、 O-(C_1-C_8烷基)、 O-(C_1-C_8烯基)、 O-(C_1-C_8炔基)、 鹵素、 硝基或氰基；m為0至4範圍內之整數；Hp在1至約20之範圍內。烷基、烯基及炔基，無論是單獨抑或作為另一基團之一部分，均可視情況經取代。

[0721] 自分解型間隔子之其他實例包括(但不限於)電子學上類似於PAB基團之芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(Hay等人，1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)及鄰胺基苯甲基乙醛或對胺基苯甲基乙醛。可使用在醯胺鍵水解時環化環化之間隔子，諸如經取代及未經取代之4-胺基丁酸醯胺(Rodrigues等人，1995, *Chemistry Biology* 2:223)、經適當取代之雙環[2.2.1]及雙環[2.2.2]環系統(Storm等人，1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)及2-胺基苯基丙酸醯胺(Amsberry等人，1990, *J. Org. Chem.* 55:5867)。在甘胺酸之α位碳處經取代的含胺藥

物之消除(Kingsbury等人，1984, *J. Med. Chem.* 27:1447)亦為自分解型間隔子之實例。

[0722] 在一個實施例中，間隔單元為如流程4中所描繪之分支鏈雙(羥甲基)苯乙烯(BHMS)單元，其可用於合併及釋放多種藥物。

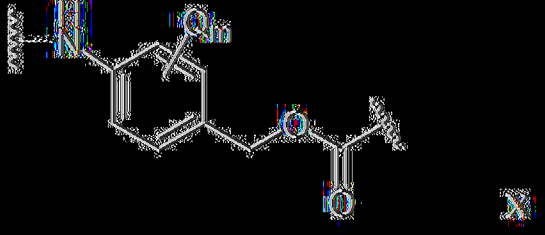
流程4



[0723] 在流程4中，Q為 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烯基、C_1-C_8炔基、O-(C_1-C_8烷基)、O-(C_1-C_8烯基)、O-(C_1-C_8炔基)、鹵素、硝基或氰基；m為0至4範圍內之整數；n為0或1；且p範圍為1至約20之範圍。烷基、烯基及炔基，無論是單獨抑或作為另一基團之一部分，均可視情況經取代。

[0724] 在一些實施例中，D單元為相同的。在又另一個實施例中，D部分為不同的。

[0725] 在一個態樣中，間隔單元(-Y_y-)由式X-XII表示：

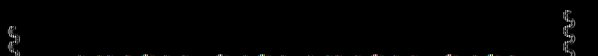


其中Q為 C_1-C_8烷基、C_1-C_8烯基、C_1-C_8炔基、O-(C_1-C_8烷基)、O-(C_1-C_8烯基)、O-(C_1-C_8炔基)、鹵素、硝基或氰基；且m為0至4範圍內之整數。烷基、烯基及炔基，無論是單獨抑或作為另一基團之一部分，均可視情況經取代。



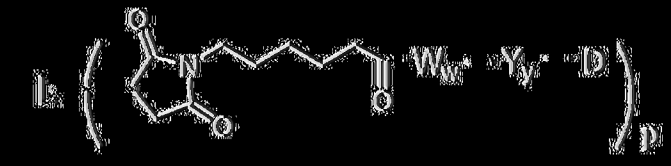
XI

及

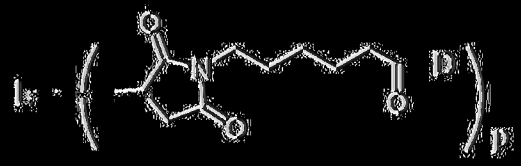


XII。

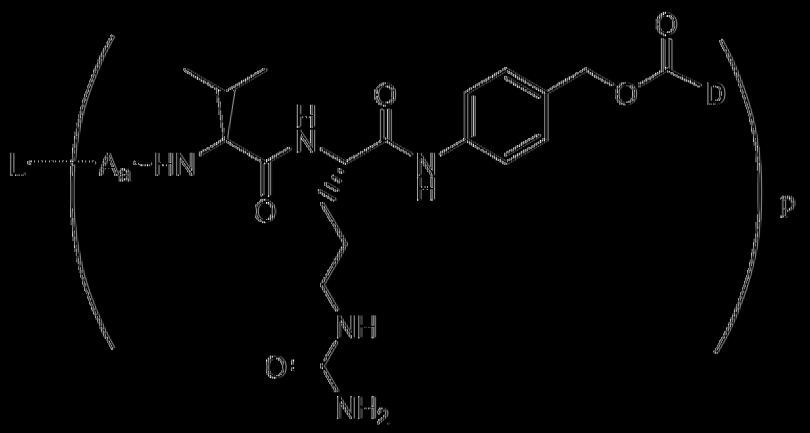
[0726] 包含抗體-藥物結合物化合物之式I及II的實施例可包括：

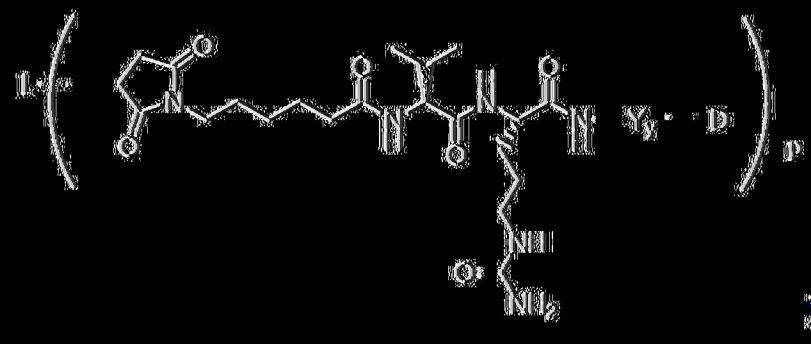


其中w及y各自獨立為0、1或2；以及

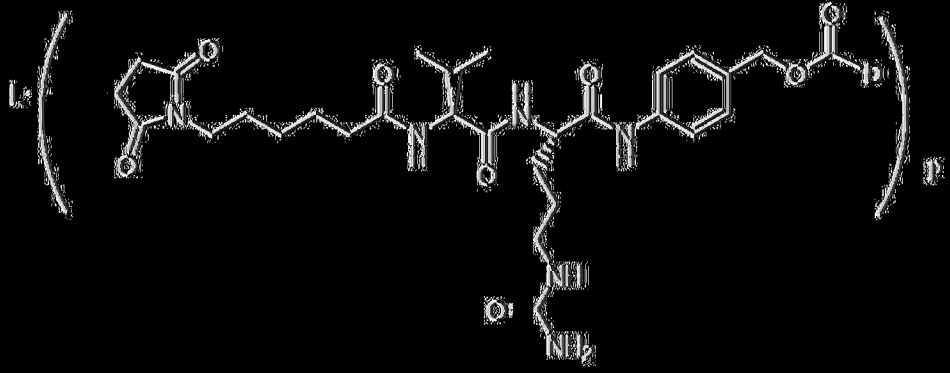


其中w及y各自為0，





及



5.3.3.4藥物負載

〔0727〕藥物負載由p表示，其為分子中每個抗體之藥物單元平均數目。藥物負載可在每個抗體1至20個藥物(D)範圍內。本文所提供之ADC包括與多個(例如1至20個)藥物單元結合的抗體或抗原結合片段之集合。在經由結合反應製備ADC時，每個抗體的藥物單元平均數目可藉由諸如質譜法及ELISA分析之習知方式表徵。亦可依據p來測定ADC之定量分佈。在一些情況下，將p為特定值的均質ADC自具有其他藥物負載之ADC分離、純化及表徵可藉由諸如電泳之方式來達成。

〔0728〕在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至20。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至18。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至15。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至12。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至10。在某些實施例中，本文所提供

之ADC的藥物負載範圍為1至9。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至8。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至7。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至6。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至5。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至4。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至3。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至12。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至10。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至9。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至8。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至7。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至6。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至5。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至4。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至12。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至10。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至9。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至8。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至7。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至6。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至5。在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至4.

【0729】在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為1至約8；約2至約6；約3至約5；約3至約4；約3.1至約3.9；約3.2至約3.8；約3.2至約3.7；約3.2至約3.6；約3.3至約3.8；或約3.3至約3.7。

【0730】在某些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12或更多。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8或約3.9。

【0731】在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14或2至13。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載範圍為3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14或3至13。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約1。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約2。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約3。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約4。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約3.8。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約5。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約6。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約7。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約8。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約9。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約10。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約11。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約12。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約13。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約14。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約15。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約16。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約17。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約18。在一些實施例中，本文

所提供之ADC的藥物負載為約19。在一些實施例中，本文所提供之ADC的藥物負載為約20。

【0732】 在某些實施例中，在結合反應期間，使少於理論最大值之藥物單元與抗體結合。抗體可含有例如與藥物-連接子中間物或連接子試劑不反應的離胺酸殘基。一般而言，抗體不含有可與藥物單元連接之許多游離及反應性半胱胺酸硫醇基；實際上，抗體中之大部分半胱胺酸硫醇殘基以二硫橋鍵形式存在。在某些實施例中，抗體可用諸如二硫蘇糖醇(DTT)或三羰基乙基膦(TCEP)之還原劑在部分或完全還原條件下還原，產生反應性半胱胺酸硫醇基。在某些實施例中，抗體經歷變性條件，以顯露反應性親核基團，諸如離胺酸或半胱胺酸。在一些實施例中，連接單元或藥物單元經由抗體單元上之離胺酸殘基來結合。在一些實施例中，連接單元或藥物單元經由抗體單元上之半胱胺酸殘基來結合。

【0733】 在一些實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之重鏈中。在一些實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之輕鏈中。在一些實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之鉸鏈區中。在一些實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之Fc區中。在其他實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之恆定區(例如重鏈之CH1、CH2或CH3，或輕鏈之CH1)中。在又其他實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之VH構架區中。在又其他實施例中，與連接單元或藥物單元連接之胺基酸存在於抗體或其抗原結合片段之VL構架區中。

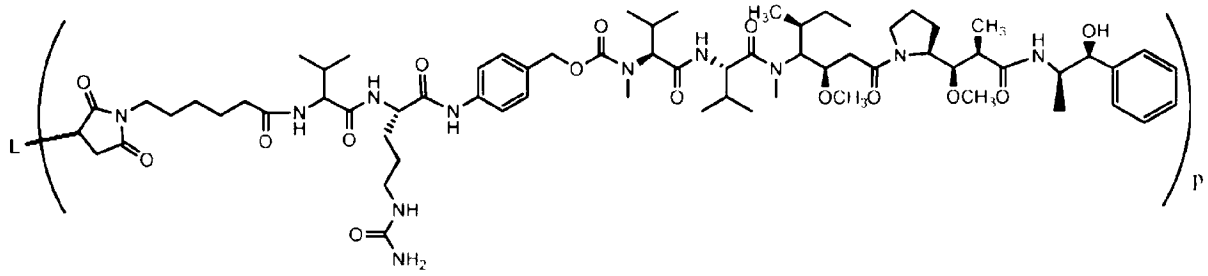
【0734】 ADC之負載(藥物/抗體比率)可以不同方式控制，例如：(i)限制藥物-連接子中間物或連接子試劑相對於抗體之莫耳濃度過量；(ii)限制結合反應時間或溫度；(iii)用於半胱胺酸硫醇修飾之部分或限制性還原條件；(iv)藉由重組技術對抗體之胺基酸序列進行工程改造，使得半胱胺酸殘基之數目及位置經修飾以控制連接子-藥物連接之數目及/或位置(諸如本文及WO2006/034488 (以全文引用的方式併入本文中)所揭示而製備之thioMab或thioFab)。

【0735】 應理解，其中超過一個親核基團與藥物-連接子中間物或連接子試劑反應，隨後與藥物單元試劑反應，所得產物接著為ADC化合物的混合物，其中存在一或多個連接至抗體單元之藥物單元的分佈。每個抗體的藥物平均數目可藉由對抗體具有特異性且對藥物具有特異性之雙重ELISA抗體分析、利用混合物計算。個別ADC分子可藉由質譜法在混合物中鑑別出來且藉由HPLC (例如疏水相互作用層析)來分離(參見例如Hamblett, K.J.等人 「Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate」, 摘要編號624, American Association for Cancer Research, 2004年年度會議, 2004年3月27-31日, AACR會議論文, 第45卷, 2004年3月；Alley, S.C.等人 「Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates」, 摘要編號627, 美國癌症研究學會(American Association for Cancer Research), 2004年年度會議, 2004年3月27-31日, AACR會議論文, 第45卷, 2004年3月)。在某些實施例中，具有單一負載值之均質ADC可藉由電泳或層析自結合混合物分離。

【0736】 用於製備、篩選及表徵抗體藥物結合物的方法已為一般技

術者所知，例如美國專利第8,637,642號中所述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

【0737】 在一些實施例中，本文所提供之方法使用的抗體藥物結合物為AGS-22M6E，其根據美國專利第8,637,642號中所述之方法製備且具有下式：



其中L為Ha22-2(2,4)6.1，且p為1至20。

【0738】 在一些實施例中，p範圍為1至20、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些實施例中，p範圍為2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在其他實施例中，p為約1。在其他實施例中，p為約2。在其他實施例中，p為約3。在其他實施例中，p為約4。在其他實施例中，p為約5。在其他實施例中，p為約6。在其他實施例中，p為約7。在其他實施例中，p為約8。在其他實施例中，p為約9。在其他實施例中，p為約10。在一些實施例中，p為約3.1。在一些實施例中，p為約3.2。在一些實施例中，p為約3.3。在一些實施例中，p為約3.4。在一些實施例中，p為約3.5。在其他實施例中，p為約3.6。在一些實施例中，p為約3.7。在一些實施例中，p為約3.8。在一些實施例中，p為約3.9。在一些實施例中，p為約4.0。在一些實施例中，p為約4.1。在一些實施例中，p為約4.2。在一些實施例中，p為約4.3。在一些實施例中，p為約4.4。在一些實施例中，p為約4.5。在其他實施例中，p為約4.6。在一些實施例中，p為約4.7。在一些實施例中，p為約

4.8。在一些實施例中，p為約4.9。在一些實施例中，p為約5.0.

【0739】 在一些實施例中，本文所提供之方法中使用的ADC為恩諾單抗維多汀(enfortumab vedotin)。恩諾單抗維多汀為一種ADC，其包含經由蛋白酶可裂解連接子與微管破壞劑(MMAE)結合的完全人類免疫球蛋白G1κ (IgG1κ)抗體(Challita-Eid PM等人, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13)。恩諾單抗維多汀如下誘導抗腫瘤活性：結合至細胞表面上之191P4D12蛋白質，引起ADC-191P4D12複合物內化，接著運輸至溶酶體隔室，在該隔室中經由蛋白水解裂解連接子而釋放MMAE。細胞內釋放MMAE隨後干擾微管蛋白聚合，引起G2/M期細胞週期阻滯及細胞凋亡性細胞死亡(Francisco JA等人, Blood. 2003年8月15日;102(4):1458-65)。

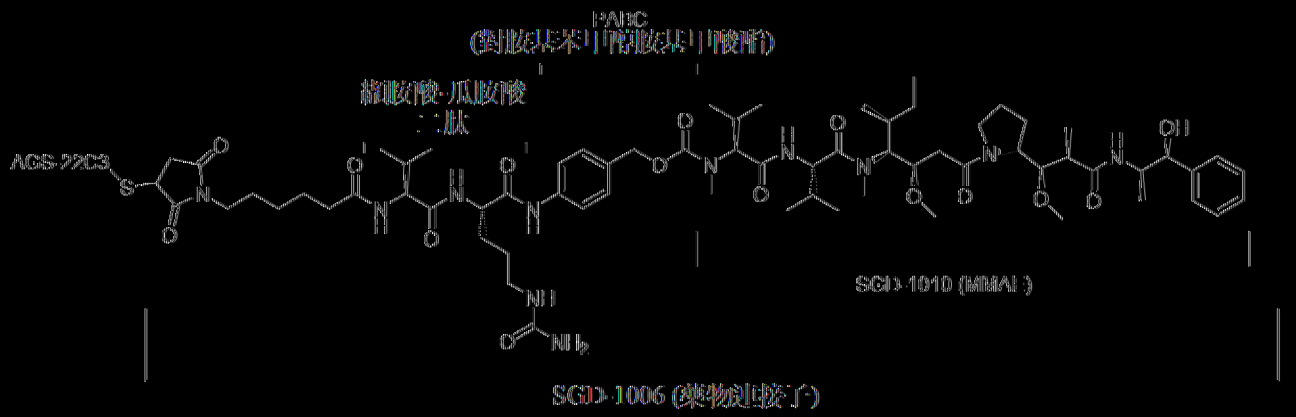
【0740】 如上文及美國專利第8,637,642號中所述，AGS-22M6E為來源於鼠類融合瘤細胞株之ADC。恩諾單抗維多汀為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株來源的AGS-22M6E ADC等效物且為用於人類療法之例示性產品。恩諾單抗維多汀具有與AGS-22M6E相同的胺基酸序列、連接子及細胞毒性藥物。恩諾單抗維多汀與AGS-22M6E之間的可比性係經由廣泛的分析及生物學表徵研究加以證實，諸如對191P4D12之結合親和力、活體外細胞毒性及活體內抗腫瘤活性。

【0741】 在一個實施例中，本文所提供之ADC為恩諾單抗維多汀，亦稱為EV、PADCEV、AGS-22M6E、AGS-22C3E、ASG-22C3E。恩諾單抗維多汀包括抗191P4D12抗體，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 7之胺基酸殘基20至胺基酸殘基466的重鏈及含有SEQ ID NO: 8之胺基酸殘基23至胺基酸殘基236的輕鏈。

【0742】 恩諾單抗維多汀為針對連接素-4之抗體-藥物結合物

(ADC)，其包含經由蛋白酶可裂解之順丁烯二醯亞胺基己醯基纈胺酸-瓜胺酸(vc)連接子(SGD-1006)與小分子微管破壞劑單甲基奧瑞他汀E(MMAE)結合的完全人類抗連接素-4 IgG1κ單株抗體(AGS-22C3)。結合發生在包含抗體之鏈間二硫鍵的半胱胺酸殘基上，從而產生藥物:抗體比率為大致3.8:1的產物。分子量為約152 kDa。

[0743] 恩諾單抗維多汀具有以下結構式：



[0744] 約4個MMAE分子與每個抗體分子連接。抗體與小分子組分化學結合而產生恩諾單抗維多汀。抗體由哺乳動物(中國倉鼠卵巢)細胞產生，且小分子組分藉由化學合成產生。

[0745] 恩諾單抗維多汀注射劑係以無菌、不含防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末提供於單次劑量小瓶中供靜脈內使用。恩諾單抗維多汀係以每個小瓶20 mg及每個小瓶30 mg供應且需要注射用的無菌水USP (分別為2.3 mL及3.3 mL)復原，從而產生最終濃度為10 mg/mL的透明至淺乳白色、無色至淺黃色溶液。復原之後，各小瓶允許抽取2 mL (20 mg)及3 mL (30 mg)。每毫升復原溶液含有10 mg恩諾單抗維多汀、組胺酸(1.4 mg)、單水合組胺酸鹽酸鹽(2.31 mg)、紫山梨醇酯20 (0.2 mg)及二水合海藻糖(55 mg)，pH為6.0。

5.4 醫藥組合物

【0746】 在本文所提供之方法的某些實施例中，該等方法中使用之ADC係以「醫藥組合物」形式提供。此類醫藥組合物包括本文所提供之抗體藥物結合物，及醫藥學上可接受或生理學上可接受之一或多種賦形劑。在某些實施例中，抗體藥物結合物與一或多種其他藥劑組合提供或分開提供。亦提供一種組合物，其包含一或多種此類其他藥劑及醫藥學上可接受或生理學上可接受之一或多種賦形劑。在特定實施例中，抗體藥物結合物及其他藥劑以治療上可接受的量存在。可根據本文提供之方法及用途來使用醫藥組合物。因此，舉例而言，可向個體離體或活體內投與醫藥組合物，以便實施本文提供之治療方法及用途。本文所提供之醫藥組合物可經調配以與預期方法或投藥途徑相容；例示性投藥途徑在本文中闡述。

【0747】 在一些實施例中，提供調節癌症或腫瘤之抗體藥物結合物的醫藥組合物。

【0748】 在本文所提供之方法的某些實施例中，包含ADC之醫藥組合物可進一步包含本文所揭示或熟習此項技術者已知之其他治療活性劑或化合物，該等其他治療活性劑或化合物可用於治療或預防如本文所闡述之各種疾病及病症(例如癌症)。如上文所述，其他治療活性劑或化合物可存在於各別的醫藥組合物中。

【0749】 醫藥組合物典型地包含治療有效量之本文所提供的至少一種抗體藥物結合物及醫藥學上可接受之一或多種調配劑。在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含本文所述之一或多種其他藥劑。

【0750】 在一個實施例中，醫藥組合物包含本文所提供之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之本文所提供的抗體藥物結合物。在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形

劑。

【0751】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中的抗體藥物結合物係選自上述章節5.3中所述的抗體藥物結合物。

【0752】 在某些實施例中，醫藥組合物包含濃度為0.1-100 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為1至20 mg/mL之抗體藥物結合物。在其他實施例中，醫藥組合物包含濃度為5至15 mg/mL之抗體藥物結合物。在其他實施例中，醫藥組合物包含濃度為8至12 mg/mL之抗體藥物結合物。在其他實施例中，醫藥組合物包含濃度為9至11 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約9.5 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約9.6 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約9.7 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約9.8 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約9.9 mg/mL之抗體藥物結合物。在又其他實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10 mg/mL之抗體藥物結合物。在又其他實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.1 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.2 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.3 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.3 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.4 mg/mL之抗體藥物結合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為約10.5 mg/mL之抗體藥物結合物。

【0753】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含L-組胺

酸、TWEEN-20，及二水合海藻糖或蔗糖中的至少一者。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含鹽酸(HCl)或丁二酸。

【0754】在一些實施例中，適用於本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在5與50 mM之間的範圍內。在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在10與40 mM之間的範圍內。在一些實施例中，適用於本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在15與35 mM之間的範圍內。

【0755】在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在15與30 mM之間的範圍內。在一些實施例中，適用於本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在15與25 mM之間的範圍內。在一些實施例中，適用於本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度在15與35 mM之間的範圍內。在一些實施例中，本文提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約16 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約17 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約18 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約19 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約20 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約21 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約22 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約23 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約24 mM。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物中之L-組胺酸之濃度為約25 mM。

【0756】在一些實施例中，適用於本文所提供之醫藥組合物中之

TWEEN-20之濃度在0.001至0.1% (v/v)之範圍內。在另一個實施例中，TWEEN-20之濃度在0.0025至0.075% (v/v)之範圍內。在一個實施例中，TWEEN-20之濃度在0.005至0.05% (v/v)之範圍內。在另一個實施例中，TWEEN-20之濃度在0.0075至0.025% (v/v)之範圍內。在另一個實施例中，TWEEN-20之濃度在0.0075至0.05% (v/v)之範圍內。在另一個實施例中，TWEEN-20之濃度在0.01至0.03% (v/v)之範圍內。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.01% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.015% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.016% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.017% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.018% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.019% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.02% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.021% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.022% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.023% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.024% (v/v)。在一個特定實施例中，TWEEN-20之濃度為約0.025% (v/v)。

【0757】 在一個實施例中，適用於本文所提供之醫藥組合物中之二水合海藻糖之濃度在1%與20% (w/v)之間的範圍內。在另一個實施例中，二水合海藻糖之濃度在2%至15% (w/v)之範圍內。在一個實施例中，二水合海藻糖之濃度在3%至10% (w/v)之範圍內。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度在4%至9% (w/v)之範圍內。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度在4%至8% (w/v)之範圍內。在一個實施例中，二水合海藻糖之濃

度在4%至7% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，二水合海藻糖之濃度在4%至6% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，二水合海藻糖之濃度在4.5%至6% (w/v)之範圍內。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約4.6% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約4.7% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約4.8% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約4.9% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.0% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.1% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.2% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.3% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.4% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.5% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.6% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.7% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.8% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約5.9% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.0% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.1% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.2% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.3% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.4% (w/v)。在另一實施例中，二水合海藻糖之濃度為約6.5% (w/v)。

【0758】在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為50至300 mM。在其他實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為75至250 mM。在一些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為100至200 mM。在其他實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為130至150 mM。在一些實施例中，二水合

