

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991961** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.12

(51) Int. Cl. *C12Q 1/6886* (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.22

**(54) ИНГИБИТОР ATR КИНАЗЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) 62/463,125; 62/589,837

(72) Изобретатель:

(32) 2017.02.24; 2017.11.22

Венгнер Антье Маргрет, Зимайстер

(33) US

Герхард, Хендлер Бернад, Гольфье

(86) PCT/EP2018/054361

Свен, Шликкер Андреас (DE), Лю Ли

(87) WO 2018/153968 2018.08.30

(US)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (в дальнейшем называется "соединение А"), ингибитор ATR киназы, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта. Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или б) активации ALT пути; и/или в) микросателлитной нестабильности. Настоящее изобретение также охватывает набор, содержащий соединение А совместно со средствами для обнаружения одного или нескольких вышеуказанных биомаркеров и способ идентификации субъекта, имеющего гиперпролиферативное заболевание, склонное к положительной реакции на соединение А, где способ включает обнаружение одного или нескольких вышеуказанных биомаркеров. Кроме того, изобретение охватывает способ определения, будет ли субъект, имеющий гиперпролиферативное заболевание, отвечать на лечение с применением соединения А, где способ включает обнаружение одного или нескольких вышеуказанных биомаркеров в образце, полученном от субъекта.

A1

201991961

201991961

A1

**ИНГИБИТОР АТР КИНАЗЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

5

Настоящее изобретение охватывает ингибитор АТР киназы, в особенности 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (в дальнейшем называется “Соединение А”), для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта.

10 Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из

а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, 15 CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, 20 NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, 25 XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

б) активации ALT пути; и/или

в) микросателлитной нестабильности.

Предпосылки создания изобретения

30 Целостность генома эукариотических клеток обеспечивается комплексными путями передачи сигналов, известными как ответ на повреждение ДНК (DDR). Распознавание повреждения ДНК активирует DDR пути, что приводит к остановке клеточного цикла, супрессии общей трансляции, индукции репарации

ДНК, и, в завершение, выживанию клеток или клеточной гибели. Белки, которые непосредственно распознают aberrantные структуры ДНК, захватывают и активируют киназы DDR пути, такие как ATR. ATR отвечают на широкий спектр повреждения ДНК, включая двухцепочечные разрывы и поражения, имеющих происхождение из интерференции с репликацией ДНК, а также повышенный репликационный стресс, который наблюдается в онкоген-зависимых опухолевых клеток (например, Ras мутация/ повышенная регуляция, Мус повышенная регуляция, CyclinE сверхэкспрессия).

Ингибиторы ATR киназы специфически или в общем описаны в следующих публикациях: J. Med. Chem. 2013, 56, 2125-2138; Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014; WO2010054398A1; WO2010071837A1; WO2010073034A1; WO2011143399A1; WO2011143419A1; WO2011143422A1; WO2011143423A2; WO2011143425A2; WO2011143426A1; WO2011154737A1; WO2011163527A1; WO2012138938A1; WO2012178123A1; WO2012178124A1; WO2012178125A1; WO2013049719A1; WO2013049720A1; WO2013049722A1; WO2013049859A1; WO2013071085A1; WO2013071088A1; WO2013071090A1; WO2013071093A1; WO2013071094A1; WO2013152298A1; WO2014062604A1; WO2014089379A1; WO2014143240; WO 2014143241; WO 2014143242; ACS Med. Chem. Lett. 2015. 6, 37-41; ACS Med. Chem. Lett. 2015. 6, 42-46, WO 2015085132, WO 2015187451.

2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (в дальнейшем называется "Соединение А") представляет собой новый ингибитор ATR киназы, который совместно с другими свыше 400 ингибиторами ATR киназы был описан в международной патентной заявке WO2016020320. Идентификация одного или нескольких биомаркеров, которые предсказывают чувствительность к Соединению А, может привести к более эффективной управляемой биомаркером нацеленной терапии для гиперпролиферативных заболеваний.

До настоящего времени в клинических условиях не было еще идентифицировано прогностических маркеров для ингибиторов ATR киназы. Тем не менее, доклинические наблюдения свидетельствуют о различных кандидатных

прогностических биомаркерах для ингибиторов ATR киназы VE-821, VX-970 и AZD6738: Williamson и др. предположили, что ингибиторы ATR киназы могут быть эффективными в качестве монотерапии для лечения ARID1A дефектных злокачественных новообразований (Nature Communications 7:13837 | DOI: 10.1038/ncomms13837, (2016)). В соответствии с Mohni и др., ингибирование ATR пути является синтетически летальным в леченных VE-821 раковых клетках с ERCC1 дефицитом и потеря структурно-специфической эндонуклеазы ERCC1-XPF (ERCC4) является синтетически летальной с ингибиторами ATR пути (Cancer Res. 74, (2014), 2835-2845). Сильные синтетические летальные взаимосвязи с ингибированием ATR также было показано для следующих генов: ATRIP, RPA, CHEK1, CLSPN, HUS1, RAD1, RAD17, TIMELESS, и TIPIN (Mohni и др., Cancer Res. 74, (2014), 2835-2845). Также полагают, что ATR ингибирование с помощью VE-821 действует синергически с потерей ERCC1, ATM и XRCC1 (Mohni и др., PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0125482 May 12, 2015; Sultana и др., PLoS One, 8(2). (2013), e57098. doi: 10.1371/journal.pone.0057098). В соответствии с Носке и др. (Oncotarget том 7, № 6, (2016), 7080-7095) POLD1 дефицит может представлять собой прогностический маркер для ответа на лечение с применением ATR ингибиторов. Flynn и др. (Science 347, (2015), 273–277) полагают, что ингибиторы ATR киназы могут быть полезными для лечения ALT-положительных злокачественных новообразований. В соответствии с данными, описанными Menezes и др. (Mol. Cancer. Res. 13(1), (2015), 120-129) однокомпонентные ATR ингибиторы могут иметь терапевтическую полезность для лечения лимфомы из клеток зоны мантии с утратой функции ATM 1. Middleton и др. (Oncotarget, том 6, № 32, (2015), 32396- 32409) полагают, что дефекты в ATM, BRCA2, XRCC3 и XRCC1 и высокой экспрессией ДНК-ПК придают чувствительность к монотерапии VE-821.

В соответствии с Jones и др. (Cancer Research (2017), авторский оригинал, впервые опубликованный он-лайн 16 октября 2017 г.; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2056) в синовиальной саркоме SS18-SSX1 или SS18-SSX2 слитые белки индуцируют чувствительность к ингибитору ATR киназы. Nieto-Soler и др. (Oncotarget. 2016; 7:58759-58767) полагают, что экспрессия EWS-FLI1 (также называемых EWSR1-FLI1) или EWS-ERG (также называемых EWSR1-ERG онкогенных транслокаций сенсibiliзирует не-ES клетки к ATR ингибиторам.

Remi-Buisson и др. (Cancer Res 77(17), (2017), 4567-4578) описали, что APOBEC3A и APOBEC3B сверхэкспрессия придает чувствительность к ингибиторам ATR киназы.

5 Kwok и др. (Lancet 26, 385, Suppl 1, (2015), S58. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60373-7; Blood 4;127(5), (2016), 582-595. doi: 10.1182/blood-2015-05-644872) показали, что AZD6738 сенсibiliзует TP53- или ATM-дефективные первичные хронические лимфолейкозные клетки (CLL) к химиотерапии и ибрутинибу.

Ruiz и др. (Mol Cell 62(2), (2016), 307-313, DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.006) описали, что дефицит cdc25A придает резистентность к ATR ингибиторам.

10

Задачей настоящего изобретения является обеспечение одного или нескольких биомаркеров для лечения одного или нескольких гиперпролиферативных заболеваний с применением ингибитора ATR киназы, в особенности с применением Соединения А, как описано в настоящей заявке, у субъекта.

15

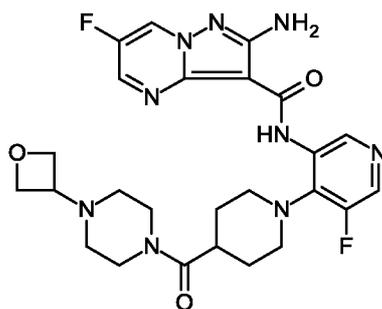
Подробное описание изобретения

Определения терминов, используемых в контексте настоящего изобретения:

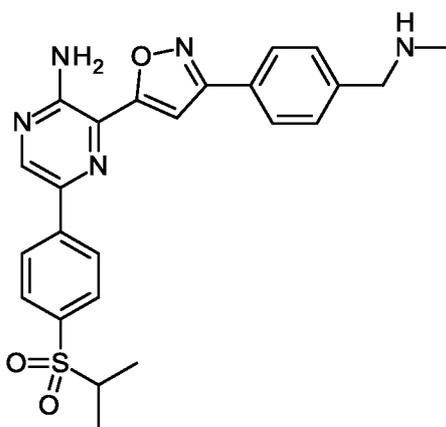
20 Термин “ингибитор ATR киназы” или термин “ATR-киназный ингибитор”, как используется в настоящей заявке, обозначает любое соединение, которое ингибирует ATR киназу. Примеры ингибиторов ATR киназы, которые могут использоваться в контексте настоящего изобретения, включают VX-803, VX-970, AZD-6738 и предпочтительно Соединение А (описанное ниже).

25

В контексте настоящего изобретения термин “VX-803” обозначает 2-амино-6-фтор-N-[5-фтор-4-(4-{[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]карбонил}пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид. VX-803 имеет следующую структуру

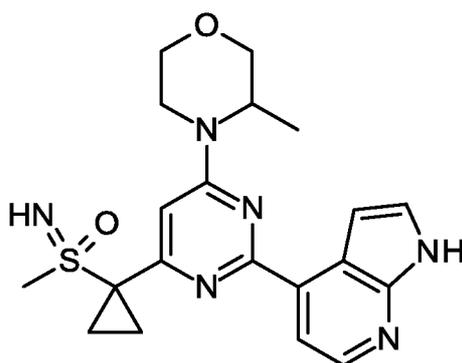


В контексте настоящего изобретения термин “VX-970” обозначает 3-(3-{4-[(метиламино)метил]фенил}-1,2-оксазол-5-ил)-5-[4-(пропан-2-илсульфонил)фенил]пирозин-2-амин. VX-970 имеет структуру



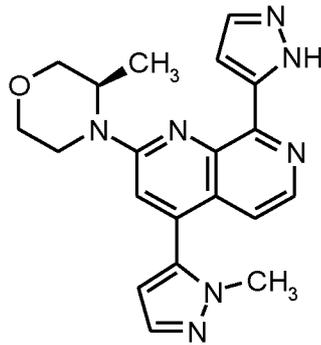
5

В контексте настоящего изобретения термин “AZD-6738” обозначает 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. AZD-6738 имеет структуру



10

Термин “Соединение А”, как используется в настоящей заявке, обозначает 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин структуры:



Соединение А.

В особенности, термин Соединение А относится к 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридину.

Экспрессия “гена/белка” обозначает один ген или один белок. Экспрессия “гена (ов)/ белка (ов)” обозначает один или несколько генов или один или несколько белков. Экспрессия “гена (ов)” обозначает один ген или несколько генов. Экспрессия “белка (ов)” обозначает один белок или несколько белков.

Термин “гиперпролиферативное заболевание” включает, но не ограничиваясь только ими, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), а также злокачественную неоплазию. Примеры злокачественной неоплазии, поддающиеся лечению с применением Соединения А в соответствии с настоящим изобретением, включают солидные и гематологические опухоли. Примерами солидных опухолей могут быть опухоли молочной железы, мочевого пузыря, костей, головного мозга, центральной и периферической нервной системы, ободочной кишки, анального отверстия, эндокринных желез (например, щитовидной железы и коркового вещества надпочечников), пищевода, эндометрия, зародышевых клеток, головы и шеи, почек, печени, легких, глотки и гортаноглотки, мезотелиомы, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, почек, тонкого кишечника, мягких тканей, яичек, желудка, кожи, уретры, влагалища и наружных женских половых органов. Злокачественные неоплазии включают наследственные злокачественные новообразования, примерами которых является ретинобластома и опухоль Вильмса. Кроме того, злокачественные неоплазии включают первичные опухоли в указанных органах и соответствующие вторичные опухоли в удаленных органах

(“опухолевые метастазы”). Примерами гематологических опухолей могут являться агрессивные и вялотекущие формы лейкозов и лимфом, а именно неходжкинская лимфома, хронический и острый миелоидный лейкоз (СМЛ / АМЛ), острый лимфобластный лейкоз (АЛЛ), болезнь Ходжкина, множественная миелома и Т-клеточная лимфома. Также охватываются миелодиспластический синдром, неоплазия плазматических клеток, паранеопластические синдромы и злокачественные опухоли без выявленного первичного очага, а также злокачественные новообразования, связанные со СПИДом. Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваясь только ими, инвазивную протоковую карциному, инвазивный дольковый рак, протоковую карциному *in situ*, и дольковый рак *in situ*, в особенности с метастазами в кости. Примеры злокачественных новообразований дыхательных путей включают, но не ограничиваясь только ими, мелкоклеточный и не-мелкоклеточный рак легкого, а также аденому бронха и плевролёгочную бластому. Примеры злокачественных новообразований головного мозга включают, но не ограничиваясь только ими, глиому ствола мозга и гипоталамуса, астроцитому мозжечка и церебральную, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль шишковидной железы. Опухоли мужских половых органов включают, но не ограничиваясь только ими, рак предстательной железы и рак яичек. Опухоли женских половых органов включают, но не ограничиваясь только ими, рак эндометрия, шейки матки, яичек, влагалища и наружных женских половых органов, а также саркому матки. Опухоли желудочно-кишечного тракта включают, но не ограничиваясь только ими, злокачественные новообразования анального отверстия, ободочной кишки, толстой и прямой кишки, пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкого кишечника и слюнных желез. Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваясь только ими, злокачественные новообразования мочевого пузыря, мужского полового члена, почек, почечной лоханки, уретры, уретральный и папиллярный рак почки человека. Злокачественные новообразования глаз включают, но не ограничиваясь только ими, интраокулярную меланому и ретинобластому.

Примеры злокачественных новообразований печени включают, но не ограничиваясь только ими, гепатоклеточную карциному (печеночно-клеточный рак с или без фиброламмеллярного варианта), холангиокарциному (карциному
 5 внутривнутрипеченочных жёлчных протоков), и смешанную гепатоклеточную холангиокарциному.

Злокачественные новообразования кожи включают, но не ограничиваясь только ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак
 10 кожи из клеток Меркеля, и немеланомный рак кожи.

Злокачественные новообразования головы и шеи включают, но не ограничиваясь только ими, рак глотки, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак
 15 губ и ротовой полости и плоских клеток. Лимфомы включают, но не ограничиваясь только ими, СПИД-ассоциированную лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина, и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваясь только ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому, и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают, но не ограничиваясь только ими, острый миелоидный лейкоз, острый
 20 лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

В особенности, настоящее изобретение охватывает лечение рака легких, рака ободочной и прямой кишки, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, меланомы, В-клеточной лимфомы, особо диффузной
 25 крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток зоны мантии, рака предстательной железы, глиомы, рака яичников, глиобластомы, нейробластомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), фибросаркомы, рака желудка, рака пищевода, рака поджелудочной железы, хронического и острого миелоидного лейкоза (CML / AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), болезни Ходжкина, множественной миеломы (MM) и Т-клеточной
 30 лимфомы, рака эндометрия, рака влагалища и рака наружных женских половых органов, а также саркомы матки.

Предпочтительно, настоящее изобретение охватывает лечение рака предстательной железы, В-клеточной лимфомы, особо диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток зоны мантии, меланомы, в особенности злокачественной меланомы, рака яичников, в
5 особенности, аденокарциномы яичников, рака ободочной и прямой кишки, рака легких, в особенности немелкоклеточного рака лёгких, рака шейки матки, и рака молочной железы, в особенности тройного негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, фибросаркомы.

Термин “функциональная мутация”, как используется в настоящей заявке,
10 обозначает мутацию гена, которая приводит к измененной функции гена, его соответствующей РНК или его соответствующего белка по сравнению с функцией соответствующего гена дикого типа, соответствующей РНК дикого типа или соответствующего белка дикого типа.

Термин “измененная функция”, как используется в настоящей заявке, обозначает
15 либо уменьшение или повышение функции гена, его соответствующей РНК или его соответствующего белка по сравнению с функцией соответствующего гена дикого типа, соответствующей РНК дикого типа или соответствующего белка дикого типа. Термин “измененная функция” также включает полную потерю функции или приобретение новой функции гена, его соответствующей РНК или
20 его соответствующего белка по сравнению с функцией соответствующего гена дикого типа, соответствующей РНК дикого типа или соответствующего белка дикого типа.

Ссылочные нуклеотидные последовательности кДНК соответствующих генов дикого типа описаны в приложенном протоколе последовательностей (SEQ ID
25 Nos 1 - 111). Ссылочные аминокислотные последовательности соответствующих белков дикого типа описаны в приложенном протоколе последовательностей (SEQ ID Nos 112 - 222).

Функциональная мутация может представлять собой “вредную мутацию” или “активирующую мутацию”.

30 Термин “вредная мутация”, как используется в настоящей заявке, обозначает мутацию гена, которая имеет вредное воздействие на функцию указанного гена или на функцию его соответствующей РНК или его соответствующего белка. Например, вредная мутация гена может приводить к уменьшенному уровню

генной экспрессии указанного гена, уменьшенному количеству или уменьшенной активности белка, соответствующего указанному гену, или она может приводить к нефункциональному гену/белку (“с потерей функции”) по сравнению с соответствующим геном/белком дикого типа.

5 Примеры вредной мутации включают, но не ограничиваясь только ими, следующие:

Вредная мутация может представлять собой нонсенс-мутацию, которая представляет собой точечную мутацию в соответствующем гене, приводящую к преждевременному стоп-кодону, или нонсенс-кодон в транскрибируемой мРНК, и
10 к усеченному, неполному и нефункциональному белку, соответствующему указанному гену.

Вредная мутация может представлять собой миссенс-мутацию, которая представляет собой точечную мутацию в соответствующем гене, приводящую к продукции либо нефункционального белка (полная потеря функции) или к белку с
15 частичной потерей функции по сравнению с соответствующим белком дикого типа.

Вредная мутация также может приводить к мутации со сдвигом рамки считывания, которая представляет собой генетическую мутацию в соответствующем гене, вызываемую инсерциями или делециями одного или
20 нескольких нуклеотидов в таком гене, где число нуклеотидов не делится на три, и приводит к (в некоторых случаях усеченному) нефункциональному белку, соответствующему указанному гену.

Вредная мутация также может представлять собой большую перестановочную мутацию, например, делецию одного или нескольких экзонов, разрушающую
25 рамку считывания или ключевой функциональный домен соответствующего белка. Другим примером для большой перестановочной мутации является дупликация одного или нескольких неконцевых экзонов, разрушающая рамку считывания или ключевой функциональный домен соответствующего белка.

Вредная мутация также может представлять собой мутацию сайта сплайсинга,
30 которая представляет собой генетическую мутацию, которая инсертирует, делетирует или изменяет число нуклеотидов в специфическом сайте, в котором происходит сплайсинг во время процессинга предшественника матричной РНК в зрелую матричную РНК. Консенсусные последовательности сайта сплайсинга,

которые управляют распознаванием экзонов, расположены как раз на конце интронов. Делеция сайта сплайсинга приводит к тому, что один или несколько интронов остаются в зрелой мРНК, что, следовательно, обуславливает продукцию нефункционального белка, соответствующего указанному гену.

5 Вредная мутация также может представлять собой вариацию числа копий (CNV), в особенности снижение число копий гена (например, гомозиготную или гетерозиготную делецию) по сравнению с нормальным числом копий гена соответствующего гена.

10 Термин “активирующая мутация”, как используется в настоящей заявке, обозначает мутацию, которая изменяет указанный ген, его соответствующую РНК и/или его соответствующий белок таким образом, что его влияния (например, количество соответствующей (его) РНК/белка, или активности белка) становятся более сильным по сравнению с соответствующим (ей) геном/РНК/белком дикого типа. Термин “активирующая мутация” также включает мутацию гена, при 15 которой белок, соответствующий указанному гену, получает новую функцию по сравнению с функцией соответствующего белка дикого типа. Примеры активирующих мутаций включают, но не ограничиваясь только ими, следующие:

20 Активирующая мутация может представлять собой замену одного аминокислотного остатка на другой, который придает новую или более высокую активность для белка.

