



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월10일
(11) 등록번호 10-2299801
(24) 등록일자 2021년09월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) C12Q 1/68 (2018.01)
G01N 33/50 (2017.01) G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/58 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 33/6863 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2018.05)
- (21) 출원번호 10-2016-7016778
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월05일
심사청구일자 2019년12월04일
- (85) 번역문제출일자 2016년06월23일
- (65) 공개번호 10-2016-0090345
- (43) 공개일자 2016년07월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/068795
- (87) 국제공개번호 WO 2015/085172
국제공개일자 2015년06월11일
- (30) 우선권주장
61/913,003 2013년12월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02012149299 A2*
(뒷면에 계속)

- (73) 특허권자
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 에비뉴 86
- (72) 발명자
트로터, 매튜 윌리엄, 버넬
스페인 세비야 이-41807 에스파르티나스 까에 알 카사르 43
하그너, 패트릭
미국 뉴저지주 07871 스파르타 오크우드 트레일 22
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 21 항

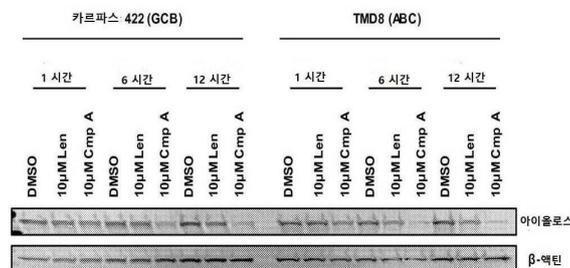
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 **미만성 거대 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 및 골수암의 치료를 위한 약물 효능을 결정하는 방법**

(57) 요약

일부 실시양태에서, 암 (예컨대, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS) 및 급성 골수성 백혈병 (AML)) 및 IFN-관련 장애와 같은 다양한 질환 및 장애를 갖는 환자에서 특정 화합물에 대한 임상적 민감성 및 치료적 반응을 예측하고 모니터링하는데 사용하기 위한 바이오마커로서 아이올로스, 이카로스, 인터페론 (IFN), 및 IFN 경로 단백질, 카제인 키나제 1, 알파 1 (CSNK1A1), 및 ZFP91과 같은 특정 세레블론-관련 단백질을 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정의 실시양태에서, 번역조절 화합물의 효능을 결정하기 위한 방법이 또한 본 명세서에 제공된다.

대표도



- (52) CPC특허분류
G01N 33/5011 (2013.01)
G01N 33/57426 (2013.01)
G01N 33/5743 (2019.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
G01N 33/58 (2020.05)
C12Q 2600/136 (2013.01)
G01N 2333/70596 (2013.01)
G01N 2800/50 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)
- (72) 발명자
헤이븐스, 코트니, 지.
 미국 뉴저지주 07960 모리스타운 캐서린 레인 11
초프라, 라제쉬
 미국 뉴저지주 07901 서밋 에거스 코트 54
간디, 애니타
 미국 뉴저지주 07924 버나즈빌 스텔링 로드 37
클리펠, 양케
 미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 모스 애비뉴 21
왕 마리아, 영린
 미국 캘리포니아주 92122 샌디에이고 칼라브리아
 코트 7285 #20
브레이더, 마이크
 미국 캘리포니아주 92007 카디프-바이-더-시 서머
 셋 애비뉴 1833
쿠토, 수잔나, 스톨리니
 미국 캘리포니아주 92037 라 호야 캐릭터스 웨이
 5816
렌, 안
 미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 세이지브러시
 벤드 웨이 6310
홀렌바흐, 폴
 미국 캘리포니아주 94552 카스트로 밸리 글렌우드
 드라이브 20793
맥베스, 카일
 미국 캘리포니아주 94103 샌프란시스코 스티븐슨
 스트리트 1356
- (56) 선행기술조사문헌
 W02012125405 A2
 W02012153187 A2
 KR1020120093852 A
 US20090148853 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (30) 우선권주장
 61/947,963 2014년03월04일 미국(US)
 61/990,621 2014년05월08일 미국(US)
 62/061,050 2014년10월07일 미국(US)
 62/064,413 2014년10월15일 미국(US)
 62/077,835 2014년11월10일 미국(US)
 62/087,111 2014년12월03일 미국(US)
-

명세서

청구범위

청구항 1

화합물이 항종양제로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법으로서,

- (a) 제1 세포를 상기 화합물과 접촉시키되, 선택적으로 상기 세포는 암 세포인 단계;
- (b) 단계(a)로부터의 제1 세포로부터 제1 시료를 획득하는 단계;
- (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- (d) 단계(c)로부터의 제1 시료 내 바이오마커의 수준을 표준 시료로부터 획득된 바이오마커의 수준과 비교하는 단계로서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 화합물이 항종양제로서 효과적인 가능성이 있음을 나타내고, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 화합물이 항종양제로서 효과적인 가능성이 없음을 나타내는, 단계

를 포함하고;

상기 바이오마커가 카제인 키나제 1, 알파 1 (CSNK1A1), 또는 ZFP91이고;

상기 화합물이 레날리도미드, 포말리도미드, 탈리도미드, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온(화합물 A), 또는 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌인-2-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 B), 또는 이들의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 2

암이 발병하거나 암 발병이 의심되는 개체의 치료 화합물에 대한 반응성을 예측 또는 모니터링하거나, 화합물에 대한 환자 순응도를 모니터링하거나, 또는 암의 치료에서 화합물의 효능을 평가 또는 모니터링하기 위하여 화합물이 항종양제로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법으로서,

- (a) 화합물을 투여받은 암이 발병하거나 암 발병이 의심되는 개체로부터 획득된 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- (b) 제1 시료 내 바이오마커의 수준을 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하는 단계로서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 개체가 화합물에 반응성이 있거나 화합물이 암을 치료하는 데 효과적인 가능성이 있음을 나타내는 단계

를 포함하고,

상기 바이오마커가 카제인 키나제 1, 알파 1 (CSNK1A1), 또는 ZFP91이고;

상기 화합물이 레날리도미드, 포말리도미드, 탈리도미드, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온(화합물 A), 또는 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌인-2-일)피페리딘-2,6-디온(화합물 B), 또는 이들의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 시료는 종양 생검, 절절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득되는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 표준 시료는 화합물과 접촉하지 않은 제2 시료를 사용하여 준비되는, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 표준 시료는 암이 발병하지 않은 건강한 개체로부터 수득된 제2 시료를 사용하여 준비되는, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 다발성 골수종(MM), 골수이형성 증후군(MDS), 급성 골수성 백혈병(AML), 외투 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 비호지킨 림프종(NHL), 털모양 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병(CML), AIDS-관련 카포시 육종, 및 악성 흑색종으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 다발성 골수종(MM)인, 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 골수이형성 증후군(MDS)인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, MDS가 염색체 5q의 결손 (de1(5q))을 갖는 MDS인, 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병(AML)인, 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 바이오마커의 수준이 바이오마커의 mRNA 수준을 결정함으로써 측정되는, 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 바이오마커의 수준이 바이오마커의 cDNA 수준을 결정함으로써 측정되는, 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 바이오마커의 수준이 바이오마커의 단백질 수준을 결정함으로써 측정되는, 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 바이오마커는 CSNK1A1인, 방법.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 바이오마커는 ZFP91인, 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 레날리도미드, 또는 레날리도미드의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 포말리도미드, 또는 포말리도미드의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 탈리도미드, 또는 탈리도미드의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로

허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 화합물 A, 또는 화합물 A의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 화합물 B, 또는 화합물 B의 입체 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물 또는 다형체인, 방법.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 12월 6일자로 출원된 미국 가출원 제61/913,003호, 2014년 3월 4일자로 출원된 미국 가출원 제61/947,963호, 2014년 5월 8일자로 출원된 미국 가출원 제61/990,621호, 2014년 10월 7일자로 출원된 미국 가출원 제62/061,050호, 2014년 10월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/064,413호, 2014년 11월 10일자로 출원된 미국 가출원 제62/077,835호, 및 2014년 12월 3일자로 출원된 미국 가출원 제62/087,111호의 우선권을 주장하며, 이들 출원 각각은 전부 본 명세서에 참조로 인용된다.

[0002] 일부 실시양태에서, 암 (예컨대, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS) 및 급성 골수성 백혈병 (AML)) 및 IFN-관련 장애와 같은 다양한 질환 및 장애를 갖는 환자에서 특정 화합물에 대한 임상적 민감성 및 치료적 반응을 예측하고 모니터링하는데 사용하기 위한 바이오마커로서 아이올로스 (Aiolos), 이카로스 (Ikaros), 인터페론 (IFN), 및 IFN 경로 단백질, 카제인 키나제 1, 알파 1 (CSNK1A1 또는 CK1 α), 및 ZFP91과 같은 특정 세레블론-관련 단백질 (cereblon-associated proteins)을 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법을 수행하기 위한 키트가 추가로 제공된다. 특정의 실시양태에서, 면역조절 화합물의 효능을 결정하기 위한 방법이 또한 본 명세서에 제공된다.

배경 기술

[0003] **2.1 암의 병리생물학**

[0004] 암은 소정의 정상 조직으로부터 유래된 비정상 세포 수의 증가, 이들 비정상 세포에 의한 인접 조직의 침윤, 또는 국소 림프절 및 원위 부위로의 악성 세포의 림프성 또는 혈액-감염성 (blood-borne) 전파 (전이)를 주된 특징으로 한다. 임상 데이터 및 분자 생물학적 연구는 암이 미미한 전-신생물 (preneoplastic) 변화로 시작되고, 이것이 특정 조건하에서 신생물로 진행될 수 있는 다단계 과정을 나타낸다. 신생물 병변은, 특히 신생물 세포가 숙주의 면역 감시로부터 벗어나는 조건하에서, 클론성으로 진화하고, 침윤, 성장, 전이, 및 이질성에 대한 능력 증가를 발달시킬 수 있다 (Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993)).

[0005] 의학 문헌에 상세하게 기재되어 있는 매우 다양한 암이 존재한다. 그 예시로는 폐암, 결장암, 직장암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 혈액암 및 장암이 포함된다. 암의 발생률은, 전반적인 대중의 고령화, 새로운 암의 발병, 및 감수성 집단 (예컨대, AIDS에 감염되거나 일광에 과도하게 노출된 사람들)이 증가함에 따라 계속 상승하고 있다. 그러나, 암의 치료에 대한 선택은 제한적이다. 예를 들어, 혈액암 (예컨대, 다발성 골수종)의 경우에, 특히 통상적인 화학요법이 실패하고 골수 이식이 선택 사항이 아닌 경우에, 이용 가능한 치료 선택은 거의 없다. 따라서 암 환자의 치료에 사용될 수 있는 새로운 방법 및 조성물에 대한 엄청난 요구가 존재한다.

- [0006] 다양한 유형의 암이 혈관신생 (angiogenesis)으로 알려진 과정인, 새로운 혈관 형성과 관련이 있다. 종양-유도성 혈관신생에 관여하는 몇몇 기전이 규명되어 있다. 이들의 기전의 가장 직접적인 것은 종양 세포에 의한 혈관신생 특성을 갖는 사이토카인의 분비이다. 이들 사이토카인의 예시에는 산성 및 염기성 섬유모세포 성장인자 (a,b-FGF), 안지오제닌, 혈관내피 성장인자 (VEGF), 및 TNF- α 가 포함된다. 대안적으로, 종양 세포는 프로테아제의 생산 및 일부 사이토카인 (예컨대, b-FGF)이 저장되는 세포외 기질의 후속 분해를 통해 혈관신생 펩티드를 방출할 수 있다. 혈관신생은 또한 염증성 세포 (특히, 대식세포)의 모집과 혈관신생 사이토카인 (예컨대, TNF- α , b-FGF)의 이들의 후속 방출을 통해 유도될 수 있다.
- [0007] 림프종은 림프계에서 발생된 암을 지칭한다. 림프종은 림프구-B 림프구 및 T 림프구 (즉, B-세포 및 T-세포)의 악성 종양을 특징으로 한다. 림프종은 일반적으로, 이로 제한되는 것은 아니지만, 림프절이나, 위 또는 장을 포함하는 기관 내 림프 조직의 집단에서 시작한다. 림프종은 몇몇 경우에 골수 및 혈액을 포함할 수 있다. 림프종은 신체의 한 부위에서 다른 부위로 퍼질 수 있다.
- [0008] 다양한 형태의 림프종의 치료가, 예를 들어 미국특허 제7,468,363호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로 인용된다. 이러한 림프종에는 호지킨 림프종 (Hodgkin's lymphoma), 비-호지킨 림프종, 피부 B-세포 림프종, 활성화된 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (mantle cell lymphoma, MCL), 여포성 중심 림프종 (follicular center lymphoma), 변환 림프종, 중간 분화 림프구성 림프종, 중간 림프구성 림프종 (ILL), 미분화 림프구성 림프 림프종 (PDL), 중심세포 림프종, 미만성 소-분할 세포 림프종 (DSCCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부 T-세포 림프종, 및 외투 세포 림프종 및 낮은 등급의 여포성 림프종이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0009] 비-호지킨 림프종 (NHL)은 2007년에 대략 63,190개의 새로운 사례 및 18,660 명의 사망으로, 미국에서 여성 및 남성 모두에게 5번째로 가장 흔한 암이다 (Jemal A, *et al.*, *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66). NHL이 발병할 가능성은 연령에 따라 증가하고 노령층에서 NHL의 발병률은 지난 10년간 꾸준히 증가하였으며, 미국 인구의 고령화 추세와 관련하여 우려를 초래한다 (Clarke C A, *et al.*, *Cancer* 2002; 94(7): 2015-2023).
- [0010] DLBCL은 비-호지킨 림프종의 대략 1/3을 차지한다. 일부 DLBCL 환자는 전통적인 화학요법으로 치료되지만, 나머지는 이 질환으로 사망한다. 항암 약물은, 아마도 성숙한 T 및 B 세포에서 직접적인 세포자멸을 유도하여 림프구의 신속하고 지속적인 고갈을 유도한다. 문헌 [K. Stahnke. *et al.*, *Blood* 2001, 98: 3066-3073] 참조. 절대 림프구 수 (absolute lymphocyte count; ALC)가 여포성 비-호지킨 림프종에서 예후 인자인 것으로 나타났으며, 최근 결과는 DLBCL의 진단에서 ALC가 중요한 예후 인자임을 제시하고 있다.
- [0011] DLBCL은 이들의 유전자 프로파일링 양상에 따라 뚜렷한 분자적 아형으로 구분될 수 있다: 배-중심 B-세포-유사 DLBCL (GCB-DLBCL), 활성화된 B-세포-유사 DLBCL (ABC-DLBCL), 및 원발성 종격동 B-세포 림프종 (primary mediastinal B-cell lymphoma; PMBL) 또는 미분류 유형. 이들 아형은 생존, 화학-반응성, 및 신호전달 경로 의존성, 특히 NF- κ B 경로에서의 뚜렷한 차이를 특징으로 한다. 문헌 [D. Kim *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082. Bea S, *et al.*, *Blood* 2005; 106: 3183-90; Ngo V.N. *et al.*, *Nature* 2011; 470: 115-9] 참조. 이러한 차이가 DLBCL에 있어 더 효과적이고 아형-특이적인 치료 전략을 위한 연구를 촉진하고 있다.
- [0012] 백혈병은 혈액-형성 조직의 악성 신생물을 지칭한다. 다양한 형태의 백혈병이, 예를 들어 미국특허 제 7,393,862호 및 2002년 5월 17일자로 출원된 미국 가출원 제60/380,842호에 기술되어 있으며, 이들의 전문은 본 명세서에서 참고로 인용된다. 보고에 따르면 바이러스가 동물에서 다양한 형태의 백혈병을 유발하지만, 인간에서 백혈병의 원인은 대부분 알려지지 않은 상태이다 (*The Merck Manual*, 944-952 (17th. 1999)). 악성으로의 전환은 전형적으로 후속 증식 및 클론 확산을 수반하는 2 이상의 단계를 통해 단일 세포에서 발생한다. 일부 백혈병에서, 특정 염색체 전좌가 일관된 백혈병 세포의 형상 및 특정한 임상적 특성을 갖는 것으로 동정되었다 (예컨대, 만성적 골수 백혈병에서 9 및 22의 전좌, 및 급성 전골수성 백혈병에서 15 및 17의 전좌). 급성 백혈병은 미분화된 세포 집단에서 우세하며 만성 백혈병은 성숙한 세포 형태에서 더 우세하다.
- [0013] 급성 백혈병은 림프구성 (ALL)과 비-림프구성(ANLL) 유형으로 구분된다 (*The Merck Manual*, 946-949 (17th ed. 1999)). 이들은 French-American-British (FAB) 분류에 따르거나 이들의 분화 유형 및 정도에 따라 이들의 형태학적 및 세포화학적 외형에 의해 더욱 세분할 수 있다. 특이적 B- 및 T 세포와 골수-항원 단일클론 항체의 사용은 분류에 대부분 유용하다. ALL은 주로 실험실 소견 및 골수 검사에 의해 확립된 소아기 질환이다. 급성 골수형성 백혈병 (acute myelogenous leukemia) 또는 급성 골수성 백혈병 (AML)으로도 알려진, ANLL은 모든 연

