(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193252 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.30

(22) Дата подачи заявки
2020.06.12

(51) Int. Cl. ***A61K 41/00*** (2020.01)
A61N 5/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА "ХОЛОДНЫЕ" ОПУХОЛИ

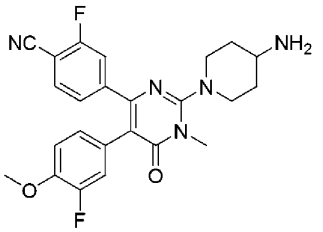
(31) **62/861,094**
(32) **2019.06.13**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/037521**
(87) **WO 2020/252331 2020.12.17**

(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЭЙШН (US)

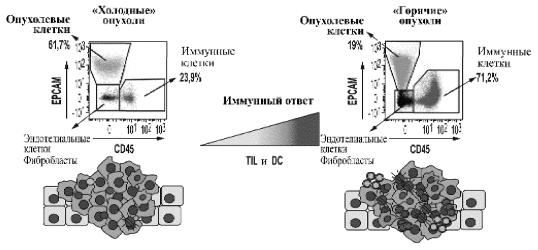
(72) Изобретатель:
Фокс Брайан, Арончик Ида, Чоу Трэйси, Филварофф Эллен (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В., Джермакян Р.В., Парамонова К.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Представлены способы лечения рака или неопластических заболеваний и т.п. путем введения 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила (соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций, содержащих соединения, пригодные для ингибирования лизинспецифической деметилазы 1 (LSD-1), нуждающимся в этом пациентам. Способы дополнительно относятся к введению описанных в настоящем документе композиций пациентам, у которых наблюдаются неопластические клетки, экспрессирующие RCOR2.



(I)



202193252 A1

202193252 A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА «ХОЛОДНЫЕ» ОПУХОЛИ

Описание

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по 35 U.S.C. § 119(e) согласно предварительной заявке на патент США № 62/861094, поданной 13 июня 2019 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к композициям, составам и способам лечения неопластических заболеваний, включая как доброкачественные, так и злокачественные опухоли, в которых такие виды лечения включают варианты терапии, предусматривающие введение ингибитора лизинспецифической деметилазы 1 (LSD-1). Согласно некоторым аспектам введение ингибитора LSD-1 предназначено для лечения неопластических заболеваний в определенных популяциях пациентов, предусматривающих субъектов с неопластическими клетками, в которых повышен уровень экспрессии корепрессора 2 (RCOR2) фактора транскрипции, осуществляющего сайленсинг генов путем связывания с RE1 (REST).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Все еще остается потребность в композициях, составах и способах лечения субъектов с такими формами рака, как, например, базальноклеточная карцинома, рецидивные или рефрактерные формы неходжкинской лимфомы (NHL), мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитома или другие распространенные солидные опухоли.

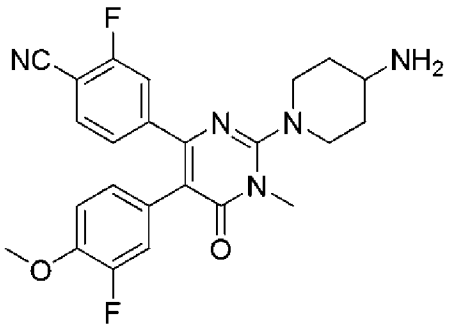
[0004] Несмотря на то, что за последние 20 лет было разработано множество вариантов терапии рака, не все формы рака отвечают на существующие варианты терапии. Один из перспективных видов терапии рака относится к применению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (CPI). Терапия CPI является формой иммунотерапии рака. Терапия направлена на контрольные точки иммунного ответа. Контрольные точки иммунного ответа поддерживают иммунный гомеостаз и предотвращают аутоиммунные реакции. Некоторые формы рака избегают иммунного надзора путем активации сигнальных путей с участием контрольных точек иммунного ответа для подавления

противоопухолевых иммунных ответов. Ингибиторы контрольных точек функционируют посредством «отпускания тормоза» в рамках иммунной системы для стимуляции устранения опухолевых клеток. Однако, не все формы рака отвечают на терапию CPI.

[0005] Несмотря на заметную клиническую пользу CPI при многих формах рака, доля пациентов с объективным ответом является низкой (~10-30%). В данной области остается потребность в новых способах лечения неопластических заболеваний, особенно в случае популяций пациентов с раком, у которых не наблюдается ответ на существующие варианты терапии. Настоящее раскрытие удовлетворяет эту потребность.

Сущность настоящего изобретения

[0006] Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает: (a) идентификацию пациента со злокачественной опухолью, которая является диагностически подтвержденной «холодной» опухолью; и (b) введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, характеризующегося структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



(I).

[0007] Согласно некоторым аспектам у пациента (a) терапия одним ингибитором контрольной точки (CPI) оказалась безуспешной, наблюдается минимальный ответ на терапию CPI или не наблюдается терапевтический эффект для терапии CPI; и (b) клетки опухоли характеризуются высоким уровнем генной экспрессии корепрессора 2 REST RCOR2 по сравнению с медианным уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

[0008] Согласно некоторым аспектам пациент (a) ранее не получал терапию CPI; и (b) клетки опухоли характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2 по сравнению с медианным уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли. Согласно некоторым аспектам высокий уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 25% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли. Согласно некоторым аспектам высокий

уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 10% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

[0009] Согласно некоторым аспектам (a) терапия CPI предусматривает терапию антителами к белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD1) и/или к лиганду 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1); и (b) раковые клетки пациента характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам (a) рак у пациента характеризуется сигнатурой «холодной» опухоли; и (b) раковые клетки пациента характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам сигнатура «холодной» опухоли определяется следующим: (a) низкая инфильтрация CD8 Т-клетками в пределах опухоли или ее отсутствие; (b) проявление «невоспаленного» в отношении Т-клеток фенотипа или фенотипа эксклюзии Т-клеток исходя из присутствия Т-клеток в пределах опухоли. Согласно некоторым аспектам присутствие Т-клеток в пределах опухоли измеряется или оценивается по уровням генной экспрессии Т-клеточных маркеров в массиве данных профилирования на основе секвенирования РНК общей популяции клеток.

[0010] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии одного или более из следующих генов: AK056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23, AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B, LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK; причем повышение уровня генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена.

[0011] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10% или по меньшей мере около 15% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по

меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30% или по меньшей мере около 35% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50% или по меньшей мере около 55% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 75% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 80% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

[0012] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии одного или более генов ответа на интерферон, причем снижение уровня генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена. Согласно некоторым аспектам гены ответа на интерферон выбраны из следующего: AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

[0013] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75% или по меньшей мере около 80% генов ответа на интерферон, уровни экспрессии которых измеряются.

[0014] Согласно некоторым аспектам (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор лизинспецифической гистоновой деметилазы 1 (LSD-1); и/или (b) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой обратимый антагонист LSD-1; и/или (c) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой обратимый ингибитор LSD-1.

[0015] Согласно некоторым аспектам, когда LSD-1 блокируется, посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность блокирования ингибирования Т-клеток терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1, и, тем самым, задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли. Согласно некоторым аспектам происходит ингибирование деметилирования LSD-1 гистоновых комплексов, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1. Согласно некоторым аспектам для LSD-1 происходит предотвращение образования функционального белкового комплекса с RCOR2, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0016] Согласно некоторым аспектам рак у субъекта характеризуется высокой мутационной нагрузкой, предусматривающей несинонимичные мутации. Согласно некоторым аспектам (a) пациент одновременно проходит лечение терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или (b) пациент последовательно проходит лечение композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одним терапевтическим средством,

представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или (c) композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0017] Согласно некоторым аспектам комбинированное лечение композицией, которая содержит (i) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1, обеспечивает в результате повышение выживаемости пациента и/или замедление роста опухоли, по сравнению с введением композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно, или терапевтического средства, представляющего собой CPI, отдельно.

[0018] Согласно некоторым аспектам рост опухоли замедляется на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%, как измерено с помощью любого общепризнанного в клинической практике способа. Согласно некоторым аспектам выживаемость пациента повышается на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или терапевтическое средство, представляющее собой антитело к PDL1 и/или PD1, отдельно.

[0019] Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой CPI, является терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, выбранное из группы, состоящей из следующего: (a) ниволумаб; (b) пембролизумаб; (c) цемиплимаб; (d) спартализумаб; (e) камрелизумаб; (f) синтилимаб; (g) тислелизумаб; (h) торипалимаб; (i) AMP-224; (j) MEDI0680; (k) дурвалумаб; и (l) тислелизумаб. Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой CPI, является терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, выбранное из группы, состоящей из следующего: (a) атезолизумаб; (b) авелумаб; (c) дурвалумаб; (d) KN035; (e) CK-301; (f) CA-170; и (g) BMS-986189.

[0020] Согласно некоторым аспектам композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество этопозида; или (b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество этопозида. Согласно некоторым аспектам (a) композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество препарата платины, и необязательно препарат платины может быть выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина; или (b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество препарата платины, и причем необязательно препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина.

[0021] Согласно некоторым аспектам у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), плоскоклеточной карциномы легкого (LUSC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC HPV neg), карциномы мочевого пузыря (BLCA), уротелиальной карциномы мочевого пузыря, меланомы, меланомы кожи (SKCM), рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака яичника (OV), рака желудка, аденокарциномы желудка (STAD), форм саркомы (SARC), глиомы, нейроэндокринных опухолей, распространенных солидных опухолей, рака предстательной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, рака поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы (PAAD), аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC), нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (PNET), глиомы низкой степени злокачественности (LGG), плоскоклеточной карциномы шейки матки и эндоцервикальной аденокарциномы (CESC), опухолей из зародышевых клеток яичка (TGCT), светлоклеточной карциномы почек (KIRC), папиллярной почечно-клеточной карциномы (KIRP) и карциномы пищевода (ESCA).

[0022] Согласно некоторым аспектам у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, плоскоклеточной карциномы кожи (CSCC), включая пациентов с местнораспространенной CSCC, которые не являются кандидатами на излечивающее хирургическое вмешательство или излечивающую лучевую терапию, солидных опухолей и форм лимфомы, рецидивной или рефрактерной классической

лимфомы Ходжкина, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), солидных опухолей и форм рака системы крови.

[0023] Согласно некоторым аспектам композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят по меньшей мере один раз в неделю. Согласно некоторым аспектам композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ежесуточно, один раз в двое суток, каждые 3 суток, каждые 4 суток, каждые 5 суток, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в две недели, или предусматривается любой другой подходящий период дозирования. Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме инъекционного раствора.

[0024] Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде внутривенной инъекции. Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль адаптированы для перорального введения.

[0025] Вышеприведенное общее описание и нижеследующее описание чертежей и подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для обеспечения дополнительного объяснения заявляемого предмета изобретения. Другие цели, преимущества и новые признаки будут очевидны для специалистов в данной области из нижеследующего краткого описания чертежей и подробного описания настоящего изобретения.

Описание чертежей

[0026] Файл с данными о патенте или комплект материалов заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии настоящего патента или публикации заявки на патент с чертежом(-ами) в цвете будут предоставлены Ведомством по запросу и при уплате необходимой пошлины.

[0027] **Фиг. 1** представляет собой сравнение характеристик «холодных» в сравнении с «горячими» опухолями, воспроизведенное из Ramos et al., “Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Antibodies.” *Handb. Exp. Pharmacol.* (Mar. 18, 2017).

[0028] **На фиг. 2** наглядно отображены предпочтительные популяции пациентов, которые будут проходить лечение с помощью описанных в настоящем документе способов, при этом «CPI» представляет собой ингибитор контрольных точек иммунного ответа. На основе результатов иммуногистохимического (IHC) анализа опухолей при мелкоклеточном раке легкого (SCLC), на диаграмме показано, что в популяциях пациентов наблюдаются высокие уровни экспрессии гена RCOR2, при этом они соответствуют подсовокупности

пациентов с низким числом Т-клеток и подсовокупности пациентов, у которых не наблюдается надлежащий ответ на CPI.

[0029] На фиг. 3 наглядно отображены предпочтительные популяции пациентов, которые будут проходить лечение с помощью описанных в настоящем документе способов. На фиг. 3 в виде графика показана предпочтительная популяция пациентов, в которой наблюдается высокий уровень экспрессии RCOR2 или высокий балл экспрессии пронейральных генов по оси x, низкая инфильтрация Т-клетками и отсутствие ответа на лечение одним CPI по оси y.

[0030] На фиг. 4 показаны результаты анализа обогащения по функциональной принадлежности, позволяющего идентифицировать общий характер (наборы генов) генов «холодной» опухоли, при этом представлено число разных генов в «холодных» опухолях для каждого типа опухоли - яичника (1583 генов), рака мочевого пузыря (2673 генов) и меланомы (1617 генов). OV (яичник) = пронейральная сигнатура при GBM, сигнатура генов нейрогенеза, сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение, и сигнальный путь Hedgehog. BLCA (рак мочевого пузыря) = пронейральная сигнатура при GBM, сигнатура генов нейрогенеза, сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение, сигнальный путь WNT и сигнальный путь с участием A-эфрина. SKCM (меланома) = пронейральная сигнатура при GBM, сигнатура генов нейрогенеза, сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение, сигнальный путь WNT и сигнальный путь с участием A-эфрина. Перекрытие = сигнатура из основных 105 пронейральных генов, обратно коррелирующая с инфильтрацией Т-клетками, и генами ответа на интерферон, общая для всех трех типов опухолей.

[0031] На фиг. 5 показано, что сигнатура пронейральных генов, ассоциированная с эксклюзией Т-клеток, обогащена в нормальном головном мозге. На тепловой карте из **фиг. 5** показаны 105 пронейральных генов, ассоциированных с эксклюзией Т-клеток (каждый ряд представляет собой ген и каждый столбик представляет собой нормальный образец ткани из GTEx. Цветом показана относительная экспрессия данного гена в образце).

[0032] На фиг. 6A показана тепловая карта, на которой продемонстрирована иерархическая кластеризация генов «холодной» опухоли и генов ответа на интерферон для субпопуляции линий раковых клеток из Энциклопедии линий раковых клеток (CCLE). На фигуре продемонстрировано, что субпопуляция линий раковых клеток, несущих сигнатуру генов «холодной» опухоли, характеризуется высоким уровнем экспрессии генов «холодной» опухоли (отмечено красным столбиком слева на фигуре) и низким уровнем экспрессии генов ответа на интерферон (отмечено синим столбиком слева на фигуре). Это

демонстрирует доказательства взаимосвязи между высоким уровнем экспрессии генов «холодной» опухоли и низким уровнем экспрессии генов ответа на интерферон по меньшей мере в культивируемых линиях раковых клеток. Высокий и низкий уровни экспрессии являются таковыми по сравнению с другими образцами или набором контрольных образцов.

[0033] На фиг. 6B показан график экспрессии пронейральных генов, ассоциированных с иммунной эксклюзией, против экспрессии генов ответа на IFNG в массиве данных CCLE для клеточных линий.

[0034] На фиг. 7A и **7B** показана экспрессия RCOR2 (синий на **FIG 7B**) и KDM1A, также известного как LSD-1 (оранжевый на **фиг. 7B**), в нормальных и опухолевых тканях. RCOR2 экспрессируется на низких уровнях в большинстве нормальных тканей (**фиг. 7A**) и на очень высоких при раке (**фиг. 7B**). Напротив, LSD1 на значительно более высоких уровнях экспрессируется в нормальных тканях (**фиг. 7A**) и на умеренно высоких при раке, по сравнению с нормальной тканью (**фиг. 7B**), в отличие от RCOR2.

[0035] На фиг. 8 показана тепловая карта, на которой продемонстрировано, что примерно треть LUSC-образцов характеризуется высоким уровнем экспрессии пронейральных сигнатурных генов (называемых «сигнатурой высокой экспрессии, ассоциированной с иммунной эксклюзией») и низким уровнем экспрессии генов ответа на IFNG и генов, экспрессируемых Т-клетками. Каждый ряд представляет собой ген и каждый столбик представляет собой LUSC-образец. Цветом показана относительная экспрессия данного гена в образце. Высокий уровень экспрессии (красный) в сравнении с низким уровнем экспрессии (зеленый).

[0036] На фигурах 9A и **B** показано, что среди различных типов опухолевой ткани (включая SCLC), RCOR2 обратно коррелирует с инфильтрацией Т-клетками (**фиг. 9A)** и IFNG-ответом **(фиг. 9B)**.

[0037] На фигурах 10A, B и **C** показаны графики пронейральной сигнатуры и генов ответа на IFNγ при трех типах рака: SCLC (n=99) (**фиг. 10A**), OV (n-430) (**фиг. 10B**) и LUSC (n=501) (**фиг. 10C**). На этих тепловых картах показаны корреляции (отрицательные и положительные) с различными сигнатурами генов и генами по сравнению друг с другом. Наиболее сильные отрицательные корреляции на фигурах представляют собой корреляции между пронейральными сигнатурными генами и иммунными сигнатурами IFNG-ответа и воспалительного ответа.

[0038] Фиг. 11 представляет собой тепловую карту, на которой показаны корреляции (отрицательные и положительные) с различными сигнатурами генов и генами по сравнению друг с другом при SCLC. Эта фигура отличается от **фиг. 10A** в том плане, что

она включает балл, отмеченный как SCLC_20, полученный с применением подсовокупности из 20 генов более крупной сигнатуры из 105 пронейральных генов. Она характеризуется более сильной отрицательной корреляцией с сигнальными путями, вовлеченными в иммунитет (воспалительный ответ и IFNG-ответ), чем собственно RCOR2 с такими сигнальными путями, вовлеченными в иммунитет. В качестве эталона, также показано, что сигнатура из 105 пронейральных генов характеризуется наиболее сильной отрицательной корреляцией с сигнальными путями, вовлеченными в иммунитет. Эти 20 генов представлены как «SCLC_20», и они являются 20 генами, которые совместно экспрессируются с RCOR2.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Обзор

[0039] Появление терапевтических средств, представляющих собой CPI, за последнее десятилетие изменило лечение рака в широком диапазоне типов опухолей. Наблюдались беспрецедентные и стойкие клинические ответы в гистологических исследованиях трудно поддающихся лечению форм рака. Однако, несмотря на эти многообещающие долгосрочные ответы, у большинства пациентов не удалось достичь ответа на блокирование контрольных точек иммунного ответа, при этом у них наблюдали первичную резистентность. Кроме того, у многих пациентов, у которых изначально наблюдался ответ на лечение, в скором времени возникал рецидив вследствие приобретенной резистентности. Как первичная, так и приобретенная резистентность являются результатом сложных и постоянно эволюционирующих взаимодействий между раковыми клетками и иммунной системой.