Активирующая мутация может представлять собой вариацию числа копий (CNV), в особенности повышение числа копий гена по сравнению с нормальным числом копий гена соответствующего гена.

25 Активирующая мутация также может представлять собой гибридный ген или гибридный белок, например, возникающий в результате транслокации, интерстициальной делеции или инверсии сегмента хромосомы.

30 Термин “стратификационный метод”, как используется в настоящей заявке, обозначает метод, с помощью которого обнаруживают одну или несколько функциональных мутаций, как определено в настоящей заявке, в особенности вредных мутаций и активирующих мутаций, активацию ALT пути и/или микросателлитную нестабильность.

Предпочтительно, стратификационный метод представляет собой метод *in-vitro*. Примеры стратификационных методов, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, описаны ниже.

5 Термин “активация ALT пути”, как используется в настоящей заявке, относится к злокачественным клеткам, которые преодолевают репликативное старение путем активации пути альтернативного удлинения теломеров (Alternative Lengthening of Telomeres (ALT)).

10 Термин “микросателлитная нестабильность” (“MSI”), как используется в настоящей заявке, представляет собой увеличение или уменьшение длины повторяющихся последовательностей ДНК (известных как микросателлиты) в ДНК образца, например, опухолевый образец, по сравнению с нормальными клетками.

15 MSI тестирование может обнаружить аномальное число микросателлитных повторов, которое указывает на то, что злокачественное новообразование может возникать из этих клеток с дефектами генов, ответственных за коррекцию неспаренных оснований.

20 Микросателлит представляет собой участок tandemно повторяющихся (то есть смежных) мотивов ДНК, длина которого находится в диапазоне от одного до шести нуклеотидов, и они типично повторяются 5-50 раз. Например, последовательность TATATATA представляет собой динуклеотидный микросателлит, и GTCGTCGTCGTCGTC представляет собой тринуклеотидный микросателлит (где А представляет собой Аденин, G Гуанин, С Цитозин, и Т Тимин). Единицы повтора четырех и пяти нуклеотидов обозначаются как тетра- и пентануклеотидные мотивы, соответственно. Микросателлиты распределены во
25 всем геноме. Многие из них расположены в некодирующих частях генома человека, однако также они могут быть расположены в регуляторных участках и в пределах кодирующих участков.

30 MSI опухоли могут развиваться из инактивирующих генеративных мутаций в одном или нескольких генах, включая MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, и адгезивную молекулу эпителиальных клеток (EPCAM), например, как происходит у пациентов с синдромом Линча, из которых более чем 90% раков ободочной кишки тестируются как MSI положительные. MSI также возникают спорадически при злокачественных новообразованиях некоторых типов, включая злокачественные

новообразования ободочной и прямой кишки, эндометрия, яичников и желудка. В отличие от синдрома Линча, спорадический MSI часто обусловлен соматическим промотором гиперметилирования MLH1 при отсутствии мутаций нуклеотидных последовательностей гена.

- 5 Термин “образец”, как используется в настоящей заявке, обозначает образец, полученный от субъекта, предпочтительно образец *in vitro*, который используется в стратификационном методе (как определено в настоящей заявке), *например*, образец опухолевых клеток или опухолевой ткани, образец крови, в особенности образец опухолевой ткани, содержащий опухолевые клетки.

10

Аспекты настоящего изобретения:

Применение (я) настоящего изобретения

- 15 Настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин (в дальнейшем называется “Соединение А”) или его таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, или фармацевтически приемлемую соль, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного
- 20 заболевания у субъекта.

- В особенности, настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, или его таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, или фармацевтически приемлемую соль, в особенности Соединение А, для
- 25 применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, определенными в настоящей заявке.

- В особенности, настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в
- 30 особенности Соединение А или его таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, или фармацевтически приемлемую соль, в особенности Соединение А, для применения для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где

указанный субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, определенными в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления изобретения указанный один или несколько биомаркеров выбирают из

а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

б) активации ALT пути; и/или

в) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности.

В другом варианте осуществления изобретения указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, BLM, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В другом варианте осуществления изобретения указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1,

FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

5 Термин “POLB/POLL”, как используется в настоящей заявке, обозначает двойную мутацию, содержащую одну или несколько вредных мутаций в POLB гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в POLL гене/белке.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

15 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, FANCD2, H2AFX, RAD17, UBE2N.

25 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, BLM, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

30 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM,

BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, 20 H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, указанный один или несколько биомаркеров содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

В особенности, настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, или его таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, или фармацевтически приемлемую соль, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется

- а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
- б) активацией ALT пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, определенных в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из активация ALT пути.

5

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности (в настоящей заявке также обозначается как “MSI-высокая”).

10

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется

а) одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATG5, ATM, ATR, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC5, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCE, FANCI, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP4, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, TOPBP1, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2 и/или XRCC3 гене/белке; и/или

15

20

25

б) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

30

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется

а) одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных

из APC, ARID1A, ATG5, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CHEK1, CHEK2, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC5, FANCA, FANCD2, FANCI, FANCM, HDAC2, KRAS, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PIK3CA, POLA1, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RB1, REV3L, SLX4, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, TOPBP1, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2 и/или XRCC3 гене/белке; и/или б) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATG5, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBX018, FBXW7, FEN1, GEN1, H2AFX, HDAC2, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, NBN, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLN, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка, где функциональная (ые) мутация (и) представляет (ют) собой вредную (ые) мутацию (и).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATG5, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK1, CHEK2, DCLRE1C, ERCC2, ERCC3, ERCC5, FANCA, FANCD2, FANCI, FANCM, HDAC2, MLH1, MLH3,

MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, NBN, PALB2, POLA1, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RB1, REV3L, SLX4, TDP2, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2 и/или XRCC3 гена/белка, где функциональная (ые) мутация (и) представляет (ют) собой вредную (ые) мутацию (и).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATR, ATRIP, BRAF, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, HRAS, KRAS, MYC, NRAS, PCNA, PIK3CA, TMPRSS2, TOP2A, TOP2B, TOPBP1 и/или TP53 ген/белок, где функциональная (ые) мутация (и) представляет (ют) собой активирующую(ые) мутацию (и).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATR, BRAF, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, KRAS, MYC, NRAS, PIK3CA, TMPRSS2, TOP2A, TOP2B, TOPBP1 и/или TP53 ген/белок, где функциональная (ые) мутация (и) представляет (ют) собой активирующую(ые) мутацию (и).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных

мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL,
10 RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L,
15 TP53BP1, UBE2N.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.
20

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, FANCD2, H2AFX, RAD17, UBE2N.

30 В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных

мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, 10 RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, 15 TP53BP1, UBE2N, XPA.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, 25 H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N. 30

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций гена (ов)/ белка (ов), в особенности вредные и/или активирующие мутации, как описано в Таблице 1 и/или в Таблице 2 далее:

Таблица 1: Вредные мутации - примеры

| Ген | Короткие инсерции/ делеции (INDEL) | Замена-Нонсенс | Замена-Миссенс |
|---------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| APC | p.T1556fs*3 / c.4666_4667insA | p.R24* / c.70C>T | p.A2D / c.5C>A |
| ATG5 | p.K235fs*4 / c.704delA/ | p.R9* / c.25C>T | p.K58M / c.173A>T |
| ARID1A | p.S186fs*209 / c.557_570del114 | p.Q605* / c.1813C>T | p.Q561H / c.1683G>C |
| ATM | p.E26fs*7 / c.73_76delAAAG | p.R250* / c.748C>T | p.R2832C / c.8494C>T |
| ATR | p.I774fs*5 / c.2320delA | p.E91* / c.271G>T | p.R1015Q / c.3044G>A |
| ATRIP | p.L63fs*8 / c.186_189delGCTT | p.E338* / c.1012G>T | p.S310F / c.929C>T |
| ATRX | p.D275fs*13 / c.824delA | p.G1304* / c.3910G>T | p.L192S / c.575T>C |
| BAP1 | p.K3fs*1 / c.6_7insT | p.R60* / c.178C>T | p.G185R / c.553G>A |
| BARD1 | p.D172fs*40 / c.513delA | p.S142* / c.425C>A | p.E268K / c.802G>A |
| BLM | p.N92fs*37 / c.271delA | p.W934* / c.2801G>A | p.P30L / c.89C>T |
| BRCA1 | p.E23fs*17 / c.66_67delAG | p.Q94* / c.2801G>A / | p.M1V / c.1A>G |
| BRCA2 | p.K437fs*22 / c.1301_1304delAAAG | p.E97* / c.289G>T | p.M1I / c.3G>A |
| BRIP1 | p.Y313fs*25 / c.937delT | p.R261* / c.781A>T | p.D184Y / c.550G>T |
| CDK12 | p.L21fs*10 / c.60_61delTT | p.K172* / c.514A>T | p.R890H / c.2669G>A |
| CHEK1 | p.L355fs*1 / c.1061delT | p.R453* / c.1357A>T | p.G361D / c.1082G>A |
| CHEK2 | p.R132fs*29 / c.394delA | p.L303* / c.908T>A | p.S428F / c.1283C>T |
| DCLRE1A | p.K346fs*7 / c.1038delA | p.S45* / c.134C>A | p.P137S / c.409C>T |

| Ген | Короткие инсерции/ делеции (INDEL) | Замена-Нонсенс | Замена-Миссенс |
|---------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| DCLRE1B | C149fs*28 / c.443_444insT | p.W44* / c.132G>A | p.D96N / c.286G>A |
| DCLRE1C | p.Y99fs*7 / c.295_296insT | p.G70* / c.208G>T | p.Q137H / c.411G>C |
| ERCC2 | p.E294fs*40 / c.880delG | p.S74* / c.221C>G | p.V231M / c.691G>A |
| ERCC3 | p.W493fs*7 / c.1475_1476insT | p.R452* / c.1354C>T | p.D60N / c.178G>A |
| ERCC4 | p.K916fs? / c.2743delA | p.Q5* / c.13C>T | p.T809M / c.2426C>T |
| ERCC5 | p.E164fs*6 / c.485delA | p.C12* / c.36C>A | p.M222I / c.666G>A |
| FAM175A | p.E204fs*1 / c.609_610insT | p.E142* / c.424G>T | p.Y219C / c.656A>G |
| FANCA | p.L72fs*6 / c.215delT | p.Q1389* / c.4165C>T | p.M415I / c.1245G>A |
| FANCB | p.F25fs*43 / c.74delT | p.Q512* / c.1534C>T | p.L27F / c.81G>T |
| FANCC | p.N152fs*6 / c.455delA | p.R174* / c.520C>T | p.R245W / c.733C>T |
| FANCD2 | p.L446fs*17 / c.1332_1333delCT | p.R408* / c.1222C>T | p.R1299H / c.3896G>A |
| FANCE | p.L173fs*15 / c.515_516insC | p.E235* / c.703G>T | p.Q285H / c.855G>T |
| FANCF | p.D27fs*54 / c.79delG | p.S18* / c.53C>G | p.R10C / c.28C>T |
| FANCG | p.S387fs*16 / c.1158delC | p.R102* / c.304A>T | p.L589P / c.1766T>C |
| FANCI | p.H1218fs*2 / c.3654delC | p.Q208* / c.622C>T | p.G119V / c.356G>T |
| FANCL | p.S351fs*2 / c.1051_1052delAG | p.W57* / c.170G>A | p.M74I / c.222G>A |
| FANCM | p.L57fs*9 / c.166_167insT | p.S1618* / c.4853C>G | p.S1665F / c.4994C>T |
| FBXO18 | p.L116fs*1 / c.345delC | p.Q643* / c.1927C>T | p.R754Q / c.2261G>A |
| FBXW7 | p.T165fs*4 / c.493delA | p.S294* / c.881C>G | p.R465C / c.1393C>T |
| FEN1 | | p.Q54* / c.160C>T | p.P89L / c.266C>T |
| GEN1 | p.M44fs*1 / c.124delA | p.C117* / c.351C>A | p.R93W / c.277C>T |
| H2AFX | p.P49fs*13 / c.146_147delCA | | p.E42K / c.124G>A |
| HDAC2 | p.T459fs*>30 / c.1375delA | p.E185* / c.553G>T | p.V154A / c.461T>C |
| LIG4 | p.K424fs*20 / c.1271_1275delAAAGA | p.R37* / c.109A>T | p.D165G / c.494A>G |
| MDC1 | p.D580fs*36 / c.1738_1739delGA | p.E14* / c.40G>T | p.E149A / c.446A>C |
| MLH1 | p.K196fs*6 / c.583delA | p.R226* / c.676C>T | p.E172K / c.514G>A |
| MLH3 | p.N434fs*4 / c.1295_1296insA | p.Q173* / c.517C>T | p.M181I / c.543G>A |
| MRE11A | p.G114fs*31 / c.341delG | p.Q97* / c.289C>T | p.D86N / c.256G>A |
| MSH2 | p.F85fs*1 / c.252_253delTT | p.Q215* / c.643C>T | p.G221V / c.662G>T |
| MSH3 | p.D190fs*1 / c.562_563insT | p.Y227* / c.681C>G | p.N365H / c.1093A>C |
| MSH6 | p.L290fs*1 / c.867delC | p.Q4* / c.10C>T | p.V474A / c.1421T>C |
| NBN | p.R466fs*18 / c.1396delA | p.R43* / c.127C>T | p.I35T / c.104T>C |
| PALB2 | p.N186fs*4 / | p.Q552* / c.1654C>T | p.Q479H / c.1437G>C |

| Ген | Короткие инсерции/ делеции (INDEL) | Замена-Нонсенс | Замена-Миссенс |
|---------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| | c.552_553insA | | |
| PARP1 | p.P359fs*22 / c.1076delC | p.E297* / c.889G>T | p.K59N / c.177G>T |
| PARP2 | p.R13fs*10 / c.36_37ins14 | p.R395* / c.1183C>T | p.R241W / c.721C>T |
| PARP3 | p.A300fs*29 / c.894_897delGCAG | p.Q340*/c.1018C>T | p.R524H / c.1571G>A |
| PARP4 | p.K629fs*19 / c.1885_1888AAAG>GA | p.E83* / c.247G>T | p.G1003S / c.3007G>A |
| PMS2 | p.E109fs*3 / c.325delG | p.K647* / c.1939A>T | p.H24Y / c.70C>T |
| POLA1 | p.Q32fs*4 / c.93delC | p.E276* / c.826G>T | p.E89V / c.266A>T |
| POLB | p.N128fs*5 / c.378delA | p.Q159* / c.475C>T | p.P251S / c.751C>T |
| POLH | p.F18fs*12 / c.48delT | p.Q543* / c.1627C>T | p.M14V / c.40A>G |
| POLL | p.C198fs*2 / c.587_588insT | p.R549* / c.1645C>T | p.A285T / c.853G>A |
| POLN | p.F332fs*14 / c.996delT | p.E599* / c.1795G>T | p.G419D / c.1256G>A |
| POLQ | p.K1068fs*2 / c.3204delA | p.R602* / c.1804C>T | p.R375W / c.1123C>T |
| PRKDC | p.L65fs*13 / c.194_195insT | p.E84* / c.250G>T | p.Q16K / c.46C>A |
| PTEN | p.K6fs*4 / c.16_17delAA | p.L25* / c.74T>A | p.I101T / c.302T>C |
| RAD17 | p.N51fs*6 / c.147delA | p.K107* / c.319A>T | p.K370N / c.1110A>C |
| RAD18 | p.K345fs*28 / c.1035delA | p.E152* / c.454G>T | p.K52T / c.155A>C |
| RAD50 | p.N320fs*5 / c.954_955insA | p.W25* / c.75G>A | p.E387D / c.1161G>T |
| RAD51 | p.Y54fs*11 / c.159_160insG | p.Q30* / c.88C>T | p.E258D / c.774G>T |
| RAD52 | p.V105fs*7 / c.313delG | p.Q221* / c.661C>T | p.R46K / c.137G>A |
| RAD54B | p.P18fs*10 / c.51_52insA | p.E75* / c.223G>T | p.L528F / c.1582C>T |
| RAD54L | p.L113fs*10 / c.336_337insT | p.R75* / c.223C>T | p.F163L / c.489C>A |
| RAD9A | p.K96fs*6 / c.284delA | p.Q205* / c.613C>T | p.R150W / c.448C>T |
| RB1 | p.I124fs*6 / c.370_371delAT | p.E54* / c.160G>T | p.V654M / c.1960G>A |
| REV3L | p.N639fs*16 / c.1916delA | p.E1707* / c.5119G>T | p.K1512N / c.4536A>C |
| RPA1 | p.F222fs*3 / c.662delT | p.R586* / c.1756C>T | p.V27F / c.79G>T |
| RPA2 | p.V207fs*26 / c.620_621delTG | p.Y97* / c.291T>A | p.G204D / c.611G>A |
| SLX4 | p.L470fs*8 / c.1406_1407insC | p.E53* / c.157G>T | p.K301N / c.903G>T |
| TDP1 | p.P359fs*21 / c.1073delC | p.K177* / c.529A>T | p.K292E / c.874A>G |
| TDP2 | p.K24fs*35 / c.71delA | p.W52* / c.156G>A | p.E176D / c.528A>C |
| TP53 | p.L35fs*8 / c.102_103insT | p.R213* / c.637C>T | p.R175G / c.523C>G (Ссылка 1) |
| TP53BP1 | p.N419fs*67 / c.1256delA | p.Q106* / c.316C>T | p.F307L / c.919T>C |
| TRRAP | p.F468fs*52 / c.1400delT | p.R1650* / c.4948C>T | p.S722F / c.2165C>T |
| UBE2N | p.I75fs*6 / c.223delA | p.Q100* / c.298C>T | p.R7S / c.21G>T |
| UIMC1 | p.T189fs*2 / c.565_566insA | p.W183* / c.549G>A | p.S44F / c.131C>T |

| Ген | Короткие инсерции/ делеции (INDEL) | Замена-Нонсенс | Замена-Миссенс |
|-------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| USP1 | p.N21fs*14 / c.57_58insA | p.R180* / c.538C>T | p.E250G / c.749A>G |
| WDR48 | p.W195fs*13 / c.580_581insT | p.G107* / c.319G>T | p.R235C / c.703C>T |
| WRN | p.M497fs*60 / c.1485delA | p.E48* / c.142G>T | p.W85L / c.254G>T |
| XPA | p.C153fs*1 / c.459_460delTG | p.E84* / c.250G>T | p.E106K / c.316G>A |
| XRCC1 | p.G61fs*3 / c.180_181insT | p.Q134* / c.400C>T | p.R350W / c.1048C>T |
| XRCC2 | p.K267fs*>14 / c.801delA | | p.R91Q / c.272G>A |
| XRCC3 | p.T77fs*28 / c.228_229insC | | p.S23L / c.68C>T |
| XRCC4 | p.C128fs*25 / c.380delT | p.E295* / c.883G>T | p.P14A / c.40C>G |
| XRCC6 | p.L41fs*17 / c.116delT | p.R80* / c.238C>T | p.G28E / c.83G>A |

Ссылка 1: Xu Y, Induction of genetic instability by gain-of-function p53 cancer mutants. Oncogene. 2008 27(25):3501-7.

5 Таблица 2: Активирующие мутации - примеры

| Ген | Миссенс изменение | Слияние |
|---------|----------------------------------|---|
| BRAF | p.V600E / c.1799T>A | AKAP9{ENST00000356239}:r.1_3551_BR AF{ENST00000288602}:r.1202_2480 |
| EGFR | .L858R / c.2573T>G | |
| ERBB2 | p.S1050L / c.3149C>T | |
| ERBB3 | p.Q1239H / c.3717G>C | |
| PIK3CA | p.H1047R / c.3140A>G | |
| TMPRSS2 | | TMPRSS2{ENST00000332149}:r.1_79_ER G{ENST00000442448}:r.312_5034 |
| DYRK1A | p.R559C / c.1675C>T | |
| PCNA | p.I88V / c.262A>G | |
| NRAS | p.Q61L / c.182A>T | |
| MYC | p.P57S / c.169C>T | |
| KRAS | p.G12D / c.35G>A | |
| HRAS | p.Q61L / c.182A>T | |
| CDC7 | p.E25K / c.73G>A | |
| CCNE2 | p.W327R / c.979T>C | |
| CCNE1 | p.R240C / c.718C>T | |
| CCND1 | p.D240H / c.718G>C | |
| TOP2A | p.R268H / c.803G>A | |
| TOP2B | p.H977Y / c.2929C>T | |
| TOPBP1 | p.F699C / c.2096T>G | |
| TP53 | p.R273H / c.818G>A (Ссылка 1) | |

Дальнейшие примеры вредных/активирующих мутаций гена (ов), указанные в настоящей заявке, описаны в базах данных в открытом доступе, таких как, например, ClinVar (Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, и др., “ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype”, *Nucleic Acids Res.* 2014;42:D980–5; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), HGMD (the Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>; Stenson PD, Mort M, Ball EV, и др., “The human gene mutation database: 2008 update.”, *Genome Med.* 2009;1:13) или в “The Human Variome Project” (<http://www.humanvariomeproject.org>; Timothy D Smith and Mauno Vihinen, “Standard development at the Human Variome Project”, *Database* 2015, 2015), которые имеют тщательно отобранные ген-/заболевание-специфические базы данных для сбора вариантов последовательностей и генов, ассоциированных с заболеваниями.