海藻糖之莫耳濃度為135至150 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約135 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約136 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約137 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約138 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約139 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約140 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約141 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約142 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約143 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約144 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約145 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約146 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約150 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約151 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約151 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約152 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約153 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約154 mM。在某些實施例中，二水合海藻糖之莫耳濃度為約155 mM。

【0759】 在一個實施例中，適用於本文所提供之醫藥組合物中之蔗糖之濃度在1%與20% (w/v)之間的範圍內。在另一實施例中，蔗糖之濃度在2%至15% (w/v)之範圍內。在一個實施例中，蔗糖之濃度在3%至10% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，蔗糖之濃度在4%至9% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，蔗糖之濃度在4%至8% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，蔗糖之濃度在4%至7% (w/v)之範圍內。在另一個實施例中，蔗糖之濃度在4%至6%(w/v)之範圍內。在另一個實施例中，蔗糖之濃

度在4.5%至6% (w/v)之範圍內。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約4.6% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約4.7% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約4.8% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約4.9% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.0% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.1% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.2% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.3% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.4% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.5% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.6% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.7% (w/v). 在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.8% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約5.9% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.0% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.1% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.2% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.3% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.4% (w/v)。在另一實施例中，蔗糖之濃度為約6.5% (w/v)。

【0760】 在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為50至300 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為75至250 mM。在一些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為100至200 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為130至150 mM。在一些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為135至150 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 135 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 136 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 137 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 138 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 139 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 140 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 141 mM。在某些實施例中，蔗糖

之莫耳濃度為約 142 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 143 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 144 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 145 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 146 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 150 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 151 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 151 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 152 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 153 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 154 mM。在某些實施例中，蔗糖之莫耳濃度為約 155 mM。

【0761】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含HCl。在其他實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含丁二酸。

【0762】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有5.5至6.5範圍內的pH。在其他實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有5.7至6.3範圍內之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約5.7之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約5.8之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約5.9之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約6.0之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約6.1之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約6.2之pH。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有約6.3之pH。

【0763】 在一些實施例中，pH係在室溫下獲取。在其他實施例中，pH係在15℃至27℃下獲取。在又其他實施例中，pH係在4℃下獲取。在又其他實施例中，pH係在25℃下獲取。

【0764】 在一些實施例中，藉由HCl調節pH。在一些實施例中，醫

藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有5.5至6.5範圍內的pH值。在一些實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有5.7至6.3範圍內的pH。在一些更特定的實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約5.7之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約5.8之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約5.9之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約6.0之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約6.1之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約6.2之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在室溫下具有約6.3之pH。

【0765】 在一些實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有5.5至6.5範圍內的pH。在一些實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有5.7至6.3範圍內的pH。在一些更特定的實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.7之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.8之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.9之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.0之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.1之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.2之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含HCl，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約

6.3之pH。

【0766】 在一些實施例中，藉由丁二酸調節pH。在一些實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有5.5至6.5範圍內之pH。在一些實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有5.7至6.3範圍內之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約5.7之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約5.8之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約5.9之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約6.0之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約6.1之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約6.2之pH。在一些實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在室溫下具有約6.3之pH。

【0767】 在一些實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有5.5至6.5範圍內之pH。在一些實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有5.7至6.3範圍內之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.7之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.8之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約5.9之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.0之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物

包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.1之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.2之pH。在一些更特定實施例中，醫藥組合物包含丁二酸，且醫藥組合物在15℃至27℃下具有約6.3之pH。

【0768】 在一些特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20，及約5.5% (w/v)二水合海藻糖或約5% (w/v)蔗糖中之至少一者。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含HCl或丁二酸。在一些實施例中，在室溫下，pH為約6.0。在一些實施例中，在25℃下，pH為約6.0。

【0769】 在一些特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5% (w/v)二水合海藻糖及HCl。在一些實施例中，在室溫下，pH為約6.0。在一些實施例中，在25℃下，pH為約6.0。

【0770】 在一些特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5% (w/v)蔗糖及HCl。在一些實施例中，在室溫下，pH為約6.0。在一些實施例中，在25℃下，pH為約6.0。

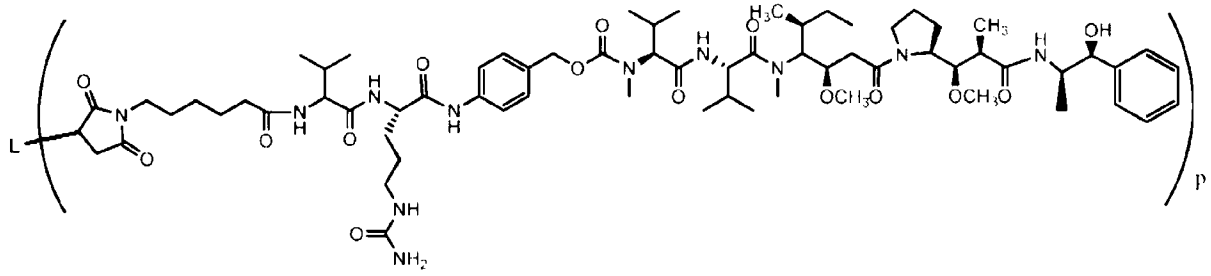
【0771】 在其他特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5% (w/v)二水合海藻糖及丁二酸。在一些實施例中，在室溫下，pH為約6.0。在一些實施例中，在25℃下，pH為約6.0。

【0772】 在一些特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5% (w/v)蔗糖及丁二酸。

在一些實施例中，在室溫下，pH為約6.0。在一些實施例中，在25℃下，pH為約6.0。

【0773】 在一個特定實施例中，本文所提供的包含

(a)抗體藥物結合物，其包含以下結構：

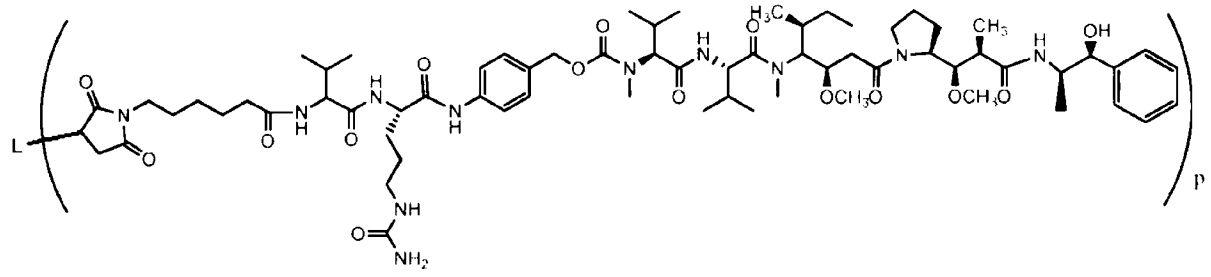


其中L-表示抗體或其抗原結合片段(例如抗連接素-4抗體或其抗原結合片段)且p為1至10；且

(b)醫藥學上可接受之賦形劑，其包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5%(w/v)二水合海藻糖及HCl，其中抗體藥物結合物之濃度為約10 mg/mL，且其中在25℃下，pH為約6.0。

【0774】 在另一特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含：

(a)抗體藥物結合物，其包含以下結構：



其中L-表示抗體或其抗原結合片段(例如抗連接素-4抗體或其抗原結合片段)且p為1至10；且

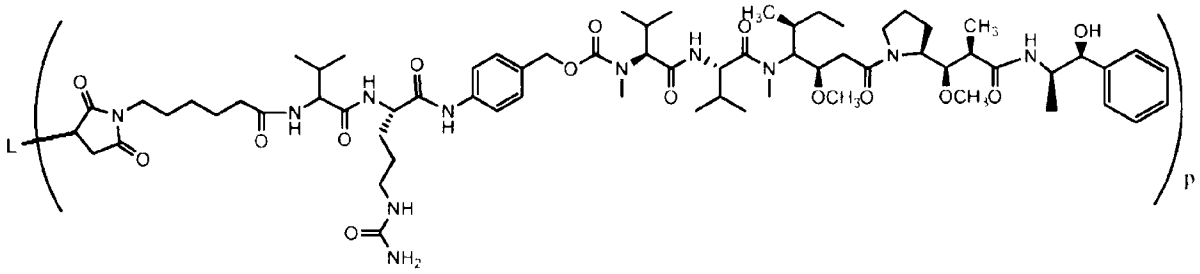
(b)醫藥學上可接受之賦形劑，其包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5% (w/v)二水合海藻糖及丁二酸，

其中抗體藥物結合物之濃度為約10 mg/mL，且其中在25℃下，pH為

約6.0。

【0775】 在又另一特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含：

(a)抗體藥物結合物，其包含以下結構：



其中L-表示抗體或其抗原結合片段(例如抗連接素-4抗體或其抗原結合片段)且p為1至10；且

(b)醫藥學上可接受之賦形劑，其包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.0% (w/v)蔗糖及HCl，

其中抗體藥物結合物之濃度為約10 mg/mL，且其中在25℃下，pH為約6.0。

【0776】 儘管提供某些數字(及其數值範圍)，但應瞭解，在某些實施例中，亦考慮該數字(或數值範圍)之例如2%、5%、10%、15%或20%以內的數值。

【0777】 媒劑中之主溶劑在本質上可為水性或非水性的。另外，媒劑可含有用於調節或維持醫藥組合物之pH、容積滲透濃度、黏度、無菌或穩定性的醫藥學上可接受之其他賦形劑。在某些實施例中，醫藥學上可接受之媒劑為水性緩衝液。在其他實施例中，媒劑包含例如氯化鈉及/或檸檬酸鈉。

【0778】 本文所提供之醫藥組合物可含有用於調節或維持如本文所述之抗體藥物結合物及/或另一種藥劑之釋放速率的醫藥學上可接受之又其他調配劑。此類調配劑包括熟習製備持續釋放型調配物之技術者已知之

彼等物質。關於醫藥學上及生理學上可接受之調配劑的其他參考文獻，參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), 第1435-1712頁, The Merck Index, 第12版(1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ)；及Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.)。適合投與的其他醫藥組合物為此項技術中已知的，且適用於本文所提供之方法及組合物中。

【0779】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物呈液體形式。在其他實施例中，本文所提供之醫藥組合物被凍乾。

【0780】 醫藥組合物經調配可與其預定的投藥途徑相容。因此，醫藥組合物包括適於藉由包括以下之途徑投與的賦形劑：非經腸(例如皮下(s.c.)、靜脈內、肌肉內或腹膜內)、皮內、經口(例如攝入)、吸入、腔內、顱內及經皮(體表)。本文闡述其他例示性投藥途徑。

【0781】 醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可使用本文所揭示或熟習此項技術者已知之適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為存在於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可採用的可接受之稀釋劑、溶劑及分散介質包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液、Cremophor EL™ (BASF，Parsippany，NJ)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇及液體聚乙二醇)，及其適合混合物。另外，習知使用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。特定可注射調配物之延長吸

收可藉由包括延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)來達成。

【0782】 在一個實施例中，本文提供之醫藥組合物可藉由注射、輸注或植入、以非經腸方式投與，用於局部或全身投與。如本文所用，非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下投藥。

【0783】 在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物可以調配成適於非經腸投與之任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微胞、脂質體、微球體、奈米系統，及注射之前適於溶解於或懸浮於液體中的固體形式。此類劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法製備(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 同上)。

【0784】 在一個實施例中，意欲非經腸投與之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、對抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調節劑及惰性氣體。

【0785】 在一個實施例中，適合的水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之不揮發油，蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油，及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。水混溶性媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二

醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啶酮、*N,N*-二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

【0786】 在一個實施例中，適合的抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)苯酚、甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞(thimerosal)、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)(例如苄索氯銨(benzethonium chloride))、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯，以及山梨酸。適合的等張劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。適合的緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合的抗氧化劑為如本文所述之彼等物，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合的局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適合的懸浮劑及分散劑為如本文所述之彼等物，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。適合的乳化劑包括本文中所述之彼等物，包括聚氧化乙烯去水山梨醇單月桂酸酯、聚氧化乙烯去水山梨醇單油酸酯80及油酸三乙醇胺。適合的鉗合劑或螯合劑包括(但不限於) EDTA。適合的pH值調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合的錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括α-環糊精、β-環糊精、羥丙基-β-環糊精、磺丁基醚-β-環糊精及磺基丁醚7-β-環糊精(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)。

【0787】 在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物可調配成以單次劑量或多次劑量投與。將單次劑量調配物封裝於安瓿、小瓶或注射器中。多次劑量非經腸調配物可含有抑制細菌或抑制真菌濃度之抗微生物劑。如此項技術中已知及所實施，所有非經腸調配物必須為無菌的。

【0788】 在一個實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌溶液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以無菌乾燥可溶產品提供，包括凍乾

粉末及皮下錠劑，該等可溶產品在使用之前用媒劑復原。在又另一個實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液提供。在又另一實施例中，醫藥組合物係以無菌乾燥不可溶產品提供，該等不溶性產品在使用之前用媒劑復原。在又另一個實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液提供。

【0789】 在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物可調配為速釋型或調節釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

【0790】 適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散散劑及粒劑提供與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑摻合之活性成分。適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑例示於本文中。

【0791】 醫藥組合物亦可包括賦形劑以保護組合物免於快速降解或自身體排出，諸如控制釋放型調配物，包括植入物、脂質體、水凝膠、前藥及微囊封遞送系統。舉例而言，時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯，可單獨或與蠟組合使用。可注射醫藥組合物之延長吸收可藉由包括吸收延遲劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)來達成。防止微生物作用可以藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。

【0792】 本文所提供之醫藥組合物可在-80℃、4℃、25℃或37℃下儲存。

【0793】 可藉由冷凍乾燥本文所提供之液體醫藥組合物來製備凍乾組合物。在一個特定實施例中，本文所提供之醫藥組合物為凍乾醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥調配物為凍乾粉末，其可經復原以便作為溶液、乳液及其他混合物投與。其亦可復原且調配成固體或凝膠形式。

【0794】 在一些實施例中，本文所提供之凍乾調配物的製備包括將經調配的本體溶液(bulk solution)進行分批用於凍乾、無菌過濾，填充於小瓶中，將小瓶在冷凍乾燥室中冷凍，隨後凍乾、塞緊及蓋緊。

【0795】 凍乾器可用於製備凍乾調配物。舉例而言，可採用VirTis發生學模型EL試驗單元。該單元併有腔室，該腔室具有三個處理擱架(至約0.4平方公尺之總可用擱架面積)、外部冷凝器及機械真空泵系統。級聯的機械製冷允許擱架冷卻至-70℃或更低，且允許外部冷凝器冷卻至-90℃或更低。擱架溫度及室壓自動地分別控制在+/-0.5℃及+/-2微米(毫托)。該單元配備有真空電容壓力計、Pirani真空計、壓力轉換器(量測範圍：0至1個大氣壓)及相對濕度感測器。

【0796】 凍乾粉末可藉由將本文所提供抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受的衍生物溶解於適合溶劑中來製備。在一些實施例中，凍乾粉末為無菌的。隨後將溶液無菌過濾，隨後在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾，得到所需調配物。在一個實施例中，將所得溶液分配至小瓶中凍乾。各小瓶含有單次劑量或多次劑量之抗體藥物結合物。凍乾粉末可在適當條件下儲存，諸如在約4℃至室溫下儲存。

【0797】 此凍乾粉末用注射用水復原得到用於非經腸投與之調配物。復原時，將凍乾粉末添加至無菌水或其他適合載劑中。此類量可憑經驗確定且根據特定需要進行調整。

【0798】 例示性復原程序說明如下：(1)將5 mL或3 mL注射器裝配18或20號針並且用注射用水(WFI)級水填充該注射器；(2)使用注射器刻度量測適量之WFI，確保注射器不含氣泡；(3)將針插入穿過橡膠塞；(4)將注射器之全部內容物沿瓶壁分配至容器中，移出注射器及針且放入尖銳的

容器中；(4)連續地渦旋小瓶以小心地溶解整個小瓶內容物直至完全復原為止(例如約20-40秒)，並且將可導致起泡的對蛋白質溶液之過多攪動減到最少。

【0799】 在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物係以無菌乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式、於氣密密封式容器中供應且可以用例如水或鹽水復原至適於投與個體的濃度。在某些實施例中，抗體藥物結合物係以無菌乾燥凍乾粉末形式、以至少0.1 mg、至少0.5 mg、至少1 mg、至少2 mg、至少3 mg、至少5 mg、至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少30 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少60 mg、至少75 mg、至少80 mg、至少85 mg、至少90 mg、至少95 mg或至少100 mg之單位劑量、於氣密密封式容器中供應。凍乾的抗體藥物結合物可以在其原始容器中、在2與8℃之間儲存且抗體藥物結合物可以在復原之後的12小時內投與，諸如6小時內、5小時內、3小時內，或1小時內。在一個替代實施例中，包含本文所提供之抗體藥物結合物的醫藥組合物以液體形式、於氣密密封式容器中供應，該容器指示抗體藥物結合物之量及濃度。在某些實施例中，抗體藥物結合物之液體形式係以至少0.1 mg/ml、至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少5 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/ml、至少25 mg/ml、至少30 mg/ml、至少40 mg/ml、至少50 mg/ml、至少60 mg/ml、至少70 mg/ml、至少80 mg/ml、至少90 mg/ml或至少100 mg/ml、在氣密密封式容器中供應。

5.5 組合治療方法

【0800】 將本文所提供之醫藥組合物與化學療法或輻射或兩者組合使用來抑制腫瘤細胞生長的方法包含在開始化學療法或輻射療法以及其任

何組合之前、期間或之後(亦即，在開始化學療法及/或輻射療法之前及期間、之前及之後、期間及之後，或之前、期間及之後)，投與本發明醫藥組合物。視治療方案及特定患者需要而定，以將提供最有效治療且最終延長患者生命之方式執行該方法。

【0801】 化學治療劑之投與可以多種方式來實現，包括藉由非經腸及經腸途徑全身性地投與。在一個實施例中，單獨地投與化學治療劑。化學治療劑或化學療法之特定實例包括順鉑(cisplatin)、達卡巴啡(dacarbazine) (DTIC)、放線菌素d (dactinomycin)、二氯甲基二乙胺胺(氮芥)、鏈脲菌素、環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine) (BCNU)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、小紅莓(doxorubicin)(阿黴素(adriamycin))、道諾黴素(daunorubicin)、丙卡巴肼(procarbazine)、絲裂黴素、阿糖胞苷、依託泊苷(etoposide)、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春鹼、長春新鹼、博萊黴素(bleomycin)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、多烯紫杉醇(紫杉德)、阿地介白素(aldesleukin)、天冬醯胺酶、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、克拉屈濱(cladribine)、達卡巴啡(dacarbazine)、氟尿苷、氟達拉濱(fludarabine)、羥脲、異環磷醯胺、干擾素α、亮丙立德(leuprolide)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、普卡黴素(plicamycin)、米托坦(mitotane)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、鏈脲菌素、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、尿嘧啶氮芥、長春瑞濱(vinorelbine)、吉西他濱(gemcitabine)、苯丁酸氮芥、紫杉醇及其組合。

【0802】 與本文所提供之醫藥組合物組合使用的輻射源對於所治療

之患者而言可為外部或內部的。當輻射源在病患外部時，療法被稱為外部束輻射療法(EBRT)。當輻射源在患者內部時，治療被稱為近接療法(BT)。

【0803】 上述治療方案可進一步與其他癌症治療劑及/或方案組合，例如其他化學療法、癌症疫苗、信號轉導抑制劑、適用於治療異常細胞生長或癌症之藥劑、抗體(例如WO/2005/092380 (Pfizer)中所述之抗CTLA-4抗體)或藉由結合至IGF-1R來抑制腫瘤生長之其他配位體，及細胞介素。

【0804】 當哺乳動物經受其他化學療法時，可使用上述化學治療劑。另外，可使用生長因子抑制劑、生物反應調節劑、抗激素療法、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、血管生成抑制劑及抗雄激素。舉例而言，可使用抗激素，例如抗雌激素，諸如諾瓦得士(Nolvadex) (他莫昔芬(tamoxifen))；或抗雄激素，諸如康士得(Casodex)(4'-氰基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。

【0805】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥與第二治療劑(例如用於治療癌症)組合使用。

5.6 免疫檢查點抑制劑之劑量

【0806】 在一些實施例中，本文所提供之各種方法中使用之檢查點抑制劑的量係藉由標準臨床技術確定。

【0807】 檢查點抑制劑之劑量產生約0.1 μg/ml至約450 μg/ml之血清效價，且在一些實施例中，為了預防及/或治療癌症，可向人類投與至少0.1 μg/ml、至少0.2 μg/ml、至少0.4 μg/ml、至少0.5 μg/ml、至少0.6 μg/ml、至少0.8 μg/ml、至少1 μg/ml、至少1.5 μg/ml，諸如至少2

μg/ml、至少5 μg/ml、至少10 μg/ml、至少15 μg/ml、至少20 μg/ml、至少25 μg/ml、至少30 μg/ml、至少35 μg/ml、至少40 μg/ml、至少50 μg/ml、至少75 μg/ml、至少100 μg/ml、至少125 μg/ml、至少150 μg/ml、至少200 μg/ml、至少250 μg/ml、至少300 μg/ml、至少350 μg/ml、至少400 μg/ml或至少450 μg/ml。應瞭解，檢查點抑制劑的精確使用劑量亦視投藥途徑及個體之癌症嚴重程度而定，且應根據從醫者之判斷及各患者的情形決定。

【0808】在一些實施例中，投與患者的檢查點抑制劑(例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑)之劑量典型地為每公斤個體體重0.1 mg至100 mg。在一些實施例中，投與患者的劑量為每公斤個體體重約1 mg至約75 mg。在一些實施例中，投與患者的劑量在每公斤個體體重1 mg與20 mg之間，諸如每公斤個體體重1 mg至5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約1 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約1.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約2 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約2.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約3 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約3.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約4 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約4.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約5.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約6 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約6.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約7 mg。在一些實施例中，投與

患者之劑量為每公斤個體體重約7.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約8 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約8.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約9.0 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約10.0 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約15.0 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約20.0 mg。

5.7 用於該等方法之ADC的劑量

【0809】 在一些實施例中，預防劑或治療劑(例如本文所提供之抗體藥物結合物)或本文所提供之醫藥組合物之有效預防及/或治療癌症的量可藉由標準臨床技術確定。

【0810】 相應地，為了預防及/或治療癌症，可向人類投與一定劑量之含有抗體藥物結合物的醫藥組合物，該劑量產生的血清效價為約0.1 μg/ml至約450 μg/ml且在一些實施例中為至少0.1 μg/ml、至少0.2 μg/ml、至少0.4 μg/ml、至少0.5 μg/ml、至少0.6 μg/ml、至少0.8 μg/ml、至少1 μg/ml、至少1.5 μg/ml，諸如至少2 μg/ml、至少5 μg/ml、至少10 μg/ml、至少15 μg/ml、至少20 μg/ml、至少25 μg/ml、至少30 μg/ml、至少35 μg/ml、至少40 μg/ml、至少50 μg/ml、至少75 μg/ml、至少100 μg/ml、至少125 μg/ml、至少150 μg/ml、至少200 μg/ml、至少250 μg/ml、至少300 μg/ml、至少350 μg/ml、至少400 μg/ml或至少450 μg/ml。應瞭解，調配物的精確使用劑量亦視投藥途徑及個體之癌症嚴重程度而定，且應根據從醫者之判斷及各患者的情形決定。

【0811】 可利用來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推出有效劑量。

【0812】對於包含本文所提供之抗體藥物結合物的醫藥組合物而言，投與患者之抗體藥物結合物的劑量典型地為每公斤個體體重0.1 mg至100 mg。在一些實施例中，投與患者的劑量為每公斤個體體重約1 mg至約75 mg。在一些實施例中，投與患者的劑量在每公斤個體體重1 mg與20 mg之間，諸如每公斤個體體重1 mg至5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約0.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約0.75 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約1 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約1.25 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約1.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約2 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約2.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約3 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約3.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約4 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約4.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約5.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約6 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約6.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約7 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約7.5 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約8 mg。在一些實施例中，投與患者之劑量為每公斤個體體重約8.5 mg。

【0813】在一些實施例中，調配成本文所提供之醫藥組合物的抗體

藥物結合物係基於患者在基線時之實際體重投與，且除非患者體重相對於前一週期之基線變化≥10%或滿足劑量調整準則，否則劑量將不變。在一些實施例中，除非患者體重大於100 kg，否則將使用實際體重，在此類情況下，劑量將基於100 kg體重計算。在一些實施例中，對於接受1.00 mg/kg劑量水準之患者而言，最大劑量係100 mg；且對於接受1.25 mg/kg劑量水準之患者而言，最大劑量係125 mg。

