(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0020549
(43) 공개일자 2023년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *A61K 33/243* (2019.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7001967(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월24일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7030053
원출원일자(국제) 2017년03월24일
심사청구일자 2020년03월24일
(85) 번역문제출일자 2023년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/023965
(87) 국제공개번호 WO 2017/165732
국제공개일자 2017년09월28일
(30) 우선권주장
62/312,712 2016년03월24일 미국(US)
62/423,468 2016년11월17일 미국(US)

(71) 출원인
코테라 바이오사이언스 인코포레이티드
케이맨 군도, 케이와이11111, 그랜드 케이맨, 피오 박스 2681, 허친스 드라이브, 크리켓 스퀘어, 더 오피시스 오브 코니어스 트러스트 컴퍼니 (케이맨) 리미티드
(72) 발명자
에스톡 토마스 엠.
미국, 버지니아 23188, 윌리엄스버그, 121 폼비
웨버 에카르트
미국, 캘리포니아 92103, 샌디에고, 4040 밀러 스트리트
패롯 트레이시
미국, 캘리포니아 92024, 엔시니터스, 212 비아 타비라
(74) 대리인
특허법인한얼

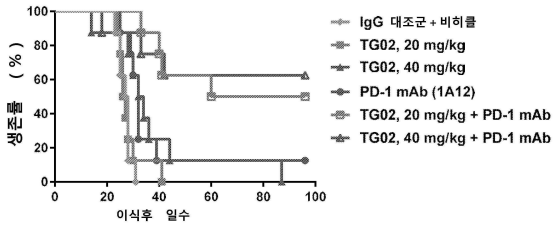
전체 청구항 수 : 총 117 항

(54) 발명의 명칭 **TG02를 사용한 암의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 TG02 및 제2 치료제, 예를 들면, TG02와 면역 관문 억제제, TG02와 COX-2 억제제, 또는 TG02와 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 사용하여 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

암을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

치료학적 유효량의 TGO2를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고,

표 1에 수록된 하나 이상의 유전자가, 또 다른 표현형 상태의 대상체로부터 채취한 생물학적 샘플과 비교하여, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, MYC 과발현이 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, MCL1 과발현이 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 면역 관문 억제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, TGO2가 면역 관문 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, TGO2가 면역 관문 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, TGO2가 면역 관문 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제 및 cd47 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-1 억제제인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵 및 STI-1110으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-L1 억제제인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 PD-L1 억제제가 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵 및 STI-1014로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제8항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 항-CTLA-4 억제제인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 CTLA-4 억제제가 항-CTLA-4 항체인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항-CTLA-4 항체가 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제8항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 LAG3 억제제인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 LAG3 억제제가 항-LAG3 항체인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 항-LAG3 항체가 GSK2831781인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 TIM3 억제제인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 TIM3 억제제가 항-TIM3 항체인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 알킬화제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, TGO2가 알킬화제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, TGO2가 알킬화제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 치료학적 유효량의 TGO2가 알킬화제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 알킬화제가 테모졸리마이드인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 단백질 키나제 억제제를 환자에게 투여하는 것

을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, TG02가 단백질 키나제 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, TG02가 단백질 키나제 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제28항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 단백질 키나제 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질 키나제 억제제가 소라페닙인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 프로테아좀 억제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, TG02가 프로테아좀 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, TG02가 프로테아좀 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 프로테아좀 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제가 보르테조밉인, 방법.

청구항 38

제33항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제가 카르필리조밉인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 토포이소머라제 II 억제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, TG02가 토포이소머라제 II 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, TG02가 토포이소머라제 II 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 토포이소머라제 II 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 토포이소머라제 II 억제제가 독소루비신인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 백금 배위 착물을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, TG02가 백금 배위 착물 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, TG02가 백금 배위 착물 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 백금 배위 착물과 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 48

제44항 내지 제47항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 배위 착물이 시스플라틴인, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 레날리도마이드를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, TG02가 레날리도마이드 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, TG02가 레날리도마이드 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 레날리도마이드와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료학적 유효량의 방사선요법을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, TG02가 방사선요법 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, TG02가 방사선요법 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 방사선요법과 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 57

치료학적 유효량의 TG02 및 면역 관문 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, TG02가 면역 관문 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, TGO2가 면역 관문 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 60

제57항에 있어서, TGO2가 면역 관문 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 61

제57항 내지 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, LAG3 억제제 및 TIM3 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-1 억제제인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 PD-1 억제제가 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵 및 STI-1110으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 PD-L1 억제제인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 PD-L1 억제제가 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵 및 STI-1014로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

제61항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 항-CTLA-4 억제제인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 CTLA-4 억제제가 항-CTLA-4 항체인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 항-CTLA-4 항체가 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제61항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 LAG3 억제제인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 LAG3 억제제가 항-LAG3 항체인, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 항-LAG3 항체가 GSK2831781인, 방법.

청구항 74

제61항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제가 TIM3 억제제인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 TIM3 억제제가 항-TIM3 항체인, 방법.

청구항 76

치료학적 유효량의 TGO2 및 알킬화제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, TGO2가 알킬화제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, TGO2가 알킬화제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, TGO2가 알킬화제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 80

제76항 내지 제79항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 알킬화제가 테모졸리마이드인, 방법.

청구항 81

치료학적 유효량의 TGO2 및 단백질 키나제 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, TGO2가 단백질 키나제 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, TGO2가 단백질 키나제 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 84

제81항에 있어서, 치료학적 유효량의 TGO2가 단백질 키나제 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 85

제77항 내지 제80항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질 키나제 억제제가 소라페닙인, 방법.

청구항 86

치료학적 유효량의 TGO2 및 프로테아좀 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, TGO2가 프로테아좀 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, TGO2가 프로테아좀 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 프로테아좀 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 90

제86항 내지 제89항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제가 보르테조밉인, 방법.

청구항 91

제86항 내지 제89항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제가 카르필리조밉인, 방법.

청구항 92

치료학적 유효량의 TG02 및 토포이소머라제 II 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, TG02가 토포이소머라제 II 억제제 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, TG02가 토포이소머라제 II 억제제 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 95

제92항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 토포이소머라제 II 억제제와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 96

제92항 내지 제95항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 토포이소머라제 II 억제제가 독소루비신인, 방법.

청구항 97

치료학적 유효량의 TG02 및 백금 배위 착물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, TG02가 백금 배위 착물 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 99

제97항에 있어서, TG02가 백금 배위 착물 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 100

제97항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 백금 배위 착물과 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 101

제97항 내지 제100항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 백금 배위 착물이 시스플라틴인, 방법.

청구항 102

치료학적 유효량의 TG02 및 레날리도마이드를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, TG02가 레날리도마이드 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, TG02가 레날리도마이드 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 105

제102항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 레날리도마이드와 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 106

치료학적 유효량의 TG02 및 방사선요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, TG02가 방사선요법 전에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, TG02가 방사선요법 후에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 109

제106항에 있어서, 치료학적 유효량의 TG02가 방사선요법과 동시에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중의 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양인, 방법.

청구항 111

제1항 내지 제109항 중의 어느 한 항에 있어서, 암이 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 112

제1항 내지 제109항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 부신암, 세엽 세포 암종, 청 신경교종, 말단 흑자성 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구성 백혈병, 급성 적아구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 선암, 선양 낭포암, 선종, 선종양 치원성 종양, 선편평상피암, 지방 조직 신생물, 부신피질암, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격적 NK-세포 백혈병, AIDS-관련된 림프종, 포상 횡문근육종, 포상 연부 육종, 골아세포 섬유종, 미분화 대세포 림프종, 미분화 갑상선암, 혈관면역아구성 T-세포 림프종, 혈관근육종, 혈관육종, 성상세포종, 비전형 기형성 횡문근양 종양, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포암, 담도암, 방광암, 아세포종, 골암, 브레너(Brenner) 종양, 브라운(Brown) 종양, 버킷(Burkitt) 림프종, 유방암, 뇌암, 암종, 상피내암, 육종, 연골종, 시멘트종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 융모암, 맥락막 신경총 유두종, 신장의 명세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 데고스(Degos)병, 배엽성 소세포종, 확산성 거대 B-세포 림프종, 이상배엽성 신경상피 종양, 미분화배세포종, 배성 암종, 내분비선 종양, 내배엽동 종양, 장간막-연관된 T-세포 림프종, 식도암, 태아 중의 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 신경절 신경종, 위장암, 생식 세포 종양, 임신성 융모막종, 거대 세포 섬유형성종, 골의 거대 세포종, 글리아 종양, 교모세포종, 신경교종, 신경교종증, 글루카곤증, 성선모세포종, 과립막 세포 종양, 부인과아세포종, 담낭암, 위암, 모상 세포 백혈병, 혈관아세포종, 두경부암, 혈관주변세포종, 혈액 악성종양, 간아세포종, 간세포암, 간세포형성 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침윤성 소엽암, 위장암, 신장암, 후두암, 악성 종양, 치명적 중간 선암, 백혈병, 레이디그 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관육종, 임파선육종증, 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 말초 신경 종양, 악성 트리톤 종양, 맨틀 세포 림프종, 주변 구역 B-세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격동 생식 세포 종양, 유방의 수질 암종, 갑상선 수질암, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈(merkel) 세포암, 중피종, 전이성 요로 상피암, 혼합 뮐러(Mullerian) 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근육 조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액 육종, 비인두암, 신경초종, 신경아세포종, 신경섬유종증, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 핍지교성상세포종, 핍지교종, 호산성과립세포종, 광신경 엽초 수막종, 시신경 교종, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트(Pancoast) 종양, 유두상 갑상선암, 부신경결종, 송과체아종, 송과체종, 과립세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구체 T-림프구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 복막가성점액종, 신장 세포암, 신장 수질암, 망막아세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터(Richter) 변형, 직장암, 육종, 슈완세

포종, 세미노마, 세르톨리 세포 종양, 성삭 기질 종양, 반지 세포암종, 피부암, 작은 청색 환형 세포 종양, 소세포암, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척수 종양, 비장 주변 영역 림프종, 편평상피종, 활막육종, 세자리(Sezary)병, 소장암, 편평상피암, 위암, T-세포 림프종, 정소암, 협막세포종, 갑상선암, 이행 세포암, 인후암, 요막관암, 비뇨생식기암, 요로상피암, 포도막 흑색종, 자궁암, 우세성암, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 질암, 발덴스트롬(Waldenstrom) 거대 글로불린혈증, 바르틴(Warthin) 종양 및 빌름(Wilm) 종양으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 암이, 간세포암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종 및 대장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 114

제112항에 있어서, 상기 암이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 종래 치료에 대해 내성으로 되는, 방법.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중의 어느 한 항에 있어서, TG02가 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔의 시트레이트 염인, 방법.

청구항 117

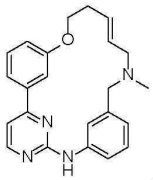
TG02 및 면역 관문 억제제, 알킬화제, 단백질 키나제 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 백금 배위 착물 또는 레날리도마이드, 및 암을 갖는 환자에게 TG02 및 면역 관문 억제제, 알킬화제, 단백질 키나제 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 백금 배위 착물 또는 레날리도마이드를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 TG02 및 제2 치료제, 예를 들면, TG02와 면역 관문 억제제, TG02와 COX-2 억제제, 또는 TG02와 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 사용하여 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] TG02는 JAK2 및 FLT3과 함께 CDK 1, 2, 5, 7 및 9를 억제하는 피리미딘계 다중-키나제 억제제이다. 이는 암 세포에서 CDK, JAK2 및 FLT3 하류의 시그날링 경로를 용량-의존적으로 억제하고, 주요 표적은 CDK이다. TG02는 광범위한 종양 세포주에서 항-증식성이고, 이는 G1 세포 사이클 정지 및 아폽토시스를 유도한다. 급성 골수성 백혈병(AML) 및 진성 적혈구 증가증 환자로부터 유래하는 전구세포의 초대 배양물은 TG02에 대하여 매우 감수성이다. TG02의 주요 표적 중의 하나만을 차단하는 참조 억제제와의 비교는 세포주 및 초대 세포에서 조합된 CDK 및 JAK2/FLT3 억제의 이점을 입증한다[참조: Goh *et al.*, *Leukemia 26*:236-43 (2012)]. TG02는 또한 SB1317로서 및 이의 화학 명칭: (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔에 의해 공지되어 있다. TG02는 미국 특허 제8,143,255호에서 화합물 1로서 개시되어 있다. 미국 특허 제9,120,815호는 다양한 염, 예를 들면, TG02 시트레이트, 및 TG02의 결정질 형태를 개시한다. TG02의 화학 구조는  이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 한 가지 양태에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 TGO2를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 환자의 암은 MYC, MCL1 또는 이들 둘 다의 과발현을 특징으로 한다.

[0004] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 TGO2 및 면역 관문 억제제, 예를 들면, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제 또는 cd47 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

[0005] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 TGO2 및 COX 억제제, 예를 들면, 아프리콕시브 또는 6-브로모-8-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

[0006] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 TGO2, 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

[0007] 또 다른 양태에서, 본 발명은, MYC, MCL1 또는 이들 둘 다를 과발현하는 종양을 갖는 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 발명은, TGO2, TGO2와 면역 관문 억제제, TGO2와 COX-2 억제제, 및 TGO2 및 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 포함하는 키트를 제공한다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 발명은, TGO2, COX-2 억제제, 예를 들면, 아프리콕시브 또는 6-브로모-8-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0010] 한 가지 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 표 1(하기 참조)에 수록된 하나 이상의 유전자가, 또 다른 표현형 상태의 대상체로부터 채취한 생물학적 샘플과 비교하여, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, MYC 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, MCL1 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다.

[0011] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2 및 면역 관문 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 표 1(하기 참조)에 수록된 하나 이상의 유전자가, 또 다른 표현형 상태의 대상체로부터 채취한 생물학적 샘플과 비교하여, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, MYC 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, MCL1 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제 전에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제 후에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제와 동시에 환자에게 투여된다.

[0012] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2, 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 표 1(하기 참조)에 수록된 하나 이상의 유전자가, 또 다른 표현형 상태의 대상체로부터 채취한 생물학적 샘플과 비교하여, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플에 차별적으로 존재하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, MYC 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, MCL1 과발현은 환자로부터 채취한 샘플에 차별적으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 COX-2 억제제 전에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 COX-2 억제제 후에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 COX-2 억제제와 동시에 환자에게 투여된다.

[0013] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2 및 면역 관문 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제 전에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제 후에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 면역 관문 억제제와 동시에 환자에게 투여된다.

[0014] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TG02, 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, TG02는 COX-2 억제제 전에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TG02는 COX-2 억제제 후에 환자에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TG02는 COX-2 억제제와 동시에 환자에게 투여된다.

[0015] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, TG02 및 면역 관문 억제제, 및 암을 갖는 환자에게 TG02와 면역 관문 억제제를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는, 키트를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 키트는 COX-2 억제제를 추가로 포함한다.

[0016] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, TG02 및 COX-2 억제제, 및 암을 갖는 환자에게 TG02와 COX-2 억제제를 투여하기 위한 사용설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0017] 또 다른 실시형태에서, 키트는 본 발명의 방법을 실시하기 위해 이의 사용을 용이하게 하는 방식으로 팩키징된다.

[0018] 또 다른 실시형태에서, 키트는, 용기에 부착되거나 본 발명의 방법을 실시하기 위해 TG02 또는 조성물의 사용을 기재하는 키트에 포함된 라벨과 함께, 용기, 예를 들면, 밀봉된 병 또는 용기에 팩키징된 TG02(또는 TG02를 포함하는 조성물)를 포함한다. 한 가지 실시형태에서, TG02는 단위 용량 형태로 팩키징된다. 키트는 의도된 투여 경로에 따라 조성물을 투여하기에 적합한 장치를 추가로 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명은, 암의 치료와 관련되는 다양한 치료 방법, 키트 및 조성물을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 부신암, 세엽 세포 암종, 청 신경교종, 말단 흑자성 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구성 백혈병, 급성 적아구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 선암, 선양 낭포암, 선종, 선종양 치원성 종양, 선편평상피암, 지방 조직 신생물, 부신피질암, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격적 NK-세포 백혈병, AIDS-관련된 림프종, 포상 횡문근육종, 포상 연부 육종, 골아세포 섬유종, 미분화 대세포 림프종, 미분화 갑상선암, 혈관면역아구성 T-세포 림프종, 혈관근육종, 혈관육종, 성상세포종, 비전형 기형성 횡문근양 종양, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포암, 담도암, 방광암, 아세포종, 골암, 브레너(Brenner) 종양, 브라운(Brown) 종양, 버킷(Burkitt) 림프종, 유방암, 뇌암, 암종, 상피내암, 육종, 연골종, 시멘트종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 융모암, 맥락막 신경총 유두종, 신장의 명세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 대장암, 데고스(Degos)병, 배엽성 소세포종, 확산성 거대 B-세포 림프종, 이상배엽성 신경상피 종양, 미분화배세포종, 배성 암종, 내분비선 종양, 내배엽동 종양, 장간막-연관된 T-세포 림프종, 식도암, 태아 중의 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 신경절 신경종, 위장암, 생식 세포 종양, 임신성 융모막종, 거대 세포 섬유형성종, 골의 거대 세포종, 글리아 종양, 교모세포종, 신경교종, 신경교종증, 글루카곤증, 성선모세포종, 과립막 세포 종양, 부인과아세포종, 담낭암, 위암, 모상 세포 백혈병, 혈관아세포종, 두경부암, 혈관주변세포종, 혈액 악성종양, 간아세포종, 간세포암, 간세포형성 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침윤성 소엽암, 위장암, 신장암, 후두암, 악성 종양, 치명적 중간 선암, 백혈병, 레이디그 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관육종, 임파선육종증, 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 말초 신경 종양, 악성 트리톤 종양, 맨틀 세포 림프종, 주변 구역 B-세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격동 생식 세포 종양, 유방의 수질 암종, 갑상선 수질암, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈(merkel) 세포암, 중피종, 전이성 요로 상피암, 혼합 뮐러(Mullerian) 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근육 조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액 육종, 비인두암, 신경초종, 신경아세포종, 신경섬유종증, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 핍지교성상세포종, 핍지교종, 호산성과립세포종, 광신경 엽초 수막종, 시신경 교종, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트(Pancoast) 종양, 유두상 갑상선암, 부신경결종, 송과체아종, 송과체종, 과립세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구체 T-림프구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 복막가성점액종, 신장 세포암, 신장 수질암, 망막아세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터(Richter) 변형, 직장암, 육종, 슈완세포종, 세미노마, 세르톨리 세포 종양, 성삭 기질 종양, 반지 세포암종, 피부암, 작은 청색 환형 세포 종양, 소세포암, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척수 종양, 비장 주변 영역 림프종, 편평상피종, 활막 육종, 세자리(Sezary)병, 소장암, 편평상피암, 위암, T-세포 림프종, 정소암, 협막세포종, 갑상선암, 이행 세포암, 인후암, 요막관암, 비뇨생식기암, 요로상피암, 포도막 흑색종, 자궁암, 우세성암, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 질암, 발덴스트롬(Waldenstrom) 거대 글로불린혈증, 바르틴(Warthin) 종양 및

빌름(Wilm) 종양으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0020] 또 다른 실시형태에서, 암은 두경부의 편평상피 세포암, 식도의 선암 편평상피 세포암, 위장의 선암, 결장의 선암, 간세포암, 담도계의 담관암, 담낭의 선암, 췌장의 선암, 유방의 관상피내암, 유방의 선암, 폐의 선암, 폐의 편평상피 세포암, 방광의 이행 세포암, 방광의 편평상피 세포암, 자궁경부의 편평상피 세포암, 자궁경부의 선암, 자궁내막 암종, 음경 편평상피 세포암 및 피부의 편평상피 세포암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0021] 또 다른 실시형태에서, 전암성 종양은 두경부의 백반증, 바렛 식도, 위의 화생, 결장의 선종, 만성 간염, 담관 과형성, 췌장 상피내 종양, 폐의 이형 선종 과형성, 방광의 형성이상, 자궁경부 상피내 신형성, 음경 상피내 종양 및 피부의 광선성 각화증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0022] 또 다른 실시형태에서, 환자는 MYC, MCL1 또는 이들 둘 다를 과발현하는 종양을 갖는다. 종양은 당해 기술분야에 공지된 방법에 의해 MYC, MCL1 또는 이들 둘 다를 과발현하는 것으로 결정될 수 있다.

[0023] 또 다른 실시형태에서, 암은 간세포 암종, 교모세포종, 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종 및 대장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0024] 또 다른 실시형태에서, 암은 교모세포종, 간세포 암종, 비-소세포 및 소세포 폐암, 두경부암, 대장암 및 트리플-네가티브 유방암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0025] 또 다른 실시형태에서, 암은 통상의 암 치료에 대해 내성으로 된다. 본원에 사용되는 용어 "통상의 암 치료"는 미국 식품의약품국(FDA), 유럽 의약품국(European Medicines Agency) 또는 유사한 규제 기관에 의해 인간에서 치료학적 사용을 위해 시험되고/되거나 승인된 암 약물 및/또는 생물제제, 또는 암 약물 및/또는 생물제제의 조합을 지칭한다.

[0026] 또 다른 실시형태에서, 환자는 TGO2 없이 면역 관문 억제제로 이전에 치료되었다. 예를 들면, 이전의 면역 관문 요법은 항-PD-1 요법일 수 있다.

[0027] 또 다른 실시형태에서, 환자는 TGO2 없이 COX-2 억제제로 이전에 치료될 수 있다.

[0028] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 TGO2, COX-2 억제제 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0029] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 환자의 표현형 상태가 MYC의 과발현, MCL1의 과발현, 또는 MYC와 MCL1의 과발현인, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 암은 간세포 암종, 교모세포종, 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종 및 대장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0030] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2 및 제2 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제2 치료제가 면역 관문 억제제 또는 COX-2 억제제가 아닌, 방법을 제공한다.

[0031] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2, 멱역 관문 억제제 및 제3 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제3 치료제가 COX-2 억제제인, 방법을 제공한다.

[0032] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2, COX-2 및 제3 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제3 치료제가 면역 관문 억제제인, 방법을 제공한다.

[0033] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자를 치료하는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및 제4 치료제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 제4 치료제가 면역 관문 억제제 또는 COX-2 억제제가 아닌, 방법을 제공한다.

[0034] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암 환자를 위한 개인 의료를 제공하고, 개개 암 환자를 위한 성공 결과의 최고 가능성을 갖는 치료 옵션의 선택을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료 결과, 예를 들면, 암을 갖는 환자에서 양호한 반응 또는 치료 성공의 가능성을 예측하기 위한 검정(들)의 사용에 관한 것이다.

[0035] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 생물학적 샘플, 예를 들면, 혈액 샘플을 환자로부터 수득하는 단계, 환자로부터의 생물학적 샘플을 바이오마커, 예를 들면, MYC의 과발현, MCL1의 과발현, 또는 이들 둘 다의 과발현의 존

재에 대해 시험하는 단계, 및 생물학적 샘플이 해당 바이오마커를 함유하는 경우에 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 환자, 예를 들면, TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제에 의한 암의 치료를 위한 인간 대상체를 선택하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은, 생물학적 샘플이 바이오마커를 함유하는 경우, 치료학적 유효량의 TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 암 바이오마커의 예는 표 1에 제공되어 있다. 또 다른 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 간세포 암종, 교모세포종, 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종 및 대장암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0036] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 환자에서 치료 결과를 예측하는 방법으로서, 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계, 환자로부터의 생물학적 샘플을 바이오마커, 예를 들면, MYC의 과발현, MCL1의 과발현 또는 이들 둘 다의 과발현의 존재에 대해 시험하는 단계를 포함하고, 여기서 바이오마커의 검출은 환자가 치료학적 유효량의 TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제의 투여에 대해 양호하게 반응하는 것을 나타내는, 방법을 제공한다. 양호한 반응은, 종양 크기의 감소 및 무진행 또는 전체 생존의 증가를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0037] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제를 환자, 예를 들면, 환자의 세포가 바이오마커를 함유하는 암을 갖는 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 환자는, 환자의 세포가 MYC의 과발현을 함유하는 것으로 결정된 후, TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제에 의한 치료를 위해 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 환자는, 환자의 세포가 MCL1의 과발현을 함유하는 것으로 결정된 후, TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제에 의한 치료를 위해 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 환자는, 환자의 세포가 MYC의 과발현 및 MCL1의 과발현을 함유하는 것으로 결정된 후, TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제에 의한 치료를 위해 선택된다.

[0038] 또 다른 실시형태에서, 암을 갖는 환자의 치료 방법은, 생물학적 샘플을 환자로부터 수득하는 단계, 생물학적 샘플이 바이오마커, 예를 들면, MYC의 과발현, MCL1의 과발현 또는 이들 둘 다를 함유하는지를 결정하는 단계 및, 생물학적 샘플이 바이오마커를 함유하는 경우, 치료학적 유효량의 TGO2 및, 임의로, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 환자의 세포가 MYC의 과발현을 함유하는지를 결정하는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 환자의 세포가 MCL1의 과발현을 함유하는지를 결정하는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 환자의 세포가 MYC 및 MCL1의 과발현을 함유하는지를 결정하는 것을 포함한다.

[0039] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계; 생물학적 샘플에서 MYC, MCL1 또는 이들 둘 다의 발현 수준을 결정하는 단계; 및 생물학적 샘플이 MYC, MCL1 또는 이들 둘 다의 과발현을 나타내는 경우, 치료학적 유효량의 TGO2 및 제2 치료제, 예를 들면, 테모졸로마이드, 카르필조밉, 소라페닙, 보르테조밉, 독소루비신, 시스플라틴, 레날리도마이드, 덱사메타손 또는 Ara-C를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 또 다른 실시형태에서, 환자는 면역 관문 억제제 단독으로 이전에 치료되었다. 예를 들면, 이전 면역 관문 요법은 항-PD-1 요법일 수 있다.

[0041] 또 다른 실시형태에서, 환자는 COX-2 억제제 단독으로 이전에 치료되었다.

[0042] **I. 면역 관문 억제제**

[0043] 면역 관문 억제제는 면역계 억제제 관문을 차단하는 요법이다. 면역 관문은 자극성 또는 억제성일 수 있다. 억제성 면역 관문의 차단은 면역계 기능을 활성화시키고, 암 면역요법에 사용될 수 있다[참조: Pardoll, *Nature Reviews. Cancer 12*:252-64 (2012)]. 종양 세포는, 이들이 특이적 T-세포 수용체에 부착하는 경우, 활성화된 T 세포를 소실시킨다. 면역 관문 억제제는 종양 세포가 T 세포에 부착하는 것을 방지하고, 이는 T 세포가 활성화된 상태로 있게 한다. 사실, 세포 및 가용성 성분에 의한 협력 작용은 병원체 및 암에 의한 손상을 퇴치한다. 면역계 경로의 조절은 경로의 적어도 하나의 성분의 발현 또는 기능적 활성을 변화시켜, 면역계에 의한 반응을 조절하는 것을 수반한다[참조: U.S. 2015/0250853]. 면역 관문 억제제의 예는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제, cd47 억제제 및 B7-H1 억제제를 포함한다. 따라서, 한 가지 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제

및 cd47 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0044] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 프로그램된 세포사 (PD-1) 억제제이다. PD-1은, 숙주의 면역계를 회피하는 종양 세포의 능력에서 중심적 역할을 담당하는 T-세포 공억제성 수용체이다. PD-1 및 PD-L1, PD-1 억제제의 리간드 사이의 상호작용의 차단은 면역 기능을 증강시키고 항종양 활성을 매개한다. PD-1 억제제의 예는, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 항-PD-1 항체는 니볼루맵, 펨브롤리주맵, STI-1014 및 피딜주맵을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 항-PD-1 항체의 이용능, 제조 방법, 작용 메카니즘 및 임상 연구의 일반적 논의는 하기를 참조한다: U.S. 2013/0309250, U.S. 6,808,710, U.S. 7,595,048, U.S. 8,008,449, U.S. 8,728,474, U.S. 8,779,105, U.S. 8,952,136, U.S. 8,900,587, U.S. 9,073,994, U.S. 9,084,776, 및 Naido *et al.*, *British Journal of Cancer 111:*2214-19 (2014).

[0045] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 PD-L1(B7-H1 또는 CD274로서 또한 공지됨) 억제제이다. PD-L1 억제제의 예는, PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 항-PD-L1 항체는 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵 및 BMS-936559를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 이용성, 제조 방법, 작용 메카니즘 및 임상 연구의 일반적 논의는 하기를 참조한다: U.S. 8,217,149, U.S. 2014/0341917, U.S. 2013/0071403, WO 2015036499, 및 Naido *et al.*, *British Journal of Cancer 111:*2214-19 (2014).

[0046] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 세포독성 T-림프구 항원 4로서 또한 공지된 CTLA-4는, 면역계를 하향조절하는 단백질 수용체이다. CTLA-4는 항원-제시 세포 상의 공자극 분자에 결합하는 "브레이크"로서 특징지워지고, 이는 T 세포 상의 CD28과의 상호작용을 방지하고, 또한 T 세포 활성화를 억제하는 명백한 억제 시그날을 생성한다. CTLA-4 억제제의 예는, CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 및 트레멜리무맵을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 이용능, 제조 방법, 작용 메카니즘 및 임상 연구의 일반적 논의는 하기를 참조한다: U.S. 6,984,720, U.S. 6,207,156, 및 Naido *et al.*, *British Journal of Cancer 111:*2214-19 (2014).

[0047] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 LAG3 억제제이다. LAG3, 림프구 활성화 유전자 3은, T 세포 항상성, 증식 및 활성화를 조절하는 네가티브 공-자극 수용체이다. 또한, LAG3은 조절 T 세포(Treg) 억제 기능에 관여하는 것으로 보고되어 있다. LAG3 분자의 대부분은 미소관-조직화 중심에 근접하는 세포에 유지되고, 항원 특이적 T 세포 활성화 후에만 유도된다[참조: U.S. 2014/0286935]. LAG3 억제제의 예는, LAG3에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 항-LAG3 항체는 GSK2831781을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 이용능, 제조 방법, 작용 메카니즘 및 연구의 일반적 논의는 하기를 참조한다: U.S. 2011/0150892, U.S. 2014/0093511, U.S. 20150259420, 및 Huang *et al.*, *Immunity* 21:503-13 (2004).

[0048] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 TIM3 억제제이다. TIM3, T-세포 면역글로불린 및 무친 도메인 3은, T_H1 및 T_C1 T-세포 반응의 기간 및 크기를 제한하도록 기능하는 면역 관문 수용체이다. TIM3 경로는, 종양 조직에서 면역억제를 구성하는 2개의 보고된 면역 세포 모집단인, 기능부전 $CD8^+$ T 세포 및 Treg 상에서 이의 발현에 기인하여 항암 면역요법의 표적으로 고려된다[참조: Anderson, *Cancer Immunology Research 2:*393-98 (2014)]. TIM3 억제제의 예는, TIM3에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. TIM3 억제제의 이용능, 제조 방법, 작용 메카니즘 및 연구의 일반적 논의는 하기를 참조한다: U.S. 20150225457, U.S. 20130022623, U.S. 8,522,156, Ngiow *et al.*, *Cancer Res 71:* 6567-71 (2011), Ngiow, *et al.*, *Cancer Res 71:*3540-51 (2011), 및 *Anderson*, *Cancer Immunology Res* 2:393-98 (2014).

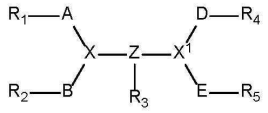
[0049] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 cd47 억제제이다[참조: E.R., *PNAS* 110:10886-87 (2013)].

[0050] 용어 "항체"는, 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 및 항체 단편을 포함하는 것을 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "항체"는, 항체의 Fc 부분을 보유하지 않는 가용성 수용체를 포함하는 것을 의미한다. 한 가지 실시형태에서, 항체는 재조합 유전자 조작에 의해 제조된 인간화된 모노클로날 항체 및 이의 단편이다.

[0051] 면역 관문 억제제의 또 다른 부류는, 억제제 시그날 형질도입을 유발하지 않으면서 T-세포 상의 PD-1 수용체에 결합하고 이를 차단하는 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 펩티드는, 미국 특허 제8,114,845호에 개시된 바와 같이, B7-DC 폴리펩티드, B7-H1 폴리펩티드, B7-1 폴리펩티드 및 B7-2 폴리펩티드 및 이의 가용성 단편을 포함한다.

[0052] 면역 관문 억제제의 또 다른 부류는 PD-1 시그날링을 억제하는 펩티드 모이어티를 갖는 화합물을 포함한다. 이

러한 화합물의 예는 미국 특허 제8,907,053호에 개시되어 있고, 하기 구조:

[0053] 

[0054] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖고, 여기서 당해 화합물은 PD-1 시그날링 경로를 억제할 수 있는 치료제로서 유용한 적어도 5개 아미노산을 포함한다.

[0055] 면역 관문 억제제의 또 다른 부류는, 골수 세포 및 종양 세포를 침윤시킴으로써 발현되는, 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 등의 특정 대사 효소의 억제제를 포함한다. IDO 효소는, T 세포에서 동화 작용에 필요한 아미노산을 고갈시킴으로써, 또는 림프구 기능을 변화시킬 수 있는 세포질 수용체를 위한 특정 천연 리간드의 합성을 통해 면역 반응을 억제한다[참조: Pardoll, *Nature Reviews. Cancer 12:*252-64 (2012); Lob, *Cancer Immunol Immunother 58:*153-57 (2009)]. 특정 IDO 차단제는 레보-1-메틸 트립토판(L-1MT) 및 1-메틸-트립토판(1MT)을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다[참조: Qian *et al., Cancer Res 69:*5498-504 (2009); and Lob *et al., Cancer Immunol Immunother 58:*153-7 (2009)].

[0056] 한 가지 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵, STI-1110, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, STI-1014, 이필리무맵, 트레멜리무맵, GSK2831781, BMS-936559 또는 MED14736이다.

[0057] **II. COX-2 억제제**

[0058] 사이클로옥시게나제-2(COX-2)는, 염증을 촉진하고 종양 진행에서 역할을 담당하는 효소이다. COX-2 억제제는 비-선택적 억제제, 예를 들면, 아스피린, 이부프로펜, 설린닥 설폰, 설린닥 설파이드, 디클로페낙, 나부메톤, 나프록센, 인돌메타신 및 피록시캄; 선택적 억제제, 예를 들면, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, ANS-398, Cay10404, SC-236 및 DUP697; 및 우선적 억제제, 예를 들면, 멜록시캄 및 니베설라이드를 포함한다. 기타 COX-2 억제제는 아프리콕시브, 틸마콕시브 및 시미콕시브를 포함한다. 임의의 COX-2 억제제는 본 발명의 치료 방법에서의 사용을 위해 고려된다[참조: Sobolewski *et al.*, "The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies," *International Journal of Cell Biology*, vol. 2010, Article ID 215158, 21 pages, 2010. doi:10.1155/2010/215158].

[0059] 또 다른 실시형태에서, COX-2 억제제는 아프리콕시브이다[참조: Kirane *et* al., *Clin. Cancer Res. 18*:5031-5042 (2012)].

[0060] 또 다른 실시형태에, COX-2 억제제는

[0061] 8-(에틸-D5)-6-(트리플루오로메톡시)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0062] 6-클로로-8-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0063] 6-브로모-8-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0064] 8-클로로-6-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0065] 6,8-디브로모-5,7-(디메틸-D6)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0066] 8-(1-메틸헥실-D15)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0067] 6-클로로-8-(1-메틸헥실-D15)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0068] 8-(헥실-D13)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산;

[0069] 7,8-(디메틸-D6)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산; 및

[0070] 6-클로로-8-(헥실-D13)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다[참조: US 2015/0133538].

[0071] 또 다른 실시형태에서, COX-2 억제제는 6-브로모-8-(메틸-D3)-2-(트리플루오로메틸)-2H-크로멘-3-카복실산이다.

[0072] **III. 임의의 치료제**

[0073] 본 발명의 특정 치료 방법에서, 제2 치료제는 TGO2와 조합하여 암 환자에게 투여되거나, 제3 치료제는 TGO2 및

면역 관문 억제제와 조합하여 또는 TGO2 및 COX-2 억제제와 조합하여 암 환자에게 투여되거나, 제4 치료제는 TGO2, 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제와 조합하여 암 환자에게 투여된다. 본 발명의 치료 방법에 사용된 제2, 제3 및 제4 치료제는 "임의의 치료제"로서 지칭된다. 암 환자의 치료에 유용한 이러한 임의의 치료제는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 한 가지 실시형태에서, TGO2와 조합된 임의의 치료제는, 면역 관문 억제제 또는 COX-2 억제제가 아닌, 항암제이다.

[0074] 임의의 치료제는 이들의 목적하는 치료 효과를 제공하는 양으로 투여된다. 각 임의의 치료제의 유효 용량 범위는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 임의의 치료제는 이러한 확립된 범위 내에서 이를 필요로 하는 개체에게 투여된다.

[0075] TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 단일-단위 용량으로 함께 또는 다중-단위 용량으로 개별적으로, 및 임의의 순서로 투여될 수 있고, 예를 들면, TGO2는 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제 전에 투여되거나, 그 반대이다. TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제의 하나 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다.