령에서 발생하고 성인 사이에서는 급성 백혈병이 더 일반적이데; 이는 병인으로 방사선조사와 일반적으로 연관된 형태이다.

[0014] 만성 백혈병은 림프구성 (CLL) 또는 골수구성 (CML)으로 기술된다 (*The Merck Manual*, 949-952 (17th ed. 1999)). CLL은 혈액, 골수 및 림프 기관에서 성숙한 림프구의 출현을 특징으로 한다. CLL의 특징은 지속적이고, 절대적인 림프구증가증 ($> 5,000/\mu\text{L}$) 및 골수에서 림프구의 증가이다. 대부분의 CLL 환자는 또한 B-세포 특성을 가진 림프구의 클론 확장을 갖는다. CLL은 중년 또는 고령층의 질환이다. CML에서, 독특한 특징은 혈액, 골수, 간, 비장 및 다른 기관에서 분화의 모든 시기에서 과립구 세포의 우세이다. 진단 시 증상을 보이는 환자에서, 총 백혈구 (WBC) 수는 대개 약 $200,000/\mu\text{L}$ 이지만, $1,000,000/\mu\text{L}$ 에 이를 수 있다. CML은 필라델피아 염색체의 존재때문에 상대적으로 진단하기 용이하다.

[0015] 골수 기질세포는 CLL 질환 진행 및 화학요법에 대한 내성을 지원하는 것으로 잘 알려져 있다. CLL 세포와 기질 세포 사이의 상호작용을 파괴하는 것은 CLL 화학요법의 부가적인 표적이다.

[0016] 급성 및 만성 범주화에 더하여, 신생물 (neoplasm)이 또한 전구체 또는 말초에 이러한 장애를 유발하는 세포를 기준으로 분류된다. 예컨대, 본 명세서에 그 전체가 참조로 포함되는 미국 특허공개 제2008/0051379 참조. 전구체 신생물은 ALL 및 림프아구성 림프구를 포함하고 이들이 T- 또는 B-세포의 어느 하나로 분화되기 전에 림프구에서 발생한다. 말초 신생물은 T- 또는 B-세포의 어느 하나로 분화된 림프구에서 발생하는 것들이다. 이러한 말초 신생물은 B-세포 CLL, B-세포 전임과구성 백혈병, 림프 형질세포 림프종 (lymphoplasmacytic lymphoma), 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직의 결절의 변연부 B-세포 림프종 (extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue), 노드 변연부 림프종 (nodal marginal zone lymphoma), 비장 변연부 림프종 (splenic marginal zone lymphoma), 모발구성 백혈병 (hairy cell leukemia), 형질세포종 (plasmacytoma), DLBCL 및 버킷 림프종을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. CLL 사례의 95% 이상에서, 클론 확산은 B 세포 계통이다. 문헌 [*Cancer: Principles & Practice of Oncology* (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847)] 참조. CLL 사례의 5% 미만에서, 중앙 세포는 T-세포 표현형을 가진다. 그러나 이러한 분류에도 불구하고, 정상 조혈의 병리학적 손상은 모든 백혈병의 특징이다.

[0017] 다발성 골수종(MM)은 골수 내 형질세포의 암이다. 일반적으로, 형질세포는 항체를 생산하고 면역 기능에 중요한 역할을 한다. 그러나 이러한 세포의 비조절된 성장은 골 통증 및 골절, 빈혈, 감염, 및 다른 합병증을 초래한다. 다발성 골수종의 정확한 원인이 여전히 미상으로 남아 있지만, 다발성 골수종은 두 번째로 가장 흔한 혈액학적 악성 종양이다. 다발성 골수종은 혈액, 소변, 및 기관에서, 이로 제한되는 것은 아니지만, M-단백질 및 다른 면역글로블린 (항체), 알부민, 및 베타-2-마이크로글로블린을 포함하는, 높은 수준의 단백질을 초래한다. 과라단백질로도 알려진, 단일클론 단백질의 약자인, M-단백질은 골수종 형질세포에 의해 생산된 특히 비정상적인 단백질이고 다발성 골수종을 갖는 거의 모든 환자의 혈액과 오줌에서 발견될 수 있다.

[0018] 골 통증을 비롯한, 골격계 증상은 다발성 골수종의 가장 임상적으로 중요한 증상 중의 하나이다. 악성 형질세포는 칼슘이 빠르게 침출되게 하여 용해 병소를 유발하는 파골세포 자극인자 (IL-1, IL-6 및 TNF을 포함)를 방출하며; 고칼슘혈증(hypercalcemia)은 또 다른 증상이다. 사이토카인으로도 불리우는, 파골세포 자극인자는 세포자멸, 또는 골수종 세포의 사멸을 방지할 수 있다. 환자의 50%는 진단 시 방사능적으로 검출 가능한 골수종-관련 골격 병소를 갖는다. 다발성 골수종에 대한 다른 일반적인 임상적 증상에는 말초신경병증 (polyneuropathy), 빈혈, 과다점도(hyperviscosity), 감염 및 신부전증이 포함된다.

[0019] 골수 기질세포는 다발성 골수종 질환 진행 및 화학요법에 대한 내성을 뒷받침하는 것으로 잘 알려져 있다. 다발성 골수종 세포와 기질세포 사이의 상호작용 파괴는 다발성 골수종 화학요법의 부가적인 표적이다.

[0020] 골수이형성 증후군(MDS)은 다양한 그룹의 조혈 줄기세포 장애를 지칭한다. MDS는 비효과적인 혈액세포 생산에 기인한, 손상된 형태 및 성숙 (골수혈구형성이상, dysmyelopoiesis)을 갖는 세포 골수, 말초 혈액 혈구감소 (cytopenias), 및 급성 백혈병 진행의 다양한 위험을 나타내고 한다. 문헌 [*The Merck Manual* 953 (17th ed. 1999) and List *et al.*, 1990, *J Clin. Oncol.* 8: 1424] 참조. 면역조절 화합물을 이용한 MDS의 치료는 미국 특허공개 제2004/0220144호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참고로 인용된다.

[0021] 고형 종양은, 대개는 그렇지 않지만, 낭포 또는 액체 부분을 함유할 수 있는 조직의 비정상적 덩어리이다. 고형 종양은 양성(암이 아님), 또는 악성(암)이 될 수 있다. 다른 유형의 고형 종양은 이들을 형성하는 세포 유형의 이름을 따서 명명된다. 고형 종양의 유형의 예시는 악성 흑색종, 부신 종양, 유방암, 신장세포 암, 췌장의 암종, 비소세포성 폐암(NSCLC) 및 미지의 원발성 암종을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다. 다양한 유형

또는 단계의 고휘 증양을 갖는 환자에게 일반적으로 투여되는 약물에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 세레브렉스 (celebrex), 에토포시드(etoposide), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 도세탁셀(docetaxel), 아펙시타빈(apecitabine), IFN, 타목시펜(tamoxifen), IL-2, GM-CSF, 또는 이들의 조합이 포함된다.

- [0022] 초기 요법 후에 완전한 회복을 달성하는 환자는 치유에 좋은 기회를 가지는 반면, 반응하지 않거나 재발하지 않는 환자의 10% 미만은 3년 이상 더 길게 지속하는 치유 또는 반응을 달성한다. 문헌 [Cerny T, *et al.*, *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4: 211-216] 참조.
- [0023] 리톡시맵은 정상 숙주 B 세포를 고갈시키는 것으로 알려져 있다. 문헌 [M. Aklilu *et al.*, *Annals of Oncology* 15: 1109-1114, 2004] 참조. 이 요법의 광범위한 사용에도 불구하고, 리톡시맵에 의한 B 세포 고갈의 장기간 면역 효과와 림프종 환자에서 재구성되는 B 세포 풀(pool)의 특징은 잘 정의되어 있지 않다. 문헌 [Jennifer H. Anolik *et al.*, *Clinical Immunology*, vol. 122, issue 2, February 2007, pages 139-145] 참조.
- [0024] 재발 또는 난치성 질환을 가진 환자에 대한 접근법은 성능 저하 상태 또는 노령인 환자에게는 적절하지 않을 수 있는 줄기세포 이식을 수반하는 실험적 치료에 상당히 의존한다. 따라서, NHL 환자를 치료하는데 사용될 수 있는 새로운 방법에 대해 엄청난 요구가 존재한다.
- [0025] 암과 변경된 세포 대사 사이의 관계는 잘 정립되어 있다. 문헌 [Cairns, R.A., *et al. Nature Rev.*, 2011, 11: 85-95] 참조. 종양 세포 대사와 이들의 연관된 유전적 변형을 이해하면 암치료의 개선된 방법의 확인을 유도할 수 있다. 예를 들어, 글루코스 대사 증가를 통한 종양세포의 생존과 증식은 PTEN과 같은 종양 억제 유전자의 변이가 종양세포 대사를 활성화하는 PI3K 경로와 관련이 있다. (*Id.*). AKT1 (PKB로도 알려짐)은 PFKFB3, ENTPD5, mTOR 및 TSC2 (튜베린으로도 알려짐)와의 다양한 상호작용에 의해 종양세포 성장과 연관된 글루코스 대사를 자극한다 (*Id.*).
- [0026] 전사인자 HIF1 및 HIF2는 종종 종양과 관련하는 저산소 조건에 대한 세포성 반응을 주로 담당한다. 일단 활성화되면, HIF1은 해당작용을 수행하도록 종양세포 능력을 증진시킨다 (*Id.*). 따라서, HIF1의 억제는 종양세포 대사를 지연시키거나 역전시킬 수 있다. HIF1의 활성화는 VHL, 숙신산 탈수소효소(SDH) 및 푸마레이트 수화효소(fumarate hydratase)와 같은 종양 억제 단백질인, PI3K와 관련이 있다 (*Id.*). 종양원성 전사인자 MYC가 또한 종양세포 대사, 특히 해당작용과 관련이 있다. (*Id.*). MYC는 또한 글루타민 대사 경로에 의한 세포 증식을 촉진한다. *Id.*
- [0027] AMP-활성화 단백질 키나아제(AMPK)는 종양 세포가 증식을 위해 극복해야만 하는 대사적 체크-포인트로 작용한다 (*Id.*). 몇몇 돌연변이가 종양세포에서 AMPK 신호전달을 억제하는 것으로 확인되었다. 문헌 [Shackelford, D.B. & Shaw, R.J., *Nature Rev. Cancer*, 2009, 9: 563-575] 참조. STK11은 AMPK의 역할과 관련된 종양 억제 유전자로 확인되었다. 문헌 [Cairns, R.A., *et al. Nature Rev.*, 2011, 11: 85-95] 참조.
- [0028] 종양 억제제인, 전사인자 p53이 또한 세포 대사의 조절에 중요한 역할을 한다 (*Id.*). 종양세포에서 p53의 손실은 종양세포 대사의 해당 경로의 변화에 중요한 기여자일 수 있다 (*Id.*). 화학요법을 위한 또 다른 잠재적 표적인 OCT1 전사인자는 종양세포 대사를 조절하는데 있어 p53과 협력할 수 있다.
- [0029] 피루베이트 키네이트 M2 (PKM2)는 세포 증식을 지원하여 암세포에 대사적 이점을 부여하는 세포성 대사의 변화를 촉진한다 (*Id.*). 예를 들어, PKM1보다 PKM2를 발현하는 폐암세포가 이러한 이점을 가지는 것으로 발견되었다. 임상에서, PKM2는 다수의 암 유형에서 과발현되는 것으로 확인되었다 (*Id.*). 따라서 PKM2는 종양의 초기 검출의 유용한 바이오마커일 수 있다.
- [0030] 이소시트르산 탈수소화효소 IDH1 및 IDH2의 돌연변이는 종양형성 (tumorigenesis), 특히 교아종 및 급성 골수성 백혈병과 관련이 있다. 문헌 [Mardis, E.R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W. *et al.*, *Science*, 2008, 321: 1807-1812] 참조.
- [0031] 암의 발생은 전반적인 인구 노령화, 새로운 암의 발생, 및 감수성 집단 (예를 들어, AIDS에 감염된 사람, 고령층 또는 일광에 과도하게 노출된 사람)이 증가함에 따라서 계속해서 상승한다. 따라서, 이로 제한되는 것은 아니지만, 림프종, NHL, 다발성 골수종, AML, 백혈병 및 고휘 증양을 비롯한 암 환자의 치료에 사용될 수 있는 새로운 방법, 치료 및 조성물에 대한 엄청난 요구가 존재한다.
- [0032] 다양한 다른 질환 및 장애가 또한 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나, 이를 특징으로 한다. 예를 들어, 강화된 또는 비조절된 혈관신생은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 안구 혈관 질환, 맥락막 혈관 질환, 각막 혈

