(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293222 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(22) Дата подачи заявки
2021.06.18

(51) Int. Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

(54) МАРКЕРЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОНЪЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ADC)

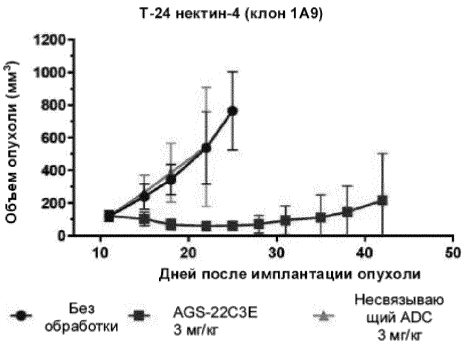
(31) **63/041,636**
(32) **2020.06.19**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/037994**
(87) **WO 2021/257938 2021.12.23**

(71) Заявитель:
АДЖЕНСИС, ИНК.; СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Льюис Тимоти Шон, Лю Бернард Артур (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В изобретении предложены способы лечения рака конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC) с использованием предложенных маркеров.



202293222 A1

202293222 A1

МАРКЕРЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОНЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ADC)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/041636, поданной 19 июня 2020 г., раскрытие которой включено в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данное описание подается вместе с копией Перечня последовательностей в машиночитаемом формате (МЧФ). МЧФ под названием «14369-256-228_SEQ_LISTING.txt», созданный 8 июня 2021 г., имеет размер 39661 байт и полностью включен в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники

[0001] В данном документе предложены маркеры для применения в способах лечения рака с помощью конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC).

2. Уровень техники

[0002] Рак является основной причиной смерти в США для людей в возрасте от 35 до 65 лет и второй по значимости причиной смерти во всем мире. По оценкам, в 2019 г. в США будет примерно 1,7 миллиона новых случаев рака и примерно 610000 смертей от рака (Национальный институт рака. 2019. Факты о статистике рака: рак любой локализации seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. Доступ 5 июня 2019). По оценкам, в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев рака и примерно 9,6 миллиона смертей от рака в 2018 году (Всемирная организация здравоохранения. Пресс-релиз. Сентябрь 2018. who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf. Доступ 5 июня 2019). Большинство смертей в настоящее время происходит у пациентов с метастатическим раком. Фактически, за последние 20 лет достижения в лечении, включая хирургию, лучевую терапию и адъювантную химиотерапию, позволили вылечить большинство пациентов с локализованным раком. Пациенты, у которых рак проявлялся или рецидивировал как метастатическое заболевание, получали лишь небольшую пользу от традиционных методов лечения с точки зрения общей выживаемости (ОВ) и редко излечивались.

[0003] Новые терапевтические стратегии для запущенных и/или метастатических видов

рака включают воздействие на молекулярные пути, важные для выживания раковых клеток, и новые цитотоксические соединения. Преимущество этих новых препаратов выражается в увеличении продолжительности жизни; тем не менее, исход для большинства пациентов с отдаленными метастазами все еще плохой, и необходимы новые методы лечения.

[0004] 191P4D12 (также известный как нектин-4) представляет собой трансмембранный белок типа I и член семейства родственных иммуноглобулиноподобных молекул адгезии, участвующих в межклеточной адгезии. 191P4D12 принадлежит к семейству молекул адгезии нектина. 191P4D12 состоит из внеклеточного домена (ECD), содержащего 3 Ig-подобных субдомена, трансмембранной спирали и внутриклеточной области (Takai Y et al, Annu Rev Cell Dev Biol 2008;24:309-42). Считается, что нектины опосредуют Ca2+-независимую межклеточную адгезию посредством как гомофильных, так и гетерофильных транс-взаимодействий в соединениях адгезивов, где они могут рекрутировать кадгерины и модулировать перестройки цитоскелета (Rikitake & Takai, Cell Mol Life Sci. 2008;65(2):253-63). Идентичность последовательности 191P4D12 другим членам семейства нектина низкая и колеблется от 25 % до 30 % в ECD (Reymond N et al, J Biol Chem 2001;43205-15). Адгезия, облегчаемая нектином, поддерживает несколько биологических процессов, таких как иммунная модуляция, взаимодействие хозяина и патогена и уклонение от иммунитета (Sakisaka T et al, Current Opinion in Cell Biology 2007;19:593-602).

[0005] **Рак мочевого пузыря**

[0006] Из всех новых случаев рака в Соединенных Штатах рак мочевого пузыря составляет примерно 5 процентов у мужчин (пятое по распространенности новообразование) и 3 процента у женщин (восьмое по распространенности новообразование). Заболеваемость растет медленно, одновременно с увеличением пожилого населения. По оценкам Американского онкологического общества (cancer.org), ежегодно регистрируется 81400 новых случаев, в том числе 62100 у мужчин и 19300 у женщин, что составляет 4,5 % всех случаев рака. Заболеваемость с поправкой на возраст в Соединенных Штатах составляет 20 на 100000 для мужчин и женщин. По оценкам, ежегодно от рака мочевого пузыря умирает 17980 человек (13050 мужчин и 4930 женщин), что составляет 3 % смертей, связанных с раком. Заболеваемость и смертность от рака мочевого пузыря сильно увеличиваются с возрастом и будут становиться все более серьезной проблемой по мере старения населения.

[0007] Большинство случаев рака мочевого пузыря рецидивируют в мочевом пузыре. Рак мочевого пузыря лечат с помощью комбинации трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря и внутрипузырной химиотерапии или иммунотерапии. Многоочаговый и

рецидивирующий характер рака мочевого пузыря указывает на ограничения ТУР. Большинство мышечно-инвазивных видов рака не излечиваются только с помощью ТУР. Радикальная цистэктомия и отведение мочи являются наиболее эффективными средствами для устранения рака, но оказывают неоспоримое влияние на мочевыделительную и половую функции. По-прежнему существует значительная потребность в методах лечения, пригодных для пациентов с раком мочевого пузыря.

[0008] Рак молочной железы

[0009] В 2018 году во всем мире будет зарегистрировано около 2,1 миллиона новых случаев рака молочной железы у женщин, что составляет почти 1 из 4 случаев рака среди женщин. Заболевание является наиболее часто диагностируемым видом рака в подавляющем большинстве стран, а также основной причиной смерти от рака среди женщин. После диагноза метастазирования прогноз неблагоприятный с 5-летней выживаемостью примерно 15 %.

[0010] Выбор подходящей терапии метастатического рака молочной железы сложен из-за множества вариантов лечения и биологической гетерогенности заболевания. Потенциальные варианты лечения зависят от рецепторов эстрогена и прогестерона, а также от статуса рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) в опухоли. Варианты лечения для субъектов с метастатическим раком молочной железы также могут зависеть от того, какая адъювантная терапия использовалась, как скоро после адъювантной терапии у субъекта возникает рецидив, а также от мест метастазирования.

[0011] Гормональный рецептор-положительный, человеческий эпидермальный рецептор фактора роста 2-отрицательный рак молочной железы

[0012] Гормональный рецептор-положительный (HR+)/HER2-отрицательный рак молочной железы является наиболее распространенным подтипом рака молочной железы (> 70 %), возникающим преимущественно у женщин в постменопаузе. Начальное лечение женщин с метастазами состоит в основном из эндокринной терапии. Обычно ее вводят отдельно, в сочетании с ингибитором CDK4/6 или в виде двойной эндокринной блокады. Женщинам с эндокринной рефрактерностью или женщинам с симптомами висцерального заболевания рекомендуется системная химиотерапия.

[0013] Несколько цитотоксических химиотерапевтических агентов показали активность при метастатическом раке молочной железы, включая антрациклины, таксаны, гемцитабин, капецитабин, винорелбин, эрибулин и иксабепилон. Показатели ответа на эти агенты варьируют в зависимости от типа предшествующей терапии, а также от подтипа рака молочной железы. В целом считается, что комбинированная терапия на основе

антрациклинов и таксанов, таких как паклитаксел и доцетаксел, являются наиболее активными (Piccart M, Clin Breast Cancer 2008;100-13). Учитывая широкое применение антрациклинов в качестве адъювантной терапии и повышенный риск кардиотоксичности, использование антрациклинов в лечении метастазов ограничено. Таксаны являются наиболее часто используемыми препаратами для пациентов с местнораспространенным или метастатическим заболеванием, особенно на передовой (Greene & Hennessy, J Oncol Pharm Pract 2015;201-12). Последовательная терапия одним агентом рекомендуется вместо комбинаций из-за более низкой токсичности и ограниченной пользы для выживания. Ответы на обычно используемую химиотерапию с одним агентом у пациентов с HR+/HER2-отрицательным раком молочной железы в основном ограничены анализом подгрупп, они варьировались от 11 % до 36 % (Robson M et al, N Engl J Med. 2017;377(18):1792-3; Kaufman PA et al, J Clin Onco. 2015;33(6):594-601; Cortes J et al, Lancet. 2011;377:914-23). В целом ответы, как правило, были ниже у пациентов, ранее получавших лечение, с зарегистрированными диапазонами от 10 % до 13 % (Perez EA et al, J Clin Oncol. 2007;25:3407-14; Jones S et al, J Clin Oncol. 1995;13(10):2567-74).

[0014] Тройной негативный рак молочной железы

[0015] Тройной негативный рак молочной железы (TNBC, англ. Triple negative breast cancer) определяется отсутствием иммунного окрашивания на рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и HER2. В целом примерно от 15 % до 20 % случаев рака молочной железы классифицируются как TNBC. TNBC связан с агрессивной биологией опухоли, висцеральным метастазированием и плохим прогнозом (Plasilova ML et al, Medicine (Baltimore). 2016;95(35):e4614).

[0016] Схемы на основе таксанов считаются стандартом терапии первой линии для пациентов с метастатическим раком молочной железы, включая TNBC. Совсем недавно FDA предоставило ускоренное одобрение атезолизумабу в комбинации с наб-паклитакселом для лечения пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим TNBC, опухоли которых экспрессируют лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1; медиана выживаемости без прогрессирования [ВБП] 7,5 месяцев по сравнению с 5,0 месяцами; частота объективных ответов (ЧОО) 56 % по сравнению с 46 %) (Schmid P et al, N Engl J Med. 2019;380(10):987-988). Не существует стандартного подхода для лечения второй или последующей линии, и варианты химиотерапии такие же, как и для других подтипов. Цитотоксические химиотерапевтические агенты с одним агентом обычно предпочтительнее комбинированной химиотерапии из-за отсутствия преимущества в выживаемости и повышенной токсичности, за исключением случаев агрессивного

заболевания и поражения внутренних органов (Cardoso F et al, Ann Oncol. 2017;28(2):208-217; National Comprehensive Cancer Network, 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Доступ 5 июня 2019). Стандартная химиотерапия среди пациентов, прошедших предварительное лечение, связана с низкой частотой ответа (от 10 % до 15 %) и короткой выживаемостью без прогрессирования (от 2 до 3 месяцев) (Hurvitz & Mead, Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;28(1):59-69).

[0017] НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

[0018] Рак легкого (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный) является основной причиной смерти от рака в США (Американское онкологическое общество. Основные статистические данные о раке легких. 8 января 2019 г. cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html. Доступ 5 июня 2019]. Большинству пациентов с диагнозом рак легких 65 лет и старше, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет примерно 70 лет.

[0019] Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85 % всех случаев рака легкого (Tan & Huq, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), April 13, 2019, emedicine.medscape.com/article/279960-overview, доступ 5 июня 2019; American Cancer Society: What is non-small cell lung cancer, 16 May 2016, cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html, доступ 5 июня 2019) и может быть подразделен на плоскоклеточный (примерно 30 % случаев НМРЛ) и неплоскоклеточный (примерно 40 % случаев НМРЛ) гистологические типы (American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer. 2019b. cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/DetailedGuide/lung-cancer--non-small-cell--non-small-cell-lung-cancer. Доступ 5 июня 2019).

[0020] Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

[0021] Плоскоклеточный НМРЛ представляет собой отдельный гистологический подтип НМРЛ, который сложно лечить из-за специфических характеристик пациента и заболевания, которые включают пожилой возраст, метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание в диагнозе, сопутствующее заболевание и центральное расположение опухолей (Socinski M et al, Cell Lung Cancer 2018; 165-183). Эти характеристики влияют на результаты лечения метастатического (включая злокачественный или метастатический злокачественный) плоскоклеточного НМРЛ, что приводит к медианной выживаемости примерно на 30 % меньше, чем у пациентов с другими подтипами НМРЛ.

[0022] Варианты лечения ограничены, особенно для лечения первой линии

метастатического (включая злокачественный или метастатический злокачественный) плоскоклеточного НМРЛ, что в конечном итоге влияет на результаты выживания (National Comprehensive Cancer Network. 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, доступ 5 июня 2019; Novello S et al, Ann Oncol 2016;27 (Supple 5):v1-v27; Masters GA et al, J Clin Oncol 2015;33(30):3488-3515). Учитывая недавнее одобрение таргетной терапии и иммунотерапии метастатического (в том числе злокачественного или метастатического злокачественного) НМРЛ и продолжение персонализации лечения рака легкого, также необходимо оценить эффективность этих новых методов лечения метастатического (включая злокачественный или метастатический злокачественный) плоскоклеточного НМРЛ.

[0023] Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

[0024] Неплоскоклеточный НМРЛ является гетерогенным заболеванием с несколькими вариантами лечения, зависящими от стадии, наличия метастазов и факторов пациента, включая наличие сопутствующих заболеваний среди других заключений. Таким образом, текущие варианты лечения включают хирургическую резекцию, химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию и таргетную терапию. В настоящее время терапией первой линии для пациентов с метастатическим (в том числе злокачественным или метастатическим злокачественным) неплоскоклеточным НМРЛ без целевых генетических аберраций является химиотерапия платиновым дуплетом. За исключением бевацизумаба, и несмотря на обширные исследования нескольких таргетных и цитотоксических агентов, в рандомизированных исследованиях не было показано, что добавление третьего агента к двухкомпонентной химиотерапии с платиной не улучшает отсутствие прогрессирования заболевания или общую выживаемость по сравнению с химиотерапией с платиновым дуплетом (Reck M et al, Ann Oncol 2010;1804-09; Sandler A et al, N Engl J Med 2006; 355:2542–50).

[0025] РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ

[0026] Рак головы и шеи — это группа раковых заболеваний, которые начинаются во рту, носу, горле, гортани, пазухах или слюнных железах (National Cancer Institute, Head and Neck Cancers, 29 Mar 2017, https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet, доступ 5 июня 2019). Во всем мире от рака головы и шеи пострадало более 5,5 миллионов человек (2,4 миллиона - полости рта, 1,7 миллиона - горло и 1,4 миллиона - гортань) и стал причиной более 379000 смертей (GBD. 2016a. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, доступ 5 июня 2019, thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31678-6/fulltext; GBD. 2016b. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616310121, доступ 5 июня 2019). Во всем мире в этом году возникнет примерно 600000 случаев рака головы и шеи, и только от 40 % до 60 % пациентов выживут в течение 5 лет (Rene Leemans C, et al. The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 16 Dec 2011, доступ 5 июня 2019, nature.com/articles/nrc2982).

[0027] Наиболее важными факторами риска являются употребление табака и алкоголя, которые, по-видимому, имеют синергетический эффект (Decker & Goldstein, N Engl J Med. 1982;1151-1155). Подгруппа рака головы и шеи, особенно рака ротоглотки, вызвана инфекцией типами вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (Rene Leemans C, et al. The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 16 Dec 2011, доступ 5 июня 2019, nature.com/articles/nrc2982).

[0028] Лечение в значительной степени определяется стадией заболевания, но может включать комбинацию хирургического вмешательства, лучевой терапии, химиотерапии и таргетной терапии (National Cancer Institute, 2019, Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site, seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html, доступ 5 июня 2019). Однако выживаемость за последние десятилетия заметно не улучшилась, поскольку у пациентов часто развиваются локорегионарные рецидивы, отдаленные метастазы и вторые первичные опухоли. Ограниченность доступной информации о молекулярном канцерогенезе рака головы и шеи, а также генетическая и биологическая гетерогенность заболевания препятствуют разработке новых терапевтических стратегий.

[0029] **РАК ЖЕЛУДКА ИЛИ ПИЩЕВОДА**

[0030] По оценкам, у 17650 взрослых пациентов в США будет диагностирован рак желудка, и примерно 16080 смертей от этого заболевания произойдет в 2019 году (American Cancer Society, Survival Rates for Esophageal Cancer, 31 Jan 2019c, cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html, доступ 6 июня 2019). По оценкам, у 27510 взрослых в США будет диагностирован рак пищевода, и примерно 11140 смертей от этого заболевания произойдет в 2019 году (American Cancer Society, Key Statistics About Stomach Cancer, 09 Jan 2019d, cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html, доступ 6 июня 2019). Частота аденокарциномы пищевода и аденокарциномы кардиального отдела желудка увеличилась, в то время как частота

плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы вне кардиального отдела желудка снизилась, что указывает на различную этиологию (Crew & Neugut, World J Gastroenterol. 2016;354-362).

[0031] Химиотерапия может обеспечить значительное уменьшение симптомов у пациентов с нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим заболеванием. Отдельные агенты, вызывающие частичный ответ (ЧО) (цисплатин, доксорубицин и митомицин), считаются наиболее активными при раке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Preusser P et al, Oncology 1998;99-102). Комбинированные схемы с использованием этих агентов приводят к более высокой частоте ответа (от 30 % до 50 %), но связаны с большей степенью токсичности и обеспечивают аналогичную ОВ (от 6 до 10 месяцев) по сравнению с монотерапией (Preusser P et al, Oncology 1998;99-102). Поэтому идентификация новых агентов имеет важное значение, если мы хотим добиться продления выживаемости пациентов.

[0032] Существует значительная потребность в дополнительных терапевтических способах лечения рака. К ним относятся использование антител и конъюгатов антител с лекарственными средствами в качестве способов лечения.

3. Сущность изобретения

[0033] Вариант осуществления 1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов главного комплекса гистосовместимости (MHC), один или более генов семейства толл-подобных рецепторов (TLR), один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или

более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0034] Вариант осуществления 2. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0035] Вариант осуществления 3. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I

ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0036] Вариант осуществления 4. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов

семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0037] Вариант осуществления 5. Способ индукции иммуногенной гибели клеток (ICD) при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0038] Вариант осуществления 6. Способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

(b) или введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0039] Вариант осуществления 7. Способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0040] Вариант осуществления 8. Способ индукции ICD при раке у субъекта,

нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0041] Вариант осуществления 9. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов

набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0042] Вариант осуществления 10. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0043] Вариант осуществления 11. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0044] Вариант осуществления 12. Способ индукции миграции иммунных клеток к ракуу субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0045] Вариант осуществления 13. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0046] Вариант осуществления 14. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0047] Вариант осуществления 15. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов

семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0048] Вариант осуществления 16. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

[0049] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0050] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1–17, отличающийся тем, что цитотоксический агент представляет собой агент,

разрушающий тубулин.

[0051] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 18, отличающийся тем, что агент, разрушающий тубулин, выбран из группы, состоящей из доластатина, ауристатина, гемиастерлина, алкалоида барвинка, майтансиноида, эрибулина, колхицина, плокабулина, фомопсина, эпотилона, криптофицина и таксана.

[0052] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 18 или 19, отличающийся тем, что агент, разрушающий тубулин, представляет собой ауристатин.

[0053] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 19 или 20, отличающийся тем, что ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), AFP или ауристатин T.

[0054] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 19-21, отличающийся тем, что ауристатин представляет собой MMAE.

[0055] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE посредством линкера.

[0056] Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC.

[0057] Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC состоят из одного или более сигнатурных генов MHC.

[0058] Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, отличающийся тем, что один или более сигнатурных генов MHC включают один или более генов класса MHC.

[0059] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 26, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов

класса I MHC.

[0060] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, отличающийся тем, что один или более генов класса I MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из человеческих лейкоцитарных антигенов-A (HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и транспортера 2, члена подсемейства B кассеты, связывающей АТФ (TAP2).

[0061] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 26-28, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов класса II MHC.

[0062] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что один или более генов класса II MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1.

[0063] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 26-30, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC или один или более генов класса II MHC не включают HLA-DPB1.

[0064] Вариант осуществления 32. Способ по любому из пп. 26-30, отличающийся тем, что сигнатурный ген MHC, ген класса MHC или ген класса II MHC не является HLA-DPB1.

[0065] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 26-32, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов класса III MHC.

[0066] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что один или более генов класса III MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из LST1, LTB, AIF1 и TNF.

[0067] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, отличающийся тем, что один или более сигнатурных генов MHC включают один или более регуляторных генов MHC.

[0068] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC содержат один или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов регуляторного фактора интерферона (IRF), энхансера ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных B-клеток (NF-κB), генов семейства сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT), генов семейства CTCF, CIITA, фактора транскрипции RFX, SPI1 и генов ядерного фактора

транскрипции Y (NFY).

[0069] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, отличающийся тем, что гены семейства NF-κB включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из субъединицы 1 ядерного фактора каппа-B (NFKB1), NFKB2, RELA, RELB и REL.

[0070] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 36 или 37, отличающийся тем, что гены семейства NF-κB включают NFKB2, RELA или оба NFKB2 и RELA.

[0071] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 36-38, отличающийся тем, что гены семейства STAT включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6.

[0072] Вариант осуществления 40. Способ по любому из вариантов осуществления 36-39, отличающийся тем, что ген семейства STAT представляет собой STAT2.

[0073] Вариант осуществления 41. Способ по любому из вариантов осуществления 36-40, отличающийся тем, что гены семейства факторов транскрипции RFX включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP и RFXANK.

[0074] Вариант осуществления 42. Способ по любому из вариантов осуществления 36-41, отличающийся тем, что гены IRF включают IRF7, IRF8 или оба IRF7 и IRF8.

[0075] Вариант осуществления 43. Способ по любому из вариантов осуществления 35-42, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают CTCF.

[0076] Вариант осуществления 44. Способ по любому из вариантов осуществления 35-43, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают CIITA.

[0077] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 35-44, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают SPI1.

[0078] Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 36-45, отличающийся тем, что гены NFY включают NFYA, NFYC или как NFYA, так и NFYC.

[0079] Вариант осуществления 47. Способ по любому из вариантов осуществления 1–46, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства TLR.

[0080] Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 1–47, отличающийся тем, что один или более генов семейства TLR включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из TLR9, TLR8 и TLR7.

[0081] Вариант осуществления 49. Способ по любому из вариантов осуществления 1–48, отличающийся тем, что один или более генов семейства TLR не включают TLR3.

[0082] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 1–49, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов интерлейкина.

[0083] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1.

[0084] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина включают IL2RA.

[0085] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина состоят из IL2RA.

[0086] Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 1–53, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек.

[0087] Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54, отличающийся тем, что один или более генов рецептора иммунных контрольных точек включают один или более генов семейства B7, один или более генов суперсемейства Ig или оба, один или более генов семейства B7 и один или более генов суперсемейства Ig.

[0088] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что гены семейства B7 включают VTCN1, CD276 или оба VTCN1 и CD276.

[0089] Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 55 или 56, отличающийся тем, что гены семейства B7 включают VTCN1.

[0090] Вариант осуществления 58. Способ по любому из вариантов осуществления 55-57, отличающийся тем, что гены семейства B7 состоят из VTCN1.

[0091] Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig включают гены семейства нектина.

[0092] Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 55 или 59, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из генов семейства нектина.

[0093] Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 55 или 59,

отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из генов семейства LAG3 и нектина.

[0094] Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 59-61, отличающийся тем, что гены семейства нектина содержат один или более генов, выбранных из группы, состоящей из PVRIG, PVRL2 и TIGIT.

[0095] Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 59-62, отличающийся тем, что гены семейства нектина включают TIGIT.

[0096] Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 59-63, отличающийся тем, что гены семейства нектина состоят из TIGIT.

[0097] Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 55-64, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig включают LAG3.

[0098] Вариант осуществления 66. Способ по любому из вариантов осуществления 55-58, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из LAG3.

[0099] Вариант осуществления 67. Способ по любому из вариантов осуществления 1–66, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов рецепторной тирозинкиназы.

[00100] Вариант осуществления 68. Способ по любому из вариантов осуществления 1–67, отличающийся тем, что гены рецепторной тирозинкиназы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3.

[00101] Вариант осуществления 69. Способ по любому из вариантов осуществления 1–68, отличающийся тем, что гены рецепторной тирозинкиназы состоят из CSF1R.

[00102] Вариант осуществления 70. Способ по любому из вариантов осуществления 1–68, отличающийся тем, что гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R.

[00103] Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления 1–70, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов TNF.

[00104] Вариант осуществления 72. Способ по любому из вариантов осуществления 1–71, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов TNF включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B.

[00105] Вариант осуществления 73. Способ по любому из вариантов осуществления 1–72, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов IFN.

[00106] Вариант осуществления 74. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN включают IFNAR1, IFNAR2

или оба IFNAR1 и IFNAR2.

[00107] Вариант осуществления 75. Способ по любому из вариантов осуществления 1–74, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN состоят из IFNAR1.

[00108] Вариант осуществления 76. Способ по любому из вариантов осуществления 1-74, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN включают IFNAR1.

[00109] Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов осуществления 1–76, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов ингибирующих иммунорецепторов.

[00110] Вариант осуществления 78. Способ по любому из вариантов осуществления 1–77, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают TIM3, VSIR или оба TIM3 и VSIR.

[00111] Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают VSIR.

[00112] Вариант осуществления 80. Способ по любому из вариантов осуществления 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов состоят из VSIR.

[00113] Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 1-79, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают TIM3.

[00114] Вариант осуществления 82. Способ по любому из вариантов осуществления 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов состоят из TIM3.

[00115] Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 1–82, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов метаболических ферментов.

[00116] Вариант осуществления 84. Способ по любому из вариантов осуществления 1–83, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2.

[00117] Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 1–84, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов состоят из IDO1.

[00118] Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 1–84, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов включают IDO1.

[00119] Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 1–86, отличающийся тем, что дополнительно включает определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта до введения ADC

на стадии (1).

[00120] Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 87, отличающийся тем, что введение на стадии (3)(a) дополнительно обусловлено увеличением экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC, как определено в варианте осуществления 87.

[00121] Вариант осуществления 89. Способ по варианту осуществления 87 или 88, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора II ADC содержат один или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов стресса ЭПР, генов ЭПР/митохондриальной АТФазы, генов гибели клеток, генов стимуляторов Т-клеток, генов макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, генов хемоаттрактантов, генов Rho ГТФазы, регуляторных генов Rho ГТФазы, генов остановки митоза, генов семейства siglec, GO-положительных регуляторных генов аутофагии и генов киназ, связанных с ГТФазой.

[00122] Вариант осуществления 90. Способ по варианту осуществления 89, отличающийся тем, что один или более генов стресса ЭПР включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK.

[00123] Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 89 или 90, отличающийся тем, что гены стресса ЭПР не включают EDEM2 или XBP-1L.

[00124] Вариант осуществления 92. Способ по любому из вариантов осуществления 89-91, отличающийся тем, что гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из ATP2A3, MT-ATP6 и MT-ATP8.

[00125] Вариант осуществления 93. Способ по любому из вариантов осуществления 89-92, отличающийся тем, что гены гибели клеток включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из Bax, BCL2L1, BCL2L11 и BOK.

[00126] Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 89-93, отличающийся тем, что гены гибели клеток не включают FAS.

[00127] Вариант осуществления 95. Способ по любому из вариантов осуществления 89–94, отличающийся тем, что гены стимуляторов Т-клеток включают MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10) или как MIG, так и IP10.

[00128] Вариант осуществления 96. Способ по любому из вариантов осуществления 89-95, отличающийся тем, что гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают IL-1α, M-CSF (CSF) или оба IL-1α и M-CSF.

[00129] Вариант осуществления 97. Способ по любому из вариантов осуществления 89-96, отличающийся тем, что гены хемоаттрактантов включают один или более генов,

выбранных из группы, состоящей из эотаксина (CCL11), MIP1α, MIP1β и MCP1.

[00130] Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 89-97, отличающийся тем, что гены Rho ГТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из RhoB, RhoF и RhoG.

[00131] Вариант осуществления 99. Способ по любому из вариантов осуществления 89-98, отличающийся тем, что гены Rho ГТФазы не содержат ни одного из CDC42, RhoA и RhoC.

[00132] Вариант осуществления 100. Способ по любому из вариантов осуществления 89–99, отличающийся тем, что регуляторные гены Rho ГТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 и RASAL1.

[00133] Вариант осуществления 101. Способ по любому из вариантов осуществления 89-100, отличающийся тем, что гены остановки митоза включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1.

[00134] Вариант осуществления 102. Способ по любому из вариантов осуществления 89-101, отличающийся тем, что гены остановки митоза не включают DDIAS или CDK1.

[00135] Вариант осуществления 103. Способ по любому из вариантов осуществления 89-102, отличающийся тем, что гены семейства siglec включают siglec1.

[00136] Вариант осуществления 104. Способ по любому из вариантов осуществления 89-103, отличающийся тем, что GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1.

[00137] Вариант осуществления 105. Способ по любому из вариантов осуществления 89-104, отличающийся тем, что GO-положительные регуляторные гены аутофагии не включают BNIP3 или BNIP3L.

[00138] Вариант осуществления 106. Способ по любому из вариантов осуществления 89-105, отличающийся тем, что гены киназ, родственных ГТФазе, включают ROCK1, PAK4 или оба ROCK1 и PAK4.

[00139] Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 1-106, отличающийся тем, что увеличение экспрессии одного или более генов представляет собой увеличение экспрессии на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% или более.

[00140] Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 1–106, отличающийся тем, что увеличение экспрессии любого гена представляет собой увеличение в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 раз или более.

[00141] Вариант осуществления 109. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-108, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор B7, ингибитор TIM3 (HAVCR2), ингибитор OX40 (CD134), агонист GITR, агонист CD137, агонист CD40, ингибитор VTCN1, ингибитор IDO1, ингибитор CD276, ингибитор PVRIG, ингибитор TIGIT, ингибитор CD25 (IL2RA), ингибитор IFNAR2, ингибитор IFNAR1, ингибитор CSF1R, ингибитор VSIR (VISTA) или терапевтический агент, нацеленный на HLA.

[00142] Вариант осуществления 110. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1.

[00143] Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 110, отличающийся тем, что антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, CT-011, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб, TSR-042, PDR001 или торипалимаб.

[00144] Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1.

[00145] Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб, BMS-936559, атезолизумаб, MEDI4736 или авелумаб.

[00146] Вариант осуществления 114. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-L2.

[00147] Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 114, отличающийся тем, что антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[00148] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VTCN1.

[00149] Вариант осуществления 117. Способ по варианту осуществления 116,

отличающийся тем, что ингибитор VTCN1 представляет собой FPA150.

[00150] Вариант осуществления 118. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор IDO1.

[00151] Вариант осуществления 119. Способ по варианту осуществления 118, отличающийся тем, что ингибитор IDO1 представляет собой эпакадостат, BMS986205, навоксимод, PF-06840003, KHK2455, RG70099, IOM-E или IOM-D.

[00152] Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT.

[00153] Вариант осуществления 121. Способ по варианту осуществления 120, отличающийся тем, что ингибитор TIGIT представляет собой MTIG7192A, BMS-986207, OMP-313M32, MK-7684, AB154, CGEN-15137, SEA-TIGIT, ASP8374 или AJUD008.

[00154] Вариант осуществления 122. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VSIR.

[00155] Вариант осуществления 123. Способ по варианту осуществления 122, отличающийся тем, что ингибитор VSIR представляет собой CA-170, JNJ 61610588 или HMBD-002.

[00156] Вариант осуществления 124. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3.

[00157] Вариант осуществления 125. Способ по варианту осуществления 124, отличающийся тем, что ингибитор TIM3 представляет собой AJUD009.

[00158] Вариант осуществления 126. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD25(IL2RA).

[00159] Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 126, отличающийся тем, что ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой даклизумаб или базиликсимаб.

[00160] Вариант осуществления 128. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор IFNAR1.

[00161] Вариант осуществления 129. Способ по варианту осуществления 128,

отличающийся тем, что ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или сифалимумаб.

[00162] Вариант осуществления 130. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R.

[00163] Вариант осуществления 131. Способ по варианту осуществления 130, отличающийся тем, что ингибитор CSF1R представляет собой пексидартиниб, эмактузумаб, кабирализумаб, ARRY-382, BLZ945, AJUD010, AMG820, IMC-CS4, JNJ-40346527, PLX5622 или FPA008.

[00164] Вариант осуществления 132. Способ по любому из вариантов осуществления 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой терапевтический агент, нацеленный на HLA.

[00165] Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 132, отличающийся тем, что терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой GSK01, IMC-C103C, IMC-F106C, IMC-G107C или ABBV-184.

[00166] Вариант осуществления 134. Способ по любому из вариантов осуществления 1-133, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21.

[00167] Вариант осуществления 135. Способ по любому из вариантов осуществления 1-134, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 23.

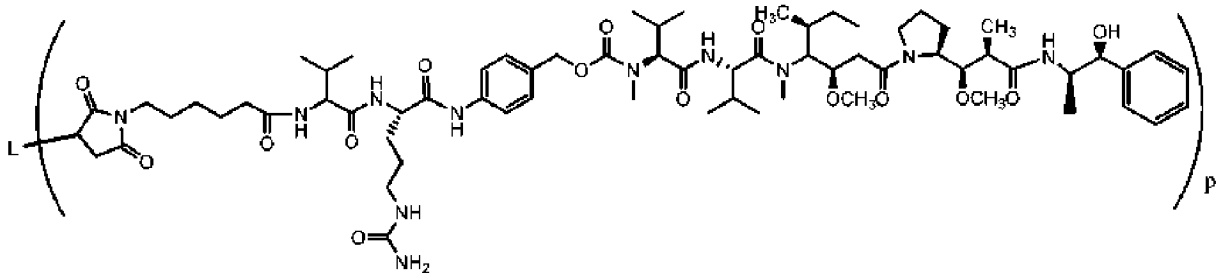
[00168] Вариант осуществления 136. Способ по любому из вариантов осуществления 1-135, отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[00169] Вариант осуществления 137. Способ по любому из вариантов осуществления 1-136, отличающийся тем, что антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab′)2, Fv или scFv.

[00170] Вариант осуществления 138. Способ по любому из вариантов осуществления 1–137, отличающийся тем, что антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

[00171] Вариант осуществления 139. Способ по любому из вариантов осуществления 1-138, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

[00172] Вариант осуществления 140. Способ по любому из вариантов осуществления 1–139, отличающийся тем, что ADC имеет следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а p имеет значение от 1 до 10.

[00173] Вариант осуществления 141. Способ по варианту осуществления 140, где p имеет значение от 2 до 8.

[00174] Вариант осуществления 142. Способ по варианту осуществления 140 или 141, где p имеет значение от 3 до 5.

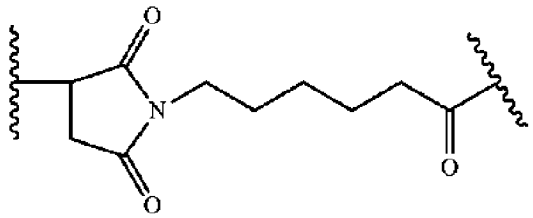
[00175] Вариант осуществления 143. Способ по любому из вариантов осуществления 1-139, отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с каждой единицей MMAE посредством линкера.

[00176] Вариант осуществления 144. Способ по варианту осуществления 143,

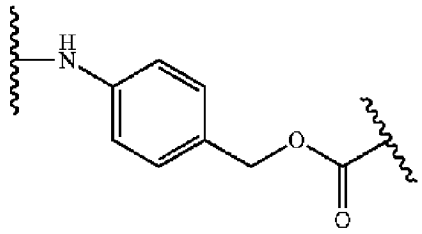
отличающийся тем, что линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00177] Вариант осуществления 145. Способ по варианту осуществления 143 или 144, отличающийся тем, что линкер имеет формулу: –Aa–Ww–Yy–; где –A– представляет собой растягиваемую единицу, a имеет значение 0 или 1; –W– представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число от 0 до 12; а –Y– является спейсерной единицей, y имеет значение 0, 1 или 2.

[00178] Вариант осуществления 146. Способ по варианту осуществления 145, отличающийся тем, что растягиваемая единица имеет структуру Формулы (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; и спейсерная единица представляет собой группу PAB, имеющую структуру Формулы (2) ниже:



формула (1)



формула (2).

[00179] Вариант осуществления 147. Способ по варианту осуществления 145 или 146, отличающийся тем, что растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE через карбаматную группу.

[00180] Вариант осуществления 148. Способ по любому из вариантов осуществления 1-139 и 143-147, отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00181] Вариант осуществления 149. Способ по любому из вариантов осуществления 1-139 и 143-148, отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00182] Вариант осуществления 150. Способ по любому из вариантов осуществления

1-139 и 143-149, отличающийся тем, что ADC содержит от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00183] Вариант осуществления 151. Способ по любому из вариантов осуществления 1-139 и 143-150, отличающийся тем, что ADC содержит от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[00184] Вариант осуществления 152. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 5, 9, 13 и 17-151, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00185] Вариант осуществления 153. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 5, 9, 13 и с 17-152, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00186] Вариант осуществления 154. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 5, 9, 13 и 17-153, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1 мг/кг массы тела субъекта.

[00187] Вариант осуществления 155. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 5, 9, 13 и 17-153, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00188] Вариант осуществления 156. Способ по любому из вариантов осуществления 2-4, 6-8, 10-12, 14-151, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00189] Вариант осуществления 157. Способ по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00190] Вариант осуществления 158. Способ по варианту осуществления 156 или 157, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 1 мг/кг массы тела субъекта.

[00191] Вариант осуществления 159. Способ по варианту осуществления 156 или 157, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00192] Вариант осуществления 160. Способ по любому из вариантов осуществления 156-159, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,1-1 мг/кг массы тела субъекта.

[00193] Вариант осуществления 161. Способ по любому из вариантов осуществления 156-160, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг или около 1 мг/кг масса тела субъекта.

[00194] Вариант осуществления 162. Способ по любому из вариантов осуществления 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00195] Вариант осуществления 163. Способ по любому из вариантов осуществления 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00196] Вариант осуществления 164. Способ по любому из вариантов осуществления 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,75 мг/кг массы тела субъекта.

[00197] Вариант осуществления 165. Способ по любому из вариантов осуществления 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

[00198] Вариант осуществления 166. Способ по любому из вариантов осуществления 156-165, отличающийся тем, что вторая доза ADC представляет собой дозу около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00199] Вариант осуществления 167. Способ по любому из вариантов осуществления 156-166, отличающийся тем, что вторая доза ADC идентична первой дозе ADC.

[00200] Вариант осуществления 168. Способ по любому из вариантов осуществления 1–166, отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

[00201] Вариант осуществления 169. Способ по любому из вариантов осуществления 1–168, отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00202] Вариант осуществления 170. Способ по любому из вариантов осуществления 1-169, отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в

дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00203] Вариант осуществления 171. Способ по любому из вариантов осуществления 1–170, отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной инъекцией или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00204] Вариант осуществления 172. Способ по любому из вариантов осуществления 1-171, отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00205] Вариант осуществления 173. Способ по любому из вариантов осуществления 1–172, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

[00206] Вариант осуществления 174. Способ по любому из вариантов осуществления 1–173, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./объем) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./объем) трегалозы дигидрата и гидрохлорида, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25°C.

[00207] Вариант осуществления 175. Способ по любому из вариантов осуществления 1–173, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ моногидрата гидрохлорида гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25°C.

[00208] Вариант осуществления 176. Способ по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак пищевода, рак головы, рак шеи, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), неплоскоклеточный НМРЛ, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак желчных путей и холангиокарциномы, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак вульвы и полового члена, аденокарциному предстательной железы или рак эндометрия.

[00209] Вариант осуществления 177. Способ по любому из вариантов осуществления 1-176, отличающийся тем, что рак представляет собой местнораспространенный рак.

[00210] Вариант осуществления 178. Способ по любому из вариантов осуществления 1–176, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак.

[00211] Вариант осуществления 179. Способ по любому из вариантов осуществления 176-178, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой ЭПР-отрицательный, PR-отрицательный и HER2-отрицательный (ER-/PR-/HER2-) рак молочной

железы.

[00212] Вариант осуществления 180. Способ по любому из вариантов осуществления 176-179, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, положительный по рецептору гормонов, и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-).

[00213] Вариант осуществления 181. Способ по любому из вариантов осуществления 176-178, отличающийся тем, что уротелиальный рак представляет собой папиллярную уротелиальную карциному или плоскую уротелиальную карциному.

[00214] Вариант осуществления 182. Способ по любому из вариантов осуществления 176-178, отличающийся тем, что рак мочевого пузыря представляет собой не мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

[00215] Вариант осуществления 183. Способ по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному или саркому.

4. Краткое описание графических материалов

[00216] **На Фиг. 1A-E** изображены нуклеотидные и аминокислотные последовательности белка нектина-4 (**Фиг. 1A**), нуклеотидные и аминокислотные последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1B**) и легкой цепи (**Фиг. 1C**) Ha22-2(2.4)6.1, и аминокислотные последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1D**) и легкой цепи Ha22-2(2.4)6.1 (**Фиг. 1E**).

[00217] **На Фиг. 2A** изображено внутриклеточное накопление MMAE. Внутриклеточный свободный MMAE измеряли в родительских клетках T-24 и клетках T-24, экспрессирующих нектин-4 (клон 1A9), после 24 часов обработки ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин или AGS-22C3E). BLLQ означает ниже нижнего предела количественного определения.На **Фиг. 2B** изображена совместная локализация ADC антинектина-4 (энфортумаб ведотина, панели i, iv; зеленый) с лизосомой (LAMP1, панели ii, iv; красный) и окрашивание Хехст ДНК (панели iii, iv; синий). ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин или EV) интернализуется и ко-локализуется с LAMP1, лизосомным маркером. Белые стрелки или слитное желтое окрашивание показывают области, где энфортумаб ведотин локализован вместе с везикулами LAMP1. Вкратце, клетки T-24, экспрессирующие нектин-4, обрабатывали энфортумаб ведотином (EV) в течение 48 часов

и окрашивали, как указано.На **Фиг. 2C** показана цитотоксичность лечения ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин или AGS-22C3E). Энфортумаб ведотин непосредственно уничтожает клетки T-24 Nectin-4, в то время как родительская клеточная линия T-24, лишенная нектина-4, нечувствительна к энфортумаб ведотину (AGS-22C3E).На **фиг. 2D** изображена индукция каспазы 3/7 в ответ на лечение ADC к нектину-4 (AGS-22C3E). ADC к нектину-4 индуцирует каспазу 3/7 в клетках UM-UC-3 Nectin-4, но не в родительской клеточной линии UM-UC-3, лишенной нектина-4.

[00218] На **Фиг. 3A** изображено уничтожение клетками-наблюдателями антиген-отрицательных раковых клеток (GFP-положительных) посредством адресной доставки лекарственного средства в антиген-положительные клетки (GFP-отрицательные). Q1 (EV уничтоженные нектин-4^+ клетки); Q2 (уничтоженные эффектом свидетеля нектин-4^- клетки); Q3 (GFP^+, нектин-4^- живые клетки); Q4 (GFP^-, нектин-4^+ живые клетки). На **Фиг. 3A** аннексинV является маркером гибели клеток, а GFP — зеленым флуоресцентным белком. Клетки, использованные на Фиг. 3A представляют собой UM-UC-3, экспрессирующего GFP, к UM-UC-3, экспрессирующим нектин-4 в соотношении 1:1.На **Фиг. 3B и 3C** изображена жизнеспособность клеток антиген-негативных раковых клеток в ответ на обработку ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольную обработку (несвязывающие ADC) в клетках UM-UC-3 (**3B**) или клетках T-24 (**3C**). На **Фиг. 3B и 3C,** процент жизнеспособных клеток в Q3 из **фиг. 3A**, представляет нектин-4-негативную популяцию, которую определяли после 168 часов лечения в совместной культуре 1:1 с различными концентрациями энфортумаб ведотина или несвязывающего контроля ADC для клеток мочевого пузыря UM-UC-3 и T-24. Клетки **Фиг. 3B** смешаны 1:1 (168 часов) UM-UC-3, экспрессирующие человеческий нектин-4 (клон 1D11): UM-UC-3, экспрессирующие GFP. Клетки **Фиг. 3C** смешаны 1:1 (168 часов) T-24, экспрессирующие человеческий нектин-4 (клон 1A9): T-24, экспрессирующие GFP.

[00219] **Фиг. 4A** представляет собой рисованное изображение высвобождения АТФ и HMGB1 клетками, обработанными ADC к нектину-4, и эффектов высвобожденных АТФ и HMGB1 на макрофаги.На **Фиг. 4B** показано рисованное изображение высвобождения АТФ и HMGB1 клетками, обработанными ADC к нектину-4, активацию иммунных клеток АТФ и HMGB1 и потенциальную гибель иммуногенных клеток или уничтожение иммуногенных клеток активированными иммунными клетками.На **Фиг. 4C** изображено высвобождение АТФ в контрольных клетках T-24 и клетках T-24, экспрессирующих нектин-4, после различных обработок, как указано. **На Фиг. 4D** изображено высвобождение АТФ в контрольных клетках UM-UC-3 и клетках UM-UC-3,

экспрессирующих нектин-4, после различных обработок, как указано. **На Фиг. 4E** изображено высвобождение HMGB1 в контрольных клетках T-24 и клетках T-24, экспрессирующих нектин-4, после различных обработок, как указано.На **Фиг. 4F и 4G** изображен кальретикулин (**4F**) и HSP70 клеточной поверхности (**4G**), соответственно, в клетках при различных обработках, как указано. Увеличение маркеров клеточной поверхности ICD, таких как кальретикулин или HSP70, может быть обнаружено на клетках T-24-нектин-4 при обработке антинектин-4 ADC (1 мкг/мл) или MMAE (100 нМ) по сравнению с необработанными или обработанными с контролем hIgG-MMAE (1 мг/мл). На **Фиг. 4C-4G**, EV и AGS-22C3E указывают на один и тот же ADC к нектину-4.

[00220] На **Фиг. 5A-5C** изображены общие схемы исследования. Вкратце, клетки мочевого пузыря T-24, экспрессирующие человеческий нектин-4, имплантировали голым мышам и пассировали через троакар, позволяя достичь объема опухоли примерно 200 мм^3, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной (в/б) дозой ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) (3 мг/кг) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) (3 мг/кг) с 5 животными на группу лечения.На **Фиг. 5A** изображено изменение во времени объема опухоли из клеток T-24, экспрессирующих человеческий нектин-4, имплантированных мышам после лечения ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или несвязывающим контрольным ADC.На **Фиг. 5B** изображено окрашивание нектин-4 в опухолях при каждом лечении и последующие исследования иммуногенной гибели клеток (ICD) с этой моделью. Вкратце, опухоли после каждого показанного лечения собирали через 5 дней после лечения для последующего анализа с помощью секвенирования РНК, проточной цитометрии, иммуногистохимии (ИГХ) и Luminex.На **Фиг. 5C** изображен анализ дифференциальной экспрессии генов РНК-сек, который показывает, что клетки, обработанные EV, продуцируют сигнатуры генов, соответствующие разрушению микротрубочек, стрессу ЭПР и иммуногенной гибели клеток. Сигнатуры генов РНК из 1267 дифференциально регулируемых генов использовали для идентификации сигнатур, которые увеличивались или уменьшались между образцами, обработанными EV, по сравнению с необработанными образцами (n=7). Значение p рассчитывается с использованием теста Уилкоксона.

[00221] **На Фиг. 6A** изображено IHC-окрашивание опухолей, показывающее обогащение инфильтрации иммунных клеток за счет повышенного окрашивания F4/80 и CD11C в ответ на лечение ADC нектином-4 (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим контролем ADC.На **Фиг. 6B и 6C** изображено окрашивание опухолей на иммунную инфильтрацию путем определения процента F4/80 (**6B**) или CD11C (**6C**) положительных клеток с использованием полуколичественной иммуногистохимии.

Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. На **Фиг. 6A-6C**, опухоли из ксенотрансплантата T-24 Nectin-4 (клон 1A9) собирали на 5-й день после обработки, как указано, и разделяли для последующего анализа с помощью IHC или проточной цитометрии. На **Фиг. 6B-6C**, показатели p-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00222] **На Фиг. 7A** изображен анализ транскриптов генов РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию генов HLA/MHC человека и иммунорегулируемых генов в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены MHC класса I и транспортеров TAP2, активность которых повышалась при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Повышенная регуляция генов MHC может позволить представить неоантигены, где гены MHC класса I активируют CD8, чтобы активировать адаптивный иммунный ответ. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.На **Фиг. 7A** показано, что человеческие гены HLA/MHC и регуляторные иммунные гены повышаются при лечении EV. **На Фиг. 7B** изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию регуляторов транскрипции интерферона и иммунной активации в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома человека, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.На **Фиг. 7C** изображена иллюстративная регуляция MHC класса I.

[00223] **На Фиг. 8A** изображен анализ транскриптов генов РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию генов MHC класса II человека и иммунорегулируемых генов в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем (hIgG1-MMAE(4)). Транскрипты генов РНК-сек идентифицировали гены MHC класса II, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Повышенная регуляция генов MHC может позволить представить неоантигены, где гены MHC класса II активируют T-клетки CD4, чтобы активировать

адаптивный иммунный ответ. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05. **На Фиг. 8B** изображен анализ транскриптов генов РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию мышиных генов MHC класса II человека и иммунорегулируемых генов в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем (hIgG1-MMAE(4)). Транскрипты генов РНК-сек идентифицировали гены MHC класса II из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанными или несвязывающими ADC. Повышенная регуляция генов MHC может позволить представить неоантигены, где гены MHC класса II активируют клетки CD4, чтобы активировать адаптивный иммунный ответ. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. Показатели P-значения составляют: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05. **На Фиг. 8C** изображен анализ транскриптов генов РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию мышиных генов MHC класса III человека и иммунорегулируемых генов в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем (hIgG1-MMAE(4)). Транскрипты генов РНК-сек идентифицировали гены MHC класса III из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанными или несвязывающими ADC. Показатели P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01.На **Фиг. 8D** изображает активацию макрофагов и стимуляцию высвобождения цитокинов в клетках, обработанных EV (обработанных AGS-22C3E). Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) обрабатывали лекарственными препаратами, как указано, в течение 24 часов. Материал клеточного дебриса собирали и инкубировали с макрофагами из PBMC. Макрофаги собирали и окрашивали на маркеры активации с помощью проточной цитометрии, такой как экспрессия MHC-II на клеточной поверхности. Профилирование цитокинов проводили с использованием матрицы Luminex Human Cytokine.

[00224] **На Фиг. 9A** изображено опосредованное ADC к нектину-4 разрушение микротрубочек и последующий стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) были обработаны ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) в течение 48 часов и окрашены β-тубулином для микротрубочек и DAPI, окрашивание ядерной ДНК.На **Фиг. 9B** и **9C** изображена активации фосфо-JNK в ответ на лечение ADC к нектину-4 (AGS-22C3E). на **Фиг. 9B,** вестерн-блоты показывают увеличение фосфо-JNK в течение 48 часов после обработки ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) в дозе 1 мкг/мл). На **Фиг. 9C**

фосфорилирование JNK наблюдается при обработке ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) и MMAE, но отсутствует у необработанного или несвязывающего контроля ADC.

[00225] **На Фиг. 10A-10C** изображено повышенное содержание мышиных цитокинов в опухолях (n = 7 на группу лечения) после лечения ADC к нектину-4, измеренное с помощью Luminex.На **Фиг. 10A** изображены изменения в опухолях со стимуляторами Т-клеток, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC, по сравнению с необработанными опухолями. Стимуляторы Т-клеток значительно активируются при лечении AGS-22C3E. **На Фиг. 10B** изображены изменения макрофагов/врожденных стимуляторов в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC, по сравнению с необработанными опухолями. Макрофаги или врожденные стимуляторы, такие как IL-1a и M-CSF, повышаются при лечении AGS-22C3E. **На Фиг. 10C** изображены изменения в хемоаттрактантах в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC, по сравнению с необработанными опухолями. Уровни хемоаттрактантов, секретируемых иммунными клетками, повышаются при лечении AGS-22C3E. Анализ данных секвенирования РНК согласуется с результатами анализа цитокинов Luminex, в которых активация иммунных цитокинов мыши, таких как MIP1α и MIP1β, была повышена в образцах, обработанных EV. Показатели для статистического анализа по t-критерию: ** $p<0,005$, * $p<0,05$, н.з. - незначительный.

[00226] **На Фиг. 11A** изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию регуляторов транскрипции человеческого интерферона и иммунной активации в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома человека, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Известно, что указанные факторы регуляции транскрипции способствуют экспрессии генов MHC класса II. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05. **Фиг. 11B** и **11C** демонстрируют иллюстративное регулирование MHC класса II.

[00227] **На Фиг. 12** изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию регуляторов транскрипции мышиного интерферона и иммунной активации в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с

необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Известно, что указанные факторы регуляции транскрипции способствуют экспрессии генов MHC класса II. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. Показатели P-значения составляют: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00228] **На Фиг. 13** изображены изменения в некоторых врожденных толл-подобных рецепторах или siglec1, как указано в опухолях, в ответ на ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольную обработку несвязывающими ADC (hIgG1-MMAE(4)). P-значения составляют: *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00229] **На Фиг. 14** изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий повышенную регуляцию рецепторов интерлейкина человека и мыши в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек идентифицировали гены семейства рецепторов интерлейкина из транскриптома мыши и человека, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанными или несвязывающими ADC. Терапевтические агенты против этих активированных рецепторов интерлейкина могут быть объединены с EV в качестве потенциальной комбинированной терапии. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. p-значения; **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00230] **На Фиг. 15A и 15B** изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий активацию семейства B7 человека (**Фиг. 15A**) и суперсемейства Ig (**Фиг. 15B**) в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек идентифицировали гены семейства B7 (**Фиг. 15A**) и гены суперсемейства Ig (**Фиг. 15B**) из транскриптома человека, который будет активироваться при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Терапевтические агенты против этих членов семейства B7 с повышенной экспрессией (**Фиг. 15A**) и членов суперсемейства Ig (**Фиг. 15B**) можно комбинировать с EV в качестве потенциальной комбинированной терапии. CD276 (B7H3) и VTCN1 (B7H4) принадлежат к семейству иммунорегуляторных лигандов. PVRIG, PVRL2 (нектин-2) и

TIGIT принадлежат к семейству рецепторов вируса нектина или полиомиелита. LAG3 (CD223) является членом суперсемейства Ig. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. p-значения; **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05; н.з. - незначительный. Ig обозначает иммуноглобулин.

[00231] На Фиг. 16A-16C изображен анализ транскриптов генов РНК-сек, показывающий активацию рецепторных тирозинкиназ мыши (**Фиг. 16A**), рецепторов интерферона мыши (**Фиг. 16B**) и рецепторов семейства TNF человека и мыши (**Фиг. 16C**) в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек идентифицировали гены рецепторной тирозинкиназы (**Фиг. 16A**), гены семейства рецепторов IFN (**Фиг. 16B**) и гены рецепторов семейства TNF (**Фиг. 16C**) из транскриптома, который будет активироваться при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Терапевтические агенты против этих активированных рецепторных тирозинкиназ (**Фиг. 16A**), рецепторы IFN (**Фиг. 16B**) и рецепторы семейства TNF (**Фиг. 16C**) можно комбинировать с EV в качестве потенциальной комбинированной терапии. Активация рецепторных тирозинкиназ при лечении энфортумаб ведотином включает: Csf1r, Pdgfrb, Tek/Tie2 и Flt3. Члены семейства рецепторов TNF иммунных генов мыши или генов рака человека активировались при лечении энфортумаб ведотином. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. p-значения; **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00232] На Фиг. 17A и 17B изображен анализ транскриптов гена РНК-сек, показывающий активацию ингибиторных иммунорецепторов (**Фиг. 17A**) и метаболических ферментов (**Фиг. 17B**) в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E), по сравнению с необработанными опухолями или опухолями, обработанными несвязывающим контролем. Транскрипты гена РНК-сек идентифицировали гены ингибиторных иммунорецепторов (**Фиг. 17A**) и гены метаболических ферментов (**Фиг. 17B**) из транскриптома человека, который будет активироваться при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Терапевтические агенты против этих ингибиторных иммунорецепторов с повышенной экспрессией (**Фиг. 17A**) и метаболических ферментов (**Фиг. 17B**) можно комбинировать с EV в качестве потенциальной комбинированной терапии. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. P-значения****< 0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05; н.з. - незначительный.

[00233] На Фиг. 18 изображены изменения в генах стресса ЭПР в опухолях,

обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) по сравнению с необработанными опухолями. Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены, связанные с GO-позитивной регуляцией ответа на стресс эндоплазматического ретикулума (GO:1902237), которые будут активироваться при лечении ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия. Показатели P-значения составляют: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00234] **На Фиг. 19A** изображены изменения в генах Rho в ГТФазе в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)), по сравнению с необработанными опухолями. Разрушение микротрубочек может активировать или подавлять гены, связанные с актиновым цитоскелетом, для поддержания клеточной структуры. Известно, что Rho ГТФазы регулируют актиновый цитоскелет, и изменения в этих генах наблюдаются при обработке ADC к нектину-4 (AGS-22C3E). **На Фиг. 19B** изображены изменения в регуляторах Rho в ГТФазе в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)), по сравнению с необработанными опухолями. **На Фиг. 19C** изображены изменения в экспрессии гена киназы, связанной с ГТФазой, в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)), по сравнению с необработанными опухолями. На **Фиг. 19A-19C** статистический анализ был проведен с использованием непарного t-критерия, а показатели P-значения составили: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00235] **На Фиг. 20** показаны изменения в GO-положительных регуляторных генах аутофагии (GO-положительная регуляция аутофагии (GO:0010508)) в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) по сравнению с необработанными опухолями. Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены, связанные с GO-позитивной регуляцией аутофагии (GO:0010508), которые будут активироваться при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия, а индикаторы p-значения составляли: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00236] **На Фиг. 21A** изображены изменения в генах ЭПР/митохондриальной АТФазы в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) по сравнению с необработанными опухолями. **На Фиг. 21B** изображены изменения в генах гибели клеток в опухолях, обработанных ADC к нектину-4

(AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) по сравнению с необработанными опухолями. **На Фиг. 21C** изображены изменения в генах остановки митоза в опухолях, обработанных ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) или контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)) по сравнению с необработанными опухолями. Транскрипты гена РНК-сек идентифицировали гены, связанные с остановкой митотического клеточного цикла GO (GO:0071850), которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC. На **Фиг. 21A-21C** статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия, а индикаторы p-значения составляли: **** <0,0001, *** <0,001; ** <0,01; * <0,05.

[00237] **На Фиг. 22A** изображен вулканический график экспрессии генов человека в необработанных и обработанных ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин или EV) опухолях.На **Фиг. 22B** представлены результаты анализа секвенирования РНК, сравнивающие экспрессию генов при отсутствии лечения, при лечении ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) и при лечении контрольным несвязывающим ADC (hIgG1-MMAE(4)). На верхней панели изображено 736 генов человека, имеющих отношение к стрессу ЭПР и образованию микротрубочек. На нижней панели изображено 539 генов мыши, имеющих отношение к популяциям иммунных клеток и воспалительной реакции. Цветные полосы справа указывают на лечение и изменения.На **Фиг. 22C** изображены биологические процессы, которые изменяются при обработке ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) по сравнению с отсутствием обработки в транскриптоме человека.

[00238] На всех фигурах TPM (англ. total reads per million) означает общее количество операций чтения на миллион, как описано ниже. На всех фигурах пг/мл обозначает пикограммы на миллилитр. На всех фигурах транскрипты мыши (иммунная система и микроокружение) и человека (раковые клетки) определяются, как описано в разделе 6.1 (Пример 1).

5. Подробное описание

[00239] Перед дальнейшим описанием данного изобретения следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами осуществления, изложенными в данном документе, и также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

5.1 Определения

[00240] Методы и процедуры, описанные или упомянутые в данном документе, включают те, которые в целом хорошо понятны и/или обычно используются специалистами

в данной области с использованием традиционной методологии, например, широко используемые методологии, описанные в Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); и Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010).

[00241] Если в данном документе не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Для целей интерпретации этого описания будет применяться следующее описание терминов, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число, и наоборот. В случае, когда какое-либо из приведенных описаний терминов противоречит любому документу, включенному в данный посредством ссылки, приоритет имеет описание термина, приведенное ниже.

[00242] Термины «антитело», «иммуноглобулин» или «Ig» взаимозаменяемо употребляются в данном документе и используются в самом широком смысле и, в частности, включают, например, моноклональные антитела (включая агонистические, антагонистические, нейтрализующие антитела, полноразмерные или интактные моноклональные антитела), композиции антител с полиэпитопной или моноэпитопной специфичностью, поликлональные или моновалентные антитела, поливалентные антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела при условии, что они проявляют необходимую биологическую активность), образованные по меньшей мере из двух интактных антител, одноцепочечные антитела и фрагменты антител, описанные ниже. Антитело может быть человеческим, гуманизированным, химерным и/или иметь созревшую аффинность, а также антителом других видов, например, мышиным и кроличьим, и *т. д.* Подразумевается, что термин «антитело» включает полипептидный продукт В-клеток в рамках иммуноглобулинового класса полипептидов, который способен связываться с конкретным молекулярным антигеном и состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, где каждая пара содержит одну тяжелую цепь (около 50–70 кДа) и одну легкую цепь (около 25 кДа), каждая амино-концевая часть каждой цепи содержит вариабельную область от около 100 до около 130 или более аминокислот, а каждая карбокси-концевая часть содержит константную область. *См., например*, Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2d ed. 1995); и Kuby, Immunology (3d ed. 1997). В конкретных вариантах осуществления конкретный молекулярный антиген может быть связан

антителом, представленным в данном документе, включая полипептид или эпитоп. Антитела также включают, но не ограничиваются этим, синтетические антитела, рекомбинантно полученные антитела, верблюдизированные антитела, интратела, анти-идиотипические (анти-Id) антитела и функциональные фрагменты (*например*, антигенсвязывающие фрагменты) любых из вышеперечисленных антител, что относится к части полипептида тяжелой или легкой цепи антитела, которая сохраняет некоторую часть или всю активность связывания антитела, из которого был получен фрагмент. Неограничивающие примеры функциональных фрагментов (*например*, антигенсвязывающих фрагментов) включают одноцепочечные Fv (scFv) (*например*, включая моноспецифические, биспецифические *и т. д.*), фрагменты Fab, фрагменты F(ab'), фрагменты $F(ab)_2$, фрагменты $F(ab')_2$, дисульфид-связанные Fv (dsFv), фрагменты Fd, фрагменты Fv, диатело, триатело, тетратело и минитело. В частности, предложенные в данном документе антитела включают молекулы иммуноглобулина и иммунологически активные части молекул иммуноглобулина, например, антигенсвязывающие домены или молекулы, которые содержат антигенсвязывающий сайт, который связывается с антигеном (*например*, одна или более CDR антитела). Такие фрагменты антитела можно найти, например, в Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; и Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990). Предложенные в данном документе антитела могут принадлежать любому классу (*например*, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или любому подклассу (*например*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) молекул иммуноглобулина. Антитела могут быть агонистическими антителами или антагонистическими антителами..

[00243] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высоко специфичными, при этом они направлены против одного антигенного сайта. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые могут включать разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене.

[00244] «Антиген» представляет собой структуру, с которой может избирательно связываться антитело. Целевой антиген может представлять собой полипептид, углевод, нуклеиновую кислоту, липид, гаптен или другое природное или синтетическое соединение.

В некоторых вариантах осуществления целевой антиген представляет собой полипептид. В определенных вариантах осуществления антиген связан с клеткой, например, присутствует на клетке или в клетке, например, раковой клетке.

[00245] «Интактное» антитело представляет собой антитело, содержащее антигенсвязывающий сайт, а также CL и по меньшей мере константные области тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3. Константные области могут включать человеческие константные области или варианты их аминокислотной последовательности. В определенных вариантах осуществления интактное антитело имеет одну или более эффекторных функций.

[00246] Термины «антигенсвязывающий фрагмент», «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающая область» и подобные термины относятся к той части антитела, которая содержит аминокислотные остатки, которые взаимодействуют с антигеном и обеспечивают связывающему агенту его специфичность и аффинность к антигену (*например*, CDR). «Антигенсвязывающий фрагмент» в данном контексте включает «фрагмент антитела», который включает часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или вариабельная область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, без ограничения, Fab, Fab', $F(ab')_2$ и Fv; диатела и ди-диатела (*см., например*, Holliger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *et al.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; и патенты США № 5837242 и 6492123); одноцепочечные молекулы антитела (*см., например*, патенты США № 4946778; 5260203; 5482858 и 5476786); антитела с двойным вариабельным доменом (*см., например*, патент США № 7612181); антитела с одним вариабельным доменом (sdAb) (*см., например*, Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; и Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[00247] Термины «связывается» или «связывание» относятся к взаимодействию между молекулами, включая, например, образование комплекса. Взаимодействия могут быть, например, нековалентными взаимодействиями, включая водородные связи, ионные связи, гидрофобные взаимодействия и/или ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Комплекс также может включать связывание двух или более молекул, удерживаемых вместе ковалентными или нековалентными связями, взаимодействиями или силами. Сила общих нековалентных взаимодействий между одним антигенсвязывающим сайтом на антителе и одним эпитопом целевой молекулы, такой как антиген, представляет аффинность антитела или функционального фрагмента к этому эпитопу. Отношение скорости диссоциации (k_{off}) к коэффициенту ассоциации (k_{on}) связывающей молекулы (например, антитела) к

моновалентному антигену (k_{off}/k_{on}) представляет собой константу диссоциации K_D, что обратно пропорционально аффинности. Чем меньше K_D, тем больше аффинность антитела. Значение K_D варьируется для разных комплексов антитела и антигена и зависит как от k_{on}, так и от k_{off}. Константа диссоциации K_D для антитела, представленного в настоящем документе, может быть определена с использованием любого метода, предоставленного в настоящем документе, или любого другого метода, хорошо известного специалистам в данной области техники. Аффинность в одном сайте связывания не всегда отражает истинную силу взаимодействия между антителом и антигеном. Когда комплексные антигены, содержащие множество повторяющихся антигенных детерминант, такие как поливалентный антиген, вступают в контакт с антителами, содержащими множество сайтов связывания, взаимодействие антитела с антигеном в одном сайте будет повышать вероятность реакции во втором сайте. Сила таких множественных взаимодействия между поливалентным антителом и антигеном называется авидностью.

[00248] В отношении антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, такие термины, как «связываться с», «специфически связывающиеся с» и аналогичные термины, также используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к связывающим молекулам антигенсвязывающих доменов, которые специфически связываются с антигеном, таким как полипептид. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, может быть перекрестно-реактивным с родственными антигенами. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном или специфически связывается с ним, не вступает в перекрестную реакцию с другими антигенами. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, можно идентифицировать, например, с помощью иммуноанализа, Octet®, Biacore® или других методов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с антигеном или специфически связывается с антигеном, когда оно связывается с антигеном с более высокой аффинностью, чем с любым перекрестно-реактивным антигеном, как определено с использованием экспериментальных методов, таких как радиоиммуноанализ (РИА) и иммуноферментный анализ (ИФА). Как правило, специфическая или избирательная реакция будет по меньшей мере вдвое превышать фоновый сигнал или шум, и может более чем в 10 раз превышать фон. См., *например*, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989) в отношении обсуждения, касающегося специфичности связывания. В

определенных вариантах осуществления степень связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с «нецелевым» белком составляет менее чем около 10 % от связывания связывающей молекулы или антигенсвязывающего домена с ее конкретным антигеном-мишенью, например, как определяется с помощью анализа сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) или РИА. Что касается таких терминов как «специфическое связывание», «специфически связывается с» или «специфично для» означает связывание, которое заметно отличается от неспецифического взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы, которая в общем случае представляет собой молекулу сходной структуры, которая не обладает активностью связывания. Например, специфическое связывание может определяться конкуренцией с контрольной молекулой, которая сходна с мишенью, к примеру, при избытке немеченой мишени. В этом случае связывание считается специфическим, если связывание меченой мишени с зондом конкурентно ингибируется избытком немеченой мишени. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном, включает такое антитело, которое способно связывать антиген с достаточной аффинностью, так что связывающая молекула может использоваться, например, в качестве диагностического агента для нацеливания на антиген. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном, имеет константу диссоциации (K_D), меньшую или равную 1000 нМ, 800 нМ, 500 нМ, 250 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 0,9 нМ, 0,8 нМ, 0,7 нМ, 0,6 нМ, 0,5 нМ, 0,4 нМ, 0,3 нМ, 0,2 нМ или 0,1 нМ. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом антигена, который является консервативным среди антигенов разных видов (например, между людьми и яванскими макаками).

[00249] «Аффинность связывания» в общем случае относится к силе суммарных нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (*например*, связывающего белка, такого как антитело) и ее партнером по связыванию (*например*, антигеном). Если не указано иное, в контексте данного документа «аффинность связывания» относится к действительной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие в соотношении 1:1 между членами связывающей пары (например, антителом и антигеном). Аффинность связывающей молекулы X к ее партнеру по связыванию Y в общем случае может быть представлена константой диссоциации (K_D). Аффинность можно измерять обычными методами, известными в данной области техники,

включая описанные в данном документе. Низкоаффинные антитела обычно связывают антиген медленно и имеют тенденцию легко диссоциировать, тогда как высокоаффинные антитела обычно связывают антиген быстрее и имеют тенденцию оставаться связанными дольше. В данной области техники известен ряд способов измерения аффинности связывания, любые из которых можно использовать в целях настоящего изобретения. Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают следующее. В одном варианте осуществления «K_D» или «значение K_D» может быть измерено с помощью анализа, известного в данной области техники, например, анализа связывания. K_D может быть измерена в анализе РИА, например, проводимом с Fab-версией представляющего интерес антитела и его антигеном (Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865- 81). K_D или значение K_D также могут быть измерены с помощью биослойной интерферометрии (BLI) или анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с помощью Octet®, используя, например, систему Octet®QK384, или Biacore®, используя, например, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000. «Скорость ассоциации» или «kon» также можно определить с помощью тех же методов биослойной интерферометрии (BLI) или поверхностного плазмонного резонанса (SPR), описанных выше, с использованием, например, Octet ®QK384, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000.

[00250] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать «химерные» последовательности, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (*см.* Патент США № 4816567; и Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55).

[00251] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «гуманизированных» форм нечеловеческих (*например*, мышиных) антител представляют собой химерные антитела, которые включают иммуноглобулины человека (*например*, реципиентное антитело), в которых нативные остатки CDR замещены остатками из соответствующих CDR отличного от человека вида (*например*, донорное антитело), такого как мышь, кролик или отличный от человека примат, имеющие необходимые специфичность, аффинность и способность. В некоторых случаях один или более остатков FR-области иммуноглобулина человека заменены

соответствующими остатками, не принадлежащими человеку. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые отсутствуют в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации осуществляют для дополнительного улучшения характеристик антитела. Тяжелая или легкая цепь гуманизированного антитела может содержать практически все из по меньшей одной или более вариабельных областей, в которых все или практически все CDR соответствуют таковым из не принадлежащего человеку иммуноглобулина, а все или практически все FR получены из последовательности иммуноглобулина человека. В определенных вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Дополнительные подробности см. в Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; патентах США № 6800738; 6719971; 6639055; 6407213; и 6054297.

[00252] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «полностью человеческого антитела» или «человеческого антитела», причем данные термины используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к антителу, которое содержит вариабельную область человека и, например, константную область человека. В конкретных вариантах осуществления термины относятся к антителу, которое содержит вариабельную область и константную область человеческого происхождения. «Полностью человеческие» антитела в некоторых вариантах осуществления могут также включать антитела, которые связывают полипептиды и кодируются последовательностями нуклеиновых кислот, которые представляют собой встречающиеся в природе соматические варианты последовательности нуклеиновой кислоты иммуноглобулина зародышевой линии человека. Термин «полностью человеческое антитело» включает антитела, содержащие вариабельные и константные области, соответствующие последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека, как описано в Kabat *et al.* (см. Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). «Человеческое антитело» представляет собой антитело, которое имеет аминокислотную последовательность, которая соответствует таковой из антитела, вырабатываемого человеком, и/или была создана с помощью любых технологий получения человеческих антител. Из этого определения антитела человека, в частности, исключено гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающие остатки нечеловеческого происхождения. Человеческие антитела можно получать, используя

различные технологии, известные в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея (Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) и библиотеки дрожжевого дисплея (Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68). Также для получения человеческих моноклональных антител доступны способы, описанные в Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; and van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74. Человеческие антитела можно получать путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано так, чтобы вырабатывать такие антитела в ответ на стимуляцию антигеном, но чьи эндогенные локусы были инактивированы, *например*, мыши (*см.,* например, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; и патенты США № 6075181 и 6150584 относительно технологии XENOMOUSE™). См., также, например, Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62 относительно человеческих антител, полученных с помощью технологии гибридомы В-клеток человека.

[00253] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «рекомбинантного человеческого антитела», при этом данный термин включает человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными средствами, такими как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин, антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител человека, антитела, выделенные из животного (например, мыши или коровы), которое является трансгенным и/или трансхромосомным по генам иммуноглобулина человека (см., например, Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека могут иметь вариабельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека (см. Kabat, E. A. *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). При этом в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела можно подвергать *in vitro* мутагенезу (или, в случае использования животного, трансгенного в отношении последовательностей человеческого Ig, *in vivo* соматическому мутагенезу) и, таким образом, аминокислотные последовательности VH- и VL-областей рекомбинантных

антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей VH и VL человеческой зародышевой линии и родственны им, в природе могут не существовать в рамках репертуара антител человеческой зародышевой линии *in vivo*.

[00254] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать часть «моноклонального антитела», при этом используемый термин относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, например, отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах, и каждое моноклональное антитело обычно распознает один эпитоп на антигене. В конкретных вариантах осуществления «моноклональное антитело», используемое в данном документе, представляет собой антитело, продуцируемое одной гибридомой или другой клеткой. Термин «моноклональное» не ограничен каким-либо конкретным способом получения антитела. Например, моноклональные антитела, применимые в настоящем изобретении, могут быть получены с помощью гибридомной методологии, впервые описанной Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495, или могут быть получены с помощью методов рекомбинантных ДНК в бактериальных клетках или эукариотических клетках животных или растений (*см., например*, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с помощью способов, описанных, например, в Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28 и Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97. Другие способы получения клональных клеточных линий и экспрессируемых ими моноклональных антител хорошо известны в данной области техники. *Смотрите, например*, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002).

[00255] Как правило, 4-цепочечная единица антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. В случае IgG 4-цепочечная единица в целом имеет массу около 150000 дальтон. Каждая L-цепь связана с H-цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или более дисульфидными связями в зависимости от изотипа H-цепи. Каждая H- и L-цепь также содержит расположенные на равном расстоянии друг от друга внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H-цепь содержит на N-конце вариабельный домен (VH), за которым следуют три константных домена (CH) в случае каждой из α и γ цепей и четыре CH-домена в случае изотипов μ и ε. Каждая L-цепь содержит на N-конце вариабельный домен (VL), за

которым следует константный домен (CL) на другом конце. VL выровнена с VH, а CL выровнена с первым константным доменом тяжелой цепи (CH1). Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют область контакта между вариабельными доменами легкой цепи и тяжелой цепи. Спаривание вместе VH и VL образует один антигенсвязывающий сайт. Информацию по структуре и свойствам разных классов антител см., например, Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et al.* eds., 8th ed. 1994); and Immunobiology (Janeway *et al.* eds., 5th ed. 2001).

[00256] Термин «Fab» или «область Fab» относится к области антитела, которая связывается с антигенами. Обычный IgG, как правило, содержит две области Fab, каждая из которых расположена на одном из двух плеч Y-образной структуры IgG. Каждая область Fab обычно состоит из одной вариабельной области и одной константной области каждой из тяжелой и легкой цепи. Более конкретно, вариабельная область и константная область тяжелой цепи в области Fab представляют собой области VH и CH1, а вариабельная область и константная область легкой цепи в области Fab представляют собой области VL и CL. VH, CH1, VL и CL в области Fab могут быть расположены различными способами для придания антигенсвязывающей способности в соответствии с данным изобретением. Например, области VH и CH1 могут быть на одном полипептиде, а области VL и CL могут быть на отдельном полипептиде, аналогично области Fab обычного IgG. Альтернативно, все области VH, CH1, VL и CL могут быть на одном и том же полипептиде и ориентированы в разном порядке, как более подробно описано в разделах ниже.

[00257] Термины «вариабельная область», «вариабельный домен», «V-область» или «V-домен» относятся к части легкой или тяжелой цепей антитела, которая в общем случае расположена в амино-конце легкой или тяжелой цепи и имеет длину от около 120 до 130 аминокислот в тяжелой цепи и от около 100 до 110 аминокислот в легкой цепи, и обуславливает связывание и специфичность каждого конкретного антитела к его конкретному антигену. Вариабельная область тяжелой цепи может называться «VH». Вариабельная область легкой цепи может называться «VL». Термин «вариабельный» относится к тому факту, что определенные сегменты вариабельных областей сильно отличаются по последовательности среди разных антител. V-область опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. При этом вариабельность неравномерно распределена по 110-аминокислотному участку вариабельных областей. На самом деле V-области состоят из менее вариабельных (*например*, относительно инвариантных) участков, называемых каркасными областями (FR) из около 15–30 аминокислот, разделенных более короткими областями большей

вариабельности (*например*, сильной вариабельности), называемыми «гипервариабельными областями», каждая из которых имеет длину около 9–12 аминокислот. Каждая из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей содержит по четыре FR, преимущественно принимающих β-складчатую конфигурацию, соединенных тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие β-складчатую структуру, а в некоторых случаях, образующие ее часть. Гипервариабельные области каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости FR и, вместе с гипервариабельными областями другой цепи, участвуют в образовании антигенсвязывающего сайта антител (*см., например*, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)). Константные области не принимают непосредственного участия в связывании антитела с антигеном, однако проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ). Вариабельные области сильно отличаются по последовательности среди разных антител. В конкретных вариантах осуществления вариабельная область представляет собой вариабельную область человека.

[00258] Термины «нумерация остатков вариабельной области по Kabat» или «нумерация аминокислотных позиций по Kabat» и их вариации относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных областей тяжелой цепи или вариабельных областей легкой цепи при составлении антител в Kabat *et al.*, *выше*. При использовании этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество или дополнительное количество аминокислот, что соответствует укорочению FR или CDR вариабельного домена или вставке в них. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может содержать вставку одной аминокислоты (остаток 52a в соответствии с Kabat) после остатка 52 и три вставленных остатка (*например*, остатки 82a, 82b и 82c *и т. д.* в соответствии с Kabat) после остатка 82. Нумерация остатков по Kabat может быть определена для данного антитела путем выравнивания областей гомологии в последовательности антитела со «стандартной» пронумерованной по Kabat последовательностью. Система нумерации по Kabat в общем случае используется для обозначения остатка в вариабельном домене (приблизительно, остатки 1–107 легкой цепи и остатки 1–113 тяжелой цепи) (*например*, Kabat *et al.*, *выше*). «Система нумерации EU» или «индекс EU» в общем случае используется для обозначения остатка в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (*например*, индекс EU, описанный в Kabat *et al.*, выше). «Индекс EU по Kabat» относится к нумерации остатков человеческого антитела IgG 1 EU. Были описаны другие системы нумерации, например, AbM, Chothia, Contact, IMGT

и AHon.

[00259] Термин «тяжелая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 50–70 кДа, в которой амино-концевая часть содержит вариабельную область от около 120 до 130 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Константная область может принадлежать одному из пяти разных типов (*например*, изотипов), называемых альфа (α), дельта (δ), эпсилон (ε), гамма (γ) и мю (μ) на основании аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Разные тяжелые цепи отличаются по размеру: α, δ и γ содержат приблизительно 450 аминокислот, тогда как μ и ε содержат приблизительно 550 аминокислот. В комбинации с легкой цепью эти разные типы тяжелых цепей обуславливают наличие пяти хорошо известных классов (*например*, изотипов) антител, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, соответственно, включая подклассы IgG, а именно IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[00260] Термин «легкая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 25 кДа, в которой амино-концевая часть содержит вариабельную область от около 100 до 110 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Существуют два разных типа, называемых каппа (κ) или лямбда (λ) на основании аминокислотной последовательности их константных доменов.

[00261] Используемые в данном документе термины «гипервариабельная область», «HVR», «область, определяющая комплементарность» и «CDR» используются взаимозаменяемо. «CDR» относится к одной из трех гипервариабельных областей (H1, H2 или H3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гипервариабельных областей (L1, L2 или L3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности вариабельной области, перемежающиеся последовательностями каркасной области.

[00262] Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены с помощью хорошо известных систем нумерации. Например, определяющие комплементарность области по Kabat (CDR) основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее применимыми (*см.,* например, Kabat *et al.*, *выше*). Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (*см., например*, Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации согласно системе нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от

длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в H35A и H35B размещаются вставки; если ни 35A, ни 35B не присутствуют, петля заканчивается в 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в 33; если присутствуют оба 35A и 35B, петля заканчивается в 34). Гипервариабельные области AbM представляют компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (*смотрите,* например, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Была также разработана и стала широко применяться универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (ТКР) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В данном документе CDR указаны в терминах как аминокислотной последовательности, так и расположения в легкой или тяжелой цепи. Так как «расположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина является консервативным среди разных видов и представлено в структурах, называемых петлями, с помощью систем нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными характеристиками, остатки CDR и каркасной области легко определимы. Эту информацию можно использовать при прививании и замещении остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область из, как правило, человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70. Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области техники (*см., например*, Kabat, *выше*; Chothia and Lesk, *выше*; Martin, *выше*; Lefranc *et al.*, *выше*). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены ниже в Таблице 1.

Таблица 1

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

[00263] Границы заданных CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Таким образом, если не указано иное, термины «CDR» и «определяющая комплементарность область» данного антитела или его области, такие как вариабельная область, а также отдельные CDR (например, «CDR-H1, CDR-H2) следует понимать, что антитело или его область охватывают область, определяющую комплементарность, как определено любой из известных схем, описанных в данном документе выше. В некоторых случаях указана схема идентификации конкретной CDR или CDR, например, CDR, как определено методом Kabat, Chothia или Contact. В других случаях приводится конкретная аминокислотная последовательность CDR.

[00264] Гипервариабельные области могут включать «расширенные гипервариабельные области», а именно: 24–36 или 24–34 (L1), 46–56 или 50–56 (L2) и 89–97 или 89–96 (L3) в VL, и 26–35 или 26–- 35A (H1), 50–65 или 49–65 (H2)и 93–102, 94–102, или 95–102 (H3) в VH.

[00265] Термины «константная область» или «константный домен» относятся к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не принимает участие в связывании антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Этот термин относится к части

молекулы иммуноглобулина, которая включает более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, вариабельной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

[00266] Термин «каркасная область» или «FR» относится к остаткам вариабельной области, которые фланкируют CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области или остатков CDR.

[00267] В данном документе термин «Fc-область» употребляется для определения С-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая, например, Fc-области нативной последовательности, рекомбинантные Fc-области и вариантные Fc-области. Хотя границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG часто определяют как участок от аминокислотного остатка в позиции Cys226 или от Pro230 до его карбокси-конца. С-концевой лизин (остаток 447 в соответствии с системой нумерации EU) области Fc может быть удален, например, во время получения или очистки антитела, или путем рекомбинантного конструирования нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела. Соответственно, композиция интактных антител может содержать популяции антител, в которых удалены все остатки K447, популяции антител, в которых не удалены остатки K447, и популяции антител, содержащие смесь из антител с остатком K447 и без него. «Функциональная Fc-область» обладает «эффекторной функцией» Fc-области с нативной последовательностью. Типовые «эффекторные функции» включают связывание C1q; КЗЦ; связывание Fc-рецептора; АЗКЦ; фагоцитоз; подавление рецепторов клеточной поверхности (*например*, В-клеточного рецептора); *т.д.* Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со связывающей областью или связывающим доменом (например, вариабельной областью или доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных специалистам в данной области. «Вариантная Fc-область» содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от нативной последовательности Fc-области за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации (например, замены, добавления или делеции). В определенных вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью Fc-области или с Fc-областью родительского полипептида, например, от около одной до около десяти аминокислотных

замен или от около одной до около пяти аминокислотных замен в нативной последовательности Fc-области или в Fc-области родительского полипептида. В данном документе вариантная Fc-область может иметь по меньшей мере около 80% гомологии с нативной последовательностью Fc-области и/или с Fc-областью родительского полипептида, или по меньшей мере около 90% гомологии с ними, например, по меньшей мере около 95% гомологии с ними.

[00268] Используемый в данном документе термин «эпитоп» относится к локализованному участку антигена, с которым связывающая молекула, (например, антитело) может специфически связываться. Эпитоп может быть линейным эпитопом или конформационным, нелинейным или прерывистым эпитопом. В случае полипептидного антигена, например, эпитоп может представлять собой смежные аминокислоты полипептида («линейный» эпитоп) или эпитоп может включать аминокислоты из двух или более несмежных областей полипептида («конформационный», «нелинейный» или «прерывистый» эпитоп). Специалисту в данной области будет понятно, что, как правило, линейный эпитоп может зависеть или не зависеть от вторичной, третичной или четвертичной структуры. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающая молекула связывается с группой аминокислот независимо от того, уложены ли они в естественную трехмерную белковую структуру. В других вариантах осуществления связывающая молекула требует, чтобы аминокислотные остатки, составляющие эпитоп, проявляли определенную конформацию (например, изгиб, скручивание, поворот или складывание) для распознавания и связывания эпитопа.

[00269] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может быть разделен не аминокислотами. Кроме того, указанные термины включают аминокислотный полимер, который был модифицирован природным путем или путем вмешательства; например, образованием дисульфидных связей, гликозилированием, липидацией, ацетилированием, фосфорилированием или любыми другими манипуляциями или модификациями. Также в определение включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты, включая, помимо прочего, неприродные аминокислоты, а также другие модификации, известные в данной области. Понятно, что, поскольку полипептиды по данному описанию могут быть основаны на антителах или других членах надсемейства иммуноглобулинов, в некоторых вариантах осуществления «полипептид» может встречаться в виде одной цепи или в виде

двух или более связанных цепей.

[00270] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» означает то, что он одобрен регуляторным органом Федерального правительства или правительства штата, или приведен в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных и, в частности, для человека.

[00271] «Эксципиент» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Эксципиенты включают, например, инкапсулирующие материалы или добавки, такие как ускорители абсорбции, антиоксиданты, связывающие вещества, буферы, носители, покрывающие агенты, красители, разбавители, дезинтегрирующие агенты, эмульгаторы, наполнители, филлеры, ароматизаторы, увлажнители, смазывающие вещества, отдушки, консерванты, пропелленты, разделительные агенты, стерилизующие агенты, подсластители, солюбилизаторы, смачивающие агенты и их смеси. Термин «эксципиент» может также относиться к разбавителю, адъюванту (например, адъюванту Фрейндса (полному или неполному) или носителю.

[00272] В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблемы или осложнений, соответствующие разумному соотношению польза/риск. *См., например,*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты нетоксичны для клетки или млекопитающего, подвергающихся их воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой водный раствор с pH-буфером.

[00273] Аббревиатура «MMAE» относится к монометилауристатину E.

[00274] Если не указано иное, термин «алкил» относится к насыщенному углеводороду

с прямой или разветвленной цепью, содержащему от около 1 до около 20 атомов углерода (и все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных количеств атомов углерода в нем), предпочтительными являются те, что имеют около 1-8 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, *н*-пропил, *изо*-пропил, *н*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, *н*-гексил, *н*-гептил, *н*-октил, *н*-нонил, *н*-децил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил. Алкильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены одной или более группами, предпочтительно 1-3 группами (и любыми дополнительными заместителями, выбранными из галогена), включая, без ограничения, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, =O, -N_3 , -NH_2, -NH(R'), -N(R')$_2$ и -CN, где каждый R' независимо выбран из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила, или -арила, и где указанные -O-(C_1-C_8 алкильные), -O-(C_2-C_8 алкенильные), -O-(C_2-C_8 алкинильные), -арильные, -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные, и -C_2-C_8 алкинильные группы могут быть необязательно дополнительно замещены одной или более группами, включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, - галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), - арил, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')$_2$, -NHC(O)R'', -SR'', -SO_3R'', -S(O)$_2$R'', -S(O)R'', -OH, -N_3, -NH_2, -NH(R''), -N(R'')$_2$ и -CN, где каждый R'' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или - арила.

[00275] Если не указано иное, термины «алкенил» и «алкинил» относятся к прямым и разветвленным углеродным цепям, содержащим от около 2 до около 20 атомов углерода (и все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных количеств атомов углерода в нем), предпочтительными являются те, что имеют около 2-8 атомов углерода. Алкенильная цепь имеет по меньшей мере одну двойную связь в цепи, а алкинильная цепь имеет по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этилен или винил, аллил, -1-бутенил, -2-бутенил, -изобутиленил, -1-пентенил, -2-пентенил, -3- метил-1-бутенил, -2-метил-2-бутенил и -2,3-диметил-2-бутенил. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, ацетиленовую, пропаргильную, ацетиленильную, пропинильную, -1-бутинильную, -2-бутинильную, -1-пентинильную, -2-пентинильную и -3-метил-1-бутинильную. Алкенильные и алкинильные группы, отдельно

или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены одной или более группами, предпочтительно 1-3 группами (и любыми дополнительными заместителями, выбранными из галогена), включая, без ограничения, -галоген, -O- (C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2, -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, =O, -N_3, -NH_2, -NH(R'), -N(R')$_2$ и -CN, где каждый R' независимо выбран из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или -арила и где указанные -O-(C_1-C_8 алкинильные), -O-(C_2-C_8 алкенильные), -O-(C_2-C_8 алкинильные), -арильные, -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные и -C_2-C_8 алкинильные группы могут быть необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2C_8 алкинил), -арил, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH_2, -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')$_2$, -NHC(O)R'', -SR'', -SO_3R'', -S(O)$_2$R'', -S(O)R'', -OH, -N_3 , -NH_2, -NH(R''), -N(R'')$_2$ и -CN, где каждый R'' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или - арила.