[0076] 한 가지 실시형태에서, 임의의 치료제는 후성적 약물이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "후성적 약물"은, 후성적 조절인자를 표적화하는 치료제를 지칭한다. 후성적 조절인자의 예는 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸트랜스퍼라제를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 보리노스타트를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0077] 또 다른 실시형태에서, 임의의 치료제는, 암을 치료하기 위해 TGO2와 조합하여 투여될 수 있는 화학요법제 또는 기타 항-증식성제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. TGO2와 조합하여 사용될 수 있는 치료제 및 항암제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 예는 수술, 방사선요법(예: 감마-방사선, 중성 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 치료, 근접조사요법 및 전신 방사성 동위체), 엔도크린 요법, 생물학적 반응 조정제(예: 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자(TNF), 온열요법 및 냉동요법), 부작용을 약화시키는 약제(예: 제토제) 및 임의의 기타 승인된 화학요법 약물을 포함한다.

[0078] 비제한적 예시적 항증식 화합물은 아로마타제 억제제; 항-에스트로겐; 항-안드로겐; 고나도렐린 작동제; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미소관 활성제; 알킬화제, 예를 들면, 테모졸로마이드; 레티노이드, 카론테노이드 또는 토코페롤; 사이클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제, 항대사물질; 백금 화합물; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 온코진 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용된 화합물; 억제제; Hsp90 억제제; 키네신 방추체 단백질 억제제; MEK 억제제; 항종양 항생물질; 니트로소우레아; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적화/감소시키는 화합물, 또는 임의의 추가 항-혈관신생 화합물을 포함한다.

[0079] 비제한적 예시적 아로마타제 억제제는 스테로이드, 예를 들면, 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 비-스테로이드, 예를 들면, 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트라졸 및 레트로졸을 포함한다.

[0080] 비제한적 항-에스트로겐은 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 하이드로클로라이드를 포함한다. 항-안드로겐은 바이칼루타미드를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 고나도렐린 작용제는 아브렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0081] 비제한적 예시적 토포이소머라제 I 억제제는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신, 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함한다. 토포이소머라제 II 억제제는 안트라사이클린, 예를 들면, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신; 안트라퀴논, 예를 들면, 미톡산트론 및 로속산트론; 및 포도필로톡신, 예를 들면, 에토포사이드 및 테니포사이드를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0082] 미소관 활성제는 미소관 안정화, 미소관 탈안정화 화합물, 미소관 중합화 억제제를 포함하고, 탁산, 예를 들면, 파클라탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예를 들면, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 및 빈크리스틴 설페이트, 및 비노렐빈; 디스코데르몰리드; 코히친 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0083] 비제한적 예시적 알킬화제는 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 니트로소우레아, 예를 들면, 카르무

스틴 및 로무스틴을 포함한다.

[0084] 비제한적 예시적 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제("MMP 억제제")는 콜라겐 펩티드미메틱 및 비펩티드미메틱 억제제, 테트라사이클린 유도체, 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노마스타트, 메타스타트, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 및 AAJ996을 포함한다.

[0085] 비제한적 예시적 mTOR 억제제는, 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR)을 억제하고 항증식 활성을 보유하는 화합물, 예를 들면, 시롤리무스, 에베롤리무스, CCI-779 및 ABT578을 포함한다.

[0086] 비제한적 예서적 항대사물질은 5-플루오로우라실(5-FU), 세페시타빈, 겜시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예를 들면, 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항제, 예를 들면, 페메트렉세드를 포함한다.

[0087] 비제한적 예시적 백금 화합물은 카보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티눔 및 옥살리플라틴을 포함한다.

[0088] 비제한적 예시적 메티오닌 아미노펩티다제 억제제는 벤가마이드 또는 이의 유도체 및 PPI-2458을 포함한다.

[0089] 비제한적 예시적 비스포스포네이트는 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다.

[0090] 비제한적 예시적 헤파라나제 억제제는, 헤파린 설페이트 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, PI-88 및 OGT2115를 포함한다.

[0091] Ras의 온코진 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 비제한적 예시적 화합물은 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들면, L-744832, DK8G557, 티피파르닙 및 로나파르닙을 포함한다.

[0092] 비제한적 예시적 텔로머라제 억제제는, 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면, 텔로메스타틴을 포함한다.

[0093] 비제한적 예시적 프로테아좀 억제제는, 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함하고, 보르테조밉을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 프로테아좀 억제제는 카르필조밉이다.

[0094] FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인, 비제한적 예시적 FMS-유사 티로신 키나제 억제제는 인터페론, I-β-D-아라비노푸라실시토신(ara-c) 및 바이설판; 및 미분화 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제를 포함한다.

[0095] 비제한적 Flt-3 억제제는 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518을 포함한다.

[0096] 비제한적 예시적 HSP90 억제제는 HSP90의 고유한 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함하거나; 유비퀴틴 트로테오좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다. HSP90의 고유한 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면, 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신(17AAG), 겔다나마이신 유도체; 기타 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.

[0097] 비제한적 예시적 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제는 a) 혈소판-유래된 성장 인자-수용체(PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I(IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; d) Trk 수용체 티로신 키나제 계열 또는 에프린 B4 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; e) Axl 수용체 티로신 키나제 계열의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; h) c-Kit 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙; i) c-Abl 계열의 멤버, 이들의 유전자-융합 생성물(예: Bcr-Abl 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙 또는 닐로티닙; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; 또는 다사티닙; j) 단백질 키나제 C(PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 계열의 멤버, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt 및 Ras/MAPK 계열 멤버의 멤버, 및/또는 사이클린-의존성 키나제 계열(CDK)의 멤버의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 미국 특허 제5,093,330호에 개시된 스타우로스포린 유

도체, 예를 들면, 미도스타우린; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432를 포함한다; GO 6976; 이시스 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; 파르네실 트랜스퍼라제 억제제; PD184352 또는 QAN697, 또는 AT7519; k) 단백질-티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, 이마티닙 메실레이트 또는 티르포스틴, 예를 들면, 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 에난티오머; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-{[(2,5-디하이드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 계열(호모- 또는 헤테로이량체로서 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이의 돌연변이체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맵, 세툭시맵, 게피티닙, 에를로티닙, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, 항체 E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; 및 m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.

[0098] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 비제한적 예시적 화합물은 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들면, 오카다산 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0099] 추가의 항-혈관형성 화합물은 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련이 없는 이들의 활성에 대해 또 다른 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들면, 탈리도마이드 및 TNP-470을 포함한다.

[0100] 이들중 하나 이상의 TGO2와 조합하여 사용될 수 있는, 추가의 비제한적 예시적 화학요법 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 아바스틴, 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포사이드, 미토크산트론, 이다루비신, 카르보플라티눔, PKC412, 6-머캅토퓨린(6-MP), 플루다라빈 포스페이트, 옥트레오타이드, SOM230, FTY720, 6-티오구아닌, 클라드리빈, 6-머캅토퓨린, 펜토스타틴, 하이드록시우레아, 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈아진 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈아진 석시네이트, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 안트라닐산 아미드, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, 베바시주맵, rhuMAb, rhuFab, 마쿠곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgGI 항체, RPI 4610, 베바시주맵, 포르피머 나트륨, 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11-a-에피하이드로코티솔, 코르텍스 올론, 17a-하이드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론, 덱사메타손, 플루오시놀론, 식물 알칼로이드, 호르몬성 화합물 및/또는 길항제, 생물학적 반응 변형제, 예를 들면, 림포카인 또는 인터페론, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체, shRNA 및 siRNA를 포함한다.

[0101] 다수의 적합한 임의의 치료제, 예를 들면, 항암제는 본원에 제공된 치료 방법에 사용하기 위해 고려된다. 실제로, 본원에 제공된 방법은, 다수의 임의의 치료제, 예를 들면, 아폽토시스를 유도하는 약제; 폴리뉴클레오티드(예: 안티-센스, 리보자임, siRNA); 폴리펩티드(예: 효소 및 항체); 생물학적 모방체(예: 고시폴 또는 BH3 모방체); Bcl-2 계열 단백질과 결합(예: 올리고머화 또는 복합체화)하는 약제(예: Bax); 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생물질; 항대사물질; 호르몬; 백금 화합물; 모노클로날 또는 폴리클로날 항체(예: 항암 약물, 독소, 데펜신과 접합된 항체), 독소; 방사성핵종; 생물학적 반응 변형제(예: 인터페론(예: IFN-α) 및 인터류킨(예: IL-2)); 양자 면역요법제; 조혈 성장 인자; 종양 세포 분화를 유도하는 약제(예: 올-트랜스(all-trans)-레틴산); 유전자 치료 시약(예: 안티센스 치료 시약 및 뉴클레오티드); 종양 백신; 혈관신생 억제제; 프로테오좀 억제제: NF-KB 조절인자; 항-CDK 화합물; HDAC 억제제 등을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 개시된 화합물과 함께 동시-투여하기에 적합한 임의의 치료제, 예를 들면, 화학요법 화합물 및 항암 요법제의 다수의 기타 예는 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

[0102] 특정 실시형태에서, 항암제는 아폽토시스를 유도 또는 자극하는 약제를 포함한다. 아폽토시스를 유도 또는 자극하는 약제는, 예를 들면, DNA를 삽입, 교차-결합, 알킬화 또는 달리는 손상시키거나 화학적으로 변형시킴으로써 DNA와 상호작용하거나 DNA를 변형시키는 약제를 포함한다. 아폽토시스를 유도하는 약제는 방사선(예: X-선, 감마선, UV); 종양 괴사 인자(TNF)-관련된 인자(예: TNF 계열 수용체 단백질, TNF 계열 리간드, TRAIL, TRAIL-R1 또는 TRAIL-R2에 대한 항체); 키나제 억제제(예: 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 키나제 억제제. 추가의 항암제는 혈관 성장 인자 수용체(VGFR) 키나제 억제제, 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR) 키나제 억제제, 혈소판-유래된 성장 인자 수용체(PDGFR) 키나제 억제제, 및 Bcr-Abl 키나제 억제제(예: GLEEVEC)를 포함한다.); 안티센스 분자; 항체(예: HERCEPTIN, RITUXAN, ZEVALIN 및 AVASTIN); 항-에스트로겐(예: 랄록시펜 및 타목시펜); 항-안드로겐(예: 플루타미드, 바이칼루타미드, 피나스테라이드, 아미노글루테타미드, 케토코나졸 및 코르티코스테로이드); 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제(예: 셀레콕시브, 멜록시캄, NS-398 및 비-스테로이드 항-염증 약

물(NSAID)); 항-염증 약물(예: 부타졸리딘, DECADRON, DELTASONE, 덱사메타손, 덱사메타손 인텐솔, DEXONE, HEXADROL, 하이드록시클로로퀸, METICORTEN, ORADEXON, ORASONE, 옥시펜부타존, PEDIAPRED, 페닐부타존, PLAQUENIL, 프레드니솔론, 프레드니손, PRELONE 및 TANDEARIL); 및 암 화학요법 약물(예: 이리노테칸(CAMPTOSAR), CPT-11, 플루다라빈(FLUDARA), 다카르바진(DTIC), 덱사메타손, 미토크산트론, MYLOTARG, VP-16, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 5-FU, 독소루비신, 겜시타빈, 보르테조밉, 게피티닙, 베바시주맵, TAXOTERE 또는 TAXOL); 세포 시그날링 분자; 세라미드 및 사이토킨; 스타우로스포린 등을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0103] 여전히 다른 실시형태에서, 본원에 제공된 치료 방법은, 치료학적 유효량의 TGO2, 및 알킬화제, 항대사물질 및 천연 생성물(예: 허브 및 기타 식물 및/또는 동물 유래된 화합물)로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 항-과증식성 또는 항종양제를 암 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0104] 본 발명에 사용하기에 적합한 알킬화제는, 1) 질소 머스타드(예: 메클로레트아민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란(L-사르코리신); 및 클로람부실); 2) 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예: 헥사메틸멜라민 및 티오테파); 3) 알킬 설포네이트(예: 부설판); 4) 니트로소우레아(예: 카르무스틴(BCNU); 로무스틴(CCNU); 세무스틴(메틸-CCNU); 및 스트렙토조신(스트렙토조토신)); 및 5) 트리아젠(예: 다카르바진(DTIC; 디메틸트리아제노이미드-아졸카복스아미드))를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0105] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 항대사물질은 1) 엽산 유사체(예: 메토트렉세이트(아메토프테린)); 2) 피리미딘 유사체(예: 플루오로우라실(5-플루오로우라실; 5-FU), 플록스우리딘(플루오로데옥시우리딘; FudR) 및 사이타라빈(사이토신 아라비노사이드)); 및 3) 퓨린 유사체(예: 머캅토퓨린(6-머캅토퓨린; 6-MP), 티오구아닌(6-티오구아닌; TG), 및 펜토스타틴(2'-데옥시코포르마이신))을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0106] 여전히 추가의 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 화학요법제는 1) 빈카 알칼로이드(예: 빈블라스틴(VLB), 빈크리스틴); 2) 에피포도필로톡신(예: 에토포사이드 및 테니포사이드); 3) 항생물질(예: 닥티노마이신(악티노마이신 D), 다우노루비신(다우노마이신; 루비도마이신), 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신) 및 미토마이신(미토마이신 C)); 4) 효소(예: L-아스파라기나제); 5) 생물학적 반응 변형제(예: 인터페론-알파); 6) 백금 배위 착물(예: 시스플라틴(시스-DDP) 및 카보플라틴); 7) 안트라센디온(예: 미토크산트론); 8) 치환된 우레아(예: 하이드록시우레아); 9) 메틸하이드라진 유도체(예: 프로카바진(N-메틸하이드라진; MIH)); 10) 아드레노코르티칼 억제제(예: 미토탄(o,p'-DDD) 및 아미노글루테티미드); 11) 아드레노코르티코스테로이드(예: 프레드니손); 12) 프로게스틴(예: 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로스테론 아세테이트, 및 메게스트롤 아세테이트); 13) 에스트로겐(예: 디에틸스틸베스트롤 및 에티닐 에스트라디올); 14) 항에스트로겐(예: 타목시펜); 15) 안드로겐(예: 테스토스테론 프로피오네이트 및 플루옥시메스테론); 16) 항안드로겐(예: 플루타미드): 및 17) 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체(예: 류프롤리드)를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0107] 암 치료 문맥에서 통상 사용되는 임의의 종양붕괴제는 본 발명의 치료 방법에서의 사용을 발견한다. 예를 들면, 미국 식품의약품국(FDA)은 미국에서 사용이 승인된 종양붕괴제의 처방을 유지한다. FDA의 국제 카운터파트 기관도 유사한 처방을 유지한다. 당업자는 모두 미국에서 승인된 화학요법제에 요구되는 "생성물 라벨"이 예시적 약제에 대해 승인된 적응증, 용량 정보, 독성 데이터 등을 기재하는 것을 이해할 것이다.

[0108] 항암제는 항암 활성을 갖는 것으로 확인된 화합물을 추가로 포함한다. 예는 3-AP, 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, 알라노신, AMG 706, 항체 G250, 항네오플라스톤, AP23573, 아파지쿠온, APC8015, 아티프리모드, ATN-161, 아트라센텐, 아자시티딘, BB-10901, BCX-1777, 베바시주맵, BG00001, 바이칼루타미드, BMS 247550, 보르테조밉, 브리오스타틴-1, 부세렐린, 칼시트리올, CCI-779, CDB-2914, 세픽심, 세툭시맵, CG0070, 실렌기티드, 클로파라빈, 콤브레타스타틴 A4 포스페이트, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, 쿠르쿠민, 데시타빈, DENSPM, 독세르칼시페롤, E7070, E7389, 엑테이나시딘 743, 에파프록시랄, 에플로르니틴, EKB-569, 엔자스타우린, 에를로티닙, 엑시설린드, 펜레티니드, 플라보피리돌, 플루다라빈, 플루타미드, 포테무스틴, FR901228, G17DT, 갈릭시맵, 게피니닙, 게니스테인, 글루포스파미드, GTI-2040, 히스트렐린, HKI-272, 호모하링토닌, HSPPC-96, hu14.18-인터류킨-2 융합 단백질, HuMax-CD4, 일로프로스트, 이미퀴모드, 인플릭시맵, 인터류킨-12, IPI-504, 이로풀벤, 익사베필론, 라파티닙, 레날리도마이드, 레스타우르티닙, 레우프롤라이드, LMB-9 이뮤노톡신, 로나파르닙, 루닐릭시맵, 마포스파미드, MB07133, MDX-010, MLN2704, 모노클로날 항체 3F8, 모노클로날 항체 J591, 모텍사

펀, MS-275, MVA-MUC1-IL2, 닐루타미드, 니트로캄프토테신, 놀라트렉세드 디하이드로클로라이드, 놀바덱스, NS-9, O6-벤질구아닌, 오블리메르센 나트륨, ONYX-015, 오레고보맵, OSI-774, 파니투무맵, 파라플라틴, PD-0325901, 페메트렉세드, PHY906, 피오글리타존, 피르페니돈, 픽산트론, PS-341, PSC 833, PXD101, 피라졸로아크리딘, R115777, RAD001, 란피르나제, 레베카마이신 유사체, rhu안지오스타틴 단백질, rhuMab 2C4, 로시글리타존, 루비테칸, S-1, S-8184, 사트라플라틴, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, 소라페닙, SR31747A, ST1571, SU011248, 수베로일라닐라이드 하이드록삼산, 수라민, 탈라보스타트, 탈람파넬, 타리퀴다르, 템시롤리무스, TGFa-PE38 이뮤노톡신, 탈리도미드, 티말파신, 티피파르닙, 티라파자민, TLK286, 트라벡테딘, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, TroVax, UCN-1, 발프론산, 빈플루닌, VNP40101M, 볼로식시맵, 보리노스타트, VX-680, ZD1839, ZD6474, 질레우톤 및 조수퀴다르 트리하이드로클로라이드를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0109] 항암제 및 기타 임의의 치료제의 보다 상세한 설명에 대해, 당업자는 문헌[참조: Physician's Desk Reference and to Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" tenth edition, Eds. Hardman *et al.*, 2002]을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는 다수의 유익한 매뉴얼을 참조한다.

[0110] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 방사선 요법과 조합하여 TG02를 암 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에 제공된 방법은, 환자에게 치료 용량의 방사선을 전달하는데 사용된 타입, 양 또는 전달 및 투여 시스템에 의해 한정되지 않는다. 예를 들면, 환자는 광자 방사선요법, 입자 빔 방사선 요법, 기타 타입의 방사선요법 및 이들의 조합을 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 방사선은 선형 가속기를 사용하여 환자에게 전달된다. 여전히 다른 실시형태에서, 방사선은 감마 나이프를 사용하여 전달된다.

[0111] 방사선의 공급원은 환자의 외부 또는 내부일 수 있다. 외부 방사선 치료가 가장 일반적이고, 예를 들면, 선형 가속기를 사용하여 피부를 통해 종양 부위에 고에너지 방사선의 빔을 지향시키는 것을 포함한다. 방사선의 빔은 종양 부위로 국재화되지만, 정상의 건강한 조직의 노출을 회피하는 것은 거의 불가능하다. 그러나, 외부 방사선은 통상 환자에 의해 충분히 허용된다. 내부 방사선 요법은 암 세포를 특이적으로 표적화하는 전달 시스템의 사용을 포함하는 종양 부위 또는 그 부근의 체내에 비드, 와이어, 펠렛, 캡슐, 입자 등의 방사선 방출 공급원을 이식하는 것을 포함한다(예를 들면, 암 세포 결합 리간드에 부착된 입자를 사용하여). 이러한 이식편은 치료 후에 제거될 수 있거나, 체내에 불활성 상태로 잔류할 수 있다. 내부 방사선 요법의 타입은 근접조사요법, 간질 조사, 강내 조사, 방사선면역요법 등을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0112] 환자는 방사선증감제(예를 들면, 메트로니다졸, 미소니다졸, 동맥내 Budr, 정맥내 요오도데옥시우리딘(IudR), 니트로이미다졸, 5-치환된-4-니트로이미다졸, 2H-이소인돌디온, [[(2-브로모에틸)-아미노]메틸]-니트로-1H-이미다졸-1-에탄올, 니트로아닐린 유도체, DNA-친화적 저산소증 선택적 사이토톡신, 할로겐화 DNA 리간드, 1,2,4 벤조트리아진 옥사이드, 2-니트로이미다졸 유도체, 불소-함유 니트로아졸 유도체, 벤즈아미드, 니코틴아미드, 아크리딘-인터칼레이터, 5-티오트레트라졸 유도체, 3-니트로-1,2,4-트리아졸, 4,5-디니트로이미다졸 유도체, 하이드록실화 텍사프린, 시스플라틴, 미토마이신, 티리파즈아민, 니트로소우레아, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 블레오마이신, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에피루비신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈데신, 에토포사이드, 파클리탁셀, 열(고열) 등), 방사선보호제(예를 들면, 시스테아민, 아미노알킬 디하이드로겐 포스포로티오에이트, 아미포스틴(WR 2721), IL-1, IL-6 등)을 임의로 제공받을 수 있다. 방사선증감제는 종양 세포의 사멸을 증강시킨다. 방사선보호제는 건강한 조직을 방사선의 유해한 영향으로부터 보호한다.

[0113] 임의 타입의 방사선은, 방사선의 용량이 허용되지 않는 네가티브 부작용 없이 환자에 의해 허용되는 한, 환자에게 투여될 수 있다. 적합한 타입의 방사선요법은, 예를 들면, 이온화(전자기) 방사선요법(예를 들면, X-선 또는 감마 선) 또는 입자 빔 방사선 요법(예를 들면, 고선 에너지 방사선)을 포함한다. 이온화 방사선은 이온화를 생성하기에 충분한 에너지를 갖는 입자 또는 광을 포함하는 방사선, 예를 들면, 전자의 획득 또는 손실로서 정의된다(예를 들면, 참조에 의해 이의 전체가 본원에서 도입되는 미국 특허 제5,770,581호에 기재된 바와 같음). 방사선의 영향은 임상의에 의해 적어도 부분적으로 조절될 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 방사선의 용량은 최대 표적 세포 노출 및 감소된 독성을 위해 분별된다.

[0114] 한 가지 실시형태에서, 환자에게 투여된 전체 방사선 용량은 약 .01 그레이(Gy) 내지 약 100Gy이다. 또 다른 실시형태에서, 약 10Gy 내지 약 65Gy(예를 들면, 약 15Gy, 20Gy, 25Gy, 30Gy, 35Gy, 40Gy, 45Gy, 50Gy, 55Gy 또는 60Gy)가 치료 과정에 걸쳐 투여된다. 일부 실시형태에서, 완전한 선량의 방사선을 1일 과정에 걸쳐 투여할 수 있지만, 전체 용량은 이상적으로 분별되고, 수일에 걸쳐 투여된다. 바람직하게는, 방사선요법은 적어도 약 3일, 예를 들면, 적어도 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 또는 56일(약 1-8주)에 걸쳐 투여된다. 따라서, 방사선의 1일 용량은 대략 1-5Gy(예를 들면, 약 1Gy, 1.5Gy, 1.8Gy, 2Gy, 2.5Gy,

2.8Gy, 3Gy, 3.2Gy, 3.5Gy, 3.8Gy, 4Gy, 4.2Gy 또는 4.5Gy) 또는 1-2Gy(예를 들면, 1.5-2Gy)를 포함한다. 방사선의 1일 용량은 표적 세포의 파괴를 유도하기에 충분해야 한다. 한 가지 실시형태에서, 소정 기간에 걸쳐 신장되는 경우, 방사선은 매일 투여되지 않고, 이에 의해 동물을 휴식시키고 치료의 효과를 실현시킨다. 예를 들면, 방사선은 바람직하게는 5일간 연속일로 투여되고, 치료의 각 주에 대해 2일 투여되지 않고, 이에 의해 주당 2일간 휴식이 가능해진다. 그러나, 방사선은 동물의 반응성 및 임의의 잠재적 부작용에 따라 1일/주, 2일/주, 3일/주, 4일/주, 5일/주, 6일/주 또는 모두 7일/주 투여될 수 있다. 방사선 요법은 치료 기간 중의 언제라도 개시할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 방사선은 1주 또는 2주에 개시되고, 치료 기간의 나머지 기간 동안 투여된다. 예를 들면, 방사선은, 예를 들면, 고형 종양을 치료하기 위해, 6주를 포함하는 치료 기간의 1 내지 6주 또는 2 내지 6주에 투여된다. 또는, 방사선은 5주를 포함하는 치료 기간의 1 내지 5주 또는 2 내지 5주에 투여된다. 그러나, 이들 예시적 방사선요법 투여 스케쥴은 본원에 제공된 방법을 한정하는 것을 의도하지 않는다.

[0115] **IV. 치료 방법**

[0116] 본원에 제공된 치료 방법에서, TG02, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제, 예를 들면, 항암제는 하나 이상의 하기 조건하에 암 환자에게 투여할 수 있다: 상이한 주기, 상이한 기간, 상이한 농도, 상이한 투여 경로 등.

[0117] 일부 실시형태에서, TG02는 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제 전에, 예를 들면, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제 투여의 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 또는 18시간, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일, 또는 1, 2, 3 또는 4주 전에 투여된다.

[0118] 일부 실시형태에서, TG02는 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제 후에, 예를 들면, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제 투여의 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 또는 18시간, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일, 또는 1, 2, 3 또는 4주 후에 투여된다.

[0119] 일부 실시형태에서, TG02, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 동시에 투여되지만, 상이한 스케쥴로, 예를 들면, TG02는 매일 투여되고 면역 관문 억제제는 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여된다. 다른 실시형태에서, TG02는 1일 1회 투여되지만, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여된다.

[0120] 본원에 제공된 치료 방법은 이의 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 TG02를 암 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 개개 요구는 다양하지만, 각 성분의 유효량의 최적 범위의 결정은 당업자의 기술 범위 내이다. 전형적으로, TG02는 약 1mg/kg 내지 약 500mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg 또는 약 1mg/kg 내지 약 50mg/kg의 양으로 투여된다. 조성물의 투여량은, 30-600mg/일을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 임의의 투여량일 수 있다. 특정의 용량은 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 및 600mg/일을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, TG02는 면역 관문 억제제의 투여전 3 내지 7일 연속일에 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 250mg/일의 TG02가 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 250mg/일의 TG02가 1주 2회 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TG02 투여는 면역 관문 억제제의 일에 연속하고, 질환이 진행되거나 TG02 투여가 더 이상 유익하지 않을 때까지 추가일 동안 연속한다. 이들 투여량은 평균적 경우의 예이지만, 보다 높거나 낮은 투여량이 유익한 개개 경우가 있을 수 있고, 이러한 투여량은 본 발명의 범위 내이다. 실제로, 의사는 개개 환자에게 가장 적합한 실제 투여 섭생을 결정하고, 이는 특정 환자의 연령, 체중 및 반응에 의해 달라질 수 있다.

[0121] 단위 경구 용량의 TG02는 약 0.01 내지 약 1000mg, 예를 들면, 약 10 내지 약 500mg의 TG02를 포함할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 단위 경구 용량의 TG02는 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg 80mg, 90mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg 또는 300mg이다. 단위 용량은 1일 1회 이상, 예를 들면, 하나 이상의 정제 또는 캡슐제로서 투여할 수 있다.

[0122] 미처리 화학물질로서 TG02를 투여하는 것에 추가하여, 이는 약제학적 약제 또는 조성물의 일부로서 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 약제 또는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 및/또는 보조제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 담체, 부형제 및 보조제는 약제학적으로 사용될 수 있는 약제 또는 조성물에 의한 TG02의 처리를 용이하게 한다. 약제, 특히 경구 또는 국소 투여할 수 있고 하나의 투여 타입, 예를 들면, 정제, 당의정, 지연 방출 로젠지 및 캡슐제, 구강 세정제 및 구강 세척제, 겔, 액체 현탁액, 모발 린스, 모발 겔, 샴프에 사용될 수 있는 약제, 및 또한 좌제 등과 같이 직장내 투여될 수

있는 약제, 또한 정맥내 주입, 주사, 국소적 또는 경구에 의한 투여에 적합한 용액은, 하나 이상의 담체, 부형제 및/또는 보조제와 함께, 약 0.01 내지 99퍼센트, 한 가지 실시형태에서 약 0.25 내지 75퍼센트의 활성 화합물(들)을 포함한다.

[0123] 본원에 제공된 약제학적 조성물은, TG02의 유리한 효과를 경험할 수 있는 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 환자 중에는 포유동물, 예를 들면, 인간이 있지만, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 이들로 한정되는 것을 의도하는 것은 아니다. 다른 환자는 수의 동물(소, 양, 돼지, 말, 개, 고양이 등)을 포함한다.

[0124] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 통상의 혼합, 과립화, 당의정-제조, 용해 또는 동결건조 프로세스에 의해 제조된다. 따라서, 경구 사용을 위한 약제학적 약제는 활성 물질의 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 생성되는 혼합물을 임의로 분쇄하고, 요구되거나 필요한 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정을 수득함으로써 수득할 수 있다.

[0125] 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예를 들면, 사카라이드, 예를 들면, 락토즈 또는 슈크로즈, 만니톨 또는 솔비톨, 셀룰로즈 약제 및/또는 인산칼슘, 예를 들면, 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘, 또한 결합제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 사용하는 전분 페이스트이다. 필요한 경우, 붕해제, 예를 들면, 상술한 전분 및 또한 카복시메틸-전분, 교차-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 나트륨 알기네이트를 첨가할 수도 있다. 보조제는 적합한 유동-조절제 및 윤활제일 수 있다. 적합한 보조제는, 예를 들면, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 당의정 코어에는, 필요에 따라, 위액에 대해 내성이 있는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 검 아라비아, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는 농축된 사카라이드 용액이 사용될 수 있다. 위액에 내성이 있는 코팅을 생성하기 위해, 적합한 셀룰로즈 약제, 예를 들면, 아세틸셀룰로즈 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈 프탈레이트 용액이 사용된다. 예를 들면, 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 조합을 특성화하기 위해, 염료 또는 색소를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0126] 경구 사용될 수 있는 다른 약제학적 약제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 또한 젤라틴 및 글리세롤 또는 솔비톨 등의 가소제로 제조된 연질 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은, 충전제, 예를 들면, 락토즈, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들면, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및 임의로 안정화제와 혼합할 수 있는 과립의 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 한 가지 실시형태에서 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 또는 액체 파라핀에 용해 또는 현탁된다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다.

[0127] 직장으로 사용될 수 있는 가능한 약제학적 약제는, 예를 들면, 하나 이상의 활성 화합물과 좌제 기재와의 조합으로 이루어진 좌제를 포함한다. 적합한 좌제 기재는, 예를 들면, 천연 또는 합성 트리글리세라이드 또는 파라핀 탄화수소이다. 또한, 활성 화합물과 기재와의 조합으로 이루어진 젤라틴 직장 캡슐을 사용할 수도 있다. 가능한 기재 물질은, 예를 들면, 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소를 포함한다.

[0128] 비경구 투여에 적합한 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들면, 수용성 염 및 알칼리 용액을 포함한다. 또한, 적절한 유성 주사 현탁액으로서 활성 화합물의 현탁액을 투여할 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클을 지방 오일, 예를 들면, 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400을 포함한다. 수성 주사 현탁액은, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 안정화제를 또한 함유할 수 있다.

[0129] 본 발명은 TG02의 용매화물의 사용을 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리학적 활성 또는 독성을 현저히 변화시키지 않고, 따라서 약리학적 등가물로서 기능할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 TG02와 용매 분자와의 조합, 물리적 회합 및/또는 용매화, 예를 들면, 용매 분자 대 TG02의 비율이 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2인 이용매화물, 일용매화물 또는 반용매화물이다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함하는 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내로 도입되는 경우와 같이 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. TG02는, 물, 메탄올, 에탄올 등과 같은 약리학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로서 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화 형태 및 비용매화 형태의 TG02 둘 다를 포함하는 것으로 의도된

다. 한 가지 타입의 용매화물은 수화물이다. "수화물"은, 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 아그룹에 관한 것이다. 용매화물은 전형적으로 약리학적 등가물로서 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 당해 기술분야에 공지되어 있다[참조: M. Caira *et al*, *J. Pharmaceut. Sci., 93(3)*:601-611 (2004), 이는 에틸 아세테이트 및 물을 사용한 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기재한다]. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 문헌[참조: E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1)*:Article 12 (2004), and A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)]에 기재되어 있다. 용매화물을 제조하는 통상의 비제한적 프로세스는 TGO2를 목적하는 용매(유기, 물 또는 이의 혼합물)에 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 용해시킨 다음, 용액을 결정의 형성에 충분한 속도로 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들면, 여과에 의해 결정을 단리하는 것을 포함한다. 적외선 분광법 등의 분석 기술을 사용하여 용매화물 결정 중의 용매의 존재를 확인할 수 있다.

[0130] 표준 약제학적 관행에 따라 제형화된 TGO2 및/또는 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제의 치료학적 유효량은 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여된다. 이러한 치료가 적응되는지는 개개 증례에 의존하고, 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능부전, 특정의 징후, 증상 및/또는 기능부전을 발증하는 위험성 및 기타 요인을 고려하여 의학적 판단(진단)에 제공된다.

[0131] TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 임의의 적합한 경로, 예를 들면, 경구, 구강, 흡입, 설하, 직장, 질내, 요추 천자를 통한 대장내 또는 척수강내, 경요도, 비내, 경피적, 예를 들면, 경피 또는 비경구(정맥내, 근육내, 피하, 관동맥내, 피내, 유방내, 복강내, 관절내, 척수강내, 안구후, 폐내 주사 및/또는 특정 부위에서 외과적 이식) 투여에 의해 투여할 수 있다. 비경구 투여는 바늘 및 시린지를 사용하여 또는 고압 기술을 사용하여 달성할 수 있다.

[0132] 약제학적 조성물은 TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제가 이의 의도된 목적을 달성하기에 유효량으로 투여되는 것들을 포함한다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 진단된 상태 또는 질환을 고려하여 개개 의사에 의해 결정된다. 투여량 및 간격은, 치료 효과를 유지하기에 충분한 TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다.

[0133] TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제의 독성 및 치료 효과는, 예를 들면, 화합물의 최대 내성 용량(MTD)을 결정하기 위해, 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 수순에 의해 결정될 수 있고, 이는 환자에서 독성을 유발하지 않는 최고 용량으로 정의된다. 최대 내성 용량 및 치료 효과(예를 들면, 종양 성장의 억제) 사이의 용량 비율은 치료 지수이다. 투여량은 사용된 용량 형태 및 사용된 투여 경로에 의존하여 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 치료학적 유효량의 결정은, 특히 본원에 제공된 상세한 개시를 고려하여, 충분히 당업자의 능력의 범위 내이다.

[0134] 치료에 사용하기 위해 요구된 치료학적 유효량의 TGO2, 면역 관문 억제제, COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 치료되는 상태의 성질, 활성이 요구되는 시간의 길이, 및 환자의 연령 및 상태에 의해 달라지고, 최종적으로 주치의에 의해 결정된다. 예를 들면, 투여량 및 간격은, 목적하는 치료 효과를 유지하기에 충분한 TGO2 및 면역 관문 억제제의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 목적하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들면, 1일당 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 부용량으로서 투여되는 복수 용량으로 투여될 수 있다. 다중 용량이 종종 바람직하거나 요구된다. 예를 들면, TGO2 및 면역 관문 억제제는 하기의 빈도로 투여될 수 있다: 1일당 1회; 4일 간격으로 1일당 1회 용량으로 전달된 4개 용량(q4dx 4); 3일 간격으로 1일당 1회 용량으로 전달된 4개 용량(q3d x 4); 5일 간격으로 1일당 전달된 1회 용량(qd x 5); 3주 동안 1주당 1회 용량(qwk3); 5회 1일 용량, 2일 휴식, 및 또 다른 5회 1일 용량(5/2/5); 또는 상황에 적절한 것으로 결정된 임의의 용량.

[0135] 면역 관문 억제제는 치료학적 유효량으로 투여된다. 면역 관문 억제제가 모노클로날 항체인 경우, 1-20mg/kg이 2 내지 4주마다 정맥내 주사로서 투여된다. 예를 들면, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1000mg, 1100mg, 1200mg, 1300mg, 1400mg, 1500mg, 1600mg, 1700mg, 1800mg, 1900mg 및 2000mg의 항체를 투여할 수 있다.

[0136] 예를 들면, 면역 관문 억제제가 항-PD-1 항체 니볼루맵인 경우, 3mg/kg이 2주마다 60분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 면역 관문 억제제가 항-PD-1 항체 펨브롤리주맵인 경우, 2mg/kg이 2 또는 3주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 면역 관문 억제제가 항-PD-L1 항체 아벨루맵인 경우, 10mg/kg이 2주마다 빈번하게 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다[참조: Disis *et al.*, *J. Clin Oncol. 33* (2015) (suppl; abstr 5509)]. 면역 관문 억제제가 항-PD-L1 항체 MPDL3280A인 경우, 20mg/kg이 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다[참조: Herbst *et al.*, *Nature 515*:563-80 (2014)]. 면역 관문 억제제가 항-CTLA-4 항체 이필

루무맵인 경우, 3mg/kg이 3주마다 90분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 면역 관문 억제제가 항-CTLA-4 항체 트레멜리무맵인 경우, 15mg/kg이 12주마다 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다[참조: Naido *et al.*, *British Journal of Cancer 111:*2214-19 (2014); *Drugs R D, 10:*123-32 (2010)]. 면역 관문 억제제가 항-LAG3 항체 GSK2831781인 경우, 1.5 내지 5mg/kg이 2 내지 4주마다 120분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 면역 관문 억제제가 항-TIM3 항체인 경우, 1-5mg/kg이 2 내지 4주마다 30 내지 90분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 경로의 억제제가 테모졸로마이드와 조합된 억제제 인독시모드인 경우, 5일마다 200mg/m^2의 테모졸로마이드와 함께 27.7mg/kg/용량 BID의 인독시모드까지 상승시키면서 18.5mg/kg/용량 BID이다.