【0814】在一個實施例中，將約100 mg/kg或更低、約75 mg/kg或更低、約50 mg/kg或更低、約25 mg/kg或更低、約10 mg/kg或更低、約5 mg/kg或更低、約1.5 mg/kg或更低、約1.25 mg/kg或更低、約1 mg/kg或更低、約0.75 mg/kg或更低、約0.5 mg/kg或更低、或約0.1 mg/kg或更低的調配成本發明醫藥組合物之抗體藥物結合物投與5次、4次、3次、2次或1次以治療癌症。在一些實施例中，包含本文所提供之抗體藥物結合物的醫藥組合物投與約1-12次，其中該等劑量可視需要投與，例如每週一次、兩週一次、每月一次、兩月一次、三月一次等，如醫師所決定。在一些實施例中，可以較大頻率(例如3-6次)投與較低劑量(例如0.1-15 mg/kg)。在其他實施例中，可以較小頻率(例如1-3次)投與較高劑量(例如25-100 mg/kg)。

【0815】在一些實施例中，為了預防及/或治療癌症，在某一時段(例如一年)的每兩週週期(例如約14天)期間，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次，其中該劑量選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2

mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可以相同或可以不相同)。

【0816】在一些實施例中，為了預防及/或治療癌症，在某一時段(例如一年)的每三週週期(例如約21天)期間，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次，其中該劑量選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可以相同或可以不相同)。

【0817】在一些實施例中，為了預防及/或治療癌症，在某一時段(例如年)的每四週週期(例如約28天)期間，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次，其中該劑量選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5

mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可以相同或可以不相同)。

【0818】 在另一個實施例中，為了預防及/或治療癌症，在一定時段(例如一年)內，以約一個月(例如約30天)之時間間隔，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次，其中該劑量係選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可相同或可不相同)。

【0819】 在另一個實施例中，為了預防及/或治療癌症，在一定時段(例如一年)內，以約兩個月(例如約60天)之時間間隔，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3、4、5或6次，其中該劑量係選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約

2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可以相同或可以不相同)。

【0820】 在又另一個實施例中，為了預防及/或治療癌症，在一定時段(例如一年)內，以約三個月(例如約120天)之時間間隔，將調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物的單次劑量投與患者1、2、3或4次，其中該劑量係選自由以下組成之群：約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.75 mg/kg、約1 mg/kg、約1.25 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg、約100 mg/kg或其組合(亦即，各劑量的每月一次劑量可以相同或可以不相同)。

【0821】 在某些實施例中，將一定劑量之調配成本文所提供之醫藥組合物之抗體藥物結合物投與患者的途徑為鼻內、肌肉內、靜脈內、皮下或其組合，但本文所述之其他途徑亦為可接受的。各劑量可以或可以不藉由相同投藥途徑投與。在一些實施例中，調配成本文所提供之醫藥組合物的抗體藥物結合物可在一或多種其他治療劑之其他劑量的同時或之後，經由多種投藥途徑投與。

【0822】 在一些更特定實施例中，調配成本文所提供之醫藥組合物的抗體藥物結合物係以約每公斤個體體重0.5 mg、約0.75 mg、約1 mg、約1.25 mg或約1.5 mg之劑量、藉由靜脈內(IV)注射或輸注投與。

【0823】 在一些更特定的實施例中，調配成本文所提供之醫藥組合物的抗體藥物結合物係以每公斤個體體重約0.5 mg、約0.75 mg、約1 mg、約1.25 mg或約1.5 mg劑量，藉由靜脈內(IV)注射或輸注約30分鐘投與，每三週週期投與兩次。在一些實施例中，調配成醫藥組合物之抗體藥物結合物係藉由在每三週週期之第1天及第8天靜脈內(IV)注射或輸注約30分鐘投與。在一些實施例中，該方法進一步包含藉由在每三週週期中靜脈內(IV)注射或輸注一或多次來投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包含藉由在每三週週期之第1天靜脈內(IV)注射或輸注來投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為派立珠單抗，且其中派立珠單抗以約200 mg之量投與約30分鐘。在其他實施例中，免疫檢查點抑制劑為阿特珠單抗，且其中阿特珠單抗以約1200 mg之量投與約60分鐘或30分鐘。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在用另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有轉移性尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有局部晚期尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在用另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。

【0824】 在其他更特定的實施例中，調配成本文所提供之醫藥組合物的抗體藥物結合物係在每四週週期期間、以每公斤個體體重約0.5 mg、

約0.75 mg、約1 mg、約1.25 mg或約1.5 mg的劑量、藉由靜脈內(IV)注射或輸注約30分鐘投與三次。在一些實施例中，調配成醫藥組合物之抗體藥物結合物係在每28天(四週)週期之第1天、第8天及第15天投與。在一些實施例中，調配成醫藥組合物之抗體藥物結合物係在每28天(四週)週期之第1天、第8天及第15天，藉由靜脈內(IV)注射或輸注約30分鐘來投與。在一些實施例中，該方法進一步包含藉由在每四週週期中靜脈內(IV)注射或輸注一或多次來投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為派立珠單抗。在其他實施例中，免疫檢查點抑制劑為阿特珠單抗。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在用另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有轉移性尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。在一些實施例中，抗體藥物結合物投與患有局部晚期尿道上皮癌或膀胱癌的患者，該等患者在用另一種癌症療法治療期間或之後，已顯示疾病惡化或復發。

【0825】 在本文所提供之各種方法的一些實施例中，ADC的投與劑量為每公斤個體體重約0.25至約10 mg、每公斤個體體重約0.25至約5 mg、每公斤個體體重約0.25至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.25至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.5至約10 mg、每公斤個體體重約0.5至約5 mg、每公斤個體體重約0.5至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.5至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.75至約10 mg、每公斤個體體重約0.75至約5 mg、每公斤個體體重約0.75至約2.5 mg，或每公斤個體體重約0.75至約1.25 mg。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1至約10 mg的劑量投與。

在某些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1至約5 mg之劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1至約2.5 mg的劑量投與。在其他實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1至約1.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約0.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約0.5 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約0.75 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1.0 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1.5 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約1.75 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約2.0 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約2.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重約2.5 mg的劑量投與。

【0826】 在本文所提供之各種方法的某些實施例中，ADC的投與劑量為每公斤個體體重0.25至10 mg、每公斤個體體重0.25至5 mg、每公斤個體體重0.25至2.5 mg、每公斤個體體重0.25至1.25 mg、每公斤個體體重0.5至10 mg、每公斤個體體重0.5至5 mg、每公斤個體體重0.5至2.5 mg、每公斤個體體重0.5至1.25 mg、每公斤個體體重0.75至10 mg、每公斤個體體重0.75至5 mg、每公斤個體體重0.75至2.5 mg，或每公斤個體體重0.75至1.25 mg。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1至10 mg的劑量投與。在某些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1至5 mg之劑量投與。在其他實施例中，ADC係以每公斤個體體重1至2.5 mg的劑量投與。在其他實施例中，ADC係以每公斤個體體重1至1.25 mg的劑量投

與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重0.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重0.5 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重0.75 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1.0 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1.5 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重1.75 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重2.0 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重2.25 mg的劑量投與。在一些實施例中，ADC係以每公斤個體體重2.5 mg的劑量投與。

【0827】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約0.25至約10 mg、每公斤個體體重約0.25至約5 mg、每公斤個體體重約0.25至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.25至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.5至約10 mg、每公斤個體體重約0.5至約5 mg、每公斤個體體重約0.5至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.5至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.75至約10 mg、每公斤個體體重約0.75至約5 mg、每公斤個體體重約0.75至約2.5 mg，或每公斤個體體重約0.75至約1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1至約10 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1至約5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1至約2.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方

法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1至約1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約0.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約0.5 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約0.75 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1.0 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1.25 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1.5 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約1.75 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約2.0 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重約2.25 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重或約2.5 mg的劑量。

【0828】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的某些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重0.25至10 mg、每公斤個體體重0.25至5 mg、每公斤個體體重0.25至2.5 mg、每公斤個體體重0.25至1.25 mg、每公斤個體體重0.5至10 mg、每公斤個體體重0.5至5 mg、每公斤個體體重0.5至2.5 mg、每公斤個體體重0.5至1.25 mg、每公斤個體體重0.75至10 mg、每公斤個體體重0.75至5 mg、每公斤個體體重0.75至2.5 mg，或每公斤個體體重0.75至1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的某些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1至10 mg的劑量。在本文所提

供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1至5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1至2.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1至1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重0.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重0.5 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重0.75 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1.0 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1.25 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1.5 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重1.75 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重2.0 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重2.25 mg的劑量。在一些實施例中，ADC的第一次劑量為每公斤個體體重2.5 mg的劑量。

【0829】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.1 mg至約2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一

次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.3 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.4 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.5 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.6 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.7 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.75 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.8 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.9 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些

實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.3 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.4 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.5 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.6 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.7 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.75 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.8 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.9 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二

次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約2 mg。

【0830】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.1 mg至2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.3 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.4 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.5 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.6 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.7 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.75 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二

次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約0.8 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重0.9 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.1 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重約1.2 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.3 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.4 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.5 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.6 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.7 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.75 mg。在本文所提供之各

種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.8 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重1.9 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量比第一次劑量低每公斤個體體重2 mg。

【0831】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約0.25至約10 mg、每公斤個體體重約0.25至約5 mg、每公斤個體體重約0.25至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.25至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.5至約10 mg、每公斤個體體重約0.5至約5 mg、每公斤個體體重約0.5至約2.5 mg、每公斤個體體重約0.5至約1.25 mg、每公斤個體體重約0.75至約10 mg、每公斤個體體重約0.75至約5 mg、每公斤個體體重約0.75至約2.5 mg，或每公斤個體體重約0.75至約1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1至約10 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1至約5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1至約2.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1至約1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的

第二次劑量為每公斤個體體重約0.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約0.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約0.75 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1.0 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約1.75 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約2.0 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約2.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重約2.5 mg的劑量。

【0832】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的某些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重0.25至10 mg、每公斤個體體重0.25至5 mg、每公斤個體體重0.25至2.5 mg、每公斤個體體重0.25至1.25 mg、每公斤個體體重0.5至10 mg、每公斤個體

體重0.5至5 mg、每公斤個體體重0.5至2.5 mg、每公斤個體體重0.5至1.25 mg、每公斤個體體重0.75至10 mg、每公斤個體體重0.75至5 mg、每公斤個體體重0.75至2.5 mg，或每公斤個體體重0.75至1.25 mg。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的某些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1至10 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1至5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1至2.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1至1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重0.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重0.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重0.75 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1.0 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1.5 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及

第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重1.75 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重2.0 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重2.25 mg的劑量。在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的一些實施例中，ADC的第二次劑量為每公斤個體體重2.5 mg的劑量。

【0833】 在本文所提供之各種方法(包括需要第一次及第二次劑量的彼等方法)的某些實施例中，ADC的第二次劑量與ADC的第一次劑量相同。

【0834】 在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC係藉由靜脈內(IV)注射或輸注投與。在一個實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射投與。在另一個實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV輸注投與。在又另一個實施例中，ADC的第二次劑量係藉由靜脈內注射投與。在又另一個實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射輸注投與。在一個實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射投與且ADC的第二次劑量係藉由IV注射投與。在另一個實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV輸注投與且ADC的第二次劑量係藉由IV注射投與。在又另一個實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射投與且ADC的第二次劑量係藉由IV注射輸注投與。在又另一個實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射輸注投與且ADC的第二次劑量係藉由IV注射輸注投與。

【0835】 在本文所提供之方法的某些實施例中，ADC係藉由IV注射

或輸注、每四週週期投與三次。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注、每四週週期投與三次。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注、每四週週期投與三次。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注、每四週週期投與三次，且ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注、每四週週期投與三次。

【0836】 在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC係藉由IV注射或輸注、在每四週週期的第1、8及15天投與。在一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注、在每四週週期的第1、8及15天投與。在一些實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注、在每四週週期的第1、8及15天投與。在一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注、在每四週週期的第1、8及15天投與，且ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注、在每四週週期的第1、8及15天投與。

【0837】 在本文所提供之方法的某些實施例中，ADC係藉由IV注射或輸注約30分鐘、每四週週期投與三次。在一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、每四週週期投與三次。在一些實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、每四週週期投與三次。在一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、每四週週期投與三次，且ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、每四週週期投與三次。

【0838】 在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC係藉由IV注射或輸注約30分鐘、在每四週週期的第1、8及15天投與。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第一次劑量係IV注射或輸注約30分鐘、在

每四週週期的第1、8及15天投與。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、在每四週週期的第1、8及15天投與。在本文所提供之方法的一些實施例中，ADC的第一次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、在每四週週期的第1、8及15天投與，且ADC的第二次劑量係藉由IV注射或輸注約30分鐘、在每四週週期的第1、8及15天投與。

5.8 用於測定各種標記物基因之表現的方法

【0839】 本發明規定，本文所提供之任一種標記物基因的表現可藉由本領域中已知之各種方法測定。在一些實施例中，標記物基因的表現可根據自標記物基因轉錄之mRNA的量或相對量測定。在一個實施例中，標記物基因的表現可根據由標記物基因編碼之蛋白質產物的量或相對量測定。在另一個實施例中，標記物基因的表現可根據由標記物基因編碼之蛋白質產物所誘導的生物學或化學反應水準來測定。另外，在某些實施例中，標記物基因的表現可根據與標記物基因之表現相關之一或多種基因的表現來測定。

【0840】 如上文所述，標記物基因之基因轉錄本(例如mRNA)的水準或量可用作標記物基因之表現量的指示。此項技術中已知多種不同的PCR或qPCR方案，包括本文中例示的彼等方案。在一些實施例中，多種PCR或qPCR方法應用於或經調適而用於測定各種標記物基因的mRNA水準。定量PCR (qPCR)(亦稱為即時PCR)應用於且經調適而用於一些實施例中，原因是其不僅提供定量的量測結果，而且減少時間及污染。如本文所用，「定量PCR (或「qPCR」)」係指如正發生之PCR擴增進度之直接監測，而無需對反應產物重複取樣。在定量PCR中，反應產物在其產生時可

以經由信號傳導機制(例如螢光)加以監測且在信號上升而高於背景水準、但在反應達到平穩階段之前加以追蹤。為達成可偵測或「臨限」螢光水準所需的週期數目在PCR過程開始時直接隨著可擴增的標靶濃度而變化，從而允許量測信號強度，以便即時量測樣品中之靶核酸含量。當應用qPCR測定mRNA表現量時，mRNA逆轉錄為DNA之額外步驟係在qPCR分析之前執行。PCR方法之實例可見於文獻中(Wong等人, BioTechniques 39:75-85 (2005)；D'haene等人, Methods 50:262-270 (2010))，該文獻以全文引用的方式併入本文中。PCR分析之實例亦可見於美國專利第6,927,024號，其以全文引用的方式併入本文中。RT-PCR方法之實例可見於美國專利第7,122,799號中，其以全文引用的方式併入本文中。螢光原位PCR方法描述於美國專利第7,186,507號中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0841】 在一個特定實施例中，可如下進行qPCR以測定或量測標記物基因之mRNA水準。簡言之，測定標記物基因及一或多種管家基因之複製qPCR反應的平均Ct (週期臨限值)值(或在本文中可互換地稱為Cq (定量週期))。標記物基因之平均Ct值接著可以利用以下例示公式相對於管家基因之Ct值標準化：標記物基因ΔCt = (標記物基因之平均Ct - 管家基因A之平均Ct)。接著可以利用相對標記物基因-ΔCt測定標記物基因mRNA的相對水準，例如使用mRNA表現公式 = $2^{-\Delta Ct}$。關於Ct及Cq值之概述，參見MIQE指南(Bustin等人, The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry 55:4 (2009))。

【0842】 為了定量樣品中之標記物基因的RNA轉錄本作為標記物基因之表現的指示，亦可使用此項技術中已知之其他常用方法，包括北方墨

點法及原位雜交法(Parker及Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999))；核糖核酸酶保護分析(Hod, Biotechniques 13:852-854 (1992))；微陣列法(Hoheisel等人, Nature Reviews Genetics 7:200-210 (2006)；Jaluria等人, Microbial Cell Factories 6:4 (2007))；及聚合酶鏈反應(PCR)(Weis等人, Trends in Genetics 8:263-264 (1992))。RNA原位雜交(ISH)為一種分子生物學技術，其廣泛用於量測及定域細胞(諸如循環腫瘤細胞(CTC))或組織切片內的特定RNA序列，例如信使RNA (mRNA)、非編碼長RNA (lncRNA)，及微RNA (miRNA)，同時保存細胞及組織環境。ISH為一種雜交類型，其使用直接或間接標記之互補DNA或RNA股(諸如探針)結合及定域樣品(尤其是組織或細胞(原位)的一部分或切片)中的特定核酸，諸如DNA或RNA。探針類型可為雙股DNA (dsDNA)、單股DNA (ssDNA)、單股互補RNA (sscRNA)、信使RNA (mRNA)、微RNA (miRNA)、核糖體RNA、粒線體RNA及/或合成寡核苷酸。術語「螢光原位雜交」或「FISH」係指使用螢光標記的ISH類型。術語「顯色原位雜交」或「CISH」係指使用顯色標記的ISH類型。ISH、FISH及CISH方法已為熟習此項技術者所熟知(參見例如*Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990)；*In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson編, IRL Press, Oxford (1992)；Schwarzacher及Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000))。RNA ISH因此提供細胞及組織內之基因表現的空間-時間可視化以及定量。其已廣泛應用於研究及診斷(Hu等人, *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan等人, *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier等人, *Expert Rev.*

Mol. Diagn. 2(2):109-119 (2002))。螢光RNA ISH分別使用螢光染料及螢光顯微鏡進行RNA標記及偵測。螢光RNA ISH可提供四種至五種靶序列的多工處理。

【0843】 或者，樣品中之標記物基因的RNA轉錄本作為標記物基因表現的指示，可藉由定序技術測定。用於基於定序之基因表現分析的代表性方法包括基因表現系列分析(SAGE)及藉由大規模並行標籤定序(MPSS)進行之基因表現分析。

【0844】 在一些實施例中，標記物基因之表現可根據標記物基因之RNA轉錄本(包括例如mRNA)在總轉錄RNA池中之相對豐度來測定。標記物基因之RNA轉錄本的此類相對豐度可藉由稱為RNA-seq的下一代定序法測定。在RNA-seq程序的一個實例中，將來自不同來源(血液、組織、細胞)的RNA純化，視情況增濃(例如利用寡核苷酸(dT)引子)，轉化為cDNA且片段化。利用隨機片段化cDNA文庫產生數百萬或甚至數十億個短序列讀段。參見Zhao等人, *BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao等人, *Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao等人, *RNA*, 13, 2020年4月13日預先公開, doi: 10.1261/rna.074922.120，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。標記物基因之各mRNA轉錄本的表現量係根據標準化後定位之片段總數目測定，該總數目與其豐度水準成正比。幾種標準化方案已知且用於促進使用RNA轉錄本豐度作為用於測定基因表現的參數，包括RPKM (每百萬每千鹼基的讀段數)、FPKM (每百萬每千鹼基的片段數)及/或TPM (每百萬每千鹼基的轉錄本數)。簡言之，RPKM可如下計算：對樣品中的總讀段數計數且將該數目除以1,000,000 - 其為「每百萬」定標因數；將讀數計數除以「每百萬」定標因數，根據定序深度標準

化，得到每百萬讀段數(RPM)；及將該RPM值除以基因長度(千鹼基)，從而得到RPKM。FPKM與RPKM密切相關，但其中用片段置換讀段。根據單端RNA-seq產生RPKM，其中每個讀段對應於定序的單個片段。根據成對端RNA-seq產生FPKM，其中兩個讀段可對應於單個片段，或若一對中的一個讀段未定位，則一個讀段可對應於單個片段。TPM非常類似於RPKM及FPKM且如下計算：將讀段計數除以各基因之長度(千鹼基)，得到每千鹼基之讀段數(RPK)；對樣品的所有RPK值計數且將此數目除以1,000,000，得到「每百萬」定標因數；將RPK值除以「每百萬」定標因數，得到TPM。參見Zhao等人, *BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao等人, *Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao等人, *RNA*, published in advance, 2020年4月13日, doi: 10.1261/rna.074922.120，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【0845】 在一個實施例中，標記物基因的表現係藉由RNA-seq (例如TPM、RPKM及/或FPKM)測定。在一些實施例中，標記物基因的表現係藉由TPM測定。在一些實施例中，標記物基因的表現係藉由RPKM測定。在一些實施例中，標記物基因的表現係藉由FPKM測定。

【0846】 如早先所述，可測定來自個體之樣品中之標記物基因的表現。在一些實施例中，樣品為血液樣品、血清樣品、血漿樣品、體液(例如組織液，包括癌症組織液)，或組織(例如癌症組織或癌症周圍的組織)。在一些實施例中，樣品為組織樣品。在一些實施例中，組織樣品為自哺乳動物、尤其人類分離或提取的組織部分。在一些實施例中，組織樣品為自哺乳動物、尤其人類分離或提取的細胞群。在一些實施例中，組織樣品為活組織檢查獲得的樣品。在某些實施例中，樣品可獲自個體(包括

人類個體)的多種器官。在一些實施例中，樣品獲自患有癌症之個體的器官。在一些實施例中，樣品獲自患有癌症之個體的患有癌症之器官。在其他實施例中，樣品(例如參考樣品)獲自患者的正常器官或獲自第二個人類個體。

【0847】 在本文所提供之方法的某些實施例中，組織包括來自膀胱、輸尿管、乳房、肺、結腸、直腸、卵巢、輸卵管、食道、子宮頸、子宮內膜、皮膚、喉、骨髓、唾液腺、腎臟、前列腺、腦、脊髓、胎盤、腎上腺、胰臟、副甲狀腺、腦垂體、睪丸、甲狀腺、脾、扁桃體、胸腺、心臟、胃、小腸、肝臟、骨骼肌、周邊神經、間皮或眼的組織。

【0848】 在本文所提供之方法的其他實施例中，不同標記物基因的表現可藉由此項技術中已知的多種免疫分析加以偵測，包括免疫組織化學(IHC)分析、免疫墨點法分析、FACS分析及ELISA。

【0849】 在多種IHC分析中，各種標記物基因之表現可藉由針對由標記物基因編碼之蛋白質產物的抗體偵測。組織切片之IHC染色已表明為評估或偵測樣品中蛋白質之存在的可靠方法。IHC技術利用抗體探測及可視化原位細胞抗原，其通常藉由顯色或螢光方法達成。初級抗體或抗血清，諸如特異性地靶向由標記物基因編碼之蛋白質產物的多株抗血清及單株抗體，可在IHC分析中用於偵測標記物基因的表現。在一些實施例中，使組織樣品與針對特定標靶的初級抗體接觸足以使抗體-標靶結合發生的時間。如早先更詳細地論述，該等抗體可藉由用例如放射性標記、螢光標記、半抗原標記(諸如生物素)或酶(諸如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶)直接標記抗體本身來偵測。或者，未標記之初級抗體與對該初級抗體具有特異性的經標記之二級抗體(包含抗血清、多株抗血清或單株抗體)結合使用。

IHC方案及套組在此項技術中已熟知且可市購。用於載片製備及IHC處理之自動化系統可市購。Leica BOND自動染色儀及Leica Bond Refine偵測系統為此類自動化系統之實例。

【0850】 在一些實施例中，使用未標記之初級抗體，結合間接分析中之經標記之二級抗體來執行IHC分析。間接分析係使用兩種抗體偵測組織樣品中由標記物基因編碼的蛋白質產物。首先，將未結合的初級抗體施加至組織(第一層)，與組織樣品中的靶抗原反應。接著，施加經酶標記之二級抗體，其特異性識別初級抗體之抗體同型(第二層)。二級抗體與初級抗體反應，隨後施加受質-色素原。第二層抗體可以用酶(過氧化酶)標記，該過氧化酶與色素原3,3'-二胺基聯苯胺(DAB)反應而在反應位點產生棕色沈澱物。此方法由於潛在的信號經由信號放大系統放大而靈敏且通用。