Дальнейшие примеры вредных/активирующих мутаций гена (ов), которые можно использовать в контексте способа (ов)/ применения (й)/ набора (ов)/ фармацевтической (их) композиции (й) согласно настоящему изобретению, описаны в базе данных COSMIC (www.cancer.sanger.ac.uk; “COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer”, *Forbes* и др., *Nucleic Acids Res.* 2015 г., январь; 43 (издание баз данных):D805-11. doi: 10.1093/nar/gku1075. *Epub* 2014, октябрь, 29), в особенности в 79 выпуске COSMIC (COSMIC v79), который опубликован 14го ноября 2016 г.

Примеры релевантных функциональных мутаций TMPRSS2-ERG гибридного гена/белка описаны, например, в Tomlins и др. (*Science (New York, N.Y.)* 2005; 310(5748):644-648); Soller и др. (*Genes, chromosomes & cancer* 2006; 45(7):717-719); Clark и др. (*Oncogene* 2007; 26(18):2667-2673); Wang и др. (*Cancer research* 2006; 66(17):8347- 8351); или в Tu и др. (*Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2007, 20(9):921-928). В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из одной или нескольких функциональных мутаций гена (ов)/ белка (ов), которые описаны в экспериментальном разделе далее.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер(ы) содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), APC гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ATG5 гена.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ARID1A гена.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ATM гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер согласно изобретению содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) или активирующую (ие) мутацию (и), ATR гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) или активирующую (ие) мутацию (и), ATRIP гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ATRX гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BAP1 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BARD1 гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BLM гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), BRAF гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BRCA1 гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BRCA2 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), BRIP1 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), CCND1 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), CCNE1 гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), CCNE2 гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), CDC7 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), CDK12 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), CHEK1 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), CHEK2 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), DCLRE1A гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), DCLRE1B гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), DCLRE1C гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), DYRK1A гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), EGFR гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), ERBB2 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), ERBB3 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ERCC2 гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ERCC3 гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ERCC4 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), ERCC5 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANM175A гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCA гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCB гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCC гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCD2 гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCE гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCF гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCG гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCI гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCL гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FANCM гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FBXO18 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FBXW7 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), FEN1 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), GEN1 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), HDAC2 гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), H2AFX гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), HRAS гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), KRAS гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), LIG4 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MDC1 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MLH1 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MLH3 гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MRE11A гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MSH2 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MSH3 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), MSH6 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), MYC гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), NBN гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), NRAS гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PALB2 гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PARP1 гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PARP2 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PARP3 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PARP4 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PCNA гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), PIK3CA гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PMS2 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLA1 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLB гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLH гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLL гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLN гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), POLQ гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PRKDC гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), PTEN гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD9A гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD17 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD18 гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD50 гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD51 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD52 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD54B гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RAD54L гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RB1 гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), REV3L гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RPA1 гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), RPA2 гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), SLX4 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), TDP1 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), TDP2 гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), TMPRSS2 гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) или активирующую (ие) мутацию (и), TMPRSS2-ERG гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), TOPBP1 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), TOP2A гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности активирующую (ие) мутацию (и), TOP2B гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) или активирующую (ие) мутацию (и), TP53 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), TP53BP1 гена/белка.

15

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), TRRAP гена/белка.

20

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), UBE2N гена/белка.

25

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), UIMC1 гена/белка.

30

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где

биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), USP1 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), WDR48 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), WRN гена/белка.

15 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XPA гена/белка.

20 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XRCC1 гена/белка.

25 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XRCC2 гена/белка.

30 В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XRCC3 гена/белка.

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XRCC4 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер содержит (ат) одну или несколько функциональных мутаций, в особенности вредную (ые) мутацию (и), XRCC6 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект ранее не проходил курс химиотерапии.

15 Термин “ранее не проходивший курс химиотерапии”, как используется в настоящей заявке, обозначает, что субъект, перед лечением с применением Соединения А в соответствии с настоящим изобретением, не получал химиотерапии.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения, субъект получал химиотерапию перед лечением с применением Соединения А. Термин “химиотерапия”, как используется в настоящей заявке, обозначает категорию лечения злокачественного новообразования, в которой применяют одну или несколько схем химиотерапий. Химиотерапевтические средства представляют собой разные неспецифические агенты включая, но не ограничиваясь только ими,
25 алкилирующие агенты, антрациклины, таксаны, эпотилоны, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, нуклеотидные аналоги, средства на основе платины, алкалоиды барвинка.

Настоящее изобретение также охватывает ингибитор АTR киназы, в особенности
30 Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

а) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке, предпочтительно в образце *in vitro*, субъекта;

б) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных на стадии а), определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

а) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, выбранных из

(I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в образце, предпочтительно в образце *in vitro*, субъекта;

б) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий а)(I), а)(II) и/или а)(III), определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

- 5 а) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка в образце, предпочтительно в образце *in vitro*, субъекта;
- 10 б) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных на стадии а), определены положительно.

В другом варианте осуществления применения ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта в соответствии с настоящим изобретением, где указанный способ включает стадии:

15

- а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- 20 б) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке;
- в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определяемых на стадии (б), определены положительно.

25 В особенности, настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта в соответствии с настоящим изобретением, где указанный способ включает стадии:

- 30 а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;

б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, определенных в (I), (II) и/или (III), в образце:

(i) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMRSS2, TMRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий (б)(I), (б)(II) и/или (б)(III), определены положительно.

В другом варианте осуществления применения ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта в соответствии с настоящим изобретением, где указанный способ включает стадии:

а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;

- б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка, присутствуют в образце;
- 5 в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определяемых на стадии (б), определены положительно.

10 В контексте настоящего изобретения термин “определены положительно” обозначает, что присутствие указанной функциональной мутации, указанной активации ALT пути и/или микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности, в образце, предпочтительно в образцах опухолевых клеток или опухолевых тканей, подтверждено, в

15 особенно с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект выбирают

20 путем наличия одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект выбран

25 путем наличия одного или нескольких биомаркеров, выбранных из

- а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах (ах)/ белке (ах), как определено в настоящей заявке;
- 30 б) активации ALT пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект выбран путем наличия одного или нескольких биомаркеров, выбранных из

- 5 а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, 10 FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, 15 RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
- б) активации ALT пути; и/или
- 20 в) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект выбран 25 путем наличия одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N 30 и/или XPA гена/белка.

Настоящее изобретение также охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения гиперпролиферативного

заболевания у субъекта, где указанное гиперпролиферативное заболевание характеризуется

- а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах (ах)/ белке (ах), как определено в настоящей заявке;
- 5 б) активации АТТ пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также охватывает ингибитор АТТ киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, где указанный способ включает стадии:

- а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- 15 б) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке;
- в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора АТТ киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью стадии б), определены положительно.
- 20

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает ингибитор АТТ киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, где указанный способ включает стадии:

- а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, определенных в (I), (II) и/или (III), в образце:
- 30

(I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1,

BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий (б)(I), (б)(II) и/или (б)(III), определены положительно.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также охватывает ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, для применения в способе лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, где указанный способ включает стадии:

а) исследование образца, предпочтительно образца *in vitro*, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;

б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG,

H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка, присутствуют в образце;

- 5 в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью стадии б) присутствует (ют) в образце.

10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, определенными в настоящей заявке.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект характеризуется

- а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких гене (ах)/ белке (ах), как определено в настоящей заявке;
- б) активацией ALT пути; и/или
- 20 в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект характеризуется

- а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX,
- 30

HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

5 б) активацией ALT пути; и/или

в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

10

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанное гиперпролиферативное заболевание характеризуется

15 одним или несколькими биомаркерами, определенными в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанное гиперпролиферативное заболевание характеризуется

20 а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких гене (ах)/ белке (ах), как определено в настоящей заявке; и/или

б) активацией ALT пути; и/или

25 в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанное гиперпролиферативное заболевание характеризуется

30 а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR,

ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1,
 CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B,
 DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5,
 FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG,
 5 FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX,
 HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6,
 MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA,
 PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A,
 RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L,
 10 RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMRSS2, TMRSS2-ERG, TOPBP1,
 TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48,
 WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
 б) активацией ALT пути; и/или
 в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой
 15 микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение
 ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления
 лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания у
 20 субъекта, где указанное гиперпролиферативное заболевание или указанный
 субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, включающими
 одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках,
 выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX,
 PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2,
 25 TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка.

В другом варианте осуществления применения ингибитора ATR киназы, в
 особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для
 лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта в соответствии с
 30 изобретением, одну или несколько функциональных мутаций, активацию ALT
 пути и/или микросателлитную нестабильность определяют с помощью одного или
 нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для способа лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

- 5 а) исследование образца, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- б) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке;
- 10 в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определяемых на стадии (б), определены положительно.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для способа лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

- 15 а) исследование образца, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- 20 б) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, определенных в (I), (II) и/или (III):
- (I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17,
- 25
- 30

RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMRSS2, TMRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий (б)(I), (б)(II) и/или (б)(III), определены положительно.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для способа лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

а) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке указанного субъекта;

б) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных на стадии а), определены положительно.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, для приготовления лекарственного средства для способа лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный способ включает стадии:

а) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, выбранных из

(I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3,

ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, Tmprss2, Tmprss2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в образце указанного субъекта;

б) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий а)(I), а)(II) и/или а)(III), определены положительно.

Способ (ы) настоящего изобретения

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает способ лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта с использованием эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, где указанный субъект или указанное гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, определенными в настоящей заявке.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает способ лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта с использованием эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, где указанный субъект характеризуется

- а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких гене (ах)/ белке (ах), как определено в настоящей заявке; и/или
- б) активацией ALT пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает способ лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта с использованием эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, где указанный субъект характеризуется

- а) одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
- б) активацией ALT пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает способ лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта с использованием эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, где указанное гиперпролиферативное заболевание или указанный субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, включающими одну или

несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка.

5

В другом варианте осуществления способа лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта с использованием эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, одну или несколько функциональных мутаций, активацию ALT пути и/или микросателлитную нестабильность определяют с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также охватывает способ лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, включающий стадии

- 15 а) исследование образца, полученного от субъекта, предпочтительно образца *in vitro* от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- б) определение присутствия в образце одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке;
- 20 в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью стадии б), определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает способ лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, включающий стадии

- 25 а) исследование образца, полученного от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, определенных
- 30 в (I), (II) и/или (III), в образце:

(I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1,

BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

- в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью одной из стадий (б)(I), (б)(II) и/или (б)(III), определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает способ лечения субъекта, у которого диагностировано гиперпролиферативное заболевание, включающий стадии

- а) исследование образца, полученного от субъекта, предпочтительно образца *in vitro* от субъекта, в особенности с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке;
- б) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка, присутствуют в образце;

в) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора АТР киназы, в особенности Соединения А, если один или несколько биомаркеров, определенных с помощью стадии б), определены положительно.

5 Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта, имеющего гиперпролиферативное заболевание, склонное к положительной реакции на ингибитор АТР киназы, в особенности Соединение А, где способ включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в
10 настоящей заявке, в образце указанного субъекта, предпочтительно в образце *in vitro* опухолевых клеток или опухолевой ткани.

Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта, имеющего гиперпролиферативное заболевание, склонное к положительной реакции на ингибитор АТР киназы, в особенности Соединение А, где способ
15 включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, выбранных из:

(II) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1,
20 CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-
25 ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(Ш) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности;

в образце указанного субъекта, предпочтительно в образце *in vitro* опухолевых клеток или опухолевой ткани.

5

Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта, имеющего гиперпролиферативное заболевание, склонное к положительной реакции на ингибитор АТФ киназы, в особенности Соединение А, где способ включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка в образце указанного субъекта, предпочтительно в образце *in vitro* опухолевых клеток или опухолевой ткани.

10

15

В другом варианте осуществления один или несколько биомаркеров определены с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке.

20

Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта с гиперпролиферативным заболеванием, который более вероятно отвечает на терапию, включающую ингибитор АТФ киназы, в особенности Соединение А, чем другие субъекты, где указанный способ включает

25

- а) определение в образце от указанного субъекта одного или нескольких биомаркеров, указанных в настоящей заявке;
- б) идентификацию тех субъектов, для которых на стадии а) один или несколько биомаркеров определены положительно.

30

Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта с гиперпролиферативным заболеванием, который более вероятно отвечает на терапию, включающую ингибитор АТФ киназы, в особенности Соединение А, чем другие субъекты, где указанный способ включает

а) определение в образце от указанного субъекта биомаркера (ов), выбранного (ых) из:

(I) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или

(II) активации ALT пути; и/или

(III) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности; и

б) идентификацию тех субъектов, для которых один или несколько биомаркеров из любой а)(I), а)(II) или а)(III), определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает способ идентификации субъекта с гиперпролиферативным заболеванием, который более вероятно отвечает на терапию, включающую ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, чем другие субъекты, где указанный способ включает

а) определение в образце от указанного субъекта одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка;

б) идентификацию тех субъектов, для которых на стадии а) один или несколько биомаркеров определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает способ определения, будет ли субъект, имеющий гиперпролиферативное заболевание, отвечать на лечение с применением ингибитора ATR киназы, в особенности с применением Соединения А, где способ включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке, в образце указанного субъекта. Предпочтительно образец представляет собой образец опухолевых клеток или опухолевой ткани указанного субъекта. В особенности, биомаркер (ы) определен (ы) с помощью одного или нескольких стратификационных методов, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также охватывает способ определения вероятности того, что субъект с гиперпролиферативным заболеванием будет получать преимущества от лечения с применением ингибитора ATR киназы, в особенности с применением Соединения А, где указанный способ включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке, в образце указанного субъекта и идентификацию субъекта, который более вероятно будет отвечать на указанное лечение с применением ингибитора ATR киназы, в особенности с применением Соединения А, где один или несколько биомаркеров определены положительно.

Настоящее изобретение также охватывает способ прогнозирования, будет ли субъект с гиперпролиферативным заболеванием отвечать на лечение с применением ингибитора ATR киназы, в особенности с применением Соединения А, где способ включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке, в образце указанного субъекта.

Настоящее изобретение также охватывает применение одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке, для идентификации субъекта с гиперпролиферативным заболеванием, который склонен к положительной реакции на ингибитор ATR киназы, в особенности на Соединение А.

Набор (ы) и фармацевтическая (ие) композиция (и) согласно настоящему изобретению

5

Настоящее изобретение также охватывает набор, содержащий ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, совместно со средствами, предпочтительно обнаруживаемым агентом, для обнаружения в образце от субъекта одного или нескольких биомаркеров, выбранных из:

- 10 а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, 15 FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, 20 RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
- б) активации ALT пути; и/или
- 25 в) микросателлитной нестабильности, в особенности высокой микросателлитной нестабильности.

Настоящее изобретение также охватывает набор, содержащий ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, совместно со средствами, предпочтительно обнаруживаемым агентом, для обнаружения, в особенности в образце от субъекта, 30 одного или нескольких биомаркеров, определенных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также охватывает набор, содержащий ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, совместно со средствами, предпочтительно обнаруживаемым агентом, для обнаружения в образце от субъекта одного или нескольких биомаркеров, включающих одну или несколько вредных мутаций в
5 одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N и/или XPA гена/белка.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает
10 фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями для применения в любом из способов /применений для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, как описано в настоящей заявке.

15 Ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, может действовать системно и/или локально. Для этого, они могут вводиться подходящим образом, например, путем перорального, парентерального, легочного, назального, сублингвального, лингвального, буккального, ректального, дермального,
20 трансдермального конъюнктивального или ушного пути, или в качестве импланта или стента. Ингибитор ATR киназы, в особенности Соединение А, может вводиться в формах введения, подходящих для этих путей введения.

Подходящими вводимыми формами для перорального введения являются те
25 формы, которые доставляют Соединение А быстрым и/или модифицированным образом, и содержат Соединение А в кристаллической и/или аморфной и/или растворенной форме, например, таблетки (без оболочки или покрытые оболочкой таблетки, например, с кишечнорастворимым или с замедленным растворением
30 или нерастворимыми покрытиями, которые контролируют высвобождение Соединения А, таблетки или пленки/пластины, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), покрытие сахаром таблетки, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может осуществляться для избегания стадии абсорбции (например, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интраспинальным или интралюмбальным путем) или с включением абсорбции (например, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, чрескожным или
5 внутрибрюшинным путем). Формы введения, которые являются подходящими для парентерального введения, представляют собой, в частности, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения, подходящими примерами являются фармацевтические
10 формы для ингаляции или ингаляционные лекарственные средства (включая порошковые ингаляторы, небулайзеры), капли для носа, растворы или спреи; таблетки, пленки/пластины или капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, пленки/пластины или капсулы, суппозитории, ушные или
15 глазные препараты (например, глазные ванночки, глазные вкладыши, ушные капли, ушные порошки, ушные промывалки, ушные тампоны), вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, импланты, внутриматочные спирали, вагинальные кольца или стенты.

20 Соединение А может превращаться в указанные формы для введения. Это можно осуществлять с помощью метода, известного per se, путем смешивания с фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Такие наполнители включают носители (например, микрокристаллическая
25 целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульсификаторы и диспергирующие или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитан олеат), связующие (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты,
30 например, оксиды железа) и ароматизаторы и/или дезодораторы.

Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, предпочтительно, они являются нетоксичными и инертными. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, в частности: носители и наполнители

(например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, такие как, например, Avicel[®], лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция, такой как, например, Di-Cafos[®]),

- 5
 - мазевые основы (например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир),
- 10
 - растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, среднецепочечные триглицериды жирные масла, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульсификаторы, диспергирующие агенты или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты, такие как, например, Lanette[®], сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, такие как, например, Span[®], полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, такие как, например, Tween[®], полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот, такие как, например, Cremophor[®], полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, глицериновые сложные эфиры жирных кислот, полочкамеры, такие как, например, Pluronic[®]),
- 15
 - буферы, а также кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтаноламин),
- 20
 - агенты, придающие изотоничность (например, глюкоза, хлорид натрия),
- абсорбенты (например, высокодисперсные диоксиды кремния),
- 25
 - агенты, повышающие вязкость, гелеобразователи, загустители и/или связующие (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий
- 30

карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, такие как, например, Carbopol®; альгинаты, желатин),

- агенты, вызывающие дезинтеграцию (например, модифицированный крахмал, натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмала гликолят, такой как, например, Explotab®, перекрестно-сшитый поливинилпирролидон, натрий кросскармеллоза, такой как, например, AcDiSol®),
- регуляторы текучести, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и агенты, облегчающие выемку из формы (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные диоксиды кремния, такой как, например, Aerosil®),
- материалы для нанесения покрытий (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны, такой как, например, Kollidon®, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетат фталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®),
- материалы для образования капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, такой как, например, Kollidon®, поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блоксополимеры),
- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетил цитрат, дибутил фталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбил пальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, бензалконий хлорид, хлоргексидин ацетат, бензоат натрия),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- 5 • ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или дезодораторы.

Настоящее изобретение дополнительно охватывает применение фармацевтических композиций, которые содержат ингибитор АТФ киназы, в особенности Соединение А, совместно с одним или несколькими, предпочтительно инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми наполнителями, для применения в любом из способов/ применений для лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, как описано в настоящей заявке.

10

На основании стандартных лабораторных техник, известных для оценки соединений, пригодных для лечения гиперпролиферативных заболеваний, с помощью стандартных тестов токсичности и стандартных фармакологических анализов для определения лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые используются для лечения этих состояний, эффективная дозировка соединений согласно настоящему изобретению может быть определена для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента для введения для лечения любого из этих состояний может существенно изменяться в соответствии с такими факторами, как конкретное состояние и применяемая дозируемая единица, способ введения, период лечения, возраст и пол леченного пациента, и природа и распространение состояния, подвергаемого лечению.