[0040] Способность опухолей индуцировать адаптивные иммунные реакции зависит от распознавания раковых клеток как чужеродных. Высокая мутационная нагрузка опухоли (TMB), с сопутствующим повышенным уровнем экспрессии неоантигенов, играет важную роль в противоопухолевом иммунитете. Доля пациентов с объективным ответом в случае разных типов опухолей на ингибиторы контрольных точек PD-1/PD-L1, как правило, пропорциональна их соответствующей TMB. Однако, опухоли с подобной TMB могут характеризоваться разными ответами на CPI, что указывает на то, что ответ на блокирование контрольных точек иммунного ответа является сложным, гетерогенным и непоследовательным, и что задействованы дополнительные механизмы. Была установлена корреляция между повышенным уровнем экспрессии PD-L1 и иммунным ответом, и он применяется в качестве биомаркера для назначения терапии CPI при мелкоклеточном раке легкого и уротелиальной карциноме. Кроме того, при отвечающих на лечение формах рака

было отмечено повышенное число инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. См. Fares et al., *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 39:147-164 (2019).

[0041] Одной из самых серьезных проблем в области иммунотерапии рака является понимание сложных механизмов резистентности и разработка эффективных комбинированных стратегий для преодоления резистентности. В зависимости от времени возникновения, резистентность может быть первичной, как в случае пациента, у которого вовсе не наблюдается ответа, или приобретенной, которая возникает после некоторого периода ответа. Кроме того, резистентность также можно классифицировать как внутреннюю или внешнюю по отношению к опухолевым клеткам. Внутренняя резистентность проявляется, когда раковые клетки изменяют процессы, связанные с иммунным распознаванием, передачей сигналов в клетках, экспрессией генов и ответом на повреждение ДНК. Внешняя резистентность возникает вне опухолевых клеток на протяжении всего процесса активации Т-клеток.

[0042] Со временем некоторые типы опухолей становятся резистентными к терапии ингибиторами контрольных точек PD1/PD-L1. Описанные в настоящем документе соединения ингибируют LSD1, и, таким образом, обеспечивают повышение отвечаемости опухоли на средства, связывающиеся с PD1. LSD1 образует функциональный комплекс с RCOR2. Соответственно, ожидается, что экспрессия RCOR2 является индикатором опухолей, которые имеют активный LSD1 и будут отвечать на описанные в настоящем документе соединения, особенно если их дают в комбинации с CPI.

[0043] В настоящем раскрытии описано обнаружение множества индикаторов для идентификации пациентов и популяций пациентов, у которых наблюдается тип опухолей – называемых «холодными» опухолями – которые являются чувствительными к описанным в настоящем документе соединениям и составам, включая опухоли, которые стали резистентными к CPI.

[0044] Опухоли можно разделить на «горячие» (инфильтрация иммунными клетками или «воспаленный» фенотип) или «холодные» (эксклюзия инфильтрации иммунными клетками или «иммунная пустыня»). Инфильтрация опухоли иммунными клетками (например, Т-клетками) является прогностическим фактором для многих типов опухолей, предиктором ответа на терапию на основе блокирования контрольных точек и необходима для эффективности терапии с использованием адоптивного переноса Т-клеток. Другие типы иммунных клеток обычно коррелируют с присутствием Т-клеток в опухоли. Обилие Т-клеток в опухолях можно оценить по генной экспрессии маркеров Т-клеток в массиве данных секвенирования РНК общей популяции клеток. «Горячие» опухоли ассоциированы с *обилием* иммунных клеток, включая Т-клетки, тогда как «холодные»

опухоли ассоциированы с *дефицитом* иммунных клеток, включая Т-клетки. См. Ramos et al., *Handb. Exp. Pharmacol., 249*:109-128 (2017) и **фиг. 1**.

[0045] Как подробно описано в настоящем документе, были идентифицированы множественные индикаторы для идентификации «холодных» опухолей, включая, например, сигнатуру низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, низкую инфильтрацию опухоли иммунными клетками, сигнатуру высокого уровня экспрессии пронейральных генов, ассоциированную с иммунной эксклюзией, и/или высокий уровень экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам «низкий» или «высокий» относится к контрасту с соответствующими экспериментальными или клиническими контролями. Кроме того, ожидается, что лечение опухолей, которые являются диагностически подтвержденными как «холодные» опухоли, описанными в настоящем документе соединениями (соединение формулы (I) и его безилатная соль), будет обеспечивать повышение инфильтрации таких опухолей иммунными клетками (например, Т-клетками), что, как ожидается, является особенно благоприятным для субъектов с «холодными» опухолями, и, следовательно, нуждающихся в усилении инфильтрации Т-клетками.

[0046] Согласно одному аспекту описанных в настоящем документе способов, ожидается, что одна или более популяций пациентов с раком, описанных в настоящем документе, будут особенно хорошо отвечать на лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, такой как его безилатная соль.

[0047] Согласно некоторым аспектам лечение комбинируют с одним или более CPI, причем популяция пациентов с раком определена как таковая, в которой у субъекта (i), как ожидается, не будет наблюдаться ответ на CPI, (ii) терапия CPI оказалась безуспешной (например, антитела к PD1, антитела к PD1 и/или PDL1 более не работают) и/или (iii) наблюдается профиль высокого уровня генной экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам лечение комбинируют с одним или более CPI, причем популяция пациентов с раком определена как таковая, в которой у субъекта (i), как ожидается, не будет наблюдаться ответ на CPI, (ii) терапия CPI оказалась безуспешной (например, антитела к PD1, антитела к PD1 и/или PDL1 более не работают) и (iii) наблюдается профиль высокого уровня генной экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам лечение комбинируют с одним или более CPI, причем популяция пациентов с раком определена как таковая, в которой субъект (i) ранее не получал CPI, (ii) у него наблюдается профиль высокого уровня генной экспрессии RCOR2 и (iii) у него наблюдается низкая или невыявляемая инфильтрация Т-клетками («холодная» опухоль).

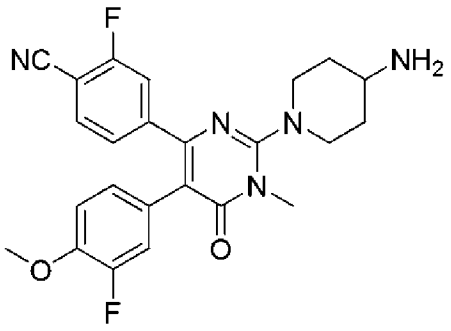
[0048] Согласно некоторым аспектам популяции пациентов с раком определены как таковые, которые предусматривают одну или более злокачественных опухолей, которые

являются диагностически подтвержденными по (1) сигнатуре низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, (2) низкой инфильтрации иммунными клетками, (3) высокому уровню генной экспрессии RCOR2 и/или (4) пронейральной сигнатуре высокого уровня экспрессии.

[0049] Согласно некоторым аспектам ожидается, что в одной или более из популяций пациентов с раком, описанных в настоящем документе, будет наблюдаться благоприятный ответ на лечение описанными в настоящем документе соединениями, особенно в случае, когда соединения дают в комбинации с CPI.

II. Соединение формулы (I)

[0050] Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие в целом относится к способу лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающему: (a) идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются клетки «холодной» опухоли, как описано в настоящем документе; и (b) введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, представляющего собой ингибитор LSD1, характеризующегося структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, такой как безилатная соль,



(I).

[0051] Химическое название вышеуказанного соединения — 4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил)-2-фтор-бензонитрил, с химической формулой $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$, молекулярной массой 437,44 и номером CAS 1821307-10-1. 4-[2-(4-Амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрил описан в заявке на выдачу патента США № US 9255097.

[0052] Согласно другому аспекту ингибитор LSD1 представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты (также известная как безилатная соль) и соединения формулы (I).

[0053] В настоящем документе представлены способы лечения рецидивных и/или рефрактерных солидных опухолей (включая формы нейроэндокринной карциномы (NEC))

и форм неходжкинской лимфомы (NHL) и т. п., с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и фармацевтических композиций, содержащих соединения, пригодные для ингибирования лизинспецифической деметилазы 1 (LSD-1). Согласно одному аспекту предпочтительные популяции пациентов с раком, описанные в настоящем документе, проходят лечение с помощью описанных в настоящем документе способов.

[0054] Соединение формулы (I) описано в заявке на выдачу патента США № 9255097, заявке на выдачу патента США № 14/988022, поданной 5 января 2016 года, заявке на выдачу патента США № 15/018814, поданной 8 февраля 2016 года, и международной заявке на патент № PCT/US2015/028635, по всем из которых испрашивается приоритет согласно заявке на выдачу патента США № 61/987354, поданной 1 мая 2014 года; а также заявках, описанных в заявке на выдачу патента США № 62/251507, поданной 5 ноября 2015 года. Сведения касательно соединений, применяемых в описанных в настоящем документе способах, описаны в заявках на выдачу патента №№ США 9255097 и 10328077. Содержание каждой из этих заявок прямо включено посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях.

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения способны ингибировать активность LSD-1 в биологическом образце за счет приведения биологического образца в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, такой как его безилатная соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, способны модулировать уровень метилирования гистона 4 по лизину 3 в биологическом образце. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, способны модулировать уровни метилирования гистона 3 по лизину 9 в биологическом образце.

[0056] В частности, полагают, что описанные в настоящем документе соединения повышают ответ на средства, связывающиеся с PD1, путем ингибирования LSD1. LSD1 образует функциональный комплекс с RCOR2. Соответственно, ожидается, что высокий уровень экспрессии RCOR2 является индикатором опухолей, которые имеют активный LSD1 и будут отвечать на описанные в настоящем документе соединения, особенно если их дают в комбинации с CPI.

[0057] LSD1 характеризуется достаточной степенью структурного сходства и идентичностью/гомологией по аминокислотам с полиаминоксидазами и моноаминоксидазами, все из которых (т. е. MAO-A, MAO-B и LSD-1) являются флавин-

зависимыми аминоксидазами, которые катализируют окисление связей азот-водород и/или связей азот-углерод. LSD1 также включает N-концевой домен SWRIM. Существует два варианта транскриптов LSD1, образующихся в результате альтернативного сплайсинга.

[0058] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, не обладают значимой ингибирующей активностью в отношении MAO-A или MAO-B. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, ингибируют ингибирующую активность LSD1 в большей степени, чем ингибирующую активность MAO-A и/или MAO-B.

[0059] Не вдаваясь в конкретную теорию, предполагается, что описанные в настоящем документе соединения блокируют экспрессию LSD1.

III. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

[0060] Контрольные точки иммунного ответа относятся к множеству ингибирующих путей, вовлеченных в иммунную систему, которые в нормальных физиологических условиях являются крайне важными для поддержания аутотолерантности и модулирования продолжительности и амплитуды физиологических иммунных ответов в периферических тканях для сведения к минимуму побочного повреждения тканей в ответ на вызванную патогенами инфекцию. Однако, регуляция экспрессии белков, являющихся контрольными точками иммунного ответа, зачастую нарушена в опухолях, как важный механизм иммунной резистентности и ускользания от иммунного ответа.

[0061] Поскольку множество контрольных точек иммунного ответа инициируются взаимодействиями лиганд-рецептор, они могут легко блокироваться антителами или модулироваться рекомбинантными формами лигандов или рецепторов. Таким образом, ингибирование таких путей представляется многообещающим подходом к активации терапевтического противоопухолевого иммунитета. Например, антитела к ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигену 4 (CTLA4) были первыми иммунотерапевтическими средствами этого класса, получившими одобрение от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Предварительные результаты клинических исследований для ингибиторов дополнительных белков, являющихся контрольными точками иммунного ответа, таких как белок 1 запрограммированной гибели клеток (PD1), указывают на широкие и разнообразные возможности для повышения противоопухолевого иммунитета с потенциалом к получению стойких клинических ответов.

[0062] Активация Т-клеток посредством блокирования контрольных точек иммунного ответа была основным направлением усилий по терапевтическому

манипулированию эндогенным противоопухолевым иммунитетом, благодаря способности Т-клеток селективно распознавать пептиды, происходящие из белков во всех клеточных компартментах; их способности прямо распознавать и уничтожать экспрессирующие антиген клетки (посредством CD8+ эффекторных Т-клеток, также известных как цитотоксические Т-лимфоциты (CTL)); и их способности управлять разнообразными иммунными ответами (посредством CD4 + хелперных Т-клеток), которые объединяют адаптивные и врожденные эффекторные механизмы. Таким образом, агонисты костимулирующих рецепторов или антагонисты ингибирующих сигналов, оба из которых приводят в результате к амплификации антигенспецифических Т-клеточных ответов, в настоящее время являются средствами, которые представляют интерес в клинических исследованиях.

[0063] Таблица 1. Неограничивающий перечень целевых контрольных точек иммунного ответа. Иллюстративные CPI включают без ограничения антитела к PDL1 и/или PD1.

Таблица 1

Мишень	**Биологическая функция**
CTLA4	Ингибирующий рецептор
PD1	Ингибирующий рецептор
PDL1	Лиганд PD1
LAG3	Ингибирующий рецептор
B7.1	Костимулирующая молекула
B7-H3	Ингибирующий лиганд
B7-H4	Ингибирующий лиганд
TIM3	Ингибирующий рецептор
VISTA	Ингибирующий рецептор
CD137	Костимулирующая молекула
OX-40	Костимулирующий рецептор
CD40	Костимулирующая молекула
CD27	Костимулирующий рецептор
CCR4	Костимулирующий рецептор
GITR	Костимулирующий рецептор
NKG2D	Активирующий рецептор
KIR	Костимулирующий рецептор

CTLA4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4; LAG3, белок, кодируемый геном 3 активации лимфоцитов; PD1, белок 1 запрограммированной гибели клеток;

Таблица 1	
Мишень	**Биологическая функция**
PDL, лиганд PD1; TIM3, Т-клеточный мембранный белок 3; VISTA, супрессор активации Т-клеток, содержащий иммуноглобулин-подобный (Ig) V-домен; KIR, IgG-подобный рецептор клеток-киллеров.	

[0064] Существующие на данный момент иммунные CPI, одобренные или в разработке, включают без ограничения YERVOY® (ипилимумаб), OPDIVO™ (ниволумаб), KEYTRUDA® (пембролизумаб), тремелимумаб, галиксимаб, MDX-1106, BMS-936558, MEDI4736, MPDL3280A, MEDI6469, BMS-986016, BMS-663513, PF-05082566, IPH2101, KW-0761, CDX-1127, CP-870, CP-893, GSK2831781, MSB0010718C, MK3475, CT-011, AMP-224, MDX-1105, IMP321 и MGA271, а также множество других антител и/или слитых белков, направленных на белки, являющиеся контрольными точками иммунного ответа, указанные в **таблице 1**. Распространенные белки, являющиеся контрольными точками иммунного ответа, которые могут быть мишенями ингибиторов контрольных точек (CPI), включают без ограничения B7.1, B7-H3, LAG3, CD137, KIR, CCR4, CD27, OX40, GITR, CD40, CTLA4, PD-1 и PD-L1.

[0065] Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой CPI, выбрано из одного или более антител к PD-1, PDL1, CTLA4, LAG3, B7.1, B7H3, B7H4, TIM3, VISTA, CD137, OX40, CD40, CD27, CCR4, GITR, NKG2D и KIR.

IV. Индикаторы «холодных» опухолей

[0066] Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, которые предусматривают одну или более «холодных» злокачественных опухолей, которые являются диагностически подтвержденными по (1) сигнатуре низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, (2) низкой инфильтрации иммунными клетками, (3) высокому уровню экспрессии RCOR2 и/или (4) пронейральной сигнатуре высокого уровня экспрессии. Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, которые предусматривают одну или более «холодных» злокачественных опухолей, которые являются диагностически подтвержденными по высокому уровню экспрессии RCOR2 и/или пронейральной сигнатуре высокого уровня экспрессии. Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые с формами рака, которые характеризуются высоким уровнем экспрессии RCOR2. Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые с формами рака, которые характеризуются пронейральной сигнатурой высокого уровня экспрессии. Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции

пациентов с раком идентифицированы как таковые с формами рака, которые характеризуются высоким уровнем экспрессии RCOR2 и пронейральной сигнатурой высокого уровня экспрессии.

[0067] Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, у которых диагностически подтвержден высокий уровень генной экспрессии RCOR2 по сравнению со средним уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли. Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, у которых диагностически подтвержден высокий уровень генной экспрессии RCOR2 по сравнению с медианным уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли. Согласно некоторым аспектам высокий уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли. Согласно некоторым аспектам высокий уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 50% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

[0068] Согласно некоторым аспектам на **фигурах 2 и 3** наглядно отображены предпочтительные популяции пациентов, которые будут проходить лечение с помощью описанных в настоящем документе способов. На **фиг. 2** показано, что в популяциях пациентов с «горячими» опухолями, которые богаты Т-клетками, наблюдаются ответы на лечение CPI в качестве монотерапии. При этом в популяциях пациентов с «холодными» опухолями, которые характеризуются низкой инфильтрацией Т-клетками или ее отсутствием, *не* наблюдаются ответы на лечение CPI в качестве монотерапии. Пациенты, у которых наблюдаются раковые клетки с высоким уровнем экспрессии RCOR2, могут получить пользу от лечения ингибитором LSD1, соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, такой как его безилатная соль. Это обусловлено тем, что ингибитор LSD1 является обратимым антагонистом LSD1, который, как ожидается, обеспечит возможность инфильтрации Т-клетками, и, таким образом, усиления активности CPI, такого как соединение, связывающее PD1, для действия против раковых клеток. Аналогичным образом, на **фиг. 3** в виде графика показана предпочтительная популяция пациентов, в которой наблюдается сигнатура высокого уровня экспрессии RCOR2, и, следовательно, низкая инфильтрация Т-клетками и отсутствие ответа на лечение одним CPI.

[0069] Как описано в примерах ниже, данные секвенирования РНК TCGA применяли для идентификации генов, ассоциированных с эксклюзией Т-клеток (TCE)

(«холодные» опухоли). В массиве данных были использованы типы опухолей с различными образцами «горячих» и «холодных» опухолей, варьирующая доля пациентов с объективным ответом на IO-терапию и большое число пациентов – рак яичника (OV, n=430); рак мочевого пузыря (BLCA, n=411); и меланома (SKCM, n=368). В пределах каждого типа опухоли образцы были ранжированы по экспрессии отдельного гена CD8A и разделены на квартили, где 1-й (самый низкий уровень экспрессии) был отмечен как «холодный», а 4-й (самый высокий уровень экспрессии) был отмечен как «горячий». См. **фиг. 4,** на которой показано перекрытие генной экспрессии в 3 типах опухолей; было обнаружено, что сигнатура основных 105 пронейральных генов, которая коррелировала с эксклюзией Т-клеток, является общей для всех трех типов опухолей.

[0070] Дифференциальный анализ генной экспрессии между 1-м и 4-м квартилями образцов позволил идентифицировать два набора генов для каждого типа опухоли: «горячие» гены – например, гены со значимо более высоким уровнем экспрессии в «горячих» образцах (высокий уровень CD8A) и «холодные» гены – например, гены со значимо более высоким уровнем экспрессии в «холодных» образцах (низкий уровень CD8A). Анализ сигнальных путей и сигнатуры генов был выполнен для каждого перечня генов, и была обнаружена сигнатура из 105 пронейральных генов, ассоциированная с эксклюзией Т-клеток, общая для нескольких типов опухолей. Таким образом, для всех трех типов опухолей (OV, BLCA и SKCM) была идентифицирована сигнатура из основных 105 пронейральных генов. См. **фиг. 4**.