【0851】 在某些實施例中，為了增加偵測靈敏度，可以使用信號放大系統。如本文所用，「信號放大系統」意謂試劑與方法之系統，其可以用於增強來自偵測所結合之初級或二級抗體的信號。信號放大系統增強靶蛋白偵測靈敏度、增強所偵測信號，且降低偵測極限之下限。存在若干類型的信號放大系統，包括酶標記系統及宏觀標記系統。此等系統/方法互不排斥且可以組合使用以得到相加效應。

【0852】 宏觀標記或宏觀標記系統為連接至或併入共同支架中的一組標記，其數目為數十(例如藻膽蛋白)至數百萬(例如螢光微球體)。支架可以與標靶特異性親和試劑(諸如抗體)偶聯，且併入的標記在結合後，藉此在總體上與標靶關聯。宏觀標記中的標記可為本文所述之任何標記，諸如螢光團、半抗原、酶及/或放射性同位素。在信號放大系統之一個實施

例中，使用經標記之鏈聚合物所結合的二級抗體。聚合物技術係利用可與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、50或更多個二級抗體分子連接之經HRP酶標記之惰性「棘」聚葡萄糖分子，從而使系統甚至更靈敏。

【0853】 基於酶標記系統之信號放大系統係利用酶(諸如辣根過氧化酶(HRP)或鹼性磷酸酶)之催化活性來原位產生靶蛋白或核酸序列之高密度標記。在一個實施例中，可以使用酪醯胺增強HRP信號。在此系統中，HRP以酶方式使經標記之酪醯胺衍生物轉化成反應性高、壽命短的酪醯胺基團。經標記之活性酪醯胺基團接著與HRP抗體-標靶相互作用位點附近的殘基(主要為蛋白質酪胺酸殘基之苯酚部分)共價偶聯，引起該位點之標記數目擴增且與擴散相關的信號局域化損失最小。因此，信號可以擴增1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、50、75或100倍 。如熟習此項技術者所知，酪醯胺上之標記可為本文所述之任何標記，包括螢光團、酶、半抗原、放射性同位素及/或發光器。亦可利用基於酶之其他反應產生信號放大。舉例而言，經酶標記之螢光(ELF)信號放大可利用於鹼性磷酸酶，其中鹼性磷酸酶以酶方式使弱藍色螢光受質(ELF 97磷酸酯)裂解且將其轉化成亮黃色-綠色螢光沈澱物，該沈澱物展現異常大的斯托克位移(Stokes shift)及優良的光穩定性。基於酪醯胺之信號放大系統與ELF信號放大可購自例如ThermoFisher Scientific (Waltham, MA USA 02451)。

【0854】 因此，在本文所提供之方法的一些實施例中，使用利用信號放大系統的IHC偵測標記物基因之表現量。在一些實施例中，接著對試樣進行對比染色，以鑑別細胞及亞細胞元件。

【0855】在一些實施例中，由標記物基因編碼之蛋白質產物的表現量亦可經由針對標記物基因所編碼之蛋白質產物的抗體、使用免疫墨點分析加以偵測。在免疫墨點分析之一些實施例中，通常(但不一定)藉由電泳分離出蛋白質且轉印至膜(通常為硝化纖維素或PVDF膜)上。類似於IHC分析，初級抗體或抗血清，諸如特異性地靶向由標記物基因編碼之蛋白質產物的多株抗血清及單株抗體，可用於偵測標記物基因的表現。在一些實施例中，使膜與針對特定標靶之初級抗體接觸足以發生抗體-抗原結合的時間且所結合的抗體可以藉由用例如放射性標記、螢光標記、半抗原標記(諸如生物素)或酶(諸如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶)直接標記初級抗體本身來偵測。在其他實施例中，在如上文所述的間接分析中，結合對初級抗體具有特異性之經標記之二級抗體來使用未標記之初級抗體。如本文所述，二級抗體可以用例如酶或其他可偵測標記(諸如螢光標記、發光標記、比色標記，或放射性同位素)標記。免疫墨點法方案及套組在此項技術中已熟知且可市購。用於免疫墨點法的自動化系統，例如用於西方墨點法的iBind Western系統(ThermoFisher, Waltham, MA USA 02451)可市購。免疫墨點法包括(但不限於)西方墨點法、細胞內西方墨點法及點漬墨法。點漬墨法為一種簡化程序，其中蛋白質樣品並非藉由電泳分離，而是直接點樣至膜上。細胞內西方墨點法包括將細胞接種於微量滴定盤中、固定/滲透細胞，及隨後用主要的經標記之初級抗體或未標記之初級抗體偵測，隨後用經標記之二級抗體偵測，如本文所述。

【0856】在其他實施例中，由標記物基因編碼之蛋白質產物的表現量亦可使用本文在流式細胞術分析(包括螢光活化細胞分選(FACS)分析)中所述之抗體偵測。類似於IHC或免疫墨點分析，可以在FACS分析中使用

初級抗體或抗血清(諸如特異性靶向由標記物基因編碼之蛋白質產物的多株抗血清及單株抗體)偵測蛋白質表現。在一些實施例中，細胞用針對特定靶蛋白的初級抗體染色足以發生抗體-抗原結合的時間且所結合的抗體可以藉由初級抗體上的直接標記(例如螢光標記或半抗原標記，諸如初級抗體上的生物素)來偵測。在其他實施例中，在如上文所述的間接分析中，結合對初級抗體具有特異性之經螢光標記之二級抗體來使用未標記之初級抗體。FACS提供一種基於每種細胞之特定光散射及螢光特徵來分選或分析經螢光標記之生物細胞之混合物的方法(一次一種細胞)。流式細胞儀從而偵測且報告經螢光染料標記之抗體的強度，其指示靶蛋白之表現量。因此，由標記物基因編碼之蛋白質產物的表現量可使用針對此類蛋白質產物之抗體偵測。亦可藉由將所滲透細胞染色來觀測非螢光細胞質蛋白質。用於執行FACS染色及分析之方法已為熟習此項技術者熟知且描述於Teresa S. Hawley及Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505)中。

【0857】在其他實施例中，由標記物基因編碼之蛋白質產物的表現量亦可使用免疫分析法偵測，諸如酶免疫分析(EIA)ELISA。EIA與ELISA分析在此項技術中已知，例如，用於分析多種組織及樣品，包括血液、血漿、血清或骨髓。有多種ELISA分析形式可供利用，參見例如美國專利第4,016,043號、第4,424,279號及第4,018,653號，該等專利以全文引用的方式併入本文中。此等分析包括非競爭類型的單點及兩點或「夾層」分析，以及傳統競爭性結合分析。此等分析亦包括經標記之抗體對靶蛋白的直接結合。夾層分析為常用的分析形式。夾層分析技術存在多種變化形式。舉例而言，在典型的前向分析中，將未標記之抗體固著於固體受質

上，且使待測試之樣品與所結合的分子接觸。在培育適合時段，即足以允許抗體-抗原複合物形成之時段之後，接著添加經能夠產生可偵測信號之報導分子標記的對抗原具有特異性之第二抗體且培育足以形成抗體-抗原-經標記之抗體之另一種複合物的時間。洗掉任何未反應之物質，且藉由觀測報導分子所產生之信號來確定抗原之存在。結果可藉由簡單地觀測可見信號來定性，或可藉由與含有已知量之靶蛋白的對照樣品比較來定量。

【0858】 在EIA或ELISA分析之一些實施例中，使酶與第二抗體結合。在其他實施例中，可以在ELISA分析形式中使用經螢光標記之二級抗體來代替經酶標記之二級抗體產生可偵測信號。當在特定波長之光照射下活化時，螢光染料標記之抗體吸收光能，誘導分子之可激發狀態，隨後發射可用光學顯微鏡目視偵測之特徵顏色的光。如同EIA及ELISA，允許經螢光標記之抗體結合至第一抗體-靶蛋白複合物。在洗掉未結合之試劑之後，接著使殘留三元複合物暴露於適當波長之光，觀測到的螢光指示存在所關注之靶蛋白。免疫螢光與EIA技術在此項技術中均沿用已久且揭示於本文中。

【0859】 對於本文所述之免疫分析而言，可以使用多種酶或非酶標記中之任一者，只要可以分別偵測到酶活性或非酶標記即可。酶藉此產生可偵測信號，該信號可以用於偵測靶蛋白。特別適用的可偵測信號為顯色或螢光信號。因此，用作標記的特別適用酶包括對應之顯色或螢光受質可獲得的酶。此類顯色或螢光受質可以藉由酶反應轉化為容易偵測的顯色或螢光產物，該產物可以容易利用顯微法或光譜法偵測及/或定量。此類酶已為熟習此項技術者熟知，包括(但不限於)辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶及其類似物(參見Hermanson, *Bioconjugate*

Techniques, Academic Press, San Diego (1996))。顯色或螢光受質已熟知的其他酶包括各種肽酶，其中顯色或螢光肽受質可以用於偵測蛋白分解裂解反應。顯色及螢光受質在細菌診斷中的用途亦熟知，包括(但不限於)使用α-半乳糖苷酶及β-半乳糖苷酶、β-葡糖醛酸酶、6-磷酸化-β-D-半乳糖苷6-磷酸化半乳糖水解酶、β-葡糖苷酶、α-葡糖苷酶、澱粉酶、神經胺糖酸苷酶、酯酶、脂肪酶及其類似物(Manafi等人, *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991))，且顯色或螢光受質已知的此類酶可容易調適以用於本發明方法中。

【0860】 產生可偵測信號的各種顯色或螢光受質已為熟習此項技術者熟知且可市購。可用於產生可偵測信號的例示性受質包括(但不限於)辣根過氧化酶用的3,3'-二胺基聯苯胺(DAB)、3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)、氯萘酚(Chloronaphthol)(4-CN)(4-氯-1-萘酚)、2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)、鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)，及3-胺基-9-乙基咔唑(AEC)；鹼性磷酸酶用的5-溴-4-氯-3-吲哚基-1-磷酸酯(BCIP)、硝基藍四唑鎓(NBT)、快速紅(快速紅TR/AS-MX)，及對硝基苯基磷酸酯(PNPP)；β-半乳糖苷酶用的1-甲基-3-吲哚基-β-D-哌喃半乳糖苷及2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯基β-D-哌喃半乳糖苷；β-葡糖苷酶用的2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯基β-D-哌喃葡萄糖苷；及其類似物。例示性螢光受質包括(但不限於)鹼性磷酸酶用的4-(三氟甲基)傘形酮基磷酸酯；磷酸酶用的4-甲基傘形酮基磷酸酯雙(2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇)、4-甲基傘形酮基磷酸酯雙(環己基銨)及4-甲基傘形酮基磷酸酯；辣根過氧化酶用的QuantaBlu™及QuantaRed™；β-半乳糖苷酶用的4-甲基傘形酮基β-D-哌喃半乳糖苷、螢光素二(β-D-哌喃半乳糖苷)及萘并螢光素二-(β-D-哌喃半

乳糖苷)；β-葡糖苷酶用的3-乙醯基傘形酮基β-D-哌喃葡萄糖苷及4-甲基傘形酮基-β-D-哌喃葡萄糖苷；及α-半乳糖苷酶用的4-甲基傘形酮基-α-D-哌喃半乳糖苷。用於產生可偵測信號的例示性酶及受質亦描述於例如US公開案2012/0100540中。各種可偵測酶受質(包括顯色或螢光受質)已熟知且可市購(Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare)。一般而言，將受質轉化成產物，形成沈澱物，其沈積於靶核酸位點處。其他例示性受質包括(但不限於) HRP-綠(42 Life Science)、Betazoid DAB、Cardassian DAB、Romulin AEC、Bajoran紫、Vina綠、Deep Space Black™、Warp Red™、Biocare的Vulcan速紅及Ferangi藍(Concord CA；biocare.net/products/detection/chromogens)。

【0861】在免疫分析之一些實施例中，可偵測標記可與可具有的初級抗體或偵測未標記之初級抗體的二級抗體直接偶聯。熟習此項技術者已熟知例示性可偵測標記，包括(但不限於)顯色或螢光標記(參見Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996))。適用作標記的例示性螢光團包括(但不限於)若丹明(rhodamine)衍生物，例如四甲基若丹明、若丹明B、若丹明6G、磺醯若丹明B、德克薩斯紅(Texas Red)(磺醯若丹明101)、若丹明110及其衍生物，諸如四甲基若丹明-5-(或6)、麗絲胺若丹明B (lissamine rhodamine B)及其類似物；7-硝基苯并-2-氧雜-1,3-二唑(NBD)；螢光素及其衍生物；萘，諸如丹醯基(5-二甲胺基萘-1-磺醯基)；香豆素衍生物，諸如7-胺基-4-甲基香豆素-3-乙酸(AMCA)、7-二乙基胺基-3-[(4'-(碘乙醯基)胺基)苯基]-4-甲基香豆素(DCIA)、Alexa fluor染料(Molecular Probes)，及其類似物；4,4-二氟-4-

硼雜-3a,4a-二氮雜-s-二環戊二烯并苯(BODIPY™)及其衍生物(Molecular Probes; Eugene Oreg.)；芘及磺化芘，諸如Cascade Blue™及其衍生物，包括8-甲氧基芘-1,3,6-三磺酸，及其類似物；吡啶基噁唑衍生物及達珀西(dapoxyl)衍生物(Molecular Probes)；螢光黃(3,6-二磺酸酯-4-胺基-萘二甲醯亞胺)及其衍生物；CyDye™螢光染料(Amersham/GE Healthcare Life Sciences；Piscataway NJ)，及其類似物。例示性發色團包括(但不限於)酚酞、孔雀綠(malachite green)、硝基芳族烴(諸如硝基苯基)、重氮染料、達波希(dabsyl)(4-二甲胺基偶氮苯-4'-磺醯基)，及其類似物。

【0862】 可以利用熟習此項技術者熟知的方法(諸如顯微法或光譜法)使與所結合之初級或二級抗體結合的顯色或螢光可偵測信號可視化。

【0863】 此章節(章節5.8)中所提供的方法可結合此項技術中已知的各種癌症模型使用。在一個實施例中，使用小鼠異種移植癌症模型。簡言之，T-24及UM-UC-3細胞購自ATCC且使用推薦的培養基條件培養。使用pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Puro構築體，藉由用含有人類連接素-4的慢病毒轉導親代細胞來產生T-24 hNectin-4 (人類連接素-4)及UM-UC-3連接素-4細胞，且使用嘌呤黴素加以選擇。將T-24連接素-4 (純系1A9)細胞植入裸小鼠且經由套針繼代，允許達到約200 mm^3腫瘤體積，且隨後用腹膜內(IP)單次劑量的恩諾單抗維多汀(3mg/kg)或非結合ADC (3 mg/kg)處理，每個處理組7隻動物。使用此模型的追蹤ICD研究涉及處理後的第5天收集腫瘤用於藉由RNA-seq、流式、免疫組織化學(IHC)及Luminex進行下游分析。將腫瘤固定於福馬林中且製備成FFPE組織塊。切割4 μm塊且使用F4/80、CD11c執行免疫組織化學。免疫組織化學染色的載片切片用Leica AT2數位完整載片掃描儀掃描，且藉由使用針對連接素4、CD11c

及F4/80染色定製的算法、用Visiopharm軟體分析影像。基於染色強度及背景染色，使算法最佳化。計算連接素4的陽性染色百分比且計算F480及CD11c的每mm^2陽性細胞數。

【0864】 將腫瘤切片溶解於細胞溶解緩衝液2 (R&D Systems®，目錄號895347)。使用MILLIPLEX MAP小鼠細胞介素/趨化因子磁珠集合(Millipore)量測腫瘤樣品中的細胞介素及趨化因子且在LUMINEX MAGPIX系統上讀取。

【0865】 在RNA-seq分析中，使用TRIZOL Plus RNA純化套組(Life Technologies)，根據製造商方案自急驟冷凍的腫瘤中分離出RNA，從而產生高品質RNA (平均RNA完整數> 8)。RNA選擇方法係使用聚(A)選擇及Illumina的mRNA文庫Prep套組且在單指數Hi-Seq 2×150 bp (Illumina)上讀取。使序列讀段相對於人類及小鼠總轉錄本定位且測定每百萬總讀段數。

5.9 該等方法適用的癌症及癌症患者

【0866】 本發明規定本文所提供之方法可用於治療患有各種癌症的患者。在本文所提供之不同方法的某些實施例中，個體為人類。在一個實施例中，個體為患有癌症的人類(患者)。在另一實施例中，個體為患有疾病或病症的人類(患者)。在又另一個實施例中，個體為患有癌症之個體。

【0867】 在本文所提供之方法的一些實施例中，該癌症為膀胱癌、尿道上皮癌、胃癌、食道癌、頭癌、頸癌、鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非鱗狀NSCLC、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、膽癌及膽管癌、胰臟癌、外陰及陰莖之鱗狀細胞癌、前列腺腺癌，或子宮內膜癌。在一個實施例中，癌症為膀胱癌。在另一個實施例中，癌症為尿道上皮癌。在另一個實施例

中，癌症為胃癌。在又另一個實施例中，癌症為食道癌。在另一實施例中，癌症為頭癌。在一個實施例中，癌症為頸癌。在另一個實施例中，癌症為NSCLC。在又另一個實施例中，癌症為非鱗狀NSCLC。在另一實施例中，癌症為乳癌。在一個實施例中，癌症為卵巢癌。在另一個實施例中，癌症為子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為膽癌。在一個實施例中，癌症為膽管癌。在另一個實施例中，癌症為膽癌及膽管癌。在又另一個實施例中，癌症為胰臟癌。在另一實施例中，癌症為外陰之鱗狀細胞癌。在一個實施例中，癌症為陰莖之鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，癌症為外陰及陰莖之鱗狀細胞癌。在另一實施例中，癌症為前列腺腺癌。在一個實施例中，癌症為子宮內膜癌。

【0868】 在本文所提供之方法的一些實施例中，該癌症為局部晚期癌。在一個實施例中，癌症為局部晚期膀胱癌。在另一個實施例中，癌症為局部晚期尿道上皮癌。在另一個實施例中，癌症為局部晚期胃癌。在又另一個實施例中，癌症為局部晚期食道癌。在另一實施例中，癌症為局部晚期頭癌。在一個實施例中，癌症為局部晚期頸癌。在另一個實施例中，癌症為局部晚期NSCLC。在又另一個實施例中，癌症為局部晚期非鱗狀NSCLC。在另一實施例中，癌症為局部晚期乳癌。在一個實施例中，癌症為局部晚期卵巢癌。在另一個實施例中，癌症為局部晚期子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為局部晚期膽癌。在一個實施例中，癌症為局部晚期膽管癌。在另一個實施例中，癌症為局部晚期膽癌及膽管癌。在又另一個實施例中，癌症為局部晚期胰臟癌。在另一實施例中，癌症為外陰之局部晚期鱗狀細胞癌。在一個實施例中，癌症為陰莖之局部晚期鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，癌症為外陰及陰莖之局部晚期鱗狀細胞癌。在另一實

施例中，癌症為局部晚期前列腺腺癌。在一個實施例中，癌症為局部晚期子宮內膜癌。

【0869】在本文所提供之方法的一些實施例中，癌症為轉移癌。在一個實施例中，癌症為轉移性膀胱癌。在另一個實施例中，癌症為轉移性尿道上皮癌。在另一個實施例中，癌症為轉移性胃癌。在又另一個實施例中，癌症為轉移性食道癌。在另一實施例中，癌症為轉移性頭癌。在一個實施例中，癌症為轉移性頸癌。在另一個實施例中，癌症為轉移性NSCLC。在又另一個實施例中，癌症為轉移性非鱗狀NSCLC。在另一實施例中，癌症為轉移性乳癌。在一個實施例中，癌症為轉移性卵巢癌。在另一個實施例中，癌症為轉移性子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為轉移性膽癌。在一個實施例中，癌症為轉移性膽管癌。在另一個實施例中，癌症為轉移性膽癌及膽管癌。在又另一個實施例中，癌症為轉移性胰臟癌。在另一實施例中，癌症為外陰之轉移性鱗狀細胞癌。在一個實施例中，癌症為陰莖之轉移性鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，癌症為外陰及陰莖之轉移性鱗狀細胞癌。在另一實施例中，癌症為轉移性前列腺腺癌。在一個實施例中，癌症為轉移性子宮內膜癌瘤。

【0870】在本文所提供之方法的一些特定實施例中，乳癌為ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌。在一個特定實施例中，乳癌為ER-/PR-/HER2-及局部晚期乳癌。在另一特定實施例中，乳癌為ER-/PR-/HER2-及轉移性乳癌。在又另一個特定實施例中，乳癌為激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌。在另一特定實例中，乳癌為HR+/HER2-及局部晚期乳癌。在一個實施例中，乳癌為HR+/HER2-及轉移性乳癌。

【0871】在一些特定實施例中，尿道上皮癌為乳頭狀尿道上皮癌或扁平尿道上皮癌。在某些實施例中，尿道上皮癌為乳頭狀尿道上皮癌。在一些實施例中，尿道上皮癌為扁平尿道上皮癌。在某些實施例中，尿道上皮癌為局部晚期乳頭狀尿道上皮癌。在一些實施例中，尿道上皮癌為局部晚期扁平尿道上皮癌。在某些實施例中，尿道上皮癌為轉移性乳頭狀尿道上皮癌。在一些實施例中，尿道上皮癌為轉移性扁平尿道上皮癌。

【0872】在其他特定實施例中，膀胱癌為非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC)或肌肉侵入性膀胱癌。在一個實施例中，膀胱癌為NMIBC。在另一個實施例中，膀胱癌為肌肉侵入性膀胱癌。在又另一個實施例中，膀胱癌為局部晚期NMIBC。在另一實施例中，膀胱癌為局部晚期肌肉侵入性膀胱癌。在另一個實施例中，膀胱癌為轉移性NMIBC。在一個實施例中，膀胱癌為轉移性肌肉侵入性膀胱癌。在另一個實施例中，肌肉侵入性膀胱癌為鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌瘤或肉瘤。在又另一個實施例中，肌肉侵入性膀胱癌為鱗狀細胞癌。在另一實施例中，肌肉侵入性膀胱癌為腺癌。在一個實施例中，肌肉侵入性膀胱癌為小細胞癌瘤。在另一個實施例中，肌肉侵入性膀胱癌為肉瘤。

【0873】在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體的乳癌。在一些實施例中，乳癌為激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌。在一些實施例中，乳癌呈雌激素受體(ER)陽性及/或孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性。在一些實施例中，乳癌呈ER陽性、PR陽性及HER2陰性。在一些實施例中，乳癌呈ER陽性及HER2陰性。在一些實施例中，乳癌呈PR陽性及HER2陰性。在一些實施例中，乳癌，包括例如HR+/HER2-乳癌、ER陽性、PR陽性及HER2陰性乳癌、ER陽性及

HER2陰性乳癌、PR陽性及HER2陰性乳癌，在組織學上、在細胞學上或在組織學上與細胞學上得到確認。在一些實施例中，根據美國臨床腫瘤學協會/美國病理學院(ASCO/CAP)指導原則，基於最近分析的組織，進行組織學、細胞學或組織學與細胞學確認。

【0874】 在一些實施例中，激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌為局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)乳癌。在一些實施例中，ER陽性及/或孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性乳癌為局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)乳癌。在一些實施例中，ER陽性、PR陽性及HER2陰性乳癌為局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)乳癌。在一些實施例中，ER陽性及HER2陰性乳癌為局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)乳癌。在一些實施例中，PR陽性及HER2陰性乳癌為局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)乳癌。在一些實施例中，局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移性惡性)乳癌，包括例如HR+/HER2-乳癌、ER陽性、PR陽性及HER2陰性乳癌、ER陽性及HER2陰性乳癌、PR陽性及HER2陰性乳癌，在組織學上、在細胞學上或在組織學上與細胞學上得到確認。在一些實施例中，此類組織學、細胞學或組織學及細胞學確認係根據美國臨床腫瘤學會/美國病理學家協會(ASCO/CAP)指導原則，基於最近分析之組織進行。

【0875】 在一些實施例中，患有乳癌且經本文所提供之方法治療的個體在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下已接受≥1線內分泌療法及週期素依賴性激酶(CDK) 4/6抑制劑。在一些實施例中，患有乳癌且用本文所提供之方法治療的個體先前已在任何背景下接受紫杉烷或蒽環黴素療法。在一些實施例中，患有乳癌且用本文所提供之方法治療的個體在

乳癌易感性基因(*BRCA*)*1*或*2*中具有有害的生殖系突變，必須已用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑治療。