[00276] Если не указано иное, термин «алкилен» относится к насыщенному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от около 1 до около 20 атомов углерода (и все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных количеств атомов углерода в нем), с от около 1 до около 8 атомов углерода являются предпочтительными и имеют два одновалентных радикальных центра, полученных удалением двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкилены включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен, оцитилен, нонилен, декален, 1,4-циклогексилен и т.п. Алкиленовые группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены одной или более группами, предпочтительно 1-3 группами (и любыми дополнительными заместителями, выбранными из галогена), включая, без ограничения, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2, -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, =O, -N_3, -NH_2, -NH(R'), -N(R')$_2$ и -CN, где каждый R' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила, или -арила и где указанные -O-(C_1-C_8 алкильные), -O-(C_2-C_8 алкенильные), -O-(C_2-C_8 алкинильные), -арильные, -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные, и -C_2-C_8 алкинильные группы могут быть дополнительно необязательно замещены одним или более заместителями включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH_2 , -

C(O)NHR'', -C(O)N(R'')$_2$, -NHC(O)R'', -SR'', -SO_3R'', -S(O)$_2$R'', -S(O)R'', -OH, -N_3 , -NH_2, -NH(R''), -N(R'')$_2$ и -CN, где каждый R'' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или -арила.

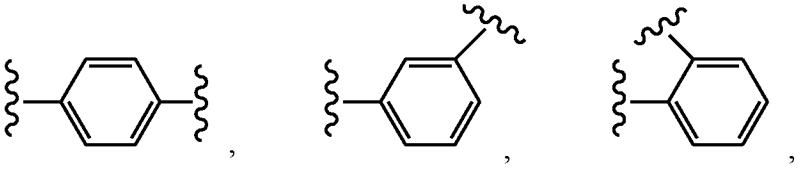
[00277] Если не указано иное, термин «алкенилен» относится к необязательно замещенной алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкениленовых групп включают, например, этенилен (-CH=CH-) и пропенилен (-CH=CHCH$_2$-).

[00278] Если не указано иное, термин «алкинилен» относится к необязательно замещенной алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкиниленовых групп включают, например, ацетиленовую (-C≡C-), пропаргиловую (-CH$_2$C≡C-) и 4-пентиниловую (-CH$_2$CH$_2$CH$_2$C≡CH-).

[00279] Если не указано иное, термин «арил» относится к моновалентному ароматическому углеводородному радикалу из 6-20 атомов углерода (и всем комбинациям и субкомбинациям диапазонов и конкретных чисел атомов углерода в нем), полученному путем удаления одного атома водорода из одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Некоторые арильные группы представлены в иллюстративных структурах как «Ar». Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, радикалы, полученные из бензола, замещенного бензола, фенила, нафталина, антрацена, бифенила и т.п.

[00280] Арильная группа, будь то самостоятельно или в составе другой группы, может быть необязательно замещена одной или более, предпочтительно от 1 до 5 или даже от 1 до 2 групп включая, без ограничения, -галоген, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, -NO_2, -N_3 , -NH_2, -NH(R'), -N(R')$_2$ и -CN, где каждый R' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или -арила и где указанные -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные, -C_2-C_8 алкинильные, O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил) и -арильные группы могут быть дополнительно необязательно замещены одним или более заместителями включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')$_2$, -NHC(O)R'', -SR'', -SO_3R'', -S(O)$_2$R'', -S(O)R'', -OH, -N_3, -NH_2, -NH(R''), -N(R'')$_2$ и -CN, где каждый R'' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или -арила.

[00281] Если не указано иное, термин «арилен» относится к необязательно замещенной арильной группе, которая является двухвалентной (т.е. получена путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходной ароматической кольцевой системы) и может находиться в орто-, мета- или пара-конфигурации, как показано в следующих структурах, с фенилом в качестве примера арильной группы.



Как правило "-(C_1-C_8 алкилен)арильные," "-(C_2-C_8алкенилен) арильные", и " -(C_2-C_8 алкинилен)арильные" группы включают, без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан -1-ил и т.п.

[00282] Если не указано иное, термин «гетероцикл» относится к моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей от 3 до 14 кольцевых атомов (также называемых членами кольца), где по меньшей мере один кольцевой атом по меньшей мере в одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, P или S (и всех комбинаций и субкомбинаций диапазонов и конкретных количеств атомов углерода и гетероатомов в них). Гетероцикл может иметь от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O, P или S. Один или более атомов N, C или S в гетероцикле могут быть окислены. Моноциклический гетероцикл предпочтительно имеет от 3 до 7 членов в кольце (например, от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, P или S), а бициклический гетероцикл предпочтительно имеет от 5 до 10 членов в кольце (например, от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, P или S). Кольцо, содержащее гетероатом, может быть ароматическим или неароматическим. Если не указано иное, гетероцикл присоединен к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклы описаны в Paquette; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), в частности, в томах 13, 14, 16, 19 и 28; и *J. Am. Chem. Soc.* 82:5566 (1960). Примеры «гетероциклических» групп включают в качестве примера, но не ограничиваясь ими, пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, пиримидинил,

фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталенил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4- пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, бис-тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, бис-тетрагидропиранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азоцинил, триазинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатинил, 2H-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3H-индолил, 1H-индазолил, пуринил, 4H-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4H-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил и изатиноил. Предпочтительные «гетероциклические» группы включают, без ограничения, бензофуранил, бензотиофенил, индолил, бензопиразолил, кумаринил, изохинолинил, пирролил, тиофенил, фуранил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, хинолинил, пиримидинил, пиридинил, пиридонил, пиразинил, пиридазинил, изотиазолил, изоксазолил и тетразолил. Гетероциклическая группа, отдельно или как часть другой группы, может быть необязательно замещена одной или более группами, предпочтительно 1-2 группами, включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R’, -OC(O)R’, -C(O)OR’, -$C(O)NH_2$, -C(O)NHR’, -$C(O)N(R')_2$, -NHC(O)R’, -SR’, -SO_3R’, -$S(O)_2$R’, -S(O)R’, -OH, -N_3, -NH_2, -NH(R’), -$N(R')_2$ и -CN, где каждый R’ независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, или -арил и где указанные -O-(C_1-C_8 алкильные), -O-(C_2-C_8 алкенильные), -O-(C_2-C_8 алкинильные), -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные, -C_2-C_8 алкинильные и -арильные группы могут быть дополнительно необязательно замещены одним или более заместителями включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R’’, -OC(O)R’’, -C(O)OR’’, -$C(O)NH_2$, -C(O)NHR’’, -$C(O)N(R'')_2$, -NHC(O)R’’, -SR’’, -SO_3R’’, -$S(O)_2$R’’, -S(O)R’’, -OH, -N_3, -NH_2, -NH(R’’), -$N(R'')_2$ и -CN, где каждый R’’ независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или арила.

[00283] В качестве примера, а не ограничения, гетероциклы с углеродной связью могут

быть связаны в следующих положениях: положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Еще более типично гетероциклы с углеродной связью включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиридазинил. пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

[00284] В качестве примера, но не ограничения, связанные с азотом гетероциклы могут быть связаны в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, или 1Н-индазола; положении 2 изоиндола или изоиндолина; положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или β-карболина. Еще более типично гетероциклы, связанные азотом, включают 1-азиридил, 1-азетедил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

[00285] Если не указано иное, термин «карбоцикл» относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей от 3 до 14 кольцевых атомов (и все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных количеств атомов углерода в ней), где все атомы кольца представляют собой атомы углерода. Моноциклические карбоциклы предпочтительно имеют от 3 до 6 атомов в кольце, еще более предпочтительно 5 или 6 атомов в кольце. Бициклические карбоциклы предпочтительно имеют от 7 до 12 атомов в кольце, например, в виде бицикло[4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] систем, или 9 или 10 атомов в кольце, расположенных в виде бицикло[5,6] или [6,6] систем. Термин «карбоцикл» включает, например, моноциклическое карбоциклическое кольцо, конденсированное с арильным кольцом (например, моноциклическое карбоциклическое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом). Карбоциклы предпочтительно имеют от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Карбоциклические группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены, например, одной или более группами, предпочтительно 1 или 2 группами (и любыми дополнительными заместителями,

выбранными из галогена), включая, без ограничения, -галоген, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, =O, -N_3, -NH_2, -NH(R'), -N(R')$_2$ и -CN, где каждый R' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила, или -арила и где указанные -C_1-C_8 алкильные, -C_2-C_8 алкенильные, -C_2-C_8 алкинильные, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил) и -арильные группы могут быть дополнительно необязательно замещены одним или более заместителями включая, без ограничения, -C_1-C_8 алкил, -C_2-C_8 алкенил, -C_2-C_8 алкинил, -галоген, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_2-C_8 алкенил), -O-(C_2-C_8 алкинил), -арил, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH_2 , -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')$_2$, -NHC(O)R'', -SR'', -SO_3R'', -S(O)$_2$R'', -S(O)R'', -OH, -N_3 , -NH_2, -NH(R''), -N(R'')$_2$ и -CN, где каждый R'' независимо выбирают из -H, -C_1-C_8 алкила, -C_2-C_8 алкенила, -C_2-C_8 алкинила или -арила.

[00286] Примеры моноциклических карбоциклических заместителей включают -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил, -1-циклопент-1-енил, -1-циклопент-2-енил, -1-циклопент-3-енил, циклогексил, -1-циклогекс-1-енил, -1-циклогекс-2-енил, -1-циклогекс-3-енил, -циклогептил, -циклооктил, -1,3-циклогексадиенил, -1,4-циклогексадиенил, -1,3-циклогептадиенил, -1,3,5-циклогептатриенил и -циклооктадиенил.

[00287] «Карбоцикло», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к необязательно замещенной карбоциклической группе, как определено выше, которая является двухвалентной (т.е. полученной путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходной карбоциклической кольцевой системы).

[00288] Если в контексте не указано иное, дефис (-) обозначает точку присоединения к боковой молекуле. Соответственно, термин "-(C_1-C_8 алкилен)арил" или "-C_1-C_8 алкилен(арил)" относится к C_1-C_8 алкиленовому радикалу, как определено в данном документе, где алкиленовый радикал присоединен к боковой молекуле по любому из атомов углерода алкиленового радикала, и один из атомов водорода, связанный с атомом углерода алкиленового радикала, заменен арильным радикалом, как определено в данном документе.

[00289] Когда конкретная группа является «замещенной», эта группа может иметь один или более заместителей, предпочтительно от одного до пяти заместителей, более предпочтительно от одного до трех заместителей, наиболее предпочтительно от одного до двух заместителей, независимо выбранных из списка заместителей. Однако группа обычно

может иметь любое количество заместителей, выбранных из галогена. Группы, которые замещаются, обозначены так. Предполагается, что определение любого заместителя или переменной в конкретном месте молекулы не зависит от его определений в другом месте этой молекулы. Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по данному изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы методами, известными в данной области, а также методами, установленными далее в данном документе.

[00290] Используемые в данном документе защитные группы относятся к группам, которые избирательно блокируют, либо временно, либо постоянно, один реакционноспособный центр в многофункциональном соединении. Подходящие гидроксизащитные группы для применения в данном изобретении являются фармацевтически приемлемыми, и может потребоваться их отщепление от исходного соединения после введения субъекту, а может и не потребоваться, чтобы соединение стало активным. Расщепление происходит посредством нормальных метаболических процессов в организме. Гидроксизащитные группы хорошо известны в данной области техники, см., Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley & sons, 3rd Edition) полностью и для всех целей включен в данный документ посредством ссылки и включают, например, эфирные (например, алкиловые эфиры и силиловые эфиры, включая, например, диалкилсилиловый эфир, триалкилсилиловый эфир, диалкилалкоксисилиловый эфир), сложноэфирные, карбонатные, карбаматные, сульфонатные и фосфатные защитные группы. Примеры гидроксизащитных групп включают, но не ограничиваются ими, метиловый эфир; метоксиметиловый эфир, метилтиометиловый эфир, (фенилдиметилсилил)метоксиметиловый эфир, бензилоксиметиловый эфир, п-метоксибензилоксиметиловый эфир, п-нитробензилоксиметиловый эфир, о-нитробензилоксиметиловый эфир, (4-метоксифенокси)метиловый эфир, гваяколметиловый эфир, трет-бутоксиметиловый эфир, 4-пентенилоксиметиловый эфир, силоксиметиловый эфир, 2-метоксиэтоксиметиловый эфир, 2,2,2-трихлорэтоксиметиловый эфир, бис(2-хлорэтокси)метиловый эфир, 2-(триметилсилил)этоксиметиловый эфир, ментоксиметиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир, 1-метоксициклогексиловый эфир, 4-метокситетрагидротиопираниловый эфир, 4-метокситетрагидротиопираниловый эфир S,S-диоксид, 1-[(2-хлоро-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-иловый эфир, 1-(2-фторфнил)-4-метоксипиперидин-4-иловый эфир, 1,4-диоксан-2-иловый эфир, тетрагидрофураниловый эфир, тетрагидротиофураниловый эфир; замещенные этиловые

эфиры, такие как 1-этоксиэтиловый эфир, 1-(2-хлорэтокси)этиловый эфир, 1-[2-(триметилсилил)этокси]этиловый эфир, 1-метил-1-метоксиэтиловый эфир, 1-метил-1-бензилоксиэтиловый эфир, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтиловый эфир, 1-метил-1-феноксиэтиловый эфир, 2-триметилсилиловый эфир, трет-бутиловый эфир, аллиловый эфир, пропаргиловые эфиры, п-хлорфениловый эфир, п-метоксифениловый эфир, бензиловый эфир, п-метоксибензиловый эфир 3,4-диметоксибензиловый эфир, триметилсилиловый эфир, триэтилсилиловый эфир, трипропилсилиловый эфир, диметилизопропилсилиловый эфир, диэтилизопропилсилиловый эфир, диметилгексилсилиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, дифенилметилсилиловый эфир, бензоилформиатный эфир, ацетатный эфир, хлорацетатный эфир, дихлорацетатный эфир, трихлорацетатный эфир, трифторацетатный эфир, метоксиацетатный эфир, трифенилметоксиацетатный эфир, фенилацетатный эфир, бензоатный эфир, алкилметилкарбонат, алкил 9-флуоренилметилкарбонат, алкилэтилкарбонат, алкил 2,2,2,-трихлорэтилкарбонат, 1,1,-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбонат, алкилсульфонат, метансульфонат, бензилсульфонат, тозилат, метиленацеталь, этилиденацеталь и трет-бутилметилиденкеталь. Предпочтительные защитные группы представлены формулами $-R^a$, $-Si(R^a)(R^a)(R^a)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH(R^a)$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OH$, $P(O)(OH)_2$ и $-P(O)(OH)OR^a$, где R^a представляет собой C_1-C_{20} алкил, C_2-C_{20} алкенил, C_2-C_{20} алкинил, $-C_1$-C_{20} алкилен(карбоцикл), $-C_2$-C_{20} алкенилен(карбоцикл), $-C_2$-C_{20} алкинилен(карбоцикл), $-C_6$-C_{10} арил, $-C_1$-C_{20} алкилен(арил), $-C_2$-C_{20} алкенилен(арил), $-C_2$-C_{20} алкинилен(арил), $-C_1$-C_{20} алкилен(гетероцикл), $-C_2$-C_{20} алкенилен(гетероцикл) или $-C_2$-C_{20} алкинилен(гетероцикл), при этом указанные алкиловый, алкениловый, алкиниловый, алкиленовый, алкениленовый, алкиниленовый, арильный, карбоциклический и гетероциклический радикалы независимо от того, являются ли они отдельно или как часть другой группы, необязательно замещены.

[00291] Термин «химиотерапевтический агент» относится ко всем химическим соединениям, которые эффективно ингибируют рост опухоли. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты; например, азотистые иприты, соединения этиленимина и алкилсульфонаты; антиметаболиты, например, антагонисты фолиевой кислоты, пурина или пиримидина; митотические ингибиторы, например антитубулиновые агенты, такие как алкалоиды барвинка, ауристатины и производные подофиллотоксина; цитотоксические антибиотики; соединения, которые повреждают или препятствуют экспрессии или репликации ДНК, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК; и антагонисты рецепторов

фактора роста. Кроме того, химиотерапевтические агенты включают цитотоксические агенты (как определено в данном документе), антитела, биологические молекулы и малые молекулы.

[00292] Термин «соединение» относится к самому химическому соединению и охватывает его, а также, независимо от того, указано это явно или нет, и если из контекста ясно не следует, что следует исключить следующее: аморфные и кристаллические формы соединения, включая полиморфные формы, где эти формы могут быть частью смеси или изолированно; формы свободной кислоты и свободного основания соединения, которые обычно представляют собой формы, представленные в представленных в данном документе структурах; изомеры соединения, которые относятся к оптическим изомерам, и таутомерные изомеры, где оптические изомеры включают энантиомеры и диастереомеры, хиральные изомеры и нехиральные изомеры, а оптические изомеры включают изолированные оптические изомеры, а также смеси оптических изомеров, включая рацемические и нехиральные изомеры. -рацемические смеси; где изомер может находиться в изолированной форме или в смеси с одним или несколькими другими изомерами; изотопы соединения, включая соединения, содержащие дейтерий и тритий, и включая соединения, содержащие радиоизотопы, включая терапевтически и диагностически эффективные радиоизотопы; мультимерные формы соединения, включая димерные, тримерные и т.д. формы; соли соединения, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, включая соли присоединения кислот и соли присоединения оснований, включая соли, содержащие органические противоионы и неорганические противоионы, и включая цвиттерионные формы, где, если соединение связано с двумя или более противоионами, два или более противоиона могут быть одинаковыми или разными; и сольваты соединения, включая полусольваты, моносольваты, диссольваты и т.д., включая органические сольваты и неорганические сольваты, причем указанные неорганические сольваты включают гидраты; где, если соединение связано с двумя или более молекулами растворителя, две или более молекулы растворителя могут быть одинаковыми или разными. В некоторых случаях сделанная в данном документе ссылка на соединение по изобретению будет включать явную ссылку на одну или более из вышеуказанных форм, например соли и/или сольваты; однако эта ссылка предназначена только для акцента и не должна толковаться как исключающая другие из вышеуказанных форм, как указано выше.

[00293] Используемый в данном документе термин «консервативная замена» относится к заменам аминокислот, известным специалистам в данной области, и которые могут быть осуществлены, как правило, без изменения биологической активности полученной

молекулы. Специалистам в данной области известно, что, как правило, замены отдельных аминокислот в несущественных участках полипептида существенно не изменяют биологическую активность (см., например, Watson, *et al.*, MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987)). Такие иллюстративные замены предпочтительно выполняются в соответствии с теми, которые изложены в Таблице 2 и Таблице 3. Например, такие изменения включают замену изолейцина (I), валина (V) и лейцина (L) на любую другую из этих гидрофобных аминокислот; аспарагиновую кислоту (D) на глутаминовую кислоту (E) и наоборот; глутамин (Q) на аспарагин (N) и наоборот; и серин (S) на треонин (T) и наоборот. Другие замены также можно считать консервативными, в зависимости от окружения конкретной аминокислоты и ее роли в трехмерной структуре белка. Например, глицин (G) и аланин (A) часто могут быть взаимозаменяемыми, как и аланин (A) и валин (V). Метионин (M), относительно гидрофобный, часто можно заменить лейцином и изолейцином, а иногда и валином. Лизин (K) и аргинин (R) часто являются взаимозаменяемыми в местах, в которых существенным признаком аминокислотного остатка является его заряд, а различные pK этих двух аминокислотных остатков не имеют значения. Другие изменения можно считать «консервативными» в определенных средах (см., например Таблицу 3 в данном документе; стр. 13-15 “Biochemistry” 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff *et al.*, PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei *et al.*, J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886). Другие замены также допустимы и могут быть определены эмпирически или в соответствии с известными консервативными заменами.

Таблица 2: Сокращения аминокислот

Однобуквенные	**Трехбуквенные**	**Полное название**
F	Phe	фенилаланин
L	Leu	лейцин
S	Ser	серин
Y	Tyr	тирозин
C	Cys	цистеин
W	Trp	триптофан
P	Pro	пролин
H	His	гистидин
Q	Gln	глутамин

Однобуквенные	Трехбуквенные	Полное название
R	Arg	аргинин
I	Ile	изолейцин
M	Met	метионин
T	Thr	треонин
N	Asn	аспарагин
K	Lys	лизин
V	Val	валин
A	Ala	аланин
D	Asp	аспарагиновая кислота
E	Glu	глутаминовая кислота
G	Gly	глицин

Таблица 3: Аминокислотная замена или матрица подобия

Адаптировано из матрицы аминокислотных замен GCG Software 9.0 BLOSUM62 (матрица блочных замен). Чем выше значение, тем больше вероятность обнаружения замены в родственных природных белках.

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

7 -1 -2 -1 -1 -2 -4 -3 P
5 1 0 -1 -2 -2 -1 Q
5 -1 -1 -3 -3 -2 R
4 1 -2 -3 -2 S
5 0 -2 -2 T
4 -3 -1 V
11 2 W
7 Y

[00294] Термин «гомология» или «гомологичный» предназначен для обозначения сходства последовательностей между двумя полинуклеотидами или между двумя полипептидами. Сходство можно определить путем сравнения позиции в каждой последовательности, которую можно выровнять для целей сравнения. Если данное положение двух полипептидных последовательностей не идентично, сходство или консервативность этого положения можно определить путем оценки сходства аминокислоты в положении, например, согласно Таблице 3. Степень сходства между последовательностями является функцией количества совпадающих или гомологичных положений, общих для последовательностей. Выравнивание двух последовательностей для определения их процентного сходства последовательностей может быть выполнено с использованием программ, известных в данной области, таких как, например, программы, описанные в Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999). Предпочтительно для выравнивания используются параметры по умолчанию, примеры которых приведены ниже. Одной из хорошо известных в данной области техники программ выравнивания, которую можно использовать, является BLAST, установленная на параметры по умолчанию. Например, программы BLASTN и BLASTP могут использоваться с использованием следующих параметров по умолчанию: Genetic code = standard; filter = none; strand = both; cutoff = 60; expect = 10; Matrix = BLOSUM62; Descriptions = 50 sequences; sort by = HIGH SCORE; Databases = non-redundant, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS translations + SwissProtein + SPupdate + PIR. Подробности этих программ можно найти в Национальном центре биотехнологической информации.

[00295] Термин «гомологи» данной аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты предназначен для обозначения того, что соответствующие последовательности «гомологов» обладают существенной

идентичностью или гомологией с данной аминокислотной последовательностью или последовательностью нуклеиновой кислоты.

[00296] Определение процента идентичности между двумя последовательностями (например, аминокислотными последовательностями или последовательностями нуклеиновых кислот) может быть выполнено с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268, модифицированный как в Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877. Такой алгоритм заложен в программах NBLAST и XBLAST Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403. Поиск нуклеотидов BLAST можно выполнять с установленными параметрами программы нуклеотидов NBLAST, например, для score=100, wordlength=12, чтобы получить нуклеотидные последовательности, гомологичные молекулам нуклеиновой кислоты, описанным в данном документе. Поиск белка BLAST может быть выполнен с установленными параметрами программы XBLAST, например, для score=50, wordlength=3, чтобы получить аминокислотные последовательности, гомологичные белковой молекуле, описанной в данном документе. Для получения выравнивания с внесенными в целях сравнения гэпами можно использовать BLAST с гэпами, как описано в Altschul *et al.*, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402. В качестве альтернативы PSI BLAST можно использовать для выполнения повторного поиска, который обнаруживает отдаленные отношения между молекулами (*Id.*). При использовании программ BLAST, Gapped BLAST и PSI Blast можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST) (см., например, Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) во всемирной сети, ncbi.nlm.nih.gov). Другим неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17. Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета выравнивания последовательностей GCG. При использовании программы ALIGN для сравнения аминокислотных последовательностей можно использовать таблицу весовых остатков PAM120, штраф за длину гэпа 12 и штраф за гэп 4.

[00297] Процентная идентичность между двумя последовательностями может быть определена с использованием методов, аналогичных описанным выше, с пропусками или без них. При вычислении процентной идентичности обычно учитываются только точные совпадения.

[00298] Термин «цитотоксический агент» относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает экспрессионную активность клеток, функцию клеток и/или вызывает разрушение клеток. Этот термин включает радиоактивные изотопы, химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибного, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или их варианты. Примеры цитотоксических агентов включают, но не ограничиваются ими, ауристатины (например, ауристатин E, ауристатин F, MMAE и MMAF), ауромицины, майтанзиноиды, рицин, A-цепь рицина, комбрестатин, дуокармицины, доластатины, доксорубицин, даунорубицин, таксолы, цисплатин. , cc1065, бромид этидия, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, дигидроксиантрациндион, актиномицин, дифтерийный токсин, экзотоксин Pseudomonas (PE) A, PE40, абрин, A-цепь абрина, A-цепь модекцина, альфа-сарцин, гелонин, митогеллин, ретстриктоцин, феномицин, эномицин, курицин, кротин, калихеамицин, ингибитор Sapaonaria officinalis, глюкокортикоид и другие химиотерапевтические агенты, а также радиоизотопы, такие как At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} или ^{213}, P^{32}и радиоактивные изотопы Lu, включая Lu^{177}. Антитела также могут быть конъюгированы с ферментом, активирующим противораковое пролекарство, способным превращать пролекарство в его активную форму.

[00299] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству связывающей молекулы (например, антитела) или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, которое является достаточным для получения желаемого результата.

[00300] Термины «субъект» и «пациент» могут употребляться взаимозаменяемо. В контексте данного документа в определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, отличное от приматов (*например*, корову, свинью, лошадь, кошку, собаку, крысу *и т. д.*) или примата (*например*, обезьяну и человека). В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, человека, у которого диагностировано состояние или расстройство. В другом варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека, с риском развития состояния или расстройства.

[00301] Термины «вводить» или «введение» относятся к действию, состоящему в инъекции или ином варианте физической доставки вещества в том виде, в котором оно существует за пределами организма, в организм пациента, например, путем мукозальной,

интрадермальной, внутривенной, внутримышечной доставки, и/или любому другому способу физической доставки, описанному в данном документе или известному в данной области техники.

[00302] Используемые в данном документе термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к уменьшению или облегчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания или состояния в результате применения одного или более видов терапии. Лечение можно определить, оценив, произошло ли уменьшение, облегчение и/или ослабление одного или более симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного заболевания. Термин «лечение» включает как сдерживание, так и облегчение заболевания. Термины «управлять» и «управление» относятся к благоприятным эффектам, которые субъект получает от терапии, которая не обязательно приводит к излечению заболевания.

[00303] Термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» относятся к снижению вероятности возникновения (или рецидива) заболевания, расстройства, состояния или ассоциированного симптома(ов) (например, рака).

[00304] Термин «рак» или «раковая клетка» используется в данном документе для обозначения ткани или клетки, обнаруживаемой в новообразовании, которая обладает характеристиками, отличающими ее от нормальной ткани или клеток ткани. К таким характеристикам относятся, помимо прочего: степень анаплазии, неправильная форма, нечеткость клеточного контура, размер ядра, изменения структуры ядра или цитоплазмы, другие фенотипические изменения, наличие клеточных белков, указывающих на рак или предраковое состояние, повышенное количество митозов и способность к метастазированию. Слова, относящиеся к «раку», включают карциному, саркому, опухоль, эпителиому, лейкемию, лимфому, полип и фиброз, трансформацию, новообразование и т.п.

[00305] Используемый в данном документе термин «местно-распространенный» рак относится к раку, который распространился из места своего возникновения в близлежащие ткани или лимфатические узлы.

[00306] Используемый в данном документе термин «метастатический» рак относится к раку, который распространился из того места, где он начался, в другую часть тела.

[00307] Термины «около» и «приблизительно» означают в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 9%, в пределах 8%, в пределах 7%, в пределах 6%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или менее заданного значения или диапазона.

[00308] Как используется в настоящем описании и формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[00309] Следует понимать, что в тех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с термином «содержащий», также предусмотрены аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из». Следует понимать, что во всех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с формулировкой «состоящий преимущественно из», также предложены иные аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из».

[00310] Подразумевается, что термин «и/или», используемый в данном документе в таком выражении, как «A и/или B», включает как A, так и B; A или B; A (отдельно) и B (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «A, B и/или C», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: A, B, и C; A, B, или C; A или C; A или B; B или C; A и C; A и B; B и C; A (только); B (только); и C (только).

[00311] Термин «вариант» относится к молекуле, которая демонстрирует отклонение от описанного типа или нормы, такой как белок, который имеет один или более различных аминокислотных остатков в соответствующем положении (положениях) конкретно описанного белка (например, белок 191P4D12 показано на Фиг. 1.) Аналог является примером вариантного белка. Изоформы сплайсинга и полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) являются дополнительными примерами вариантов.

[00312] «Белки 191P4D12» и/или «родственные 191P4D12 белки» по изобретению включают те, которые конкретно идентифицированы в настоящем документе (см. фиг. 1), а также аллельные варианты, варианты с консервативными заменами, аналоги и гомологи, которые могут быть выделены/получены и охарактеризованы без ненадлежащего экспериментирования с использованием методов, изложенных в настоящем документе, или легкодоступных в данной области техники. Также включены слитые белки, которые объединяют части различных белков 191P4D12 или их фрагменты, а также слитые белки белка 191P4D12 и гетерологичного полипептида. Такие белки 191P4D12 в совокупности называются родственными 191P4D12 белками, белками по изобретению или 191P4D12. Термин «родственный 191P4D12 белок» относится к полипептидному фрагменту или последовательности белка 191P4D12 из 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или более 25 аминокислот; или по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170,

175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339 или более аминокислот.

[00313] Используемый в данном документе термин «маркерные гены ADC» относится как к маркерным генам набора I ADC, так и к маркерным генам набора II ADC, каждый из которых определен в данном документе.

[00314] Используемый в данном документе термин «маркерные гены набора I ADC» относится к любому набору или подмножеству следующей группы генов: сигнатурные гены MHC, гены семейства TLR, гены семейства рецепторов интерлейкина, гены рецепторов иммунных контрольных точек, гены рецепторных тирозинкиназ, гены семейства рецепторов IFN, гены семейства рецепторов TNF, гены ингибирующих иммунорецепторов и/или гены метаболических ферментов, каждый из которых определен здесь, в любой комбинации или перестановке.

[00315] Используемый в данном документе термин «сигнатурные гены главного комплекса гистосовместимости (MHC, major histocompatibility complex)» («сигнатурные гены MHC») предназначен для обозначения генов, которые обладают следующими двумя атрибутами: **(1)** уровень экспрессии которых положительно или отрицательно коррелирует с уровнем белка MHC на поверхности клеток, и **(2)** либо (a) продукты экспрессии которых являются компонентами MHC, либо (b) которые или продукты экспрессии которых регулируют уровень экспрессии любого из компонентов MHC. Сигнатурные гены MHC включают «гены класса MHC» и «гены-регуляторы MHC», как описано в данном документе.

[00316] Используемый в данном документе термин «гены класса MHC» предназначен для обозначения генов, продукты экспрессии которых являются компонентами MHC. Гены класса MHC включают «гены MHC класса I», продукты экспрессии которых являются компонентами MHC класса I, и «гены MHC класса II», продукты экспрессии которых являются компонентами MHC класса II. Гены класса MHC также включают «гены MHC класса III», продукты экспрессии которых являются представителями MHC класса III. MHC класса I, MHC класса II и MHC класса III интенсивно изучались, и компоненты каждого из них хорошо известны. Примеры генов класса MHC включают гены MHC класса I, MHC класса II и MHC класса III, описанные в Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99–112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823–836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol.* 2016 Nov; 37(11): 724–737; Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570; Takashi Shiina et al., *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15–39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843–3853 (2012); Gruen, JR, *et al., Frontiers in Bioscience*. 6 (3): D960-172 и C Yung Yu *et al., Immunol Today*. 2000

Jul;21(7):320-8, все из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки.

[00317] «MHC класса I» представляет собой антиген- или пептид-презентирующий белковый комплекс, который включает пептид-связывающие (или пептид-презентирующие) субъединицы, которые связываются с последовательностями аминокислот для презентации антигена, и молекулы, способствующие процессингу антигена или презентации пептида (такие как транспортер, связанный с процессингом антигена (TAP) и тапазин). Связывающие пептид субъединицы MHC класса I включают две цепи, одну тяжелую α-цепь (HC или α-цепь) и проксимальный к мембране домен иммуноглобулина (Ig), поддерживающий пептидсвязывающую единицу (также известную как β-цепь, β2 микроглобулин (β2m или B2M)). α-цепь MHC класса I имеет трансмембранный домен (трансмембранную спираль), закрепляющий α-цепь MHC класса I в мембране. У человека α-цепь MHC класса I известна как члены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и кодируется локусами генов HLA, включая HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA- F, HLA-G и HLA-H. Локусы генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G и HLA-H у человека, а также соответствующая α-цепь MHC класса I у других видов являются высоко полиморфными. Термин «гены MHC класса I» включает все природные варианты генов для вышеописанных компонентов MHC класса I, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Термин «гены MHC класса I» также включает «полноразмерные», необработанные гены, а также любую форму генов MHC класса I, которая возникает в результате процессинга в клетке. Примеры генов MHC класса I охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В некоторых конкретных примерах гены MHC класса I включают HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, транспортер 2, член подсемейства B кассеты связывания АТФ (TAP2) и/или тапазин. Другие примеры генов MHC класса I включают такие гены, описанные в Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99–112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823–836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol.* 2016 Nov; 37(11): 724–737; Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570; and Takashi Shiina et al., *Journal of*

Human Genetics (2009) 54, 15–39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843–3853 (2012); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00318] «МНС класса II» представляет собой антиген- или пептид-презентирующий белковый комплекс, который включает пептид-связывающие (или пептид-презентирующие) субъединицы (например, HLA-DQ, HLA-DR и HLA-DP), которые связываются с последовательностями аминокислот для презентации антигена, и белки, способствующие загрузке антигена на пептидсвязывающие белки МНС класса II (например, HLA-DM, Ii и HLA-DO). Связывающие пептид субъединицы МНС класса II включают две цепи, α-цепь и β-цепь, каждая из которых имеет проксимальный к мембране домен иммуноглобулина (Ig), поддерживающий пептидсвязывающую единицу. У человека МНС класса II известен как представители человеческого лейкоцитарного антигена. Локусы генов МНС класса II человека (например, HLA-DQ, HLA-DR и HLA-DP), а также соответствующие гены МНС класса II у других видов являются высокополиморфными. Термин «гены МНС класса II» включает все природные варианты генов для вышеописанных компонентов МНС класса II, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Термин «гены МНС класса II» также включает «полноразмерные», необработанные гены, а также любую форму генов МНС класса II, которая возникает в результате процессинга в клетке. Примеры генов МНС класса II охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В некоторых конкретных примерах гены МНС класса II включают HLA-DRA, HLA-DRB, HLA-DRB, HLA-DQA1, HLA-DQB, HLA-DPA, HLA-DPB, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA и/или HLA-DOB. Некоторые гены МНС класса II могут быть дополнительно классифицированы по расположению их генов. Например, HLA-DRB включает HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 и HLA-DRB5; HLA-DQA включает HLA-DQA1 и HLA-DQA2; HLA-DQB включает HLA-DQB1 и HLA-DQB2; HLA-DPA включает HLA-DPA1 и HLA-DPB включает HLA-DPB1. Другие примеры генов МНС класса II включают такие гены, описанные в Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99–112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823–836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol.* 2016 Nov; 37(11): 724–737;

Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570 и Takashi Shiina et al., *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15–39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843–3853 (2012); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00319] «Гены MHC класса III» относятся к кластеру генов, обнаруженному между генами MHC класса I и MHC класса II на хромосоме 6 человека (данная область на хромосоме 6 называется областью MHC класса III). Используемый в данном документе термин «гены MHC класса III» также включает гены, которые расположены на теломерном конце области MHC класса III и, по-видимому, участвуют как в глобальных, так и в специфических воспалительных реакциях, эти гены также известны в некоторой литературе, как гены MHC класса VI или воспалительной области. Термин «гены MHC класса III» включает все природные варианты генов для генов MHC класса III, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Термин «гены MHC класса III» также включает «полноразмерные», необработанные гены, а также любую форму генов MHC класса III, которая возникает в результате процессинга в клетке. Примеры генов MHC класса III охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов MHC класса III включают компоненты комплемента C2, C4 и фактор B. Дополнительные конкретные примеры генов MHC класса III включают Lst1, Ltb, Aif1 и/или TNF. Другие примеры генов MHC класса III включают такие гены, описанные в Gruen, JR, *et al.*, *Frontiers in Bioscience*. 6 (3): D960-172 и C Yung Yu *et al.*, *Immunol Today*. 2000 Jul;21(7):320-8, оба из них полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00320] Используемый в данном документе термин «регуляторные гены MHC» предназначен для обозначения генов, которые имеют следующие два атрибута: **(1)** уровень экспрессии которых положительно или отрицательно коррелирует с уровнем экспрессии генов класса MHC, и **(2)** которые или продукты экспрессии которых регулируют уровень экспрессии генов класса MHC. Регуляторные гены MHC включают гены, которые играют роль или продукты экспрессии которых играют роль в сигнальном пути, контролирующем уровень экспрессии генов класса MHC. Регуляторы MHC, продуцируемые регуляторными генами MHC, могут усиливать, включать или ускорять экспрессию генов класса MHC,

сворачивание белковых субъединиц MHC или транспортировку MHC. Примеры регуляторных генов MHC включают: гены факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию генов класса MHC; гены для молекул, которые регулируют расположение, стабильность или активацию факторов транскрипции, регулирующих гены класса MHC; гены молекул сигнальных каскадов, активация которых приводит к повышению уровня MHC; и/или цис- или трансрегуляторные элементы генов класса MHC. Термин «регуляторные гены MHC» включает все природные варианты генов для регуляторных генов MHC, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Термин « регуляторные гены MHC» также включает «полноразмерные», необработанные гены, а также любую форму генов регуляторных генов MHC, которая возникает в результате процессинга в клетке. Примеры регуляторных генов MHC охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры генов-регуляторов MHC включают ген регуляторного фактора интерферона 7 (IRF7), гены семейства энхансеров ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных B-клеток (NF-kB), гены семейства преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT) и /или индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1). Другие примеры регуляторных генов MHC включают ген IRF7, субъединицу 2 каппа-B ядерного фактора (NFKB2), RELA, STAT2 и/или IDO1.

[00321] Используемый в данном документе термин «гены семейства NF-κB» означает гены факторов транскрипции NF-κB, как показано в следующей таблице 4, для млекопитающих и соответствующие ортологи и паралоги у видов, не относящихся к млекопитающим, включая все естественные варианты генов для факторов транскрипции NF-κB, таких как полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты; и производные. Примеры генов семейства NF-κB охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например,

мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов семейства NF-kB также включают гены, перечисленные в таблице 4, и гены, раскрытые в Cesidio Giuliani C *et al.*, *Front. Endocrinol*. 9: 471 (2018); Zhang Q, *et al.*, *Cell* 168:37–57 (2017); Napetschnig J, *et al.*, *Annu Rev Biophys*. 42:443–68 (2013); Hinz M, *et al.*, *EMBO Rep.* 15:46–61 (2013); Hayden TH, *et al.*, *Genes Dev.* 26:203–34 (2012); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00322] ТАБЛИЦА 4 Члены семейства NF-κB у млекопитающих.

Белок	**Предшественник**	**Ген**
субъединица p50	p105	NFkB1 (или NFKB1)
субъединица p52	p100	NFkB2 (или NFKB2)
субъединица p65 (RelA)	Отсутствует	RELA
c-Rel	Отсутствует	REL
RelB	Отсутствует	RELB

[00323] Используемые в данном документе термины «гены регуляторных факторов интерферона» и «гены IRF» используются взаимозаменяемо для обозначения генов, продукт экспрессии которых образует семейство из 9 факторов транскрипции (IRF1-9), которые имеют значительную гомологию в пределах их N-концевой ДНК- связывающий домен (DBD) из ~ 120 аминокислот, этот DBD образует мотив спираль-петля-спираль, который распознает специфические последовательности ДНК, подобные элементу ответа, стимулируемому интерфероном (ISRE). Гены IRF включают все естественные варианты генов для генов IRF, такие как полиморфные варианты или аллельные варианты, (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов IRF включают IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, IRF8 и IRF9 у человека и их эквиваленты у других млекопитающих, таких как приматы (например, яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например,мыши и крысы), соответствующие ортологи или паралоги у других видов, не являющихся млекопитающими, и гены, раскрытые в Caroline A. Jefferies, Frontiers in Immunology 10: Article 325 (2019), который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[00324] Используемый в данном документе термин «гены ядерного фактора транскрипции Y» и «гены NFY» используются взаимозаменяемо для обозначения генов,

продукт экспрессии которых образует комплекс ядерного фактора транскрипции Y, который имеет три различные субъединицы, NFYA, NFYB и NFYC. Комплекс NFY из 3 субъединиц связывается с CCAAT-боксами в промоторах генов-мишеней. Гены NFY включают все естественные варианты генов для генов NFY, такие как полиморфные варианты или аллельные варианты, (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов NFY включают NFYA, NFYB и NFYC у человека и их эквиваленты у других млекопитающих, таких как приматы (например, яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), соответствующие ортологи или паралоги у других видах немлекопитающих, и такие гены раскрыты в Luong Linh Ly, *et al., Am J Cancer Res.* 3(4): 339–346 (2013), который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[00325] Используемый в данном документе термин «гены семейства STAT» предназначен для обозначения генов белков преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT), которые включают STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 у млекопитающих и соответствующие ортологи или паралоги у других видов немлекопитающих. Гены семейства STAT включают все естественные варианты генов для генов семейства STAT, такие как полиморфные варианты или аллельные варианты, (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства STAT включают STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 у млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), соответствующие ортологи или паралоги у других видов, не являющихся млекопитающими, и гены, раскрытые в Levy DE, *et al., Nat Rev Mol Cell Biol.* 3:651- (2002) и Mitchell T *et al., Immunology* 114(3): 301–312 (2005 Mar); оба из них включены в данный документ полностью посредством ссылки.

[00326] Используемый в данном документе термин «гены киназ, родственные ГТФазе» означает

[00327] Используемый в данном документе термин «маркерные гены набора II ADC»

предназначен для обозначения генов, которые обладают обоими атрибутами: (1) они не являются маркерными генами набора I ADC, и (2) их экспрессия коррелирует с увеличением иммуногенной гибели клеток (ICD, immunogenic cell death). «Иммуногенная гибель клеток» относится к регулируемой гибели клеток, при которой иммунокомпетентные хозяева активируют адаптивный иммунный ответ против антигенов, ассоциированных с мертвыми клетками, и вызывают гибель клеток. Например, ICD включает иммунологически уникальный тип регулируемой гибели клеток, который активирует, а не подавляет управляемые Т-клетками иммунные ответы, специфичные для антигенов, полученных из умирающих клеток. Другие примеры ICD включают гены, описанные в Bezu L *et al., Front Immunol*. 6: 187 (2015); Vanmeerbeek I *et al., Oncoimmunology* 9(1):1703449 (2020 Jan 9); Pol J *et al, Oncoimmunology*. 4(4):e1008866 (2015 Mar 2), все из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки. Примеры генов-маркеров набора II ADC включают гены, продукты экспрессии которых играют роль в ICD, но которые не являются генами-маркерами набора I ADC. Другие примеры генов-маркеров набора II ADC включают любой набор или подмножество следующей группы генов: гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены гибели клеток, гены стимуляторов Т-клеток, гены стимуляторов макрофагов/врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ADC, гены регулятора Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства siglec, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и/или гены киназы, родственные ГТФазы, каждый из которых определен в данном документе, в любой комбинации или перестановке. Дополнительные примеры маркерных генов набора II ADC описаны в WO 2019/183438 или US 20190290775A1, оба из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00328] Используемый в данном документе термин «экспрессия гена» или « генная экспрессия» предназначен для обозначения уровней экспрессии и/или характера экспрессии гена в биологическом образце, таком как иммунные клетки, раковые клетки, популяция иммунных клеток, популяция раковых клеток, раковые ткани или другие ткани. Термин «экспрессия гена» или « генная экспрессия» может использоваться в данном документе в абсолютном смысле, например, абсолютные уровни продукта экспрессии гена (например, количество молекул продукта экспрессии гена) или в относительном или сравнительном смысле, например, относительно одного или более референсных генов. Когда термин «экспрессия гена» или «генная экспрессия» используется для обозначения относительной или сравнительной экспрессии генов, эталонные гены могут быть другим геном (например, геном «домашнего хозяйства») или теми же генами, но в другой момент

времени или в другом месте, другом биологическом образце (например, экспрессия того же гена, но без обработки или только с контрольной обработкой). «Экспрессия гена» или «генная экспрессия» определяется уровнями продукта экспрессии, такими как уровень транскрибируемого мРНК-продукта гена или уровень белкового продукта, кодируемого геном.

[00329] Используемый в данном документе термин «увеличение» при использовании в контексте экспрессии гена-мишени по отношению к экспрессии эталонного гена предназначен для обозначения более высокого уровня продукта экспрессии гена-мишени по сравнению с эталонным геном. Например, увеличение экспрессии сигнатурного гена MHC у субъекта после введения ADC по сравнению с экспрессией сигнатурного гена MHC у субъекта до введения ADC будет означать, что уровень продукта экспрессии сигнатурного гена MHC у субъекта после введения ADC выше, чем уровень экспрессии сигнатурного гена MHC у субъекта до введения ADC. Примеры увеличения экспрессии гена, описанные в данном документе, включают увеличение на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000%, или более по сравнению с эталонным геном. Другие примеры увеличения экспрессии гена, описанные в данном документе, также включают увеличение в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 раз или более по сравнению с эталонным геном.

[00330] «Гены стресса ЭПР» относятся к любым генам, которые обладают обоими признаками: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) которые экспрессируются на более высоком уровне в результате стресса, действующего на эндоплазматический ретикулум (ЭПР), этот стресс часто возникает в результате накопления развернутых или неправильно свернутых белков в просвете ЭПР. Примеры генов стресса ЭПР включают гены, продукты экспрессии которых сигнализируют другим клеткам, например, иммунным клеткам, о возникновении стресса, действующего на ЭПР и гены, продукты экспрессии которых участвуют в реакции развернутых белков (UPR), включая инозитол-требующий белок 1 (IRE1), PKR-подобную киназу эндоплазматического ретикулума (PERK) и активирующие фактор транскрипции (АТФ)-6. Термин «гены стресса ЭПР» включает все природные варианты генов для генов стресса ЭПР, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например,

инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов стресса ЭПР охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов стресса ЭПР также включают гены, описанные в Malhi H *et al., J Hepatol.* 54(4): 795–809 (2011 April); Daisuke Ariyasu *et al., Int J Mol Sci.* 18(2): 382 (2017 Fe); Jonathan H. Lin *et al., Annu Rev Pathol.* 3: 399–425(2008); Stefania Lenna *et al., Arthritis Rheum.* 65(5): 1357–1366 (2013 May); Dan Lindholm et al., Front. Cell Dev. Biol., 5: 48 (May 2017); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов стресса ЭПР включают XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK. Дополнительные примеры генов стресса ЭПР включают гены, перечисленные в Генной онтологии (Go, Gene Ontology) положительной регуляции ответа на стресс эндоплазматического ретикулума (GO:1902237), и гены, перечисленные в ответе GO на стресс эндоплазматического ретикулума (GO:0034976), которые можно найти в различных базах данных, таких как geneontology.org или amigo.geneontology.org с идентификатором GO или именем GO. Дополнительные примеры генов стресса ЭПР описаны в WO 2019/183438, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[00331] «Гены ЭПР/митохондриальной АТФазы», или сокращенно «гены ЭПР АТФазы» или «гены митохондриальной АТФазы», относятся к любым генам, которые обладают обоими атрибутами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых представляют собой АТФазы (например, АТФ-синтаза и/или АТФ-гидролаза) в ЭПР или митохондриях. Термин «гены ЭПР/митохондриальной АТФазы» включает все природные варианты генов для генов ЭПР/митохондриальной АТФазы, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов ЭПР/митохондриальной АТФазы охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов ЭПР/митохондриальной АТФазы также включают гены, описанные в Maria

R. Depaoli *et al., Biological Reviews* 94(2): 610-628 (2019); An I. Jonckheere *et al., Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:211–225 (2012); Alain Dautant *et al., Front Physiol.* 9: 329 – (2018); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов ЭПР/митохондриальной АТФазы включают ATP2A3, MT-ATP6 и/или MT-ATP8.

[00332] «Гены гибели клеток» относятся к любым генам, которые обладают обоими атрибутами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых играют роль в запрограммированной гибели клеток («апоптозе»). Термин «гены гибели клеток» включает все природные варианты генов для генов гибели клеток, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов гибели клеток охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов гибели клеток также включают гены, описанные в Lorenzo Galluzzi *et al., Cell Death & Differentiation* 25:486–541 (2018) (включая гены, раскрытые в разделах «Внутренний апоптоз» и «Внешний апоптоз»), который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов гибели клеток включают Bax, BCL2L1, BCL2L11 и BOK.

[00333] «Гены стимуляторов Т-клеток» относятся к любым генам, которые обладают обоими атрибутами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых играют роль в стимуляции Т-клеток во время адаптивного иммунного ответа. Термин «гены стимуляторов Т-клеток» включает все природные варианты генов для генов стимуляторов Т-клеток, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов стимуляторов Т-клеток охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши

и крысы), если не указано иное. Примеры генов стимуляторов Т-клеток также включают гены, описанные в Ryuma Tokunaga, *et al., Cancer Treat Rev.* 63: 40–47 (2018 Feb); Anu Sharma *et al.*, Chapter 77 - Immunotherapy of Cancer in Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice 2019, Pages 1033-1048.e1; все они включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов стимуляторов Т-клеток включают MIG (CXCL9) и/или IP10 (CXCL10).

[00334] «Гены стимуляторы макрофагов/врожденного иммунитета», или сокращенно «гены стимуляторы макрофагов» или «гены стимуляторы врожденного иммунитета», относятся к любым генам, которые обладают обоими атрибутами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых играют роль в стимуляции макрофагов или врожденного иммунитета во время адаптивного иммунного ответа. Термин «гены стимуляторы макрофагов/врожденного иммунитета » включает все природные варианты генов стимуляторы макрофагов/врожденного иммунитета, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов стимуляторы макрофагов/врожденного иммунитета охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов стимуляторов макрофагов/врожденного иммунитета также включают гены, раскрытые в Vijay Kumar, Chapter of Macrophages: The Potent Immunoregulatory Innate Immune Cells in Macrophage Activation - Biology and Disease Edited by Khalid Hussain Bhat (2019); Nelson C Di Paolo *et al., Nat Immunol.* 17(8): 906–913 (2016 Jul 19); David M. Mosser *et al., Nat Rev Immunol.* 8(12): 958–969 (2008 Dec); Düwell P *et al., Hematol Oncol Clin North Am.* 33(2):215-231 (2019 Apr); все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов стимуляторов макрофагов/врожденного иммунитета включают IL-1α и/или M-CSF (CSF).

[00335] «Хемоаттрактантные гены» относятся к любым генам, которые обладают обоими признаками: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых вызывают движение иммунных клеток в направлении более высокой концентрации продуктов экспрессии. Термин «хемоаттрактантные гены» включает все природные варианты генов для хемоаттрактантных генов, описанные в данном документе,

включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры хемоаттрактантных генов охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры хемоаттрактантных генов также включают гены, описанные в Jonathon W. Homeister et al., Section of "Chemoattractants, Cytokines, and Chemokines" of Chapter 83 - Immunologic Mechanisms of Vasculitis in Seldin and Giebisch's The Kidney (Fifth Edition) Physiology & Pathophysiology 1-2 Pages 2817-2846 (2013); Chao Shi and Eric G. Pamer Nat *Rev Immunol*. 11(11): 762–774 (2011 Oct 10); оба из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки. Другие конкретные примеры хемоаттрактантных генов включают эотаксин (CCL11), MIP1α, MIP1β и/или MCP1.

[00336] «Гены семейства толл-подобных рецепторов» относятся к генам, кодирующим толл-подобные рецепторы (TLR), включая 10 членов (TLR1–TLR10) у человека, 12 (TLR1–TLR9, TLR11–TLR13) у мыши, а также ортологи и паралоги у других видов. Термин «гены семейства толл-подобных рецепторов » включает все природные варианты генов для генов семейства TLR, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры TLR и генов TLR дополнительно раскрыты в Takumi Kawasaki and Taro Kawai Front. Immunol. 5:461 (25 September 2014), который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов семейства TLR включают TLR7, TLR8 и TLR9.

[00337] «Гены Rho ГТФазы» относятся к любым генам, которые имеют оба атрибута: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых представляют собой семейство малых ГТФ-связывающих белков, участвующих в организации клеточного цитоскелета, миграции клеток и сигнализация миграции клеток. Термин «гены Rho ГТФазы» включает все природные варианты генов для генов Rho ГТФазы, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения;

варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов Rho ГТФазы охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Примеры генов Rho ГТФазы также включают гены, описанные в Raquel B. Haga and Anne J. Ridley, *Small GTPases.* 7(4): 207–221 (2016 Oct-Dec); Sandrine Etienne-Manneville and Alan Hall, *Nature* 420:629–635 (2002); оба из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов Rho ГТФазы включают RhoB, RhoF и/или RhoG.

[00338] «Регуляторные гены Rho ГТФазы» относятся к любым генам, которые обладают обоими атрибутами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых регулируют активность, местоположение, концентрацию, конформацию или функцию Rho-ГТФазы. Примеры регуляторных генов Rho ГТФазы включают гены, продукты экспрессии которых представляют собой ингибиторы диссоциации гуаниновых нуклеотидов (GDI), белки, активирующие ГТФазу (GAP), и/или факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). Термин «регуляторные гены Rho ГТФазы» включает все природные варианты генов для регуляторных генов Rho ГТФазы, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры регуляторных генов Rho ГТФазы также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Некоторые конкретные примеры регуляторных генов Rho ГТФазы включают гены, описанные в Raquel B. Haga and Anne J. Ridley, *Small GTPases.* 7(4): 207–221 (2016 Oct-Dec); Sandrine Etienne-Manneville and Alan Hall, *Nature* 420:629–635 (2002); оба из которых полностью включены в данное описание посредством ссылки. Другие конкретные примеры регуляторных генов Rho ГТФазы включают DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 и/или RASAL1.

[00339] «Гены остановки митоза» относятся к любым генам, которые обладают

следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых играют роль в процессе, в котором митотический клеточный цикл останавливается в течение одной из нормальных фаз (G1, S, G2 и M). Примеры генов остановки митоза включают гены, перечисленные в Gene Ontology (GO) Mitotic Cell Cycle Arrest (GO:0071850), которые можно найти в различных базах данных, таких как geneontology.org или amigo.geneontology.org с идентификатором GO ID или именем GO. Термин «гены остановки митоза» включает все природные варианты генов для генов остановки митоза, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов остановки митоза также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры генов остановки митоза включают гены, описанные в Hirofumi Harashima *et al., Trends in Cell Biology*, 23(7):345-356 (July, 2013); Vermeulen K *et al., Cell Prolif.* 36(3):131-49 (2003 Jun); Schafer KA, *Vet Pathol.* 35(6):461-78 (1998 Nov), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1.

[00340] «Гены семейства факторов транскрипции RFX» относятся к генам, продукты экспрессии которых являются членами регуляторного фактора, связывающегося с факторами транскрипции X-box. У человека гены семейства факторов транскрипции RFX охватывают RFX1, RFX2, RFX3, RFX4, RFX5, RFX6, RFX7, RFXAP, RFXANK и RFX8. Термин «гены семейства факторов транскрипции RFX» охватывает все паралоги и ортологи геномов многоклеточных животных, которые соответствуют геномам RFX1-8 человека, например, у C. elegans один, у дрозофилы два, у млекопитающих восемь, у рыб девять генов RFX. Термин «гены семейства факторов транскрипции RFX» включает все природные варианты генов семейства факторов транскрипции RFX, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента);

варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства факторов транскрипции RFX охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры генов семейства факторов транскрипции RFX включают гены, описанные в Debora Sugiaman-Trapman *et al., BMC Genomics* 19: Article number 181 (2018); Syed Aftab *et al., BMC Evolutionary Biology* 8:Article number: 226 (2008), оба из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00341] «Гены семейства Siglec» относятся к генам, продукты экспрессии которых являются членами семейства иммунорегуляторных рецепторов, которые представляют собой лектины иммуноглобулинового типа, связывающие сиаловую кислоту. У человека гены семейства siglec включают siglec-1, siglec-2, siglec-3, siglec-4, siglec-5, siglec-6, siglec-7, siglec-8, siglec-9, siglec-10, siglec-11, siglec-12, siglec-13, siglec-14, siglec-15 и siglec-16. Термин «гены семейства siglec» охватывает все паралоги и ортологи геномов многоклеточных животных, которые соответствуют человеческому siglec 1-16, например. Термин «гены семейства siglec» включает все природные варианты генов для генов семейства siglec, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства siglec также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры генов семейства факторов транскрипции RFX включают такие гены, описанные в Kim F.Bornhöfft *et al., Developmental & Comparative Immunology*, 86:219-231 (September 2018,), который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[00342] «GO-положительные регуляторные гены аутофагии» относятся к любым генам, которые обладают свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых играют роль в процессе, который активирует, поддерживает или увеличивает скорость аутофагии (аутофагия — процесс, при котором клетки переваривают части собственной цитоплазмы). Примеры GO-положительных регуляторных генов аутофагии включают гены, перечисленные в Gene Ontology (GO)

positive regulation of autophagy (GO:0010508), которые можно найти в различных базах данных, таких как geneontology.org или amigo.geneontology.org с идентификатором GO ID или именем GO. Термин «GO-положительные регуляторные гены аутофагии» включает все природные варианты генов для генов GO-положительных регуляторов аутофагии, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры GO-положительных регуляторных генов аутофагии также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры GO-положительных регуляторных генов аутофагии включают гены, описанные в Congcong He *et al., Annu Rev Genet.* 43: 67–93 (2009); Chiara Di Malta *et al., Front. Cell Dev. Biol.* 7:114 (2019); Jens Füllgrabe et al., *Journal of Cell Science* 129: 3059-3066 (2016); Ying Yang *et al., Cell Death & Differentiation* 27:858–871(2020), все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры GO-положительных регуляторных генов аутофагии включают BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и/или MUL1.

[00343] «Гены киназ, родственных ГТФазе» относятся к любым генам, которые имеют признаки: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, (2) продукты экспрессии которых представляют собой киназы, и (3) продукты экспрессии которых имеют функции, связанные с функцией ГТФаз. Примеры генов киназ, родственных ГТФазе, включают ROCK1 и/или PAK4.

[00344] «Гены семейства рецепторов интерлейкинов» относятся к любым генам, которые обладают свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, и (2) продукты экспрессии которых функционируют как рецепторы для группы цитокинов, известных как интерлейкины (IL), например эти продукты экспрессии представляют собой белки клеточной поверхности, которые связывают интерлейкины и запускают внутриклеточные изменения, влияющие на поведение клеток. Термин «гены семейства рецепторов интерлейкина» включает все природные варианты генов для генов семейства рецепторов интерлейкина, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации;

варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства рецепторов интерлейкина также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Конкретные примеры генов семейства рецепторов интерлейкина включают гены, кодирующие рецепторы IL1-40. Другие конкретные примеры генов семейства рецепторов интерлейкина включают IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA, и/или IL22RA1.

[00345] «Гены рецепторов иммунных контрольных точек» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, (2) продукты экспрессии которых являются белками иммунных контрольных точек, и (3) продукты экспрессии которых также являются рецепторами лиганда. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, белки иммунных контрольных точек представляют собой белки, участвующие в ряде иммуномодулирующих путей, которые являются (1) ингибирующими или коингибирующими, т.е. пути, которые контролируют иммунный ответ (например, отрицательно регулирующие активацию или функцию Т-клеток), или (2) стимулирующие или костимулирующие, например, пути, которые усиливают иммунный ответ организма против патогенов (например, стимулируют активацию или функцию Т-клеток). Термин «гены рецепторов иммунных контрольных точек» включает все природные варианты генов для генов рецепторов иммунных контрольных точек, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов рецепторов иммунных контрольных точек также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Некоторые примеры генов рецепторов иммунных контрольных точек включают описанные в Qin S. *et al., Molecular Cancer* 18:Article number: 155 (2019); Darvin P. *et al., Experimental & Molecular Medicine* 50:1–11 (2018); Linhares A. et

al., 9: Article 1909 (2018), все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов рецепторов иммунных контрольных точек включают гены семейства B7 и/или гены суперсемейства Ig.

[00346] «Гены семейства B7» относятся к любым генам, которые имеют признаки: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, и (2) продукты экспрессии которых представляют собой семейство иммунорегуляторных лигандов B7, включая B7-1, B7-2, B7-H1, B7-DC, B7-H2, B7-H3 (также известный как CD276), B7-H4 (также известный как VTCN1), B7-H5, BTNL2, B7-H6 и B7-H7, например, как описано в Yongbo Zhao *et al., Frontiers in Immunology*, 11: Article 458 (2020); Mary Collins *et al., Genome Biol.* 6(6): 223 (2005), оба из них включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Термин «гены семейства B7» включает все природные варианты генов для генов семейства B7, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства B7 также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Другие конкретные примеры генов семейства B7 включают VTCN1 и/или CD276.

[00347] «Гены суперсемейства Ig» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых имеют домен, известный как домен иммуноглобулина или укладка иммуноглобулина, которая имеет общие структурные особенности с иммуноглобулинами (также известными как антитела). Термин «гены суперсемейства Ig» включает все природные варианты генов для генов суперсемейства Ig, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов суперсемейства Ig также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Другие конкретные примеры

генов суперсемейства Ig включают гены семейства нектина и/или LAG3.

[00348] «Гены семейства нектина» относятся к любым генам, которые обладают свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, и (2) продукты экспрессии которых состоят из семейства членов суперсемейства иммуноглобулинов (нектин-1, нектин-2 (также известный как PVRL2), нектин-3, нектин-4, NECL-1, NECL-2, NECL-3, NECL-4, NECL-5, как описано в Yoshimi Takai *et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology* 9: 603–615(2008), которая полностью включена в данное описание посредством ссылки) и их связывающие рецепторы/лиганды (такие как PVRIG и TIGIT, как описано в Beatriz Sanchez-Correa *et al., Cancers (Basel)*. 11(6): 877 (2019 Jun)). Термин «гены семейства нектина» включает все природные варианты генов для генов семейства нектина, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства нектина также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Другие конкретные примеры генов семейства нектина включают PVRIG, PVRL2 и/или TIGIT.

[00349] «Гены рецепторных тирозинкиназ» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, и (2) продукты экспрессии которых представляют собой семейство рецепторов клеточной поверхности, передающих сигналы через клеточную мембрану и имеют общую структурную особенность внеклеточного лиганд-связывающего домена, одиночной трансмембранной спирали, цитоплазматической области, содержащей активность протеинтирозинкиназы (иногда разделенной на два домена вставкой, называемой вставкой киназы). Термин «гены рецепторных тирозинкиназ» включает все природные варианты генов для генов рецепторных тирозинкиназ, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов рецепторных тирозинкиназ также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как

приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Другие конкретные примеры генов рецепторных тирозинкиназ включают CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и/или FLT3.

[00350] «Гены рецепторов семейства TNF» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых представляют собой трансмембранные белки типа 1, которые принимают удлиненные структуры с помощью каркаса из дисульфидных мостиков, которые представляют собой около 40 псевдоповторов аминокислот («богатые цистеином домены»), обычно определяемые 3 внутрицепочечными дисульфидами среди 6 высококонсервативных цистеинов, и являются отличительной чертой надсемейства TNFR. Термин «гены рецепторов семейства TNF» включает все природные варианты генов для генов рецепторов семейства TNF, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов рецепторов семейства TNF также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Дополнительные примеры генов рецепторов семейства TNF включают описанные в Richard M.Locksley *et al., Cell* 104(4):487-501 (2001) и Thomas Hehlgans and Klaus Pfeffer *Immunology*. 115(1): 1–20 (2005 May), оба из них включены в данный документ полностью посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов рецепторов семейства TNF включают CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и/или TNFRSF1B.

[00351] «Гены семейства рецепторов IFN» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с повышением ICD, и (2) продукты экспрессии которых являются рецепторами для интерферонов (IFN), включая, например, рецепторы для типа I. (α, β κ и ω), интерфероны типа II (γ) и типа III (λ). Термин «гены семейства рецепторов IFN» включает все природные варианты генов для генов семейства рецепторов IFN, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты

сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов семейства рецепторов IFN также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Дополнительные примеры генов семейства рецепторов IFN включают описанные в Jacob Piehler *et al Immunol Rev.* 250(1): 317–334 (2012 Nov); Daniel S. Green *et al., The Journal of Biological Chemistry*, 292: 13925-13933 (2017) и Nicole A. de Weerd, *et al., The Journal of Biological Chemistry* 282, 20053-20057 (2007), все они полностью включены в данный документ посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов семейства рецепторов IFN включают IFNAR1 и/или IFNAR2.

[00352] «Ингибирующие иммунорецепторные гены» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD и (2) продукты экспрессии которых функционируют как молекулы иммунных контрольных точек, например, подавляет активацию Т-клеток или другой иммунный ответ. Термин «ингибирующие иммунорецепторные гены » включает все природные варианты генов для ингибирующих иммунорецепторных генов, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP); варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры ингибирующих иммунорецепторных генов также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Дополнительные примеры ингибирующих иммунорецепторных генов включают описанные в Annika De Sousa Linhares *et al Front. Immunol. 9: Article 1909 (31 August 2018)*; Shiang Qin *et al., Molecular Cancer* 18: Article 155 (2019), все они полностью включены в данный документ посредством ссылки. Другие конкретные примеры ингибирующих иммунорецепторных генов включают TIM3 и/или VSIR.

[00353] «Гены метаболических ферментов» относятся к любым генам, которые обладают следующими свойствами: (1) экспрессия которых коррелирует с увеличением ICD, и (2) продукты экспрессии которых представляют собой ферменты в метаболических путях в клетке или организме. Термин «гены метаболических ферментов» включает все природные варианты генов для генов метаболических ферментов, описанные в данном документе, включая полиморфные варианты или аллельные варианты (например, варианты SNP);

варианты рекомбинации; варианты усечения; варианты с пропуском интрона или экзона; интрон- или экзон-делеционные варианты; инсерционные варианты (например, инсерция одного или нескольких нуклеотидов или инсерция мобильного генетического элемента); варианты сращивания; фрагменты и производные. Примеры генов метаболических ферментов также охватывают гены любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки (cynos)), собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Дополнительные примеры генов метаболических ферментов включают описанные в Natalya N. Pavlova *et al Cell Metab* 23(1): 27–47 (. 2016 Jan); Metabolism of Cancer Cells and Immune Cells in the Tumor Microenvironment, edited by Yongsheng Li and Bo Zhu, *Frontiers in Immunology* (сборник статей по теме, опубликованных с 2017 по 2019), все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Другие конкретные примеры генов метаболических ферментов включают IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2.

[00354] Представленные в данном документе типы генов не являются взаимоисключающими, некоторые гены могут принадлежать нескольким типам.

[00355] В контексте данного документа термин «цитотоксический агент» относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает экспрессионную активность клеток, функцию клеток и/или вызывает разрушение клеток. Этот термин включает радиоактивные изотопы, химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибного, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или их варианты. Примеры цитотоксических агентов включают, но не ограничиваются ими, ауристатины (например, ауристатин E, ауристатин F, MMAE и MMAF), ауромицины, майтанзиноиды, рицин, A-цепь рицина, комбрестатин, дуокармицины, доластатины, доксорубицин, даунорубицин, таксолы, цисплатин. , cc1065, бромид этидия, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, дигидроксиантрациндион, актиномицин, дифтерийный токсин, экзотоксин Pseudomonas (PE) A, PE40, абрин, A-цепь абрина, A-цепь модекцина, альфа-сарцин, гелонин, митогеллин, ретстриктоцин, феномицин, эномицин, курицин, кротин, калихеамицин, ингибитор Sapaonaria officinalis, глюкокортикоид и другие химиотерапевтические агенты, а также радиоизотопы, такие как At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} или ^{213}, P^{32}и радиоактивные изотопы Lu, включая Lu^{177}. Антитела также могут быть конъюгированы с ферментом, активирующим противораковое пролекарство, способным превращать пролекарство в активную форму любого описанного в данном документе цитотоксического агента.

[00356] Используемый в данном документе термин «дополнительно обусловленный», когда он используется в связи между этапом способа и условием, предназначен для обозначения того, что условие должно быть выполнено до того, как этап способа может быть выполнен. Например, выражение «стадия А дополнительно обусловлена условием С» будет означать, что условие С должно произойти или быть удовлетворено, прежде чем можно будет выполнить стадию А. Если выполнение стадии А уже требует условия В, то выражение «стадия А дополнительно обусловлена условием С» будет означать, что оба условия В и С должны выполняться или удовлетворяться до того, как стадия А может быть выполнена.

[00357] Используемый в данном документе термин «ARHGEF18» относится к «Rho/Rac фактору обмена гуаниновых нуклеотидов 18», также известному как «фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Rho (GEF) 18», «связанный с септином RhoGEF» или «114 кДа Rho-специфический фактор обмена нуклеотидов гуанина», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ARHGEF18» охватывает полипептиды ARHGEF18, транскрипты РНК ARHGEF18 и гены ARHGEF18. Термин «ген ARHGEF18» относится к генам, кодирующим полипептиды ARHGEF18. ARHGEF18 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в поджелудочной железе и почках. Примеры генов ARHGEF18 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «ген ARHGEF18» включает все природные варианты гена ARHGEF18, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_047135 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты ARHGEF18 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ARHGEF18 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов гена ARHGEF18. Эталонные последовательности NCBI NM_001367823.1, NM_015318.4, NM_001130955.2, NM_001367824.1, XM_005272464.4, XM_006722706.3, XM_011527835.2, XM_011527836.2, XM_011527837.2, XM_011527838.3, XM_011527839.2, XM_011527840.2 и XM_011527841.2 обеспечивают иллюстративные последовательности транскриптов мРНК ARHGEF18 человека. Полипептид ARHGEF18 действует как фактор обмена гуанина (GEF) для Rho ГТФаз. Полипептид ARHGEF18 играет центральную роль в формировании актиновых стрессовых волокон и других перестройках цитоскелета. Примеры

полипептидов ARHGEF18 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ARHGEF18 определяется количествами полипептидов ARHGEF18, экспрессируемых из генов ARHGEF18. В определенных вариантах осуществления полипептид ARHGEF18 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ARHGEF18 и их транскриптами, включая естественные аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид ARHGEF18 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид ARHGEF18, а также любую форму полипептида ARHGEF18, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_001354752.1, NP_056133.2, NP_001124427.2, NP_001354753.1, XP_005272521.1, XP_006722769.1, XP_011526137.1, XP_011526138.1, XP_011526139.1, XP_011526140.1, XP_011526141.1, XP_011526142.1 и XP_011526143.1 представляют типичные полипептидные последовательности ARHGEF18. Все последовательности базы данных, упомянутые в этом абзаце, полностью включены посредством ссылки.

[00358] Используемый в данном документе термин «ARHGEF5» относится к «фактору обмена гуаниновых нуклеотидов 5», также известному как «трансформирующий иммортализованный онкоген молочной железы», «онкоген TIM», «эпексин-3», «p60 TIM» или «гуаниновый нуклеотидный Regulatory Protein TIM», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ARHGEF5» охватывает полипептиды ARHGEF5, транскрипты РНК ARHGEF5 и гены ARHGEF5. Термин «ген ARHGEF5» относится к генам, кодирующим полипептиды ARHGEF5. ARHGEF5 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, печень, кожу и селезенку. Примеры гена ARHGEF5 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «ген ARHGEF5» включает все природные варианты гена ARHGEF5, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000007.14 в диапазоне 144355396..144380632 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты ARHGEF5 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ARHGEF5 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов

транскриптов гена ARHGEF5. Эталонные последовательности NCBI NM_005435.4 и XM_017012623.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ARHGEF5 человека. Полипептид ARHGEF5 активирует Rho ГТФазы и участвует в контроле организации цитоскелета. Примеры полипептидов ARHGEF5 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ARHGEF5 определяется количествами полипептидов ARHGEF5, экспрессируемых из гена ARHGEF5. В определенных вариантах осуществления полипептид ARHGEF5 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ARHGEF5 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид ARHGEF5 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид ARHGEF5, а также любую форму полипептида ARHGEF5, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_005426.2 и XP_016868112.1 представляют собой типичные последовательности полипептида ARHGEF5 человека.

[00359] Используемый в данном документе термин «АТФ2А3» относится к «АТФазе саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума, транспортирующей Ca2+ 3», также известной как «кальциевая АТФаза 3 саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума» или «кальциевый насос 3» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ATP2A3» охватывает полипептиды ATP2A3, транскрипты РНК ATP2A3 и гены ATP2A3. Термин «ген ATP2A3» относится к генам, кодирующим полипептиды ATP2A3. ATP2A3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в крови, почках и сердце. Примеры генов ATP2A3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены ATP2A3» включают все природные варианты гена ATP2A3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029041 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты ATP2A3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ATP2A3 определяется количеством его транскриптов мРНК ATP2A3. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ATP2A3. Эталонные последовательности NCBI

NM_005173.4, NM_174953.3, NM_174954.3, NM_174955.3, NM_174956.2, NM_174957.3, NM_174958.3, XM_011523881.2, XM_011523882.2, XM_011523884.3, XM_011523885.1, XM_011523888.2, XM_011523889.1, XM_011523892.2, XM_017024692.1 и XM_017024693.2 обеспечивают иллюстративные последовательности транскриптов мРНК ATP2A3 человека. Полипептид ATP2A3 катализирует гидролиз АТФ, связанный с транспортом кальция. Примеры полипептидов ATP2A3 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ATP2A3 определяется количествами полипептидов ATP2A3, экспрессируемых из гена ATP2A3. В определенных вариантах осуществления полипептид ATP2A3 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ATP2A3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид ATP2A3 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид ATP2A3, а также любую форму полипептида ATP2A3, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_005164.2, NP_777613.1, NP_777614.1, NP_777615.1, NP_777616.1, NP_777617.1, NP_777618.1, XP_011522183.1, XP_011522184.1, XP_011522186.1, XP_011522187.1, XP_011522190.1, XP_011522191.1, XP_011522194.1, XP_016880181.1 и XP_016880182.1 представляют типичные полипептидные последовательности ATP2A3 человека.

[00360] Используемый в данном документе термин «Bax» относится к «связанному с BCL2 X, регулятору апоптоза», также известному как «связанный с BCL2 белок X, регуляторная субъединица 52» или «регулятор апоптоза BAX» в базе данных Uniprot или GenBank. Bax экспрессируется в различных клетках и тканях, включая кровь, костный мозг, нервную систему и другие. Термин «Bax» охватывает полипептиды Bax, транскрипты РНК Bax и гены Bax. Термин «ген Bax» относится к генам, кодирующим полипептиды Bax. Примеры генов Bax включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген Bax» включает все природные варианты генов Bax, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012191 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты Bax человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена Bax определяется количеством его транскриптов мРНК. В

определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов гена Bax. Эталонные последовательности NCBI NM_138761.4, NM_004324.4, NM_138763.4, NM_138764.5, NM_001291428.2, NM_001291429.2, NM_001291430.1, NM_001291431.2, NR_027882.2 и XM_017027077.1 обеспечивают иллюстративные последовательности транскриптов мРНК Bax человека. Полипептид Bax участвует в митохондриальном апоптозе. В условиях стресса Bax претерпевает конформационные изменения, вызывая транслокацию митохондриальной мембраны и высвобождение активации цитохрома с и каспазы 3. Примеры полипептидов Bax включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена Bax определяется количествами полипептидов Bax, экспрессируемых из генов Bax. В определенных вариантах осуществления полипептид Bax включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов Bax и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид Bax по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид Bax, а также любую форму полипептида Bax, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_612815.1, NP_001182.1, NP_001304848.1, NP_001304849.1, NP_001304850.1, NP_001309168.1, NP_001309169.1, NP_001309171.1 и XP_011527266.1 представляют иллюстративные последовательности полипептида Bax человека.

[00361] Используемый в данном документе термин «BCL2L1» относится к «BCL2 Like 1», также известному как «протеинфосфатаза 1, регуляторная субъединица 52» или «регулятор апоптоза Bcl-X» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BCL2L1» охватывает полипептиды BCL2L1, транскрипты РНК BCL2L1 и гены BCL2L1. BCL2L1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и щитовидной железе. Термин «ген BCL2L1» относится к генам, кодирующим полипептиды BCL2L1. Примеры генов BCL2L1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены BCL2L1» включают все природные варианты BCL2L1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029002 обеспечивает

типичную последовательность нуклеиновой кислоты BCL2L1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCL2L1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BCL2L1. Эталонные последовательности NCBI NM_138578.3, NM_001191.4, NM_001317919.2, NM_001317920.2, NM_001317921.2, NM_001322239.2, NM_001322240.2, NM_001322242.2, NR_134257.1, XM_011528964.2, XM_017027993.1, XR_936599.3 и XR_001754364.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК BCL2L1 человека. Полипептид BCL2L1 образует гетеро- или гомодимеры, которые действуют как анти- или проапоптотические регуляторы. Полипептид BCL2L1 расположен на внешней митохондриальной мембране и также действует как регулятор контрольной точки G2 и прогрессии во время митоза. Примеры полипептидов BCL2L1 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCL2L1 определяется количествами полипептидов BCL2L1, экспрессируемых из генов BCL2L1. В определенных вариантах осуществления полипептид BCL2L1 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BCL2L1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид BCL2L1 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид BCL2L1, а также любую форму полипептида BCL2L1, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_612815.1, NP_001182.1, NP_001304848.1, NP_001304849.1, NP_001304850.1, NP_001309168.1, NP_001309169.1, NP_001309171.1, XP_011527266.1 и XP_016883482.1 представляют иллюстративные последовательности полипептида BCL2L1 человека.

[00362] Используемый в данном документе термин «CCND1» относится к «циклину D1», также известному как «белок B-клеточной лимфомы 1» или «G1/S-специфический циклин-D1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CCND1» охватывает полипептиды CCND1, транскрипты РНК CCND1 и гены CCND1. CCND1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в щитовидной железе, лимфатических узлах, крови и костном мозге. Термин «ген CCND1» относится к генам, кодирующим полипептиды CCND1. Примеры генов CCND1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В

определенных вариантах осуществления «гены CCND1» включают все природные варианты CCND1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_007375 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты CCND1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CCND1 определяется количеством транскриптов мРНК CCND1. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CCND1. Эталонная последовательность NCBI NM_053056.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК CCND1 человека. Полипептид CCND1 функционирует как регулятор клеточного цикла во время перехода G(1)/S. Примеры полипептидов CCND1 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CCND1 определяется количествами полипептидов CCND1, экспрессируемых из гена CCND1. В определенных вариантах осуществления полипептид CCND1 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CCND1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид CCND1 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид CCND1, а также любую форму полипептида CCND1, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_444284.1 представляет собой типичную последовательность полипептида CCND1 человека.

[00363] Используемый в данном документе термин «c-JUN» или «c-Jun» относится к «Jun Proto-Oncogene, субъединице фактора транскрипции AP-1», также известной как «гомолог онкогена вируса саркомы птиц 17 V-Jun» или «транскрипционный фактор AP-1», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «c-JUN» охватывает полипептиды c-JUN, транскрипты РНК c-JUN и гены c-JUN. C-JUN экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в щитовидной железе, лимфатических узлах, крови и костном мозге. Термин «ген c-JUN» относится к генам, кодирующим полипептиды c-JUN. Примеры генов c-JUN включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены c-JUN» включают все природные варианты c-JUN, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность

NCBI NG_047027 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты c-JUN человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена c-JUN определяется количеством его транскриптов мРНК. В некоторых вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех транскриптов нативных и природных вариантов генов c-JUN. Эталонная последовательность NCBI NM_002228.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК c-JUN человека. Полипептид c-JUN действует как фактор транскрипции, связываясь с последовательностями ДНК, чтобы регулировать экспрессию гена-мишени. Примеры полипептидов c-JUN включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена c-JUN определяется количествами полипептидов c-JUN, экспрессируемых генами c-JUN. В определенных вариантах осуществления полипептид c-JUN включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов c-JUN и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид c-JUN по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид c-JUN, а также любую форму полипептида c-JUN, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_002219.1 представляет собой типичную последовательность полипептида c-JUN человека.

[00364] Используемые в данном документе термины «DAB2IP» и «DAP2IP» используются взаимозаменяемо для обозначения «взаимодействующего белка DAB2», также известного как «инвалидный гомолог-2-взаимодействующий белок» или «взаимодействующий белок DOC-2/DAB2», в Uniprot или базе данных GenBank. Термин «DAB2IP» охватывает полипептиды DAB2IP, транскрипты РНК DAB2IP и гены DAB2IP. DAB2IP экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Термин «ген DAB2IP» относится к генам, кодирующим полипептиды DAB2IP. Примеры генов DAB2IP включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены DAB2IP» включают все природные варианты DAB2IP, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000009.12 в диапазоне 121566883..121785530 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты DAB2IP человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DAB2IP определяется

количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов DAB2IP. Эталонные последовательности NCBI NM_032552.3, NM_138709.2, XM_005251719.4, XM_005251721.1, XM_011518264.3, XM_011518265.3, XM_011518266.2, XM_011518267.2, XM_011518270.2, XM_011518271.2, XM_017014298.2, XM_017014299.1, XM_017014300.1, XM_024447417.1 и XM_024447418.1 обеспечивают иллюстративные последовательности транскриптов мРНК DAB2IP человека. Полипептид DAB2IP действует как каркасный белок, стимулирующий сигнальные пути. Такие сигнальные пути включают пути, участвующие во врожденном иммунном ответе, воспалении, ингибировании роста клеток, апоптозе, выживании клеток, ангиогенезе, миграции и созревании клеток. Примеры полипептидов DAB2IP включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DAB2IP определяется количествами полипептидов DAB2IP, экспрессируемых из генов DAB2IP. В определенных вариантах осуществления полипептид DAB2IP включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов DAB2IP и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид DAB2IP по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид DAB2IP, а также любую форму полипептида DAB2IP, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_115941.2, NP_619723.1, XP_005251776.1, XP_005251778.1, XP_011516566.1, XP_011516567.1, XP_011516568.1, XP_011516569.1, XP_011516572.1, XP_011516573.1, XP_016869787.1, XP_016869788.1, XP_016869789.1, XP_024303185.1 и XP_024303186.1 представляют типичные полипептидные последовательности DAB2IP человека.

[00365] Используемые в данном документе термины «эотаксин», «CCL11» и «эотаксин (CCL11)» используются взаимозаменяемо для обозначения «хемокинового лиганда 11 с мотивом C-C», также известного как «подсемейство малых индуцибельных цитокинов A (Cys-Cys), член 11 (эотаксин)» или «хемокин (мотив C-C) лиганд 11» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CCL11» охватывает полипептиды CCL11, транскрипты РНК CCL11 и гены CCL11. Термин «ген CCL11» относится к генам, кодирующим полипептиды CCL11. CCL11 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в легких, кишечнике, крови и коже. Примеры генов CCL11 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и

шимпанзе), коровы и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены CCL11» включают все природные варианты CCL11, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012212 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты CCL11 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CCL11 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CCL11. Эталонная последовательность NCBI NM_002986 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК CCL11 человека. Полипептид CCL11 представляет собой хемокин, участвующий в иммунорегуляторных и воспалительных процессах. Полипептид CCL11 проявляет хемотаксическую активность в отношении эозинофилов. Примеры полипептидов CCL11 включают любой такой нативный полипептид из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CCL11 определяется количествами полипептидов CCL11, экспрессируемых из генов CCL11. В определенных вариантах осуществления полипептид CCL11 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CCL11 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид CCL11 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид CCL11, а также любую форму полипептида CCL11, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_002977 представляет собой типичную последовательность полипептида CCL11 человека.

[00366] Используемый в данном документе термин «ERP29» относится к «белку 29 эндоплазматического ретикулума», также известному как «белок дисульфидизомеразы семейства A, член 9» или «резидентный белок 28 эндоплазматического ретикулума» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ERP29» охватывает полипептиды ERP29, транскрипты РНК ERP29 и гены ERP29. Термин «ген ERP29» относится к генам, кодирующим полипептиды ERP29. ERP29 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая лимфатические узлы, щитовидную железу, селезенку, кровь и другие. Примеры генов ERP29 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных

вариантах осуществления термин «ген ERP29» включает все природные варианты генов ERP29, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000012.12 в диапазоне 112013340..112023449 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты ERP29 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ERP29 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ERP29. Эталонные последовательности NCBI NM_006817.4, NM_001034025.1 и XM_017018720.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ERP29 человека. Полипептид ERP29 является членом семейства белков дисульфидизомеразы (PDI), хотя в нем отсутствует активный мотив. В первую очередь он функционирует, локализуясь в просвете эндоплазматического ретикулума, где он обрабатывает и складывает секреторные белки. Примеры полипептидов ERP29 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ERP29 определяется количествами полипептидов ERP29, экспрессируемых из генов ERP29. В определенных вариантах осуществления полипептид ERP29 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ERP29 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид ERP29 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид ERP29, а также любую форму полипептида ERP29, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_006808.1, NP_001029197.1 и XP_016874209.1 представляют собой типичные последовательности полипептида ERP29 человека.

[00367] Используемый в данном документе термин «HLA-A» относится к «человеческому лейкоцитарному антигену-A», также известному как «главный комплекс гистосовместимости, класс I, A» или «лейкоцитарный антиген класса I A», и относится к паралогу тяжелой цепи HLA класса I. Термин «HLA-A» охватывает полипептиды HLA-A, транскрипты РНК HLA-A и гены HLA-A. Термин «ген HLA-A» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-A. HLA-A экспрессируется почти во всех клетках, в том числе в стволовых клетках костного мозга. В определенных вариантах осуществления ген HLA-A содержит 8 экзонов с вариациями последовательности в экзонах 2 и 3, которые определяют специфичность связывания пептида. Примеры генов HLA-A охватывают

любой такой нативный ген человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-A» включают все природные варианты HLA-A, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029217.2 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-A человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-A определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов гена HLA-A. Эталонные последовательности NCBI NM_001242758.1 и NM_002116.8 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК HLA-A человека. Полипептид HLA-A участвует в иммунной системе и функционирует путем презентации антигенов иммунным клеткам. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-A определяется количеством полипептидов HLA-A, экспрессируемых генами HLA-A. Примеры полипептидов HLA-A включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления полипептид HLA-A включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-A и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-A по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-A, а также любую форму полипептида HLA-A, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_001229687.1 и NP_002107.3 представляют собой типичные последовательности полипептида HLA-A человека.

[00368] Используемый в данном документе термин «HLA-B» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс I, B», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь B» или «HLAB», и относится к паралогу тяжелой цепи HLA класса I. Термин «HLA-B» охватывает полипептиды HLA-B, транскрипты РНК HLA-B и гены HLA-B. Термин «ген HLA-B» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-B. HLA-B экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочего Т-хелперы и тимоциты. Примеры генов HLA-B охватывают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-B» включают все природные варианты HLA-B, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_023187 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-B человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-B определяется количеством

его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов гена HLA-B. Эталонная последовательность NCBI NM_005514.8 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК HLA-B человека. Полипептид HLA-B участвует в иммунной системе и функционирует путем презентации антигенов иммунным клеткам. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-B определяется количеством полипептидов HLA-B, экспрессируемых генами HLA-B. Примеры полипептидов HLA-B включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-B включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-B и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-B по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-B, а также любую форму полипептида HLA-B, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_005505.2 представляет собой типичную последовательность полипептида HLA-B человека.

[00369] Используемый в данном документе термин «HLA-C» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс I, C», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь C» или «HLAC», и относится к паралогу тяжелой цепи HLA класса I. Термин «HLA-C» охватывает полипептиды HLA-C, транскрипты РНК HLA-C и гены HLA-C. Термин «ген HLA-C» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-C. HLA-C экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочего гранулоциты и тимоциты. Примеры генов HLA-C охватывают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-C» включают все природные варианты HLA-C, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029422 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-C человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-C определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-C. Эталонные последовательности NCBI NM_001243042.1 и NM_002117.6 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК HLA-C человека. Полипептид HLA-C участвует в иммунной системе и функционирует путем презентации антигенов иммунным клеткам.

В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-C определяется количеством полипептидов HLA-C, экспрессируемых генами HLA-C. Примеры полипептидов HLA-C включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-C включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-C и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-C по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-C, а также любую форму полипептида HLA-C, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_001229971.1 и NP_002108.4 представляют собой типичные последовательности полипептида HLA-C человека.