15

20

25

Общее вводимое количество активного компонента в целом находится в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг веса тела в сутки, и предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг веса тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут находиться в интервале от дозирования одного до трех раз в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Дополнительно, возможны "лекарственные

30

каникулы", при которых пациент не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, могут быть благоприятными для суммарного баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Дозируемая единица может содержать от приблизительно 0,5 мг до 5 приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или больше раз в сутки или менее одного раза в сутки. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и при применении технологий инфузий предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя 10 суточная схема ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя суточная схема вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общего веса тела. Средняя суточная схема местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, которую вводят от одного до четырех раз в сутки. Трансдермальная концентрация предпочтительно будет такой, которая требуется 15 для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средняя суточная схема ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,01 до 100 мг/кг общего веса тела.

Несомненно, специфическая исходная и продолжающаяся схема дозирования для 20 каждого пациента будет изменяться в соответствии с природой и тяжестью состояния, как определено лечащим диагностом, активностью специфического применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств, и др. Желательный способ лечения и 25 количество доз соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции может быть установлено специалистом в данной области с использованием общепринятого экспериментального лечения.

Несмотря на это, может являться необходимым отклониться от указанных 30 количеств, специфически в зависимости от веса тела, пути введения, индивидуальной реакции на активный компонент, типа препарата, и времени или интервала введения. Например, в некоторых случаях может быть достаточно меньше, чем вышеуказанное минимальное количество, в то время как в других

случаях потребуется превысить указанный верхний предел. В случае введения бóльших количеств, может быть желательным разделить их на несколько индивидуальных доз в течение суток.

Например, ингибитор АТФ киназы, в особенности Соединение А, можно

5 комбинировать с известными антигиперпролиферативными, цитостатическими или цитотоксическими веществами для лечения злокачественных новообразований. Примеры подходящих комбинаций

антигиперпролиферативных, цитостатических или цитотоксических активных компонентов включают:

10 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлибероцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклоротетимид, гексиламинолевулилат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетолдитиолетион, анетумабравтанзин, ангиотензин II, антитромбин

15 III, апрепитант, акритумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилезомаб, белиностаб, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бизантрен, блинатумомаб, бортезомиб, бусерелин, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолилат кальция,

20 левофолилат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, крисантаспаза, кризотиниб, циклофосфамид,

25 ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбэпоэтин альфа, дабрафениб, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, декстразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактит, диклофенак, динитуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин,

30 доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дзета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус,

эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровой кислоты меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, 5 гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкапридаза, глутоксим, GM-CSF, гозерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, гистамин дигидрохлорид, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая 10 кислота, ингенол мебутат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, йобитридол, йобенгуан (123I), йомепрол, ипилимумаб, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, ланзопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, левонгестрел, левотиноксин натрий, лизурид, лобоплатин, ломустин, 15 лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, 20 мопидамол, морфин гидрохлорид, морфин сульфат, набиллон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, нетупитант/планосетрон, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, 25 офатумумаб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, PEG-эпоэтин 30 бета (метокси-PEG-эпоэтин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлбутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, полиэстрадиол фосфат,

поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид,
 понатиниб, порфимер натрия, пралатрексат, преднимустин, преднизон,
 прокарбазин, прокодазол, пропранолол, гуанидолид, рабепразол, ракотумомаб,
 радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин,
 5 рекомбинантная урат-оксидаза, разоксан, рефаметиниб, регорафениб,
 ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант,
 ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (^{153}Sm) лексидронам,
 сарграмостим, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофирам,
 собузоксан, натрия глицидидазол, сонедегиб, сорафениб, станозолол,
 10 стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен,
 тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелейкин, технеция ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) нофетумомаб
 мерпентан, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил +
 отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон,
 тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфазин, тиротропин альфа, тиогуанин,
 15 тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб,
 трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, треосульфат, третиноин,
 трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид,
 тромбопоетин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб,
 вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин,
 20 винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-
 90, циностаин, циностаин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Биомаркер(ы) гиперпролиферативного заболевания или субъекта

25 В другом варианте осуществления применения (й)/ способа (ов)/
 фармацевтической (их) композиции (й)/ набора (ов) согласно изобретению,
 описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект
 характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)
 содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких
 30 генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, BLM, BRCA2, ERCC5, FEN1,
 FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17,
 RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В другом варианте осуществления применения (й)/ способа (ов)/ фармацевтической (их) композиции (й)/ набора (ов) согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

10 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, 15 ATM, BLM, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или 20 несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

25 Экспрессия “POLB/POLL”, как используется в настоящей заявке, обозначает двойную мутацию: одну или несколько вредных мутаций в POLB гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в POLL гене/белке.

30 В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)

содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, BLM, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

5 В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/
фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в
настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект
характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)
содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких
10 генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX,
PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/
фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в
15 настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект
характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)
содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких
генах/белках, выбранных из ATM, BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2,
H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

20 В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/
фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в
настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект
характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)
25 содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких
генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX,
PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

В другом предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/
30 фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в
настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект
характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы)

содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, FANCD2, H2AFX, RAD17, UBE2N.

5 В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, FEN1, H2AFX, PCNA.

10

В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

15

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

20

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

25

30

В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

10

В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BLM, BRCA1, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

В предпочтительном варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одним или несколькими биомаркерами, где биомаркер (ы) содержит (ат) одну или несколько вредных мутаций в TP53 гене/белке и одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, FEN1, H2AFX, PCNA.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в BLM гена/белка.

30

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в BRCA1 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в ERCC5 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в FEN1 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в FANCD2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или

несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в FANCG гене/белке.

5 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в H2AFX гене/белке.

10 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в PARP1 гене/белке.

15 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в PCNA гене/белке.

20

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в POLL гене/белке.

25

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в RAD9A гене/белке.

30

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в RAD17 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в RAD52 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в REV3L гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в TDP2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в TP53BP1 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или

несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в UBE2N гене/белке.

5 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TP53 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в XPA гене/белке.

10 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в ATM гене/белке и/или одной или несколькими вредными мутациями в BRCA2 гене/белке.

15 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в POLL гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в POLB гене/белке.

20

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в POLN гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в POLQ гене/белке.

25

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в POLH гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в REV3L гене/белке.

30

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, гиперпролиферативное заболевание или субъект характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в TDP1 гене/белке и одной или несколькими вредными мутациями в TDP2 гене/белке.

Рак предстательной железы

В другом варианте осуществления применения/ способов/фармацевтической композиции/ наборов настоящего изобретения гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы.

Термин “рак предстательной железы”, как используется в настоящей заявке, обозначает любой гистологический тип рака предстательной железы включая, но не ограничиваясь только ими, ацинозную аденокарциному, протоковую аденокарциному, переходно-клеточный (или уротелиальный) рак, плоскоклеточный рак, карциноид, мелкоклеточный рак, саркомы и саркоматоидные злокачественные новообразования, в особенности ацинозную аденокарциному, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), в особенности кастрационно-резистентный рак предстательной железы на стадии M0 (M0 CRPC) или кастрационно-резистентный рак предстательной железы на стадии M1 (M1 CRPC).

Термины “M0” и “M1” (включая M1a, M1b, M1c) используются в соответствии с “системой стадирования TNM” для рака предстательной железы, разработанной Американским объединённым онкологическим комитетом, как более подробно описано в “TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMORS”, 7ое изд., под редакцией James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind, опубликованном UICC 2011.

В соответствии с указанной TNM классификацией и, как используется в настоящей заявке, термин “M0 CRPC” обозначает, что нет отдаленных метастаз и что CRPC не распространился в другие части организма. Термин “M1 CRPC”, как используется в настоящей заявке, обозначает, что присутствуют отдаленные метастазы и что CRPC распространился в отдаленные части организма.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) представляет собой стадию M0

кастрационно-резистентного рака предстательной железы (M0 CRPC) или стадию M1 кастрационно-резистентного рака предстательной железы (M1 CRPC).

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATM, ARID1A, ATG5, ATR, ATRX, BARD1, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCND1, CDC7, CHEK2, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB3, ERCC3, ERCC5, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCI, GEN1, HDAC, KRAS, LIG4, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PALB2, PARP4, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLL, PRKDC, PTEN, RAD18, RAD50, RAD51, RB1, REV3L, SLX4, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1 и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ARID1A, ATG5, ATR, ATRX, BARD1, BRAF, BRCA2, CCND1, CDC7, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB3, FANCA, FANCD2, FANCI, KRAS, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, PIK3CA, POLA1, PRKDC, PTEN, RAD50, RAD51, RB1, REV3L, SLX4, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1 и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ARID1A, ATM, ATR, ATRX, BARD1, BRAF, BRCA2, CCND1, CDC7, DCLRE1C, EGFR, ERBB3, FANCA, FANCD2, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, PIK3CA, POLA1, PTEN, RAD50, RAD51, REV3L, SLX4, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, USP1, WDR48, и/или WRN гена/белка.

10

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ARID1A, ATR, ATRX, BARD1, BRAF, BRCA2, CCND1, CDC7, DCLRE1C, EGFR, ERBB3, FANCA, FANCD2, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, PIK3CA, POLA1, PTEN, RAD50, RAD51, REV3L, SLX4, TMPRSS2-ERG, TOP2A, TOP2B, USP1, WDR48, и/или WRN гена/белка.

20

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями ATM гена/белка, в особенности вредной мутацией ATM гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы, в особенности M0 CRPC или M1 CRPC, и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в по меньшей мере пяти генах/белках, выбранных из APC, ATM, ARID1A, ATG5, ATR, ATRX, BARD1, BRAF, BRCA1,

30

BRCA2, BRIP1, CCND1, CDC7, CHEK2, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB3, ERCC3, ERCC5, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCI, GEN1, HDAC, KRAS, LIG4, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PALB2, PARP4, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLL, PRKDC, PTEN, RAD18, RAD50, RAD51, RB1, REV3L, SLX4, 5 Tmprss2, Tmprss2-ERG, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1 и/или XRCC2 гена/белка.

10 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы и субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

15 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак предстательной железы и субъект или рак предстательной железы характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака 20 предстательной железы, в особенности субъект или рак предстательной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Рак яичников

25 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников.

30 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATM, ATR, BRAF, BRCA1, BRCA2,

CDC7, CHEK1, ERBB2, ERBB3, FANCA, FANCM, FBXW7, KRAS, MLH1, MRE11A, MSH3, MSH6, MYC, PALB2, PARP4, PIK3CA, POLH, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD50, REV3L, TDP1, TP53, TOP2A, TOP2B и/или TOPBP1 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATM, ATR, BRAF, BRCA1, CDC7, CHEK1, ERBB2, ERBB3, FANCM, KRAS, MLH1, MSH6, MYC, PIK3CA, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD50, TP53, TOP2A, TOP2B и/или TOPBP1 гена/белка.

10

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредными мутациями, в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATR, BRAF, BRCA1, CDC7, CHEK1, ERBB3, FANCM, MLH1, MSH6, PIK3CA, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD50, TOP2A, TOP2B и/или TOPBP1 гена/белка.

15

20

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредными мутациями, в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATR, BRAF, CDC7, FANCM, PRKDC, TOP2B и/или TOPBP1 гена/белка.

25

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями ATM гена/белка, в особенности вредной мутацией ATM гена/белка.

30

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак яичников и субъект или рак яичников характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака яичников, в особенности субъект или рак яичников характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Рак ободочной и прямой кишки

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A, ATM, ATRX, BLM, BRAF, BRCA2, CDK12, CHEK2, ERBB3, ERCC3, ERCC5,

FANCA, FANCM, FBXW7, FBX018, GEN1, KRAS, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PIK3CA, POLH, POLN, POLQ, PRKDC, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53, USP1, WRN и/или XRCC2 гена/белка.

5 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ARID1A,
10 ATM, ATRX, BLM, BRAF, BRCA2, CHEK2, ERBB3, ERCC5, FANCA, FANCM, KRAS, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PIK3CA, POLN, POLQ, PRKDC, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53, USP1 и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической
15 композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в по меньшей мере трех генах/ белках, выбранных из APC, ARID1A, ATM, ATRX, BLM, BRAF, BRCA2, CDK12, CHEK2, ERBB3, ERCC3, ERCC5,
20 FANCA, FANCM, FBXW7, FBX018, GEN1, KRAS, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PIK3CA, POLH, POLN, POLQ, PRKDC, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53, USP1, WRN и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической
25 композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ARID1A, ATM, ATRX, BLM, BRAF, BRCA2, CHEK2, ERCC5, FANCA, FANCM, KRAS, MLH1,
30 MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PIK3CA, POLN, POLQ, PRKDC, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53, USP1 и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ARID1A, ATM, ATRX, BLM, BRAF, BRCA2, CHEK2, ERCC5, FANCA, KRAS, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, PIK3CA, PRKDC, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53, USP1 и/или XRCC2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATRX, BRAF, BRCA2, ERCC5, FANCA, MLH1, MSH3, MSH6, MYC, PIK3CA, RAD50, REV3L, SLX4, TOP2A, TOP2B, TP53 и/или USP1 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется микросателлитной нестабильностью, в особенности высокой микросателлитной нестабильностью.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак ободочной и прямой кишки и субъект или рак ободочной

и прямой кишки характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака ободочной и прямой кишки, в особенности субъект или рак ободочной и прямой кишки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Рак легких

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRIP1, FANCD2, FANCI, CCNE1, CDK12, KRAS, MDC1, MSH3, MYC, NBN, NRAS, PIK3CA, PMS2, PRKDC, RAD50L, REV3L, SLX4, TOP2B, TP53 и/или XRCC3 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ATR, CCNE1, KRAS, MSH3, MYC, NRAS, PIK3CA, PRKDC, SLX4, TOP2B, TP53 и/или XRCC3 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ATR, CCNE1, NRAS, SLX4, TOP2B, TP53 и/или XRCC3 ген/белок

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, CCNE1, KRAS, MSH3, MYC, NRAS, PRKDC, SLX4, TOP2B и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATR, CCNE1, MSH3, PRKDC и/или KRAS гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак легких и субъект или рак легких характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака легких, в особенности субъект или рак легких характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Меланома

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой меланому.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой меланому и субъект или меланома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, BRAF, PRKDC и/или XRCC3 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой меланому и субъект или меланома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, BRAF и/или PRKDC гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой меланому и субъект или меланома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой меланому и субъект или меланома характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий меланомы, в особенности субъект или меланома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Рак шейки матки

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак шейки матки.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание

представляет собой рак шейки матки и субъект или рак шейки матки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRIP1, EGFR, REV3L и/или UIMC1 гена/белка.

5

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак шейки матки и субъект или рак шейки матки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из EGFR и/или REV3L гена/белка.

10

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак шейки матки и субъект или рак шейки матки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

15

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак шейки матки и субъект или рак шейки матки характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака шейки матки, в особенности субъект или рак шейки матки характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

25

Рак молочной железы

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы.

30

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATR, BLM, BRCA1, BRCA2, ERBB2, FANCA, FANCE, FANCI, FBXO18, MLH3, MSH3, MYC, PRKDC, PTEN, RB1, SLX4, TP53 и/или TMPRSS2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATR, BRCA1, ERBB2, FANCA, MSH3, MYC, PRKDC, PTEN, RB1, TP53 и/или TMPRSS2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, MSH3, MYC, PRKDC, RB1, TP53 и/или TMPRSS2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из MSH3, PTEN, RB1 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в

особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

5 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы и субъект или рак молочной железы характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака молочной железы, в особенности субъект или рак молочной железы
10 характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Рак поджелудочной железы

15 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак поджелудочной железы.

20 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ARID1A, BRAF, DYRK1A, ERCC2, FBXW7, KRAS, MLH1, PALB2, PARP4, PRKDC и/или TP53 гена/белка.

25 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRAF, DYRK1A, KRAS,
30 PRKDC и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание

представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRAF, DYRK1A, и/или PRKDC гена/белка.

5

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в
10 одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRAF, PRKDC и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание
15 представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из DYRK1A, KRAS, PRKDC и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической
20 композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

25

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание
30 представляет собой рак поджелудочной железы и субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий рака поджелудочной железы, в особенности субъект или рак поджелудочной железы характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Лимфома из клеток зоны мантии

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ATR, ATRX, BAP1, BRCA1, CHEK2, DCLRE1A, ERCC2, FANCM, KRAS, MLH3, MSH3, POLN, PRKDC, RB1, SLX4, TMPRSS2 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, ATR, FANCM, KRAS, MLH3, MSH3, PRKDC, RB1, TMPRSS2 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из FANCM, KRAS, MSH3 и/или TMPRSS2 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из FANCM, MSH3 и/или PRKDC гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из 5 клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической 10 композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой лимфому из клеток зоны мантии и субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных 15 линий лимфомы из клеток зоны мантии, в особенности субъект или лимфома из клеток зоны мантии характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL)

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических 20 композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической 25 композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из APC, ATM, BRAF, BRIP1, CDC7, ERCC2, FANCD, 30 FEN1, PRKDC, MLH1, MYC, REV3L, TOP2A и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание

представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, BRAF, CDC7, PRKDC, MYC, TOP2A и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATM, BRAF, CDC7, MYC, PRKDC, TOP2A и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из MYC гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в по меньшей мере двух, в особенности в по меньшей мере трех генах/ белках, выбранных из APC, ATM, BRAF, BRIP1, CDC7, ERCC2, FANCD, FEN1, PRKDC, MLH1, MYC, REV3L, TOP2A и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и

субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в АТМ гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

5 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном
10 разделе для одной или нескольких клеточных линий диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, в особенности субъект или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

15 **Глиобластома**

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому.

20 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATRX, CCNE1, ERBB2, FANCA, PRKDC, PTEN,
25 RAD50, RAD54, TDP2 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется
30 одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATRX, CCNE1, ERBB2, PRKDC, PTEN, TDP2 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из CCNE1, ERBB2, PRKDC, PTEN, TDP2 и/или TP53 гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из ATRX и/или PTEN гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой глиобластому и субъект или глиобластома характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий глиобластомы, в особенности субъект или глиобластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Нейробластома

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтических композиций/ наборов согласно настоящему изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой нейробластому.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой нейробластому и субъект или нейробластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах/белках, выбранных из CHEK2, MSH3 и/или PRKDC гена/белка.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой нейробластому и субъект или нейробластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями, в особенности вредной (ыми) мутацией (ями), в ATM гене/белке и/или в BRCA2 гене/белке.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора согласно изобретению, гиперпролиферативное заболевание представляет собой нейробластому и субъект или нейробластома характеризуется одним или несколькими биомаркерами, описанными в экспериментальном разделе для одной или нескольких клеточных линий нейробластомы, в особенности субъект или нейробластома характеризуется одной или несколькими функциональными мутациями в одном или нескольких генах, которые описаны в Таблице 5.

Стратификационные методы

Различные стратификационные методы можно использовать в контексте настоящего изобретения для идентификации одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах, активации ALT пути и/или микросателлитной нестабильности (MSI) в образце.

Функциональная (ые) мутация (и)

Определение функциональных мутаций, в особенности вредных и активирующих мутаций, гена (ов)/белка (ов) известно квалифицированному специалисту в данной области техник. Вредные мутации и активирующие мутации могут быть определены, например, с помощью одной или нескольких следующих

стратификационных методов: Next generation sequencing (NGS) (Metzker ML, “Sequencing technologies—the next generation”, *Nat Rev Genet.* 2010;11:31–46); Sanger sequencing and other first generation sequencing methods (Lilian T. C. Franca, Emanuel Carrilho and Tarso B. L. Kist, A review of DNA sequencing techniques, *Quarterly Reviews of Biophysics* 35, 2 (2002), pp. 169–200); PCR, в особенности многолокусную ПЦР; флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH); матричную сравнительную геномную гибридизацию (матричную CGH); матричный анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP микроматричные анализы), в особенности для определения вариации числа копий (CNV); или иммуногистохимии (ИНС), в особенности для определения потери или сверхэкспрессии соответствующего белка.