【0876】 在一些特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有在組織學上或細胞學上確認的HR+/HER2-乳癌，根據美國臨床腫瘤學協會/美國病理學院(ASCO/CAP)指導原則，基於最近分析的組織，該等乳癌定義為ER陽性及/或孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性；患有局部晚期或轉移性(包括惡性或轉移惡性)疾病；在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下，已接受≥1線內分泌療法及週期素依賴性激酶(CDK) 4/6抑制劑；在任何背景下先前已接受紫杉烷或蒽環黴素療法；且/或乳癌易感性基因(*BRCA*)*1*或*2*中具有有害生殖系突變的個體必須已用聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑治療。

【0877】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體之三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，TNBC係組織學上及/或細胞學上確認之TNBC。在一些實施例中，根據ASCO/CAP指導原則，基於最近分析之組織，根據TNBC組織學(ER陰性/PR陰性/HER2陰性)確定TNBC。在一些實施例中，TNBC係局部晚期或轉移癌症。在一些實施例中，患有TNBC且用本文所提供之方法治療的個體已接受≥2線全身療法。在一些實施例中，患有TNBC且用本文所提供之方法治療的個體已接受≥2線全身療法，包括任何背景下之紫杉烷療法。在一些實施例中，患有TNBC且用本文所提供之方法治療的個體在*BRCA1*、*BRCA2*或*BRCA1*與*BRCA2*中具有有害的生殖系突變。在一些實施例中，患有TNBC且用本文所提供之方法治療的個體已用PARP抑制劑治療。在一些實施例中，藉由本文所提供之方法治療TNBC之個體具有本段中所述之特徵的任何排列或組合。

【0878】 在一些特定實施例中，用本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的TNBC，根據ASCO/CAP指導原則，基於最近分析之組織，該TNBC定義為明確的TNBC組織學(ER陰性/PR陰性/HER2陰性)；患有局部晚期或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病；已接受≥2線全身療法，包括在任何背景下使用紫杉烷；在*BRCA1*或*BRCA2*或兩者中具有有害的生殖系突變；且/或已用PARP抑制劑治療。

【0879】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體之鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，鱗狀NSCLC為組織學上及/或細胞學上確認之鱗狀NSCLC。在一些實施例中，鱗狀NSCLC為局部晚期或轉移的。在一些實施例中，患有鱗狀NSCLC且經本文所提供之方法治療的個體在基於鉑之療法之後疾病已惡化或復發，包括例如在完成後12個月內出現復發時，在佐劑背景下投與的鉑療法。在一些實施例中，患有鱗狀NSCLC且經本文所提供之方法治療的個體若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)或抗計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)的先前療法。

【0880】 在一些特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的鱗狀NSCLC；患有局部晚期或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病；在基於鉑之療法(包括例如在完成之後的12個月內出現復發時，在佐劑背景下投與的鉑療法充當療程)之後已惡化或復發；且/或若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)或抗計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)的先前療法。

【0881】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體之非鱗

狀NSCLC。在一些實施例中，鱗狀NSCLC為組織學上及/或細胞學上確認之鱗狀NSCLC。在一些實施例中，鱗狀NSCLC為表皮生長因子受體(EGFR)野生型及未分化淋巴瘤激酶(ALK)野生型。在一些實施例中，根據本地實驗室標準，鱗狀NSCLC為EGFR野生型及ALK野生型的。在一些實施例中，非鱗狀NSCLC為局部晚期或轉移的。在一些實施例中，患有鱗狀NSCLC且用本文所提供之方法治療的個體在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下接受基於鉑之療法(包括例如在完成後12個月內出現復發時，在佐劑背景下投與之鉑療法)之後，疾病已惡化或復發。在一些實施例中，患有鱗狀NSCLC且用本文所提供之方法治療的個體若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗PD-1或抗PD-L1療法。

【0882】 在一些特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的非鱗狀NSCLC，根據本地實驗室標準，該非鱗狀NSCLC為EGFR野生型及ALK野生型；患有局部晚期或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病；在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下接受基於鉑的療法(包括例如在完成之後的12個月內出現復發時，在佐劑背景下投與的鉑療法)之後，已惡化或復發；若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗PD-1或抗PD-L1療法。

【0883】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體之頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為組織學上及/或細胞學上確認之頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為局部晚期或轉移的。在一些實施例中，患有頭頸癌且用本文所提供之方法治療的個體在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下接受含鉑療法之後已惡化或復發，除非該個體在完成後的6

個月內復發或惡化，否則該含鉑療法不包括在治癒背景下作為多模式療法之一部分投與的鉑療法。在一些實施例中，患有頭頸癌且用本文所提供之方法治療的個體若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗PD-1或抗PD-L1療法。

【0884】 在一些特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的頭頸癌；患有局部晚期或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病；在轉移(包括惡性或轉移惡性)或局部晚期背景下接受含鉑療法之後已惡化或復發，除非個體在完成之後的6個月內復發或惡化，否則該含鉑療法不包括在治癒背景下作為多模式療法之一部分投與的鉑療法；若基於個體之腫瘤PD-1或PD-L1表現及本地治療準則為合格的，則接受抗PD-1或抗PD-L1療法。

【0885】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療個體之胃癌或食道癌。在一些實施例中，胃癌或食道癌為組織學上及/或細胞學上確認之胃癌或食道癌。在一些實施例中，胃癌或食道癌為局部晚期或轉移的。在一些實施例中，患有頭頸癌且用本文所提供之方法治療的個體在包括氟嘧啶及鉑之化學治療方案(用於局部晚期疾病或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病)之後已惡化或復發，除非個體在完成之後的6個月內復發或惡化，否則該化學治療方案不包括新佐劑或佐劑療法。在一些實施例中，若患有頭頸癌且用本文所提供之方法治療的個體患有HER2陽性癌症，則該等個體接受針對HER2之療法。在一些實施例中，患有頭頸癌且用本文所提供之方法治療之個體患有HER2陽性癌症且接受針對HER2之療法。

【0886】 在一些特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的胃癌或食道癌；患有局部晚期或轉移(包括

惡性或轉移惡性)疾病；在包括氟嘧啶及鉑之化學治療方案(用於局部晚期疾病或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病)之後已惡化或復發，除非個體在完成之後的6個月內復發或惡化，否則該化學治療方案不包括新佐劑或佐劑療法；患有HER2陽性癌症且已接受針對HER2的療法。在另一個特定實施例中，經本文所提供之方法治療的個體患有組織學上或細胞學上確認的胃癌或食道癌；患有局部晚期或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病；在包括氟嘧啶及鉑的化學治療方案(用於局部晚期疾病或轉移(包括惡性或轉移惡性)疾病)之後已惡化或復發，除非個體在完成之後的6個月內復發或惡化，否則該化學治療方案不包括新佐劑或佐劑療法。

【0887】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療患有表現連接素-4 RNA、表現連接素-4蛋白質，或表現連接素-4 RNA與連接素-4蛋白質之癌症的個體。在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療患有表現連接素-4 RNA與連接素-4蛋白質之癌症的個體，該等癌症包括例如鱗狀NSCLC、非鱗狀NSCLC、胃(GEJ)癌、食道癌、HNSCC、NSCLC-腺癌、頭頸癌(例如鱗狀頭頸癌)，及乳癌(包括HR+/HER2-乳癌及TNBC)。在一些實施例中，癌症中之連接素-4 RNA表現係藉由聚核苷酸雜交、定序(評估序列之相對豐度)及/或PCR (包括RT-PCR)來測定。在一些實施例中，癌症中之連接素-4蛋白質表現係藉由IHC、螢光活化細胞分選(FACS)分析及/或西方墨點法測定。在一些實施例中，癌症中之連接素-4蛋白質表現係藉由2種IHC方法測定。

【0888】 在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療患有癌症的個體，其中該等癌症表現連接素-4 RNA，表現連接素-4蛋白質，或表現連接素-4 RNA與連接素-4蛋白質，且其中該等癌症對阻斷微管聚合的細

胞毒性劑(諸如長春花及MMAE)敏感。在某些實施例中，本文所提供之方法用於治療患有癌症之個體，該等癌症表現連接素-4 RNA與連接素-4蛋白質且對阻斷微管聚合之細胞毒性劑(諸如長春花及MMAE)敏感，該等癌症包括例如鱗狀NSCLC、非鱗狀NSCLC、胃(GEJ)癌、食道癌、HNSCC、NSCLC-腺癌、頭頸癌(例如鱗狀頭頸癌)，及乳癌(包括HR+/HER2-乳癌及TNBC)。

【0889】 在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療之個體係患有實體腫瘤之個體，包括例如患有激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌之個體、患有ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌之個體、患有NSCLC之個體、患有非鱗狀NSCLC之個體、患有頭癌之個體、患有頸癌之個體、患有頭頸癌之個體、患有胃癌之個體、患有食道癌之個體，及/或患有胃癌或食道癌之個體。

【0890】 在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療之個體進一步包括患有實體腫瘤之個體，該等實體腫瘤係局部晚期、轉移(包括轉移惡性)，以及局部晚期與轉移性實體腫瘤。在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療的實體腫瘤為晚期HR+/HER2-乳癌、晚期ER-/PR-/HER2-乳癌、晚期NSCLC、晚期非鱗狀NSCLC、晚期頭癌、晚期頸癌、晚期頭頸癌、晚期胃癌、晚期食道癌，及/或晚期胃癌及食道癌。在其他實施例中，可以本文所提供之方法治療之實體腫瘤為轉移(包括惡性或轉移惡性) HR+/HER2-乳癌、轉移(包括惡性或轉移惡性) ER-/PR-/HER2-乳癌、轉移(包括惡性轉移惡性) NSCLC、轉移(包括惡性或轉移惡性)非鱗狀NSCLC、轉移(包括惡性或轉移惡性)頭癌、轉移(包括惡性或轉移惡性)頸癌、轉移(包括惡性或轉移惡性)頭頸癌、轉移(包括惡性或轉移惡性)胃

癌、轉移(包括惡性或轉移惡性)食道癌，及/或轉移(包括惡性或轉移惡性)胃癌及食道癌。

【0891】 在一些實施例中，局部晚期、轉移(包括轉移惡性)及局部晚期與轉移(包括惡性或轉移惡性)實體腫瘤在組織學上、細胞學上或組織學上與細胞學上已得到確認。

【0892】 在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療的個體在癌症之一或多種其他療法之後惡化或復發。該一或多種療法(在該一或多種療法之後，個體已惡化或復發)包括例如一或多線內分泌療法、週期素依賴性激酶(CDK) 4/6抑制劑(包括在轉移或局部晚期背景下)、紫杉烷治療、蒽環黴素治療、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑、基於鉑之療法、利用計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)抑制劑、計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)抑制劑之療法、包括氟嘧啶之化學療法、針對HER2之療法，及/或本段中所提供之療法及本文所述之療法中之兩者或更多者的任何排列或組合。

【0893】 在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療的個體先前已接受至少兩線、三線、四線、五線或六線全身療法。此類全身療法可為使用穿過血流、到達並影響全身所有細胞之物質進行的任何療法。此類全身療法可為前一段([00894]段)中所述之療法。在一個實施例中，此類全身療法為紫杉烷。

【0894】 在某些實施例中，可以本文所提供之方法治療的個體在其他療法之後的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月內，就癌症的其他療法而言已惡化或復發，該等其他療法包括例如(但不限於)本段之前的第二段

([00894]段)中所述之療法的任一者或任何組合。在一些特定實施例中，個體在基於鉑之療法或包括氟嘧啶之化學療法之後的6個月內惡化或復發。在其他特定實施例中，個體在基於鉑之療法之後的6個月內惡化或復發。在其他實施例中，個體在基於鉑之療法之後的12個月內惡化或復發。

【0895】 在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療的個體已接受癌症之一或多種其他療法。個體已接受的一或多種療法包括例如一或多線內分泌療法、週期素依賴性激酶(CDK) 4/6抑制劑(包括在轉移或局部晚期背景下)、紫杉烷治療、蒽環黴素治療、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑、基於鉑之療法、利用計劃性細胞死亡蛋白-1 (PD-1)抑制劑、計劃性細胞死亡配位體1 (PD-L1)抑制劑之療法、包括氟嘧啶之化學療法、針對HER2之療法，及/或本段中所提供之療法及本文所述之療法中之兩者或更多者的任何排列或組合。在一個實施例中，個體已接受免疫檢查點抑制劑療法且已接受化學療法。在另一個實施例中，個體已接受免疫檢查點抑制劑療法。在又另一個實施例中，個體已接受化學療法。

【0896】 在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療的個體存在已接受如前一段([00897]段)中所述之癌症之一或多種其他療法與如本段之前的第四段([00894]段)中所述之癌症的一或多種其他療法之後已惡化或復發的任何組合或排列。

【0897】 在一些實施例中，可以本文所提供之方法治療的患有癌症之個體具有某些表型或基因型特徵。在一個實施例中，個體患有亦呈雌激素受體(ER)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌。在一個實施例中，個體患有亦呈孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌。在一個實施例中，個體患有亦呈雌激素受體(ER)陽性、孕酮受體(PR)陽性及HER2陰

性的HR+/HER2-乳癌。在一個實施例中，個體在乳癌易感基因(BRCA) 1、BRCA2、或BRCA1與BRCA2中具有有害的生殖系突變。在一個實施例中，個體患有ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌。在一個實施例中，個體具有野生型表皮生長因子受體(EGFR)。在一個實施例中，個體具有野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)。在一個實施例中，個體具有野生型表皮生長因子受體(EGFR)與野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)。在一些實施例中，個體具有本文所述之表型或基因型特徵的任何排列及組合。

【0898】 在一些實施例中，表型或基因型特徵在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，亦呈雌激素受體(ER)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，亦呈孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，亦呈雌激素受體(ER)陽性、孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，乳癌易感基因(BRCA) 1、BRCA2、或BRCA1與BRCA2中之有害生殖系突變在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，野生型表皮生長因子受體(EGFR)在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在一個實施例中，野生型表皮生長因子受體(EGFR)

與野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。

【0899】 在本文所提供之方法的一些實施例中，表型及/或基因型特徵之組織學及/或細胞學測定係如美國臨床腫瘤學協會/美國病理學院(ASCO/CAP)指導原則中所述，基於最近分析之組織執行，其係以全文引用的方式併入本文中。

【0900】 在一些實施例中，表型或基因型特徵係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，亦呈雌激素受體(ER)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，亦呈孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，亦呈雌激素受體(ER)陽性、孕酮受體(PR)陽性及HER2陰性的HR+/HER2-乳癌藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，乳癌易感基因(BRCA) 1、BRCA2、或BRCA1與BRCA2中之有害生殖系突變係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，野生型表皮生長因子受體(EGFR)係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測

定。在一個實施例中，野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。在一個實施例中，野生型表皮生長因子受體(EGFR)及野生型未分化淋巴瘤激酶(ALK)係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。

【0901】 在一些實施例中，癌症中之連接素-4 RNA表現係藉由聚核苷酸雜交、定序(評估序列之相對豐度)及/或PCR (包括RT-PCR)來測定。在一些實施例中，癌症中之連接素-4蛋白質表現係藉由IHC、螢光活化細胞分選(FACS)分析及/或西方墨點法測定。在一些實施例中，藉由超過一種方法來測定癌症中之連接素-4蛋白表現。在一些實施例中，癌症中之連接素-4蛋白質表現係藉由兩種IHC方法測定。

【0902】 在一些實施例中，局部晚期或轉移性尿道上皮癌症在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上得到確認。在一些實施例中，局部晚期或轉移性膀胱癌在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上得到確認。

【0903】 在一些實施例中，表型或基因型特徵在組織學上、細胞學上、或組織學上與細胞學上已測定。在本文所提供之方法的一些實施例中，表型及/或基因型特徵之組織學及/或細胞學測定係如美國臨床腫瘤學協會/美國病理學院(ASCO/CAP)指導原則中所述，基於最近分析之組織執行，其係以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，表型或基因型特徵係藉由包括下一代定序(例如來自Illumina, Inc之NGS)在內之定序、DNA雜交及/或RNA雜交來測定。

【0904】 本文中藉由使用肯定語言描述多個實施例來大體揭示本發

明。本發明亦特別包括其中特定標的物被完全或部分排除的實施例，諸如物質或材料、方法步驟及條件、方案、程序、分析法或分析。因此，儘管本文中未依本發明不包括的內容來大體表述本發明，但本文揭示了未明確包括於本發明中的態樣。

【0905】 本文中描述本發明之特定實施例，包括本發明人已知之實施本發明的最佳方式。熟習此項技術者在閱讀前述說明後，可顯而易知所揭示之實施例的變化形式，且預期熟習此項技術者在適當時可使用此類變化形式。因此，希望本發明可以除本文特定所述之外的方式實施，且本發明包括隨附申請專利範圍中所述之標的物的所有變型及等效物，如適用的法律所允許。此外，除非本文另有指示或另外與上下文明顯抵觸，否則本發明涵蓋上述要素之所有可能變化形式的任何組合。

【0906】 本說明書中所引用之所有公開案、專利申請案、寄存編號及其他參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利申請案特定地且個別地指示以引用之方式併入一般。

【0907】 已描述本發明之許多實施例。然而，應瞭解各種潤飾可以在不背離本發明精神及範疇的情況下進行。因此，描述旨在說明而非限制申請專利範圍中所述之本發明的範疇。

6. 實例

【0908】 本章節(亦即，章節6)中之實例係為了說明而非為了限制而提供。

6.1 實例1 - 用於鑑別與ADC所誘導之ICD相關之基因的分析

【0909】 此實例提供用於鑑別與ADC所誘導之ICD相關之標記物基因、與ADC治療功效相關之標記物基因及/或與ADC及一或多種免疫檢查

點抑制劑組合治療功效相關之標記物基因的一些分析。

【0910】 T-24及UM-UC-3細胞係購自ATCC且使用推薦的培養基條件培養。使用pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Puro構築體，藉由用含有人類連接素-4的慢病毒轉導親代細胞來產生T-24 hNectin-4 (人類連接素-4)及UM-UC-3連接素-4細胞，且使用嘌呤黴素加以選擇。將T-24連接素-4 (純系1A9)細胞植入裸小鼠且經由套針繼代，允許達到約200 mm^3腫瘤體積，且隨後用腹膜內(IP)單次劑量的恩諾單抗維多汀(3 mg/kg)或非結合ADC (3 mg/kg)處理，每個處理組7隻動物。使用此模型的追蹤ICD研究涉及處理後的第5天收集腫瘤用於藉由RNA-seq、流式、免疫組織化學(IHC)及Luminex進行下游分析。將腫瘤固定於福馬林中且製備成FFPE組織塊。將組織塊切4 μm且使用F4/80、CD11c進行免疫組織化學。免疫組織化學染色的載片切片用Leica AT2數位完整載片掃描儀掃描，且藉由使用針對連接素4、CD11c及F4/80染色定製的算法、用Visiopharm軟體分析影像。基於染色強度及背景染色，使算法最佳化。計算連接素4的陽性染色百分比且計算F480及CD11c的每mm^2陽性細胞數。

【0911】 將腫瘤切片溶解於細胞溶解緩衝液2 (R&D Systems®，目錄號895347)。使用MILLIPLEX MAP小鼠細胞介素/趨化因子磁珠集合(Millipore)量測腫瘤樣品中的細胞介素及趨化因子且在LUMINEX MAGPIX系統上讀取。

【0912】 在RNA-seq分析中，使用TRIZOL Plus RNA純化套組(Life Technologies)，根據製造商方案自急驟冷凍的腫瘤中分離出RNA，從而產生高品質RNA (平均RNA完整數> 8)。RNA選擇方法係使用聚(A)選擇及Illumina的mRNA文庫Prep套組且在單指數Hi-Seq 2x150 bp (Illumina)

上讀取。使序列讀段相對於人類及小鼠總轉錄本定位且測定每百萬總讀段數。

【0913】 RNA-seq差異性基因表現分析指出，EV處理的細胞產生與微管破裂、ER應激及免疫原性細胞死亡一致的基因標籤(參見下述實例2及3)。來自1267種經不同方式調控之基因的RNA基因標籤用於鑑別在EV處理與未處理之樣品之間升高或降低的標籤(參見下述實例2及3)。使用威爾克森檢驗(Wilcoxon test)計算p值。使用GSEA MSIG資料庫(gsea-msigdb.org)，收集基因標籤及與各標籤相關的基因。

6.2 實例2 - ADC誘導靶細胞發生細胞死亡且誘導ICD.

【0914】 為了測定ADC之藥物部分的細胞內遞送，用人類連接素-4轉導T-24及UM-UC-3膀胱癌細胞。為了量測恩諾單抗維多汀所遞送之MMAE的細胞內濃度，T-24親代及T-24連接素-4 (純系1A9)細胞株用100及1,000 ng/mL ADC處理24小時。接著利用質譜分析(LC-MS/MS)測定恩諾單抗維多汀在100 ng/mL (IC50濃度)及1,000 ng/mL (IC90濃度)劑量水準下分別使T-24連接素-4 (純系：1A9)細胞釋放95 nM MMAE及249 nM MMAE(**圖2A**)。

【0915】 為了測定抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀)的內化及定位，用恩諾單抗維多汀處理2小時且針對恩諾單抗維多汀、溶酶體標記物LAMP1及Hoescht DNA染色劑染色之後，T-24連接素-4 (純系：1A9)細胞被染色(**圖2B**)。白色箭頭或合併的黃色染色顯示恩諾單抗維多汀與LAMP1囊泡共定域的面積(**圖2B**)。

【0916】 為了測定抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀，亦稱為AGS-22C3E)所誘導的細胞毒性，用恩諾單抗維多汀處理T-24連接素-4 (純系：

1A9)細胞、UM-UC-3連接素-4細胞及相應的對照親代細胞且處理後的120小時，使用CELL TITER-GLO量測細胞存活率(**圖2C**)。恩諾單抗維多汀直接殺滅T-24連接素-4模型，而缺乏連接素-4的親代T-24細胞株對恩諾單抗維多汀不敏感(**圖2C**)。另外，量測UM-UC-3連接素-4細胞響應於抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理而發生的凋亡蛋白酶3/7誘導(**圖2D**)。抗連接素-4 ADC誘導UM-UC-3連接素-4細胞產生凋亡蛋白酶3/7，但不誘導缺乏連接素-4之親代UM-UC-3細胞株(**圖2D**)。下表7概述連接素-4在細胞表面上的表現及恩諾單抗維多汀之細胞毒性。

表7：連接素-4在細胞表面上的表現及恩諾單抗維多汀之細胞毒性

細胞株	細胞表面上的連接素-4表現	恩諾單抗維多汀細胞毒性IC50
T-24	<2000	>1000 ng/mL
T-24連接素-4純系1A9	700,000	85 ng/mL
UM-UC-3	<2000	>1000 ng/mL
UM-UC-3連接素-4純系1D11	680,000	6 ng/mL

【0917】 ADC亦可誘導抗原陰性癌細胞的旁觀細胞殺滅，例如ICD。旁觀細胞殺滅作用可為經由藥物靶向遞送至抗原陽性癌細胞而對抗原陰性癌細胞產生的細胞殺滅。為了測定旁觀細胞殺滅，例如ICD，將UM-UC-3連接素-4 (純系1D11)膀胱癌細胞與GFP^+-連接素-4^-膀胱細胞以1:1比率共培養且用藥物處理72小時。藉由磷脂結合蛋白V染色來量測兩個群體之間的細胞死亡。藥物靶向遞送至抗原陽性細胞(GFP陰性)誘導旁觀細胞殺滅抗原陰性癌細胞(GFP陽性)(**圖3A**)。另外，UM-UC-3及T-24膀胱細胞與不同濃度之恩諾單抗維多汀或非結合ADC對照物1:1共培養處理168小時之後，測定來自**圖3A**之代表連接素-4陰性群體之Q3中的活細胞百分比。在表現人類連接素-4(純系1D11)之UM-UC-3：表現GFP之UM-UC-3的1:1混合物(168小時)(**圖3B**)及表現人類連接素-4 (純系1A9)之T-24：表

現GFP之T-24的1:1混合物(168小時)(**圖3C**)中，藥物靶向遞送至抗原陽性細胞(GFP陰性)誘導旁觀細胞殺滅抗原陰性癌細胞(GFP陽性)(**圖3B及3C**)。

【0918】 用於旁觀細胞殺滅的一些例示性機制(例如ICD)顯示於**圖4A**及**4B**中。為了測定**圖4A**及**4B**中所示之一些ICD介體水準的變化，用EV (1 mg/mL)、連接素-4 Ab (恩諾單抗，1 mg/mL)、MMAE (100 nM)及ADC對照物(hIgG-MMAE(4)，1 mg/mL)處理對照T-24細胞、表現連接素-4之T-24細胞、對照UM-UC-3細胞及UM-UC-3細胞後的48小時，測定ATP的細胞外釋放(**圖4C**及**4D**)。類似地，用EV (1 mg/mL)、連接素-4 Ab (恩諾單抗，1 mg/mL)、MMAE (100 nM)及ADC對照物(hIgG-MMAE(4)，1mg/mL)將對照T-24細胞及表現連接素-4之T-24細胞處理48小時之後，測定HMGB1的細胞外釋放(**圖4E**)。另外，用恩諾單抗維多汀(EV，1 mg/mL)、MMAE (100 nM)及ADC對照物(hIgG-MMAE(4)，1 mg/mL)處理後48小時，測定細胞表面上含有鈣網蛋白(鈣網蛋白+)且呈碘化丙錠陰性(PI-)的T-24連接素-4 (純系1A9)細胞百分比(**圖4F**)。用藥物處理48小時之後，亦測定細胞表面上經HSP70染色且呈磷脂結合蛋白V陰性的T-24連接素-4 (純系1A9)細胞百分比(**圖4G**)。抗連接素-4 ADC (EV)誘導免疫原性細胞過早死亡的標誌，包括ATP釋放、HMGB1釋放、表面鈣網蛋白及表面HSP70。此等ICD標記物促進免疫細胞活化及募集。

6.3 實例3 - 與ADC所誘導之ICD相關的標記物基因、ADC治療功效，及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效.