[0071] На **фиг. 5** показано, что сигнатура пронейральных генов, ассоциированная с эксклюзией Т-клеток, обогащена в нормальном головном мозге. На тепловой карте на **фиг. 5** показаны 105 пронейральных генов, ассоциированных с эксклюзией Т-клеток (каждый ряд представляет собой ген и каждый столбик представляет собой нормальный образец ткани из GTEx, цветом показана относительная экспрессия данного гена в образце). Для 50% генов показан наиболее высокий уровень экспрессии в головном мозге и для 60% генов показан более высокий уровень экспрессии при пронейральной GBM, по сравнению с другими подтипами GBM (TCGA, данные не показаны). На **фиг. 6A** показана тепловая карта, на которой продемонстрировано, что субпопуляции линий раковых клеток характеризуется высоким уровнем экспрессии в рамках пронейральной сигнатуры и низким уровнем экспрессии генов ответа на интерферон и на **фиг. 6B** показан график эксклюзии Т-клеток, связанной с пронейральными генами, в сравнении с IFNG-ответом.

[0072] На **фиг. 7A** показано, что KDM1A (LSD-1) экспрессируется на более высоком уровне в нормальных тканях, по сравнению с RCOR2. На **фиг. 7B**, для RCOR2 показан больший динамический диапазон экспрессии, чем LSD1, при разных типах рака.

[0073] Таблица 2. Дополнительные гены, ассоциированные с «холодными» опухолями, вовлечены в регуляцию метилирования гистонов и ДНК.

Символ	**Название**	**Примечания**
RCOR2	Корепрессор 2 REST	Активирует KDM1A
KDM1A	Лизин-(К)-специфическая деметилаза 1А	Деметилаза H3K4
CHD7	ДНК-связывающая хеликаза 7, содержащая хромодомен	Взаимодействует с H3K4me
CHD4	ДНК-связывающая хеликаза 4, содержащая хромодомен	Белок ремоделирования хроматина, модулирует уровни H3K4me
CHD6	ДНК-связывающая хеликаза 6, содержащая хромодомен	Белок ремоделирования хроматина
MBTD1	Белок 1, содержащий mbt-домен	Стабилизирует H3K4me1 и H3K20me1
TET1	метилцитозин-диоксигеназа TET 1	Метилирование ДНК
TET3	метилцитозин-диоксигеназа TET 3	Метилирование ДНК
CBX2	Гомолог хромобокса 2	Ремоделирование хроматина и модификация гистонов

[0074] Сигнатура 105 пронейральных генов включает следующие 105 генов: AK056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23, AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B, LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK. Сигнатура 105 пронейральных генов подобна сигнатуре пронейральных генов при глиобластоме (GBM), которая включает 175 пронейральных генов.

[0075] Согласно некоторым аспектам сигнатура пронейральных генов включает следующие 141 ген: CASKIN1, CBX2, CHD7, CHRNB2, CHRNG, EFNB3, FREM2, KCNMB2, KDM1A, KDM5B, KIAA1549, KIF1A, LRP4, MEX3A, MSI1, NKAIN1, ONECUT2, OTUD3, RCOR2, RIMKLA, SBK1, SOCS7, TET3, TMEFF1, WNK2, ACVR2B, ADAM11, ADAMTS20, ALX3, ANKRD13B, ATP7B, B4GALNT4, C16orf3, C1orf192,

CCDC108, CCDC150, CCDC169, CCDC181, CDH8, CECR2, CENPV, CNTNAP5, COL28A1, COL6A4P1, CTTNBP2, DNAH2, DNAJB7, EPO, FAM171A2, FAM183A, FAM227A, FAM84A, FAM86B2, FGD5P1, FGF12, FGFR3, FKBP6, FLJ13197, FLRT1, FLRT3, FSIP2, GAS2, GDF11, GOLGA6L10, GPR125, GPR98, GPX2, GUSBP9, HOXC13, HS6ST2, IGDCC3, IGSF11, IGSF5, IGSF9, INA, IRS1, ISM2, KC6, KIAA1804, KLHL11, KLHL23, LINC00470, LINC00622, LOC100379224, LOC100631378, LOC148709, LOC641515, LOC646903, LONRF2, LPHN3, MCIDAS, MED12L, MS4A8, MUM1L1, MYRF, NKPD1, NRG4, NXPH4, OCLM, PACRG, PANK1, PAR5, PARD6G, PCDHB11, PCDHGA1, PCDHGC4, PDIA2, PGAP1, PIANP, PLA2G4F, PLCB1, PLCE1, PNCK, PPFIA4, PPM1L, SAMD13, SEMA6A, SERPINB12, SIM2, SLC10A4, SLC30A10, SLC9A4, SLCO1A2, SOSTDC1, STOX2, SYT14, SYT2, TAS2R5, TMEM151B, TOX3, TRIM45, TTC23L, TTYH1, UBE2Q2P2, USP49, VN1R1, WDR72, WDR93, ZBTB12, ZNF663 и ZNF850.

[0076] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10% или по меньшей мере около 15% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30% или по меньшей мере около 35% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 75% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 85% генов, уровни экспрессии которых измеряются. Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 90% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

[0077] Согласно некоторым аспектам подсовокупность пронейральных сигнатурных генов, называемую в настоящем документе SCLC_20, используют в качестве индикаторов типов «холодной» опухоли. Пронейральные сигнатурные гены SCLC_20 являются следующими: RCOR2, NKAIN1, MSI1, CBX2, IGDCC3, GPC2, CECR2, KLHL23, TMEFF1, MEX3A, KIAA1549, FAM171A2, CENPV, INA, TMEM151B, KIF1A, SYT14,

ONECUT2, KDM1A и CHRNB2. Согласно некоторым аспектам индикаторы «холодной» опухоли включают высокий или повышенный уровень экспрессии одного или более из пронейральных сигнатурных генов SCLC_20. Согласно некоторым аспектам индикаторы «холодной» опухоли включают высокий или повышенный уровень экспрессии одного или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более или двадцати из SCLC_20 пронейральных сигнатурных генов. Согласно некоторым аспектам высокий или повышенный уровень экспрессии SCLC_20 является таковым по сравнению с контрольным образцом. Согласно некоторым аспектам в контрольном образце отсутствуют клетки «холодной» опухоли.

[0078] Согласно некоторым аспектам подсовокупность пронейральных сигнатурных генов, называемая подсовокупностью 1, содержит или состоит из RCOR2, MSI1, CBX2, IGDCC3, TMEFF1, MEX3A, KIAA1549, FAM171A2, KIF1A, KDM5B, SBK1, LRP4, TET3, CASKIN1, NKAIN1, KDM1A, CECR2, KLHL23, CENPV, TMEM151B. Согласно некоторым аспектам индикаторы «холодной» опухоли включают высокий или повышенный уровень экспрессии одного или более из пронейральных сигнатурных генов подсовокупности 1. Согласно некоторым аспектам индикаторы «холодной» опухоли включают высокий или повышенный уровень экспрессии одного или более, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более или двадцати из пронейральных сигнатурных генов подсовокупности 1. Согласно некоторым аспектам высокий или повышенный уровень экспрессии пронейральных сигнатурных генов подсовокупности 1 является таковым по сравнению с контрольным образцом. Согласно некоторым аспектам в контрольном образце отсутствуют клетки «холодной» опухоли.

[0079] Согласно некоторым аспектам значения экспрессии, полученные в результате секвенирования РНК для отдельных генов в рамках сигнатуры, применяют в комбинации для получения совокупного балла с применением такого способа, как анализ обогащения по функциональной принадлежности в отдельной выборке (ssGSEA) [Barbie et al. (2009) Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1. *Nature*, 462: 108–112.], с применением, например, пакета GSVA R (Hänzelmann et al.,

(2013). “GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data.” BMC Bioinformatics, 14, 7. doi: 10.1186/1471-2105-14-7, [[www]].biomedcentral.com/1471-2105/14/7]. Согласно некоторым аспектам холодная злокачественная опухоль, определенная по пронейральной сигнатуре, представляет собой опухоль, характеризующуюся совокупным баллом ssGSEA для пронейральных генов более -0,05. Согласно некоторым аспектам холодная злокачественная опухоль, определенная по пронейральной сигнатуре, представляет собой опухоль, характеризующуюся совокупным баллом ssGSEA для пронейральных генов по меньшей мере -0,05, по меньшей мере -0,06, по меньшей мере -0,07, по меньшей мере -0,08, по меньшей мере -0,09, по меньшей мере -0,1, по меньшей мере -0,15, по меньшей мере -0,2, по меньшей мере -0,25, по меньшей мере -0,3, по меньшей мере -0,35, по меньшей мере -0,4, по меньшей мере -0,45, по меньшей мере -0,5, по меньшей мере -0,55, по меньшей мере -0,6, по меньшей мере -0,65, по меньшей мере -0,7, по меньшей мере -0,75, по меньшей мере -0,8, по меньшей мере -0,85, по меньшей мере -0,9 или по меньшей мере -0,95. Согласно некоторым аспектам холодная злокачественная опухоль, определенная по пронейральной сигнатуре, представляет собой опухоль, характеризующуюся совокупным баллом ssGSEA для пронейральных генов от -0,05 до -0,95, от -0,05 до -0,55, от -0,55 до -0,95, от -0,1 до -0,25, от -0,25 до -0,55 или от -0,75 до -0,95.

[0080] Согласно некоторым аспектам совокупный балл ssGSEA для пронейральных генов рассчитывают на основе генов ответа на интерферон из подсовокупности A, описанной ниже. Согласно некоторым аспектам совокупный балл ssGSEA для пронейральных генов рассчитывают на основе по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% генов ответа на интерферон из подсовокупности A.

[0081] Согласно некоторым аспектам совокупный балл ssGSEA для пронейральных генов рассчитывают на основе 200 генов ответа на интерферон, описанных ниже. Согласно некоторым аспектам совокупный балл ssGSEA для пронейральных генов рассчитывают на основе по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% 200 генов ответа на интерферон, описанных ниже.

[0082] GSEA является способом, разработанным для оценки согласованного поведения функционально связанных генов, образующих набор, между двумя четко определенными группами образцов, в данном случае на основе данных секвенирования РНК. Поскольку он основан не на представляющем интерес «перечне генов», а на всем

ранжировании генов, GSEA, как было показано, обеспечивает большую чувствительность при обнаружении изменений экспрессии генов небольшой величины, которые согласованно действуют в определенных наборах функционально связанных генов. ssGSEA позволяет рассчитывать балл обогащения по функциональной принадлежности для каждого образца как нормализованную разницу в эмпирических интегральных функциях распределения рангов генной экспрессии внутри и за пределами набора генов.

[0083] Согласно некоторым аспектам некоторые из линий клеток «холодных» опухолей характеризуются высоким уровнем экспрессии (1) пронейральных сигнатурных генов, (2) пронейральных сигнатурных генов SCLC_20 и/или (3) пронейральных сигнатурных генов подсовокупности 1 и низким уровнем экспрессии генов ответа на интерферон.

[0084] Гены ответа на интерферон включают: AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

[0085] Согласно некоторым аспектам подсовокупность генов ответа на интерферон, называемая подсовокупностью A, включает B2M, APOL6, CD86, IL15, IRF1, LCP2, CASP1, PSMB10, HLA-DMA, CD74, IL15RA, HLA-DRB1, FGL2, HLA-B, KLRK1, IL7, STAT4, CIITA, IL10RA и SAMD9L.

[0086] Согласно некоторым аспектам низкий уровень экспрессии генов ответа на интерферон и/или генов ответа на интерферон подсовокупности A соответствует совокупному баллу в анализе обогащения по функциональной принадлежности в отдельной выборке (ssGSEA), составляющему менее 0,2. Согласно некоторым аспектам низкий уровень экспрессии генов ответа на интерферон и/или генов ответа на интерферон подсовокупности A соответствует совокупному баллу в ssGSEA, составляющему менее 0,2, менее 0,175, менее 0,15, менее 0,125, менее 0,1, менее 0,075, менее 0,05, менее 0,025 или менее 0,001. Согласно некоторым аспектам низкий уровень экспрессии генов ответа на интерферон и/или генов ответа на интерферон подсовокупности A соответствует совокупному баллу в ssGSEA, составляющему от 0,001 до 0,2, от 0,001 до 0,175, от 0,001 до 0,15, от 0,001 до 0,125, от 0,001 до 0,1, от 0,001 до 0,075, от 0,001 до 0,025, от 0,025 до 0,2, от 0,025 до 0,175, от 0,025 до 0,15, от 0,025 до 0,125, от 0,025 до 0,1, от 0,025 до 0,075, от 0,025 до 0,05, от 0,05 до 0,2, от 0,05 до 0,175, от 0,05 до 0,15, от 0,05 до 0,125, от 0,05 до 0,1, от 0,05 до 0,075, от 0,075 до 0,2, от 0,075 до 0,15, от 0,075 до 0,1, от 0,1 до 0,2, от 0,1 до 0,175, от 0,1 до 0,15, от 0,1 до 0,125, от 0,125 до 0,2, от 0,125 до 0,175, от 0,125 до 0,15, от 0,15 до 0,2, от 0,15 до 0,175 и от 0,175 до 0,2.

[0087] Согласно некоторым аспектам отсутствие экспрессии одного или более из генов ответа на интерферон означает отсутствие измеримой экспрессии, например, белка/мРНК AAC123419.1, при измерении любыми средствами определения экспрессии белка и РНК.

[0088] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75% или по меньшей мере около 80% генов ответа на интерферон, уровни экспрессии которых измеряются.

[0089] Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, которые предусматривают одну или более «холодных» опухолей, которые являются диагностически подтвержденными по низкой инфильтрации иммунными клетками в одной или более опухолях. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрация иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие лимфоцитов. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрация иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие инфильтрирующих опухоль

лимфоцитов (TIL). Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие дендритных клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие миелоидных клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие NK-клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие макрофагов. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие Т-клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие CD8+ Т-клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие CD4+ Т-клеток. Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие CD4+/CD8+ Т-клеток.

[0090] Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой снижение или отсутствие лимфоцитов, TIL, дендритных клеток, миелоидных клеток, макрофагов, Т-клеток, CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток и/или CD8+/CD4+ Т-клеток.

[0091] Согласно некоторым аспектам низкая инфильтрации иммунными клетками представляет собой по меньшей мере около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% снижение количества инфильтрата иммунных клеток в одной или более опухолях. Согласно некоторым аспектам снижение измеряется относительно контроля, «горячей» опухоли или опухоли, не являющейся «холодной».

[0092] Согласно некоторым аспектам инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL) представляют собой CD4+ лимфоциты. Согласно некоторым аспектам TIL представляют собой CD8+ лимфоциты. Согласно некоторым аспектам TIL представляют собой как CD4+, так и CD8+ лимфоциты. Согласно некоторым аспектам TIL представляют собой CD4- Т-клетки. Согласно некоторым аспектам TIL представляют собой CD8-TIL. Согласно некоторым аспектам TIL представляют собой CD4-/CD8-.

[0093] Согласно некоторым аспектам присутствие инфильтрата иммунных клеток в пределах опухоли измеряется или оценивается по уровням генной экспрессии Т-клеточных маркеров в массиве данных профилирования на основе секвенирования РНК общей популяции клеток. Согласно некоторым аспектам инфильтрат иммунных клеток в пределах опухоли измеряется с помощью способов сортировки клеток. Согласно некоторым аспектам инфильтрат иммунных клеток измеряется с помощью иммуногистохимических

способов. Согласно некоторым аспектам инфильтрат иммунных клеток измеряется с помощью иммуногистохимических способов, в которых используется фиксированная в формалине залитая парафином ткань (FFPE).

[0094] Согласно некоторым аспектам предпочтительные популяции пациентов с раком идентифицированы как таковые, которые предусматривают одну или более «холодных» злокачественных опухолей, которые являются диагностически подтвержденными по экспрессии RCOR2 или повышенному уровню экспрессии RCOR2 по сравнению с контрольной тканью или опухолью, не являющейся «холодной». Было обнаружено, что RCOR2, также известный как корепрессор 2 REST (CoREST2), в наибольшей степени коррелирует с генами, ассоциированными с эксклюзией Т-клеток, во всех типах «холодных» опухолей. Согласно некоторым аспектам, что касается нормальной ткани, RCOR2 характеризуется наиболее высоким уровнем экспрессии в головном мозге, в частности, в коре, с особенно высоким уровнем экспрессии при пронейральной глиобластоме. Комплекс RCOR2-LSD1, как известно, осуществляет регуляцию деметилирования гистона H3 по лизину 4.

[0095] Согласно некоторым аспектам одна или более опухолей характеризуются повышением уровня экспрессии RCOR2 по меньшей мере на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 300%, около 400% или около 500% по сравнению с контрольной тканью.

[0096] Согласно некоторым аспектам экспрессию RCOR2 измеряют по экспрессии мРНК общей популяции клеток, как, например, с помощью секвенирования РНК или Quantigene. Согласно некоторым аспектам экспрессию RCOR2 измеряют по экспрессии РНК общей популяции клеток с применением Quantigene. Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль определяется по баллу мРНК RCOR2 более 0,055. Согласно некоторым аспектам балл мРНК RCOR2 нормализован к геометрическому среднему контрольных генов. Согласно некоторым аспектам балл мРНК RCOR2 нормализован к геометрическому среднему контрольных генов PPIB, GUSB, HPRT1 в клеточных линиях SCLC. Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль определяется по баллу мРНК RCOR2 по меньшей мере 0,055, по меньшей мере 0,06, по меньшей мере 0,065, по меньшей мере 0,070, по меньшей мере 0,075, по меньшей мере 0,080, по меньшей мере 0,085, по меньшей мере 0,090, по меньшей мере 0,095, по меньшей мере 0,1, по меньшей мере 0,125, по меньшей мере 0,15, по меньшей мере 0,175, по меньшей мере 0,2, по меньшей мере 0,225, по меньшей мере 0,25, по меньшей мере 0,275, по меньшей

мере 0,3, по меньшей мере 0,35, по меньшей мере 0,4, по меньшей мере 0,45, по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 0,55, по меньшей мере 0,6, по меньшей мере 0,65, по меньшей мере 0,7, по меньшей мере 0,75, по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 0,85, по меньшей мере 0,9 или по меньшей мере 0,85. Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль определяется по баллу мРНК RCOR2 от 0,055 до 0,95, от 0,055 до 0,1, от 0,1 до 0,95, от 0,1 до 0,5, от 0,25 до 0,95, от 0,25 до 0,5, от 0,5 до 0,95, от 0,5 до 0,75, от 0,75 до 0,95.