[0137] COX-2 억제제는 치료학적 유효량, 예를 들면, 약 1mg/kg 내지 약 500mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 1mg/kg 내지 약 50mg/kg으로 또한 투여된다. COX-2 억제제의 단위 경구 용량은 약 0.01 내지 약 1000mg, 예를 들면, 약 1 내지 약 250mg의 COX-2 억제제를 포함할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, COX-2 억제제의 단위 경구 용량은 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg 또는 250mg이다. 단위 용량은 1일 1회 이상, 예를 들면, 하나 이상의 정제 또는 캡슐로서 투여될 수 있다.

[0138] 한 가지 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항체이고, 1-20mg/kg이 2 내지 4주마다 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 50-2000mg의 항체는 2 내지 4주마다 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 항체의 투여 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 항체의 투여일 3 내지 7일 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TGO2는 또한 항체의 투여일 및 질환 진행 또는 TGO2 투여가 더 이상 유익하지 않을 때까지의 연속일에 투여된다.

[0139] 한 가지 실시형태에서, 암 환자는 바이오마커, 예를 들면, MYC 및/또는 MCL1의 과발현을 갖는 종양을 갖고, 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여되는 2mg/kg 퀌브롤리주맵, 및 퀌브롤리주맵 투여 전, 퀌브롤리주맵 투여일, 및 이후 질환 진행 또는 치료적 이익이 없을 때까지 3 내지 7일 동안 투여되는 30-600mg의 TGO2를 제공받는다.

[0140] 또 다른 실시형태에서, 암 환자는 바이오마커, 예를 들면, MYC 및/또는 MCL1의 과발현을 갖는 종양을 갖고, 2주마다 정맥내 주입에 의해 투여되는 3mg/kg 니볼루맵, 및 니볼루맵 투여 전, 니볼루맵 투여일, 및 이후 질환 진행 또는 치료적 이익이 없을 때까지 3 내지 7일 동안 경구 투여되는 30-600mg TGO2를 제공받는다.

[0141] 또 다른 실시형태에서, 암 환자는 바이오마커, 예를 들면, MYC 및/또는 MCL1의 과발현을 갖는 종양을 갖고, 2주마다 정맥내 주입에 의해 투여되는 3mg/kg 니볼루맵, 및 니볼루맵 투여 전, 니볼루맵 투여일, 및 이후 질환 진행 또는 치료적 이익이 없을 때까지 1주 2회 경구 투여되는 30-600mg TGO2를 제공받는다.

[0142] 또 다른 실시형태에서, 면역 관문 억제제 및 TGO2에 의한 암 환자의 치료는, 면역 관문 억제제가 단독으로 투여되는 경우보다 신속하게 항-증식 반응을 유도한다.

[0143] 또 다른 실시형태에서, COX-2 억제제 및 TGO2에 의한 암 환자의 치료는, COX-2 억제제가 단독으로 투여되는 경우보다 신속하게 항-증식 반응을 유도한다.

[0144] **V. 바이오마커**

[0145] 본원에 사용된 용어 "바이오마커"는, 암 환자의 생체내에서 또는 암 환자로부터 수득한 생물학적 샘플에서 검출 및/또는 정량화할 수 있는, 임의의 생물학적 화합물, 예를 들면, 유전자, 단백질, 단백질의 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등을 지칭한다. 바이오마커는 전체 무손상 분자일 수 있거나, 이의 일부 또는 단편일 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 바이오마커의 발현 수준이 측정된다. 바이오마커의 발현 수준은, 예를 들면, 단백질 또는 RNA, 예를 들면, mRNA, 바이오마커의 수준을 검출함으로써 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이오마커의 일부 또는 단편은, 예를 들면, 항체 또는 기타 특이적 결합제에 의해 검출 또는 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이오마커의 측정가능한 양태는 환자의 소정 상태, 예를 들면, 암의 특정 단계와 연관된다. 단백질 또는 RNA 수준에서 검출할 수 있는 바이오마커의 경우, 이러한 측정가능한 양태는, 예를 들면, 암 환자, 또는 암 환자로부터 수득한 생물학적 샘플 중에 바이오마커의 존재, 부재 또는 농도, 즉 발현 수준을 포함할 수 있다. 핵산 수준에서 검출되는 바이오마커의 경우, 이러한 측정가능한 양태는, 예를 들면, 바이오마커의 대립인자 버젼 또는 바이오마커의 타입, 속도 및/또는 돌연변이도(또한 본원에서 돌연변이 상태로서 지칭됨)를 포함할 수 있다.

[0146] 단백질 또는 RNA의 발현 수준에 기초하여 검출되는 바이오마커의 경우, 상이한 표현형 상태 사이에서 측정되는

발현 수준은, 예를 들면, 상이한 그룹에서 바이오마커의 평균 또는 중앙 발현 수준이 통계학적으로 유의한 것으로 계산되는 경우, 상이한 것으로 간주될 수 있다. 통계학적 유의성을 위한 공통의 시험은, 그 중에서도, t-시험, ANOVA, Kruskal-Wallis, Wilcoxon, Mann-Whitney, 마이크로어레이의 유의성 분석, 교차 비율 등을 포함한다. 바이오마커는, 단독으로 또는 조합하여, 대상체가 하나의 표현형 상태 또는 다른 표현형 상태에 속하는 상대적 가능성의 척도를 제공한다. 따라서, 이들은, 특히, 질환의 마커로서, 및 특정 치료학적 치료 섭생이 유익한 환자 결과를 가져올 가능성이 있다는 지표로서 유용하다.

[0147] 바이오마커는 하기 표 1에 수록된 유전자를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 한 가지 실시형태에서, 바이오마커의 측정가능한 양태는 이의 발현 상태이다. 한 가지 실시형태에서, 바이오마커의 측정가능한 양태는 이의 돌연변이 상태이다.

표 1

유전자	유전자 동의어	유전자 설명
A2M	CPAMD5, FWP007, S863-7	알파-2-마크로글루불린
ABCB1	ABC20, CD243, CLCS, GP170, MDR1, P-gp, PGY1	ATP-결합 카세트, 아과 B (MDR/TAP), 멤버 1
ABCC1	GS-X, MRP, MRP1	ATP-결합 카세트, 아과 C (CFTR/MRP), 멤버 1
ABCC2	CMOAT, cMRP, DJS, MRP2	ATP-결합 카세트, 아과 C (CFTR/MRP), 멤버 2
ABCC3	cMOAT2, EST90757, MLP2, MOAT-D, MRP3	ATP-결합 카세트, 아과 C (CFTR/MRP), 멤버 3
ABCC5	EST277145, MOAT-C, MRP5, SMRP	ATP-결합 카세트, 아과 C (CFTR/MRP), 멤버 5
ABCC6	ARA, EST349056, MLP1, MRP6, PXE, URG7	ATP-결합 카세트, 아과 C (CFTR/MRP), 멤버 6
ABCG2	ABCP, BCRP, CD338, EST157481, MXR	ATP-결합 카세트, 아과 G (WHITE), 멤버 2 (주니아 혈액 그룹)
ABL1	ABL, c-ABL, JTK7, p150	ABL 프로토-온코진 1, 비-수용체 티로신 키나제
ABL2	ABLL, ARG	ABL 프로토-온코진 2, 및-수용체 티로신 키나제
ACAP1	CENTB1, KIAA0050	코일드-코일을 갖는 ArfGAP, 안키린 반복 및 PH 도메인 1
ACLY	ACL, ATPCL, CLATP	ATP 시트레이트 리아제
ACPP	ACP-3, ACP3	산 포스파타제, 전립선
ACVR1B	ActRIB, ACVRLK4, ALK4, SKR2	액티빈 A 수용체, 타입 IB
ACVR2A	ACTRII, ACVR2	액티빈 A 수용체, 타입 IIA
ACVR2B	ActR-IIB	액티빈 A 수용체, 타입 IIB
ADAM9	CORD9, KIAA0021, MCMP, MDC9, Mltng	ADAM 메탈로펩티다제 도메인 9
ADAMTS1	C3-C5, KIAA1346, METH1	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 1
ADAMTS14		트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 14
ADAMTS18	ADAMTS21	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM

[0148]

		메탈로펩티다제, 18
ADAMTS20	GON-1	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 20
ADAMTS3	ADAMTS-4, KIAA0366	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 3
ADAMTS4	ADAMTS-2, ADMP-1, KIAA0688	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 4
ADAMTS5	ADAMTS11, ADMP-2	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 5
ADAMTS6	ADAM-TS6	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 6
ADAMTS8	ADAM-TS8, FLJ41712, METH2	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 8
ADAMTS9	KIAA1312	트롬보스폰딘 타입 1 모티프를 갖는 ADAM 메탈로펩티다제, 9
ADM	AM	아드레노메둘린
ADRA1B		아드레노셉터 알파 1B
AFP	FETA, HPAFP	알파-페토단백질
AGER	RAGE	고도의 글리코실화 산물-특이적 수용체
AHR	bHLHe76	아릴 탄화수소 수용체
AHSG	A2HS, FETUA, HSGA	알파-2-HS-당단백질
AKAP12	AKAP250, SSeCKS	키나제 (PRKA) 앵커 단백질 12
AKR1B1	ALDR1, AR	알도-케토 리덕타제 계열 1, 멤버 B1 (알도즈 리덕타제)
AKT1	AKT, PKB, PRKBA, RAC	V-akt 마우스 흉선 바이러스 온코진 상동체 1
AKT2		V-akt 마우스 흉선 바이러스 온코진 상동체 2
AKT3	PKBG, PRKBG, RAC-감마	V-akt 마우스 흉선 바이러스 온코진 상동체 3
ALB		알부민
ALCAM	CD166, MEMD	활성화된 백혈구 세포 부착 분자
ALDOA		알도라제 A, 프럭토즈-비스포스페이트
ALDOB		알도라제 B, 프럭토즈-비스포스페이트
ALDOC		알도라제 C, 프럭토즈-비스포스페이트
ALPL	HOPS, TNSALP	알칼린 포스파타제, 간/골/신장
ALPP		알칼린 포스파타제, 태반

[0149]

ANG	RNASE5	안지오게닌, 리보뉴클레아제, RNase A 계열, 5
ANGPT1	Ang1, KIAA0003	안지오포이에틴 1
ANGPT2	Ang2	안지오포이에틴 2
ANXA1	ANX1, LPC1	아넥신 A1
ANXA11	ANX11	아넥신 A11
ANXA2	ANX2, ANX2L4, CAL1H, LIP2, LPC2D	아넥신 A2
ANXA4	ANX4	아넥신 A4
ANXA7	ANX7	아넥신 A7
AOC3	HPAO, VAP-1, VAP1	아민 옥시다제, 구리 함유 3
AP2B1	ADTB2, CLAPB1	어댑터-관련 단백질 복합체 2, 베타 1 아단위
APAF1	APAF-1, CED4	아폽토틱 펩티다제 활성화 인자 1
APEX1	APE, APE-1, APEN, APEX, APX, HAP1, REF-1, REF1	APEX 뉴클레아제 (다기능 DNA 수복 효소) 1
APOA1		아포리포단백질 A-I
APOA2		아포리포단백질 A-II
APOC1		아포리포단백질 C-I
APOC3		아포리포단백질 C-III
APOD		아포리포단백질 D
APOE	AD2	아포리포단백질 E
APPBP2	Hs.84084, KIAA0228, PAT1	아밀로이드 베타 전구체 단백질 (세포질 테일) 결합 단백질 2
AR	AIS, DHTR, HUMARA, NR3C4, SBMA, SMAX1	안드로겐 수용체
AREG	AREGB, SDGF	암피레귤린
ARG2		아르기나제 2
ARNT	bHLHe2, HIF-1beta	아릴 탄화수소 수용체 핵 트랜스로케이터
ASPH	BAH, CASQ2BP1, HAAH, JCTN	아스파르테이트 베타-하이드록실라제
ATM	ATA, ATC, ATD, ATDC, TEL1, TELO1	ATM 세린/트레오닌 키나제
ATOH1	bHLHa14, HATH1, MATH-1, Math1	아토날 상동체 1 (드로소필라)
ATP7B	WND	ATPase, Cu++ 수송, 베타 폴리펩티드

[0150]

AURKA	AIK, ARK1, AurA, BTAK, PPP1R47, STK15, STK6, STK7	오로라 키나제 A
AURKB	Aik2, AIM-1, ARK2, AurB, IPL1, PPP1R48, STK12, STK5	오로라 키나제 B
AZGP1	ZA2G, ZAG	알파-2-당단백질 1, 아연-결합
B2M		Beta-2-마이클로글로불린
BAD	BBC2, BCL2L8	세포사의 BCL2-연관된 작용제
BAG1		BCL2-연관된 안타노진
BAI1		뇌-특이적 혈관신생 억제제 1
BAX	BCL2L4	BCL2-연관된 X 단백질
BCL11A	BCL11A-L, BCL11A-S, BCL11A-XL, CTIP1, EVI9, HBFQTL5, ZNF856	B-cell CLL/림프종 11A (아연 핑거 단백질)
BCL2	Bcl-2, PPP1R50	B-cell CLL/림프종 2
BCL2A1	ACC-1, ACC-2, BCL2L5, BFL1, GRS, HBPA1	BCL2-관련된 단백질 A1
BCL2L1	Bcl-X, bcl-xL, bcl-xS, BCL2L, BCLX, PPP1R52	BCL2-유사 1
BCL2L2	BCL-W, KIAA0271, PPP1R51	BCL2-유사 2
BCL2L2-PABPN1		BCL2L2-PABPN1 리드스루
BCL3	BCL4, D19S37	B-세포 CLL/림프종 3
BCL6	BCL5, BCL6A, LAZ3, ZBTB27, ZNF51	B-세포 CLL/림프종 6
BDNF		뇌-유래된 신경영양 인자
BIRC2	API1, c-IAP1, cIAP1, hiap-2, MIHB, RNF48	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 2
BIRC3	API2, c-IAP2, cIAP2, hiap-1, MALT2, MIHC, RNF49	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 3
BIRC5	API4, EPR-1, survivin	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 5
BIRC6	BRUCE	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 6
BLK	MGC10442	BLK 프로토-온코진, Src 계열 티로신 키나제
BLMH	BH	블레오마이신 하이드롤라제

[0151]

[0152]

BMI1	PCGF4, RNF51	BMI1 프로토-온코진, 폴리콤브 링 핑거
BMP2	BMP2A	골 형태발생 단백질 2
BMP4	BMP2B	골 형태발생 단백질 4
BNIP3	Nip3	BCL2/아데노바이러스 E1B 19kDa 상호작용 단백질 3
BNIP3L	BNIP3a, Nix	BCL2/아데노바이러스 E1B 19kDa 상호작용 단백질 3-유사
BRCA1	BRCC1, PPP1R53, RNF53	유방암 1, 조기 발증
BRCA2	BRCC2, FACD, FAD, FAD1, FANCD, FANCD1	유방암 2, 조기 발증
BRMS1	DKFZP564A063	유방암 전이 억제제 1
BTG2	MGC126063, MGC126064, PC3, TIS21	BTG 계열, 멤버 2
C18orf8	HsT2591, MIC-1, MIC1	염색체 18 개방 판독 프레임 8
C1QBP	gC1Q-R, gC1qR, HABP1, p32, SF2p32	보체 성분 1, q 부성분 결합 단백질
C6		보체 성분 6
C7		보체 성분 7
CA8	CALS, CARP	탄산 하이드라제 VIII
CALCA	CALC1	칼시토닌-관련된 폴리펩티드 알파
CALM1	CALML2, CAMI, DD132, PHKD	칼모듈린 1 (포스포릴라제 키나제, 델타)
CALM2	CAMII, PHKD	칼모듈린 2 (포스포릴라제 키나제, 델타)
CALM3	PHKD	칼모듈린 3 (포스포릴라제 키나제, 델타)
CALR	cC1qR, CRT, FLJ26680, RO, SSA	칼레티쿨린
CANX	CNX, IP90, P90	칼넥신
CAPN6	CalpM, CANPX, CAPNX	칼파인 6
CASC3	BTZ, MLN51	암 감수성 후보 3
CASP1	ICE, IL1BC	카스파제 1, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP10	MCH4	카스파제 10, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP2	ICH1, MGC2181, NEDD2,	카스파제 2, 아폽토시스-관련된 시스테인

	PPP1R57	펩티다제
CASP3	아포파인, CPP32, CPP32B, Yama	카스파제 3, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP4	ICE(rel)II, ICH-2, TX	카스파제 4, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP5	ICE(rel)III	카스파제 5, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP6	MCH2	카스파제 6, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP7	CMH-1, ICE-LAP3, MCH3	카스파제 7, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP8	Casp-8, FLICE, MACH, MCH5	카스파제 8, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CASP9	APAF-3, ICE-LAP6, MCH6, PPP1R56	카스파제 9, 아폽토시스-관련된 시스테인 펩티다제
CAT		카탈라제
CAV1	CAV	카베올린 1, 카베올라에 단백질, 22kDa
CBL	c-Cbl, CBL2, RNF55	Cbl 프로토-온코진, E3 유비퀴틴 단백질 리가제
CCKBR		콜레시스토키닌 B 수용체
CCL11	에오탁신, MGC22554, SCYA11	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 11
CCL13	CKb10, MCP-4, MGC17134, NCC-1, SCYA13, SCYL1	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 13
CCL14	CKb1, HCC-1, HCC-3, MCIF, NCC-2, SCYA14, SCYL2	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 14
CCL16	CKb12, HCC-4, LCC-1, LEC, LMC, Mtn-1, NCC-4, SCYA16, SCYL4	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 16
CCL18	AMAC-1, CKb7, DC-CK1, DCCK1, MIP-4, PARC, SCYA18	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 18 (폐 및 활성화-조절됨)
CCL19	CKb11, ELC, 엑소더스-3, MIP-3b, SCYA19	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 19
CCL2	GDCF-2, HC11, MCAF, MCP-1, MCP1, MGC9434,	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 2

[0153]

	SCYA2, SMC-CF	
CCL21	6Ckine, CKb9, ECL, 엑소더스-2, SCYA21, SLC, TCA4	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 21
CCL23	Ckb-8, CKb8, MIP-3, MPIF-1, SCYA23	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 23
CCL3	G0S19-1, LD78 알파, MIP-1-알파, SCYA3	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 3
CCL4	Act-2, AT744.1, LAG1, MIP-1-beta, SCYA4	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 4
CCL5	D17S136E, MGC17164, RANTES, SCYA5, SISd, TCP228	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 5
CCL7	FIC, MARC, MCP-3, MCP3, NC28, SCYA6, SCYA7	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 7
CCL8	HC14, MCP-2, SCYA8	케모킨 (C-C 모티프) 리간드 8
CCNA1	CT146	사이클린 A1
CCNA2	CCN1, CCNA	사이클린 A2
CCNB1	CCNB	사이클린 B1
CCNB2	HsT17299	사이클린 B2
CCND1	BCL1, D11S287E, PRAD1, U21B31	사이클린 D1
CCND2		사이클린 D2
CCNE1	CCNE	사이클린 E1
CCNE2	CYCE2	사이클린 E2
CCNG1	CCNG	사이클린 G1
CCNG2		사이클린 G2
CCNH	CycH, p34, p37	사이클린 H
CCR10	GPR2	케모킨 (C-C 모티프) 수용체 10
CCR7	BLR2, CD197, CDw197, CMKBR7, EBI1	케모킨 (C-C 모티프) 수용체 7
CD14		CD14 분자
CD27	S152, TNFRSF7, Tp55	CD27 분자
CD36	FAT, GP3B, GP4, GPIV,	CD36 분자 (트롬보스폰딘 수용체)

[0154]

	SCARB3	
CD38		CD38 분자
CD40	Bp50, p50, TNFRSF5	CD40 분자, TNF 수용체 상과 멤버 5
CD40LG	CD154, CD40L, gp39, hCD40L, HIGM1, IMD3, TNFSF5, TRAP	CD40 리간드
CD44	CD44R, CSPG8, HCELL, IN, MC56, MDU2, MDU3, MIC4, Pgp1	CD44 분자 (인도 혈액 그룹)
CD46	MCP, MGC26544, MIC10, TLX, TRA2.10	CD46 분자, 보체 조절 단백질
CD52	CDW52	CD52 분자
CD59	16.3A5, EJ16, EJ30, EL32, G344, MIC11, MIN1, MIN2, MIN3, MSK21, p18-20	CD59 분자, 보체 조절 단백질
CD70	CD27L, CD27LG, TNFSF7	CD70 분자
CD74	DHLAG	CD74 분자, 주요 조적적합성 복합체, 클라스 II 불변 쇄
CD82	IA4, KAI1, R2, ST6, TSPAN27	CD82 분자
CD9	BA2, MIC3, MRP-1, P24, TSPAN29	CD9 분자
CDC16	ANAPC6, APC6, CUT9	세포 분열 사이클 16
CDC20	CDC20A, p55CDC	세포 분열 사이클 20
CDC25A		세포 분열 사이클 25A
CDC25B		세포 분열 사이클 25B
CDC25C	CDC25, PPP1R60	세포 분열 사이클 25C
CDC34	E2-CDC34, UBC3, UBE2R1	세포 분열 사이클 34
CDC37	P50CDC37	세포 분열 사이클 37
CDC6	CDC18L	세포 분열 사이클 6
CDH1	CD324, UVO, uvomorulin	카드헤린 1, 타입 1, E-카드헤린 (상피)
CDH17	카드헤린, HPT-1	카드헤린 17, LI 카드헤린 (간-위장)
CDH5	7B4, CD144	카드헤린 5, 타입 2 (혈관 내피)
CDK1	CDC2, CDC28A	사이클린-의존성 키나제 1

[0155]

CDK2		사이클린-의존성 키나제 2
CDK4	PSK-J3	사이클린-의존성 키나제 4
CDK6	PLSTIRE	사이클린-의존성 키나제 6
CDK7	CAK, CAK1, CDKN7, MO15, STK1	사이클린-의존성 키나제 7
CDKN1A	CAP20, CDKN1, CIP1, P21, p21CIP1, p21Cip1/Waf1, SDI1, WAF1	사이클린-의존성 키나제 억제제 1A (p21, Cip1)
CDKN1C	BWCR, BWS, KIP2, P57	사이클린-의존성 키나제 억제제 1C (p57, Kip2)
CDKN2A	ARF, CDK4I, CDKN2, CMM2, INK4, INK4a, MLM, MTS1, p14, p14ARF, p16, p16INK4a, p19, p19Arf	사이클린-의존성 키나제 억제제 2A
CEACAM5	CD66e, CEA	암배아성 항원-관련된 세포 부착 분자 5
CEACAM6	CD66c, NCA	암배아성 항원-관련된 세포 부착 분자 6 (비특이적 교차 반응 항원)
CENPF	hcp-1	센트로미어 단백질 F, 350/400kDa
CFHR1	CFHL, CFHL1, CFHL1P, CFHR1P, FHR1, H36-1, H36-2, HFL1, HFL2	보체 인자 H-관련된 1
CFLAR	c-FLIP, CASH, CASP8AP1, Casper, CLARP, FLAME, FLIP, I-FLICE, MRIT	CASP8 및 FADD-유사 아폽토시스 조절인자
CFTR	ABC35, ABCC7, CF, CFTR/MRP, dJ760C5.1, MRP7, TNR-CFTR	낭포성 섬유증 막관통 컨덕턴스 조절인자 (ATP-결합 카세트 아과 C, 멤버 7)
CGA	FSHA, GPHa, GPHA1, HCG, LHA, TSHA	당단백질 호르몬, 알파 폴리펩티드
CGB	CGB3	융모성 고나도트로핀, 베타 폴리펩티드
CGB5	HCG	융모성 고나도트로핀, 베타 폴리펩티드 5
CGB7	CG-beta-a	융모성 고나도트로핀, 베타 폴리펩티드 7
CGB8		융모성 고나도트로핀, 베타 폴리펩티드 8
CHD7	CRG, FLJ20357, FLJ20361, KIAA1416	크로모도메인 헬리카제 DNA 결합 단백질 7

[0156]

CHEK1	CHK1	체크포인트 키나제 1
CHEK2	bA444G7, CDS1, CHK2, HuCds1, PP1425, RAD53	체크포인트 키나제 2
CHFR	FLJ10796, RNF196	포크드 및 링 핑거 도메인을 갖는 체크포인트, E3 유비퀴틴 단백질 리가제
CHGA		크로모그라닌 A (부갑상선 분비 단백질 1)
CHI3L1	GP39, YKL40	키타나제 3-유사 1 (연골 당단백질-39)
CHP2		칼시뉴린 -유사 EF-핸드 단백질 2
CIB2	DFNB48, KIP2, USH1J	칼슘 및 인테그린 결합 계열 멤버 2
CKB	CKBB	크레아틴 키나제, 뇌
CKS1B	CKS1, ckshs1	CDC28 단백질 키나제 조절인자 아단위 1B
CKS2		CDC28 단백질 키나제 조절인자 아단위 2
CLDN3	C7orf1, CPE-R2, CPETR2, HRVP1, RVP1	클라우딘 3
CLDN4	CPE-R, CPETR, CPETR1, hCPE-R, WBSCR8	클라우딘 4
CLDN7	CEPTRL2, CPETRL2, Hs.84359	클라우딘 7
CLEC3B	TN, TNA	C-타입 렉틴 도메인 계열 3, 멤버 B
CLIC1	NCC27, p64CLCP	클로라이드 세포내 채널 1
CLIP1	CLIP, CLIP-170, CLIP170, CYLN1, RSN	CAP-GLY 도메인 함유 링커 단백질 1
CLSTN1	CDHR12, CSTN1, KIAA0911	칼신테닌 1
CLU	APOJ, CLI, CLU1, CLU2, KUB1, SGP-2, SP-40, TRPM-2	클루스테린
CNN1	Sm-Calp, SMCC	칼포닌 1, 염기성, 평활근
CNTF	HCNTF	모양체 신경영양 인자
COL11A1	CO11A1, COLL6, STL2	콜라겐, 타입 XI, 알파 1
COL17A1	BP180, BPAG2	콜라겐, 타입 XVII, 알파 1
COL18A1	KNO, KNO1, KS	콜라겐, 타입 XVIII, 알파 1
COL1A1	OI4	콜라겐, 타입 I, 알파 1
COL1A2	OI4	콜라겐, 타입 I, 알파 2
COL4A2	DKFZp686I14213, FLJ22259	콜라겐, 타입 IV, 알파 2

[0157]

COL4A3		콜라겐, 타입 IV, 알파 3 (굿파스쳐 항원)
COL4A4	CA44	콜라겐, 타입 IV, 알파 4
COL4A5	ASLN, ATS	콜라겐, 타입 IV, 알파 5
COL6A1		콜라겐, 타입 VI, 알파 1
COX17		COX17 사이토크롬 c 옥시다제 구리 샤페론
CP		세룰로플라스민 (페록시다제)
CRABP1	CRABP, CRABP-I, CRABPI, RBP5	세포 레틴산 결합 단백질 1
CRADD	RAIDD	사멸 도메인을 갖는 CASP2 및 RIPK1 도메인 함유 어댑터
CREBBP	CBP, KAT3A, RSTS, RTS	CREB 결합 단백질
CRP	PTX1	C-반응성 단백질, 펜트락신-관련
CRYAB	CRYA2, HSPB5	결정질, 알파 B
CSE1L	CAS, CSE1, XPO2	CSE1 염색체 분리 1-유사 (효모)
CSF1	M-CSF, MCSF, MGC31930	콜로니 자극 인자 1 (마크로파지)
CSF1R	C-FMS, CD115, CSFR, FMS	콜로니 자극 인자 1 수용체
CSF2	GM-CSF, GMCSF	콜로니 자극 인자 2 (과립구-마크로파지)
CSF2RA	CD116, CSF2R	콜로니 자극 인자 2 수용체, 알파, 저친화성 (과립구-마크로파지)
CSF3	C17orf33, G-CSF, GCSF, MGC45931	콜로니 자극 인자 3 (과립구)
CSN1S1	CASA, CSN1	카제인 알파 s1
CSNK1E	CKIE, CKIepsilon, HCKIE	카제인 키나제 1, 엡실론
CSNK2A1		카제인 키나제 2, 알파 1 폴리펩티드
CSNK2A2	CSNK2A1	카제인 키나제 2, 알파 프라임 폴리펩티드
CSNK2B		카제인 키나제 2, 베타 폴리펩티드
CST3		시스타틴 C
CST6		시스타틴 E/M
CSTA	STF1, STFA	시스타틴 A (스테핀 A)
CSTB	CST6, EPM1, PME, STFB	시스타틴 B (스테핀 B)
CTAG1A	ESO1, LAGE2A	암/정소 항원 1A
CTAG1B	CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE2A, LAGE2B, NY-ESO-1	암/정소 항원 1B

[0158]

CTAG2	CAMEL, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE-1a, LAGE-1b, LAGE1, MGC138724, MGC3803	암/정소 항원 2
CTGF	CCN2, IGFBP8	결합 조직 성장 인자
CTNNB1	아르마딜로, 베타-카테닌, CTNNB	카테닌 (카드헤린-연관된 단백질), 베타 1, 88kDa
CTNNBL1	C20orf33, FLJ21108, NAP, NYD-SP19, P14, P14L	카테닌, 베타 유사 1
CTSB		카텝신 B
CTSD	CLN10, CPSD	카텝신 D
CTSH	ACC-4, ACC-5, CPSB	카텝신 H
CTSL	CTSL1, FLJ31037	카텝신 L
CUL2		쿨린 2
CUL5	VACM-1	쿨린 5
CXCL1	FSP, GRO1, GROa, MGSA, MGSA-a, NAP-3, SCYB1	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 1 (흑색종 성장 자극 활성, 알파)
CXCL10	C7, crg-2, gIP-10, IFI10, INP10, IP-10, mob-1, SCYB10	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 10
CXCL13	ANGIE, ANGIE2, BCA-1, BLC, BLR1L, SCYB13	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 13
CXCL2	CINC-2a, GRO2, GROb, MGSA-b, MIP-2a, SCYB2	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 2
CXCL5	ENA-78, SCYB5	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 5
CXCL8	3-10C, AMCF-I, b-ENAP, GCP-1, GCP1, IL-8, IL8, K60, LECT, LUCT, LYNAP, MDNCF, MONAP, NAF, NAP-1, NAP1, SCYB8, TSG-1	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 8
CXCL9	CMK, crg-10, Humig, MIG, SCYB9	케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 9
CXCR1	CD181, CDw128a, CKR-1, CMKAR1, IL8RA	케모킨 (C-X-C 모티프) 수용체 1

[0159]

CXCR2	CD182, CMKAR2, IL8RB	케모킨 (C-X-C 모티프) 수용체 2
CXCR4	CD184, D2S201E, fusin, HM89, HSY3RR, LESTR, NPY3R, NPYR, NPYY3R	케모킨 (C-X-C 모티프) 수용체 4
CYB5R3	DIA1	사이토크롬 b5 리덕타제 3
CYP19A1	ARO, ARO1, aromatase, CPV1, CYAR, CYP19, P-450AROM	사이토크롬 P450, 계열 19, 아과 A, 폴리펩티드 1
CYP1A2	CP12, P3-450	사이토크롬 P450, 계열 1, 아과 A, 폴리펩티드 2
CYP2C19	CPCJ, CYP2C, P450IIC19	사이토크롬 P450, 계열 2, 아과 C, 폴리펩티드 19
CYP2E1	CYP2E	사이토크롬 P450, 계열 2, 아과 E, 폴리펩티드 1
CYP3A4	CYP3A3	사이토크롬 P450, 계열 3, 아과 A, 폴리펩티드 4
CYP3A5	CP35, P450PCN3, PCN3	사이토크롬 P450, 계열 3, 아과 A, 폴리펩티드 5
DAD1	OST2	세포사에 대한 디펜더 1
DAPK1	DAPK	사멸-연관된 단백질 키나제 1
DAXX	DAP6	사멸-도메인 연관된 단백질
DBI	ACBD1, ACBP	디아제팜 결합 억제제 (GABA 수용체 조절인자, 아실 -CoA 결합 단백질)
DCC	IGDCC1, NTN1R1	DCC 네트린 1 수용체
DCDC1		더블코르틴 도메인 함유 1
DCN	DSPG2, SLRR1B	데코린
DDB2	DDBB, FLJ34321, UV-DDB2	손상-특이적 DNA 결합 단백질 2, 48kDa
DDIT3	CHOP, CHOP10, GADD153	DNA-손상-유발성 전사물 3
DEFA1	DEF1, DEFA2, HNP-1, MRS	데펜신, 알파 1
DEFA1B		데펜신, 알파 1B
DEFA3	DEF3, HNP-3	데펜신, 알파 3, 호중구-특이적
DEK	D6S231E	DEK 프로토-온코진
DES	CMD1I, CSM1, CSM2	데스민
DHFR		디하이드로폴레이트 리덕타제
DIAPH3	AN, AUNA1, DRF3, FLJ34705, NSDAN	이상성-관련된 포르민 3
DLC1	ARHGAP7, DLC-1, HP, p122-RhoGAP, STARD12	DLC1 Rho GTPase 활성화 단백질

[0160]

DNAJC2	MPHOSPH11, MPP11, ZRF1, ZUO1, zuotin	DnaJ (Hsp40) 상동체, 아과 C, 멤버 2
DST	BP240, BPA, BPAG1, CATX-15, FLJ13425, FLJ21489, FLJ30627, FLJ32235, KIAA0728, MACF2	디스토닌
DUSP1	CL100, HVH1, MKP-1, PTPN10	이중 특이성 포스파타제 1
DUSP14	MKP-L, MKP6	이중 특이성 포스파타제 14
DUSP4	HVH2, MKP-2, TYP	이중 특이성 포스파타제 4
DVL3	KIAA0208	헝클어진 세그먼트 극성 단백질 3
DYNLL1	DLC1, DLC8, DNCL1, hdlc1, LC8, PIN	디네인, 경쇄, LC8-타입 1
DYRK2		이중-특이성 티로신 -(Y)-포스포릴화 관련된 키나제 2
E2F1	RBBP3, RBP3	E2F 전사 인자 1
E2F3		E2F 전사 인자 3
E2F5		E2F 전사 인자 5, p130-결합
EBAG9	EB9, RCAS1	에스트로겐 수용체 결합 부위 연관된, 항원, 9
EDN1	ET1	엔도텔린 1
EEF2	EEF-2, EF2	진핵생물 번역 신장 인자 2
EFNA1	ECKLG, EPLG1, LERK1, TNFAIP4	에프린-A1
EFNA2	ELF-1, EPLG6, LERK6	에프린-A2
EFNA5	AF1, EPLG7, LERK7	에프린-A5
EFNB1	CFNS, Elk-L, EPLG2, LERK2	에프린-B1
EFNB2	EPLG5, Htk-L, HTKL, LERK5, MGC126226, MGC126227, MGC126228	에프린-B2
EFNB3	EPLG8, LERK-8	에프린-B3
EGF		표피 성장 인자
EGFR	ERBB, ERBB1	표피 성장 인자 수용체
EGR1	AT225, G0S30, KROX-24, NGFI-A, TIS8, ZIF-268,	초기 성장 반응 1

[0161]

	ZNF225	
EI24	EPG4, PIG8, TP53I8	에토포사이드 유도된 2.4
EIF3H	eIF3-gamma, eIF3-p40, eIF3h, EIF3S3	진핵생물 번역 개시 인자 3, 아단위 H
EIF4E	EIF4E1, EIF4EL1, EIF4F	진핵생물 번역 개시 인자 4E
EIF4EBP1	4E-BP1, PHAS-I	진핵생물 번역 개시 인자 4E 결합 단백질 1
EIF4G1	EIF4F, EIF4G, p220, PARK18	진핵생물 번역 개시 인자 4 감마, 1
EIF4H	KIAA0038, WBSCR1, WSCR1	진핵생물 번역 개시 인자 4H
EIF5A	EIF-5A, EIF5A1, MGC104255, MGC99547	진핵생물 번역 개시 인자 5A
ELANE	ELA2, HLE, HNE, NE	엘라스타제, 호중구 발현됨
ELK3	ERP, NET, SAP2	ELK3, ETS-도메인 단백질 (SRF 부속 단백질 2)
ENC1	ENC-1, KLHL37, NRPB, PIG10, TP53I10	외배엽-신경 피질 1 (BTB 도메인 수반)
ENG	CD105, END, HHT1, ORW, ORW1	엔도글린
ENO1	ENO1L1, MBP-1, MPB1, PPH	에놀라제 1, (알파)
ENO2		에놀라제 2 (감마, 뉴론)
ENPP2	ATX, PD-I 알파, PDNP2	엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포디에스테라제 2
EPAS1	bHLHe73, HIF2A, HLF, MOP2, PASD2	내피 PAS 도메인 단백질 1
EPCAM	17-1A, 323/A3, CD326, CO-17A, EGP-2, EGP34, EGP40, Ep-CAM, ESA, GA733-2, HEA125, KS1/4, KSA, Ly74, M4S1, MH99, MIC18, MK-1, MOC31, TACST-1, TACSTD1, TROP1	상피 세포 부착 분자
EPHA1	EPH, EPHT, EPHT1	EPH 수용체 A1
EPHA2	ECK	EPH 수용체 A2
EPHA3	ETK, ETK1, HEK, HEK4,	EPH 수용체 A3