Термин “NGS” не обозначает единственную технологию; наоборот, он относится к многообразной совокупности технологий секвенирования по Сенгеру, разработанных за последнее десятилетие. Эти методы включают секвенирование посредством синтеза (Ronaghi M и др., “A sequencing method based on real-time pyrophosphate”, *Science.* 1998;281:363–365), секвенирование посредством лигирования (Shendure J и др., “Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome”, *Science.* 2005;309:1728–32.16), ионное полупроводниковое секвенирование (Rothberg JM и др., “An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing.”, *Nature.* 2011;475:348–52.17), и другие.

Подходы биоинформатики используются для обнаружения и анализа вариантов последовательностей на основании данных NGS (Teng S, “NGS for Sequence Variants.”, *Adv Exp Med Biol.* 2016;939:1-20). Обнаружение вариантов NGS состоит в контроле качества (для удаления потенциальных артефактов и ошибок из данных), выравнивании последовательностей (считывания отображаются на положения в указанном геноме), и определении вариантов (которое осуществляют путем сравнения выравненных считываний с известными эталонными последовательностями для обнаружения сегментов, которые отличаются от сравниваемых геномов).

Варианты последовательностей, обнаруженные на основании NGS, можно классифицировать на однонуклеотидные варианты (SNV), небольшие инсерции и делеции (INDEL), и большие структурные варианты (SV) на основании длины их последовательностей.

SNV, наиболее распространенный тип вариантов последовательностей, представляют собой различия единичных пар оснований ДНК у индивидуумов. INDEL определяются как небольшие полиморфизмы ДНК, включая как инсерции, так и делеции, имеющие длины в диапазоне от 1 до 50 по. SV представляют собой

5 большие геномные изменения (>50 по) включая несбалансированные варианты (делеции, инсерции или дупликации) и сбалансированные изменения (транслокации и инверсии). Вариации числа копий (CNV), большая категория несбалансированных SV, представляют собой изменения ДНК, которые приводят к аномальному числу копий конкретных сегментов ДНК.

10 Анализ вариантов включает аннотацию вариантов, которую можно использовать для определения влияния вариантов последовательностей варианты на гены и белки и отфильтровывать функциональные важные варианты от фона нейтральных полиморфизмов.

Анализ ассоциаций вариантов связывают функциональные важные варианты с

15 комплексными заболеваниями или клиническими характеристиками. Связанные с заболеванием целевые варианты можно идентифицировать путем комбинирования этих подходов. Результаты таких анализов вариантов хранятся в общедоступных базах данных, таких как, например, COSMIC (the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, www.cancer.sanger.ac.uk), ClinVar (Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, и др., “ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype.”, *Nucleic Acids Res.* 2014;42:D980–5), HGMD (Stenson PD, Mort M, Ball EV, и др., “The human gene mutation database: 2008 update.”, *Genome Med.* 2009;1:13) или “The Human Variome Project” (<http://www.humanvariomeproject.org/>), которая имеет тщательно подобранные

20 базы данных, зависящие от генов/заболеваний, для сбора вариантов последовательностей и генов, ассоциированных с заболеваниями.

Как описано выше, общедоступные базы данных, релевантные литературные источники и современные доказательства, ассоциированные с рекурренцией и функционированием гена, используются для определения подлежащего

30 уведомлению статуса изменения, обнаруженного из данных NGS, для представляющих интерес генов. Функциональные мутации могут быть классифицированы на любой из следующих подлежащего уведомлению статусов: вредная (ые) мутация (и) и активирующая (ие) мутация (и).

Активация ALT пути

В нормальных соматических клетках, существенное укорочение теломеров приводит к p53-зависимому старению или апоптозу (Heaphy и Meeker, *J Cell Mol Med.* 15(6): 1227-1238 (2011)). Раковые клетки зависят от теломеразы или пути альтернативного удлинения теломеров (ALT) для преодоления репликативной летальности. Большинство опухолевых клеток экспрессирует теломеразу для поддержания иммортализации и прогрессирования опухоли. Тем не менее, около 10% - 15% злокачественных новообразований осуществляют иммортализацию посредством независимого от теломеразы механизма удлинения теломеров, альтернативного удлинения теломеров (ALT) (Cesare A.J., Reddel R.R. *Alternative lengthening of telomeres: Models, mechanisms and implications.* *Nat. Rev. Genet.* 2010;11:319–330.). ALT представляет собой механизм поддержания теломеров на основании рекомбинации, который характеризуется гетерогенными, варьирующимися длинами теломеров, высокими уровнями обменов теломерами сестринских хроматид (t-SCE), многокопийными экстрахромосомными теломерными повторами ДНК (ECTR), и специализированной теломерной ДНК ядерной структурой, обозначаемой ALT-ассоциированные промиелоцитарные лейкозные (PML) тела (APB) (Robert L. Dilley, Roger A. Greenberg, *ALTernative Telomere Maintenance and Cancer,* *Trends Cancer.* 2015 Oct 1; 1(2): 145–156). Было описано, что специфические мутационные события, включая повторные мутации генов X-сцепленной альфа-талассемии со слабоумием (ATRX) или белка, ассоциированного с доменом смерти (DAXX), оказывают влияние на активацию и поддержание ALT (Amorim и др., *The Role of ATRX in the Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) Phenotype,* *Genes (Basel).* 2016 Sep; 7(9): 66.). В последних исследованиях было показано вовлечение РНК, содержащих длинные некодирующие РНК теломерные повторы (TERRA), ядерные рецепторы, и RPA в рекомбиногенный потенциал ALT теломеров. ATR-протеинкиназа, чрезвычайно важный регулятор рекомбинации, захватываемый репликационным белком A, может быть вовлечена в регуляцию ALT и становится целесообразной мишенью для лечения ALT опухолей (Flynn, R.L.; Cox, K.E.; Jeitany, M.; Wakimoto, H.; Bryll, A.R.; Ganem, N.J.; Bersani, F.; Pineda, J.R.; Suva, M.L.; Benes, C.H.; и др.

Alternative lengthening of telomeres renders cancer cells hypersensitive to ATR inhibitors. *Science* 2015, 347, 273–277.)

Стратификационные методы, известные в данной области техники, можно
5 использовать для идентификации субъектов как имеющих злокачественное
новообразование, ассоциированное с активацией ALT пути (то есть, для
идентификации злокачественного новообразования как ассоциированного с
активацией ALT, также обозначаемого в настоящей заявке как ALT
злокачественное новообразование или ALT+ злокачественное новообразование).
10 Например, обнаружение поддержания теломеров при отсутствии активности
теломеразы (Bryan и др., *EMBO J.*, 14:4240- 4248 (1995)); обнаружение профиля
длин теломеров, например, путем саузерн-блоттинга с концевой рестрикцией
фрагментов, находящихся в диапазоне от чрезвычайно коротких до очень
длинных, и с модальной длиной приблизительно в два раза по сравнению с
15 сопоставимыми положительными по теломеразе или нормальными клетками
(Bryan и др., *EMBO J.*, 14:4240-4248 (1995); Gollahon и др., *Oncogene*, 17:709-717 (1998)),
обнаружение быстрых, несинхронизированных изменений длины
теломеров, вызываемых гетерогенность длин теломеров (Mumane и др., *EMBO J.*,
13:4953-4962 (1994)), обнаружение ALT-ассоциированных PML тел (APB) (Yeager
20 и др., *Cancer Res.*, 59:4175-4179 (1999)), обнаружение копированных
сконструированных теломерных меток от одного теломера к другому (Pickett и др.
EMBO J., 28:799-809 (2009)), обнаружение нестабильности tandemных повторов
на теломерах и MS32 минисателлита (Jevaralan и др., *Hum. Mol. Genet.*, 14: 1785-
1794 (2005)), обнаружение обмена теломеров сестринских хроматид (T-SCE) (Fan
25 и др. *Nucleic Acids Res.*, 37:1740-1754 (2009)), обнаружение повышение уровня
теломерных t-колец (Cesare и др., *Mol. Cell. Biol.*, 24:9948-9957 (2004)),
обнаружение одноцепочечной C-цепочечной теломерной ДНК (оц-С-цепь) (Grudic
и др., *Nucleic Acids Res.*, 35:7267-7278 (2007)), обнаружение C колец (Henson и
др., *Nat. Biotechnol.*, 27:1181-1185 (2009)). См., например, Henson и Reddel, *FEBS*
30 *Lett.* 584(17):3800-3811 (2010); и US20150247866. В некоторых вариантах
осуществления, используют, например, метод разветвленных ДНК в РНК при
гибридизации *in situ* (RNA-ISH), например, как описано в WO2015/123565.

Активацию ALT пути предпочтительно определяют с помощью одного из стратификационных методов, описанных выше.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

5 MSI анализ охватывает сравнение аллельных профилей микросателлитных маркеров, созданных путем амплификации ДНК из совпадающих нормальных образцов дикого типа и тестируемых образцов, которые могут быть дефектными по репарации ошибочно спаренных оснований (MMR). Аллели, которые присутствуют в тестируемом образце, но не в соответствующих нормальных образцах дикого типа, указывают на MSI.

10 MSI можно анализировать, например, с помощью метода MSI-PCR, который включает флуоресцентно меченные праймеры для совместной амплификации микросателлитных маркеров, путем MSI- иммуногистохимического (IHC) окрашивания четырех белков MMR пути: MLH1, PMS2, MSH2, или MSH6, или с помощью расчётных методов, используя данные секвенирования ДНК следующего поколения (NGS) для обнаружения аномального числа микросателлитных повторов:

15 Термин “высокая микросателлитная нестабильность” (также называется в настоящей заявке “MSI-высокая”) обозначает, что обнаружено существенное число, в особенности по меньшей мере одно, предпочтительно по меньшей мере два, микросателлитных маркера:

20 MSI статус можно обнаружить с помощью системы анализа MSI-PCR (например, с помощью Promega Corp, Madison, USA), которая основана на применении пяти близких мономорфных мононуклеотидных микросателлитных маркеров (BAT-25, BAT-26, NR- 21, NR-24, и MONO-27). В этой системе, высокую микросателлитную нестабильность (“MSI-высокая”) определяют как фенотип, в котором по меньшей мере 2 тестируемых микросателлитных маркера (BAT-25, BAT-26, NR- 21, NR-24, и MONO-27) изменено в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом. Низкая микросателлитная нестабильность (“MSI-низкая”) определяется как фенотип, в котором изменен только один из тестируемых микросателлитных маркеров в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом. Стабильный микросателлит (MSS) определяется как фенотип, в котором не изменен ни один из тестируемых

микросателлитных маркеров в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом. MSI статус также может быть определен с помощью метода MSI-PCR, используя пять микросателлитных локусов (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, и D17S250), рекомендованных Национальным институтом рака (NCI), которые амплифицированы в единичной многолокусной ПЦР реакции. В этой системе, высокая микросателлитная нестабильности (“MSI-высокая”) определяется как фенотип, в котором по меньшей мере два тестируемых мононуклеотидных микросателлитных маркера (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, и D17S250) изменено в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом. Низкая микросателлитная нестабильность (“MSI-низкая”) определяется как фенотип, в котором изменен только один из тестируемых мононуклеотидных микросателлитных маркеров (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, и D17S250) в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом. Стабильный микросателлит (MSS) определяется как фенотип, в котором не изменен ни один из тестируемых микросателлитных маркеров (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, и D17S250) в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом (Boland CR, и др., A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58(22): 5248-5257). В этом контексте, “нормальный эталонный образец”, используемый для MSI тестирования, может представлять собой, например, матрицу геномной ДНК, обеспечиваемой набором для исследования, или ДНК, выделенную из крови или из другой незлокачественной ткани от субъекта, подвергаемого тестированию.

MSI статус может быть оценен с помощью расчётных методов, используя данные секвенирования ДНК следующего поколения (NGS), полученных из опухолевых или других тканей. Эти расчетные методы включают, но не ограничиваясь только ими, mSINGS (Salipante, S.J. и др., “Microsatellite instability detection by next generation sequencing”, *Clin. Chem.* 60, 1192–1199, 2014), MSISensor (Niu B и др., “MSIsensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data.”, *Bioinformatics.* 2014; 30(7):1015-1016.), MANTIS (Microsatellite Analysis for Normal Tumor InStability) (Kautto EA и др., “Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS”, *Oncotarget.* 2016 Dec

12), MOSAIC (Ronald J Hause и др., “Classification and characterization of
microsatellite instability across 18 cancer types”, Nature Medicine 22, 1342–
1350,2016), или анализ Foundation Medicine NGS-MSI, в котором используют 114
интронные гомополимерные повторяемые локусы (длиной 10-20 по в эталонном
5 геноме человека) (Michael J. Hall и др., J Clin Oncol 34, 2016 (доп. 4S; реферат
528).

В этих расчетных методах MSI статус может быть определен с помощью
предельных чисел для MSI-высокой, MSI-низкой или MSS на основании оценки
индекса для каждого образца, определенного с использованием компьютерного
10 алгоритма и подтвержденного путем сравнения с другими методами обнаружения
MSI.

MSI также может быть обнаружена путем иммуногистохимического окрашивания
(ИНС) четырех микросателлитных маркерных белков: MLH1, PMS2, MSH2, или
15 MSH6. Если обнаруживается, что количество любого из этих четырех белков
существенно уменьшено с помощью ИНС, в особенности, если по меньшей мере
один из четырех белков не может быть обнаружен с помощью ИНС, то образец
метят как MSI-высокий.

20 В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической
композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность
характеризуется изменением одного или нескольких, предпочтительно двух или
более, микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-
24, MONO-27, D2S123, D5S346, D17S250 в образце субъекта по сравнению с
25 нормальным эталонным образцом и/или микросателлитная нестабильность
характеризуется отсутствием одного или нескольких белков, выбранных из
MLH1, PMS2, MSH2 и/или MSH 6.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической
композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность
30 характеризуется изменением одного или нескольких, предпочтительно двух или
более, микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-
24, MONO-27, D2S123, D5S346 и/или D17S250 в образце субъекта по сравнению с
нормальным эталонным образцом.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность характеризуется изменением одного или нескольких, предпочтительно двух или более, микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 и/или MONO-27 в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность характеризуется изменением по меньшей мере одного, предпочтительно по меньшей мере двух, микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, NR- 21, NR-24, и MONO-27 в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность характеризуется изменением одного или нескольких микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346 и/или D17S250 в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность характеризуется изменением по меньшей мере одного, предпочтительно по меньшей мере двух, микросателлитных маркеров, выбранных из BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346 и/или D17S250 в образце субъекта по сравнению с нормальным эталонным образцом.

В другом варианте осуществления применения/ способа/ фармацевтической композиции/ набора настоящего изобретения микросателлитная нестабильность характеризуется отсутствием одного или нескольких белков, выбранных из MLH1, PMS2, MSH2 и/или MSH 6.

В другом варианте осуществления определяют с помощью иммуногистохимического окрашивания белков MMR пути (MLH1, PMS2, MSH2 или MSH6). В этом методе, фенотип “MSI-высокая” характеризуется существенным уменьшением количества одного или нескольких белков, выбранных из MLH1, PMS2, MSH2 и/или MSH6, в особенности потерей экспрессии по меньшей мере одного из белков, выбранных из MLH1, PMS2,

MSH2 и/или MSH6. В этом контексте, термин “потеря экспрессии” обозначает отсутствие позитивного ядерного окрашивания в опухолевой клетке, в особенности в опухолевой клетке, с помощью ИНС.

5 Процентные значения в тестах и примерах, которые представлены ниже, представляют собой, если специально не указано иначе, проценты по весу; части представляют собой весовые части. Соотношения растворителей, степени разведения и данные концентраций для растворов жидкость/жидкость основаны в каждом случае на объеме.

10

Экспериментальный раздел

Приготовление Соединения А

Соединение А приготавливали в соответствии с процедурой, описанной в примере 15 111 международной патентной заявки WO2016020320.

Пример 1

Лечение различных клеточных линий рака предстательной железы с помощью Соединения А

20

LAPC-4 клетки рака предстательной железы человека получали от VTT Technical Research Center (Finland). Их высевали в среду RPMI 1640 (RPMI = Институт памяти Розуэлла Парка) без фенолового красного + 10% очищенной на активированном угле FCS (FCS = Фетальная телячья сыворотка) + 2 мМ L- 25 Глутамина при 4000 клеток на лунку в микротитровальный планшет на 96 лунок. Через 1 день, клетки обрабатывали с помощью R1881 (1 нМ) и Соединения А (день 0). Количество клеток определяли с помощью окрашивания аламаровым синим (2 ч) в день 7. Флуоресценцию определяли на устройстве Victor X3 (возбуждение 530 нм; эмиссия 590 нм). Ингибирование роста клеток 30 рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям флуоресценции (число клеток), измеренной при окончании эксперимента для клеток, обработанных с помощью R1881 отдельно, по сравнению с показаниями

флуоресценции (число клеток), измеренной при окончании эксперимента для клеток, обработанных ДМСО.

5 VCaP клетки рака предстательной железы человека получали от VTT Technical Research Center (Finland). Их высевали в DMEM среду (DMEM =
модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) со стабильным глутамином + 10% FCS в количестве 16000 клеток на лунку в микротитровальный планшет на 96 лунок. Соединение А добавляли в день 0. Количество клеток определяли с помощью окрашивания аламаровым синим (2 ч) в день 0 и день 7. Флуоресценцию определяли на устройстве Victor X3 (возбуждение 530 нм; 10 эмиссия 590 нм). Ингибирование роста клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям флуоресценции (число клеток), измеренной при окончании эксперимента для клеток, обработанных с помощью R1881 отдельно, по сравнению с показаниями флуоресценции (число клеток), измеренной в начале эксперимента для клеток, обработанных ДМСО.

15 LNCaP клетки рака предстательной железы человека получали от DSMZ-Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур (Germany) (DSMZ ACC-256). Их высевали в RPMI1640 среду без фенолового красного + 10% очищенной на активированном угле FCS в количестве 600 клеток на лунку в белый планшет на 384 лунки. Добавляли R1881 (1 нМ) и Соединение А в день 20 день 0. Количество клеток определяли с помощью CellTiter-Glow (Promega) в день 0 и день 6. Люминесценцию определяли на Victor X3. Ингибирование роста клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям флуоресценции (число клеток), измеренной при окончании эксперимента для клеток, обработанных с помощью R1881 отдельно, по сравнению с показаниями 25 флуоресценции (число клеток), измеренной в начале эксперимента для клеток, обработанных ДМСО.

22RV1 клетки рака предстательной железы человека получали от Американской коллекции типовых культур (ATCC CRL-2505). Их высевали в RPMI1640 среду, дополненную 10% FCS в количестве 5000 клеток на лунку в микротитровальный 30 планшет на 96 лунок. Через 24 ч, клетки с одного микротитровального планшета окрашивали с помощью кристаллического фиолетового (==> 0 планшет), в то время как клетки с тестируемых планшетов подвергали воздействию тестируемых веществ непрерывно в течение 4 дней. Пролиферацию клеток определяли путем

окрашивания кристаллическим фиолетовым. Поглощающую способность определяли фотометрически при 595 нм, используя прибор Tecan Sunrise. Изменение в процентах роста клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям поглощающей способности (число клеток) в начале
5 обработки клеток (0 планшет) и показаниям поглощающей способности (число клеток) нелеченной контрольной группы.

DU-145 клетки рака предстательной железы человека получали от DSMZ-Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Германия) (DSMZ ACC-261). Их высевали в DMEM/Ham F12 среде в количестве 5000 клеток на
10 лунку в микротитровальный планшет на 96 лунок. Через 24 ч, клетки с одного микротитровального планшета окрашивали с помощью кристаллического фиолетового (==> 0 планшет), в то время как клетки с тестируемых планшетов подвергали воздействию тестируемых веществ непрерывно в течение 4 дней. Пролиферацию клеток определяли путем окрашивания кристаллическим
15 фиолетовым. Поглощающую способность определяли фотометрически при 595 нм, используя прибор Tecan Sunrise. Изменение в процентах роста клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям поглощающей способности (число клеток) в начале обработки клеток (0 планшет) и показаниям поглощающей способности (число клеток) нелеченной контрольной группы.

PC-3 клетки рака предстательной железы человека получали от DSMZ-Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Германия) (DSMZ ACC-465). Их высевали в DMEM/Ham F12 среде со стабильным Глутамином + 10% FCS в количестве 5000 клеток на лунку в микротитровальный планшет на 96 лунок. Через 24 ч, клетки с одного микротитровального планшета окрашивали с
25 помощью кристаллического фиолетового (==> 0 планшет), в то время как клетки с тестируемых планшетов подвергали воздействию тестируемых веществ непрерывно в течение 4 дней. Пролиферацию клеток определяли путем окрашивания кристаллическим фиолетовым. Поглощающую способность определяли фотометрически при 595 нм, используя прибор Tecan Sunrise. Изменение в процентах роста клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям поглощающей способности (число клеток) в начале
30 обработки клеток (0 планшет) и показаниям поглощающей способности (число клеток) нелеченной контрольной группы.