[00370] Используемый здесь термин «HLA-E» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс I, E», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь E» или «антиген E MHC класса I», и относится к паралогу тяжелой цепи HLA класса I. Термин «HLA-E» охватывает полипептиды HLA-E, транскрипты РНК HLA-E и гены HLA-E. Термин «ген HLA-E» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-E. HLA-E экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочего Т-хелперы и тимоциты. Примеры генов HLA-E охватывают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-E» включают все природные варианты HLA-E, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 в диапазоне 30489508..30494194 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-E человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-E определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов гена HLA-E. Эталонные последовательности NCBI NM_005516.6, XM_017010807.1, XM_017010808.1 и XM_017010809.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК HLA-E человека. Полипептид HLA-E участвует в иммунном распознавании себя и не себя. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-E определяется количеством полипептидов HLA-E, экспрессируемых генами HLA-E. Примеры полипептидов HLA-E включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-E включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-E и их транскриптами, включая аллельные варианты (например,

варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HLA-E по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-E, а также любую форму полипептида HLA-E, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_005507.3, XP_016866296.1, XP_016866297.1 и XP_016866298.1 представляют собой типичные последовательности полипептида HLA-E человека.

[00371] Используемый здесь термин « HLA-F» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс I, F», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь F» или «антиген F MHC класса I», и относится к паралогу тяжелой цепи HLA класса I. Термин «HLA-F» охватывает полипептиды HLA-F, транскрипты РНК HLA-F и гены HLA-F. Термин «ген HLA-F» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-F. HLA-F экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочих тимоциты и Т-клетки CD8. Примеры генов HLA-F охватывают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления термин включает все природные варианты HLA-F, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012009 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-F. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-F определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-F. Эталонные последовательности NCBI NM_001098479.2, NM_018950.2, NM_001098478.2, XM_011514564.1, XM_017010810.1, XM_017010811.1, XM_017010813.1 , XM_017010814.1, XM_017010815.1, XR_001743373.1, XR_001743374.1 и XR_001743376.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК HLA-F человека. Полипептид HLA-F участвует в иммунном надзоре, иммунной толерантности и воспалении. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-F определяется количеством полипептидов HLA-F, экспрессируемых генами HLA-F. Примеры полипептидов HLA-F включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления полипептид HLA-F включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-F и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HLA-F по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-F, а также любую форму

полипептида HLA-F, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_001091949.1, NP_061823.2, NP_001091948.1, XP_011512866.1, XP_016866299.1, XP_016866300.1, XP_016866301.1, XP_016866302.1, XP_016866303.1 и XP_016866304.1 представляют иллюстративные последовательности полипептида HLA-F человека.

[00372] Используемый в данном документе термин «HLA-DMA» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, DM альфа», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса II, альфа-цепь DM» или «действительно интересный новый белок гена 6», и относится к паралогам альфа-цепи HLA класса II. Термин «HLA-DMA» охватывает полипептиды HLA-DMA, транскрипты РНК HLA-DMA и гены HLA-DMA. Термин «ген HLA-DMA» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DMA. HLA-DMA экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочего внутриклеточные везикулы. Примеры генов HLA-DMA охватывают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления термин включает все природные варианты HLA-DMA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012006 и GenBank Gene ID: 3108 представляют собой типичные последовательности нуклеиновых кислот HLA-DMA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DMA определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-DMA. Эталонная последовательность NCBI NM_006120.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК HLA-DMA. Полипептид HLA-DMA представляет собой трансмембранный полипептид, образующий гетеродимер с бета-цепью (DMB). HLA-DMA участвует в загрузке МНС пептидами, катализируя высвобождение пептида инвариантной цепи, ассоциированного с классом II (CLIP). Примеры полипептидов HLA-DMA включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-DMA определяется количеством полипептидов HLA-DMA, экспрессируемых генами HLA-DMA. В определенных вариантах осуществления полипептид HLA-DMA включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DMA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HLA-DMA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DMA, а также любую форму полипептида HLA-DMA, полученную в

результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_006111 представляет собой типичную последовательность полипептида HLA-DMA.

[00373] Используемый в данном документе термин «HLA-DMB» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, бета-цепь DM», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DM» или «дійсно цікавий новий білок гену 7», и относится к паралогам бета-цепи HLA класса II. Термин «HLA-DMB» охватывает полипептиды HLA-DMB, транскрипты РНК HLA-DMB и гены HLA-DMB. Термин «ген HLA-DMB» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DMB. HLA-DMB экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочего внутриклеточные везикулы. Примеры генов HLA-DMB любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления термин включает все природные варианты HLA-DMB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000006 (диапазоны NC_000006.12 32934636..32941028, комплемент) и GenBank Gene ID: 3109 представляют собой типичные последовательности нуклеиновых кислот HLA-DMB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DMB определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-DMB. Эталонная последовательность NCBI NM_002118.5 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК HLA-DMB. Полипептид HLA-DMB представляет собой трансмембранный полипептид, образующий гетеродимер с альфа-цепью (DMA). HLA-DMB участвует в загрузке МНС пептидами, катализируя высвобождение пептида инвариантной цепи, ассоциированного с классом II (CLIP). Примеры полипептидов HLA-DMB включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия HLA-DMB определяется количеством полипептидов HLA-DMB, экспрессируемых генами HLA-DMB. В определенных вариантах осуществления полипептид HLA-DMB включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DMB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-DMB по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DMB, а также любую форму полипептида HLA-DMB, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонная последовательность NCBI NP_002109.2

представляет собой типичную последовательность полипептида HLA-DMB.

[00374] Используемый в данном документе термин «HLA-DRB1» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, DR бета 1», также известному как «главный комплекс гистосовместимости, класс II, предшественник DR бета 1» или «антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DR-1» и относится к паралогам бета-цепи HLA класса II. Термин «HLA-DRB1» охватывает полипептиды HLA-DRB1, транскрипты РНК HLA-DRB1 и гены HLA-DRB1. Термин «ген HLA-DRB1» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DRB1. HLA-DRB1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в легких и лимфатических узлах. Примеры генов HLA-DRB1 включают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-DRB1» включают все природные варианты гена HLA-DRB1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029921 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-DRB1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DRB1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов HLA-DRB1. В определенных вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NM_001243965.1, NM_002124.3, NM_001359193.1, NM_001359194.1, XM_024452553.1, XM_024452554.1, XR_002958969.1 и XR_002958970.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК HLA-DRB1 человека. Полипептид HLA-DRB1 вовлечен в иммунную систему и участвует в презентации антигена. Примеры полипептидов HLA-DRB1 включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DRB1 определяется количествами полипептидов HLA-DRB1, экспрессируемых из генов HLA-DRB1. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-DRB1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DRB1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-DRB1 по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DRB1, а также любую форму полипептида HLA-DRB1, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления эталонные последовательности NCBI NP_001230894.1, NP_002115.2, NP_001346122.1, NP_001346123.1, XP_024308321.1 и XP_024308322.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов HLA-

DRB1 человека.

[00375] Используемый в данном документе термин «HLA-DRA» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, DR альфа», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса II, альфа-цепь DR» или «антиген MHC класса II DRA», и относится к паралогам альфа-цепи HLA класса II. Термин «HLA-DRA» охватывает полипептиды HLA-DRA, транскрипты РНК HLA-DRA и гены HLA-DRA. Термин «ген HLA-DRA» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DRA. HLA-DRA экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочих плазмоцитоидные дендритные клетки и Т-хелперы. Примеры генов HLA-DRA любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-DRA» включают все природные варианты HLA-DRA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 в диапазоне 32439887..32445046 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-DRA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DRA определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК включают варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-DRA. Эталонная последовательность NCBI NM_019111.5 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК HLA-DRA. HLA-DRA вовлечен в иммунную систему и участвует в презентации антигена. Примеры полипептидов HLA-DRA включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DRA определяется количеством полипептидов HLA-DRA, экспрессируемых генами HLA-DRA. В определенных вариантах осуществления полипептид HLA-DRA включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DRA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептид HLA-DRA по данному изобретению также включает «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DRA, а также любую форму полипептида HLA-DRA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_061984.2 представляет собой типичную последовательность полипептида HLA-DRA человека.

[00376] Используемый в данном документе термин «HLA-DPA1» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, DP альфа 1», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса II, альфа-цепь DP 1» или «DP3-альфа MHC класса II», и относится к паралогам альфа-цепи HLA класса II. Термин «HLA-DPA1» охватывает

полипептиды HLA-DPA1, транскрипты РНК HLA-DPA1 и гены HLA-DPA1. Термин «ген HLA-DPA1» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DPA1. HLA-DPA1 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, плазмоцитоидные дендритные клетки, Т-хелперные клетки и В-лимфоциты. Примеры генов HLA-DPA1 включают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления «гены HLA-DPA1» включают все природные варианты гена HLA-DPA1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_033241 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты HLA-DPA1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DPA1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов гена HLA-DPA1. Эталонные последовательности NM_033554.3, NM_001242524.2 и NM_001242525.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК HLA-DPA1 человека. HLA-DPA1 вовлечен в иммунную систему и участвует в презентации антигена. Примеры полипептидов HLA-DPA1 включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DPA1 определяется количествами полипептидов HLA-DPA1, экспрессируемых из генов HLA-DPA1. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-DPA1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DPA1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HLA-DPA1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DPA1, а также любую форму полипептида HLA-DPA1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_291032.2, NP_001229453.1 и NP_001229454.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов HLA-DPA1 человека.

[00377] Используемый в данном документе термин « IL-1α» относится к «интерлейкину 1 альфа», также известному как «гематопоэтин-1» или «про-интерлейкин-1-альфа» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL-1α» охватывает полипептиды IL-1α, транскрипты РНК IL-1α и гены IL-1α. Термин «ген IL-1α» относится к генам, кодирующим полипептиды IL-1α. IL-1α экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в легких, коже, крови и костном мозге. Примеры генов IL-1α включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например,

люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены IL-1α» включают все природные варианты гена IL-1α, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_008850 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты IL-1α человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL-1α определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL-1α. Эталонные последовательности NCBI NM_000575.5 и NM_001371554.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL-1α человека. Примеры полипептидов IL-1α включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL-1α определяется количествами полипептидов IL-1α, экспрессируемых из генов IL-1α. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL-1α включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL-1α и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL-1α по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL-1α, а также любую форму полипептида IL-1α, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_000566.3 и NP_001358483.1 представляют собой типичные последовательности полипептида IL-1α человека.

[00378] Используемые в данном документе термины «IP10 (CXCL10)», «IP10» и «CXCL10» используются взаимозаменяемо для обозначения «хемокин-лиганда 10 с мотивом C-X-C», также известного как «подсемейство малых индуцируемых цитокинов B (Cys-X-Cys), член 10» или «белок, индуцированный гамма-интерфероном 10 кДа», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IP10» охватывает полипептиды IP10, транскрипты РНК IP10 и гены IP10. Термин «ген IP10» относится к генам, кодирующим полипептиды IP10. IP10 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в коже, крови, лимфатических узлах и селезенке. Примеры генов IP10 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления «гены IP10» включают все природные варианты гена IP10, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000004.12 (в диапазоне

76021118..76023497, комплемент) представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты IP10 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IP10 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IP10. Эталонная последовательность NCBI NM_001565.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК IP10 человека. Примеры полипептидов IP10 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IP10 определяется количествами полипептидов IP10, экспрессируемых из генов IP10. В определенных вариантах осуществления полипептиды IP10 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IP10 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IP10 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IP10, а также любую форму полипептида IP10, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_001556.2 представляет типичные полипептидные последовательности IP10 человека.

[00379] Используемый в данном документе термин «регуляторный фактор интерферона 7» или «IRF7» относится к «изоформе регуляторного фактора интерферона 7G», также известной как «регуляторный фактор интерферона-7H» или «IRF-7H», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IRF7» охватывает полипептиды IRF7, транскрипты РНК IRF7 и гены IRF7. Термин «ген IRF7» относится к генам, кодирующим полипептиды IRF7. Ген IRF7 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в селезенке, тимусе и лейкоцитах периферической крови. Примеры генов IRF7 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, курицы и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген IRF7» включает все природные варианты генов IRF7, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029106 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты IRF7 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IRF7 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IRF7 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты

сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IRF7. Эталонные последовательности NCBI NM_001572.5, NM_004029.4, NM_004031.4, XM_005252907.3, XM_005252909.3, XM_011520066.3 и XM_017017674.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IRF7 человека. Примеры полипептидов IRF7 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IRF7 определяется количествами полипептидов IRF7, экспрессируемых из генов IRF7. В определенных вариантах осуществления полипептиды IRF7 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IRF7 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IRF7 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IRF7, а также любую форму полипептида IRF7, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_001563.2, NP_004020.1, NP_004022.2, XP_005252964.1, XP_005252966.1, XP_011518368.1 и XP_016873163.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов IRF7 человека.

[00380] Используемый в данном документе термин «MCP1» относится к «моноцитарному хемоаттрактантному белку-1», также известному как «хемокиновый лиганд 2 мотива C-C», «моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор», «моноцитарный хемотаксический белок 1», «малый индуцируемый цитокин A2» или «секреторный белок моноцитов JE» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MCP1» охватывает полипептиды MCP1, транскрипты РНК MCP1 и гены MCP1. Термин «ген MCP1» относится к генам, кодирующим полипептиды MCP1. MCP1 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая лимфатические узлы, кровь, селезенку, костный мозг и другие. Примеры генов MCP1 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MCP1» включает все природные варианты генов MCP1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012123 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты MCP1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MCP1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов

транскриптов MCP1. Эталонная последовательность NCBI NM_002982 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК MCP1 человека. Полипептид MCP1 участвует в иммунорегуляторных и воспалительных процессах и функционирует как цитокин с хемотаксической активностью в отношении моноцитов и базофилов. Примеры полипептидов MCP1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MCP1 определяется количествами полипептидов MCP1, экспрессируемых из генов MCP1. В определенных вариантах осуществления полипептиды MCP1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MCP1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MCP1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MCP1, а также любую форму полипептида MCP1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_002973 обеспечивает типичную полипептидную последовательность MCP1 человека.

[00381] Используемые в данном документе термины «M-CSF (CSF)», «M-CSF» и «CSF» используются взаимозаменяемо для обозначения «макрофагального колониестимулирующего фактора», который включает три различные изоформы M-CSF, включая M-CSF1, M-CSF2 и M-CSF3.

[00382] Используемый в данном документе термин «M-CSF1» относится к «колониестимулирующему фактору 1», также известному как «колониестимулирующий фактор 1 (макрофагов)» или «макрофагальный колониестимулирующий фактор 1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «M-CSF1» охватывает полипептиды M-CSF1, транскрипты РНК M-CSF1 и гены M-CSF1. Термин «ген M-CSF1» относится к генам, кодирующим полипептиды M-CSF1. M-CSF1 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая фибробласты, лимфатические узлы, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки, среди прочего. Примеры генов M-CSF1 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Эталонная последовательность NCBI NG_030008 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты M-CSF1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или

производные всех нативных и природных вариантов транскриптов M-CSF1. Эталонные последовательности NCBI NM_000757.6, NM_172210.3, NM_172211.4, NM_172211.4 и XM_017000369.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК M-CSF1 человека. Полипептид M-CSF1 регулирует продукцию, дифференцировку и функцию макрофагов. Примеры полипептидов M-CSF1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF1 определяется количествами полипептидов M-CSF1, экспрессируемых из генов M-CSF1. В определенных вариантах осуществления полипептиды M-CSF1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов M-CSF1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды M-CSF1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид M-CSF1, а также любую форму полипептида M-CSF1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_000748.4, NP_757349.2, NP_757350.2, NP_757351.2 и XP_016855858.1 представляют собой типичные полипептидные последовательности M-CSF1 человека.

[00383] Используемый в данном документе термин «M-CSF2» относится к «колониестимулирующему фактору 2», «сарграмостиму», также известному как «колониестимулирующий фактор 2 (гранулоцитов-макрофагов)», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «M-CSF2» охватывает полипептиды M-CSF2, транскрипты РНК M-CSF2 и гены M-CSF2. Термин «ген M-CSF2» относится к генам, кодирующим полипептиды M-CSF2. M-CSF2 экспрессируется, среди прочего, в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. Примеры генов M-CSF2 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Эталонная последовательность NCBI NG_033024 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты M-CSF2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF2 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов M-CSF2. Эталонная последовательность NCBI NM_000758.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК M-CSF2 человека. Полипептид M-CSF2 регулирует продукцию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и макрофагов. Примеры полипептидов M-CSF2 включают любые такие нативные

полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF2 определяется количествами полипептидов M-CSF2, экспрессируемых из генов M-CSF2. В определенных вариантах осуществления полипептид M-CSF2 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов M-CSF2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды M-CSF2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид M-CSF2, а также любую форму полипептида M-CSF2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_000749.2 представляет типичную полипептидную последовательность M-CSF2 человека.

[00384] Используемый в данном документе термин «ген M-CSF3» относится к «колониестимулирующему фактору 3», также известному как «плюрипоэтин», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «M-CSF3» охватывает полипептиды M-CSF3, транскрипты РНК M-CSF3 и гены M-CSF3. Термин «ген M-CSF3» относится к генам, кодирующим полипептиды M-CSF3. M-CSF3 экспрессируется, среди прочего, в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. M-CSF3 регулирует продукцию, дифференцировку и функцию гранулоцитов. Примеры генов M-CSF3 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Эталонная последовательность NCBI NC_000017.11 в диапазоне 40015440..40017813 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты M-CSF3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF3 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов M-CSF3. Эталонные последовательности NCBI NM_172219.3, NM_000759.4, NM_172220.3, NM_001178147.2 и NR_033662.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК M-CSF3 человека. Примеры полипептидов M-CSF3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена M-CSF3 определяется количествами полипептидов M-CSF3, экспрессируемых из генов M-CSF3. В определенных вариантах осуществления полипептиды M-CSF3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов M-CSF3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты

SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды M-CSF3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид M-CSF, а также любую форму полипептида M-CSF, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_757373.1, NP_000750.1, NP_757374.2 и NP_001171618.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов M-CSF3 человека.

[00385] Используемые в данном документе термины «MIG (CXCL9)», «MIG» и «CXCL9» используются взаимозаменяемо для обозначения «хемокинового лиганда 9 с мотивом C-X-C», также известного как «монокин, индуцируемый интерфероном-гамма», или «хемокин (мотив C-X-C) лиганд 9», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MIG» охватывает полипептиды MIG, транскрипты РНК MIG и гены MIG. Термин «ген MIG» относится к генам, кодирующим полипептиды MIG. MIG экспрессируется в различных клетках и тканях, среди прочего в селезенке, лимфатических узлах и крови. Примеры генов MIG включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и мыши, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MIG» включает все природные варианты генов MIG, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID 4283 представляет типичную последовательность нуклеиновой кислоты MIG человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIG определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MIG. Эталонная последовательность NCBI NM_002416.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК MIG человека. Полипептид MIG играет роль в транспортировке Т-клеток и иммунных и воспалительных реакциях. Примеры полипептидов MIG включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIG определяется количествами полипептидов MIG, экспрессируемых генами MIG. В определенных вариантах осуществления полипептиды MIG включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MIG и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MIG по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MIG, а также любую форму полипептида MIG, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная

последовательность NCBI NP_002407 обеспечивает типичную полипептидную последовательность MIG человека.

[00386] Используемый в данном документе термин «MIP1α» относится к «воспалительному белку 1-альфа макрофагов», также известному как «хемокиновый лиганд 3 с мотивом C-C», или «малый индуцируемый цитокин A3», «белок LD78 альфа тонзиллярных лимфоцитов», в база данных Uniprot или GenBank. Термин «MIP1α» охватывает полипептиды MIP1α, транскрипты РНК MIP1α и гены MIP1α. Термин «ген MIP1α» относится к генам, кодирующим полипептиды MIP1α. MIP1α экспрессируется в различных клетках и тканях, среди прочего в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и крови. Примеры генов MIP1α включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы и собаки, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MIP1α» включает все природные варианты генов MIP1α, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_027730 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты MIP1α человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIP1α определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MIP1α. Эталонная последовательность NCBI NM_002983 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК MIP1α человека. Полипептид MIP1α играет роль в воспалительных реакциях, связываясь с рецепторами CCR1, CCR4 и CCR5. Примеры полипептидов MIP1α включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIP1α определяется количествами полипептидов MIP1α, экспрессируемых из генов MIP1α. В определенных вариантах осуществления полипептиды MIP1α включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MIP1α и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MIP1α по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MIP1α, а также любую форму полипептида MIP1α, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_002974 обеспечивает типичную полипептидную последовательность MIP1α человека.

[00387] Используемый в данном документе термин «MIP1β» относится к

«воспалительному белку 1-бета макрофагов», также известному как «хемокиновый лиганд 4 с мотивом C-C», «малый индуцируемый цитокин A4» или «белок гена 1 активации лимфоцитов», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MIP1β» охватывает полипептиды MIP1β, транскрипты РНК MIP1β и гены MIP1β. Термин «ген MIP1β» относится к генам, кодирующим полипептиды MIP1β. MIP1β экспрессируется в различных клетках и тканях, среди прочего в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и крови. Примеры генов MIP1β включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MIP1β» включает все природные варианты генов MIP1β, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_033066 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты MIP1β человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIP1β определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MIP1β. Эталонная последовательность NCBI NM_002984.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК MIP1β человека. Полипептид MIP1β представляет собой монокин с хемокинетической и воспалительной функциями. Примеры полипептидов MIP1β включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MIP1β определяется количествами полипептидов MIP1β, экспрессируемых из генов MIP1β. В определенных вариантах осуществления полипептиды MIP1β включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MIP1β и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MIP1β по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MIP1α, а также любую форму полипептида MIP1β, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_002975.1 представляет типичную полипептидную последовательность MIP1β человека.

[00388] Используемый в данном документе термин «MT-ATP6» относится к «митохондриально кодируемой мембранной субъединице 6 АТФ-синтазы», также известной как «MTATP6», «ATPASE6» или «ATP6» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MT-ATP6» охватывает полипептиды MT-ATP6, транскрипты РНК MT-ATP6 и

гены MT-ATP6. Термин «ген MT-ATP6» относится к генам, кодирующим полипептиды MT-ATP6. MT-ATP6 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в щитовидной железе, лимфатических узлах, костном мозге и надпочечниках. Примеры генов MT-ATP6 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), мышь, курицу и ящерицу, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MT-ATP6» включает все природные варианты генов MT-ATP6, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_012920.1 в диапазоне 8527..9207 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты MT-ATP6 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MT-ATP6 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MT-ATP6. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MT-ATP6 определяется количествами полипептидов MT-ATP6, экспрессируемых из генов MT-ATP6. Полипептид MT-ATP6 действует как АТФ-синтаза митохондриальной мембраны, которая продуцирует АТФ из АДФ. Примеры полипептидов MT-ATP6 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления полипептиды MT-ATP6 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MT-ATP8 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MT-ATP6 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MT-ATP6, а также любую форму полипептида MT-ATP6, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI YP_003024031.1 представляет типичную полипептидную последовательность MT-ATP8 человека.

[00389] Используемый в данном документе термин «MT-ATP8» относится к «митохондриально кодируемой мембранной субъединице 8 АТФ-синтазы», также известной как «MTATP8», «ATASE8» или «ATP8» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MT-ATP8» охватывает полипептиды MT-ATP8, транскрипты РНК MT-ATP8 и гены MT-ATP8. Термин «ген MT-ATP8» относится к генам, кодирующим полипептиды MT-ATP8. MT-ATP8 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в щитовидной железе, лимфатических узлах, костном мозге и надпочечниках. Примеры генов MT-ATP8 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных,

включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген MT-ATP8» включает все природные варианты генов MT-ATP8, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_012920.1 в диапазоне 8366..8572 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты MT-ATP8 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MT-ATP8 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MT-ATP8. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MT-ATP8 определяется количествами полипептидов MT-ATP8, экспрессируемых из генов MT-ATP8. Полипептид MT-ATP8 представляет собой АТФ-синтазу митохондриальной мембраны, которая продуцирует АТФ из АДФ. Примеры полипептидов MT-ATP8 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления полипептиды MT-ATP8 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MT-ATP8 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MT-ATP8 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MT-ATP8, а также любую форму полипептида MT-ATP8, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI YP_003024030.1 представляет типичную полипептидную последовательность MT-ATP8 человека.

[00390] Используемый в данном документе термин «NFKB1» относится к «субъединице 1 ядерного фактора каппа-В», также известной как «энхансер гена полипептида легкой каппа цепи-ядерного фактора в В-клетках 1» или «субъединица P105 ядерного фактора NF-каппа-В» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «NFKB1» охватывает полипептиды NFKB1, транскрипты РНК NFKB1 и гены NFKB1. Термин «ген NFKB1» относится к генам, кодирующим полипептиды NFKB1. NFKB1 экспрессируется почти во всех типах клеток, включая гемопоэтический костный мозг, мононуклеарные клетки периферической крови и лимфатические узлы. Примеры генов NFKB1 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген NFKB1» включает все природные варианты генов NFKB1, включая аллельные варианты (например, варианты

SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_050628 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты NFKB1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFKB1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов NFKB1. Эталонные последовательности NCBI NM_003998.4, NM_001165412.2, NM_001319226.2, XM_011532006.2, XM_024454067.1, XM_024454068.1 и XM_024454069.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК NFKB1 человека. Полипептид NFKB1 присутствует почти во всех типах клеток и активируется в ответ на многие стимулы, включая воспаление, иммунную активацию, дифференцировку и рост клеток, среди других биологических процессов. Примеры полипептидов NFKB1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFKB1 определяется количествами полипептидов NFKB1, экспрессируемых из генов NFKB1. В определенных вариантах осуществления полипептиды NFKB1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов NFKB1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды NFKB1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид NFKB1, а также любую форму полипептида NFKB1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_003989.2, NP_001158884.1, NP_001306155.1, XP_011530308.1, XP_024309835.1, XP_024309836.1 и XP_024309837.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов NFKB1 человека.

[00391] Используемый в данном документе термин «NFKB2» относится к «субъединице 2 ядерного фактора каппа-В», также известному как «ядерный фактор энхансера гена полипептида легкого каппа цепи в В-клетках 2 (P49/P100)» или «белок транслокации лимфоцитов хромосомы 10» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «NFKB2» охватывает полипептиды NFKB2, транскрипты РНК NFKB2 и гены NFKB2. Термин «ген NFKB2» относится к генам, кодирующим полипептиды NFKB2. NFKB2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в гемопоэтическом костном мозге, мононуклеарных клетках периферической крови и лимфатических узлах. Примеры генов NFKB2 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах

осуществления термин «ген NFKB2» включает все природные варианты генов NFKB2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_033874 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты NFKB2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFKB2 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов NFKB2. Эталонные последовательности NCBI NM_001322934.2, NM_002502.6, NM_001077494.3, NM_001261403.3, NM_001288724.1, NM_001322935.1, XM_011539830.3, XM_011539831.2, XM_017016278.1, XM_024448026.1 и XM_024448027.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК NFKB2 человека. Полипептид NFKB2 представляет собой фактор транскрипции с двойными функциями, включая цитоплазматическое удержание сложных белков NFKB и котрансляционный процессинг p52. Примеры полипептидов NFKB2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFKB2 определяется количествами полипептидов NFKB2, экспрессируемых из генов NFKB2. В определенных вариантах осуществления полипептиды NFKB2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов NFKB2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды NFKB2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид NFKB2, а также любую форму полипептида NFKB2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_001309863.1, NP_002493.3, NP_001070962.1, NP_001248332.1, NP_001275653.1, NP_001309864.1, XP_011538132.1, XP_011538133.1, XP_016871767.1, XP_024303794.1 и XP_024303795.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов NFKB2 человека.

[00392] Используемый в данном документе термин «RELA» относится к «протоонкогену RELA, субъединице NF-KB», также известной как «субъединица p65 ядерного фактора NF-каппа-B», «фактор транскрипции p65», «NFKB3», «ядерный фактор энхансера гена полипептида легкой каппе цепи в B-клетках 3» или « гомолог A вирусного онкогена V-Rel птичьего ретикулоэндотелиоза» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RELA» охватывает полипептиды RELA, транскрипты РНК RELA и гены RELA. Термин «ген RELA» относится к генам, кодирующим полипептиды RELA. RELA экспрессируется в

различных клетках и тканях, в том числе в клетках периферической крови, лимфатических узлах и селезенке. Примеры генов RELA включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген RELA» включает все природные варианты генов RELA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_029971 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты RELA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RELA определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов гена RELA. Эталонные последовательности NCBI NM_021975.4, NM_001145138.2, NM_001243984.2, NM_001243985.1, XM_011545206.2 и XM_011545207.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК RELA человека. Примеры полипептидов RELA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RELA определяется количествами полипептидов RELA, экспрессируемых генами RELA. В определенных вариантах осуществления полипептиды RELA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RELA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RELA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RELA, а также любую форму полипептида RELA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_068810.3, NP_001138610.1, NP_001230913.1, NP_001230914.1, XP_011543508.1 и XP_011543509.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов RELA человека.

[00393] Используемый в данном документе термин «RELB» относится к «протоонкогену RELB, субъединице NF-KB», также известному как «гомолог B вирусного онкогена V-Rel птичьего ретикулоэндотелиоза», «усилитель гена полипептида ядерного фактора каппа-легкого белка в B- Cells 3» или «Transcription Factor RelB» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RELB» охватывает полипептиды RELB, транскрипты РНК RELB и гены RELB. Термин «ген RELB» относится к генам, кодирующим полипептиды RELB. RELB экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в цельной крови, B-лимфоцитах

и периферических мононуклеарных клетках. Примеры генов RELB включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген RELB» включает все природные варианты генов RELB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 в диапазоне 45001449..45038194 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты RELB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RELB определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RELB. Эталонные последовательности NCBI NM_006509.4, XM_005259127.3 и XM_005259128.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RELB человека. Примеры полипептидов RELB включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RELB определяется количествами полипептидов RELB, экспрессируемых генами RELB. В определенных вариантах осуществления полипептиды RELB включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RELB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RELB по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RELB, а также любую форму полипептида RELB, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_006500.2, XP_005259184.1 и XP_005259185.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RELB человека.

[00394] Используемый в данном документе термин «REL» относится к «протоонкогену REL, субъединице NF-KB», также известному как «гомолог вирусного онкогена V-Rel птичьего ретикулоэндотелиоза» или «протоонкоген C-Rel» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «REL» охватывает полипептиды REL, транскрипты РНК REL и гены REL. Термин «ген REL» относится к генам, кодирующим полипептиды REL. REL экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, В-клетки, моноциты и мононуклеарные клетки периферической крови. Примеры генов REL включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и

грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген REL» включает все природные варианты генов REL, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 в диапазоне 60881521..60931612 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты REL человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена REL определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов REL. Эталонные последовательности NCBI NM_001291746.2, NM_002908.4, XM_011533010.3 и XM_017004627.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК REL человека. Примеры полипептидов REL включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена REL определяется количествами полипептидов REL, экспрессируемых генами REL. В определенных вариантах осуществления полипептиды REL включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов REL и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды REL по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид REL, а также любую форму полипептида REL, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_001278675.1, NP_002899.1, XP_011531312.1 и XP_016860116.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов REL человека.

[00395] Используемый в данном документе термин «RASAL1» относится к «белок 1, подобному активатору RasGAP», также известному как «белок, подобный активатору RAS 1», или «белок, подобный активатору Ras ГТФазы», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RASAL1» охватывает полипептиды RASAL1, транскрипты РНК RASAL1 и гены RASAL1. Термин «ген RASAL1» относится к генам, кодирующим полипептиды RASAL1. RASAL1 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая щитовидную железу и мозговое вещество надпочечников. Примеры генов RASAL1 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, ящерицы и лягушки) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RASAL1» включает все природные

варианты генов RASAL1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_047089 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты RASAL1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RASAL1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RASAL1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RASAL1. Эталонные последовательности NCBI NM_001301202.1, NM_004658.2, NM_001193520.1, NM_001193521.1, XM_005253950.4, XM_006719641.3, XM_006719642.3, XM_011538852.2, XM_011538853.2, XM_011538854.2, XM_017020028.1, XM_017020029.1, XM_017020030.1, XM_017020031.1, XR_001748902.1, XR_001748903.1 и XR_002957386.1 обеспечивают иллюстративные последовательности транскриптов мРНК RASAL1 человека. Полипептид RASAL1 является членом семейства GAP1 белков, активирующих ГТФазу. Полипептид RASAL1 подавляет функцию RAS, позволяя контролировать пролиферацию и дифференцировку. Примеры полипептидов RASAL1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RASAL1 определяется количествами полипептидов RASAL1, экспрессируемых из генов RASAL1. В определенных вариантах осуществления полипептиды RASAL1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RASAL1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RASAL1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RASAL1, а также любую форму полипептида RASAL1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_001288131.1, NP_004649.2, NP_001180449.1, NP_001180450.1, XP_005254007.1, XP_006719704.1, XP_006719705.1, XP_011537154.1, XP_011537155.1, XP_011537156.1, XP_016875517.1, XP_016875518.1, XP_016875519.1 и XP_016875520.1 представляют типичные полипептидные последовательности RASAL1 человека.

[00396] Используемый в данном документе термин «RhoB» относится к «члену семейства гомологов Ras B», также известному как «родственный Rho ГТФ-связывающий белок RhoB» или «семейство генов гомологов Ras, член B» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RhoB» охватывает полипептиды RhoB, транскрипты РНК RhoB и гены RhoB. Термин «ген RhoB» относится к генам, кодирующим полипептиды RhoB. RhoB

экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, нервную систему, кровь и селезенку. Примеры генов RhoB включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и крысы, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген RhoB» включает все природные варианты генов RhoB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 в диапазоне 20447074..20449440 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты RhoB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoB определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RhoB. Эталонная последовательность NCBI NM_004040.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК RhoB человека. Примеры полипептидов RhoB включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoB определяется количествами полипептидов RhoB, экспрессируемых из генов RhoB. В определенных вариантах осуществления полипептиды RhoB включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RhoB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RhoB по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RhoB, а также любую форму полипептида RhoB, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_004031.1 представляет типичную полипептидную последовательность RhoB человека.

[00397] Используемый в данном документе термин «RhoF» относится к «родственному Rho ГТФ-связывающему белку RhoF», также известному как «член F семейства гомологов Ras, связанный с филоподиями», «Rho в филоподии» или «семейство генов гомологов Ras, член F (в филоподии)», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RhoF» охватывает полипептиды RhoF, транскрипты РНК RhoF и гены RhoF. Термин «ген RhoF» относится к генам, кодирующим полипептиды RhoF. RhoF экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в кишечнике, легких и поджелудочной железе. Примеры генов RhoF включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и крысы, если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген

RhoF» включает все природные варианты генов RhoF, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000012.12 (в диапазоне 121777754..121793688, комплемент) представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты RhoF человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoF определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RhoF. Эталонная последовательность NCBI NM_019034.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК RhoF человека. Полипептид RhoF участвует в формировании тонких, богатых актином поверхностных отростков, известных как филоподии. Примеры полипептидов RhoF включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoF определяется количествами полипептидов RhoF, экспрессируемых из генов RhoF. В определенных вариантах осуществления полипептиды RhoF включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RhoF и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RhoF по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RhoF, а также любую форму полипептида RhoF, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NP_061907.2 представляет типичную полипептидную последовательность RhoF человека.

[00398] Используемый в данном документе термин «RhoG» относится к «Rho-родственному ГТФ-связывающему белку RhoG», также известному как «член G семейства Ras-гомологов», «семейство генов Ras-гомологов, член G (Rho G)», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RhoG» охватывает полипептиды RhoG, транскрипты РНК RhoG и гены RhoG. Термин «ген RhoG» относится к генам, кодирующим полипептиды RhoG. RhoG экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, нейтрофилы, Т-лимфоциты и мононуклеарные клетки периферической крови. Примеры генов RhoG включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген RhoG» включает все природные варианты генов RhoG, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000011.10 (в диапазоне 3826978..3840959, комплемент)

представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты RhoG человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoG определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RhoG. Эталонные последовательности NCBI NM_001665.4, XM_005252916.2 и XM_017017719.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RhoG человека. Полипептид RhoG участвует в формировании складок мембраны при микропиноцитозе и играет роль в миграции клеток. Примеры полипептидов RhoG включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoG определяется количествами полипептидов RhoG, экспрессируемых из генов RhoG. В определенных вариантах осуществления полипептиды RhoG включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RhoG и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RhoG по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RhoG, а также любую форму полипептида RhoG, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NCBI NP_001656.2, XP_005252973.1 и XP_016873208.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RhoG человека.

[00399] Используемый в данном документе термин «STAT1» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 1», также известному как «компоненты P91/P84 фактора транскрипции ISGF-3» или «преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1-альфа/бета» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT1» охватывает полипептиды STAT1, транскрипты РНК STAT1 и гены STAT1. Термин «ген STAT1» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT1. STAT1 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, Т-хелперные клетки, Т-цитотоксические клетки, лимфатические узлы и селезенку. Примеры генов STAT1 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT1» включает все природные варианты генов STAT1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_008294 обеспечивает типичную последовательность

нуклеиновой кислоты STAT1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT1 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STAT1. Эталонные последовательности NM_007315.4, NM_139266.2, XM_006712718.1, XM_017004783.2, XR_001738914.2 и XR_001738915.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT1 человека. Примеры полипептидов STAT1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT1 определяется количествами полипептидов STAT1, экспрессируемых из генов STAT1. В определенных вариантах осуществления полипептиды STAT1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT1, а также любую форму полипептида STAT1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_009330.1, NP_644671.1, XP_006712781.1 и XP_016860272.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов STAT1 человека.

[00400] Используемый в данном документе термин «STAT2» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 2», также известному как «преобразователь сигнала и активатор транскрипции 2, 113 кДа» или «P113», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT2» охватывает полипептиды STAT2, транскрипты РНК STAT2 и гены STAT2. Термин «ген STAT2» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT2. STAT2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в моноцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, стромальных клетках и лимфатических узлах. Примеры генов STAT2 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT2» включает все природные варианты генов STAT2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_046314 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT2 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой

варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STAT2. Эталонные последовательности NM_005419.4, NM_198332.2, XM_011538697.2, XM_011538698.3, XM_011538699.3, XM_011538700.2, XM_017019904.2, XR_245953.3, XR_001748856.1, XR_001748857.1, XR_001748858.2, XR_002957375.1 и XR_002957376.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT2 человека. Примеры полипептидов STAT2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT2 определяется количествами полипептидов STAT2, экспрессируемых из генов STAT2. В определенных вариантах осуществления полипептид STAT2 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT2, а также любую форму полипептида STAT2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_005410.1, NP_938146.1, XP_011536999.1, XP_011537000.1, XP_011537001.1, XP_011537002.1 и XP_016875393.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов STAT2 человека.

[00401] Используемый в данном документе термин «STAT3» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 3», также известному как «фактор острофазового ответа» или «APRF» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT3» охватывает полипептиды STAT3, транскрипты РНК STAT3 и гены STAT3. Термин «ген STAT3» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT3. STAT3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в костном мозге и лимфатических узлах. Примеры генов STAT3 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT3» включает все природные варианты генов STAT3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_007370 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT3 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов

транскриптов генов STAT3. Эталонные последовательности NM_139276.3, NM_003150.4, NM_213662.2, NM_001369512.1, NM_001369513.1, NM_001369514.1, NM_001369516.1, NM_001369517.1, NM_001369518.1, NM_001369519.1, NM_001369520.1, XM_017024973.2 и XM_024450896.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT3 человека. Примеры полипептидов STAT3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT3 определяется количествами полипептидов STAT3, экспрессируемых из генов STAT3. В определенных вариантах осуществления полипептиды STAT3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT3, а также любую форму полипептида STAT3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_644805.1, NP_003141.2, NP_998827.1, NP_001356441.1, NP_001356442.1, NP_001356443.1, NP_001356445.1, NP_001356446.1, NP_001356447.1, NP_001356448.1, NP_001356449.1, XP_016880462.1 и XP_024306664.1 представляют типичные полипептидные последовательности STAT3 человека.

[00402] Используемый в данном документе термин «STAT4» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 4» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT4» охватывает полипептиды STAT4, транскрипты РНК STAT4 и гены STAT4. Термин «ген STAT4» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT4. STAT4 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая обычные дендритные клетки, клетки протоков поджелудочной железы и мононуклеарные клетки периферической крови, среди прочих. Примеры генов STAT4 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT4» включает все природные варианты генов STAT4, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012852 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT4 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT4 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и

природных вариантов транскриптов генов STAT4. Эталонные последовательности NM_003151.4, NM_001243835.2, XM_006712719.3, XM_011511705.2 и XM_017004784.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT4 человека. Примеры полипептидов STAT4 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT4 определяется количествами полипептидов STAT4, экспрессируемых из генов STAT4. В определенных вариантах осуществления полипептид STAT4 включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT4 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT4 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT4, а также любую форму полипептида STAT4, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_003142.1, NP_001230764.1, XP_006712782.1, XP_011510007.1 и XP_016860273.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов STAT4 человека.

[00403] Используемый в данном документе термин «STAT5» относится к «STAT5A», «STAT5B» или к обоим «STAT5A» и «STAT5B». Используемый в данном документе термин «STAT5A» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 5A» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT5A» охватывает полипептиды STAT5A, транскрипты РНК STAT5A и гены STAT5A. Термин «ген STAT5A» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT5A. STAT5A экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, эритробласты, мононуклеарные клетки периферической крови и Т-лимфоциты. Примеры генов STAT5A включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT5A» включает все природные варианты генов STAT5A, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NC_000017.11 в диапазоне 42287547..42311943 представляет собой типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT5A человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT5A определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STAT5A. Эталонные последовательности NM_001288718.1, NM_003152.3, NM_001288719.1,

NM_001288720.1 и XM_005257624.3 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT5A человека. Примеры полипептидов STAT5A включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT5A определяется количествами полипептидов STAT5A, экспрессируемых из генов STAT5A. В определенных вариантах осуществления полипептиды STAT5A включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT5A и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT5A по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT5A, а также любую форму полипептида STAT5A, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001275647.1, NP_003143.2, NP_001275648.1, NP_001275649.1 и XP_005257681.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов STAT5A человека.

[00404] Используемый в данном документе термин «STAT5B» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 5B», также известному как «фактор транскрипции STAT5B», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT5B» охватывает полипептиды STAT5B, транскрипты РНК STAT5B и гены STAT5B. Термин «ген STAT5B» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT5B. STAT5B экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочих, мононуклеарные клетки периферической крови, Т-клетки CD8 и лимфатические узлы. Примеры генов STAT5B включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT5B» включает все природные варианты генов STAT5B, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_007271 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT5B человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT5B определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STAT5B. Эталонные последовательности NM_012448.4, XM_005257626.4, XM_017024977.1, XM_024450897.1 и XM_024450898.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT5B человека. Примеры

полипептидов STAT5B включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT5B определяется количествами полипептидов STAT5B, экспрессируемых из STAT5B. В определенных вариантах осуществления полипептид STAT5B включает все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT5B и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT5B по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT5B, а также любую форму полипептида STAT5B, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_036580.2, XP_005257683.1, XP_016880466.1, XP_024306665.1 и XP_024306666.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов STAT5B человека.

[00405] Используемый в данном документе термин «STAT6» относится к «преобразователю сигнала и активатору транскрипции 6», также известному как «преобразователь сигнала и активатор транскрипции 6, индуцированный интерлейкином-4», «IL-4 STAT» или «фактор транскрипции IL-4 STAT» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STAT6» охватывает полипептиды STAT6, транскрипты РНК STAT6 и гены STAT6. Термин «ген STAT6» относится к генам, кодирующим полипептиды STAT6. STAT6 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в цельной крови, лимфатических узлах и селезенке. Примеры генов STAT6 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген STAT6» включает все природные варианты генов STAT6, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_021272 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты STAT6 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT6 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STAT6. Эталонные последовательности NM_003153.5, NM_001178078.2, NM_001178079.2, NM_001178080.2, NM_001178081.2, NR_033659.2, XM_011538703.3, XM_011538704.3, XM_011538705.3, XM_011538707.3 и XM_011538708.3 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК STAT6 человека. Примеры полипептидов STAT6 включают любые такие нативные

полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STAT6 определяется количествами полипептидов STAT6, экспрессируемых из генов STAT6. В определенных вариантах осуществления полипептиды STAT6 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STAT6 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STAT6 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STAT6, а также любую форму полипептида STAT6, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_003144.3, NP_001171549.1, NP_001171550.1, NP_001171551.1, NP_001171552.1, XP_011537005.1, XP_011537006.1, XP_011537007.1, XP_011537009.1 и XP_011537010.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов STAT6 человека.

[00406] Используемый в данном документе термин «TAP2» относится к «транспортеру 2, члену подсемейства B кассеты связывания АТФ», также известному как «переносчик антигенного пептида 2», «кассете связывания АТФ, подсемейству B (MDR/TAP), члену 3», «переносчику пептидов, участвующему в процессинге антигена 2» или «белку действительно интересного новому гена 11» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TAP2» охватывает полипептиды TAP2, транскрипты РНК TAP2 и гены TAP2. Термин «ген TAP2» относится к генам, кодирующим полипептиды TAP2. TAP2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в мононуклеарных клетках периферической крови. Примеры генов TAP2 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, ящерицы) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TAP2» включает все природные варианты генов TAP2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_009793 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты TAP2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TAP2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TAP2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TAP2. Эталонные последовательности NM_001290043.2, NM_000544.3 и NM_018833.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TAP2 человека. Примеры полипептидов TAP2 включают любые такие нативные

полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TAP2 определяется количествами полипептидов TAP2, экспрессируемых из генов TAP2. В определенных вариантах осуществления полипептиды TAP2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TAP2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TAP2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TAP2, а также любую форму полипептида TAP2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001276972.1, NP_000535.3 и NP_061313.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов TAP2 человека.

[00407] Используемый в данном документе термин «TLR7» относится к «толл-подобному рецептору 7», также известному как «толл-подобный рецептор 7» или «толл-подобный рецептор 7-подобный» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TLR7» охватывает полипептиды TLR7, транскрипты РНК TLR7 и гены TLR7. Термин «ген TLR7» относится к генам, кодирующим полипептиды TLR7. TLR7 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая среди прочих плазмоцитоидные дендритные клетки и подоциты. Примеры генов TLR7 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген TLR7» включает все природные варианты генов TLR7, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012569 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты TLR7 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR7 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TLR7. Эталонная последовательность NCBI NM_016562.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК TLR7 человека. Примеры полипептидов TLR7 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR7 определяется количествами полипептидов TLR7, экспрессируемых из генов TLR7. В определенных вариантах осуществления полипептиды TLR7 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TLR7 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты;

фрагменты и производные. Полипептиды TLR7 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TLR7, а также любую форму полипептида TLR7, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_057646.1 представляет типичную полипептидную последовательность TLR7 человека.

[00408] Используемый в данном документе термин «TLR8» относится к «толл-подобному рецептору 8», также известному как «толл-подобный рецептор 8» или «антиген CD288» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TLR8» охватывает полипептиды TLR8, транскрипты РНК TLR8 и гены TLR8. Термин «ген TLR8» относится к генам, кодирующим полипептиды TLR8. TLR8 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, моноциты и В-лимфоциты. Примеры генов TLR8 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген TLR8» включает все природные варианты генов TLR8, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_012882 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты TLR8 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR8 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TLR8. Эталонные последовательности NM_138636.5, NM_016610.4, XM_011545529.1 и XM_011545530.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК TLR8 человека. Примеры полипептидов TLR8 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR8 определяется количествами полипептидов TLR8, экспрессируемых из генов TLR8. В определенных вариантах осуществления полипептиды TLR8 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TLR8 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TLR8 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TLR8, а также любую форму полипептида TLR8, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_619542.1, NP_057694.2, XP_011543831.1 и XP_011543832.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TLR8 человека.

[00409] Используемый в данном документе термин «TLR9» относится к «толл-подобному рецептору 9», также известному как «толл-подобный рецептор 9» или «антиген CD289» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TLR9» охватывает полипептиды TLR9, транскрипты РНК TLR9 и гены TLR9. Термин «ген TLR9» относится к генам, кодирующим полипептиды TLR9. TLR9 экспрессируется в различных клетках и тканях, включая, среди прочего, В-лимфоциты, адипоциты и селезенку. Примеры генов TLR9 включают любые такие нативные гены из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), коровы, собаки и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. В определенных вариантах осуществления термин «ген TLR9» включает все природные варианты генов TLR9, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NCBI NG_033933 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты TLR9 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR9 определяется количеством его транскриптов мРНК. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TLR9. Эталонная последовательность NCBI NM_017442.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК TLR9 человека. Примеры полипептидов TLR9 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR9 определяется количествами полипептидов TLR9, экспрессируемых из генов TLR. В определенных вариантах осуществления полипептиды TLR9 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TLR9 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TLR9 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TLR9, а также любую форму полипептида TLR9, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_059138.1 представляет типичную полипептидную последовательность TLR9 человека.

[00410] Используемый в данном документе термин «TRAF2» относится к «фактору 2, ассоциированному с рецептором TNF», также известному как «убиквитинтрансфераза RING-типа E3 TRAF2», «белок 3, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 2 типа», или «E3 убиквитин-протеинлигаза TRAF2», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TRAF2» охватывает полипептиды TRAF2, транскрипты РНК TRAF2 и гены

TRAF2. Термин «ген TRAF2» относится к генам, кодирующим полипептиды TRAF2. TRAF2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в эпителиальных клетках, мышцах, сердце и печени. Примеры генов TRAF2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TRAF2» включает все природные варианты генов TRAF2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID 7186 представляет типичную последовательность нуклеиновой кислоты TRAF2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TRAF2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TRAF2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов TRAF2. Эталонные последовательности NM_021138.4, XM_011518974.2, XM_011518976.3 и XM_011518977.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК TRAF2 человека. Примеры полипептидов TRAF2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TRAF2 определяется количеством полипептидов TRAF2. В определенных вариантах осуществления полипептиды TRAF2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TRAF2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TRAF2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TRAF2, а также любую форму полипептида TRAF2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_066961.2, XP_011517276.1, XP_011517278.1, и XP_011517279.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TRAF2 человека.

[00411] Используемый в данном документе термин «XBP-1» относится к « X-Box связывающему белку 1 », также известному как « Белок 5, связывающий чувствительный к Tax элемент» или «X-Box-связывающий белок 1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «XBP-1» охватывает полипептиды XBP-1, транскрипты РНК XBP-1 и гены XBP-1. Термин «ген XBP-1» относится к генам, кодирующим полипептиды XBP-1. XBP-1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов XBP-1 включают любой такой нативный ген из любого источника

позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген XBP-1» включает все природные варианты генов XBP-1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. Эталонная последовательность NG_012266.1 обеспечивает типичную последовательность нуклеиновой кислоты XBP-1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена XBP-1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген XBP-1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов XBP-1. Эталонные последовательности NCBI NM_001079539.1 и NM_005080.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК XBP-1 человека. Примеры полипептидов XBP-1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена XBP-1 определяется количеством полипептидов XBP-1. В определенных вариантах осуществления полипептиды XBP-1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов XBP-1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды XBP-1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид XBP-1, а также любую форму полипептида XBP-1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001073007.1 и NP_005071.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов XBP-1 человека. «XBP-1S» относится к сплайсированной форме XBP-1, которая является фактором транскрипции и маркером стресса ЭПР, и соответствующим полипептидом. Примеры XBP-1S включают человеческий XBP-1S, соответствующий идентификатору записи Ensembl ENST00000216037.10, или его эквиваленты у других видов. «XBP-1L» относится к длинной форме сплайсированного XBP-1, которая является репрессором транскрипции, и соответствующему полипептиду. Примеры XBP-1L включают человеческий XBP-1L, соответствующий идентификатору записи Ensembl ENST00000344347.5, или его эквиваленты у других видов.

[00412] Используемый в данном документе термин «RFX1» относится к «регуляторному фактору X, 1», также известному как «регуляторный фактор MHC класса II RFX1» или «фактор транскрипции RFX1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RFX1»

охватывает полипептиды RFX1, транскрипты РНК RFX1 и гены RFX1. Термин «ген RFX1» относится к генам, кодирующим полипептиды RFX1. RFX1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RFX1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RFX1» включает все природные варианты генов RFX1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5989 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 13961530..14007514, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RFX1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RFX1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RFX1. Эталонные последовательности NM_002918.5, XM_011528170.2, XM_011528167.2, XM_011528168.2, XM_011528165.2, XM_011528169.2 и XM_011528166.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК RFX1 человека. Примеры полипептидов RFX1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX1 определяется количеством полипептидов RFX1. В определенных вариантах осуществления полипептиды RFX1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RFX1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RFX1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RFX1, а также любую форму полипептида RFX1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_002909.4, XP_011526472.1, XP_011526469.1, XP_011526470.1, XP_011526467.1, XP_011526471.1 и XP_011526468.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов RFX1 человека.

[00413] Используемый в данном документе термин «RFX5» относится к «регуляторному фактору X 5», также известному как «ДНК-связывающий белок RFX5», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RFX5» охватывает полипептиды RFX5, транскрипты РНК RFX5 и гены RFX5. Термин «ген RFX5» относится к генам, кодирующим полипептиды RFX5. RFX5 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и

эндотелиальных клетках. Примеры генов RFX5 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RFX5» включает все природные варианты генов RFX5, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5993 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 151340640..151347319, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RFX5 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX5 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RFX5 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RFX5. Эталонные последовательности NM_000449.4, NM_001025603.2 и NM_001379412.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RFX5 человека. Примеры полипептидов RFX5 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX5 определяется количеством полипептидов RFX5. В определенных вариантах осуществления полипептиды RFX5 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RFX5 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RFX5 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RFX5, а также любую форму полипептида RFX5, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000440.1, NP_001020774.1 и NP_001366341.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RFX5 человека.

[00414] Используемый в данном документе термин «RFX7» относится к «регуляторному фактору X 7», также известному как «ДНК-связывающий белок RFX7» или «белок 2, содержащий домен регуляторного фактора X», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RFX7» охватывает полипептиды RFX7, транскрипты РНК RFX7 и гены RFX7. Термин «ген RFX7» относится к генам, кодирующим полипептиды RFX7. RFX7 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RFX7 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и

крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RFX7» включает все природные варианты генов RFX7, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 64864 и эталонная последовательность NCBI NC_000015.10 (диапазон 56087280..56247654, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RFX7 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX7 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RFX7 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RFX7. Эталонные последовательности NM_001368073.2, NM_001368074.1, NM_001370561.1 и NM_001370554.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК RFX7 человека. Примеры полипептидов RFX7 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFX7 определяется количеством полипептидов RFX7. В определенных вариантах осуществления полипептиды RFX7 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RFX7 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RFX7 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RFX7, а также любую форму полипептида RFX7, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001355002.1, NP_001355003.1, NP_001357490.1 и NP_001357483.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RFX7 человека.

[00415] Используемый в данном документе термин «CTCF» относится к «транскрипционному репрессору CTCF», также известному как «белок 11-цинковых пальцев», «CCCTC-связывающий фактор» или «паралог CTCFL» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CTCF» охватывает полипептиды CTCF, транскрипты РНК CTCF и гены CTCF. Термин «ген CTCF» относится к генам, кодирующим полипептиды CTCF. CTCF экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CTCF включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CTCF» включает все природные варианты генов CTCF, включая аллельные варианты

(например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10664 и эталонная последовательность NCBI NC_000016.10 (диапазон 67562526..67639185) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CTCF человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CTCF определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CTCF кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CTCF. Эталонные последовательности NM_001191022.2, NM_001363916.1 и NM_006565.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК CTCF человека. Примеры полипептидов CTCF включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CTCF определяется количеством полипептидов CTCF. В определенных вариантах осуществления полипептиды CTCF включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CTCF и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CTCF по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CTCF, а также любую форму полипептида CTCF, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001177951.1, NP_001350845.1 и NP_006556.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CTCF человека.

[00416] Используемый в данном документе термин «CIITA» относится к «трансактиватору главного комплекса гистосовместимости класса II», также известному как «трансактиватор MHC класса II», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CIITA» охватывает полипептиды CIITA, транскрипты РНК CIITA и гены CIITA. Термин «ген CIITA» относится к генам, кодирующим полипептиды CIITA. CIITA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CIITA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CIITA» включает все природные варианты генов CIITA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 4261 и эталонная последовательность NCBI NC_000016.10 (диапазон 10866208..10941562) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CIITA человека. В определенных вариантах

осуществления экспрессия гена CIITA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CIITA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CIITA. Эталонные последовательности NM_000246.3, NM_001286402.1 и NM_001286403.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК CIITA человека. Примеры полипептидов CIITA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CIITA определяется количеством полипептидов CIITA. В определенных вариантах осуществления полипептиды CIITA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CIITA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CIITA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CIITA, а также любую форму полипептида CIITA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000237.2, NP_001273331.1 и NP_001273332.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CIITA человека.

[00417] Используемый в данном документе термин «BCL2L11» относится к «bcl-2-подобному белку 11», также известному как «Bcl2-взаимодействующий медиатор клеточной гибели» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BCL2L11» охватывает полипептиды BCL2L11, транскрипты РНК BCL2L11 и гены BCL2L11. Термин «ген BCL2L11» относится к генам, кодирующим полипептиды BCL2L11. BCL2L11 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BCL2L11 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BCL2L11» включает все природные варианты генов BCL2L11, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10018 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 111120914..111168445) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BCL2L11 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCL2L11 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BCL2L11 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК

представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BCL2L11. Эталонные последовательности NM_001204106.2, NM_001204107.1 и NM_001204108.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BCL2L11 человека. Примеры полипептидов BCL2L11 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCL2L11 определяется количеством полипептидов BCL2L11. В определенных вариантах осуществления полипептиды BCL2L11 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BCL2L11 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BCL2L11 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BCL2L11, а также любую форму полипептида BCL2L11, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001191035.1, NP_001191036.1 и NP_001191037.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BCL2L11 человека.

[00418] Используемый в данном документе термин «BCAP31» относится к «белку 31, ассоциированному с рецептором В-клеток», также известному как «антиген, ассоциированный с опухолью 6C6-AG», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BCAP31» охватывает полипептиды BCAP31, транскрипты РНК BCAP31 и гены BCAP31. Термин «ген BCAP31» относится к генам, кодирующим полипептиды BCAP31. BCAP31 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BCAP31 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BCAP31» включает все природные варианты генов BCAP31, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10134 и эталонная последовательность NCBI NC_000023.11 (диапазон 153700492..153724746, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BCAP31 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCAP31 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BCAP31 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BCAP31. Эталонные последовательности

NM_001139441.1, NM_001139457.2 и NM_001256447.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BCAP31 человека. Примеры полипептидов BCAP31 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BCAP31 определяется количеством полипептидов BCAP31. В определенных вариантах осуществления полипептиды BCAP31 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BCAP31 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BCAP31 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BCAP31, а также любую форму полипептида BCAP31, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001132913.1, NP_001132929.1 и NP_001243376.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BCAP31 человека.

[00419] Используемый в данном документе термин «SERINC3» относится к «инкорпоратору серина 3», также известному как «опухолевой дифференциально экспрессируемый белок 1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «SERINC3» охватывает полипептиды SERINC3, транскрипты РНК SERINC3 и гены SERINC3. Термин «ген SERINC3» относится к генам, кодирующим полипептиды SERINC3. SERINC3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов SERINC3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген SERINC3» включает все природные варианты генов SERINC3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10955 и эталонная последовательность NCBI NC_000020.11 (диапазон 44496221..44522116, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты SERINC3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена SERINC3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген SERINC3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов SERINC3. Эталонные последовательности NM_006811.4 и NM_198941.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК SERINC3 человека. Примеры полипептидов SERINC3 включают

любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена SERINC3 определяется количеством полипептидов SERINC3. В определенных вариантах осуществления полипептиды SERINC3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов SERINC3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды SERINC3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид SERINC3, а также любую форму полипептида SERINC3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_006802.1 и NP_945179.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов SERINC3 человека.

[00420] Используемый в данном документе термин «ERN1» относится к «серин/треонин-протеинкиназе/эндорибонуклеазе IRE1», также известной как «передача сигнала от эндоплазматического ретикулума к ядру 1» или «белок, требующий инозитола 1», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ERN1» охватывает полипептиды ERN1, транскрипты РНК ERN1 и гены ERN1. Термин «ген ERN1» относится к генам, кодирующим полипептиды ERN1. ERN1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ERN1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ERN1» включает все природные варианты генов ERN1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 2081 и эталонная последовательность NCBI NC_000017.11 (диапазон 64039142..64132469, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ERN1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ERN1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ERN1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ERN1. Эталонные последовательности NM_001433.5, XM_017024347.2 и XM_017024348.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ERN1 человека. Примеры полипептидов ERN1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия

гена ERN1 определяется количеством полипептидов ERN1. В определенных вариантах осуществления полипептиды ERN1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ERN1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ERN1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ERN1, а также любую форму полипептида ERN1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001424.3, XP_016879836.1 и XP_016879837.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов ERN1 человека.

[00421] Используемый в данном документе термин «ATF6» относится к «циклическому АМФ-зависимому фактору транскрипции ATF-6 альфа», также известному как «активирующий фактор транскрипции 6 альфа» или «цАМФ-зависимый фактор транскрипции ATF-6 альфа» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ATF6» охватывает полипептиды ATF6, транскрипты РНК ATF6 и гены ATF6. Термин «ген ATF6» относится к генам, кодирующим полипептиды ATF6. ATF6 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ATF6 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ATF6» включает все природные варианты генов ATF6, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 22926 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 161766320..161964070) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ATF6 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ATF6 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ATF6 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ATF6. Эталонные последовательности NM_007348.4, XM_011509308.1 и XM_011509309.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ATF6 человека. Примеры полипептидов ATF6 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ATF6 определяется количеством полипептидов ATF6. В определенных вариантах осуществления полипептиды ATF6 включают все полипептиды, кодируемые

природными вариантами генов ATF6 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ATF6 по данному изобретению также охватывают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ATF6, а также любую форму полипептида ATF6, полученную в результате процессинга в клетке, и любой полипептид ATF6, локализованный или повторно локализованный в любом месте клетки. Эталонные последовательности NP_031374.2, XP_011507610.1 и XP_011507611.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов ATF6 человека.

[00422] Используемый в данном документе термин «NCK2» относится к «адапторному белку 2 NCK», также известному как «цитоплазматический белок NCK2», «адапторный белок SH2/SH3 NCK-бета» или «белок 4, связанный с рецептором фактора роста», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «NCK2» охватывает полипептиды NCK2, транскрипты РНК NCK2 и гены NCK2. Термин «ген NCK2» относится к генам, кодирующим полипептиды NCK2. NCK2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов NCK2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген NCK2» включает все природные варианты генов NCK2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 8440 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 105744649..105894274) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты NCK2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NCK2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген NCK2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов NCK2. Эталонные последовательности NM_001004720.3, NM_001004722.3 и NM_003581.5 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК NCK2 человека. Примеры полипептидов NCK2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NCK2 определяется количеством полипептидов NCK2. В определенных вариантах осуществления полипептиды NCK2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов NCK2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например,

варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды NCK2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид NCK2, а также любую форму полипептида NCK2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001004720.1, NP_001004722.1 и NP_003572.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов NCK2 человека.

[00423] Используемый в данном документе термин «PPP1R15A» относится к «регуляторной субъединице 15A протеинфосфатазы 1», также известной как «белок GADD34, индуцируемый остановкой роста и повреждением ДНК», или «гомолог MyD116 белка первичной реакции миелоидной дифференцировки», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «PPP1R15A» охватывает полипептиды PPP1R15A, транскрипты РНК PPP1R15A и гены PPP1R15A. Термин «ген PPP1R15A» относится к генам, кодирующим полипептиды PPP1R15A. PPP1R15A экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов PPP1R15A включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген PPP1R15A» включает все природные варианты генов PPP1R15A, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 23645 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 48872392..48876062) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты PPP1R15A человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PPP1R15A определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген PPP1R15A кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов PPP1R15A. Эталонная последовательность NCBI NM_014330.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК PPP1R15A человека. Примеры полипептидов PPP1R15A включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PPP1R15A определяется количеством полипептидов PPP1R15A. В определенных вариантах осуществления полипептиды PPP1R15A включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов PPP1R15A и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и

производные. Полипептиды PPP1R15A по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид PPP1R15A, а также любую форму полипептида PPP1R15A, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_055145.3 представляет типичную полипептидную последовательность PPP1R15A человека.

[00424] Используемый в данном документе термин «UBQLN2» относится к «убиквилину-2», также известному как «убиквитин-подобный продукт Chap1/Dsk2» или «белок, связывающий IAP с цитоскелетом 2», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «UBQLN2» охватывает полипептиды UBQLN2, транскрипты РНК UBQLN2 и гены UBQLN2. Термин «ген UBQLN2» относится к генам, кодирующим полипептиды UBQLN2. UBQLN2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов UBQLN2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген UBQLN2» включает все природные варианты генов UBQLN2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 29978 и эталонная последовательность NCBI NC_000023.11 (диапазон 56563627..56567868) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты UBQLN2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена UBQLN2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген UBQLN2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов UBQLN2. Эталонная последовательность NCBI NM_013444.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК UBQLN2 человека. Примеры полипептидов UBQLN2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена UBQLN2 определяется количеством полипептидов UBQLN2. В определенных вариантах осуществления полипептиды UBQLN2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов UBQLN2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды UBQLN2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид UBQLN2, а также любую форму полипептида UBQLN2,

полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_038472.2 представляет типичную полипептидную последовательность UBQLN2 человека.

[00425] Используемый в данном документе термин «BAG6» относится к «большому богатому пролином белку BAG6», также известному как «BCL2-ассоциированный атаноген 6» или «молекулярный шаперон-регулятор 6 семейства BAG» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BAG6» охватывает полипептиды BAG6, транскрипты РНК BAG6 и гены BAG6. Термин «ген BAG6» относится к генам, кодирующим полипептиды BAG6. BAG6 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BAG6 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BAG6» включает все природные варианты генов BAG6, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7917 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 31639028..31660900, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BAG6 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BAG6 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BAG6 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BAG6. Эталонные последовательности NM_001098534.2, NM_001199697.1 и NM_001199698.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BAG6 человека. Примеры полипептидов BAG6 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BAG6 определяется количеством полипептидов BAG6. В определенных вариантах осуществления полипептиды BAG6 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BAG6 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BAG6 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BAG6, а также любую форму полипептида BAG6, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001092004.1, NP_001186626.1 и NP_001186627.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BAG6

человека.

[00426] Используемый в данном документе термин «BOK» относится к «связанному с bcl-2 киллерному белку яичников», также известному как «Bcl-2-подобный белок 9» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BOK» охватывает полипептиды BOK, транскрипты РНК BOK и гены BOK. Термин «ген BOK» относится к генам, кодирующим полипептиды BOK. BOK экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BOK включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BOK» включает все природные варианты генов BOK, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 666 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 241558745..241574131) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BOK человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BOK определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BOK кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BOK. Эталонные последовательности NM_032515.5, XM_017004775.1 и XM_011511697.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BOK человека. Примеры полипептидов BOK включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BOK определяется количеством полипептидов BOK. В определенных вариантах осуществления полипептиды BOK включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BOK и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BOK по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BOK, а также любую форму полипептида BOK, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_115904.1, XP_016860264.1 и XP_011509999.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BOK человека.

[00427] Используемый в данном документе термин «ROCK1» относится к «Rho ассоциированной спиральной, содержащей спираль протеинкиназе 1», также известной как «Bcl-2-подобный белок 9», или «антиген почечной карциномы NY-REN-35», в базе данных

Uniprot или GenBank. Термин «ROCK1» охватывает полипептиды ROCK1, транскрипты РНК ROCK1 и гены ROCK1. Термин «ген ROCK1» относится к генам, кодирующим полипептиды ROCK1. ROCK1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ROCK1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ROCK1» включает все природные варианты генов ROCK1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 6093 и эталонная последовательность NCBI NC_000018.10 (диапазон 20946906..21111813, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ROCK1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ROCK1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ROCK1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ROCK1. Эталонная последовательность NCBI NM_005406.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК ROCK1 человека. Примеры полипептидов ROCK1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ROCK1 определяется количеством полипептидов ROCK1. В определенных вариантах осуществления полипептиды ROCK1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ROCK1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ROCK1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ROCK1, а также любую форму полипептида ROCK1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_005397.1 представляет типичную полипептидную последовательность ROCK1 человека.

[00428] Используемый в данном документе термин «CDKN1A» относится к «ингибитору циклинзависимой киназы 1», также известному как «белок 1, взаимодействующий с CDK», или «белок 6, ассоциированный с дифференцировкой меланомы», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CDKN1A» охватывает полипептиды CDKN1A, транскрипты РНК CDKN1A и гены CDKN1A. Термин «ген CDKN1A» относится к генам, кодирующим

полипептиды CDKN1A. CDKN1A экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CDKN1A включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CDKN1A» включает все природные варианты генов CDKN1A, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 1026 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 36676463..36687332) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CDKN1A человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDKN1A определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CDKN1A кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CDKN1A. Эталонные последовательности NM_000389.5, NM_001220777.2 и NM_001220778.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК CDKN1A человека. Примеры полипептидов CDKN1A включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDKN1A определяется количеством полипептидов CDKN1A. В определенных вариантах осуществления полипептиды CDKN1A включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CDKN1A и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CDKN1A по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CDKN1A, а также любую форму полипептида CDKN1A, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000380.1, NP_001207706.1 и NP_001207707.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CDKN1A человека.

[00429] Используемый в данном документе термин «GADD45B» относится к «бета, индуцируемому остановкой роста и повреждением ДНК», также известному как «белок первичного ответа миелоидной дифференцировки MyD118» или «белок отрицательного регулятора роста MyD118» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «GADD45B» охватывает полипептиды GADD45B, транскрипты РНК GADD45B и гены GADD45B. Термин «ген GADD45B» относится к генам, кодирующим полипептиды GADD45B.

GADD45B экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов GADD45B включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген GADD45B» включает все природные варианты генов GADD45B, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 4616 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 2476127..2478259) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты GADD45B человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена GADD45B определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген GADD45B кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов GADD45B. Эталонные последовательности NCBI NM_015675.4 и XM_017026822.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК GADD45B человека. Примеры полипептидов GADD45B включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена GADD45B определяется количеством полипептидов GADD45B. В определенных вариантах осуществления полипептиды GADD45B включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов GADD45B и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды GADD45B по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид GADD45B, а также любую форму полипептида GADD45B, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_056490.2 и XP_016882311.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов GADD45B человека.

[00430] Используемый в данном документе термин «E4F1» относится к «фактору транскрипции 1 E4F», также известному как «фактор транскрипции E4F1», «предполагаемая убиквитин-протеинлигаза E3 E4F1» или «убиквитинтрансфераза E3 RING-типа E4F1», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «E4F1» охватывает полипептиды E4F1, транскрипты РНК E4F1 и гены E4F1. Термин «ген E4F1» относится к генам, кодирующим полипептиды E4F1. E4F1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов E4F1 включают

любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген E4F1» включает все природные варианты генов E4F1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 1877 и эталонная последовательность NCBI NC_000016.10 (диапазон 2223488..2235742) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты E4F1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена E4F1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген E4F1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов E4F1. Эталонные последовательности NM_001288776.1, NM_001288778.1 и NM_004424.5 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК E4F1 человека. Примеры полипептидов E4F1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена E4F1 определяется количеством полипептидов E4F1. В определенных вариантах осуществления полипептиды E4F1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов E4F1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды E4F1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид E4F1, а также любую форму полипептида E4F1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001275705.1, NP_001275707.1 и NP_004415.4 представляют собой типичные последовательности полипептидов E4F1 человека.

[00431] Используемый в данном документе термин «CDC14B» относится к «протеинфосфатазе двойной специфичности CDC14B», также известной как «цикл 14B клеточного деления» или «гомолог B цикла 14 клеточного деления CDC14», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CDC14B» охватывает полипептиды CDC14B, транскрипты РНК CDC14B и гены CDC14B. Термин «ген CDC14B» относится к генам, кодирующим полипептиды CDC14B. CDC14B экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CDC14B включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например,

когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CDC14B» включает все природные варианты генов CDC14B, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 8555 и эталонная последовательность NCBI NC_000009.12 (диапазон 96492743..96619843, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CDC14B человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDC14B определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CDC14B кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CDC14B. Эталонные последовательности NM_001077181.3, NM_001351567.2 и NM_001351568.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК CDC14B человека. Примеры полипептидов CDC14B включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDC14B определяется количеством полипептидов CDC14B. В определенных вариантах осуществления полипептиды CDC14B включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CDC14B и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CDC14B по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CDC14B, а также любую форму полипептида CDC14B, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001070649.1, NP_001338496.1 и NP_001338497.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CDC14B человека.

[00432] Используемый в данном документе термин «DAPK1» относится к «ассоциированной с гибелью протеинкиназе 1», также известной как «DAP-киназа 1», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «DAPK1» охватывает полипептиды DAPK1, транскрипты РНК DAPK1 и гены DAPK1. Термин «ген DAPK1» относится к генам, кодирующим полипептиды DAPK1. DAPK1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов DAPK1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген DAPK1» включает все природные варианты генов DAPK1, включая аллельные варианты (например, варианты

SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 1612 и эталонная последовательность NCBI NC_000009.12 (диапазон 87497228..87708634) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты DAPK1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DAPK1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген DAPK1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов DAPK1. Эталонные последовательности NM_001288729.1, NM_001288730.2 и NM_001288731.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК DAPK1 человека. Примеры полипептидов DAPK1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DAPK1 определяется количеством полипептидов DAPK1. В определенных вариантах осуществления полипептиды DAPK1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов DAPK1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды DAPK1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид DAPK1, а также любую форму полипептида DAPK1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001275659.1, NP_001275660.1 и NP_001275658.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов DAPK1 человека.

[00433] Используемый в данном документе термин «TSC1» относится к «субъединице 1 комплекса TSC», также известной как «белок туберозного склероза 1» или «гамартин» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TSC1» охватывает полипептиды TSC1, транскрипты РНК TSC1 и гены TSC1. Термин «ген TSC1» относится к генам, кодирующим полипептиды TSC1. TSC1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TSC1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TSC1» включает все природные варианты генов TSC1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7248 и эталонная последовательность NCBI NC_000009.12 (диапазон 132891349..132945269, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TSC1 человека. В определенных вариантах осуществления

экспрессия гена TSC1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TSC1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TSC1. Эталонные последовательности NM_000368.5, NM_001162426.2 и NM_001162427.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TSC1 человека. Примеры полипептидов TSC1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TSC1 определяется количеством полипептидов TSC1. В определенных вариантах осуществления полипептиды TSC1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TSC1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TSC1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TSC1, а также любую форму полипептида TSC1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000359.1, NP_001155898.1 и NP_001155899.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TSC1 человека.

[00434] Используемый в данном документе термин «TSC2» относится к «субъединице 2 комплекса TSC», также известной как «белок туберозного склероза 2» или «гамартин» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TSC2» охватывает полипептиды TSC2, транскрипты РНК TSC2 и гены TSC2. Термин «ген TSC2» относится к генам, кодирующим полипептиды TSC2. TSC2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TSC2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TSC2» включает все природные варианты генов TSC2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7249 и эталонная последовательность NCBI NC_000016.10 (диапазон 2047804..2089491) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TSC2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TSC2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TSC2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и

природных вариантов транскриптов генов TSC2. Эталонные последовательности NM_000548.5, NM_001077183.2 и NM_001114382.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TSC2 человека. Примеры полипептидов TSC2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TSC2 определяется количеством полипептидов TSC2. В определенных вариантах осуществления полипептиды TSC2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TSC2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TSC2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TSC2, а также любую форму полипептида TSC2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000539.2, NP_001070651.1 и NP_001107854.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TSC2 человека.

[00435] Используемый в данном документе термин «BAG3» относится к «кошаперону BAG 3», также известному как «регулятор 3 молекулярного шаперона семейства BAG», «стыковочный белок CAIR-1» или «атаноген 3, связанный с BCL2», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BAG3» охватывает полипептиды BAG3, транскрипты РНК BAG3 и гены BAG3. Термин «ген BAG3» относится к генам, кодирующим полипептиды BAG3. BAG3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BAG3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BAG3» включает все природные варианты генов BAG3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 9531 и эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 119651380..119677819) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BAG3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BAG3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BAG3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BAG3. Эталонные последовательности NCBI NM_004281.4 и XM_005270287.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BAG3 человека. Примеры полипептидов BAG3 включают любые

такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BAG3 определяется количеством полипептидов BAG3. В определенных вариантах осуществления полипептиды BAG3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BAG3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BAG3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BAG3, а также любую форму полипептида BAG3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_004272.2 и XP_005270344.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BAG3 человека.

[00436] Используемый в данном документе термин «MFN2» относится к «митофузину 2», также известному как «трансмембранная ГТФаза MFN2», «супрессор гиперплазии» или «митофузин-2» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MFN2» охватывает полипептиды MFN2, транскрипты РНК MFN2 и гены MFN2. Термин «ген MFN2» относится к генам, кодирующим полипептиды MFN2. MFN2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов MFN2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген MFN2» включает все природные варианты генов MFN2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 9927 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 11980181..12013515) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты MFN2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MFN2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген MFN2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MFN2. Эталонные последовательности NM_001127660.1, NM_014874.4 и XM_005263548.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК MFN2 человека. Примеры полипептидов MFN2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MFN2 определяется количеством полипептидов MFN2. В определенных вариантах осуществления полипептиды MFN2 включают все полипептиды, кодируемые природными

вариантами генов MFN2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MFN2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MFN2, а также любую форму полипептида MFN2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001121132.1, NP_055689.1 и XP_005263605.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов MFN2 человека.

[00437] Используемый в данном документе термин «RIPK1» относится к «серин/треонин-протеинкиназе 1, взаимодействующей с рецептором», также известной как «белок, взаимодействующий с рецептором 1», «белок клеточной гибели RIP» или «серин/треонинкиназа 1, взаимодействующая с рецептором», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RIPK1» охватывает полипептиды RIPK1, транскрипты РНК RIPK1 и гены RIPK1. Термин «ген RIPK1» относится к генам, кодирующим полипептиды RIPK1. RIPK1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RIPK1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RIPK1» включает все природные варианты генов RIPK1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 8737 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 3063967..3115187) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RIPK1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RIPK1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RIPK1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RIPK1. Эталонные последовательности NM_001317061.3, NM_001354930.2 и NM_001354931.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RIPK1 человека. Примеры полипептидов RIPK1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RIPK1 определяется количеством полипептидов RIPK1. В определенных вариантах осуществления полипептиды RIPK1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RIPK1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например,

варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RIPK1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RIPK1, а также любую форму полипептида RIPK1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001303990.1, NP_001341859.1 и NP_001341860.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RIPK1 человека.

[00438] Используемый в данном документе термин «RIPK4» относится к «серин/треонин-протеинкиназе 4, взаимодействующей с рецептором», также известной как «белок 3, содержащий домен анкириновых повторов», «протеинкиназа, взаимодействующая с PKC-дельта», или « серин/треонинкиназа 4, взаимодействующая с рецептором», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RIPK4» охватывает полипептиды RIPK4, транскрипты РНК RIPK4 и гены RIPK4. Термин «ген RIPK4» относится к генам, кодирующим полипептиды RIPK4. RIPK4 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RIPK4 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RIPK4» включает все природные варианты генов RIPK4, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 54101 и эталонная последовательность NCBI NC_000021.9 (диапазон 41739373..41767052, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RIPK4 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RIPK4 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RIPK4 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RIPK4. Эталонная последовательность NCBI NM_020639.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК RIPK4 человека. Примеры полипептидов RIPK4 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RIPK4 определяется количеством полипептидов RIPK4. В определенных вариантах осуществления полипептиды RIPK4 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RIPK4 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды

RIPK4 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RIPK4, а также любую форму полипептида RIPK4, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_065690.2 представляет типичную полипептидную последовательность RIPK4 человека.

[00439] Используемый в данном документе термин «HDAC6» относится к «гистондеацетилазе 6», также известной как «тубулин-лизиндеацетилаза HDAC6» или «протеинфосфатаза 1, регуляторная субъединица 90», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «HDAC6» охватывает полипептиды HDAC6, транскрипты РНК HDAC6 и гены HDAC6. Термин «ген HDAC6» относится к генам, кодирующим полипептиды HDAC6. HDAC6 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов HDAC6 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген HDAC6» включает все природные варианты генов HDAC6, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10013 и эталонная последовательность NCBI NC_000023.11 (диапазон 48801398..48824982) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты HDAC6 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HDAC6 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген HDAC6 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HDAC6. Эталонные последовательности NM_001321225.2, NM_001321226.2 и NM_001321227.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК HDAC6 человека. Примеры полипептидов HDAC6 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HDAC6 определяется количеством полипептидов HDAC6. В определенных вариантах осуществления полипептиды HDAC6 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HDAC6 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HDAC6 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HDAC6, а также любую форму полипептида HDAC6, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности

NP_001308154.1, NP_001308155.1 и NP_001308156.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов HDAC6 человека.

[00440] Используемый в данном документе термин «STK11» относится к «серин/треонинкиназе 11», также известной как «серин/треонин-протеинкиназа STK11» или «антиген почечной карциномы NY-REN-19», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «STK11» охватывает полипептиды STK11, транскрипты РНК STK11 и гены STK11. Термин «ген STK11» относится к генам, кодирующим полипептиды STK11. STK11 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов STK11 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген STK11» включает все природные варианты генов STK11, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 6794 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 1205778..1228431) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты STK11 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STK11 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген STK11 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов STK11. Эталонная последовательность NCBI NM_000455.5 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК STK11 человека. Примеры полипептидов STK11 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена STK11 определяется количеством полипептидов STK11. В определенных вариантах осуществления полипептиды STK11 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов STK11 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды STK11 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид STK11, а также любую форму полипептида STK11, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_000446.1 представляет типичную полипептидную последовательность STK11 человека.

[00441] Используемый в данном документе термин «ULK1» относится к «unc-51-подобной киназе 1, активирующей аутофагию», также известной как «серин/треонин-

протеинкиназа ULK1» или «гомолог белка 1, связанного с аутофагией», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ULK1» охватывает полипептиды ULK1, транскрипты РНК ULK1 и гены ULK1. Термин «ген ULK1» относится к генам, кодирующим полипептиды ULK1. ULK1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ULK1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ULK1» включает все природные варианты генов ULK1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 8408 и эталонная последовательность NCBI NC_000012.12 (диапазон 131894622..131923150) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ULK1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ULK1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ULK1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ULK1. Эталонные последовательности NM_003565.4, XM_011538798.3 и XM_011538799.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ULK1 человека. Примеры полипептидов ULK1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ULK1 определяется количеством полипептидов ULK1. В определенных вариантах осуществления полипептиды ULK1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ULK1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ULK1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ULK1, а также любую форму полипептида ULK1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_003556.2, XP_011537100.1 и XP_011537101.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов ULK1 человека.

[00442] Используемый в данном документе термин «FOXO1» относится к «forkhead box O1», также известному как «белок forkhead box O1» или «белок Forkhead box O1A» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «FOXO1» охватывает полипептиды FOXO1, транскрипты РНК FOXO1 и гены FOXO1. Термин «ген FOXO1» относится к генам,

кодирующим полипептиды FOXO1. FOXO1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов FOXO1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген FOXO1» включает все природные варианты генов FOXO1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 2308 и эталонная последовательность NCBI NC_000013.11 (диапазон 40555667..40666641, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты FOXO1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FOXO1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген FOXO1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов FOXO1. Эталонные последовательности NM_002015.4, XM_011535008.2 и XM_011535010.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК FOXO1 человека. Примеры полипептидов FOXO1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FOXO1 определяется количеством полипептидов FOXO1. В определенных вариантах осуществления полипептиды FOXO1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов FOXO1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды FOXO1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид FOXO1, а также любую форму полипептида FOXO1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_002006.2, XP_011533310.1 и XP_011533312.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов FOXO1 человека.

[00443] Используемый в данном документе термин «FOXO3» относится к «forkhead box O3», также известному как «белок forkhead box O3» или « forkhead в рабдомиосаркомоподобном-1», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «FOXO3» охватывает полипептиды FOXO3, транскрипты РНК FOXO3 и гены FOXO3. Термин «ген FOXO3» относится к генам, кодирующим полипептиды FOXO3. FOXO3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов FOXO3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных,

включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген FOXO3» включает все природные варианты генов FOXO3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 2309 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 108559825..108684774) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты FOXO3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FOXO3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген FOXO3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов FOXO3. Эталонные последовательности NM_001455.4, NM_201559.3 и XM_005266867.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК FOXO3 человека. Примеры полипептидов FOXO3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FOXO3 определяется количеством полипептидов FOXO3. В определенных вариантах осуществления полипептиды FOXO3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов FOXO3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды FOXO3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид FOXO3, а также любую форму полипептида FOXO3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001446.1, NP_963853.1 и XP_005266924.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов FOXO3 человека.

[00444] Используемый в данном документе термин «MUL1» относится к «митохондриальной убиквитин-протеинлигазе E3 1», также известной как «митохондриальный убиквитин-лигаза-активатор NFKB 1» или «убиквитин-протеинлигаза E3 MUL1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «MUL1» охватывает полипептиды MUL1, транскрипты РНК MUL1 и гены MUL1. Термин «ген MUL1» относится к генам, кодирующим полипептиды MUL1. MUL1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов MUL1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В

определенных вариантах осуществления термин «ген MUL1» включает все природные варианты генов MUL1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 79594 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 20499448..20508483, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты MUL1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MUL1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген MUL1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов MUL1. Эталонные последовательности NCBI NM_024544.3 и XM_011542137.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК MUL1 человека. Примеры полипептидов MUL1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена MUL1 определяется количеством полипептидов MUL1. В определенных вариантах осуществления полипептиды MUL1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов MUL1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды MUL1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид MUL1, а также любую форму полипептида MUL1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_078820.2 и XP_011540439.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов MUL1 человека.

[00445] Используемый в данном документе термин «HLA-DPB1» относится к «главному комплексу гистосовместимости, класс II, DP бета 1», также известному как «антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DP (W4)» или «антиген MHC класса II DPB1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «HLA-DPB1» охватывает полипептиды HLA-DPB1, транскрипты РНК HLA-DPB1 и гены HLA-DPB1. Термин «ген HLA-DPB1» относится к генам, кодирующим полипептиды HLA-DPB1. HLA-DPB1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов HLA-DPB1 включают любые такие нативные гены человека. В определенных вариантах осуществления термин «ген HLA-DPB1» включает все природные варианты генов HLA-DPB1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3115 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 33075990..33089696) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты HLA-DPB1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена

HLA-DPB1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген HLA-DPB1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов HLA-DPB1. Эталонная последовательность NCBI NM_002121.6 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК HLA-DPB1 человека. Примеры полипептидов HLA-DPB1 включают любые такие природные полипептиды человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена HLA-DPB1 определяется количеством полипептидов HLA-DPB1. В определенных вариантах осуществления полипептиды HLA-DPB1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов HLA-DPB1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды HLA-DPB1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид HLA-DPB1, а также любую форму полипептида HLA-DPB1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_002112.3 представляет типичную полипептидную последовательность HLA-DPB1 человека.

[00446] Используемый в данном документе термин «EDEM2» относится к «белку 2, усиливающему деградацию ЭПР, подобному альфа-маннозидазе», также известному как «белок 2, подобный альфа-маннозидазе, усиливающий деградацию ЭПР», или «маннозидазоподобный, усиливающий деградацию ЭПР белок 2», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «EDEM2» охватывает полипептиды EDEM2, транскрипты РНК EDEM2 и гены EDEM2. Термин «ген EDEM2» относится к генам, кодирующим полипептиды EDEM2. EDEM2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов EDEM2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген EDEM2» включает все природные варианты генов EDEM2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 55741 и эталонная последовательность NCBI NC_000020.11 (диапазон 35115364..35147336, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты EDEM2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена EDEM2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген EDEM2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных

вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов EDEM2. Эталонные последовательности NCBI NM_001145025.2 и NM_018217.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК EDEM2 человека. Примеры полипептидов EDEM2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена EDEM2 определяется количеством полипептидов EDEM2. В определенных вариантах осуществления полипептиды EDEM2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов EDEM2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды EDEM2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид EDEM2, а также любую форму полипептида EDEM2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001138497.1 и NP_060687.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов EDEM2 человека.

[00447] Используемый в данном документе термин «FAS» относится к «Fas-рецептору гибели клеток на поверхности», также известному как «представитель 6 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли» или «опосредующий апоптоз поверхностный антиген FAS» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «FAS» охватывает полипептиды FAS, транскрипты РНК FAS и гены FAS. Термин «ген FAS» относится к генам, кодирующим полипептиды FAS. FAS экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов FAS включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген FAS» включает все природные варианты генов FAS, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 355 и эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 88968429..89017059) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты FAS человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FAS определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген FAS кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов FAS. Эталонные последовательности

NM_000043.6, NM_001320619.2 и NM_152871.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК FAS человека. Примеры полипептидов FAS включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FAS определяется количеством полипептидов FAS. В определенных вариантах осуществления полипептиды FAS включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов FAS и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды FAS по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид FAS, а также любую форму полипептида FAS, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000034.1, NP_001307548.1 и NP_690610.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов FAS человека.