[0162]

	TYRO4	
EPHA4	Hek8, TYRO1	EPH 수용체 A4
EPHA7	Hek11	EPH 수용체 A7
EPHA8	EEK, Hek3	EPH 수용체 A8
EPHB2	DRT, EPHT3, ERK, Hek5, Tyro5	EPH 수용체 B2
EPHB3	ETK2, Hek2, Tyro6	EPH 수용체 B3
EPHB4	HTK, Tyro11	EPH 수용체 B4
EPHX1	EPHX	에폭사이드 하이드롤라제 1, 마이크로좀 (생체이물)
EPO	EP	에리트로포이에틴
EPOR		에리트로포이에틴 수용체
ERBB2	CD340, HER-2, HER2, NEU, NGL	V-erb-b2 조류 적아구성 백혈병 바이러스 온코진 상동체 2
ERBB3	HER3, LCCS2	V-erb-b2 조류 적아구성 백혈병 바이러스 온코진 상동체 3
ERBB4	ALS19	V-erb-b2 조류 적아구성 백혈병 바이러스 온코진 상동체 4
ERCC1	RAD10	절제 수복 교차-보완 그룹 1
ERCC2	EM9, MAG, MGC102762, MGC126218, MGC126219, TFIIH, XPD	절제 수복 교차-보완 그룹 2
ERCC3	BTF2, GTF2H, RAD25, TFIIH, XPB	절제 수복 교차-보완 그룹 3
ERCC4	FANCQ, RAD1, XPF	절제 수복 교차-보완 그룹 4
ERCC5	ERCM2, XPGC	절제 수복 교차-보완 그룹 5
ERCC6	ARMD5, CKN2, CSB, RAD26	절제 수복 교차-보완 그룹 6
ESR1	Era, ESR, NR3A1	에스트로겐 수용체 1
ESR2	Erb, NR3A2	에스트로겐 수용체 2 (ER 베타)
ETHE1	HSCO, YF13H12	에틸말론산 뇌증 1
ETV4	E1A-F, E1AF, PEA3	Ets 변이체 4
ETV5	ERM	Ets 변이체 5
EXT1	LGCR, LGS, ttv	엑소스토신 글리코실트랜스퍼라제 1
EZH2	ENX-1, EZH1, KMT6,	제스트 2 폴리콤브 억제 복합체 2 아단위의

[0163]

	KMT6A	증강제
EZR	VIL2	에브린
F13A1	F13A	응고 인자 XIII, A1 폴리펩티드
F13B	FXIIIB	응고 인자 XIII, B 폴리펩티드
F2		응고 인자 II (트롬빈)
F3	CD142	응고 인자 III (트롬보플라스틴, 조직 인자)
FABP1	L-FABP	지방산 결합 단백질 1, 간장
FABP2	I-FABP	지방산 결합 단백질 2, 위장
FABP4	A-FABP, aP2	지방산 결합 단백질 4, 지방세포
FABP5	E-FABP, KFABP, PA-FABP	지방산 결합 단백질 5 (건선-연관됨)
FADD	GIG3, MORT1	Fas (TNFRSF6)-연관된 사멸 도메인
FAF1	CGI-03, hFAF1, HFAF1s, UBXD12, UBXN3A	Fas (TNFRSF6) 연관된 인자 1
FAM129A	C1orf24, GIG39, NIBAN	서열 유사성을 갖는 계열 129, 멤버 A
FAP	DPPIV	섬유아세포 활성화 단백질, 알파
FAS	APO-1, APT1, CD95, FAS1, TNFRSF6	Fas 세포 표면 사멸 수용체
FASLG	APT1LG1, CD178, FasL, TNFSF6	Fas 리간드 (TNF 상과, 멤버 6)
FASN	FAS, SDR27X1	지방산 신타제
FBXO6	FBG2, FBS2, FBX6, Fbx6b	F-box 단백질 6
FCER2	CD23, CD23A, CLEC4J, FCE2	IgE 의 Fc 단편, 저친화성 II, (CD23)을 위한 수용체
FEN1	FEN-1, MF1, RAD2	Flap 구조-특이적 엔도뉴클레아제 1
FES	FPS	FES 프로토-온코진, 티로신 키나제
FGA		피브리노겐 알파 쇄
FGB		피브리노겐 베타 쇄
FGF1	AFGF, ECGF, ECGF-베타, ECGFA, ECGFB, FGF-알파, FGFA, GLIO703, HBGF1	섬유아세포 성장 인자 1 (산성)
FGF17	FGF-13	섬유아세포 성장 인자 17
FGF18	FGF-18, ZFGF5	섬유아세포 성장 인자 18
FGF19		섬유아세포 성장 인자 19
FGF2	FGFB	섬유아세포 성장 인자 2 (염기성)

[0164]

FGF23		섬유아세포 성장 인자 23
FGF3	HBGF-3, INT2	섬유아세포 성장 인자 3
FGF4	HBGF-4, HST, HST-1, HSTF1, K-FGF, KFGF	섬유아세포 성장 인자 4
FGF6		섬유아세포 성장 인자 6
FGF7	KGF	섬유아세포 성장 인자 7
FGF8	AIGF	섬유아세포 성장 인자 8 (안드로겐-유발됨)
FGF9		섬유아세포 성장 인자 9
FGFR1	BFGFR, CD331, CEK, FLG, FLT2, H2, H3, H4, H5, KAL2, N-SAM	섬유아세포 성장 인자 수용체 1
FGFR2	BEK, CD332, CEK3, CFD1, ECT1, JWS, K-SAM, KGFR, TK14, TK25	섬유아세포 성장 인자 수용체 2
FGFR3	ACH, CD333, CEK2, JTK4	섬유아세포 성장 인자 수용체 3
FGFR4	CD334, JTK2	섬유아세포 성장 인자 수용체 4
FGG		피브리노겐 감마 쇄
FHIT	AP3Aase, FRA3B	취약한 히스티딘 트리아드
FIGF	VEGF-D, VEGFD	C-fos 유도된 성장 인자 (혈관 내피 성장 인자 D)
FKBP5	FKBP51, FKBP54, P54, PPlase, Ptg-10	FK506 결합 단백질 5
FKBP8	FKBP38, FKBPr38	FK506 결합 단백질 8, 38kDa
FLT1	FLT, VEGFR1	Fms-관련된 티로신 키나제 1
FLT4	PCL, VEGFR3	Fms-관련된 티로신 키나제 4
FMO5		플라빈 함유 모노옥시게나제 5
FN1	CIG, FINC, GFND2, LETS, MSF	피브로넥틴 1
FOLH1	FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA	엽산 하이드롤라제 (전립선-특이적 막 항원) 1
FOS	AP-1, c-fos	FBJ 마우스 골육종 바이러스 온코진 상동체
FOSL1	fra-1	FOS-유사 항원 1
FOXJ1	FKHL13, HFH-4, HFH4	포크헤드 box J1

[0165]

FOXM1	FKHL16, HFH-11, HNF-3, INS-1, MPHOSPH2, MPP2, TGT3, trident	포크헤드 box M1
FOXO1	FKH1, FKHR, FOXO1A	포크헤드 box O1
FOXO3	AF6q21, FKHRL1, FOXO2, FOXO3A	포크헤드 box O3
FOXQ1	HFH1	포크헤드 box Q1
FSCN1	FLJ38511, p55, SNL	파신-액틴-번들링 단백질 1
FSHB		난포 자극 호르몬, 베타 폴리펩티드
FST	FS	폴리스타틴
FTH1	FHC, FTH, FTHL6, PIG15, PLIF	페리틴, 중 폴리펩티드 1
FTL	MGC71996, NBIA3	페리틴, 경 폴리펩티드
FZD1	DKFZp564G072	프리즐 클라스 수용체 1
FZD2		프리즐 클라스 수용체 2
G6PD	G6PD1	글루코즈-6-포스페이트 데하이드로게나제
GADD45A	DDIT1, GADD45	성장 정지 및 DNA-손상-유발성, 알파
GADD45G	CR6, DDIT2, GADD45 감마, GRP17	성장 정지 및 DNA-손상-유발성, 감마
GAS1		성장 정지-특이적 1
GAST	GAS	가스트린
GATA3	HDR	GATA 결합 단백질 3
GCLM	GLCLR	글루타메이트-시스테인 리가제, 변형제 아단위
GDF15	MIC-1, MIC1, NAG-1, PDF, PLAB, PTGFB	성장 분화 인자 15
GDNF	ATF1, ATF2, HFB1-GDNF	글리아 세포 유래 신경영양 인자
GH1	GH, GH-N, GHN, hGH-N	성장 호르몬 1
GH2	GH-V , GH2, GHL, GHV, hGH-V	성장 호르몬 2
GJA1	CX43, GJAL, ODD, ODDD, ODOD, SDTY3	갭 접합 단백질, 알파 1, 43kDa
GJB5	CX31.1	갭 접합 단백질, 베타 5, 31.1kDa
GLO1	GLOD1	글리옥살라제 I
GMNN	Gem	게미닌, DNA 복제 억제제

[0166]

GNAS	GNAS1, GNASXL, GPSA, NESP, NESP55, SCG6	GNAS 복합체 좌
GPA33	A33	당단백질 A33 (막관통)
GPC3	DGSX, OCI-5, SDYS, SGB, SGBS, SGBS1	글리피칸 3
GPI	AMF, NLK	글루코즈-6-포스페이트 이소머라제
GPX1		글루타티온 퍼옥시다제 1
GPX2	GSHPX-GI	글루타티온 퍼옥시다제 2 (위장관)
GRB10		성장 인자 수용체-결합 단백질 10
GRB2	NCKAP2	성장 인자 수용체-결합 단백질 2
GRB7		성장 인자 수용체-결합 단백질 7
GSK3A		글리코겐 신타제 키나제 3 알파
GSN	DKFZp313L0718	겔솔린
GSR		글루타티온 리덕타제
GSTM1	GST1, H-B, MU	글루타티온 S-트랜스퍼라제 mu 1
GSTM3	GST5	글루타티온 S-트랜스퍼라제 mu 3 (뇌)
GSTP1	FAEES3, GST3, GSTP	글루타티온 S-트랜스퍼라제 pi 1
HDAC10	DKFZP761B039	히스톤 데아세틸라제 10
HDAC2	RPD3, YAF1	히스톤 데아세틸라제 2
HDAC5	FLJ90614, KIAA0600, NY-CO-9	히스톤 데아세틸라제 5
HGF	DFNB39, F-TCF, HGFB, HPTA, SF	간세포 성장 인자 (헤파포이에틴 A; 산란 인자)
HGFAC	HGFA, HGFAP	HGF 활성화제
HIF1A	bHLHe78, HIF-1 알파, HIF1, MOP1, PASD8	저산소 유도 인자 1, 알파 아단위 (염기성 헬릭스-루프-헬릭스 전사 인자)
HIP1R	FLJ14000, HIP12, HIP3, ILWEQ, KIAA0655	헌팅틴 상호작용 단백질 1 관련
HIST1H2AC	H2AFL	히스톤 클러스터 1, H2ac
HK1		헥소키나제 1
HK2		헥소키나제 2
HLA-G		주요 조적적합성 복합체, 클라스 I, G
HMGA1	HMGIY	고이동성 그룹 AT-후크 1
HMGA2	BABL, HMGIC, LIPO	고이동성 그룹 AT-후크 2

[0167]

HMOX1	bK286B10, HO-1	헴 옥시게나제 (데사이클링) 1
HOXA5	HOX1, HOX1C	호메오박스 A5
HOXA9	HOX1, HOX1G	호메오박스 A9
HP		합토글로빈
HPGD	SDR36C1	하이드록시스타글란딘 데하이드로게나제 15-(NAD)
HPN	TMPRSS1	헵신
HRAS	HRAS1	하베이 랫트 육종 바이러스 온코진 상동체
HSF1	HSTF1	열 충격 전사 인자 1
HSP90AA1	FLJ31884, Hsp89, Hsp90, HSP90N, HSPC1, HSPCA	열 충격 단백질 90kDa 알파 (세포질), 클라스 A 멤버 1
HSP90AB1	HSPC2, HSPCB	열 충격 단백질 90kDa 알파 (세포질), 클라스 B 멤버 1
HSP90B1	GP96, GRP94, TRA1	열 충격 단백질 90kDa 베타 (Grp94), 멤버 1
HSPA1A	HSP70-1, HSPA1	열 충격 70kDa 단백질 1A
HSPA1B	HSP70-2	열 충격 70kDa 단백질 1B
HSPA1L	HSP70-HOM, hum70t	열 충격 70kDa 단백질 1-유사
HSPA2		열 충격 70kDa 단백질 2
HSPA4	HS24/P52, HSPH2	열 충격 70kDa 단백질 4
HSPA8	HSC70, HSC71, HSP73, HSPA10	열 충격 70kDa 단백질 8
HSPB1	Hs.76067, Hsp25, HSP27, HSP28	열 충격 27kDa 단백질 1
HSPD1	GROEL, HSP60, SPG13	열 충격 60kDa 단백질 1 (샤페로닌)
HSPE1	CPN10, GROES	열 충격 10kDa 단백질 1
HSPH1	HSP105A, HSP105B, KIAA0201, NY-CO-25	열 충격 105kDa/110kDa 단백질 1
IBSP	BSP, BSP-II, SP-II	인테그린-결합 시알로 단백질
ICAM1	BB2, CD54	세포내 부착 분자 1
ID1	bHLHb24, dJ857M17.1.2	DNA 결합 1 의 억제제, 우성 음성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질
ID2	bHLHb26, GIG8	DNA 결합 2 의 억제제, 우성 음성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질
ID3	bHLHb25, HEIR-1	DNA 결합 3 의 억제제, 우성 음성 헬릭스-루프-

[0168]

		헬릭스 단백질
IDO1	IDO, INDO	인돌아민 2,3-디옥시게나제 1
IFNA1	IFL, IFN, IFN-알파, IFN-알파 D, IFNA13, IFNA@	인터페론, 알파 1
IFNA13		인터페론, 알파 13
IFNAR1	IFNAR, IFRC	인터페론 (알파, 베타 및 오메가) 수용체 1
IFNAR2	IFNABR	인터페론 (알파, 베타 및 오메가) 수용체 2
IFNB1	IFB, IFF, IFNB	인터페론, 베타 1, 섬유아세포
IFNG		인터페론, 감마
IGF1	IGF-I, IGF1A, IGFI	인슐린-유사 성장 인자 1 (소마토메딘 C)
IGF1R	CD221, IGFIR, IGFR, JTK13, MGC18216	인슐린-유사 성장 인자 1 수용체
IGF2	C11orf43, FLJ44734, IGF-II	인슐린-유사 성장 인자 2
IGF2R	CD222, CIMPR, M6P-R, MPR1, MPRI	인슐린-유사 성장 인자 2 수용체
IGFBP2	IBP2	인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 2, 36kDa
IGFBP3	BP-53, IBP3	인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 3
IL10	CSIF, IL-10, IL10A, TGIF	인터류킨 10
IL11	AGIF, IL-11	인터류킨 11
IL12A	CLMF, IL-12A, NFSK, NKSF1, p35	인터류킨 12A
IL13	ALRH, BHR1, IL-13, MGC116786, MGC116788, MGC116789, P600	인터류킨 13
IL13RA2	CD213a2, CT19, IL-13R, IL13BP	인터류킨 13 수용체, 알파 2
IL15	IL-15, MGC9721	인터류킨 15
IL16	FLJ16806, FLJ42735, HsT19289, IL-16, LCF, prIL-16	인터류킨 16
IL17A	CTLA8, IL-17, IL-17A, IL17	인터류킨 17A
IL17B	IL-17B, IL-20, MGC138900, MGC138901, NIRF, ZCYTO7	인터류킨 17B
IL18	IGIF, IL-18, IL-1g, IL1F4	인터류킨 18

[0169]

IL1A	IL-1A, IL1, IL1-알파, IL1F1	인터류킨 1, 알파
IL1B	IL-1B, IL1-베타, IL1F2	인터류킨 1, 베타
IL1R1	CD121A, D2S1473, IL1R, IL1RA	인터류킨 1 수용체, 타입 I
IL1R2	CD121b, IL1RB	인터류킨 1 수용체, 타입 II
IL1RN	ICIL-1RA, IL-1RN, IL1F3, IL1RA, IRAP, MGC10430	인터류킨 1 수용체 길항제
IL2	IL-2, TCGF	인터류킨 2
IL24	C49A, FISP, IL-24, IL10B, mda-7, Mob-5, ST16	인터류킨 24
IL2RA	CD25, IDDM10, IL2R	인터류킨 2 수용체, 알파
IL2RB	CD122, IL15RB	인터류킨 2 수용체, 베타
IL2RG	CD132, CIDX, IMD4, SCIDX1	인터류킨 2 수용체, 감마
IL4	BCGF-1, BCGF1, BSF1, IL-4, MGC79402	인터류킨 4
IL4R	CD124	인터류킨 4 수용체
IL5	EDF, IL-5, TRF	인터류킨 5
IL6	BSF2, HGF, HSF, IFNB2, IL-6	인터류킨 6
IL6R	CD126	인터류킨 6 수용체
IL6ST	CD130, GP130	인터류킨 6 시그날 변환인자
IL7	IL-7	인터류킨 7
IL9	HP40, IL-9, P40	인터류킨 9
ILF3	DRBP76, MPHOSPH4, MPP4, NF90, NFAR-1	인터류킨 증강제 결합 인자 3, 90kDa
ILK		인테그린-결합된 키나제
INHBA		인히빈, 베타 A
INHBB		인히빈, 베타 B
INS	IDDM1, IDDM2	인슐린
IRF1	MAR	인터페론 조절인자 인자 1
IRF4	LSIRF, MUM1	인터페론 조절인자 인자 4
ITGA1	CD49a, VLA1	인테그린, 알파 1
ITGA2	CD49B	인테그린, 알파 2 (CD49B, VLA-2 수용체의 알파 2 아단위)

[0170]

ITGA2B	CD41, CD41B, GP2B, PPP1R93	인테그린, 알파 2b (IIb/IIIa 복합체의 혈소판 당단백질 IIb, 항원 CD41)
ITGA3	CD49c, GAP-B3, MSK18, VCA-2, VLA3a	인테그린, 알파 3 (항원 CD49C, VLA-3 수용체의 알파 3 아단위)
ITGA4	CD49D	인테그린, 알파 4 (항원 CD49D, VLA-4 수용체의 알파 4 아단위)
ITGA5	CD49e, FNRA	인테그린, 알파 5 (피브로넥틴 수용체, 알파 폴리펩티드)
ITGA6	CD49f	인테그린, 알파 6
ITGAM	CD11B, CR3A, MAC-1	인테그린, 알파 M (보체 성분 3 수용체 3 아단위)
ITGAV	CD51, MSK8, VNRA, VTNR	인테그린, 알파 V
ITGB1	CD29, FNRB, GPIIA, MDF2, MSK12	인테그린, 베타 1 (피브로넥틴 수용체, 베타 폴리펩티드, 항원 CD29 는 MDF2, MSK12 를 포함한다)
ITGB3	CD61, GP3A, GPIIIa	인테그린, 베타 3 (혈소판 당단백질 IIIa, 항원 CD61)
ITGB4	CD104	인테그린, 베타 4
ITGB5		인테그린, 베타 5
ITGB6		인테그린, 베타 6
ITGB8		인테그린, 베타 8
ITIH4	H4P, IHRP, ITIHL1	인터 -알파-트립신 억제제 중쇄 계열, 멤버 4
JKAMP	C14orf100, CDA06, HSPC213, HSPC327, JAMP	JNK1/MAPK8-연관된 막 단백질
JTB	hJT	점핑 전좌 중단점
JUN	AP-1, c-Jun	Jun 프로토-온코진
JUND	AP-1	Jun D 프로토-온코진
JUP	CTNNG, DP3, DPIII, PDGB, PKGB	교차점 플라코글로빈
KAT2B	GCN5, GCN5L, P/CAF, PCAF	K(lysine) 아세틸 트랜스퍼라제 2B
KDR	CD309, FLK1, VEGFR, VEGFR2	키나제 삽입 도메인 수용체 (타입 III 수용체 티로신 키나제)
KIF2A	HK2, KIF2	키네신 중쇄 멤버 2A
KIF2C	CT139, KNSL6, MCAK	키네신 계열 멤버 2C

[0171]

KISS1		KiSS-1 전이-억제인자
KIT	C-Kit, CD117, PBT, SCFR	V-kit Hardy-Zuckerman 4 고양이 육종 바이러스 온코진 상동체
KITLG	FPH2, Kitl, KL-1, MGF, SCF, SF	KIT 리간드
KLF4	EZF, GKLF	Kruppel-유사 인자 4 (장)
KLF5	BTEB2, CKLF, IKLF	Kruppel-유사 인자 5 (장)
KLK10	NES1, PRSSL1	칼리크레인-관련된 펩티다제 10
KLK11	PRSS20, TLSP	칼리크레인-관련된 펩티다제 11
KLK13	KLK-L4	칼리크레인-관련된 펩티다제 13
KLK14	KLK-L6	칼리크레인-관련된 펩티다제 14
KLK15	ACO, HSRNASPH, 프로스티노겐	칼리크레인-관련된 펩티다제 15
KLK2		칼리크레인-관련된 펩티다제 2
KLK3	APS, PSA	칼리크레인-관련된 펩티다제 3
KLK4	EMSP, EMSP1, KLK-L1, PRSS17, PSTS	칼리크레인-관련된 펩티다제 4
KLK5	KLK-L2, SCTE	칼리크레인-관련된 펩티다제 5
KLK6	Bssp, Klk7, 뉴로신, PRSS18, PRSS9	칼리크레인-관련된 펩티다제 6
KLK7	PRSS6, SCCE	칼리크레인-관련된 펩티다제 7
KLK8	HNP, 뉴로신, 오바신, PRSS19, TADG14	칼리크레인-관련된 펩티다제 8
KLRK1	CD314, D12S2489E, KLR, NKG2-D, NKG2D	킬러 세포 렉틴-유사 수용체 아과 K, 멤버 1
KRAS	KRAS1, KRAS2	키르스텐 랫트 육종 바이러스 온코진 상동체
KRT13	CK13, K13, MGC161462, MGC3781	케라틴 13
KRT14	EBS3, EBS4	케라틴 14
KRT15	CK15, K15, K1CO	케라틴 15
KRT17	PCHC1	케라틴 17
KRT18		케라틴 18
KRT19	CK19, K19, K1CS, MGC15366	케라틴 19

[0172]

KRT4	CK4, CYK4, K4	케라틴 4
KRT8	CARD2, CK8, CYK8, K2C8, K8, KO	케라틴 8
LALBA	LYZL7	락트알부민, 알파-
LAMB1	CLM	라미닌, 베타 1
LAMC1	LAMB2	라미닌, 감마 1 (이전에 LAMB2)
LCN1	MGC71975, PMFA, TLC, TP, VEGP	리포칼린 1
LDHA		락테이트 데하이드로게나제 A
LEP	OB, OBS	렙틴
LGALS3	GALIG, LGALS2, MAC-2	레시틴, 갈락토시다제-결합, 가용성, 3
LGALS3BP	90K, BTBD17B, CyCAP, gp90, M2BP, MAC-2-BP, TANGO10B	렉틴, 갈락토시다제-결합, 가용성, 3 결합 단백질
LGALS4	GAL4	렉틴, 갈락토시다제-결합, 가용성, 4
LGI1	EPITEMPIN, EPT, ETL1, IB1099	류신-풍부, 글리오마 불활성화된 1
LGMN	LGMN1, PRSC1	레구마인
LHB	CGB4, hLHB, LSH-B	황체형성 호르몬 베타 폴리펩티드
LHX1	LIM-1, LIM1	LIM 호메오박스 1
LIF	CDF, DIA, HILDA	백혈병 억제제 인자
LIG4		리가제 IV, DNA, ATP-의존성
LIMK1	LIMK	LIM 도메인 키나제 1
LMNA	CMD1A, HGPS, LGMD1B, LMN1, LMNL1, PRO1	라민 A/C
LRP1B	LRP-DIT, LRPDIT	저밀도 지단백질 수용체-관련된 단백질 1B
LRP6	ADCAD2	저밀도 지단백질 수용체-관련된 단백질 6
LTA	LT, TNFB, TNFSF1	림포톡신 알파
LTA4H		류코트리엔 A4 하이드롤라제
LTB	p33, TNFC, TNFSF3	림포톡신 베타 (TNF 상과, 멤버 3)
LTBR	D12S370, TNF-R-III, TNFCR, TNFR-RP, TNFR2-RP, TNFRSF3	림포톡시 베타 수용체 (TNFR 상과, 멤버 3)
LTF	HLF2	락토트랜스페린

[0173]

MAD2L1	HSMAD2, MAD2	MAD2 유사분열 정지 결손-유사 1 (효모)
MAD2L2	MAD2B, POLZ2, REV7	MAD2 유사분열 정지 결소-유사 2 (효모)
MAGEA3	CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MGC14613	흑색종 항원 계열 A, 3
MAGEA4	CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B, MGC21336	흑색종 항원 계열 A, 4
MAGEA6	CT1.6, MAGE6	흑색종 항원 계열 A, 6
MAGEB5	CT3.3, MAGE-B5	흑색종 항원 계열 B, 5
MAGEB6	CT3.4, FLJ40242, MAGE-B6, MAGEB6A	흑색종 항원 계열 B, 6
MAGEC1	CT7, CT7.1, MAGE-C1, MGC39366	흑색종 항원 계열 C, 1
MAGEC2	CT10, MAGE-C2, MAGEE1	흑색종 항원 계열 C, 2
MAGEC3	CT7.2, HCA2, MAGE-C3	흑색종 항원 계열 C, 3
MAGED1	DLXIN-1, NRAGE	흑색종 항원 계열 D, 1
MAGED2	11B6, BCG1, HCA10, JCL-1, MAGE-D2, MAGED, MGC8386	흑색종 항원 계열 D, 2
MAGI1	AIP3, BAIAP1, BAP1, MAGI-1, TNRC19, WWP3	막 연관된 구아닐레이트 키나제, WW 및 PDZ 도메인 함유 1
MAP2K1	MAPKK1, MEK1, PRKMK1	미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 1
MAP2K2	MEK2, PRKMK2	미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 2
MAP2K4	JNKK1, MEK4, MKK4, PRKMK4, SERK1	미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 4
MAPK1	ERK, ERK2, MAPK2, p41mapk, PRKM1, PRKM2	미토겐-활성화된 단백질 키나제 1
MAPK14	CSBP1, CSBP2, CSPB1, Mxi2, p38, PRKM14, PRKM15	미토겐-활성화된 단백질 키나제 14
MAPK3	ERK1, p44erk1, p44mapk, PRKM3	미토겐-활성화된 단백질 키나제 3
MAPK7	BMK1, ERK5, PRKM7	미토겐-활성화된 단백질 키나제 7
MAPK8	JNK, JNK1, PRKM8, SAPK1	미토겐-활성화된 단백질 키나제 8

[0174]

MAPKAPK2		미토겐-활성화된 단백질 키나제-활성화된 단백질 키나제 2
MBD1	CXXC3, PCM1	메틸-CpG 결합 도메인 단백질 1
MBD2		메틸-CpG 결합 도메인 단백질 2
MBD4	MED1	메틸-CpG 결합 도메인 단백질 4
MCL1	BCL2L3, Mcl-1	골수성 세포 백혈병 1
MCM2	BM28, CCNL1, cdc19, CDCL1, D3S3194, KIAA0030	미니염색체 유지 복합체 성분 2
MCM3		미니염색체 유지 복합체 성분 3
MCM5	CDC46	미니염색체 유지 복합체 성분 5
MCM7	CDC47, MCM2, PPP1R104	미니염색체 유지 복합체 성분 7
MDH1		말레이트 데하이드로게나제 1, NAD (가용성)
MDK	FLJ27379, MK, NEGF2	미드킨 (신경돌기 성장-촉진 인자 2)
MDM2	HDM2, MGC5370	MDM2 프로토-온코진, E3 유비퀴틴 단백질 리가제
MECP2	MRX16, MRX79, RTT	메틸 CpG 결합 단백질 2
MED1	CRSP1, CRSP200, DRIP230, PBP, PPARBP, PPARGBP, RB18A, TRAP220, TRIP2	메디에이터 복합체 아단위 1
MET	HGFR, RCCP2	MET 프로토-온코진, 수용체 티로신 키나제
MFGE8	BA46, EDIL1, hP47, HsT19888, MFG-E8, OAcGD3S, SED1, SPAG10	유지방 소구-EGF 인자 8 단백질
MGMT		O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제
MIA	CD-RAP	흑색종 억제제 활성
MIF	GIF, GLIF	마크로파지 유주 억제 인자 (글리코실화-억제 인자)
MKI67	MIB-, PPP1R105	증식 Ki-67 의 마커
MLH1	COCA2, FCC2, HNPCC, HNPCC2	MutL 상동체 1
MLLT11	AF1Q	골수성/림프구성 또는 혼합된-계통 백혈병 (삼엽 상동체, 드로소필라); 전좌된, 11
MME	CALLA, CD10, NEP	막 메탈로-엔도펩티다제
MMP1	CLG	매트릭스 메탈로펩티다제 1 (간질 콜라게나제)

[0175]

MMP10	STMY2	매트릭스 메탈로펩티다제 10 (스토멜리신 2)
MMP11	STMY3	매트릭스 메탈로펩티다제 11 (스토멜리신 3)
MMP12	HME	매트릭스 메탈로펩티다제 12 (마크로파지 엘라스타제)
MMP13	CLG3	매트릭스 메탈로펩티다제 13 (콜라게나제 3)
MMP14	MT1-MMP	매트릭스 메탈로펩티다제 14 (막-삽입)
MMP15	MT2-MMP, MTMMP2, SMCP-2	매트릭스 메탈로펩티다제 15 (막-삽입)
MMP16	C8orf57, DKFZp761D112, MT3-MMP	매트릭스 메탈로펩티다제 16 (막-삽입)
MMP2	CLG4, CLG4A, TBE-1	매트릭스 메탈로펩티다제 2 (젤라티나제 A, 72kDa 젤라티나제, 72kDa 타입 IV 콜라게나제)
MMP3	STMY, STMY1	매트릭스 메탈로펩티다제 3 (스트로멜리신 1, 프로젤라티나제)
MMP7	MPSL1, PUMP-1	매트릭스 메탈로펩티다제 7 (마트릴신, 자궁)
MMP8	CLG1	매트릭스 메탈로펩티다제 8 (호중구 콜라게나제)
MMP9	CLG4B	매트릭스 메탈로펩티다제 9 (젤라티나제 B, 92kDa 젤라티나제, 92kDa 타입 IV 콜라게나제)
MPO		미엘로퍼옥시다제
MRE11A	ATLD, MRE11	MRE11 감수분열 재조합 11 상동체 A (S. cerevisiae)
MSH6	GTBP	MutS 상동체 6
MSLN	CAK1, MPF	메소텔린
MSMB	IGBF, MSP, MSPB, PN44, PRPS, PSP, PSP-94, PSP57, PSP94	마이크로세미노단백질, 베타-
MSR1	CD204, SCARA1	마크로파지 스캐빈저 수용체 1
MT1A	MT1, MT1S	메탈로티오네인 1A
MT1G	MT1, MT1K	메탈로티오네인 1G
MTA1		전이 연관된 1
MUC1	ADMCKD, ADMCKD1, CD227, MCD, MCKD, MCKD1, PEM, PUM	뮤친 1, 세포 표면 연관

[0176]

MUTYH	MYH	MutY 상동체
MVP	LRP, VAULT1	주요 볼트 단백질
MXI1	bHLHc11, MAD2, MXD2, MXI	MAX 상호작용제 1, 이량체화 단백질
MYBL2	B-MYB, BMYB	V-myb 조류 골수아구증 바이러스 온코진 상동체-유사 2
MYC	bHLHe39, c-Myc, MYCC	V-myc 조류 골수아구증 바이러스 온코진 상동체
MYOCD	MYCD	미오카르딘
MYOD1	bHLHc1, MYF3, MYOD, PUM	근원성 분화 1
MYOG	bHLHc3, MYF4	미오게닌 (근원성 인자 4)
NAGA	D22S674	N-아세틸갈락토시스아미니다제, 알파-
NAIP	BIRC1, NLRB1	NLR 계열, 아폽토시스 억제 단백질
NAMPT	PBEF, PBEF1	니코틴아미드 포스포리보실 트랜스퍼라제
NAT2	AAC2	N-아세틸트랜스퍼라제 2 (아릴아민 N-아세틸트랜스퍼라제)
NCAM1	CD56, NCAM	신경세포 부착 분자 1
NCOA3	ACTR, AIB1, bHLHe42, CAGH16, KAT13B, p/CIP, RAC3, SRC-3, SRC3, TNRC16, TRAM-1	핵 수용체 조활성화제 3
NDRG1	CAP43, DRG1, NDR1, RTP, TDD5	N-myc 하류 조절된 1
NEDD8	Nedd-8	신경 전구 세포 발현, 발달적으로 하향-조절된 8
NEO1	HsT17534, IGDCC2, NGN, NTN1R2	네오게닌 1
NFKB1	KBF1, NF-kappaB, NF-kB1, NFkappaB, NFKB-p50, p105, p50	B-세포 1 에서 kappa 경 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵 인자
NFKB2	LYT-10, NF-kB2, p105, p52	B-세포 2 에서 kappa 경 폴리펩티드 윤저자 인핸서의 핵 인자 (p49/p100)
NFKBIA	IkappaB 알파, IKBA, MAD-3,	B-세포 억제제에서 kappa 경 폴리펩티드

[0177]

	NFKBI	유전자 인핸서의 핵 인자, 알파
NFKBIE	IKBE	B-세포 억제제에서 kappa 경 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵 인자, 엡실론
NGF	NGFB	신경 성장 인자 (베타 폴리펩티드)
NGFR	CD271, p75NTR, TNFRSF16	신경 성장 인자 수용체
NKX3-1	BAPX2, NKX3.1, NKX3A	NK3 호메오박스 1
NME1	NDPKA, NM23, NM23-H1	NME/NM23 뉴클레오사이드 디포스페이트 키나제 1
NME2	NDPKB, NM23-H2	NME/NM23 뉴클레오사이드 디포스페이트 키나제 2
NOS1	nNOS, NOS	일산화질소 신타제 1 (뉴런)
NOS2	HEP-NOS, iNOS, NOS, NOS2A	일산화질소 신타제 2, 유도성
NOS3	ECNOS, eNOS	일산화질소 신타제 3 (내피 세포)
NOTCH1	TAN1	노치 1
NOTCH2		노치 2
NOTCH3	CADASIL, CASIL	노치 3
NQO1	DHQU, DIA4, DTD, NMOR1, QR1	NAD(P)H 데하이드로게나제, 퀴논 1
NR0B1	AHC, AHCH, DAX1, DSS, NR0B1	핵 수용체 아과 0, 그룹 B, 멤버 1
NRG1	GGF, HGL, HRG, NDF, NRG1-IT2	뉴레귤린 1
NRG2	Don-1, HRG2, NTAK	뉴레귤린 2
NRG3		뉴레귤린 3
NRP1	CD304, NRP, VEGF165R	뉴로필린 1
NRP2	VEGF165R2	뉴로필린 2
NTF3	NGF2	뉴로트로핀 3
NTF4	GLC1O, NT-4/5, NTF5	뉴로트로핀 4
NTHL1	NTH1, OCTS3	Nth 엔도뉴클레아제 III-유사 1 (E. coli)
NTN1	NTN1L	네트린 1
NTRK1	MTC, TRK, TRKA	신경영양성 티로신 키나제, 수용체, 타입 1
NTRK2	TRKB	신경영양성 티로신 키나제, 수용체, 타입 2
NTRK3	TRKC	신경영양성 티로신 키나제, 수용체, 타입 3

[0178]