[0097] Согласно некоторым аспектам контрольный ген представляет собой ген «домашнего хозяйства», такой как GAPDH, ACTB и т. д. Согласно некоторым аспектам контрольный ген или контрольные гены используют для относительного определения высокого уровня экспрессии, низкого уровня экспрессии или отсутствия изменений в экспрессии белка, мРНК и т. д.

[0098] Согласно некоторым аспектам экспрессию RCOR2 измеряют по белковой экспрессии, как, например, с помощью иммуногистохимических (IHC) или иммунофлюоресцентных анализов.

[0099] Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль определяется по значению белковой экспрессии RCOR2 (ядерный показатель H) более 60. Согласно некоторым аспектам значение белковой экспрессии RCOR2 определяют с помощью иммуногистохимического анализа. Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль характеризуется значением белковой экспрессии RCOR2 по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере 90 или по меньшей мере 95. Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль характеризуется значением белковой экспрессии RCOR2 от 60 до 95, от 60 до 90, от 60 до 85, от 60 до 80, от 60 до75, от 60 до 70, от 60 до 65, от 65 до 90, от 65 до 85, от 65 до 80, от 65 до 75, от 65 до 70, от 70 до 95, от 70 до 90, от 70 до 85, от 70 до 80, от 70 до 75, от 75 до 95, от 75 до 90, от 75 до 85, от 75 до 80, от 80 до 95, от 80 до 90, от 80 до 85, от 85 до 95, от 85 до 90 или от 90 до 95.

[0100] Согласно некоторым аспектам H-показатель (диапазон 0-300) является суммой произведений каждого значения интенсивности, умноженного на процент клеток с такой интенсивностью, чтобы в итоге получилось 100% опухолевых клеток.

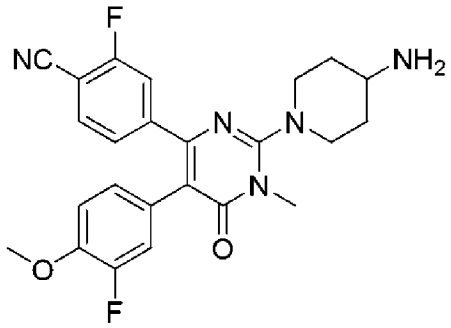
[0101] H-показатель = (% при 1+)*1 + (% при 2+)*2 + (% при 3+)*3. 0 = отрицательная, 1 = слабая, 2 = средняя, 3 = сильная. Согласно некоторым аспектам H-показатель представляет собой медианный H-показатель

[0102] Согласно некоторым аспектам RCOR2-положительная опухоль определяется по значению экспрессии мРНК RCOR2 общей популяции клеток, полученному в результате

секвенирования РНК, нормализованному к экспрессии GAPDH более -7,5 (RCOR2 log2 TPM – GAPDH log2 TPM). TPM = число транскриптов на миллион.

V. Фармацевтические композиции

[0103] Согласно одному аспекту соединение, применяемое в описанных в настоящем документе способах, представляет собой соединение формулы (I), которое имеет следующую структуру:



[0104] Согласно другому аспекту соединение, применяемое в описанных в настоящем документе способах, представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), такую как, без ограничения, соль бензолсульфоновой кислоты (также известную как безилатная соль).

[0105] Согласно некоторым аспектам композиция по настоящему раскрытию состоит из или состоит по существу из соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Согласно некоторым аспектам композиция по настоящему раскрытию состоит из или состоит по существу из соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Согласно некоторым аспектам композиция по настоящему раскрытию содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль. Согласно некоторым аспектам композиция по настоящему раскрытию содержит соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль.

[0106] Согласно другим аспектам описанные в настоящем документе соединения объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science & Practice of Pharmacy (Gennaro, 21-е издание. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0107] В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(носители) (или вспомогательное вещество(вспомогательные вещества)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не оказывает неблагоприятного воздействия на реципиента (т. е. субъекта), получающего композицию.

[0108] Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0109] Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) является практически чистым, в том отношении, что оно содержит менее около 5%, или менее около 1%, или менее около 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более их стадий способа синтеза.

[0110] Согласно некоторым аспектам фармацевтическая композиция составлена для лекарственной формы для перорального применения или лекарственной формы для инъекций. Согласно некоторым аспектам подходящие лекарственные формы для перорального применения включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, легко растворяемого в желудочно-кишечном тракте. Согласно некоторым аспектам подходящая лекарственная форма для инъекций представляет собой инъекционный раствор, содержащий одно или более из описанных в настоящем документе соединений. Согласно некоторым аспектам инъекционный раствор представляет собой инъекционный раствор для внутривенной инъекции.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления применяют подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т. д. фармацевтической степени чистоты. (см., например, Remington: The Science & Practice of Pharmacy (Gennaro, 21-е издание. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0112] Согласно некоторым аспектам (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляют собой ингибитор лизинспецифической гистоновой деметилазы 1 (LSD-1); и/или (b) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляют собой обратимый антагонист LSD-1; и/или (c) соединение формулы (I) или

его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляют собой обратимый ингибитор LSD-1. Согласно некоторым аспектам, когда происходит блокирование LSD-1, посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1. Согласно некоторым аспектам происходит ингибирование деметилирования LSD-1 гистоновых комплексов, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1. Согласно некоторым аспектам для LSD-1 происходит предотвращение образования функционального белкового комплекса с RCOR2, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1. Согласно некоторым аспектам рак у субъекта характеризуется высокой мутационной нагрузкой, предусматривающей несинонимичные мутации.

[0113] Согласно некоторым аспектам (a) композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество этопозида; или (b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество этопозида. Согласно некоторым аспектам (a) композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество препарата платины, и причем необязательно препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина; или (b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество препарата платины, и причем необязательно препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина.

VI. Лечение диагностически подтвержденных «холодных» опухолей

[0114] Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом пациента, предусматривающим введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Во всех описанных в настоящем документе способах субъекту дополнительно можно вводить CPI. Согласно некоторым аспектам «нуждающийся в этом пациент» является пациентом, у которого диагностически подтверждены одна или более

«холодных» опухолей, идентифицированных по описанным в настоящем документе индикаторам – (1) повышенному уровню экспрессии RCOR2, (2) сигнатуре низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, (3) сниженной или отсутствующей инфильтрации опухоли иммунными клетками и/или (4) сигнатуре высокого уровня экспрессии пронейральных генов. Согласно некоторым аспектам «нуждающийся в этом пациент» является пациентом, у которого диагностически подтверждены одна или более «холодных» опухолей, идентифицированных по повышенному уровню экспрессии RCOR2 и/или сигнатуре высокого уровня экспрессии пронейральных генов.

[0115] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого наблюдается «холодная» опухоль, приводит в результате к превращению «холодной» опухоли в «горячую» опухоль. Согласно некоторым аспектам превращение «холодной» опухоли в «горячую» опухоль обеспечивает возможность инфильтрации опухоли иммунными клетками для задержки роста опухоли, уменьшения размера/объема опухоли и/или разрушения опухоли. Согласно некоторым аспектам превращение «холодной» опухоли в «горячую» опухоль обеспечивает возможность эффективности терапии одним или более CPI, такими как антитело к PD1, даже в типах опухолей, которые изначально были нечувствительными к терапии CPI или стали нечувствительными к терапии CPI.

[0116] Согласно дополнительным аспектам, представлены способы лечения рецидивных и/или рефрактерных солидных опухолей (включая формы нейроэндокринной карциномы (NEC), феохромоцитому и рак из клеток Меркеля) и форм неходжкинской лимфомы (NHL) и т. п., с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и фармацевтических композиций, содержащих соединения, пригодные для ингибирования лизинспецифической деметилазы 1 (LSD-1). Рецидив относится к возвращению заболевания или признаков и симптомов заболевания после некоторого периода улучшения. Рефрактерность относится к заболеванию или состоянию, при которых не наблюдается ответ на лечение. Рефрактерный рак относится к раку, при котором не наблюдается ответ на лечение и который включает ситуации, когда рак может быть резистентным вначале лечения или рак становится резистентным в ходе лечения.

[0117] Примеры рака и неопластического заболевания включают, например, распространенные солидные опухоли, рецидивные или рефрактерные солидные опухоли (включая формы нейроэндокринной карциномы (NEC) и формы неходжкинской лимфомы), мультиформную глиобластому, анапластическую астроцитому, базальноклеточную карциному, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), плоскоклеточную карциному

легкого (LUSC), плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательную плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSC HPV neg), карциному мочевого пузыря (BLCA), уротелиальную карциному мочевого пузыря, меланому, меланому кожи (SKCM), рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), рак яичника (OV), рак желудка, аденокарциному желудка (STAD), карциному (SARC), рак предстательной железы и лимфому из клеток мантийной зоны.

[0118] Согласно некоторым аспектам у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), плоскоклеточной карциномы легкого (LUSC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC HPV neg), карциномы мочевого пузыря (BLCA), уротелиальной карциномы мочевого пузыря, меланомы, меланомы кожи (SKCM), рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака яичника (OV), рака желудка, аденокарциномы желудка (STAD), форм саркомы (SARC), нейроэндокринных опухолей, распространенных солидных опухолей, рака предстательной железы и лимфомы из клеток мантийной зоны.

[0119] Согласно некоторым аспектам у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, плоскоклеточной карциномы кожи (CSCC), включая пациентов с местнораспространенной CSCC, которые не являются кандидатами на излечивающее хирургическое вмешательство или излечивающую лучевую терапию, солидных опухолей и форм лимфомы, рецидивной или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), солидных опухолей и форм рака системы крови.

[0120] Согласно некоторым аспектам способы относятся к регулированию транскрипции генов в клетке или у субъекта, причем способ предусматривает ингибирование активности лизинспецифической деметилазы 1 путем воздействия на фермент лизинспецифическую деметилазу 1 соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, такой как его безилатная соль.

[0121] Согласно некоторым аспектам способы относятся к модулированию деметилирования в клетке или у субъекта, либо в целом, либо в отношении одного или более конкретных целевых генов. Деметилирование модулируют для контроля ряда клеточных функций, включая без ограничения дифференцировку; пролиферацию; апоптоз; онкогенез, лейкемогенез или другие события злокачественной трансформации; потерю волос; или половую дифференциацию.

[0122] Согласно некоторым аспектам настоящее раскрытие относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающим идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются «холодные» опухоли, содержащие клетки, которые характеризуются (1) повышенным уровнем экспрессии RCOR2, (2) сигнатурой низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, (3) сниженной или отсутствующей инфильтрацией опухоли иммунными клетками и/или (4) сигнатурой высокого уровня экспрессии пронейральных генов; и введение пациенту композиции по настоящему раскрытию. Согласно некоторым аспектам композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль. Способ может дополнительно предусматривать введение CPI.

[0123] Согласно некоторым аспектам способ идентификации раковых клеток, которые характеризуются (1) повышенным уровнем экспрессии RCOR2, (2) сигнатурой низкого уровня экспрессии генов ответа на интерферон, (3) сниженной или отсутствующей инфильтрацией опухоли иммунными клетками и/или (4) сигнатурой высокого уровня экспрессии пронейральных генов, ассоциированной с иммунной эксклюзией, предусматривает выделение раковых клеток или образца, содержащего раковые клетки. Согласно некоторым аспектам образец представляет собой образец крови, образец лимфы и/или образец ткани. Согласно некоторым аспектам определение экспрессии RCOR2, сигнатуры генов ответа на интерферон и/или сигнатуры пронейральных генов, ассоциированной с иммунной эксклюзией, представляет собой определение количества мРНК (1) RCOR2, (2) генов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон и/или (3) генов в рамках сигнатуры пронейральных генов, ассоциированной с иммунной эксклюзией. Согласно некоторым аспектам определение экспрессии RCOR2, сигнатуры генов ответа на интерферон и/или сигнатуры пронейральных генов, ассоциированной с иммунной эксклюзией, представляет собой определение (1) уровня экспрессии RCOR2, (2) количества генных продуктов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон и/или (3) количества генных продуктов в рамках сигнатуры пронейральных генов, ассоциированной с иммунной эксклюзией. Согласно некоторым аспектам генными продуктами являются белки.

[0124] Согласно некоторым аспектам способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта предусматривает идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются раковые клетки, которые характеризуются высоким уровнем экспрессии RCOR2 или высоким уровнем транскрипции мРНК, кодирующей RCOR2, и введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Способ может дополнительно предусматривать введение CPI.

[0125] Согласно некоторым аспектам способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта предусматривает идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются раковые клетки, которые характеризуются экспрессией генных продуктов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон или транскрипцией мРНК генов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон, и введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Способ может дополнительно предусматривать введение CPI.

[0126] Согласно некоторым аспектам способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта предусматривает идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются раковые клетки, которые характеризуются экспрессией генных продуктов пронейральных сигнатурных генов или транскрипцией мРНК пронейральных сигнатурных генов, и введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Способ может дополнительно предусматривать введение CPI.

[0127] Согласно некоторым аспектам способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта предусматривает идентификацию пациента с раком, у которого наблюдаются раковые клетки, которые характеризуются сниженной или отсутствующей инфильтрацией опухоли иммунными клетками, по сравнению с «горячей» опухолью или опухолью, не являющейся «холодной», и введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль. Способ может дополнительно предусматривать введение CPI.

[0128] Согласно некоторым аспектам раковые клетки относятся к одному или более из следующих форм рака: рак легкого, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), плоскоклеточная карцинома легкого (LUSC), плоскоклеточная карцинома головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательная плоскоклеточная карцинома головы и шеи (HNSC HPV neg), карцинома мочевого пузыря (BLCA), уротелиальная карцинома мочевого пузыря, меланома, меланома кожи (SKCM), рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), рак яичника (OV), рак желудка, аденокарцинома желудка (STAD), формы саркомы (SARC), нейроэндокринные опухоли, распространенные солидные опухоли, рак предстательной железы и лимфома из клеток мантийной зоны.

[0129] Согласно некоторым аспектам у субъекта или пациента один или более курсов лечения CPI, как, например, терапевтическим средством, представляющим собой антитело к белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD1), оказались безуспешными.

Согласно некоторым аспектам у субъекта или пациента один или более курсов лечения CPI, как, например, терапевтическим средством, представляющим собой антитело к лиганду 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1), оказались безуспешными. Согласно некоторым аспектам безуспешность терапии или лечения имеет место в том случае, когда рак у субъекта или пациента не отвечает на терапию или лечение. Согласно некоторым аспектам безуспешность терапии или лечения имеет место в том случае, когда рак у субъекта или пациента изначально отвечает на терапию или лечение, но терапия или лечение рака являются неэффективными или значительно менее эффективными при последующих курсах лечения.

[0130] Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой CPI, выбрано из группы, состоящей из следующего: (a) ниволумаб; (b) пембролизумаб; (c) цемиплимаб; (d) спартализумаб (e) камрелизумаб; (f) синтилимаб; (g) тислелизумаб; (h) торипалимаб; (i) AMP-224; (j) MEDI0680; (k) дурвалумаб; и (l) тислелизумаб. Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой антитело к PDL1, выбрано из группы, состоящей из следующего: (a) атезолизумаб; (b) авелумаб; (c) дурвалумаб; (d) KN035; (e) CK-301; (f) CA-170; и (g) BMS-986189.

[0131] Согласно некоторым аспектам рак у пациента характеризуется сигнатурой «холодной» опухоли. Согласно некоторым аспектам рак у пациента характеризуется сигнатурой «холодной» опухоли. Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI.

[0132] Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI, и раковые клетки пациента характеризуются высоким уровнем экспрессии RCOR2 или высоким уровнем транскрипции мРНК, кодирующей RCOR2.

[0133] Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI. Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI, и раковые клетки пациента характеризуются экспрессией генных продуктов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон или транскрипцией мРНК генов в рамках сигнатуры генов ответа на интерферон.

[0134] Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI, и раковые клетки пациента характеризуются экспрессией генных продуктов пронейральных сигнатурных генов или транскрипцией мРНК пронейральных сигнатурных генов.

[0135] Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на монотерапию CPI, и раковые клетки пациента характеризуются сниженной или невыявляемой инфильтрацией опухоли иммунными клетками, по сравнению с «горячей» опухолью или опухолью, не являющейся «холодной».

[0136] Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на CPI в качестве монотерапии и рак у пациента характеризуется одной или более сигнатурами «холодной» опухоли. Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на CPI в качестве монотерапии и рак у пациента характеризуется двумя или более сигнатурами «холодной» опухоли. Согласно некоторым аспектам рак у пациента не отвечает или характеризуется минимальным ответом на CPI в качестве монотерапии и рак у пациента характеризуется тремя или более сигнатурами «холодной» опухоли.

[0137] Согласно некоторым аспектам сигнатура «холодной» опухоли определяется по низкой инфильтрации CD8 Т-клетками в пределах опухоли, или ее отсутствию. Согласно некоторым аспектам сигнатура «холодной» опухоли определяется по проявлению «невоспаленного» в отношении Т-клеток состояния или состояния эксклюзии Т-клеток исходя из присутствия Т-клеток в пределах опухоли. Согласно некоторым аспектам сигнатура «холодной» опухоли определяется по низкой инфильтрации CD8 Т-клетками в пределах опухоли, или ее отсутствию, и проявлению «невоспаленного» в отношении Т-клеток состояния или состояния эксклюзии Т-клеток исходя из присутствия Т-клеток в пределах опухоли.

[0138] Согласно некоторым аспектам присутствие Т-клеток в пределах опухоли определяют путем измерения или оценки уровней генной экспрессии Т-клеточных маркеров в массиве данных профилирования на основе секвенирования РНК или данных профилирования на основе секвенирования РНК общей популяции клеток.

[0139] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии одного или более из следующих генов: AK056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23, AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B,

LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK. Согласно некоторым аспектам повышение уровней генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена.

[0140] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии одного или более из следующих генов: RCOR2, NKAIN1, MSI1, CBX2, IGDCC3, GPC2, CECR2, KLHL23, TMEFF1, MEX3A, KIAA1549, FAM171A2, CENPV, INA, TMEM151B, KIF1A, SYT14, ONECUT2, KDM1A и CHRNB2.

[0141] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение по меньшей мере для около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95% перечисленных генов.

[0142] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение по меньшей мере для 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% перечисленных генов.

[0143] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение для около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% перечисленных генов.

[0144] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей

мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 100%, по меньшей мере около 125%, по меньшей мере около 150%, по меньшей мере около 175%, по меньшей мере около 200%, по меньшей мере около 250%, по меньшей мере около 300%, по меньшей мере около 350%, по меньшей мере около 400% или по меньшей мере около 500%.

[0145] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 125%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 175%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 250%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 350%, по меньшей мере на 400% или по меньшей мере на 500%.

[0146] Согласно некоторым аспектам повышение уровня генной экспрессии одного или более генов представляет собой повышение на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 250%, около 300%, около 350%, около 400% или около 500%.