관 질환, 피부홍조 (각의 혈관신생), 바이러스 질환, 유전적 질환, 염증성 질환, 알러지 질환, 섬유증, 관절염 및 자가면역 질환을 포함하는, 수많은 질환 및 의학적 증상에 관련되어 왔다. 이러한 질환 및 증상의 예시에는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 당뇨병망막병증; 미숙아의 망막병증; 각막 이식 거부반응; 신생혈관 녹내장; 수정체뒤 섬유증식 (retrolental fibroplasia); 및 증식성 유리체망막병증이 포함된다.

[0033] 따라서, 원치 않는 혈관신생을 제어 및/또는 억제하거나 TNF- α 를 비롯한 특정 사이토카인의 생성을 억제할 수 있는 화합물은 다양한 질환 및 증상의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.

[0034] **2.2 암의 치료방법**

[0035] 최근의 암 요법은 환자에서 종양성 세포를 근절하기 위한 수술, 화학요법, 호르몬 요법 및/또는 방사선 치료를 포함할 수 있다 (예를 들어, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV 참조). 최근에, 암 요법은 생물학적 요법이나 면역요법을 또한 포함할 수 있다. 이들 모든 접근법은 환자에게 중요한 단점을 초래할 수 있다. 예를 들어, 수술은 환자의 건강으로 인해 사용 금지될 수 있거나 환자에게 적합하지 않을 수 있다. 또한, 수술은 종양성 조직을 완전히 제거하지 않을 수도 있다. 방사선 요법은 종양성 조직이 정상 조직보다 방사선에 더 높은 민감성을 나타내는 경우에만 효과적이다. 또한, 방사선 요법은 종종 심각한 부작용을 촉발할 수 있다. 호르몬 요법은 거의 단일 제제로 주어지지 않는다. 호르몬 요법이 효과적일 수는 있지만, 이는 다른 치료에 의해 대부분의 암세포가 제거된 후에 암의 재발을 방지하거나 지연시키기 위해 종종 사용되고 있다. 특성의 생물학적 및 다른 요법은 수적으로 제한되고 있으며, 발진이나 부기, 발열, 오한 및 피로를 비롯한 독감-유사 증상, 소화 기관 문제 또는 알레르기 반응과 같은 부작용을 초래할 수 있다.

[0036] 화학요법과 관련하여, 암의 치료에 사용할 수 있는 다양한 화학요법제가 존재한다. 다수의 암 화학요법제는 DNA 복제 및 수반되는 세포 분열을 방지하기 위해, 데옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트 전구체의 생합성을 직접 또는 간접적으로 억제하여, DNA 합성을 억제함에 의해 작용한다 (Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York)).

[0037] 다양한 화학요법제의 이용 가능성에도 불구하고, 화학요법은 많은 단점을 가지고 있다. (Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998). 거의 모든 화학요법제는 독성이며, 화학요법은 심한 메스꺼움, 골수 저하, 및 면역억제를 비롯한 중요하고 종종 위험한 부작용을 야기한다. 또한, 화학요법제의 조합을 투여하는 경우에도, 많은 종양세포는 화학요법제에 내성이 있거나 내성이 생긴다. 실제로, 이들 제제가 특정 치료에 사용되는 약물의 기전과는 다른 기전에 의해 작용하는 경우에도, 치료 프로토콜에 사용되는 특정 화학요법제에 내성이 있는 이들 세포는 종종 다른 약물에도 내성이 있음을 입증한다. 이 현상을 다약제 내성이라고 한다. 약물 내성으로 인해, 다수의 암은 표준 화학요법 프로토콜에 대해 난치성인 것으로 판명된다.

[0038] 통상적인 요법과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키거나 방지하면서, 암, 특히 수술, 방사선 요법, 화학요법 및 호르몬 요법과 같은 표준 치료에 난치성인 암을 치료, 예방 및 관리하는 안전하고 효과적인 방법에 대한 상당한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이들 및 다른 필요조건을 충족시킨다.

[0039] **2.3 세레블론**

[0040] 각각 442개 및 441개의 아미노산 길이인, 단백질 세레블론 (cereblon, CRBN)의 적어도 2개 아형이 존재하고, CRBN은 식물에서부터 인간에 이르기까지 보존적이다. 인간에게서, CRBN 유전자는 상염색체 열성 비-중후군성 정신 지체 (ARNSMR)의 후보 유전자로 확인되었다. 문헌 [Higgins, J.J. *et al.*, *Neurology*, 2004, 63: 1927-1931] 참조. CRBN은 초기에 래트의 뇌에서 칼슘-활성화 칼륨 채널 단백질 (SLO1)과 상호작용하는 RGS-함유 신규 단백질로 특징지어졌으며, 후에 AMPK1 및 DDB1를 갖는 망막에서 전압-개폐 염화물 채널 (CIC-2)과 상호작용하는 것으로 나타났다. 문헌 [Jo, S. *et al.*, *J. Neurochem*, 2005, 94: 1212-1224; Hohberger B. *et al.*, *FEBS Lett*, 2009, 583: 633-637; Angers S. *et al.*, *Nature*, 2006, 443: 590-593] 참조. DDB1은 원래 손상된 DNA 결합 단백질 2 (DDB2)와 관련하는 뉴클레오티드 제거 복구 단백질로서 확인되었다. 이의 결합 활성은 색소성 건피증 상보군 E (XPE)를 갖는 환자에게서 복구 결함을 야기한다. 또한, DDB1은 유비퀴틴화 및 표적 단백질의 후속 프로테아좀 분해를 매개하는 다수의 구별되는 DCX (DDB1-CUL4-X-box) E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 복합체의 구성요소로 작용하는 것으로 보인다. CRBN은 또한 대뇌 피질의 질환에 대한 치료제의 개발을 위한 표적으로 확인되었다. 문헌 [WO 2010/137547 A1] 참조.

[0041] 최근에, CRBN이 선천적 장애를 야기하는 탈리도미드(thalidomide)에 결합하는 핵심 분자 표적임이 확인되었다.

문헌 [Ito, T. *et al.*, *Science*, 2010, 327: 1345-1350] 참조. DDB1이 CRBN과 상호 작용하고, 그로써 간접적으로 탈리도미드와 관련되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 탈리도미드는 시험관내에서 CRBN의 자가-유비퀴틴화를 억제할 수 있었는데, 이는 탈리도미드가 E3 유비퀴틴-리가아제 억제제임을 제시한다 (*Id.*). 중요하게도, 이 활성은 야생형 세포에서는 탈리도미드에 의해 억제되지만, 탈리도미드 결합을 방지하는 돌연변이 CRBN 결합 부위를 갖는 세포에서는 억제되지 않았다 (*Id.*). 탈리도미드 결합 부위는 CRBN에서 고도로 보존된 C-말단 104 아미노산 영역으로 매핑되었다 (*Id.*). CRBN에서 개별적 점 돌연변이체, Y384A 및 W386A는 가장 낮은 탈리도미드-결합 활성을 갖는 이중 점 돌연변이체와 함께, 탈리도미드 결합에 대해 모두 결합이 있었다. CRBN과 탈리도미드의 기형유발(teratogenic) 효과의 관련성이 제브라-피쉬 및 닭 배아의 동물모델에서 확인었다.

[0042] CRBN에의 결합 여부와 무관하게, CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체, 또는 CRBN의 하나 이상의 기질이 탈리도미드의 유익한 효과를 위해 요구되고 다른 약물은 아직 확립되지 않았다. 탈리도미드 및 다른 약물 표적과의 이들 상호작용을 이해하면 효능 및/또는 독성의 분자적 기전의 정의를 가능케 할 것이며, 향상된 효능 및 독성 프로파일을 갖는 약물을 유도할 수 있다.

[0043] **2.4 화합물**

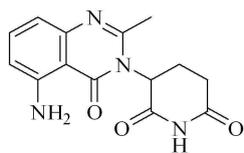
[0044] TNF- α 의 비정상적 생산과 관련된 질환을 치료하기 위해 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 화합물을 제공할 목적으로 다수의 연구가 수행되었다. 예를 들어, 문헌 [Marriott, J.B., *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2001, 1(4): 1-8; G.W. Muller, *et al.*, *J Med Chem.*, 1996, 39(17): 3238-3240; 및 G.W. Muller, *et al.*, *Bioorg & Med Chem Lett.*, 1998, 8: 2669-2674] 참조. 일부 연구는 LPS 자극 PBMC에 의한 TNF- α 생산을 강력하게 억제하는 이들의 능력에 대해 선택된 화합물 그룹에 초점을 맞추었다 (L.G. Corral, *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58:(Suppl 1) 1107-1113). 이들 화합물은 TNF- α 의 강력한 억제뿐만 아니라 LPS 유도성 단백질 IL1 β 및 IL12 생산의 두드러진 억제도 나타낸다. LPS 유도성 IL6는 또한, 부분적이기는 하지만, 이러한 화합물에 의해 억제된다. 이들 화합물은 LPS 유도성 IL10의 강력한 자극제이다 (*Id.*).

[0045] 본 명세서에서 제공되는 방법의 화합물은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 모두 G.W. Muller 등에 허여된 미국특허 제6,281,230호 및 제6,316,471호에 개시된 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌을 포함한다. 본 명세서에 개시된 또 다른 구체적인 화합물은, 본 명세서에 각각 참조로 인용되는 미국특허 제6,395,754호, 제6,555,554호, 제7,091,353호, 미국 특허공개 제2004/0029832호, 및 국제공개 WO98/54170호에 개시된 이소인돌-이미드 부류에 속한다.

[0046] 탈리도마이드, 레날리도미드 및 포말리도미드는 다발성 골수종, 림프종 및 골수이형성 증후군과 같은 다른 혈액학적 질환의 환자에게서 놀라운 반응을 나타내었다. 문헌 [Galustian C, *et al.*, *Expert Opin Pharmacother.*, 2009, 10: 125-133] 참조. 이들 약물은 항-혈관신생 특성, 전-염증성 사이토카인의 조절, T 세포의 공동-자극, 증가된 NK 세포 독성, 직접 항-종양 효과, 및 줄기세포 분화의 조절을 포함하여 광범위한 스펙트럼의 활성을 보여준다.

[0047] 예를 들어, 탈리도미드 및 레날리도미드는 새로 진단된 환자, 화학요법 또는 이식에 실패한 진행성 질환의 환자, 및 재발 또는 난치성 다발성 골수종 환자에서 다발성 골수종의 치료를 위한 중요한 옵션으로 부각되었다. 텍사메손과 조합된 레날리도미드가 앞서 적어도 하나의 요법을 받은 다발성 골수종 환자의 치료를 위해 승인되었다. 포말리도미드 또한 텍사메손과 조합하여 투여될 수 있다. 본 명세서에 그 전체가 참고로 인용되는 미국 특허공개 제2004/0029832 A1은 다발성 골수종의 치료를 개시한다.

[0048] 본 명세서에 제공되는 또 다른 화합물은, 하기의 구조식을 갖는 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸리-3-일)-피페리딘-2,6-디온 ("화합물 A"):



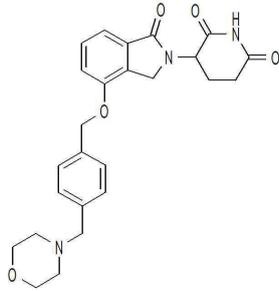
[0049] A

[0051] 또는 이의 거울상체 또는 거울상체의 혼합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포집 화합물 (clathrate) 또는 다형체 (polymorph)이다.

[0052] 화합물 A는 그의 기재 전체가 본 명세서에 참고로 인용되는 미국특허 제7,635,700호에 개시된 바와 같이 제조될

수 있다. 또한, 이 화합물은 본 명세서의 교시에 근거하여 통상의 기술자에게 자명한 다른 방법에 따라 합성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 A는, 그 전문이 본 명세서에 참고로 인용되는 2011년 3월 11일자 출원된 미국 가특허출원 제61/451,806호에 개시된 결정성 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 염산염이 본 명세서에서 제공되는 방법에 사용된다. 화합물 A를 사용하여 암 및 다른 질환을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 그 전문이 본 명세서에 참고로 인용되는 2011년 3월 11일자 출원된 미국 가특허출원 제61/451,995호에 개시되어 있다.