[00448] Используемый в данном документе термин «TLR3» относится к «toll-подобному рецептору 3», также известному как «CD283», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TLR3» охватывает полипептиды TLR3, транскрипты РНК TLR3 и гены TLR3. Термин «ген TLR3» относится к генам, кодирующим полипептиды TLR3. TLR3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TLR3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TLR3» включает все природные варианты генов TLR3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7098 и эталонная последовательность NCBI NC_000004.12 (диапазон 186069156..186088073) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TLR3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TLR3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TLR3. Эталонная последовательность NCBI NM_003265.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК TLR3 человека. Примеры полипептидов TLR3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TLR3 определяется количеством полипептидов TLR3. В определенных вариантах осуществления

полипептиды TLR3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TLR3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TLR3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TLR3, а также любую форму полипептида TLR3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_003256.1 представляет типичную полипептидную последовательность TLR3 человека.

[00449] Используемый в данном документе термин «CDC42» относится к «циклу 42 клеточного деления», также известному как «гомолог белка 42, контролирующего клеточное деление», или «G25K ГТФ-связывающий белок» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CDC42» охватывает полипептиды CDC42, транскрипты РНК CDC42 и гены CDC42. Термин «ген CDC42» относится к генам, кодирующим полипептиды CDC42. CDC42 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CDC42 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CDC42» включает все природные варианты генов CDC42, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 998 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 22052709..22101360) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CDC42 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDC42 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CDC42 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CDC42. Эталонная последовательность NCBI NM_001039802.2 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК CDC42 человека. Примеры полипептидов CDC42 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDC42 определяется количеством полипептидов CDC42. В определенных вариантах осуществления полипептиды CDC42 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CDC42 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CDC42 по данному изобретению также

включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CDC42, а также любую форму полипептида CDC42, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_001034891.1 представляет типичную полипептидную последовательность CDC42 человека.

[00450] Используемый в данном документе термин «RhoA» относится к «члену A семейства гомологов ras», также известному как «трансформирующий белок RhoA», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RhoA» охватывает полипептиды RhoA, транскрипты РНК RhoA и гены RhoA. Термин «ген RhoA» относится к генам, кодирующим полипептиды RhoA. RhoA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RhoA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RhoA» включает все природные варианты генов RhoA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 387 и эталонная последовательность NCBI NC_000003.12 (диапазон 49359145..49411976, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RhoA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RhoA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RhoA. Эталонные последовательности NM_001313941.2, NM_001313943.2 и NM_001313944.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RhoA человека. Примеры полипептидов RhoA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoA определяется количеством полипептидов RhoA. В определенных вариантах осуществления полипептиды RhoA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RhoA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RhoA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RhoA, а также любую форму полипептида RhoA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001300870.1, NP_001300872.1 и NP_001300873.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RhoA человека.

[00451] Используемый в данном документе термин «RhoC» относится к «члену семейства гомологов ras C», также известному как «rho-родственный ГТФ-связывающий белок RhoC» или «rho-кДНК-клон 9» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RhoC» охватывает полипептиды RhoC, транскрипты РНК RhoC и гены RhoC. Термин «ген RhoC» относится к генам, кодирующим полипептиды RhoC. RhoC экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RhoC включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RhoC» включает все природные варианты генов RhoC, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 389 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 112701127..112707403, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RhoC человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoC определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RhoC кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RhoC. Эталонные последовательности NM_001042678.1, NM_001042679.1 и NM_175744.5 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RhoC человека. Примеры полипептидов RhoC включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RhoC определяется количеством полипептидов RhoC. В определенных вариантах осуществления полипептиды RhoC включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RhoC и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RhoC по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RhoC, а также любую форму полипептида RhoC, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001036143.1, NP_001036144.1 и NP_786886.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RhoC человека.

[00452] Используемый в данном документе термин «DDIAS» относится к «супрессору апоптоза, индуцированному повреждением ДНК», также известному как «белок-супрессор апоптоза, индуцированный повреждением ДНК» или «генный белок, индуцируемый

оксидом азота», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «DDIAS» охватывает полипептиды DDIAS, транскрипты РНК DDIAS и гены DDIAS. Термин «ген DDIAS» относится к генам, кодирующим полипептиды DDIAS. DDIAS экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов DDIAS включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген DDIAS» включает все природные варианты генов DDIAS, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 220042 и эталонная последовательность NCBI NC_000011.10 (диапазон 82901735..82934659) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты DDIAS человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DDIAS определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген DDIAS кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов DDIAS. Эталонные последовательности NM_001363481.2, NM_145018.4 и XM_024448400.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК DDIAS человека. Примеры полипептидов DDIAS включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена DDIAS определяется количеством полипептидов DDIAS. В определенных вариантах осуществления полипептиды DDIAS включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов DDIAS и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды DDIAS по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид DDIAS, а также любую форму полипептида DDIAS, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001350410.1, NP_659455.3 и XP_024304168.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов DDIAS человека.

[00453] Используемый в данном документе термин «CDK1» относится к «циклинзависимой киназы 1», также известной как «гомолог белка 2, контролирующего клеточное деление», «протеинкиназа p34» или «протеинкиназа 1 клеточного деления» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CDK1» охватывает полипептиды CDK1, транскрипты РНК CDK1 и гены CDK1. Термин «ген CDK1» относится к генам,

кодирующим полипептиды CDK1. CDK1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CDK1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CDK1» включает все природные варианты генов CDK1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 983 и эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 60778331..60794852) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CDK1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDK1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CDK1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CDK1. Эталонные последовательности NM_001170406.1, NM_001170407.1 и NM_001320918.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК CDK1 человека. Примеры полипептидов CDK1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CDK1 определяется количеством полипептидов CDK1. В определенных вариантах осуществления полипептиды CDK1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CDK1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CDK1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CDK1, а также любую форму полипептида CDK1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001163877.1, NP_001163878.1 и NP_001307847.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CDK1 человека.

[00454] Используемый в данном документе термин «BNIP3» относится к «белку 3, взаимодействующему с BCL2», также известному как «белок 3, взаимодействующий с белком BCL2/аденовируса E1B 19 кДа», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BNIP3» охватывает полипептиды BNIP3, транскрипты РНК BNIP3 и гены BNIP3. Термин «ген BNIP3» относится к генам, кодирующим полипептиды BNIP3. BNIP3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BNIP3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных,

включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BNIP3» включает все природные варианты генов BNIP3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 664 и эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 31967683..131982013, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BNIP3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BNIP3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BNIP3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BNIP3. Эталонная последовательность NCBI NM_004052.3 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК BNIP3 человека. Примеры полипептидов BNIP3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BNIP3 определяется количеством полипептидов BNIP3. В определенных вариантах осуществления полипептиды BNIP3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BNIP3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BNIP3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BNIP3, а также любую форму полипептида BNIP3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_004043.3 представляет типичную полипептидную последовательность BNIP3 человека.

[00455] Используемый в данном документе термин «BNIP3L» относится к «белку 3, подобному взаимодействующему с BCL2», также известному как «подобный белку 3 взаимодействующему с белком BCL2/аденовирусу E1B 19 кДа», «белку 3A, взаимодействующему с белком BCL2/аденовируса E1B 19 кДа», «аденовирусный E1B19K-связывающий белок B5» или «NIP3-подобный белок X» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «BNIP3L» охватывает полипептиды BNIP3L, транскрипты РНК BNIP3L и гены BNIP3L. Термин «ген BNIP3L» относится к генам, кодирующим полипептиды BNIP3L. BNIP3L экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов BNIP3L включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и

грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген BNIP3L» включает все природные варианты генов BNIP3L, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 665 и эталонная последовательность NCBI NC_000008.11 (диапазон 26383054..26413127) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты BNIP3L человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BNIP3L определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген BNIP3L кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов BNIP3L. Эталонные последовательности NCBI NM_001330491.2 и NM_004331.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК BNIP3L человека. Примеры полипептидов BNIP3L включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена BNIP3L определяется количеством полипептидов BNIP3L. В определенных вариантах осуществления полипептиды BNIP3L включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов BNIP3L и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды BNIP3L по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид BNIP3L, а также любую форму полипептида BNIP3L, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001317420.1 и NP_004322.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов BNIP3L человека.

[00456] Используемый в данном документе термин «IL2RA» относится к «субъединице альфа рецептора интерлейкина 2», также известной как «субъединица альфа рецептора IL-2», «антиген TAC», «CD25» или «субъединица альфа IL-2R», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL2RA» охватывает полипептиды IL2RA, транскрипты РНК IL2RA и гены IL2RA. Термин «ген IL2RA» относится к генам, кодирующим полипептиды IL2RA. IL2RA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL2RA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL2RA» включает все природные варианты генов IL2RA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3559 и

эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 6010689..6062367, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL2RA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL2RA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL2RA. Эталонные последовательности NM_000417.3, NM_001308242.2 и NM_001308243.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL2RA человека. Примеры полипептидов IL2RA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RA определяется количеством полипептидов IL2RA. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL2RA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL2RA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL2RA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL2RA, а также любую форму полипептида IL2RA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000408.1, NP_001295171.1 и NP_001295172.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL2RA человека.

[00457] Используемый в данном документе термин «IL2RB» относится к «бета-субъединице рецептора интерлейкина-2», также известной как «бета-субъединица рецептора IL-2», «бета-субъединица рецептора интерлейкина-15», «CD122» или «высокоаффинная бета-субъединица рецептора IL-2 », в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL2RB» охватывает полипептиды IL2RB, транскрипты РНК IL2RB и гены IL2RB. Термин «ген IL2RB» относится к генам, кодирующим полипептиды IL2RB. IL2RB экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL2RB включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL2RB» включает все природные варианты генов IL2RB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3560 и эталонная последовательность NCBI NC_000022.11 (диапазон 37125838..37175118, комплемент) представляют собой

типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL2RB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RB определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL2RB кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL2RB. Эталонные последовательности NM_000878.5, NM_001346222.1 и NM_001346223.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL2RB человека. Примеры полипептидов IL2RB включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RB определяется количеством полипептидов IL2RB. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL2RB включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL2RB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL2RB по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL2RB, а также любую форму полипептида IL2RB, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000869.1, NP_001333151.1 и NP_001333152.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL2RB человека.

[00458] Используемый в данном документе термин «IL2RG» относится к «гамма-субъединице рецептора интерлейкина-2», также известной как «гамма-субъединица цитокинового рецептора», «гамма-субъединица рецептора IL-2», «CD132» или «gammaC» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL2RG» охватывает полипептиды IL2RG, транскрипты РНК IL2RG и гены IL2RG. Термин «ген IL2RG» относится к генам, кодирующим полипептиды IL2RG. IL2RG экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL2RG включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL2RG» включает все природные варианты генов IL2RG, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3561 и эталонная последовательность NCBI NC_000023.11 (диапазон 71107404..71111577, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL2RG человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RG определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL2RG

кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL2RG. Эталонные последовательности NM_000206.3 и AB102797 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL2RG человека. Примеры полипептидов IL2RG включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL2RG определяется количеством полипептидов IL2RG. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL2RG включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL2RG и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL2RG по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL2RG, а также любую форму полипептида IL2RG, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000197.1 и BAD89388.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL2RG человека.

[00459] Используемый в данном документе термин «IL21R» относится к «рецептору интерлейкина-21», также известному как «рецептор интерлейкина-21», «рецептор IL-21», «CD360» или «новый рецептор интерлейкина» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL21R» охватывает полипептиды IL21R, транскрипты РНК IL21R и гены IL21R. Термин «ген IL21R» относится к генам, кодирующим полипептиды IL21R. IL21R экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL21R включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL21R» включает все природные варианты генов IL21R, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 50615 и эталонная последовательность NCBI NC_000016.10 (диапазон 27402162..27452043) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL21R человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL21R определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL21R кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL21R. Эталонные последовательности NM_021798.4, NM_181078.3 и

NM_181079.5 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL21R человека. Примеры полипептидов IL21R включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL21R определяется количеством полипептидов IL21R. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL21R включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL21R и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL21R по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL21R, а также любую форму полипептида IL21R, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_068570.1, NP_851564.1 и NP_851565.4 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL21R человека.

[00460] Используемый в данном документе термин «IL21R» относится к «субъединице альфа рецептора интерлейкина 27», также известной как «субъединица альфа рецептора IL-27», «цитокиновый рецептор WSX-1», «цитокиновый рецептор-подобный 1» или «тип I Т-клеточный цитокиновый рецептор», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL21R» охватывает полипептиды IL21R, транскрипты РНК IL21R и гены IL21R. Термин «ген IL21R» относится к генам, кодирующим полипептиды IL21R. IL21R экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL21R включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL21R» включает все природные варианты генов IL21R, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 9466 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 14031762..14053218) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL21R человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL21R определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL21R кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL21R. Эталонные последовательности NM_004843.4 и BC028003 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL21R человека. Примеры полипептидов IL21R включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как

описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL21R определяется количеством полипептидов IL21R. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL21R включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL21R и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL21R по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL21R, а также любую форму полипептида IL21R, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_004834.1 и AAH28003 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL21R человека.

[00461] Используемый в данном документе термин «IL1RN» относится к «белку-антагонисту рецептора интерлейкина-1», также известному как «антагонист рецептора интерлейкина-1», «ингибитор IL-1», «IL-1ra» или «внутриклеточный антагонист рецептора интерлейкина-1 (icIL-1ra)», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL1RN» охватывает полипептиды IL1RN, транскрипты РНК IL1RN и гены IL1RN. Термин «ген IL1RN» относится к генам, кодирующим полипептиды IL1RN. IL1RN экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL1RN включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL1RN» включает все природные варианты генов IL1RN, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3557 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 113099365..113134016) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL1RN человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL1RN определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL1RN кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL1RN. Эталонные последовательности NM_000577.5, NM_001318914.2, NM_173841.3 и NM_173842.3 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IL1RN человека. Примеры полипептидов IL1RN включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL1RN определяется количеством полипептидов IL1RN. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL1RN включают все

полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL1RN и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL1RN по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL1RN, а также любую форму полипептида IL1RN, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000568.1, NP_001305843.1, NP_776213.1 и NP_776214.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL1RN человека.

[00462] Используемый в данном документе термин «IL17RA» относится к «рецептору А интерлейкина 17», также известному как «рецептор А IL-17», «IL-17RA», «CD217» или «CDw217» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL17RA» охватывает полипептиды IL17RA, транскрипты РНК IL17RA и гены IL17RA. Термин «ген IL17RA» относится к генам, кодирующим полипептиды IL17RA. IL17RA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL17RA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL17RA» включает все природные варианты генов IL17RA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 23765 и эталонная последовательность NCBI NC_000022.11 (диапазон 17084959..17115694) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL17RA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL17RA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL17RA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL17RA. Эталонные последовательности NCBI NM_001289905.1 и NM_014339.7 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL17RA человека. Примеры полипептидов IL17RA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL17RA определяется количеством полипептидов IL17RA. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL17RA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL17RA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL17RA по

данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL17RA, а также любую форму полипептида IL17RA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001276834.1 и NP_055154.3 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL17RA человека.

[00463] Используемый в данном документе термин «IL3RA» относится к «субъединице альфа рецептора интерлейкина-3», также известной как «субъединица альфа рецептора IL-3», «субъединица альфа IL-3R», «CD123» или «IL-3R-субъединица альфа», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL3RA» охватывает полипептиды IL3RA, транскрипты РНК IL3RA и гены IL3RA. Термин «ген IL3RA» относится к генам, кодирующим полипептиды IL3RA. IL3RA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL3RA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL3RA» включает все природные варианты генов IL3RA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3563, эталонная последовательность NCBI NC_000023.11 (диапазон 1336574–1382689) и NC_000024.10 (диапазон 1336574–1382689) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL3RA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL3RA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL3RA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL3RA. Эталонные последовательности NM_001267713.1, NM_002183.4 и XM_005274431.5 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL3RA человека. Примеры полипептидов IL3RA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL3RA определяется количеством полипептидов IL3RA. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL3RA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL3RA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL3RA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL3RA, а также любую форму полипептида IL3RA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности

NP_001254642.1, NP_002174.1 и XP_005274488.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL3RA человека.

[00464] Используемый в данном документе термин «IL1R1» относится к «рецептору интерлейкина-1 типа 1», также известному как «рецептор интерлейкина-1 альфа», «IL-1RT-1», «CD121a» или «CD121-антиген-подобный член семейства A» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL1R1» охватывает полипептиды IL1R1, транскрипты РНК IL1R1 и гены IL1R1. Термин «ген IL1R1» относится к генам, кодирующим полипептиды IL1R1. IL1R1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL1R1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL1R1» включает все природные варианты генов IL1R1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3554 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 102069638..102179874) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL1R1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL1R1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL1R1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL1R1. Эталонные последовательности NM_000877.4, NM_001288706.2, NM_001320980.2, NM_001320981.2, NM_001320982.2, NM_001320983.1, NM_001320984.1, NM_001320985.1, M_001320986.2 и NM_001320978.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IL1R1 человека. Примеры полипептидов IL1R1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL1R1 определяется количеством полипептидов IL1R1. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL1R1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL1R1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL1R1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL1R1, а также любую форму полипептида IL1R1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000868.1, NP_001275635.1, NP_001307909.1, NP_001307910.1, NP_001307911.1,

NP_001307912.1, NP_001307913.1, NP_001307914.1, NP_001307915.1 и NP_001307907.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов IL1R1 человека.

[00465] Используемый в данном документе термин «IL17RC» относится к «рецептору интерлейкина-17 C», также известному как «рецептор C интерлейкина-17», «гомологу рецептора интерлейкина-17 (IL17Rhom)», «белку, подобному рецептору интерлейкина-17 (IL-17RL)» или «ZcytoR14» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL17RC» охватывает полипептиды IL17RC, транскрипты РНК IL17RC и гены IL17RC. Термин «ген IL17RC» относится к генам, кодирующим полипептиды IL17RC. IL17RC экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL17RC включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL17RC» включает все природные варианты генов IL17RC, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 84818 и эталонная последовательность NCBI NC_000003.12 (диапазон 9917074..9933627) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL17RC человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL17RC определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL17RC кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL17RC. Эталонные последовательности NM_001203263.2, NM_001203264.1, NM_001203265.2, NM_001367278.1, NM_001367279.1, NM_001367280.1, NM_032732.6, NM_153460.4 и NM_153461.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IL17RC человека. Примеры полипептидов IL17RC включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL17RC определяется количеством полипептидов IL17RC. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL17RC включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL17RC и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL17RC по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL17RC, а также любую форму полипептида IL17RC, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности

NP_001190192.2, NP_001190193.1, NP_001190194.2, NP_001354207.1, NP_001354208.1, NP_001354209.1, NP_116121.3, NP_703190.2 и NP_703191.2 представляют иллюстративные последовательности полипептидов IL17RC человека.

[00466] Используемый в данном документе термин «IL20RA» относится к «субъединице альфа рецептора интерлейкина 20», также известной как «субъединица альфа рецептора IL-20», «представителю 8 семейства 2 цитокиновых рецепторов», «цитокиновому рецептору класса II ZCYTOR7» или « цитокиновому рецептору класса II, член 8», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL20RA» охватывает полипептиды IL20RA, транскрипты РНК IL20RA и гены IL20RA. Термин «ген IL20RA» относится к генам, кодирующим полипептиды IL20RA. IL20RA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL20RA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL20RA» включает все природные варианты генов IL20RA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 53832 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 136999971..137045180, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL20RA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL20RA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL20RA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL20RA. Эталонные последовательности NM_001278722.1, NM_001278723.1, NM_001278724.2 и NM_014432.3 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IL20RA человека. Примеры полипептидов IL20RA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL20RA определяется количеством полипептидов IL20RA. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL20RA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL20RA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL20RA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL20RA, а также любую форму полипептида IL20RA, полученную в результате

процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001265651.1, NP_001265652.1,NP_001265653.2 и NP_055247.3 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL20RA человека.

[00467] Используемый в данном документе термин «IL22RA1» относится к «субъединице альфа-1 рецептора интерлейкина-22», также известной как «субъединица альфа-1 рецептора IL-22», «представителю 9 семейства 2 рецептора цитокинов», «представителю 9 рецептора цитокинов класса II» или «zcytoR11» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IL22RA1» охватывает полипептиды IL22RA1, транскрипты РНК IL22RA1 и гены IL22RA1. Термин «ген IL22RA1» относится к генам, кодирующим полипептиды IL22RA1. IL22RA1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IL22RA1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IL22RA1» включает все природные варианты генов IL22RA1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 58985 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 24119771..24143179, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IL22RA1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL22RA1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IL22RA1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IL22RA1. Эталонные последовательности NCBI NM_021258.4 и XM_011541882.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IL22RA1 человека. Примеры полипептидов IL22RA1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IL22RA1 определяется количеством полипептидов IL22RA1. В определенных вариантах осуществления полипептиды IL22RA1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IL22RA1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IL22RA1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IL22RA1, а также любую форму полипептида IL22RA1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные

последовательности NP_067081.2 и XP_011540184.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IL22RA1 человека.

[00468] Используемый в данном документе термин «VTCN1» относится к «домену V-set, содержащему ингибитор активации Т-клеток 1», также известному как «ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий домен V-set», «члену семейства B7, H4», «гомологу B7 4» или «иммунному костимуляторному белку B7-H4» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «VTCN1» охватывает полипептиды VTCN1, транскрипты РНК VTCN1 и гены VTCN1. Термин «ген VTCN1» относится к генам, кодирующим полипептиды VTCN1. VTCN1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов VTCN1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген VTCN1» включает все природные варианты генов VTCN1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 79679 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 117143587..117210985, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты VTCN1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена VTCN1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген VTCN1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов VTCN1. Эталонные последовательности NM_001253849.1, NM_001253850.1 и NM_024626.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК VTCN1 человека. Примеры полипептидов VTCN1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена VTCN1 определяется количеством полипептидов VTCN1. В определенных вариантах осуществления полипептиды VTCN1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов VTCN1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды VTCN1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид VTCN1, а также любую форму полипептида VTCN1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001240778.1, NP_001240779.1 и NP_078902.2 представляют собой типичные

последовательности полипептидов VTCN1 человека.

[00469] Используемый в данном документе термин «CD276» относится к «антигену CD276», также известному как «молекула CD276», «гомолог 3 B7», «4Ig-B7-H3» или «костимулирующая молекула» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CD276» охватывает полипептиды CD276, транскрипты РНК CD276 и гены CD276. Термин «ген CD276» относится к генам, кодирующим полипептиды CD276. CD276 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CD276 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CD276» включает все природные варианты генов CD276, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 80381 и эталонная последовательность NCBI NC_000015.10 (диапазон 73683966..73714518) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CD276 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CD276 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CD276 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CD276. Эталонные последовательности NM_001024736.2, NM_001329628.2, NM_001329629.2 и NM_025240.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК CD276 человека. Примеры полипептидов CD276 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CD276 определяется количеством полипептидов CD276. В определенных вариантах осуществления полипептиды CD276 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CD276 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CD276 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CD276, а также любую форму полипептида CD276, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001019907.1, NP_001316557.1, NP_001316558.1 и NP_079516.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов CD276 человека.

[00470] Используемый в данном документе термин «PVRIG» относится к «белку,

содержащему домен иммуноглобулина, родственный PVR», также известному как «белок, содержащий домен иммуноглобулина, родственный рецептору полиовируса», «трансмембранный белок PVRIG», «рецептор нектина-2» или «рецептор CD112» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «PVRIG» охватывает полипептиды PVRIG, транскрипты РНК PVRIG и гены PVRIG. Термин «ген PVRIG» относится к генам, кодирующим полипептиды PVRIG. PVRIG экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов PVRIG включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген PVRIG» включает все природные варианты генов PVRIG, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 79037 и эталонная последовательность NCBI NC_000007.14 (диапазон 100218625..100221489) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты PVRIG человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PVRIG определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген PVRIG кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов PVRIG. Эталонные последовательности NM_024070.3 и XM_011516575.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК PVRIG человека. Примеры полипептидов PVRIG включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PVRIG определяется количеством полипептидов PVRIG. В определенных вариантах осуществления полипептиды PVRIG включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов PVRIG и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды PVRIG по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид PVRIG, а также любую форму полипептида PVRIG, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_076975.2 и XP_011514877.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов PVRIG человека.

[00471] Используемый в данном документе термин «PVRL2» относится к «молекуле адгезии клеток нектина 2», также известной как «NECTIN2», «нектин-2», «связанный с

рецептором полиовируса (белок) 2», «CD112» или «посредник проникновения герпевируса B» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «PVRL2» охватывает полипептиды PVRL2, транскрипты РНК PVRL2 и гены PVRL2. Термин «ген PVRL2» относится к генам, кодирующим полипептиды PVRL2. PVRL2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов PVRL2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген PVRL2» включает все природные варианты генов PVRL2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5819 и эталонная последовательность NCBI NC_000019.10 (диапазон 44846297..44889223) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты PVRL2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PVRL2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген PVRL2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов PVRL2. Эталонные последовательности NCBI NM_001042724.2 и NM_002856.3 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК PVRL2 человека. Примеры полипептидов PVRL2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PVRL2 определяется количеством полипептидов PVRL2. В определенных вариантах осуществления полипептиды PVRL2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов PVRL2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды PVRL2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид PVRL2, а также любую форму полипептида PVRL2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001036189.1 и NP_002847.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов PVRL2 человека.

[00472] Используемый в данном документе термин «TIGIT» относится к «Т-клеточному иммунорецептору с доменами Ig и ITIM», также известному как «белок 9, содержащий V-набор и домен иммуноглобулина», «белок 3, содержащий V-набор и трансмембранный домен», «VSIG9» или «VSTM3» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TIGIT»

охватывает полипептиды TIGIT, транскрипты РНК TIGIT и гены TIGIT. Термин «ген TIGIT» относится к генам, кодирующим полипептиды TIGIT. TIGIT экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TIGIT включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TIGIT» включает все природные варианты генов TIGIT, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 201633 и эталонная последовательность NCBI NC_000003.12 (диапазон 114291102..114329747) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TIGIT человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TIGIT определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TIGIT кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TIGIT. Эталонные последовательности NM_173799.4 и XM_024453388.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TIGIT человека. Примеры полипептидов TIGIT включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TIGIT определяется количеством полипептидов TIGIT. В определенных вариантах осуществления полипептиды TIGIT включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TIGIT и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TIGIT по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TIGIT, а также любую форму полипептида TIGIT, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_776160.2 и XP_024309156.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TIGIT человека.

[00473] Используемый в данном документе термин «LAG3» относится к «белку 3 гена активации лимфоцитов», также известному как «активирующий лимфоциты 3», «CD223», «ген 3 активации лимфоцитов» или «LAG-3» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «LAG3» охватывает полипептиды LAG3, транскрипты РНК LAG3 и гены LAG3. Термин «ген LAG3» относится к генам, кодирующим полипептиды LAG3. LAG3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры

генов LAG3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген LAG3» включает все природные варианты генов LAG3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3902 и эталонная последовательность NCBI NC_000012.12 (диапазон 6772483..6778455) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты LAG3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LAG3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген LAG3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов LAG3. Эталонные последовательности NCBI NM_002286.6 и XM_011520956.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК LAG3 человека. Примеры полипептидов LAG3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LAG3 определяется количеством полипептидов LAG3. В определенных вариантах осуществления полипептиды LAG3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов LAG3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды LAG3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид LAG3, а также любую форму полипептида LAG3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_002277.4 и XP_011519258.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов LAG3 человека.

[00474] Используемый в данном документе термин «CSF1R» относится к «рецептору колониестимулирующего фактора 1», также известному как «рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1», «CD115», «протоонкогенный c-Fms» или « рецептор CSF-1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CSF1R» охватывает полипептиды CSF1R, транскрипты РНК CSF1R и гены CSF1R. Термин «ген CSF1R» относится к генам, кодирующим полипептиды CSF1R. CSF1R экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CSF1R включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В

определенных вариантах осуществления термин «ген CSF1R» включает все природные варианты генов CSF1R, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 1436 и эталонная последовательность NCBI NC_000005.10 (диапазон 150053291..150113372, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CSF1R человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CSF1R определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CSF1R кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CSF1R. Эталонные последовательности NM_001288705.3, NM_001349736.1, NM_001375320.1, NM_001375321.1 и NM_005211.3 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК CSF1R человека. Примеры полипептидов CSF1R включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CSF1R определяется количеством полипептидов CSF1R. В определенных вариантах осуществления полипептиды CSF1R включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CSF1R и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CSF1R по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CSF1R, а также любую форму полипептида CSF1R, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001275634.1, NP_001336665.1, NP_001362249.1, NP_001362250.1 и NP_005202.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов CSF1R человека.

[00475] Используемый в данном документе термин «PDGFRB» относится к «бета-рецептору тромбоцитарного фактора роста», также известному как «бета-рецептор тромбоцитарного фактора роста», «рецептор тромбоцитарного фактора роста 1», «CD140-антиген-подобный рецептор, член семейства B» или «CD140b» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «PDGFRB» охватывает полипептиды PDGFRB, транскрипты РНК PDGFRB и гены PDGFRB. Термин «ген PDGFRB» относится к генам, кодирующим полипептиды PDGFRB. PDGFRB экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов PDGFRB включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В

определенных вариантах осуществления термин «ген PDGFRB» включает все природные варианты генов PDGFRB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5159 и эталонная последовательность NCBI NC_000005.10 (диапазон 150113839..150155845, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты PDGFRB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PDGFRB определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген PDGFRB кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов PDGFRB. Эталонные последовательности NM_001288705.3, NM_001355016.2, NM_001355017.2 и NM_002609.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК PDGFRB человека. Примеры полипептидов PDGFRB включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PDGFRB определяется количеством полипептидов PDGFRB. В определенных вариантах осуществления полипептиды PDGFRB включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов PDGFRB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды PDGFRB по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид PDGFRB, а также любую форму полипептида PDGFRB, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NM_001355016.2, NM_001355017.2 и NM_002609.4 представляют собой типичные последовательности полипептидов PDGFRB человека.

[00476] Используемые в данном документе термины «TEK/TIE2», «TEK» и «TIE2» используются взаимозаменяемо для обозначения «рецепторной тирозинкиназы TEK», также известной как «рецептор ангиопоэтина-1», «рецептор тирозин-протеинкиназы TEK», «тирозин-протеинкиназный рецептор TIE-2», «эндотелиальная тирозинкиназа», «киназа эндотелиальных клеток внутренней оболочки» или «CD202b» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TEK/TIE2» охватывает полипептиды TEK/TIE2, транскрипты РНК TEK/TIE2 и гены TEK/TIE2. Термин «ген TEK/TIE2» относится к генам, кодирующим полипептиды TEK/TIE2. TEK/TIE2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TEK/TIE2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например,

когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TEK/TIE2 » включает все природные варианты генов TEK/TIE2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7010 и эталонная последовательность NCBI NC_000009.12 (диапазон 27109141..27230178) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TEK/TIE2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TEK/TIE2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TEK/TIE2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TEK/TIE2. Эталонные последовательности NM_000459.5, NM_001290077.1, NM_001290078.1, NM_001375475.1 и NM_001375476.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК TEK/TIE2 человека. Примеры полипептидов TEK/TIE2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TEK/TIE2 определяется количеством полипептидов TEK/TIE2. В определенных вариантах осуществления полипептиды TEK/TIE2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TEK/TIE2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TEK/TIE2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TEK/TIE2, а также любую форму полипептида TEK/TIE2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000450.3, NP_001277006.1, NP_001277007.1, NP_001362404.1 и NP_001362405.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TEK/TIE2 человека.

[00477] Используемый в данном документе термин «FLT3» относится к «тирозин-протеинкиназе рецепторного типа FLT3», также известной как «рецептор цитокинов FL», «фетальная печеночная киназа 2», «fms-подобная тирозинкиназа 3», «тирозинкиназа 1 стволовых клеток» или «CD135» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «FLT3» охватывает полипептиды FLT3, транскрипты РНК FLT3 и гены FLT3. Термин «ген FLT3» относится к генам, кодирующим полипептиды FLT3. FLT3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов FLT3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не

указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген FLT3» включает все природные варианты генов FLT3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 2322 и эталонная последовательность NCBI NC_000013.11 (диапазон 28003274..28100587, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты FLT3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FLT3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген FLT3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов FLT3. Эталонные последовательности NM_004119.3, XM_017020486.1, XM_017020489.1, XM_017020487.1, XM_017020488.1, XM_011535015.2, XM_011535017.2 и XM_011535018.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК FLT3 человека. Примеры полипептидов FLT3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена FLT3 определяется количеством полипептидов FLT3. В определенных вариантах осуществления полипептиды FLT3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов FLT3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды FLT3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид FLT3, а также любую форму полипептида FLT3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_004110.2, XP_016875975.1, XP_016875978.1, XP_016875976.1, XP_016875977.1, XP_011533317.1, XP_011533319.1 и XP_011533320.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов FLT3 человека.

[00478] Используемый в данном документе термин «CD40» относится к «представителю 5 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли», также известному как «антиген поверхности В-клеток CD40», «рецептор CD40L», «молекула CD40, член 5 надсемейства рецепторов TNF» или « TNFRSF5» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «CD40» охватывает полипептиды CD40, транскрипты РНК CD40 и гены CD40. Термин «ген CD40» относится к генам, кодирующим полипептиды CD40. CD40 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов CD40 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не

указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген CD40» включает все природные варианты генов CD40, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 958 и эталонная последовательность NCBI NC_000020.11 (диапазон 46118242..46129858) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты CD40 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CD40 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген CD40 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов CD40. Эталонные последовательности NM_001250.6, NM_001302753.2 , NM_001322421.2, NM_001322422.2, NM_001362758.2 и NM_152854.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК CD40 человека. Примеры полипептидов CD40 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена CD40 определяется количеством полипептидов CD40. В определенных вариантах осуществления полипептиды CD40 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов CD40 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды CD40 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид CD40, а также любую форму полипептида CD40, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001241.1, NP_001289682.1, NP_001309350.1, NP_001309351.1, NP_001349687.1 и NP_690593.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов CD40 человека.

[00479] Используемый в данном документе термин «TNFRSF1A» относится к «представителю 1A надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли», также известному как «белок, связывающий фактор некроза опухоли 1», «рецептор фактора некроза опухоли типа 1», «TNF-RI», «CD120a», «TNFR-I» или «TNF-R1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TNFRSF1A» охватывает полипептиды TNFRSF1A, транскрипты РНК TNFRSF1A и гены TNFRSF1A. Термин «ген TNFRSF1A» относится к генам, кодирующим полипептиды TNFRSF1A. TNFRSF1A экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TNFRSF1A включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В

определенных вариантах осуществления термин «ген TNFRSF1A» включает все природные варианты генов TNFRSF1A, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7132 и эталонная последовательность NCBI NC_000012.12 (диапазон 6328771..6342076, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TNFRSF1A человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF1A определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TNFRSF1A кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TNFRSF1A. Эталонные последовательности NM_001065.4, NM_001346091.2 и NM_001346092.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TNFRSF1A человека. Примеры полипептидов TNFRSF1A включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF1A определяется количеством полипептидов TNFRSF1A. В определенных вариантах осуществления полипептиды TNFRSF1A включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TNFRSF1A и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TNFRSF1A по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TNFRSF1A, а также любую форму полипептида TNFRSF1A, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001056.1, NP_001333020.1 и NP_001333021.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TNFRSF1A человека.

[00480] Используемый в данном документе термин «TNFRSF21» относится к «представителю 21 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли», также известному как «рецептор 6 смерти, связанный с TNFR», «представитель 21 надсемейства рецепторов TNF», «рецептор смерти 6» или «CD358», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TNFRSF21» охватывает полипептиды TNFRSF21, транскрипты РНК TNFRSF21 и гены TNFRSF21. Термин «ген TNFRSF21» относится к генам, кодирующим полипептиды TNFRSF21. TNFRSF21 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TNFRSF21 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных

вариантах осуществления термин «ген TNFRSF21» включает все природные варианты генов TNFRSF21, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 27242 и эталонная последовательность NCBI NC_000006.12 (диапазон 47231532..47309910, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TNFRSF21 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF21 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TNFRSF21 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TNFRSF21. Эталонные последовательности NCBI NM_014452.5 и XM_017010744.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TNFRSF21 человека. Примеры полипептидов TNFRSF21 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF21 определяется количеством полипептидов TNFRSF21. В определенных вариантах осуществления полипептиды TNFRSF21 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TNFRSF21 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TNFRSF21 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TNFRSF21, а также любую форму полипептида TNFRSF21, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_055267.1 и XP_016866233.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TNFRSF21 человека.

[00481] Используемый в данном документе термин «TNFRSF1B» относится к «представителю 1B надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли», также известному как «рецептор 2 фактора некроза опухоли», «представитель 1B надсемейства рецепторов TNF», «рецептор фактора некроза опухоли типа II», «рецептор p80 TNF-альфа», или «CD120b», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TNFRSF1B» охватывает полипептиды TNFRSF1B, транскрипты РНК TNFRSF1B и гены TNFRSF1B. Термин «ген TNFRSF1B» относится к генам, кодирующим полипептиды TNFRSF1B. TNFRSF1B экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TNFRSF1B включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах

осуществления термин «ген TNFRSF1B» включает все природные варианты генов TNFRSF1B, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7133 и эталонная последовательность NCBI NC_000001.11 (диапазон 12166948..12209222) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TNFRSF1B человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF1B определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TNFRSF1B кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TNFRSF1B. Эталонные последовательности NM_001066.3, XM_011542060.2, XM_011542063.2, XM_017002214.1, XM_017002215.1 и XM_017002211.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК TNFRSF1B человека. Примеры полипептидов TNFRSF1B включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNFRSF1B определяется количеством полипептидов TNFRSF1B. В определенных вариантах осуществления полипептиды TNFRSF1B включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TNFRSF1B и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TNFRSF1B по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TNFRSF1B, а также любую форму полипептида TNFRSF1B, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001057.1, XP_011540362.1, XP_011540365.1, XP_016857703.1, XP_016857704.1 и XP_016857700.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов TNFRSF1B человека.

[00482] Используемый в данном документе термин «IFNAR1» относится к «рецептору интерферона альфа/бета 1», также известному как «субъединица 1 рецептора альфа и бета интерферона», «представителю 1 класса II рецептора цитокинов», «представителю 1 семейства рецепторов цитокинов 2», «рецептор интерферона I типа 1» или «CRF2-1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IFNAR1» охватывает полипептиды IFNAR1, транскрипты РНК IFNAR1 и гены IFNAR1. Термин «ген IFNAR1» относится к генам, кодирующим полипептиды IFNAR1. IFNAR1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IFNAR1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии

(например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IFNAR1» включает все природные варианты генов IFNAR1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3454 и эталонная последовательность NCBI NC_000021.9 (диапазон 33324443..33360361) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IFNAR1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IFNAR1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IFNAR1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IFNAR1. Эталонные последовательности NM_000629.3, XM_005260964.2 и XM_011529552.2 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IFNAR1 человека. Примеры полипептидов IFNAR1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IFNAR1 определяется количеством полипептидов IFNAR1. В определенных вариантах осуществления полипептиды IFNAR1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IFNAR1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IFNAR1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IFNAR1, а также любую форму полипептида IFNAR1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000620.2, XP_005261021.1 и XP_011527854.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IFNAR1 человека.

[00483] Используемый в данном документе термин «IFNAR2» относится к «субъединице 2 рецептора интерферона альфа и бета», также известной как «рецептор 2 интерферона альфа/бета», «белок, связывающий интерферон альфа», «рецептор 2 интерферона I типа», «IFN -альфа/бета-рецептор 2» или «IFN-R-2» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IFNAR2» охватывает полипептиды IFNAR2, транскрипты РНК IFNAR2 и гены IFNAR2. Термин «ген IFNAR2» относится к генам, кодирующим полипептиды IFNAR2. IFNAR2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IFNAR2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах

осуществления термин «ген IFNAR2» включает все природные варианты генов IFNAR2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3455 и эталонная последовательность NCBI NC_000021.9 (диапазон 33229895..33265664) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IFNAR2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IFNAR2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IFNAR2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IFNAR2. Эталонные последовательности NM_000874.5, NM_001289125.3, NM_001289126.1, NM_001289128.1, NM_207584.3 и NM_207585.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК IFNAR2 человека. Примеры полипептидов IFNAR2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IFNAR2 определяется количеством полипептидов IFNAR2. В определенных вариантах осуществления полипептиды IFNAR2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IFNAR2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IFNAR2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IFNAR2, а также любую форму полипептида IFNAR2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000865.2, NP_001276054.1, NP_001276055.1, NP_001276057.1, NP_997467.1, NP_997468.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов IFNAR2 человека.

[00484] Используемые в данном документе термины «TIM3» и «HAVCR2» используются взаимозаменяемо для обозначения «клеточного рецептора 2 вируса гепатита А», также известного как «белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина», «Т-клеточный иммуноглобулин член семейства муцинов 3», «белок 3 Т-клеточной мембраны», «TIMD-3» или «CD366» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TIM3» охватывает полипептиды TIM3, транскрипты РНК TIM3 и гены TIM3. Термин «ген TIM3» относится к генам, кодирующим полипептиды TIM3. TIM3 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TIM3 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано

другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TIM3» включает все природные варианты генов TIM3, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 84868 и эталонная последовательность NCBI NC_000005.10 (диапазон 157085832..157109044, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TIM3 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TIM3 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TIM3 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TIM3. Эталонные последовательности NM_032782.5 и BC063431 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TIM3 человека. Примеры полипептидов TIM3 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TIM3 определяется количеством полипептидов TIM3. В определенных вариантах осуществления полипептиды TIM3 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TIM3 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TIM3 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TIM3, а также любую форму полипептида TIM3, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_116171.3 и AAH63431 представляют собой типичные последовательности полипептидов TIM3 человека.

[00485] Используемый в данном документе термин «VSIR» относится к «иммунорегуляторному рецептору V-set», также известному как «супрессор активации Т-клеток, содержащий домен иммуноглобулина V-типа», «иммунорегуляторный рецептор, содержащий домен V-set», « индуцированный стрессом секретируемый белок-1», «рецептор тромбоцитов GI24» или «sisp-1» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «VSIR» охватывает полипептиды VSIR, транскрипты РНК VSIR и гены VSIR. Термин «ген VSIR» относится к генам, кодирующим полипептиды VSIR. VSIR экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов VSIR включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген VSIR» включает все природные варианты генов VSIR, включая аллельные варианты

(например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 64115 и эталонная последовательность NCBI NC_000010.11 (диапазон 71747556..71773520, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты VSIR человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена VSIR определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген VSIR кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов VSIR. Эталонная последовательность NCBI NM_022153.2 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК VSIR человека. Примеры полипептидов VSIR включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена VSIR определяется количеством полипептидов VSIR. В определенных вариантах осуществления полипептиды VSIR включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов VSIR и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды VSIR по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид VSIR, а также любую форму полипептида VSIR, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_071436.1 представляет типичную полипептидную последовательность VSIR человека.

[00486] Используемый в данном документе термин «IDO1» относится к «индоламин-2,3-диоксигеназе 1», также известной как «индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа», «IDO-1» или «INDO» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IDO1» охватывает полипептиды IDO1, транскрипты РНК IDO1 и гены IDO1. Термин «ген IDO1» относится к генам, кодирующим полипептиды IDO1. IDO1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IDO1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IDO1» включает все природные варианты генов IDO1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3620 и эталонная последовательность NCBI NC_000008.11 (диапазон 39913891..39928790) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IDO1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IDO1

определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IDO1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IDO1. Эталонная последовательность NCBI NM_002164.6 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК IDO1 человека. Примеры полипептидов IDO1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IDO1 определяется количеством полипептидов IDO1. В определенных вариантах осуществления полипептиды IDO1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IDO1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IDO1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид IDO1, а также любую форму полипептида IDO1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_002155.1 представляет типичную полипептидную последовательность IDO1 человека.

[00487] Используемый в данном документе термин «TDO2» относится к «триптофан-2,3-диоксигеназе», также известной как «триптамин-2,3-диоксигеназа», «триптофаноксигеназа», «триптофаназа» или «триптофанпирролаза», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TDO2» охватывает полипептиды TDO2, транскрипты РНК TDO2 и гены TDO2. Термин «ген TDO2» относится к генам, кодирующим полипептиды TDO2. TDO2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TDO2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TDO2» включает все природные варианты генов TDO2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 6999 и эталонная последовательность NCBI NC_000004.12 (диапазон 155903696..155920406) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TDO2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TDO2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TDO2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и

природных вариантов транскриптов генов TDO2. Эталонная последовательность NCBI NM_005651.4 представляет собой типичную последовательность транскрипта мРНК TDO2 человека. Примеры полипептидов TDO2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TDO2 определяется количеством полипептидов TDO2. В определенных вариантах осуществления полипептиды TDO2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TDO2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TDO2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TDO2, а также любую форму полипептида TDO2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонная последовательность NCBI NP_005642.1 представляет типичную полипептидную последовательность TDO2 человека.

[00488] Используемый в данном документе термин «EIF2AK2» относится к «эукариотическому фактору инициации трансляции 2 альфа-киназе 2», также известному как «протеинкиназа 2 eIF-2A», «протеинкиназа P1/eIF-2A», «тирозин-протеинкиназа EIF2AK2», или «протеинкиназа R» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «EIF2AK2» охватывает полипептиды EIF2AK2, транскрипты РНК EIF2AK2 и гены EIF2AK2. Термин «ген EIF2AK2» относится к генам, кодирующим полипептиды EIF2AK2. EIF2AK2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов EIF2AK2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген EIF2AK2» включает все природные варианты генов EIF2AK2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5610 и эталонная последовательность NCBI NC_000002.12 (диапазон 37099210..37157065, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты EIF2AK2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена EIF2AK2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген EIF2AK2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов EIF2AK2. Эталонные последовательности NM_001135651.3, NM_001135652.2 и NM_002759.3 представляют собой типичные

последовательности транскриптов мРНК EIF2AK2 человека. Примеры полипептидов EIF2AK2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена EIF2AK2 определяется количеством полипептидов EIF2AK2. В определенных вариантах осуществления полипептиды EIF2AK2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов EIF2AK2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды EIF2AK2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид EIF2AK2, а также любую форму полипептида EIF2AK2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001129123.1, NP_001129124.1 и NP_002750.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов EIF2AK2 человека.

[00489] Используемый в данном документе термин «ACSS1» относится к «представителю 1 семейства короткоцепочечных ацил-КоА-синтетаз», также известному как «белок, подобный ацетил-КоА-синтетазе 2 митохондриальный», «ацетат-КоА-лигаза 2» или «пропионат-КоА-лигаза», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ACSS1» охватывает полипептиды ACSS1, транскрипты РНК ACSS1 и гены ACSS1. Термин «ген ACSS1» относится к генам, кодирующим полипептиды ACSS1. ACSS1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ACSS1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ACSS1» включает все природные варианты генов ACSS1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 84532 и эталонная последовательность NCBI NC_0000020.11 (диапазон 25006230..25058182, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ACSS1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ACSS1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ACSS1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ACSS1. Эталонные последовательности NM_001252675.1, NM_001252676.1, NM_001252677.1 и NM_032501.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК ACSS1 человека. Примеры

полипептидов ACSS1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ACSS1 определяется количеством полипептидов ACSS1. В определенных вариантах осуществления полипептиды ACSS1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ACSS1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ACSS1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ACSS1, а также любую форму полипептида ACSS1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001239604.1, NP_001239605.1, NP_001239606.1 и NP_115890.2 представляют собой типичные последовательности полипептидов ACSS1 человека.

[00490] Используемый в данном документе термин «ACSS2» относится к «представителю 2 семейства короткоцепочечных ацил-КоА-синтетаз», также известному как «ацетил-КоА-синтетаза, цитоплазматическая», «ацетил-КоА-синтетаза 1» или «ацил-активирующий фермент», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «ACSS2» охватывает полипептиды ACSS2, транскрипты РНК ACSS2 и гены ACSS2. Термин «ген ACSS2» относится к генам, кодирующим полипептиды ACSS2. ACSS2 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов ACSS2 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген ACSS2» включает все природные варианты генов ACSS2, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 55902 и эталонная последовательность NCBI NC_0000020.11 (диапазон 34874942..34927966) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты ACSS2 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена ACSS2 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген ACSS2 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов ACSS2. Эталонные последовательности NM_001076552.2, NM_001242393.1 и NM_018677.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК ACSS2 человека. Примеры полипептидов ACSS2 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В

определенных вариантах осуществления экспрессия гена ACSS2 определяется количеством полипептидов ACSS2. В определенных вариантах осуществления полипептиды ACSS2 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов ACSS2 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды ACSS2 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид ACSS2, а также любую форму полипептида ACSS2, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001070020.2, NP_001229322.1 и NP_061147.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов ACSS2 человека.

[00491] Используемый в данном документе термин «PAK4» относится к «активируемой p21 (RAC1) киназе 4», также известной как «серин/треонин-протеинкиназа PAK 4», «активируемая белком p21 (Cdc42/Rac) киназа 4», «PAK-4» или «p21(CDKN1A)-активируемая киназа 4», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «PAK4» охватывает полипептиды PAK4, транскрипты РНК PAK4 и гены PAK4. Термин «ген PAK4» относится к генам, кодирующим полипептиды PAK4. PAK4 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов PAK4 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген PAK4» включает все природные варианты генов PAK4, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 10298 и эталонная последовательность NCBI NC_0000019.10 (диапазон 39125786..39182816) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты PAK4 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PAK4 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген PAK4 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов PAK4. Эталонные последовательности NM_001014831.3, NM_001014832.2, NM_001014834.3, NM_001014835.2 и NM_005884.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК PAK4 человека. Примеры полипептидов PAK4 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена PAK4 определяется количеством полипептидов PAK4. В определенных вариантах осуществления полипептиды PAK4

включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов PAK4 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды PAK4 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид PAK4, а также любую форму полипептида PAK4, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001014831.1, NP_001014832.1, NP_001014834.1, NP_001014835.1 и NP_005875.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов PAK4 человека.

[00492] Используемый в данном документе термин «SPI1» относится к «протоонкогену Spi-1», также известному как «фактор транскрипции PU.1», «трансформирующий белок 31 кДа», «кроветворный фактор транскрипции PU.1» или «онкогена провирусной интеграции spi1 селезеночного очагообразующего вируса (SFFV)», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «SPI1» охватывает полипептиды SPI1, транскрипты РНК SPI1 и гены SPI1. Термин «ген SPI1» относится к генам, кодирующим полипептиды SPI1. SPI1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов SPI1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген SPI1» включает все природные варианты генов SPI1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 6688 и эталонная последовательность NCBI NC_0000011.10 (диапазон 47354859..47395640, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты SPI1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена SPI1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген SPI1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов SPI1. Эталонные последовательности NM_001080547.2, NM_003120.3, XM_011520307.1 и XM_017018173.1 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК SPI1 человека. Примеры полипептидов SPI1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена SPI1 определяется количеством полипептидов SPI1. В определенных вариантах осуществления полипептиды SPI1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов SPI1 и их

транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды SPI1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид SPI1, а также любую форму полипептида SPI1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001074016.1, NP_003111.2, XP_011518609.1 и XP_016873662.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов SPI1 человека.

[00493] Используемый в данном документе термин «RFXAP» относится к «белку, ассоциированному с регуляторным фактором X», также известному как «белок, ассоциированный с RFX», или «субъединица ДНК-связывающего комплекса RFX 36 кДа» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RFXAP» охватывает полипептиды RFXAP, транскрипты РНК RFXAP и гены RFXAP. Термин «ген RFXAP» относится к генам, кодирующим полипептиды RFXAP. RFXAP экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RFXAP включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RFXAP» включает все природные варианты генов RFXAP, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 5994 и эталонная последовательность NCBI NC_0000013.11 (диапазон 36819222..36829104) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RFXAP человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFXAP определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RFXAP кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RFXAP. Эталонные последовательности NM_000538.4 и BC026088 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК RFXAP человека. Примеры полипептидов RFXAP включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFXAP определяется количеством полипептидов RFXAP. В определенных вариантах осуществления полипептиды RFXAP включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RFXAP и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RFXAP по данному изобретению также включают «полноразмерный»,

непроцессированный полипептид RFXAP, а также любую форму полипептида RFXAP, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000529.1 и AAH26088.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов RFXAP человека.

[00494] Используемый в данном документе термин «RFXANK» относится к «белку, содержащему анкирин, ассоциированному с регуляторным фактором X», также известному как «ДНК-связывающий белок RFXANK», «субъединица B регуляторного фактора X» или «белок 1 семейства A анкириновых повторов», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «RFXANK» охватывает полипептиды RFXANK, транскрипты РНК RFXANK и гены RFXANK. Термин «ген RFXANK» относится к генам, кодирующим полипептиды RFXANK. RFXANK экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов RFXANK включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген RFXANK» включает все природные варианты генов RFXANK, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 8625 и эталонная последовательность NCBI NC_0000019.10 (диапазон 19192199..19201869) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты RFXANK человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFXANK определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген RFXANK кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов RFXANK. Эталонные последовательности NM_001278727.1, NM_001278728.1, NM_001370233.1, NM_001370234.1, NM_001370235.1, NM_001370236.1, NM_001370237.1, NM_001370238.1, NM_003721.4 и NM_134440.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК RFXANK человека. Примеры полипептидов RFXANK включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена RFXANK определяется количеством полипептидов RFXANK. В определенных вариантах осуществления полипептиды RFXANK включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов RFXANK и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды RFXANK по

данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид RFXANK, а также любую форму полипептида RFXANK, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001265656.1, NP_001265657.1, NP_001357162.1, NP_001357163.1, NP_001357164.1, NP_001357165.1, NP_001357166.1, NP_001357167.1, NP_003712.1 и NP_604389.1 представляют иллюстративные последовательности полипептидов RFXANK человека.

[00495] Используемый в данном документе термин «IRF8» относится к «фактору регуляции интерферона 8», также известному как «белок, связывающий консенсусную последовательность интерферона 1», «белок, связывающий консенсусную последовательность интерферона» или «ICSBP», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «IRF8» охватывает полипептиды IRF8, транскрипты РНК IRF8 и гены IRF8. Термин «ген IRF8» относится к генам, кодирующим полипептиды IRF8. IRF8 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов IRF8 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген IRF8» включает все природные варианты генов IRF8, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 3394 и эталонная последовательность NCBI NC_0000016.10 (диапазон 85899162..85922609) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты IRF8 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IRF8 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген IRF8 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов IRF8. Эталонные последовательности NM_001363907.1, NM_001363908.1 и NM_002163.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК IRF8 человека. Примеры полипептидов IRF8 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена IRF8 определяется количеством полипептидов IRF8. В определенных вариантах осуществления полипептиды IRF8 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов IRF8 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды IRF8 по данному изобретению также включают «полноразмерный»,

непроцессированный полипептид IRF8, а также любую форму полипептида IRF8, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001350836.1, NP_001350837.1 и NP_002154.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов IRF8 человека.

[00496] Используемый в данном документе термин «NFYA» относится к «субъединице альфа ядерного фактора транскрипции Y», также известной как «субъединица А ДНК-связывающего белка CAAT-бокса» или «субъединица А ядерного фактора транскрипции Y» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «NFYA» охватывает полипептиды NFYA, транскрипты РНК NFYA и гены NFYA. Термин «ген NFYA» относится к генам, кодирующим полипептиды NFYA. NFYA экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов NFYA включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген NFYA» включает все природные варианты генов NFYA, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 4800 и эталонная последовательность NCBI NC_0000006.12 (диапазон 41072974..41102403) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты NFYA человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFYA определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген NFYA кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов NFYA. Эталонные последовательности NM_002505.5 и NM_021705.4 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК NFYA человека. Примеры полипептидов NFYA включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFYA определяется количеством полипептидов NFYA. В определенных вариантах осуществления полипептиды NFYA включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов NFYA и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды NFYA по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид NFYA, а также любую форму полипептида NFYA, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_002496.1 и NP_068351.1 представляют собой типичные

последовательности полипептидов NFYA человека.

[00497] Используемый в данном документе термин «NFYC» относится к «субъединице гамма ядерного фактора транскрипции Y», также известной как «субъединица С ДНК-связывающего белка CAAT-бокса» или «субъединица С ядерного фактора транскрипции Y» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «NFYC» охватывает полипептиды NFYC, транскрипты РНК NFYC и гены NFYC. Термин «ген NFYC» относится к генам, кодирующим полипептиды NFYC. NFYC экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов NFYC включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген NFYC» включает все природные варианты генов NFYC, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 4802 и эталонная последовательность NCBI NC_0000001.11 (диапазон 40691699..40771603) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты NFYC человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFYC определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген NFYC кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов NFYC. Эталонные последовательности NM_001142587.2, NM_001142588.2, NM_001142589.2, NM_001142590.2, NM_001308114.1, NM_001308115.2 и NM_014223.5 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК NFYC человека. Примеры полипептидов NFYC включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена NFYC определяется количеством полипептидов NFYC. В определенных вариантах осуществления полипептиды NFYC включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов NFYC и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды NFYC по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид NFYC, а также любую форму полипептида NFYC, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001136059.1, NP_001136060.1, NP_001136061.1, NP_001136062.1, NP_001295043.1, NP_001295044.1 и NP_055038.2 представляют иллюстративные последовательности полипептидов NFYC человека.

[00498] Используемый в данном документе термин «LST1» относится к «специфическому для лейкоцитов транскрипту 1», также известному как «специфический для лейкоцитов белок транскрипта 1», «белок B144» или «лимфоцитарный антиген 117» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «LST1» охватывает полипептиды LST1, транскрипты РНК LST1 и гены LST1. Термин «ген LST1» относится к генам, кодирующим полипептиды LST1. LST1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов LST1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген LST1» включает все природные варианты генов LST1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7940 и эталонная последовательность NCBI NC_0000006.12 (диапазон 31586185..31588909) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты LST1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LST1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген LST1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов LST1. Эталонные последовательности NM_001166538.1, NM_007161.3, NM_205837.3, NM_205838.3, NM_205839.3 и NM_205840.2 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК LST1 человека. Примеры полипептидов LST1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LST1 определяется количеством полипептидов LST1. В определенных вариантах осуществления полипептиды LST1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов LST1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды LST1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид LST1, а также любую форму полипептида LST1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001160010.1, NP_009092.3, NP_995309.2, NP_995310.2, NP_995311.2, NP_995312.2 представляют иллюстративные последовательности полипептидов LST1 человека.

[00499] Используемый в данном документе термин «LTB» относится к «лимфотоксину

бета», также известному как «фактор некроза опухоли С», «TNF-C» или «член суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли 3» в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «LTB» охватывает полипептиды LTB, транскрипты РНК LTB и гены LTB. Термин «ген LTB» относится к генам, кодирующим полипептиды LTB. LTB экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов LTB включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген LTB» включает все природные варианты генов LTB, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 4050 и эталонная последовательность NCBI NC_0000006.12 (диапазон 31580558..31582425, комплемент) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты LTB человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LTB определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген LTB кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов LTB. Эталонные последовательности NM_002341.2 и NM_009588.1 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК LTB человека. Примеры полипептидов LTB включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена LTB определяется количеством полипептидов LTB. В определенных вариантах осуществления полипептиды LTB включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов LTB и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды LTB по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид LTB, а также любую форму полипептида LTB, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_002332.1 и NP_033666.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов LTB человека.

[00500] Используемый в данном документе термин «AIF1» относится к «воспалительному фактору 1 аллотрансплантата», также известному как «белок G1», «транскрипт, чувствительный к гамма-интерферону» или «адаптерная молекула 1, связывающая ионизированный кальций», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин

«AIF1» охватывает полипептиды AIF1, транскрипты РНК AIF1 и гены AIF1. Термин «ген AIF1» относится к генам, кодирующим полипептиды AIF1. AIF1 экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов AIF1 включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген AIF1» включает все природные варианты генов AIF1, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 199 и эталонная последовательность NCBI NC_0000006.12 (диапазон 31615212..31617015) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты AIF1 человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена AIF1 определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген AIF1 кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов AIF1. Эталонные последовательности NM_001318970.2, NM_001623.5, NM_032955.3, XM_017010332.1 и XM_005248870.4 представляют иллюстративные последовательности транскриптов мРНК AIF1 человека. Примеры полипептидов AIF1 включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена AIF1 определяется количеством полипептидов AIF1. В определенных вариантах осуществления полипептиды AIF1 включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов AIF1 и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды AIF1 по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид AIF1, а также любую форму полипептида AIF1, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_001305899.1, NP_001614.3, NP_116573.1, XP_016865821.1 и XP_005248927.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов AIF1 человека.

[00501] Используемые в данном документе термины «TNF» и «TNF-α» используются взаимозаменяемо для обозначения «фактора некроза опухоли», также известного как «представитель 2 суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли», или «TNF-альфа», в базе данных Uniprot или GenBank. Термин «TNF» охватывает полипептиды TNF, транскрипты РНК TNF и гены TNF. Термин «ген TNF» относится к генам, кодирующим

полипептиды TNF. TNF экспрессируется в различных клетках и тканях, в том числе в плазме и эндотелиальных клетках. Примеры генов TNF включают любой такой нативный ген из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и шимпанзе), собаки, коровы, куры, рептилии (например, когтистая лягушка) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано другое. В определенных вариантах осуществления термин «ген TNF» включает все природные варианты генов TNF, включая аллельные варианты (например, варианты SNP) и мутации. NCBI Gene ID: 7124 и эталонная последовательность NCBI NC_0000006.12 (диапазон 31575565..31578336) представляют собой типичные последовательности нуклеиновой кислоты TNF человека. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNF определяется количеством его транскриптов мРНК. Ген TNF кодирует различные варианты транскриптов. В определенных вариантах осуществления транскрипты мРНК представляют собой варианты сплайсинга, фрагменты или производные всех нативных и природных вариантов транскриптов генов TNF. Эталонные последовательности NM_000594.4, M10988 и X01394 представляют собой типичные последовательности транскриптов мРНК TNF человека. Примеры полипептидов TNF включают любые такие нативные полипептиды из любого источника позвоночных, как описано выше. В определенных вариантах осуществления экспрессия гена TNF определяется количеством полипептидов TNF. В определенных вариантах осуществления полипептиды TNF включают все полипептиды, кодируемые природными вариантами генов TNF и их транскриптами, включая аллельные варианты (например, варианты SNP); сплайсированные варианты; фрагменты и производные. Полипептиды TNF по данному изобретению также включают «полноразмерный», непроцессированный полипептид TNF, а также любую форму полипептида TNF, полученную в результате процессинга в клетке. Эталонные последовательности NP_000585.2, AAA61198.1 и CAA25650.1 представляют собой типичные последовательности полипептидов TNF человека.

5.2 Способы с использованием ADC

[00502] В данном документе предложены способы лечения различных видов рака с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). Также в данном документе предложены способы индукции или усиления иммуногенной гибели клеток (ICD) при раке у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием ADC. Кроме того, в данном документе предложены способы индукции или усиления уничтожения клеток-наблюдателей при раке у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием ADC. Кроме

того, в данном документе предложены способы индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием ADC. Кроме того, в данном документе предложены способы увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, с использованием ADC. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента посредством линкера, причем цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело против нектина-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер, где цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами ауристатина посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами ауристатина через линкер. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE) через линкер. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами MMAE через линкер. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер, при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами цитотоксического агента через линкер. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с одной или более единицами MMAE через линкер, при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер. В некоторых конкретных вариантах реализации ADC представляет собой энфортумаб ведотин (также известный как EV, анти-191P4D12-ADC, Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE, ASG-22CE, ASG-22ME, ASG-22C3E, AGS-22C3E или AGS-22M6E). В других вариантах осуществления ADC вводят три раза каждые 28 дней цикла. В некоторых конкретных вариантах осуществления ADC вводят в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла.

[00503] Не ограничиваясь какой-либо теорией, в описании представлены некоторые варианты осуществления, основанные на понимании того, что MHC на опухолевых клетках образуют соединения с рецепторами Т-клеток, активируют адаптивный иммунный ответ, играют решающую роль в передаче сигналов ответа контрольных точек и, таким образом, служат маркеры эффективности сочетания ADC с агентами, вызывающими ICD в целом и ингибиторами контрольных точек в частности. В данном изобретении показано, что активированные маркеры набора I ADC, включая сигнатурные гены MHC (такие как MHC класса I и класса II), на раковых клетках могут активировать адаптивный иммунный ответ, например, экспонированием неоантигенов на поверхности клеток после обработки ADC. Повышенная регуляция маркеров набора I ADC, включая сигнатурные гены MHC, усиливает/индуцирует ICD после лечения ADC, усиливает/индуцирует эффект уничтожения клеток-наблюдателей, индуцированный ADC, повышает эффективность лечения ADC и повышает эффективность комбинированного лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек.

[00504] В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту конъюгата антитело-

лекарственное средство (ADC), содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов главного комплекса гистосовместимости (MHC), один или более генов семейства толл-подобных рецепторов (TLR), один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00505] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения

экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00506] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если

экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00507] В дополнительном аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b)

введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC, при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00508] В одном аспекте в данном документе предложен способ индукции иммуногенной гибели клеток (ICD) при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту конъюгата ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта

не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00509] В другом аспекте в данном документе предложен способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более

сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00510] В другом аспекте в данном документе предложен способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов

рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00511] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC, при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов

семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00512] В одном аспекте в данном документе предложен способ индуцирования или усиления уничтожения клеток при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту конъюгата ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических

ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00513] В другом аспекте в данном документе предложен способ индуцирования или усиления гибели клеток при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC

представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00514] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ индуцирования или усиления уничтожения клеток при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов

цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00515] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ индуцирования или усиления уничтожения клеток при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC, при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC

представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00516] В одном аспекте в данном документе предложен способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту конъюгата ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи,

содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00517] В другом аспекте в данном документе предложен способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC

включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00518] В еще одном другом аспекте в данном документе предложен способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина,

один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00519] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC, при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных

тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00520] В одном аспекте в данном документе предложен способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту конъюгата ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических

ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00521] В другом аспекте в данном документе предложен способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или (b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00522] В еще одном другом аспекте в данном документе предложен способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC

представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00523] В другом аспекте в данном документе предложен способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и (3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или (b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC, при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ADC представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий

фрагмент. В некоторых вариантах осуществления способов цитотоксический агент ADC представляет собой ауристатин. В одном варианте осуществления ауристатин представляет собой MMAE. В других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR- H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер. В еще одних других вариантах осуществления способов антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в ADC содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, состоящие из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, состоящие из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

[00524] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 22 абзацах, способы дополнительно включают этап получения образца от субъекта. В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 22 абзацах, увеличение у субъекта, как определено на этапе (2) способов, определяют в образце от субъекта. В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 22 абзацах, увеличение, при котором проводится этап (3)(a), кондиционированием, является увеличением экспрессии одного или более маркерных генов ADC в образце, взятом у субъекта, по сравнению с экспрессией одного

или более маркерных генов ADC в образце, взятом у субъекта до введения ADC. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец крови, образец сыворотки, образец плазмы, жидкость организма (например, тканевую жидкость, включая тканевую жидкость рака) или ткань (например, раковую ткань или ткань, окружающую рак). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови. В определенных вариантах осуществления образец представляет собой образец сыворотки. В других вариантах осуществления образец представляет собой образец плазмы. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой жидкость организма. В одном варианте осуществления образец представляет собой ткань. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой раковую ткань. В определенных вариантах осуществления образец представляет собой ткань, окружающую опухоль. В других вариантах осуществления образец представляет собой тканевую жидкость. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой тканевую жидкость рака. В некоторых вариантах осуществления образцы, используемые для сравнения для определения увеличения одного или более маркерных генов ADC, представляют собой соответствующие образцы до и после введения ADC, например, образцы крови до и после введения ADC, образцы сыворотки до и после введения ADC, образцы плазмы до и после введения ADC, биологические жидкости того же типа и/или локализации до и после введения ADC, ткани того же типа и/или локализации до и после введения ADC, раковые ткани того же типа, локализации и/или происхождения до и после введения ADC, ткани, окружающие рак того же типа и/или локализации до и после введения ADC, тканевая жидкость того же типа и/или расположение до и после введения ADC, жидкость раковой ткани того же типа, местоположения и/или происхождения до и после введения ADC и т.д.

[00525] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 23 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любого из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов. Следующие варианты осуществления этого абзаца конкретно

перечисляют варианты осуществления, предусмотренные предыдущим предложением. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства TLR. В еще одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства интерлейкиновых рецепторов. В дополнительном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов рецепторной тирозинкиназы. В другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства рецепторов IFN. В еще одном другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства рецепторов TNF. В дополнительном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов метаболических ферментов.

[00526] Аналогичным образом,в различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 24 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых двух из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых трех из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов

ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых четырех из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В еще одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых пяти из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых шести из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых семи из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В другом варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых восьми из группы, состоящей из: одного или более

сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании. В еще одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из любых девяти из группы, состоящей из: одного или более сигнатурных генов MHC, одного или более генов семейства TLR, одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина, одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, одного или более генов рецепторных тирозинкиназ, одного или более генов семейства рецепторов IFN, одного или более генов рецепторов семейства TNF, одного или более генов ингибирующих иммунорецепторов и одного или более генов метаболических ферментов, в любой комбинации или сочетании.

[00527] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 25 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 24 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов класса MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, один или более генов класса MHC включают или состоят из одного или более генов MHC класса I. В одном варианте осуществления сигнатурный ген MHC включает или состоит из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из человеческих лейкоцитарных антигенов-A (HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и транспортера 2, члена подсемейства B кассеты, связывающей АТФ (TAP2). В другом варианте осуществления гены класса MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В еще одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B. В определенных вариантах осуществления гены MHC

класса I включают или состоят из HLA-C. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-E. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-F. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A и HLA-B. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A и HLA-C. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A и HLA-E. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A и HLA-F. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A и TAP2. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B и HLA-C. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B и HLA-E. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B и HLA-F. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B и TAP2. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C и HLA-E. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C и HLA-F. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-E и HLA-F. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-E и TAP2. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-F и TAP2. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B и HLA-C. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B и HLA-E. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B и HLA-F. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B и TAP2. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C и HLA-E. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C и HLA-F. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-E и HLA-F. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-E и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-F и TAP2. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают

или состоят из HLA-B, HLA-C и HLA-E. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-C и HLA-F. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-C и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-E и HLA-F. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-E и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-F и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C, HLA-E и HLA-F. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C, HLA-E и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C, HLA-F и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-E, HLA-F и TAP2. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-E. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-F. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C и TAP2. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C, HLA-E и HLA-F. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C, HLA-E и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-E, HLA-F и TAP2. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-C, HLA-E и HLA-F. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-C, HLA-E и TAP2. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E и HLA-F. В других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-F и TAP2. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B, HLA-E, HLA-F и TAP2. В одном варианте осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из HLA-A, HLA-B,

HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из любого из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из любых двух из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2 в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из любых трех из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2 в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из любых четырех из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2 в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из любых пяти из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2 в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса I включают или состоят из всех шести из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и TAP2 в любом сочетании.

[00528] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 26 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 25 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов класса MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, один или более генов класса MHC включают или состоят из одного или более генов MHC класса II. В одном варианте осуществления сигнатурные гены MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В другом варианте осуществления гены класса MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят

из HLA-DRA. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DMB. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DRB1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DRA. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DPA1. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB м HLA-DRB1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB и HLA-DRA. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB и HLA-DPA1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB1 и HLA-DRA. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB1 и HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRA и HLA-DPA1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DRB1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DRA. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB1 и HLA-DRA. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB1 и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRB1 и HLA-DRA. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRB1 и HLA-DPA1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1 и HLA-DRA. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1 и HLA-DPA1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из

HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любого из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых двух из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых трех из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых четырех из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из всех пяти из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления один или более генов класса MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов MHC класса I и MHC класса II, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом и предыдущем абзацах. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены класса MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов MHC класса I и MHC класса II, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом и предыдущем абзацах. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC не содержат HLA-DPB1. В некоторых вариантах осуществления гены класса MHC не содержат HLA-DPB1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II не содержат HLA-DPB1. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC не являются HLA-DPB1. В определенных вариантах осуществления гены класса MHC не являются HLA-DPB1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II не являются HLA-DPB1.

[00529] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 27 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 26 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов класса MHC. В некоторых вариантах осуществления способов,

предложенных в данном документе, один или более генов класса MHC включают или состоят из одного или более генов MHC класса II. В одном варианте осуществления сигнатурные гены MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В другом варианте осуществления гены класса MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRA. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DMB. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DRB. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DRA. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA и HLA-DPA1. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB и HLA-DRB. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB и HLA-DRA. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB и HLA-DPA1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB и HLA-DRA. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB и HLA-DPA1. В одном варианте осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DRB. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DRA. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB и HLA-DPA1. В некоторых одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB и HLA-DRA. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB и HLA-DPA1. В еще одних

других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRB и HLA-DRA. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRB и HLA-DPA1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB и HLA-DRA. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB и HLA-DPA1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любого из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых двух из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых трех из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из любых четырех из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса II включают или состоят из всех пяти из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA и HLA-DPA1 в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или представляет собой HLA-DRB1. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или представляет собой HLA-DRB3. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или представляет собой HLA-DRB4. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или представляет собой HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1 и HLA-DRB3. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1 и HLA-DRB4. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления

HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB3 и HLA-DRB4. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB3 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB4 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1, HLA-DRB3 и HLA-DRB4. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1, HLA-DRB3 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1, HLA-DRB4 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB3, HLA-DRB4 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления HLA-DRB содержит или состоит из HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 и HLA-DRB5. В некоторых вариантах осуществления один или более генов класса MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов MHC класса I и MHC класса II, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом и предыдущих двух абзацах. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены класса MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов MHC класса I и MHC класса II, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом и предыдущих двух абзацах. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC не содержат HLA-DPB1. В некоторых вариантах осуществления гены класса MHC не содержат HLA-DPB1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II не содержат HLA-DPB1. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC не являются HLA-DPB1. В определенных вариантах осуществления гены класса MHC не являются HLA-DPB1. В других вариантах осуществления гены MHC класса II не являются HLA-DPB1.

[00530] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 28 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 27 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов класса MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, один или более генов класса MHC включают или состоят из одного или более генов MHC класса III. В одном варианте осуществления сигнатурные гены MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из

группы, состоящей из LST1, LTB, AIF1 и TNF. В другом варианте осуществления гены класса MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из LST1, LTB, AIF1 и TNF. В еще одном варианте осуществления гены MHC класса III включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из LST1, LTB, AIF1 и TNF. В одном варианте осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LTB. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из AIF1. В других вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из TNF. В одном варианте осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1 и LTB. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1 и AIF1. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1 и TNF. В дополнительных вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LTB и AIF1. В одном варианте осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LTB и TNF. В других вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из AIF1 и TNF. В еще одних других вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1, LTB и AIF1. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1, LTB и TNF. В определенных вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1, AIF1 и TNF. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LTB, AIF1 и TNF. В других вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из LST1, LTB, AIF1 и TNF. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из любого из LST1, LTB, AIF1 и TNF. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из любых двух из LST1, LTB, AIF1 и TNF в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из любых трех из LST1, LTB, AIF1 и TNF в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены MHC класса III включают или состоят из всех четырех из LST1, LTB, AIF1 и TNF в любой перестановке.

[00531] Поскольку гены класса MHC содержат гены MHC класса I, MHC класса II и/или MHC класса III, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенных в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 29 абзацах, в данном изобретении предусмотрено, что один или более генов класса MHC включают или состоят из одного или более генов,

выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 и TNF. В определенных вариантах осуществления один или более генов класса MHC включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 генов, выбранных из группы состоящий из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 и TNF. В некоторых вариантах осуществления один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 и TNF. В некоторых вариантах осуществления один или более сигнатурных генов MHC содержат или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 генов, выбранных из группы состоящий из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 и TNF.

[00532] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 30 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более сигнатурных генов MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 29 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более регуляторных генов MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, сигнатурные гены MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов регуляторного фактора интерферона IRF7, энхансера ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных B-клеток (NF-κB), генов семейства сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT), генов семейства CTCF, CIITA, фактора транскрипции RFX, SPI1 и генов ядерного фактора транскрипции Y (NFY). В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, регуляторные гены MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов IRF, генов семейства NF-kB, генов семейства STAT, генов семейства транскрипционных факторов CTCF, CIITA, RFX, генов SPI1 и NFY. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-kB или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC

включают ген семейства STAT или состоят из него. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают CTCF или состоят из него. В другом варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены CIITA или состоят из них. В еще одном другом варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF и гены семейства NF-kB или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген IRF и ген семейства STAT или состоят из него. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF и гены семейства NFY или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства IRF и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В дополнительных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB и ген семейства STAT или состоят из него. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены NF-κB и гены семейства NFY или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства NF-κB и CTCF или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства NF-κB и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены NF-κB и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены STAT и гены семейства NFY или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства STAT и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства STAT и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены STAT и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY и CTCF или состоят из них. В другом варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства NFY и CIITA или состоят из них. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают CTCF или CIITA или состоят

из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В одном варианте осуществления регуляторные гены MHC включают CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB и ген семейства STAT или состоят из него. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB и гены NFY. В дополнительных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT и гены NFY или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NFY и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, гены NFY и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, гены NFY и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства IRF, CTCF и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT и гены NFY или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген

семейства STAT и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY и CTCF или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-kB, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY и CTCF или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, CTCF и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены семейства NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT и гены NFY или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства IRF, NF-κB, ген семейства STAT и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген

семейства STAT и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-kB, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY и CTCF или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, гены NFY, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления

регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CTCF и CIITA или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF, и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены NFY, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и CTCF или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген

семейства NF-κB, ген семейства STAT, CTCF и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, CTCF, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, CTCF, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, гены NFY, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых

вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства STAT, гены NFY, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и CIITA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF- κB, ген семейства STAT, CTCF, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства NF-κB, гены NFY, CTCF, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают гены IRF, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF, CIITA и гены факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают ген семейства NF-κB, ген семейства STAT, гены NFY, CTCF, CIITA и гены семейства факторов транскрипции RFX или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любого одного из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любых двух из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любых трех из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любых четырех из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любых пяти из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены

MHC включают или состоят из любых шести из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из любых семи из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC включают или состоят из всех восьми из генов IRF, гена семейства NF-kB, гена семейства STAT, CTCF, CIITA, генов семейства факторов транскрипции RFX, генов SPI1 и NFY, в любой перестановке. В одном варианте осуществления гены IRF включают IRF7 или состоят из него. В другом варианте осуществления гены IRF включают IRF8 или состоят из него. В еще одном другом варианте осуществления гены IRF включают оба IRF7 и IRF8 или состоят их них. В одном варианте осуществления гены семейства NF-κB включают NFKB1 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства NF-κB включают NFKB2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-κB включают RELA или состоят из него. В других вариантах осуществления гены семейства NF-κB включают REL или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства NF-κB включают RELB или состоят из него. В одном варианте осуществления гены семейства NF-κB включают NFKB1 и NFKB2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1 и RELA или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1 и REL или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1 и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB2 и RELA или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства NF-κB включают NFKB2 и REL или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB2 и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают RELA и REL или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают RELA и RELB или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства NF-κB включают REL и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2 и RELA или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2 и REL или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2 и RELB или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают

NFKB1, RELA и REL или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают или NFKB1, RELA и RELB или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, REL и RELB или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB2, RELA и REL или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают или NFKB2, RELA и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB2, REL и RELB или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают RELA, REL и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2, RELA и REL или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2, RELA и RELB или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают или NFKB1, RELA, REL и RELB или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB2, RELA, REL и RELB или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства NF-kB включают NFKB1, NFKB2, RELA, REL и RELB или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают STAT2 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают любой один из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают любые два из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают любые три из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают любые четыре из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают любые пять из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства STAT включают все шесть из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В одном варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX5 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX7 или состоят

из него. В других вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFXAP или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFXANK или состоят из него. В одном варианте осуществления гены семейства RFX включают RFX1 и RFX5 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1 и RFX7 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1 и RFXAP или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1 и RFXANK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX5 и RFX7 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX5 и RFXAP или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX5 и RFXANK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX7 и RFXAP или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX7 и RFXANK или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFXAP и RFXANK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1, RFX5 и RFX7 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5 и RFXAP или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5 и RFXANK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX7 и RFXAP или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1, RFX7 и RFXANK или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX5, RFX7 и RFXAP или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX5, RFX7 и RFXANK или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX5, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX7, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5, RFX7 и RFXAP или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5, RFX7 и RFXANK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5, RFXAP и RFXANK

или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX включают RFX1, RFX7, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX5, RFX7, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены семейства RFX включают RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP и RFXANK или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXAP. В другом варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXANK. В еще одном другом варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXAP или RFXANK. В одном варианте осуществления гены NFY включают NFYA или состоят из него. В другом варианте осуществления гены NFY включают NFYC или состоят из него. В еще одном другом варианте осуществления гены NFY включают оба NFYA и NFYC или состоят их них. В одном варианте осуществления один или более регуляторных генов MHC включают SPI1 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления один или более генов-регуляторов MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов-регуляторов MHC, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC содержат или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов-регуляторов MHC, генов MHC класса I, MHC класса II и MHC класса III, описанных в данном разделе (раздел 5.2), включая те, что описаны в этом и предыдущих трех абзацах.

[00533] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 31 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более регуляторных генов MHC. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 30 абзацах, один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8. В других вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, один или более генов-регуляторов MHC содержат или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8. В некоторых вариантах

осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любого из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых двух из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых трех из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых четырех из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых пяти из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых шести из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых семи из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых восьми из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых девяти из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых десяти из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых одиннадцати из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых двенадцати из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1,

NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых тринадцати из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из любых четырнадцати из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены MHC содержат или состоят из всех пятнадцати из IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8, в любой комбинации или перестановке. В одном варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXAP. В другом варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXANK. В еще одном другом варианте осуществления гены семейства факторов транскрипции RFX не включают RFXAP или RFXANK. В одном варианте осуществления один или более генов-регуляторов MHC не включают RFXAP. В другом варианте осуществления один или более генов-регуляторов MHC не включают RFXANK. В еще одном варианте осуществления один или более генов-регуляторов MHC не включают RFXAP или RFXANK. В некоторых вариантах осуществления один или более генов-регуляторов MHC включают или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов-регуляторов MHC, описанных в этом разделе (раздел 5.2), включая описанные в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления сигнатурные гены MHC содержат или состоят из любого количества, в любой комбинации или перестановке любых генов-регуляторов MHC, генов MHC класса I, MHC класса II, и MHC класса III, описанных в данном разделе (раздел 5.2), включая те, что описаны в этом и предыдущих четырех абзацах.

[00534] Поскольку сигнатурные гены MHC включают гены класса MHC и регуляторные гены MHC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенных в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенных в этом и предыдущие 30 абзацев, в данном изобретении предусмотрено, что один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1, TNF, IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8. В определенных вариантах осуществления один или более сигнатурных генов MHC включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1, TNF, IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC и IRF8.

[00535] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 33 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства TLR. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 31 абзацах, гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из TLR9, TLR8 и TLR7. В одном варианте осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR9. В другом варианте осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR8. В некоторых вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR7. В других вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR9 и TLR8. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR9 и TLR7. В одном варианте осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR8 и TLR7. В определенных вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов включают или состоят из TLR9, TLR8 и TLR7. В определенных вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов не включают или не состоят из TLR3. В некоторых вариантах осуществления гены семейства толл-подобных рецепторов не представляют собой TLR3.

[00536] Кроме того, в различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 34 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства рецепторов интерлейкина. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 32 абзацах, гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC,

IL20RA и IL22RA1. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из 1-12 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любого 1 гена, выбранного из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 2 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 3 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 4 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 5 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 6 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 7 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 8 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В

определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 9 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 10 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 11 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают или состоят из любых 12 генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1, в любой перестановке или комбинации. В одном конкретном варианте осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина состоят из IL2RA. В другом конкретном варианте осуществления гены семейства рецепторов интерлейкина включают IL2RA.

[00537] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 35 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов рецепторов иммунных контрольных точек. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 33 абзацах, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек включают или состоят из одного или более генов семейства B7. В некоторых вариантах осуществления один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек включают или состоят из одного или более генов суперсемейства Ig. В других вариантах осуществления один или более генов рецептора иммунных контрольных точек включают или состоят как из одного или более генов семейства B7, так и из одного или более генов суперсемейства Ig. В определенных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, гены семейства B7 включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из VTCN1 и CD276. В одном варианте осуществления гены семейства B7 включают VTCN1 или состоят из него. В другом варианте осуществления гены семейства B7 включают CD276 или состоят из него. В других

вариантах осуществления гены семейства B7 включают VTCN1 и CD276 или состоят из них. В одном конкретном варианте осуществления гены семейства B7 состоят из VTCN1. В другом конкретном варианте осуществления гены семейства B7 включают VTCN1. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гены суперсемейства Ig включают гены семейства нектина. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гены суперсемейства Ig состоят из генов семейства нектина. В одном варианте осуществления гены семейства нектина включают PVRIG или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства нектина включают PVRL2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства нектина включают TIGIT или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства нектина включают TIGIT. В определенных вариантах осуществления гены семейства нектина состоят из TIGIT. В одном варианте осуществления гены семейства нектина включают PVRIG и PVRL2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства нектина включают PVRIG и TIGIT или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства нектина включают PVRL2 и TIGIT или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства нектина включают PVRIG, PVRL2 и TIGIT или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства нектина включают любой один из PVRIG, PVRL2 и TIGIT или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства нектина включают любые два из PVRIG, PVRL2 и TIGIT или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства нектина включают любые три из PVRIG, PVRL2 и TIGIT или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гены суперсемейства Ig включают LAG3. В определенных вариантах осуществления гены суперсемейства Ig состоят из LAG3. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают один или более генов семейства нектина и LAG3. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig состоят из одного или более генов семейства нектина и LAG3. В одном варианте осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRL2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают TIGIT или состоят из него. В других вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают LAG3 или состоят из него. В одном варианте осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG и PVRL2 или состоят из них. В некоторых вариантах

осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG и TIGIT или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG и LAG3 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRL2 и TIGIT или состоят из них. В одном варианте осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRL2 и LAG3 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают TIGIT и LAG3 или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG, PVRL2 и TIGIT или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG, PVRL2 и LAG3 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG, TIGIT и LAG3 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают PVRIG, PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают любой один из PVRIG, PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают любые два из PVRIG, PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают любые три из PVRIG, PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены суперсемейства Ig включают любые четыре из PVRIG, PVRL2, TIGIT и LAG3 или состоят из них, в любой перестановке.

[00538] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 36 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов рецепторной тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 34 абзацах, гены рецепторной тирозинкиназы включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3. В одном варианте осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают PDGFRB или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают TEK/TIE2 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают FLT3 или состоят из него. В одном варианте осуществления гены

рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R и PDGFRB или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R и TEK/TIE2 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R и FLT3 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают PDGFRB и TEK/TIE2 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают PDGFRB и FLT3 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них. В еще одном другом варианте осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R, PDGFRB и TEK/TIE2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R, PDGFRB и FLT3 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают любой один из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают любые два из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают любые три из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают любые четыре из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3 или состоят из них, в любой перестановке. В одном конкретном варианте осуществления гены рецепторной тирозинкиназы состоят из CSF1R. В другом конкретном варианте осуществления гены рецепторной тирозинкиназы включают CSF1R.

[00539] Кроме того, в различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 37 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства рецептора TNF. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 35 абзацах, гены семейства рецептора TNF включают

или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B. В одном варианте осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF1A или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF21 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF1B или состоят из него. В одном варианте осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40 и TNFRSF1A или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40 и TNFRSF21 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40 и TNFRSF1B или состоят из него. В других вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF1A и TNFRSF21 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF1A и TNFRSF1B или состоят из них. В других вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40, TNFRSF1A и TNFRSF21 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40, TNFRSF1A и TNFRSF1B или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из него. В других вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают или состоят из любого из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают любые два из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают любые три из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены семейства рецептора TNF включают любые четыре из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B или состоят из них, в любой комбинации или перестановке.