Лечение других раковых клеточных линий с применением Соединения А

Клетки (См. Таблицу 3: Тестируемые системы) высевали в их подходящую среду, дополненную 10% FCS в количестве 1250 – 5000 клеток на лунку (в зависимости от их скорости пролиферации) в микротитровальные планшеты на 96 лунок. Клеткам предоставляли возможность прикрепиться в течение 24 часов, и после этого добавляли соединение, используя цифровой распределитель. Конечная концентрация Соединения А находилась в диапазоне от 1Е-09 моль/л до 3Е-06 моль/л, и конечная концентрация растворителя ДМСО составляла 0,03%. После непрерывного инкубирования в течение 4х дней, клетки фиксировали с помощью глутаральдегида, окрашивали кристаллическим фиолетовым, и записывали поглощающую способность при 595 нм. Все измерения осуществляли в четырех повторах. Значения нормировали к поглощающей способности клеток, обработанных растворителем (=100%) и поглощающей способности эталонного планшета, которые фиксировали в момент времени нанесения соединения (=0%). Полумаксимальное ингибирование роста (IC_{50}) определяли в виде концентрации соединения, которая необходима для достижения 50% ингибирования роста клеток, используя подгонку по 4м параметрам.

Растущие неприкрепленно клетки GRANTA-519, Jeko-1, JVM-2, NCI-H929, Rec-1 и SU-DHL-8 высевали в 150 мкл ростовой среды при 4000 клеток на лунку (NCI-H929, 5000 клеток на лунку) в микротитровальные планшеты на 96 лунок и инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Добавляли Соединение А, используя цифровой распределитель к клеткам с тестируемых планшетов и инкубировали непрерывно в течение 4 дней при 37°C. Для определения жизнеспособности клеток (что соответствует числу клеток), добавляли CTG раствор (Promega Cell Titer Glo раствор, № G755B и G756B). После инкубирования дополнительно в течение 10 минут, измеряли люминесценцию с помощью оборудования Perkin Elmer Victor V. Все измерения осуществляли в четырех повторах. Процентное значение жизнеспособности клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям люминесценции (число клеток) в начале обработки клеток (эталонный планшет измеряли во время добавления соединения в экспериментальные планшеты) и показаниям люминесценции (число клеток) нелеченной контрольной группы. Полумаксимальное ингибирование роста (IC_{50})

определяли в виде концентрации соединения, которая необходима для достижения 50% ингибирования роста клеток, используя подгонку по 4м параметрам.

5 **Лечение изогенные раковых клеточных линий с применением Соединения А**

Изогенные DLD-1 клеточные линии DLD-1 родительские, DLD-1 BRCA2 (-/-) и DLD-1 ATM (-/-) (см. Таблицу 3: Тестируемые системы) высевали в RPMI 1640 (RPMI = Институт памяти Розуэлла Парка) среду без фенолового красного + 10% очищенной на активированном угле FCS (FCS = Фетальная телячья сыворотка) + 2
10 мМ L-Глутамина + 25 мМ бикарбоната натрия в количестве 2500 клеток на лунку в микротитровальный планшет на 96 лунок. Клеткам предоставляли возможность прилипнуть в течение 24 часов, и после этого добавляли соединение, используя цифровой распределитель. Конечная концентрация Соединения А находилась в диапазоне $7E-10$ моль/л и $5E-06$ моль/л, и конечная концентрация растворителя
15 ДМСО составляла 0,03%. После непрерывного инкубирования в течение 7 дней при $37^{\circ}C$, определяли жизнеспособность клеток (что соответствует числу клеток), используя добавление CTG раствора (Promega Cell Titer Glo раствор, № G755B и G756B). После инкубирования дополнительно в течение 10 минут, измеряли люминесценцию с помощью оборудования Perkin Elmer Victor V. Все измерения
20 осуществляли в четырех повторах. Процентное значение жизнеспособности клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям люминесценции (число клеток) в начале обработки клеток (эталонный планшет измеряли во время добавления соединения в экспериментальные планшеты) и показаниям люминесценции (число клеток) нелеченной контрольной группы.
25 Полумаксимальное ингибирование роста (IC50) определяли в виде концентрации соединения, которая необходима для достижения 50% ингибирования роста клеток, используя подгонку по 4м параметрам.

Таблица 3: Тестируемые системы

| Клеточная линия | Опухолевая единица | Источник |
|-------------------------|--|------------------------------------|
| A2780 | карцинома яичника | ECACC-93112519 |
| AsPC1 | карцинома поджелудочной железы | ATCC CRL-1682 |
| BxPC3 | карцинома поджелудочной железы | ATCC CRL-1687 |
| Caco2 | карцинома толстой и прямой кишки | DSMZ ACC-169 |
| GRANTA-519 | лимфома из клеток зоны мантии | DSMZ ACC-342 |
| DLD-1 (родительская) | карцинома толстой и прямой кишки | HD PAR-008 |
| DLD-1 BRCA2 (- /-) | карцинома толстой и прямой кишки | HD 105-007 |
| DLD-1 ATM (-/-) | карцинома толстой и прямой кишки | HD 105-061, клон 11517 |
| HeLa | аденокарцинома шейки матки человека | ATCC CCL-2 |
| HT-144 | злокачественная меланома | ATCC HTB-63 |
| HT-29 | карцинома толстой и прямой кишки | DSMZ ACC-299 |
| Jeko-1 | лимфома из клеток зоны мантии | DSMZ ACC-553 |
| LOVO | карцинома толстой и прямой кишки | DSMZ ACC-350 |
| MDA-MB-436 | карцинома молочной железы | CLS 300278 |
| MDA-MB-468 | карцинома молочной железы | ATCC HTB-132 |
| MIAPaca-2 | карцинома поджелудочной железы | ATCC CRL-1420 |
| NCI-H460 | немелкоклеточный рак лёгких | ATCC HTB-177 |
| NCI-H929 | множественная миелома | ATCC CRL-9068 |
| OVCAR-8 | карцинома яичника | NCI-60 панель, Идент. № образца 25 |
| REC-1 | лимфома из клеток зоны мантии | ATCC CRL-3004 |
| SK-OV-3 | карцинома яичника | ATCC HTB-77 |
| SU-DHL-8 | В-клеточная DLBCL из зародышевого центра | DSMZ ACC-573 |
| JVM-2 | лимфома из клеток зоны мантии | ATCC CRL-3002 |
| TMD-8 | активированная В-клеточная DLBCL | Charite, Берлин, Германия |
| C4-2B | рак предстательной железы | MD Онкологический центр Андерсона |
| HCT116 | карцинома толстой и прямой кишки | DSMZ ACC-581 |
| IGR-OV-1 | карцинома яичника | NCI-60 панель, Идент. № образца 26 |
| NCI-H23 | немелкоклеточный рак лёгких | ATCC CRL-5800 |
| NCI-H1838 | немелкоклеточный рак лёгких | ATCC CRL-5899 |
| NCI-H1703 | немелкоклеточный рак лёгких | ATCC CRL-5889 |
| A549 | немелкоклеточный рак лёгких | DSMZ ACC-107 |
| NCI-H2030 | немелкоклеточный рак лёгких | ATCC CRL-5914 |
| HCC70 | карцинома молочной железы | ATCC CRL-2315 |
| M059J | глиобластома | ATCC CRL-2366 |
| U-87MG | глиобластома | ATCC HTB-14 |
| SH-SY5Y | нейробластома | ATCC CRL-2266 |

ATCC = Американская коллекция типовых культур; NCI = Национальный институт рака; CLS = Cell Line Service GmbH, Германия; DSMZ = Немецкая

коллекция микроорганизмов и клеточных культур GmbH, Германия; MD Онкологический центр Андерсона, Хьюстон, США; HD = Horizon Discovery Ltd

Результаты:

5 Генетические мутации и изменения числа копий ДНК вышеуказанных раковых клеточных линий определяли путем тестирования нацеленного полного секвенирования экзома и/или получали из общедоступных баз данных Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE, Barretina, Caponigro, Stransky и др. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. 2012
10 28;483(7391):603-7.), Genentech Panel (Klijn C, Durinck S, Stawiski EW, Haverty PM, Jiang Z, и др., A comprehensive transcriptional portrait of human cancer cell lines. Nat Biotechnol. 2015 Mar;33(3):306-12.) и Sanger Cell Line Panel в базе данных COSMIC (www.cancer.sanger.ac.uk; “COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer”, Forbes и др., Nucleic Acids Res. 2015, Jan; 43
15 (Database issue):D805-11. doi: 10.1093/nar/gku1075. Epub 2014 Oct 29).

Мутации в генах повреждения ДНК (DDR) или репарации ошибочно спаренных оснований (MMR), а также мутации в генах, включая онкогенный репликационный стресс или в генах TP53/супрессор опухоли этих раковых
20 клеточных линий (Таблица 3), перечислены в Таблице 4, отобранные функциональные мутации этих клеточных линий описаны в Таблице 5.

Тестировали активность Соединения А в этих клеточных линиях. Как показано в Таблице 4, Соединение А ингибирует пролиферацию тестируемых опухолевых
25 клеточных линий. Эти результаты свидетельствуют о том, что Соединение А эффективно ингибирует пролиферацию опухолевых клеточных линий человека при тестировании в виде единственного средства и что генетический фон клеток оказывает влияние на их чувствительность к ингибированию АТР.

30 Активность Соединения А также тестировали в изогенных клеточных линиях, в родительских DLD-1 клетках и в двух клонах DLD-1 клеток, которые дефектны по BRCA2 или ATM: DLD-1 BRCA2 (-/-) и DLD-1 ATM (-/-). Как показано в Таблице 6, Соединение А ингибирует пролиферацию родительской DLD-1 в

меньшей степени по сравнению с мутантными клеточными линиями. Наиболее сильный эффект был обнаружен в ATM дефектных DLD-1 клетках. Эти результаты свидетельствуют о том, что мутации в генах BRCA2 и ATM сенсбилизируют опухолевые клетки к лечению с применением Соединения А.

5

Таблица 4 Ингибирование пролиферации опухолевых клеток с помощью Соединения А

| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR дефекты | Онкогенный репликационный стресс или TP53/опухолевые супрессоры | in vitro (IC50, нМ) |
|-----------------------|-----------------|---|---|---------------------|
| Предстательная железа | LNCaP | ARID1Afs, ATG5fs, ATMA1119V/K1572N, ATRXEE2264-2265E, BRCA2fs, CHEK2T430N, ERCC3A740T;R391W, ERCC5L1023I, FANCAE369D,Q652*, HDAC2A62V, MLH3I541V, MSH3PPA66-68-;fs, POLBfs, POLHD631G, PRKDCfs, RAD50fs, RAD54LL532M, RB1акцептор_сплайсинга, SLX4S605N, TDP2T308S, TP53BP1R639Q;Q111*, TRRAPR2665W;P3554L, WDR48G107*, XRCC3P87L, XRCC4L70M | APCR2714C, ATRK1379N, ERBB3K177N, MYCN45S, PTENfs, TOP2Afs, TOP2BG323*/V889A | 18 |
| Предстательная железа | 22Rv1 | ATMK1101E, ARID1Afs, BARD1fs, BRCA2V1810I,fs, DCLRE1Cfs, FANCAfs, MSH3fs, NBNR43Q, PALB2V1123M, PARP4R970W, PRKDCfs, RAD18L314V, RAD50T532I,SLX4fs, TP53BP1fs, USP1fs, WRNfs, XRCC2fs | PIK3CAQ546R, ATRfs, BRAFL597R, ERBB3R683Q, TP53Q331R | 36 |
| Предстательная железа | VCaP | MSH3PPA66-68-, MSH6fs | CCND1S219N, TMPRSS2-ERG, MYC _{amp} , TP53R248W | 51 |
| Предстательная железа | LapC4 | ARID1A-2138-2139X, BAP1P723L, BRCA2fs, CDK12W1459X, ERCC2E313K, ERCC3R642Q/V443A/E259D, ERCC5G1080R, FANCD2N405S,P714L,P1081X,донор_сплайсинга, GEN1K42E, H2AFXN95S, LIG4T219A, MLH3K585X, MSH2M300R,донор_сплайсинга, MSH3K381X, PALB2V398A, PARP1W589C, PARP3H441R, PARP4T1170I,V1065A,Q1059R,I1039T,V626D, POLHD140N, POLQS1797I,M587I, PRKDCQ4041H, RAD17R49X, RAD51C320Y, RAD54BI164T, REV3LS2862T,P2172L, TRRAPD394G,M1087I,P2026L,H3174Y,A3655V, WDR48S611P, WRNE3X,K1126X | ATRR1951*stop/amp, CDC7A342V/D571G, EGFRV980D, TP53H178PX,R175H | 55 |
| Предстательная железа | DU-145 | ATG5донор_сплайсинга, BRCA1E962K, BRCA2S2284L, BRIP1T132N, DYRK1A226H, FANCBG702W, FANCIfs, GEN1Q554H, LIG4R32C, MLH1A586V,splice, MSH2L736I, | KRAS _{amp} , DYRK1R226H, TMPRSS2акцептор_сплайсинга, TP53V274F;P223L | 110 |

| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR дефекты | Онкогенный репликационный стресс или TP53/опухолевые супрессоры | in vitro (IC50, нМ) |
|--------------------------|-----------------|--|--|---------------------|
| | | MSH6S1067I, PMS2H189Y, POLA1A550S, POLLA285T, POLQV124M, PRKDCfs, RAD50N509K, RB1K715*, REV3LR2523C, RPA2E252D, TP53BP1акцептор_сплайсинга, TRRAPfs;A1389T, UIMC1A96D,UBE2Nfs, USP1fs, XPAfs, XRCC1акцептор_сплайсинга, XRCC2fs | | |
| Предстательная железа | PC3 | MSH3AAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68, PRKDCfs | MYCamp, TP53fs | 490 |
| Предстательная железа | C4-2B | MSI-H, ARID1A_c.854delG_p.G285fs*78, ATRX-E2265del, MSH2loss, TRRAP-Q1984* | PTENdel | 50 |
| Молочная железа | HCC70 | MSH3PPA66-68-, RB1DN479-480D | PTENfs, TP53R248Q | 27 |
| Молочная железа | MDA-MB-436 | BRCA1донор_сплайсинга, FANCIS812G, MLH3F92L, PRKDCL1824F;fs, | TMPRSS2V101F, MYCamp+, TP53fs | 120 |
| Молочная железа | MDA-MB-468 | BLMD554V, BRCA2M965I, FANCAQ869*,FANCEG245-, FBXO18G193A, SLX4E1784Q | ERBB2fs, ATRP? (2633+5A>G,Замещение - интронное) PTENдонор_сплайсинга, TP53R273H | 130 |
| Шейка матки | HeLa | BRIP1R855H, REV3LQ2891*, UIMC1R536W | EGFR1646L | 150 |
| Ободочная и прямая кишка | LOVO | MSI-H, ARID1A-F2141fs*59, ATM-сайт сплайсинга 1236-2_1237delAGGC, CHEK2-T389fs*25, ERCC3Q711R, FANCAR350W, FBXW7R505C,MSH2-G71del, MSH3L795H, NBNfs, POLHT477I, BLMfs, POLQfs, PRKDCfs, RAD50fs, XRCC2-L117fs*17 | APCR1114*;R2816Q;fs, KRASG13D | 71 |
| Ободочная и прямая кишка | HT29 | FANCMfs, POLNR761*, POLQS1819*, PRKDCfs, WRNL1255V | APCE853*,fs, MYCamp, BRAFV600E,T119S, PIK3CAP449T, TP53R273H | 160 |
| Ободочная и прямая кишка | Caco2 | нет | APCQ1367*, ERBB3D857N | 240 |
| Ободочная и прямая кишка | HCT-116 | ATMA1127V, ATRXTK1529-1530K, BRCA2fs, CDK12P250H, CHEK2L398P, ERCC5донор_сплайсинга, FANCAfs, FBXO18A1062V,GENIR401Q, MLH1S252*,MSH3fs, MSH6fs, POLHA112T, POLQK2571N, PRKDCY2964C, RAD50fs, REV3Lfs, SLX4A1461fs*2, TRRAPH3023Y;T3663A, USP1R180*, WRNE480V | ERBB3Q261*, TOP2Afs, TOP2BR651H, KRASG13D, PIK3CAH1047R | 25 |
| Глиобластома | U-87MG | RAD50D515G, RAD54LR691Q | ATRNX564S PTENдонор_сплайсинга, | 64 |

| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR дефекты | Онкогенный репликационный стресс или TP53/опухолевые супрессоры | in vitro (IC50, нМ) |
|-----------------------------|-----------------|--|--|---------------------|
| Глиобластома | M059J | FANCAR1409W, PRKDCfs, RAD54BP98L, TDP2R317* | CCNE1R95L, ERBB2W452S, PTENfs, TP53E286K | 80 |
| Легкие | NCI-H1838 | ATMW1279*, BRCA1C328Y, CDK12R1473Q, RAD50L347P, MSH3AAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | ATRP1991S, TP53R273L | 24 |
| Легкие | NCI-H1703 | ATMV1521L;G1998E, BRCA1G890V, FANCD2V97I, MSH3AAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | TP53донор_сплайсинга | 46 |
| Легкие | NCI-H460 | NBNG224A, REV3LQ1367L, MSH3AAAAAAAAPP55-64A, PRKDCfs | KRASQ61H, PIK3CAE545K, MYCamp | 65 |
| Легкие | NCI-H2030 | MSH3AAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | KRASG12C, TP53G262V | 160 |
| Легкие | NCI-H23 | ATMQ1919P, BARD1A168T, BRIP1E1054A, FANCD1048Y, MSH3E251*, MDC1N1233S, NBNV153I, PMS2E491K, PRKDCfs, SLX4ED1148-1149D | CCNE1D83N, KRASG12C/amp, TOP2BH977Y, MYCamp, NRASamp, TP53M246I | 18 |
| Легкие | A549 | ATРакцептор_сплайсинга, MSH3PPA66-68-, PRKDCfs | KRASG12S, ATRsplice, CCNE1amp | 29 |
| Лимфома, В-клетки | SU-DHL-8 | ATMK1964E, FANCD2R1165Q, FEN1L190V, REV3LV1004E, PRKDCfs | MYCp72S,Q10H, BRAFT599TT, CDC7K42N, TOP2AG1197E, TP53R249G;Y234N | 9 |
| Лимфома, В-клетки | TMD-8 | BRIP1S59P, ERCC2H148R, MLH1V16L | APCK1170E, MYCF3L | 179 |
| Лимфома, клетки зоны мантии | REC-1 | ATMS707P/amp, PRKDCK3872R;fs, POLNN382S | KRASamp, TP53Q317*;G245D | 10 |
| Лимфома, клетки зоны мантии | Jeko-1 | ATMamp, ATRXR246C, BAP1S609G, BRCA1N742S, CHEK2V218A, DCLRE1AR1002C, ERCC2V231M, MLH3I397-, PRKDCfs, RB1R621S, SLX4G395C | ATRT1751A, Tmprss2Y82D, TP53fs | 18 |
| Лимфома, клетки зоны мантии | GRANTA-519 | ATMR2832C | нет | 30 |
| Лимфома, клетки зоны мантии | JVM-2 | FANCMQ1701*, MSH3AAAAAAAAPP55-64A, PRKDCfs | нет | 32 |
| Меланома | HT-144 | ATMW2845*, PRKDCfs, XRCC3E278K | BRAFV600E | 40 |
| Нейробластома | SH-SY5Y | CHEK2fs, MSH3PPA66-68-, PRKDCfs | нет | 13 |

| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR дефекты | Онкогенный репликационный стресс или TP53/опухолевые супрессоры | in vitro (IC50, нМ) |
|----------------------|-----------------|---|--|---------------------|
| Яичники | A2780 | ARID1AQ1430*, R1721fs*4, ATMP604S, FANCMfs, PARP4G630E, POLHR356Q, PRKDCfs | ATRI123V, ERBB3V1082I, PTEN K128_R130del, TOP2BV530I, BRAFV226M, PIK3CAE365K | 21 |
| Яичники | SK-OV-3 | ARID1AQ586*, ATMакцептор_сплайсинга, FANCMMA205V, FBXW7R505L, TDP1Y46C | APCfs, TOPBP1N295S, PIK3CAH1047R, KRASamp, CDC7del, TP53fs | 33 |
| Яичники | IGROV-1 | MSI-H, ARID1AD1850fs*4, G276fs*87, ATMR248Q, BRCA1K654fs*47, BRCA2P3150T, CHEK1fs, FANCA3prime_UTR, MLH1S505fs*3, MRE11AR525K, MSH3G539V;F780L;D943N, MSH6fs, PALB2T787I, POLQfs;L45I, POLNfs, PRKDCC1454Y, Y155C, RAD50fs, RAD52E130K, RB1fs, TDP1N179S, TRRAP2051F, USP1V636I, UIMC1A418T | ERBB3K742, PIK3CAR38C,*1069W, PTENfs, TOP2AH605Q, TOPBP1D395G, TP53Y126C | 96 |
| Яичники | OVCAR8 | ATMV613L, MSH6T727S, REV3LL3040V | APCA1225S, ERBB2G776V, KRASP121H, MYCamp, TP53акцептор_сплайсинга | 110 |
| Поджелудочная железа | BxPC3 | ERCC2R156Q, PRKDCfs | BRAFVTAPTP487-492A, TP53Y220C | 44 |
| Поджелудочная железа | AsPc-1 | FBXW7R465C, PARP4M1110L, PRKDCfs | DYRK1AS14C, KRASG12D, TP53fs | 49 |
| Поджелудочная железа | MIAPaCa2 | ARID1AP1940L, MLH1T270I, PALB2S64L | KRASG12C, TP53R248W | 380 |