[0053] 본 명세서에 제공되는 또 다른 화합물은, 하기 구조식을 갖는 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온 ("화합물 B"):



[0054]

[0055] B

[0056] 또는 이의 거울상체 또는 거울상체의 혼합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포집 화합물, 또는 다형체이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0057] 면역조절 화합물의 효과를 평가하는 통상적인 방법은 생(live) 세포 분석 또는 긴 임상 종점을 요구한다. 이들 세포 검사는 번거롭고 종종 다양한 자극제 (예컨대, 지질다당류 또는 항-CD3 항체)의 사용을 요구한다. 사이토카인 생산과 같은 간접적 종점이 평가되는데, 이것은 다중 경로를 통해 영향을 받을 수 있다. 또한, 이들 화합물의 임상 효능은, 보통 최소 수개월의 치료를 요구하는, 환자 반응의 관점에서만 단지 측정될 수 있기 때문에, 정확하게 예측되지 않을 수 있다. 통상적인 방법의 단점을 고려하여, 면역조절 화합물의 약동학적 활성을 검출하고, 정량하고 특성을 분석하기 위한 효과적이고, 민감하며 정확한 방법을 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

[0058] 일 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다:

[0059] (a) 제1 세포를 화합물과 접촉시키는 단계;

[0060] (b) 단계(a)로부터의 제1 세포로부터 제1 시료를 획득하는 단계;

[0061] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및

[0062] (d) 단계(c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준시료로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 여기서 표준시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 면역조절 화합물로서 화합물의 효능을 나타내는 단계.

[0063] 일부 실시양태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 다발성 골수종 (MM)이다. 특정의 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군(MDS) (예컨대, 염색체 5q의 결손 (del(5q))을 갖는 MDS)이다. 특정의 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병(AML)이다. 특정의 실시양태에서, 세포는 암세포이다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.

[0064] 다른 실시양태에서는, (e) 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우에 본 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공된다. 다른 실시양태에서, 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우에 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량

을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0065] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물이 항종양제 (또는 항암제)로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0066] (a) 제1 세포를 화합물과 접촉시키는 단계;
- [0067] (b) 단계 (a)로부터 제1 세포로부터 제1 시료를 수득하는 단계;
- [0068] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- [0069] (d) 단계 (c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준시료로부터 수득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 여기서 표준시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 항종양제 (또는 항암제)로서 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0070] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다. 특정 실시양태에서, 세포는 암세포이다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.
- [0071] 특정 실시양태에서는, 화합물이 항종양제 (또는 항암제)로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 항종양제로서 효과적인 가능성에 있는 것으로 나타나는 경우에 본 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서는, 화합물이 항종양제로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 항종양제로서 효과적인 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우에 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0072] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암의 치료에서 화합물의 효능을 평가하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0073] (a) 암이 발병한 개체에 상기 화합물을 투여하는 단계;
- [0074] (b) 개체로부터 제1 시료를 수득하는 단계;
- [0075] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- [0076] (d) 단계(c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준시료로부터 수득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 여기서 표준 시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 암의 치료에 있어 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0077] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0078] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암의 치료에 있어 화합물의 효능을 평가하는 방법을 포함하는, 암 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우에 본 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암의 치료에 있어 화합물의 효능을 평가하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우에 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0079] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0080] (a) 화합물을 개체에 투여하는 단계;
- [0081] (b) 개체로부터 제1 시료를 수득하는 단계;
- [0082] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- [0083] (d) 제1 시료 내 바이오마커의 수준이 표준시료 내 수준과 다른 경우에는 개체가 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계.
- [0084] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.

- [0085] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 예측하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 모니터링하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다. 특정 실시양태에서는, 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법을 포함하는, 암 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 상기 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 상기 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0086] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 개체를 동정하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0087] (a) 치료 화합물을 암이 발병한 개체에 투여하는 단계;
- [0088] (b) 개체로부터 시료를 취득하는 단계;
- [0089] (c) 개체로부터의 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0090] (d) 개체의 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 변하는 경우에는 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계.
- [0091] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0092] 특정 실시양태에서는, 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 개체를 동정하는 방법을 포함하는, 암 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 개체를 동정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0093] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병이 의심되는 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0094] (a) 치료 화합물을 개체에 투여하는 단계;
- [0095] (b) 개체로부터 시료를 취득하는 단계;
- [0096] (c) 개체로부터의 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0097] (d) 시료 내 바이오마커의 수준이 표준시료로부터 취득된 바이오마커의 수준과 비교하여 변하는 경우에는 개체를 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계.
- [0098] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0099] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병이 의심되는 개체의 반응성을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병이 의심되는 개체의 반응성을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0100] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물을 사용하여 개체에서 암의 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본 명세서에 제공된다:

- [0101] (a) 암이 발병한 개체에 치료 화합물을 투여하는 단계;
- [0102] (b) 개체로부터 시료를 획득하는 단계;
- [0103] (c) 개체로부터의 시료 내 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0104] (d) 시료 내 바이오마커의 수준을 표준시료로부터 획득된 바이오마커의 수준과 비교하는 단계로, 표준시료 대비 수준의 변화가 개체에서 암의 치료에 치료 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0105] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물을 사용하여 개체에서 암의 치료 효능을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 개체에서 암을 치료하는데 효과적인 것으로 나타나는 경우 화합물의 치료학적 투여량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물을 사용하여 개체에서 암의 치료 효능을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 개체에서 암을 치료하는데 효능이 없는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 투여량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0107] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0108] (a) 환자로부터 세포를 포함하는 시료를 획득하는 단계,
- [0109] (b) 화합물의 존재 또는 부재 하에서 세포를 배양하는 단계,
- [0110] (c) 배양된 세포로부터 단백질 또는 핵산 (예컨대, mRNA와 같은 RNA, 또는 DNA)을 정제하는 단계, 및
- [0111] (d) 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정하는 단계.
- [0112] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다. 특정 실시양태에서, 세포는 암세포이다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 환자가 화합물 치료에 반응하는 것으로 예측되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 환자가 화합물 치료에 반응하는 것으로 예측되지 않는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0114] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0115] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0116] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0117] (c) 환자에게 화합물을 투여하는 단계,
- [0118] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0119] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0120] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.
- [0121] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0122] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 종양 반응의 가능성이 있는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에

제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 중양 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 중양 반응의 가능성이 없는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0123] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물을 사용하여 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다:

- [0124] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0125] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0126] (c) 환자에게 화합물을 투여하는 단계,
- [0127] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0128] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0129] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.

[0130] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.

[0131] 특정 실시양태에서, 본 방법은 (g) 효과적인 중양 반응의 가능성이 있는 경우에 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 중양 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 (g) 효과적인 중양 반응의 가능성이 없는 경우에 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0132] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료를 모니터링하는 방법이 본 명세서에 제공된다:

- [0133] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0134] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0135] (c) 환자에 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계,
- [0136] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0137] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0138] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.

[0139] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.

[0140] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료를 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 있는 경우에 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료를 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 없는 경우에 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0141] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 다발성 골수종(MM)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군(MDS)이다. 일부 실시양태에서, MDS는 염색체 5q의 결손(de1(5q))을 갖는 MDS이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병(AML)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 암은 외투 세포 림프종(MCL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 소포 림프종(FL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 암은 만성 림프성 백혈병(CLL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종(NHL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 털모양 세포 백혈병이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병(CML)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 AIDS-관련 카포시 육종이다. 본 명세

서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 악성 흑색종이다.

- [0142] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, IFN-관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다:
- [0143] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0144] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0145] (c) 환자에게 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계,
- [0146] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0147] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0148] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.
- [0149] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 IFN-관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, IFN-관련 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 있는 경우에 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 IFN-관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, IFN-연관 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 없는 경우에 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0150] 특정 실시양태에서, IFN-관련 장애는 침형 콘딜로마(conyloma accuminata)이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 B형 간염이다. 다른 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 C형 간염이다. 특정 실시양태에서, IFN-관련 장애는 재발-완화형 다발 경화증이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 육아종 질환이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 암이다.
- [0151] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 바이오마커는 세레블론 (CRBN)-관련 단백질 (CAP)이다.
- [0152] 특정 실시양태에서, CAP는 ABCE1, ACLY, ACTB, ALDOA, ARID1A, C7ORF42, COPS6, CPSF6, CSNK1A1, CSNK2A1, CTPS, CRBN, DDB1, DDIT4, DDX17, DDX21, DDX58, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX9, DNAJC1, DUT, EEF1A1, EEF1AL3, EEF1G, EIF2S1, EIF2S2, EIF3J, EIF4A1, EWSR1, FASN, FBXO21, FERMT3, FUBP1, G3BP1, G3BP2, GBE1, GBP1, GNAS, GNB2L1, GNB3, H2AFJ, H2AFX, H2AFZ, HIST1H1A, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H2AA, HNRNPA2B1, HNRNPC, HNRNP2, HNRNPR, HSPA1A, HSPA1B, HSPA8, HSPA9, IFI16, IFI27, IFI27L2, IFI35, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IFITM3, IFN, IFNA16, IFNA5, IFNG, IFNGR1, IGF2BP2, IKKE, IKZF1 (이카로스), IKZF3 (아이올로스), ILF3, IPO5, IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, KCNAB2, MACF1, MCM2, MCM7, MX1, MX2, MYH10, NACA, NAP1L2, NCL, NEDD8, NUP88, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, PABPC1, PABPC4, PCM1, PDXK, PPAT, PRKDC, PTPRC, PTRH2, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL3, RPL30, RPL4, RPL7, RPL7A, RPL9, RPLP1, RPLP2, RPS13, RPS16, RPS19, RPS2, RPS6, SEC23B, SEC24A, SEC24C, SMC4, SND1, STAT, STAT-PO₄, STAT3, SYNCRIP, TBK1, TBK1-PO₄, TBL1XR1, TLR1, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TPD52, TUBA1A, TUBA1B, TUBA1C, UAP1, UBA52, UBAP2L, UBB, UBE20, UBE2Q1, USP15, VAPA, XAF1, XRCC6, YWHAЕ, ZFP91, 또는 이들의 임의의 조합이다. 특정 실시양태에서, CAP는 IFN 경로 단백질이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 바이오마커는 표 1 또는 3-8에 열거된 하나 이상의 단백질이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 바이오마커는 표 1 및/또는 표 3 및/또는 표 4 및/또는 표 5 및/또는 표 6 및/또는 표 7 및/또는 표 8에 열거된 하나 이상의 단백질이다.
- [0153] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 화합물은 CRBN-결합 화합물 (CBC)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 화합물은 IMiD® 면역조절 약물 (셀진 코포레이션사)이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 레날리도미드, 포말리도미드, 탈리도미드, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 A), 또는 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌인-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 B)이다.
- [0154] 하나 이상의 화합물 (예컨대, 하나 이상의 CRBN-결합 화합물) 및 하나 이상의 바이오마커 (예컨대, 하나 이상의

CAP)의 다양한 조합이 본 명세서에 제공된 다양한 방법에서의 사용에 고려된다.

- [0155] 또 다른 측면에서, 시료에서 2개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 항체 어레이가 본 명세서에 제공된다. 특정 실시양태에서, 바이오마커의 수준은, 예를 들어 화합물로의 치료를 위한 개체를 선별하고; 이 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하고; 또는 이 치료에 대한 개체의 순응도를 모니터링하기 위하여 본 명세서에 제공된 다양한 방법에 사용된다.
- [0156] 또 다른 측면에서, 엄격한 조건하에서 바이오마커의 폴리뉴클레오티드 중의 하나 이상과의 혼성화에 의해 시료 내 2개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 프로브 어레이가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은, 예를 들어 화합물로의 치료를 위한 개체를 선별하고; 이 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하고; 또는 이 치료에 대한 개체의 순응도를 모니터링하기 위하여 본 명세서에 제공된 다양한 방법에 사용된다.
- [0157] 또 다른 측면에서, 엄격한 조건하에서 바이오마커의 mRNAs 중의 하나 이상과의 혼성화에 의해 시료 내 2개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 프로브 어레이가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은, 예를 들어 화합물을 사용하여 치료를 위한 개체를 선별하고; 이 치료에 대한 개체의 반응성을 예측 또는 모니터링하고; 또는 이 치료에 대한 개체의 순응도를 모니터링하기 위하여 본 명세서에 제공된 다양한 방법에 사용된다.
- [0158] 또 다른 측면에서, 하나 이상의 바이오마커를 포함하고, 하나의 바이오마커가 CAP인, 단리된 바이오마커의 패널이 본 명세서에 제공된다. 구체적 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, CAP는 CRBN이다. 일 실시양태에서, CAP는 이카로스이다. 일 실시양태에서, CAP는 아이올로스이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFN 경로 단백질이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFN이다. 일 실시양태에서, CAP는 STAT이다. 일 실시양태에서, CAP는 ZFP91이다.
- [0159] 또 다른 측면에서, 개체로부터의 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하기 위한 키트로서 상기 바이오마커가 CAP인 키트가 본 명세서에 제공된다. 특정 실시양태에서, 시료는 생물학적 시료이다.
- [0160] 또 다른 측면에서, 본 명세서에 제공된 방법을 실시하기 위한 키트가 본 명세서에 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0161] **도 1a-c**는 이올로스 및 이카로스가 ABC 및 GCB DLBCL에서 CRBN 기질임을 나타낸다. DLBCL 세포를 DMSO, 레날리도미드 또는 화합물 A로 1, 6, 12 또는 72시간 동안 처리한 후 아이올로스, 이카로스, IRF4 또는 β-액틴의 수준을 평가하였다. **(1a)** 레날리도미드 및 화합물 A는 GCB 및 ABC DLBCL 아집단 모두에서 생물학적으로 활성이다. **(1b)** 및 **(1c)** 아이올로스 및 이카로스는 DLBCL에서 CRBN 복합체의 기질이고; 레날리도미드 및 화합물 A는 72시간 이내에 IRF4 수준을 감소시킨다.
- 도 2a-b**는 아이올로스 및 이카로스가 생체내에서 CRL4^{CRBN} 기질임을 나타낸다. WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스를 부형제 또는 30 mg/kg 화합물 A로 매일 처리하였다. 중앙 시료를 마지막 투여 후 지시된 시점에서 수확하였다. 그 후에 조직을 아이올로스, 및 이카로스에 대해 FFPE IHC에 적용하였다. **(2a)** 화합물 A는 WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스에서 6시간 처리 이내에 아이올로스 분해를 유도한다. **(2b)** 화합물 A는 WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스에서 6시간 처리 이내에 이카로스 분해를 유도한다.
- 도 3a-c**는 아이올로스가 림프종 증식의 유도자 (driver)이고 c-Myc을 조절함을 나타낸다. 유도성 아이올로스 shRNA 세포주를 0-100 ng/ml의 독시사이클린으로 72시간 동안 처리하고 아이올로스, c-myc, IRF4 또는 β-액틴 단백질 수준을 평가하였다. **(3a)** 5개 아이올로스 shRNAs 중 적어도 3개는 아이올로스 단백질 수준의 감소를 초래한다. **(3b)** 및 **(3c)** 3개의 아이올로스 shRNAs 또한 증식 및 c-Myc 수준을 감소시킨다. 아이올로스 shRNA는 IRF4가 아닌, c-myc의 유의미한 감소를 초래한다. 증식 분석은 독시사이클린 처리 3일 및 5일 후에 세포 증식을 억제함을 나타낸다.
- 도 4a-c**는 레날리도미드 및 화합물 A에 내성인 DLBCL 세포주의 생성을 나타낸다. 두 화합물 모두에의 만성 노출을 통해 레날리도미드 및 화합물 A에 내성인 세포주를 제조하였다. 내성 세포 및 모세포의 증식을 삼중 티미딘 통합 분석 (tritiated thymidine incorporation assays)을 통해 평가하였다. **(4a)-(4c)** 내성 레날리도미드 ("Len") 또는 화합물 A 세포주는 10일의 약효세척 기간 후 모세포에 비해 내성을 입증하였는데, 이것은 내성인 세포의 고유의 특징이었음을 나타낸다.