[00540] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы,

предложенные в этом и предыдущих 38 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов семейства рецептора IFN. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 36 абзацах, гены семейства рецепторов IFN включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из IFNAR1 и IFNAR2. В одном варианте осуществления гены семейства рецептора IFN включают IFNAR1 или состоят из него. В другом варианте осуществления гены семейства рецептора IFN включают или состоят из IFNAR2. В других вариантах осуществления гены семейства рецептора IFN включают IFNAR1 и IFNAR2 или состоят из них. В одном конкретном варианте осуществления гены семейства рецептора IFN состоят из IFNAR1. В другом конкретном варианте осуществления гены семейства рецепторов IFN включают IFNAR1.

[00541] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 39 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более ингибирующих иммунорецепторных генов. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 37 абзацах, ингибирующие иммунорецепторные гены включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из TIM3 и VSIR. В одном варианте осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены включают VSIR. В другом варианте осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены состоят из VSIR. В других вариантах осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены включают как TIM3, так и VSIR. В еще одном варианте осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены состоят как из TIM3, так и из VSIR. В одном конкретном варианте осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены состоят из TIM3. В другом конкретном варианте осуществления ингибирующие иммунорецепторные гены включают TIM3.

[00542] Кроме того, в различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 40 абзацах, один или более маркерных генов набора I ADC включают или состоят из одного или более генов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе,

включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 38 абзацах, гены метаболических ферментов включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2. В одном варианте осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают EIF2AK2 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают ACSS1 или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают ACSS2 или состоят из него. В одном варианте осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1 и TDO2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1 и EIF2AK2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1 и ACSS1 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1 и ACSS2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2 и EIF2AK2 или состоят из него. В одном варианте осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2 и ACSS1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2 и ACSS2 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают EIF2AK2 и ACSS1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают EIF2AK2 и ACSS2 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены метаболических ферментов включают ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2 и EIF2AK2 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2 и ACSS1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2 и ACSS2 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, EIF2AK2 и ACSS1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, EIF2AK2 и ACSS2 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2,

EIF2AK2 и ACSS1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2, EIF2AK2 и ACSS2 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2, EIF2AK2 и ACSS1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2, EIF2AK2 и ACSS2 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают TDO2, EIF2AK2, ACSS1, и ACSS2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают любой из IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают любые два из IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают любые три из IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают любые четыре из IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены метаболических ферментов включают любые пять из IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В одном конкретном варианте осуществления гены метаболических ферментов состоят из IDO1. В другом конкретном варианте осуществления гены метаболических ферментов включают IDO1.

[00543] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в данном разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 39 абзацах, способ дополнительно включает определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта перед введением ADC на стадии (1). В некоторых вариантах осуществления

способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в данном разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 39 абзацах, введение на стадии(3)(a) различных способов дополнительно обусловлено увеличением экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта перед введением ADC на стадии (1).

[00544] Поскольку различные способы могут быть дополнительно обусловлены увеличением экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC, как описано в предыдущем абзаце, некоторые варианты осуществления способов, предложенных в данном документе, также включают способы с использованием различных вариантов осуществления маркерных генов набора II ADC. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в данном разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущем абзацах, один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов стресса ЭПР, генов ЭПР/митохондриальной АТФазы, генов гибели клеток, генов стимуляторов Т-клеток, генов макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, генов хемоаттрактантов, генов Rho ГТФазы, регуляторных генов Rho ГТФазы, генов остановки митоза, генов семейства siglec, GO-положительных регуляторных генов аутофагии и генов киназ, связанных с ГТФазой. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов любого одного типа, выбранного из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. Например, в некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов стресса ЭПР. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов ЭПР/митохондриальной АТФазы. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов гибели клеток. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов стимуляторов Т-клеток. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета. В одном варианте осуществления один или более маркерных

генов набора II ADC включают один или более генов хемоаттрактантов. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов Rho ГТФазы. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более регуляторных генов Rho ГТФазы. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов остановки митоза. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов семейства siglec. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более GO-положительных регуляторных генов аутофагии. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов киназ, связанных с ГТФазой.

[00545] Аналогичным образом, в одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из двух типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из трех типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В определенных вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из четырех типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из пяти типов, выбранных из группы,

состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В еще одних других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из шести типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых дополнительных вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из семи типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из восьми типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из девяти типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора

II ADC включают один или более генов каждого из десяти типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов каждого из одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов любого от одного до одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов любого от одного до одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой, и один или более генов любых других типов маркерных генов набора II ADC.

[00546] Кроме того, один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из любого одного типа, выбранного из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные

регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. Например, в некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из генов стресса ЭПР. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из генов ЭПР/митохондриальной АТФазы. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены гибели клеток или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены стимуляторов Т-клеток или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены хемоаттрактантов или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены Rho ГТФазы или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают регуляторные гены Rho ГТФазы или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены остановки митоза или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают гены семейства siglec или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают GO-положительные регуляторные гены аутофагии или состоят из них. В одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают один или более генов киназ, связанных с ГТФазой или состоят из них.

[00547] Аналогичным образом, в одном варианте осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из двух типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из трех типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства

сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В определенных вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из четырех типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из пяти типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В еще одних других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из шести типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из семи типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из восьми типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства

сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из девяти типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из десяти типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одного или более генов любого от одного до одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: Гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одного или более генов любого от одного до одиннадцати типов, выбранных из группы, состоящей из следующих одиннадцати типов генов: гены стресса ЭПР, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы, гены клеточной гибели, гены стимуляторов Т-клеток, гены макрофагов/стимуляторов

врожденного иммунитета, гены хемоаттрактантов, гены Rho ГТФазы, регуляторные гены Rho ГТФазы, гены остановки митоза, гены семейства сиглеков, GO-положительные регуляторные гены аутофагии и гены киназ, связанных с ГТФазой, и любых других типов маркерных генов набора II ADC.

[00548] С учетом различных вариантов осуществления способов, включающих типы генов для маркеров набора II ADC, как описано выше и ниже, в описании представлены дополнительные конкретные варианты осуществления для маркеров набора II ADC. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 4 абзацах, гены стресса ЭПР включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1S, ERP29, TRAF2 и c-JUN. В одном варианте осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S или состоят из него. В другом варианте осуществления гены стресса ЭПР включают ERP29 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают TRAF2 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают c-JUN или состоят из него. В других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S и ERP29 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S и TRAF2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают c-JUN и XBP-1S или состоят из них. В одном варианте осуществления гены стресса ЭПР включают ERP29 и TRAF2 или состоят из них. В другом варианте осуществления гены стресса ЭПР включают ERP29 и c-JUN или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают TRAF2 и c-JUN или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S, ERP29 и TRAF2 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S, ERP29 и c-JUN или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S, TRAF2 и c-JUN или состоят из них. В других вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают ERP29, TRAF2 и c-JUN или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают XBP-1S, ERP29, TRAF2 и c-JUN или состоят из них. В одном варианте осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из одного из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из двух из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK. В некоторых

вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из трех из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из четырех из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из пяти из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из шести из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из семи из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из восьми из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из девяти из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из десяти из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из одиннадцати из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из двенадцати из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из тринадцати из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из четырнадцати из

XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из пятнадцати из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK, в любой комбинации или сочетании. В определенных вариантах осуществления гены стресса ЭПР не включают или состоят из XBP-1L. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР не являются XBP-1L. В определенных вариантах осуществления гены стресса ЭПР не включают или состоят из EDEM2. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР не являются EDEM2. В определенных вариантах осуществления гены стресса ЭПР не включают или состоят из EDEM2 или XBP-1L. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР не являются EDEM2 или XBP-1L.

[00549] Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 5 абзацах, гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из ATP2A3, MT-ATP6 и MT-ATP8. В одном варианте осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают ATP2A3 или состоят из него. В другом варианте осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают MT-ATP6 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают MT-ATP8 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают ATP2A3 и MT-ATP6 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают ATP2A3 и MT-ATP8 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают MT-ATP6 и MT-ATP8 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают ATP2A3, MT-ATP6 и MT-ATP8 или состоят из них.

[00550] Продолжая конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы,

представленные в этом и предыдущих 6 абзацах, гены гибели клеток включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из Bax, BCL2L1, BCL2L11 и BOK. В одном варианте осуществления гены гибели клеток включают BAX или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают BCL2L1 или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены гибели клеток включают BCL2L11 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены гибели клеток включают BOK или состоят из него. В одном варианте осуществления гены гибели клеток включают BAX и BCL2L1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX и BCL2L11 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX и BOK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены гибели клеток включают BCL2L1 и BCL2L11 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены гибели клеток включают BCL2L1 и BOK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены гибели клеток включают BCL2L11 и BOK или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX, BCL2L1 и BCL2L11 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX, BCL2L1 и BOK или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX, BCL2L11 и BOK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них. В других вариантах осуществления гены гибели клеток включают BAX, BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают любой один из BAX, BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают любые два из BAX, BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают любые три из BAX, BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток включают любые четыре из BAX, BCL2L1, BCL2L11 и BOK или состоят из них, в любой перестановке. В определенных вариантах осуществления гены гибели клеток не включают FAS или не состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены гибели клеток не представляют собой FAS.

[00551] Продолжая далее конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 7 абзацах, гены стимуляторов Т-клеток

включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из MIG (CXCL9) и IP10 (CXCL10). В одном варианте осуществления гены стимуляторов Т-клеток включают MIG (CXCL9) или состоят из него. В другом варианте осуществления гены стимуляторов Т-клеток включают IP10 (CXCL10) или состоят из него. В других вариантах осуществления гены стимуляторов Т-клеток включают MIG (CXCL9) и IP10 (CXCL10) или состоят из них.

[00552] Таким же образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 8 абзацах, гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из IL-1α и M-CSF (CSF). В одном варианте осуществления гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают IL-1α или состоят из него. В другом варианте осуществления гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают M-CSF (CSF) или состоят из него. В других вариантах осуществления гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают IL-1α и M-CSF (CSF) или состоят из них.

[00553] Продолжая конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 9 абзацах, гены хемоаттрактантов включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из эотаксина (CCL11), MIP1α, MIP1β и MCP1. В одном варианте осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11) или состоят из него. В другом варианте осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1α или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1β или состоят из него. В определенном варианте осуществления гены хемоаттрактантов включают MCP1 состоят из него. В других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11) и MIP1α или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11) и MIP1β или состоят из них. В других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11) и MCP1 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1α и MIP1β или состоят из них. В других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1α и MCP1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1β и MCP1 или состоят из них. В определенных вариантах

осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11), MIP1α и MIP1β или состоят из них. В других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11), MIP1α и MCP1 или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11), MIP1β и MCP1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают MIP1α, MIP1β, MCP1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены хемоаттрактантов включают эотаксин (CCL11), MIP1α, MIP1β и MCP1 или состоят из него.

[00554] Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 10 абзацах, гены Rho ГТФазы включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из RhoB, RhoF и RhoG. В одном варианте осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoB или состоят из него. В другом варианте осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoF или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoG или состоят из него. В других вариантах осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoB и RhoF или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoB и RhoG или состоят из них. В одном варианте осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoF и RhoG или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены Rho ГТФазы включают RhoB, RhoF, и RhoG или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены Rho ГТФазы не включают или состоят из одного, двух или трех генов, выбранных из группы, состоящей из CDC42, RhoA и RhoC. В некоторых вариантах осуществления гены стресса ЭПР не являются одним, двумя или тремя генами, выбранными из группы, состоящей из CDC42, RhoA и RhoC. В определенных вариантах осуществления гены Rho ГТФазы не включают ни один из CDC42, RhoA и RhoC.

[00555] Продолжая конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 11 абзацах, регуляторные гены Rho ГТФазы включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 и RASAL1. В одном варианте осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP или состоят из него. В другом варианте осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают ARHGEF18 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают

ARHGEF5 или состоят из него. В определенном варианте осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают RASAL1 или состоят из него. В других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP и ARHGEF18 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают или состоят из DAP2IP и ARHGEF5. В других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP и RASAL1 или состоят из них. В одном варианте осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают ARHGEF18 и ARHGEF5 или состоят из них. В другом варианте осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают ARHGEF18 и RASAL1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают ARHGEF5 и RASAL1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP, ARHGEF18 и ARHGEF5 или состоят из них. В других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP, ARHGEF18 и RASAL1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают или состоят из DAP2IP, ARHGEF5 и RASAL1. В других вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают ARHGEF18, ARHGEF5 и RASAL1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления регуляторные гены Rho ГТФазы включают DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 и RASAL1 или состоят из них.

[00556] Продолжая далее конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 12 абзацах, гены, связанные с ГТФазой, включают или состоят из ROCK1. В одном варианте осуществления гены, связанные с ГТФазой, включают PAK4 или состоят из него. В другом варианте осуществления гены, связанные с ГТФазой, включают ROCK1 и PAK4 или состоят из них.

[00557] Продолжая далее конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 13 абзацах, гены остановки митоза включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1. В одном варианте осуществления гены остановки митоза включают CCND1 или состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A или состоят из него. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B или

состоят из него. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают E4F1 или состоят из него. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDC14B или состоят из него. В другом варианте осуществления гены остановки митоза включают DAPK1 или состоят из него. В одном варианте осуществления гены остановки митоза включают CCND1 и CDKN1A или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1 и GADD45B или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1 и E4F1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1 и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1 и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A и GADD45B или состоят из них. В одном варианте осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A и E4F1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A и CDC14B или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A и DAPK1 или состоят из него. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B и E4F1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B и DAPK1 или состоят из них. В одном варианте осуществления гены остановки митоза включают E4F1 и CDC14B или состоят из них. В другом варианте осуществления гены остановки митоза включают E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В другом варианте осуществления гены остановки митоза включают CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A и GADD45B или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A и E4F1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B и E4F1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B и DAPK1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В некоторых

вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B и E4F1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B и E4F1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В еще одних других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза

включают CDKN1A, GADD45B, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В других вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1 и CDC14B или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1 и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любой один из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любые два из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любые три из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любые четыре из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любые пять из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза включают любые шесть из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1 или состоят из них, в любой комбинации или перестановке. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза не включают DDIAS или не состоят из него. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза не представляют собой DDIAS. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза не включают или состоят из CDK1. В некоторых

вариантах осуществления гены остановки митоза не являются CDK1. В определенных вариантах осуществления гены остановки митоза не включают CDK1 или DDIAS или не состоят из них. В некоторых вариантах осуществления гены остановки митоза не представляют собой CDK1 или DDIAS.

[00558] Продолжая конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 14 абзацах, гены, семейства siglec включают или состоят из siglec1.

[00559] Продолжая далее, конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих 15 абзацах, GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1. В некоторых вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любого 1 гена, выбранного из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 2 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 3 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 4 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-

положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 5 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 6 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 7 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 8 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 9 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 10 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 11 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 12 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или состоят из любых 13 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают или

состоят из любых 14 генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1, в любой перестановке или комбинации. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не включают или состоят из BNIP3. В некоторых вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не являются BNIP3. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не включают или состоят из BNIP3L. В некоторых вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не являются BNIP3L. В определенных вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не включают или состоят из BNIP3L или BNIP3. В некоторых вариантах осуществления GO-положительные регуляторные гены аутофагии не являются BNIP3L или BNIP3.

[00560] Кроме того, продолжая конкретные варианты осуществления конкретных маркерных генов набора II ADC, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 17 абзацах, один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6, BOK, ATP2A3, MT-ATP6, MT-ATP8, Bax, BCL2L1, MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10), IL-1α, M-CSF (CSF), эотаксина (CCL11), MIP1α, MIP1β, MCP1, RhoB, RhoF, RhoG, DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5, RASAL1, CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B, DAPK1, siglec1, BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 , 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 или 57 генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6, BOK, ATP2A3, MT-ATP6, MT-ATP8, Bax, BCL2L1, MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10), IL-1α, M-CSF (CSF), эотаксина (CCL11), MIP1α, MIP1β, MCP1, RhoB, RhoF, RhoG, DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5, RASAL1, CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B, DAPK1, siglec1, BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1. В определенных вариантах осуществления один или более маркерных генов

набора II ADC не включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1L, EDEM2, FAS, CDC42, RhoA, RhoC, DDIAS, CDK1, BNIP3 и BNIP3L. В некоторых вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC не включают каких-либо 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1L, EDEM2, FAS, CDC42, RhoA, RhoC, DDIAS, CDK1, BNIP3 и BNIP3L.

[00561] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 18 абзацах, один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одного или более генов выбранных из генов, экспрессия которых изменяется в ответ на MMAE или общий класс ауристатинов, как описано в WO 2019183438 или US 20190290775A1, которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. В других вариантах осуществления один или более маркерных генов набора II ADC включают или состоят из одного или более генов, выбранных из генов, экспрессия которых изменяется в ответ на MMAE или общий класс ауристатинов, как описано в WO2019183438 или US 20190290775A1, в любой перестановке или комбинации маркерных генов набора II ADC, предложенных в данном документе.

[00562] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в данном разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 60 абзацах, увеличение экспрессии любого гена представляет собой увеличение на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% или более. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение

экспрессии на 80 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 130 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 250 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 350 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 400 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 450 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 600 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 650 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 700 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 750 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в

любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 850 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 900 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 950 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 10 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 20 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 30 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 40 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 50 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 60 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 70 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 80 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 90 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 110 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 120 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 130 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 140 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 150 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на

160 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 170 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 180 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 190 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 210 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 250 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 350 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 400 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 450 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 550 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 600 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 650 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 700 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 750 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 850 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 900 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере на 950 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение

экспрессии по меньшей мере на 1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 100-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 130-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 210-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 250-1000 %. В некоторых вариантах осуществления

увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 300-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 350-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 400-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 450-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 500-1000 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 100-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 130-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170-

800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 210-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 250-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 300-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 350-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 400-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 450-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 500-800 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 100-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене

представляет собой увеличение экспрессии на 130-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 210-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 250-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 300-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 350-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 400-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 450-500 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-300 %. В некоторых вариантах

осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 100-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 130-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 210-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 250-300 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение

экспрессии на 100-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 110-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 120-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 130-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 140-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 150-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 160-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 170-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 180-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 190-200 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 10-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 20-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 30-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 40-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 50-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 60-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 70-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 80-100 %. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой увеличение экспрессии на 90-100 %.

[00563] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущем 61 абзацах, увеличение экспрессии любого гена представляет собой увеличение в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 раз

или более. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в

любом гене представляет собой 23-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 27-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 28-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 35-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 45-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 60-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 65-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 70-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 75-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 85-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 90-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 95-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 1-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 2-кратное

увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 3-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 4-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 5-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 6-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 7-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 8-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 9-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 11-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 12-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 13-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 14-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 15-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 16-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 17-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 18-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 19-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 21-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по

меньшей мере 22-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 23-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 24-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 25-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 26-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 27-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 28-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 29-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 35-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 45-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 60-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 65-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 70-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 75-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 85-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 90-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене

представляет собой по меньшей мере 95-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой по меньшей мере 100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-100-кратное увеличение экспрессии. В

некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 23-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 27-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 28-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 30-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 35-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 40-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 45-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 50-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 60-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 65-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 70-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 75-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 80-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 85-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 90-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет

собой 95-100-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления

увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 23-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 27-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 28-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 30-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 35-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 40-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 45-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 50-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 60-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 65-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 70-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 75-80-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-50-кратное увеличение

экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 23-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене

представляет собой 27-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 28-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 30-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 35-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 40-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 45-50-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах

осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 23-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 27-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 28-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 30-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 35-40-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-30-кратное

увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 20-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 21-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 22-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 23-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 24-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 25-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 26-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 27-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в

любом гене представляет собой 28-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 29-30-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 10-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 11-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 12-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 13-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 14-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 15-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 16-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 17-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 18-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 19-20-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых

вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 5-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 6-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 7-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 8-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 9-10-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 1-5-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 2-5-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 3-5-кратное увеличение экспрессии. В некоторых вариантах осуществления увеличение экспрессии в любом гене представляет собой 4-5-кратное увеличение экспрессии.

[00564] В различных аспектах или вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, предложенные в этом и предыдущих 62 абзацах, способы включают введение ингибитора иммунной контрольной точки, как предусмотрено в способе. Используемый в данном документе термин «ингибитор иммунной контрольной точки» или «ингибитор контрольной точки» относится к молекулам, которые полностью или частично восстанавливают, ингибируют, мешают или модулируют один или более белков контрольных точек. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, *12*, 252-264). Другие иллюстративные белки контрольной точки включают LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) или HLA. Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самопереносимость, а также продолжительность и амплитуду

физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или являются производными антител.

[00565] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибитор белка контрольной точки, который коррелирует с ICD. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибитор белка контрольной точки, который коррелирует с ICD. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибитор белка контрольной точки, активность которого повышается при лечении ADC к нектину-4. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы белка контрольной точки, активность которых повышается при обработке ADC к нектину-4, причем белки контрольной точки включают LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA), или HLA. В других дополнительных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы белка контрольной точки, активность которого повышается при лечении ADC к нектину-4, которые включают ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор B7, ингибитор TIM3 (HAVCR2), ингибитор OX40 (CD134), агонист GITR, агонист CD137, агонист CD40, ингибитор VTCN1, ингибитор IDO1, ингибитор CD276, ингибитор PVRIG, ингибитор TIGIT, ингибитор CD25 (IL2RA), ингибитор IFNAR2, ингибитор IFNAR1, ингибитор CSF1R, ингибитор VSIR (VISTA) или терапевтический агент, нацеленный на HLA. Такие ингибиторы, активаторы или терапевтические агенты дополнительно представлены ниже.

[00566] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4. Примеры антител к CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720 и 7,605,238, все из которых полностью включены в данный документ. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или CP-675,206). В другом варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб

(также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб продается под торговым названием Yervoy™.

[00567] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в патентах США № 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, и публикациях заявок на патенты PCT № WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых включены в данный документ во всей их полноте.

[00568] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым названием Opdivo™. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. CT-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при рецидиве. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально сконструирована способность связывать Fc-гамма-рецептор I и которое обладает уникальной сигнатурой связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой PDR001.

В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб.

[00569] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®). В другом варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб.

[00570] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело к PD-L2. В одном варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[00571] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

[00572] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело к B7-H3 (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

[00573] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор TIM3 (домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен 3 муцина) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94).

[00574] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к OX40. В одном варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой антитело к OX40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[00575] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к GITR. В одном варианте осуществления антитело к GITR

представляет собой TRX518.

[00576] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[00577] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870,893.

[00578] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный интерлейкин-15 человека (rhIL-15).

[00579] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор VTCN. В одном варианте осуществления ингибитор VTCN представляет собой FPA150.

[00580] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой эпакадостат. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой BMS986205. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой навоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой PF-06840003. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой KHK2455. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой RG70099. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-E. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-D.

[00581] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В определенных вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой антитело к TIGIT. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой BMS-986207. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-313M32. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой MK-7684. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой AB154. В еще одном другом варианте

осуществления ингибитор TIGIT представляет собой CGEN-15137. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой SEA-TIGIT. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой ASP8374. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой AJUD008.

[00582] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор VSIR. В определенных вариантах осуществления ингибитор VSIR представляет собой антитело к VSIR. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой CA-170. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой JNJ 61610588. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой HMBD-002.

[00583] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В определенных вариантах осуществления ингибитор TIM3 представляет собой антитело к TIM3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM3 представляет собой AJUD009.

[00584] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CD25(IL2RA). В определенных вариантах осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой антитело к CD25 (IL2RA). В одном варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой даклизумаб. В другом варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой базиликсимаб.

[00585] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IFNAR1. В определенных вариантах осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой антитело к IFNAR1. В одном варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб. В другом варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой сифалимумаб.

[00586] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R. В определенных вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой антитело к CSF1R. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой пексидартиниб. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой эмактузумаб. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой кабирализумаб. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой ARRY-382. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой BLZ945. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AJUD010. В одном

варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AMG820. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой IMC-CS4. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой JNJ-40346527. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой PLX5622. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой FPA008.

[00587] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой терапевтический агент, нацеленный на HLA. В определенных вариантах осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой антитело к HLA. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой GSK01. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-C103C. В еще одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-F106C. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-G107C. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой ABBV-184.

[00588] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек, предложенные в данном документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса). Кроме того, способы, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с одним или более вторыми активными агентами, описанными в данном документе, если они подходят для лечения заболеваний, описанных в данном документе и известных специалистам в данной области.

[00589] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят после введения ADC, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят одновременно (например, в тот же период дозирования) с ADC, предложенными в данном документе. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят после введения ADC, предложенных в данном документе.

[00590] В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных представленных в данном документе способов можно определить стандартными клиническими методами. В определенных вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных способов указано в разделе 5.6.

[00591] В различных способах, предложенных в данном документе, в том числе описанных в предыдущих 89 абзацах: ADC и ингибиторы иммунных контрольных точек,

которые можно использовать, описаны в этом разделе (раздел 5.2), разделе 5.3 и разделе 6; отбор конкретных групп пациентов и/или конкретных видов рака для лечения способами, предложенными в данном документе, описан в этом разделе (раздел 5.2) и разделе 5.9; режимы дозирования и фармацевтическая композиция для введения ADC и ингибиторов иммунных контрольных точек описаны в этом разделе (раздел 5.2), разделе 5.6, разделе 5.4 и разделе 5.7 ниже; биомаркеры, которые можно использовать для идентификации терапевтических средств, отбора пациентов, определения результатов этих способов и/или использования в качестве критериев для этих способов, описаны в данном документе и приведены в качестве примеров в этом разделе (раздел 5.2), разделе 5.9 и разделе 6; терапевтическими результатами для способов, предложенных в данном документе, может быть улучшение биомаркеров, описанных в данном документе, например, тех, которые описаны и проиллюстрированы в этом разделе (раздел 5.2), разделе 5.9 и разделе 6; анализы для подтверждения применимости или пригодности различных биомаркеров, предложенных в данном документе, для способов описаны в разделе 5.8. Следовательно, специалисту в данной области должно быть понятно, что представленные в данном документе способы включают все перестановки и комбинации пациентов, терапевтических агентов, режимов дозирования, биомаркеров, терапевтических результатов, подтверждающих анализов, как описано выше и ниже.

5.3 Конъюгаты антитело-лекарственное средство для способов

[00592] В определенных вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит или состоит из любого противоракового антитела или антигенсвязывающего фрагмента, конъюгированного с цитотоксическим агентом. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит или состоит из любого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, который связывает маркер рака, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с цитотоксическим агентом. В других вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит или состоит из любого антитела или антигенсвязывающего фрагмента, конъюгированного с цитотоксическим агентом. В одном варианте осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связывает внутриклеточную молекулу, маркер заболевания,

неоантиген или молекулу клеточной поверхности (например, рецептор клеточной поверхности или рецепторный комплекс). В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с маркером заболевания. В других вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с внутриклеточной молекулой. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с молекулой клеточной поверхности. В другом варианте осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с рецептором клеточной поверхности. В еще одном варианте осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с рецепторным комплексом клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с маркером рака. В определенных вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с неоантигеном. В других вариантах осуществления ADC содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, при этом антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с антигеном рака.

[00593] В частности, в некоторых вариантах осуществления ADC, используемый в способах предложенных в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с мишенью, выбранной из группы, состоящей из: CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, IGF-1R, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD45, CD46, CD47, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD70, CD70L, CD74, CD79a, CD80, CD83, CD95, CD100, CD101,

CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD111, CD112, CD113, CD116, CD117, CD118, CD119, CD11a, CD11b, CD11c, CD120a, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD13, CD130, CD131, CD132, CD133, CD135, CD136, CD137, CD138, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CD146, CD147, CD148, CD150, CD151, CD154, CD155, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD158b2, CD158e, CD158f1, CD158h, CD158i, CD159a, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD166, CD167b, CD169, CD16a, CD16b, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD172g, CD180, CD181, CD183, CD185, CD194, CD197, CD1b, CD1c, CD1d, CD2, CD200, CD201, CD202b, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD208, CD213a1, CD213a2, CD217, CD218a, CD220, CD221, CD222, CD224, CD226, CD228, CD229, CD230, CD232, CD239, CD243, CD244, CD249, CD26, CD265, CD267, CD269, CD27, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD279, CD28, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD289, CD294, CD295, CD298, CD302, CD304, CD305, CD307, CD31, CD312, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD32, CD321, CD322, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD331, CD332, CD333, CD334, CD337, CD339, CD34, CD340, CD344, CD35, CD36, CD39, CD3d, CD3g, CD41, CD42d, CD44, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD5, CD50, CD51, CD53, CD56, CD58, CD6, CD61, CD62L, CD62P, CD63, CD68, CD69, CD7, CD71, CD72, CD73, CD79b, CD82, CD84, CD85f, CD85i, CD85j, CD86, CD87, CD89, CD90, CD91, CD92, CD96, CD97, CD98, CDw210a, CDw210b, PSMA, CEACAM5, CEACAM-6, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUC5ac, MUC16, антигена PAM4, NCA-95, NCA-90, Ia, HM1.24, EGP-1 (TROP-2), EGP-2, HLA-DR, тенасцина, Le(y), T101, TAC, антигена Tn, антигенов Томпсона-Фрейденриха, рецептора TRAIL (R1 и R2), VEGFR, EGFR, P1GF, факторов комплемента C3, C3a, C3b, C5a, C5, HER2, EGFR, антигена мезотелина, Trop-2 (M1S1, антигена TACSTD2 или GA733-1), HER3, антигена DLL3, антигена GPNMB, CD79b, антигена GCC, антигена NaPi2b, антигена CA6, антигена BCMA, антигена SLMAMF7 (CS1), антигена TIM1, антигена FOLR1, антигена CanAg, антигена EphA2, антигена SLTRK6, антигена HGFR, антигена FGFR2, C4.4a (LYPD3), uPAR, p-кадгерина (кадгерина 3), антигена 5T4 (TPBG), антигена STEAP1, антигена PTK4, антигена Ephrin-A4 (EFNA4), антигена LIV1 (SLC39A6 или ZIP6), антигена TENB2, антигена ETBR, интегрина alphavbeta3, антигена crypto, антигена SLC44A4, антигена LY6E, антигена AXL (UFO), антигена LAMP-1 и антигена MN/CA IX.

[00594] В дополнительных конкретных вариантах осуществления ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, содержит антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в подразделе 5.3.1, конъюгированное с цитотоксическим агентом. В еще одном варианте осуществления ADC, используемый в

способах, предложенных в данном документе, содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в подразделе 5.3.1, конъюгированное с MMAE.

[00595] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит любое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, как указано в этом разделе (раздел 5.3), включая подраздел 5.3.1, конъюгированное с цитотоксическим агентом, как указано в этом разделе (Раздел 5.3), включая подраздел 5.3.2, в любой комбинации или перестановке.

[00596] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, в том числе в этом разделе (раздел 5.3) с дополнительными описаниями в подразделе 5.3.1, конъюгированное с одной или более единицами цитотоксических агентов (единицами лекарственного средства или D), как указано в настоящем документе, в том числе в этом разделе (раздел 5.3) с дополнительными сведениями в подразделе 5.3.2. В некоторых вариантах осуществления цитотоксические агенты (лекарственные единицы или D) могут быть ковалентно связаны напрямую или через линкерную единицу (LU).

[00597] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:

$L - (LU-D)_p$ **(I)**

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

L представляет собой единицу антитела, а

(LU-D) представляет собой фрагмент линкерная единица-единица лекарственного средства, где:

LU- представляет собой линкерную единицу, и

D представляет собой единицу лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00598] В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-

11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 20.

[00599] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:

$L - (A_a-W_w-Y_y-D)_p$ **(II)**

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L представляет собой единицу антитела, а

$-A_a-W_w-Y_y-$ представляет собой линкерную единицу (LU), где:

-A- представляет собой растягиваемую единицу,

a равняется 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12,

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер,

y равняется 0, 1 или 2;

D представляет собой единицы лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00600] В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а y равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а y равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p находится

в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 20. В некоторых вариантах осуществления, когда w не равняется нулю, y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, когда w равняется 1-12, y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равняется от 2 до 12, а y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 1, а w и y равняется 0.

[00601] В различных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в разделе5.2, ADC, используемый в способах, содержит или представляет собой ADC к 191P4D12, описанный в данном документе и/или в патенте США № 8637642, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело к 191P4D12-лекарственное средство, предложенный для способов в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с 191P4D12, как описано в данном документе, в том числе в подразделе 5.3.1, конъюгированный с одной или более единицами цитотоксических агентов (единиц лекарственного средства или D), как предложено в данном документе, в том числе в этом

разделе (раздел 5.3) с дополнительными сведениями в подразделе 5.3.2. В определенных вариантах осуществления цитотоксические агенты (лекарственные единицы или D) могут быть ковалентно связаны напрямую или через линкерную единицу (LU).

[00602] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:

$L - (LU-D)_p$ **(I)**

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как указано в подразделе 5.3.1 ниже, и

(LU-D) представляет собой фрагмент линкерная единица-единица лекарственного средства, где:

LU- представляет собой линкерную единицу, и

D представляет собой единицу лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00603] В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 18. В

некоторых вариантах осуществления p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 20.

[00604] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:

$L - (A_a-W_w-Y_y-D)_p$ **(II)**

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как указано в подразделе 5.3.1 ниже, и

$-A_a-W_w-Y_y-$ представляет собой линкерную единицу (LU), где:

-A- представляет собой растягиваемую единицу,

a равняется 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12,

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер,

y равняется 0, 1 или 2;

D представляет собой единицы лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00605] В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а y равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а y равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p

составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 20. В некоторых вариантах осуществления, когда w не равняется нулю, y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, когда w равняется 1-12, y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равняется от 2 до 12, а y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 1, а w и y равняется 0.

[00606] В некоторых конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой MMAE. В некоторых конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой MMAF.

[00607] Для композиций, содержащих множество антител или их антигенсвязывающих фрагментов, загрузка лекарственным средством представлена как p - среднее количество молекул лекарственного средства на единицу антитела. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 лекарственных средств (D) на антитело. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело при подготовке реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектроскопия, анализ ELISA и ВЭЖХ. Также можно определить количественное распределение конъюгатов антитело-лекарственное средство в единицах p. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных конъюгатов антитело-лекарственное средство, где p представляет собой определенное значение, от конъюгатов антитело-лекарственное средство с другой нагрузкой лекарственного средства могут быть достигнуты с помощью таких средств, как ВЭЖХ с обращенной фазой или электрофорез. В иллюстративных вариантах осуществления p равняется от 2 до 8.

5.3.1 Антитела к 191P4D12 или антигенсвязывающие фрагменты

[00608] В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент, который связывается с белками, родственными нектину-4, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с белком нектином-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (см. фиг. 1A). Соответствующая кДНК, кодирующая белок 191P4D12, имеет последовательность SEQ ID NO:1 (см. фиг. 1A).

[00609] Антитело, которое специфически связывается с белком нектин-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, включает антитела, которые могут связываться с другими родственными нектину-4 белками. Например, антитела, которые связывают белок нектин-4, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, могут связывать родственные нектину-4 белки, такие как варианты нектина-4 и их гомологи или аналоги.

[00610] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, предложенное в данном документе, представляет собой моноклональное антитело.

[00611] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4 (последовательность кДНК SEQ ID NO:3), и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 (последовательность кДНК SEQ ID NO:5), как показано на фиг. 1B и 1C.

[00612] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO: 7), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, указанные в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В определенных вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне

от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO:7) и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, указанных в SEQ ID NO: 22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO: 7), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, указанных в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В определенных вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, состоящие из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO:7) и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, состоящую из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательность вариабельной области легкой цепи, представленную в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 представлены на фиг. 1D и 1E и перечислены ниже:

SEQ ID NO:22

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIY
YADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVS

S

SEQ ID NO:23

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:7

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQ
APGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
AYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:8

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWY
QQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00613] Последовательности CDR могут быть определены в соответствии с хорошо известными системами нумерации. Как описано выше, области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены с помощью хорошо известных систем нумерации. Например, определяющие комплементарность области по Kabat (CDR) основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее применимыми (*см.*, например, Kabat *et al.*, *выше*). Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (*см., например*, Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации согласно системе нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в H35A и H35B размещаются вставки; если ни 35A ни 35B не присутствуют, петля заканчивается в 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в 33; если присутствуют оба 35A и 35B, петля заканчивается в 34). Гипервариабельные области AbM представляет компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по

Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (*смотрите,* например, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Была также разработана и стала широко применяться универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (ТКР) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В данном документе CDR указаны в терминах как аминокислотной последовательности, так и расположения в легкой или тяжелой цепи. Так как «расположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина является консервативным среди разных видов и представлено в структурах, называемых петлями, с помощью систем нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными характеристиками, остатки CDR и каркасной области легко определимы. Эту информацию можно использовать при прививании и замещении остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область из, как правило, человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70. Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области техники (*см., например*, Kabat, *выше*; Chothia and Lesk, *выше*; Martin, *выше*; Lefranc *et al.*, *выше*). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены в Таблице 1 выше.

[00614] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00615] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие

аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

[00616] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Chothia, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Chothia.

[00617] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Contact, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Contact.

[00618] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией IMGT, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT.

[00619] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и вариабельную

область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00620] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

[00621] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Chothia, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Chothia.

[00622] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Contact, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Contact.

[00623] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией IMGT, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID

NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT.

[00624] Как описано выше, последовательности CDR в соответствии с различными системами нумерации могут быть легко определены, например, с использованием онлайн-инструментов, таких как инструмент, предоставленный системой нумерации и классификации рецепторов антигенов (ANARCI). Например, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat, определенной ANARCI, приведены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5

	VH с SEQ ID NO:22	VL с SEQ ID NO:23
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

[00625] В другом примере, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT определенной ANARCI, приведены в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

	VH с SEQ ID NO:22	VL с SEQ ID NO:23
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)
CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

[00626] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:14.

[00627] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:19, CDR-L2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:21.

[00628] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:14.

[00629] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:21.

[00630] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

[00631] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:22, и вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23.

[00632] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[00633] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновой кислоты) до 236-й аминокислоты (цистеина) SEQ ID NO:8.

[00634] В некоторых вариантах осуществления рассматриваются модификации аминокислотной последовательности антител, описанных в данном документе. Например, может быть желательно оптимизировать аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела, включая, помимо прочего, специфичность, термостабильность, уровень экспрессии, эффекторные функции, гликозилирование, сниженную иммуногенность или растворимость. Таким образом, в дополнение к описанным в данном документе антителам предполагается, что могут быть получены варианты антител. Например, варианты антител могут быть получены путем внесения соответствующих нуклеотидных изменений в кодирующую ДНК и/или путем синтеза желаемого антитела или полипептида. Специалисты в данной области понимают, что аминокислотные замены могут изменять посттрансляционные процессы антитела, такие как изменение числа или положения сайтов гликозилирования или изменение характеристик закрепления на мембране.

[00635] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, химически модифицированы, например, путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу. Производные антител могут включать антитела, которые были химически модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными способами, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, создание составов, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, антитело может содержать одну или более неклассических аминокислот.

[00636] Вариации могут представлять собой замену, делецию или вставку одного или более кодонов, кодирующих однодоменное антитело или полипептид, что приводит к изменению аминокислотной последовательности по сравнению с исходным антителом или полипептидом. Аминокислотные замены могут быть результатом замены одной аминокислоты другой аминокислотой, имеющей сходные структурные и/или химические свойства, например, замена лейцина серином, например, консервативные аминокислотные замены. Стандартные методы, известные специалистам в данной области, могут быть использованы для введения мутаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу, представленную в данном документе, включая, например, сайт-направленный мутагенез и мутагенез, опосредованный ПЦР, который приводит к аминокислотным

заменам. Инсерции или делеции необязательно могут находиться в диапазоне примерно от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замена, делеция или вставка включают менее 25 аминокислотных замен, менее 20 аминокислотных замен, менее 15 аминокислотных замен, менее 10 аминокислотных замен, менее 5 аминокислотных замен, менее 4 аминокислотных замен, менее 3 аминокислотных замен или менее 2 аминокислотных замен относительно исходной молекулы. В конкретном варианте осуществления замена представляет собой консервативную аминокислотную замену, произведенную в одном или более предсказанных заменимых аминокислотных остатках. Допустимые вариации можно определить путем систематического внесения аминокислотных вставок, делеций или замен в последовательности и тестирования полученных вариантов на активность, проявляемую исходными антителами.

[00637] Вставки аминокислотной последовательности включают амино- и/или карбоксиконцевые слияния длиной от одного остатка до полипептидов, содержащих несколько остатков, а также вставки внутри последовательности одного или более аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком.

[00638] В данном изобретении включены антитела, образованные консервативными аминокислотными заменами. При консервативной аминокислотной замене аминокислотный остаток заменяется аминокислотным остатком, содержащим боковую цепь с аналогичным зарядом. Как описано выше, в данной области определены семейства аминокислотных остатков, содержащих боковые цепи с аналогичными зарядами. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Альтернативно, мутации могут быть введены случайным образом вдоль всей или части кодирующей последовательности, например, путем мутагенеза с насыщением, и полученные мутанты могут быть подвергнуты скринингу на биологическую активность для выявления мутантов, сохраняющих активность. После мутагенеза кодируемый белок может быть экспрессирован, а активность белка может быть определена консервативно (например, внутри аминокислотной группы с аналогичными свойствами и/или боковыми

цепями) могут быть сделаны замены, чтобы сохранить или существенно не изменить характеристики.

[00639] Аминокислоты можно сгруппировать по сходству свойств их боковых цепей (см., например, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)): (1) неполярные: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) незаряженные полярные: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) кислые: Asp (D), Glu (E) и (4) основные: Lys (K), Arg (R), His(H). Альтернативно встречающиеся в природе остатки можно разделить на группы на основе общих свойств боковой цепи: (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) кислые: Asp, Glu; (4) основные: His, Lys, Arg; (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[00640] Например, любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании правильной конформации антитела, также может быть заменен, например, другой аминокислотой, такой как аланин или серин, для улучшения окислительной стабильности молекулы и предотвращения аберрантного сшивания.

[00641] Вариации могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, таких как опосредованный олигонуклеотидами (сайт-направленный) мутагенез, аланиновое сканирование и ПЦР-мутагенез. Сайт-направленный мутагенез (см., например, Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7 и Zoller *et al.*, 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500), кассетный мутагенез (см., например , Wells *et al.*, 1985, Gene 34:315-23), или другие известные способы могут быть применены к клонированной ДНК для получения варианта ДНК антитела к MSLN.

[00642] Ковалентные модификации антител входят в объем данного изобретения. Ковалентные модификации включают реакцию целевых аминокислотных остатков антитела с органическим дериватизирующим агентом, который способен реагировать с выбранными боковыми цепями или N- или C-концевыми остатками антитела. Другие модификации включают дезамидирование глутаминильных и аспарагинильных остатков до соответствующих глутамиловых и аспартильных остатков соответственно, гидроксилирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α-аминогрупп лизина, модификации боковых цепей аргинина и гистидина (см., например, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[00643] Другие типы ковалентной модификации антитела, включенные в объем данного

изобретения, включают изменение природного паттерна гликозилирования антитела или полипептида (см., например, Beck *et al.*, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501 и Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80), и связывание антитела с одним из множества небелковых полимеров, например, полиэтиленгликолем (ПЭГ), полипропиленгликолем или полиоксиалкиленами, как указано, например, в патенте США № 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 или 4,179,337.

[00644] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7, и легкую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. Такие варианты осуществления тяжелых/легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 70% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 75% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 80% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 85% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 90% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 95% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7, при этом CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) идентичны CDR в тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело

или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 70% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 75% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 80% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 85% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 90% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 95% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8, при этом CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) идентичны CDR в легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит любую гомологичную легкую цепь и любую гомологичную тяжелую цепь, как предложено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00645] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержат вариабельную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, и вариабельную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с вариабельной областью легкой цепи, указанной SEQ ID NO:23. Такие варианты осуществления вариабельных областей тяжелой цепи и вариабельных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,

представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 80 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, причем CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) идентичны CDR в вариабельной области тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 80 %

гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23, причем CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) идентичны CDR в вариабельной области легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную вариабельную область легкой цепи и любую гомологичную вариабельную область тяжелой цепи, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00646] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит области CDR тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267 или области CDR тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC) № доступа: PTA-11267.

[00647] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данном документу содержит области CDR тяжелой и легкой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) антитела, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер

доступа: PTA-11267, или области CDR тяжелой и легкой цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267.

[00648] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и гуманизированную вариабельную область легкой цепи, при этом:

(a) вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267;

(b) вариабельная область легкой цепи содержит CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267.

[00649] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи и гуманизированную вариабельную область легкой цепи, при этом:

(a) вариабельная область тяжелой цепи состоит из CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), содержащих аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267;

(b) вариабельная область легкой цепи состоит из CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), содержащих аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267.

[00650] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267 или

вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям вариабельных областей тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данном документу содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи антитела, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267, или вариабельные области тяжелой и легкой цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям вариабельных областей тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе. В качестве константной области антитела по изобретению может быть выбран любой подкласс константной области. В одном варианте осуществления можно использовать константную область IgG1 человека в качестве константной области тяжелой цепи и константную область каппа-цепи Ig человека в качестве константной области легкой цепи.

[00651] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данном документу содержит тяжелую и легкую цепи антитела, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267, или вариабельные тяжелые и легкие цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям тяжелой и легкой цепей Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данном документу содержит тяжелую и легкую цепи антитела, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267, или вариабельные области тяжелой и легкой цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям вариабельных областей тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе.

[00652] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом:

(a) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA- 11267; и

(b) вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267.

[00653] В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC) под номером доступа: PTA-11267, и вариабельную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур под номером доступа (ATCC): PTA-11267. Такие варианты осуществления вариабельных областей тяжелой цепи и вариабельных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В еще одних других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи

антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, На 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), под номером доступа: PTA-11267. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В еще одних других вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), под номером доступа: PTA-11267. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную вариабельную область легкой цепи и любую гомологичную вариабельную область тяжелой цепи, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00654] В других вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, при этом:

(a) тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по

меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC) PTA-11267; и

(b) легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC) PTA-11267.

[00655] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267 и легкую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. Такие варианты тяжелых цепей и легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В еще одних других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), под номером доступа: PTA-11267. В некоторых вариантах осуществления

легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В еще одних других вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (ATCC): PTA-11267. В других вариантах осуществления легкая цепь может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), под номером доступа: PTA-11267. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную легкую цепь и любую гомологичную тяжелую цепь, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00656] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, связываются со специфическим эпитопом в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с доменом VC1 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с доменом VC1, но не с доменом C1C2 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 1-го по 147-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопом, расположенным в аминокислотных остатках с 1-го по 147-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 1-го по 10-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 11-го по 20-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 21-го по 30-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 31-го по 40-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 41-го по 50-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 51-го по 60-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 61-го по 70-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 71-го по 80-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 81-го по 90-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 91-го по 100-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 101-го по 110-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 111-го по 120-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 121-го по 130-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 131-го по 140-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 141-го по 147-й в 191P4D12. Связывающие эпитопы определенных вариантов осуществления антител или их антигенсвязывающих фрагментов, предложенные в данном документе, были определены и

описаны в WO 2012/047724, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[00657] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для вариантов 191P4D12, наблюдаемых у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека при раке. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые могут связывать, интернализовать, нарушать или модулировать биологическую функцию вариантов 191P4D12 или 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, что может нарушить взаимодействие между 191P4D12 с лигандами, субстратами и партнерами по связыванию.

[00658] Сконструированные антитела, представленные в данном документе, включают те, в которых были произведены модификации каркасных остатков в пределах VH и/или VL (например, для улучшения свойств антитела). Обычно такие модификации каркаса делают для снижения иммуногенности антитела. Например, один из подходов заключается в «обратной мутации» одного или более остатков каркаса в соответствующую последовательность зародышевой линии. Более конкретно, антитело, подвергшееся соматической мутации, может содержать остатки каркаса, которые отличаются от последовательности зародышевой линии, из которой получено антитело. Такие остатки могут быть идентифицированы путем сравнения последовательностей каркаса антитела с последовательностями зародышевой линии, из которых получено антитело. Чтобы вернуть последовательности каркасной области к их конфигурации зародышевой линии, соматические мутации могут быть «обратно мутированы» в последовательность зародышевой линии, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза или мутагенеза, опосредованного ПЦР (например, «обратной мутации» от лейцина к метионину). Такие «обратномутированные» антитела также должны быть охвачены изобретением.

[00659] Другой тип модификации каркаса включает мутацию одного или боле остатков

в каркасном участке или даже в одном или более участках CDR для удаления Т-клеточных эпитопов, чтобы тем самым снизить потенциальную иммуногенность антитела. Этот подход также называется «деиммунизацией» и более подробно описан в публикации патента США № 2003/0153043 от Carr et al.

[00660] В дополнение или в качестве альтернативы модификациям, сделанным в пределах каркаса или областей CDR, антитела по изобретению могут быть сконструированы так, чтобы включать модификации в области Fc, как правило, для изменения одного или более функциональных свойств антитела, таких как время полужизни в сыворотке, фиксация комплемента, связывание с рецептором Fc и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, может быть химически модифицировано (например, к антителу может быть присоединена одна или более химических частей) или может быть модифицировано для изменения его гликозилирования, опять же для изменения одного или более функциональных свойств антитела. Каждый из этих вариантов осуществления более подробно описан ниже.

[00661] В одном варианте осуществления шарнирная область CH1 модифицирована таким образом, что количество цистеиновых остатков в шарнирной области изменено, например, увеличено или уменьшено. Этот подход дополнительно описан в патенте США № 5677425 от Bodmer et al. Количество остатков цистеина в шарнирной области CH1 изменяется, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для увеличения или уменьшения стабильности антитела к 191P4D12.

[00662] В другом варианте осуществления шарнирная область Fc антитела мутирована для уменьшения биологического периода полужизни антитела к 191P4D12. Более конкретно, одна или более аминокислотных мутаций вводятся в область интерфейса домена CH2-CH3 фрагмента Fc-шарнира, так что антитело нарушает связывание стафилококкового белка А (SpA) по сравнению со связыванием SpA нативного Fc-шарнирного домена. Этот подход более подробно описан в патенте США № 6165745 от Ward et al.

[00663] В другом варианте осуществления антитело к 191P4D12 модифицируют для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны различные подходы. Например, мутации можно вводить, как описано в патенте США № 6277375 от Ward. В качестве альтернативы, для увеличения биологического периода полужизни антитело может быть изменено в области CH1 или CL, чтобы содержать эпитоп, связывающий рецептор спасения, взятый из двух петель домена CH2 Fc-области IgG, как описано в патентах США № 5 869 046 и 6 121 022 от Presta et al.

[00664] В еще одних других вариантах осуществления Fc-область изменяется путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции (функций) антитела. Например, одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков, могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что антитело имеет измененную аффинность к эффекторному лиганду, но сохраняет антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменена, может представлять собой, например, Fc-рецептор или C1-компонент комплемента. Этот подход более подробно описан в патенте США № 5,624,821 и 5,648,260, оба от Winter et al.

[00665] Реактивность анти-191P4D12-антител с родственным белку 191P4D12 можно установить с помощью ряда хорошо известных способов, включая вестерн-блоттинг, иммунопреципитацию, ИФА и FACS-анализы с использованием, при необходимости, родственных 191P4D12 белков, 191P4D12-экспрессирующих клеток или их экстрактов. Антитело 191P4D12 или его фрагмент можно пометить детектируемым маркером или конъюгировать со второй молекулой. Подходящие детектируемые маркеры включают, но не ограничиваются ими, радиоизотоп, флуоресцентное соединение, биолюминесцентное соединение, хемилюминесцентное соединение, хелатор металла или фермент. Кроме того, биспецифические антитела, специфичные к двум или более эпитопам 191P4D12, получают с использованием способов, обычно известных в данной области. Гомодимерные антитела также могут быть получены методами перекрестного связывания, известными в данной области (например, Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560-2565).

[00666] В еще одном конкретном варианте осуществления антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, представляет собой антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1. Тяжелая цепь Ha22-2(2,4)6.1 состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20-го остатка E до 466-го остатка K SEQ ID NO:7, а легкая цепь Ha22-2(2,4)6.1 состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23-го остатка D до 236-го остатка C последовательности SEQ ID NO:8.

[00667] Гибридома, продуцирующая антитело, обозначенное Ha22-2(2,4)6.1, была отправлена (через Federal Express) в Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108, 18 августа 2010 г., и ей присвоен номер доступа PTA-11267.

5.3.2 Цитотоксические агенты (единицы лекарственного средства)

[00668] Поскольку ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, в описании дополнительно предлагаются различные варианты осуществления цитотоксического агента как части ADC для применения в способах. В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой агент, разрушающий тубулин. В одном варианте осуществления цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления агент, разрушающий тубулин, выбран из группы, состоящей из доластатина, ауристатина, гемиастерлина, алкалоида барвинка, майтансиноида, эрибулина, колхицина, плокабулина, фомопсина, эпотилона, криптофицина и таксана. В одном конкретном варианте осуществления агент, разрушающий тубулин, представляет собой ауристатин. В другом конкретном варианте осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), AFP или ауристатин T. В еще одном конкретном варианте осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

[00669] В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, предложенных в данном документе для способов, включает, состоит из или представляет собой любой агент, выбранный из группы, состоящей из: антрациклина (например, доксорубицина и даунорубицина (ранее дауномицина)); таксана (например, паклитаксела (таксола) и доцетаксела (таксотера); антиметаболита (например, метотрексата, 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, цитарабина, 5-фторурацила и декарбазина); или алкилирующего агента (например, мехлорэтамина), тиоэпа хлорамбуцила, мелфалана, кармустина (BCNU), ломустина (CCNU), циклотофосфамида, бусульфана, дибромманнитола, стрептозотоцина, митомицина C, цисдихлордиамина платины (II) (DDP) и цисплатина); антибиотика (например, актиномицина D, блеомицина, митрамицина и антрамицина (AMC)); молекулы ауристатина (например, ауристатина PHE, бриостатина 1, соластатина 10, ауристатина E, ауристатина F, монометилауристатина E (MMAE) и монометилауристатина F (MMAF)); гормона (например, глюкокортикоида, прогестины, андрогена и эстрогена); аналога нуклеозида (например, гемцитабина); ингибитора фермента репарации ДНК (например, этопозида и топотекана); ингибитора киназы (например, соединения ST1571, также известного как гливек или мезилат

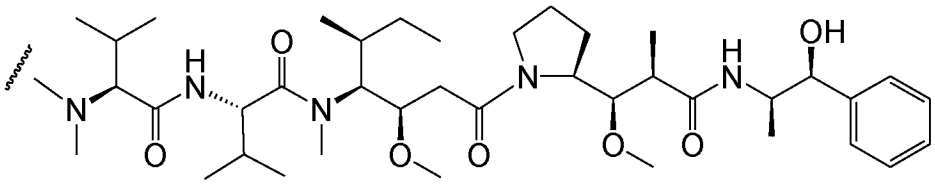
иматиниба); майтансина; паклитаксела; цитохалазина B; грамицидина D; этидиум бромида; эметина; митомицина; этопозида; тенопозида; винкристина; винбластина; колхицина; доксорубицина; даунорубицина; дигидроксиантрациндиона; митоксантрона; 1-дегидротестостерона; глюкортикоидов; прокаина; тетракаина; лидокаина; пропранолола; пуромицина; ингибитора фарнезилтрансферазы (например, R115777, BMS-214662 и раскрытых, например, в патентах США №: 6,458,935); ингибиторов топоизомеразы (например, камптотецина, иринотекана, SN-38, топотекана, 9-аминокамптотецина, GG-211 (GI 147211), DX-8951f, IST-622, рубитекана, пиразолоакридина, XR-5000, сайнтопина, UCE6, UCE1022, TAN-1518A, TAN 1518B, KT6006, KT6528, ED-110, NB-506, ED-110, NB-506, фагаронина, коралина, бета-лапахона и ребеккамицина); связывающего вещества малой бороздки ДНК (например, красителя Hoescht 33342 и красителя Hoescht 33258); ингибиторов аденозиндезаминазы (например, флударабинфосфата и 2-хлордезоксиаденозина); и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, клатратов, пролекарств, аналогов и гомологов. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, предложенных в данном документе для способов, включает, состоит из или представляет собой любой агент, выбранный из группы, состоящей из: ауристатинов (например, ауристатина E, ауристатина F, MMAE и MMAF), ауромицинов, майтанзиноидов, рицина, A-цепи рицина, комбрестатина, дуокармицинов, доластатинов, доксорубицина, даунорубицина, таксолов, цисплатина, cc1065, бромида этидия, митомицина, этопозида, тенопозида, винкристина, винбластина, колхицина, дигидроксиантрациндиона, актиномицина, дифтерийного токсина, экзотоксина Pseudomonas (PE) A, PE40, абрина, A-цепи абрина, A-цепи модекцина, альфа-сарцина, гелонина, митогеллина, ретстриктоцина, феномицина, эномицина, курицина, кротина, калихеамицина, ингибитора Sapaonaria officinalis, глюкокортикоида и другие химиотерапевтических агентов, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, клатратов, пролекарств, аналогов и гомологов, а также радиоизотопов, такие как At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} или ^{213}, P^{32}и радиоактивных изотопов Lu, включая Lu^{177}.

[00670] В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с доластатинами или пептидными аналогами и производными долостатина, ауристатинами (патенты США № 5635483; 5780588). Было показано, что доластатины и ауристатины мешают динамике микротрубочек, гидролизу GTP, ядерному и клеточному делению (Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584) и обладают противораковой (US

5,663,149) и противогрибковой активностью (Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965). Единица лекарственного средства доластатина или ауристатина может быть присоединена к антителу через N (амино)-конец или C (карбоксильный) конец пептидной лекарственной единицы (WO 02/088172).

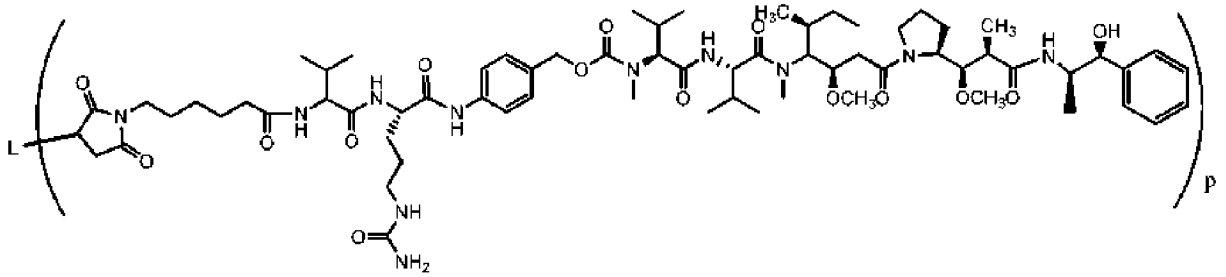
[00671] Типичные варианты осуществления ауристатина включают соединенные с N-концом монометилауристатиновые единицы лекарственного средства DE и DF, раскрытые в «Senter et al., Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623, представленной 28 марта 2004 г., и описаны в публикации патента США № 2005/0238649, раскрытие которой полностью включено посредством ссылки.

[00672] В некоторых вариантах осуществления ауристатин представляет собой MMAE (где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к линкеру конъюгата антитело-лекарственное средство).



MMAE

[00673] В некоторых вариантах осуществления типичный вариант осуществления, включающий MMAE и линкерный компонент (описанный далее в данном документе), имеет следующую структуру (где L представляет собой антитело (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p находится в диапазоне от 1 до 12) :



[00674] В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p

составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 20.

[00675] Как правило, единицы лекарственных средств на основе пептидов могут быть получены путем образования пептидной связи между двумя или более аминокислотами и/или пептидными фрагментами. Такие пептидные связи могут быть получены, например, методом жидкофазного синтеза (см. E. Schröder and K. Lübke, “The Peptides”, volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press) хорошо известным в области химии пептидов. Единицы лекарственного средства на основе ауристатина/доластатина могут быть получены в соответствии со способами: US 5635483; US 5780588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al.

Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863 и Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784.

5.3.3 Линкеры

[00676] Как правило, конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат линкерную единицу между единицей лекарственного средства (например, MMAE) и единицей антитела (например, антителом к 191P4D12 или его антигенсвязывающим фрагментом). В некоторых вариантах осуществления линкер расщепляется во внутриклеточных условиях, так что расщепление линкера высвобождает единицу лекарственного средства из антитела во внутриклеточной среде. В еще одних других вариантах осуществления линкерная единица не расщепляется, и лекарственное средство высвобождается, например, при деградации антитела.

[00677] В некоторых вариантах осуществления линкер расщепляется расщепляющим агентом, присутствующим во внутриклеточной среде (например, в лизосоме, эндосоме или кавеолее). Линкер может быть, например, пептидильным линкером, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или ферментом протеазы, включая, но не ограничиваясь этим, лизосомальную или эндосомальную протеазу. В некоторых вариантах осуществления длина пептидильного линкера составляет по меньшей мере две аминокислоты или по меньшей мере три аминокислоты. Расщепляющие агенты могут включать катепсины B и D и плазмин, все из которых, как известно, гидролизуют производные дипептидных лекарственных средств, что приводит к высвобождению активного лекарственного средства внутри клеток-мишеней (см., например, Dubowchik and Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123). Наиболее типичными являются пептидильные линкеры, которые расщепляются ферментами, присутствующими в клетках, экспрессирующих 191P4D12. Например, можно использовать пептидильный линкер, расщепляемый тиол-зависимой протеазой катепсином-B, которая в высокой степени экспрессируется в раковой ткани (например, линкер Phe-Leu или Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:15)). Другие примеры таких линкеров описаны, например, в патенте США № 6214345, который полностью и для всех целей включен в данное описание посредством ссылки. В конкретном варианте осуществления пептидильный линкер, расщепляемый внутриклеточной протеазой, представляет собой линкер Val-Cit или линкер Phe-Lys (см., например, патент США 6214345, в котором описан синтез доксорубицина с линкером Val-Cit). Одним из преимуществ использования внутриклеточного протеолитического высвобождения терапевтического агента является то, что агент обычно аттенуируется при конъюгировании, а стабильность конъюгатов в сыворотке обычно высока.

[00678] В других вариантах осуществления расщепляемый линкер является pH-чувствительным, т.е. чувствительным к гидролизу при определенных значениях pH. Как правило, pH-чувствительный линкер гидролизуется в кислых условиях. Например, можно использовать кислотолабильный линкер, который гидролизуется в лизосоме (например, гидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, цис-аконитамид, ортоэфир, ацеталь, кеталь и т.п.). (См., например, патенты США № 5,122,368; 5,824,805; 5,622,929; Dubowchik and Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123; Neville *et al.*, 1989, *Biol. Chem.* 264:14653-14661.) Такие линкеры относительно стабильны в условиях нейтрального pH, например, в крови, но нестабильны при pH ниже 5,5 или 5,0, приблизительном pH лизосомы. В определенных вариантах осуществления гидролизуемый линкер представляет собой тиоэфирный линкер (такой как, например, тиоэфир, присоединенный к терапевтическому средству посредством ацилгидразоновой связи (см., например, патент США № 5622929).

[00679] В еще одних других вариантах осуществления линкер расщепляется в восстанавливающих условиях (например, дисульфидный линкер). В данной области известны различные дисульфидные линкеры, в том числе, например, те, которые могут быть образованы с использованием SATA (N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат), SPDP (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат), SPDB (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)бутират) и SMPT (N-сукцинимидил-оксикарбонил-альфа-метил-альфа-(2-пиридилдитио)толуол), SPDB и SMPT. (см., например, Thorpe *et al.*, 1987, *Cancer Res.* 47:5924-5931; Wawrzynczak *et al.*, In *Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer* (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. *См., также* патент США № 4,880,935.)

[00680] В других конкретных вариантах осуществления линкер представляет собой малонатный линкер (Johnson *et al.*, 1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93), малеимидобензоильный линкер (Lau *et al.*, 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304) или аналог 3'-N-амида (Lau *et al.*, 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12).

[00681] В еще одних других вариантах осуществления линкерная единица не расщепляется, и лекарственное средство высвобождается при деградации антитела. (См. публикацию США № 2005/0238649, включенную в данный документ посредством ссылки, полностью и для всех целей).

[00682] Обычно линкер практически не чувствителен к внеклеточной среде. Используемый в данном документе термин «в значительной степени не чувствителен к внеклеточной среде» в контексте линкера означает, что не более чем около 20%, как правило, не более чем около 15%, чаще не более чем около 10% и даже более обычно не

более чем около 5%, не более чем около 3% или не более чем около 1% линкеров в образце конъюгата антитело-лекарственное средство расщепляется, когда конъюгат антитело-лекарственное средство присутствует во внеклеточной среде (например, в плазме). Является ли линкер в значительной степени чувствительным к внеклеточной среде, можно определить, например, путем инкубации с плазмой конъюгата антитело-лекарственное средство в течение заданного периода времени (например, 2, 4, 8, 16 или 24 часа), а затем путем проведения количественного определения количества свободного лекарственного средства, присутствующего в плазме.

[00683] В других не исключающих друг друга вариантах осуществления линкер способствует клеточной интернализации. В определенных вариантах осуществления линкер способствует клеточной интернализации при конъюгации с терапевтическим агентом (т. е. в среде фрагмента линкер-терапевтическое средство соединения конъюгат антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе). В еще одних других вариантах осуществления линкер способствует интернализации клетки при конъюгации как с соединением ауристатина, так и с антителом к 191P4D12 или его антигенсвязывающим фрагментом.

[00684] Различные типичные линкеры, которые можно использовать с данными композициями и способами, описанными в WO 2004-010957, публикации США № 2006/0074008, публикации США № 20050238649 и публикации США № 2006/0024317 (каждый из которых является полностью и для всех целей включенным в данное описание посредством ссылки).

[00685] «Линкерная единица» (LU) представляет собой бифункциональное соединение, которое можно использовать для связывания единицы лекарственного средства и единицы антитела с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица имеет формулу:

$-A_a-W_w-Y_y-$

где: -A- представляет собой растягиваемую единицу,

a равняется 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12,

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер, и

y равняется 0, 1 или 2.

[00686] В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а y равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 0 или 1, w

равняется 0 или 1, а y равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления когда w равняется 1-12, y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равняется 2-12 и y равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 1, а w и y равняются 0.

5.3.3.1 Растягиваемая единица

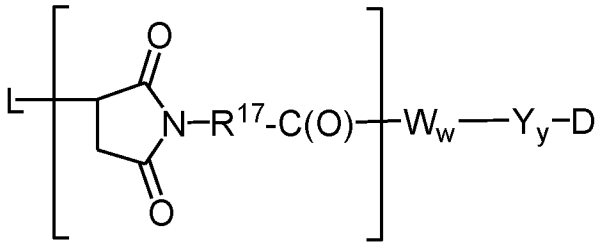
[00687] Растягиваемая единица (A), если она присутствует, способна связывать единицу антитела с аминокислотной единицей (-W-), если она присутствует, со спейсерной единицей (-Y-), если она присутствует; или с единицей лекарственного средства (-D). Полезные функциональные группы, которые могут присутствовать в антителе к 191P4D12 или его антигенсвязывающем фрагменте (например Ha22-2(2,4)6.1, естественно или посредством химической обработки, включают, но не ограничиваются ими, сульфгидрил, амино, гидроксил, аномерную гидроксильную группу углевода и карбоксил. Подходящими функциональными группами являются сульфгидрильная и аминогруппа. В одном примере сульфгидрильные группы могут быть получены путем восстановления внутримолекулярных дисульфидных связей антитела к 191P4D12 или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления сульфгидрильные группы могут быть получены реакцией аминогруппы лизина фрагмента антитела к 191P4D12 или антигенсвязывающего фрагмента с 2-иминотиоланом (реактив Траута) или другими реагентами, образующими сульфгидрил. В определенных вариантах осуществления антитело к 191P4D12 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой рекомбинантное антитело и сконструировано таким образом, чтобы нести один или более лизинов. В определенных других вариантах осуществления рекомбинантное антитело к 191P4D12 сконструировано таким образом, чтобы нести дополнительные сульфгидрильные группы, например, дополнительные цистеины.

[00688] В одном варианте осуществления растягиваемая единица образует связь с атомом серы единицы антитела. Атом серы может быть получен из сульфгидрильной группы антитела. Репрезентативные растягиваемые единицы этого варианта осуществления показаны в квадратных скобках формул IIIa и IIIb ниже, где L-, -W-, -Y-, -D, w и y представляют собой те, что определены выше, а R^{17} выбирают из -C_1-C_{10} алкилена-, -C_1-C_{10} алкенилена-, -C_1-C_{10} алкинилена-, карбоцикло-, -O-(C_1-C_8 алкилена)-, O-(C_1-C_8 алкенилена)-, -O-(C_1-C_8 алкинилена)-, -арилена-, -C_1-C_{10} алкилен-арилена-, -C_2-C_{10} алкенилен-арилена, -C_2-C_{10} алкинилен-арилена, -арилена-C_1-C_{10} алкилена-, -арилена-C_2-C_{10} алкенилена-, -арилена-C_2-C_{10} алкинилена-, -C_1-C_{10} алкилена-(карбоцикло)-, -C_2-C_{10}

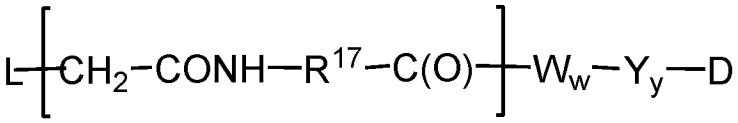
алкенилена-(карбоцикло)-, -C_2-C_{10} алкинилену-(карбоцикло)-, -(карбоцикло)-C_1-C_{10} алкилену-, -(карбоцикло)-C_2-C_{10} алкенилену-, -(карбоцикло)-C_2-C_{10} алкинилену, -гетероцикло-, -C_1-C_{10} алкилену-(гетероцикло)-, -C_2-C_{10} алкенилену-(гетероцикло)-, -C_2-C_{10} алкинилену-(гетероцикло)-, -(гетероцикло)-C_1-C_{10} алкилену-, -(гетероцикло)-C_2-C_{10} алкенилену-, -(гетероцикло)-C_1-C_{10} алкинилену-, -$(CH_2CH_2O)_r$- или -$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2-, и r представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10, где указанные радикалы алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкенилен, алкиниклен, арил, карбоцикл, карбоцикло, гетероцикло и арилен, отдельно или как часть другой группы, необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления указанные алкильные, алкенильные, алкинильные, алкиленовые, алкениленовые, алкиникленовые, арильные, карбоциклильные, карбоцикло, гетероцикло и ариленовые радикалы, либо сами по себе, либо как часть другой группы, являются незамещенными.

[00689] В некоторых вариантах осуществления R^{17} выбирают из -C_1-C_{10} алкилена-, -карбоцикло-, -O-(C_1-C_8 алкилена)-, -арилена-, -C_1-C_{10} алкилен-арилена-, -арилена-C_1-C_{10} алкилена-, -C_1-C_{10} алкилена-(карбоцикло)-, -(карбоцикло)-C_1-C_{10} алкилена-, -C_3-C_8 гетероцикло-, -C_1-C_{10} алкилена-(гетероцикло)-, -(гетероцикло)-C_1-C_{10} алкилена-, -$(CH_2CH_2O)_r$- и -$(CH_2CH_2O)_r$-CH_2-; и r представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10, где указанные алкиленовые группы являются незамещенными, а остальные группы необязательно замещены.

[00690] Из всех иллюстративных вариантов осуществления следует понимать, что даже там, где это не указано явно, от 1 до 20 единиц лекарственного средства могут быть связаны с единицей антитела (p = 1-20).

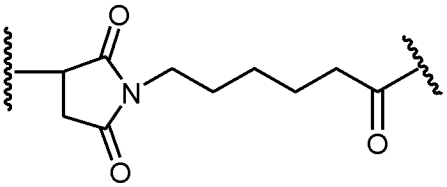


IIIa

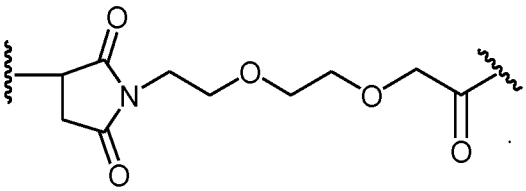


IIIb

[00691] Иллюстративной растягиваемой единицей является таковая из формулы IIIa, в которой R^{17} представляет собой -$(CH_2)_5$-:

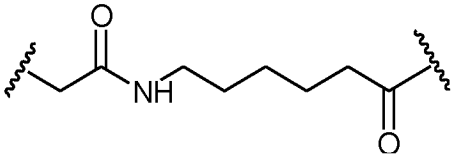


[00692] Другой иллюстративной растягиваемой единицей является таковая из формулы IIIa, в которой R^{17} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$; а r представляет собой 2:

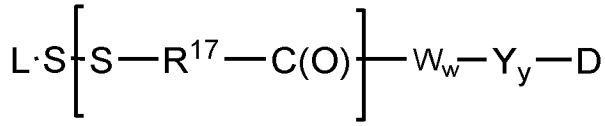


[00693] Иллюстративной растягиваемой единицей является таковая из формулы IIIa, в которой R^{17} представляет собой арилен- или арилен-C_1-C_{10} алкилен-. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенную фенильную группу.

[00694] Еще одной иллюстративной растягиваемой единицей является таковая из формулы IIIb, в которой R^{17} представляет собой $-(CH_2)_5-$:

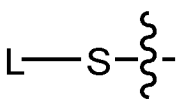


[00695] В некоторых вариантах осуществления растягиваемая единица связана с единицей антитела посредством дисульфидной связи между атомом серы единицы антитела и атомом серы растягиваемая единицы. Репрезентативная растягиваемая единица данного варианта осуществления изображена в квадратных скобках формулы IV, где R^{17}, L-, -W-, -Y-, -D, w и y имеют значения, указанные выше.



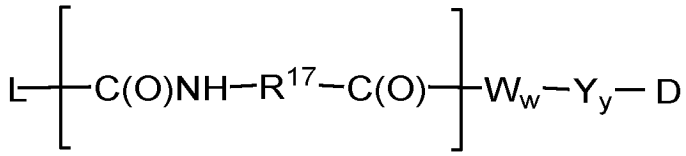
IV

[00696] Следует отметить, что во всей данной заявке фрагмент S в приведенной ниже формуле относится к атому серы единицы антитела, если иное не указано в контексте.

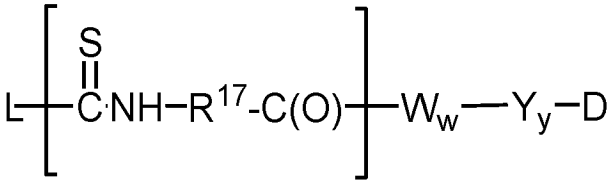


[00697] В определенных структурных описаниях ADC, связанных с серой, в данном документе антитело представлено как «L». Оно также может быть обозначено как «Ab-S». Включение «S» просто указывает на особенность связи с серой и не указывает на то, что конкретный атом серы несет несколько фрагментов линкер-лекарственное средство. Левые круглые скобки структур с использованием описания «Ab-S» также могут быть помещены слева от атома серы, между Ab и S, что будет эквивалентным описанием ADC изобретения, описанным в данном документе.

[00698] В других вариантах осуществления растягиваемая единица содержит реактивный сайт, который может образовывать связь с первичной или вторичной аминогруппой единицы антитела. Примеры этих реакционноспособных участков включают, но не ограничиваются ими, активированные сложные эфиры, такие как сукцинимидные сложные эфиры, 4-нитрофениловые эфиры, пентафторфениловые эфиры, тетрафторфениловые эфиры, ангидриды, хлорангидриды, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты. Репрезентативные растягиваемые единица данного варианта осуществления изображены в квадратных скобках формул Va и Vb, где -R^{17}-, L-, -W-, -Y-, -D, w и y определены выше;



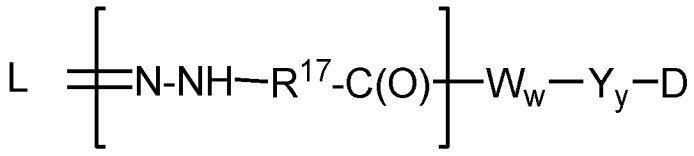
Va



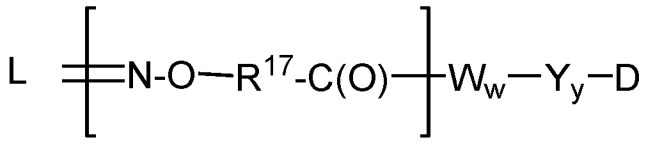
Vb

[00699] В некоторых вариантах осуществления растягиваемая единица содержит реактивный сайт, который реагирует с группой модифицированного углевода (-CHO), которая может присутствовать на единице антитела. Например, углевод можно слегка окислить с использованием реагента, такого как перйодат натрия, а полученную единицу (-CHO) окисленного углевода можно конденсировать с помощью растягиваемой единицы, которая содержит такие функциональные группы, как гидразид, оксим, первичный или вторичный амин, гидразин, тиосемикарбазон, карбоксилат гидразина и арилгидразид, такие как описанные в Kaneko *et al.*, 1991, *Bioconjugate Chem.* 2:133-41. Репрезентативные растягиваемые единица данного варианта осуществления изображены в квадратных

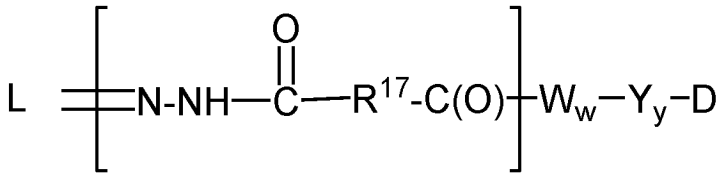
скобках формул VIa, VIb и VIc, где -R^{17}-, L-, -W-, -Y-, -D, w и y определены выше.



VIa



VIb

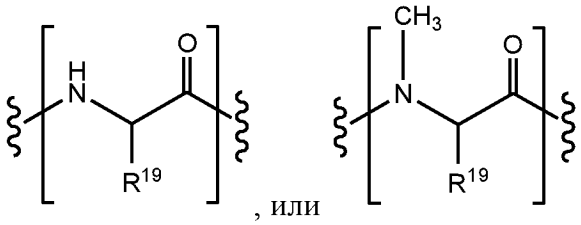


Vic

5.3.3.2 Аминокислотная единица

[00700] Аминокислотная единица (-W-), если она присутствует, связывает растягиваемую единицу со спейсерной единицей, если спейсерная единица присутствует, связывает растягиваемую единицу с единицей лекарственного средства, если спейсерная единица отсутствует, и связывает единицу антитела с единицей лекарственного средства, если растягиваемая единица и спейсерная единица отсутствуют.

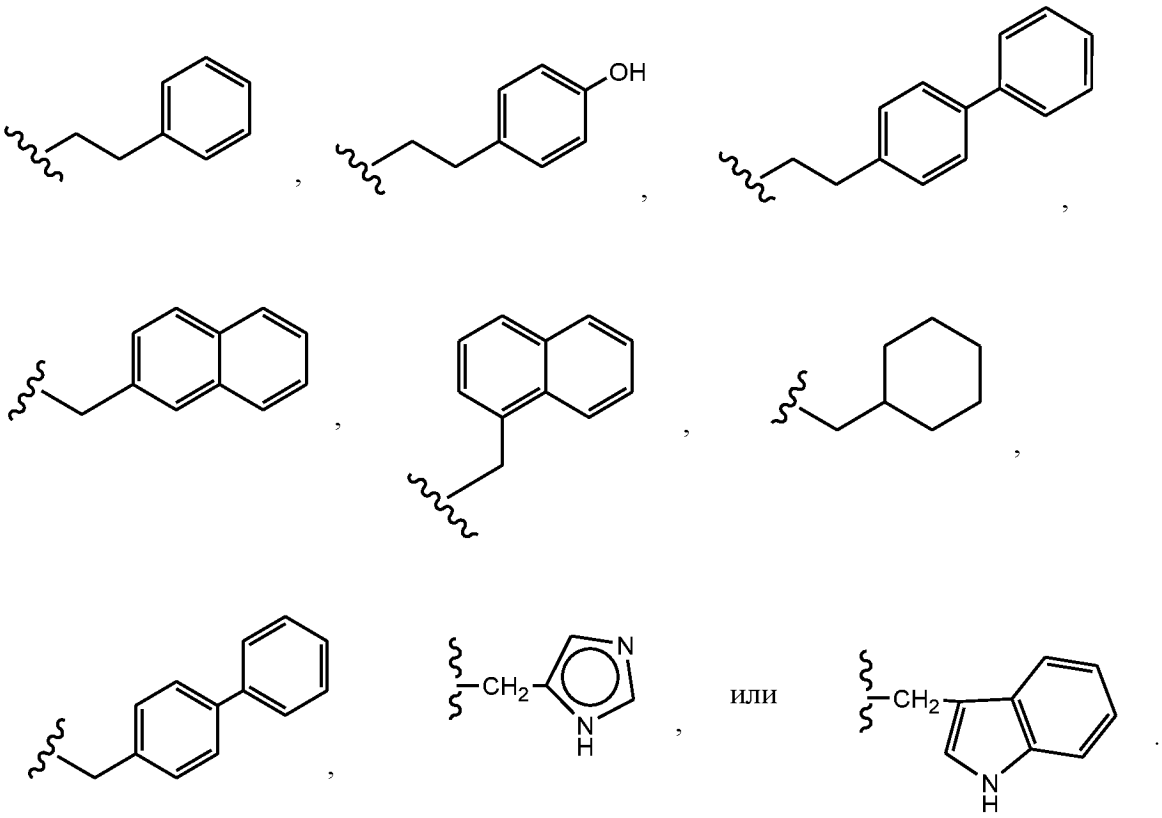
[00701] W_w- может быть, например, единицей монопептида, дипептида, трипептида, тетрапептида, пентапептида, гексапептида, гептапептида, октапептида, нонапептида, декапептида, ундекапептида или додекапептида. Каждая единица -W- независимо имеет формулу, обозначенную ниже в квадратных скобках, а w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12:



, или

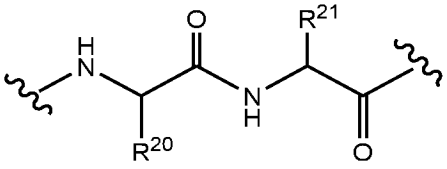
где R^{19} водород, метил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, бензил, *p*-гидроксибензил, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-пиридилметил-, 3-

пиридилметил-, 4-пиридилметил-, фенил, циклогексил,



[00702] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная единица может быть ферментативно расщеплена одним или более ферментами, включая раковую или опухолеассоциированную протеазу, с высвобождением единицы лекарственного средства (-D), которая в одном варианте осуществления протонируется *in vivo* при высвобождении с образованием лекарственного средства (D).

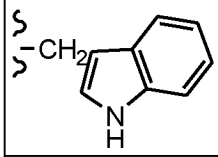
[00703] В определенных вариантах осуществления аминокислотная единица содержит природные аминокислоты. В других вариантах осуществления аминокислотная единица содержит неприродные аминокислоты. Иллюстративные единицы Ww представлены формулами VII-IX ниже:

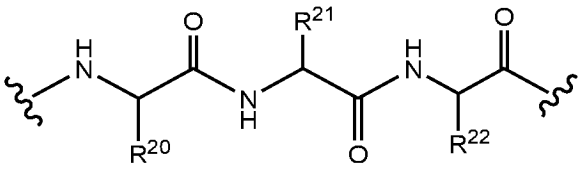


VII

где R^{20} и R^{21} являются следующими:

R^{20}	R^{21}
Бензил	$(CH_2)_4NH_2$;
Метил	$(CH_2)_4NH_2$;

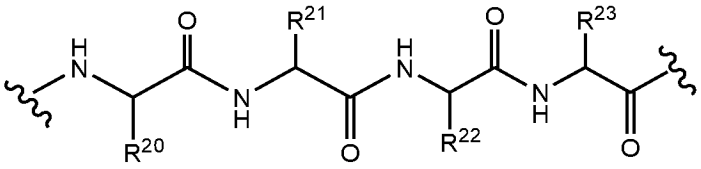
R^{20}	R^{21}
Изопропил	$(CH_2)_4NH_2$;
Изопропил	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
Бензил	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
Изобутил	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
втор-бутил	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
Бензил	метил;
Бензил	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;



VIII

где R^{20}, R^{21} и R^{22} являются следующими:

R^{20}	R^{21}	R^{22}
Бензил	бензил	$(CH_2)_4NH_2$;
Изопропил	бензил	$(CH_2)_4NH_2$ и
H	бензил	$(CH_2)_4NH_2$;



IX

где R^{20}, R^{21}, R^{22} и R^{23} являются следующими:

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	бензил	изобутил	H и
Метил	изобутил	метил	изобутил.

[00704] Иллюстративные аминокислотные единицы включают, но не ограничиваются ими, единицы формулы VII выше, где: R^{20} представляет собой бензил и R^{21} представляет собой $-(CH_2)_4NH_2$; R^{20} представляет собой изопропил и R^{21} представляет собой $-(CH_2)_4NH_2$ или R^{20} представляет собой изопропил, а R^{21} представляет собой $-(CH_2)_3NHCONH_2$.

[00705] Другой иллюстративной аминокислотной единицей является единица формулы VIII, где R^{20} представляет собой бензил, R^{21} представляет собой бензил, а R^{22} представляет собой $-(CH_2)_4NH_2$.

[00706] Пригодные единицы $-W_w-$ могут быть сконструированы и оптимизированы по их селективности в отношении ферментативного расщепления конкретным ферментом, например протеазой, ассоциированной с опухолью. В одном варианте осуществления единицей $-W_w-$ является единица, расщепление которой катализируется катепсином B, C и D или плазминовой протеазой.

[00707] В одном варианте осуществления $-W_w-$ представляет собой дипептид, трипептид, тетрапептид или пентапептид. Когда R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} или R^{23} отличен от водорода, а атом углерода, к которому присоединен R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} или R^{23}, является хиральным.

[00708] Каждый атом углерода, к которому присоединяется R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} или R^{23}, независимо находится в конфигурации (S) или (R).

[00709] В одном конкретном варианте осуществления аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин (vc или Val-Cit). В другом конкретном варианте осуществления аминокислотная единица представляет собой фенилаланин-лизин (т.е. fk). В еще одном конкретном варианте осуществления аминокислотная единица представляет собой N-метилвалин-цитруллин. В еще одном конкретном варианте аминокислотная единица представляет собой 5-аминовалериановую кислоту, гомофенилаланин лизин, тетраизохинолинкарбоксилат лизин, циклогексилаланин лизин, лизин изонепекотиновой кислоты, бета-аланин лизин, глицин, серин, валин, глутамин и изонепекотиновую кислоту.

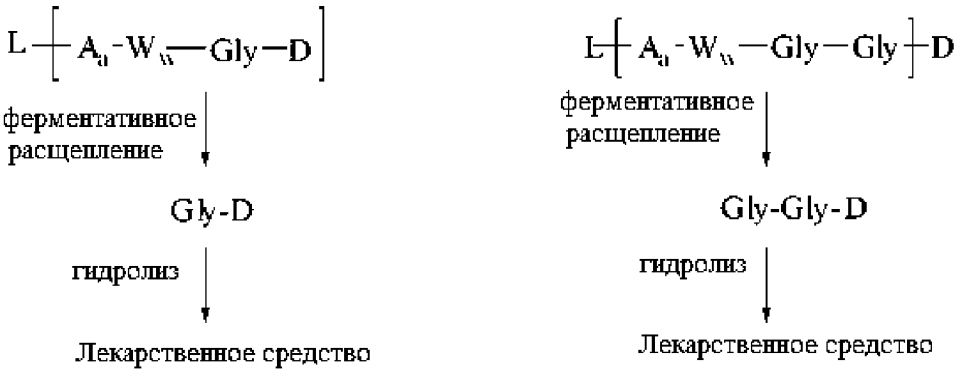
5.3.3.3 Спейсерная единица

[00710] Спейсерная единица (-Y-), если она присутствует, связывает аминокислотную единицу с единицей лекарственного средства, когда присутствует аминокислотная единица. С другой стороны, спейсерная единица связывает растягиваемую единицу с единицей лекарственного средства, когда аминокислотная единица отсутствует. Спейсерная единица также связывает единицу лекарственного средства с единицей антитела, когда отсутствуют как аминокислотная единица, так и растягиваемая единица.

[00711] Спейсерные единицы бывают двух основных типов: несаморазрушающаяся и саморазрушающаяся. Несаморазрушающаяся спейсерная единица представляет собой

единицу, в которой часть или вся спейсерная единица остается связанной с единицей лекарственного средства после отщепления, особенно ферментативного, аминокислотной единицы из конъюгата антитело-лекарственное средство. Примеры несаморазрушающейся спейсерной единицы включают, но не ограничиваются ими, (глицин-глициновую) спейсерную единицу и глициновую спейсерную единицу (обе изображены на Схеме 1) (ниже). Когда конъюгат, содержащий глицин-глициновую спейсерную единицу или глициновую спейсерную единицу, подвергается ферментативному расщеплению с помощью фермента (например, протеазы, ассоциированной с опухолевой клеткой, протеазы, ассоциированной с раковой клеткой, или протеазы, ассоциированной с лимфоцитами), глицин-глицин-единица лекарственного средства или глицин-единица лекарственного средства отщепляется от L-Aa-Ww-. В одном варианте осуществления в клетке-мишени происходит независимая реакция гидролиза, расщепляющая связь глицин-единица лекарственного средства и высвобождающая лекарственное средство.