[0147] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии одного или более генов ответа на интерферон, причем снижение уровня генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена. Согласно некоторым аспектам гены ответа на интерферон выбраны из AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2,

IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

[0148] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95% генов ответа на интерферон.

[0149] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% генов ответа на интерферон.

[0150] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% генов ответа на интерферон.

[0151] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии генов ответа на интерферон по меньшей мере на

около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90% или по меньшей мере на около 95%.

[0152] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии генов ответа на интерферон по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

[0153] Согласно некоторым аспектам раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии генов ответа на интерферон на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%.

[0154] Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляет собой ингибитор лизинспецифической гистоновой деметилазы 1 (LSD-1). Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляет собой обратимый антагонист LSD-1. Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляет собой обратимый ингибитор LSD-1. Согласно некоторым аспектам соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как его безилатная соль, представляет собой ингибитор лизинспецифической гистоновой деметилазы 1 (LSD-1), представляет собой обратимый антагонист LSD-1 и/или представляет собой обратимый ингибитор LSD-1.

[0155] Согласно некоторым аспектам, когда происходит блокирование LSD-1, посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим

средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0156] Согласно некоторым аспектам происходит ингибирование деметилирования LSD-1 гистоновых комплексов, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1. Согласно некоторым аспектам для LSD-1 происходит предотвращение образования функционального белкового комплекса с RCOR2, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0157] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI (которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI), приводит в результате к инфильтрации Т-клетками опухолей, которые являются диагностически подтвержденными как «холодные» опухоли, причем инфильтрация Т-клетками соответствует повышению по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 100%, по меньшей мере на около 125%, по меньшей мере на около 150%, по меньшей мере на около 175%, по меньшей мере на около 200%, по меньшей мере на около 250%, по меньшей мере на около 300%, по меньшей мере на около 400%, по меньшей мере на около 500%, по меньшей мере на около 600%, по меньшей мере на около 700%, по меньшей мере на около 800%, по меньшей мере на около 900% или по меньшей мере на около 1000% по сравнению с инфильтрацией Т-клетками до введения или при введении плацебо.

[0158] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI (которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1), приводит в результате к инфильтрации Т-клетками опухолей, которые являются диагностически подтвержденными как «холодные» опухоли, причем инфильтрация Т-клетками соответствует повышению по меньшей мере на

10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 125%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 175%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 250%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 600%, по меньшей мере на 700%, по меньшей мере на 800%, по меньшей мере на 900% или по меньшей мере на 1000% по сравнению с инфильтрацией Т-клетками до введения или при введении плацебо.

[0159] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI (которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1), приводит в результате к инфильтрации Т-клетками опухолей, которые являются диагностически подтвержденными как «холодные» опухоли, причем инфильтрация Т-клетками соответствует повышению на около 10%, около 25%, около 75%, около 100%, около 125%, около 150%, около 175%, около 200%, около 250%, около 300%, около 400%, около 500%, около 600%, около 700%, около 800%, около 900% или около 1000% по сравнению с инфильтрацией Т-клетками до введения или при введении плацебо.

[0160] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI, приводит в результате к ингибированию роста опухоли. Согласно некоторым аспектам ингибирование роста опухоли представляет собой снижение скорости роста опухоли, полное ингибирование роста опухоли, снижение распространения опухолей и/или полное ингибирование распространения опухолей.

[0161] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI, приводит в результате к уменьшению размера опухоли. Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI, приводит в результате к уменьшению размера

опухоли по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90% или по меньшей мере на около 95%.

[0162] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI, приводит в результате к уменьшению размера опухоли по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

[0163] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDLI, приводит в результате к уменьшению размера опухоли на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%.

[0164] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, осуществляют одновременно с лечением терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0165] Согласно некоторым аспектам пациент одновременно проходит лечение терапевтическим количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного терапевтического средства, представляющего собой

CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0166] Согласно некоторым аспектам пациент последовательно проходит лечение терапевтическим количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0167] Согласно некоторым аспектам композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0168] Согласно некоторым аспектам комбинированное лечение композицией, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и (ii) по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1, обеспечивает в результате повышение выживаемости пациента и/или замедление роста опухоли, по сравнению с введением композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, или терапевтического средства, представляющего собой CPI, отдельно.

[0169] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к снижению скорости роста опухоли. Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к снижению скорости роста опухоли по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около

40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90% или по меньшей мере на около 95%.

[0170] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к снижению скорости роста опухоли по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

[0171] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к снижению скорости роста опухоли на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%.

[0172] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к повышению выживаемости пациента по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около

80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90% или по меньшей мере на около 95% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или терапевтическое средство, представляющее собой CPI, отдельно.

[0173] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к повышению выживаемости пациента по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или терапевтическое средство, представляющее собой CPI, отдельно.

[0174] Согласно некоторым аспектам введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, приводит в результате к повышению выживаемости пациента на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или на около 95% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или терапевтическое средство, представляющее собой CPI, отдельно.

[0175] Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой антитело к PD1, выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMT-224, MEDI0680, дурвалумаба и тислелизумаба.

[0176] Согласно некоторым аспектам терапевтическое средство, представляющее собой антитело к PDL1, выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, CK-301, CA-170 и BMS-986189.

[0177] Согласно некоторым аспектам композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и терапевтическое средство, представляющее собой CPI, дополнительно содержит эффективное количество этопозида.

[0178] Согласно некоторым аспектам введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, дополнительно предусматривает введение эффективного количества этопозида.

[0179] Согласно некоторым аспектам композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, дополнительно содержит терапевтически эффективное количество препарата платины. Согласно некоторым аспектам препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина.

[0180] Согласно некоторым аспектам у пациента, которому вводят композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), плоскоклеточной карциномы легкого (LUSC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC HPV neg), карциномы мочевого пузыря (BLCA), уротелиальной карциномы мочевого пузыря, меланомы, меланомы кожи (SKCM), рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака яичника (OV), рака желудка, аденокарциномы желудка (STAD), форм саркомы (SARC), нейроэндокринных опухолей, распространенных солидных опухолей, рака предстательной железы и лимфомы из клеток мантийной зоны.

[0181] Согласно некоторым аспектам у пациента, которому вводят композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, и/или терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, плоскоклеточной карциномы кожи (CSCC), включая пациентов с местнораспространенной CSCC, которые не являются кандидатами на излечивающее хирургическое вмешательство или излечивающую лучевую терапию, солидных опухолей и форм лимфомы, рецидивной или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), солидных опухолей и форм рака системы крови.

[0182] Согласно некоторым аспектам композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, вводят по меньшей мере один раз в неделю.

[0183] Согласно некоторым аспектам (a) пациент одновременно проходит лечение терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного CPI, которое может являться, например, терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или (b) пациент последовательно проходит лечение композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, и по меньшей мере одним терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или (c) композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, дополнительно содержит по меньшей мере одно CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

[0184] Согласно некоторым аспектам комбинированное лечение композицией, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его безилатная соль, и (ii) по меньшей мере одно CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1, обеспечивает в результате повышение выживаемости пациента и/или замедление роста опухоли, по сравнению с введением композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, отдельно, или CPI отдельно.

[0185] Согласно некоторым аспектам рост опухоли замедляется на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%, как измерено с помощью любого общепризнанного в клинической практике способа.

[0186] Согласно некоторым аспектам выживаемость пациента повышается на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или CPI отдельно.

[0187] Согласно некоторым аспектам композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, вводят ежесуточно, один раз в двое суток, каждые трое суток, каждые 4 суток, каждые 5 суток, каждые 6 суток, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, четыре раза в месяц, один раз в два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев, каждые шесть месяцев, или предусматривается любой другой подходящий период дозирования.

[0188] Согласно некоторым аспектам композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, вводят в форме таблетки, пилюли, саше или капсулы. Согласно некоторым аспектам композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптирована для перорального введения.

[0189] Доза композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его безилатная соль, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[0190] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим в случае подлежащего лечению (или предупреждению) заболевания. Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будет определена такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают доставку композиции(композиций) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического исхода, такого как более частые случаи полных или частичных ремиссий, или

более длительная выживаемость без рецидивов и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптома. Оптимальные дозы, как правило, определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[0191] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, от одного до четырех раз, или более, в сутки.

VII. Определения

[0192] Следующие определения представлены для облегчения понимания определенных терминов, применяемых в настоящем описании.

[0193] Применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понятны специалисту в данной области, если не указано иное. При осуществлении описанных в настоящем документе способов можно использовать любые подходящие материалы и/или методологии, известные специалистам в данной области.

[0194] В контексте настоящего документа и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если контекстом явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на ««средство» включает множество таких средств, а ссылка на «клетку» включает ссылку на одну или более клеток (или множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области, и так далее. Если в настоящем документе используются диапазоны в отношении физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что все комбинации и подкомбинации диапазонов и касающиеся их конкретные варианты осуществления включены.

[0195] Термин «приблизительно», когда речь идет о числе или числовом диапазоне, означает, что число или числовой диапазон относится к приближенной величине в пределах изменчивости значений от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон, в некоторых случаях, будет варьироваться в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержать», или «содержит», или «имеющий» или «включающий») не исключает того, что в других определенных вариантах осуществления, например, варианте осуществления любой заявляемой композиции, описанные в настоящем документе композиция, способ или процесс и т. д. «состоят из» или «состоят главным образом из» описанных признаков.

[0196] В контексте настоящего документа термин «введение» включает назначение введения, а также фактическое введение, и включает физическое введение субъектом, который подлежит лечению, или другим лицом.

[0197] В контексте настоящего документа фраза «диагностически подтвержденные одна или более «холодных» опухолей» относится к опухоли или пациенту, у которого наблюдается опухоль, как характеризующихся одним или более из следующих индикаторов «холодных» опухолей – повышенного уровня экспрессии RCOR2, наличия сигнатуры генов ответа на интерферон, наличия сигнатуры пронейральных генов и/или наличия сниженной инфильтрации опухоли иммунными клетками или невыявляемой инфильтрации опухоли иммунными клетками.

[0198] В контексте настоящего документа «сигнатура генов ответа на интерферон» относится к AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

[0199] В контексте настоящего документа «подсовокупность A сигнатурных генов ответа на интерферон» относится к B2M, APOL6, CD86, IL15, IRF1, LCP2, CASP1, PSMB10, HLA-DMA, CD74, IL15RA, HLA-DRB1, FGL2, HLA-B, KLRK1, IL7, STAT4, CIITA, IL10RA и SAMD9L.

[0200] В контексте настоящего документа «сигнатура пронейральных генов» или «пронейральная сигнатура» взаимозаменяемо относится к перечню из 105 генов и перечню из 141 генов, описанных в настоящем документе. При упоминании конкретного перечня, будет указан «перечень из 105 генов» или «перечень из 141 гена».

[0201] Перечень из 105 пронейрального сигнатурного гена является следующим: K056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23, AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B, LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK.

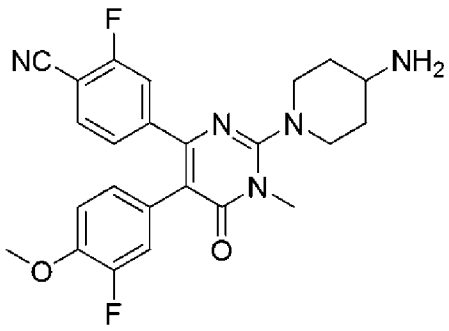
[0202] Перечень из 141 пронейрального сигнатурного гена является следующим: CASKIN1, CBX2, CHD7, CHRNB2, CHRNG, EFNB3, FREM2, KCNMB2, KDM1A, KDM5B, KIAA1549, KIF1A, LRP4, MEX3A, MSI1, NKAIN1, ONECUT2, OTUD3, RCOR2, RIMKLA, SBK1, SOCS7, TET3, TMEFF1, WNK2, ACVR2B, ADAM11, ADAMTS20, ALX3, ANKRD13B, ATP7B, B4GALNT4, C16orf3, C1orf192, CCDC108, CCDC150, CCDC169, CCDC181, CDH8, CECR2, CENPV, CNTNAP5, COL28A1, COL6A4P1, CTTNBP2, DNAH2, DNAJB7, EPO, FAM171A2, FAM183A, FAM227A, FAM84A, FAM86B2, FGD5P1, FGF12, FGFR3, FKBP6, FLJ13197, FLRT1, FLRT3, FSIP2, GAS2, GDF11, GOLGA6L10, GPR125, GPR98, GPX2, GUSBP9, HOXC13, HS6ST2, IGDCC3, IGSF11, IGSF5, IGSF9, INA, IRS1, ISM2, KC6, KIAA1804, KLHL11, KLHL23, LINC00470, LINC00622, LOC100379224, LOC100631378, LOC148709, LOC641515, LOC646903, LONRF2, LPHN3, MCIDAS, MED12L, MS4A8, MUM1L1, MYRF, NKPD1, NRG4, NXPH4, OCLM, PACRG, PANK1, PAR5, PARD6G, PCDHB11, PCDHGA1, PCDHGC4, PDIA2, PGAP1, PIANP, PLA2G4F, PLCB1, PLCE1, PNCK, PPFIA4, PPM1L, SAMD13, SEMA6A, SERPINB12, SIM2, SLC10A4, SLC30A10, SLC9A4, SLCO1A2, SOSTDC1, STOX2, SYT14, SYT2, TAS2R5, TMEM151B, TOX3, TRIM45, TTC23L, TTYH1, UBE2Q2P2, USP49, VN1R1, WDR72, WDR93, ZBTB12, ZNF663 и ZNF850.

[0203] В контексте настоящего документа «субъект», «пациент» или «индивидуум» относится к любому субъекту, пациенту или индивидууму, и в настоящем документе указанные термины применяются взаимозаменяемо. В этом отношении термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» включает млекопитающих и, в частности, людей. При применении в сочетании с фразой «нуждающийся в этом», термин «субъект», «пациент» или «индивидуум» подразумевает любого субъекта, пациента или индивидуума, у которого наблюдаются конкретные симптом или нарушение, или который подвержен риску их развития.

[0204] В контексте настоящего документа фраза «терапевтически эффективный» или «эффективный» в контексте «дозы» или «количества» означает дозу или количество, которые обеспечивают конкретный фармакологический эффект, для достижения которого вводят соединение или соединения. Следует отметить, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективным для достижения желаемого эффекта у данного субъекта, даже если такая доза считается терапевтически эффективным количеством специалистами в данной области. Исключительно в целях удобства, в настоящем документе представлены иллюстративные дозировки. Специалисты в данной области смогут скорректировать такие количества в соответствии с раскрытыми в настоящем документе способами для лечения конкретного субъекта, страдающего от конкретных симптома или нарушения. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от пути введения и лекарственной формы.

[0205] Термины «лечение», «осуществление лечения» или любые их вариации включают подавление, ослабление или устранение (i) одного или более конкретных симптомов и/или (ii) одного или более симптомов или эффектов конкретного нарушения. Термины «предупреждение», «обеспечение предупреждения» или любые их вариации включают подавление, ослабление или устранение риска развития (i) одного или более конкретных симптомов и/или (ii) одного или более симптомов или эффектов конкретного нарушения.

[0206] Термин «4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрил» относится к соединению формулы (I), которое имеет следующую структуру:



[0207] Соединение формулы (I) описано в заявке на патент США № 9255097.

[0208] «Фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем документе замещенных гетероциклических производных соединений охватывает любые возможные фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0209] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. д. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидрокси-алкановые кислоты, карбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. д. Иллюстративные соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты,

динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. д. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharma. Sci. 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений, согласно некоторым вариантам осуществления, получают путем приведения основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли, в соответствии со способами и методиками, с которыми специалист в данной области знаком.

[0210] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми. Такие соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания, согласно некоторым вариантам осуществления, образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. д. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтаноламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамина, этилендианилина, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. д. См. Berge et al., выше.

[0211] В контексте настоящего документа «лечение», или «осуществление лечения», или «ослабление», или «облегчение» применяют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая без ограничения терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под «терапевтической пользой» понимают устранение или облегчение подлежащего лечению первичного нарушения. Также терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или более из физиологических симптомов, ассоциированных с первичным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что

пациент все еще страдает от первичного нарушения. В случае профилактической пользы композиции, согласно некоторым вариантам осуществления, вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более из физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

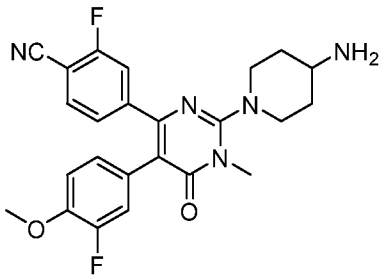
[0212] В контексте настоящего документа «мутационная нагрузка, предусматривающая несинонимичные мутации», представляет собой общее число подвергнутых несинонимичным мутациям оснований в геноме опухоли у пациента/субъекта, деленное на мегабазы покрываемого генома. Высокая или низкая мутационная нагрузка, предусматривающая несинонимичные мутации, определяется относительно мутационных нагрузок, предусматривающих несинонимичные мутации, у других пациентов/субъектов с такими же типом или категорией опухоли. Таким образом, определение высокого и низкого уровня осуществляется относительно экспериментального/клинического контроля. См. Fernandez et al., (2019), *JCO Precis Oncol*, 3:10.1200/PO/18.00400).

Примеры

[0213] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, применяли безводные растворители и высушенную в сушильном шкафу стеклянную посуду. Выходы не оптимизировали. Время реакции является примерным, и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на силикагеле, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ) и константы связывания, J, описаны в Герцах. Соответствующий растворителю пик применяли в качестве стандартного пика для протонных спектров.

Пример 1.

[0214] Целью этого примера было описать получение 4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрила (соединения формулы (I)), которое имеет следующую структуру:



[0215] К раствору трет-бутил-N-[1-[4-(4-циано-3-фторфенил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]пиперидин-4-ил]карбамата (5,2 г, 9,44 ммоль) в EA (20 мл) добавляли 1N HCl в EA (30 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Растворитель концентрировали в вакууме с получением титульного продукта в виде соли HCl (4,05 г, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,77-1,79 (m, 2H), 2,02-2,04 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,73-3,75 (m, 2H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,84-6,95 (m, 2H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H). [M+H] рассчитано для $C_{24}H_{23}F_2N_5O_2$, 452; найдено 452.

<u>Пример 2</u>. Сигнатура, ассоциированная с эксклюзией Т-клеток, и RCOR2 как биомаркер «холодной» опухоли

[0216] Целью этого примера было оценить способность RCOR2 выступать в качестве биомаркера «холодной» опухоли. Такой маркер можно применять при целенаправленном воздействии на экспрессию RCOR2 в способах лечения рака.