NUDT1	MTH1	Nudix (뉴클레오사이드 디포스페이트 연결된 모이어티 X)-타입 모티프 1
NUMB	C14orf41	Numb 상동체 (드로소필라)
OGG1	HMMH, HOGG1, MUTM, OGH1	8-옥소구아닌 DNA 글리코실라제
OR51E2	PSGR	후각 수용체, 계열 51, 아과 E, 멤버 2
ORM1		오로소무코이드 1
OSM	MGC20461	온코스타틴 M
PAGE4	CT16.7, GAGEC1, PAGE-4	P 항원 계열, 멤버 4 (전립선 연관)
PAPPA	ASBABP2, DIPLA1, IGFBP-4ase, PAPA, PAPP-A, PAPPA1	임신-연관 혈장 단백질 A, 파파리신 1
PARP1	ADPRT, PARP, PPOL	폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 1
PARVB	CGI-56	파르빈, 베타
PAX5	BSAP	페어 박스 5
PAX8		페어 박스 8
PCNA		증식 세포 핵 항원
PDGFA	PDGF-A, PDGF1	혈소판-유래된 성장 인자 알파 폴리펩티드
PDGFB	SIS, SSV	혈소판-유래된 성장 인자 베타 폴리펩티드
PDGFRA	CD140a, PDGFR2	혈소판-유래된 성장 인자 수용체, 알파 폴리펩티드
PDGFRB	CD140b, JTK12, PDGFR, PDGFR1	혈소판-유래된 성장 인자 수용체, 베타 폴리펩티드
PDZD4	FLJ34125, KIAA1444, LU1, PDZK4, PDZRN4L	PDZ 도메인 함유 4
PF4	CXCL4, SCYB4	혈소판 인자 4
PGC		프로가스트리신 (펩시노겐 C)
PGF	D12S1900, PGFL, PLGF, PlGF-2, SHGC-10760	태반 성장 인자
PGR	NR3C3, PR	프로게스테론 수용체
PHF20	C20orf104, dJ1121G12.1, TDRD20A	PHD 핑거 단백질 20
PIGR		고분자 면역글로불린 수용체
PIK3CA	PI3K	포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-

[0179]

		키나제, 촉매 아단위 알파
PIK3R1	GRB1, p85, p85-알파	포스포이노시티드-3-키나제, 조절 아단위 1 (알파)
PIK3R2	p85, P85B	포스포이노시티드-3-키나제, 조절 아단위 2 (베타)
PIK3R3	p55	포스포이노시티드-3-키나제, 조절 아단위 3 (감마)
PIM1	PIM	Pim-1 프로토-온코진, 세린/트레오닌 키나제
PIM2		Pim-2 프로토-온코진, 세린/트레오닌 키나제
PIM3		Pim-3 프로토-온코진, 세린/트레오닌 키나제
PIN1	dod	펩티딜프롤릴 시스/트랜스 이소머라제, NIMA-상호작용 1
PIP4K2B	PIP5K2B, PIP5KIIB, PIP5KII 베타	포스파티딜이노시톨-5-포스페이트 4-키나제, 타입 II, 베타
PKM	OIP3, PK3, PKM2, THBP1	피루베이트 키나제, 근육
PLAT		플라스미노겐 활성화인자, 조직
PLAU	UPA, URK	플라스미노겐 활성화인자, 유로키나제
PLAUR	CD87, UPAR, URKR	플라스미노겐 활성화인자, 유로키나제 수용체
PLG		플라스미노겐
PLK1	PLK	폴로-유사 키나제 1
PLP1	GPM6C, PLP, SPG2	프로테오리피드 단백질 1
PMEPA1	STAG1, TMEPAI	전립선 막관통 단백질, 안드로겐 유도된 1
PML	MYL, RNF71, TRIM19	전골수구성 백혈병
PMP22	GAS-3, HNPP, Sp110	말초 미엘린 단백질 22
PNMT	PENT	페닐에탄올아민 N-메틸트랜스퍼라제
POMC	ACTH, CLIP, LPH, MSH, NPP, POC	프로오피오멜라노코르틴
PON1	ESA, PON	파라옥소나제 1
POSTN	OSF-2, periostin, PN	페리오스틴, 골아세포 특이적 인자
POU2F2	OCT2, OTF2	POU 클라스 2 호메오박스 2
PPA2	FLJ20459	피로포스파타제 (무기) 2
PPARG	NR1C3, PPARG1, PPARG2, PPAR 감마	퍼옥시좀 증식인자-활성화된 수용체 감마
PPARGC1A	PGC1, PGC1A, PPARGC1	퍼옥시좀 증식인자-활성된 수용체 감마,

[0180]

		조활성화인자 1 알파
PPM1D	PP2C-델타, Wip1	단백질 포스파타제, Mg2+/Mn2+ 의존성, 1D
PPP1R15A	GADD34	단백질 포스파타제 1, 조절 아단위 15A
PPY	PNP	췌장 폴리펩티드
PRDM13		PR 도메인 함유 13
PRDM16	KIAA1675, MEL1, MGC166915, PFM13	PR 도메인 함유 16
PRDX2	MGC4104, NKEFB, PRP, PRX2, PRXII, TDPX1, TSA	퍼옥시레독신 2
PRDX4	AOE37-2	퍼옥시레독신 4
PRKCA	PKCA	단백질 키나제 C, 알파
PRKCB	PKCB, PRKCB1, PRKCB2	단백질 키나제 C, 베타
PRKCE		단백질 키나제 C, 엡실론
PRKCH	PKC-L, PKCL, PRKCL	단백질 키나제 C, 에타
PRKCI	DXS1179E, PKCI	단백질 키나제 C, 이오타
PRKCQ		단백질 키나제 C, 세타
PRKDC	DNA-PKcs, DNAPK, DNPK1, HYRC, HYRC1, p350, XRCC7	단백질 키나제, DNA-활성화됨, 촉매적 폴리펩티드
PRL		프로락틴
PROC		단백질 C (응고 인자 Va 및 VIIIa 의 불활성화인자)
PRSS1	TRY1	프로테아제, 세린, 1 (트립신 1)
PSCA		전립선 줄기 세포 항원
PSMD4	AF, AF-1, Rpn10, S5A	프로테오좀 (프로좀, 마트로파인) 26S 아단위, 비-ATPase, 4
PTCH1	BCNS, NBCCS, PTCH	패치 1
PTCH2		패치 2
PTGS1	COX1, PGHS-1, PTGHS	프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1 (프로스타글란딘 G/H 신타제 및 사이클로옥시게나제)
PTGS2	COX2	프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2 (프로스타글란딘 G/H 신타제 및 사이클로옥시게나제)
PTH	PTH1	부갑상선 호르몬

[0181]

PTHLH	HHM, PLP, PTHR, PTHRP	부갑상선 호르몬-유사 호르몬
PTK2	FADK, FAK, FAK1, PPP1R71	단백질 티로신 키나제 2
PTN	HBGF8, HBNF, NEGF1	플레이오트로핀
PTPRO	GLEPP1, NPHS6, PTP-oc, PTP-U2, PTPU2	단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입, O
PTTG1	EAP1, HPTTG, PTTG, securin, TUTR1	하수체 종양-형질전환 1
PURA	PUR-알파, PUR1, PUR 알파	퓨린-풍부 요소 결합 단백질 A
PZP	CPAMD6	임신-대 단백질
RAB11FIP3	eferin, KIAA0665, Rab11-FIP3	RAB11 계열 상호작용 단백질 3 (클라스 II)
RAB18		RAB18, 멤버 RAS 온코진 계열
RAB25	CATX-8	RAB25, 멤버 RAS 온코진 계열
RAC1	p21-Rac1, Rac-1, TC-25	Ras-관련된 C3 보투리눔 독소 기질 substrate 1 (rho 계열, 작은 GTP 결합 단백질 Rac1)
RAD23A	HHR23A, MGC111083	RAD23 상동체 A (S. cerevisiae)
RAD23B	HHR23B, HR23B, P58	RAD23 상동체 B (S. cerevisiae)
RAD51	BRCC5, HsRad51, HsT16930, RAD51A, RECA	RAD51 리콤비나제
RAD51D	HsTRAD, R51H3, RAD51L3, Trad	RAD51 파라로그 D
RAD52		RAD52 상동체 (S. cerevisiae)
RAD54B	RDH54	RAD54 상동체 B (S. cerevisiae)
RAF1	c-Raf, CRAF, Raf-1	Raf-1 프로토-온코진, 세린/트레오닌 키나제
RARA	NR1B1, RAR	레티노산 수용체, 알파
RARB	HAP, NR1B2, RRB2	레티노산 수용체, 베타
RARG	NR1B3, RARC	레티노산 수용체, 감마
RASA1	CM-AVM, GAP, p120GAP, p120RASGAP, RASA	RAS p21 단백질 활성화인자 (GTPase 활성화 단백질) 1
RB1	OSRC, PPP1R130, RB	망막아세포종 1
RBBP4	lin-53, NURF55, RbAp48	망막아세포종 결합 단백질 4
RBL1	cp107, p107, PRB1	망막아세포종-유사 1
RBL2	p130, Rb2	망막아세포종-유사 2
RBM6	3G2, DEF-3, DEF3, g16, NY-	RNA 결합 모티프 단백질 6

[0182]

	LU-12	
RBP4		레티놀 결합 단백질 4, 혈장
REL	c-Rel, I-Rel	V-rel 조류 세망내피증 바이러스 온코진 상동체
RELA	NFKB3, p65	V-rel 조류 세망내피증 바이러스 온코진 상동체 A
RELB	REL-B	V-rel 조류 세망내피증 바이러스 온코진 상동체 B
RET	CDHF12, CDHR16, HSCR1, MEN2A, MEN2B, MTC1, PTC, RET51	Ret 프로토-온코진
RHOA	ARH12, ARHA, Rho12, RhoA, RHOH12	Ras 상동체 계열 멤버 A
RHOB	ARH6, ARHB, MST081, RhoB, RHOH6	Ras 상동체 계열 멤버 B
RHOC	ARH9, ARHC, RhoC	Ras 상동체 계열 멤버 C
RPA2		복제 단백질 A2, 32kDa
RPL27	L27	리보솜 단백질 L27
RPS3	FLJ26283, FLJ27450, MGC87870, S3	리보솜 단백질 S3
RPS6KA1	HU-1, RSK, RSK1	리보솜 단백질 S6 키나제, 90kDa, 폴리펩티드 1
RPS6KA3	CLS, HU-3, MRX19, RSK, RSK2	리보솜 단백질 S6 키나제, 90kDa, 폴리펩티드 3
RXRA	NR2B1	레티노이드 X 수용체, 알파
RXRB	H-2RIIBP, NR2B2, RCoR-1	레티노이드 X 수용체, 베타
RXRG	NR2B3	레티노이드 X 수용체, 감마
S100A1	S100-알파, S100A	S100 칼슘 결합 단백질 A1
S100A2	CAN19, S100L	S100 칼슘 결합 단백질 A2
S100A4	18A2, 42A, CAPL, FSP1, MTS1, P9KA, PEL98	S100 칼슘 결합 단백질 A4
S100A6	2A9, CABP, CACY, PRA	S100 칼슘 결합 단백질 A6
S100A7	PSOR1, S100A7c	S100 칼슘 결합 단백질 A7
S100A8	60B8AG, CAGA, CFAG, CGLA, MRP8, P8	S100 칼슘 결합 단백질 A8
S100A9	60B8AG, CAGB, CFAG,	S100 칼슘 결합 단백질 A9

[0183]

	CGLB, LIAG, MAC387, MIF, MRP14, NIF, P14	
S100B	S100 베타	S100 칼슘 결합 단백질 B
S1PR1	CD363, D1S3362, edg-1, EDG1	스핀고신-1-포스페이트 수용체 1
SAA1	PIG4, SAA, TP53I4	혈청 아밀로이드 A1
SAA2		혈청 아밀로이드 A2
SART1	Ara1, SNRNP110, Snu66	T 세포에 의해 인식된 편평상피 세포 암종 항원
SCGB1A1	CC10, CC16, CCSP, UGB	세그레토글로빈, 계열 1A, 멤버 1 (자궁글로빈)
SCGB1D2	LIPB, LPHB	세트레토글로빈, 계열 1D, 멤버 2
SCGB2A1	LPHC, MGB2, MGC71973, UGB3	세그레토글로빈, 계열 2A, 멤버 1
SCGB2A2	MGB1, MGC71974, UGB2	세크레노글로빈, 계열 2A, 멤버 2
SDC1	CD138, SDC, SYND1, syndecan	신데칸 1
SELE	CD62E, ELAM, ELAM1, ESEL	셀렉틴 E
SELL	CD62L, hLHRc, LAM-1, LAM1, Leu-8, LNHR, LSEL, Lyam-1, LYAM1, PLNHR	셀렉틴 L
SELP	CD62, CD62P, GMP140, GRMP, PADGEM, PSEL	셀렉틴 P (과립 막 단백질 140kDa, 항원 CD62)
SEMA3B	LUCA-1, SemA, sema5, SEMAA, semaV	세마 도메인, 면역글로불린 도메인 (Ig), 짧은 기본 도메인, 분비형, (세마포린) 3B
2-Sep	DIFF6, hNedd5, KIAA0158, NEDD5, Pnutl3	셉틴 2
SERPINA1	A1A, A1AT, AAT, 알파-1-anti 트립신, 알파 1AT, PI, PI1	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 A (알파-1 항프로테이나제, 항트립신), 멤버 1
SERPINA3	AACT, ACT, 알파-1-antichymo 트립신	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 A (알파-1 항프로테이나제, 항트립신), 멤버 3
SERPINA5	PAI3, PCI, PLANH3, PROCI	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 A (알파-1 항프로테이나제, 항트립신), 멤버 5
SERPINB2	HsT1201, PAI2, PLANH2	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 B (난알부민), 멤버 2

[0184]

SERPINB3	HsT1196, SCC, SCCA1, T4-A	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 B (난알부민), 멤버 3
SERPINB4	LEUPIN, PI11, SCCA-2, SCCA1, SCCA2	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 B (난알부민), 멤버 4
SERPINE1	PAI, PAI1, PLANH1	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 E (넥신, 플라스미노겐 활성화인자 억제제 타입 1), 멤버 1
SERPINF1	EPC-1, PEDF, PIG35	세르핀 펩티다제 억제제, 클레이드 F (알파-2 항플라스민, 색소 상피 유래 인자), 멤버 1
SFN	YWHAS	스트라티핀
SHBG	ABP, MGC126834, MGC138391, TEBG	성 호르몬-결합 글로불린
SIRT2	SIR2L	시르투인 2
SKP2	FBL1, FBXL1, p45	S-기 키나제-연관된 단백질 2, E3 유비퀴틴 단백질 리가제
SLC19A1	FOLT	용질 담체 계열 19 (엽산 수송체), 멤버 1
SLC2A1	DYT18, GLUT, GLUT1, HTLVR	용질 담체 계열 2 (촉진된 글루코즈 수송체), 멤버 1
SLC3A2	4F2, 4F2HC, 4T2HC, CD98, CD98HC, MDU1, NACAE	용질 담체 계열 3 (아미노산 수송체 중쇄), 멤버 2
SLPI	ALK1, ALP, BLPI, HUSI, HUSI-I, WAP4, WFDC4	분비형 백혈구 펩티다제 억제제
SMAD1	JV4-1, MADH1, MADR1	SMAD 계열 멤버 1
SMAD2	JV18-1, MADH2, MADR2	SMAD 계열 멤버 2
SMAD3	HsT17436, JV15-2, MADH3	SMAD 계열 멤버 3
SMAD4	DPC4, MADH4	SMAD 계열 멤버 4
SMYD3	KMT3E, ZMYND1, ZNFN3A1	SET 및 MYND 도메인 함유 3
SOD1	ALS, ALS1, IPOA	슈퍼옥사이드 디스뮤타제 1, 가용성
SOD2		슈퍼옥사이드 디스뮤타제 2, 미토콘드리아
SOX1		SRY (성 결정 영역 Y)-박스 1
SOX9	CMD1, CMPD1, SRA1	SRY (성 결정 영역 Y)-박스 9
SP1		Sp1 전사 인자
SPARC	ON	분비된 단백질, 산성, 시스테인-풍부

[0185]

		(오스테오넥틴)
SPARCL1	MAST9	SPARC-유사 1 (헤빈)
SPINK1	PCTT, PSTI, Spink3, TATI	세린 펩티다제 억제제, Kazal 타입 1
SPINT1	HAI, MANSC2	세린 펩티다제 억제제, Kunitz 타입 1
SPINT2	HAI-2, Kop	세린 펩티다제 억제제, Kunitz 타입, 2
SPP1	BNSP, BSPI, ETA-1, OPN	분비된 인단백질 1
SPRR1B	GADD33, SPRR1	작은 프롤린-풍부 단백질 1B
SPRR3		작은 프롤린-풍부 단백질 3
SPRY1	hSPRY1	스프라우트 상동체 1, FGF 시그날링 (드로소필라)의 길항제
SRC	ASV, c-src, SRC1	SRC 프로토-온코진, 비-수용체 티로신 키나제
SRD5A1		스테로이드-5-알파-리덕타제, 알파 폴리펩티드 1 (3-옥소-5 알파-스테로이드 델타 4-데하이드로게나제 알파 1)
SRD5A2		스테로이드-5-알파-리덕타제, 알파 폴리펩티드 2 (3-옥소-5 알파-스테로이드 델타 4-데하이드로게나제 알파 2)
SST	SMST	소마토스타틴
SSX2	CT5.2a, HD21, HOM-MEL-40, MGC119055, MGC15364, MGC3884, SSX	활막 육종, X 중단점 2
SSX2B	CT5.2b	활막 육종, X 중단점 2B
ST14	HAI, MT-SP1, PRSS14, SNC19, TMPRSS14	종양원성 14 (결장암)의 억제
STARD3	es64, MLN64	StAR-관련 지질 이동 (START) 도메인 함유 3
STAT4		전사 4 의 시그날 변환인자 및 활성화인자
STAT5A	MGF, STAT5	전사 5A 의 시그날 변환인자 및 활성화인자
STEAP1	PRSS24, STEAP	전립선 1 의 6 개 막관통 상피 항원
STMN1	C1orf215, FLJ32206, Lag, LAP18, OP18, PP17, PP19, PR22, SMN	스타트민 1
STRAP	MAWD, pt-wd, UNRIP	세린/트레오닌 키나제 수용체 연관된 단백질
STT3A	ITM1, MGC9042, STT3-A, TMC	STT3A, 올리고사카릴 트랜스퍼라제 복합체 (촉매성)의 아단위

[0186]

SULT1E1	EST, STE	설포트랜스퍼라제 계열 1E, 에스트로겐-우선, 멤버 1
TAGLN	DKFZp686P11128, SM22, SMCC, TAGLN1, WS3-10	트랜스겔린
TDRD6	bA446F17.4, CT41.2, NY-CO-45, SPATA36	튜도르 도메인 함유 6
TEK	CD202b, TIE-2, TIE2, VMCM, VMCM1	TEK 티로신 키나제, 내피
TERT	EST2, hEST2, TCS1, TP2, TRT	텔로머라제 역전사효소
TF	PRO1557, PRO2086	트랜스페린
TFAP2B	AP2-B	전사 인자 AP-2 베타 (활성화 인핸서 결합 단백질 2 베타)
TFDP1	Dp-1, DP1, DRTF1	전사 인자 Dp-1
TFDP2	Dp-2	전사 인자 Dp-2 (E2F 이량체화 파트너 2)
TFF1	BCEI, D21S21, HP1.A, HPS2, pNR-2, pS2	트레포일 인자 1
TFF2	SML1	트레포일 인자 2
TFF3	HITF, ITF	트레포일 인자 3 (장관)
TFRC	CD71, p90, TFR1	트랜스페린 수용체
TG	AITD3, TGN	티로글로불린
TGFA		형질전환 성장 인자, 알파
TGFB1	CED, DPD1, TGFB, TGF 베타	형질전환 성장 인자, 베타 1
TGFB2		형질전환 성장 인자, 베타 2
TGFB3	ARVD, ARVD1	형질전환 성장 인자, 베타 3
TGFBR3	베타 glycan, BGCAN	형질전환 성장 인자, 베타 수용체 III
TGM4	TGP	트랜스글루타미나제 4
TGM7	TGMZ	트랜스글루타미나제 7
THBS1	THBS, THBS-1, TSP, TSP-1, TSP1	트롬보스폰딘 1
THBS2	TSP2	트롬보스폰딘 2
THBS4		트롬보스폰딘 4
THPO	MGDF, MPLLG, TPO	트롬보포이에틴
THRA	AR7, EAR-7.1/EAR-7.2,	갑상선 호르몬 수용체, 알파

[0187]

	ERBA, ERBA1, NR1A1, THRA1, THRA2, THRA3	
THRB	ERBA-베타, ERBA2, GRTH, NR1A2, PRTH, THR1, THRB1, THRB2	갑상선 호르몬 수용체, 베타
TIE1	JTK14, TIE	면역글로불린-유사 및 EGF-유사 도메인 1 을 갖는 티로신 키나제
TIMP1	CLGI, EPO, TIMP	TIMP 메탈로펩티다제 억제제 1
TIMP2	CSC-21K	TIMP 메탈로펩티다제 억제제 2
TIMP3	SFD	TIMP 메탈로펩티다제 억제제 3
TK1		티미딘 키나제 1, 가용성
TMF1	ARA160, TMF	TATA 요소 조절 인자 1
TMPRSS2	PRSS10	막관통 프로테아제, 세린 2
TMPRSS3	DFNB10, DFNB8	막관통 프로테아제, 세린 3
TNC	DFNA56, HXB, MGC167029, TN	테나신 C
TNF	DIF, TNF-알파, TNFA, TNFSF2	종양 괴사 인자
TNFAIP2	B94, EXOC3L3	종양 괴사 인자, 알파-유도된 단백질 2
TNFAIP3	A20, OTUD7C	종양 괴사 인자, 알파-유도된 단백질 3
TNFRSF10A	Apo2, CD261, DR4, TRAILR-1	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 10a
TNFRSF10B	CD262, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2A, TRICKB	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 10b
TNFRSF10C	CD263, DcR1, LIT, TRAILR3, TRID	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 10c, 세포내 도메인을 갖지 않는 데코이
TNFRSF10D	CD264, DcR2, TRAILR4, TRUNDD	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 10d, 절단된 사멸 도메인을 갖는 데코이
TNFRSF11B	OCIF, OPG, TR1	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 11b
TNFRSF12A	CD266, FN14, TweakR	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 12A
TNFRSF14	ATAR, CD270, HVEA, HVEM, LIGHTR, TR2	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 14
TNFRSF1A	CD120a, TNF-R, TNF-R-I, TNF-R55, TNFAR, TNFR1,	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 1A

[0188]

	TNFR60	
TNFRSF1B	CD120b, p75, TNF-R-II, TNF-R75, TNFBR, TNFR2, TNFR80	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 1B
TNFRSF4	ACT35, CD134, OX40, TXGP1L	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 4
TNFRSF8	CD30, D1S166E, KI-1	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 8
TNFRSF9	4-1BB, CD137, ILA	종양 괴사 인자 수용체 상과, 멤버 9
TNFSF10	Apo-2L, CD253, TL2, TRAIL	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 10
TNFSF11	CD254, ODF, OPGL, RANKL, TRANCE	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 11
TNFSF13	APRIL, CD256	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 13
TNFSF13B	BAFF, BLYS, CD257, TALL-1, TALL1, THANK, TNFSF20	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 13b
TNFSF4	CD252, gp34, OX-40L, TXGP1	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 4
TNFSF8	CD153, CD30LG	종양 괴사 인자 (리간드) 상과, 멤버 8
TNK2	ACK, ACK1, p21cdc42Hs	티로신 키나제, 비-수용체, 2
TOP2A	TOP2	토포이소머라제 (DNA) II 알파 170kDa
TP53	LFS1, p53	종양 단백질 p53
TP53BP2	53BP2, ASPP2, PPP1R13A	종양 단백질 p53 결합 단백질 2
TPD52	D52, hD52, N8L	종양 단백질 D52
TPI1		트리오세포스페이트 이소머라제 1
TPM1	C15orf13, CMH3	트로포미오신 1 (알파)
TPM2	AMCD1, DA1, NEM4	트로포미오신 2 (베타)
TPX2	C20orf1, C20orf2, DIL-2, p100	TPX2, 미소관-연관됨
TRAF1	EBI6	TNF 수용체-연관된 인자 1
TRAF2	TRAP3	TNF 수용체-연관된 인자 2
TRAF4	CART1, MLN62, RNF83	TNF 수용체-연관된 인자 4
TRIM25	EFP, RNF147, ZNF147	삼자 모티프 함유 25
TRIP4	HsT17391, ZC2HC5	갑상선 호르몬 수용체 상호작용제 4
TRO	KIAA1114, MAGE-D3, MAGED3	트로피닌

[0189]

TSG101	TSG10, VPS23	종양 감수성 101
TSPAN8	CO-029, TM4SF3	테트라스파닌 8
TSPO	BZRP, DBI, IBP, MBR, mDRC, PBR, pk18, PKBS	번역인자 단백질 (18kDa)
TTR	CTS, CTS1, HsT2651, PALB	트랜스티레틴
TUSC2	C3orf11, FUS1, PAP, PDAP2	종양 억제인자 후보 2
TWIST1	ACS3, bHLHa38, BPES2, BPES3, CRS, CRS1, H-twist, SCS, TWIST	트위스트 계열 bHLH 전사 인자 1
TXLNA	DKFZp451J0118	탁실린 알파
TYMP	ECGF1, MNGIE	티미딘 포스포릴라제
TYMS	HsT422, TMS, TS, Tsase	티미딜레이트 신타제
TYRO3	Brt, Dtk, RSE, Sky, Tif	TYRO3 단백질 티로신 키나제
UBA1	A1S9T, CFAP124, GXP1, POC20, UBE1, UBE1X	유비퀴틴-유사 변형제 활성화 효소 1
UBE2C	UBCH10	유비퀴틴-접합 효소 E2C
UBE2I	UBC9	유비퀴틴-접합 효소 E2I
UBE2N	MGC8489, UBC13, UbcH-ben	유비퀴틴-접합 효소 E2N
UGT1A10	UGT1J	UDP 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 1 계열, 폴리펩티드 A10
UGT1A3	UGT1C	UDP 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 1 계열, 폴리펩티드 A3
UGT1A4	HUG-BR2, UGT1D	UDP 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 1 계열, 폴리펩티드 A4
UGT1A8	UGT1H	UDP 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 1 계열, 폴리펩티드 A8
UGT1A9	HLUGP4, LUGP4, UGT1AI	UDP 글루쿠로노실 트랜스퍼라제 1 계열, 폴리펩티드 A9
USH1C	AIE-75, DFNB18, 하르모닌, NY-CO-37, NY-CO-38, PDZ-73, PDZ73, PDZD7C	유셔 증후군 1C (상염색체 열성, 중증)
VAMP3	CEB	소포-연관된 막 단백질 3
VCAM1	CD106	혈관 세포 부착 분자 1

[0190]

VEGFA	VEGF, VEGF-A, VPF	혈관 내피 성장 인자 A
VEGFB	VEGFL, VRF	혈관 내피 성장 인자 B
VEGFC	VRP	혈관 내피 성장 인자 C
VHL	VHL1	Von Hippel-Lindau 종양 억제인자, E3 유비퀴틴 단백질 리가제
VIL1	D2S1471, VIL	빌린 1
VIP		혈관작용성 장관 펩티드
VTN	VN	비트로넥틴
VWF	F8VWF	Von Willebrand 인자
WEE1		WEE1 G2 체크포인트 키나제
WFDC2	dJ461P17.6, EDDM4, HE4, WAP5	WAP 4-디설파이드 코어 도메인 2
WISP1	CCN4	WNT1 유도 시그날링 경로 단백질 1
WNT1	INT1	윈글레스-타입 MMTV 통합 부위 계열, 멤버 1
WNT2	INT1L1, IRP	윈글레스-타입 MMTV 통합 부위 계열 멤버 2
WRN	RECQ3, RECQL2	베르너 증후군, RecQ 헬리카제-유사
WT1	AWT1, GUD, WAGR, WIT-2	빌름 종양 1
XBP1	XBP2	X-박스 결합 단백질 1
XIAP	API3, BIRC4, hILP	아폽토시스의 X-연결된 억제제
XPA	XP1, XPAC	색소성 건피증, 상보성 그룹 A
XPC	RAD4, XPCC	색소성 건피증, 상보성 그룹 C
XRCC2		차이니즈 햄스터 세포 2 에서 결손 수복을 보완하는 X-선 수복
XRCC3		차이니즈 햄스터 세포 3 에서 결손 수복을 보완하는 X-선 수복
XRCC4		차이니즈 햄스터 세포 4 에서 결손 수복을 보완하는 X-선 수복
XRCC5	KARP-1, KU80, Ku86, KUB2	차이니즈 햄스터 세포 5 에서 결손 수복을 보완하는 X-선 수복 (이본쇄 절단 재결합)
XRCC6	D22S671, D22S731, G22P1, KU70, ML8	차이니즈 햄스터 세포 6 에서 결손 수복을 보완하는 X-선 수복
YBX1	BP-8, CSDA2, CSDB, DBPB, MDR-NF1, NSEP-1, NSEP1, YB-1, YB1	Y 박스 결합 단백질 1

[0191]

YWHAB	YWHAA	티로신 3-모노옥시게나제/트립토판 5-모노옥시게나제 활성화 단백질, 베타
YWHAE	FLJ45465	티로신 3-모노옥시게나제/트립토판 5-모노옥시게나제 활성화 단백질, 엡실론
YWHAH	YWHA1	티로신 3-모노옥시게나제/트립토판 5-모노옥시게나제 활성화 단백질, 에타
ZBTB16	PLZF, ZNF145	아연 핑거 및 BTB 도메인 함유 16
ZMAT3	FLJ12296, MGC10613, PAG608, WIG-1, WIG1	아연 핑거, 마트린-타입 3

[0192]

[0193] 한 가지 실시형태에서, 바이오마커는 MYC이다. 한 가지 실시형태에서, MYC의 측정가능한 양태는 이의 발현 상태이다. 한 가지 실시형태에서, 바이오마커는 MYC의 과발현이다.

[0194] 따라서, 본 발명의 특정 양태에서, 바이오마커는, 또 다른 표현형 상태, 예를 들면, 정상의 발병되지 않은 대상체 또는 과발현 MYC 없이 암을 갖는 환자와 비교하여, 하나의 표현형 상태, 예를 들면, 암을 갖는 환자, 예를 들면, 간세포암(HCC), 교모세포종(GBM), 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종 또는 대장암 등의 대상체에 차별적으로 존재하는 MYC이다.

[0195] 바이오마커 기준은 사전 결정되거나, 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득하는 것과 동시에 결정되거나, 수득한

후에 결정될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 바이오마커 기준은, 예를 들면, 암을 갖지 않는 대상체 샘플로부터의 데이터; 암, 예를 들면, 진행성, 재발성 및/또는 전이성 암이 아닌 GBM을 갖는 대상체 샘플로부터의 데이터; 및 암, 예를 들면, 진행성, 재발성 및/또는 전이성 암인 GBM을 갖는 대상체 샘플로부터의 데이터를 포함한다. 비교는 상이한 부류의 대상체, 예를 들면, 발병된 대상체 대 발병되지 않은 대상체에 대해 소정의 역치 바이오마커 기준을 확립하도록 이루어질 수 있다. 기준은 동일한 검정으로 실행하거나, 이전 검정으로부터의 공지된 기준일 수 있다.

[0196] 한 가지 실시형태에서, 바이오마커는 MCL1이다. 한 가지 실시형태에서, MCL1의 측정가능한 양태는 이의 발현 상태이다. 한 가지 실시형태에서, 바이오마커는 MCL1의 과발현이다.

[0197] 바이오마커는, 바이오마커의 평균 또는 평균 발현 또는 돌연변이 수준이 그룹 사이에서 상이한, 즉 높거나 낮은 것으로 계산되는 경우에, 상이한 표현형 상태 그룹 사이에 차별적으로 존재한다. 따라서, 바이오마커는, 대상체, 예를 들면, 암 환자가 하나의 표현형 상태 또는 또 다른 표현형 상태에 속하는 것의 지표를 제공한다.

[0198] 따라서, 본 발명의 특정 양태에서, 바이오마커는, 또 다른 표현형 상태, 예를 들면, 과발현 MCL1을 갖지 않는 발병되지 않은 환자 또는 암 환자와 비교하는 경우, 하나의 표현형 상태의 대상체, 예를 들면, 암, 예를 들면, 간세포암(HCC), 교모세포종(GBM), 폐암, 유방암, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 대장암, 수아세포종 또는 일반 뇌 종양을 갖는 환자에서 차별적으로 존재하는, 즉 과발현되는 MCL1이다.

[0199] 개개의 생물학적 화합물, 예를 들면, MYC 또는 MCL1에 추가하여, 본원에 사용된 용어 "바이오마커"는 복수의 생물학적 화합물의 그룹, 세트 또는 어레이를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, MYC 및 MCL1의 조합은 바이오마커를 포함할 수 있다. 용어 "바이오마커"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 또는 그 이상의 생물학적 화합물을 포함할 수 있다.

[0200] 환자에서 바이오마커의 발현 수준 또는 돌연변이 상태의 결정은 당해 기술분야에 공지된 다수의 방법 중의 어느 하나를 사용하여 수행할 수 있다. 환자 또는 생물학적 샘플 중의 특정 단백질을 정량하고/하거나 MYC 및/또는 MCL1 발현 또는 임의의 기타 바이오마커의 발현 또는 돌연변이 수준을 검출하기 위한 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법은 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 예는, PCR(폴리머라제 연쇄 반응), 또는 RT-PCR, 노턴 블롯, 웨스턴 블롯, ELISA(효소 결합된 면역흡착 검정), RIA(방사선면역검정), RNA 발현의 유전자 칩 분석, 면역조직화학 또는 면역형광을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다[참조: Slagle et al. Cancer 83:1401 (1998)]. 본 발명의 특정 실시형태는, 바이오마커 RNA 발현(전사)이 결정되는 방법을 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태는 생물학적 샘플 중의 단백질 발현이 결정되는 방법을 포함한다[참조: Harlow *et al.*, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988) and Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 3rd Edition, (1995)]. 노턴 블롯 또는 RT-PCR 분석을 위해, RNA는 RNAse 비함유 기술을 사용하여 종양 조직으로부터 단리된다. 이러한 기술은 당해 기술분야에서 일반적으로 공지되어 있다.

[0201] 본 발명의 한 가지 실시형태에서, 생물학적 샘플은 환자로부터 수득되고, 생검 중의 세포는 바이오마커 발현 또는 돌연변이 상태의 결정을 위해 검정된다.

[0202] 본 발명의 한 가지 실시형태에서, PET 이미징은 바이오마커 발현을 결정하기 위해 사용된다.

[0203] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 종양 세포 샘플에서 바이오마커 전사의 노턴 블롯 분석이 수행된다. 노턴 분석은 샘플 중의 mRNA 수준의 검출 및/또는 정량화를 위한 표준 방법이다. 최초로, RNA는 노턴 블롯 분석을 사용하여 검정되는 샘플로부터 단리된다. 분석에서, RNA 샘플은 먼저 변성 조건하에 아가로즈 겔 중에서의 전기영동에 의해 크기에 따라 분리된다. 이어서, RNA를 막으로 전달하고, 가교결합시키고, 표지된 프로브와 하이브리드화시킨다. 전형적으로, 노턴 하이브리드화는 방사선표지된 또는 비-동위원소 표지된 DNA를 시험관내에서 중합반응시키거나, 하이브리드화 프로브로서 올리고뉴클레오티드를 생성하는 것을 포함한다. 전형적으로, RNA 샘플을 유지하는 막은 프로브 하이브리드화 전에 사전하이브리드화 또는 차단시켜 프로브가 막을 코팅하는 것을 방지하고, 따라서 비-특이적 배경 시그날을 감소시킨다. 하이브리드화 후, 전형적으로, 하이브리드화되지 않은 프로브는 몇몇 완충액의 변화를 세정에 의해 제거한다. 세정의 엄격성 및 하이브리드화 조건은 당업자에 의해 설계, 선택 및 실시될 수 있다. 검출은 검출가능하게 표지된 프로브 및 적합한 검출 방법을 사용하여 달성한다. 방사선표지된 및 비-방사선표지된 프로브 및 이들의 사용은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 검정되는 바이오마커의 존재 및/또는 상대적 발현 수준은, 예를 들면, 농도계측법을 사용하여 정량화할 수 있다.

[0204] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 바이오마커 발현 및/또는 돌연변이 상태는 RT-PCR을 사용하여 결정된다. RT-

PCR은 실시간으로 표적 유전자의 PCR 증폭의 진행의 검출을 가능하게 한다. 본 발명의 바이오마커의 발현 및/또는 돌연변이 상태를 검출하는데 필요한 프라이머 및 프로브의 설계는 당업자의 기술 범위 내이다. RT-PCR은 종양 조직 샘플에서 본 발명의 바이오마커를 코딩하는 RNA의 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 생물학적 샘플로부터의 RNA는 역전사효소를 사용한 처리에 의해 DNA로 전환시킨 것보다 RNAse 비함유 조건하에 단리시킨다. RNA의 DNA로의 역전사효소 전환을 위한 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. PCR의 기재는 하기 참조문헌에 제공되어 있다: Mullis et al., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51*:263 (1986); EP 50,424; EP 84,796; EP 258,017; EP 237,362; EP 201,184; U.S. Patent Nos. 4,683,202; 4,582,788; 4,683,194.