도 5a-b는 레날리도미드 및 화합물 A의 작용 기전에 대한 내성을 나타낸다. **(5a)** DLBCL에서 획득 내성은 다발성 골수종에서 관찰된 바와 같은 CRBN 수준의 하향조절을 포함하지 않는다. 그러나, 아이올로스 및 이카로스 수준은 모세포에 비해 WSU-DLCL2 내성 세포에서 약간 감소한다. 또한, c-Myc 수준은 WSU-DLCL2 및 TMD8 내성 세포 모두에서 감소하지만, 침습 질환의 마커인 CD44는 ABC DLBCL 세포주 (TMD8)에서 증가한다. **(5b)** WSU-DLCL2 CmpA-R (화합물 A 내성) 세포주에서 아이올로스의 분해 속도는 모세포주에 비해 감소한다.

도 6a-c는 DLBCL 환자에서 CRBN, 아이올로스 및 이카로스의 발현 수준의 동적 범위를 나타낸다. CRBN, 아이올로스 및 이카로스에 대한 90명 환자로부터의 FFPE 시료의 IHC는 원발성 DLBCL에서 광범위한 발현 수준을 나타낸다. **(6a)** 3명의 예시적 임상시험 환자 C4, F2 및 B9에서 CRBN의 발현 범위. CRBN 염색이 76/90 사례 (84%)에서 관찰되었다. 핵 CRBN이 23/76 양성 CRBN 종양에서 관찰되었다. **(6b)** 2명의 예시적 임상시험 환자 E2 및 G4에서 아이올로스의 발현 범위. 아이올로스 염색이 85/90 사례 (94%)에서 관찰되었다. 아이올로스는 61/85 환자에서 강력하게 발현되었다. **(6c)** 2명의 예시적 임상시험 환자 E2 및 G4에서 이카로스의 발현 범위. 이카로스 염색이 76/90 사례 (84%)에서 관찰되었다. DLBCL에서 CRBN, 아이올로스 및 이카로스의 동적 범위는 화합물 A (또는 다른 화합물) 임상 시험에의 참여에 대한 양성 포함 과정으로 사용될 수 있다.

도 7a-c는 GCB 및 ABC DLBCL에서 레날리도미드 및 화합물 A의 감별 활성을 나타낸다. 다수의 DLBCL 세포주를 3일간 레날리도미드 또는 화합물 A와 함께 배양하였다. 삼중 티미딘 통합을 통해 증식을 평가하였다. 3개의 현상이 관찰되었다; 고유의 내성, 레날리도미드 대비 화합물 A의 감별 활성 또는 두 분자 사이의 뚜렷한 효력 차이. **(7a)** 및 **(7b)** 화합물 A의 감별 활성이 레날리도미드 대비 일부 GCB DLBCL에서 관찰된다. **(7c)** 화합물 A는 ABC DLBCL에서 레날리도미드보다 더 강력하다.

도 8a-b는 레날리도미드가 CRBN에 대해 화합물 A 및 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌인-5-일)메틸)우레아 ("화합물 C" 또는 Cmp C)와 경쟁함을 나타낸다. **(8a)** 및 **(8b)** 레날리도미드와 화합물 A 또는 화합물 C의 동시-처리는 ABC 및 GCB DLBCL 모두에서 CRBN 복합체에 대한 결합의 경쟁을 통해 어느 하나의 약물의 항-증식 효과를 차단한다. 화합물 A 또는 화합물 C 중 어느 하나와 레날리도미드의 동시-배양은 이들이 상대적 친화도를 갖는 동일한 결합 포켓을 표적하기 때문에 이들 화합물의 활성을 둔화시킨다.

도 9는 TMT 질량 분광분석법을 이용하여 DLBCL에서 레날리도미드 및 화합물 A의 감별을 나타낸다. GCB 및 ABC 세포주를 24 및 72시간 동안 레날리도미드 또는 화합물 A 중 어느 하나로 처리하였다. 아이올로스 단백질을 분석하였고 ABC 및 GCB DLBCL 모두에서 최소 24시간 이내에 용량-의존적 방식으로 감소하는 것으로 나타났다 (하부 패널). 이들 세포로부터의 단백질을 또한 표지하고 특징적 반응에 대한 직렬 질량 Tag 단백질체학 (tandem mass Tag proteomics)으로 분석하였다 (상부 패널).

도 10a-b는 IFN 경로 단백질 반응을 나타낸다. **도 10a**는 화합물 A가 IFN 반응 유전자 발현을 상향-조절하고 IRF7 단백질 발현을 상향 조절함을 보여준다. **도 10b**는 sh아이올로스가 IRF7 단백질 발현을 상향 조절함을 보여준다.

도 11은 CSNK1A1 단백질이 화합물 A에 의한 것보다 명백하게 훨씬 더 큰 정도로 레날리도미드 노출에 의해 영향을 받은 소수의 단백질 중 하나임을 보여준다.

도 12는 화합물 A 및/또는 레날리도미드에의 노출에 영향을 받을 수 있는 IFN 경로 단백질의 리스트를 제시한다.

도 13a-g는 IFN 경로에 대한 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A의 효과를 나타낸다. **도 13a**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, 및 OAS3 단백질 발현을 상향 조절함을 보여준다. **도 13b**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, 및 XAF1 유전자 발현을 상향 조절함을 보여준다. **도 13c**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 ISG15 및 OAS3 유전자 발현을 상향 조절함을 보여준다. **도 13d**는 sh아이올로스가 IFN 경로 단백질을 유도하고 IFIT1 단백질 수준을 상향 조절함을 보여준다. **도 13e**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 IRF 수준의 변화를 유도함을 보여준다. **도 13f**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 IFIT1 및 IFIT3 단백질 발현을 상향 조절하고, TBK1 인산화 (TBK1-PO₄)를 상향 조절하고, IKKE 단백질 수준을 감소시킴을 보여준다. **도 13g**는 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A가 IFIT1 및 IFIT3 단백질 발현을 상향 조절하고, STAT 변화를 유도함을 보여준다.

도 14a-b는 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 림프종 세포주에서 다양한 화합물로의 처리에 대한 반응으로 ZFP91 및

아이올로스의 수준이 감소함을 보여준다.

도 15는 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 골수중, 림프중, 및 원발성 B 세포주에서 화합물로의 처리에 대한 반응으로 ZFP91, CRBN, 이카로스, 및 아이올로스의 수준이 변화함을 보여준다.

도 16a-c는 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 U266 세포의 CRBN 의존적 경로에서 화합물에 의해 유도된 ZFP91 수준의 감소를 보여준다. **도 16a**는 포말리도미드가 U266 세포에서 CRBN 의존적인 ZFP91 분해를 유도함을 보여준다; **도 16b**는 CRBN이 하향 조절되는 경우, 화합물 (탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A)에 의해 유도된 아이올로스, 이카로스, 및 ZFP91 단백질의 감소가 차단되었음을 보여준다; **도 16c**는 NAE1 또는 프로테오솜 억제제를 세포를 처리하는데 사용하는 경우, 화합물 (탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 화합물 A)에 의해 유도된 아이올로스, 이카로스, 및 ZFP91 단백질의 감소가 차단되었음을 보여준다.

도 17a-d는 화합물에 의해 유도된 ZFP91 수준의 감소가 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 OCI-LY10 세포의 CRBN 의존적 경로 내임을 보여준다. **도 17a**는 100 mM 탈리도미드, 10 mM 레날리도미드, 1 mM 포말리도미드, 1 μM 또는 10 μM 화합물 A (Cmp A), 또는 100 nM 화합물 B (Cmp B)가 OCI-LY10 세포에서 ZFP91 및 아이올로스의 수준을 감소시킴을 보여준다. **도 17b**는 1 μM 레날리도미드, 10 μM 레날리도미드, 0.1 μM 화합물 A, 1 μM 화합물 A, 또는 10 μM 화합물 A가 OCI-LY10 세포에서 ZFP91 및 아이올로스의 수준을 감소시킴으로 보여준다. **도 17c-d**는 MLN-4924로의 전-처리가 화합물로 처리된 OCI-LY10 세포에서 아이올로스 및 ZFP91 둘 모두의 수준을 회복시킴을 보여준다.

도 18은 이중 분석 및 H-점수 방법을 이용한 22 MM 시료의 병리학적 평가를 보여준다.

도 19a-c는 CRBN에 대한 이중 염색 분석의 결과를 보여준다. **도 19a**는 이중 염색 분석이 다발성 골수종 세포주 DF15 및 포말리도미드-내성 DF15R 각각에서 높고 낮은 CRBN 발현을 구별함을 보여준다. **도 19b**는 시료 MM12에 대한 CRBN 염색 결과 및 H-점수를 보여준다. **도 19c**는 시료 MM13 및 MM15에 대한 CRBN 염색 결과 및 H-점수를 보여준다.

도 20은 시료 MM23에서 아이올로스 염색 및 핵 H-점수를 보여준다.

도 21은 시료 MM23에서 이카로스 염색 및 핵 H-점수를 보여준다.

도 22a-e는 삼중 티미딘 및/또는 BrdU 분석에 의해 평가된 골수 암 세포주 패널에서 레날리도미드 처리에 대한 민감성을 보여준다. **도 22a**는 13 MDS/AML 및 1 MM 세포주를 4d BrdU 세포 분석에서 레날리도미드 (LEN)에 대한 민감성에 대해 평가하였고, 그 결과 HNT-34 및 MDS-L 세포가 레날리도미드에 가장 높은 민감성을 나타냄을 보여준다. **도 22b**는 HNT-34 및 MDS-L 세포 모두 레날리도미드에 민감함을 보여준다. **도 22c**는 골수 암 세포주의 레날리도미드 (LEN) 및 화합물 A에 대한 민감성을 보여준다. **도 22d**는 레날리도미드가 민감성 세포주 (HNT-34, MDS-L)에서 카제인 키나제 1, 알파 1 (CSNK1A1; 또한 본 명세서에서 상호 교환적으로 "CK1a" 및 "CK1 α"로도 언급됨)의 분해를 촉진하지만, 둔감성 세포주 (예컨대, MOLM-13, THP-1)에서는 CSNK1A1을 분해하지 않음을 보여준다. 레날리도미드는 또한 둔감성 세포주 KG-1 및 HL-60에서 CSNK1A1의 분해를 촉진하였다. **도 22e**는 비처리 및 레날리도미드 (LEN)-처리 골수 암세포에서 CK1 α, 이카로스, 및 CRBN 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 보여준다.

도 23a-d는 레날리도미드가 del(5q) MDS 세포주 (MDS-L) 및 AML 세포주 (HNT-34)에서 이카로스 및 CSNK1A1을 감소시킴을 보여준다. **도 23a** 및 **도 23b**는 8, 24 및 72시간 동안 부형제 또는 10 μM 레날리도미드로의 처리 후 del(5q) MDS 세포주 (MDS-L) 및 AML 세포주 (HNT-34)에서 직렬-질량-표지된 단백질체학의 결과를 보여준다. **도 23c**는 레날리도미드에 의한 이카로스 및 CSNK1A1 단백질의 감소가 MDS-L 세포에서 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인됨을 보여준다. **도 23d**는 레날리도미드에 의한 이카로스 및 CSNK1A1 단백질의 감소가 HNT-34 세포에서 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인됨을 보여준다.

도 24a-b는 레날리도미드로 처리된 HNT-34 세포에서 CSNK1A1 및 이카로스의 분해가 시간 및 용량 의존적임을 보여준다. **도 24a**는 레날리도미드로 처리된 HNT-34 세포에서 CSNK1A1 및 이카로스의 분해가 시간 의존적임을 보여준다. **도 24b**는 레날리도미드로 처리된 HNT-34 세포에서 CSNK1A1 및 이카로스의 분해가 용량 의존적임을 보여준다.