Схема 1



[00712] В некоторых вариантах осуществления несаморазрушающаяся спейсерная единица (-Y-) представляет собой -Gly-. В некоторых вариантах осуществления несаморазрушающаяся спейсерная единица (-Y-) представляет собой -Gly-Gly-.

[00713] В одном варианте осуществления спейсерная единица отсутствует ($-Y_y$ – где y=0).

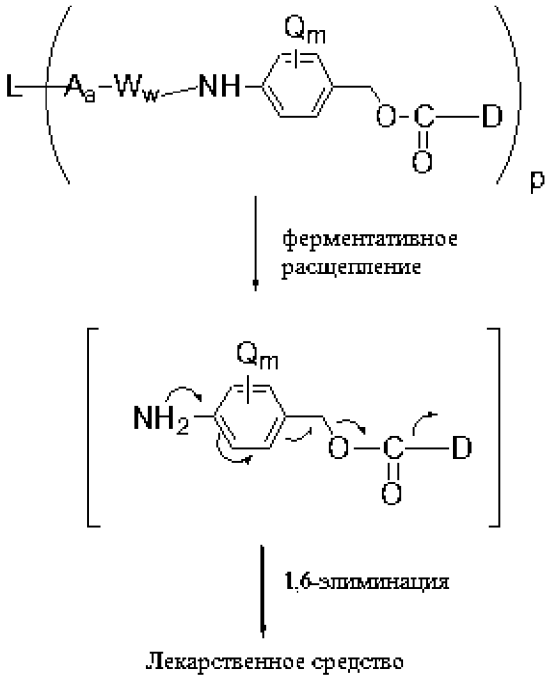
[00714] Альтернативно, конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий саморазрушающуюся спейсерную единицу, может высвобождать -D. Используемый в данном документе термин «саморазрушающийся спейсер» относится к бифункциональному химическому фрагменту, который способен ковалентно связывать вместе два разнесенных химических фрагмента в стабильную трехчастную молекулу. Он

спонтанно отделится от второго химического фрагмента, если его связь с первым фрагментом будет расщеплена.

[00715] В некоторых вариантах осуществления, -Y_y- представляет собой единицу p-аминобензилового спирта (PAB) (см. схемы 2 и 3), фениленовая часть которого замещена Q_m где Q представляет собой -C_1-C_8 алкил, -C_1-C_8 алкенил, -C_1-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_1-C_8 алкенил), -O-(C_1-C_8 алкинил), -галоген, - нитро или -циано; а m представляет собой целое число в диапазоне 0-4. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены.

[00716] В некоторых вариантах осуществления -Y- представляет собой группу PAB, которая связана с -W_w- через атом азота аминогруппы PAB и напрямую связана с -D через карбонатную, карбаматную или эфирную группу. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией или механизмом, схема 2 изображает возможный механизм высвобождения лекарственного средства из группы PAB, которая присоединена непосредственно к -D через карбаматную или карбонатную группу, как описано в Toki *et al.*, 2002, *J. Org. Chem.* 67:1866-1872.

Схема 2

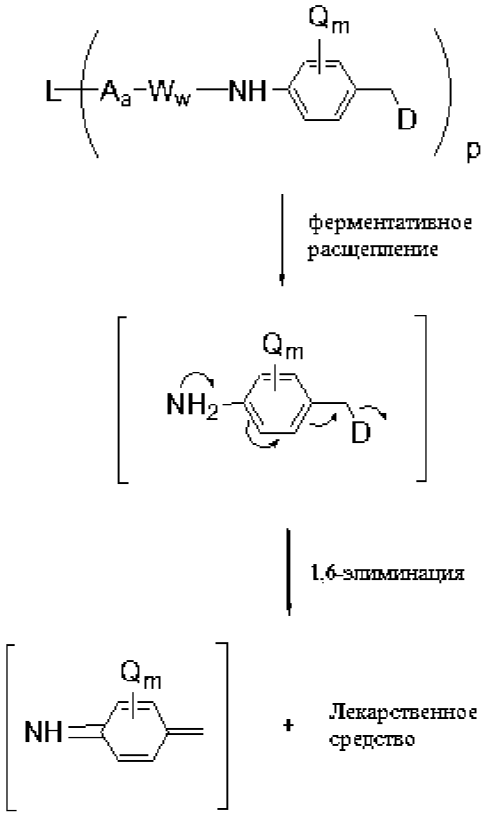


[00717] На схеме 2, Q представляет собой -C_1-C_8 алкил, -C_1-C_8 алкенил, -C_1-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_1-C_8 алкенил), -O-(C_1-C_8 алкинил), -галоген, -нитро или -циано; m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; а p находится в диапазоне от 1 до

около 20. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены.

[00718] Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией или механизмом, схема 3 изображает возможный механизм высвобождения лекарственного средства из группы PAB, которая присоединена непосредственно к -D через эфирную или аминную связь, где D включает кислородную или азотную группу, которая является частью единицы лекарственного средства.

Схема 3



[00719] На схеме 3, Q представляет собой -C_1-C_8 алкил, -C_1-C_8 алкенил, -C_1-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_1-C_8 алкенил), -O-(C_1-C_8 алкинил), -галоген, -нитро или -циано; m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; а p находится в диапазоне от 1 до около 20. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены.

[00720] Другие примеры саморазрушающихся спейсеров включают, но не ограничиваются ими, ароматические соединения, которые являются электронно подобными группе PAB, такие как производные 2-аминоимидазол-5-метанола (Hay *et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237) и орто- или пара-аминобензилацетали. Можно

использовать спейсеры, которые подвергаются циклизации при гидролизе амидной связи, такие как замещенные и незамещенные амиды 4-аминомасляной кислоты (Rodrigues *et al.*, 1995, *Chemistry Biology* 2:223), соответствующим образом замещенные бицикло[2.2.1] и бицикло[2.2.2] кольцевые системы (Storm *et al.*, 1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815) и амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (Amsberry *et al.*, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867). Элиминация аминосодержащих лекарственных средств, замещенных в α-положении глицина (Kingsbury *et al.*, 1984, *J. Med. Chem.* 27:1447) также является примером самоуничтожающихся спейсеров.

[00721] В одном варианте осуществления спейсерная единица представляет собой разветвленную единицу бис(гидроксиметил)стирола (BHMS), как показано на схеме 4, которую можно использовать для включения и высвобождения множества лекарственных средств.

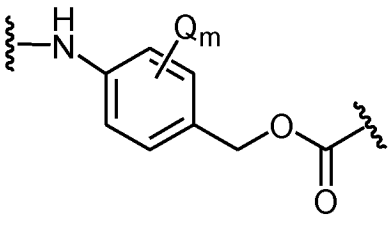
Схема 4



[00722] На схеме 4, Q представляет собой -C_1-C_8 алкил, -C_1-C_8 алкенил, -C_1-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_1-C_8 алкенил), -O-(C_1-C_8 алкинил), -галоген, -нитро или -циано; m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4; n представляет собой 0 или 1, и p находится в диапазоне от 1 до около 20. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены.

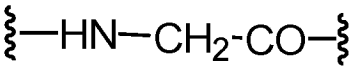
[00723] В некоторых вариантах осуществления единицы -D являются одинаковыми. В еще одном другом варианте осуществления единицы -D отличаются.

[00724] В одном аспекте спейсерные единицы (-Y_y-) представлены формулами **X-XII**:



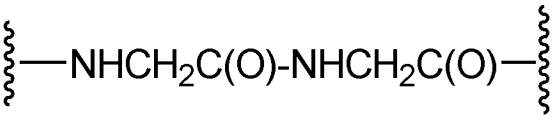
X

где Q представляет собой -C_1-C_8 алкил, -C_1-C_8 алкенил, -C_1-C_8 алкинил, -O-(C_1-C_8 алкил), -O-(C_1-C_8 алкенил), -O-(C_1-C_8 алкинил), -галоген, -нитро или -циано; m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы, отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещены.



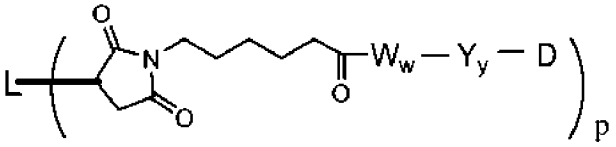
XI

и

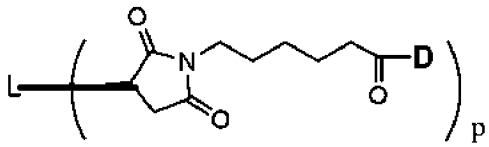


XII.

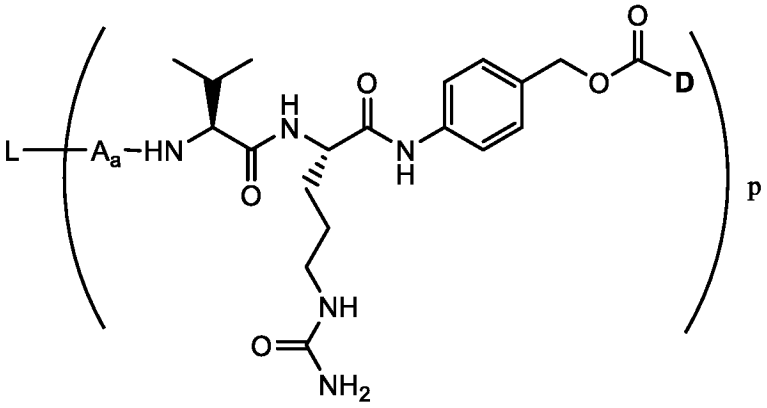
[00725] Варианты осуществления формул I и II, содержащие конъюгаты антитело-лекарственное средство, могут включать:

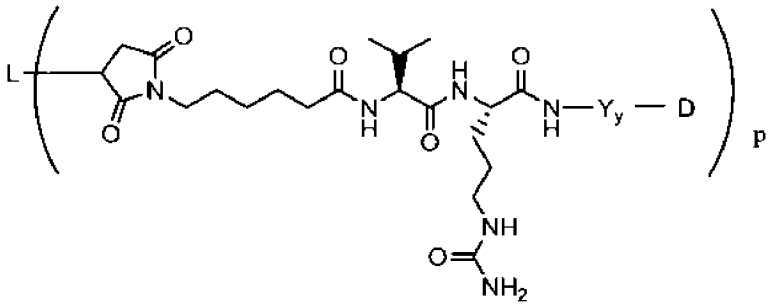


где w и y равняются 0, 1 или 2, и,

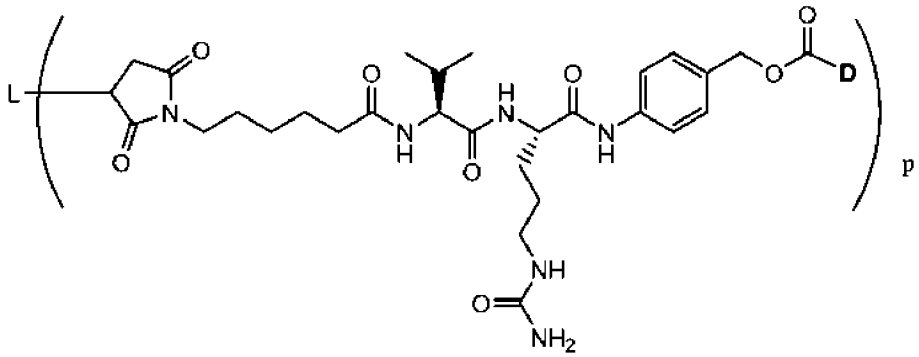


где w и y равняются 0,





, и



5.3.3.4 Нагрузка лекарственным средством

[00726] Нагрузка лекарственным средством представлена буквой p и представляет собой среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в молекуле. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 единиц лекарственного средства (D) на антитело. Представленные в данном документе ADC включают наборы антител или антигенсвязывающих фрагментов, конъюгированных с рядом единиц лекарственного средства, например, 1-20. Среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в препаратах ADC из реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектроскопия и анализ ELISA. Также можно определить количественное распределение ADC с точки зрения p. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных ADC, где p представляет собой определенное значение от ADC с другими лекарственными нагрузками, могут быть достигнуты с помощью таких средств, как электрофорез.

[00727] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-20. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-18. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-15. В определенных вариантах осуществления

нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-12. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-10. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-9. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-8. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-7. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-6. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-5. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-4. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-3. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-12. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-10. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-9. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-8. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-7. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-6. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-5. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-4. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-12. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-10. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC,

предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-9. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-8. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-7. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-6. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-5. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-4.

[00728] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне от 1 до около 8; от около 2 до около 6; от около 3 до около 5; от около 3 до около 4; от около 3,1 до около 3,9; от около 3,2 до около 3,8; от около 3,2 до около 3,7; от около 3,2 до около 3,6; от около 3,3 до около 3,8 или от около 3,3 до около 3,7.

[00729] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12 или более. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3,1, около 3,2, около 3,3, около 3,4, около 3,5, около 3,6, около 3,7, около 3,8 или около 3,9.

[00730] В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14 или 2-13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14 или 3-13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3,8. В некоторых вариантах

осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 20.

[00731] В определенных вариантах осуществления во время реакции конъюгации с антителом конъюгируется меньше теоретического максимума единиц лекарственного средства. Антитело может содержать, например, остатки лизина, которые не реагируют с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом. Как правило, антитела не содержат много свободных и реакционноспособных тиоловых групп цистеина, которые могут быть связаны с единицей лекарственного средства; действительно, большинство тиоловых остатков цистеина в антителах существуют в виде

дисульфидных мостиков. В определенных вариантах осуществления антитело можно восстанавливать восстанавливающим агентом, таким как дитиотреитол (DTT) или трикарбонилэтилфосфин (TCEP), в условиях частичного или полного восстановления с образованием реакционноспособных тиоловых групп цистеина. В определенных вариантах осуществления антитело подвергают денатурации для выявления реакционноспособных нуклеофильных групп, таких как лизин или цистеин. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток лизина на единице антитела. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток цистеина на единице антитела.

[00732] В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в шарнирной области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в Fc-области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в константной области (например, CH1, CH2 или CH3 тяжелой цепи или CH1 легкой цепи) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

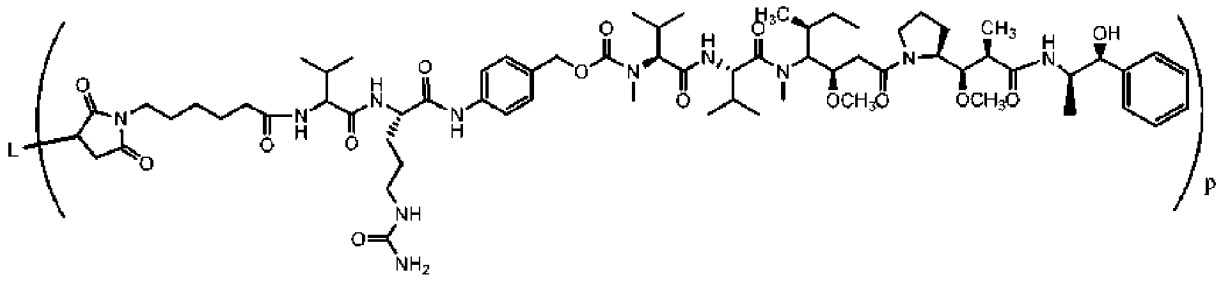
[00733] Нагрузку (соотношение лекарственное средство/антитело) ADC можно контролировать различными способами, например, путем: (i) ограничения молярного избытка промежуточного соединения лекарственное средство-линкер или линкерного реагента по отношению к антителу, (ii) ограничения времени или температуры реакции конъюгации, (iii) частичные или ограничивающие восстановительные условия для

модификации тиола цистеина, (iv) конструирование с помощью рекомбинантных методов аминокислотной последовательности антитела таким образом, чтобы количество и положение остатков цистеина изменялось для контроля количества и/или положения соединения линкер-лекарственное средство (такие как thioMab или thioFab, полученные, как описано в данном документе и в WO 2006/034488 (полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки)).

[00734] Следует понимать, что если более чем одна нуклеофильная группа реагирует с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом, за которым следует реагент единицы лекарственного средства, то полученный продукт представляет собой смесь соединений ADC с распределением одной или более единиц лекарственного средства, присоединенных к единице антитела. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело можно рассчитать из смеси с помощью двойного анализа антител ELISA, который специфичен для антитела и специфичен для лекарственного средства. Отдельные молекулы ADC можно идентифицировать в смеси с помощью масс-спектроскопии и разделить с помощью ВЭЖХ, например, хроматографии гидрофобного взаимодействия (см., например, Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004). В определенных вариантах осуществления гомогенный ADC с одним значением загрузки может быть выделен из смеси конъюгации с помощью электрофореза или хроматографии.

[00735] Способы получения, скрининга и характеристики конъюгатов антитело-лекарственное средство известны специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 8637642, который полностью включен в данное описание в качестве ссылки.

[00736] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство для способов, предложенных в данном документе, представляет собой AGS-22M6E, который получают в соответствии со способами, описанными в патенте США № 8637642, и имеет следующую формулу:



где L представляет собой Ha22-2(2,4)6.1, а p имеет значение 1-20.

[00737] В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В других вариантах осуществления p составляет около 1. В других вариантах осуществления p составляет около 2. В других вариантах осуществления p составляет около 3. В других вариантах осуществления p составляет около 4. В других вариантах осуществления p составляет около 5. В других вариантах осуществления p составляет около 6. В других вариантах осуществления p составляет около 7. В других вариантах осуществления p составляет около 8. В других вариантах осуществления p составляет около 9. В других вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,0. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5,0.

[00738] В некоторых вариантах осуществления ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин. Энфортумаб

ведотин представляет собой ADC, состоящий из полностью человеческого антитела к иммуноглобулину G1 каппа ($IgG1_K$), конъюгированного с агентом, разрушающим микротрубочки (MMAE), через расщепляемый протеазой линкер (Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]. Энфортумаб ведотин индуцирует противоопухолевую активность путем связывания с белком 191P4D12 на клеточной поверхности, что приводит к интернализации комплекса ADC-191P4D12, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где высвобождается MMAE посредством протеолитического расщепления линкера. Внутриклеточное высвобождение MMAE впоследствии нарушает полимеризацию тубулина, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G2/M и апоптотической гибели клеток (Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

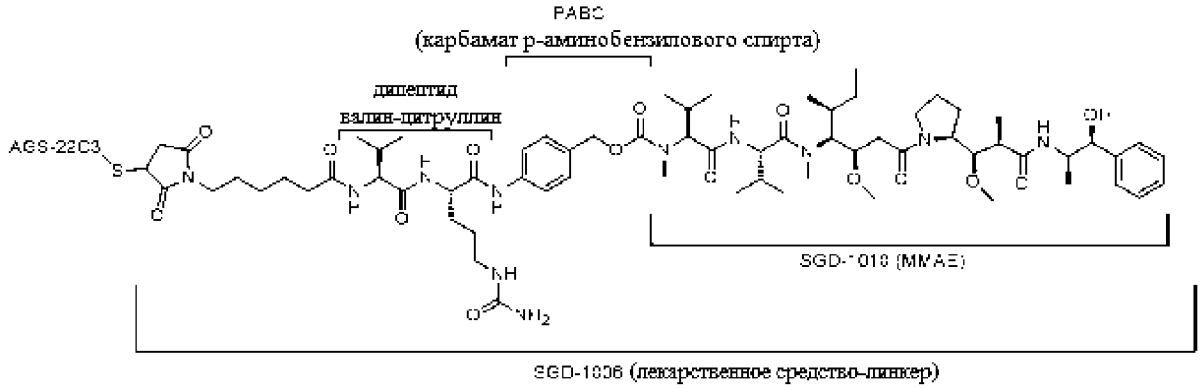
[00739] Как описано выше и в патенте США № 8637642, AGS-22M6E представляет собой ADC, полученный из клеточной линии мышиной гибридомы. Энфортумаб ведотин представляет собой полученный из клеточной линии яичника китайского хомяка (CHO) эквивалент AGS-22M6E ADC и является образцовым продуктом, используемым для лечения человека. Энфортумаб ведотин имеет ту же аминокислотную последовательность, линкер и цитотоксический препарат, что и AGS-22M6E. Сопоставимость между энфортумабом ведотином и AGS-22M6E была подтверждена обширными аналитическими и биологическими исследованиями, такими как аффинность связывания с 191P4D12, цитотоксичность in vitro и противоопухолевая активность in vivo.

[00740] В одном варианте осуществления ADC, предложенный в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин, также известный как EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E. Энфортумаб ведотин содержит антитело к 191P4D12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 20 по 466 аминокислотный остаток SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 23 по 236 аминокислотный остаток SEQ ID NO:8.

[00741] Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат нектин-4 антитело-лекарственное средство (ADC), состоящий из полностью человеческого моноклонального антитела IgG1 каппа к нектину-4 (AGS-22C3), конъюгированного с низкомолекулярным агентом, разрушающим микротрубочки, монометилауристатином E (MMAE) через расщепляемый протеазой малеимидокапроилвалин-цитруллиновый (vc) линкер (SGD-1006). Конъюгация происходит на остатках цистеина, которые составляют межцепочечные дисульфидные связи антитела, с получением продукта с соотношением лекарственного средства и антитела, равного приблизительно 3,8:1. Молекулярная масса составляет около

152 кДа.

[00742] Энфортумаб ведотин имеет следующую структурную формулу:



[00743] Приблизительно 4 молекулы MMAE присоединены к каждой молекуле антитела. Энфортумаб ведотин производится путем химической конъюгации антитела и низкомолекулярных компонентов. Антитело продуцируется клетками млекопитающих (яичники китайского хомяка), а низкомолекулярные компоненты производятся путем химического синтеза.

[00744] Энфортумаб ведотин для инъекций выпускается в виде стерильного, не содержащего консервантов лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета в однодозовых флаконах для внутривенного введения. Энфортумаб ведотин поставляется в виде 20 мг во флаконе и 30 мг во флаконе и требует восстановления стерильной водой для инъекций, USP, (2,3 мл и 3,3 мл соответственно), в результате чего получается раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета с конечной концентрацией 10 мг/мл. После восстановления каждый флакон позволяет вывести 2 мл (20 мг) и 3 мл (30 мг). Каждый мл восстановленного раствора содержит 10 мг энфортумаб ведотина, гистидин (1,4 мг), моногидрат гидрохлорида гистидина (2,31 мг), полисорбат 20 (0,2 мг) и дигидрат трегалозы (55 мг) с pH 6,0.

5.4 Фармацевтические композиции

[00745] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC, используемый в способах, содержится в «фармацевтических композициях». Такие фармацевтические композиции включают представленный в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В определенных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство предоставляется в комбинации с одним или более дополнительными агентами или отдельно от них. Также предложена композиция, содержащая один или более таких дополнительных агентов и один или более

фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство и дополнительный(е) агент(ы) присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции можно использовать в соответствии со способами и применениями, предложенными в данном документе. Таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить субъекту *ex vivo* или *in vivo* для применения способов лечения и применения, предложенных в данном документе. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; иллюстративные пути введения изложены в данном документе.

[00746] В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции конъюгатов антитело-лекарственное средство, которые модулируют рак или опухоль.

[00747] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, фармацевтические композиции, содержащие ADC, могут дополнительно содержать другие терапевтически активные агенты или соединения, раскрытые в данном документе или известные специалисту в данной области, которые можно использовать для лечения или профилактики различных заболеваний и нарушений, как указано в данном документе (например, рак). Как указано выше, дополнительные терапевтически активные агенты или соединения могут присутствовать в отдельной(ых) фармацевтической(ых) композиции(ях).

[00748] Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из конъюгатов антитело-лекарственное средство, предложенных в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых составных агентов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных агентов, описанных в данном документе.

[00749] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00750] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное

средство в представленной в данном документе фармацевтической композиции выбирают из конъюгатов антитело-лекарственное средство, описанных в разделе 5.3 выше.

[00751] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 0,1-100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 1-20 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 5-15 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 8-12 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 9-11 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,7 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,9 мг/мл. В еще одних других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10 мг/мл. В еще одних других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,5 мг/мл.

[00752] В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе

фармацевтическая композиция содержит

[00753] L-гистидин, TWEEN-20 и по меньшей мере один из дигидрата трегалозы или сахарозы. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит соляную кислоту (HCl) или янтарную кислоту.

[00754] В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина, применимого в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 5 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 10 до 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 35 мМ.

[00755] В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 16 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 17 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 18 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 19 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 21 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 22 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 23 мМ. В некоторых вариантах

осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 24 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 25 мМ.

[00756] В некоторых вариантах осуществления концентрация TWEEN-20, используемая в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне 0,001-0,1% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0025-0,075% (об./об.). В одном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,005-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,025% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,01-0,03% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,01% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,015% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,016% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,017% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,018% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,019% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,02% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,021% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,022% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,023% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,024% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,025% (об./об.).

[00757] В одном варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы, используемого в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 1% до 20% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 2% до 15% (мас./об.). В одном варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 3% до 10% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы

находится в диапазоне от 4% до 9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4% до 8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4% до 7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4% до 6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4,5% до 6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 4,6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 4,7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 4,8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 4,9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,0% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,1% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,2% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,3% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,4% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,5% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 5,9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,0% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,1% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,2% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,3% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,4% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,5% (мас./об.).

[00758] В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 50 до 300 мМ. В других вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 75 до 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 100 до 200 мМ. В других вариантах осуществления

молярность дигидрата трегалозы составляет от 130 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 135 до 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 135 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 136 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 137 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 138 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 139 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 140 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 141 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 142 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 143 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 144 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 145 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 146 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 152 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 153 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 154 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 155 мМ.

[00759] В одном варианте осуществления концентрация сахарозы, используемой в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 1% до 20% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 2% до 15% (мас./об.). В одном варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 3% до 10% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 4% до 9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 4% до 8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 4% до 7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация

сахарозы находится в диапазоне от 4% до 6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы находится в диапазоне от 4,5% до 6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 4,6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 4,7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 4,8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 4,9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,0% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,1% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,2% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,3% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,4% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,5% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,6% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,7% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,8% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 5,9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,0% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,1% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,2% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,3% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,4% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация сахарозы составляет около 6,5% (мас./об.).

[00760] В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 50 до 300 мМ. В других вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 75 до 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 100 до 200 мМ. В других вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 130 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 135 до 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 135 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 136 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 137 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 138 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 139 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 140 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около

141 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 142 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 143 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 144 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 145 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 146 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 152 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 153 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 154 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 155 мМ.

[00761] В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе фармацевтическая композиция содержит HCl. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту.

[00762] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе

[00763] имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,7 до 6,3. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 5,7. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 5,8. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 5,9. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 6,0. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 6,1. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 6,2. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет pH около 6,3.

[00764] В некоторых вариантах осуществления pH измеряют при комнатной температуре. В других вариантах осуществления

[00765] pH измеряют при от 15°C до 27°C. В еще одних других вариантах осуществления pH измеряют при 4°C. В еще одних других вариантах осуществления pH измеряют при 25°C.

[00766] В некоторых вариантах осуществления pH регулируют при помощи HCl. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,7 до 6,3 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,7 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,8 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,9 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,1 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,2 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,3 при комнатной температуре.

[00767] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,7 до 6,3 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 5,7 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 5,8 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и

фармацевтическая композиция имеет pH от около 5,9 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 6,0 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 6,1 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 6,2 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет pH от около 6,3 при температуре от 15°C до 27°C.

[00768] В некоторых вариантах осуществления pH регулируется янтарной кислотой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,7 до 6,3 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,7 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,8 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,9 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,1 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,2 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,3 при комнатной температуре.

[00769] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5 при

температуре от 15°C до 27°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH в диапазоне от 5,7 до 6,3 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,7 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,8 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 5,9 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,0 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,1 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,2 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет pH около 6,3 при температуре от 15°C до 27°C.

[00770] В некоторых конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20 и по меньшей мере один из около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы или около 5% (масс./об.) сахарозы. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит HCl или янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00771] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00772] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном

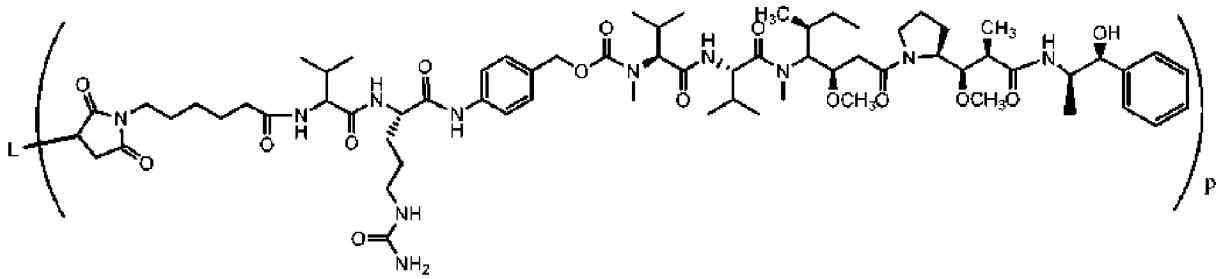
документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00773] В других конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00774] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00775] В конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:

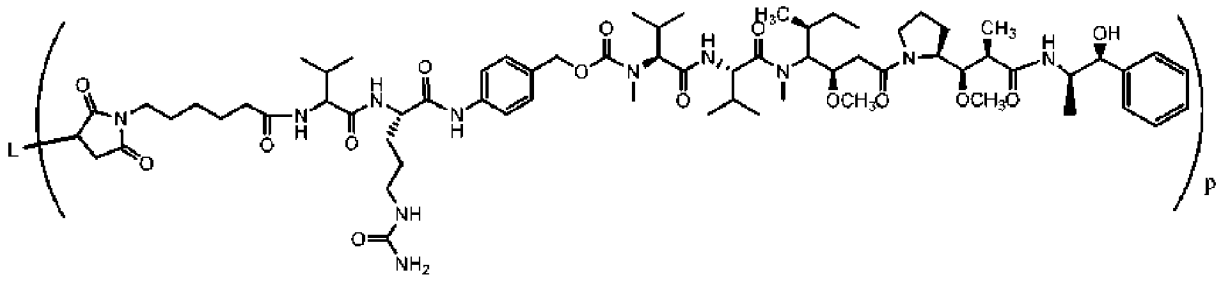


где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы и HCl, при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, и при этом pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00776] В другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:



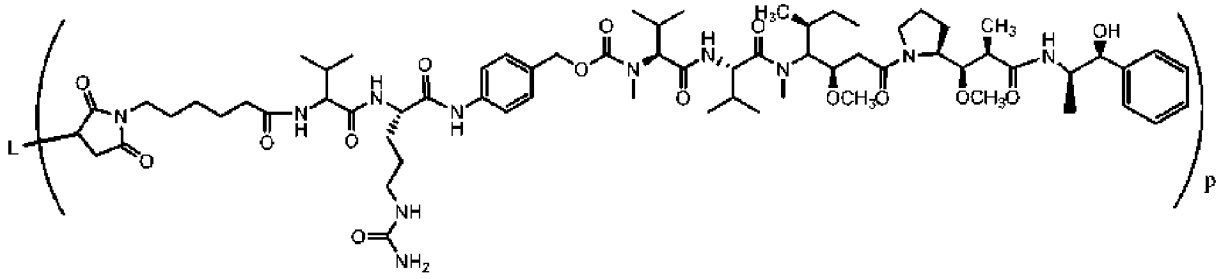
где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и янтарную кислоту,

при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, а pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00777] В еще одном другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,0% (масс./об.) сахарозы и HCl,

при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, а pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00778] Хотя предоставлены определенные числа (и их числовые диапазоны), следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления также предполагаются значения в пределах, например, 2%, 5%, 10%, 15% или 20% от указанных чисел (или числовых диапазонов).

[00779] Первичный растворитель в носителе может быть водным или неводным по своей природе. Кроме того, носитель может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости,

стерильности или стабильности фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный буфер. В других вариантах осуществления носитель включает, например, хлорид натрия и/или цитрат натрия.

[00780] Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут содержать другие фармацевтически приемлемые лекарственные средства для модификации или поддержания скорости высвобождения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или дополнительный агент, как описано в данном документе. Такие составные агенты включают вещества, известные специалистам в области приготовления составов с замедленным высвобождением. Для дополнительной ссылки, относящейся к фармацевтически и физиологически приемлемым составным агентам, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); and Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.). Дополнительные фармацевтические композиции, подходящие для введения, известны в данной области и применимы в способах и композициях, представленных в данном документе.

[00781] В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция находится в жидкой форме. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция является лиофилизированной.

[00782] Фармацевтическая композиция может быть составлена так, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. Таким образом, фармацевтические композиции содержат эксципиенты, подходящие для введения путями, включая парентеральный (например, подкожный (пк), внутривенный, внутримышечный или внутрибрюшинный), внутрикожный, пероральный (например, проглатывание), ингаляционный, внутриполостной, внутричерепной и чрескожный (местный). Другие иллюстративные способы введения изложены в данном документе.

[00783] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, раскрытых в данном документе или известных специалистам в данной области техники. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально

приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), и их подходящие смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Пролонгированное всасывание некоторых инъекционных препаратов может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание (например, моностеарата алюминия или желатина).

[00784] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, используемое в данном документе, включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

[00785] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами, известными специалистам в области фармацевтики (см., например,Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, выше).

[00786] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентом, включая, помимо прочего, водные носители, смешиваемые с водой носители, неводные носители, антимикробные агенты или консерванты, препятствующие росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или

эмульгирующие агенты, комплексообразователи, связывающие или хелатирующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, агенты, регулирующие pH, и инертные газы.

[00787] В одном варианте осуществления подходящие водные носители включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, физиологический раствор или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS), хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера, изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и лактат Рингера. Неводные носители включают, но не ограничиваются ими, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированные соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмового масла. Смешиваемые с водой носители включают, но не ограничиваются ими, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00788] В одном варианте осуществления подходящие антимикробные агенты или консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенолы, крезолы, ртутные соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-п-гидроксибензоаты, тимеросал, хлорид бензалкония (например, хлорид бензетония), метил- и пропил-парабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но не ограничиваются ими, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются те, которые описаны в данном документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но не ограничиваются ими, прокаина гидрохлорид. Подходящими суспендирующими и диспергирующими агентами являются описанные в данном документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгаторы включают описанные в данном документе агенты, в том числе монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 и олеат триэтаноламина. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие агенты включают ЭДТА, но не ограничиваются им. Подходящие агенты для регулирования pH включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают, но не ограничиваются ими, циклодекстрины, включая α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-

циклодекстрин, сульфобутиловый эфир-β-циклодекстрин и сульфобутиловый эфир 7-β-циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00789] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть предназначены для однодозового или многодозового введения. Однодозовые составы упакованы в ампулу, флакон или шприц. Многодозовые парентеральные составы могут содержать антимикробный агент в бактериостатической или фунгистатической концентрации. Все парентеральные составы должны быть стерильными, как это известно и практикуется в данной области.

[00790] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, в том числе лиофилизированных порошков и таблеток для подкожных инъекций, которые перед применением необходимо восстанавливать носителем. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих восстановлению носителем перед применением. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к применению стерильных эмульсий.

[00791] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, пролонгированным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

[00792] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В данном документе приведены примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[00793] Фармацевтические композиции могут также содержать эксципиенты для защиты композиции от быстрой деградации или выведения из организма, такие как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, липосомы, гидрогели, пролекарства и микрокапсулированные системы доставки. Например, может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или

глицерилстеарат отдельно или в комбинации с воском. Пролонгированное всасывание инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

[00794] Предложенная в данном документе фармацевтическая композиция может храниться при -80ºC, 4ºC, 25ºC или 37ºC.

[00795] Лиофилизированную композицию можно приготовить путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической композиции, предложенной в данном документе. В конкретном варианте осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированную фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы представляют собой лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

[00796] В некоторых вариантах осуществления приготовление лиофилизированного состава, представленного в данном документе, включает дозирование приготовленного нерасфасованного раствора для лиофилизации, асептическую фильтрацию, заполнение флаконов, замораживание флаконов в камере сублимационной сушки с последующей лиофилизацией, укупориванием и запаковыванием.

[00797] При приготовлении лиофилизированного состава можно использовать лиофилизатор. Например, можно использовать пилотную установку VirTis Genesis Model EL. Установка включает камеру с тремя рабочими полками (общая полезная площадь полок около 0,4 квадратных метра), внешний конденсатор и систему механической вакуумной откачки. Каскадное механическое охлаждение позволяет охлаждать полки до -70 °C или ниже, а внешний конденсатор до -90 °C или ниже. Температура полки и давление в камере автоматически контролировались до +/- 0,5 °C и +/- 2 микрона (миллиторр) соответственно. Установка была оборудована емкостным манометром-вакуумметром, вакуумметром Пирани, датчиком давления (для измерения от 0 до 1 атмосферы) и датчиком относительной влажности.

[00798] Лиофилизированный порошок можно приготовить путем растворения конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в данном документе, или его фармацевтически приемлемого производного в подходящем растворителе. В некоторых

вариантах осуществления лиофилизированный порошок является стерильным. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, позволяет получить желаемый состав. В одном варианте осуществления полученный раствор распределяют по флаконам для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну или более доз конъюгата антитело-лекарственное средство. Лиофилизированный порошок можно хранить в соответствующих условиях, например, при температуре от около 4 °C до комнатной температуры.

[00799] Восстановление этого лиофилизированного порошка водой для инъекций обеспечивает состав для парентерального введения. Для восстановления лиофилизированный порошок добавляют к стерильной воде или другому подходящему вспомогательному веществу. Такое количество может быть определено опытным путем и скорректировано в соответствии с конкретными потребностями.

[00800] Типичная процедура восстановления проиллюстрирована следующим образом: (1) надеть шприц на 5 мл или 3 мл с иглой калибра 18 или 20 и заполнить шприц водой категории «вода для инъекций» (WFI); (2) отмерить соответствующее количество воды для инъекций, используя шкалу шприца, убедившись, что в шприце нет пузырьков воздуха; (3) вставить иглу через резиновую пробку; (4) выдавить все содержимое шприца в контейнер по стенке флакона, вынуть шприц и иглу и положить в контейнер для острых предметов; (4) постоянно взбалтывать флакон, чтобы тщательно растворить все содержимое флакона до полного восстановления (например, около 20-40 секунд) и свести к минимуму чрезмерное перемешивание белкового раствора, которое может привести к пенообразованию.

[00801] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, поставляется в виде сухого стерилизованного лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере и может быть восстановлена, например, водой или физиологическим раствором до соответствующей концентрации для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство поставляется в виде сухого стерильного лиофилизированного порошка в герметично закрытом контейнере в стандартной дозе, равной по меньшей мере 0,1 мг, по меньшей мере 0,5 мг, по меньшей мере 1 мг, по меньшей мере 2 мг, по меньшей мере 3 мг, по меньшей мере 5 мг, по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60

мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг или по меньшей мере 100 мг. Лиофилизированный конъюгат антитело-лекарственное средство можно хранить при температуре от 2 до 8°C в исходном контейнере, и конъюгат антитело-лекарственное средство можно вводить в течение 12 часов, например, в течение 6 часов, в течение 5 часов, в течение 3 часов или в течение 1 часа после восстановления. В альтернативном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению, поставляется в жидкой форме в герметично закрытом контейнере с указанием количества и концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство. В определенных вариантах осуществления жидкая форма конъюгата антитело-лекарственное средство поставляется в герметично закрытом контейнере в концентрации, равной по меньшей мере 0,1 мг/мл, по меньшей мере 0,5 мг/мл, по меньшей мере 1 мг/мл, по меньшей мере 5 мг/мл, по меньшей мере 10 мг/мл, по меньшей мере 15 мг/мл, по меньшей мере 25 мг/мл, по меньшей мере 30 мг/мл, по меньшей мере 40 мг/мл, по меньшей мере 50 мг/мл, по меньшей мере 60 мг/мл, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл или по меньшей мере 100 мг/мл.

5.5 Методы комбинированной терапии

[00802] Способ ингибирования роста опухолевых клеток с использованием фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в сочетании с химиотерапией или облучением или с тем и другим включает введение фармацевтической композиции по данному изобретению до, во время или после начала химиотерапии или лучевой терапии, а также любой их комбинации (т.е. до и во время, до и после, во время и после или до, во время и после начала химиотерапии и/или лучевой терапии). В зависимости от протокола лечения и конкретных потребностей пациента метод выполняется таким образом, чтобы обеспечить наиболее эффективное лечение и, в конечном итоге, продлить жизнь пациента.

[00803] Введение химиотерапевтических агентов можно осуществлять различными путями, в том числе системно парентеральным и энтеральным путями. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство вводят отдельно. Конкретные примеры химиотерапевтических средств или химиотерапии включают цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлорэтамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин), даунорубицин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), альдеслейкин,

аспарагиназу, бусульфан, карбоплатин, кладрибин, дакарбазин, флоксуридин, флударабин, гидроксимочевину, ифосфамид, интерферон альфа, лейпролид, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, пликамицин, митотан, пегаспаргаза, пентостатин, пипоброман, пликамицин, стрептозоцин, тамоксифен, тенипозид, тестолактон, тиогуанин, тиотепу, урацил иприт, винорелбин, гемцитабин, хлорамбуцил, таксол и их комбинации.

[00804] Источник излучения, используемый в сочетании с предлагаемой в данном документе фармацевтической композицией, может быть либо внешним, либо внутренним по отношению к пациенту, которого лечат. Когда источник находится снаружи пациента, терапия известна как дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Когда источник излучения находится внутри пациента, лечение называется брахитерапией (БТ).

[00805] Вышеописанные терапевтические схемы могут быть дополнительно объединены с дополнительными агентами и/или схемами лечения рака, например, с дополнительной химиотерапией, противораковыми вакцинами, ингибиторами сигнальной трансдукции, агентами, пригодными для лечения аномального роста клеток или рака, антителами (например, антителами к CTLA-4, как описано в WO/2005/092380 (Pfizer)) или другими лигандами, которые ингибируют рост опухоли путем связывания с IGF-1R и цитокинами.

[00806] Когда млекопитающее подвергают дополнительной химиотерапии, можно использовать описанные выше химиотерапевтические агенты. Кроме того, можно использовать ингибиторы фактора роста, модификаторы биологического ответа, антигормональную терапию, селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), ингибиторы ангиогенеза и антиандрогены. Например, антигормоны, например, антиэстрогены, такие как нолвадекс (тамоксифен), или антиандрогены, такие как касодекс (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3-'-(трифторметил)пропионилид).

[00807] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое средство, представленное в данном документе, используется в комбинации со вторым терапевтическим средством, например, для лечения рака.

5.6 Дозы для ингибиторов иммунных контрольных точек

[00808] В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных представленных в данном документе способов можно определить стандартными клиническими методами.

[00809] Доза ингибитора контрольной точки приводит к титру в сыворотке, равному от около 0,1 мкг/мл до около 450 мкг/мл, а в некоторых вариантах осуществления можно вводить по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,2 мкг/мл, по меньшей мере 0,4

мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 0,6 мкг/мл, по меньшей мере 0,8 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, такой как, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 125 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 200 мкг/мл, по меньшей мере 250 мкг/мл, по меньшей мере 300 мкг/мл, по меньшей мере 350 мкг/мл, по меньшей мере 400 мкг/мл или по меньшей мере 450 мкг/мл человеку для профилактики и/или лечения рака. Следует понимать, что точная доза используемого ингибитора контрольной точки также будет зависеть от пути введения и серьезности рака у субъекта и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[00810] В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора контрольной точки (например, ингибитора PD-1 или ингибитора PD-L1), вводимого пациенту, обычно составляет от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/кг до около 75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от 1 мг/кг до 20 мг/кг массы тела субъекта, например, от 1 мг/кг до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая

пациенту, составляет около 7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 9,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 10,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 15,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 20,0 мг/кг массы тела субъекта.

5.7 Дозировка ADC для способов

[00811] В некоторых вариантах осуществления количество профилактического или терапевтического средства (например, конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению) или фармацевтической композиции по данному изобретению, которое будет эффективным для профилактики и/или лечения рака, можно определить стандартными клиническими методами.

[00812] Соответственно, доза конъюгата антитело-лекарственное средство в фармацевтической композиции, которая приводит к титру в сыворотке, равному от около 0,1 мкг/мл до около 450 мкг/мл, а в некоторых вариантах осуществления можно вводить по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,2 мкг/мл, по меньшей мере 0,4 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 0,6 мкг/мл, по меньшей мере 0,8 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, такой как, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 125 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 200 мкг/мл, по меньшей мере 250 мкг/мл, по меньшей мере 300 мкг/мл, по меньшей мере 350 мкг/мл, по меньшей мере 400 мкг/мл или по меньшей мере 450 мкг/мл человеку для профилактики и/или лечения рака. Следует понимать, что точная доза, используемая в препарате, также будет зависеть от пути введения и серьезности рака у субъекта и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[00813] Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

[00814] Для фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство, представленное в данном документе, доза конъюгата антитело-лекарственное средство, вводимая пациенту, обычно составляет от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/кг до около 75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от 1 мг/кг до 20 мг/кг массы тела субъекта, например, от 1 мг/кг до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00815] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, включенный в состав фармацевтической композиции, представленной в данном

документе, вводят исходя из фактической массы тела пациента на исходном уровне, и дозы не изменятся, если только масса пациента не изменится на ≥10% по сравнению с исходным уровнем предыдущего цикла, или критерии корректировки дозы соблюдены. В некоторых вариантах осуществления будет использоваться фактическая масса, за исключением пациентов с массой более 100 кг, в таких случаях доза будет рассчитываться на основе массы 100 кг. В некоторых вариантах осуществления максимальные дозы составляют 100 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,00 мг/кг, и 125 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,25 мг/кг.

[00816] В одном варианте осуществления приблизительно 100 мг/кг или менее, приблизительно 75 мг/кг или менее, приблизительно 50 мг/кг или менее, приблизительно 25 мг/кг или менее, приблизительно 10 мг/кг или менее, приблизительно 5 мг/кг или менее, приблизительно 1,5 мг/кг или менее, приблизительно 1,25 мг/кг или менее, приблизительно 1 мг/кг или менее, приблизительно 0,75 мг/кг или менее, приблизительно 0,5 мг/кг или менее или приблизительно 0,1 мг/кг или менее конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в данной фармацевтической композиции, вводят 5 раз, 4 раза, 3 раза, 2 раза или 1 раз для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в данном документе, вводят примерно 1-12 раз, при этом дозы можно вводить по мере необходимости, например, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, раз в два месяца, раз в три месяца и т. д., как определено врачом. В некоторых вариантах осуществления более низкую дозу (например, 0,1-15 мг/кг) можно вводить чаще (например, 3-6 раз). В других вариантах осуществления более высокую дозу (например, 25-100 мг/кг) можно вводить реже (например, 1-3 раза).

[00817] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые две недели цикла (например, около 14 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации

(т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00818] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые три недели цикла (например, около 21 дня) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00819] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые четыре недели цикла (например, около 28 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00820] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз с интервалом около одного месяца (например, около 30 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около

70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00821] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз с интервалом около двух месяцев (например, около 60 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00822] В еще одном другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3 или 4 раз с интервалом около трех месяцев (например, около 120 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00823] В определенных вариантах осуществления способ введения дозы конъюгата антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, пациенту является интраназальным, внутримышечным, внутривенным или их комбинацией, но другие способы, описанные в данном документе, также являются приемлемыми. Каждую дозу можно или нельзя вводить идентичным путем введения. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, включенный в состав фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, можно вводить несколькими путями введения одновременно или последовательно с другими дозами одного или более дополнительных терапевтических

агентов.

[00824] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

[00825] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут дважды в течение трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом трехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в 1-й день каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой пембролизумаб, при этом пембролизумаб вводят в количестве около 200 мг в течение около 30 минут. В других вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой атезолизумаб, при этом атезолизумаб вводят в количестве около 1200 мг в течение около 60 минут или 30 минут. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с метастатическим уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с местнораспространенным уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения

другим противораковым средством.

[00826] В других более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырехнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырехнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с метастатическим уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с местнораспространенным уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством.

[00827] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, ADC вводят в дозе от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела

субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе от около 1 до около 10 мг/кг массы тела. В определенных вариантах осуществления ADC вводят в дозе от около 1 до около 5 мг/кг массы тела. В других вариантах осуществления ADC вводят в дозе от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела. В других вариантах осуществления ADC вводят в дозе от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00828] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, ADC вводят в дозе от 0,25 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от 0,75 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1-10 мг/кг массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1-5 мг/кг массы тела субъекта. В других вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1-2,5 мг/кг массы тела субъекта. В других вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1-1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В

некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00829] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая

доза ADC представляет собой дозу около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00830] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 0,25 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от 0,75 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,0 мг/кг массы тела

субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00831] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на от около 0,1 мг/кг до около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие

первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на от около 1,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на от около 1,4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на от около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы,

вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на около 2 мг/кг массы тела субъекта.

[00832] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,1–2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления

различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже

первой дозы на 2 мг/кг массы тела субъекта.

[00833] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы,

вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00834] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 0,25 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от 0,75 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных

в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00835] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC идентична первой дозе ADC.

[00836] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном

варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции.

[00837] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00838] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00839] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут

три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в течение каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00840] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

5.8 Методы определения экспрессии различных маркерных генов

[00841] В описании предусмотрено, что экспрессию любого из представленных в данном маркерных генов можно определить различными способами, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством мРНК, транскрибируемой с маркерных генов. В одном варианте осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством белковых продуктов, кодируемых маркерными генами. В другом варианте осуществления экспрессию маркерных генов можно определить по уровню биологической или химической реакции, индуцированной белковыми продуктами, кодируемыми маркерными генами. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов можно определять по экспрессии одного или более генов, которая коррелирует с экспрессией маркерных генов.

[00842] Как описано выше, уровни или количества генных транскриптов (например, мРНК) маркерных генов можно использовать в качестве показателя уровней экспрессии маркерных генов. В данной области техники известно множество различных протоколов ПЦР или количественной ПЦР, в том числе протоколы, приведенные в качестве примеров в данном документе. В некоторых вариантах осуществления различные способы ПЦР или

количественной ПЦР применяются или адаптируются для определения уровня мРНК различных маркерных генов. Количественная ПЦР (кПЦР) (также называемая ПЦР в реальном времени) применяется и адаптируется в некоторых вариантах осуществления, поскольку она обеспечивает не только количественное измерение, но также сокращает время и загрязнение. Используемый в данном документе термин «количественная ПЦР» (или «кПЦР») относится к прямому наблюдению за ходом ПЦР-амплификации, поскольку она происходит без необходимости повторного отбора проб продуктов реакции. В количественной ПЦР продукты реакции можно отслеживать с помощью сигнального механизма (например, флуоресценции), поскольку они генерируются и отслеживаются после того, как сигнал поднимается выше фонового уровня, но до того, как реакция достигает плато. Количество циклов, необходимых для достижения обнаруживаемого или «порогового» уровня флуоресценции, напрямую зависит от концентрации амплифицируемых мишеней в начале процесса ПЦР, что позволяет измерять интенсивность сигнала для измерения количества нуклеиновой кислоты-мишени в образец в режиме реального времени. Когда кПЦР применяется для определения уровня экспрессии мРНК, перед анализом кПЦР выполняется дополнительный этап обратной транскрипции мРНК в ДНК. Примеры методов ПЦР можно найти в литературе (Wong et al., BioTechniques 39:75-85 (2005); D'haene et al., Methods 50:262–270 (2010)), которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. Примеры ПЦР-анализов также можно найти в патенте США № 6927024, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Примеры методов ОТ-ПЦР можно найти в патенте США № 7122799, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Метод флуоресцентной ПЦР in situ описан в патенте США № 7186507, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[00843] В одном конкретном варианте осуществления кПЦР можно проводить для определения или измерения уровней мРНК маркерных генов следующим образом. Вкратце, определяют средние значения Ct (порог цикла) (или обозначаемые в данном документе взаимозаменяемо как Cq (количественный цикл)) повторных реакций количественной ПЦР для маркерных генов и одного или более генов домашнего хозяйства. Затем средние значения Ct для маркерных генов могут быть нормализованы к значениям Ct генов домашнего хозяйства с использованием следующей примерной формулы: маркер-ген-ΔCt = (среднее значение Ct маркерного гена – среднее значение Ct гена домашнего хозяйства A). Относительный маркер-ген-ΔCt затем можно использовать для определения относительного уровня мРНК маркерного гена, например, с помощью формулы экспрессии

мРНК = $2^{-\Delta Ct}$. Сводную информацию о значениях Ct и Cq см. в руководстве MIQE (Bustin et al., The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry 55:4 (2009)).

[00844] Другие широко используемые методы, известные в данной области, также могут быть использованы для количественного определения РНК-транскриптов маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов, включая нозерн-блоттинг и гибридизацию in situ (Parker & Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999)); анализы защиты от РНКазы (Hod, Biotechniques 13:852- 854 (1992)); микрочипы (Hoheisel *et al.*, Nature Reviews Genetics 7:200-210 (2006); Jaluria *et al.*, Microbial Cell Factories 6:4 (2007)) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (Weis *et al*, Trends in Genetics 8:263-264 (1992)). Гибридизация РНК *in situ* (ISH, англ. in situ hybridization) — это метод молекулярной биологии, широко используемый для измерения и локализации специфических последовательностей РНК, например матричных РНК (мРНК), длинных некодирующих РНК (днРНК) и микро РНК (микроРНК) внутри клеток, таких как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) или срезы тканей с сохранением клеточного и тканевого контекста. ISH представляет собой тип гибридизации, при котором используется прямо или косвенно помеченная комплементарная цепь ДНК или РНК, такая как зонд, для связывания и локализации конкретной нуклеиновой кислоты, такой как ДНК или РНК, в образце, в частности, в его части или срезе тканей или клеток (*in situ*). Типы зондов могут представлять собой двухцепочечную ДНК (дцДНК), одноцепочечную ДНК (оцДНК), одноцепочечную комплементарную РНК (оцРНК), информационную РНК (мРНК), микро РНК (микроРНК), рибосомную РНК, митохондриальную РНК и/или синтетические олигонуклеотиды. Термин «флуоресцентная гибридизация *in situ*» или «FISH» (англ. fluorescent in situ hybridization) относится к типу ISH, использующему флуоресцентную метку. Термин «хромогенная гибридизация *in situ*» или «CISH» (англ. chromogenic in situ hybridization) относится к типу ISH с хромогенной меткой. Методы ISH, FISH и CISH хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Stoler, *Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990); *In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzacher and Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000)). Таким образом, ISH РНК обеспечивает пространственно-временную визуализацию, а также количественную оценку экспрессии генов в клетках и тканях. Она имеет широкое применение в исследованиях и диагностике (Hu et al., *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan et al., *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.*

2(2):109-119 (2002)). Флуоресцентная ISH РНК использует флуоресцентные красители и флуоресцентные микроскопы для мечения и обнаружения РНК соответственно. Флуоресцентная ISH РНК может обеспечивать мультиплексирование четырех-пяти последовательностей-мишеней.

[00845] Альтернативно, РНК-транскрипты маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов могут быть определены методами секвенирования. Репрезентативные методы анализа экспрессии генов на основе секвенирования включают серийный анализ экспрессии генов (SAGE, англ. Serial Analysis of Gene Expression) и анализ экспрессии генов с помощью массивно-параллельного сигнатурного секвенирования (MPSS, англ. massively parallel signature sequencing).

[00846] В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может быть определена по относительному количеству транскриптов РНК (включая, например, мРНК) маркерных генов в пуле общей транскрибированной РНК. Такое относительное количество РНК-транскриптов маркерных генов можно определить с помощью секвенирования нового поколения, которое известно как РНК-секвенирование. В одном примере процедуры РНК РНК-сек из разных источников (кровь, ткань, клетки) очищают, необязательно обогащают (*например,* с помощью олиго(dT) праймеров), превращают в кДНК и фрагментируют. Миллионы или даже миллиарды прочтений коротких последовательностей генерируются из случайно фрагментированной библиотеки кДНК. *См.* Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, published in advance April 13, 2020, doi: 10.1261/rna.074922.120, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Уровень экспрессии каждого транскрипта мРНК маркерных генов определяется общим количеством картированных фрагментов при нормализации, которое прямо пропорционально уровню его распространенности. Известно несколько схем нормализации, которые используются для облегчения использования количества транскриптов РНК в качестве параметра для определения экспрессии генов, включая RPKM (количество прочтений на миллион килобаз), FPKM (фрагментов на миллион килобаз) и/или TPM (транскрипты на миллион килобаз). Вкратце, RPKM можно рассчитать следующим образом: подсчитайте общее количество прочтений в выборке и разделите это число на 1 000 000 — коэффициент масштабирования «на миллион»; разделите количество прочтений на коэффициент масштабирования «на миллион», который нормализует глубину секвенирования, давая количество прочтений на миллион (об/мин); и разделите значения RPM на длину гена в килобазах, что дает RPKM. FPKM тесно связан с RPKM, за исключением чтения с заменой фрагмента. RPKM был сделан для

секвенирования одноконцевой РНК, где каждое прочтение соответствовало одному секвенированному фрагменту. FPKM был сделан для секвенирования РНК с парными концами, в котором два прочтения могут соответствовать одному фрагменту, или, если одно прочтение в паре не картировалось, одно прочтение может соответствовать одному фрагменту. TPM очень похож на RPKM и FPKM и рассчитывается следующим образом: разделите количество прочтений на длину каждого гена в килобазах, что дает количество прочтений на килобазы (RPK); подсчитайте все значения RPK в выборке и разделите это число на 1 000 000, что дает коэффициент масштабирования «на миллион»; разделите значения RPK на коэффициент масштабирования «на миллион», который дает TPM. *См.* Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, published in advance April 13, 2020, doi: 10.1261/rna.074922.120, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00847] В одном варианте осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью секвенирования РНК, например, с помощью TPM, RPKM и/или FPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью TPM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью RPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью FPKM.

[00848] Как описано ранее, экспрессию маркерных генов можно определить в образце, взятом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови, образец сыворотки, образец плазмы, жидкость организма (например, тканевую жидкость, включая тканевую жидкость рака) или ткань (например, раковую ткань или ткань, окружающую рак). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец ткани. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой фракции ткани, выделенные или извлеченные из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой популяцию клеток, выделенных или извлеченных из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец, полученный в результате биопсии. В определенных вариантах осуществления образцы могут быть получены из различных органов субъекта, включая человека. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов, пораженных раком, у субъекта, страдающего раком. В других вариантах осуществления образцы, например эталонные образцы, получают из нормальных органов пациента или второго

субъекта-человека.

[00849] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ткань включает ткань мочевого пузыря, мочеточника, молочной железы, легкого, толстой кишки, прямой кишки, яичника, маточной трубы, пищевода, шейки матки, эндометрия матки, кожи, гортани, костного мозга, слюнной железы, почки, простаты, головного мозга, спинного мозга, плаценты, надпочечника, поджелудочной железы, паращитовидной железы, гипофиза, яичка, щитовидной железы, селезенки, гланды, вилочковой железы, сердца, желудка, тонкого кишечника, печени, скелетной мускулатуры, периферического нерва, мезотелия или глаза.

[00850] В дополнительных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, экспрессия различных маркерных генов может быть обнаружена с помощью различных иммуноанализов, известных в данной области, включая иммуногистохимический анализ (ИГХ), анализ иммуноблоттинга, анализ FACS и ELISA.

[00851] Экспрессию различных маркерных генов можно обнаружить с помощью антител к белковым продуктам, кодируемых маркерными генами, в различных анализах ИГХ. Было показано, что окрашивание срезов тканей ИГХ является надежным методом оценки или обнаружения присутствия белков в образце. Методы IHC используют антитела для зондирования и визуализации клеточных антигенов in situ, как правило, с помощью хромогенных или флуоресцентных методов. Первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, можно использовать для обнаружения экспрессии маркерных генов в анализе ИГХ. В некоторых вариантах осуществления образец ткани контактирует с первичным антителом к конкретной мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитела с мишенью. Как подробно обсуждалось ранее, антитела могут быть обнаружены прямыми метками на самих антителах, например, радиоактивными метками, флуоресцентными метками, гаптеновыми метками, такими как биотин, или ферментом, таким как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. Альтернативно, немеченое первичное антитело используют в сочетании с меченым вторичным антителом, содержащим антисыворотку, поликлональную антисыворотку или моноклональное антитело, специфичное к первичному антителу. Протоколы и наборы IHC хорошо известны в данной области и имеются в продаже. Автоматизированные системы для подготовки предметных стекол и обработки IHC доступны на рынке. Примером такой автоматизированной системы являются Leica BOND Autostainer и Leica Bond Refine

Detection.

[00852] В некоторых вариантах осуществления анализ ИГХ проводят с немеченым первичным антителом в сочетании с меченым вторичным антителом в непрямом анализе. Непрямой анализ использует два антитела для обнаружения белковых продуктов, кодируемых маркерными генами в образце ткани. Сначала на ткань (первый слой) наносили неконъюгированное первичное антитело, которое реагирует с целевым антигеном в образце ткани. Затем наносят вторичное антитело, меченное ферментом, которое специфически распознает изотип первичного антитела (второй слой). Вторичное антитело реагирует с первичным антителом с последующим нанесением субстрата-хромогена. Антитело второго слоя может быть помечено ферментом, таким как пероксидаза, который реагирует с хромогеном 3,3'-диаминобензидином (DAB) с образованием коричневого осадка в месте реакции. Этот метод чувствителен и универсален из-за возможного усиления сигнала через систему усиления сигнала.

[00853] В определенных вариантах осуществления для повышения чувствительности обнаружения может использоваться система усиления сигнала. «Система усиления сигнала», используемая в данном документе, означает систему реагентов и способов, которые можно использовать для усиления сигнала при обнаружении связанного первичного или вторичного антитела. Система усиления сигнала повышает чувствительность обнаружения целевого белка, увеличивает обнаруживаемый сигнал и снижает нижнюю границу пределов обнаружения. Существует несколько типов систем усиления сигнала, включая систему мечения ферментов и систему макромечения. Эти системы/подходы не являются взаимоисключающими и могут использоваться в комбинации для достижения аддитивного эффекта.

[00854] Макрометки или система макромаркировки представляют собой наборы меток, насчитывающие от десятков (например, фикобилипротеины) до миллионов (например, флуоресцентные микросферы), прикрепленных к общему каркасу или включенных в него. Каркас может быть связан с аффинным реагентом, специфичным к мишени, таким как антитело, и таким образом включенные метки совместно связываются с мишенью при связывании. Метки в макрометках могут быть любыми метками, описанными в данном документе, такими как флуорофоры, гаптены, ферменты и/или радиоизотопы. В одном варианте осуществления системы амплификации сигнала использовали вторичное антитело, конъюгированное с полимером с меченой цепью. В полимерной технологии использовалась меченая ферментом HRP инертная «шиповая» молекула декстрана, к которой присоединялись 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50 или более молекул могут

присоединяться вторичные антитела, что делает систему еще более чувствительной.

[00855] Система усиления сигнала, основанная на системе мечения ферментов, использует каталитическую активность ферментов, таких как пероксидаза хрена (HRP) или щелочная фосфатаза, для создания высокоплотной маркировки целевого белка или последовательности нуклеиновой кислоты in situ. В одном варианте осуществления тирамид можно использовать для усиления сигнала HRP. В такой системе HRP ферментативно превращает меченое производное тирамида в высокореакционноспособные короткоживущие радикалы тирамида. Затем меченые активные тирамидные радикалы ковалентно связываются с остатками (в основном с фенольной частью белковых остатков тирозина) вблизи сайта взаимодействия HRP-антитело-мишень, что приводит к увеличению количества меток в сайте с минимальной диффузионной потерей локализация сигнала. Следовательно, сигнал может быть усилен в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 или 100 раз. Как известно специалисту в данной области техники, метки на тирамиде могут быть любыми метками, описанными в данном документе, включая флуорофоры, ферменты, гаптены, радиоизотопы и/или фотофоры. Другие реакции на основе ферментов также могут быть использованы для усиления сигнала. Например, для щелочной фосфатазы доступно усиление сигнала флуоресценции, меченной ферментом (ELF), при этом щелочная фосфатаза ферментативно расщепляет субстрат со слабой синей флуоресценцией (фосфат ELF 97) и превращает его в ярко-желто-зелено-флуоресцентный осадок, который проявляет необычно большой стоксов сдвиг и отличная фотостабильность. Как система усиления сигнала на основе тирамида, так и усиление сигнала ELF доступны на рынке, например, от ThermoFisher Scientific (Waltham, MA USA 02451).

[00856] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, уровень экспрессии маркерных генов определяют с помощью ИГХ с использованием системы амплификации сигнала. В некоторых вариантах осуществления образец затем контрастно окрашивают для идентификации клеточных и субклеточных элементов.

[00857] В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител к белковым продуктам, кодируемых маркерными генами, с использованием анализа иммуноблоттинга. В некоторых вариантах осуществления анализа иммуноблоттинга, белки часто (но не обязательно) разделяют с помощью электрофореза и переносят на мембраны (обычно нитроцеллюлозные или ПВДФ-мембраны). Подобно анализам ИГХ, первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные

антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, могут быть использованы для обнаружения экспрессии маркерных генов. В некоторых вариантах осуществления мембрана контактирует с первичным антителом для конкретной мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитело-антиген, и связанные антитела могут быть обнаружены с помощью прямой метки на самих первичных антителах, например, с радиоактивными метками, флуоресцентными метками, гаптеновыми метками, такими как биотин, или ферментами, такими как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. В других вариантах осуществления немеченое первичное антитело используют в непрямом анализе, как описано выше, в сочетании с меченым вторичным антителом, специфичным в отношении первичного антитела. Как описано в данном документе, вторичные антитела могут быть помечены, например, ферментами или другими обнаруживаемыми метками, такими как флуоресцентные метки, люминесцентные метки, колориметрические метки или радиоизотопы. Протоколы и наборы для иммуноблотинга хорошо известны в данной области и имеются в продаже. Автоматизированные системы для иммуноблоттинга, т.е. системы iBind Western для вестерн-блоттинга (ThermoFisher, Waltham, MA USA 02451), которые имеются в продаже. Иммуноблоттинг включает, но не ограничивается этим, вестерн-блоттинг, внутриклеточный вестерн-блоттинг и дот-блоттинг. Дот-блот — это упрощенная процедура, при которой образцы белка не разделяются электрофорезом, а наносятся непосредственно на мембрану. Вестерн-блоттинг клеток включает посев клеток в планшеты для микротитрования, фиксацию/пермеабилизацию клеток и последующую детекцию с помощью меченого первичного антитела или немеченого первичного антитела, за которым следует меченое вторичное антитело, как описано в данном документе.

[00858] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител, описанных в данном документе, в анализе проточной цитометрии, включая анализ сортировки клеток, активируемых флуоресценцией (FACS). Подобно ИГХ или иммуноблоттингам, первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, могут использоваться для обнаружения экспрессии белка в анализе FACS. В некоторых вариантах осуществления клетки окрашивают первичными антителами против конкретного белка-мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитело-антиген, и связанные антитела могут быть обнаружены прямыми метками на первичных антителах, например, флуоресцентными

метками или гаптеновыми метками, такими как биотин, на первичных антителах. В других вариантах осуществления немеченое первичное антитело используют в непрямом анализе, как описано выше, в сочетании с флуоресцентно меченым вторичным антителом, специфичным к первичному антителу. FACS обеспечивает метод сортировки или анализа смеси биологических клеток с флуоресцентной меткой, по одной клетке за раз, на основе специфического светорассеяния и флуоресцентных характеристик каждой клетки. Таким образом, проточный цитометр обнаруживает и сообщает об интенсивности меченого флуорихромом антитела, что указывает на уровень экспрессии целевого белка. Следовательно, уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, можно определить с помощью антител против таких белковых продуктов. Нефлуоресцентные цитоплазматические белки также можно наблюдать при окрашивании проницаемых клеток. Методы проведения FACS-окрашивания и анализов хорошо известны специалистам в данной области и описаны в Teresa S. Hawley and Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505).

[00859] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью иммунологических анализов, таких как иммуноферментный анализ (ИФА) или ELISA. Как ИФА, так и ELISA-анализы известны в данной области, т.е. для анализа широкого спектра тканей и образцов, включая кровь, плазму, сыворотку или костный мозг. Доступен широкий спектр форматов анализа ELISA, см., например, патенты США № 4016043, 4424279 и 4018653, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. К ним относятся как односайтовые, так и двухсайтовые или «сэндвич»-анализы неконкурентных типов, а также традиционные анализы конкурентного связывания. Эти анализы также включают прямое связывание меченого антитела с белком-мишенью. Сэндвич-анализы - это обычно используемый формат анализа. Существует ряд вариантов метода сэндвич-анализа. Например, в типичном прямом анализе немеченое антитело иммобилизуют на твердой подложке, а тестируемый образец приводят в контакт со связанной молекулой. После подходящего периода инкубации в течение периода времени, достаточного для образования комплекса антитело-антиген, затем добавляют второе антитело, специфичное к антигену, меченное репортерной молекулой, способной давать детектируемый сигнал, и инкубируют в течение времени достаточно для образования другого комплекса антитело-антиген-меченое антитело. Любой непрореагировавший материал смывается, а присутствие антигена определяется по наблюдению за сигналом, производимым репортерной молекулой. Результаты могут быть либо качественными, путем простого

наблюдения за видимым сигналом, либо могут быть оценены количественно путем сравнения с контрольным образцом, содержащим известные количества целевого белка.

[00860] В некоторых вариантах осуществления анализов EIA или ELISA фермент конъюгирован со вторым антителом. В других вариантах осуществления вместо меченого ферментом вторичного антитела можно использовать флуоресцентно меченные вторичные антитела для получения обнаруживаемого сигнала в формате анализа ELISA. При активации путем освещения излучением определенной длины волны антитело, меченное флуорохромом, поглощает световую энергию, вызывая состояние возбудимости в молекуле с последующим испусканием света характерного цвета, визуально обнаруживаемого с помощью светового микроскопа. Как и в ИФА и ELISA, флуоресцентно меченое антитело связывается с первым комплексом антитело-белок-мишень. После смывания несвязанного реагента оставшийся третичный комплекс подвергают воздействию света соответствующей длины волны; наблюдаемая флуоресценция указывает на присутствие интересующего белка-мишени. Методы иммунофлуоресценции и EIA очень хорошо известны в данной области техники и раскрыты в данном документе.

[00861] Для иммунологических анализов, описанных в данном документе, можно использовать любой из ряда ферментов или неферментных меток при условии, что ферментативная активность или неферментная метка, соответственно, могут быть обнаружены. Таким образом, фермент производит обнаруживаемый сигнал, который можно использовать для обнаружения целевого белка. Особенно полезными детектируемыми сигналами являются хромогенные или флуорогенные сигналы. Соответственно, особенно полезные ферменты для использования в качестве метки включают ферменты, для которых доступен хромогенный или флуорогенный субстрат. Такие хромогенные или флуорогенные субстраты могут быть преобразованы ферментативной реакцией в легко обнаруживаемый хромогенный или флуоресцентный продукт, который можно легко обнаружить и/или количественно определить с помощью микроскопии или спектроскопии. Такие ферменты хорошо известны специалистам в данной области, включая пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β-галактозидазу, глюкозооксидазу и т.п., но не ограничиваясь ими (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Другие ферменты, которые имеют хорошо известные хромогенные или флуорогенные субстраты, включают различные пептидазы, в которых хромогенные или флуорогенные пептидные субстраты могут использоваться для обнаружения реакций протеолитического расщепления. Использование хромогенных и флуорогенных субстратов также хорошо известно в бактериальной диагностике, включая,

помимо прочего, использование α- и β-галактозидазы, β-глюкуронидазы,6-фосфо-β-D-галатозиды 6-фосфогалактогидролазы, β-глюкозидазы, α-глюкозидазы, амилазы, нейраминидазы, эстеразы, липазы и им подобных (Manafi et al., *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991)), и такие ферменты с известными хромогенными или флуорогенными субстратами можно легко адаптировать для использования в способах по данному изобретению.

[00862] Различные хромогенные или флуорогенные субстраты для получения детектируемых сигналов хорошо известны специалистам в данной области и коммерчески доступны. Примеры субстратов, которые можно использовать для получения детектируемого сигнала, включают, помимо прочего, 3,3'-диаминобензидин (DAB), 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (TMB), хлоронафтол (4-CN) (4-хлор-1-нафтол), 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) (ABTS), дигидрохлорид о-фенилендиамина (OPD) и 3-амино-9-этилкарбазол (AEC) для пероксидазы хрена; 5-бром-4-хлор-3-индолил-1-фосфат (BCIP), нитросиний тетразолий (NBT), Fast Red (Fast Red TR/AS-MX) и п-нитрофенилфосфат (PNPP) для щелочной фосфатазы; 1-метил-3-индолил-β-D-галактопиранозид и 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β-D-галактопиранозид для β-галактозидазы; 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β-D-глюкопиранозид для β-глюкозидазы и им подобные. Примеры флуорогенных субстратов включают, но не ограничиваются ими, 4-(трифторметил)умбеллиферилфосфат для щелочной фосфатазы; 4-метилумбеллиферилфосфат бис (2-амино-2-метил-1,3-пропандиол), 4-метилумбеллиферилфосфат бис (циклогексиламмоний) и 4-метилумбеллиферилфосфат для фосфатаз; QuantaBlu™ и QuantaRed™ для пероксидазы хрена; 4-метилумбеллиферил-β-D-галактопиранозид, флуоресцеин ди(β-D-галактопиранозид) и нафтофлуоресцеин ди-(β-D-галактопиранозид) для β-галактозидазы; 3-ацетилумбеллиферил-β-D-глюкопиранозид и 4-метилумбеллиферил-β-D-глюкопиранозид для β-глюкозидазы; и 4-метилумбеллиферил-α-D-галактопиранозид для α-галактозидазы. Примеры ферментов и субстратов для получения детектируемого сигнала также описаны, например, в публикации США 2012/0100540. Различные поддающиеся обнаружению ферментные субстраты, включая хромогенные или флуорогенные субстраты, хорошо известны и коммерчески доступны (Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare). Как правило, субстраты превращаются в продукты, образующие осадки, которые откладываются в месте расположения нуклеиновой кислоты-мишени. Другие типичные субстраты включают, но не ограничиваются ими, HRP-Green (42 Life Science), Betazoid DAB, Cardassian DAB, Romulin AEC, Bajoran Purple, Vina Green, Deep Space Black™, Warp Red™, Vulcan Fast Red и Ferangi Blue от Biocare (Concord CA;

biocare.net/products/detection/chromogens).

[00863] В некоторых вариантах осуществления иммунологических анализов обнаруживаемая метка может быть непосредственно связана либо с первичным антителом, либо со вторичным антителом, которое обнаруживает немеченое первичное антитело. Примеры обнаруживаемых меток хорошо известны специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, хромогенные или флуоресцентные метки (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Примеры флуорофоров, полезных в качестве меток, включают, но не ограничиваются ими, производные родамина, например, тетраметилродамин, родамин B, родамин 6G, сульфородамин B, техасский красный (сульфородамин 101), родамин 110 и их производные, такие как тетраметилродамин-5-(или 6), лиссамин, родамин B и т.п.; 7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол (НБД); флуоресцеин и его производные; нафталины, такие как дансил (5-диметиламинонафталин-1-сульфонил); производные кумарина, такие как 7-амино-4-метилкумарин-3-уксусная кислота (AMCA), 7-диэтиламино-3-[(4'-(йодоацетил)амино)фенил]-4-метилкумарин (DCIA), красители Alexa fluor (молекулярные зонды) и т.п.; 4,4-дифтор-4-бора-3a,4a-диаза-s-индацен (BODIPY^{TM}) и его производные (Molecular Probes; Eugene Oreg.); пирены и сульфированные пирены, такие как Cascade Blue^{TM} и его производные, включая 8-метоксипирен-1,3,6-трисульфоновую кислоту и т.п.; производные пиридилоксазола и производные дапоксила (Molecular Probes); Люцифер желтый (3,6-дисульфонат-4-аминонафталимид) и его производные; флуоресцентные красители CyDye^{TM} (Amersham/GE Healthcare Life Sciences; Piscataway NJ), и им подобные. Примеры хромофоров включают, но не ограничиваются ими, фенолфталеин, малахитовый зеленый, нитроароматические соединения, такие как нитрофенил, диазокрасители, дабсил (4-диметиламиноазобензол-4'-сульфонил) и т.п.

[00864] Способы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как микроскопия или спектроскопия, могут быть использованы для визуализации хромогенных или флуоресцентных обнаруживаемых сигналов, связанных со связанными первичными или вторичными антителами.

[00865] Методы, представленные в этом разделе (раздел 5.8), можно использовать с различными моделями рака, известными в данной области. В одном варианте осуществления используют мышиные модели ксенотрансплантата рака. Вкратце, клетки T-24 и UM-UC-3 приобретают в ATCC и культивируют в рекомендуемых условиях среды. Клетки hNectin-4 T-24 (нектин-4 человека) и клетки UM-UC-3 Nectin-4 получают путем трансдукции родительских клеток лентивирусом, содержащим человеческий нектин-4, с

использованием конструкции pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Puro и отбирали с использованием пуромицина. Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) имплантируют голым мышам и пассируют через троакар, что позволяет достичь объема опухоли примерно 200 $мм^3$, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной дозой (в/б) энфортумаб ведотина (3 мг/кг) или не связывающего ADC (3 мг/кг) с 7 животными на группу лечения. Последующие исследования ICD с использованием этой модели включали сбор опухолей через 5 дней после лечения для дальнейшего анализа с помощью секвенирования РНК, проточной цитометрии, иммуногистохимии (IHC) и Luminex. Опухоли фиксируют в формалине и готовили в виде блоков ткани FFPE. Вырезают блоки размером 4 мкм и проводили иммуногистохимию с использованием F4/80, CD11c. Срезы иммуногистохимически окрашенных предметных стекол сканируют с помощью цифрового сканера целых предметных стекол Leica AT2, а изображения анализировали с помощью программного обеспечения Visiopharm с использованием специально разработанных алгоритмов для окрашивания нектина 4 - CD11c и F4/80. Алгоритмы были оптимизированы на основе интенсивности окрашивания и фонового окрашивания. Процент положительного окрашивания рассчитывают для нектина 4, а число положительных клеток на $мм^2$ рассчитывали для F480 и CD11c.

[00866] Срезы опухоли лизируют в буфере для лизиса клеток 2 (R&D Systems®, № по каталогу 895347). Цитокины и хемокины из образцов опухоли измеряют с использованием панели магнитных шариков мышиных цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP (Millipore) и считывали в системе LUMINEX MAGPIX.

[00867] Для анализа секвенирования РНК РНК из быстрозамороженных опухолей выделяют с использованием набора для очистки РНК TRIZOL Plus (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя с получением РНК высокого качества (среднее число целостности РНК >8). Метод отбора РНК заключается в использовании отбора Poly(A) и набора для подготовки библиотеки мРНК от Illumina и считывания на Hi-Seq 2 x 150 п.н., одиночный индекс (Illumina). Прочтения последовательности были сопоставляют с транскриптомом человека и мыши, и определяют общее количество прочтений на миллион.

5.9 Рак и больные раком, к которым применимы способы

[00868] В данном изобретении предусматривается, что способы, предложенные в данном документе, могут быть использованы для лечения пациентов с различными видами рака. В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект

представляет собой человека (пациента), страдающего раком. В другом варианте осуществления субъект представляет собой человека (пациента), страдающего заболеванием или расстройством. В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта, страдающего раком.

[00869] В некоторых вариантов осуществления способов, предложенных в данном документе, рак представляет собой рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак пищевода, рак головы, рак шеи, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), неплоскоклеточный НМРЛ, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак желчных путей и холангиокарциномы, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак вульвы и полового члена, аденокарциному предстательной железы или рак эндометрия. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления рак представляет собой уротелиальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак желудка. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак головы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак шеи. В другом варианте осуществления рак представляет собой НМРЛ. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой неплоскоклеточный НМРЛ. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак яичников. В другом воплощении рак представляет собой рак шейки матки. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак желчных путей. В одном варианте осуществления рак представляет собой холангиокарциному. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак желчевыводящих путей и холангиокарциному. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному вульвы. В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному вульвы и полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой аденокарциному предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой карциному эндометрия.

[00870] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, рак представляет собой местнораспространенный рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный

уротелиальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак желудка. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак пищевода. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак головы. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак шеи. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный НМРЛ. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный неплоскоклеточный НМРЛ. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак яичников. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак шейки матки. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак желчных путей. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную холангиокарциному. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак желчных путей и холангиокарциному. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную плоскоклеточную карциному вульвы. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную плоскоклеточную карциному полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную плоскоклеточную карциному вульвы и полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную аденокарциному предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой местнораспространенную карциному эндометрия.

[00871] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, рак представляет собой метастатический рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический уротелиальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак желудка. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак пищевода. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак головы. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак шеи. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический НМРЛ. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический неплоскоклеточный

НМРЛ. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак яичников. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак шейки матки. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак желчных путей. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатическую холангиокарциному. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак желчных путей и холангиокарциному. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатическую плоскоклеточную карциному вульвы. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатическую плоскоклеточную карциному полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатическую плоскоклеточную карциному вульвы и полового члена. В другом варианте осуществления рак представляет собой метастатическую аденокарциному предстательной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатическую карциному эндометрия.

[00872] В некоторых конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, рак молочной железы является ER-отрицательным, PR-отрицательным и HER2-отрицательным (ER-/PR-/HER2-) раком молочной железы. В одном конкретном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER-/PR-/HER2- и местно-распространенный рак молочной железы. В другом конкретном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой ER-/PR-/HER2- и метастатический рак молочной железы. В другом конкретном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, положительный по рецептору гормонов, и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-). В еще одном конкретном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой HR+/HER2- и местнораспространенный рак молочной железы. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой HR+/HER2- и метастатический рак молочной железы.

[00873] В некоторых конкретных вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой папиллярную уротелиальную карциному или плоскую уротелиальную карциному. В определенных вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой папиллярную уротелиальную карциному. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой плоскую уротелиальную карциному. В

определенных вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой местнораспространенную папиллярную уротелиальную карциному. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой локально распространенную плоскую уротелиальную карциному. В определенных вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой метастатическую папиллярную уротелиальную карциному. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак представляет собой метастатическую плоскую уротелиальную карциному.

[00874] В других конкретных вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой не мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В одном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой НМИРМП. В другом варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В еще одном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой местно-распространенный НМИРМП. В другом варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой местнораспространенный мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой метастатический НМИРМП. В одном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному или саркому. В еще одном варианте осуществления мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой плоскоклеточную карциному. В другом варианте осуществления мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой аденокарциному. В одном варианте осуществления мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой мелкоклеточную карциному. В другом варианте осуществления мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой саркому.

[00875] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, положительный по рецептору гормонов, и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является положительным по рецептору эстрогена (ER) и/или положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является ER-положительным, PR-положительным и

HER2-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является ER-положительным и HER2-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является PR-положительным и HER2-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы, включая, например, HR+/HER2- рак молочной железы, ER-положительный, PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы, ER-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы, PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы, подтверждены гистологически, цитологически или и гистологически, и цитологически. В некоторых вариантах осуществления гистологическое, цитологическое или как гистологическое, так и цитологическое подтверждение проводят в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологоанатомов (ASCO/CAP) на основе самой последней проанализированной ткани.

[00876] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы, положительный по гормональному рецептору и отрицательный по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-), представляет собой местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления ER-положительный и/или положительный по рецептору прогестерона (PR) и HER2-отрицательный рак молочной железы представляет собой местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления ER-положительный, PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы представляет собой местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления ER-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы представляет собой местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы представляет собой местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы, включая, например, рак молочной железы HR+/HER2-, ER-положительный, PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы, ER-

положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы, PR-положительный и HER2-отрицательный рак молочной железы подтверждаются гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления такое гистологическое, цитологическое или как гистологическое, так и цитологическое подтверждение проводят в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологоанатомов (ASCO/CAP) на основе самой последней проанализированной ткани.

[00877] В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком молочной железы и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, получали ≥ 1 линии эндокринной терапии и ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 при метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное новообразование) или местнораспространенном состоянии. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком молочной железы и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, ранее получали лечение таксаном или антрациклином в любых условиях. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком молочной железы и получающие лечение способами, представленными в данном документе, имеют вредную зародышевую мутацию в гене предрасположенности к раку молочной железы (*BRCA) 1* или *2*, должны быть подвергнуты лечению ингибитором поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP).

[00878] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный рак молочной железы HR+/HER2-, который определяется как ER-положительный и/или положительный по рецептору прогестерона (PR) и HER2-отрицательный в соответствии с Американским обществом клинической онкологии/Колледжем американских патологоанатомов (ASCO/CAP), основанный на самых последних проанализированных тканях; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; получили ≥ 1 линию эндокринной терапии и ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 при метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное новообразование) или местнораспространенном состоянии; ранее получали лечение таксанами или антрациклинами в любых условиях; и/или иметь вредную зародышевую мутацию в гене предрасположенности к раку молочной железы (*BRCA) 1* или *2*, должны были лечиться ингибитором поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP).

[00879] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном

документе, применяются для лечения тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ТНРМЖ является гистологически и/или цитологически подтвержденным ТНРМЖ. В некоторых вариантах осуществления ТНРМЖ определяют в соответствии с гистологией ТНРМЖ (ER-отрицательный/PR-отрицательный/HER2-отрицательный) в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP на основе самой последней проанализированной ткани. В некоторых вариантах осуществления ТНРМЖ является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие ТНРМЖ и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, прошли ≥ 2 линий системной терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие ТНРМЖ и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, прошли ≥ 2 линий системной терапии, включая таксан, в любых условиях. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие ТНРМЖ и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют вредную мутацию зародышевой линии в *BRCA1, BRCA2 или в обоих BRCA1 и BRCA2.* В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие ТНРМЖ и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, получали лечение ингибитором PARP. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых лечат ТНРМЖ способами, предложенными в данном документе, имеют любую перестановку или комбинацию характеристик, описанных в этом абзаце.

[00880] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный ТНРМЖ, который определяется как однозначная гистология ТНРМЖ (ER-отрицательный/PR-отрицательный/HER2-отрицательный) в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP, основанными на самой последней анализируемой ткани; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прошли ≥ 2 линий системной терапии, включая таксан в любых условиях; имели вредную мутацию в зародышевой линии в *BRCA1* или *BRCA2* или в обоих*;* и/или получали лечение ингибитором PARP.

[00881] В определенных вариантах осуществления способы, предложенными в данном документе, применяются для лечения плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточный НМРЛ представляет собой гистологически и/или цитологически подтвержденный

плоскоклеточный НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточный НМРЛ является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления у субъектов, страдающих плоскоклеточным НМРЛ и получавших лечение способами, предложенными в данном документе, наблюдалось прогрессирование или рецидив после терапии на основе платины, включая, например, терапию препаратами платины, назначаемая в качестве адъювантной терапии, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после завершения лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие плоскоклеточным НМРЛ и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, ранее получали терапию белком-1 против запрограммированной гибели клеток (PD-1) или лигандом против запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), если они соответствуют требованиям. на основе экспрессии PD-1 или PD-L1 опухоли субъекта и местных рекомендаций по лечению.

[00882] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный плоскоклеточный НМРЛ; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прогрессировали или рецидивировали после терапии на основе платины, включая, например, терапию препаратами платины, назначаемая в качестве адъювантной терапии, считается режимом, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после ее завершения; и/или ранее получали терапию белком-1 против запрограммированной гибели клеток (PD-1) или лигандом против запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), если это соответствует критериям на основании экспрессии PD-1 или PD-L1 в опухоли субъекта и местным рекомендациям по лечению.

[00883] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенными в данном документе, используются для лечения неплоскоклеточного НМРЛ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточный НМРЛ представляет собой гистологически и/или цитологически подтвержденный плоскоклеточный НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточный НМРЛ представляет собой рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) дикого типа и киназу анапластической лимфомы (ALK) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточный НМРЛ представляет собой EGFR дикого типа и ALK дикого типа по местным лабораторным стандартам. В некоторых вариантах осуществления неплоскоклеточный НМРЛ является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления у субъектов с плоскоклеточным НМРЛ, получавших лечение способами, предложенными в данном

документе, наблюдалось прогрессирование или рецидив после терапии на основе платины в метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное новообразование) или местнораспространенном состоянии, включая, например, терапию препаратами платины, назначаемую в качестве адъювантной терапии, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после завершения лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие плоскоклеточным НМРЛ и получавшие лечение способами, предложенными в данном документе, получали терапию против PD-1 или против PD-L1, если это соответствовало критериям на основании экспрессии PD-1 или PD-L1 в опухоли субъекта и местных руководств по лечению.

[00884] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный неплоскоклеточный НМРЛ, который соответствует EGFR дикого типа и ALK дикого типа по местным лабораторным стандартам; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прогрессировали или рецидивировали после терапии на основе платины в метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) или местнораспространенном состоянии, включая, например, терапию платиной, назначаемую в качестве адъювантной терапии, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после завершения лечения; получали анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию, если это соответствовало критериям на основании экспрессии PD-1 или PD-L1 в опухоли субъекта и местных руководств по лечению.