Таблица 5: Функциональные мутации генов тестируемых клеточных линий

| Происхождение | Клеточная линия | Функциональная мутация | | |
|-----------------------|-----------------|---|----------------------------|---|
| | | DDR/MMR вредные | TP53/опухолевые супрессоры | онкогенный репликационный стресс |
| Предстательная железа | LNCaP | ARID1Afs, ATGfs, ATRXEE2264-2265E, BRCA2fs, FANCAE369D, Q652*, MSH3PPA66-68-;fs, PRKDCfs, RAD50fs, RB1акцептор_сплайсинга, WDR48G107* | TP53BP1R639Q; Q111* | ATRK1379N, ERBB3K177N, MYCN45S, TOP2Afs, TOP2BG323*/V889A |

| | | Функциональная мутация | | |
|-----------------------|-----------------|--|---|--|
| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR вредные | TP53/опухолевые супрессоры | онкогенный репликационный стресс |
| Предстательная железа | 22Rv1 | ARID1Afs, BARD1fs, BRCA2V1810I,fs, DCLRE1Cfs, FANCAfs, MSH3fs, PRKDCfs, SLX4fs, USP1fs, WRNfs, XRCC2fs | TP53Q331R, TP53BP1fs | PIK3CAQ546R, ATRfs, BRAFL597R, ERBB3R683Q |
| Предстательная железа | VCaP | MSH3PPA66-68-, MSH6fs | TP53R248W | CCND1S219N, TMPRSS2-ERG, MYCamp |
| Предстательная железа | LapC4 | ATM донор_сплайсинга, BRCA2fs, FANCD2 донор_сплайсинга, MSH2 splice_dono | TP53H178PX,R175H | ATRR1951*stop/amp, CDC7A342V/D571G, EGFRV980D |
| Предстательная железа | DU-145 | ATG5донор_сплайсинга, FANCIfs, PRKDCfs, RB1K715*, TRRAPfs; UBE2Nfs, USP1fs, XPAfs, XRCC1акцептор_сплайсинга, XRCC2fs | TP53V274F;P223L, TP53BP1акцептор_сплайсинга | KRASamp, DYRK1R226H, TMPRSS2акцептор_сплайсинга |
| Предстательная железа | PC3 | MSH3AAAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | TP53fs | MYCamp |
| Предстательная железа | C4-2B | MSI-H, ARID1A_c.854delG_p.G285fs*78, MSH2loss,TRRAP-Q1984*,ATRX-E2265del | PTENdel | нет |
| Молочная железа | HCC70 | MSH3PPA66-68-, RB1DN479-480D | PTENfs, TP53R248Q | нет |
| Молочная железа | MDA-MB-436 | BRCA1донор_сплайсинга, PRKDCL1824F;fs | TP53fs | TMPRSS2V101F, MYCamp |
| Молочная железа | MDA-MB-468 | FANCAQ869* | PTENдонор_сплайсинга, TP53R273H | ERBB2fs, ATRP? (2633+5A>G,Замещение - интронное) |
| Шейка матки | HeLa | REV3LQ2891* | нет | EGFR1646L |

| Происхождение | Клеточная линия | Функциональная мутация | | |
|-----------------|-----------------|---|----------------------------|---|
| | | DDR/MMR вредные | TP53/опухолевые супрессоры | онкогенный репликационный стресс |
| Ободочная кишка | LOVO | MSI-H, ARID1A-F2141fs*59, ATM-сайт сплайсинга 1236-2_1237delAGGC, CHEK2-T389fs*25, MSH2-G71del, NBNfs, BLMfs, POLQfs, PRKDCfs, RAD50fs, XRCC2-L117fs*17 | APCR1114* | KRASG13D |
| Ободочная кишка | HT29 | FANCMfs, POLNR761*, POLQS1819*, PRKDCfs | APCE853*,fs, TP53R273H | MYCamp, BRAFV600E,T119S, PIK3CAP449T |
| Ободочная кишка | Caco2 | нет | APCQ1367* | ERBB3D857N |
| Ободочная кишка | HCT-116 | ATMA1127V, ATRXTK1529-1530K, BRCA2fs, ERCC5донор_сплайсинга, FANCAfs, MLH1S252*,MSH3fs, MSH6fs, RAD50fs, REV3Lfs, SLX4A1461fs*2, USPIR180* | нет | ERBB3Q261*, TOP2Afs, TOP2BR651H, KRAS G13D, PIK3CA H1047R |
| Глиобластома | U-87MG | нет | PTENдонор_сплайсинга | ATRXN564S |
| Глиобластома | M059J | PRKDCfs, TDP2R317* | PTENfs, TP53E286K | CCNE1R95L, ERBB2W452S |
| Легкие | NCI-H1838 | ATMW1279*, MSH3AAAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | TP53R273L | ATRP1991S |
| Легкие | NCI-H1703 | ATMG1998E, MSH3AAAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | TP53донор_сплайсинга, | нет |
| Легкие | NCI-H460 | MSH3AAAAAAAAAPP55-64A, PRKDCfs | нет | KRASQ61H, PIK3CAE545K, MYCamp |
| Легкие | NCI-H2030 | MSH3AAAAAAAAAPP55-64A;PPA66-68-, PRKDCfs | TP53G262V | KRASG12C |

| | | Функциональная мутация | | |
|-----------------------------|-----------------|--|----------------------------|---|
| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR вредные | TP53/опухолевые супрессоры | онкогенный репликационный стресс |
| Легкие | NCI-H23 | ATMQ1919P, MSH3E251*, PRKDCfs, SLX4ED1148-1149D | TP53M246I | CCNE1D83N, KRASG12C/amp, TOP2BH977Y, MYC ^{amp} , NRAS ^{amp} |
| Легкие | A549 | MSH3PPA66-68-, PRKDCfs | нет | KRASG12S, ATRsplice, CCNE ^{amp} |
| Лимфома, В-клетки | SU-DHL-8 | ATMK1964E, PRKDCfs, | TP53R249G;Y234N, | MYC ^{p72S} , Q10H, BRAF ^{T599TT} , CDC7K42N, TOP2AG1197E |
| Лимфома, В-клетки | TMD-8 | нет | нет | MYCF3L |
| Лимфома, клетки зоны мантии | REC-1 | PRKDCfs | TP53Q317*;G245D, | KRAS ^{amp} |
| Лимфома, клетки зоны мантии | Jeko-1 | MLH3I397-, PRKDCfs, RB1R621S | TP53fs | ATRT1751A, TMPRSS2Y82D |
| Лимфома, клетки зоны мантии | GRANTA-519 | ATMR2832C | нет | нет |
| Лимфома, клетки зоны мантии | JVM-2 | FANCMQ1701*, MSH3AAAAAAAAAPP55-64A, PRKDCfs | нет | нет |
| Меланома | HT-144 | ATMW2845*, PRKDCfs | нет | BRAFV600E |
| Нейробластома | SH-SY5Y | CHEK2fs, MSH3PPA66-68-, PRKDCfs, | нет | нет |
| Яичники | A2780 | ARID1AQ1430*, R1721fs*4, ATMP604S, FANCMfs, PRKDCfs, | PTEN K128_R130del | ATRI123V, ERBB3V1082I, TOP2BV530I, BRAFV226M, PIK3CAE365K |
| Яичники | SK-OV-3 | ARID1AQ586*, ATМакцелтор_сплайсинга | APCfs, TP53fs | TOPBP1N295S, PIK3CAH1047R, KRAS ^{amp} , CDC7del |

| | | Функциональная мутация | | |
|----------------------|-----------------|---|----------------------------|--|
| Происхождение | Клеточная линия | DDR/MMR вредные | TP53/опухолевые супрессоры | онкогенный репликационный стресс |
| Яичники | IGROV-1 | MSI-H, ARID1A D1850fs*4, G276fs*87, ATM R248Q, BRCA1 K654fs*47, CHEK1fs, MLH1 S505fs*3, MSH6fs, POLQfs; POLNfs, RAD50fs | PTENfs, TP53 Y126C | ERBB3 K742, PIK3CAR38C;*1069W, TOP2A H605Q, TOPBP1 D395G |
| Яичники | OVCAR8 | ATM V613L | TP53 акцептор_с плейсинга | ERBB2 G776V, KRAS P121H, MYC amp |
| Поджелудочная железа | VxPC3 | PRKDCfs | TP53 Y220C | BRAF VTA TP487-492A, |
| Поджелудочная железа | AsPc-1 | PRKDCfs | TP53fs | DYRK1A S14C, KRAS G12D |
| Поджелудочная железа | MIA PaCa2 | нет | TP53 R248W | KRAS G12C |

Сокращения, используемые в Таблицах 4 и 5: DDR: Репарация повреждений ДНК; MMR: Репарация ошибочно спаренных оснований; fs: сдвиг рамки; del: делеция; *: стоп-кодон; amp: амплификация гена; MSI-H: высокая микросателлитная нестабильность

- 5 IC50: концентрация соединения, необходимая для достижения 50% ингибирования максимального роста клеток.

Таблица 6: Ингибирование пролиферации изогенной опухолевой клеточной линии с помощью Соединения А

| Происхождение | Клеточная линия | Дефект | in vitro (IC50, nM) |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Ободочная и прямая кишка | DLD-1 родительская | | 50 |
| Ободочная и прямая кишка | DLD-1 BRCA2 (-/-) | BRCA2 дефицит (вредная мутация BRCA2) | 27 |
| Ободочная и прямая кишка | DLD-1 ATM (-/-) | ATM дефицит (вредная мутация ATM) | 1,5 |

10

Сокращения, используемые в Таблице 6:

IC50: концентрация соединения, необходимая для достижения 50% ингибирования максимального роста клеток.

Пример 2

Модели ксенотрансплантации *in vivo*

Противоопухолевую активность Соединения А исследовали на мышинных ксенотрансплантационных моделях рака человека. Для этого, мышам имплантировали подкожно опухолевые клетки. При среднем размере опухоли 20-30 мм² животных рандомизировали на леченные и контрольные группы (n=10 животных/группу) и лечение начинали с применением только наполнителя или Соединения А (состав: 60% PEG400/10% Этанол/30% Вода; путь введения: р.о./per os , пероральный; доза/схема: 50 мг/кг два раза в сутки в течение 3 дней введения / 4 «выходных» дней). Объем для перорального введения составлял 10 мл/кг. Временной интервал между двумя введения в сутки составлял 6-7 часов. Эксперимент заканчивали, если нелеченная контрольная группа имела опухоли площадью ≤ 225 мм². Размер опухоли и вес тела определяли три раза в неделю. Изменения веса тела являлись показателем токсичности, связанной с лечением (> 10% = критическое, остановка лечения до восстановления, > 20% = токсичное, прекращение). Площадь опухоли определяли путем измерения с помощью электронного штангенциркуля [длина (м) x ширина (мм)]. Противоопухолевую эффективность в условиях *in vivo* выражали в виде соотношения Т/С (Лечение /контроль), рассчитанного на основании площади опухолей при окончании исследования согласно формуле [(площадь опухоли леченной группы в день x) - (площадь опухоли леченной группы в день перед первым лечением)] / [(площадь опухоли контрольной группы в день x) - (площадь опухоли контрольной группы в день перед первым лечением)]. Соединение, имеющее Т/С ниже 0,5, определяли как активное (эффективное). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SigmaStat. Осуществляли однофакторный дисперсионный анализ и отличия от контроля сравнивали с помощью процедуры попарного сравнения (метод Дюннета).

30 Результаты (Таблица 7):

Соединение А продемонстрировало значительную противоопухолевую эффективность на различных ксенотрансплантатных моделях опухолей человека при лечении в качестве монотерапии, индуцируя стабильное заболевание при раке

яичника (A2780), раке предстательной железы (PC3), раке ободочной и прямой кишки (LOVO) и полную ремиссию опухоли при лимфоме из клеток зоны мантии (REC-1) при хорошей переносимости.

5 **Таблица 7:**

Противоопухолевая активность Соединения А на различных ксенотрансплантатных моделях рака человека у мышей.

| Ксенотрансплантатная модель | T/C ^a | Макс. потеря веса ^b (%) |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------|
| REC-1 | -0,13* | -10 |
| PC3 | -0,02* | -7 |
| LOVO | 0,13* | -8 |
| A2780 | 0,13* | -6 |

* P < 0,05 (по сравнению с контролем, леченным носителем)

10 а) T/C = соотношение площади опухоли леченных относительно [(площадь опухоли леченной группы в день x) - (площадь опухоли леченной группы в день перед первым лечением)] / [(площадь опухоли контрольной группы в день x) - (площадь опухоли контрольной группы в день перед первым лечением)].

15 б) Потеря веса тела: Изменения веса тела по сравнению с исходным весом тела в начале лечения (> 10% = критическое, остановка лечения до восстановления, > 20% = токсическое, прекращение).

Сокращение 2QD обозначает два раза в сутки, po обозначает перорально

Пример 3

20 **Лечение изогенных клеточных линий DT40 лимфомы цыплят с помощью Соединения А**

DT40 клетки из изогенных клеточных линий (см. Таблицу 8) высевали в 40 мкл ростовой среды (RPMI 1640 среда, содержащая стабилизированный глутамин (№ 25 FG1215, Merck/Biochrom), дополненная 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% сывороткой цыплят, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 5Е-05М β-меркаптоэтанола) в количестве 200 клеток на лунку в белый

микротитровальный планшет на 384 лунки ((№ 6007680; Perkin Elmer Life Sciences) и инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Добавляли Соединение А, используя цифровой распределитель (Tecan) к клеткам с тестируемых планшетов и инкубировали непрерывно в течение 3 дней при 37°C. Для определения жизнеспособности клеток (что соответствует числу клеток) добавляли 10 мкл/лунку CTG раствора (Promega Cell Titer Glo раствор, № G755B и G756B). После инкубирования дополнительно в течение 10 минут, анализировали люминесценцию, используя оборудование PHERAstar FSX (BMG Labtech). Все измерения осуществляли в четырех повторах. Процентное значение жизнеспособности клеток рассчитывали путем нормирования по отношению к показаниям люминесценции (число клеток) в начале обработки клеток (эталонный планшет измеряли во время добавления соединения в экспериментальные планшеты) и показаниям люминесценции (число клеток) нелеченной контрольной группы. Полумаксимальное ингибирование роста (IC₅₀) определяли в виде концентрации соединения, которая необходима для достижения 50% ингибирования роста клеток, используя подгонку по 4м параметрам.

Для оценки относительной клеточной чувствительности изогенных DT40 клеточных линий к Соединению А, среднее IC₅₀ каждой мутантной клеточной линии разделяли на среднее IC₅₀ клеток дикого типа, и затем частное превращали в логарифмический масштаб (основание 2). Log₂ соотношения ≤ -1 или $\geq +1$, что соответствовало 2-х кратному изменению чувствительно относительно клеток дикого типа, рассматривали как особенно релевантные.

Результаты

Активность Соединения А тестировали на панели 46 изогенных клеточных линий, имеющих происхождение из DT40 клеток лимфомы цыплят, которые не экспрессируют TP53 (Такао и др., Oncogene 1999; 18: 7002-7009), охватывая инактивацию различных генов, вовлеченных в передачу сигналов повреждения ДНК и репарации ДНК. Относительные чувствительности к Соединению А рассчитывали для мутантных клеточных линий относительно родительской клеточной линии дикого типа (Таблица 9). Результаты указывают на то, что клетки, которые дефицитны по генам TP53BP1, RAD9A, RAD17, H2AFX, RAD52, BRCA1, BRCA2, UBE2N, PCNA, PARP1, TDP2, FANCD2, FANCG, POLL,

POLL/POLB двойные мутированные, REV3L, FEN1, XPA, ERCC5, или BLM являются 2-хкратно или более, чем 2-хкратно более чувствительны к Соединению А по сравнению с клетками дикого типа. Сильные сенсбилизации (> 4-кратные) наблюдали для RAD17, PARP1, FANCD2, UBE2N, RAD9A, REV3L, TP53BP1, ERCC5, и BLM дефицитных DT40 клеток, в то время как наиболее сильные эффекты (> 8-кратные) были обнаружены в PCNA, FEN1, H2AFX, BRCA1 дефицитных DT40 клетках. Эти результаты свидетельствуют о том, что вредные мутации в генах TP53BP1, RAD9A, RAD17, H2AFX, RAD52, BRCA1, BRCA2, UBE2N, PCNA, PARP1, TDP2, FANCD2, FANCG, POLL, POLL/POLB двойные мутированные, REV3L, FEN1, XPA, ERCC5, или BLM сенсбилизуют опухолевые клетки к лечению с применением Соединения А.