[0217] Данные секвенирования РНК применяли для идентификации генов, ассоциированных с эксклюзией Т-клеток (TCE) («холодные» опухоли). В массиве данных были использованы типы опухолей с различными образцами «горячих» и «холодных» опухолей, варьирующая доля пациентов с объективным ответом на IO-терапию и большое число пациентов – рак яичника (OV, n=430); рак мочевого пузыря (BLCA, n=411); и меланома (SKCM, n=368). В пределах каждого типа опухоли образцы были ранжированы по экспрессии отдельного гена CD8A и разделены на квартили, где 1-й (самый низкий уровень экспрессии) был отмечен как «холодный», а 4-й (самый высокий уровень экспрессии) был отмечен как «горячий».

[0218] Дифференциальный анализ генной экспрессии между 1-м и 4-м квартилями образцов позволил идентифицировать два набора генов для каждого типа опухоли: «горячие» гены – например, гены со значимо более высоким уровнем экспрессии в «горячих» образцах (высокий уровень CD8A) и «холодные» гены – например, гены со значимо более высоким уровнем экспрессии в «холодных» образцах (низкий уровень CD8A). Анализ сигнальных путей и сигнатуры генов был выполнен для каждого перечня генов, и было обнаружено сигнатура из 105 пронейральных генов, ассоциированная с

эксклюзией Т-клеток, общая для нескольких типов опухолей. Таким образом, для всех трех типов опухолей (OV, BLCA и SKCM) была идентифицирована сигнатура из основных 105 пронейральных генов.

[0219] Сигнатура 105 пронейральных генов включает следующие 105 генов: AK056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23, AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B, LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK.

[0220] Сигнатура 105 пронейральных генов подобна сигнатуре пронейральных генов при глиобластоме (GBM), которая включает 175 пронейральных генов. Субпопуляция линий клеток холодной опухоли характеризовалась высоким уровнем экспрессии пронейральной сигнатуры и низким уровнем экспрессии генов ответа на интерферон. Гены ответа на интерферон включали следующее: AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2,

PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

[0221] Было обнаружено, что RCOR2 в наибольшей степени коррелирует с генами, ассоциированными с эксклюзией Т-клеток, во всех типах «холодных» опухолей. Кроме того, что касается нормальной ткани, RCOR2 характеризовался наиболее высоким уровнем экспрессии в головном мозге, в частности, в коре, с особенно высоким уровнем экспрессии при пронейральной глиобластоме. Наконец, комплекс RCOR2-LSD1, как известно, осуществляет регуляцию деметилирования гистона H3 по лизину 4.

[0222] В результате оценки RCOR2 и пронейральной сигнатуры было идентифицировано, что RCOR2 и пронейральная сигнатура обратно коррелируют с инфильтрацией Т-клетками в случае IFNG-ответа.

Пример 3. RCOR2 и пронейральная сигнатура, ассоциированная с эксклюзией Т-клеток, при мелкоклеточном раке легкого (SCLC)

[0223] Целью этого примера является оценка возможности целенаправленного воздействия на RCOR2 и пронейральную сигнатуру, ассоциированную с эксклюзией Т-клеток, при мелкоклеточном раке легкого (SCLC) как способа оптимизации эффективного лечения рака.

[0224] При мелкоклеточном раке легкого RCOR2 обратно коррелирует с инфильтрацией Т-клетками (**фиг. 9A**) и ответом на интерферон гамма (IFNG или IFNγ) (**фиг. 9B**). На тепловой карте, идентифицирующей корреляцию для экспрессии при SCLC, пронейральная сигнатура и RCOR2 характеризуются наиболее сильной обратной корреляцией с IFNγ-ответом (**фиг. 10A**), и балл пронейральной сигнатуры в целом указывает на более сильную взаимосвязь, чем RCOR2 отдельно.

[0225] Подсовокупность сигнатуры, ассоциированной с эксклюзией Т-клеток, на основе совместно экспрессируемых с RCOR2 генов, характеризуется более сильной обратной корреляцией, чем RCOR2 отдельно (**фиг. 11**). Такая сокращенная сигнатура состоит из RCOR2, NKAIN1, MSI1, CBX2, IGDCC3, GPC2, CECR2, KLHL23, TMEFF1, MEX3A, KIAA1549, FAM171A2, CENPV, INA, TMEM151B, KIF1A, SYT14, ONECUT2, KDM1A и CHRNB2.

* * * *

[0226] Хотя определенные варианты осуществления были проиллюстрированы и описаны, следует понимать, что специалист в данной области может вносить в них изменения и модификации без отклонения от технологии в ее более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения.

[0227] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе в иллюстративных целях, могут быть подходящим образом реализованы на практике при отсутствии какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в настоящем документе. Таким образом, например, термины «предусматривающий», «включающий», «содержащий» и т. д., следует толковать расширительно и без ограничения. Кроме того, используемые в настоящем документе термины и выражения применялись как описательные, а не ограничительные термины, и не подразумевается применение таких терминов и выражений для исключения любых эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей, а признано, что возможными являются различные модификации в пределах объема заявленной технологии. Кроме того, фраза «состоящий по существу из», как будет понятно, включает те элементы, которые конкретно указываются, и те дополнительные элементы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленной технологии. Фраза «состоящий из» исключает любой элемент, который не был указан.

[0228] Настоящее раскрытие не должно ограничиваться конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке. Множественные модификации и вариации могут быть внесены без отклонения от сущности и объема, как будет очевидно специалистам в данной области. Функционально эквивалентные способы и композиции в пределах объема настоящего раскрытия, в дополнение к таковым, перечисленным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области из вышеприведенных описаний. Предполагается, что такие модификации и вариации охвачены объемом прилагаемой формулы изобретения. Настоящее раскрытие ограничивается только терминами прилагаемой формулы изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, применимых к такой формуле изобретения. Следует понимать, что настоящее раскрытие не ограничивается конкретными способами, реагентами, соединениями или композициями, которые, разумеется, могут варьироваться. Также следует понимать, что применяемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

[0229] Кроме того, если признаки или аспекты настоящего раскрытия описаны в контексте групп Маркуша, специалистам в данной области будет понятно, что настоящее

раскрытие, следовательно, также описано в контексте любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

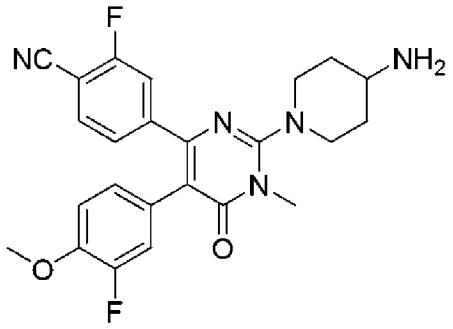
[0230] Как будет понятно специалисту в данной области, для всех целей, особенно в контексте предоставления письменного описания, все раскрытые в настоящем документе диапазоны также охватывают любые возможные поддиапазоны и комбинации поддиапазонов, включая предельные значения. Любой указанный диапазон можно легко выразить как достаточно описывающий и позволяющий разбить один и тот же диапазон, по меньшей мере, на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые и т. д. В качестве неограничивающего примера, каждый обсуждаемый в настоящем документе диапазон может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т. д. Как также будет понятно специалисту в данной области, все выражения, такие как «до», «по меньшей мере», «более чем», «менее чем» и т. п. включают указанное число и относятся к диапазонам, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как описано выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области, диапазон включает каждый отдельный член.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает:

(a) идентификацию пациента со злокачественной опухолью, которая является диагностически подтвержденной «холодной» опухолью; и

(b) введение пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, характеризующегося структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли,



(I).

2. Способ по п. 1, в котором у пациента:

(a) терапия одним ингибитором контрольной точки (CPI) оказалась безуспешной, наблюдается минимальный ответ на терапию CPI или не наблюдается терапевтический эффект для терапии CPI; и

(b) клетки опухоли характеризуются высоким уровнем генной экспрессии корепрессора 2 REST RCOR2 по сравнению с медианным уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

3. Способ по п. 1, в котором пациент:

(a) ранее не получал терапию CPI; и

(b) клетки опухоли характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2 по сравнению с медианным уровнем генной экспрессии RCOR2 в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

4. Способ по п. 2, в котором высокий уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 25% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

5. Способ по п. 2, в котором высокий уровень генной экспрессии RCOR2 находится в верхних 10% для экспрессии в случае опухолей у других пациентов с таким же типом опухоли.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором:

(a) терапия CPI предусматривает терапию антителами к белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD1) и/или к лиганду 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1); и

(b) раковые клетки пациента характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором:

(a) рак у пациента характеризуется сигнатурой «холодной» опухоли; и

(b) раковые клетки пациента характеризуются высоким уровнем генной экспрессии RCOR2.

8. Способ по п. 7, в котором сигнатура «холодной» опухоли определяется следующим:

(a) низкая инфильтрация CD8 Т-клетками в пределах опухоли или ее отсутствие;

(b) проявление «невоспаленного» в отношении Т-клеток фенотипа или фенотипа эксклюзии Т-клеток исходя из присутствия Т-клеток в пределах опухоли.

9. Способ по п. 8, в котором присутствие Т-клеток в пределах опухоли измеряют или оценивают по уровням генной экспрессии Т-клеточных маркеров в массиве данных профилирования на основе секвенирования РНК общей популяции клеток.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии одного или более из следующих генов: AK056486, NKAIN1, FAM183A, SAMD13, LINC00622, CHRNB2, MEX3A, IGSF9, C1ORF192, CCDC181, OCLM, PPFIA4, PANK1, B4GALNT4, GAS2, MS4A8, MYRF, RCOR2, FLRT1, AK313893, NXPH4, BC073932, MSI1, CCDC169, FREM2, ATP7B, AF339817, AK124233, GPX2, PAR5, PLA2G4F, IGDCC3, GOLGA6L10, UBE2Q2P2, WDR93, PDIA2, CASKIN1, AK096982, TOX3, AK057689, C16ORF3, AK127378, EFNB3, DNAH2, ANKRD13B, SOCS7, RAMP2-AS1, FAM171A2, ADAM11, METAZOA_SRP_75, CBX2, ZNF850, LOC100379224, TTYH1, VN1R1, MEIS1-AS3, LONRF2, BC022892, KLHL23,

AX747067, CCDC108, IRS1, KIF1A, FLRT3, SIM2, IGSF5, CECR5-AS1, FAM227A, AX747137, FGD5P1, ACVR2B, LOC646903, FGFR3, FLJ13197, SLC10A4, TTC23L, MCIDAS, GUSBP9, GPR98, SEMA6A, PCDHGC4, USP49, TMEM151B, AK125212, PACRG, AK123300, COL28A1, SOSTDC1, AK098769, FKBP6, DPY19L2P4, EPO, CTTNBP2, KIAA1549, TAS2R5, FAM86B2, DQ595103, CHD7, AK094577, WNK2, TMEFF1, AL390170, MUM1L1, HS6ST2 и PNCK; причем повышение уровня генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена.

11. Способ по п. 10, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10% или по меньшей мере около 15% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

12. Способ по п. 10, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30% или по меньшей мере около 35% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

13. Способ по п. 10, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50% или по меньшей мере около 55% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

14. Способ по п. 10, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 75% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

15. Способ по п. 10, в котором раковые клетки пациента характеризуются повышением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 80% генов, уровни экспрессии которых измеряются.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии одного или более генов ответа на интерферон, причем снижение уровня генной экспрессии является таковым по сравнению с генной экспрессией контрольного гена.

17. Способ по п. 16, в котором гены ответа на интерферон выбраны из следующего: AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CCL2, CCL5, CCL7, CD274, CD38, CD40, CD69, CD74, CD86, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GZMA, HELZ2, HERC6, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGB7, JAK2, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, 1-MAR, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, NAMPT, NCOA3, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM 21, TRIM25, TRIM 26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VCAM1, WARS, XAF1, XCL1, ZBP1 и ZNFX1.

18. Способ по п. 13 или п. 14, в котором раковые клетки пациента характеризуются снижением уровня генной экспрессии по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75% или по меньшей мере около 80% генов ответа на интерферон, уровни экспрессии которых измеряются.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором:

(a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор лизинспецифической гистоновой деметилазы 1 (LSD-1); и/или

(b) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой обратимый антагонист LSD-1; и/или

(c) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой обратимый ингибитор LSD-1.

20. Способ по п. 19, в котором, когда происходит блокирование LSD-1, посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

21. Способ по п. 19 или п. 20, в котором происходит ингибирование деметилирования LSD-1 гистоновых комплексов, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

22. Способ по п. 19 или п. 20, в котором для LSD-1 происходит предотвращение образования функционального белкового комплекса с RCOR2, и посредством этого обеспечивается инфильтрация Т-клетками, за счет чего обеспечивается возможность задержки роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором рак у субъекта характеризуется высокой мутационной нагрузкой, предусматривающей несинонимичные мутации.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором:

(a) пациент одновременно проходит лечение терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного терапевтического средства, представляющего собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или

(b) пациент последовательно проходит лечение композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одним терапевтическим средством, представляющим собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1; и/или

(c) композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1.

25. Способ по п. 24, в котором комбинированное лечение композицией, содержащей (i) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) по меньшей мере одно терапевтическое средство, представляющее собой CPI, которое может являться терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1 и/или PD1, обеспечивает в результате повышение выживаемости пациента и/или замедление роста опухоли, по сравнению с введением композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно, или терапевтического средства, представляющего собой CPI, отдельно.

26. Способ по п. 25, в котором происходит замедление роста опухоли на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%, как измерено с помощью любого общепризнанного в клинической практике способа.

27. Способ по п. 25 или п. 26, в котором происходит повышение выживаемости пациента на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100% по сравнению со средними промежутками времени выживания в случае пациентов, которым вводили композицию отдельно и/или терапевтическое средство, представляющее собой антитело к PDL1 и/или PD1, отдельно.

28. Способ по любому из пп. 24-27, в котором терапевтическое средство, представляющее собой CPI, является терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PD1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

(a) ниволумаб;

(b) пембролизумаб;

(c) цемиплимаб;

(d) спартализумаб;

(e) камрелизумаб;

(f) синтилимаб;

(g) тислелизумаб;

(h) торипалимаб;

(i) AMP-224;

(j) MEDI0680;

(k) дурвалумаб; и

(l) тислелизумаб.

29. Способ по любому из пп. 24-27, в котором терапевтическое средство, представляющее собой CPI, является терапевтическим средством, представляющим собой антитело к PDL1, выбранное из группы, состоящей из следующего:

(a) атезолизумаб;

(b) авелумаб;

(c) дурвалумаб;

(d) KN035;

(e) CK-301;

(f) CA-170; и

(g) BMS-986189.

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором:

(a) композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество этопозида; или

(b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество этопозида.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором:

(a) композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество препарата платины, и причем необязательно препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина; или

(b) вводят дополнительную композицию, содержащую терапевтически эффективное количество препарата платины, и причем необязательно препарат платины выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина.

32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), плоскоклеточной карциномы легкого (LUSC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC), HPV-отрицательной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSC HPV neg), карциномы мочевого пузыря (BLCA), уротелиальной карциномы мочевого пузыря, меланомы, меланомы кожи (SKCM), рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака яичника (OV), рака желудка, аденокарциномы желудка (STAD), форм саркомы (SARC), глиомы, нейроэндокринных опухолей, распространенных солидных опухолей, рака предстательной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, рака поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы (PAAD), аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC), нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (PNET), глиомы низкой степени злокачественности (LGG), плоскоклеточной карциномы шейки матки и эндоцервикальной аденокарциномы (CESC), опухолей из зародышевых клеток яичка (TGCT), светлоклеточной карциномы почек (KIRC), папиллярной почечно-клеточной карциномы (KIRP) и карциномы пищевода (ESCA).

33. Способ по любому из пп. 1-31, в котором у пациента наблюдается рак, выбранный из группы, состоящей из меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, плоскоклеточной карциномы кожи (CSCC), включая пациентов с местнораспространенной CSCC, которые не являются кандидатами на излечивающее хирургическое вмешательство или излечивающую лучевую терапию, солидных опухолей и форм лимфомы, рецидивной или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), солидных опухолей и форм рака системы крови.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят по меньшей мере один раз в неделю.

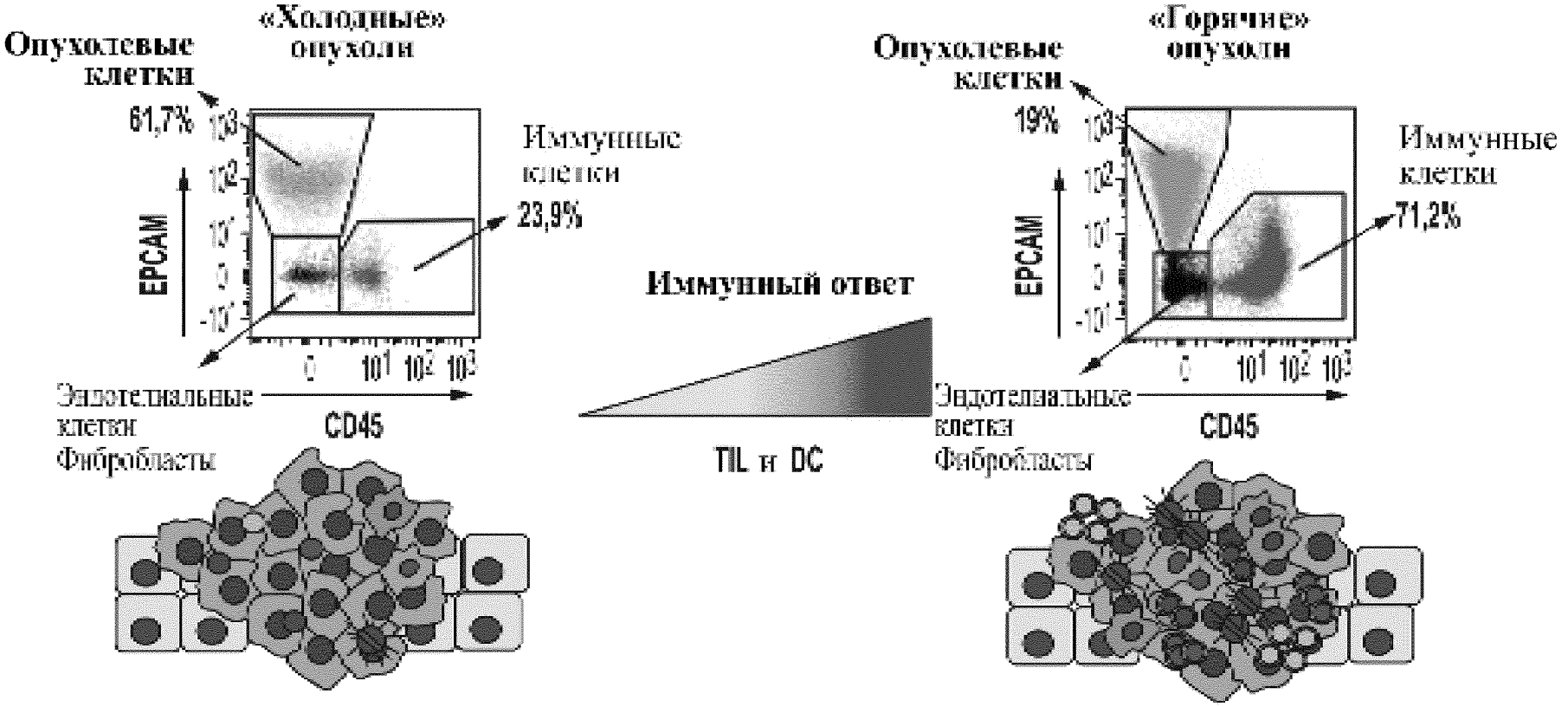
35. Способ по любому из пп. 1-33, в котором композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ежесуточно, один раз в двое суток, каждые 3 суток, каждые 4 суток, каждые 5 суток, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в две недели, или предусматривается любой другой подходящий период дозирования.