【0919】 為了測定抗連接素-4 ADC是否誘導ICD且鑑別與抗連接素-4 ICD所誘導之ICD相關的標記物，執行如實例1 (章節6.1)中所述的分

析。簡言之，將T-24連接素-4 (純系1A9)細胞植入裸小鼠且經由套針繼代，允許達到約200 mm^3腫瘤體積，且隨後用腹膜內(IP)單次劑量的恩諾單抗維多汀(3 mg/kg)或非結合ADC (3 mg/kg)處理，每個處理組7隻動物。抗連接素-4 ADC (EV)的處理阻斷腫瘤生長(**圖5A**)。每次處理的腫瘤針對連接素-4染色，如**圖5B**中所示，且使用此模型的追蹤ICD研究涉及治療後的第5天收集腫瘤以便藉由RNA-seq、流式、免疫組織化學(IHC)及Luminex進行下游分析，如**圖5B**中所示。RNA-seq差異性基因表現分析指出，EV處理的細胞產生與微管破裂、ER應激及免疫原性細胞死亡一致的基因標籤，例如如**圖5C**中所示的彼等標記物基因。來自1267種經不同方式調控之基因的RNA基因標籤用於鑑別在EV處理與未處理之樣品(n=7)之間升高或降低的標籤(**圖5C**)。

【0920】 進一步應用實例1 (章節6.1)中所述之分析，在處理後第5天收集來自T-24 連接素-4 (純系1A9)異種移植物之腫瘤且進行分割用於下游分析，諸如IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq。相較於未處理或非結合ADC對照組，藉由F4/80及CD11c IHC染色發現恩諾單抗維多汀處理組出現富集的免疫細胞浸潤(**圖6A**)。藉由流式細胞術測定F4/80 (**圖6B**)或CD11C (**圖6C**)陽性細胞在CD45表現細胞中之百分比而將解離的腫瘤染色用於免疫浸潤。**圖6B**及**圖6C中之**結果證實，相較於未處理或非結合ADC對照組，恩諾單抗維多汀處理組的免疫細胞浸潤富集。

【0921】 不受理論束縛或限制，本發明設想：ADC處理之後，癌細胞上的HLA (I類及II類)上調可藉由呈現細胞表面上的新抗原來活化適應性免疫反應。ADC處理之後，HLA的上調增強/誘導ICD，增強/誘導ADC所誘導的旁觀細胞殺滅作用，增強ADC治療功效，且增強ADC與免疫檢

查點抑制劑組合治療功效。為了進一步測定ADC所誘導之ICD的MHC類別基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效，執行實例1 (章節6.1)中所述之分析且在處理後收集腫瘤且將其分割用於下游分析，諸如IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq，如實例1 (章節6.1)中所述。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，I類MHC基因(包括轉運子TAP2基因)在恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖7A**)。MHC基因上調可允許新抗原呈遞，其中I類MHC基因活化CD8以激活適應性免疫反應。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出相較於未處理或非結合ADC，MHC調控因子基因(諸如來自人類總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子)在恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖7B**)。驅動I類MHC基因調控的因子已知可促進基因表現(參見例如**圖7C**)。另外，RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，II類MHC基因在用恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖8A**)。類似地，RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，來自小鼠總轉錄本之II類MHC基因在用恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖8B**)。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出相較於未處理或非結合ADC，來自小鼠總轉錄本之III類MHC基因在用恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖8C**)。MHC基因上調可允許新抗原呈遞，其中II類MHC基因活化CD4 T細胞以激活適應性免疫反應。此等結果表明，抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀)誘導I類、II類及III類MHC基因上調。

【0922】 為了證實經ADC處理的腫瘤刺激且活化人類巨噬細胞，執行以下分析；如所指示用藥物處理T-24連接素-4 (純系1A9)細胞24小時。收集細胞碎片材料且與來自PBMC的巨噬細胞一起培育。收集巨噬細胞且藉由流式細胞術、針對活化標記物染色，諸如MHC-II的細胞表面表現。

使用Luminex人類細胞介素陣列執行細胞介素概況分析。如圖**8D**中所示的結果表明，抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀)處理的細胞活化且刺激巨噬細胞，去哦哦刺激細胞介素釋放。

【0923】 為了證實ADC處理破壞微管且誘導ER應激，T-24連接素-4(純系1A9)細胞用恩諾單抗維多汀(EV)處理48小時且用微管中的β-微管蛋白及核DNA染色劑DAPI染色。**圖9A**表明抗連接素-4 ADC (EV，亦稱為AGS-22C3E)破壞微管。**圖9B**及**9C**表明抗連接素-4 ADC (EV，亦稱為AGS-22C3E)或MMAE處理可活化磷酸化JNK，但非結合ADC對照物則不然。

【0924】 為了鑑別ADC所誘導之ICD的T細胞刺激因子基因標記物、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因標記物、趨化因子基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效，執行實例1(章節6.1)中所述之分析且在處理後收集腫瘤且將其分割用於下游分析，諸如IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq，如實例1 (章節6.1)中所述。簡言之，對處理後第5天收集的腫瘤進行處理且使用Luminex小鼠細胞介素套組量測小鼠細胞介素。在EV處理組中，巨噬細胞及樹突狀細胞所釋放的細胞介素(諸如IL-1α及M-CSF (CSF1))顯著升高(**圖10B**)。在此分析中，其他細胞介素(諸如T細胞刺激因子(MIG及IP10)及趨化因子(伊紅趨素、MIP1α及MIP1β及MCP1))亦升高(**圖10A**及**10C**)。RNA-seq分析證實與此等細胞介素相關的基因轉錄本升高(資料未展示)。

【0925】 為了測定ADC所誘導之ICD的其他MHC調控因子基因標記物及鐸樣受體或唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效，執行實例1 (章節6.1)中所述之分析且在處理後收集腫瘤且將其分割用於下游分析，諸如

IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq，如實例1 (章節6.1)中所述。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，來自人類總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子在用恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖11A**)。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出相較於未處理或非結合ADC，來自小鼠總轉錄本之干擾素及免疫活化轉錄調控因子在用恩諾單抗維多汀處理後上調(**圖12**)。上述轉錄調控因子已知可促進II類MHC基因表現。**圖11B**及**圖11C**提供II類MHC基因的例示性調控。RNA-seq基因轉錄本另外鑑別出相較於未處理或非結合ADC，來自小鼠總轉錄本的某些固有鐸樣受體或唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1在用恩諾單抗維多汀處理上調(**圖13**)。

【0926】 執行其他研究以測定ADC所誘導之ICD的介白素受體家族基因標記物、B7家族基因標記物、Ig超家族基因標記物(包括連接素家族基因標記物)、受體酪胺酸激酶基因標記物、TNF家族受體基因標記物、IFN受體家族基因標記物、抑制性免疫受體基因標記物及代謝酶基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效。此類研究亦可鑑別可與抗連接素-4 ADC組合的治療標靶及抗癌療法。簡言之，執行實例1 (章節6.1)中所述之分析。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，介白素受體家族基因在用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後上調(**圖14**)。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別相較於未處理或非結合ADC，B7家族基因(**圖15A**)、Ig超家族基因(**圖15B**)(包括連接素家族基因及其他Ig超家族基因，諸如LAG3)、受體酪胺酸激酶基因(**圖16A**)、IFN受體家族基因(**圖16B**)、TNF家族受體基因(**圖16C**)、抑制性免疫受體基因(**圖17A**)及代謝酶基因(**圖17B**)在用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後上調。在上調的基因中，RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出EV處理後上

調之治療標靶的清單，該等治療標靶可作為潛在組合搭配物與EV組合(**圖14、15A-15B、16A-16C及17A-17B**)。表8列舉經鑑別的一些例示性治療標靶，其可與抗連接素-4 ADC以及針對此等治療標靶之潛在藥物組合。

表8：治療標靶及與抗連接素-4 ADC組合的潛在藥物

標靶	藥物名稱	標靶	藥物名稱
IDO1	艾帕斯塔 BMS986205 那沃莫德 (Navoximod) PF-06840003 KHK2455 RG70099 IOM-E IOM-D	***HLA (MHC)***	GSK01 IMC-C103C IMC-F106C IMC-G107C ABBV-184
TIGIT	MTIG7192A BMS-986207 OMP-313M32 MK-7684 AB154 CGEN-15137 SEA-TIGIT ASP8374 AJUD008	***IL2RA***	達利珠單抗 (Daclizumab) 巴利昔單抗 (Basiliximab)
VISTA (VSIR)	CA-170 JNJ 61610588 HMBD-002	***IFNAR1***	安氟單抗 (Anifrolumab) 絲法力單抗 (Sifalimumab)
TIM3	AJUD009	***CSF1R***	吡昔替尼 (Pexidartinib) 艾瑪圖單抗 (Emactuzumab) 卡比拉單抗 (Cabiralizumab) ARRY-382 BLZ945 AJUD010 AMG820 IMC-CS4 JNJ-40346527 PLX5622 FPA008
VTCN1	FPA150		

【0927】為了鑑別ADC所誘導之ICD的ER應激基因標記物、Rho

GTP酶基因標記物、Rho GTP酶調控因子基因標記物及GTP酶相關激酶基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效，執行實例1 (章節6.1)中所述之分析且在處理後收集腫瘤且將其分割用於下游分析，諸如IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq，如實例1 (章節6.1)中所述。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC，與針對內質網應激之GO正調控反應相關的基因(GO：1902237)在用恩諾單抗維多汀(AGS-22C3E)處理後上調(**圖18**)。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出相較於未處理或非結合ADC，已知用於調控肌動蛋白細胞支架的Rho GTP酶(**圖19A**)、Rho GTP酶調控因子(**圖19B**)及GTP酶相關激酶(**圖19C**)在用恩諾單抗維多汀(AGS22C3E)處理後上調。

【0928】 為了鑑別ADC所誘導之ICD的GO自噬正調控因子基因標記物、ER/粒線體ATP酶基因標記物、細胞死亡基因標記物及有絲分裂阻滯基因標記物、ADC治療功效及/或ADC與免疫檢查點抑制劑組合治療功效，執行實例1 (章節6.1)中所述之分析且在處理後收集腫瘤且將其分割用於下游分析，諸如IHC、流式細胞術、細胞介素分析及RNA-seq，如實例1 (章節6.1)中所述。RNA-seq基因轉錄本鑑別出相較於未處理或非結合ADC (**圖20**)，與GO自噬正調控相關的基因(GO：0010508)在用恩諾單抗維多汀(如**圖20**中的AGS-22C3E)處理後上調。RNA-seq基因轉錄本亦鑑別出相較於未處理或非結合ADC，ER/粒線體ATP酶基因(圖**21A**)、細胞死亡基因(圖**21B**)及有絲分裂阻滯基因(圖**21C**)在用恩諾單抗維多汀(如圖**21A**至**21C**中的AGS-22C3E)處理後上調。

【0929】 為了概述未處理及經抗連接素-4 ADC (恩諾單抗維多汀或EV)處理之腫瘤中之基因表現的變化，對基因表現變化執行其他分析。舉

例而言，**圖22A**中呈現未處理及經抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理之腫瘤中之人類基因表現的火山圖，其中一些ER應激反應基因以綠色表示。分析亦鑑別出與ER應激及微管形成有關的一組736個人類基因及與免疫細胞群及發炎反應有關之另一組539個小鼠基因(**圖22B**)。分析亦鑑別出相較於未處理組，抗連接素-4 ADC (AGS-22C3E)處理後發生變化的生物過程，如利用人類總轉錄本所測定(**圖22C**)。

【序列表】

<110> 美商艾澤西公司(AGENSYS, INC.)
美商西健公司(SEAGEN INC.)

<120> 用於以抗體藥物結合物(ADC)治療癌症之方法的標記物

<130> 14369-256-185

<140>
<141>

<150> US 63/041,636
<151> 2020-06-19

<160> 23

<170> Windows用的FastSEQ 4.0版

<210> 1
<211> 3464
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (264)...(1796)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(3464)
<223> 191P4D12

<400> 1
ggccgtcgtt gttggccaca gcgtgggaag cagctctggg ggagctcgga gctcccgatc 60
acggcttctt gggggtagct acggctgggt gtgtagaacg gggccggggc tggggctggg 120
tcccctagtg gagacccaag tgcgagaggc aagaactctg cagcttcctg ccttctgggt 180
cagttcctta ttcaagtctg cagccggctc ccagggagat ctcggtggaa cttcagaaac 240
gctgggcagt ctgcctttca acc atg ccc ctg tcc ctg gga gcc gag atg tgg 293
Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp
1 5 10

ggg cct gag gcc tgg ctg ctg ctg ctg cta ctg ctg gca tca ttt aca 341
Gly Pro Glu Ala Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr
15 20 25

ggc cgg tgc ccc gcg ggt gag ctg gag acc tca gac gtg gta act gtg 389
Gly Arg Cys Pro Ala Gly Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val
30 35 40

```
gtg ctg ggc cag gac gca aaa ctg ccc tgc ttc tac cga ggg gac tcc   437
Val Leu Gly Gln Asp Ala Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser
         45                  50                  55

ggc gag caa gtg ggg caa gtg gca tgg gct cgg gtg gac gcg ggc gaa   485
Gly Glu Gln Val Gly Gln Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu
     60                  65                  70

ggc gcc cag gaa cta gcg cta ctg cac tcc aaa tac ggg ctt cat gtg   533
Gly Ala Gln Glu Leu Ala Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val
 75                  80                  85                  90

agc ccg gct tac gag ggc cgc gtg gag cag ccg ccg ccc cca cgc aac   581
Ser Pro Ala Tyr Glu Gly Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn
                 95                 100                 105

ccc ctg gac ggc tca gtg ctc ctg cgc aac gca gtg cag gcg gat gag   629
Pro Leu Asp Gly Ser Val Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu
            110                 115                 120

ggc gag tac gag tgc cgg gtc agc acc ttc ccc gcc ggc agc ttc cag   677
Gly Glu Tyr Glu Cys Arg Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln
        125                 130                 135

gcg cgg ctg cgg ctc cga gtg ctg gtg cct ccc ctg ccc tca ctg aat   725
Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn
    140                 145                 150

cct ggt cca gca cta gaa gag ggc cag ggc ctg acc ctg gca gcc tcc   773
Pro Gly Pro Ala Leu Glu Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser
155                 160                 165                 170

tgc aca gct gag ggc agc cca gcc ccc agc gtg acc tgg gac acg gag   821
Cys Thr Ala Glu Gly Ser Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu
                175                 180                 185

gtc aaa ggc aca acg tcc agc cgt tcc ttc aag cac tcc cgc tct gct   869
Val Lys Gly Thr Thr Ser Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala
            190                 195                 200

gcc gtc acc tca gag ttc cac ttg gtg cct agc cgc agc atg aat ggg   917
Ala Val Thr Ser Glu Phe His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly
        205                 210                 215

cag cca ctg act tgt gtg gtg tcc cat cct ggc ctg ctc cag gac caa   965
Gln Pro Leu Thr Cys Val Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln
    220                 225                 230

agg atc acc cac atc ctc cac gtg tcc ttc ctt gct gag gcc tct gtg   1013
```

```
Arg Ile Thr His Ile Leu His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val
235                 240                 245                 250

agg ggc ctt gaa gac caa aat ctg tgg cac att ggc aga gaa gga gct   1061
Arg Gly Leu Glu Asp Gln Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala
                255                 260                 265

atg ctc aag tgc ctg agt gaa ggg cag ccc cct ccc tca tac aac tgg   1109
Met Leu Lys Cys Leu Ser Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp
            270                 275                 280

aca cgg ctg gat ggg cct ctg ccc agt ggg gta cga gtg gat ggg gac   1157
Thr Arg Leu Asp Gly Pro Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp
        285                 290                 295

act ttg ggc ttt ccc cca ctg acc act gag cac agc ggc atc tac gtc   1205
Thr Leu Gly Phe Pro Pro Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val
    300                 305                 310

tgc cat gtc agc aat gag ttc tcc tca agg gat tct cag gtc act gtg   1253
Cys His Val Ser Asn Glu Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val
315                 320                 325                 330

gat gtt ctt gac ccc cag gaa gac tct ggg aag cag gtg gac cta gtg   1301
Asp Val Leu Asp Pro Gln Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val
                335                 340                 345

tca gcc tcg gtg gtg gtg gtg ggt gtg atc gcc gca ctc ttg ttc tgc   1349
Ser Ala Ser Val Val Val Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys
            350                 355                 360

ctt ctg gtg gtg gtg gtg gtg ctc atg tcc cga tac cat cgg cgc aag   1397
Leu Leu Val Val Val Val Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys
        365                 370                 375

gcc cag cag atg acc cag aaa tat gag gag gag ctg acc ctg acc agg   1445
Ala Gln Gln Met Thr Gln Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg
    380                 385                 390

gag aac tcc atc cgg agg ctg cat tcc cat cac acg gac ccc agg agc   1493
Glu Asn Ser Ile Arg Arg Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser
395                 400                 405                 410

cag ccg gag gag agt gta ggg ctg aga gcc gag ggc cac cct gat agt   1541
Gln Pro Glu Glu Ser Val Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser
                415                 420                 425

ctc aag gac aac agt agc tgc tct gtg atg agt gaa gag ccc gag ggc   1589
Leu Lys Asp Asn Ser Ser Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly
            430                 435                 440
```

```
cgc agt tac tcc acg ctg acc acg gtg agg gag ata gaa aca cag act   1637
Arg Ser Tyr Ser Thr Leu Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr
        445                 450                 455

gaa ctg ctg tct cca ggc tct ggg cgg gcc gag gag gag gaa gat cag   1685
Glu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln
    460                 465                 470

gat gaa ggc atc aaa cag gcc atg aac cat ttt gtt cag gag aat ggg   1733
Asp Glu Gly Ile Lys Gln Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly
475                 480                 485                 490

acc cta cgg gcc aag ccc acg ggc aat ggc atc tac atc aat ggg cgg   1781
Thr Leu Arg Ala Lys Pro Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg
                495                 500                 505

gga cac ctg gtc tga cccaggcctg cctcccttcc ctaggcctgg ctccttctgt   1836
Gly His Leu Val
            510

tgacatggga gattttagct catcttgggg gcctccttaa acacccccat ttcttgcgga 1896
agatgctccc catcccactg actgcttgac ctttacctcc aacccttctg ttcatcggga 1956
gggctccacc aattgagtct ctcccaccat gcatgcaggt cactgtgtgt gtgcatgtgt 2016
gcctgtgtga gtgttgactg actgtgtgtg tgtggagggg tgactgtccg tggaggggtg 2076
actgtgtccg tggtgtgtat tatgctgtca tatcagagtc aagtgaactg tggtgtatgt 2136
gccacgggat ttgagtggtt gcgtgggcaa cactgtcagg gtttggcgtg tgtgtcatgt 2196
ggctgtgtgt gacctctgcc tgaaaaagca ggtattttct cagaccccag agcagtatta 2256
atgatgcaga ggttggagga gagaggtgga gactgtggct cagacccagg tgtgcgggca 2316
tagctggagc tggaatctgc ctccggtgtg agggaacctg tctcctacca cttcggagcc 2376
atgggggcaa gtgtgaagca gccagtccct gggtcagcca gaggcttgaa ctgttacaga 2436
agccctctgc cctctggtgg cctctgggcc tgctgcatgt acatattttc tgtaaatata 2496
catgcgccgg gagcttcttg caggaatact gctccgaatc acttttaatt tttttctttt 2556
ttttttcttg ccctttccat tagttgtatt ttttatttat ttttatttttt attttttttt 2616
agagatggag tctcactatg ttgctcaggc tggccttgaa ctcctgggct caagcaatcc 2676
tcctgcctca gcctccctag tagctgggac tttaagtgta caccactgtg cctgctttga 2736
atcctttacg aagagaaaaa aaaaattaaa gaaagccttt agatttatcc aatgtttact 2796
actgggattg cttaaagtga ggcccctcca acaccagggg gttaattcct gtgattgtga 2856
aaggggctac ttccaaggca tcttcatgca ggcagcccct tgggagggca cctgagagct 2916
ggtagagtct gaaattaggg atgtgagcct cgtggttact gagtaaggta aaattgcatc 2976
caccattgtt tgtgatacct tagggaattg cttggacctg gtgacaaggg ctcctgttca 3036
atagtggtgt tggggagaga gagagcagtg attatagacc gagagagtag gagttgaggt 3096
gaggtgaagg aggtgctggg ggtgagaatg tcgcctttcc ccctgggttt tggatcacta 3156
attcaaggct cttctggatg tttctctggg ttgggggctgg agttcaatga ggtttatttt 3216
tagctggccc acccagatac actcagccag aatacctaga tttagtaccc aaactcttct 3276
tagtctgaaa tctgctggat ttctggccta agggagaggc tcccatcctt cgttccccag 3336
ccagcctagg acttcgaatg tggagcctga agatctaaga tcctaacatg tacattttat 3396
gtaaatatgt gcatatttgt acataaaatg atattctgtt tttaaataaa cagacaaaac 3456
ttgaaaaa                                                          3464
```

<210> 2
<211> 510
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(510)
<223> 191P4D12

<400> 2

```
Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp Gly Pro Glu Ala Trp Leu
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr Gly Arg Cys Pro Ala Gly
            20                  25                  30
Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val Val Leu Gly Gln Asp Ala
        35                  40                  45
Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser Gly Glu Gln Val Gly Gln
    50                  55                  60
Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu Gly Ala Gln Glu Leu Ala
65                  70                  75                  80
Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val Ser Pro Ala Tyr Glu Gly
                85                  90                  95
Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn Pro Leu Asp Gly Ser Val
            100                 105                 110
Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu Gly Glu Tyr Glu Cys Arg
        115                 120                 125
Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln Ala Arg Leu Arg Leu Arg
    130                 135                 140
Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn Pro Gly Pro Ala Leu Glu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser Cys Thr Ala Glu Gly Ser
                165                 170                 175
Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu Val Lys Gly Thr Thr Ser
            180                 185                 190
Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala Ala Val Thr Ser Glu Phe
        195                 200                 205
His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly Gln Pro Leu Thr Cys Val
    210                 215                 220
Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln Arg Ile Thr His Ile Leu
225                 230                 235                 240
His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Arg Gly Leu Glu Asp Gln
                245                 250                 255
Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala Met Leu Lys Cys Leu Ser
            260                 265                 270
Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp Thr Arg Leu Asp Gly Pro
        275                 280                 285
Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp Thr Leu Gly Phe Pro Pro
    290                 295                 300
Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val Cys His Val Ser Asn Glu
```

305 310 315 320
Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val Asp Val Leu Asp Pro Gln
325 330 335
Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Val
340 345 350
Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys Leu Leu Val Val Val Val
355 360 365
Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys Ala Gln Gln Met Thr Gln
370 375 380
Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg Glu Asn Ser Ile Arg Arg
385 390 395 400
Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser Gln Pro Glu Glu Ser Val
405 410 415
Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser Leu Lys Asp Asn Ser Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly Arg Ser Tyr Ser Thr Leu
435 440 445
Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr Glu Leu Leu Ser Pro Gly
450 455 460
Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln Asp Glu Gly Ile Lys Gln
465 470 475 480
Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly Thr Leu Arg Ala Lys Pro
485 490 495
Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Gly His Leu Val
500 505 510