Таблица 8: DT40 изогенные мутантные клеточные линии. Все клеточные линии получали из университета Киото, Япония.

| Клеточная линия | Ген | Функция делетированного (ых) (мутированного (ых)) гена (ов), и аннотация | Обр. |
|-----------------|-----------|--|------|
| KU70 | XRCC6 | Негомологичное соединение концов | 1 |
| ЛИГАЗА IV | LIG4 | Негомологичное соединение концов | 2 |
| ДНК-ПК | PRKDC | Негомологичное соединение концов | 3 |
| RAP80 | UIMC1 | Функциональное взаимодействие с Top2, компонентом BRCA1-A комплекса, K63 полиубиквитин связывающий белок | 4 |
| 53BP1 | TP53BP1 | Ингибирование гомологичной рекомбинации (Гомологичная рекомбинация) | 5 |
| ATM | ATM | Повреждение контрольной точки | 6 |
| RAD9 | RAD9A | Повреждение контрольной точки | 7 |
| RAD17 | RAD17 | Повреждение контрольной точки | 7 |
| H2AX | H2AFX | Гомологичная рекомбинация | 8 |
| RAD52 | RAD52 | Гомологичная рекомбинация, Rad51 подобный белок, Гомологичная рекомбинация, ренатурация одноцепочечной ДНК | 9 |
| NBS1p70 | NBN | Гомологичная рекомбинация | 10 |
| BRCA1 | BRCA1 | Гомологичная рекомбинация | 11 |
| BRCA2 | BRCA2 | Гомологичная рекомбинация | 12 |
| UBC13 | UBE2N | E2 лигаза, пострепликативная репарация, Гомологичная рекомбинация | 13 |
| RAD18 | RAD18 | E3 лигаза PCNA, Пострепликативная репарация | 14 |
| PCNAK164R | PCNA | Пострепликативная репарация | 15 |
| PARP1 | PARP1 | Обнаружение повреждения ДНК, поли(АДФ-рибозил)ирование, репарация SSB и DSB | 16 |
| TDP1 | TDP1 | Удаление Top1 отщепленного комплекса (Top1cc) | 17 |
| TDP2 | TDP2 | Удаление Top2 отщепленного комплекса (Top2cc) | 18 |
| TDP1/TDP2 | TDP1/TDP2 | (См. выше) | 19 |
| FANCC | FANCC | Репарация междуцепочечных поперечных сшивков, Гомологичная рекомбинация | 20 |
| FANCD2 | FANCD2 | Репарация междуцепочечных поперечных сшивков, Гомологичная рекомбинация | 21 |
| FANCG | FANCG | Репарация междуцепочечных поперечных сшивков, Гомологичная рекомбинация | 22 |
| USP1 | USP1 | Репарация междуцепочечных поперечных сшивков, Гомологичная рекомбинация | 23 |
| UAF1 | WDR48 | Репарация междуцепочечных поперечных сшивков, Гомологичная | 23 |

| Клеточная линия | Ген | Функция делегированного (ых) (мутированного (ых)) гена (ов), и аннотация | Обр. |
|-----------------|--------------------|---|------|
| | | рекомбинация, USP1 фактор ассоциации | |
| SNM1A/1B | DCLRE1A / DCLRE 1B | Репарация междуцепочечных поперечных сшивок | 24 |
| ARTEMIS | DCLRE1C | 5'-3' экзонуклеаза, негомологичное соединение концов | 24 |
| POLB | POLB | Эксцизионная репарация оснований ДНК | 25 |
| POLL | POLL | ДНК полимеразы, Эксцизионная репарация оснований ДНК | 25 |
| POLB/POLL | POLB/POLL | (См. выше) | 25 |
| POLN | POLN | Синтез «через/сквозь» повреждённые участки ДНК полимеразы | 26 |
| POLQ | POLQ | Синтез «через/сквозь» повреждённые участки ДНК полимеразы, Эксцизионная репарация оснований ДНК, Домен геликазы | 26 |
| POLN/POLQ | POLN-POLQ | (См. выше) | 26 |
| POLH | POLH | Синтез «через/сквозь» повреждённые участки ДНК полимеразы | 27 |
| POLZ | REV3L | Синтез «через/сквозь» повреждённые участки ДНК полимеразы | 28 |
| POLH/POLZ | POLH-REV3L | (См. выше) | 29 |
| FEN1 | FEN1 | 5' лоскутная эндонуклеаза, Эксцизионная репарация оснований ДНК, Гомологичная рекомбинация | 30 |
| XPA | XPA | Ядерная эксцизионная репарация | 31 |
| XPG | ERCC5 | Ядерная эксцизионная репарация | 32 |
| FBH1 | FBXO18 | ДНК геликазы, Сходный фенотип с BLM | 33 |
| BLM | BLM | RecQ геликазы, отвечающая за синдром Блюма | 34 |
| WRN | WRN | RecQ геликазы, отвечающая за синдром Вернера, | 35 |
| MSH3 | MSH3 | Репарация ошибочно спаренных оснований | 36 |
| ATG5 | ATG5 | Связанный с аутофагией 5 гомолог, аутофагия, отрицательная регуляция апоптоза | 37 |

Таблица 9: Ингибирование пролиферации изогенных DT40 клеток с помощью Соединения А и относительные чувствительности (\log_2 соотношение).

| Клеточная линия | Ген | IC ₅₀ (M) | \log_2 (соотношение) |
|-----------------|---------|----------------------|------------------------|
| Дикий тип | | 1,3E-07 | 0,00 |
| KU70 | XRCC6 | 1,2E-07 | -0,12 |
| ЛИГАЗА IV | LIG4 | 1,0E-07 | -0,38 |
| ДНК-ПК | PRKDC | 8,5E-08 | -0,61 |
| RAP80 | UIMC1 | 1,0E-07 | -0,38 |
| 53BP1 | TP53BP1 | 3,7E-08 | -1,81 |
| ATM | ATM | 1,1E-07 | -0,24 |
| RAD9 | RAD9A | 2,5E-08 | -2,38 |
| RAD17 | RAD17 | 2,1E-08 | -2,63 |
| H2AX | H2AFX | 1,2E-08 | -3,44 |
| RAD52 | RAD52 | 5,4E-08 | -1,27 |
| NBS1p70 | NBN | 1,2E-07 | -0,12 |
| BRCA1 | BRCA1 | 1,4E-08 | -3,22 |
| BRCA2 | BRCA2 | 4,7E-08 | -1,47 |
| UBC13 | UBE2N | 2,4E-08 | -2,44 |
| RAD18 | RAD18 | 6,7E-08 | -0,96 |
| PCNAK164R | PCNA | 8,5E-09 | -3,93 |
| PARP1 | PARP1 | 2,2E-08 | -2,56 |
| TDP1 | TDP1 | 9,9E-08 | -0,39 |
| TDP2 | TDP2 | 5,6E-08 | -1,22 |

| Клеточная линия | Ген | IC ₅₀ (M) | log ₂ (соотношение) |
|-----------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|
| TDP1/TDP2 | TDP1/TDP2 | 6,6E-08 | -0,98 |
| FANCC | FANCC | 8,1E-08 | -0,68 |
| FANCD2 | FANCD2 | 2,3E-08 | -2,50 |
| FANCG | FANCG | 5,2E-08 | -1,32 |
| USP1 | USP1 | 1,3E-07 | 0,00 |
| UAF1 | WDR48 | 7,0E-08 | -0,89 |
| SNM1A/1B | DCLRE1A / DCLRE 1B | 9,9E-08 | -0,39 |
| ARTEMIS | DCLRE1C | 2,0E-07 | 0,62 |
| POLB | POLB | 1,3E-07 | 0,00 |
| POLL | POLL | 4,7E-08 | -1,47 |
| POLB/POLL | POLB/POLL | 5,6E-08 | -1,22 |
| POLN | POLN | 1,3E-07 | 0,00 |
| POLQ | POLQ | 7,4E-08 | -0,81 |
| POLN/POLQ | POLN-POLQ | 9,2E-08 | -0,50 |
| POLH | POLH | 7,7E-08 | -0,76 |
| POLZ | REV3L | 3,1E-08 | -2,07 |
| POLH/POLZ | POLH-REV3L | 1,2E-07 | -0,12 |
| FEN1 | FEN1 | 1,1E-08 | -3,56 |
| XPA | XPA | 4,6E-08 | -1,50 |
| XPG | ERCC5 | 4,1E-08 | -1,66 |
| FBH1 | FBXO18 | 1,5E-07 | 0,21 |
| BLM | BLM | 4,3E-08 | -1,60 |
| WRN | WRN | 7,1E-08 | -0,87 |
| MSH3 | MSH3 | 7,1E-08 | -0,87 |
| ATG5 | ATG5 | 1,5E-07 | 0,21 |

Ссылки

1. Takata M, Sasaki MS, Sonoda E, Morrison C, Hashimoto M, Utsumi H, et al. Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA doublestrand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells. *Embo J* 1998;17:5497-508.
2. Adachi N, Ishino T, Ishii Y, Takeda S, Koyama H. DNA ligase IV-deficient cells are more resistant to ionizing radiation in the absence of Ku70: Implications for DNA double-strand break repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:12109-13.
3. Fukushima T, Takata M, Morrison C, Araki R, Fujimori A, Abe M, et al. Genetic analysis of the DNA-dependent protein kinase reveals an inhibitory role of Ku in late SG2 phase DNA double-strand break repair. *J Biol Chem* 2001;276:44413-8.

4. Iijima J, Zeng Z, Takeda S, Taniguchi Y. RAP80 Acts Independently of BRCA1 in Repair of Topoisomerase II Poison-Induced DNA Damage *Cancer Res.* 2010;70:8467–8474
5. Nakamura K, Sakai W, Kawamoto T, Bree RT, Lowndes NF, Takeda S, et al. Genetic dissection of vertebrate 53BP1: a major role in non-homologous end joining of DNA double strand breaks. *DNA Repair (Amst)* 2006;5:741-9.
6. Takao N, Kato H, Mori R, Morrison C, Sonoda E, Sun X, et al. Disruption of ATM in p53-null cells causes multiple functional abnormalities in cellular response to ionizing radiation. *Oncogene* 1999;18:7002-9.
- 10 7. Kobayashi M, Hirano A, Kumano T, Xiang SL, Mihara K, Haseda Y, Matsui O, Shimizu H, Yamamoto K. Critical role for chicken Rad17 and Rad9 in the cellular response to DNA damage and stalled DNA replication. *Genes Cells* 2004; 9:291–303
8. Sonoda E, Zhao GY, Kohzaki M, Dhar PK, Kikuchi K, Redon C, et al. Collaborative roles of gammaH2AX and the Rad51 paralog Xrcc3 in homologous recombinational repair. *DNA Repair (Amst)* 2007;6:280-92.
- 15 9. Yamaguchi-Iwai Y, Sonoda E, Buerstedde JM, Bezzubova O, Morrison C, Takata M, et al. Homologous recombination, but not DNA repair, is reduced in vertebrate cells deficient in RAD52. *Mol Cell Biol* 1998;18:6430-5.
10. Nakahara M, Sonoda E, Nojima K, Sale JE, Takenaka K, Kikuchi K, et al. Genetic evidence for single-strand lesions initiating Nbs1-dependent homologous recombination in diversification of Ig v in chicken B lymphocytes. *PLoS genetics* 2009;5:e1000356.
11. Martin RW, Orelli BJ, Yamazoe M, Minn AJ, Takeda S, Bishop DK. RAD51 upregulation bypasses BRCA1 function and is a common feature of BRCA1-
25 deficient breast tumors. *Cancer Res* 2007;67:9658-65.
12. Hatanaka A, Yamazoe M, Sale JE, Takata M, Yamamoto K, Kitao H, et al. Similar effects of Brca2 truncation and Rad51 paralog deficiency on immunoglobulin V gene diversification in DT40 cells support an early role for Rad51 paralogs in homologous recombination. *Molecular and cellular biology* 2005;25:1124-34.
- 30 13. Zhao GY, Sonoda E, Barber LJ, Oka H, Murakawa Y, Yamada K et al. A critical role for the ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 in initiating homologous recombination. *Mol Cell.* 2007;25:663-75.

14. Yamashita YM, Okada T, Matsusaka T, Sonoda E, Zhao GY, Araki K, et al. RAD18 and RAD54 cooperatively contribute to maintenance of genomic stability in vertebrate cells. *Embo J* 2002;21:5558-66.
15. Arakawa H, Moldovan GL, Saribasak H, Saribasak NN, Jentsch S, Buerstedde JM. A role for PCNA ubiquitination in immunoglobulin hypermutation. *PLoS biology* 2006;4:e366.
16. Hochegger H, Dejsuphong D, Fukushima T, Morrison C, Sonoda E, Schreiber V, et al. Parp-1 protects homologous recombination from interference by Ku and Ligase IV in vertebrate cells. *Embo J*. 2006;25:1305-14.
17. Murai J, Huang SY, Das BB, Dexheimer TS, Takeda S, Pommier Y. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) repairs DNA damage induced by topoisomerases I and II and base alkylation in vertebrate cells. *J Biol Chem* 2012;287:12848-57.
18. Zeng Z, Cortes-Ledesma F, El Khamisy SF, Caldecott KW. TDP2/TTRAP is the major 5'-tyrosyl DNA phosphodiesterase activity in vertebrate cells and is critical for cellular resistance to topoisomerase II-induced DNA damage. *J Biol Chem* 2011;286:403-9.
19. Zeng Z, Sharma A, Ju L, Murai J, Umans L, Vermeire L, et al. TDP2 promotes repair of topoisomerase I-mediated DNA damage in the absence of TDP1. *Nucleic Acids Res* 2012.
20. Hirano S, Yamamoto K, Ishiai M, Yamazoe M, Seki M, Matsushita N, et al. Functional relationships of FANCC to homologous recombination, translesion synthesis, and BLM. *Embo J* 2005;24:418-27.
21. Yamamoto K, Hirano S, Ishiai M, Morishima K, Kitao H, Namikoshi K, et al. Fanconi anemia protein FANCD2 promotes immunoglobulin gene conversion and DNA repair through a mechanism related to homologous recombination. *Molecular and cellular biology* 2005;25:34-43.
22. Yamamoto K, Ishiai M, Matsushita N, Arakawa H, Lamerdin JE, Buerstedde JM, et al. Fanconi anemia FANCG protein in mitigating radiation- and enzyme-induced DNA double-strand breaks by homologous recombination in vertebrate cells. *Molecular and cellular biology* 2003;23:5421-30.
23. Murai J, Yang K, Dejsuphong D, Hirota K, Takeda S, D'Andrea AD. The USP1/UAF1 Complex Promotes Double-Strand Break Repair through Homologous Recombination. *Mol Cell Biol* 2011;31:2462-9.

24. Ishiai M, Kimura M, Namikoshi K, Yamazoe M, Yamamoto K, Arakawa H, et al. DNA cross-link repair protein SNM1A interacts with PIAS1 in nuclear focus formation. *Molecular and cellular biology* 2004;24:10733-41.
25. Tano K, Nakamura J, Asagoshi K, Arakawa H, Sonoda E, Braithwaite EK, et al. Interplay between DNA polymerases beta and lambda in repair of oxidation DNA damage in chicken DT40 cells. *DNA Repair (Amst)* 2007;6:869-75.
26. Yoshimura M, Kohzaki M, Nakamura J, Asagoshi K, Sonoda E, Hou E, et al. Vertebrate POLQ and POLbeta cooperate in base excision repair of oxidative DNA damage. *Molecular cell* 2006;24:115-25.
27. Kawamoto T, Araki K, Sonoda E, Yamashita YM, Harada K, Kikuchi K, et al. Dual roles for DNA polymerase eta in homologous DNA recombination and translesion DNA synthesis. *Molecular cell* 2005;20:793-9.
28. Sonoda E, Okada T, Zhao GY, Tateishi S, Araki K, Yamaizumi M, et al. Multiple roles of Rev3, the catalytic subunit of polzeta in maintaining genome stability in vertebrates. *Embo J* 2003;22:3188-97.
29. Hirota K, Sonoda E, Kawamoto T, Motegi A, Masutani C, Hanaoka F, et al. Simultaneous disruption of two DNA polymerases, Poleta and Polzeta, in Avian DT40 cells unmask the role of Poleta in cellular response to various DNA lesions. *PLoS genetics* 2010;6.
30. Matsuzaki Y, Adachi N, Koyama H. Vertebrate cells lacking FEN-1 endonuclease are viable but hypersensitive to methylating agents and H₂O₂. *Nucleic Acids Res* 2002;30:3273-7.
31. Okada T, Sonoda E, Yamashita YM, Koyoshi S, Tateishi S, Yamaizumi M, et al. Involvement of vertebrate polkappa in Rad18-independent postreplication repair of UV damage. *J Biol Chem* 2002;277:48690-5.
32. Kikuchi K, Taniguchi Y, Hatanaka A, Sonoda E, Hohegger H, Adachi N, et al. Fen-1 facilitates homologous recombination by removing divergent sequences at DNA break ends. *Molecular and cellular biology* 2005;25:6948-55.
33. Kohzaki M, Hatanaka A, Sonoda E, Yamazoe M, Kikuchi K, Vu Trung N, et al. Cooperative roles of vertebrate Fbh1 and Blm DNA helicases in avoidance of crossovers during recombination initiated by replication fork collapse. *Mol Cell Biol* 2007;27:2812-20.

34. Imamura O, Fujita K, Shimamoto A, Tanabe H, Takeda S, Furuichi Y, et al. Bloom helicase is involved in DNA surveillance in early S phase in vertebrate cells. *Oncogene* 2001;20:1143-51.
35. Imamura O, Fujita K, Itoh C, Takeda S, Furuichi Y, Matsumoto T. Werner and
5 Bloom helicases are involved in DNA repair in a complementary fashion. *Oncogene* 2002;21:954-63.
36. Nojima K, Hochegger H, Saberi A, Fukushima T, Kikuchi K, Yoshimura M, Orelli
BJ, Bishop DK, Hirano S, Ohzeki M, Ishiai M, Yamamoto K, Takata M, Arakawa H,
Buerstedde JM, Yamazoe M, Kawamoto T, Araki K, Takahashi JA, Hashimoto N,
10 Takeda S, Sonoda E. Multiple repair pathways mediate tolerance to
chemotherapeutic cross-linking agents in vertebrate cells. *Cancer Res.* 2005;
65:11704-11711.
37. Maede Y, Shimizu H, Fukushima T, Kogame T et al. Differential and common
DNA repair pathways for topoisomerase I- and II-targeted drugs in a genetic DT40
15 repair cell screen panel. *Mol Cancer Ther* 2013; 13; 214–20.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор ATR киназы, для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, где указанный субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, выбранными из
- а) одной или нескольких функциональных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, APC, ATG5, ARID1A, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRAF, BRCA2, BRIP1, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDC7, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DYRK1A, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXO18, FBXW7, FEN1, GEN1, HDAC2, H2AFX, HRAS, KRAS, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MYC, NBN, NRAS, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PCNA, PIK3CA, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLL, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD9A, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TMPRSS2, TMPRSS2-ERG, TOPBP1, TOP2A, TOP2B, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6 гена/белка; и/или
- б) активации ALT пути; и/или
- в) микросателлитной нестабильности.
2. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 1, который представляет собой 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин или его таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, или фармацевтически приемлемую соль.
3. Ингибитор ATR киназы для применения по пунктам 1 или 2, где субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, который (ые) включает (ют) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, APC, ARID1A, ATG5, ATM, ATR, ATRIP, ATRX, BAP1, BARD1, BLM, BRCA2,

BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBX018, FBXW7, FEN1, GEN1, H2AFX, HDAC2, LIG4, MDC1, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, NBN, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PMS2, POLA1, POLB, POLH, POLN, POLQ, PRKDC, PTEN, RAD17, RAD18, RAD50, RAD51, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RB1, REV3L, RPA1, RPA2, SLX4, TDP1, TDP2, TP53, TP53BP1, TRRAP, UBE2N, UIMC1, USP1, WDR48, WRN, XPA, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4 и/или XRCC6.

10

4. Ингибитор ATR киназы для применения по пунктам 1 или 2, где субъект или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одним или несколькими биомаркерами, который (ые) включает (ют) одну или несколько вредных мутаций в одном или нескольких генах/белках, выбранных из BRCA1, ATM, BLM, BRCA2, ERCC5, FEN1, FANCD2, FANCG, H2AFX, PARP1, PCNA, POLL, POLB/POLL, RAD9A, RAD17, RAD52, REV3L, TDP2, TP53BP1, UBE2N, XPA.

15

5. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков выбирают из BRCA1, ATM, BLM, ERCC5, FEN1, FANCD2, H2AFX, PARP1, PCNA, RAD9A, RAD17, REV3L, TP53BP1, UBE2N.

20

6. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков выбирают из BRCA1, ATM, FANCD2, H2AFX, RAD17, UBE2N.

25

7. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков выбирают из BRCA1, ATM, FEN1, H2AFX, PCNA.

8. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой BRCA1.

30

9. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой ATM.

10. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой FANCD2.
- 5 11. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой H2AFX.
12. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой RAD17.
- 10 13. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 4, где один или несколько генов/белков представляет (ют) собой UBE2N.
14. Ингибитор ATR киназы для применения по любому из пунктов 1 - 13, где способ лечения гиперпролиферативного заболевания включает стадии:
- 15 а) определение присутствия одного или нескольких биомаркеров, определенных в любом из пунктов 1 - 13, в образце, полученном от субъекта;
- б) введение терапевтически эффективного количества ингибитора ATR киназы, предпочтительно 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина или таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли, субъекту, если один или несколько биомаркеров, определяемых на стадии (б), определены положительно.
- 20
- 25 15. Ингибитор ATR киназы для применения по пункту 14, где образец, полученный от субъекта, представляет собой образец *in vitro*.
16. Применение одного или нескольких биомаркеров, определенных в любом из пунктов 1 - 13, для идентификации субъекта с гиперпролиферативным заболеванием, который склонен к положительной реакции на Соединение А.
- 30 17. Набор, содержащий 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин или таутомер, N-оксид, гидрат,

сольват, или фармацевтически приемлемую соль совместно со средствами для обнаружения одного или нескольких биомаркеров, определенных в любом из пунктов 1 - 13.

- 5 18. Способ идентификации субъекта, имеющего гиперпролиферативное
заболевание, склонное к положительной реакции на ингибитор АTR киназы,
предпочтительно на 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-
ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин или его таутомер, N-оксид, гидрат,
сольват, или фармацевтически приемлемую соль, где способ включает
10 обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в любом из
пунктов 1 - 13 в образце, полученном от субъекта.
19. Способ определения, будет ли субъект, имеющий гиперпролиферативное
заболевание, отвечать на лечение с применением ингибитора АTR киназы,
15 предпочтительно 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-
ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридина или его таутомера, N-оксида,
гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли, где способ
включает обнаружение одного или нескольких биомаркеров, определенных в
любом из пунктов 1 - 13 в образце, полученном от субъекта.