[0205] RT-PCR 프로브는, 표적 앰플리콘(바이오마커 유전자)과 하이브리드화하는 올리고뉴클레오티드를 하이브리드화하기 위해 PCR에 사용된 DNA 폴리머라제의 5'-3' 뉴클레아제 활성에 의존한다. RT-PCR 프로브는, 5' 말단에 부착된 형광 리포터 염료 및 3' 말단에 커플링된 퀀처 모이어티를 갖는 올리고뉴클레오티드이다(또는 그 반대). 이들 프로브는 PCR 생성물의 내부 영역과 하이브리드화하도록 설계된다. 하이브리드화하지 않는 상태에서, 형광 분자 및 퀀칭 분자의 근접은 프로브로부터 형광 시그날의 검출을 방지한다. PCR 증폭 동안, 폴리머라제가 RT-PCR 프로브를 결합하고 있는 주형을 복제하는 경우, 폴리머라제의 5'-3' 뉴클레아제 활성은 프로브를 절단한다. 이는 형광 및 퀀칭 염료를 분리시키고, FRET는 더 이상 발생하지 않는다. 따라서, 형광은 프로브 절단의 양에 비례하는 방식으로 각 사이클에서 증가한다. 반응으로부터 방출된 형광 시그날은 통상의 편리한 기술을 사용하여 상업적으로 시판되는 장치를 사용하여 경시적으로 측정 또는 추적할 수 있다.

[0206] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 바이오마커에 의해 코딩된 단백질의 발현은 웨스턴 블롯 분석에 의해 검출한다. 웨스턴 블롯(또한 면역블롯으로 공지됨)은 조직 균질물 또는 추출물의 소정 샘플에서 단백질 검출을 위한 방법이다. 이는 겔 전기영동을 사용하여 변형 단백질을 질량으로 분리한다. 이어서, 단백질을 겔 및 막(예를 들면, 니트로셀룰로즈 또는 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF))으로 이송시키고, 여기서 이들은 단백질에 특이적으로 결합하는 일차 항체를 사용하여 검출된다. 이어서, 결합된 항체는, 검출가능한 표지(예를 들면, 비오틴, 호세라디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼리 포스파타제)와 접합되는 이차 항체에 의해 검출할 수 있다. 이차 표지 시그날의 검출은 단백질의 존재를 나타낸다.

[0207] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 바이오마커에 의해 코딩된 단백질의 검출은 효소-결합된 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 검출된다. 본 발명의 한 가지 실시형태에서, "샌드위치 ELISA"는 플레이트를 포획 항체로 코팅하는 단계; 존재하는 임의의 항체가 포획 항체에 결합하는 샘플을 첨가하는 단계; 항원에 또한 결합하는 검출 항체를 첨가하는 단계; 검출 항체에 결합하는 효소-결합된 이차 항체를 첨가하는 단계; 및 이차 항체 상의 효소에 의해 검출가능한 형태로 전환되는 기질을 첨가하는 단계를 포함한다. 이차 항체로부터 시그날의 검출은 바이오마커 항원 단백질의 존재를 나타낸다.

[0208] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 바이오마커의 발현은 유전자 칩 또는 마이크로어레이의 사용에 의해 평가된다. 이러한 기술은 당해 기술분야의 기술 범위 내이다.

[0209] **VI. 정의**

[0210] 본 발명은 TG02를 포함하는 다양한 치료 방법, 키트 및 약제학적 조성물을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "TG02"는, 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서 임의의 결정질 또는 무정형 형태의 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔을 지칭한다. 한 가지 실시형태에서, TG02는 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔의 유리 염기를 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, TG02는 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. TG02의 약제학적으로 허용되는 염은 TG02의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, TG02를 약제학적으로 허용되는 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예는 무기산, 예를 들면, 질산, 붕산, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예를 들면, 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산을 포함한다. TG02의 염의 비제한적 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 바이설페이트, 2-하이드록시에탄설포네이트, 포스페이트, 인산수소, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세롤포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 아

스코르베이트, 이세티오네이트, 살리실레이트, 메탄설포네이트, 메시틸렌설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트, 에탄디설포네이트, 벤젠 설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트 염을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0211] 또 다른 실시형태에서, TG02는 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔의 시트레이트 염을 지칭한다. 이는 TG02 시트레이트 또는 (16E)-14-메틸-20-옥사-5,7,14,26-테트라아자테트라사이클로[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-데카엔-시트르산으로 지칭된다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, MYC 및/또는 MCL1 발현 상태 등과 같이 바이오마커를 검출하는데 적합한 환자로부터의 임의의 조직 또는 유체를 지칭한다. 유용한 생물학적 샘플의 예는 생검 조직 및/또는 세포, 예를 들면, 상태 또는 질환, 혈액, 혈장, 장액, 뇌척수액, 타액, 뇨, 림프액, 뇌척수액 등에 관여하는 고형 종양, 임파선, 염증 조직, 조직 및/또는 세포를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 다른 적합한 생물학적 샘플은 관련 기술분야의 당업자에게 친숙할 것이다. 생물학적 샘플은 당해 기술분야에 공지된 임의의 기술을 사용하여 바이오마커 발현 및/또는 돌연변이에 대해 분석할 수 있고, 임상적 실시자의 통상의 지식의 범위 내에 있는 기술을 사용하여 수득할 수 있다. 본 발명의 한 가지 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함한다.

[0213] 본 발명(특히 특허청구범위의 문맥에서)을 기재하는 문맥에서 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 지시대상은, 달리 지시하지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 수치 범위의 인용은, 본원에서 달리 지시하지 않는 한, 해당 범위 내에 속하는 각 개별 값을 개별적으로 지칭하는 단축 방법으로 작용하는 것을 의도하고, 각 별개 값은 본원에서 개별적으로 인용되는 것과 같이 명세서에 도입된다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적 어구, 예를 들면, "등"의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하는 것을 의도하고, 달리 주장하지 않는 한, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 명세서 중의 어떠한 어구도 본 발명의 실시에 필수적인 모든 비-주장된 요소를 지시하는 것으로 해석되어야 한다.

[0214] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 인용된 수±10%를 포함한다. 따라서, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

[0215] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은, 이와 연관된 질환 상태 및/또는 증상을 제거, 감소 또는 경감시키는 것을 지칭한다. 제외되지는 않지만, 질환 또는 상태의 치료는 이와 연관된 질환, 상태 또는 증상이 완전히 제거되는 것을 필요로 하지 않는다. 그러나, 한 가지 실시형태에서, TG02 및/또는 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제의 투여는 암의 완전한 관해를 유도한다.

[0216] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료학적 유효량"은, 장애의 하나 이상의 증상의 경감을 가져오거나 장애의 진행을 방지하거나 장애의 퇴행을 유발하기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들면, 암의 치료와 관련하여, 한 가지 실시형태에서, 치료학적 유효량은 치료학적 반응, 예를 들면, 혈액 계수의 규정화, 종양 성장 속도의 감소, 종양 덩어리의 감소, 전이 수의 감소, 종양 진행 시간의 증가 및/또는 환자 생존 시간의 증가를 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 또는 그 이상까지 유발하는 치료제의 양을 지칭한다.

[0217] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 비히클"은 임의의 표준 약제학적 담체, 용매, 계면활성제 또는 비히클을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 비히클은 수성 비히클 및 비수성 비히클을 포함한다. 표준 약제학적 담체 및 이들의 제형은 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995]에 기재되어 있다.

[0218] 용어 "용기"는 약제 생성물을 저장, 선적, 분배 및/또는 취급하기에 적합한 임의의 용기 및 클로저를 의미한다.

[0219] 용어 "삽입체"는, 의사, 약제사 및 환자가 생성물의 사용에 관한 정보 결정을 하는데 필요한 안전성 및 유효성 데이터와 함께, 생성물을 취급하는 방법의 설명을 제공하는 약제 생성물을 수반하는 정보를 의미한다. 팩키지 삽입체는 일반적으로 약제 생성물을 위한 "라벨"로서 간주된다.

[0220] "동시(concurrent) 투여", "조합 투여", "동시(simultaneous) 투여" 및 유사한 문구는 2개 이상의 약제가 치료

되는 대상체에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. "동시에"는 각 약제가 상이한 시점에서 임의의 순서로 동시에 또는 순차로 투여되는 것을 의미한다. 그러나, 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 목적하는 치료 효과를 제공하도록, 이들이 순차로 시간적으로 충분히 근접하여 개체에게 투여되어 협력하여 작용할 수 있는 것을 의미한다. 예를 들면, TG02는, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제와 동시에 또는 시간적으로 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차 투여할 수 있다. TG02 및 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제는 개별적으로, 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적합한 경로에 의해 투여할 수 있다. TG02 및 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제 및/또는 임의의 치료제가 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 이를 필요로 하는 환자에게 임의의 순서로 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, TG02는, 이를 필요로 하는 개체에게, 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제 전(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 동시에, 또는 후속적(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)으로 투여할 수 있다. 다양한 실시형태에서, TG02 및 면역 관문 억제제 및/또는 COX-2 억제제는 1분 간격, 10분 간격, 30분 간격, 1시간 미만 간격, 1시간 간격, 1 내지 2시간 간격, 2 내지 3시간 간격, 3 내지 4시간 간격, 4 내지 5시간 간격, 5 내지 6시간 간격, 6 내지 7시간 간격, 7 내지 8시간 간격, 8 내지 9시간 간격, 9 내지 10시간 간격, 10 내지 11시간 간격, 11 내지 12시간 간격, 24시간 이하 간격 또는 48시간 이하 간격으로 투여된다. 한 가지 실시형태에서, 병용 요법의 성분은 약 1분 내지 약 24시간 간격으로 투여된다. 한 가지 실시형태에서, TG02는 면역 관문 억제제의 투여 일의 3 내지 7일 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, TG02는 또한 면역 관문 억제제의 투여 일에 투여되고, 질환 진행 또는 TG02 치료가 더 이상 유익하지 않을 때까지 계속 투여된다.

발명의 효과

[0221] 본 발명은 TG02 및 제2 치료제, 예를 들면, TG02와 면역 관문 억제제, TG02와 COX-2 억제제, 또는 TG02와 면역 관문 억제제 및 COX-2 억제제를 사용하여 암 환자를 치료하는 치료 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0222] 도 1은 GSC923 세포에서 TG02, TMZ(테모졸로마이드) 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 2는 LN18 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 3은 T98G 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 4는 U251 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 5는 U87 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 6은 LN299 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 7은 GSC817 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 8은 GSC923 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ(T+T)의 시험관내 세포독성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 9는 U251 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ(T+T)의 시험관내 세포독성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 10은 인간 폐 동맥 내피 세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ(T+T)의 시험관내 활성의 결여를 나타내는 막대 그래프이다.

도 11은 인간 성상세포에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ(T+T)의 시험관내 활성의 결여를 나타내는 막대 그래프이다.

도 12은 GSC923 세포에서 TG02 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 용량 반응 곡선이다.

도 13은 GSC923 세포에서 TG02 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 용량 반응 곡선이다.

도 14는 U251 세포에서 TG02 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 용량 반응 곡선이다.

도 15는 U251 세포에서 TG02 및 TG02 + TMZ의 시험관내 활성을 나타내는 용량 반응 곡선이다.

도 16은 마우스 신경교종 GL261 세포 동종이식 모델에서 TG02 및 TMZ 투여의 개략도이다.

도 17은 마우스 신경교종 GL261 세포 동종이식 모델에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ 투여 후의 생존률을 나타내는 선 그래프이다.

도 18은 마우스 신경교종 GL261 세포 동종이식 모델에서 TG02, TMZ 및 TG02 + TMZ 투여 후의 종양 덩어리를 나타내는 선 그래프이다.

도 19는 간세포 암종(HCC) 세포에서 MYC 단백질 수준에 대한 TG02의 효과를 나타내는 설명도이다.

도 20은 HCC 세포에서 MYC 단백질 수준에 대한 TG02의 효과를 나타내는 용량 반응 곡선이다.

도 21은 HCC 종양 세포에서 MYC 단백질 수준에 대한 TG02의 효과를 나타내는 설명도이다.

도 22는 HepG2 HCC 이종이식편의 동소성 모델에서 TG02 및 TG02 + 소라페닙의 생체내 활성을 나타내는 선 그래프이다.

도 23은 MYC-유도된 T 세포 급성 림프구성 백혈병의 트랜스제닉 마우스 모델에서 TG02에 의한 치료 후의 PD-L1 발현을 나타내는 막대 그래프이다.

도 24는 MYC-유도된 T 세포 급성 림프구성 백혈병의 트랜스제닉 마우스 모델에서 TG02에 의한 치료 후의 CD47 발현을 나타내는 막대 그래프이다.

도 25는 MYC-유도된 T 세포 급성 림프구성 백혈병의 트랜스제닉 마우스 모델에서 TG02에 의한 치료 후의 BCL-xL 발현을 나타내는 막대 그래프이다.

도 26은 MYC-유도된 T 세포 급성 림프구성 백혈병의 트랜스제닉 마우스 모델에서 TG02에 의한 치료 후의 MYC 발현을 나타내는 막대 그래프이다.

도 27은 마우스 동계 GL261 동소성 교모세포종 모델에서 항-PD-1과 조합된 TG02의 효력을 나타내는 선 그래프이다.

도 28은 TG02에 노출된 BT245 종양 세포가 MYC 및 MLC-1 발현의 억제를 나타내는 것을 보여주는 설명도이다.

도 29는 교모세포종(GBM) 세포에서 TG02 유도된 억제에 대한 곡선하 면적(AUC)을 나타내는 막대 그래프이다.

도 30은 높은 MYC 발현이 GBM 세포에서 낮은 AUC와 상관하는 것을 보여주는 산란 그래프이다.

도 31은 교모세포종 세포주에서 방사선과 조합된 TG02의 활성을 나타내는 일련의 6개 선 그래프이다.

도 32는 26명 환자-유래된 GBM 줄기 세포주에 대한 TG02의 활성을 나타내는 막대 그래프이다.

도 33은 TG02에 의한 치료 후에 환자-유래된 GBM 줄기 세포주에서 CDK9, MYC 및 Mcl-1의 발현 수준을 나타내는 설명도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0223] **실시예 1**

[0224] 본 연구는, 무처리되거나 선행 치료 후에 진행되고 과발현된 MYC 및/또는 MCL1 상태에 대해 선택되는 암을 갖는 참가자에 있어서 펨브롤리주맵(p) 또는 니볼루맵(n) 내지 TG02와 조합된 p 또는 n을 사용하여 무진행 또는 전체 생존을 비교하기 위해 수행된다. 참가자는 랜덤화하여, 표준 항-PD-1 요법 + 위약 또는 표준 항-PD-1 요법 + TG02를 제공받는다.

[0225] 일차 결과 측정: 무진행 생존(PFS) 및/또는 전체 생존(OS)

[0226] 이차 결과 측정: 전체 반응 속도(ORR) 및/또는 반응 기간

[0227] 적격성

[0228] 연구에 적합한 연령: 일반적으로 - 18세 이상

[0229] 수모세포종 환자의 경우 - 6개월 이상

[0230] 연구에 적합한 성별: 둘 다

[0231] 포함 기준:

[0232] 국소 요법에 적응하지 않는 암의 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진단

[0233] 상관 연구를 가능하게 하기 위해 동의해야 한다: 새롭게 수득한 조직/생검 표본을 제공해야 한다(또는 동의 60일 이내에 수득한 표본)

[0234] 방사선학적으로 측정가능한 질환

[0235] 0 또는 1의 동부 협력 종양학 그룹 성능 상태

[0236] 환자는 과발현된 MYC 및/또는 MCL1을 갖는 질환을 갖는다.

[0237] 제외 기준

[0238] 연구 약물의 1차 투여 4주간 이내에 화학요법, 방사선 요법 또는 생물학적 요법, 또는 초기 4주간 이상 투여된 암 치료에 기인하여 AE로부터 회복되지 않음

[0239] 연구 약물의 1차 투여 30일 이내에 임상시험제의 연구에 참가 또는 참가했거나, 임상시험 장치를 사용함

[0240] 연구 동안 임의의 기타 형태의 전신 또는 국소 항종양 요법을 필요로 할 것으로 예상됨

[0241] 1차 투여 랜덤화 치료의 계획일 2주전에 만성 전신 스테로이드 요법 또는 임의의 기타 형태의 면역억제약

[0242] 피부의 적절하게 치료된 기저 또는 편평 세포 암종, 표재성 방광암, 원위치 자궁경부암, 유방암 또는 기타 원위치 암을 제외한 현재 악성종양 이외의 공지된 병력

[0243] 공지된 활성 중추신경계(CNS) 전이 및/또는 암성 수막염

[0244] 전신성 스테로이드 또는 면역억제제를 필요로 하는 활성 자가면역 질환 또는 자가면역 질환 또는 증상의 문서화 병력

[0245] 임의의 기타 항-프로그램된 세포사(PD) 약제에 의한 선행 치료

[0246] 전신 요법을 필요로 하는 활성적 감염

[0247] 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 공지된 병력

[0248] 활성 B형 간염 또는 C형 간염

[0249] 불법 약물의 통상의 사용자(오락용 포함) 또는 약물 남용(알콜 포함)의 최근 병력(작년 이내)을 가짐

[0250] 임신중 또는 모유육아중, 또는 예정된 연구 기간 이내에 임신하거나 자녀 낳기를 기대함

[0251] 프로토콜:

[0252] 제1 그룹의 환자는, 질환 진행 또는 더 이상 유익하지 않을 때까지, 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여된 2 내지 10mg/kg 펨브롤리주맵(또는 플랫 용량 당량) 및 1일 1회 100, 200 또는 300mg으로 경구 투여된 TGO2를 제공받는다. TGO2 투여는 펨브롤리주맵 요법 개시 3 내지 7일 전에 개시하고, 펨브롤리주맵 투여 일에 계속하고, 질환 진행 또는 TGO2 요법이 더 이상 유익하지 않을 때까지 계속한다. 대조군 환자는 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여된 2-10mg/kg 펨브롤리주맵(또는 플랫 용량 당량)을 제공받는다.

[0253] 제2 그룹의 환자는 2주마다 정맥내 주입에 의해 60분에 걸쳐 투여된 3mg/kg 니볼루맵 및 1일 1회 100, 200 및 300mg으로 경구 투여된 TGO2를 제공받는다. TGO2 투여는 니볼루맵 요법 개시 3 내지 7일 전에 개시하고, 니볼루맵 투여 일에 계속하고, 질환 진행 또는 TGO2 요법이 더 이상 유익하지 않을 때까지 계속한다. 대조군 환자는 2주마다 정맥내 주입에 의해 60분에 걸쳐 투여된 3mg/kg 니볼루맵을 제공받는다.

[0254] 결과:

[0255] 펨브롤리주맵 또는 니볼루맵과 조합된 TGO2는, 종양이 MYC 및/또는 MCL1을 과발현하는 환자에서 면역 관문 억제제 단독보다 우수한 항종양 임상 활성을 가져온다. 예기치 않은 객관적 반응은, (항체) 단독을 사용한 과거 대조군과 비교하여 종양 진행의 결여 및 장기간 생존의 연장과 연관하여 수득된다. 한 가지 실시형태에서, TGO2 및 면역 관문 억제제를 제공받은 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 진행(또는 무진행 생존) 시간의 연장을 달성한다. 또 다른 실시형태에서, TGO2 및 면역 관문 억제제를 제공받은 적어도 일부 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 반응 기간 연장을 달성한다.

[0256] **실시예 2**

[0257] 표준 항-PD-1 요법(p) 또는 (n)에 대해 재발 또는 난치성인 환자에서 관문 차단 면역요법 및 TGO2의 조합을 평가하는 개방 표지 상 2 연구

[0258] 일차 종점: ORR

[0259] 이차 종점: PFS, OS, 반응 기간, 안전성

[0260] 포함 기준

[0261] 국소 요법에 적응하지 않는 암의 조직학적으로 확인된 진단

[0262] 0 또는 1의 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 성능 상태

[0263] 적어도 하나의 측정가능한 병변

[0264] 적절한 기관 기능

[0265] 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체에 의한 선행 요법

[0266] 환자는 과발현된 MYC 및/또는 MCL1을 갖는 질환을 갖는다.

[0267] 제외 기준

[0268] 제1 용량의 실험 치료전 4주 이내에 화학요법, 표적화된 소분자 요법, 방사선요법 또는 생물학적 암 치료(모노클로날 항체 포함), 또는 이전 투여된 약제에 기인하여 유해 사상으로부터 회복되지 않음(←등급 1 또는 기준선).

[0269] 연구 동안 임의의 기타 형태의 전신 또는 국소 항종양 요법을 필요로 할 것으로 예상됨.

[0270] 공지된 활성 중추신경계(CNS) 전이 및/또는 암성 수막염.

[0271] 전신성 스테로이드 또는 면역억제제를 필요로 하는 임상적으로 중증의 자가면역 질환 또는 증후군의 문서화된 병력.

[0272] 제1 용량의 연구 치료전 1주 이내에 전신성 스테로이드 요법 또는 임의의 기타 형태의 면역억제 요법을 제공받음.

[0273] 제1 용량의 실험 치료전 4주 이내에 생백신을 제공받음.

[0274] 활성 폐렴의 병력 또는 증거.

[0275] 인간 면역결핍 바이러스(HIV)-양성.

[0276] 활성 B형 또는 C형 간염.

[0277] 임신중 또는 모유육아중, 또는 최종 용량의 연구 약물후 120일에 걸쳐 실험 치료의 예정된 기간 이내에 임신하거나 자녀 낳기를 기대함.

[0278] 투여 프로토콜:

[0279] [표 1]

[0280] TGO2 + 관문 억제제 조합 투여 및 스케쥴

	2 주마다	3 주마다	4 주마다
펨브롤리주맵 2mg/kg	X	X	
펨브롤리주맵 10mg/kg	X	X	
펨브롤리주맵 200mg	X	X	
펨브롤리주맵 300mg	X	X	
니볼루맵 3mg/kg	X	X	X
니볼루맵 1mg/kg	X	X	X
피딜리주맵 3mg/kg	X	X	X
피딜리주맵 1.5mg/kg	X	X	X
STI-110 2mg/kg	X	X	X
STI-110 2mg/kg	X	X	X
듀르발루맵 10mg/kg	X	X	
듀르발루맵 2mg/kg	X	X	
듀르발루맵 15,g/kg		X	X

[0281]

아벨루맵 1200mg	X	X	X
아벨루맵 10mg/kg	X	X	X
아벨루맵 5mg/kg	X	X	X
아테졸리주맵 1200mg		X	
STI-1014 10mg/kg	X	X	X
STI-1014 15mg/kg	X	X	X

[0282]

[0283] *TGO2는, 관문 억제제 요법의 개시전 적어도 5일에 개시하고 질환 진행 또는 조사자 결정 때까지 지속하여 매주 (50-400mg) 투여한다.

[0284] 결과

[0285] 과발현 MYC 및/또는 MCL1 종양을 갖는 환자에서 TGO2와 적어도 하나의 관문 억제제를 조합하는 것은 면역 회피를 역전시키고, 이전에 비반응성 또는 관문 억제제 요법에 실패한 환자 또는 새로운 암 환자에서 임상적으로 관련하는 반응을 유도한다. 예기치 않은 객관적 반응은, (항체) 단독을 사용한 과거 대조군과 비교하여 종양 진행의 결여 및 장기간 생존의 연장과 연관하여 수득된다. 한 가지 실시형태에서, TGO2 및 적어도 하나의 면역 관문 억제제를 제공받은 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 진행(또는 무진행 생존) 시간의 연장을 달성한다. 또 다른 실시형태에서, TGO2 및 면역 관문 억제제를 제공받은 적어도 일부 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 반응 기간 연장을 달성한다.

[0286] **실시예 3**

[0287] 과발현된 MYC 및/또는 MCL1 상태를 나타내는 이전 국소 치료된 진행성의 절제불가능한 또는 전이성 대장암을 갖는 환자에서 펨브롤리주맵 + TGO2 대 펨브롤리주맵 + 위약 조절된 상 2 연구

[0288] 일차 종점: PFS

[0289] 이차 종점: ORR, 반응 기간

[0290] 포함 기준:

[0291] 조직학적으로 입증된 국소 진행성의 절제불가능한 또는 전이성 고도 대장암

[0292] 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 베바시주맵 및 세툭시맵 또는 파니투맵을 포함해야 하는, 승인된 표준 요법의 적어도 2개 라인에 의해 선행 치료됨

[0293] 0 또는 1의 동부 협력 종양학 그룹 성능 상태

[0294] 환자는 과발현된 MYC 및/또는 MCL1을 갖는 질환을 갖는다.

[0295] 3개월 이상의 수명 기대

[0296] 적어도 하나의 측정가능한 병변

[0297] 임신 가능성이 있는 여성 참가자는, 2개의 피임 방법을 기꺼이 사용해야 하거나, 외과적으로 멸균되거나, 최종 용량의 연구 약물후 120일에 걸쳐 연구 과정 동안 이성 활동을 금지해야 한다.

[0298] 남성 참가자는 최종 용량의 연구 약물후 120일에 걸쳐 제1 용량의 연구 요법으로 개시하는 적절한 피임 방법을 사용하는데 동의해야 한다.

[0299] 적절한 기관 기능

[0300] 제외 기준:

[0301] 또 다른 연구에 현재 참여하거나 실험 치료를 제공받고, 임상시험 약제의 연구에 참가하고 본 연구에서 의약의 제1 용량의 4주 이내에 실험 치료를 제공받거나, 본 연구에서 약물의 제1 용량의 4주 이내에 임상시험 장치를 사용함.

[0302] 과거 2년 이내에 전신성 치료를 필요로 하는 활성 자가면역 반응

[0303] 면역결핍증의 진단 또는 연구 의약의 제1 용량전 7일 이내에 전신성 스테로이드 요법 또는 임의의 기타 형태의 면역억제 요법을 제공받음

[0304] 공지된 활성 중추신경계(CNS) 전이 및/또는 암성 수막염

[0305] 연구 1일전 2주 이내에 선행 모노클로날 항체(mAb), 화학요법, 표적화된 소세포 요법 또는 방사선 요법, 또는 이전 투여된 약제에 기인하여 유해 사상으로부터 회복되지 않음(즉, ≤ 등급 1 또는 기준선에서)

[0306] 항-프로그램된 세포사(PD)-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 약제에 의한 선행 치료, 또는 환자는 머크 펨브롤리주맵(MS-3475) 임상 시험에 이전에 참가했다.

[0307] 피부의 기저 세포 암종 또는 잠재적으로 치유적 치료를 받은 피부의 편평 세포암, 또는 원위치 암을 제외한, 진행중이거나 활성 치료를 필요로 하는 공지된 추가의 악성종양

[0308] 연구 의약의 계획된 개시의 30일 이내에 생 백신을 제공받음

[0309] 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 공지된 병력

[0310] 공지된 활성 B형 또는 C형 간염

[0311] 간질성 폐 질환 또는 활성 비-감염성 폐렴의 공지된 병력 또는 임의의 증거

[0312] 전신성 요법을 필요로 하는 활성 감염

[0313] 임상 요건과의 협력을 방해하는 공지된 정신의학적 또는 물질 남용 장해

[0314] 임신 또는 모유육아중, 또는 실험 의약의 최종 용량후 120일에 걸쳐 스크리닝 내원으로 개시하여, 예정된 연구 기간 이내에 임신하거나 자녀 낳기를 기대함.

[0315] 투여 프로토콜:

[0316] 환자는 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여된 2-10mg/kg 펨브롤리주맵 및 펨브롤리주맵 투여전 3 내지 7일, 펨브롤리주맵 투여일, 및 질환 진행 또는 더 이상 유익하지 않을 때까지 이후 연속적으로 1, 2 또는 3mg/kg으로 경구 투여된 TGO2를 제공받는다. 대조군 환자는 3주마다 정맥내 주입에 의해 투여된 2mg/kg 펨브롤리주맵을 제공

받는다.

[0317] 결과:

[0318] MYC 및/또는 MLC1을 과발현하는 종양을 갖는 환자에서 사용하는 경우, 펨브롤리주맵과 조합된 TG02는 동일한 환자에서 펨브롤리주맵 단독보다 우수한 임상적 활성을 제공한다. 예기치 않은 객관적 반응은, (항체) 단독을 사용하는 과거 대조군과 비교하여 종양 진행의 결여 및 장기간 생존의 연장과 관련된 환자에서 수득된다. 한 가지 실시형태에서, TG02 및 펨브롤리주맵을 제공받은 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 진행(또는 무진행 생존) 시간의 연장을 달성한다. 또 다른 실시형태에서, TG02 및 펨브롤리주맵을 제공받은 적어도 일부 환자는 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월의 반응 기간 연장을 달성한다.

[0319] **실시예 4**

[0320] 카르필조밉(CFZ) 난치성 다발성 골수종(MM) 환자에서 카르필조밉과 조합된 TG02

[0321] 방법

[0322] 개방-라벨 상 1b 연구는 ≥2 라인의 요법을 이전에 제공받은 MM 환자를 등록시켰다. 제1 목적은 카르필조밉과 조합된 TG02(TG02/CFZ)의 최대 내성 용량(MTD)을 결정하는 것이었다. 제2 목적은 항-종양 활성 및 안전성을 포함했다. TG02는 28일 스케쥴(BIW)의 1, 4, 8, 11, 15, 18일에 1일 1회 투여했다. TG02 개시 용량은 150mg이었다. TG02 투여는 최대 300mg까지 50mg 증분으로 상승시켰다. CFZ는 처방 정보에 따라 투여했다. 반응은 표준적 기준을 사용하여 평가했다.

[0323] 결과

[0324] 14명 환자는 용량 점증을 위해 등록하고, 10명 환자는 MTD 코호트 확장을 위해 등록했다. 환자는 심하게 전처리했다: 중앙 6 사전 처리[최소 3; 최대 15] 및 92% 환자는 선행 섭생에서 CFZ를 제공받았다. 이전 요법에 대한 최상의 반응은 46% 환자에서 진행성 질환이었다. MTD는 CFZ과 조합된 250mg TG02이었다. 2개 용량-제한 독성은 300mg 코호트 상에서 둘 다 관찰되었다(등급(Gr) 4 패혈증 및 Gr 4 호중구감소증). 가장 일반적 약물 관련 유해 사상(AE)은 설사(Gr 1-2; 71% Gr 3: 17%), 오심(Gr 1-2: 79%), 구토(Gr 1-2: 50%), 피로(Gr 1-2: 38%, Gr 3: 4%), 식욕부진(Gr 1: 21%), 빈혈(Gr 1-2: 4%, Gr 3: 17%) 및 혈소판감소증(Gr 3: 8%, Gr 4: 13%)이었다. 6명 환자(25%)는 AE에 기인하여 치료를 중단했다. 심각한 AE는 50% 환자에서 발생했고; 급성 신부전 및 발열성 호중구감소증은 >1 pt(각각 8%)에서 발생했다. AE의 중증도는 단일 약제 TG02와 유사했다. 설사의 빈도는 TG02/CFZ 투여(88% 대 67%)에서 증가했지만, 다른 AE의 빈도는 단일 약제 TG02와 유사했다. MTD에서 TG02를 투여한 14명 환자는 반응에 대해 평가 가능했다. 전체 반응 속도(≥PR)는 27%였고; 임상 유익율(≥MR)은 45%(1 매우 양호한 부분 반응, 2 부분 반응 및 2 최소 반응)였다. 모든 반응자(MR 이상)는 이전 치료 섭생에서 CFZ-난치성이였다. 내구성 안정성 질환은 27% 환자에서 관찰되었다.

[0325] 결론

[0326] TG02/CFZ의 안전성 프로파일은 TG02 단독의 것과 유사했다. 가장 일반적 약물-관련 AE는 설사, 오심 및 구토였고, 등급 4 AE는 드물었다. 객관적 반응은 CFZ-난치성 환자에서 관찰되었다.

[0327] **실시예 5**

[0328] 신경교종 세포 및 동종이식 모델에서 TG02 활성

[0329] O^6-메틸구아닌 DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT)를 발현하는 몇몇 표준 교모세포종 다형성(GBM) 세포주 및 하나의 줄기 세포주를 72시간 세포 증식 검정에서 TG02, 테모졸로미오드(TMZ) 또는 TG02와 TMZ의 조합으로 처리했다(도 1-3 참조). TG02, TMZ, 및 TG02 + TMZ 조합은 또한 mgMT 발현 부재하에 세포주에서 시험했다(도 4-7 참조). 세포를 12-웰 플레이트에 파종하고, 50nM의 TG02, 100 μM의 TMZ 또는 TG02 + TMZ으로 72시간 동안 처리했다. 세포 생존률은 세포 계수에 의해 결정했다.

[0330] 세포독성 효과 TG02, TMZ, 및 TG02와 TMZ의 조합은 GSC923 및 U251 세포에서 콜로니 형성 검정에 의해 조사했다(도 8 및 9 참조).

[0331] 폐동맥 내피 세포 및 인간 성상세포를 72시간 동안 50nM의 TG02, 100 μM의 TMZ 또는 TG02 + TMZ로 시험했다. 이어서, 세포를 정상 배지로 교환하고, 추가로 7일 동안 배양했다. 세포 생존률은 세포 계수에 의해 결정했다

(도 10 및 11 참조).

[0332] GSC923(도 12 및 13) 및 U251(도 14 및 15) 세포를 72시간 동안 다양한 농도의 TG02, TMZ, 및 TG02 + TMZ에 노출시키고, 세포 생존률을 세포 계수에 의해 조사했다. TG02 + TMZ의 상승작용 효과는 조합 지수(CI)에 의해 결정했다. CI 값은 COMPUSYN 소프트웨어에 의해 계산하고, GSC923 세포에 대해서는 표 2에 나타내고, U251 세포에 대해서는 표 3에 나타냈다. CI < 1은 상승작용적이고, CI = 1은 부가적이고, CI > 1은 조합된 2개 화합물의 길항적 효과이다.

표 2

[0333]

영향을 받은 부분 (Fa)	CI 값
0.25	0.077
0.5	0.136
0.75	0.242
0.90	0.430

표 3

[0334]

영향을 받은 부분 (Fa)	CI 값
0.25	0.029
0.5	0.104
0.75	0.376
0.90	1.333

[0335] 도 16은 마우스 신경교종 GL261 세포 이종이식 모델에서 약물 투여의 개략도를 나타낸다. 마우스 신경교종 GL261 세포를 암컷 C57BL/6 알비노 마우스(코호트당 n=5-7)의 선조체에 정위적으로 주사한 다음, 비히클, TG02, TMZ, 및 TG02 + TMZ 조합 처리를 수행했다. 각각 24, 24.5, 27.5 및 32일의 중앙 전체 생존이 관찰되었다(도 17 참조). 결과는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어(Chi 제곱=9.063, df =1, P 값=0.0026 **)에서 경향에 대한 로그랭크(Logrank) 시험을 사용하여 분석했다. 종양 부하는 PerkinElmer IVIS® Spectrum를 사용하여 수득한 생물발광 이미징(BLI)에 의해 결정했다. BLI의 강도를 계산하고, 5일에서 초기 강도에 대해 규정화했다(도 18 참조).

[0336] **실시예 6**

[0337] 간세포 암종(HCC) 및 이종이식 모델에서 TG02 활성

[0338] HCC 세포주에서 MYC 발현에 대한 TG02의 효과를 조사했다. 상이한 수준의 MYC 발현을 갖는 5개 HCC 세포주를 24시간 동안 0.5μM TG02로 처리하고, MYC 발현을 웨스턴 블롯으로 평가했다(도 19 참조). MYC 발현 수준은 HepG2, SNU398 및 HUH-1 세포주에서 TG02 처리에 의해 감소했지만, JHH-5 세포주에서는 감소하지 않았다. Hep3B 세포는 MYC를 발현하지 않았다.

[0339] 이어서, 높거나 낮은 MYC 발현을 갖는 8개 HCC 세포주를 시험관내에서 TG02로 처리했다. TG02 처리는 시험된 모든 HCC 세포주에서 세포 증식의 억제를 가져왔다. TG02는, 낮은 수준의 MYC 발현을 갖는 세포와 비교하여, 높은 수준의 MYC 발현을 갖는 세포주에서 선택적으로 보다 강력하고, 평균 IC_{50} 값은 각각 84nM 및 524nM이다(도 20 참조).

[0340] MYC 발현의 억제는 또한 생체내에서 측정했다. HepG2 간세포 암종 이종이식편을 Balb/c 누드 마우스에서 동소적으로 성장시켰다. TG02 또는 비히클을 5마리 마우스 각각에게 50mg/kg으로 경구 제공하고; 종양을 처리 8시간 후에 수집하고, MYC 단백질 발현 수준을 웨스턴 블롯에 의해 측정했다. MYC 발현은 각각의 대조군 종양에서 관찰되었다. TG02 처리 그룹에서, MYC 발현 수준은, 2마리 동물에서 실질적으로 MYC 고갈 및 2마리 다른 동물에서 부분 감소와 함께, 5마리 동물 중의 4마리에서 감소했다(도 21 참조).

[0341] 동소 HepG2 인간 간암 이종이식 모델의 치료에서 단일 약제로서 또는 소라페닙과 조합하여 TG02의 치료 효과를 BALB/c 누드 마우스에서 평가했다. 접종후 19일에서, 마우스는, 간에서 종양 용적을 추적하는 기준선 혈청 AFP 수준에 기초하여 처리 그룹으로 랜덤화했다. TG02는 1주 2회 50mg/kg으로 경구 제공하고, 40mg/kg까지 감소시켰다. 소라페닙은 매일 15mg/kg으로 경구 제공했다. 단일 약제로서의 TG02는 종양 용적에 대해 온화한 효과를 갖는다. 소라페닙과 조합된 TG02는 현저한 항-종양 활성을 유도했다(도 22 참조).