36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме инъекционного раствора.

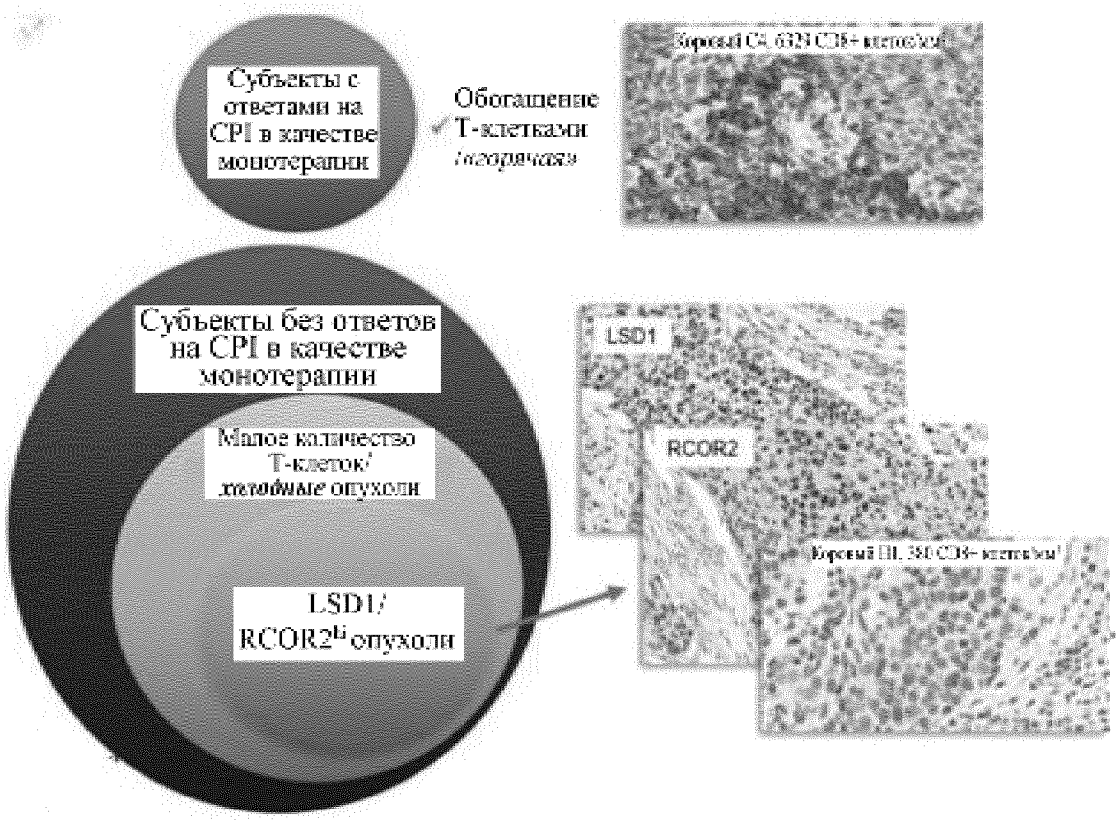
37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде внутривенной инъекции.

38. Способ по любому из пп. 1-35, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль адаптированы для перорального введения.

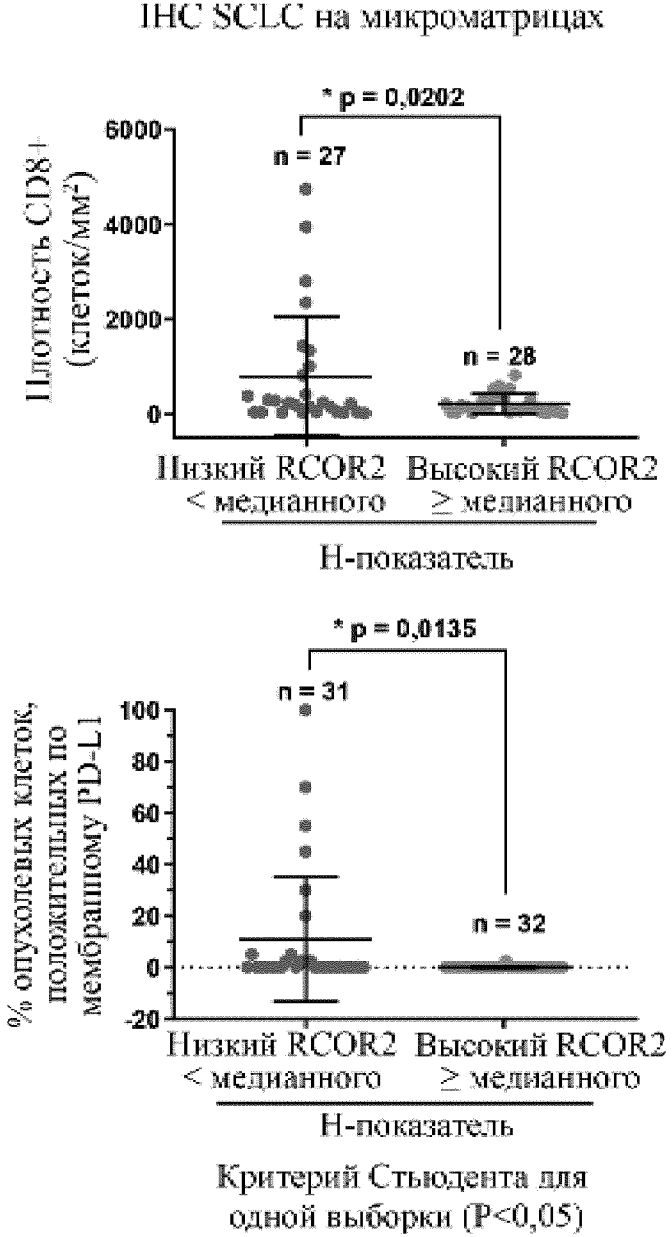
Фиг. 1


«Холодные» опухоли
Опухолевые клетки
61,7%
EPCAM
CD45
Эндотелиальные клетки
Фибробласты
Иммунные клетки
23,9%
Иммунный ответ
TIL и DC
«Горячие» опухоли
Опухолевые клетки
19%
EPCAM
CD45
Эндотелиальные клетки
Фибробласты
Иммунные клетки
71,2%

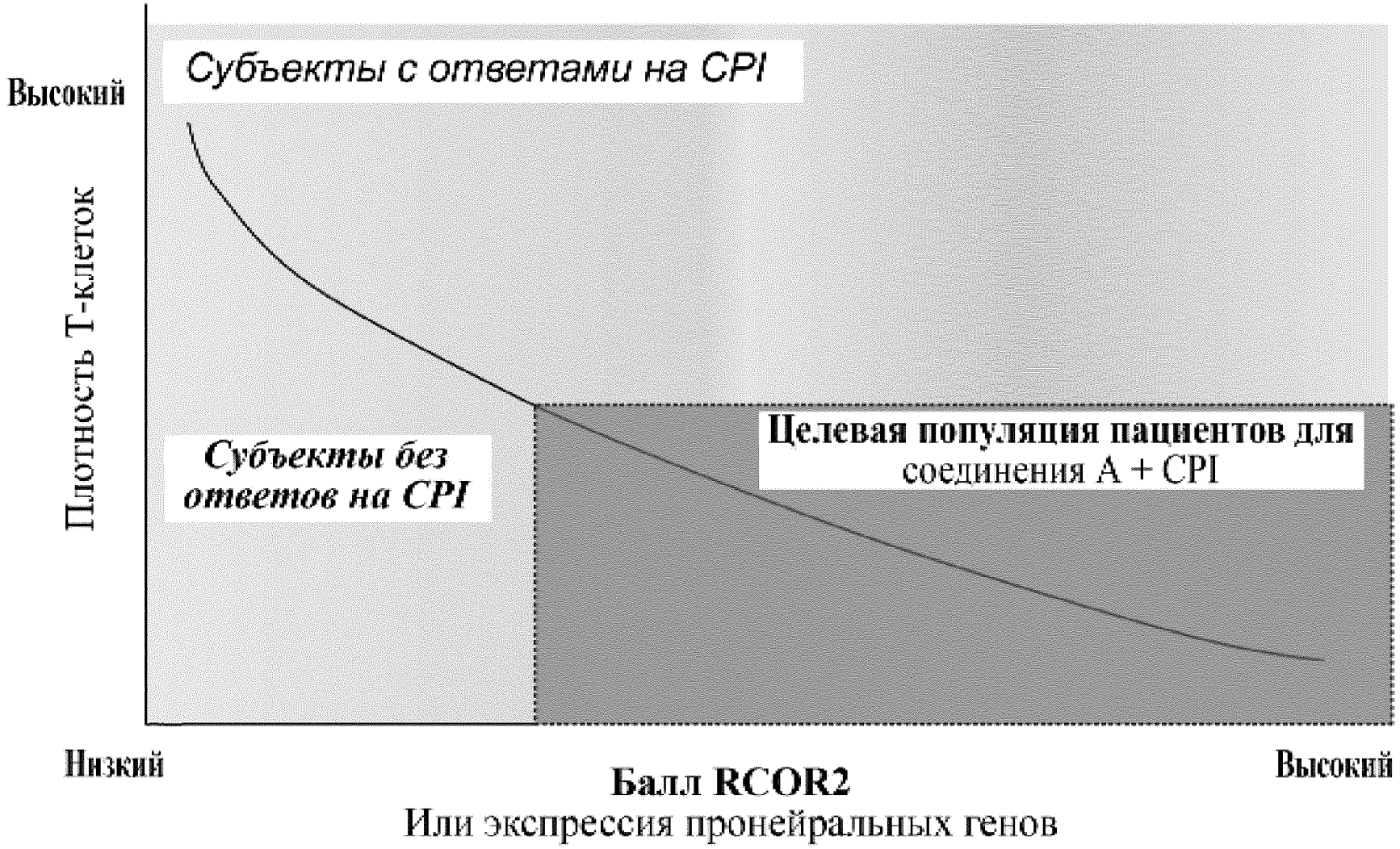
Фиг. 2


Субъекты с ответами на CPI в качестве монотерапии
Обогащение Т-клетками
Субъекты без ответов на CPI в качестве монотерапии
Малое количество Т-клеток/ холодные опухоли
LSD1/ RCOR2Hi опухоли
LSD1
RCOR2

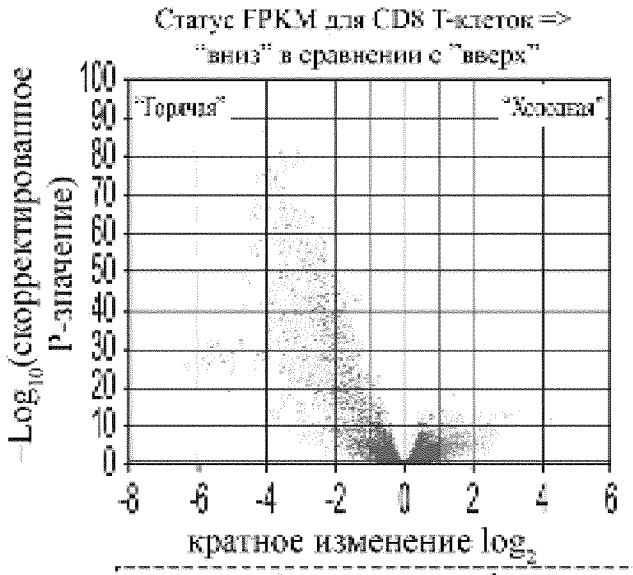
Фиг. 2


IHC SCLC на микроматрицах
* p = 0,0202
n = 27
n = 28
Плотность CD8+ (клеток/мм²)
Низкий RCOR2 < медианного
Высокий RCOR2 ≥ медианного
H-показатель
* p = 0,0135
n = 31
n = 32
% опухолевых клеток, положительных по мембранному PD-L1
Низкий RCOR2 < медианного
Высокий RCOR2 ≥ медианного
H-показатель
Критерий Стьюдента для одной выборки (P<0,05)

Фиг. 3


Субъекты с ответами на CPI
Высокий
Плотность Т-клеток
Субъекты без ответов на CPI
Целевая популяция пациентов для соединения A + CPI
Низкий
Высокий
Балл RCOR2
Или экспрессия пронейральных генов

Фиг. 4



Число различных генов в «холодных» опухолях для каждого типа опухоли:

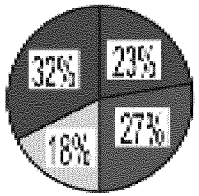
OV	1583 гена
BLCA	2673 гена
SKCM	1617 генов

Анализ обогащения по функциональной принадлежности, с помощью которого идентифицирован общий характер (наборы генов) генов «холодной» опухоли

Яичник (OV):	**Мочевой пузырь (BLCA):**	**Меланома (SKCM):**
Пронейральная сигнатура при GBM	Пронейральная сигнатура при GBM	Пронейральная сигнатура при GBM
Сигнатура генов нейрогенеза	Сигнатура генов нейрогенеза	Сигнатура генов нейрогенеза
Сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение	Сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение	Сигнальный путь, вовлеченный в аксональное наведение
Сигнальный путь Hedgehog	Сигнальный путь WNT	Сигнальный путь WNT
	Сигнальный путь с участием А-эфрина	Сигнальный путь с участием А-эфрина

Сигнатура пронейральных генов при GBM

Стадия 2. Классификация образцов в соответствии с 840-генной сигнатурой GBM



- Классический (n=161)
- Мезенхимальный (n=193)
- Нейральный (n=130)
- Пронейральный (n=232)

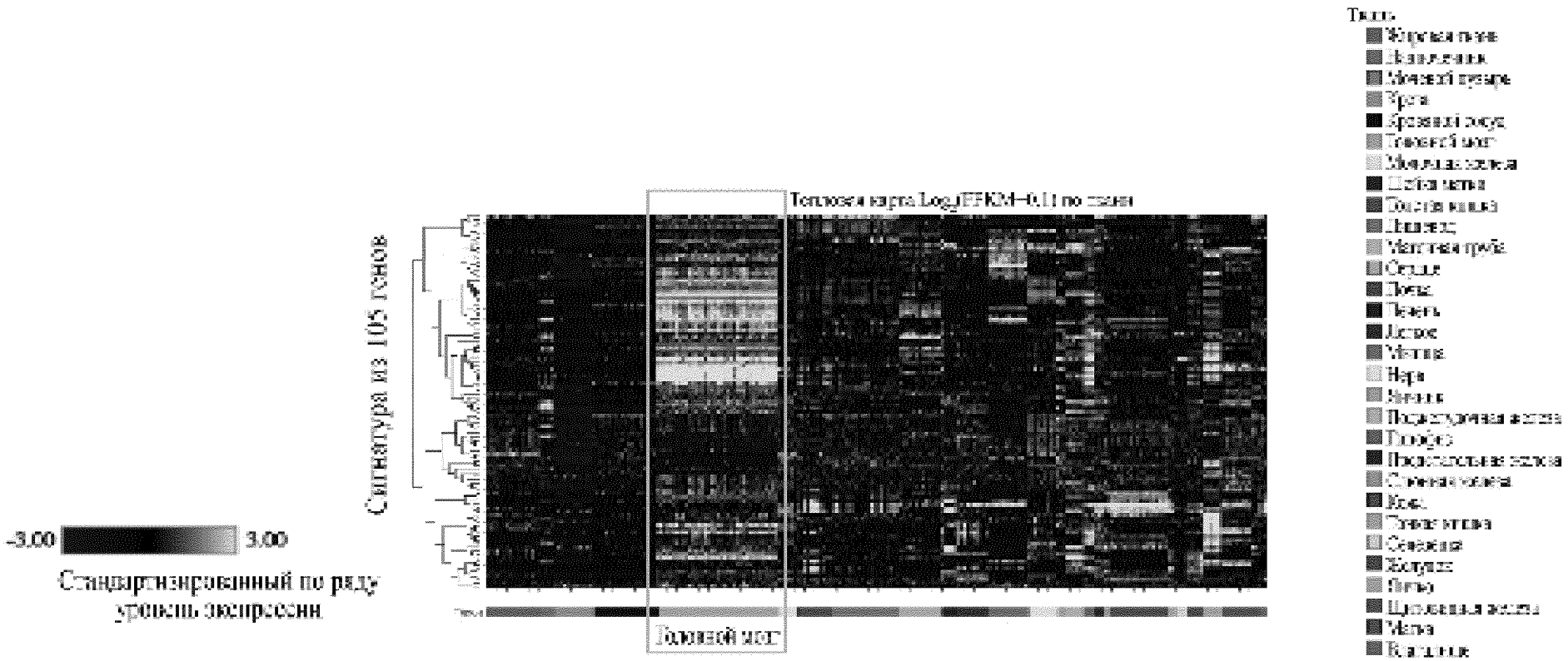
Molecular subtypes of glioblastoma are relevant to lower grade glioma.