[00885] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения рака головы и шеи у субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи представляет собой гистологически и/или цитологически подтвержденный рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления у субъектов, страдающих раком головы и шеи и получающих лечение способами, предложенными в данном документе, наблюдается прогрессирование или рецидив после схемы, содержащей платину, в метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) или местнораспространенном состоянии, при этом схема, содержащая платину, не включает вводимые схемы с платиной как часть мультимодальной терапии в лечебных условиях, если у субъекта не возник рецидив или прогрессирование в течение 6 месяцев после завершения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком головы и шеи и получавшие

лечение способами, предложенными в данном документе, получали терапию против PD-1 или против PD-L1, если это соответствовало критериям на основании экспрессии PD-1 или PD-L1 в опухоли субъекта и местных руководств по лечению.

[00886] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный рак головы и шеи; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прогрессировали или рецидивировали после схемы, содержащей платину, в метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) или местнораспространенном состоянии, которое не включает схемы платины, применяемые как часть мультимодальной терапии в условиях излечения, за исключением случаев рецидива или прогрессирования субъекта в течение 6 месяцев после завершения; получали анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию, если это соответствовало критериям на основании экспрессии PD-1 или PD-L1 в опухоли субъекта и местных руководств по лечению.

[00887] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, применяются для лечения рака желудка или пищевода у субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак желудка или пищевода представляет собой гистологически и/или цитологически подтвержденный рак желудка или пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак желудка или пищевода является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления у субъектов, страдающих раком головы и шеи и получавших лечение способами, предложенными в данном документе, наблюдалось прогрессирование или рецидив после химиотерапевтических схем, включающих фторпиримидин и платину, для лечения местнораспространенного заболевания или метастатического (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевания, причем схемы химиотерапии не включают неоадъювантные или адъювантные схемы, если только у субъекта не возник рецидив или прогрессирование в течение 6 месяцев после завершения. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком головы и шеи и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, получали HER2-направленную терапию, если у субъектов имеется HER2-положительный рак. В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком головы и шеи и получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют HER2-положительный рак и получали HER2-направленную терапию.

[00888] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или

цитологически подтвержденный рак желудка или пищевода; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прогрессировали или рецидивировали после химиотерапевтических схем, которые включали фторпиримидин и платину при местнораспространенном заболевании или метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание, при этом схемы химиотерапии не включают неоадъювантные или адъювантные схемы, если только у субъекта не возник рецидив или прогрессирование в течение 6 месяцев после завершения; имеют HER2-положительный рак и получали HER2-направленную терапию. В других конкретных вариантах осуществления субъекты, получающие лечение способами, предложенными в данном документе, имеют гистологически или цитологически подтвержденный рак желудка или пищевода; имеют местнораспространенное или метастатическое (в том числе злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание; прогрессировали или рецидивировали после химиотерапевтических схем, которые включали фторпиримидин и платину при местнораспространенном заболевании или метастатическом (включая злокачественное или метастатическое злокачественное) заболевание, при этом схемы химиотерапии не включают неоадъювантные или адъювантные схемы, если только у субъекта не возник рецидив или прогрессирование в течение 6 месяцев после завершения.

[00889] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих раком, который экспрессирует РНК нектина-4, экспрессирует белок нектин-4 или экспрессирует как РНК нектина-4, так и белок нектин-4. В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих раком, который экспрессирует как РНК нектина-4, так и белок нектин-4, включая, например, плоскоклеточный НМРЛ, неплоскоклеточный НМРЛ, рак желудка (GEJ), рак пищевода, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ-аденокарциному, рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи) и рак молочной железы (включая рак молочной железы HR+/HER2- и ТНРМЖ). В некоторых вариантах осуществления экспрессию РНК нектина-4 в раковых опухолях определяют с помощью гибридизации полинуклеотидов, секвенирования (оценки относительного содержания последовательностей) и/или ПЦР (включая ОТ-ПЦР). В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка нектин-4 в раковых опухолях определяют с помощью ИГХ, анализа с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и/или вестерн-блоттинга. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка нектин-

4 в раке определяют двумя методами ИГХ.

[00890] В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих раком, при этом рак экспрессирует РНК нектина-4, экспрессирует белок нектин-4 или экспрессирует как РНК нектина-4, так и белок нектин-4, и при этом рак является чувствительным к цитотоксическим агентам (таким как барвинок и ММАЕ), блокирующим полимеризацию микротрубочек. В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих раком, который экспрессирует как РНК нектина-4, так и белок нектин-4 и который чувствителен к цитотоксическим агентам (таким как барвинок и ММАЕ), блокирующим полимеризацию микротрубочек, причем рак включает, например, плоскоклеточный НМРЛ, неплоскоклеточный НМРЛ, рак желудка (GEJ), рак пищевода, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ-аденокарциному, рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи) и рак молочной железы (включая HR+ /HER2- рак молочной железы и ТНРМЖ).

[00891] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, представляют собой субъектов с солидными опухолями, включая, например, субъектов с положительным гормональным рецептором и отрицательным рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-) раком молочной железы, субъектов с ER-отрицательным, PR-отрицательным и HER2-отрицательным (ER-/PR-/HER2-) раком молочной железы, субъектов с НМРЛ, субъектов с неплоскоклеточным НМРЛ, субъектов с раком головы, субъектов с раком шеи, субъектов с раком головы и шеи, субъектов с раком желудка, субъектов, страдающие раком пищевода, и/или субъектов, страдающие раком желудка или пищевода.

[00892] В определенных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, дополнительно включают субъектов, имеющих солидные опухоли, которые являются местнораспространенными, метастатическими (включая метастатические злокачественные), а также как местнораспространенные, так и метастатические солидные опухоли. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли, которые можно лечить способами, предложенными в данном документе, представляют собой распространенный рак молочной железы HR+/HER2-, распространенный рак молочной железы ER-/PR-/HER2-, распространенный НМРЛ, распространенный неплоскоклеточный НМРЛ, распространенный рак головы, распространенный рак шеи, распространенный рак головы и шеи, распространенный рак желудка, распространенный рак пищевода и/или

распространенный рак желудка и пищевода. В других вариантах осуществления солидные опухоли, которые можно лечить способами, предложенными в данном документе, представляют собой метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы HR+/HER2-, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак молочной железы ER-/PR-/HER2- метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) НМРЛ, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) неплоскоклеточный НМРЛ, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак головы, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак шеи, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак головы и шеи, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак желудка, метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак пищевода и/или метастатический (включая злокачественный или метастатический злокачественный) рак желудка и пищевода.

[00893] В некоторых вариантах осуществления местнораспространенные, метастатические (включая метастатические злокачественные) и как местнораспространенные, так и метастатические (включая злокачественные или метастатические злокачественные) солидные опухоли подтверждаются гистологически, цитологически или гистологически и цитологически.

[00894] В некоторых вариантах осуществления у субъектов, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, прогрессировали или рецидивировали после одного или более других видов лечения рака. Один или более видов лечения, после которых у субъектов развилось прогрессирование или рецидив, включают, например, одну или более линий эндокринной терапии, ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 (в том числе при метастатическом или местнораспространенном состоянии), лечение таксаном, лечение антрациклином, ингибитором полиАДФ-рибозополимеразы (PARP), терапия на основе платины, лечение ингибитором белка запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1), ингибитором лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1), химиотерапию, включающую фторпиримидин, направленную на HER2 терапию и/или любую перестановку или комбинацию двух или более терапий, представленных в этом абзаце и описанных в данном документе.

[00895] В определенных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, ранее получали по меньшей мере две, три,

четыре, пять или шесть линий системной терапии. Такой системной терапией может быть любое лечение с использованием веществ, которые проходят через кровоток, достигают и воздействуют на клетки по всему телу. Такая системная терапия может быть описана в предыдущем абзаце (абз. [00894]). В одном варианте осуществления такая системная терапия представляет собой таксан.

[00896] В определенных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, имели прогрессирование или рецидив других видов лечения рака в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяцев после других лечений, включая, например, но не ограничиваясь этим, любую или любую комбинацию лечений, описанных во втором абзаце перед данным абзацем (абз. [00894]). В некоторых конкретных вариантах осуществления у субъектов наблюдалось прогрессирование или рецидив заболевания в течение 6 месяцев после терапии на основе препаратов платины или химиотерапии, включающей фторпиримидин. В других конкретных вариантах осуществления у субъектов наблюдается прогрессирование или рецидив в течение 6 месяцев после терапии на основе платины. В других конкретных вариантах осуществления у субъектов наблюдается прогрессирование или рецидив в течение 12 месяцев после терапии на основе платины.

[00897] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, уже получали один или более других видов лечения рака. Один или более видов лечения, которые получили субъекты, включают, например, одну или более линий эндокринной терапии, ингибитор циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 (в том числе при метастатическом или местнораспространенном состоянии), лечение таксаном, лечение антрациклином, ингибитором полиАДФ-рибозополимеразы (PARP), терапия на основе платины, лечение ингибитором белка запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1), ингибитором лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1), химиотерапию, включающую фторпиримидин, направленную на HER2 терапию и/или любую перестановку или комбинацию двух или более терапий, представленных в этом абзаце и описанных в данном документе. В одном варианте осуществления субъект получил терапию ингибитором иммунной контрольной точки и химиотерапию. В другом варианте осуществления субъект получает терапию ингибитором иммунной контрольной точки. В еще одном варианте осуществления субъект получил химиотерапию.

[00898] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, имеют любую комбинацию или

перестановку того, что они получали одно или более других видов лечения рака, как описано в предыдущем абзаце (абз. [00897]), и имели прогрессирование или рецидив после одного или более других видов лечения рака, как описано в четвертом абзаце перед данным абзацем (абз. [00894]).

[00899] В некоторых вариантах осуществления субъекты, страдающие раком, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, имеют определенные фенотипические или генотипические характеристики. В одном варианте осуществления у субъектов имеется рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору эстрогена (ER) и отрицательным по HER2. В одном варианте осуществления у субъектов имеется рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2. В одном варианте осуществления у субъектов имеется рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору эстрогена (ER), положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2. В одном варианте осуществления субъекты имеют вредную зародышевую мутацию в гене предрасположенности к раку молочной железы (BRCA)1, BRCA2 или в обоих BRCA1 и BRCA2. В одном варианте осуществления у субъектов имеется ER-отрицательный, PR-отрицательный и HER2-отрицательный (ER-/PR-/HER2-) рак молочной железы. В одном варианте осуществления субъекты имеют рецептор эпидермального фактора роста дикого типа (EGFR). В одном варианте осуществления субъекты имеют киназу анапластической лимфомы дикого типа (ALK). В одном варианте осуществления субъекты имеют как рецептор эпидермального фактора роста дикого типа (EGFR), так и киназу анапластической лимфомы дикого типа (ALK). В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют любую перестановку и комбинацию фенотипических или генотипических характеристик, описанных в данном документе.

[00900] В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяются гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору эстрогена (ER) и отрицательным по HER2, определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2, определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-,

который также является положительным по рецептору эстрогена (ER), положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2, определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления вредную зародышевую мутацию в гене предрасположенности к раку молочной железы (BRCA)1, BRCA2 или как в BRCA1, так и в BRCA2 определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления ER-отрицательный, PR-отрицательный и HER2-отрицательный (ER-/PR-/HER2-) рак молочной железы определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления рецептор эпидермального фактора роста дикого типа (EGFR) определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления киназу анапластической лимфомы (ALK) дикого типа определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В одном варианте осуществления как рецептор эпидермального фактора роста дикого типа (EGFR), так и киназу анапластической лимфомы дикого типа (ALK) определяют гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически.

[00901] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гистологическое и/или цитологическое определение фенотипических и/или генотипических характеристик проводят, как описано в руководствах Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP), основанных на самых последних образцах анализируемой ткани, которые полностью включены в данное описание посредством ссылки.

[00902] В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору эстрогена (ER) и отрицательным по HER2, определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2, определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления рак молочной железы HR+/HER2-, который также является положительным по рецептору

эстрогена (ER), положительным по рецептору прогестерона (PR) и отрицательным по HER2, определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления вредную мутацию в зародышевой линии в гене предрасположенности к раку молочной железы (BRCA)1, BRCA2 или как в BRCA1, так и в BRCA2 определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления ER-отрицательный, PR-отрицательный и HER2-отрицательный (ER-/PR-/HER2-) рак молочной железы определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) дикого типа определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления киназу анапластической лимфомы (ALK) дикого типа определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК. В одном варианте осуществления как рецептор эпидермального фактора роста дикого типа (EGFR), так и киназу анапластической лимфомы (ALK) дикого типа определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК.

[00903] В некоторых вариантах осуществления экспрессию РНК нектина-4 в раковых опухолях определяют с помощью гибридизации полинуклеотидов, секвенирования (оценки относительного содержания последовательностей) и/или ПЦР (включая ОТ-ПЦР). В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка нектин-4 в раковых опухолях определяют с помощью ИГХ, анализа с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и/или вестерн-блоттинга. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка нектин-4 в раке определяют более чем одним способом. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка нектин-4 в раке определяют двумя методами ИГХ.

[00904] В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак подтверждают гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный или метастатический рак мочевого пузыря подтверждается гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически.

[00905] В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяются гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гистологическое и/или цитологическое определение фенотипических и/или генотипических характеристик проводят, как описано в руководствах Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP), основанных на самых последних анализируемой ткани, которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК.

[00906] Изобретение, как правило, раскрыто в данном документе с использованием утверждений для описания многочисленных вариантов осуществления. Изобретение также конкретно включает варианты осуществления, в которых полностью или частично исключен конкретный объект, такой как вещества или материалы, этапы и условия способа, протоколы, процедуры, тесты или анализ. Таким образом, даже несмотря на то, что изобретение, как правило, не выражено в данном документе в терминах того, что оно не включает, аспекты, которые явно не включены в изобретение, тем не менее, раскрыты в данном документе.

[00907] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения, включая наилучший способ осуществления изобретения, известный изобретателям. После прочтения вышеприведенного описания для специалистов, работающих в данной области техники, могут стать очевидными вариации раскрытых вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области смогут использовать такие вариации по мере необходимости. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть осуществлено иначе, чем конкретно описано в данном документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любое сочетание вышеописанных элементов во всех их возможных вариантах охватывается изобретением, если иное не указано в данном документе или иным образом явно не противоречит контексту.

[00908] Все публикации, патентные заявки, инвентарные номера и другие ссылки, цитируемые в этом описании, полностью включены в данное описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и

индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

[00909] Описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее понятно, что можно осуществлять различные модификации, не выходя за рамки сути и объема изобретения. Соответственно, описание предназначено для иллюстрации, но не ограничения объема изобретения, описанного в формуле изобретения.

6. Примеры

[00910] Примеры в этом разделе (т. е. разделе 6) предложены в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

6.1 Пример 1. Анализы для идентификации генов, связанных с ICD, индуцированной ADC.

[00911] В данном примере представлены некоторые анализы, используемые для идентификации маркерных генов, связанных с ICD, индуцированной ADC, маркерных генов, связанных с эффективностью лечения ADC, и/или маркерных генов, связанных с эффективностью комбинированного лечения ADC с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек.

[00912] Клетки T-24 и UM-UC-3 были приобретены в ATCC и культивированы с использованием рекомендуемых условий среды. Клетки hNectin-4 T-24 (нектин-4 человека) и клетки UM-UC-3 Nectin-4 были получены путем трансдукции родительских клеток лентивирусом, содержащим человеческий нектин-4, с использованием конструкции pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Puro и отбирали с использованием пуромицина. Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) имплантировали голым мышам и пассировали через троакар, что позволяет достичь объема опухоли примерно 200 мм^3, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной дозой энфортумаба ведотина (3 мг/кг) или не связывающего ADC (3 мг/кг) с 7 животными на группу лечения. Последующие исследования ICD с использованием этой модели включали сбор опухолей через 5 дней после лечения для дальнейшего анализа с помощью секвенирования РНК, проточной цитометрии, иммуногистохимии (IHC) и Luminex. Опухоли фиксировали в формалине и готовили в виде блоков ткани FFPE. Вырезали блоки размером 4 мкм и проводили иммуногистохимию с использованием F4/80, CD11c. Срезы иммуногистохимически окрашенных предметных стекол сканировали с помощью цифрового сканера целых предметных стекол Leica AT2, а изображения анализировали с помощью программного обеспечения Visiopharm с использованием специально разработанных алгоритмов для окрашивания нектина 4 - CD11c и F4/80. Алгоритмы были оптимизированы на основе интенсивности окрашивания и фонового окрашивания. Процент положительного окрашивания рассчитывали для

нектина 4, а число положительных клеток на мм^2 рассчитывали для F480 и CD11c.

[00913] Срезы опухоли лизировали в буфере для лизиса клеток 2 (R&D Systems®, № по каталогу 895347). Цитокины и хемокины из образцов опухоли измеряли с использованием панели магнитных шариков мышиных цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP (Millipore) и считывали в системе LUMINEX MAGPIX.

[00914] Для анализа секвенирования РНК РНК из быстрозамороженных опухолей выделяли с использованием набора для очистки РНК TRIZOL Plus (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя с получением РНК высокого качества (среднее число целостности РНК >8). Метод отбора РНК заключался в использовании отбора Poly(A) и набора для подготовки библиотеки мРНК от Illumina и считывания на Hi-Seq 2 x 150 п.н., одиночный индекс (Illumina). Прочтения последовательности были сопоставлены с транскриптомом человека и мыши, и было определено общее количество прочтений на миллион.

[00915] Анализ дифференциальной экспрессии генов РНК-сек показал, что клетки, обработанные EV, продуцируют сигнатуры генов, соответствующие разрушению микротрубочек, стрессу ЭПР и иммуногенной гибели клеток (см. примеры 2 и 3 ниже). Сигнатуры генов РНК из 1267 дифференциально регулируемых генов использовали для идентификации сигнатур, которые увеличивались или уменьшались между образцами, обработанными EV, по сравнению с необработанными образцами (см. примеры 2 и 3 ниже). Значение p рассчитывается с использованием теста Уилкоксона. Сигнатуры генов и гены, связанные с каждой сигнатурой, были собраны с использованием базы данных GSEA MSIG (gsea-msigdb.org).

6.2 Пример 2. ADC вызывают гибель как клеток-мишеней, так и ICD.

[00916] Чтобы определить внутриклеточную доставку лекарственной части ADC, клетки рака мочевого пузыря T-24 и UM-UC-3 трансдуцировали человеческим нектином-4. Для измерения внутриклеточной концентрации MMAE, доставляемого энфортумаб ведотином, клеточные линии, а именно исходную T-24 и T-24 Nectin-4 (клон 1A9) обрабатывали в течение 24 часов 100 и 1000 нг/мл ADC. Затем использовали масс-спектрометрический анализ (ЖХ-МС/МС) для определения того, что энфортумаб ведотин высвобождает 95 нМ MMAE и 249 нМ MMAE в клетках T-24 Nectin-4 (клон: 1A9) при уровнях доз 100 нг/мл (концентрация IC50) и 1000 нг/мл (концентрация IC90), соответственно (**Фиг. 2A**).

[00917] Для определения интернализации и локализации ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин) клетки T-24 Nectin-4 (клон: 1A9) окрашивали через 2 часа после обработки энфортумаб ведотином и окрашивали на энфортумаб ведотин, лизосомальный маркер

LAMP1, а также окрашивали на ДНК с помощью красителя Хеста (**Фиг. 2B**). Белые стрелки или слитное желтое окрашивание показывают области, где энфортумаб ведотин локализован вместе с везикулами LAMP1 (**Фиг. 2B**).

[00918] Для определения цитотоксичности, индуцированной ADC к нектину-4 (энфортумаб ведотин, также известный как AGS-22C3E), клетками T-24 Nectin-4 (клон: 1A9), клетками UM-UC-3 Nectin-4 и соответствующими родительскими контрольными клетки обрабатывали энфортумаб ведотином, а жизнеспособность клеток измеряли через 120 часов после обработки с использованием CELL TITER-GLO (**Фиг. 2C**). Энфортумаб ведотин непосредственно уничтожает модель T-24 Nectin-4, в то время как родительская клеточная линия T-24, лишенная нектина-4, нечувствительна к энфортумаб ведотину (**Фиг. 2C**). Кроме того, измеряли индукцию каспазы 3/7 в ответ на обработку ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) в клетках UM-UC-3 Nectin-4 (**Фиг. 2D**). ADC к нектину-4 индуцирует каспазу 3/7 в клетках UM-UC-3 Nectin-4, но не в родительской клеточной линии UM-UC-3, лишенной нектина-4 (**Фиг. 2D**). В приведенной ниже таблице 7 обобщена экспрессия нектина-4 на клеточной поверхности и цитотоксичность по отношению к энфортумаб ведотину.

Таблица 7: экспрессия нектина-4 на клеточной поверхности и цитотоксичность по отношению к энфортумаб ведотину

Клеточная линия	**Экспрессия нектина-4 на клеточной поверхности**	**Энфортумаб ведотин Цитотоксичность IC50**
T-24	<2000	> 1000 нг/мл
Клон 1A9 T-24 Nectin-4	700000	85 нг/мл
UM-UC-3	<2000	> 1000 нг/мл
Клон 1D11 UM-UC-3 Nectin-4	680000	6 нг/мл

[00919] ADC также могут индуцировать уничтожение клеток-свидетелей, например ICD, антиген-негативных раковых клеток. Эффект уничтожения клеток-свидетелей может заключаться в уничтожении антиген-отрицательных раковых клеток посредством направленной доставки лекарственного средства к антиген-положительным раковым клеткам. Для определения уничтожения клеток-свидетелей, например, ICD, клетки рака мочевого пузыря UM-UC-3 Nectin-4 (clone1D11) совместно культивировали с клетками мочевого пузыря GFP^{+}-$Nectin\text{-}4^{-}$ в соотношении 1:1 и обрабатывали лекарственным

средством в течение 72 часов. Гибель клеток измеряли окрашиванием аннексином V между двумя популяциями. Направленная доставка лекарственного средства к антиген-положительным клеткам (GFP-отрицательным), вызывающая уничтожение антиген-отрицательных раковых клеток сторонними наблюдателями (GFP-положительные) (**Фиг. 3A**). Кроме того, процент жизнеспособных клеток в Q3 из **Фиг. 3A**, представляющих нектин-4-негативную популяцию, определяли после 168 часов лечения в совместной культуре 1:1 с различными концентрациями энфортумаб ведотина или несвязывающего контроля ADC для клеток мочевого пузыря UM-UC-3 и T-24. Как в смеси 1:1 (168 часов) UM-UC-3, экспрессирующей человеческий нектин-4 (клон 1D11): UM-UC-3, экспрессирующей GFP (**фиг. 3B**), так и в смеси 1:1 (168 часов) T-24, экспрессирующей нектин-4 человека (клон 1A9): T-24, экспрессирующей GFP (**фиг. 3C**), направленная доставка лекарственного средства в антиген-положительные клетки (GFP-отрицательные), индуцированное клетками-свидетелями уничтожения антиген-отрицательных раковых клеток (GFP-положительные) (**Фиг.3B** и **3C**).

[00920] Некоторые иллюстративные механизмы предотвращения гибели клеток, например ICD, были показаны на **Фиг. 4A** и **4B**. Чтобы определить изменения уровня некоторых медиаторов ICD, показанных на **фиг. 4A** и **4B**, внеклеточное высвобождение АТФ определяли через 48 часов после обработки EV (1 мг/мл), нектин-4 Ab (энфортумаб, 1 мг/мл), MMAE (100 нМ) и контроль ADC (hIgG-MMAE(4), 1 мг/мл) в контрольных клетках T-24, клетках T-24, экспрессирующих нектин-4, контрольных клетках UM-UC-3 и клетках UM-UC-3 (**Фиг. 4C** и **4D**). Точно так же внеклеточное высвобождение HMGB1 определяли через 48 часов после обработки EV (1 мг/мл), нектин-4 Ab (энфортумаб, 1 мг/мл), MMAE (100 нМ) и контроль ADC (hIgG-MMAE(4), 1 мг /мл) в контрольных клетках T-24 и клетках T-24, экспрессирующих нектин-4 (**Фиг. 4E**). Кроме того, через 48 часов после обработки энфортумаб ведотином (EV, 1 мг/мл) определяли процент клеток T-24 Nectin-4 (клон1A9), содержащих кальретикулин на клеточной поверхности (калретикулин+) и отрицательных по пропридий йодиду (PI-). MMAE (100 нМ) и контроль ADC (hIgG-MMAE(4), 1 мг/мл) (**Фиг. 4F**). Также был определен процент клеток T-24 Nectin-4 (клон 1A9), которые окрашивали HSP70 на клеточной поверхности и были отрицательными по аннексину V после обработки лекарственными средствами в течение 48 часов (**Фиг. 4G**). Антинектин-4 ADC (EV) индуцировал признаки ранней иммуногенной гибели клеток, включая высвобождение АТФ, высвобождение HMGB1, поверхностный кальретикулин и поверхностный HSP70. Эти маркеры ICD способствуют активации и рекрутированию иммунных клеток.

6.3 Пример 3. Маркерные гены, связанные с ICD, индуцированной ADC, эффективность лечения ADC и/или эффективность комбинированного лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек.

[00921] Чтобы определить, индуцирует ли ICD антинектин-4 ADC, и идентифицировать маркеры, связанные с ICD, индуцированной ICD антинектина-4, проводили анализы, как описано в примере 1 (раздел 6.1). Вкратце, клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) имплантировали голым мышам и пассировали через троакар, что позволяет достичь объема опухоли примерно 200 мм^3, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной дозой (в/б) энфортумаб ведотина (3 мг/кг) или не связывающего ADC (3 мг/кг) с 7 животными на группу лечения. Лечение антинектин-4 ADC (EV) блокировало рост опухоли (**Фиг. 5A**). Опухоли после каждой обработки окрашивали на нектин-4, как показано на фиг. **5B**, и последующие исследования ICD с использованием этой модели включали сбор опухолей через 5 дней после лечения для дальнейшего анализа с помощью секвенирования РНК, проточного анализа, иммуногистохимии (ИГХ) и Luminex, как показано на **Фиг. 5B**. Анализ дифференциальной экспрессии генов РНК-сек показал, что клетки, обработанные EV, продуцируют сигнатуры генов, соответствующие разрушению микротрубочек, стрессу ЭПР и иммуногенной гибели клеток, например, те маркерные гены, что показаны на **Фиг. 5C**. Сигнатуры генов РНК из 1267 дифференциально регулируемых генов использовали для идентификации сигнатур, которые увеличивались или уменьшались между образцами, обработанными EV, по сравнению с необработанными образцами (n=7) (**Фиг. 5C**).

[00922] Далее применяя анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1), опухоли из ксенотрансплантата T-24 Nectin-4 (клон 1A9) собирали на 5-й день после обработки и разделяли для последующих анализов, таких как IHC, проточная цитометрия, анализ цитокинов и РНК-сек. Обогащенная инфильтрация иммунных клеток была отмечена окрашиванием F4/80 и CD11c IHC в группе лечения энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим контролем ADC (**Фиг. 6A**). Диссоциированные опухоли окрашивали на иммунную инфильтрацию, определяя процент положительных клеток F4/80 (**Фиг. 6B**) или CD11C (**Фиг. 6C**) в клетках, экспрессирующих CD45, с помощью проточной цитометрии. Результаты на **Фиг. 6B** и **Фиг. 6C** подтверждают усиление инфильтрации иммунных клеток в группе лечения энфортумаб ведотином по сравнению с контрольной группой, не получавшей или не связывающей ADC.

[00923] Не ограничиваясь какой-либо теорией, в данном изобретении показано, что активация HLA (класса I и класса II) на раковых клетках может активировать адаптивный иммунный ответ путем экспонирования неоантигенов на клеточной поверхности после

обработки ADC. Повышенная регуляция HLA усиливает/индуцирует ICD после лечения ADC, усиливает/индуцирует эффект уничтожения клеток-наблюдателей, индуцированный ADC, повышает эффективность лечения ADC и повышает эффективность комбинированного лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек. Для дальнейшего определения генных маркеров класса MHC для ICD, индуцированного ADC, эффективности лечения ADC и/или эффективности сочетания лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек были проведены анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1), и опухоли были собраны после лечения и разделены для последующих анализов, таких как IHC, проточная цитометрия, анализ цитокинов и секвенирование РНК, как описано в примере 1 (раздел 6.1). Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены MHC класса I, включая гены транспортеров TAP2, активность которых повышалась при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 7A**). Повышенная регуляция генов MHC может позволить представить неоантигены, где гены MHC класса I активируют CD8, чтобы активировать адаптивный иммунный ответ. Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали гены-регуляторы MHC, такие как регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома человека, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 7B**). Известно, что факторы, управляющие регуляцией генов MHC класса I, способствуют экспрессии генов (*см., например* **Фиг. 7C**). Кроме того, транскрипты генов РНК-сек идентифицировали гены MHC класса II, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 8A**). Точно так же транскрипты генов РНК-сек идентифицировали гены MHC класса II из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанными или несвязывающими ADC (**Фиг. 8B**). Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали гены MHC класса III из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 8C**). Повышенная регуляция генов MHC может позволить представить неоантигены, где гены MHC класса II активируют Т-клетки CD4, чтобы активировать адаптивный иммунный ответ. Эти результаты показывают, что ADC антинектина-4 (энфортумаб ведотин) индуцирует активацию генов MHC класса I, класса II и класса III.

[00924] Чтобы подтвердить, что опухоли, обработанные ADC, стимулируют и активируют макрофаги человека, был проведен следующий анализ; клетки T-24 Nectin-4

(клон 1A9) обрабатывали лекарственными средствами, как указано, в течение 24 часов. Материал клеточного дебриса собирали и инкубировали с макрофагами из PBMC. Макрофаги собирали и окрашивали на маркеры активации с помощью проточной цитометрии, такой как экспрессия MHC-II на клеточной поверхности. Профилирование цитокинов проводили с использованием матрицы Luminex Human Cytokine. Результаты, как показано на **фиг. 8D** демонстрируют, что обработанные антинектином-4 ADC (энфортумаб ведотин) клетки активируют и стимулируют макрофаги и стимулируют высвобождение цитокинов.

[00925] Чтобы подтвердить, что обработка ADC разрушает микротрубочки и вызывает стресс ЭПР, клетки T-24Nectin-4 (клон 1A9) обрабатывали энфортумаб ведотином (EV) в течение 48 часов и окрашивали β-тубулином для микротрубочек и DAPI, красителем ядерной ДНК. **На Фиг. 9A** показано, что ADC к нектину-4 (EV, также известный как AGS-22C3E) разрушает микротрубочки. **На Фиг. 9B** и **9C** показано, что обработка ADC к нектину-4 (EV, также известным как AGS-22C3E) или MMAE, но не несвязывающим контролем ADC, активирует фосфо-JNK.

[00926] Для идентификации маркеров генов-стимуляторов Т-клеток, маркеров генов-стимуляторов макрофагов/врожденного иммунитета, маркеров генов-хемоаттрактантов для ICD, индуцированной ADC, эффективности лечения ADC и/или эффективности сочетания лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек были проведены анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1), и опухоли были собраны после лечения и разделены для последующих анализов, таких как IHC, проточная цитометрия, анализ цитокинов и секвенирование РНК, как описано в примере 1 (раздел 6.1). Вкратце, опухоли, собранные через 5 дней после лечения, обрабатывали и измеряли мышиные цитокины с использованием набора для определения мышиных цитокинов Luminex. Цитокины, высвобождаемые макрофагами и дендритными клетками, такие как IL-1α и M-CSF (CSF1), были значительно повышены в группе лечения EV (**Фиг. 10B**). Другие цитокины, такие как стимуляторы Т-клеток (MIG и IP10) и хемоаттрактанты (эотаксин, MIP1α и MIP1β и MCP1), также были повышены в этом анализе (**Фиг. 10A** и **10C**). Анализ РНК-сек. подтверждает повышенный уровень транскриптов генов, связанных с этими цитокинами (данные не показаны).

[00927] Для определения других маркеров генов-регуляторов MHC и генных маркеров семейства толл-подобных рецепторов или сиглеков для ICD, индуцированного ADC, эффективности лечения ADC и/или эффективности комбинированного лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек были проведены анализы, описанные в

примере 1 (раздел 6.1), опухоли собирали после лечения и разделяли для последующих анализов, таких как ИГХ, проточная цитометрия, анализ цитокинов и секвенирование РНК, как описано в примере 1 (раздел 6.1). Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома человека, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 11A**). Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали регуляторы транскрипции интерферона и иммунной активации, из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 12**). Известно, что указанные выше факторы регуляции транскрипции способствуют экспрессии генов MHC класса II.На **Фиг. 11B** и **Фиг. 11C** представлена иллюстративная регуляция гена MHC класса II. Транскрипты гена РНК-сек дополнительно идентифицировали определенные врожденные толл-подобные рецепторы или siglec1 из транскриптома мыши, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 13**).

[00928] Дополнительные исследования были проведены для определения маркеров генов семейства рецепторов интерлейкина, маркеров генов семейства B7, маркеров генов суперсемейства Ig (включая маркеры генов семейства нектина), маркеров генов рецепторной тирозинкиназы, маркеров генов рецепторов семейства TNF, маркеров генов семейства рецепторов IFN, ингибирующих иммунорецепторов, маркеров генов и маркеров генов метаболических ферментов для ICD, индуцированной ADC, эффективность лечения ADC и/или эффективность сочетания лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек. Такие исследования также могут определить терапевтические мишени и противораковые методы лечения, которые можно комбинировать с ADC к нектину-4. Вкратце, были проведены анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1). Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены семейства рецепторов интерлейкина, которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 14**). Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали гены семейства B7 (**ФИГ. 15A**), гены суперсемейства Ig (**Фиг. 15B**) (включая гены семейства нектина и другие гены суперсемейства Ig, такие как LAG3), гены рецепторной тирозинкиназы (**Фиг. 16A**), гены семейства рецепторов IFN (**Фиг. 16B**), гены рецепторов семейства TNF (**Фиг. 16C**), гены ингибирующих иммунорецепторов (**Фиг. 17A**) и гены метаболических ферментов (**ФИГ. 17B**), которые должны активироваться при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или

несвязывающим ADC. Среди генов с повышенной экспрессией транскрипты гена РНК-сек также определили список терапевтических мишеней, активируемых при обработке EV, которые можно комбинировать с EV в качестве потенциальных партнеров по комбинации (**Фиг. 14, 15A-15B, 16A-16C** и **17A-17B**). В таблице 8 перечислены некоторые иллюстративные идентифицированные терапевтические мишени, которые можно комбинировать с ADC против нектина-4, а также потенциальные лекарственные средства против этих терапевтических мишеней.

Таблица 8: Терапевтические мишени и потенциальные препараты для комбинации с ADC к нектину-4

Мишень	**Название препарата**	**Мишень**	**Название препарата**
IDO1	Эпакадостат BMS986205 Навоксимод PF-06840003 KHK2455 RG70099 IOM-E IOM-D	***HLA (MHC)***	GSK01 IMC-C103C IMC-F106C IMC-G107C ABBV-184
TIGIT	MTIG7192A BMS-986207 OMP-313M32 MK-7684 AB154 CGEN-15137 SEA-TIGIT ASP8374 AJUD008	***IL2RA***	Даклизумаб Базиликсимаб
VISTA (VSIR)	CA-170 JNJ 61610588 HMBD-002	***IFNAR1***	Анифролумаб Сифалимумаб
TIM3	AJUD009	***CSF1R***	Пексидартиниб Эмактузумаб Кабирализумаб

Мишень	**Название препарата**	**Мишень**	**Название препарата**
			ARRY-382 BLZ945 AJUD010 AMG820 IMC-CS4 JNJ-40346527 PLX5622 FPA008
VTCN1	FPA150		

[00929] Для идентификации маркеров генов стресса ЭПР, маркеров генов Rho ГТФазы, маркеров генов регуляторов Rho ГТФазы и маркеров генов киназ, связанных с ГТФазой, для ICD, индуцированных ADC, эффективности лечения ADC и/или эффективности сочетания лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек были проведены анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1), и опухоли были собраны после лечения и разделены для последующих анализов, таких как IHC, проточная цитометрия, анализ цитокинов и секвенирование РНК, как описано в примере 1 (раздел 6.1). Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены, связанные с GO-позитивной регуляцией ответа на стресс эндоплазматического ретикулума (GO:1902237), которые будут активироваться при лечении энфортумаб ведотином (AGS-22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 18**). Генные транскрипты РНК-сек также идентифицировали Rho ГТФазы, известные своей регуляцией актинового цитоскелета (**Фиг. 19A**), регуляторы Rho ГТФазы (**Фиг. 19B**) и киназу, родственную ГТФазе (**Фиг. 19C**), которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (AGS22C3E) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC.

[00930] Чтобы идентифицировать GO-положительные маркеры генов-регуляторов аутофагии, маркеры генов ЭПР/митохондриальной АТФазы, маркеры генов гибели клеток и маркеры генов остановки митоза для ICD, индуцированной ADC, эффективность лечения ADC и/или эффективность сочетания лечения ADC с ингибиторами иммунных контрольных точек, были проведены анализы, описанные в примере 1 (раздел 6.1), и опухоли были собраны после лечения и разделены для последующих анализов, таких как IHC, проточная цитометрия, анализ цитокинов и секвенирование РНК, как описано в

примере 1 (раздел 6.1). Генные транскрипты РНК-сек идентифицировали гены, связанные с GO-позитивной регуляцией аутофагии (GO:0010508), которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (как AGS-22C3E на **Фиг. 20**) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC (**Фиг. 20**). Транскрипты гена РНК-сек также идентифицировали гены ЭПР/митохондриальной АТФазы (**Фиг. 21A**), гены гибели клеток (**Фиг. 21B**) и гены остановки митоза (**Фиг. 21C**), которые активируются при лечении энфортумаб ведотином (как AGS-22C3E на **Фиг. 21A-21C**) по сравнению с необработанным или несвязывающим ADC.

[00931] Для обзора изменений экспрессии генов в необработанных и обработанных антинектин-4 ADC (энфортумаб ведотин или EV) опухолях был проведен дополнительный анализ изменений экспрессии генов. Например, Volcano Plot экспрессии генов человека в необработанных и обработанных антинектином-4 ADC (AGS-22C3E) опухолях представлен на **Фиг. 22A**, некоторые гены реакции на стресс ЭПР выделены зеленым цветом. Анализы также выявили группу из 736 генов человека, связанных со стрессом ЭПР и образованием микротрубочек, и другую панель из 539 генов мыши, связанных с популяциями иммунных клеток и воспалительной реакцией (**Фиг. 22B**). Анализы также выявили изменения биологических процессов при обработке ADC к нектину-4 (AGS-22C3E) по сравнению с необработанными, как определено из транскриптома человека (**Фиг. 22C**).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов главного комплекса гистосовместимости (MHC), один или более генов семейства толл-подобных рецепторов (TLR), один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

2. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

3. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

4. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если

экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3) (a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

5. Способ индукции иммуногенной гибели клеток (ICD) при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более

сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов

метаболических ферментов.

6. Способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

(b) или введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

7. Способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки,

если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

8. Способ индукции ICD при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3)(a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

9. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта,

нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

10. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более

сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

11. Способ индукции миграции иммунных клеток к раку у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

12. Способ индукции миграции иммунных клеток к ракуу субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3)(a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

13. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) продолжение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) прекращение введения ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или

более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

14. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение второй дозы ADC в таком же или меньшем количестве, что и первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC, или

(b) введение второй дозы ADC в большем количестве, чем первая доза, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

15. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки в сочетании с введением второй дозы ADC, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

16. Способ увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC при раке у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(1) введение субъекту первой дозы ADC, содержащего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с одной или более единицами цитотоксического агента через линкер,

(2) определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта и

(3) (a) введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта повышена по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта перед введением ADC, или

(b) введение второй дозы ADC без ингибитора иммунной контрольной точки, если экспрессия одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта не повышается по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора I ADC у субъекта до введения ADC,

при этом ингибитор иммунной контрольной точки на стадии (3)(a) не вводят вместе с ADC,

при этом один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC, один или более генов семейства TLR, один или более генов семейства рецепторов интерлейкина, один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек, один или более генов рецепторных тирозинкиназ, один или более генов семейства рецепторов IFN, один или более генов рецепторов семейства TNF, один или более ингибирующих иммунорецепторных генов и/или один или более генов метаболических ферментов.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент.

18. Способ по любому из пп. 1–17, отличающийся тем, что цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что агент, разрушающий тубулин, выбран из группы, состоящей из доластатина, ауристатина, гемиастерлина, алкалоида барвинка, майтансиноида, эрибулина, колхицина, плокабулина, фомопсина, эпотилона, криптофицина и таксана.

20. Способ по п. 18 или 19, отличающийся тем, что агент, разрушающий тубулин, представляет собой ауристатин.

21. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), AFP или ауристатин T.

22. Способ по любому из пп. 19-21, отличающийся тем, что ауристатин представляет собой MMAE.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с 1-20 единицами MMAE через линкер.

24. Способ по любому из пп. 1–23, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более сигнатурных генов MHC.

25. Способ по любому из пп. 1–23, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC состоят из одного или более сигнатурных генов MHC.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что один или более сигнатурных генов MHC включают один или более генов класса MHC.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов класса I MHC.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что один или более генов класса I MHC

включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из человеческих лейкоцитарных антигенов-A (HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F и транспортера 2, члена подсемейства B кассеты, связывающей АТФ (TAP2).

29. Способ по любому из пп. 26-28, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов класса II MHC.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что один или более генов класса II MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA и HLA-DPA1.

31. Способ по любому из пп. 26-30, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC или один или более генов класса II MHC не включают HLA-DPB1.

32. Способ по любому из пп. 26-30, отличающийся тем, что сигнатурный ген MHC, ген класса MHC или ген класса II MHC не является HLA-DPB1.

33. Способ по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что один или более генов класса MHC включают один или более генов класса III MHC.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что один или более генов класса III MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из LST1, LTB, AIF1 и TNF.

35. Способ по любому из п. 1-34, отличающийся тем, что один или более сигнатурных генов MHC включают один или более регуляторных генов MHC.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов регуляторного фактора интерферона (IRF), энхансера ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных B-клеток (N-κB), генов семейства сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT), генов семейства CTCF, CIITA, фактора транскрипции RFX, SPI1 и генов ядерного фактора транскрипции Y (NFY).

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что гены семейства NF-κB включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из субъединицы 1 ядерного фактора каппа-B (NFKB1), NFKB2, RELA, RELB и REL.

38. Способ по п. 36 или 37, отличающийся тем, что гены семейства NF-κB включают NFKB2, RELA или оба NFKB2 и RELA.

39. Способ по любому из пп. 36-38, отличающийся тем, что гены семейства STAT включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 и STAT6.

40. Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что ген семейства STAT представляет собой STAT2.

41. Способ по любому из пп. 36-40, отличающийся тем, что гены семейства факторов транскрипции RFX включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP и RFXANK.

42. Способ по любому из пп. 36-41, отличающийся тем, что гены IRF включают IRF7, IRF8 или оба IRF7 и IRF8.

43. Способ по любому из пп. 35-42, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают CTCF.

44. Способ по любому из пп. 35-43, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают CIITA.

45. Способ по любому из пп. 35-44, отличающийся тем, что один или более регуляторных генов MHC включают SPI1.

46. Способ по любому из пп. 36-45, отличающийся тем, что гены NFY включают NFYA, NFYC или как NFYA, так и NFYC.

47. Способ по любому из пп. 1–46, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства TLR.

48. Способ по любому из пп. 1–47, отличающийся тем, что один или более генов семейства TLR включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из TLR9, TLR8 и TLR7.

49. Способ по любому из пп. 1–48, отличающийся тем, что один или более генов семейства TLR не включают TLR3.

50. Способ по любому из пп. 1–49, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов интерлейкина.

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA и IL22RA1.

52. Способ по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина включают IL2RA.

53. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что один или более генов семейства рецепторов интерлейкина состоят из IL2RA.

54. Способ по любому из пп. 1–53, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов рецепторов иммунных контрольных точек.

55. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что один или более генов

рецептора иммунных контрольных точек включают один или более генов семейства B7, один или более генов суперсемейства Ig или оба, один или более генов семейства B7 и один или более генов суперсемейства Ig.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что гены семейства B7 включают VTCN1, CD276 или как VTCN1, так и CD276.

57. Способ по п. 55 или 56, отличающийся тем, что гены семейства B7 включают VTCN1.

58. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что гены семейства B7 состоят из VTCN1.

59. Способ по п. 55, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig включают гены семейства нектина.

60. Способ по п. 55 или 59, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из генов семейства нектина.

61. Способ по п. 55 или 59, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из генов семейства LAG3 и нектина.

62. Способ по любому из п. 59-61, отличающийся тем, что гены семейства нектина включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из PVRIG, PVRL2 и TIGIT.

63. Способ по любому из пп. 59-62, отличающийся тем, что гены семейства нектина включают TIGIT.

64. Способ по любому из пп. 59-63, отличающийся тем, что гены семейства нектина состоят из TIGIT.

65. Способ по любому из пп. 55-64, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig включают LAG3.

66. Способ по любому из пп. 55-58, отличающийся тем, что гены суперсемейства Ig состоят из LAG3.

67. Способ по любому из пп. 1–66, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов рецепторной тирозинкиназы.

68. Способ по любому из пп. 1–67, отличающийся тем, что гены рецепторной тирозинкиназы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 и FLT3.

69. Способ по любому из пп. 1–68, отличающийся тем, что гены рецепторной тирозинкиназы состоят из CSF1R.

70. Способ по любому из пп. 1–68, отличающийся тем, что гены рецепторной

тирозинкиназы включают CSF1R.

71. Способ по любому из пп. 1–70, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов TNF.

72. Способ по любому из пп. 1–71, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов TNF включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 и TNFRSF1B.

73. Способ по любому из пп. 1–72, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов семейства рецепторов IFN.

74. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN включают IFNAR1, IFNAR2 или оба IFNAR1 и IFNAR2.

75. Способ по любому из пп. 1–74, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN состоят из IFNAR1.

76. Способ по любому из пп. 1-74, отличающийся тем, что гены семейства рецепторов IFN включают IFNAR1.

77. Способ по любому из пп. 1–76, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов ингибирующих иммунорецепторов.

78. Способ по любому из пп. 1–77, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают TIM3, VSIR или оба TIM3 и VSIR.

79. Способ по любому из пп. 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают VSIR.

80. Способ по любому из пп. 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов состоят из VSIR.

81. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов включают TIM3.

82. Способ по любому из пп. 1-78, отличающийся тем, что гены ингибирующих иммунорецепторов состоят из TIM3.

83. Способ по любому из пп. 1–82, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора I ADC включают один или более генов метаболических ферментов.

84. Способ по любому из пп. 1–83, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 и ACSS2.

85. Способ по любому из пп. 1–84, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов состоят из IDO1.

86. Способ по любому из пп. 1–84, отличающийся тем, что гены метаболических ферментов включают IDO1.

87. Способ по любому из пп. 1–86, отличающийся тем, что дополнительно включает определение увеличения экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта по сравнению с экспрессией одного или более маркерных генов набора II ADC у субъекта до введения ADC на стадии (1).

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что введение на стадии (3)(a) дополнительно обусловлено увеличением экспрессии одного или более маркерных генов набора II ADC, как определено в п. 87.

89. Способ по п. 87 или п. 88, отличающийся тем, что один или более маркерных генов набора II ADC содержат один или более генов, выбранных из группы, состоящей из генов стресса ЭПР, генов ЭПР/митохондриальной АТФазы, генов гибели клеток, генов стимуляторов Т-клеток, генов макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета, генов хемоаттрактантов, генов Rho ГТФазы, регуляторных генов Rho ГТФазы, генов остановки митоза, генов семейства siglec, GO-положительных регуляторных генов аутофагии и генов киназ, связанных с ГТФазой.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что один или более генов стресса ЭПР включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 и BOK.

91. Способ по п. 89 или 90, отличающийся тем, что гены стресса ЭПР не включают EDEM2 или XBP-1L.

92. Способ по любому из пп. 89-91, отличающийся тем, что гены ЭПР/митохондриальной АТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из ATP2A3, MT-ATP6 и MT-ATP8.

93. Способ по любому из пп. 89-92, отличающийся тем, что гены гибели клеток включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из Bax, BCL2L1, BCL2L11 и BOK.

94. Способ по любому из пп. 89-93, отличающийся тем, что гены гибели клеток не включают FAS.

95. Способ по любому из пп. 89–94, отличающийся тем, что гены стимуляторов Т-клеток включают MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10) или как MIG, так и IP10.

96. Способ по любому из пп. 89-95, отличающийся тем, что гены макрофагов/стимуляторов врожденного иммунитета включают IL-1α, M-CSF (CSF) или как IL-1α, так и M-CSF.

97. Способ по любому из пп. 89-96, отличающийся тем, что гены хемоаттрактантов включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из эотаксина (CCL11), MIP1α, MIP1β и MCP1.

98. Способ по любому из пп. 89-97, отличающийся тем, что гены Rho ГТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из RhoB, RhoF и RhoG.

99. Способ по любому из пп. 89-98, отличающийся тем, что гены Rho ГТФазы не включают ни один из CDC42, RhoA и RhoC.

100. Способ по любому из пп. 89–99, отличающийся тем, что регуляторные гены Rho ГТФазы включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 и RASAL1.

101. Способ по любому из пп. 89-100, отличающийся тем, что гены остановки митоза включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B и DAPK1.

102. Способ по любому из пп. 89-101, отличающийся тем, что гены остановки митоза не включают DDIAS или CDK1.

103. Способ по любому из пп. 89-102, отличающийся тем, что гены семейства siglec включают siglec1.

104. Способ по любому из пп. 89-103, отличающийся тем, что GO-положительные регуляторные гены аутофагии включают один или более генов, выбранных из группы, состоящей из BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 и MUL1.

105. Способ по любому из пп. 89-104, отличающийся тем, что GO-положительные регуляторные гены аутофагии не включают BNIP3 или BNIP3L.

106. Способ по любому из пп. 89-105, отличающийся тем, что гены киназ, родственных ГТФазе, включают ROCK1, PAK4 или как ROCK1, так и PAK4.

107. Способ по любому из пп. 1-106, отличающийся тем, что увеличение экспрессии одного или более генов представляет собой увеличение экспрессии на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% или более.

108. Способ по любому из пп. 1–106, отличающийся тем, что увеличение экспрессии любого гена представляет собой увеличение в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 раз или более.

109. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-108, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, ингибитор

PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор B7, ингибитор TIM3 (HAVCR2), ингибитор OX40 (CD134), агонист GITR, агонист CD137, агонист CD40, ингибитор VTCN1, ингибитор IDO1, ингибитор CD276, ингибитор PVRIG, ингибитор TIGIT, ингибитор CD25 (IL2RA), ингибитор IFNAR2, ингибитор IFNAR1, ингибитор CSF1R, ингибитор VSIR (VISTA) или терапевтический агент, нацеленный на HLA.

110. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1.

111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, CT-011, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб, TSR-042, PDR001 или торипалимаб.

112. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб, BMS-936559, атезолизумаб, MEDI4736 или авелумаб.

114. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-L2.

115. Способ по п. 114, отличающийся тем, что антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

116. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VTCN1.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что ингибитор VTCN1 представляет собой FPA150.

118. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор IDO1.

119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что ингибитор IDO1 представляет собой эпакадостат, BMS986205, навоксимод, PF-06840003, KHK2455, RG70099, IOM-E или IOM-D.

120. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT.

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что ингибитор TIGIT представляет собой MTIG7192A, BMS-986207, OMP-313M32, MK-7684, AB154, CGEN-15137, SEA-TIGIT, ASP8374 или AJUD008.

122. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VSIR.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что ингибитор VSIR представляет

собой CA-170, JNJ 61610588 или HMBD-002.

124. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что ингибитор TIM3 представляет собой AJUD009.

126. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD25 (IL2RA).

127. Способ по п. 126, отличающийся тем, что ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой даклизумаб или базиликсимаб.

128. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор IFNAR1.

129. Способ по п. 128, отличающийся тем, что ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или сифалимумаб.

130. Способ по любому из пп. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R.

131. Способ по п. 130, отличающийся тем, что ингибитор CSF1R представляет собой пексидартиниб, эмактузумаб, кабирализумаб, ARRY-382, BLZ945, AJUD010, AMG820, IMC-CS4, JNJ-40346527, PLX5622 или FPA008.

132. Способ по любому из п. 3, 4, 7, 8, 11, 12 и 15-109, отличающийся тем, что ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой терапевтический агент, нацеленный на HLA.

133. Способ по п. 132, отличающийся тем, что терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой GSK01, IMC-C103C, IMC-F106C, IMC-G107C или ABBV-184.

134. Способ по любому из пп. 1-133, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; CDR-L1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21.

135. Способ по любому из пп. 1-134, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

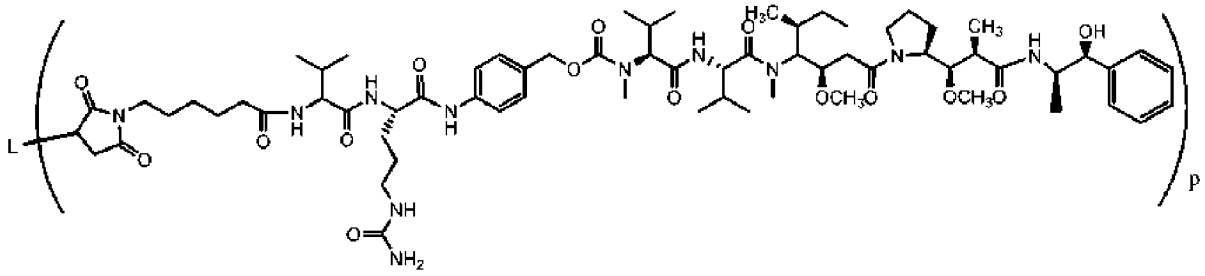
136. Способ по любому из пп. 1-135, отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

137. Способ по любому из пп. 1-136, отличающийся тем, что антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab′)2, Fv или scFv.

138. Способ по любому из пп. 1–137, отличающийся тем, что антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

139. Способ по любому из пп. 1-138, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

140. Способ по любому из пп. 1–139, отличающийся тем, что ADC имеет следующую структуру:



,

где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а p имеет значение от 1 до 10.

141. Способ по п. 140, где p имеет значение от 2 до 8.

142. Способ по п. 140 или 141, где p имеет значение от 3 до 5.

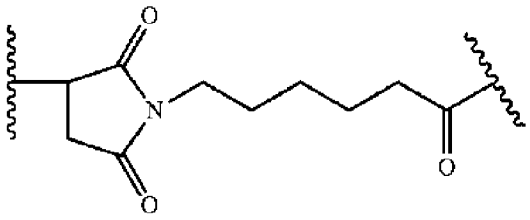
143. Способ по любому из пп. 1-139, отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгировано с каждой единицей MMAE посредством линкера.

144. Способ по п. 143, отличающийся тем, что линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы

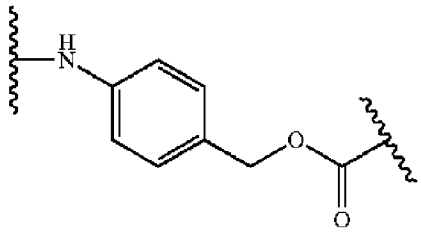
антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

145. Способ по п. 143 или 144, отличающийся тем, что линкер имеет формулу: –Aa–Ww–Yy–; где –A– представляет собой растягиваемую единицу, а имеет значение 0 или 1; –W– представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число от 0 до 12; а –Y– является спейсерной единицей, у имеет значение 0, 1 или 2.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что растягиваемая единица имеет структуру Формулы (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; а спейсерная единица представляет собой группу PAB, имеющую структуру



Формулы (2) ниже: Формула (1)



Формула (2).

147. Способ по п. 145 или 146, отличающийся тем, что растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE через карбаматную группу.

148. Способ по любому из пп. 1-139 и 143-147, отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

149. Способ по любому из пп. 1-139 и 143-148, отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

150. Способ по любому из пп. 1-139 и 143-149, отличающийся тем, что ADC содержит от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

151. Способ по любому из пп. 1-139 и 143-150, отличающийся тем, что ADC содержит от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

152. Способ по любому из пп. 1, 5, 9, 13 и 17-151, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

153. Способ по любому из пп. 1, 5, 9, 13 и с 17-152, отличающийся тем, что ADC

вводят в дозе около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

154. Способ по любому из пп. 1, 5, 9, 13 и 17-153, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1 мг/кг массы тела субъекта.

155. Способ по любому из пп. 1, 5, 9, 13 и 17-153, отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

156. Способ по любому из пп. 2-4, 6-8, 10-12, 14-151, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

157. Способ по п. 156, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

158. Способ по п. 156 или 157, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 1 мг/кг массы тела субъекта.

159. Способ по п. 156 или 157, отличающийся тем, что первая доза ADC представляет собой дозу около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

160. Способ по любому из пп. 156-159, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,1-1 мг/кг массы тела субъекта.

161. Способ по любому из пп. 156-160, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг или около 1 мг/кг масса тела субъекта.

162. Способ по любому из пп. 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,25 мг/кг массы тела субъекта.

163. Способ по любому из пп. 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,5 мг/кг массы тела субъекта.

164. Способ по любому из пп. 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 0,75 мг/кг массы тела субъекта.

165. Способ по любому из пп. 156-161, отличающийся тем, что вторая доза ADC ниже первой дозы на около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

166. Способ по любому из пп. 156-165, отличающийся тем, что вторая доза ADC представляет собой дозу около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг,

около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,25 мг/кг массы тела субъекта.

167. Способ по любому из пп. 156-166, отличающийся тем, что вторая доза ADC идентична первой дозе ADC.

168. Способ по любому из пп. 1–166, отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

169. Способ по любому из пп. 1–168, отличающийся тем, что ADC вводят путем в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле.

170. Способ по любому из пп. 1-169, отличающийся тем, что ADC вводят путем в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

171. Способ по любому из пп. 1–170, отличающийся тем, что ADC вводят посредством в/в инъекцией или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле.

172. Способ по любому из пп. 1-171, отличающийся тем, что ADC вводят путем в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

173. Способ по любому из пп. 1–172, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

174. Способ по любому из пп. 1–173, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./объем) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./объем) дигидрата трегалозы и гидрохлорида, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °C.

175. Способ по любому из пп. 1–173, отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ моногидрата гидрохлорида гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °C.

176. Способ по любому из пп. 1-175, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак пищевода, рак головы, рак шеи, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), неплоскоклеточный НМРЛ, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак желчных путей и холангиокарциномы, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак вульвы и полового члена, аденокарциному предстательной железы или рак эндометрия.

177. Способ по любому из пп. 1-176, отличающийся тем, что рак представляет

собой местнораспространенный рак.

178. Способ по любому из пп. 1–176, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак.

179. Способ по любому из пп. 176-178, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой ЭПР-отрицательный, PR-отрицательный и HER2-отрицательный (ER-/PR-/HER2-) рак молочной железы.

180. Способ по любому из пп. 176-179, отличающийся тем, что рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, положительный по рецептору гормонов, и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста 2 (HR+/HER2-).

181. Способ по любому из пп. 176-178, отличающийся тем, что уротелиальный рак представляет собой папиллярную уротелиальную карциному или плоскую уротелиальную карциному.

182. Способ по любому из пп. 176-178, отличающийся тем, что рак мочевого пузыря представляет собой не мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

183. Способ по п. 182, отличающийся тем, что мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному или саркому.

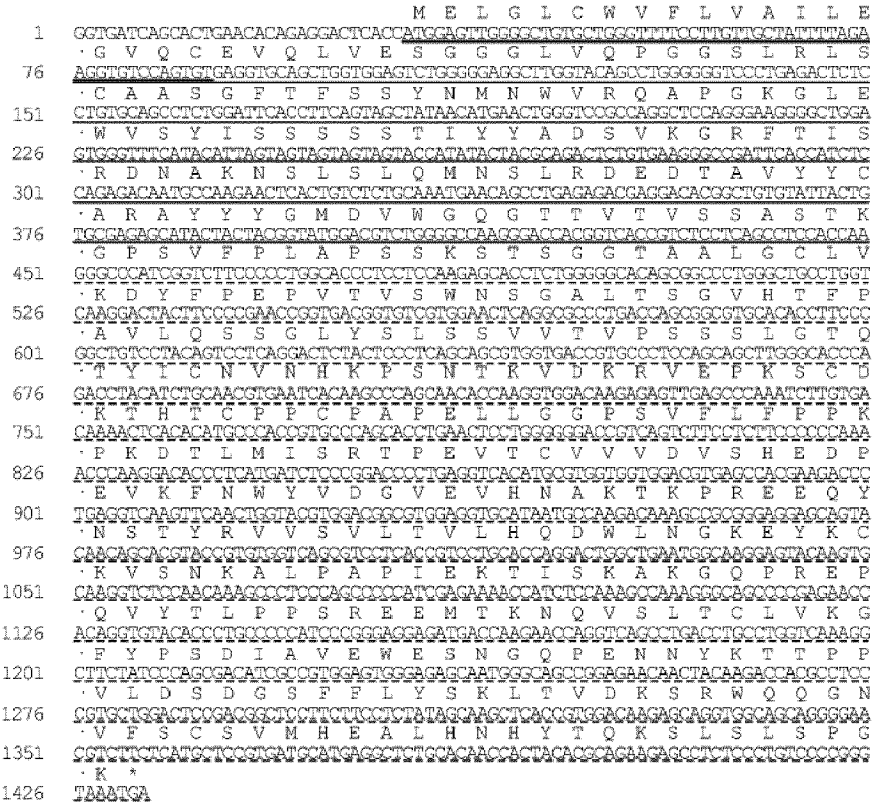
ФИГ. 1A. кДНК (SEQ ID NO:1) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:2) 191P4D12.
Стартовый метионин подчеркнут. Открытая рамка считывания охватывает нуклеиновые кислоты 264-1796, включая стоп-кодон.

```
   1 ggccgtcgttgttggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
  61 acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
 121 tccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttcctgccttctgggt
 181 cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
   1                       M  P  L  S  L  G  A  E  M  W  G  P  E
 241 gctgggcagtctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGGCCTG
  14   A  W  L  L  L  L  L  L  L  A  S  F  T  G  R  C  P  A  G  E
 301 AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
  34   L  E  T  S  D  V  V  T  V  V  L  G  Q  D  A  K  L  P  C  F
 361 AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
  54   Y  R  G  D  S  G  E  Q  V  G  Q  V  A  W  A  R  V  D  A  G
 421 TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
  74   E  G  A  Q  E  L  A  L  L  H  S  K  Y  G  L  H  V  S  P  A
 481 GCGAAGGCGCCCAGGAACTAGCGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
  94   Y  E  G  R  V  E  Q  P  P  P  P  R  N  P  L  D  G  S  V  L
 541 CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCCGCCCCCACGCAACCCCCTGGACGGCTCAGTGC
 114   L  R  N  A  V  Q  A  D  E  G  E  Y  E  C  R  V  S  T  F  P
 601 TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
 134   A  G  S  F  Q  A  R  L  R  L  R  V  L  V  P  P  L  P  S  L
 661 CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
 154   N  P  G  P  A  L  E  E  G  Q  G  L  T  L  A  A  S  C  T  A
 721 TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
 174   E  G  S  P  A  P  S  V  T  W  D  T  E  V  K  G  T  T  S  S
 781 CTGAGGGCAGCCCAGCCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
 194   R  S  F  K  H  S  R  S  A  A  V  T  S  E  F  H  L  V  P  S
 841 GCCGTTCCTTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
 214   R  S  M  N  G  Q  P  L  T  C  V  V  S  H  P  G  L  L  Q  D
 901 GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
 234   Q  R  I  T  H  I  L  H  V  S  F  L  A  E  A  S  V  R  G  L
 961 ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
 254   E  D  Q  N  L  W  H  I  G  R  E  G  A  M  L  K  C  L  S  E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
 274   G  Q  P  P  P  S  Y  N  W  T  R  L  D  G  P  L  P  S  G  V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAACTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCCAGTGGGG
 294   R  V  D  G  D  T  L  G  F  P  P  L  T  T  E  H  S  G  I  Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
 314   V  C  H  V  S  N  E  F  S  S  R  D  S  Q  V  T  V  D  V  L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTTC
 334   D  P  Q  E  D  S  G  K  Q  V  D  L  V  S  A  S  V  V  V  V
```

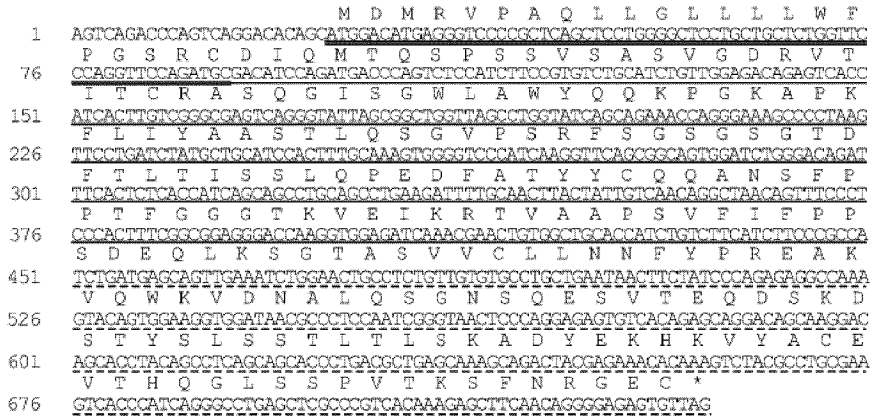
```
1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTCAGCCTCGGTGGTGGTGG
 354   G  V  I  A  A  L  L  F  C  L  L  V  V  V  V  V  L  M  S  R
1321 TGGGTGTGATCGCCGCACTCTTGTTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCATGTCCC
 374   Y  H  R  R  K  A  Q  Q  M  T  Q  K  Y  E  E  E  L  T  L  T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCTGA
 394   R  E  N  S  I  R  R  L  H  S  H  H  T  D  P  R  S  Q  P  E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGGAGGCTGCATTCCCATCACACGGACCCCAGGAGCCAGCCGG
 414   E  S  V  G  L  R  A  E  G  H  P  D  S  L  K  D  N  S  S  C
1501 AGGAGAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
 434   S  V  M  S  E  E  P  E  G  R  S  Y  S  T  L  T  T  V  R  E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCCGAGGGCCGCAGTTACTCCACGCTGACCACGGTGAGGG
 454   I  E  T  Q  T  E  L  L  S  P  G  S  G  R  A  E  E  E  E  D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAACTGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCGAGGAGGAGGAAG
 474   Q  D  E  G  I  K  Q  A  M  N  H  F  V  Q  E  N  G  T  L  R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTTGTTCAGGAGAATGGGACCCTAC
 494   A  K  P  T  G  N  G  I  Y  I  N  G  R  G  H  L  V  *
1741 GGGCCAAGCCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAccca
1801 ggcctgcctccctccctaggcctggctccttctgttgacatgggagattttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccatttcttgcggaagatgctccccatcccactgactg
1921 cttgacctttacctccaaccctctgttcatcgggagggctccaccaattgagtctctcc
1981 caccatgcatgcaggtcactgtgtgtgtgcatgtgtgcctgtgtgagtgttgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcaagtgaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgcgt
2161 gggcaacactgtcagggtttggcgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtattttctcagaccccagagcagtattaatgatgcagaggttggaggagaga
2281 ggtggagactgtggctcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaacctgtctcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtccctgggtcagccagaggcttgaactgttacagaagccctctgccctctggtggcctc
2461 tgggcctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgccgggagcttcttgcagg
2521 aatactgctccgaatcacttttaatttttttctttttttttttcttgccctttccattagt
2581 tgtatttttttatttatttttatttttatttttttttagagatggagtctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggactttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaa
2761 attaaagaaagcctttagatttatccaatgtttactactgggattgcttaaagtgaggcc
2821 cctccaacaccaggggttaattcctgtgattgtgaaaggggctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagccccttgggagggcacctgagagctggtagagtctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgatacottagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgcctttccccctgggttttggatcactaattcaaggctcttctggatgtttc
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtacccaaactcttcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggcctaagggagaggctcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatatttgtacat
3421 aaaatgatattctgtttttaaataaacagacaaaacttgaaaaa
```

ФИГ. 1А
(Продолжение)

ФИГ. 1B. кДНК (SEQ ID NO:3) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:4) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойным подчеркиванием выделена лидерная последовательность, одиночным подчеркиванием выделена вариабельная область тяжелой цепи, а пунктирной линией выделена константная область IgG1 человека.



ФИГ. 1C: кДНК (SEQ ID NO:5) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:6) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойным подчеркиванием выделена лидерная последовательность, одиночным подчеркиванием выделена вариабельная область легкой цепи, а пунктирной линией выделена константная область каппа человека.

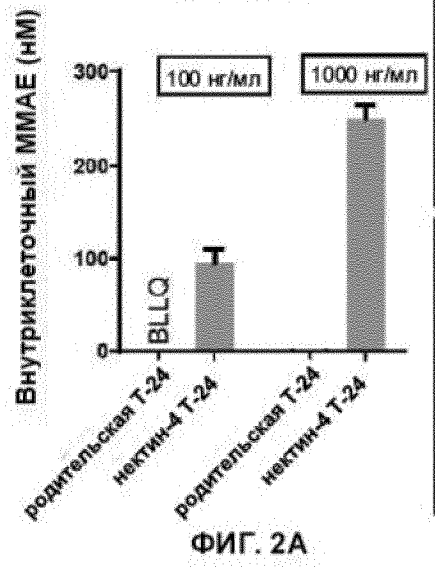


ФИГ. 1D: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:7) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойным подчеркиванием выделена лидерная последовательность, одиночным подчеркиванием выделена вариабельная область тяжелой цепи (SEQ ID NO:22, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 20-й до 136-й аминокислоты SEQ ID NO:7), а пунктирной линией выделена константная область IgG1 человека.

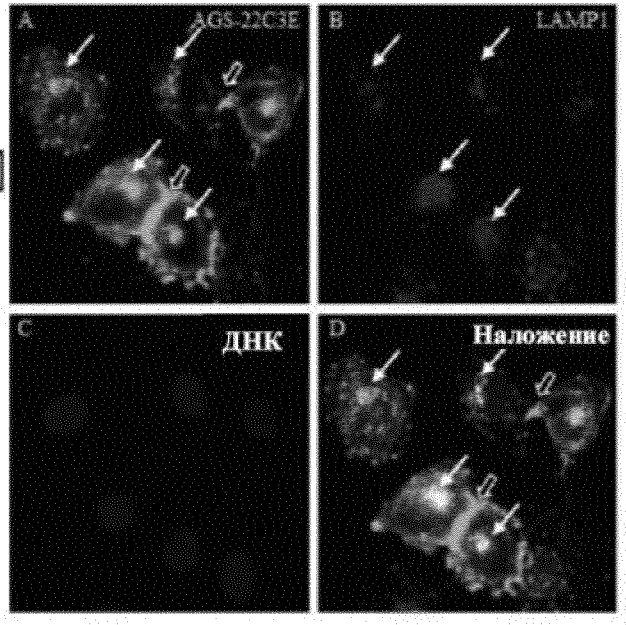
```
  1 MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK
```

ФИГ. 1E: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:8) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойным подчеркиванием выделена лидерная последовательность, одиночным подчеркиванием выделена вариабельная область легкой цепи (SEQ ID NO:23, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 23-й до 130-й аминокислоты SEQ ID NO:8), а пунктирной линией выделена константная область каппа человека.