[0342] **실시예 7**

[0343] TG02-매개된 CDK9 억제

[0344] MYC를 과발현하고 MYC에 의존적인 MYC-유도된 T 세포 급성 림프구성 백혈병(MYC T-ALL)의 테트-오프(Tet-off) 트랜스제닉 마우스 모델을 TG02로 100 또는 500mM에서 처리했다.

[0345] MYC는 세포 증식, 성장, 분화 및 아폽토시스에 관여하는 다수의 유전자 생성물의 발현을 조절하는 전사 인자이다. MYC 유전자는 다수의 인간 암에서 유전적으로 활성화되고 과발현되며, 이러한 과발현은 악성종양 성장 및 면역 회피를 유도하는 종양원성과 원인적으로 관련된다[참조: Alvarez-Fernandez *et al.*, Clin. Cancer Res. *Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 19*:2677-2687 (2013); Carter *et al., Blood 105*:4043-4050 (2005); Casey *et al., Science 352*:227-231 (2016); Hannah, A.L., *Curr. Mol. Med. 5*:625-642 (2005); and Parcells *et al., Stem Cells Dayt. Ohio 24*:1174-1184 (2006)].

[0346] 도 23 내지 26에 제시된 바와 같이, MYC가 "on"으로 되는 경우, PD-L1은 RT-PCR(t=0hr)에 의해 검출된 바와 같이 발현되었다. 그러나, MYC가 "off"로 되는 경우, CD47 및 PD-L1 발현 둘 다는 시간 의존적 방식으로 현저히 감소되었다. TG02는 MYC T-ALL 세포에서 PD-L1 및 CD47 mRNA 발현 둘 다의 시간- 및 용량-의존적 하향-조절을 유도했고(각각 도 23 및 24), BCL-xL 및 MYC 발현 둘 다는 하향-조절되었다(각각 도 25 및 26). 종양 세포 상에서 CD47 및 PD-L1 둘 다의 감소된 발현은 감소된 면역 회피 및 증가된 종양 세포 사멸을 가져올 수 있다.

[0347] **실시예 8**

[0348] 항-PD-1과 조합된 TG02

[0349] TG02와 PD-1 mAb(항-PD-1)의 조합을 동소성 GL261 신경교종 모델에서 시험했다. GL261 이종이식편을 3일 동안 확립하고, 이어서 마우스를 생물발광 종양 용적에 기초하여 6개 처리 코호트(n=8)로 랜덤화했다.

[0350] 마우스를 비히클, TG02 단독(20 또는 40mg/kg), PD-1 mAb 단독(500μg), 및 TG02와 항-PD-1의 조합으로 처리했다. 마우스의 중앙 생존 시간은 각각 27.5, 26.5, 33, 32, 78 및 >95일이었다(도 27).

[0351] 40mg/kg(0.009)의 TG02 단독, PD-1 mAb 단독(0.003), TG02 20mg/kg + PD-1 mAb(0.0001), 및 TG02 40mg/kg + PD-1 mAb(0.0001) 처리된-마우스에서는, 비히클 그룹과 비교하여, 현저한 생존 이익이 있었다.

[0352] **실시예 9**

[0353] TG02는 MYC-유래된 교모세포종에서 세포 사멸을 유도하고 방사선과 상승작용한다.

[0354] TG02 항종양 활성과 MYC 발현 사이의 관계를 환자-유래된 GBM 세포주(PDCL)의 패널에서 시험했다. TG02는 0.2 μM 미만의 IC_{50}에서 12개 PDCL 중의 6개를 억제시켰다(표 4 참조).

표 4

[0355]

환자-유래의 GBM 계통	TG02 IC_{50} (μM)
BT245	0.066
BT360	0.073
BT145	0.052
BT224	0.109
BT187	0.176
BT164	0.178
BT228	0.267
BT286	0.371
BT182	0.416
BT359	0.624
BT139	57.88
BT181	~4828

[0356] MYC 및 Mcl-1의 하향조절은 6시간과 같이 조기에 MYC-증폭된 BT245 세포주에서 관찰된 반면, 완전한 하향조절은 24시간에서 관찰되었고, 이는 아폽토시스의 현저한 증가와 일치했다(도 24). 세포 생존능의 TG02 유도된 억제의 AUC를 이러한 세포주 패널에서 계산하여 MYC 발현 수준과 상관시켰다(도 29). TG02는 높은 MYC 발현을 나타내는 PDCL의 보다 강력한 억제제였다(도 30). 시험관내 감수성(AUC)은 GBM 세포에서 MYC 발현과 음으로 상관했다(P 값 = 0.02).

[0357] **실시예 10**

[0358] 방사선은 교모세포종에 대한 효과적인 치료법이다. 그러나, 종양 내성 및 재발이 모든 환자에서 발증한다.

[0359] GBM PDCL의 패널(실시예 9 참조)은 교모세포종의 치료를 위한 TG02와 방사선 요법의 조합의 평가를 위해 선택했다(도 31). 세포를 먼저 증가 농도로 TG02로 처리했다. 30분 이내에, 세포를 점증 용량의 방사선으로 처리하고, 세포 증식을 처리후 72시간에서 측정하고, TG02 단독은 이들 세포주에서 항-증식 활성을 가졌다. TG02의 첨가는 상승작용적 방식으로 유효 방사선을 증대시켰다. TG02와 방사선의 조합은 블리스(Blisss) 예측 모델(블리스 예측 모델로부터 10% 이상의 변화)을 초과하고, 이는 다수의 PDCL에서 TG02와 방사선 사이의 상승작용을 입증한다.

[0360] **실시예 11**

[0361] TG02 활성은 교모세포종 세포주에서 MYC 발현과 상관한다.

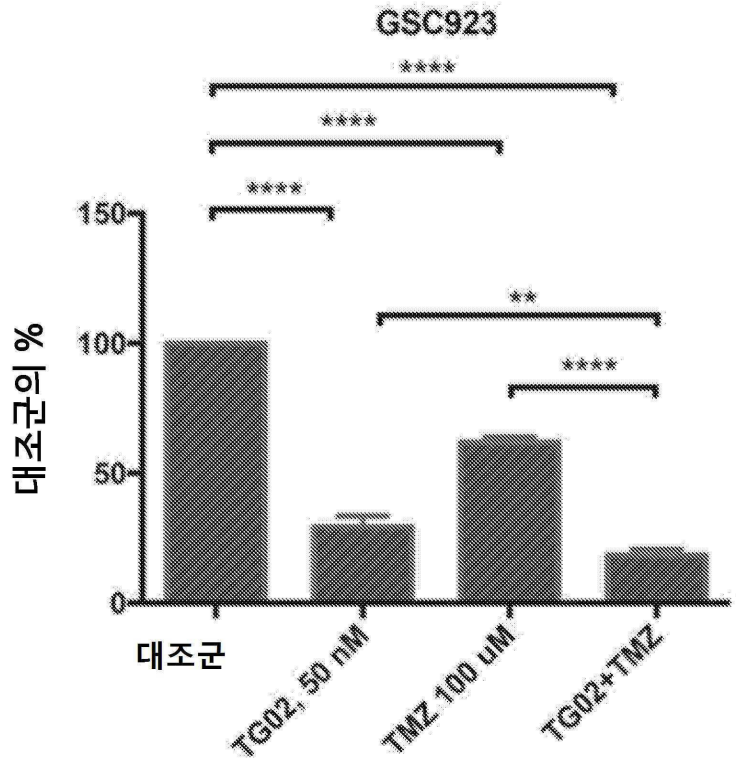
[0362] 26명 혈소판-유래된 GBM 줄기 세포주의 패널에서, GBM 줄기 세포 증식에 대한 TG02의 활성을 평가했다(도 32). TG02는 이 패널에서 강력하고, 16개 세포주는 250nM 미만의 IC_{50}을 달성한다.

[0363] MYC 및 MCl-1을 포함하여 CDK9 및 하류 마커의 발현 수준을 측정하여, 이러한 GBM 패널에서 단백질 발현과 IC_{50} 값 사이에 상관이 존재하는지를 탐색한다. 높은 MYC 발현은 TG02 처리에 대한 보다 큰 감수성과 상관하는 것으로 밝혀졌다(도 33).

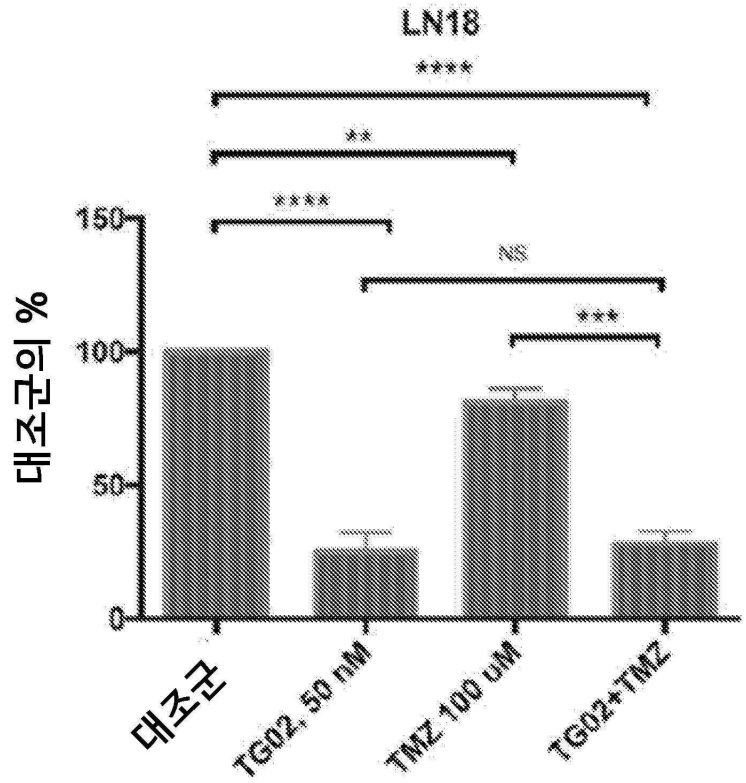
[0364] 이제 본원의 방법, 화합물 및 조성물을 완전히 기재하였지만, 이들은 본원에 제공된 방법, 화합물 및 조성물 또는 이의 임의의 실시형태의 범위에 영향을 미치지 않으면서 광범위한 및 등가 범위의 조건, 제형 및 기타 파라미터 내에서 수행될 수 있음이 당해 기술분야의 숙련가에게 이해된다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 이의 전체가 본원에서 참조로서 완전하게 도입된다.

도면

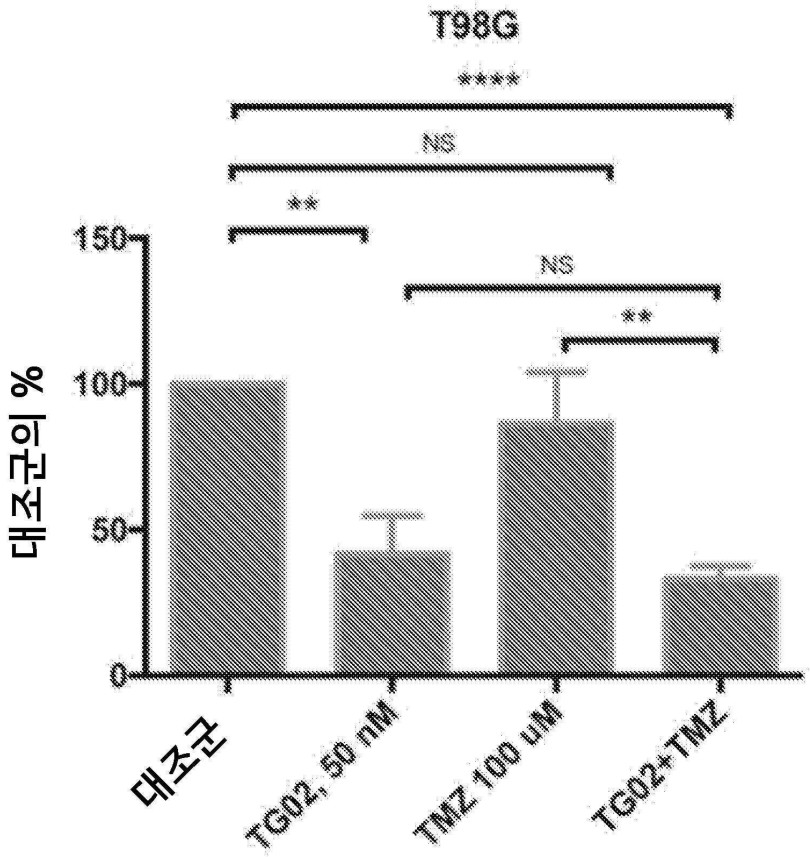
도면1


GSC923
****
****
****
**
****
150
100
50
0
대조군의 %
대조군
TG02, 50 nM
TMZ 100 uM
TG02+TMZ

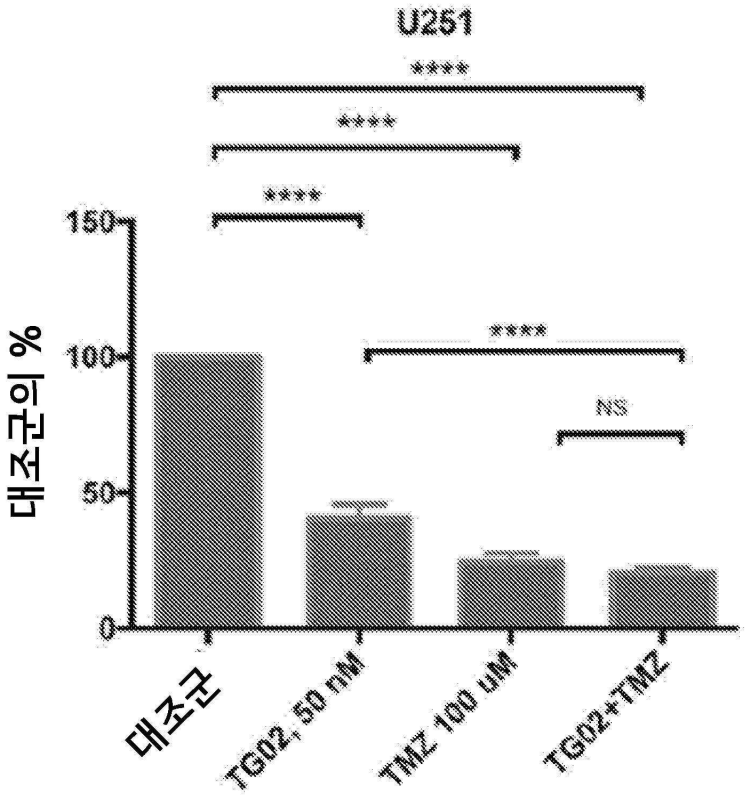
도면2


LN18
****
**
****
NS
***
150
100
50
0
대조군의 %
대조군
TG02, 50 nM
TMZ 100 uM
TG02+TMZ

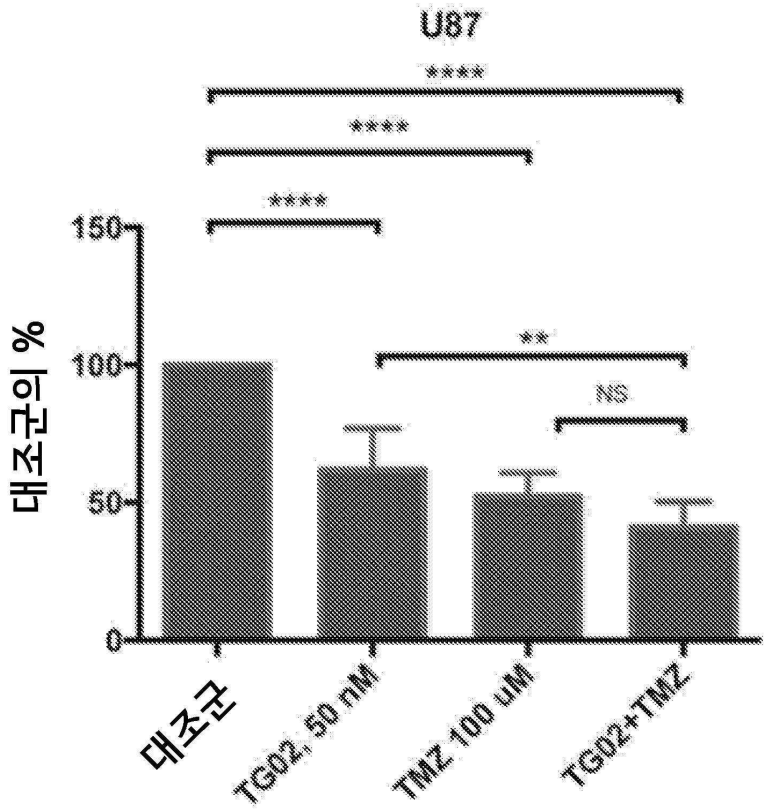
도면3


T98G
****
NS
**
NS
**
150
100
50
0
대조군의 %
대조군
TG02, 50 nM
TMZ 100 uM
TG02+TMZ

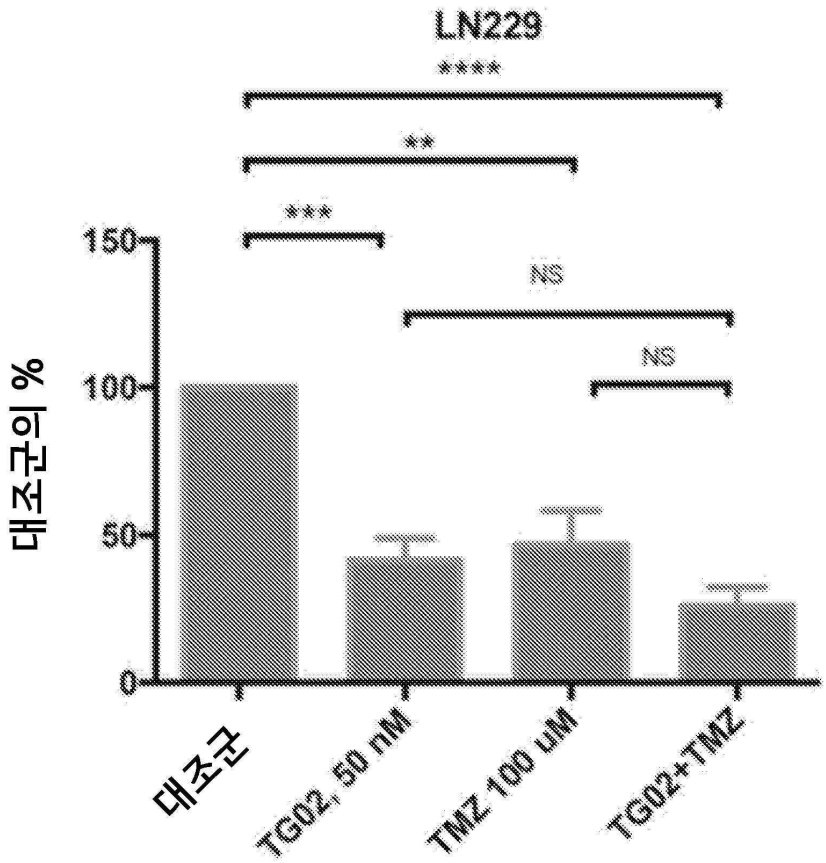
도면4


U251
****
****
****
****
NS
150
100
50
0
대조군의 %
대조군
TG02, 50 nM
TMZ 100 uM
TG02+TMZ