도 25a-b는 레날리도미드 처리가 AML 환자에서 CSNK1A1 및 이카로스 수준을 감소시킴을 보여준다. **도 24a**는 CK1 α 및 이카로스 모두가 레날리도미드로 처리된 5명의 환자 중 4명에서 조정 (하향-조절)되었음을 보여준다. **도 25b**는 CK1 α 및 이카로스 단백질 수준이 생체내에서 레날리도미드 (LEN)-처리된 AML 환자의 골수 또는 말초

혈액에서 감소하였음을 보여준다.

도 26은 레날리도미드 처리가 3시간 또는 6시간에서 CSNK1A1 및 이카로스 모두의 단백질 수준을 감소시키고, 프로테오솜 억제제 MG-132로 전-처리된 HNT-34 세포는 레날리도미드의 존재하에서 CSNK1A1 단백질 수준을 안정화 시킴을 보여준다.

도 27a-b는 CK1 α 수준의 레날리도미드-매개 감소의 기전에 대한 데이터를 보여준다. 도 27a는 화합물 A로 전-처리된 HNT-34 세포가 레날리도미드 유도된 CSNK1A1 분해를 차단함을 보여준다. 도 27b는 CK1 α 수준의 LEN-매개 감소가 쿨린-의존적 및 CRBN-의존적임을 보여준다. 예를 들어, 프로테오솜 억제제 (MG-132) 및 네딜화 (neddylation) 억제제 (MLN-4924)로의 전처리는 HNT-34 세포에서 LEN-매개 CK1 α 감소를 방지하였다 (도 27a, 좌측 패널). 또한, CRBN RNAi로의 전처리는 HNT-34 세포에서 LEN-매개 CK1 α 감소를 억제하였다(도 27b, 우측 패널).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0162] 본 명세서에 제공된 방법, 어레이, 프로브, 및 키트는, 부분적으로, 생물학적 시료에서 특정 분자 (예컨대, mRNAs, cDNAs, 또는 단백질)의 변화된 수준, 예컨대 증가한 수준 및/또는 감소한 수준이 치료 화합물 (예컨대, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 화합물 A, 또는 화합물 B, 또는 이의 입체이성체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물, 또는 다형체)에 대한 암 (예컨대, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)이 발병하였거나 암 발병이 의심되는 개체의 반응성을 예측하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다는 발견에 근거한다.

[0163]

5.1 정의

[0165] 달리 특정되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 환자가 특정의 암을 앓고 있는 동안 발생하는, 암의 중증도를 감소시키거나, 암의 진행을 지연 또는 둔화시키는 작용을 지칭한다.

[0166] 화합물을 이용한 치료와 관련하여 언급할 때 용어 "민감성" 및 "민감한"은 치료되는 종양 또는 질환의 진행을 완화 또는 감소시키는데 있어 화합물의 효과의 정도를 지칭하는 상대적 용어이다. 예를 들어, 화합물과 관련된 세포 또는 종양의 치료와 관련하여 언급할 때 용어 "민감성 증가"는 종양 치료의 효과에 있어 적어도 5%, 또는 그 이상의 증가를 지칭한다.

[0167] 본 명세서에서 사용되는 용어 "화합물" 및 "치료 화합물"은 상호 교환적으로 사용되고, 면역조절 화합물 또는 면역조절 약물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역조절 화합물" 또는 "면역조절 약물"은 일반적으로 어떻게 해서든 면역반응을 변경할 수 있는 분자 또는 작용제를 지칭한다. 면역조절 화합물의 비-제한적인 예시에는 하기 항목 5.7에 기술된 것들이 포함된다.

[0168] 달리 특정되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 화합물의 "치료학적 유효량"이란 용어는 암의 치료 또는 관리에 치료적 혜택을 제공하거나, 또는 암의 존재와 관련하는 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료학적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과의 조합으로, 암의 치료 또는 관리에 치료적 혜택을 제공하는, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료학적 유효량"은 전체 요법을 개선하고, 암의 증상 또는 원인을 감소 또는 방지하고, 또는 다른 치료제의 치료 효능을 증강시키는 양을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한, 연구자, 수의사, 의사 또는 임상외에 의해 모색되고 있는, 생물학적 분자 (예컨대, 단백질, 효소, RNA, 또는 DNA), 세포, 조직, 계통, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 촉발하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0169] 치료와 관련하여 사용할 때 용어 "반응성" 또는 "반응하는"은 치료되는 질환, 예컨대, DLBCL, MM, MDS 또는 AML의 증상 완화 또는 감소에 있어 치료 효과의 정도를 지칭한다. 예를 들어, 세포 또는 개체의 치료와 관련하여 사용되는 경우 용어 "반응성 증가"는 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 측정되는 경우 질환의 증상 완화 또는 감소에 있어 효과의 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 효과의 증가는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%이다.

[0170] 본 명세서에서 사용되는 용어 "효과적인 개체 반응", "효과적인 환자 반응" 또는 "효과적인 환자 종양 반응"은 환자에 대한 치료적 혜택의 임의의 증가를 지칭한다. "효과적인 환자 종양 반응"은, 예를 들어 종양 진행 속도의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소일 수 있다. "효과적인 환자

종양 반응"은, 예를 들어 암의 물리적 증상에서 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소일 수 있다. "효과적인 환자 종양 반응"은, 예를 들어 종양 크기에서 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소일 수 있다. "효과적인 환자 종양 반응"은, 예를 들어 암의 물리적 증상에서 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소일 수 있다. "효과적인 환자 종양 반응"은, 예를 들어 임의의 적합한 수단, 예컨대 유전자 발현, 세포 계수, 어세이 결과 등에 의해 측정되는 바와 같은, 환자 반응에서 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 이상의 증가일 수 있다.

[0171] 암 또는 암-관련 질환의 개선은 완전 또는 부분 반응을 특징으로 할 수 있다. "완전 반응"은 모든 이전의 비정상적 방사선 촬영 검사, 골수, 및 뇌척수액 (CSF) 또는 비정상 단일클론 단백질 측정의 정상화로 임상학적으로 검출 가능한 질환의 부재를 지칭한다. "부분 반응"은 새로운 병변이 없을 때 모든 측정 가능한 종양 부하 (즉, 개체에 존재하는 악성 세포의 수, 또는 측정된 종양 종괴의 크기 또는 비정상 단일클론 단백질의 양)가 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 감소하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는 완전 반응과 부분 반응 모두를 고려한다.

[0172] 용어 "가능성"은 일반적으로 사건의 확률 증가를 지칭한다. 환자의 종양 반응 효과와 관련하여 사용될 때, 용어 "가능성"은 일반적으로 종양 진행 또는 종양세포 성장의 속도가 감소할 확률의 증가를 의도한다. 환자의 종양 반응 효과와 관련하여 사용될 때, 용어 "가능성"은 또한 일반적으로 종양 치료에서 진전의 증가를 입증할 수 있는, mRNA 또는 단백질 발현과 같은 지표의 증가를 의미할 수 있다.

[0173] 용어 "예측하다"는 일반적으로 미리 결정하거나 말하는 것을 의미한다. 암 치료의 효과를 "예측"하기 위해 사용될 때, 용어 "예측하다"는 암 치료 결과의 가능성이 처음부터, 치료 시작 전에, 또는 치료 기간이 상당히 진행되기 전에 결정될 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0174] 본 명세서에 사용되는 용어 "모니터링하다"는 일반적으로 활성의 감독, 관리, 조절, 관찰, 추적, 또는 감시를 의미한다. 예를 들어, 용어 "화합물의 효과를 모니터링"하는 것은 환자의 암 치료 또는 종양세포 배양에서의 효과를 추적하는 것을 의미한다. 마찬가지로, 개별적으로 또는 임상 실험에서 환자의 순응도와 관련해서 사용될 때 "모니터링"은 환자가 처방대로 시험 중인 약물을 실제로 복용하고 있는지를 추적 또는 확인하는 것을 의미한다. 모니터링은 예를 들어, mRNA 또는 단백질 바이오마커의 발현을 수반함으로써 수행될 수 있다.

[0175] 암 또는 암-관련 질환의 개선은 완전 또는 부분 반응으로 특징화될 수 있다. "완전 반응"은 모든 이전의 비정상적 방사선 촬영 검사, 골수, 및 뇌척수액 (CSF) 또는 비정상 단일클론 단백질 측정의 정상화로 임상학적으로 검출 가능한 질환의 부재를 지칭한다. "부분 반응"은 새로운 병변이 없을 때 모든 측정 가능한 종양 부하 (즉, 개체에 존재하는 악성 세포의 수, 또는 측정된 종양 종괴의 크기 또는 비정상 단일클론 단백질의 양)가 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는 완전 반응과 부분 반응 모두를 고려한다.

[0176] 본 명세서에 사용되는 "종양"은 악성 또는 양성인 모든 종양성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 "종양성"은 비정상적인 조직 성장을 야기하는 악성 또는 양성인 모든 형태의 조절 해제된 또는 비조절된 세포 성장을 의미한다. 따라서, "종양성 세포"는 조절 해제된 또는 비조절된 세포 성장을 갖는 악성 및 양성 세포를 포함한다.

[0177] 본 명세서에 사용되는 용어 "세레블론-관련 단백질" 또는 "CAP"는 직접적으로 또는 간접적으로, CRBN과 상호 작용하거나 이에 결합하는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 이 용어는 세레블론에 직접적으로 결합하는 임의의 단백질, 뿐만 아니라 세레블론 경로의 간접적 하류 효과기인 임의의 단백질을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "세레블론-관련 단백질" 또는 "CAP"는 CRBN의 기질, 예를 들어, CRBN을 포함하는 E3 유티비틴 리가아제 복합체의 단백질 기질, 또는 이의 하류 기질이다. 일 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 CAP는 "아이올로스"로도 알려진 IKZF3, 및/또는 "이카로스"로도 알려진 IKZF1와 같은 CRBN의 기질이다. 특정 실시양태에서, "세레블론-관련 단백질" 또는 "CAP"는 CRBN의 결합 단백질이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFN이다. 다른 실시양태에서, CAP는 도 12에 나열된 IFN 경로 단백질이다. 다른 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 IFN-유도성 막횡단 단백질 3 (IFITM3) 및/또는 IFN 조절 인자 7 (IRF7)이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3, IFI27, IFIT1, 또는 ISG15의 IFN-유도성 단백질이다. 다른 실시양태에서, CAP는 IRF이다. 일 실시양태에서, IRF는 IRF1, IRF3, IRF4, IRF7, 및 IRF9로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, CAP는 TBK1 또는 TBK1-P04이다. 다른 실시양태에서, CAP는 STAT 단백질 또는 인산화 STAT이다. 일부 실시양태에서, CAP는 ZNF198이다. 다른 예시적인 CAPs가 본 명세서의 다른 곳에 제

공된다.

- [0178] 본 명세서에 사용되는 용어 "조절하다"는 분자의 활성 또는 생물학적 기능을 제어, 예컨대 활성 또는 기능을 증강 또는 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0179] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는, 포유류의 생리학적 상태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예로는 혈액-매개성 종양 (예를 들어, 다발성 골수종, 림프종 및 백혈병) 및 고형 종양이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0180] 용어 "난치성 또는 내성"은 집중 치료 후에도 환자가 그들의 림프계, 혈액 및/또는 혈액 형성 조직 (예를 들어, 골수)에 잔류 암 세포 (예를 들어, 백혈병 또는 림프종 세포)를 갖는 상황을 지칭한다.
- [0181] 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되는 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 펩티드 결합을 통하여 3개 이상의 아미노산이 직렬 배열로 연결된 아미노산의 중합체를 의미한다. 용어 "폴리펩티드"는 단백질, 단백질 단편, 단백질 유사체, 올리고펩티드 등을 포함한다. 또한, 본 명세서에 사용되는 용어 폴리펩티드는 펩티드를 지칭할 수도 있다. 폴리펩티드를 형성하는 아미노산은 자연적으로 유도된 것이거나, 합성일 수 있다. 폴리펩티드는 생물학적 시료로부터 정제될 수 있다. 폴리펩티드, 단백질, 또는 펩티드는 또한 변형된 폴리펩티드, 단백질, 및 펩티드, 예컨대 당폴리펩티드, 당단백질, 또는 당 펩티드; 또는 지질 폴리펩티드, 지질 단백질, 또는 지질 펩티드를 포함한다.
- [0182] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 본 명세서에 사용되며, 완전히 조립된 항체, 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 가진 항체 단편 (예컨대, Fab, F(ab')₂, Fv 및 다른 단편), 단쇄 항체, 이중체, 항체 키메라, 잡종 항체, 이중특이적 항체, 인간화 항체 등을 포함한다. 용어 "항체"는 다중클론 항체 및 단일클론 항체 모두를 포함한다. 용어 "항체", 및 "면역글로불린" 또는 "Ig"는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "CRBN 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체", "CRBN 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 항체", "CRBN 항체", "항-CRBN 항체" 및 유사 용어가 또한 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, CRBN 항원 또는 에피토프 (예컨대, 펩티드 65-76 인간 CRBN)와 같은 CRBN 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 단편을 지칭한다. 항체는 변형된 항체 (즉, CRBN 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 변형된 IgG (예컨대, IgG1) 불변 영역을 포함하는 항체) 및 변형되지 않은 항체 (즉, CRBN 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 변형된 IgG (예컨대, IgG1) 불변 영역을 포함하지 않는 항체) 모두를 포함한다. CRBN 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 관련 항원과 교차-반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, CRBN 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 다른 항원과는 교차반응하지 않는다. CRBN 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은, 예를 들어 면역분석법인 BIAcore, 또는 당업자에게 공지된 다른 기술에 의해 확인될 수 있다. 항체 또는 그 단편이, 방사성면역분석법(RIA) 및 효소-결합 면역흡착 측정법(ELISAs)과 같은 실험기술을 사용하여 결정되는 바와 같은 임의의 교차-반응성 항원에 대해서 더 높은 친화력으로 CRBN 항원에 결합할 때, 항체 또는 이의 단편은 CRBN 항원에 특이적으로 결합한다. 전형적으로, 특이적 또는 선택적 반응은 백그라운드 신호 또는 노이즈의 적어도 2 배일 것이며, 더욱 전형적으로 백그라운드 신호 또는 노이즈의 10배 초과일 것이다 (예컨대, 항체 특이성에 관한 논의에 대한 Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology Second Edition, Raven Press, New York at pages 332-336 참조).
- [0183] 본 명세서에서 제공되는 항체는 합성 항체, 단일클론 항체, 재조합 생산 항체, (이중-특이적 항체를 포함하는) 다중-특이적 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 내부체(intrabodies), 단쇄 Fvs (scFv)(예컨대, 단일 특이적, 이중 특이적 등을 포함함), 낙타화 항체, Fab 단편, F(ab") 단편, 이황화-결합 Fvs (sdFv), 항-유전자형 (항-Id) 항체, 및 상기 임의의 에피토프-결합 단편을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 특히, 본 명세서에서 제공되는 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성부분, 즉 CRBN 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원-결합 부위 (예를 들어, 항-CRBN 항체의 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDRs))를 포함하는 항원 결합 도메인 또는 분자를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 임의의 분류 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2), 또는 임의의 하위 분류 (예컨대, IgG2a 및 IgG2b)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-CRBN 항체는 완전 인간 단일클론 CRBN 항체와 같은 완전 인간이다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 IgG 항체, 또는 그의 분류 (예컨대, 인간 IgG1 또는 IgG4) 또는 하위 분류이다.
- [0184] 용어 "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역", "항원 결합 단편", 및 유사 용어는 항원과 상호작용하고 항원에 대한 이의 특이성 및 친화성을 결합체에 부여하는 (예컨대, CDR) 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 해당 부분을 지칭한다. 항원 결합 영역은 설치류 (예컨대, 토끼, 래트 또는 햄스터) 및 인간과 같은 임의의 동물 종으로부터

터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 영역은 인간으로부터 유래될 것이다.