<210> 3
<211> 1432
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (32)...(1432)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(1432)
<223> Ha22-2(2,4)6.1重鏈

<400> 3
ggtgatcagc actgaacaca gaggactcac c atg gag ttg ggg ctg tgc tgg 52
Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp
1 5

gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa ggt gtc cag tgt gag gtg cag ctg 100
Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu
10 15 20

```
gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc   148
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
     25                  30                  35

tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat aac atg aac tgg   196
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp
 40                  45                  50                  55

gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt tca tac att agt   244
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser
                 60                  65                  70

agt agt agt agt acc ata tac tac gca gac tct gtg aag ggc cga ttc   292
Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
             75                  80                  85

acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tca ctg tct ctg caa atg aac   340
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn
         90                  95                 100

agc ctg aga gac gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aga gca tac   388
Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr
    105                 110                 115

tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc   436
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
120                 125                 130                 135

tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc   484
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                140                 145                 150

aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac   532
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            155                 160                 165

tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc   580
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        170                 175                 180

agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac   628
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    185                 190                 195

tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag   676
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
200                 205                 210                 215

acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac   724
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
```

```
                220                 225                 230

aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg   772
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            235                 240                 245

tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc   820
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        250                 255                 260

cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca   868
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    265                 270                 275

tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac   916
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
280                 285                 290                 295

tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg   964
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                300                 305                 310

gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc   1012
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            315                 320                 325

ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc   1060
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        330                 335                 340

aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa   1108
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    345                 350                 355

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag   1156
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
360                 365                 370                 375

gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc   1204
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                380                 385                 390

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag   1252
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            395                 400                 405

aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc   1300
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        410                 415                 420
```

```
ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg   1348
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    425                 430                 435

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac   1396
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
440                 445                 450                 455

acg cag aag agc ctc tcc ctg tcc ccg ggt aaa tga                   1432
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                460                 465
```

<210> 4
<211> 466
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(466)
<223> Ha22-2(2,4)6.1重鏈

<400> 4

```
Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
 1               5                  10                  15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
            20                  25                  30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45
Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala
65                  70                  75                  80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
                85                  90                  95
Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    130                 135                 140
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly Lys
465

<210> 5
<211> 735
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (25)...(735)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(735)
<223> Ha22-2(2,4)6.1輕鏈

<400> 5

```
agtcagaccc agtcaggaca cagc atg gac atg agg gtc ccc gct cag ctc    51
                          Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu
                           1               5

ctg ggg ctc ctg ctg ctc tgg ttc cca ggt tcc aga tgc gac atc cag   99
Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln
 10                  15                  20                  25

atg acc cag tct cca tct tcc gtg tct gca tct gtt gga gac aga gtc   147
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                 30                  35                  40

acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc ggc tgg tta gcc tgg   195
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp
             45                  50                  55

tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ttc ctg atc tat gct gca   243
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala
         60                  65                  70

tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct   291
Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
     75                  80                  85

ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt   339
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 90                  95                 100                 105

gca act tac tat tgt caa cag gct aac agt ttc cct ccc act ttc ggc   387
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly
                110                 115                 120

gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc   435
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
            125                 130                 135

ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct   483
Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
        140                 145                 150

gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag   531
Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
    155                 160                 165

tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc   579
Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
170                 175                 180                 185

aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg   627
```

```
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
                190                 195                 200

acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa   675
Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
            205                 210                 215

gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg   723
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
        220                 225                 230

gga gag tgt tag                                                  735
Gly Glu Cys
    235
```

<210> 6
<211> 236
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(236)
<223> Ha22-2(2,4)6.1輕鏈

<400> 6

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1               5                  10                  15
Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30
Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45
Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
            100                 105                 110
Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
        115                 120                 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130                 135                 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
```

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

<210> 7
<211> 466
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(466)
<223> Ha22-2(2,4)6.1重鏈

<400> 7

```
Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
 1               5                  10                  15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
            20                  25                  30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45
Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala
65                  70                  75                  80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
                85                  90                  95
Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
        115                 120                 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    130                 135                 140
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    210                 215                 220
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225                 230                 235                 240
```

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly Lys
465

<210> 8
<211> 236
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(236)
<223> Ha22-2(2,4)6.1輕鏈

<400> 8
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

```
    50                  55                  60
Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
65                  70                  75                  80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
            100                 105                 110
Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
        115                 120                 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130                 135                 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
            180                 185                 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
        195                 200                 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
    210                 215                 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230                 235
```

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 重鏈的CDR1

<400> 9

```
Ser Tyr Asn Met Asn
1               5
```

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 重鏈的CDR2

<400> 10

```
Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
```

1 5 10 15
Gly

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 重鏈的CDR3

<400> 11

Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 輕鏈的CDR1

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 輕鏈的CDR2

<400> 13

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> 輕鏈的CDR3

<400> 14

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 15

Gly Phe Leu Gly
1

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VH CDR1

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VH CDR2

<400> 17

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VH CDR3

<400> 18

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VL CDR1

<400> 19

Gln Gly Ile Ser Gly Trp
1 5

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VL CDR2

<400> 20

Ala Ala Ser
1

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 根據IMGT的VL CDR3

<400> 21

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變區(VH)—SEQ ID NO:7之第20個胺基酸(麩胺酸)至
第136個胺基酸(絲胺酸)

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變區(VL)—SEQ ID NO:8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第130個胺基酸(精胺酸)

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與抗體藥物結合物(ADC)，該抗體藥物結合物包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與該ADC，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種主要組織相容複合物(MHC)標籤基因、一或多種鐸樣受體(TLR)家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項2】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於

該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等於或低於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項3】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與該ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基

因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項4】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的該檢查點抑制劑不聯合投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項5】

一種在有需要之個體之癌症中誘導免疫原性細胞死亡(ICD)的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與該ADC，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項6】

一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增

加，則以等於或低於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量，

(b)或者，若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項7】

一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與該ADC之第二次劑量，

(b)或者，若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基

因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項8】

一種在有需要之個體之癌症中誘導ICD的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的該檢查點抑制劑不聯合投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項9】

一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與該ADC，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項10】

一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則以等於或低於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項11】

一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與該ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家

族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項12】

一種在有需要之個體中誘導免疫細胞向癌症遷移的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的該檢查點抑制劑不聯合投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項13】

一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則繼續投與該ADC，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則中斷投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項14】

一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增

加，則以等於或低於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則以高於該第一次劑量的量投與該ADC的第二次劑量

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項15】

一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則投與免疫檢查點抑制劑並聯合投與該ADC之第二次劑量，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項16】

一種使有需要之個體之癌症中之一或多種ADC第I組標記物基因表現增加的方法，其包含：

(1)向該個體投與ADC的第一次劑量，該ADC包含經由連接子與細胞毒性劑之一或多個單元結合的抗體或其抗原結合片段，

(2)測定該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，以及

(3)(a)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現增加，則向該個體投與免疫檢查點抑制劑，或

(b)若該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現相較於該ADC投與之前之該個體中之該一或多種ADC第I組標記物基因的表現未增加，則投與該ADC的第二次劑量，而不投與該免疫檢查點抑制劑，

其中步驟(3)(a)中的該檢查點抑制劑不聯合投與該ADC

其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因、一或多種TLR家族基因、一或多種介白素受體家族基因、一或多種免疫檢查點受體基因、一或多種受體酪胺酸激酶基因、一或多種IFN受體家

族基因、一或多種TNF家族受體基因、一或多種抑制性免疫受體基因，及/或一或多種代謝酶基因。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段為抗連接素-4(nectin-4)抗體或其抗原結合片段。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該細胞毒性劑為微管蛋白破裂劑。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該微管蛋白破裂劑選自由以下組成之群：海兔毒素(dolastatin)、奧瑞他汀(auristatin)、哈米特林(hemiasterlin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)、類美登素(maytansinoid)、艾瑞布林(eribulin)、秋水仙鹼(colchicine)、普羅布林(plocabulin)、福莫普辛(phomopsin)、埃坡黴素(epothilone)、念珠藻素(cryptophycin)，及紫杉烷(taxane)。

【請求項20】

如請求項18或19之方法，其中該微管蛋白破裂劑為奧瑞他汀。

【請求項21】

如請求項19或20之方法，其中該奧瑞他汀為單甲基奧瑞他汀E(MMAE)、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、AFP、或奧瑞他汀T。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之方法，其中該奧瑞他汀為MMAE。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 22中所示之重鏈可變區序列中之相應CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3；以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含含有SEQ ID NO: 23中所示之輕鏈可變區序列中之相應CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3之胺基酸序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，且其中該抗體或其抗原結合片段經由連接子與MMAE的1至20個單元結合。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種MHC標籤基因。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因係由一或多種MHC標籤基因組成。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該一或多種MHC標誌基因包含一或多種MHC類別基因。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種I類MHC基因。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該一或多種I類MHC基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：人類白血球抗原-A (HLA-A)、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F，及ATP結合卡匣亞家族B成員轉運子2 (TAP2)。

【請求項29】

如請求項26至28中任一項之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種II類MHC基因。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該一或多種II類MHC基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DRB1、HLA-DRA及HLA-DPA1。

【請求項31】

如請求項26至30中任一項之方法，其中該一或多種MHC類別基因或該一或多種II類MHC基因不包含HLA-DPB1。

【請求項32】

如請求項26至30中任一項之方法，其中該MHC標籤基因、該MHC類別基因或該II類MHC基因不為HLA-DPB1。

【請求項33】

如請求項26至32中任一項之方法，其中該一或多種MHC類別基因包含一或多種III類MHC基因。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該一或多種III類MHC基因包含一或多種選自由LST1、LTB、AIF1及TNF組成之群的基因。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該一或多種MHC標籤基因包含一或多種MHC調控因子基因。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：干擾素調控因子(IRF)基因、活化B細胞核因子κ輕鏈增強子(NF-κB)家族基因、信號轉導與轉錄活化因子(STAT)家族基因、CTCF、CIITA、RFX轉錄因子家族基因、SPI1，及核轉錄因子Y (NFY)基因。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該NF-κB家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：核因子κB亞單元1 (NFKB1)、NFKB2、RELA、RELB及REL。

【請求項38】

如請求項36或37之方法，其中該NF-κB家族基因包含NFKB2、RELA，或NFKB2與RELA二者。

【請求項39】

如請求項36至38中任一項之方法，其中該STAT家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5及STAT6。

【請求項40】

如請求項36至39中任一項之方法，其中該STAT家族基因為STAT2。

【請求項41】

如請求項36至40中任一項之方法，其中該RFX轉錄因子家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：RFX1、RFX5、RFX7、RFXAP及RFXANK。

【請求項42】

如請求項36至41中任一項之方法，其中該IRF基因包含IRF7、IRF8，或IRF7與IRF8二者。

【請求項43】

如請求項35至42中任一項之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含CTCF。

【請求項44】

如請求項35至43中任一項之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含CIITA。

【請求項45】

如請求項35至44中任一項之方法，其中該一或多種MHC調控因子基因包含SPI1。

【請求項46】

如請求項36至45中任一項之方法，其中該NFY基因包含NFYA、NFYC，或NFYA與NFYC二者。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種TLR家族基因。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之方法，其中該一或多種TLR家族基因包含一或多種選自由TLR9、TLR8及TLR7組成之群的基因。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之方法，其中該一或多種TLR家族基因不包含TLR3。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種介白素受體家族基因。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：IL2RA、IL2RB、IL2RG、IL21R、IL27R、IL1RN、IL17RA、IL3RA、IL1R1、IL17RC、IL20RA及IL22RA1。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因包含IL2RA。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之方法，其中該一或多種介白素受體家族基因由IL2RA組成。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種免疫檢查點受體基因。

【請求項55】

如請求項1至54中任一項之方法，其中一或多種免疫檢查點受體基因包含一或多種B7家族基因、一或多種Ig超家族基因，或一或多種B7家族基因與一或多種Ig超家族基因二者。

【請求項56】

如請求項55之方法，其中該等B7家族基因包含VTCN1、CD276，或

VTCN1與CD276二者。

【請求項57】

如請求項55或56之方法，其中該等B7家族基因包含VTCN1。

【請求項58】

如請求項55至57中任一項之方法，其中該等B7家族基因由VTCN1組成。

【請求項59】

如請求項55之方法，其中該等Ig超家族基因包含連接素家族基因。

【請求項60】

如請求項55或59之方法，其中該等Ig超家族基因由連接素家族基因組成。

【請求項61】

如請求項55或59之方法，其中該等Ig超家族基因由LAG3及連接素家族基因組成。

【請求項62】

如請求項59至61中任一項之方法，其中該等連接素家族基因包含一或多種選自由PVRIG、PVRL2及TIGIT組成之群的基因。

【請求項63】

如請求項59至62中任一項之方法，其中該等連接素家族基因包含TIGIT。

【請求項64】

如請求項59至63中任一項之方法，其中該等連接素家族基因由TIGIT組成。

【請求項65】

如請求項55至64中任一項之方法，其中該等Ig超家族基因包含LAG3。

【請求項66】

如請求項55至58中任一項之方法，其中該等Ig超家族基因由LAG3組成。

【請求項67】

如請求項1至66中任一項之方法，其中該等一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種受體酪胺酸激酶基因。

【請求項68】

如請求項1至67中任一項之方法，其中該等受體酪胺酸激酶基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：CSF1R、PDGFRB、TEK/TIE2，及FLT3。

【請求項69】

如請求項1至68中任一項之方法，其中該等受體酪胺酸激酶基因由CSF1R組成。

【請求項70】

如請求項1至68中任一項之方法，其中該等受體酪胺酸激酶基因包含CSF1R。

【請求項71】

如請求項1至70中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種TNF家族受體基因。

【請求項72】

如請求項1至71中任一項之方法，其中該TNF家族受體基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：CD40、TNFRSF1A、TNFRSF21及TNFRSF1B。

【請求項73】

如請求項1至72中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種IFN受體家族基因。

【請求項74】

如請求項1至73中任一項之方法，其中該等IFN受體家族基因包含IFNAR1、IFNAR2，或IFNAR1與IFNAR2。

【請求項75】

如請求項1至74中任一項之方法，其中該等IFN受體家族基因由IFNAR1組成。

【請求項76】

如請求項1至74中任一項之方法，其中該等IFN受體家族基因包含IFNAR1。

【請求項77】

如請求項1至76中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種抑制性免疫受體基因。

【請求項78】

如請求項1至77中任一項之方法，其中該抑制性免疫受體基因包含TIM3、VSIR，或TIM3與VSIR二者。

【請求項79】

如請求項1至78中任一項之方法，其中該等抑制性免疫受體基因包含

VSIR。

【請求項80】

如請求項1至78中任一項之方法，其中該等抑制性免疫受體基因由VSIR組成。

【請求項81】

如請求項1至79中任一項之方法，其中該等抑制性免疫受體基因包含TIM3。

【請求項82】

如請求項1至78中任一項之方法，其中該等抑制性免疫受體基因由TIM3組成。

【請求項83】

如請求項1至82中任一項之方法，其中該一或多種ADC第I組標記物基因包含一或多種代謝酶基因。

【請求項84】

如請求項1至83中任一項之方法，其中該等代謝酶基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)、TDO2、EIF2AK2、ACSS1及ACSS2。

【請求項85】

如請求項1至84中任一項之方法，其中該等代謝酶基因由IDO1組成。

【請求項86】

如請求項1至84中任一項之方法，其中該等代謝酶基因包含IDO1。

【請求項87】

如請求項1至86中任一項之方法，其中該方法進一步包含相較於步驟(1)中投與該ADC之前之該個體中之該一或多種ADC第II組標記物基因的表現，測定該個體中之一或多種ADC第II組標記物基因之表現的增加。

【請求項88】

如請求項87之方法，其中步驟(3)(a)中之該投與進一步依如請求項87中所測定之該一或多種ADC第II組標記物基因之表現的增加來調節。

【請求項89】

如請求項87或88之方法，其中該一或多種ADC第II組標記物基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：ER應激基因、ER/粒線體ATP酶基因、細胞死亡基因、T細胞刺激因子基因、巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因、趨化因子基因、Rho GTP酶基因、Rho GTP酶調控因子基因、有絲分裂阻滯基因、唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素(siglec)家族基因、GO自噬正調控因子基因、及GTP酶相關激酶基因。

【請求項90】

如請求項89之方法，其中該等ER應激基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：XBP-1S、ERP29、TRAF2、c-JUN、BCL2L11、BCAP31、SERINC3、DAP2IP、ERN1、ATF6、NCK2、PPP1R15A、UBQLN2、BAG6及BOK。

【請求項91】

如請求項89或90之方法，其中該等ER應激基因不包含EDEM2或XBP-1L。

【請求項92】

如請求項89至91中任一項之方法，其中該等ER/粒線體ATP酶基因包

含一或多種選自由ATP2A3、MT-ATP6及MT-ATP8組成之群的基因。

【請求項93】

如請求項89至92中任一項之方法，其中該等細胞死亡基因包含一或多種選自由Bax、BCL2L1、BCL2L11及BOK組成之群的基因。

【請求項94】

如請求項89至93中任一項之方法，其中該等細胞死亡基因不包含FAS。

【請求項95】

如請求項89至94中任一項之方法，其中該等T細胞刺激因子基因包含MIG (CXCL9)、IP10 (CXCL10)，或MIG與IP10二者。

【請求項96】

如請求項89至95中任一項之方法，其中該等巨噬細胞/先天性免疫刺激因子基因包含IL-1α、M-CSF (CSF)，或IL-1α與M-CSF二者。

【請求項97】

如請求項89至96中任一項之方法，其中該等趨化因子基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：伊紅趨素(Eotaxin)(CCL11)、MIP1α、MIP1β、及MCP1。

【請求項98】

如請求項89至97中任一項之方法，其中該等Rho GTP酶基因包含一或多種選自由RhoB、RhoF及RhoG組成之群的基因。

【請求項99】

如請求項89至98中任一項之方法，其中該Rho GTP酶基因不包含CDC42、RhoA及RhoC中的任一者。

【請求項100】

如請求項89至99中任一項之方法，其中該Rho GTP酶調控因子基因包含一或多種選自由DAP2IP、ARHGEF18、ARHGEF5及RASAL1組成之群的基因。

【請求項101】

如請求項89至100中任一項之方法，其中該有絲分裂阻滯基因包含一或多種選自由CCND1、CDKN1A、GADD45B、E4F1、CDC14B及DAPK1組成之群的基因。

【請求項102】

如請求項89至101中任一項之方法，其中該有絲分裂阻滯基因不包含DDIAS或CDK1。

【請求項103】

如請求項89至102中任一項之方法，其中該唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族基因包含唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素1。

【請求項104】

如請求項89至103中任一項之方法，其中該GO自噬正調控因子基因包含一或多種選自由以下組成之群的基因：BCL2L11、ROCK1、TSC1、TSC2、BAG3、MFN2、RIPK1、RIPK4、HDAC6、STK11、ULK1、FOXO1、FOXO3及MUL1。

【請求項105】

如請求項89至104中任一項之方法，其中該等GO自噬正調控因子基因不包含BNIP3或BNIP3L。

【請求項106】

如請求項89至105中任一項之方法，其中該等GTP酶相關激酶基因包含ROCK1、PAK4，或ROCK1與PAK4。

【請求項107】

如請求項1至106中任一項之方法，其中該基因表現中之任一者的增加為增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%、1000%或更大。

【請求項108】

如請求項1至106中任一項之方法，其中該基因表現中之任一者的增加為增加1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30倍或更大。

【請求項109】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至108中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、PD-L2抑制劑、CTLA-4抑制劑、LAG-3抑制劑、B7抑制劑、TIM3 (HAVCR2)抑制劑、OX40 (CD134)抑制劑、GITR促效劑、CD137促效劑、CD40促效劑、VTCN1抑制劑、IDO1抑制劑、CD276抑制劑、PVRIG抑制劑、TIGIT抑制劑、CD25 (IL2RA)抑制劑、IFNAR2抑制劑、IFNAR1抑制劑、CSF1R抑制劑、VSIR (VISTA)抑制劑，或靶向HLA的治療劑。

【請求項110】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-1抗體。

【請求項111】

如請求項110之方法，其中該抗PD-1抗體為BGB-A317、尼沃單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)、賽咪單抗(cemiplimab)、CT-011、康勒珠單抗(camrelizumab)、辛替單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、TSR-042、PDR001，或特瑞普利單抗(toripalimab)。

【請求項112】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-L1抗體。

【請求項113】

如請求項112之方法，其中該抗PD-L1抗體為德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、阿特珠單抗(atezolizumab)、MEDI4736，或阿維魯單抗(avelumab)。

【請求項114】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-L2抗體。

【請求項115】

如請求項114之方法，其中該抗PD-L2抗體為rHIgM12B7A。

【請求項116】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為VTCN1抑制劑。

【請求項117】

如請求項116之方法，其中該VTCN1抑制劑為FPA150。

【請求項118】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為IDO1抑制劑。

【請求項119】

如請求項118之方法，其中該IDO1抑制劑為艾帕斯塔(Epacadostat)、BMS986205、那沃莫德(Navoximod)、PF-06840003、KHK2455、RG70099、IOM-E、或IOM-D。

【請求項120】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為TIGIT抑制劑。

【請求項121】

如請求項120之方法，其中該TIGIT抑制劑為MTIG7192A、BMS-986207、OMP-313M32、MK-7684、AB154、CGEN-15137、SEA-TIGIT、ASP8374、或AJUD008。

【請求項122】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為VSIR抑制劑。

【請求項123】

如請求項122之方法，其中該VSIR抑制劑為CA-170、JNJ 61610588、或HMBD-002。

【請求項124】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為TIM3抑制劑。

【請求項125】

如請求項124之方法，其中該TIM3抑制劑為AJUD009。

【請求項126】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為CD25 (IL2RA)抑制劑。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中該CD25 (IL2RA)抑制劑為達利珠單抗(daclizumab)或巴利昔單抗(basiliximab)。

【請求項128】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為IFNAR1抑制劑。

【請求項129】

如請求項128之方法，其中該IFNAR1抑制劑為安氟單抗(anifrolumab)或絲法力單抗(sifalimumab)。

【請求項130】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為CSF1R抑制劑。

【請求項131】

如請求項130之方法，其中該CSF1R抑制劑為吡昔替尼(pexidartinib)、艾瑪圖單抗(emactuzumab)、卡比拉單抗(cabiralizumab)、ARRY-382、BLZ945、AJUD010、AMG820、IMC-

CS4、JNJ-40346527、PLX5622、或FPA008。

【請求項132】

如請求項3、4、7、8、11、12、及15至109中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為靶向HLA的治療劑。

【請求項133】

如請求項132之方法，其中靶向HLA的該治療劑為GSK01、IMC-C103C、IMC-F106C、IMC-G107C、或ABBV-184。

【請求項134】

如請求項1至133中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：含有胺基酸序列SEQ ID NO: 9的CDR-H1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 10的CDR-H2、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 11的CDR-H3；含有胺基酸序列SEQ ID NO: 12的CDR-L1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 13的CDR-L2，及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 14的CDR-L3，或

其中該抗體或其抗原結合片段包含：含有胺基酸序列SEQ ID NO: 16的CDR-H1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 17的CDR-H2、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 18的CDR-H3；含有胺基酸序列SEQ ID NO: 19的CDR-L1、含有胺基酸序列SEQ ID NO: 20的CDR-L2，及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 21的CDR-L3。

【請求項135】

如請求項1至134中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有胺基酸序列SEQ ID NO: 22的重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO: 23的輕鏈可變區。

【請求項136】

如請求項1至135中任一項之方法，其中該抗體包含：重鏈，該重鏈包含SEQ ID NO: 7之第20個胺基酸(麩胺酸)至第466個胺基酸(離胺酸)範圍內的胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含SEQ ID NO: 8之第23個胺基酸(天冬胺酸)至第236個胺基酸(半胱胺酸)範圍內的胺基酸序列。