Guan X, Vengoechea J, Zheng S, Sloan AE, Chen Y, Brat DJ, O'Neill BP, de Groot J, Yust-Katz S, Yung WK, Cohen ML, Aldape KD, Rosenfeld S, Verhaak RG, Barnholtz-Sloan JS.
PLoS One. 2014 Mar 10;9(3)

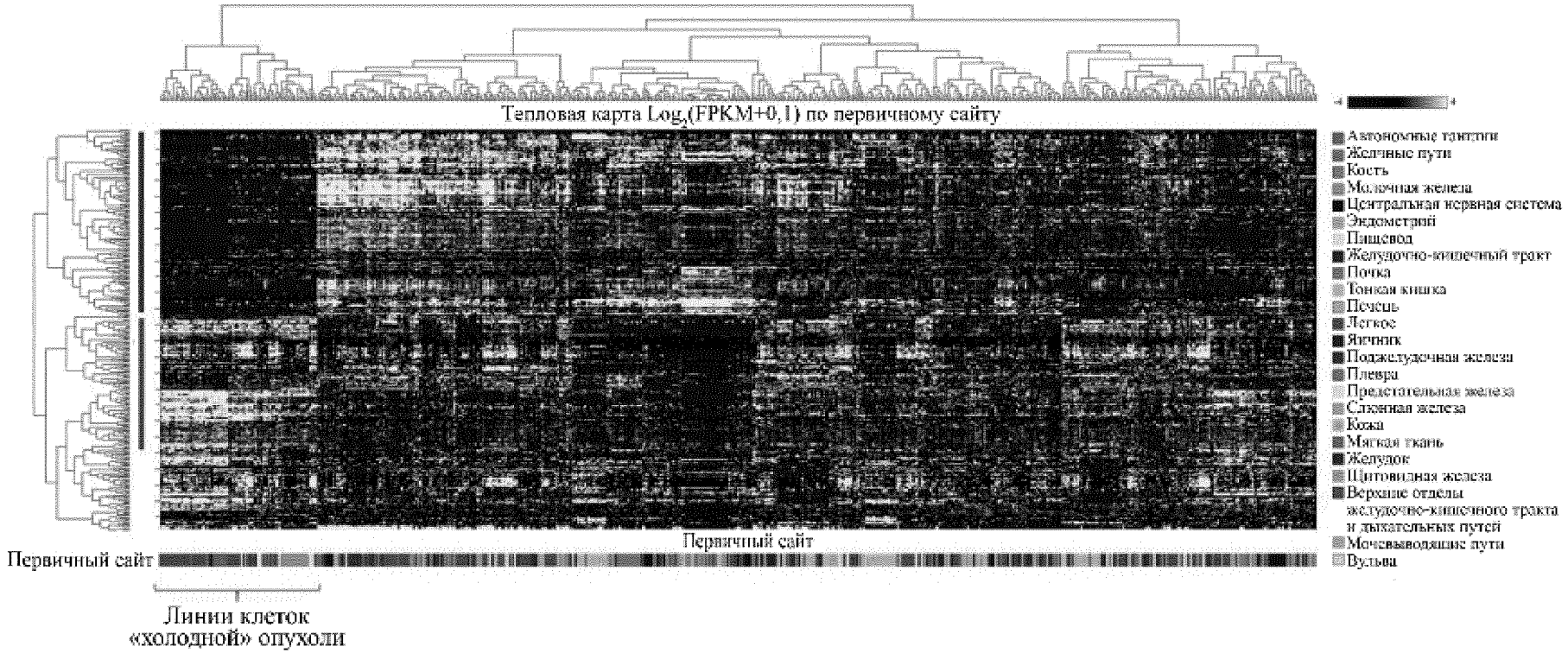
- Пронейральные гены – 175 генов, экспрессируемых в нейронах, нейробластах и олигодендроцитах головного мозга эмбрионов и взрослых
- Более низкий уровень экспрессии CD8 в пронейральных GBM-опухолях
- «Горячие» BLCA-, OV- и SKCM-опухоли обогащены мезенхимальной сигнатурой

Перекрытие – сигнатура из основных 105 пронейральных генов, коррелирующая с эксклюзией Т-клеток, общая для всех трех типов опухолей.

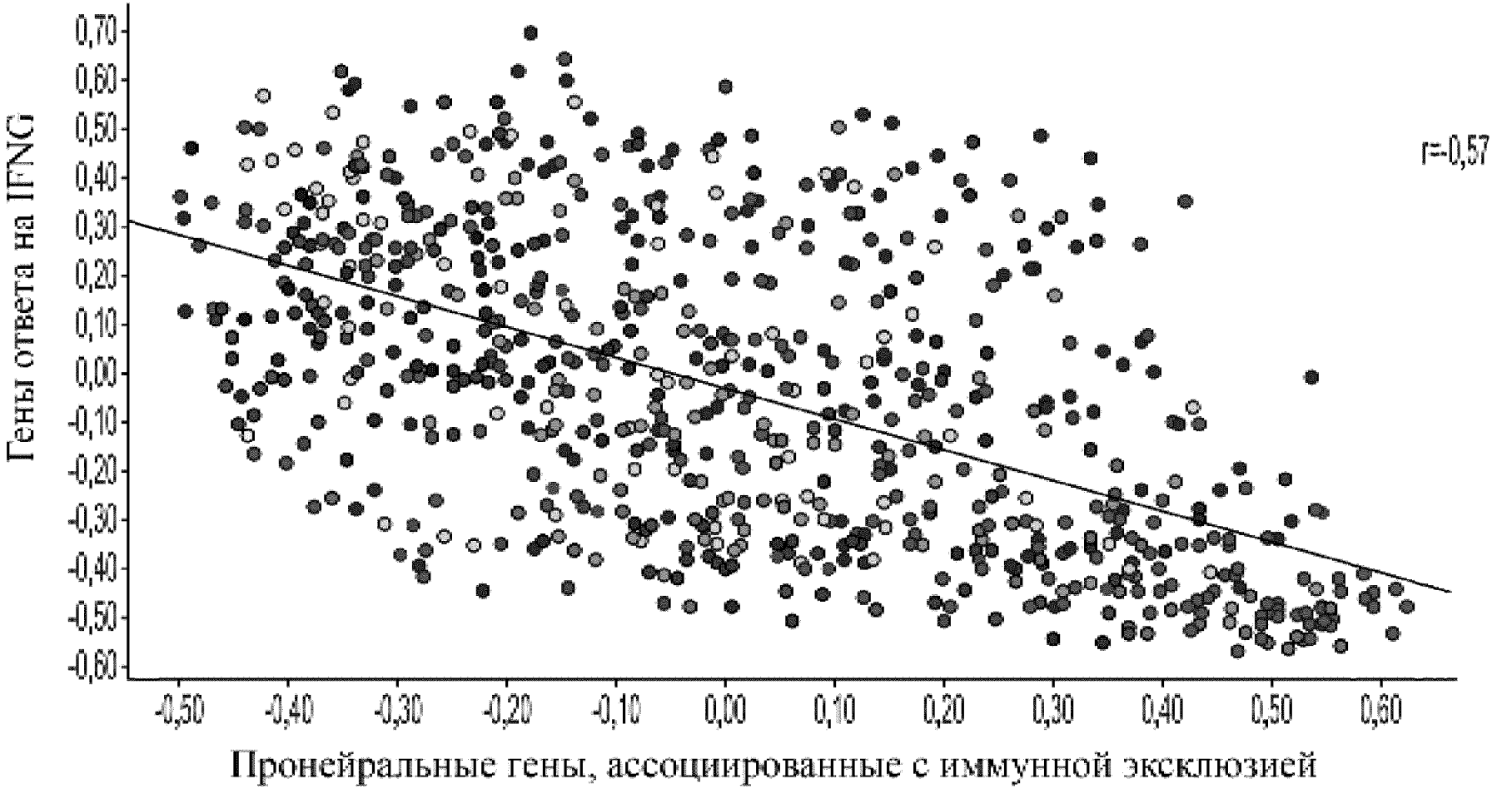
Фиг. 5


Тепловая карта LogTFKM+0.1 по генам
Сигнатура из 105 генов
Головной мозг
-3.00
3.00
Стандартизированный по ряду уровень экспрессии
Ткань

Фиг. 6A


Тепловая карта Log2(FPKM+0,1) по первичному сайту
Первичный сайт
Первичный сайт
Линии клеток «холодной» опухоли
Автономные ганглии
Желчные пути
Кость
Молочная железа
Центральная нервная система
Эндометрий
Пищевод
Желудочно-кишечный тракт
Почка
Тонкая кишка
Печень
Легкое
Яичник
Поджелудочная железа
Плевра
Предстательная железа
Слюнная железа
Кожа
Мягкая ткань
Желудок
Щитовидная железа
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей
Мочевыводящие пути
Вульва

Фиг. 6B

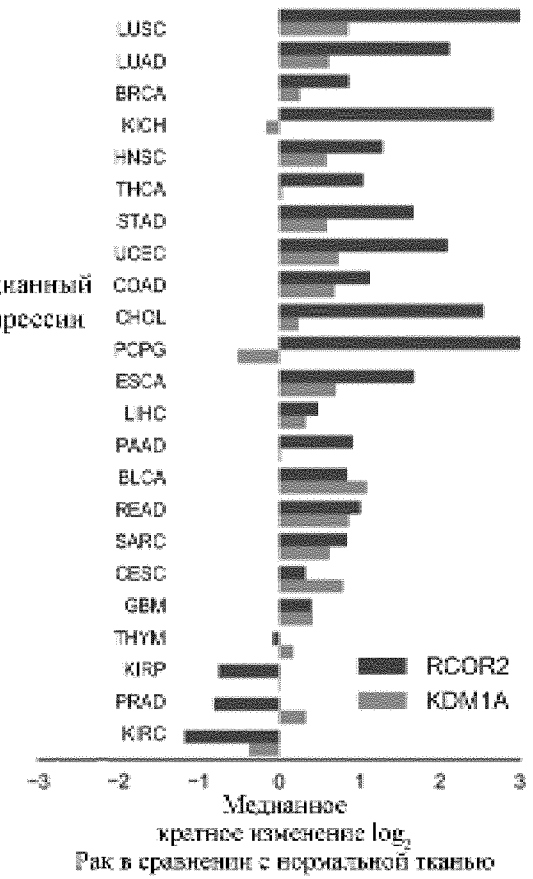

Гены ответа на IFNG
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
-0,10
-0,20
-0,30
-0,40
-0,50
-0,60
r=-0,57
-0,50
-0,40
-0,30
-0,20
-0,10
0,00
0,10
0,20
0,30
0,40
0,50
0,60
Пронейральные гены, ассоциированные с иммунной эксклюзией

Фиг. 7

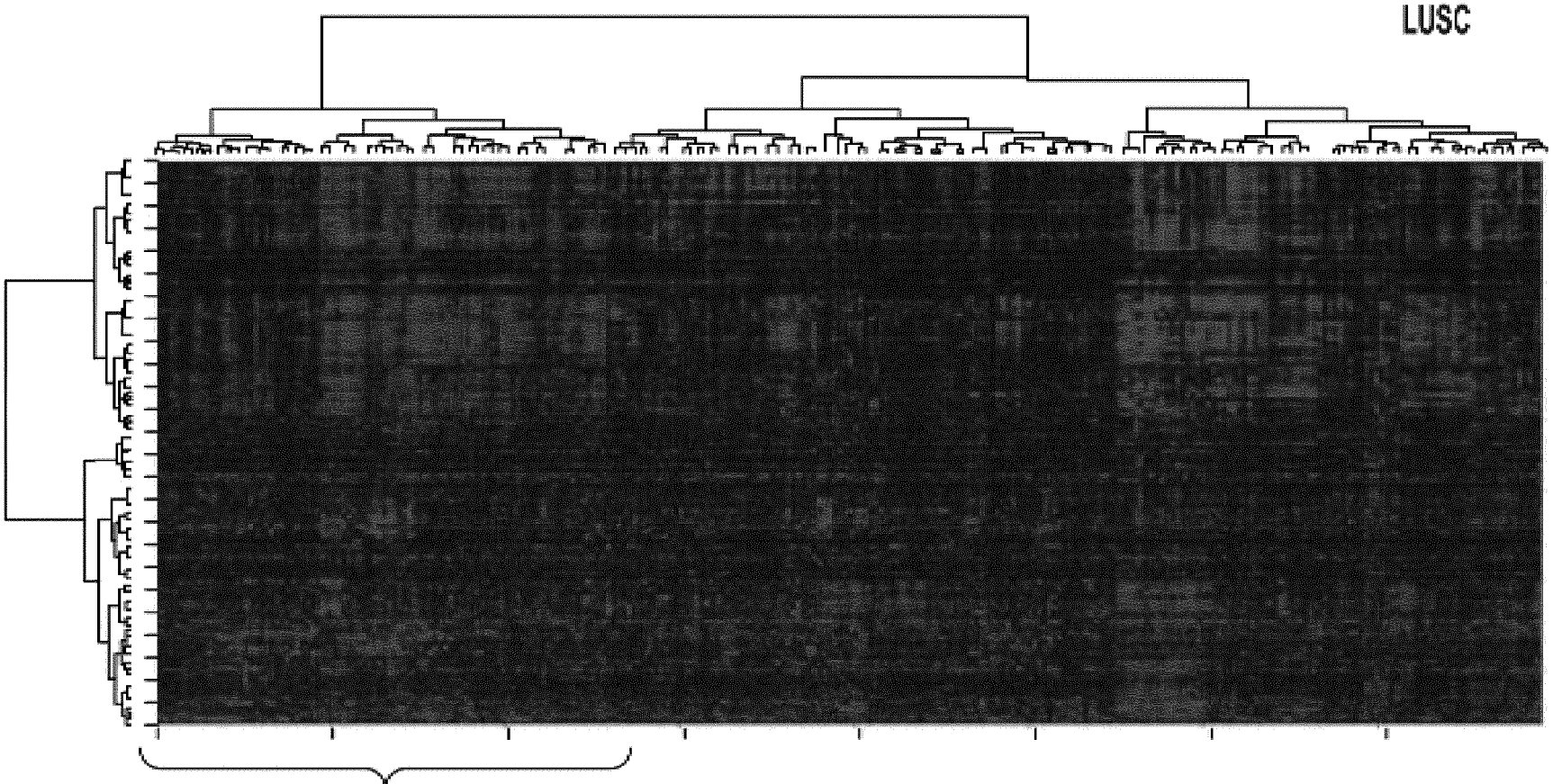
7A

Наиболее высокий медианный уровень экспрессии RCOR2

7B



Фиг. 8


LUSC
Сигнатура высокой экспрессии,
ассоциированная с иммунной эксклюзией
Низкий IFNG-ответ
Низкая инфильтрация Т-клетками

Фиг. 9A

Инфильтрация Т-клетками
PAAD
LGG
TGCT
SKCM
CESC
SARC
OV
STAD
GBM
LUSC
BLCA
CHOL
HNSC
MESO
ESCA
UCEC
UCS
SCLC
KIRC
LUAD
THCA
DLBC
KIRP
BRCA
READ
KICH
COAD
LAML
PRAD
PCPG
LIHC
UVM
ACC
THYM
-0,4
-0,2
0,0
0,2
0,4
0,6
Корреляция с RCOR2

Фиг. 9B

IFNG-ответ
SARC
CESC
TGCT
LGG
THYM
UCS
MESO
GBM
SKCM
HNSC
PAAD
SCLC
OV
UCEC
CHOL
LUSC
PCPG
KICH
STAD
BLCA
ESCA
READ
KIRC
LUAD
THCA
KIRP
BRCA
DLBC
COAD
LIHC
LAML
UVM
PRAD
ACC
-0,6
-0,4
-0,2
0,0
0,2
0,4
Корреляция с RCOR2

Фиг. 10A

SCLC
n=99
0,8
0,4
0,0
-0,4
-0,8
Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
RCOR2
CD8A
GBP3
GBP5
CD3E
H_воспалительный ответ
H_ответ на интерферон гамма
GBP2
1,00 0,47 -0,28 -0,64 -0,63 -0,62 -0,79 -0,80 -0,71
0,47 1,00 -0,15 -0,39 -0,22 -0,22 -0,30 -0,33 -0,33
-0,28 -0,15 1,00 0,23 0,43 0,46 0,34 0,42 0,41
-0,64 -0,39 0,23 1,00 0,66 0,61 0,71 0,73 0,73
-0,63 -0,22 0,43 0,66 1,00 0,91 0,85 0,91 0,93
-0,62 -0,22 0,46 0,61 0,91 1,00 0,81 0,88 0,89
-0,79 -0,30 0,34 0,71 0,85 0,81 1,00 0,94 0,89
-0,80 -0,33 0,42 0,73 0,91 0,88 0,94 1,00 0,93
-0,71 -0,33 0,41 0,73 0,93 0,89 0,89 0,93 1,00

Фиг. 10B

OV
n=430
0.8
0.4
0.0
-0.4
-0.8
Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
RCOR2
GBP3
GBP2
H_воспалительный ответ
H_ответ на интерферон гамма
CD8A
GBP5
CD3E
1,00 0,57 -0,47 -0,63 -0,61 -0,67 -0,42 -0,50 -0,57
0,57 1,00 -0,46 -0,58 -0,53 -0,56 -0,38 -0,48 -0,47
-0,47 -0,46 1,00 0,53 0,48 0,56 0,31 0,47 0,40
-0,63 -0,58 0,53 1,00 0,72 0,70 0,56 0,74 0,72
-0,61 -0,53 0,48 0,72 1,00 0,80 0,64 0,74 0,74
-0,67 -0,56 0,56 0,70 0,80 1,00 0,63 0,78 0,71
-0,42 -0,38 0,31 0,56 0,64 0,63 1,00 0,70 0,86
-0,50 -0,48 0,47 0,74 0,74 0,78 0,70 1,00 0,80
-0,57 -0,47 0,40 0,72 0,74 0,71 0,86 0,80 1,00

Фиг. 10C

LUSC
n=501
0,8
0,4
0,0
-0,4
-0,8
1,00 0,46 -0,49 -0,72 -0,72 -0,51 -0,45 -0,57 -0,52
0,46 1,00 -0,33 -0,43 -0,43 -0,39 -0,28 -0,38 -0,33
-0,49 -0,33 1,00 0,50 0,51 0,55 0,41 0,42 0,35
-0,72 -0,43 0,50 1,00 0,84 0,57 0,59 0,66 0,55
-0,72 -0,43 0,51 0,84 1,00 0,69 0,73 0,76 0,72
-0,51 -0,39 0,55 0,57 0,69 1,00 0,66 0,69 0,65
-0,45 -0,28 0,41 0,59 0,73 0,66 1,00 0,76 0,75
-0,57 -0,38 0,42 0,66 0,76 0,69 0,76 1,00 0,89
-0,52 -0,33 0,35 0,55 0,72 0,65 0,75 0,89 1,00
Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
RCOR2
GBP3
H_воспалительный ответ
H_ответ на интерферон гамма
GBP2
GBP5
CD3E
CD8A
Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
RCOR2
GBP3
H_воспалительный ответ
H_ответ на интерферон гамма
GBP2
GBP5
CD3E
CD8A

Фиг. 11

SCLC
n=99
0,8
0,4
0,0
-0,4
-0,8
1 0,66 0,61 0,73 0,71 0,73 -0,39 -0,64 -0,56 GBP3
0,66 1 0,91 0,93 0,85 0,91 -0,22 -0,63 -0,44 GBP5
0,61 0,91 1 0,89 0,81 0,88 -0,22 -0,62 -0,35 CD3E
0,73 0,93 0,89 1 0,89 0,93 -0,33 -0,71 -0,52 GBP2
0,71 0,85 0,81 0,89 1 0,94 -0,3 -0,79 -0,6 H_воспалительный ответ
0,73 0,91 0,88 0,93 0,94 1 -0,33 -0,8 -0,6 H_ответ на интерферон гамма
-0,39 -0,22 -0,22 -0,33 -0,3 -0,33 1 0,47 0,68 RCOR2
-0,64 -0,63 -0,62 -0,71 -0,79 -0,8 0,47 1 0,82 Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
-0,56 -0,44 -0,35 -0,52 -0,6 -0,6 0,68 0,82 1 SCLC_20
GBP3
GBP5
CD3E
GBP2
H_воспалительный ответ
H_ответ на интерферон гамма
RCOR2
Пронейральная сигнатура, ассоциированная с иммунной эксклюзией
SCLC_20