- [0185] 용어 항체의 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지는 않지만, Fc 수용체와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카르복시 말단부를 지칭한다. 이 용어는 면역글로불린의 다른 일부인 가변 도메인에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 갖고, 항원 결합 부위를 포함하는, 면역글로불린 분자의 일부를 지칭한다. 불변 도메인은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 도메인, 및 경쇄의 CL 도메인을 포함한다.
- [0186] 본 명세서에 사용되는 용어 "에피토프"는 CRBN 폴리펩티드 또는 CRBN 폴리펩티드 단편과 같은 항원의 표면 위의 국소 영역을 지칭하며, 이는 항체의 하나 이상의 항원 결합 영역에 결합될 수 있고, 면역반응을 이끌어낼 수 있는, 포유류 (예컨대, 인간)와 같은 동물에서 항원성 또는 면역성 활성을 갖는다. 면역성 활성을 갖는 에피토프는 동물에게서 항체 반응을 이끌어낼 수 있는 폴리펩티드의 일부이다. 항원성 활성을 갖는 에피토프는 당해 분야에 잘 알려진 임의의 방법, 예를 들어 본 명세서에 개시된 면역분석법에 의해 결정되는 바와 같이 항체가 면역특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 일부이다. 항원성 에피토프가 반드시 면역성일 필요는 없다. 에피토프는 보통 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹으로 구성되며, 특이적인 3차원 구조적 특성 뿐만 아니라 특이적인 전하 특성을 갖는다. 에피토프에 기여하는 폴리펩티드 영역은 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있으며, 또는 에피토프는 폴리펩티드의 2개 이상의 비-인접 영역으로부터 함께 생길 수 있다. 에피토프는 항원의 3차원 형상이거나 아닐 수 있다.
- [0187] 용어 "완전 인간 항체" 또는 "인간 항체"는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 인간 가변 영역 및, 일부 실시양태에서는, 인간 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이 용어는 인간 기원의 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 또한 특정 실시양태에서, "완전 인간" 항-CRBN 항체는 CRBN 폴리펩티드와 결합하고, 인간 생식계열 면역글로불린 핵산 서열의 자연적으로 발생하는 체세포 변이체인 핵산 서열에 의해 암호화되는 항체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 항-CRBN 항체는 완전 인간 항체이다. 용어 "완전 인간 항체"는 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, 1991]에 기술된 바와 같이 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 상응하는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다.
- [0188] 어구 "재조합 인간 항체"는 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체와 같이, 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리되는 인간 항체, 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 분리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대한 형질전환 및/또는 염색체 전환인 동물 (예컨대, 마우스 또는 쥐)로부터 분리된 항체 (예컨대, Taylor, L. D. et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295 참조) 또는 다른 DNA 서열에 대한 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱 (splicing)을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 가질 수 있다. 문헌 [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] 참조. 그러나, 특정 실시양태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이화 (또는, 인간 Ig 서열에 대한 동물 형질전환이 사용되는 경우에는 생체내 체세포 돌연변이화)에 적용되고, 그로써 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 그와 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에는 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0189] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "중쇄"는 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ϵ), 감마(γ) 및 뮤(μ)로 불리는 별개의 5가지 유형을 지칭한다. 중쇄의 구별되는 이들 유형은 잘 알려져 있으며, 4개의 IgG 서브클래스, 즉 IgG1, IgG1, IgG3 및 IgG4를 포함하여 각각 5개 분류의 항체, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM를 야기한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 인간 중쇄이다.
- [0190] 용어 "카바트 번호매김 (Kabat numbering)" 및 유사 용어는 당해 분야에 공인된 것으로, 항체, 또는 이의 항원 결합 부위의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 다른 아미노산 잔기보다 더 가변적 (즉, 초가변적)인 아미노산 잔기에 번호를 부여하는 시스템을 지칭한다. 문헌 [Kabat et al. (1971) Ann. any Acad. Sci. 190:382-391 and, 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] 참조. 중쇄 가변 영역의 경우, 초가변 영역의 범위는 전형적으로 CDR1에 대해서는 아미노산 위치 31 내지 35, CDR2에 대해서는 아미노산 위치 50 내지 65, 및 CDR3에 대해서는 아미노산 위치 95 내지 102의 범위이다. 경쇄 가변 영역의 경우, 초가변 영역의 범위는 전형

적으로 CDR1에 대해서는 아미노산 위치 24 내지 34, CDR2에 대해서는 아미노산 위치 50 내지 56, 및 CDR3에 대해서는 아미노산 위치 89 내지 97의 범위이다. 다른 번호매김 기법이 통상의 기술자에 의해 쉽게 이해될 것이다.

- [0191] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "경쇄"는 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 별개의 2개 유형을 지칭한다. 경쇄 아미노산 서열은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 특정 실시양태에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.
- [0192] 용어 "단일클론 항체"는 균일한 또는 실질적으로 균일한 항체의 개체군으로부터 얻은 항체를 지칭하며, 각각의 단일클론 항체는 전형적으로 항원에 대한 단일 에피토프를 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "단일클론 항체"는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에 의해 생산된 항체이며, 여기서 항체는, 예컨대 ELISA 또는 당해 분야에 알려지거나 또는 본 명세서에 제공된 실시예의 다른 항원-결합 또는 경쟁 결합 분석법에 의해 측정되는 바와 같이, CRBN 에피토프에만 면역특이적으로 결합한다. 용어 "단일클론"은 항체를 만드는 임의의 특정한 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 단일클론 항체는 문헌 (Kohler et al.; Nature, 256: 495, 1975)에 개시된 바와 같은 하이브리도마 방법에 의해 제조되거나, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 기술을 이용하여 파지 라이브러리부터 분리될 수도 있다. 클론 세포주 및 그에 의해 발현되는 단일클론 항체를 제조하는 다른 방법이 당해 분야에 잘 알려져 있다. 예컨대, 문헌 [Chapter 11 in: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, New York] 참조. 다른 단일클론 항체를 생산하는 다른 예시적 방법이 본 명세서의 실시예에서 제공된다.
- [0193] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "다중클론 항체"는 다수의 에피토프를 갖는 단백질에 대한 면역성 반응으로 생성된 항체 개체군을 의미하며, 따라서 단백질 내에서 동일한 에피토프 및 다른 에피토프로 지시되는 다양한 다른 항체를 포함한다. 다중클론 항체를 생산하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌 [Chapter 11 in: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, New York] 참조.
- [0194] 용어 "세레블론" 또는 "CRBN" 및 유사 용어는 인간 CRBN 단백질 (예컨대, 인간 CRBN 동형 단백질 1, GenBank Accession No. NP_057386); 또는 인간 CRBN 동형 단백질 2, GenBank Accession No. NP_001166953, 이들 각각 1은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨)과 같은 임의의 CRBN 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 ("폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용됨), 및 이의 SNP 변이체를 포함하는 관련 폴리펩티드를 지칭한다. 관련 CRBN 폴리펩티드에는 대립 변이체 (예컨대, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 유도체; 치환, 결실, 및 삽입 변이체; 융합 폴리펩티드; 및 특정 실시양태에서, CRBN 활성을 유지하고/하거나 항-CRBN 면역반응을 생성하기에 충분한 중간 동족체가 포함된다.
- [0195] 용어 "CRBN 항원"은 항체가 면역특이적으로 결합하는 CRBN 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 또한, CRBN 항원은 항체가 면역특이적으로 결합하는 CRBN 폴리펩티드 또는 이의 단편의 유사체 또는 유도체를 지칭한다. 면역반응을 이끌어낼 수 있는 CRBN 항원의 표면 위의 국소 영역이 CRBN "에피토프"이다. 에피토프에 기여하는 CRBN 폴리펩티드의 영역은 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있으며, 또는 에피토프가 폴리펩티드의 2개 이상의 비-인접 영역으로부터 함께 생길 수도 있다. 에피토프는 항원의 3차원 표면 형상이거나 아닐 수 있다.
- [0196] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 경쇄 및 중쇄의 일부, 전형적으로 중쇄에서는 약 아미노-말단 120 내지 130 아미노산 및 경쇄에서는 약 100 내지 110 아미노산을 지칭하는데, 이는 항체 사이의 서열에서 광범위하게 다르고, 이의 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다. 가변 도메인에서 더 고도로 보존된 영역은 프레임 영역 (framework region, FR)이라 불리는 반면, 서열에서의 가변성은 상보성 결정 영역 (CDRs)이라 불리는 해당 영역에 집중되어 있다. 경쇄 및 중쇄의 상보성 결정 영역 (CDRs)은 항원과 항체의 상호 작용에 일차적 책임이 있다. 경쇄 및 중쇄의 CDRs는 일차적으로 항체의 항원과의 상호작용을 담당한다. 본 명세서에 사용된 아미노산 위치의 번호매김은 문헌 (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)에서와 같이 EU 인덱스에 따른 것이다. 일부 실시양태에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.
- [0197] 본 명세서에 사용되는 용어 "발현되는" 또는 "발현"은 유전자의 2개의 핵산 가닥 중 하나의 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 RNA 핵산 분자를 제공하기 위한, 유전자로부터의 전사를 의미한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "발현되는" 또는 "발현"은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 일부를 제공하기 위한 RNA 분자로부터의 전사를 또한 의미한다.

- [0198] 용어 "수준"은 바이오마커 분자의 양, 축적, 또는 비율을 지칭한다. 수준은, 예를 들어 유전자에 의해 암호화되는 전령 RNA (mRNA)의 합성 양 또는 비율, 유전자에 의해 암호화되는 폴리펩티드 또는 단백질의 합성 양 또는 비율, 또는 세포 또는 생물학적 유체 내에 축적된 생물학적 분자의 합성 양 또는 비율로 표시될 수 있다. 용어 "수준"은 항정 상태 또는 비-항정 상태 조건하에서 측정된, 시료 내 분자의 절대적 양 또는 분자의 상대적 양을 지칭한다.
- [0199] "상향 조절"되는 mRNA는 일반적으로 소정의 치료 또는 조건에서 증가한다. "하향 조절"되는 mRNA는 일반적으로 소정의 치료 또는 조건에 대한 반응으로 mRNA 발현 수준의 감소를 지칭한다. 일부 상황에서, mRNA 수준은 소정의 치료 또는 조건에서 변하지 않고 유지될 수 있다.
- [0200] 약물을 사용하여 치료할 때, 환자 시료로부터의 mRNA는 비-치료 대조군에 비해 "상향 조절"될 수 있다. 이 상향 조절은, 예를 들어 비교 대조군 mRNA 수준의 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1,000%, 1,500%, 2,000%, 2,500%, 3,000%, 3,500%, 4,000%, 5,000% 또는 그 이상의 증가일 수 있다. 대안적으로, mRNA는 특정 화합물 또는 다른 제제의 투여에 대한 반응으로 "하향 조절"되거나 더 낮은 수준으로 발현될 수 있다. 하향 조절된 mRNA는, 예를 들어 비교 대조군 mRNA 수준의 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3%, 1% 또는 그 이하일 수 있다.
- [0201] 마찬가지로, 약물을 사용하여 치료할 때, 환자 시료로부터의 폴리펩티드 또는 단백질 바이오마커의 수준은 비-치료 대조군에 비해 증가할 수 있다. 이 증가는 비교 대조군 단백질 수준의 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 700%, 1,000%, 1,500%, 2,000%, 2,500%, 3,000%, 3,500%, 4,000%, 4,500%, 5,000% 또는 그 이상일 수 있다. 대안적으로, 단백질 바이오마커의 수준은 특정 화합물 또는 다른 제제의 투여에 대한 반응으로 감소할 수 있다. 이 감소는, 예를 들어 비교 대조군 단백질 수준의 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 3%, 1% 또는 그 미만일 수 있다.
- [0202] 본 명세서에 사용되는 용어 "결정하는", "측정하는", "평가하는", "사정하는" 및 "분석하는"은 일반적으로 임의의 형태의 측정을 의미하며, 요소의 존재 또는 부재 여부의 결정을 포함한다. 이들 용어는 정량적 및/또는 정성적 결정 모두를 포함한다. "사정하는"(assessing)은 상대적이거나 절대적일 수 있다. "의 존재를 평가하는"은 존재하는 어떤 것의 양의 결정뿐만 아니라 존재 또는 부재 여부의 결정도 포함할 수 있다.
- [0203] 본 명세서에 사용되는 용어 "모니터링하다"는 일반적으로 활성의 감독, 관리, 조절, 관찰, 추적, 또는 감시를 의미한다. 예를 들어, 용어 "화합물의 효과를 모니터링"하는 것은 환자의 암 치료 또는 종양세포 배양에서의 효과를 추적하는 것을 의미한다. 마찬가지로, 개별적으로 또는 임상 실험에서 환자의 순응도와 관련해서 사용될 때 "모니터링"은 환자가 처방대로 시험 중인 약물을 실제로 복용하고 있는지를 추적 또는 확인하는 것을 의미한다. 모니터링은 예를 들어, mRNA 또는 단백질 바이오마커의 발현을 수반함으로써 수행될 수 있다.
- [0204] 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드, 예컨대 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 합성으로 생산된 화합물로 이루어진 임의의 길이의 중합체를 설명하기 위해 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 이는 예컨대, 왓슨-크릭 염기쌍 상호작용에 참여할 수 있는, 자연적으로 발생하는 2개 핵산의 혼성화와 유사한 서열 특이적 방식으로 자연적으로 발생하는 핵산과 혼성화할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 서열과 관련하여 본 명세서에 사용되는 용어 "염기들" (또는 "염기")은 "뉴클레오티드들" (또는 "뉴클레오티드"), 즉 폴리뉴클레오티드의 단량체 서브 유닛과 동의어이다. 용어 "뉴클레오시드" 및 "뉴클레오티드"는 알려진 퓨린 및 피리미딘 염기뿐만 아니라 변형된 다른 헤테로고리 염기를 함유하는 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 변형은 메틸화 퓨린 또는 피리미딘, 아세틸화 퓨린 또는 피리미딘, 알킬화 리보오스, 또는 다른 헤테로고리를 포함한다. 또한, 용어 "뉴클레오시드" 및 "뉴클레오티드"는 통상적인 리보오스 및 데옥시리보오스 당뿐만 아니라 다른 당도 함유하는 그러한 모이어티를 포함한다. 또한, 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드는, 예컨대 하나 이상의 히드록실기가 할로젠 원자 또는 지방족 기로 교체되거나, 또는 에테르, 아민, 또는 유사한 것으로 관능화되는 당 모이어티에 대한 변형을 포함한다. "유사체"는 모방체, 유도체인 것으로, 유사 구조를 갖는, 또는 다른 유사 용어로 문헌에서 인식되는 구조적 특징을 갖는 분자를 지칭하며, 예를 들어, 비-천연 뉴클레오티드를 통합하는 폴리뉴클레오티드, 2'-변형 뉴클레오시드와 같은 뉴클레오티드 모방체, 펩티드 핵산, 올리고머 뉴클레오시드 포스포네이트, 및 보호기 또는 연결 모이어티와 같은 치환기를 부가된 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0205] 용어 "상보적"은 폴리뉴클레오티드의 서열을 기반으로 한 폴리뉴클레오티드들 사이의 특이적 결합을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는, 이들이 엄격한 조건의 혼성