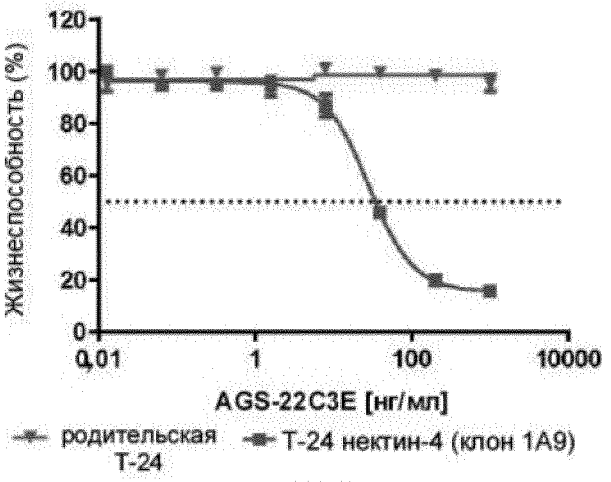
```
  1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG
 51 ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```



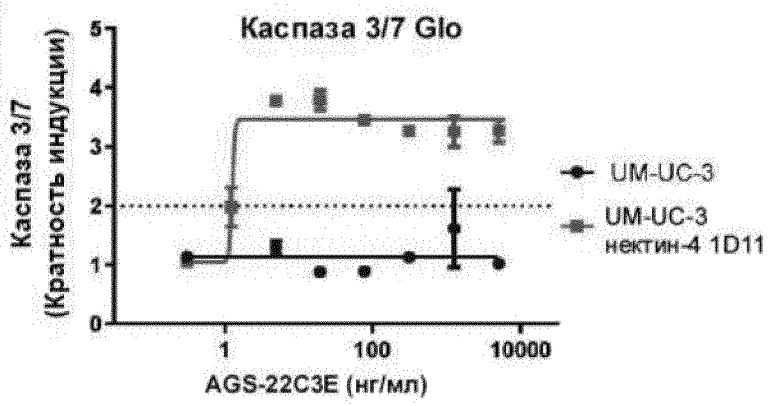
ФИГ. 2A



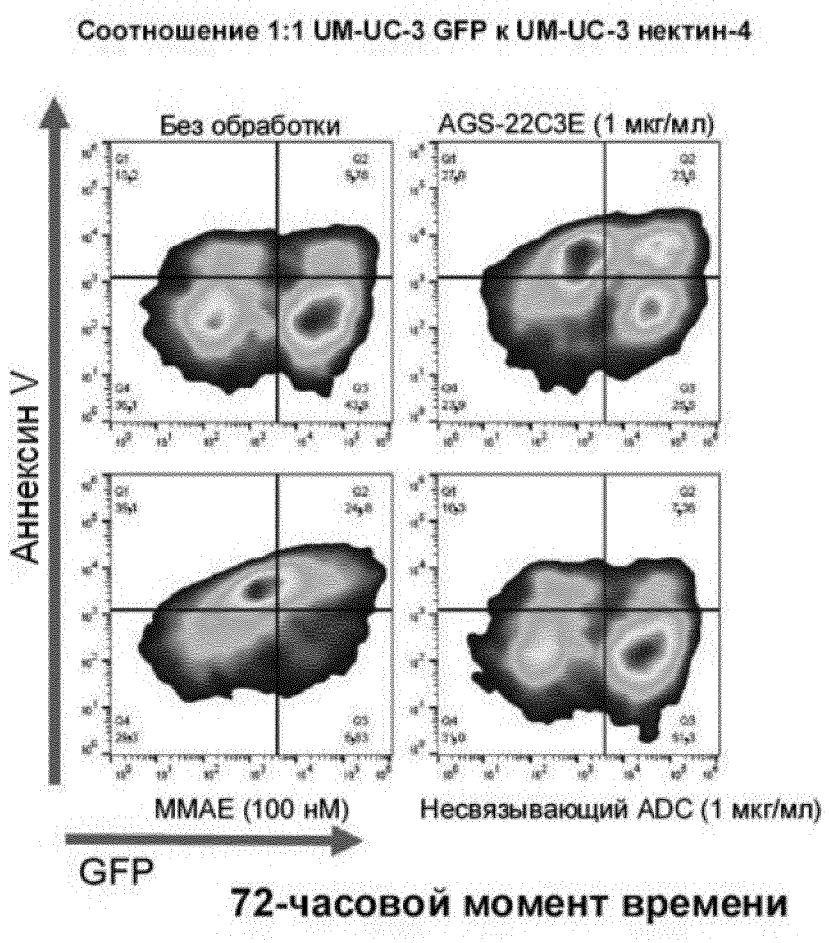
ФИГ. 2B



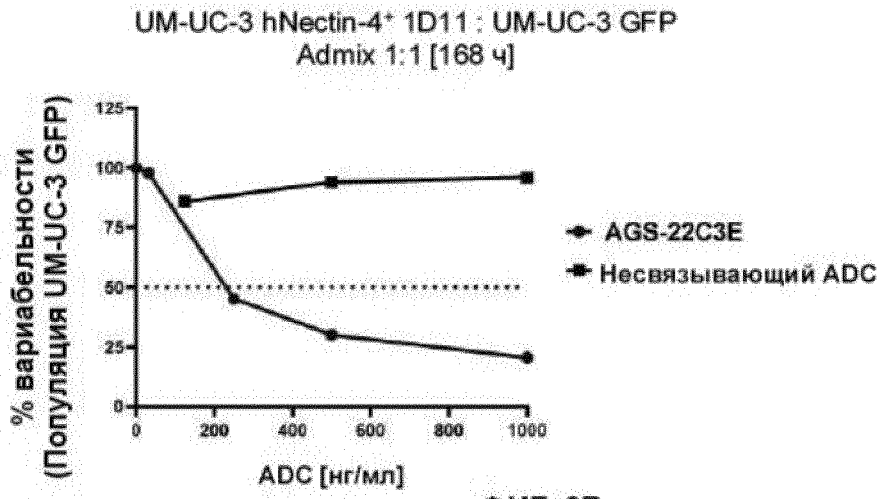
ФИГ. 2C



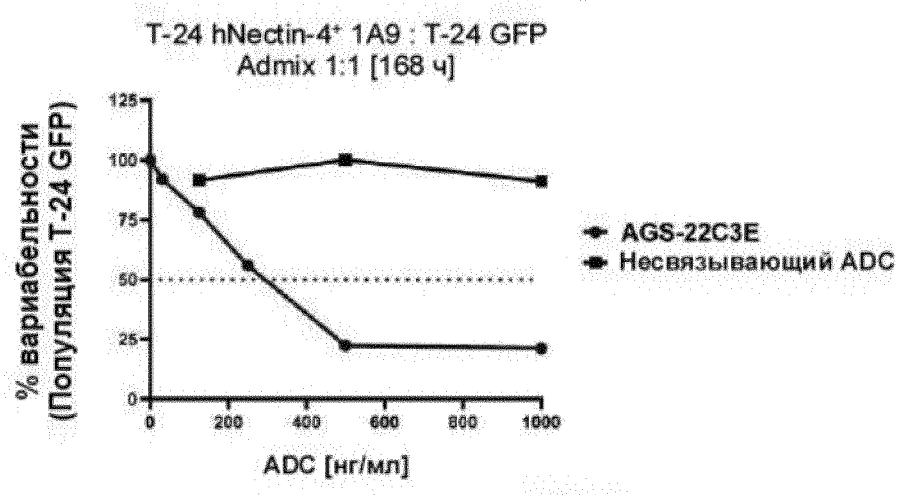
ФИГ. 2D



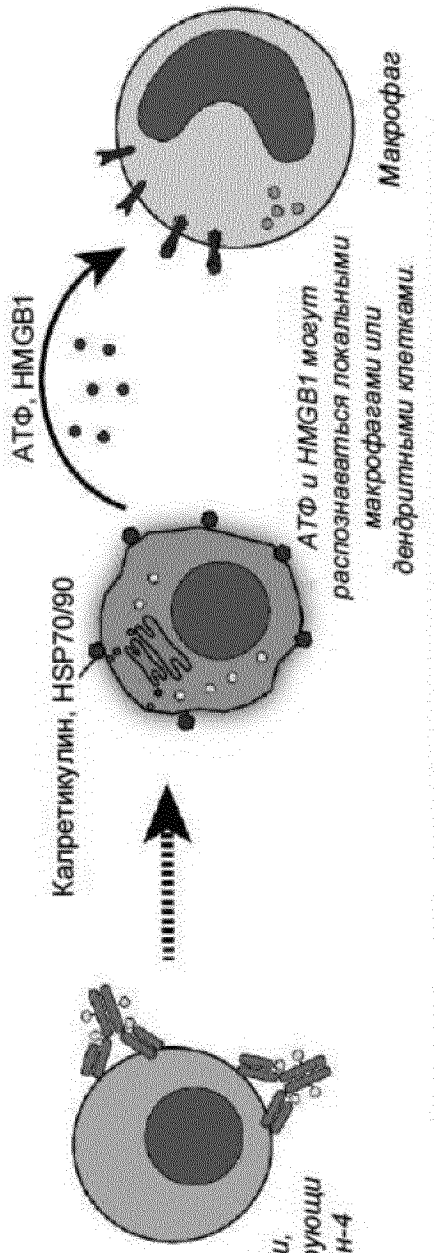
ФИГ. 3A



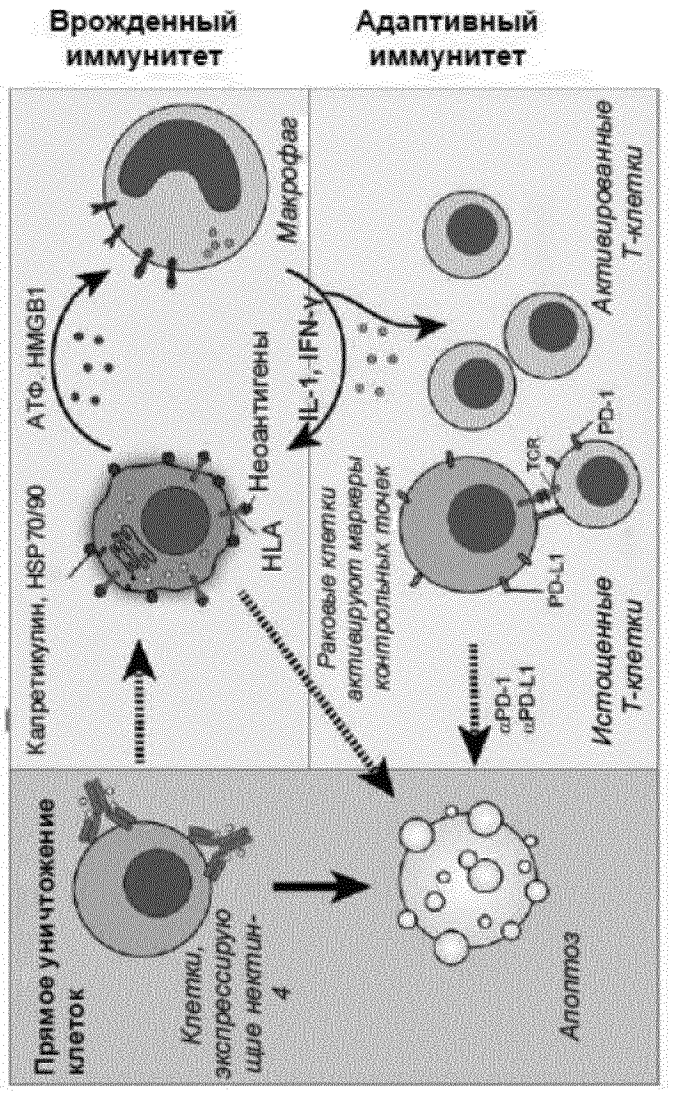
ФИГ. 3B



ФИГ. 3C

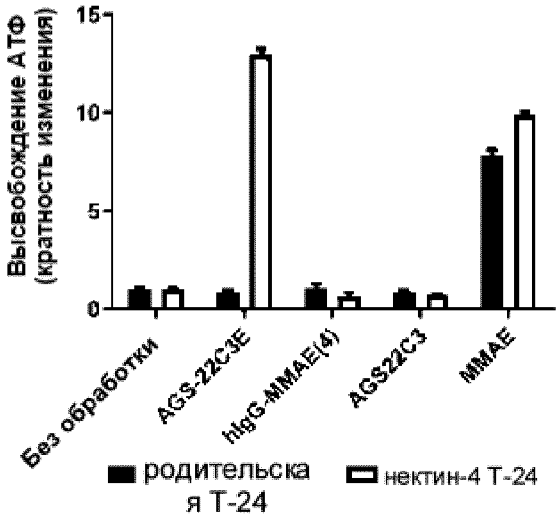

АТФ, HMGB1
Макрофаг
Кальретикулин, HSP70/90
АТФ и HMGB1 могут распознаваться локальными макрофагами или дендритными клетками.
Клетки, экспрессирующие нектин-4

ФИГ. 4А

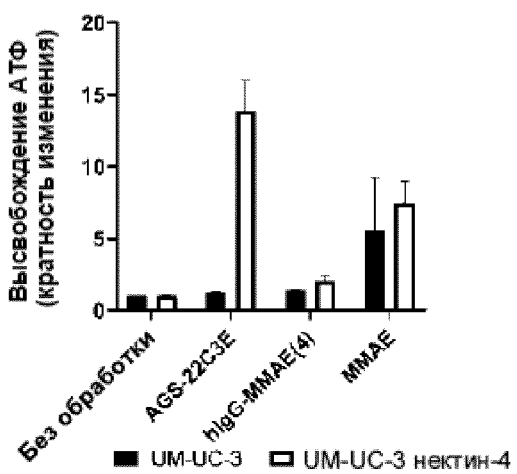

Врожденный иммунитет
Адаптивный иммунитет
Прямое уничтожение клеток
Клетки, экспрессирующие нектин-4
Кальретикулин, HSP70/90
АТФ, HMGB1
Макрофаг
HLA
Неоантигены
IL-1, IFN-γ
Раковые клетки активируют маркеры контрольных точек
αPD-1
αPD-L1
PD-L1
TCR
PD-1
Активированные Т-клетки
Истощенные Т-клетки
Апоптоз

ФИГ. 4В

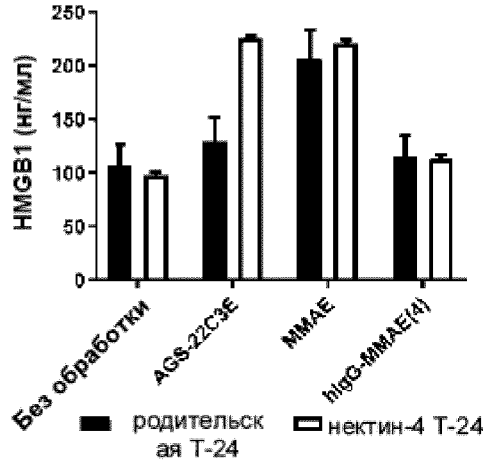
ФИГ. 4C



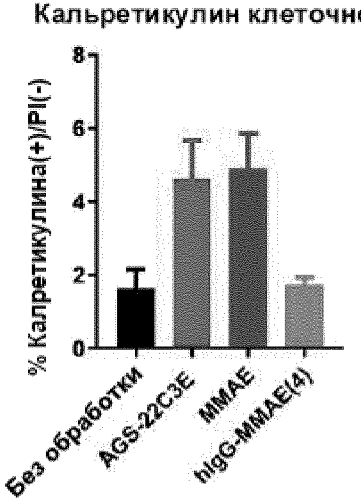
ФИГ. 4D



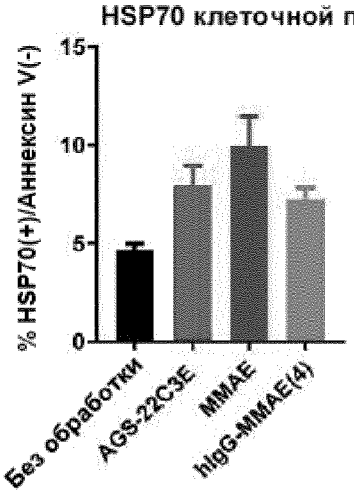
ФИГ. 4E

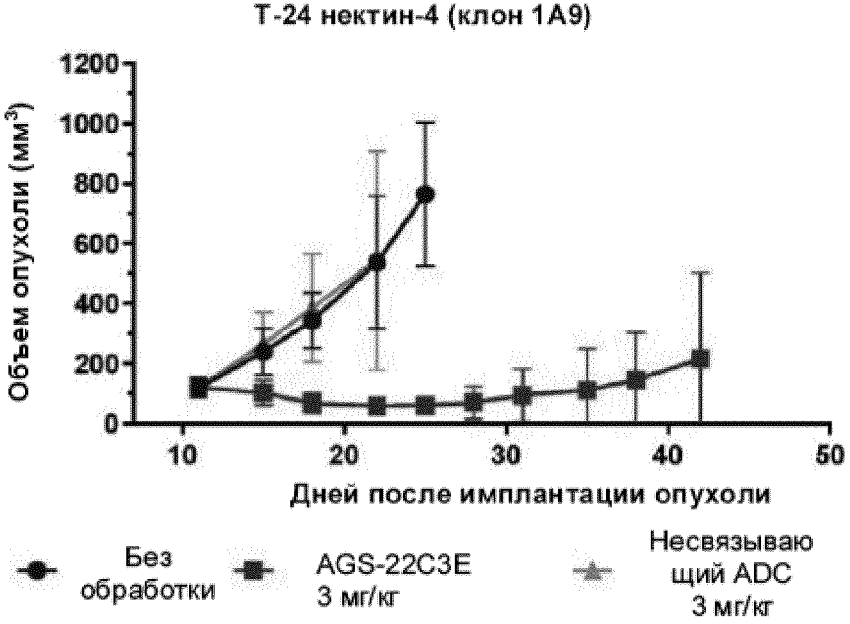


ФИГ. 4F

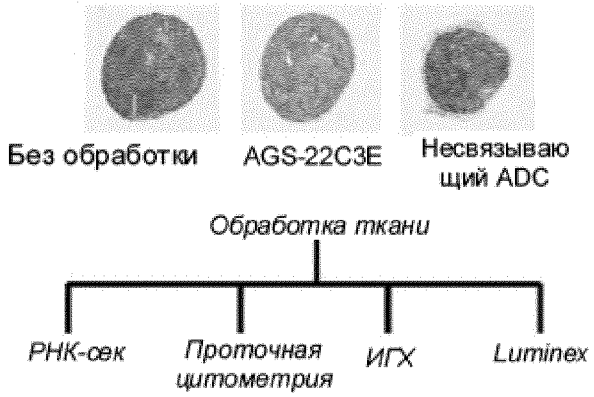


ФИГ. 4G





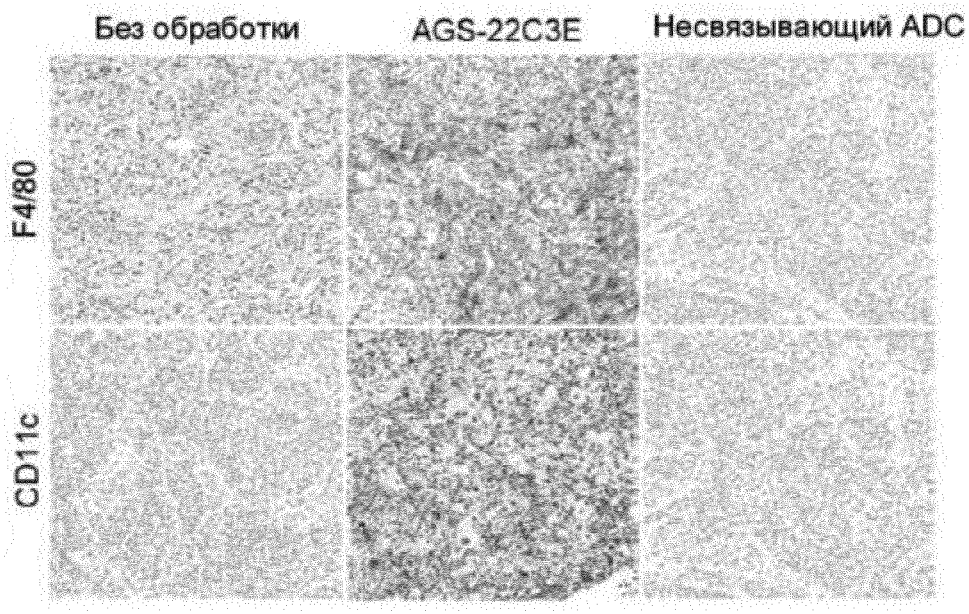
ФИГ. 5A



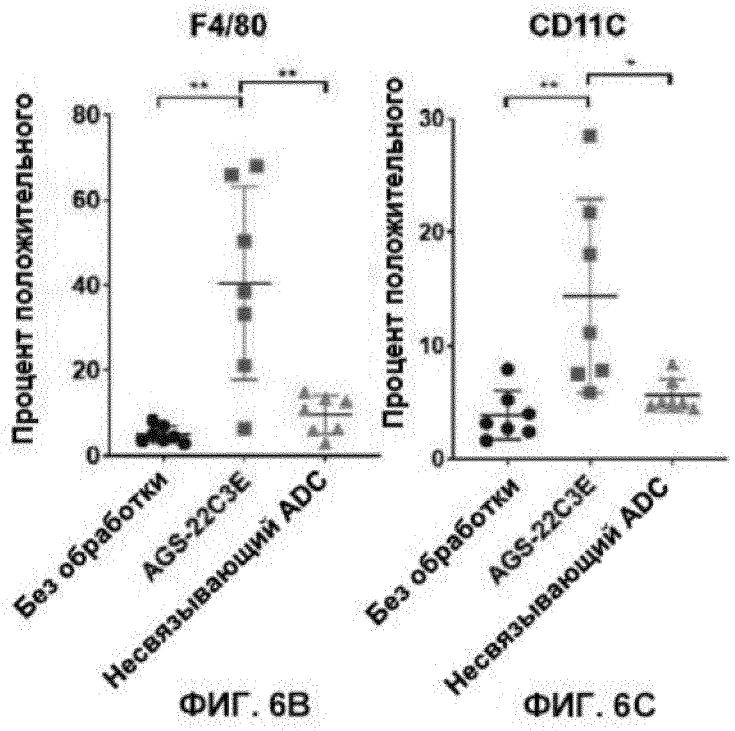
ФИГ. 5B

Направление изменения	Подпись	*p-значение*
Снижение	Остановка митотического клеточного цикла GO	0,000583
Повышение	ICD аутофагия	0,00699
Повышение	Ответ GO на стресс эндоплазматического ретикулума	0,0175
Повышение	Внутренний апоптотический сигнальный путь GO в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума	0,0262
Повышение	Гамма-ответ интерферона Hallmark	0,0379

ФИГ. 5C

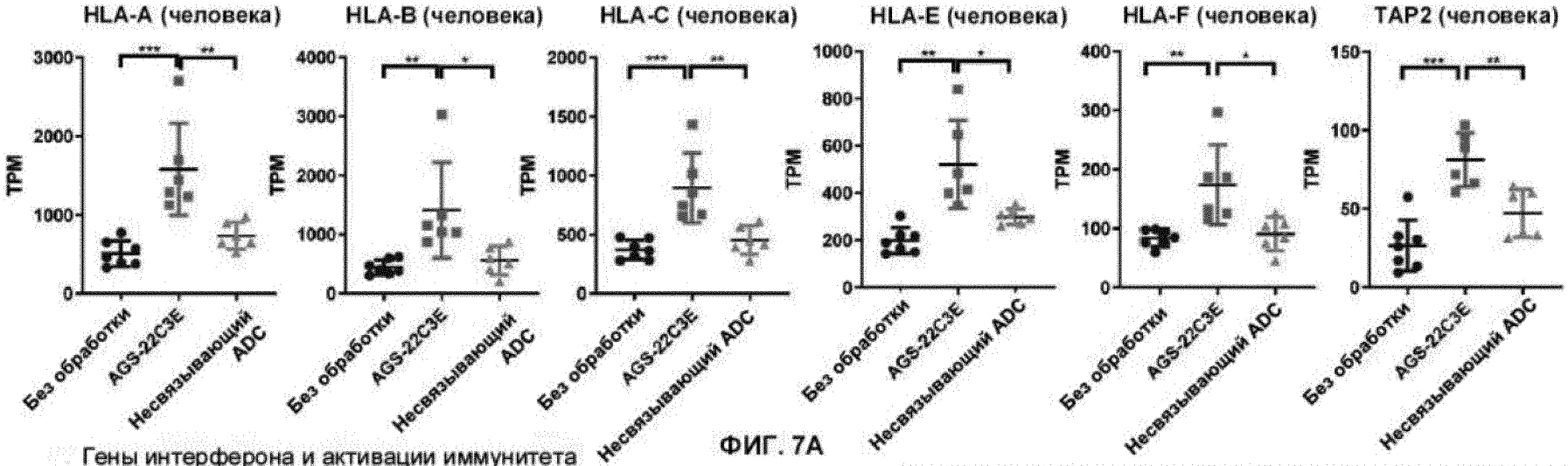


ФИГ. 6А

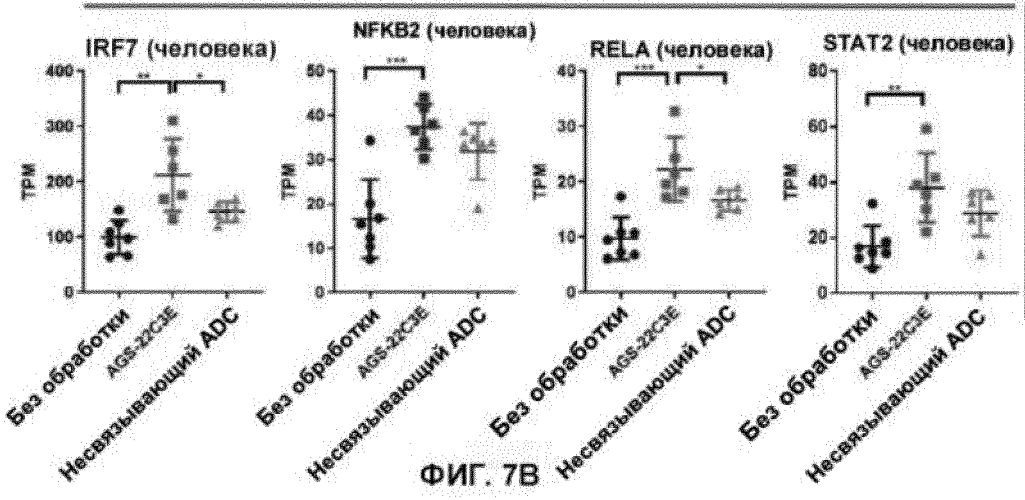


ФИГ. 6В

ФИГ. 6С



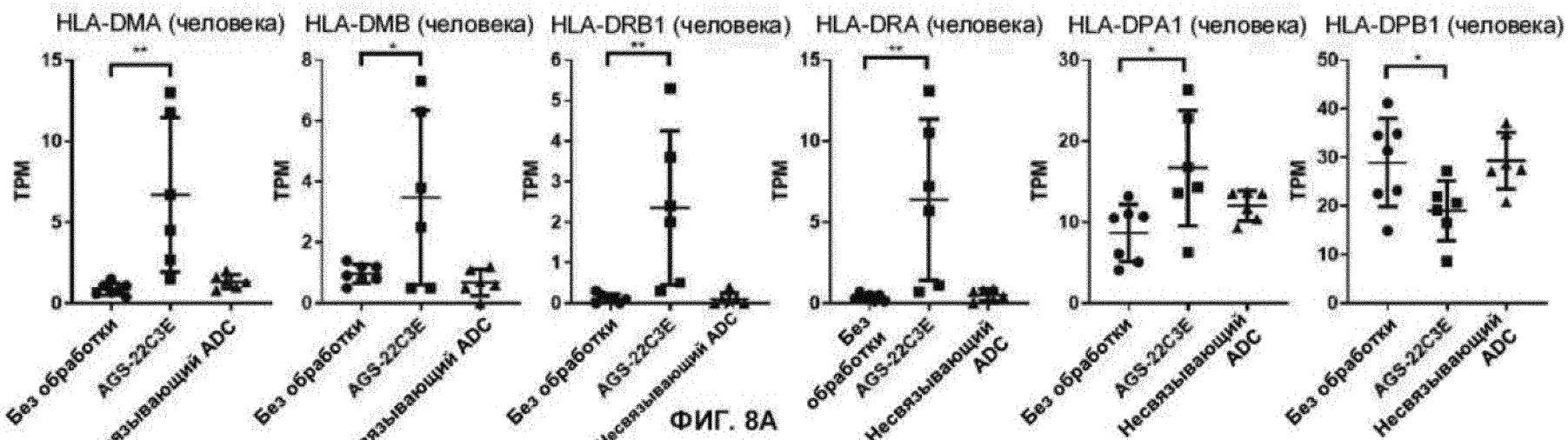
ФИГ. 7A



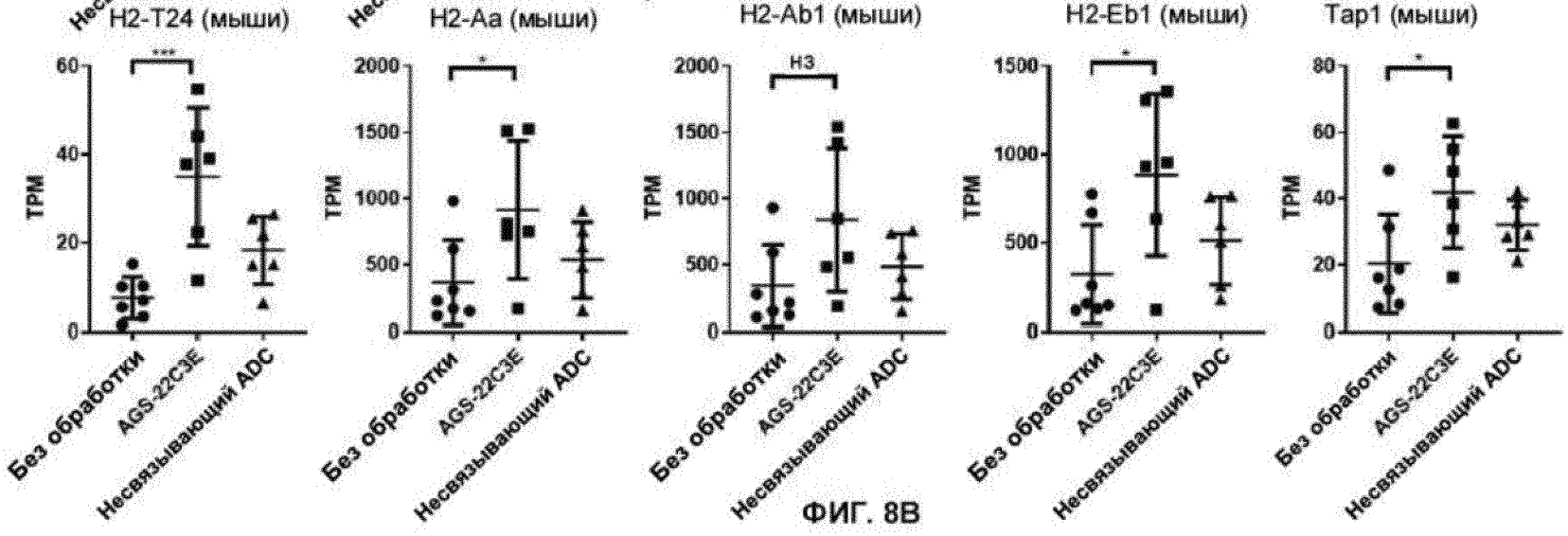
ФИГ. 7B



ФИГ. 7C

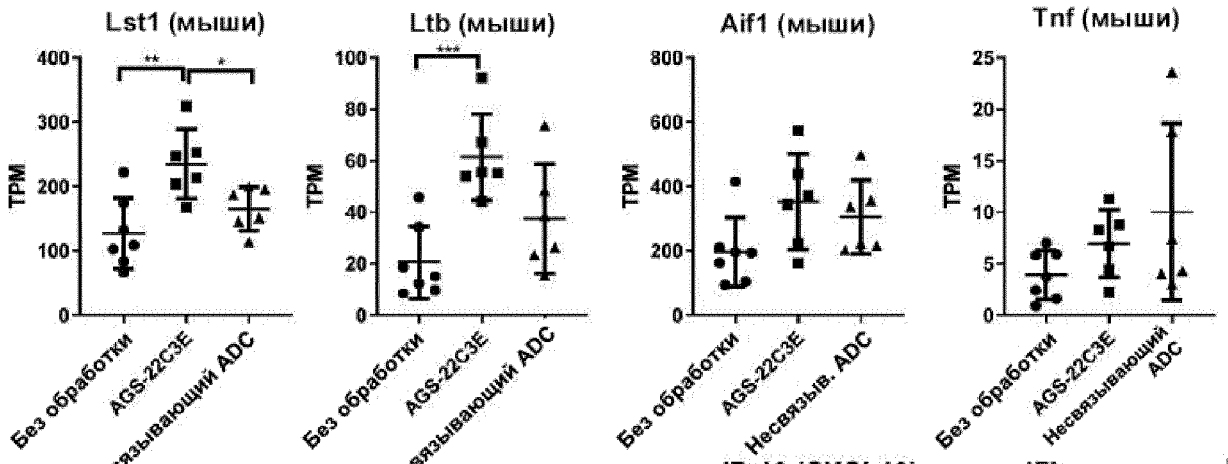

HLA-DMA (человека)
HLA-DMB (человека)
HLA-DRB1 (человека)
HLA-DRA (человека)
HLA-DPA1 (человека)
HLA-DPB1 (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

ФИГ. 8A

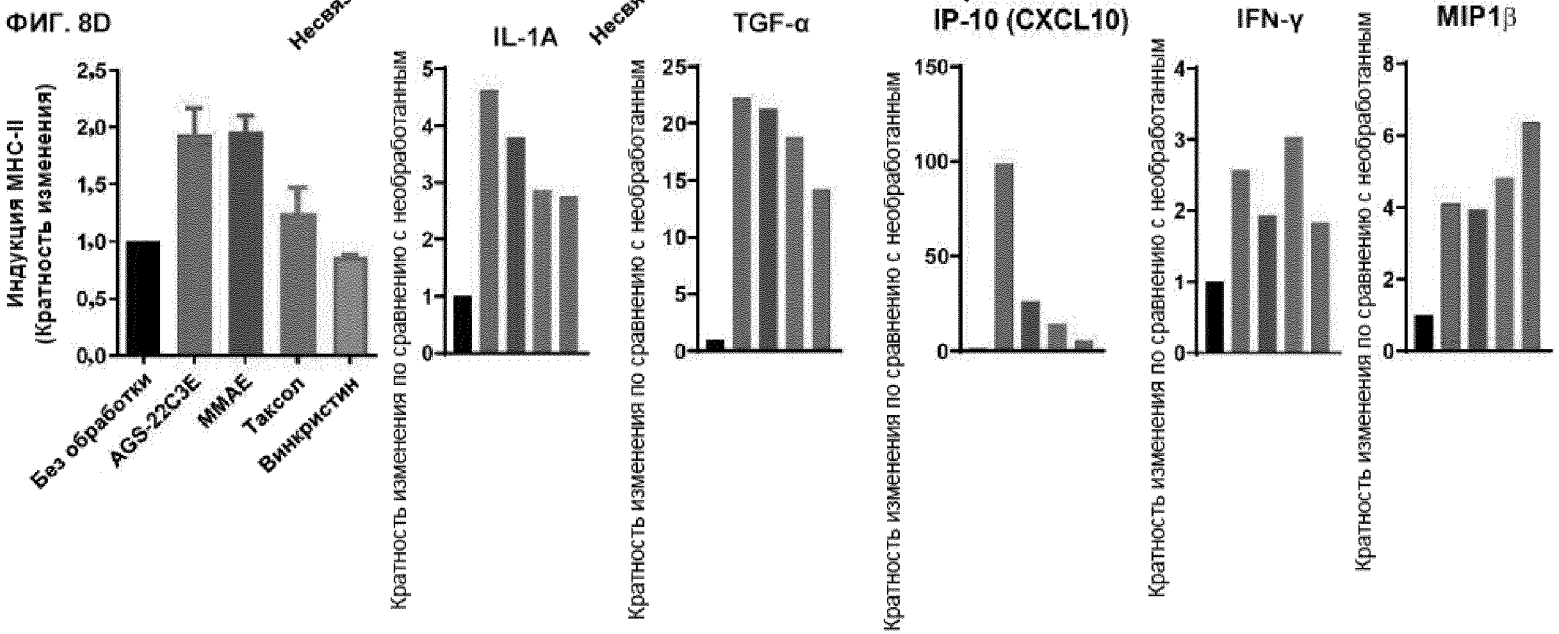

H2-T24 (мыши)
H2-Aa (мыши)
H2-Ab1 (мыши)
H2-Eb1 (мыши)
Tap1 (мыши)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

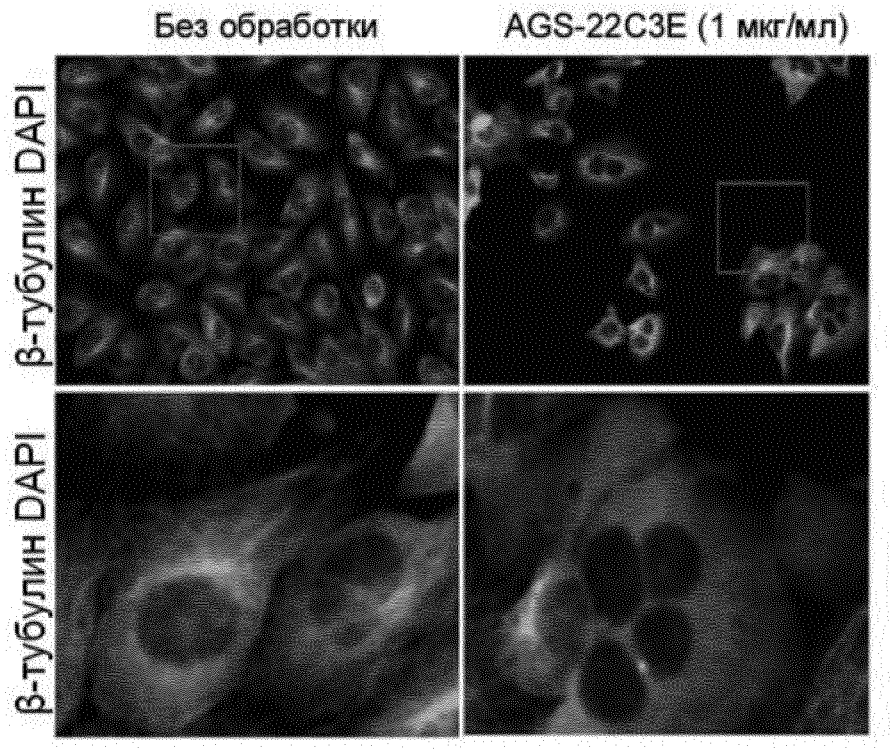
ФИГ. 8B

ФИГ. 8C

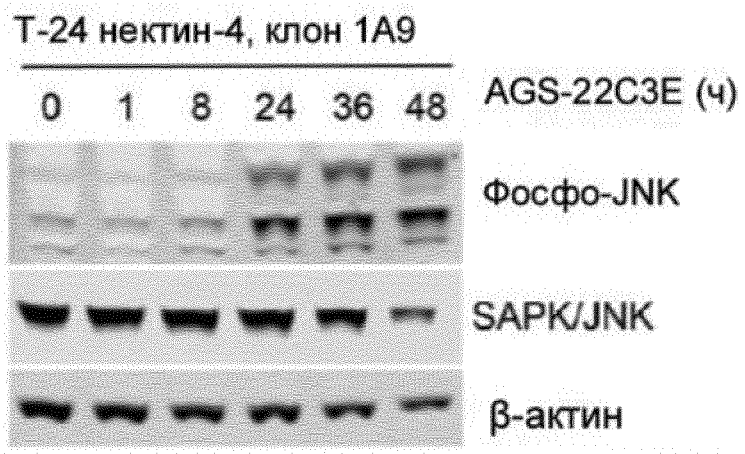

Lst1 (мыши)
Ltb (мыши)
Aif1 (мыши)
Tnf (мыши)
TPM
**
*
***
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC
Несвязыв. ADC

ФИГ. 8D

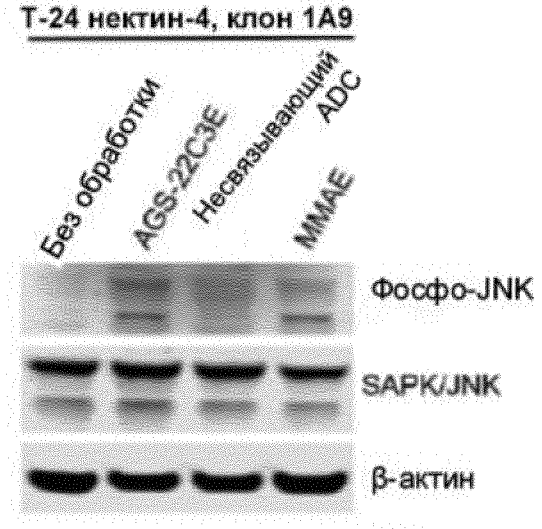

Индукция MHC-II
(Кратность изменения)
Без обработки
AGS-22C3E
MMAE
Таксол
Винкристин
IL-1A
TGF-α
IP-10 (CXCL10)
IFN-γ
MIP1β
Кратность изменения по сравнению с необработанным



ФИГ. 9A

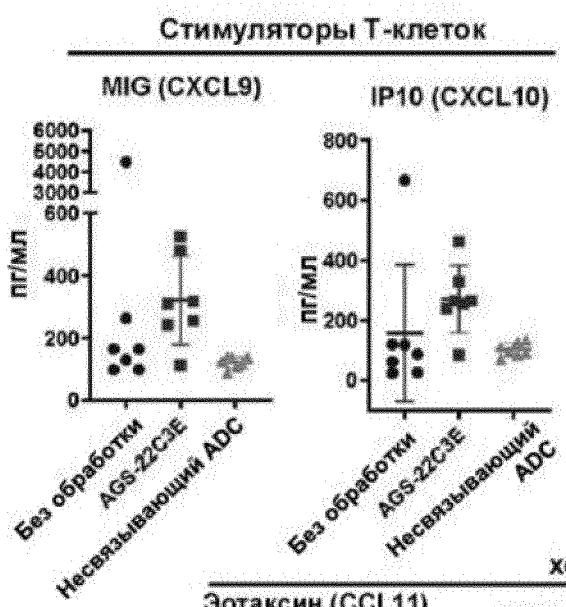


ФИГ. 9B

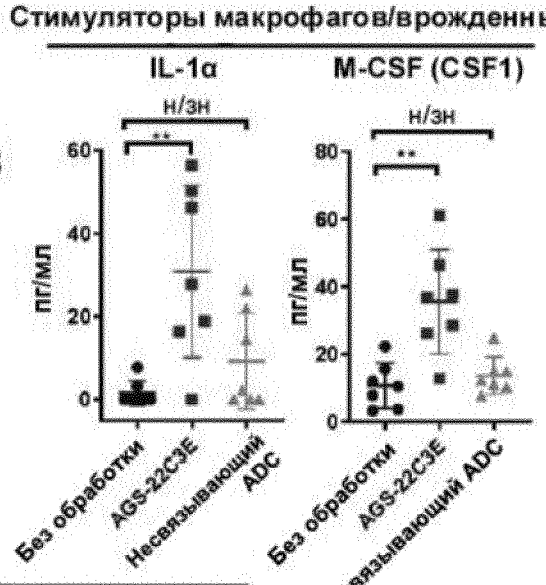


ФИГ. 9C

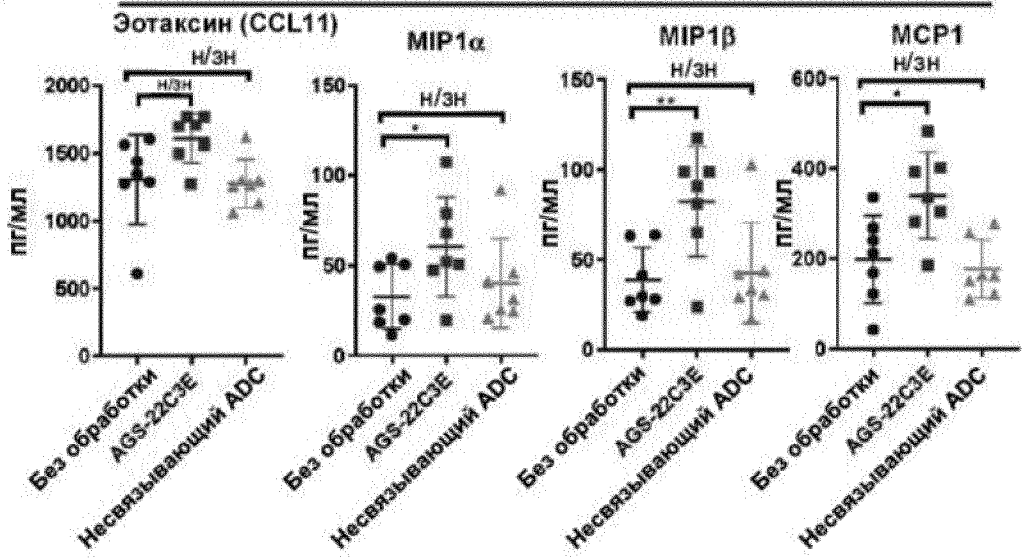
ФИГ. 10A

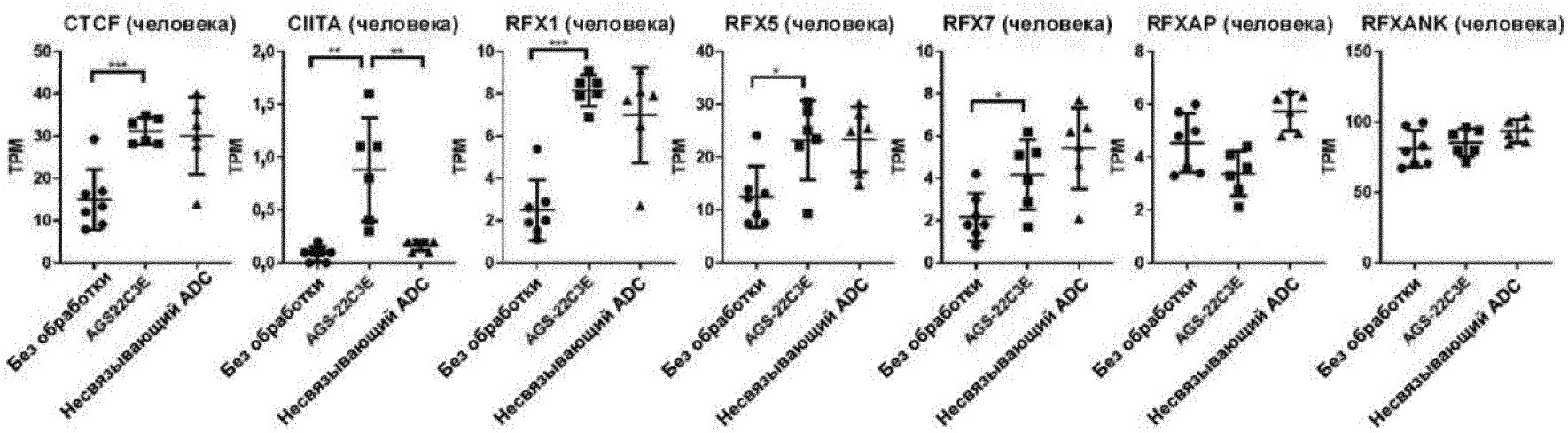


ФИГ. 10B

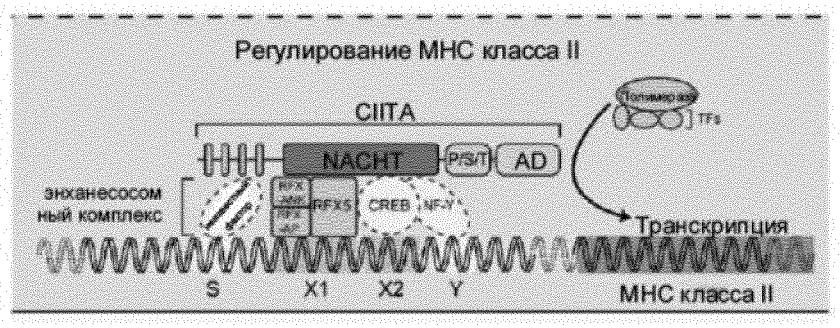


ФИГ. 10C

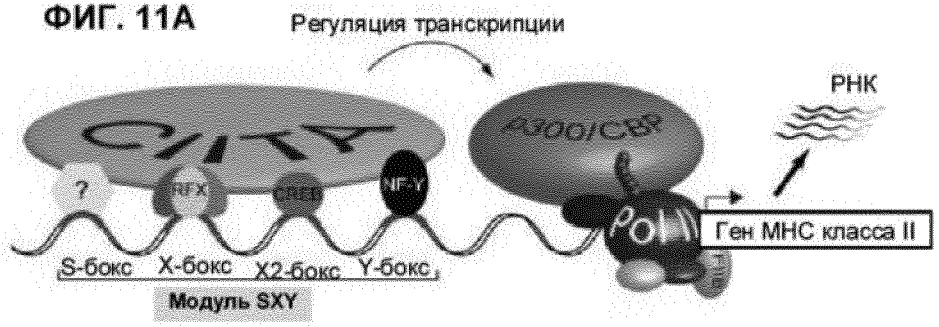




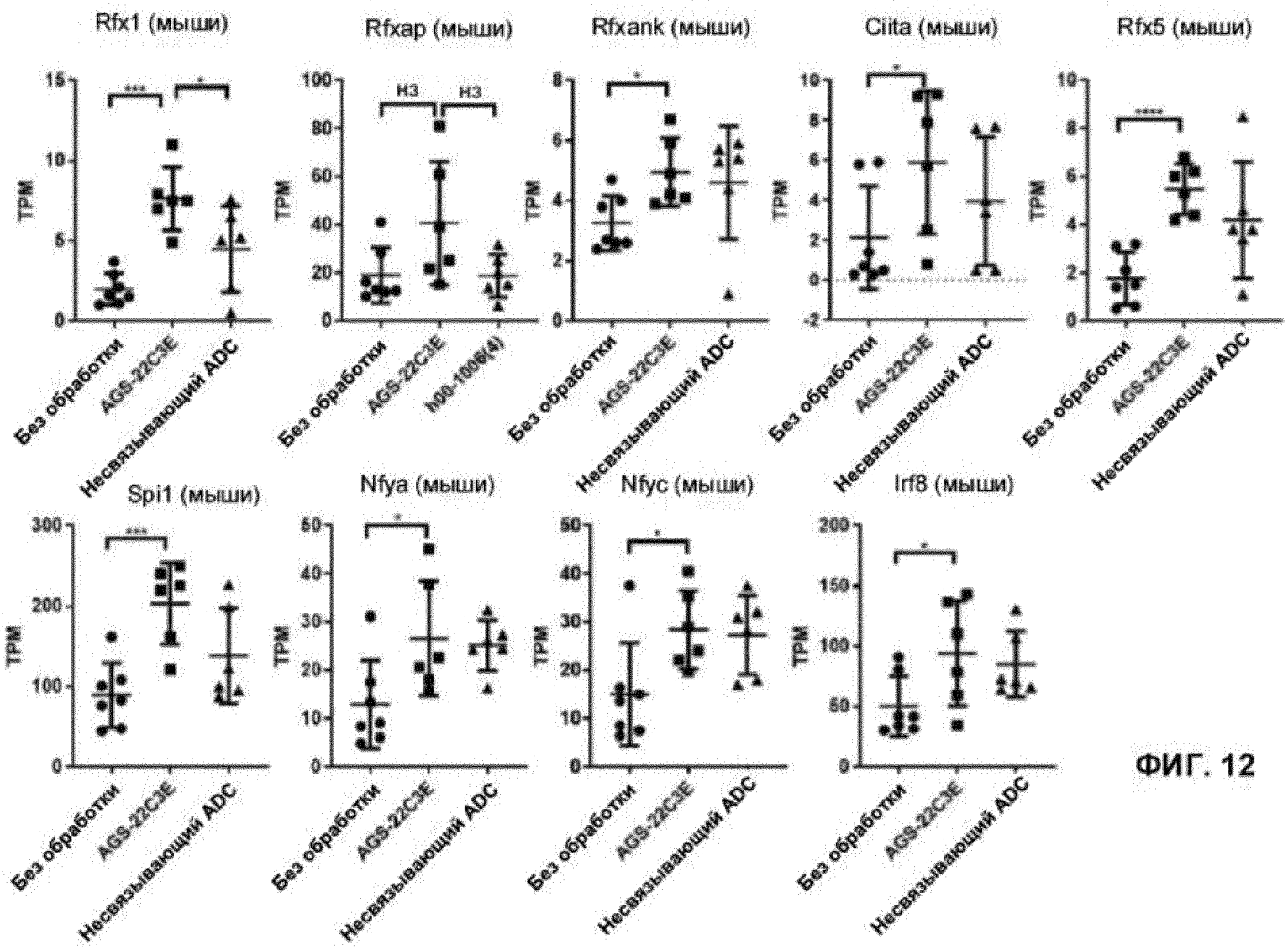
ФИГ. 11A



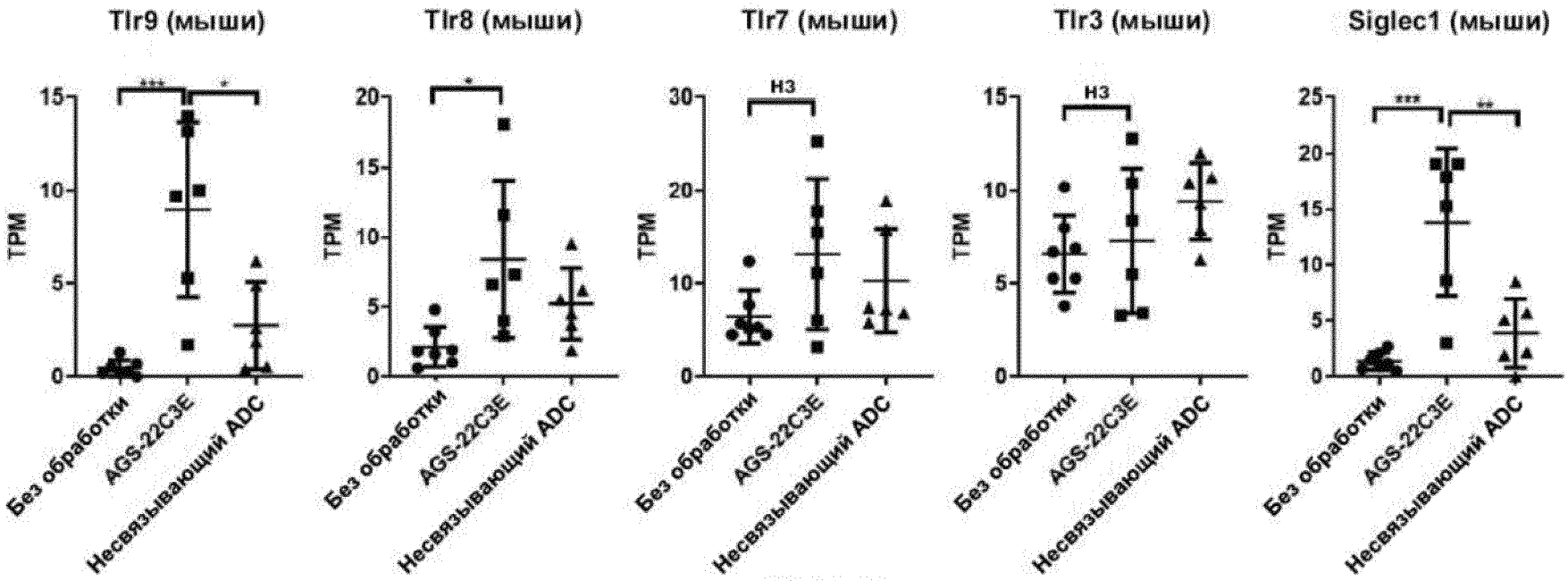
ФИГ. 11B



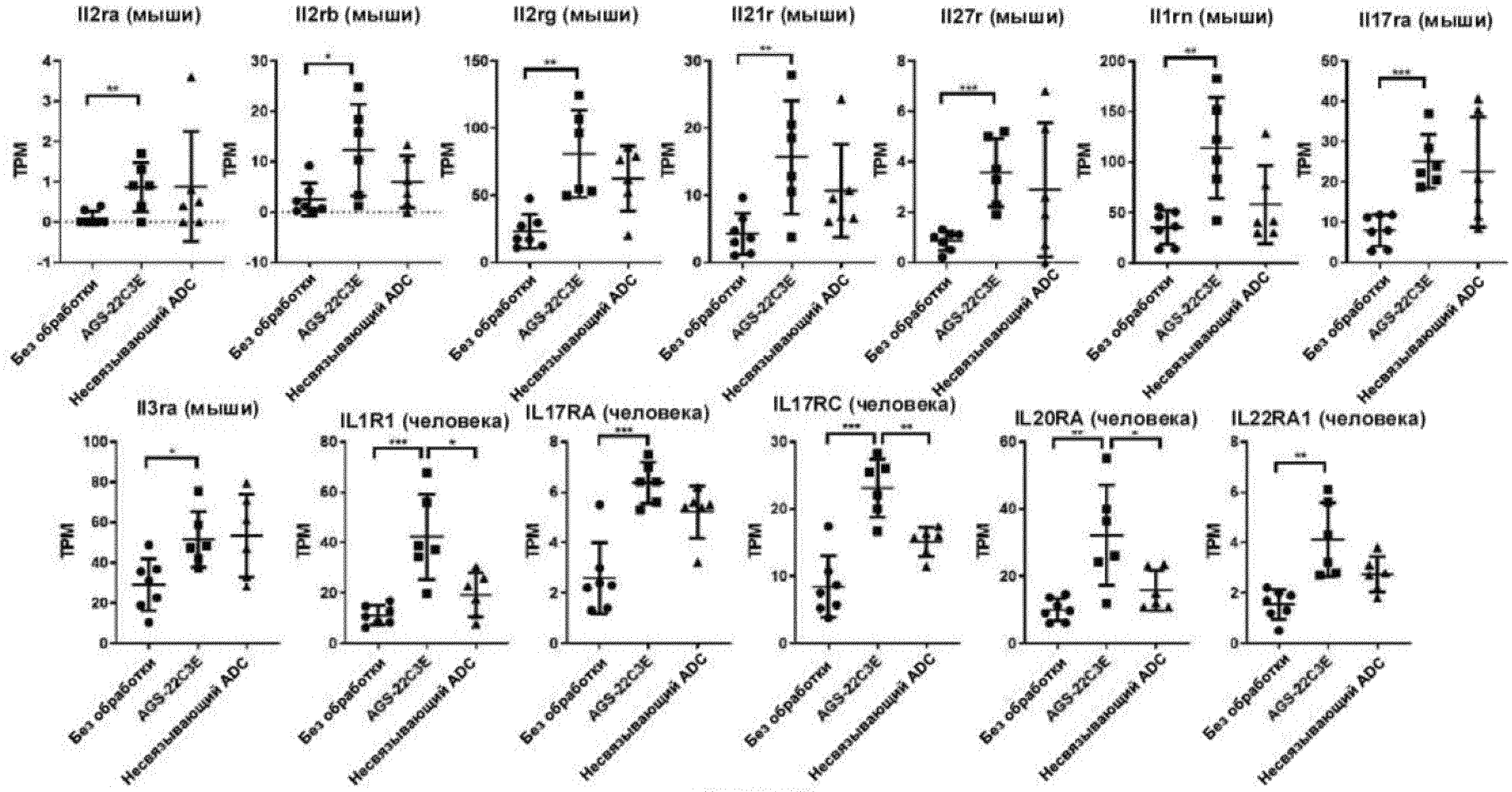
ФИГ. 11C


Rfx1 (мыши)
Rfxap (мыши)
Rfxank (мыши)
Ciita (мыши)
Rfx5 (мыши)
Spi1 (мыши)
Nfya (мыши)
Nfyc (мыши)
Irf8 (мыши)
TPM
H3
Без обработки
AGS-22C3E
h00-1006(4)
Несвязывающий ADC

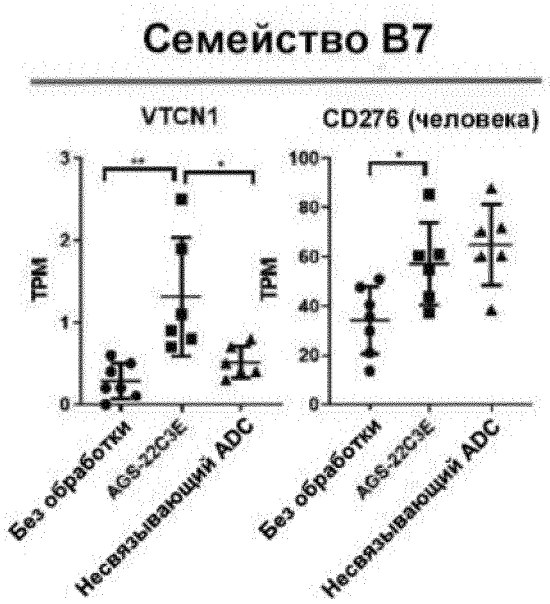
ФИГ. 12


Tlr9 (мыши)
Tlr8 (мыши)
Tlr7 (мыши)
Tlr3 (мыши)
Siglec1 (мыши)
TPM
***
*
**
Н3
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

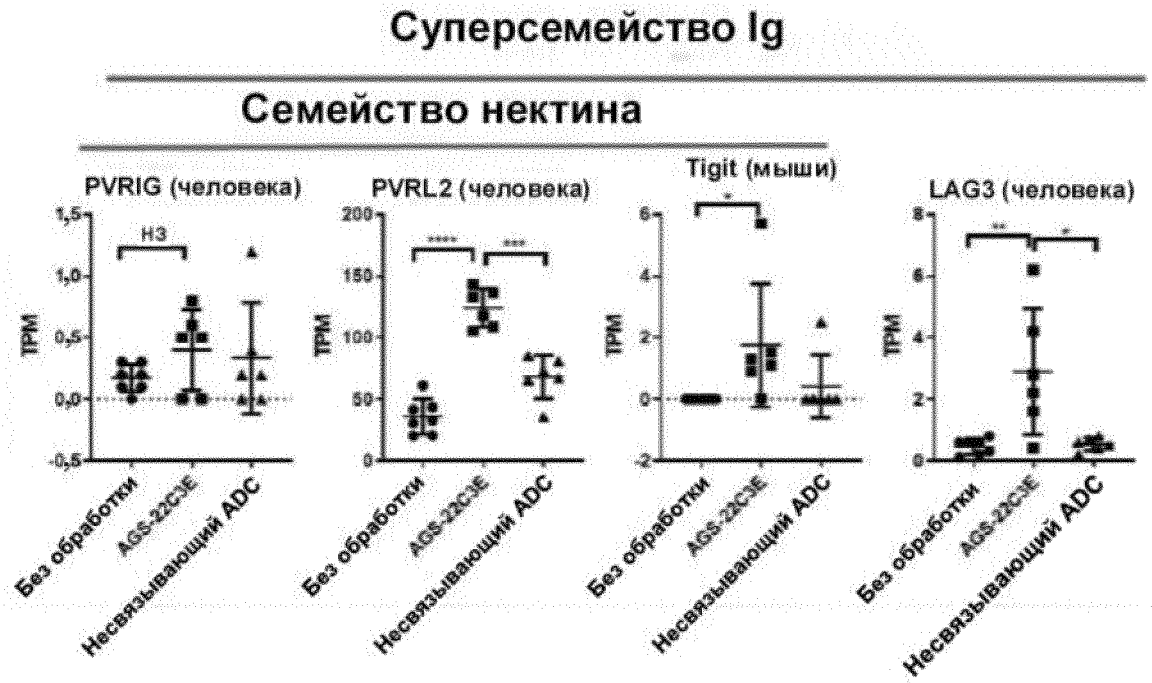
ФИГ. 13


Il2ra (мыши)
Il2rb (мыши)
Il2rg (мыши)
Il21r (мыши)
Il27r (мыши)
Il1rn (мыши)
Il17ra (мыши)
Il3ra (мыши)
IL1R1 (человека)
IL17RA (человека)
IL17RC (человека)
IL20RA (человека)
IL22RA1 (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

ФИГ. 14

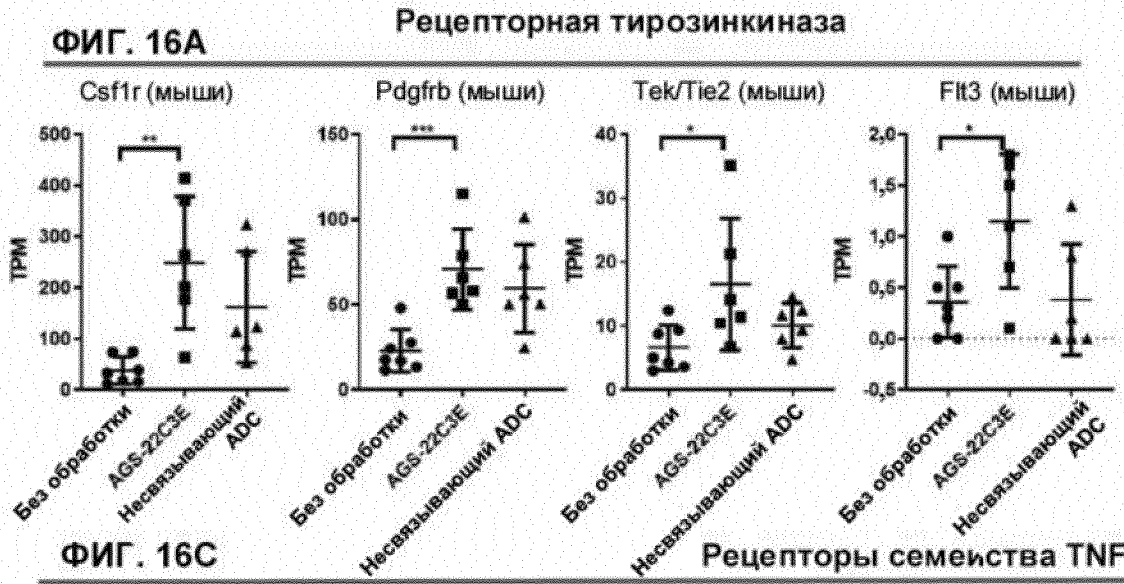


ФИГ. 15A

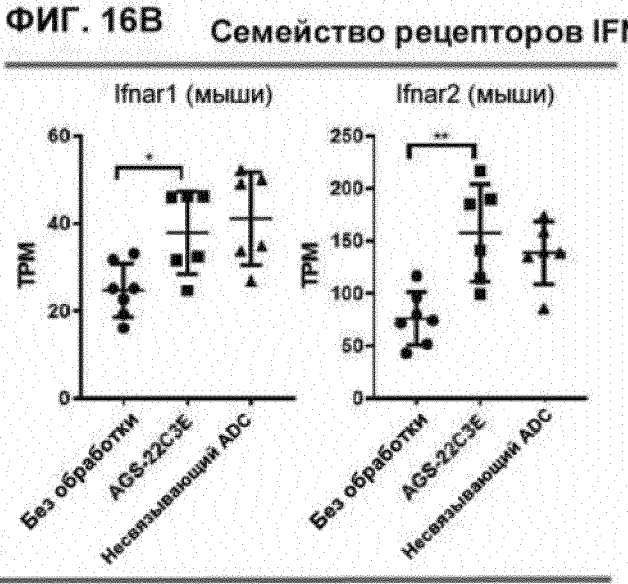


ФИГ. 15B

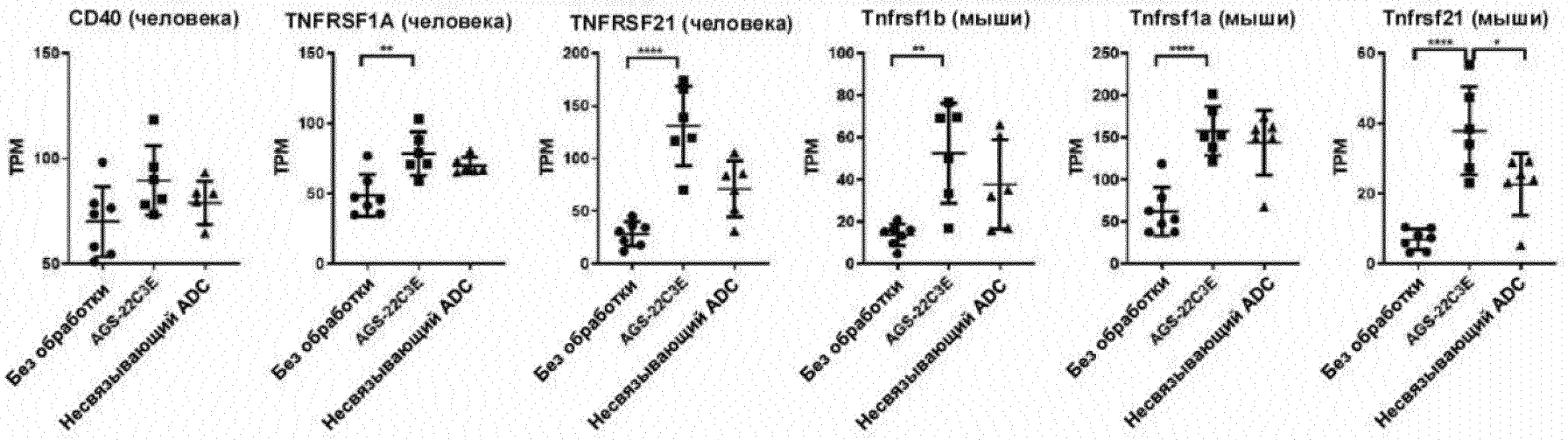
ФИГ. 16A



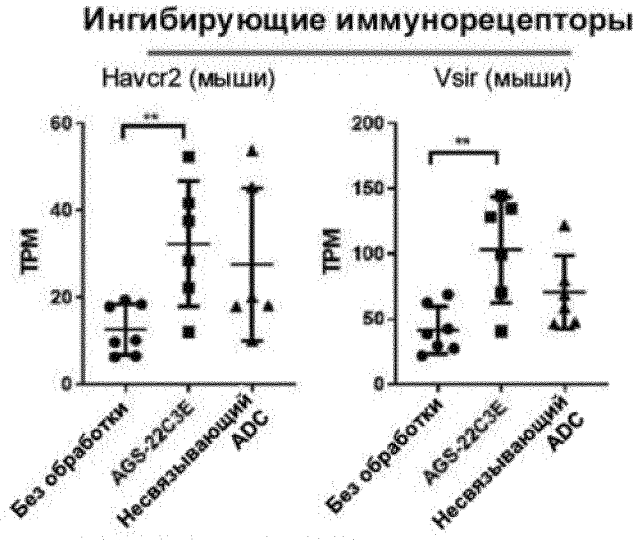
ФИГ. 16B



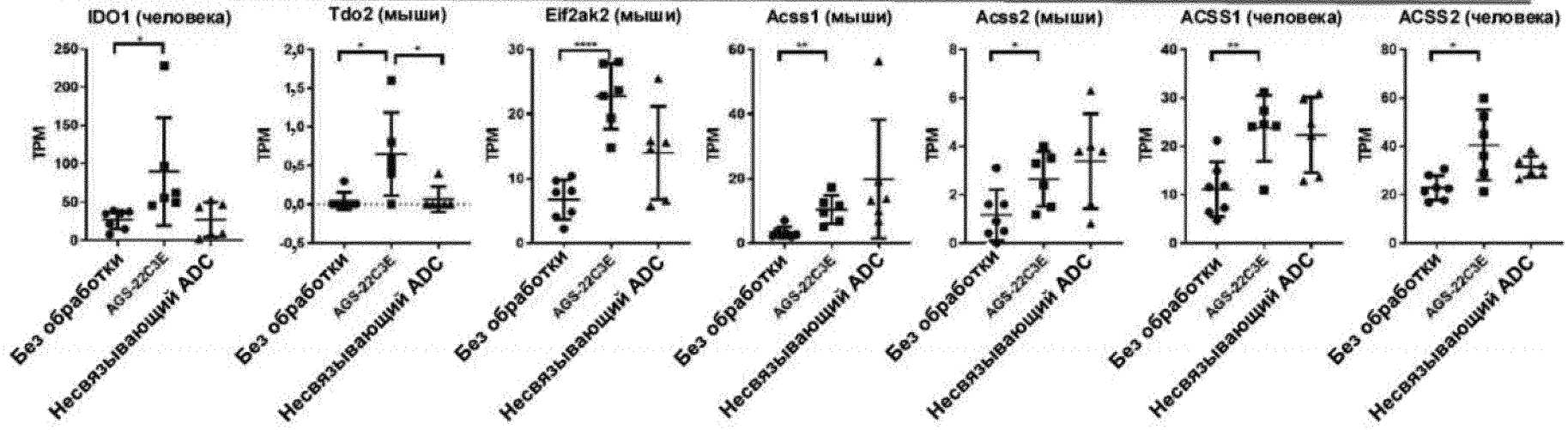
ФИГ. 16C

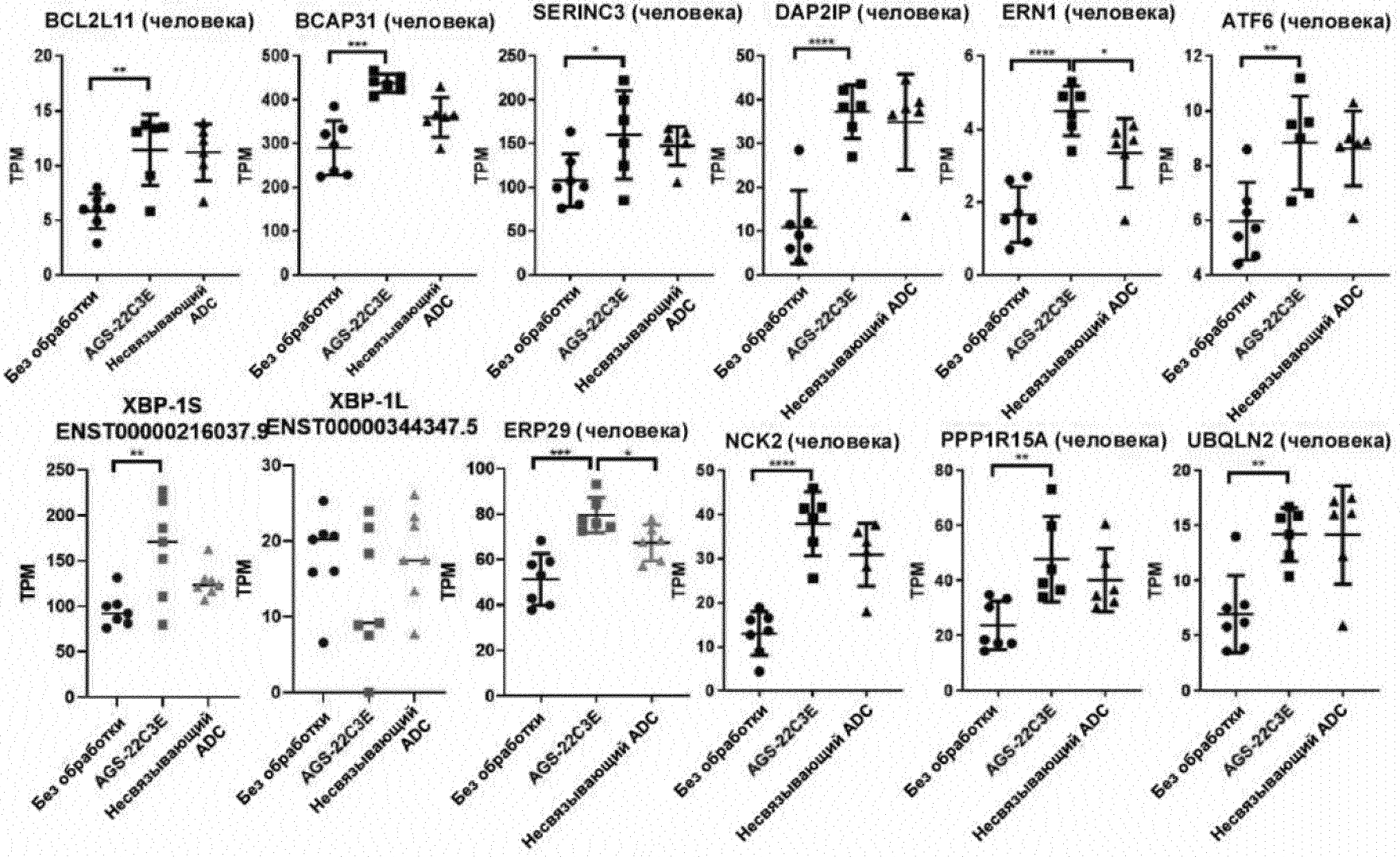


ФИГ. 17A

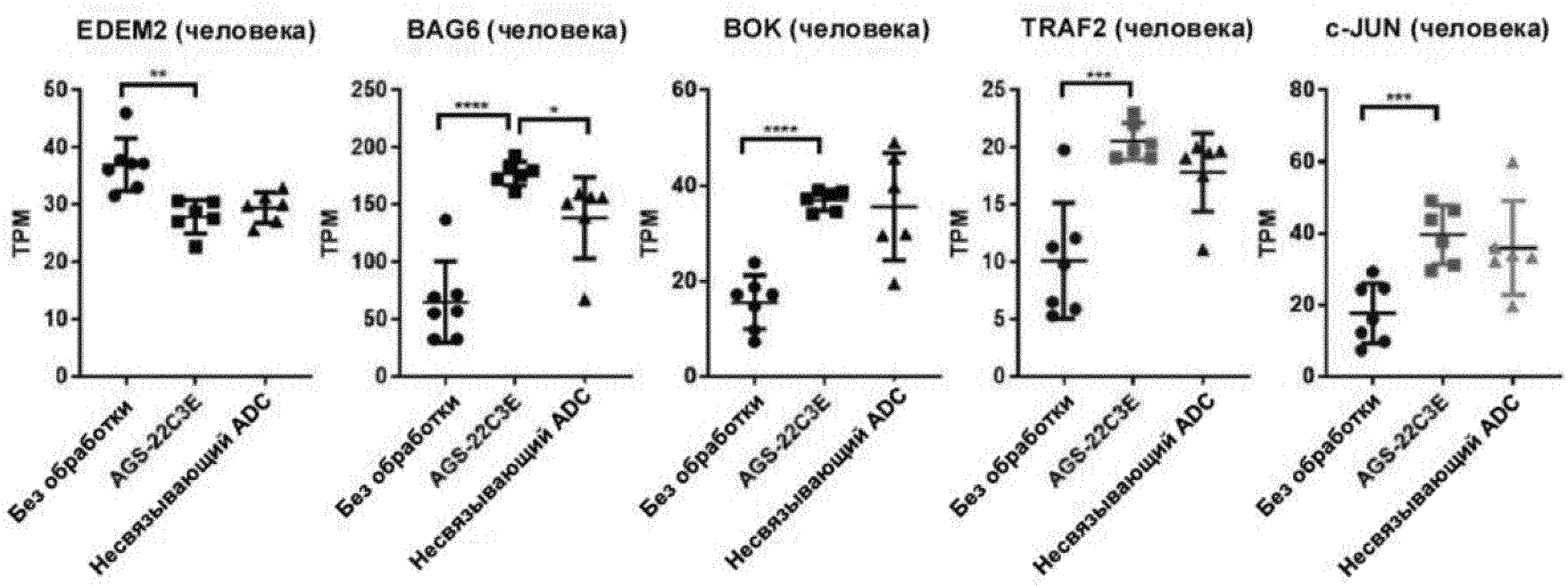


ФИГ. 17B

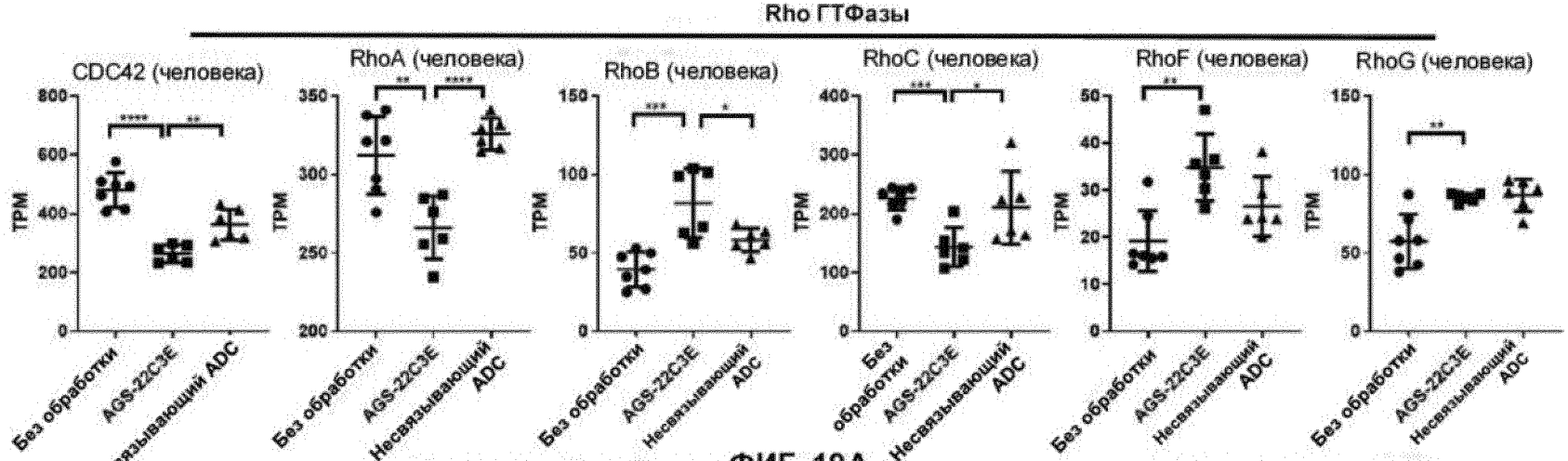



BCL2L11 (человека)
BCAP31 (человека)
SERINC3 (человека)
DAP2IP (человека)
ERN1 (человека)
ATF6 (человека)
XBP-1S ENST00000216037.9
XBP-1L ENST00000344347.5
ERP29 (человека)
NCK2 (человека)
PPP1R15A (человека)
UBQLN2 (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

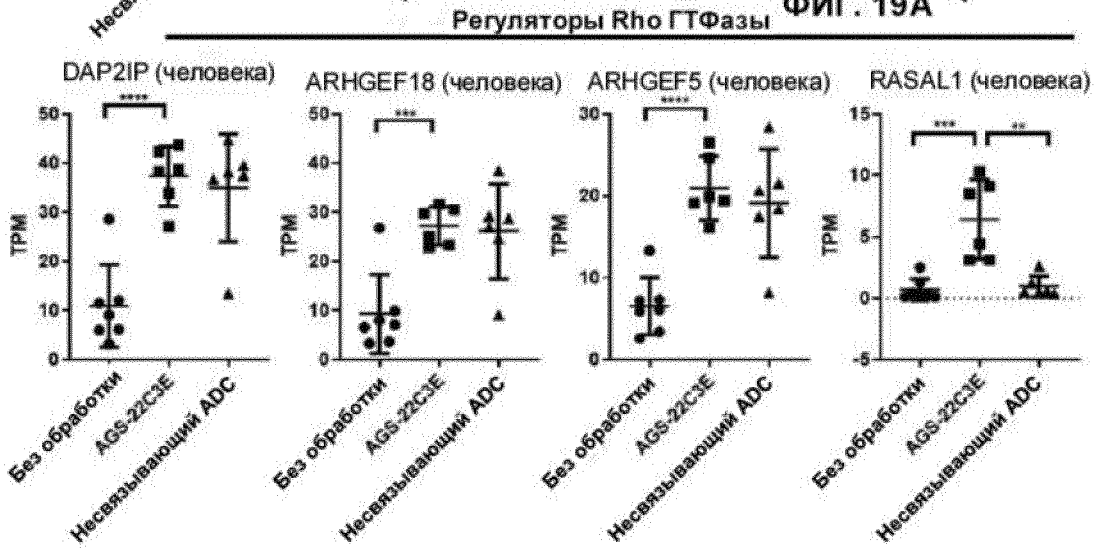
ФИГ. 18



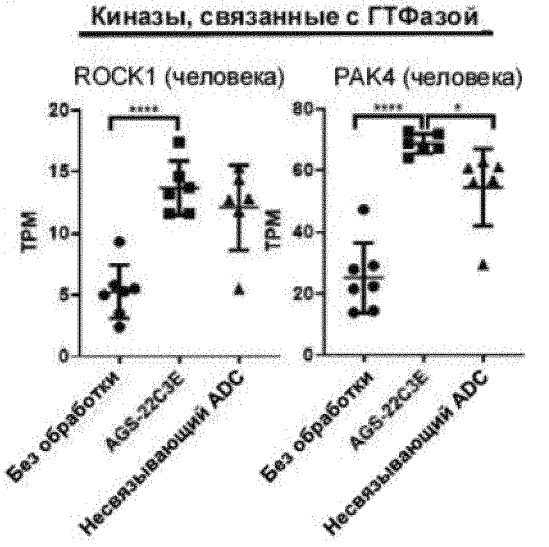
ФИГ. 18 (Продолжение)



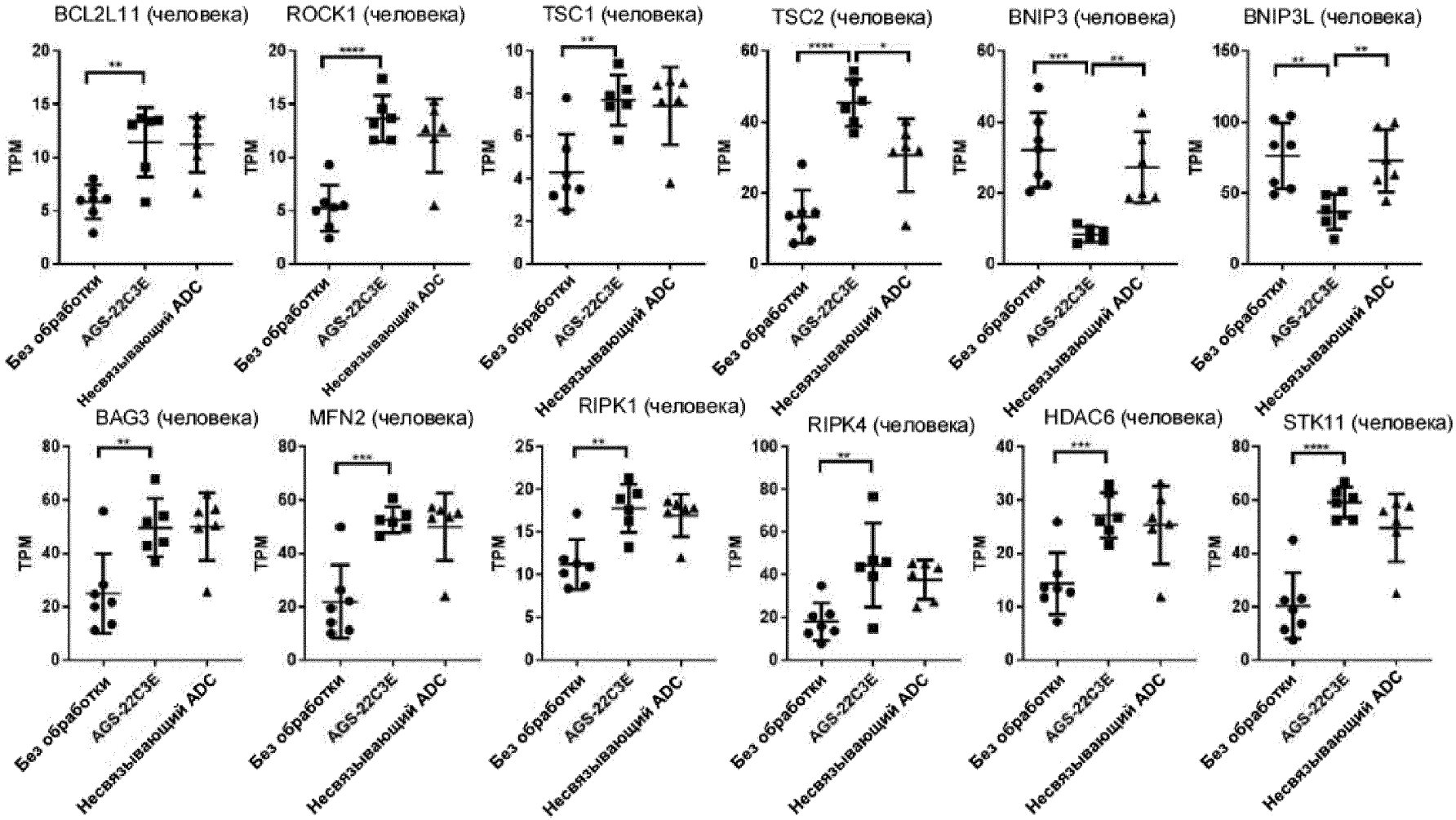
ФИГ. 19A



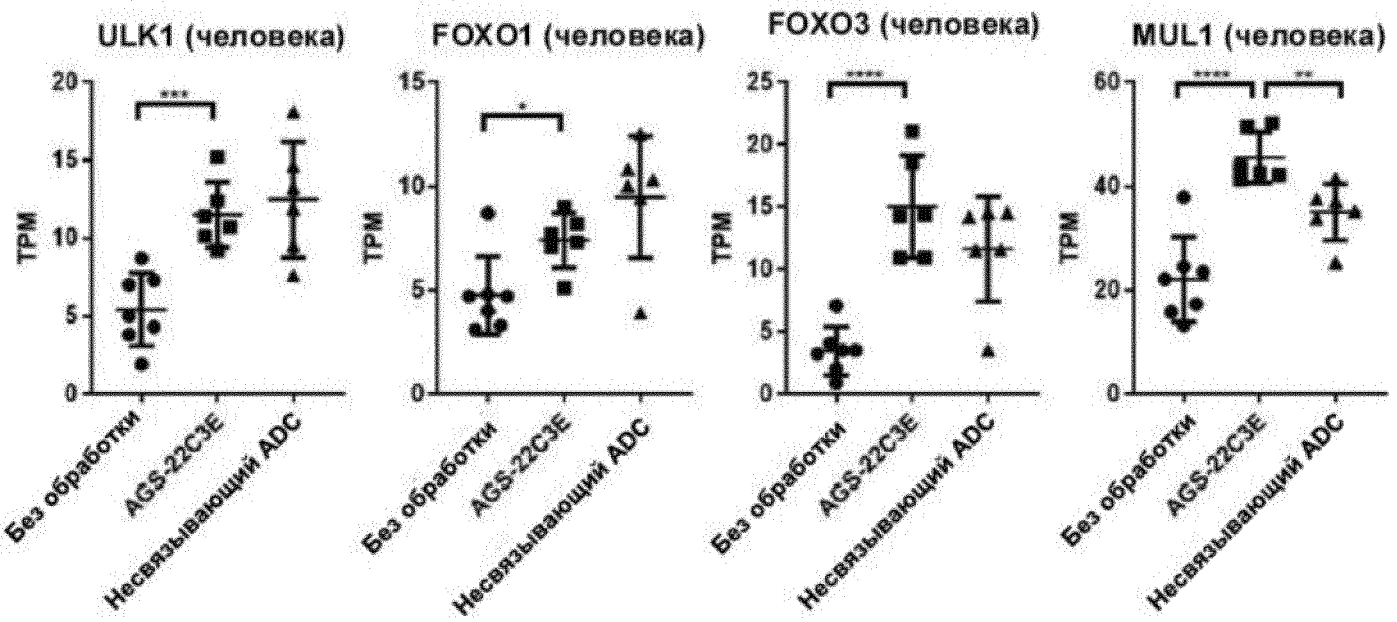
ФИГ. 19B



ФИГ. 19C

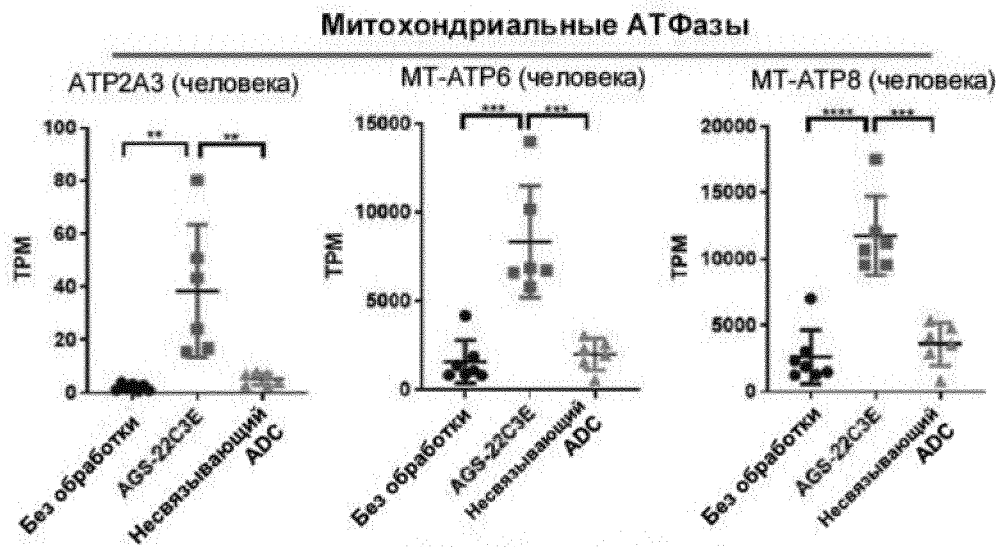

BCL2L11 (человека)
ROCK1 (человека)
TSC1 (человека)
TSC2 (человека)
BNIP3 (человека)
BNIP3L (человека)
BAG3 (человека)
MFN2 (человека)
RIPK1 (человека)
RIPK4 (человека)
HDAC6 (человека)
STK11 (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

ФИГ. 20

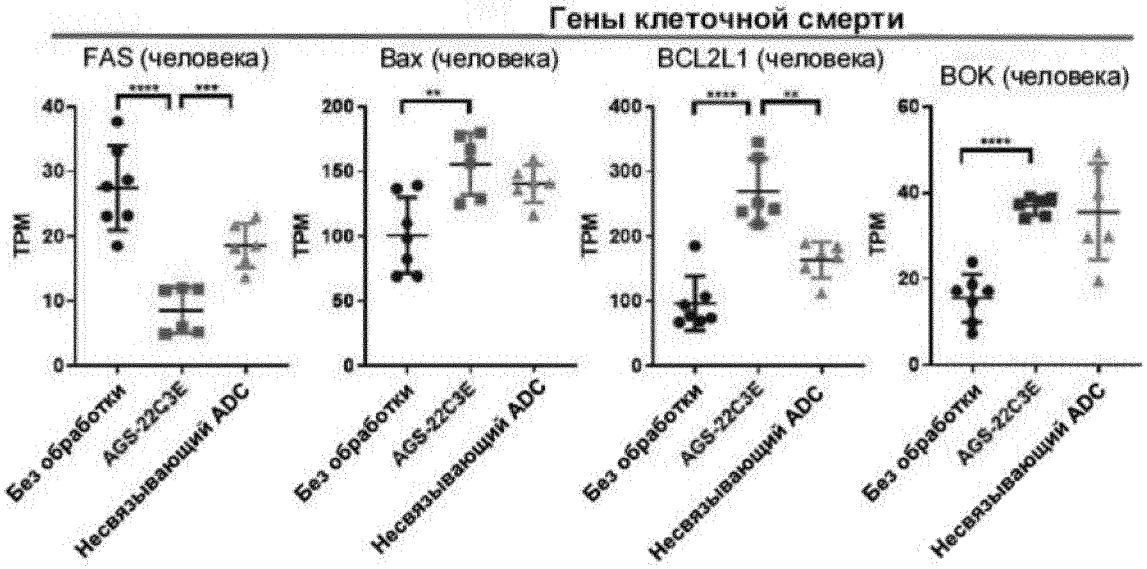


ФИГ. 20 (Продолжение)

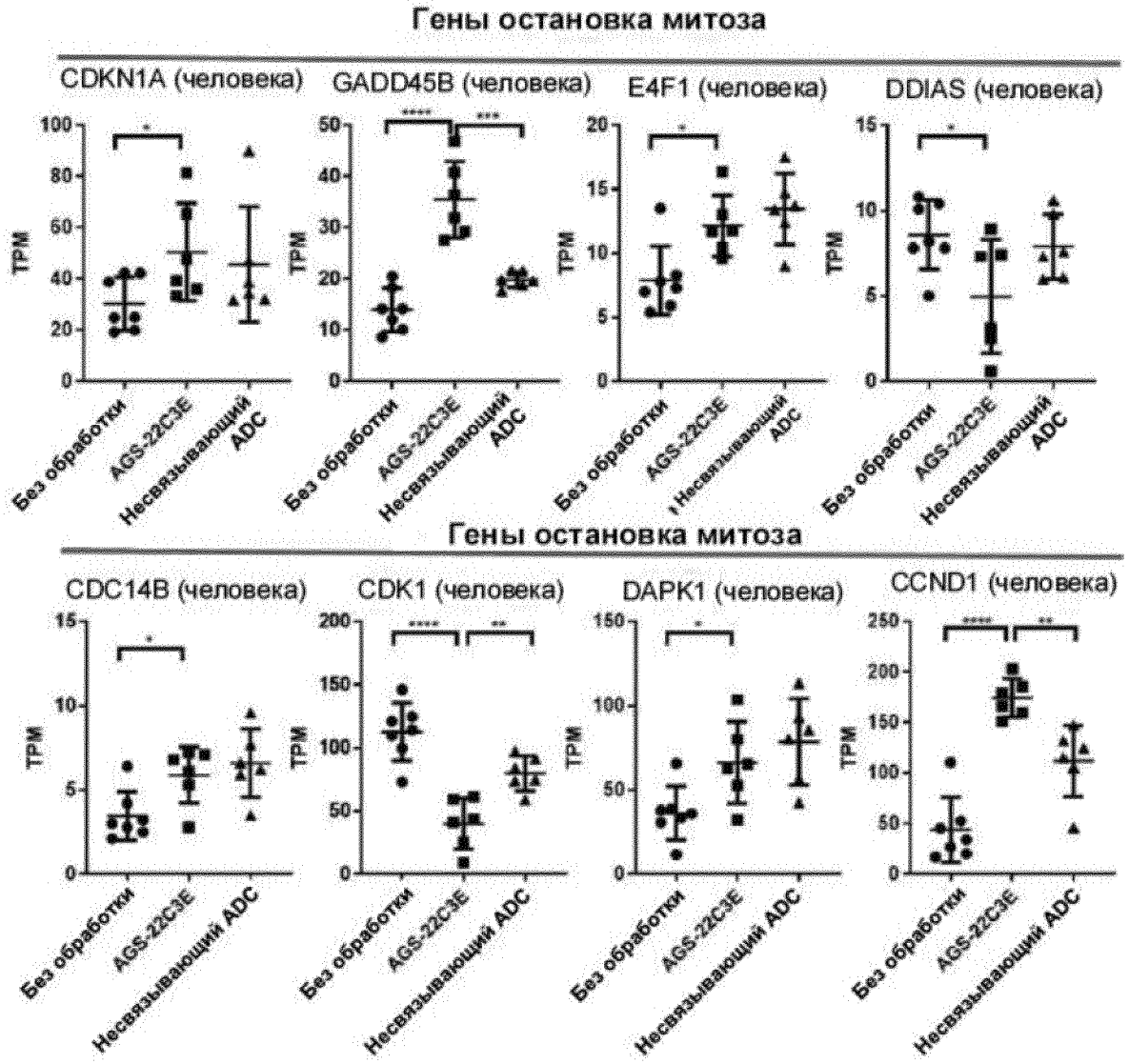
ФИГ. 21A



ФИГ. 21B

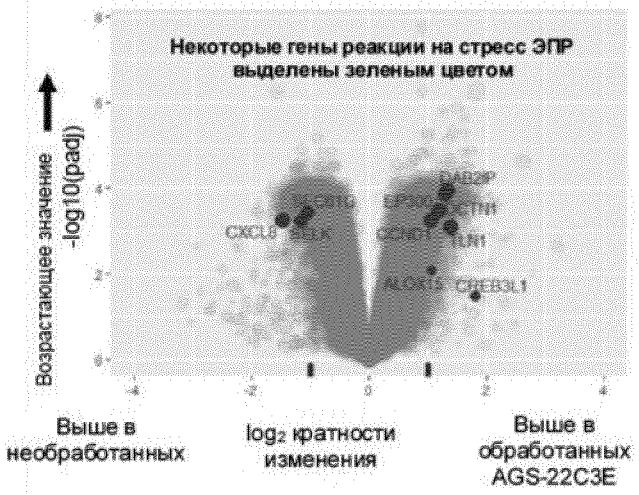


ФИГ. 21C

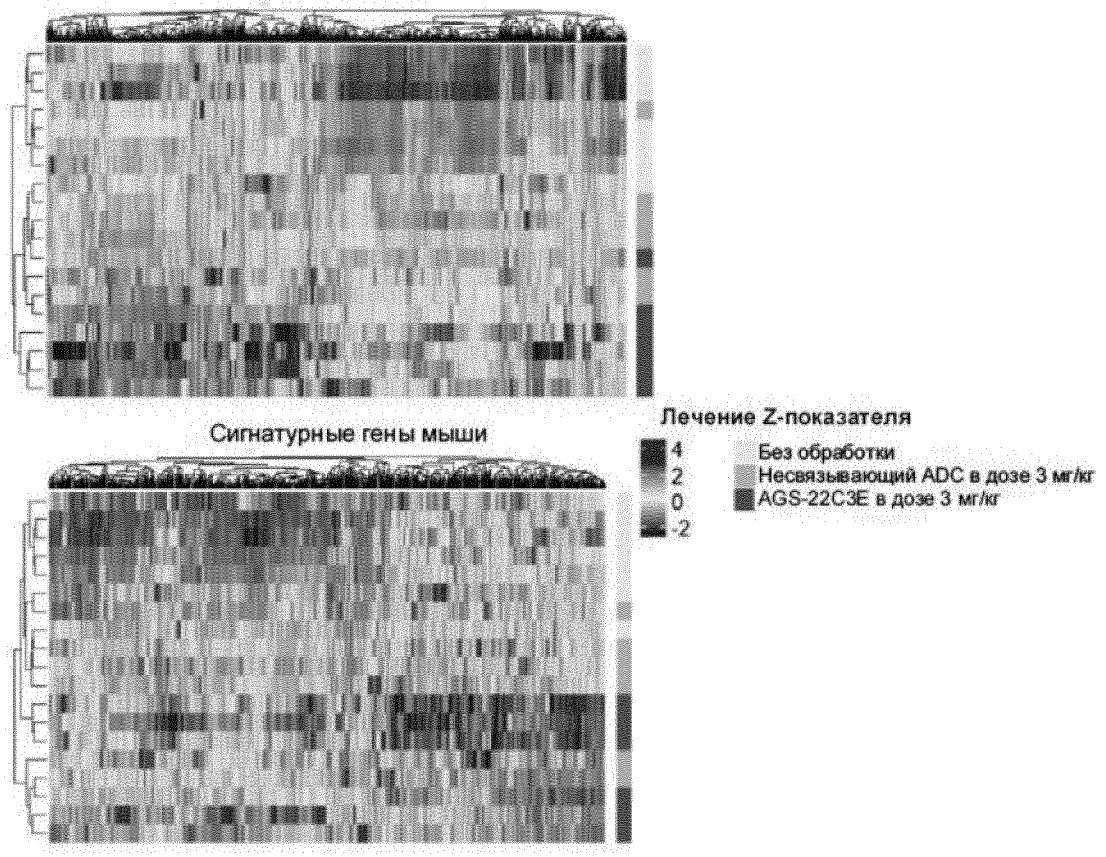

Гены остановка митоза
CDKN1A (человека)
GADD45B (человека)
E4F1 (человека)
DDIAS (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC
Гены остановка митоза
CDC14B (человека)
CDK1 (человека)
DAPK1 (человека)
CCND1 (человека)
TPM
Без обработки
AGS-22C3E
Несвязывающий ADC

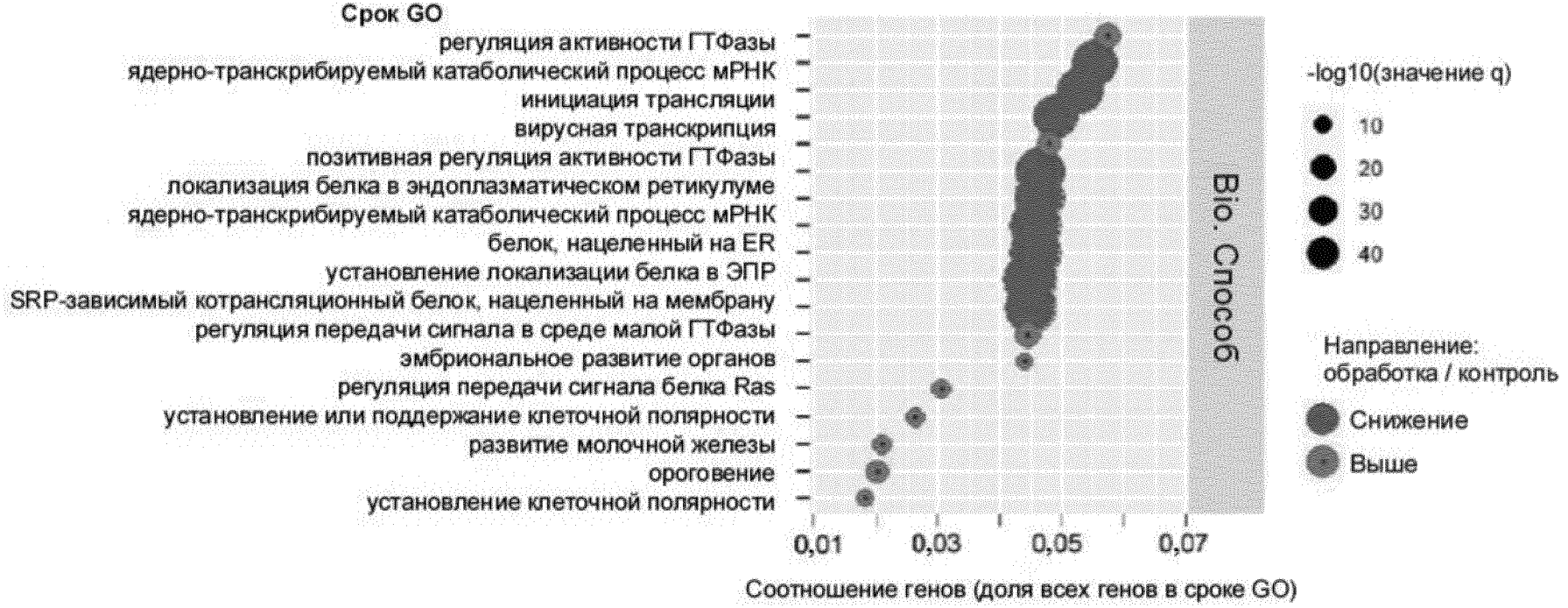
ФИГ. 22A

Вулканический график генов человека в необработанных опухолях по сравнению с обработанными AGS-22C3E опухолями



ФИГ. 22B




Срок GO
регуляция активности ГТФазы
ядерно-транскрибируемый катаболический процесс мРНК
инициация трансляции
вирусная транскрипция
позитивная регуляция активности ГТФазы
локализация белка в эндоплазматическом ретикулуме
ядерно-транскрибируемый катаболический процесс мРНК
белок, нацеленный на ER
установление локализации белка в ЭПР
SRP-зависимый котрансляционный белок, нацеленный на мембрану
регуляция передачи сигнала в среде малой ГТФазы
эмбриональное развитие органов
регуляция передачи сигнала белка Ras
установление или поддержание клеточной полярности
развитие молочной железы
ороговение
установление клеточной полярности
Bio. Способ
0,01
0,03
0,05
0,07
Соотношение генов (доля всех генов в сроке GO)
-log10(значение q)
10
20
30
40
Направление:
обработка / контроль
Снижение
Выше

ФИГ. 22C