【請求項137】

如請求項1至136中任一項之方法，其中該抗原結合片段為Fab、$F(ab')_2$、Fv或scFv片段。

【請求項138】

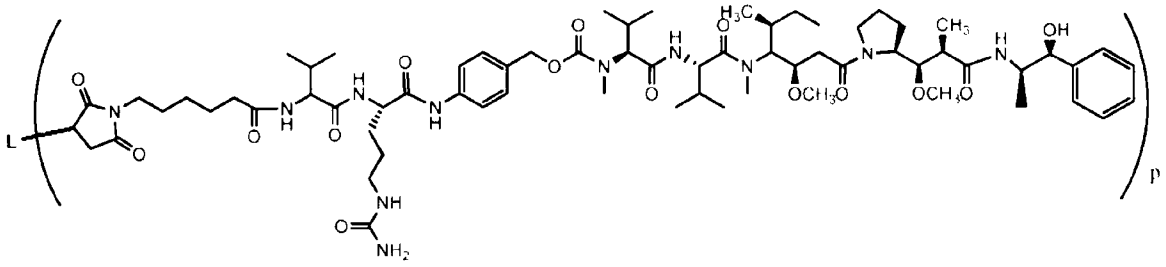
如請求項1至137中任一項之方法，其中該抗體為完全人類抗體。

【請求項139】

如請求項1至138中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係重組產生。

【請求項140】

如請求項1至139中任一項之方法，其中該ADC具有以下結構：



其中L-表示該抗體或其抗原結合片段，且p為1至10。

【請求項141】

如請求項140之方法，其中p為2至8。

【請求項142】

如請求項140或141之方法，其中p為3至5。

【請求項143】

如請求項1至139中任一項之方法，其中該抗體或抗原結合片段經由連接子與MMAE之各單元結合。

[請求項144]

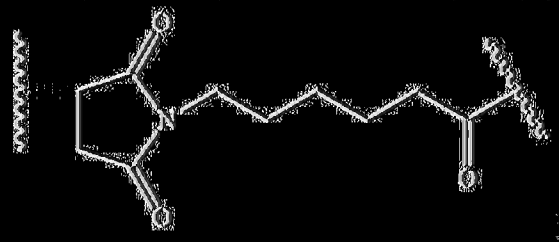
如請求項143之方法，其中該連接子為酶可裂解連接子，且其中該連接子與該抗體或其抗原結合片段之硫原子形成鍵。

[請求項145]

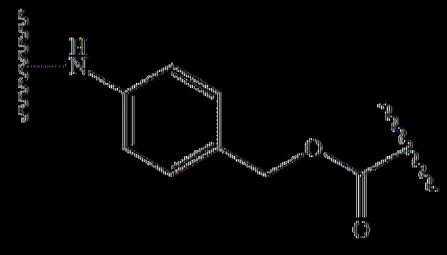
如請求項143或144之方法，其中該連接子具有式：-Aa-Ww-Yy-；其中-A-為延伸單元，a為0或1；-W-為胺基酸單元，w為0至12範圍內之整數；且-Y-為間隔單元，y為0、1或2。

[請求項146]

如請求項145之方法，其中該延伸單元具有下式(1)結構；該胺基酸單元為纈胺酸-瓜胺酸；並且該間隔單元為包含下式(2)結構的PAB基團：



式(1)



式(2)。

[請求項147]

如請求項145或146之方法，其中該延伸單元與該抗體或其抗原結合片段之硫原子形成鍵；且其中該間隔單元經由胺基甲酸酯基團連接至MMAE。

[請求項148]

如請求項1至139及143至147中任一項之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段1至20個MMAE單元。

【請求項149】

如請求項1至139及143至148中任一項之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段1至10個MMAE單元。

【請求項150】

如請求項1至139及143至149中任一項之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段2至8個MMAE單元。

【請求項151】

如請求項1至139及143至150中任一項之方法，其中該ADC包含每個抗體或其抗原結合片段3至5個MMAE單元。

【請求項152】

如請求項1、5、9、13、及17至151中任一項之方法，其中該ADC係以每公斤該個體體重約1至約10 mg、每公斤該個體體重約1至約5 mg、每公斤該個體體重約1至約2.5 mg或每公斤該個體體重約1至約1.25 mg之劑量投與。

【請求項153】

如請求項1、5、9、13、及17至152中任一項之方法，其中該ADC係以每公斤該個體體重約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg、約2.25 mg或約2.5 mg之劑量投與。

【請求項154】

如請求項1、5、9、13、及17至153中任一項之方法，其中該ADC係

以每公斤該個體體重約1 mg之劑量投與。

【請求項155】

如請求項1、5、9、13、及17至153中任一項之方法，其中該ADC係以每公斤該個體體重約1.25 mg之劑量投與。

【請求項156】

如請求項2至4、6至8、10至12、14至151中任一項之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤該個體體重約1至約10 mg、每公斤該個體體重約1至約5 mg、每公斤該個體體重約1至約2.5 mg，或每公斤該個體體重約1至約1.25 mg之劑量。

【請求項157】

如請求項156之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤該個體體重約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg、約2.25 mg或約2.5 mg的劑量。

【請求項158】

如請求項156或157之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤該個體體重約1 mg的劑量。

【請求項159】

如請求項156或157之方法，其中該ADC之第一次劑量為每公斤該個體體重約1.25 mg的劑量。

【請求項160】

如請求項156至159中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量比第一次劑量低約0.1 mg/公斤該個體體重至約1 mg/公斤該個體體重。

【請求項161】

如請求項156至160中任一項之方法，其中該ADC之該第二次劑量比該第一次劑量低約0.1 mg、約0.2 mg、0.25 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.7 mg、約0.75 mg、約0.8 mg、約0.9 mg或約1 mg/公斤該個體體重。

【請求項162】

如請求項156至161中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量比第一次劑量低約0.25 mg/公斤該個體體重。

【請求項163】

如請求項156至161中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量比第一次劑量低約0.5 mg/公斤該個體體重。

【請求項164】

如請求項156至161中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量比第一次劑量低約0.75 mg/公斤該個體體重。

【請求項165】

如請求項156至161中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量比第一次劑量低約1.0 mg/公斤該個體體重。

【請求項166】

如請求項156至165中任一項之方法，其中該ADC之第二次劑量為每公斤該個體體重約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、約1.0 mg、約1.25 mg、約1.5 mg、約1.75 mg、約2.0 mg或約2.25 mg的劑量。

【請求項167】

如請求項156至166中任一項之方法，其中該ADC的第二次劑量與該ADC的第一次劑量相同。

【請求項168】

如請求項1至166中任一項之方法，其中該ADC係藉由靜脈內(IV)注射或輸注投與。

【請求項169】

如請求項1至168中任一項之方法，其中該ADC係依每四週之週期藉由靜脈內注射或輸注投與三次。

【請求項170】

如請求項1至169中任一項之方法，其中該ADC係依每四週之週期，於第1、8及15天進行靜脈內注射或輸注來投與。

【請求項171】

如請求項1至170中任一項之方法，其中該ADC係依每四週之週期，以約30分鐘靜脈內注射或輸注投與三次。

【請求項172】

如請求項1至171中任一項之方法，其中該ADC係在依四週之週期，於第1、8及15天，以約30分鐘靜脈內注射或輸注來投與。

【請求項173】

如請求項1至172中任一項之方法，其中該ADC調配成包含L-組胺酸、聚山梨醇酯-20 (TWEEN-20)及海藻糖脫水物的醫藥組合物。

【請求項174】

如請求項1至173中任一項之方法，其中將該ADC調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含約20 mM L-組胺酸、約0.02% (w/v) TWEEN-20、約5.5% (w/v)二水合海藻糖及鹽酸鹽，且其中該醫藥組合物在25℃下之pH為約6.0。

【請求項175】

如請求項1至173中任一項之方法，其中將該ADC調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含約9 mM組胺酸、約11 mM單水合組胺酸鹽酸鹽、約0.02% (w/v) TWEEN-20及約5.5% (w/v)二水合海藻糖，且其中該醫藥組合物在25℃下的pH為約6.0。

【請求項176】

如請求項1至175中任一項之方法，其中該癌症為膀胱癌、尿道上皮癌、胃癌、食道癌、頭癌、頸癌、鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非鱗狀NSCLC、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、膽癌及膽管癌、胰臟癌、外陰及陰莖之鱗狀細胞癌、前列腺腺癌，或子宮內膜癌。

【請求項177】

如請求項1至176中任一項之方法，其中該乳癌為局部晚期癌症。

【請求項178】

如請求項1至176中任一項之方法，其中該癌症為轉移癌。

【請求項179】

如請求項176至178中任一項之方法，其中該乳癌為ER陰性、PR陰性及HER2陰性(ER-/PR-/HER2-)乳癌。

【請求項180】

如請求項176至179中任一項之方法，其中該乳癌為激素受體陽性及人類表皮生長因子受體2陰性(HR+/HER2-)乳癌。

【請求項181】

如請求項176至178中任一項之方法，其中該尿道上皮癌為乳頭狀尿道上皮癌或扁平尿道上皮癌。

【請求項182】

如請求項176至178中任一項之方法，其中該膀胱癌為非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC)或肌肉侵入性膀胱癌。

【請求項183】

如請求項182之方法，其中該肌肉侵入性膀胱癌為鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌或肉瘤。

[發明圖式]

191P4D12之cDNA (SEQ ID NO:1)及胺基酸序列(SEQ ID NO:2)。起始甲硫胺酸加行下劃線。開放閱讀框自核酸264延伸至1796，包括終止密碼子。

```
   1 ggccgtcgttgttggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
  61 acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
 121 tcccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttcctgccttctgggt
 181 cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaaacttcagaaac
   1                                   M  P  L  S  L  G  A  E  M  W  G  P  E
 241 gctgggcagtctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGGCCTG
  14   A  W  L  L  L  L  L  L  L  A  S  F  T  G  R  C  P  A  G  E
 301 AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
  34   L  E  T  S  D  V  V  T  V  V  L  G  Q  D  A  K  L  P  C  F
 361 AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
  54   Y  R  G  D  S  G  E  Q  V  G  Q  V  A  W  A  R  V  D  A  G
 421 TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
  74   E  G  A  Q  E  L  A  L  L  H  S  K  Y  G  L  H  V  S  P  A
 481 GCGAAGGCGCCCAGGAACTAGCGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
  94   Y  E  G  R  V  E  Q  P  P  P  P  R  N  P  L  D  G  S  V  L
 541 CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCCGCCCCCACGCAACCCCCTGGACGGCTCAGTGC
 114   L  R  N  A  V  Q  A  D  E  G  E  Y  E  C  R  V  S  T  F  P
 601 TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
 134   A  G  S  F  Q  A  R  L  R  L  R  V  L  V  P  P  L  P  S  L
 661 CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
 154   N  P  G  P  A  L  E  E  G  Q  G  L  T  L  A  A  S  C  T  A
 721 TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
 174   E  G  S  P  A  P  S  V  T  W  D  T  E  V  K  G  T  T  S  S
 781 CTGAGGGCAGCCCAGCCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
 194   R  S  F  K  H  S  R  S  A  A  V  T  S  E  F  H  L  V  P  S
 841 GCCGTTCCTTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
 214   R  S  M  N  G  Q  P  L  T  C  V  V  S  H  P  G  L  L  Q  D
 901 GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
 234   Q  R  I  T  H  I  L  H  V  S  F  L  A  E  A  S  V  R  G  L
 961 ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
 254   E  D  Q  N  L  W  H  I  G  R  E  G  A  M  L  K  C  L  S  E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
 274   G  Q  P  P  P  S  Y  N  W  T  R  L  D  G  P  L  P  S  G  V
1081 AAGGGCAGCCCCCCTCCCTCATACAACTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCCAGTGGGG
 294   R  V  D  G  D  T  L  G  F  P  P  L  T  T  E  H  S  G  I  Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
 314   V  C  H  V  S  N  E  F  S  S  R  D  S  Q  V  T  V  D  V  L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTTC
 334   D  P  Q  E  D  S  G  K  Q  V  D  L  V  S  A  S  V  V  V  V
```

[圖1A]

```
1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTCAGCCTCGGTGGTGGTGG
 354   G  V  I  A  A  L  L  F  C  L  L  V  V  V  V  L  M  S  R
1321 TGGGTGTGATCGCCGCACTCTTGTTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCATGTCCC
 374   Y  D  R  R  K  A  Q  Q  M  T  Q  K  Y  E  E  E  L  T  L  T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCTGA
 394   R  E  N  S  I  R  R  L  H  S  H  H  T  D  P  R  S  Q  P  E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGGAGGCTGCATTCCCATCACACGGACCCCAGGAGCCAGCCGG
 414   E  S  V  G  L  R  A  E  G  H  P  D  S  L  K  D  N  S  S  C
1501 AGGACAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
 434   S  V  M  S  E  E  P  E  G  R  S  Y  S  T  L  T  T  V  R  E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCCGAGGGCCGCAGTTACTCCACGCTGACCACGGTGAGGG
 454   I  E  T  Q  T  E  L  L  S  P  G  S  G  R  A  E  E  E  E  D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAACTGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCCGAGGAGGAGGAAG
 474   Q  D  E  G  I  K  Q  A  M  N  H  F  V  Q  E  N  G  T  L  R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTTGTTCAGGAGAATGGGACCCTAC
 494   A  K  P  T  G  N  G  I  Y  I  N  G  R  G  H  L  V  *
1741 GGGCCAAGCCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAccca
1801 ggcctgcctcccttccctaggcctggctccttctgttgacatgggagattttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccatttcttgcggaagatgctccccatcccactgactg
1921 cttgaccttacctccaaccctttctgttcatcgggagggctccaccaattgagtctctcc
1981 caccatgcatgcaggtcactgtgtgtgtgcatgtgtgcctgtgtgagtgttgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcaagtgaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgcgt
2161 gggcaacactgtcagggtttggcgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtatttttctcagaccccagagcagtattaatgatgcagaggttggaggagaga
2281 ggtggagactgtggctcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaacctgtctcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtccctgggtcagccagaggcttgaactgttacagaagccctctgccctctggtggcctc
2461 tgggcctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgccgggagcttcttgcagg
2521 aatactgctccgaatcacttttaatttttttctttttttttttcttgccctttccattagt
2581 tgtatttttttatttatttttatttttatttttttttagagatggagtctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggactttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaa
2761 attaaagaaagcctttagatttatccaatgtttactactgggattgcttaaagtgaggcc
2821 cctccaacaccaggggttaatttcctgtgattgtgaaaggggctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagccccttgggagggcacctgagagctggtagagtctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgatacctttagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgccttttccccctgggttttggatcactaattcaaggctcttctggatgtttc
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtacccaaactcttcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggcctaagggagaggctcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatatttgtacat
3421 aaaatgatattctgtttttaaataaacagacaaaacttgaaaaa
```

Ha22.2(2,4)6.1重鏈之cDNA (SEQ ID NO:3)及胺基酸序列(SEQ ID NO:4)。前導序列加有雙下劃線，重鏈可變區加有下劃線，且人類IgG1恆定區加有下劃虛線。

```
                                                M  E  L  G  L  C  W  V  F  L  V  A  I  L  E
1     GGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTTTAGA
      ·G  V  Q  C  E  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  L  V  Q  P  G  G  S  L  R  L  S
76    AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC
      ·C  A  A  S  G  F  T  F  S  S  Y  N  M  N  W  V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E
151   CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA
      ·W  V  S  Y  I  S  S  S  S  S  T  I  Y  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S
226   GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC
      ·R  D  N  A  K  N  S  L  S  L  Q  M  N  S  L  R  D  E  D  T  A  V  Y  Y  C
301   CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTCTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTG
      ·A  R  A  Y  Y  Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S  A  S  T  K
376   TGCGAGAGCATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAA
      ·G  P  S  V  F  P  L  A  P  S  S  K  S  T  S  G  G  T  A  A  L  G  C  L  V
451   GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
      ·K  D  Y  F  P  E  P  V  T  V  S  W  N  S  G  A  L  T  S  G  V  H  T  F  P
526   CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
      ·A  V  L  Q  S  S  G  L  Y  S  L  S  S  V  V  T  V  P  S  S  S  L  G  T  Q
601   GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
      ·T  Y  I  C  N  V  N  H  K  P  S  N  T  K  V  D  K  R  V  E  P  K  S  C  D
676   GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
      ·K  T  H  T  C  P  P  C  P  A  P  E  L  L  G  G  P  S  V  F  L  F  P  P  K
751   CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
      ·P  K  D  T  L  M  I  S  R  T  P  E  V  T  C  V  V  V  D  V  S  H  E  D  P
826   ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
      ·E  V  K  F  N  W  Y  V  D  G  V  E  V  H  N  A  K  T  K  P  R  E  E  Q  Y
901   TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
      ·N  S  T  Y  R  V  V  S  V  L  T  V  L  H  Q  D  W  L  N  G  K  E  Y  K  C
976   CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
      ·K  V  S  N  K  A  L  P  A  P  I  E  K  T  I  S  K  A  K  G  Q  P  R  E  P
1051  CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
      ·Q  V  Y  T  L  P  P  S  R  E  E  M  T  K  N  Q  V  S  L  T  C  L  V  K  G
1126  ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
      ·F  Y  P  S  D  I  A  V  E  W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T  P  P
1201  CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC
      ·V  L  D  S  D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K  S  R  W  Q  Q  G  N
1276  CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
      ·V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N  H  Y  T  Q  K  S  L  S  L  S  P  G
1351  CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGG
      ·K  *
1426  TAAATGA
```

|(圖1B)|

Ha22.2(2,4)6.1輕鏈之cDNA (SEQ ID NO:5)及胺基酸序列(SEQ ID NO:6)。前導序列加有雙下劃線，輕鏈可變區加有下劃線，且人類κ恆定區加有下劃虛線。

```
                                                M  D  M  R  V  P  A  Q  L  L  G  L  L  L  L  W  F
1     AGTCAGACCCCAGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
       P  G  S  R  C  D  I  Q  M  T  Q  S  P  S  S  V  S  A  S  V  G  D  R  V  T
76    CCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
       I  T  C  R  A  S  Q  G  I  S  G  W  L  A  W  Y  Q  Q  K  P  G  K  A  P  K
151   ATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG
       F  L  I  Y  A  A  S  T  L  Q  S  G  V  P  S  R  F  S  G  S  G  S  G  T  D
226   TTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
       F  T  L  T  I  S  S  L  Q  P  E  D  F  A  T  Y  Y  C  Q  Q  A  N  S  F  P
301   TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCT
       P  T  F  G  G  G  T  K  V  E  I  K  R  T  V  A  A  P  S  V  F  I  F  P  P
376   CCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
       S  D  E  Q  L  K  S  G  T  A  S  V  V  C  L  L  N  N  F  Y  P  R  E  A  K
451   TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA
       V  Q  W  K  V  D  N  A  L  Q  S  G  N  S  Q  E  S  V  T  E  Q  D  S  K  D
526   GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
       S  T  Y  S  L  S  S  T  L  T  L  S  K  A  D  Y  E  K  H  K  V  Y  A  C  E
601   AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
       V  T  H  Q  G  L  S  S  P  V  T  K  S  F  N  R  G  E  C  *
676   GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
```

|(圖1C)|

Ha22.2(2,4)6.1重鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO:7)。前導序列加有雙下劃線，重鏈可變區加有下劃線(SEQ ID NO:22，其為SEQ ID NO:7之第20個至第136個胺基酸範圍內的序列)，且人類IgG1恆定區加有下劃虛線。

1 MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK

|(圖1D)|

Ha22.2(2,4)6.1輕鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO:8)。前導序列加有雙下劃線，輕鏈可變區加有下劃線(SEQ ID NO:23，其為SEQ ID NO:8之第23個至第130個胺基酸範圍內的序列)，且人類κ恆定區加有下劃虛線。

1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG
51 ISGWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

|(圖1E)|

AGS-22C3
細胞(MMAL: (mm)
0.1.0
1-2樓基本
1-2樓基本
1-2樓基本
1-2樓基本
圖2A
圖2B
圖2C
圖2D
AGS-22C3 (ng/mL)
AGS-22C3 (ng/mL)
1-24疲勞
1-24建築業4 (名.A9)
半光天冬醯3/7C.o
1-2樓基本
1-2樓基本
1-2樓基本
1-2樓基本
AGS-22C3 (ng/mL)
存活率(%)

AGS-223E
ADC
ADC (μg/mL)
存活率%
AGS-223E
ADC
ADC (μg/mL)
存活率%

巨噬細胞
表現連接素-4的細胞
先天淋巴細胞

圖 7(3)

圖 7(4)

圖 7(5)

圖 7(6)

腫瘤體積(mm³)
8,000
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
10
20
30
40
50
施藥後生長天數
未處理
AGS-22C3E 3 mg/kg
評估合ADC 3 mg/kg
(n=5)
Lumirex
Fisher
Lumirex
數位方向
區塊
p值
二次
二次
二次
二次
二次
0.000583
0.00388
0.0175
0.0282
0.0376
(n=5)

非結合ADC
Accessible
非標準
Mock
STA2(人数)
REA(人数)
NTG2(人数)
TET(人数)
TAA2(人数)
TAE2(人数)
TAA3(人数)
TAB3(人数)
TAC3(人数)
TAE3(人数)
TAA4(人数)
TAB4(人数)
TAC4(人数)
TAE4(人数)
TAA5(人数)
TAB5(人数)
TAC5(人数)
TAE5(人数)

（73）

（74）

[圖7]
[圖8]
[圖9]
[圖10]
[圖11]
[圖12]
[圖13]
[圖14]
[圖15]
[圖16]
[圖17]
[圖18]
[圖19]
[圖20]
[圖21]
[圖22]
[圖23]
[圖24]
[圖25]
[圖26]
[圖27]
[圖28]
[圖29]
[圖30]
[圖31]
[圖32]
[圖33]
[圖34]
[圖35]
[圖36]
[圖37]
[圖38]
[圖39]
[圖40]
[圖41]
[圖42]
[圖43]
[圖44]
[圖45]
[圖46]
[圖47]

MDIC 血液濃度
(微莫耳/公升)
未處理
AGS-ZnO奈米
MMAE
紫杉醇
聚香菊酯
相對於未處理的變化倍數
相對於未處理的變化倍數
相對於未處理的變化倍數
相對於未處理的變化倍數
相對於未處理的變化倍數
相對於未處理的變化倍數
未處理
AGS-ZnO奈米
非結合ADC
未處理
AGS-ZnO奈米
非結合ADC
未處理
AGS-ZnO奈米
非結合ADC

第 8 圖(C)

圖7C

圖7D

圖7E

圖7F

非結合ADC
ADC-22C8E
未處理
WdH.
非結合ADC
ADC-22C8E
未處理
WdH.
非結合ADC
ADC-22C8E
未處理
WdH.
非結合ADC
ADC-22C8E
未處理
WdH.
非結合ADC
ADC-22C8E
未處理
WdH.

圖 3(C)
圖 3(A)
圖 3(B)
Well
非揮發性記憶體
非揮發性ADC
非揮發性ADC
非揮發性ADC

ACS32(入端)
非揮白ADC
ACS32(入端)
非揮白ADC
ACS32(入端)
非揮白ADC
ACS32(入端)
非揮白ADC
ACS32(入端)
非揮白ADC
ACS32(入端)
非揮白ADC
[Wdl.]

圖 1
TPM
Wdt
水晶振盪
ADC 參考電壓
外部參考 ADC
TPM
Wdt
ADC 參考電壓
外部參考 ADC
TPM
Wdt
ADC 參考電壓
外部參考 ADC
TPM
Wdt
ADC 參考電壓

非揮発性ADC
揮発性ADC
MCU
MRAM(八重)
BOX(八重)
BOX(八重)
MRAM(八重)
MRAM(八重)
非揮発性ADC
揮発性ADC
MCU
MRAM(八重)
BOX(八重)
BOX(八重)
MRAM(八重)
MRAM(八重)
非揮発性ADC
揮発性ADC
MCU
MRAM(八重)
BOX(八重)
BOX(八重)
MRAM(八重)
MRAM(八重)
非揮発性ADC
揮発性ADC
MCU
MRAM(八重)
BOX(八重)
BOX(八重)
MRAM(八重)
MRAM(八重)

CAVLC解碼器
CABAC解碼器
語法元素(人類)
DCVAS(人類)
非結合ADC
Wdl.

人源肝癌模型大鼠
人源肝癌模型大鼠
Z分数
4
2
0
-2
處理
未處理
3 mg/kg抗體藥物結合物ADC
3 mg/kg對照AGS-22C3
(續223)
人源肝癌模型大鼠
人源肝癌模型大鼠
已經AGS-22C3處理的人源肝癌模型大鼠
已經AGS-22C3處理的人源肝癌模型大鼠

生物過程
0.07
0.05
0.03
0.01
蒸發速率(CO氣體分子之消產蒸發分率)
(單位22C)