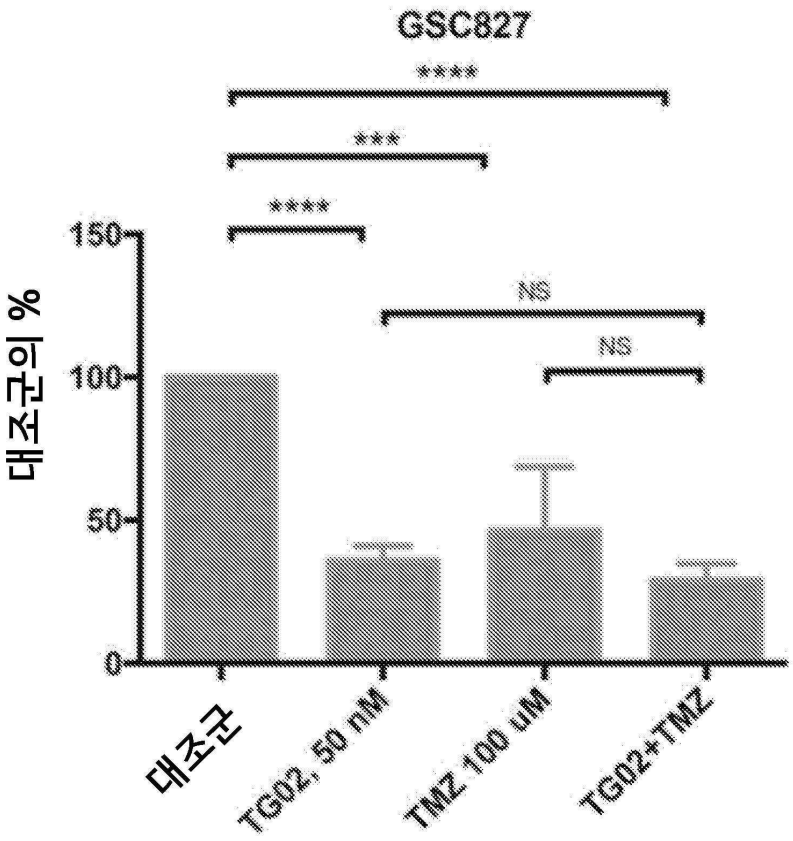
도면5



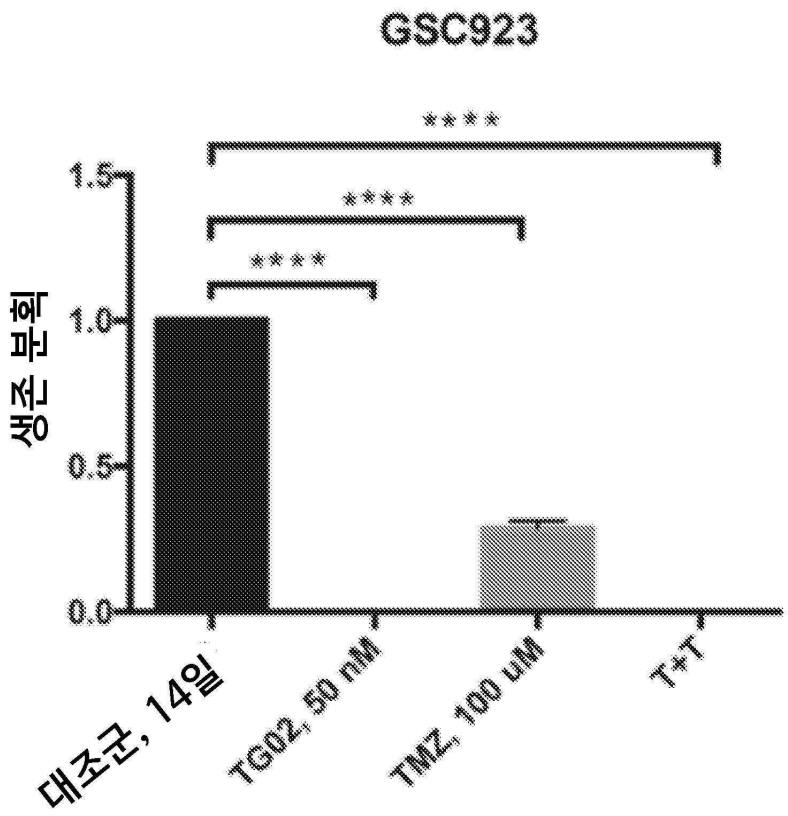
도면6



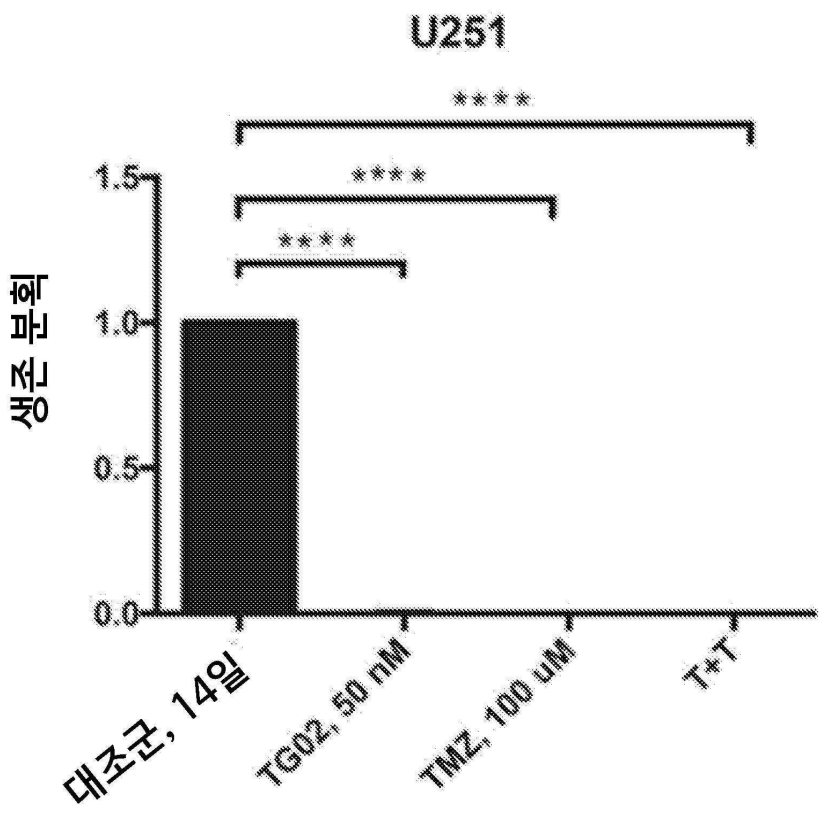
도면7



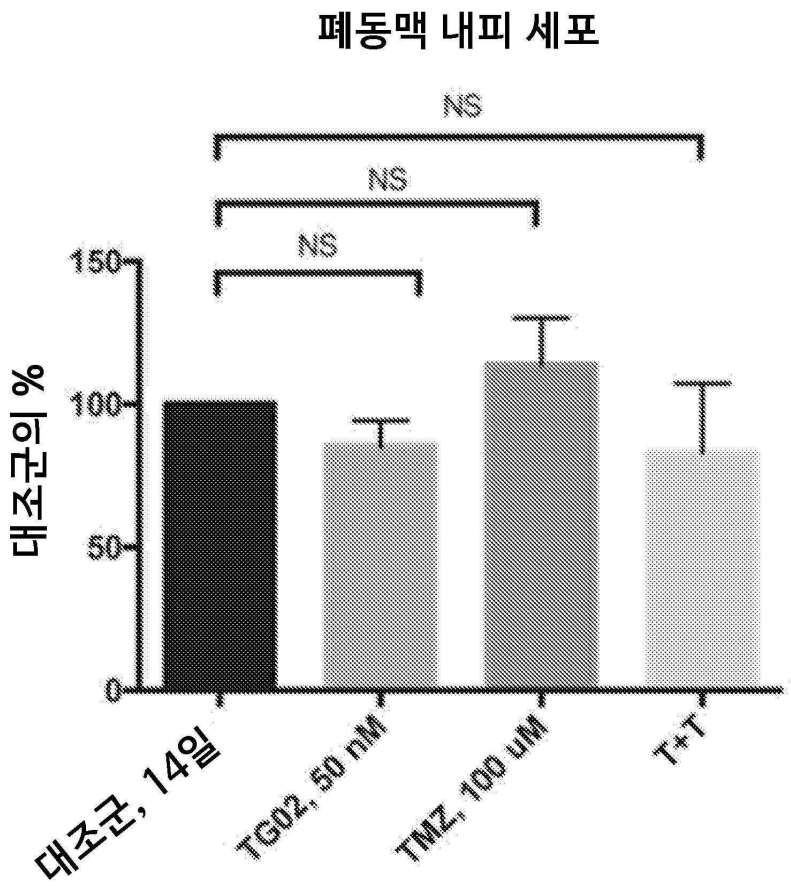
도면8



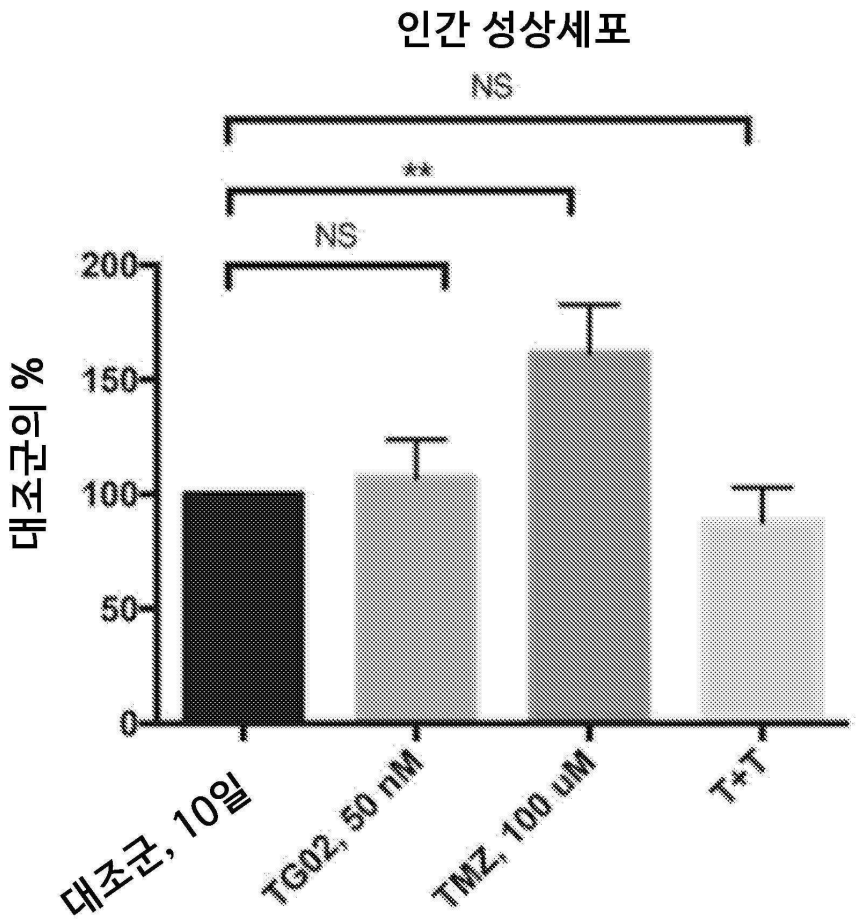
도면9



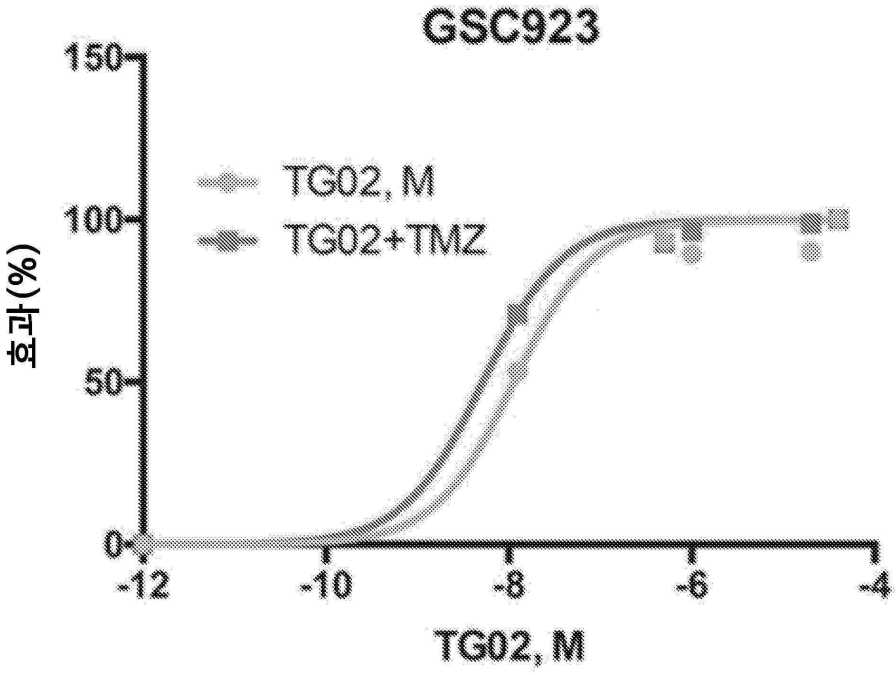
도면10


폐동맥 내피 세포
NS
NS
NS
150
100
50
0
대조군의 %
대조군, 14일
TG02, 50 nM
TMZ, 100 uM
T+T

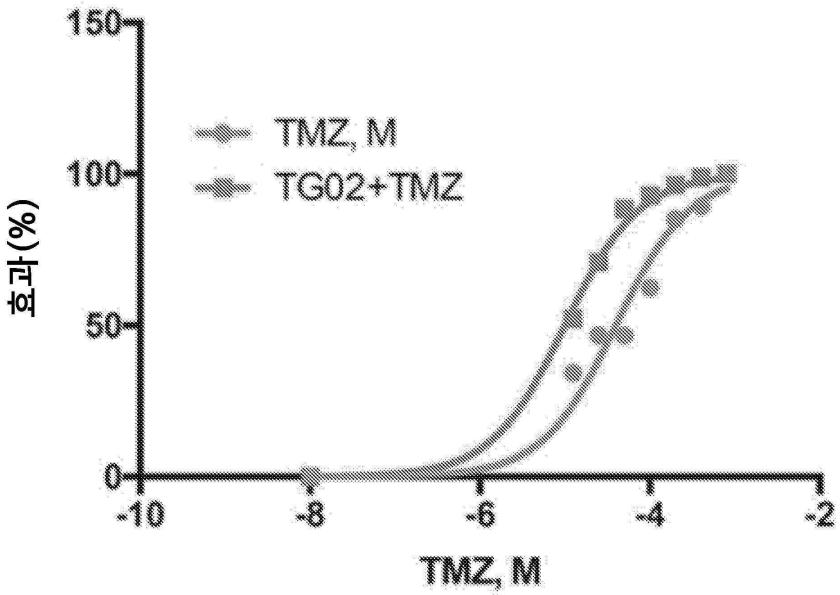
도면11


인간 성상세포
NS
**
NS
200
150
100
50
0
대조군의 %
대조군, 10일
TG02, 50 nM
TMZ, 100 uM
T+T

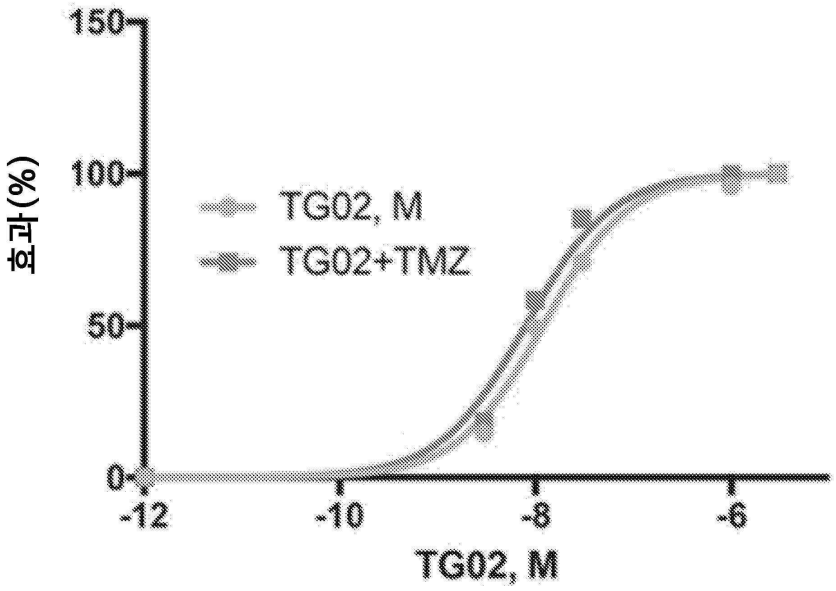
도면12


GSC923
150
100
50
0
효과(%)
TG02, M
TG02+TMZ
-12
-10
-8
-6
-4
TG02, M

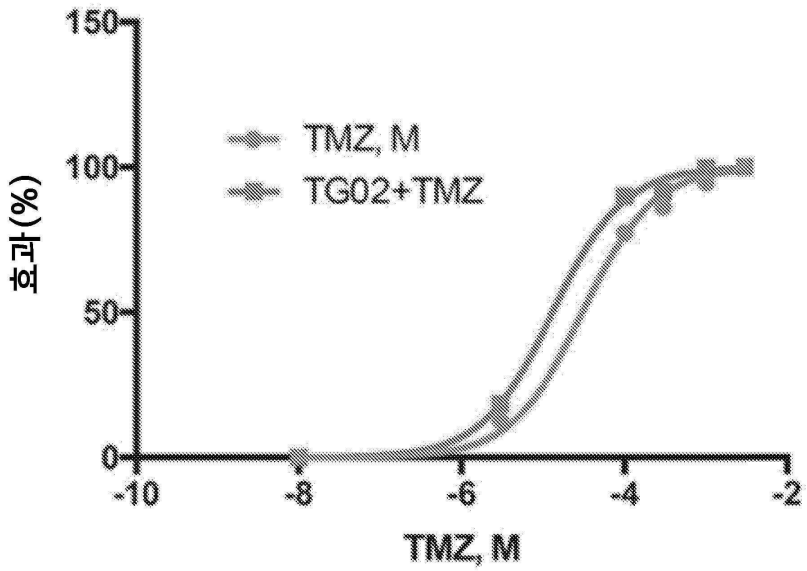
도면13


150
100
50
0
효과(%)
TMZ, M
TG02+TMZ
-10
-8
-6
-4
-2
TMZ, M

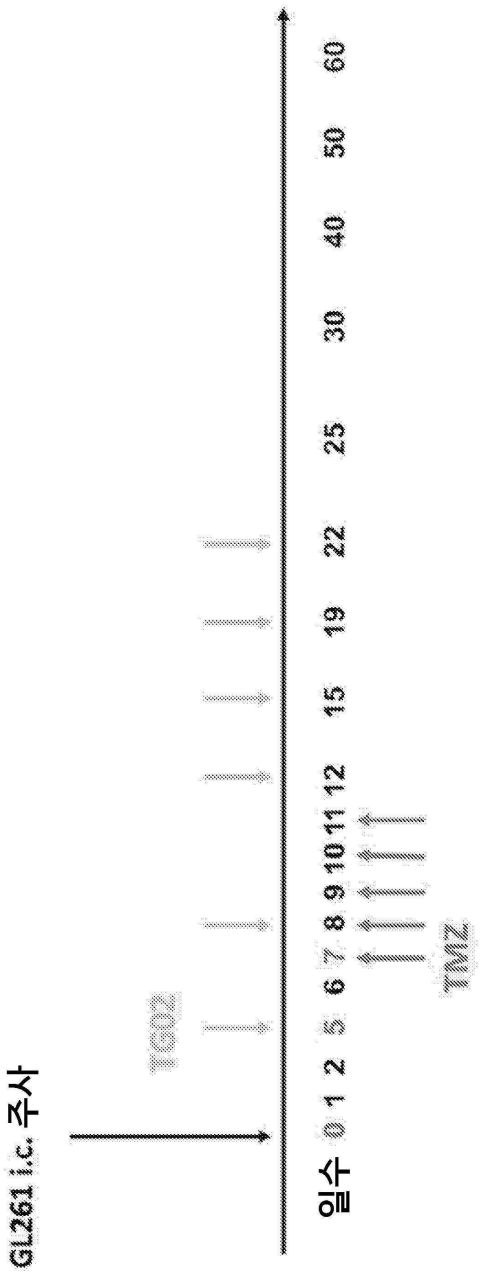
도면14


150
100
50
0
효과(%)
TG02, M
TG02+TMZ
-12
-10
-8
-6
TG02, M

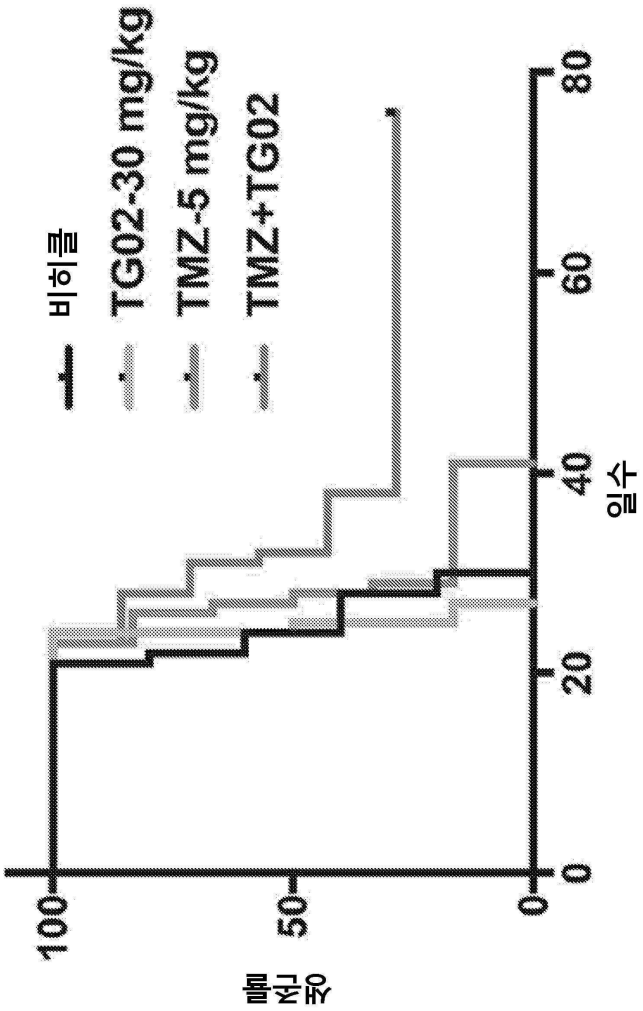
도면15


150
100
50
0
효과(%)
TMZ, M
TG02+TMZ
-10
-8
-6
-4
-2
TMZ, M

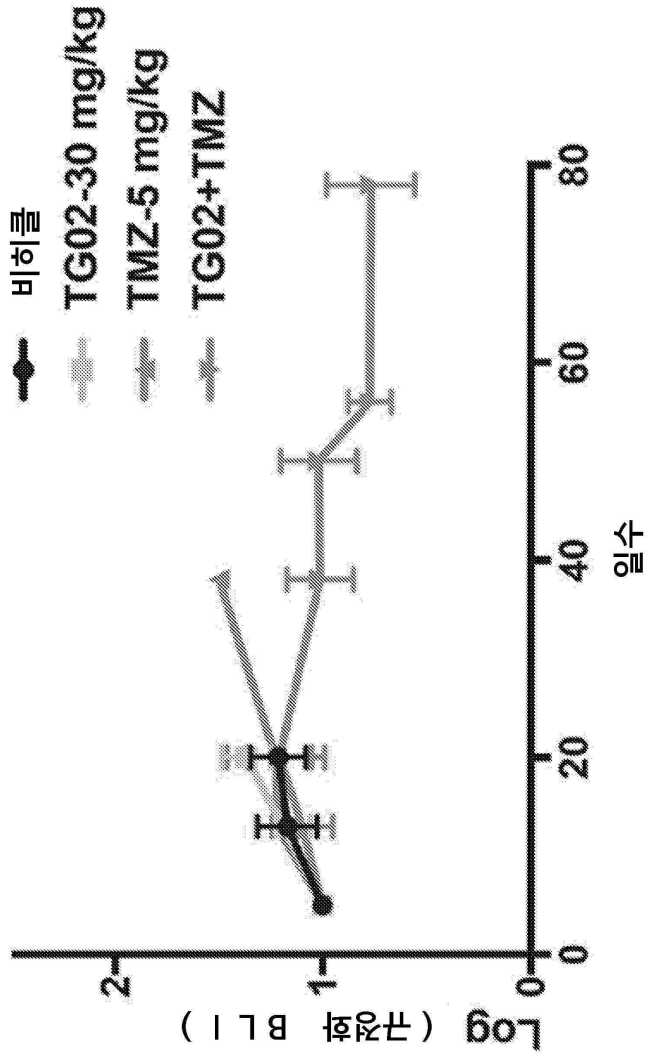
도면16



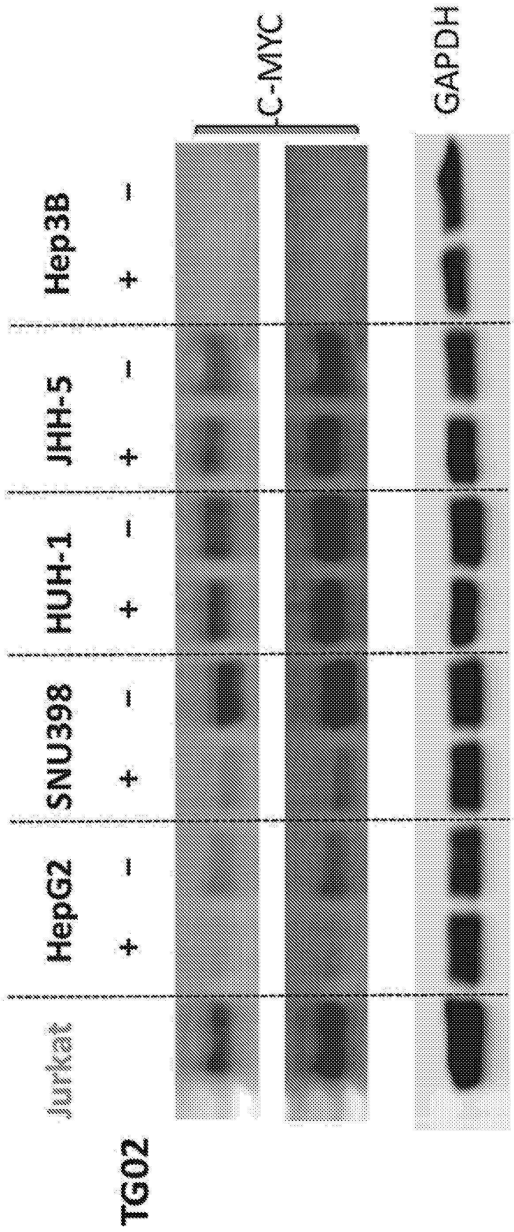
도면17



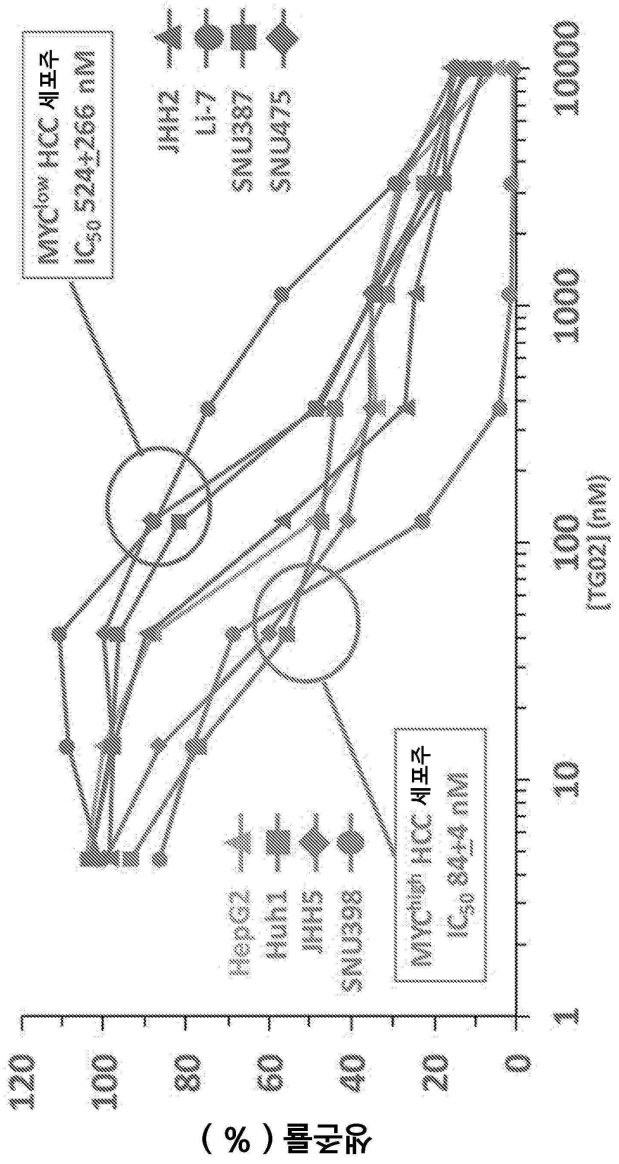
도면18


비히클
TG02-30 mg/kg
TMZ-5 mg/kg
TG02+TMZ
Log (규정화 BLI)
2
1
0
0
20
40
60
80
일수

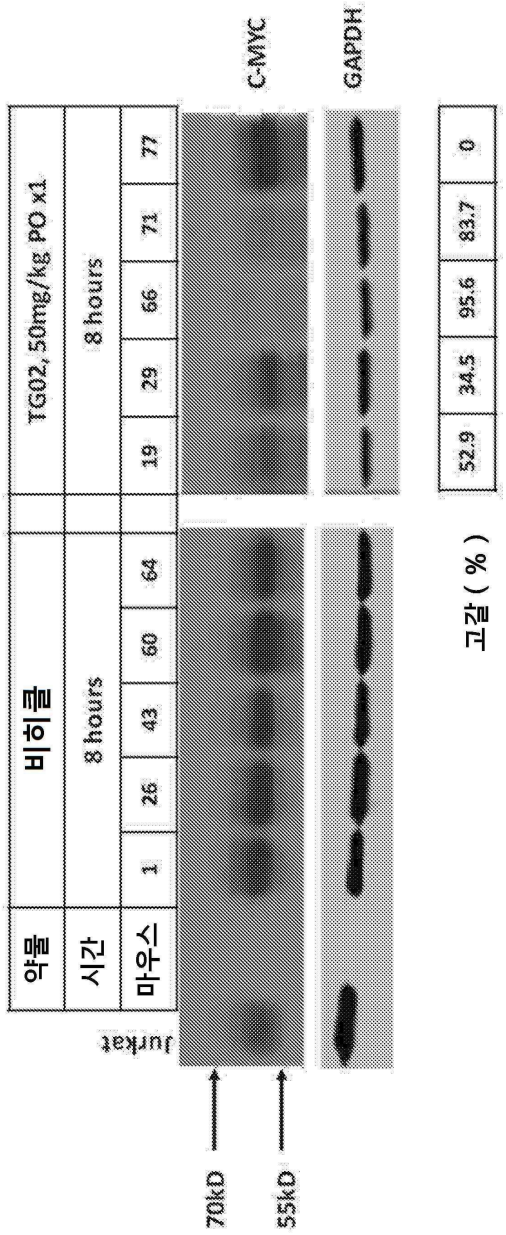
도면19



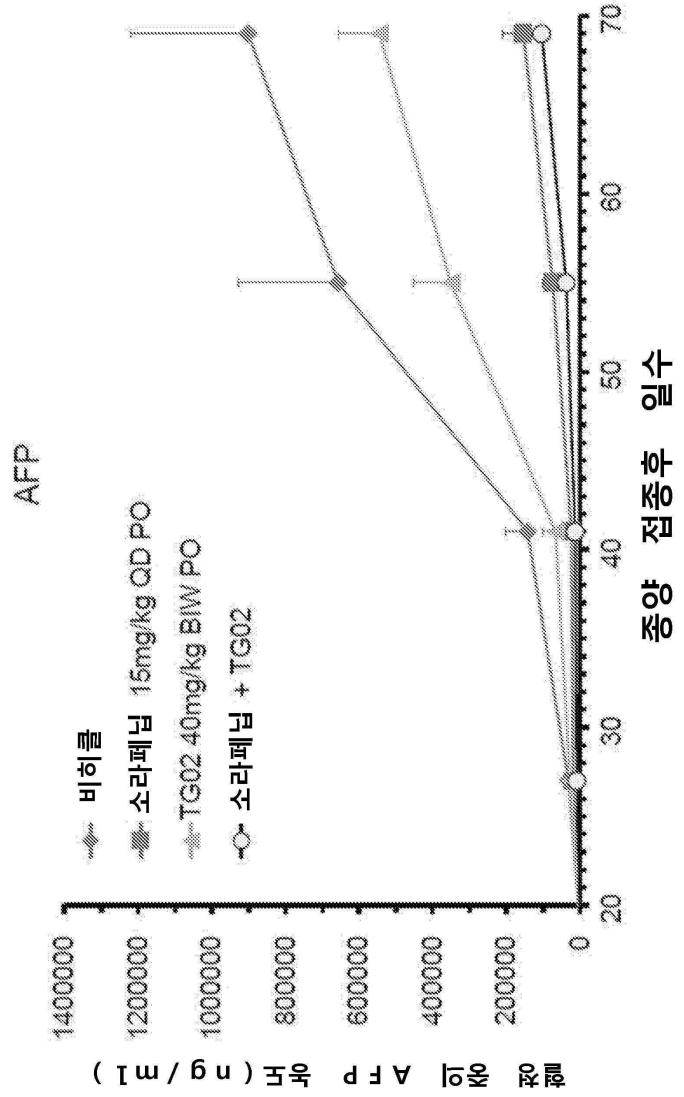
도면20


MYC^low HCC 세포주
IC50 524±266 nM
JHH2
Li-7
SNU387
SNU475
HepG2
Huh1
JHH5
SNU398
MYC^high HCC 세포주
IC50 84±4 nM
120
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
[TG02](nM)
생존률 (%)

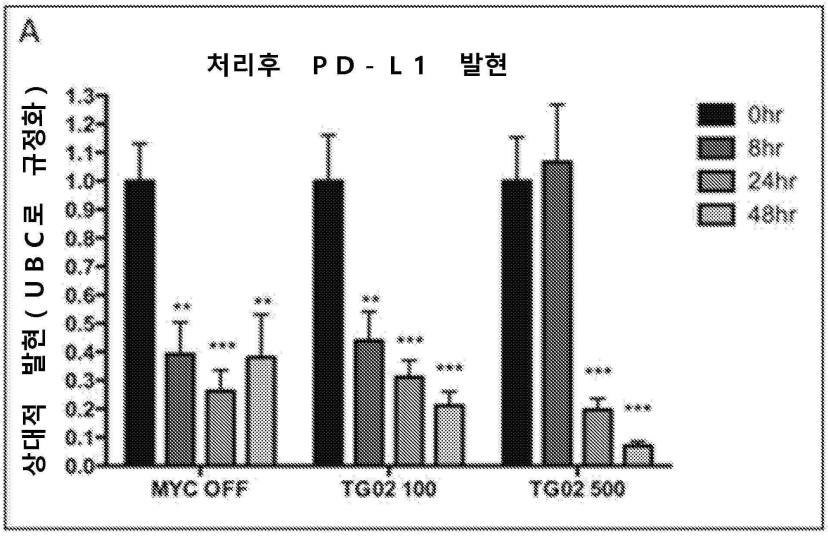
도면21


약물
시간
마우스
비히클
8 hours
1
26
43
60
64
TG02, 50mg/kg PO x1
8 hours
19
29
66
71
77
Jurkat
C-MYC
GAPDH
70kD
55kD
고갈 (%)
52.9
34.5
95.6
83.7
0

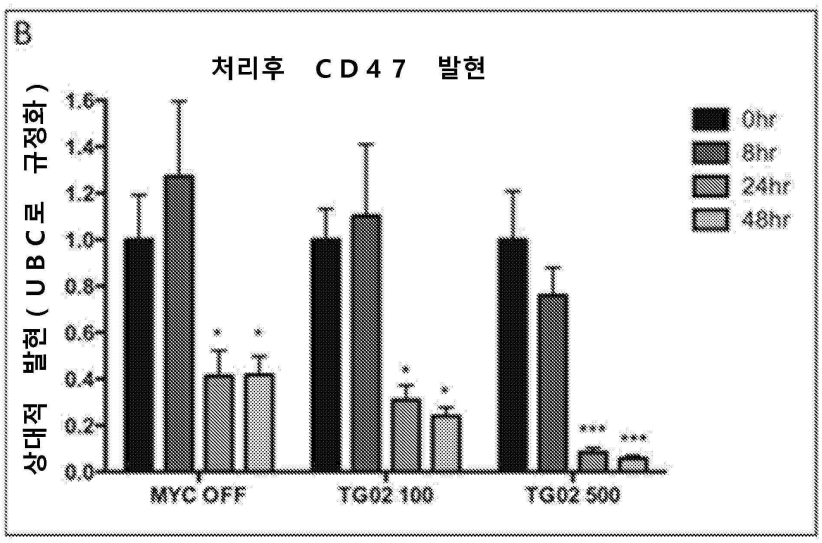
도면22


AFP
비히클
소라페닙 15mg/kg QD PO
TG02 40mg/kg BIW PO
소라페닙 + TG02
종양 접종후 일수
혈청 중의 AFP 농도 (ng/ml)
0
200000
400000
600000
800000
1000000
1200000
1400000
20
30
40
50
60
70

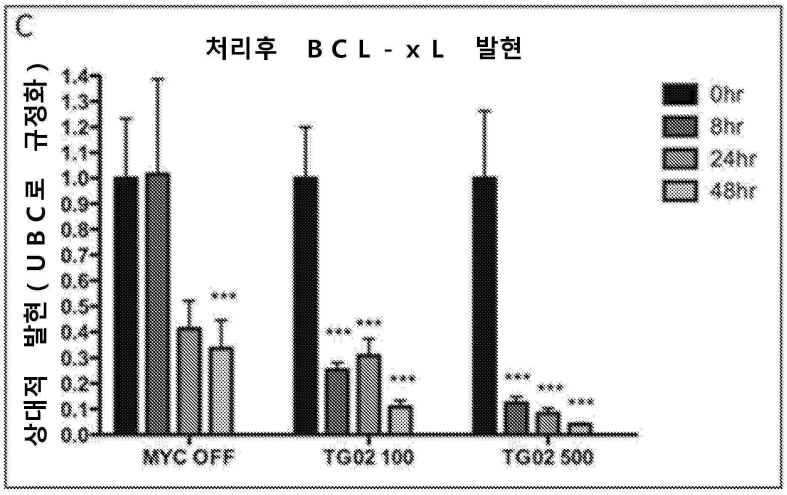
도면23


A
처리후 PD-L1 발현
상대적 발현 (UBC로 규정화)
0hr
8hr
24hr
48hr
MYC OFF
TG02 100
TG02 500

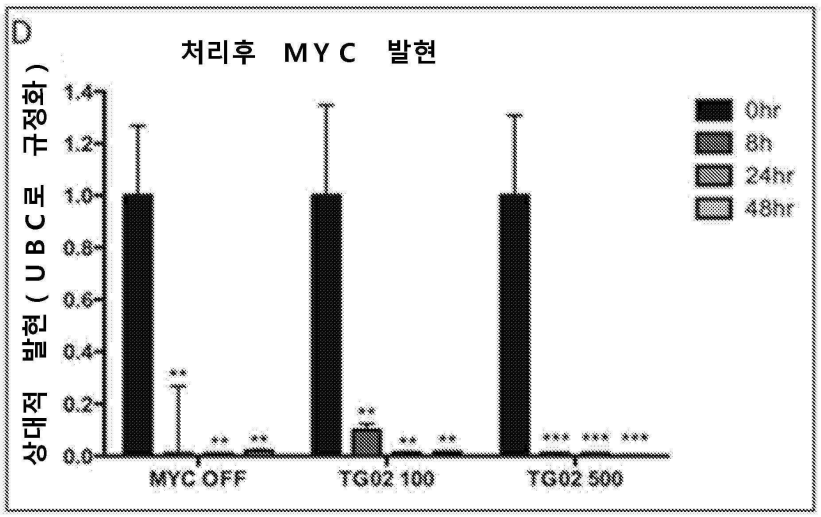
도면24


B
처리후 CD47 발현
상대적 발현 (UBC로 규정화)
0hr
8hr
24hr
48hr
MYC OFF
TG02 100
TG02 500

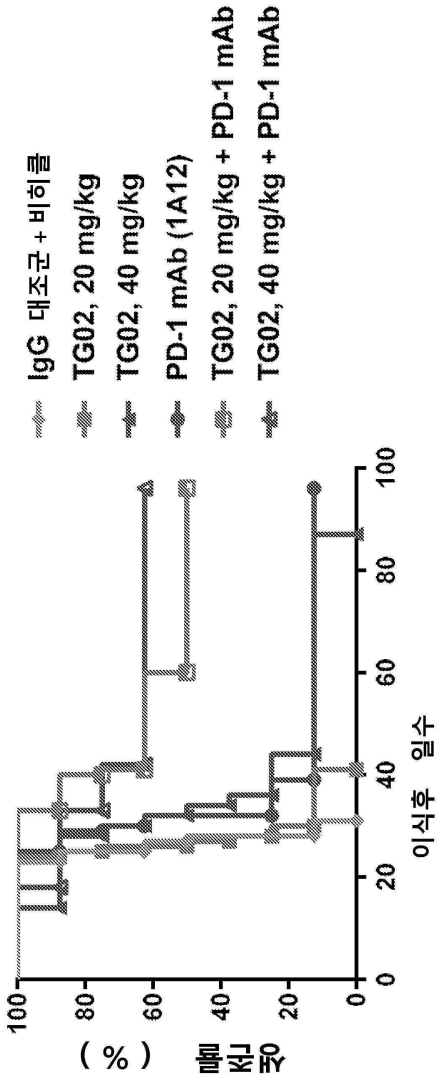
도면25


C
처리후 BCL-xL 발현
상대적 발현 (UBC로 규정화)
0hr
8hr
24hr
48hr
MYC OFF
TG02 100
TG02 500

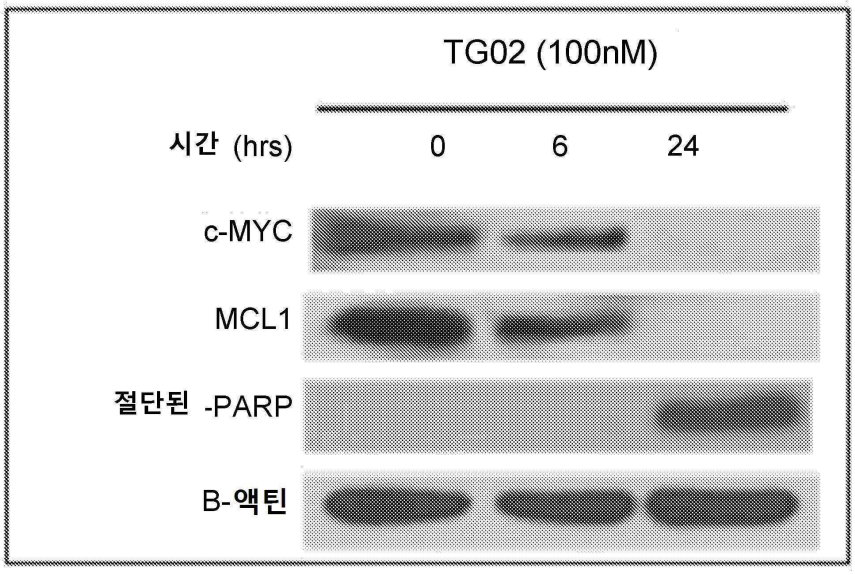
도면26


D
처리후 MYC 발현
상대적 발현 (UBC로 규정화)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0hr
8h
24hr
48hr
MYC OFF
TG02 100
TG02 500

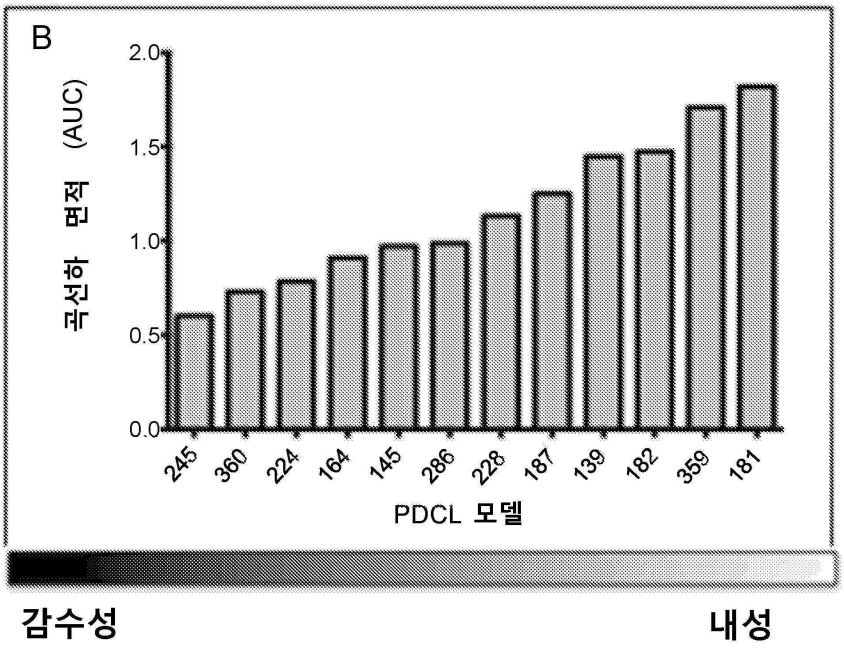
도면27


IgG 대조군 + 비히클
TG02, 20 mg/kg
TG02, 40 mg/kg
PD-1 mAb (1A12)
TG02, 20 mg/kg + PD-1 mAb
TG02, 40 mg/kg + PD-1 mAb
생존율 (%)
이식후 일수
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100

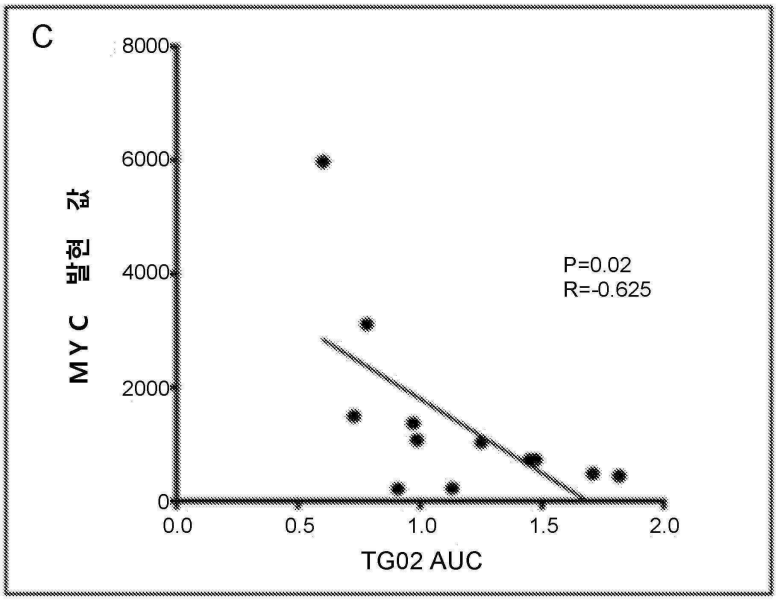
도면28


TG02 (100nM)
시간 (hrs)
0
6
24
c-MYC
MCL1
절단된 -PARP
B-액틴

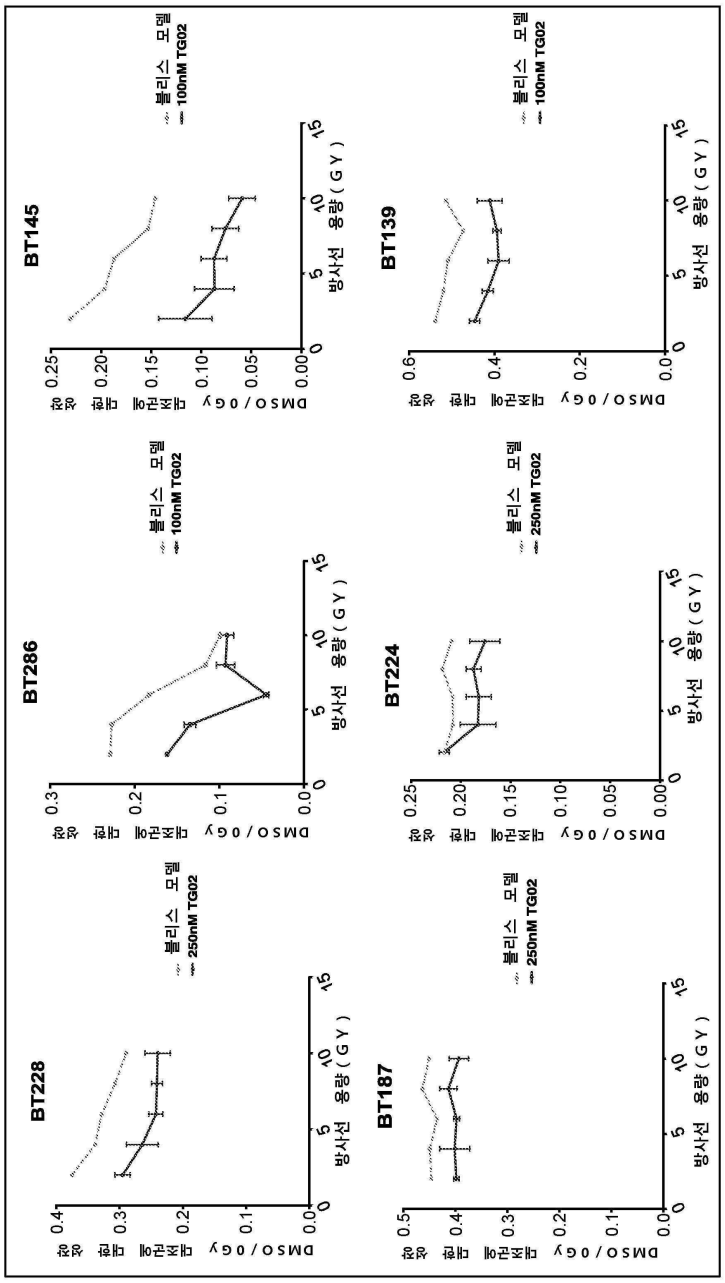
도면29


B
곡선하 면적 (AUC)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
245
360
224
164
145
286
228
187
139
182
359
181
PDCL 모델
감수성
내성

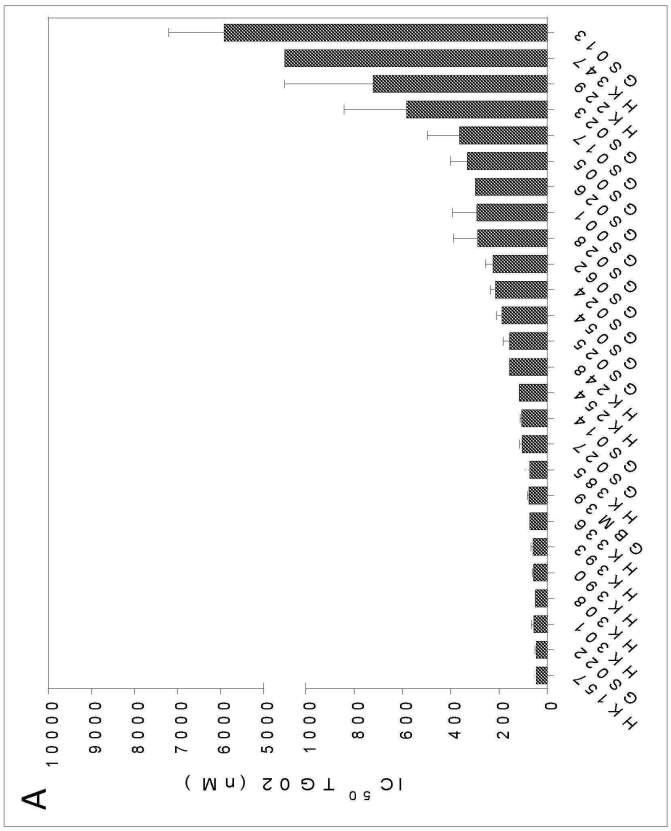
도면30


C
8000
6000
4000
2000
0
MYC 발현 값
P=0.02
R=-0.625
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
TG02 AUC

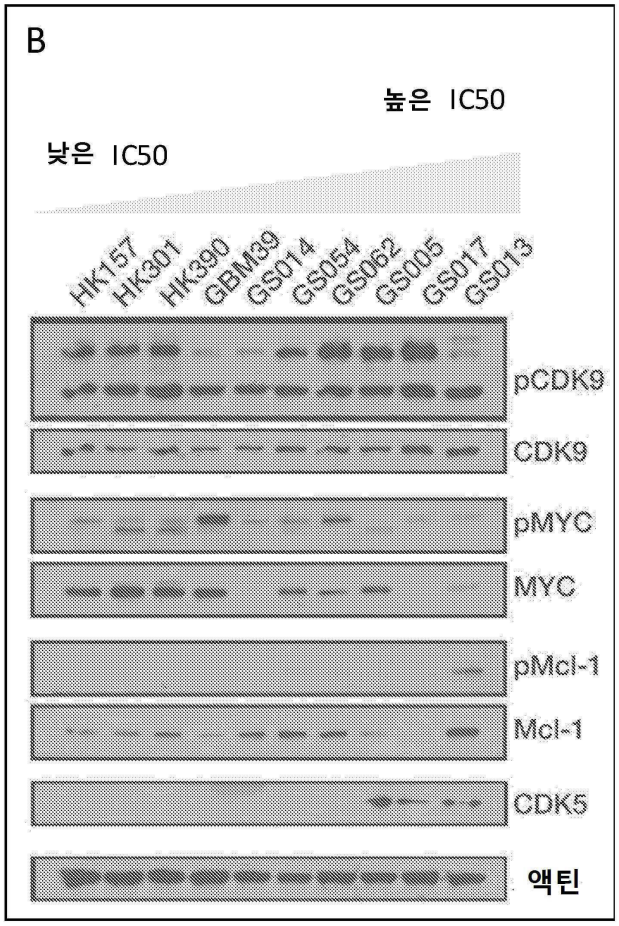
도면31


BT145
BT139
BT286
BT224
BT228
BT187
블리스 모델
100nM TG02
250nM TG02
DMSO / 0Gy
방사선 용량 (GY)
군집 형성

도면32


A
IC50 TG02 (nM)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
1000
800
600
400
200
0

도면33


B
높은 IC50
낮은 IC50
HK157
HK301
HK390
GBM39
GS014
GS054
GS062
GS005
GS017
GS013
pCDK9
CDK9
pMYC
MYC
pMcl-1
Mcl-1
CDK5
액틴