화 분석에서 서로 결합하는 경우에, 예컨대, 이들이 혼성화 분석에서 소정의 또는 검출 가능한 수준의 신호를 생성하는 경우에, 상보적이다. 폴리뉴클레오티드의 부분은, 비록 붙일지, 삽입, 또는 결실된 서열의 작은 영역 (예컨대, 약 3개 염기 미만)이 존재할 수 있다고 하더라도, 이들이 통상적인 염기-쌍 형성 규칙, 예컨대 A와 T (또는 U)와의 쌍 및 G와 C와의 쌍에 따르는 경우 서로 상보적이다.

- [0206] 2개 핵산 서열의 맥락에서 "서열 동일성" 또는 "동일성"은 특정된 비교 범위에 걸쳐 최대 일치율을 위하여 정렬된 경우, 동일한 두 서열 내 잔기를 지칭하는 것이고, 부가, 결실 및 치환을 고려할 수 있다.
- [0207] 폴리뉴클레오티드의 맥락에서 이들의 다양한 문법적 형태에서, 용어 "실질적 동일성" 또는 "상동성"은 일반적으로 폴리뉴클레오티드가 참조 서열과 비교하여, 목적하는 동일성, 예를 들어, 적어도 60% 동일성, 바람직하게는 적어도 70% 서열 동일성, 더 바람직하게는 적어도 80%, 더더욱 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%를 갖는 서열을 포함하는 것을 의미한다. 뉴클레오티드 서열이 실질적으로 동일하다는 또 다른 지표는 2개 분자가 엄격한 조건하에 서로 혼성화하는 경우이다.
- [0208] 용어 "단리된" 및 "정제된"은, 물질이 그것이 존재하는 시료의 실질적인 부분, 즉 물질이 그의 천연 또는 비-단리된 상태에서 전형적으로 발견되는 것보다도 더 많이 존재하는 시료의 실질적인 부분을 포함하게 하는, 물질 (예컨대, mRNA 또는 단백질)의 단리를 지칭한다. 전형적으로, 시료의 실질적인 부분은, 예컨대 시료의 1% 초과, 2% 초과, 5% 초과, 10% 초과, 20% 초과, 30% 초과, 50% 초과, 또는 그 이상을 포함하고, 일반적으로, 최대 약 90% 내지 100%를 포함한다. 예를 들어, 단리된 mRNA의 시료는 전형적으로 적어도 약 1%의 총 mRNA를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 정제 기술은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 겔 전기영동, 이온-교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 유동 선별 (flow sorting), 및 밀도에 따른 침강을 포함한다.
- [0209] 본 명세서에 사용되는 용어 "결합된"은 직접적 또는 간접적 부착을 나타내기 위해 본 명세서에 사용될 수 있다. 화학적 구조의 문맥에서, "결합된" (또는 "접착된")은 (예컨대, 연결기 또는 분자의 임의의 다른 개체 부분을 통해) 2개 모이어티를 직접적으로 연결하거나 2개 모이어티를 간접적으로 연결하는 화학적 결합의 존재를 지칭한다. 화학적 결합은 공유 결합, 이온 결합, 배위 복합체, 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 또는 소수성 적층 (hydrophobic stacking)일 수 있고, 또는 여러 유형의 화학적 결합의 특성을 나타낼 수도 있다. 특별한 경우에, "결합된"은 부착이 직접적인 실시양태 및 또한 부착이 간접적인 실시양태를 포함한다.
- [0210] 본 명세서에 사용되는 용어 "시료"는 전형적으로, 반드시 아니지만 액체 형태로, 하나 이상의 관심 성분을 함유하는 물질 또는 물질의 혼합물에 관한 것이다.
- [0211] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "생물학적 시료"는 생물학적 조직 또는 유체 기원의 시료를 비롯해, 생체내 또는 인사이투 (in situ)에서 수득되고, 달성되고, 또는 수집된 생물학적 개체로부터 수득된 시료를 지칭한다. 생물학적 시료는 또한 전암 또는 암세포 또는 조직을 함유하는 생물학적 개체의 영역으로부터의 시료를 포함한다. 이러한 시료는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 포유동물로부터 단리된 기관, 조직, 분획 및 세포일 수 있다. 예시적인 생물학적 시료에는 세포 용해물, 세포 배양물, 세포주, 조직, 구강 조직, 위장 조직, 기관, 세포소기관, 생체액, 혈액 시료, 소변 시료, 피부 시료 등이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 생물학적 시료에는 전혈, 부분적으로 정제된 혈액, PBMC, 조직 생검 등이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0212] 본 명세서에서 사용되는 용어 "피분석물"은 시료의 공지 또는 미지의 성분을 지칭한다.
- [0213] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포획제"는 작용제가 균질 혼합물로부터 mRNA 또는 단백질을 결합하고 농축하기에 충분한 상호작용을 통해 mRNA 또는 단백질을 결합하는 작용제를 지칭한다.
- [0214] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로브"는 특정의 표적 mRNA 바이오마커 서열에 지시되는 포획제를 지칭한다. 따라서, 프로브 세트의 각 프로브는 각각의 표적 mRNA 바이오마커를 갖는다. 프로브/표적 mRNA 이중체는 그의 표적 mRNA 바이오마커에 프로브를 혼성화시킴으로써 형성된 구조이다.
- [0215] 용어 "핵산 프로브" 또는 "올리고뉴클레오티드 프로브"는, 본 명세서에서 제공되는 mRNA 바이오마커와 같은 상보적 서열의 표적 핵산에, 하나 이상의 유형의 화학적 결합을 통해, 일반적으로 상보적 염기쌍 형성을 통해, 일반적으로 수소 결합 형성을 통해, 결합할 수 있는 핵산을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 프로브는 천연 (예컨대, A, G, C, 또는 T) 또는 변형된 염기 (7-테아자구아노신, 이노신 등)를 포함할 수 있다. 또한, 프로브의 염기는, 그것이 혼성화를 방해하지 않는 한, 포스포디에스테르 결합 이외의 결합에 의해 연결될 수 있다. 프로브가 혼성화 조건의 엄격성에 의존하여 프로브 서열과 완전한 상보성이 결여된 표적 서열을 결합할 수 있다는 것이, 통상의 기술자에게 이해될 것이다. 프로브는 바람직하게는 동위원소, 예를 들어 발색단, 발광단(lumiphore), 색소원으로 직접적으로 표지되거나, 스트랩타비딘 복합체가 후에 결합할 수 있는 비오틴으

로 간접적으로 표지된다. 프로브의 존재 또는 부재에 관한 분석에 의해, 목적인 표적 mRNA 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다.

[0216] 용어 "엄격한 분석 조건"은 분석에서 목적하는 수준의 특이성을 제공하기에 충분히 상보적인 핵산, 예컨대 프로브 및 표적 mRNA의 결합 쌍을 생성하는데 적합하지만, 일반적으로 목적하는 특이성의 제공에 불충분한 상보성인 결합 구성원들 사이의 결합 쌍의 형성에는 부적합한 조건을 지칭한다. 용어 엄격한 분석 조건은 일반적으로 혼성화와 세척 조건의 조합을 지칭한다.

[0217] 핵산에 관하여 "표지" 또는 "검출 가능한 모이어티"는, 핵산과 결합하는 경우, 예를 들어 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 또는 화학적 수단에 의해 핵산을 검출 가능하도록 하는 조성물을 지칭한다. 예시적인 표지에는 방사성 동위원소, 자기 비드 (bead), 금속 비드, 콜로이드상 입자, 형광 색소, 효소, 비오틴, 디옥시게닌, 합텐 등이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다. "표지된 핵산 또는 올리고뉴클레오티드 프로브"는 일반적으로, 핵산 또는 프로브의 존재가 핵산 또는 프로브에 결합된 표지의 존재를 검출함으로써 검출될 수 있도록 표지에, 링커 또는 화학 결합을 통해 공유적으로, 또는 이온 결합, 반 데르 발스 힘, 정전 인력, 소수성 상호작용, 또는 수소 결합을 통해 비공유적으로 결합된 것이다.

[0218] 본 명세서에서 사용되는 용어 "중합효소 연쇄반응" 또는 "PCR"은 일반적으로, 소량의 핵산, RNA 및/또는 DNA가, 예를 들어 Mullis의 미국특허 제4,683,195에 기재된 바와 같이 증폭되는 절차를 지칭한다. 일반적으로, 관심 영역의 말단으로부터 또는 그 이상의 서열 정보는, 올리고뉴클레오티드 프라이머가 설계될 수 있도록 이용 가능할 필요가 있고; 이들 프라이머는 증폭되는 주형의 반대 가닥의 서열에 동일하거나 유사할 것이다. 2개 프라이머의 5' 말단 뉴클레오티드는 증폭된 물질의 말단과 일치될 수 있다. PCR은 특정의 RNA 서열, 전체 게놈 DNA로부터의 특정의 DNA 서열, 및 전세포 RNA로부터 전사되는 cDNA, 박테리오파지 또는 플라스미드 서열 등을 증폭하기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 문헌 [Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 51: 263 (1987); Erlich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)] 참조.

[0219] PCR 방법에 관하여 본 명세서에 사용되는 경우, 용어 "사이클 수" 또는 "CT"는 형광 수준이 소정의 설정된 역치 수준 (threshold level)을 초과하는 PCR 사이클 수를 지칭한다. CT 측정은, 예를 들어 원래 시료 내 mRNA의 수준을 어렵잡기 위해 사용될 수 있다. CT 측정은 1개 핵산의 CT가 또 다른 핵산의 CT로부터 감산되는 경우, "dCT" 또는 "CT 점수의 상이 (difference)"라는 용어로 종종 사용된다.

[0220] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "광학적으로 순수한"은 화합물의 하나의 광학 이성체를 포함하고 그 화합물의 다른 광학 이성체는 실질적으로 함유하지 않는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 광학적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 거울상 이성체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 광학적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 부분입체 이성체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 전형적인 광학적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과와 상이 화합물의 하나의 거울상체 및 약 20 중량% 미만의 상이 화합물의 다른 거울상체, 더 바람직하게는 약 90 중량% 초과와 상이 화합물의 하나의 거울상체 및 약 10 중량% 미만의 상이 화합물의 다른 거울상체, 훨씬 더 바람직하게는 약 95 중량% 초과와 상이 화합물의 하나의 거울상체 및 약 5 중량% 미만의 상이 화합물의 다른 거울상체, 더 바람직하게는 약 97 중량% 초과와 상이 화합물의 하나의 거울상체 및 약 3 중량% 미만의 상이 화합물의 다른 거울상체, 가장 바람직하게는 약 99 중량% 초과와 상이 화합물의 한 거울상체 및 약 1 중량% 미만의 상이 화합물의 다른 거울상체를 포함한다.

[0221] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 이 용어가 지칭하는 화합물의 비-독성 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 허용가능한 비-독성 산 부가 염에는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산, 엠볼산 (embolic acid), 에난트산 등을 포함하는, 당해 분야에 공지된 유기 및 무기 산 또는 염기로부터 유래된 것들이 포함된다.

[0222] 성질상 산성인 화합물은 다양한 약학적으로 허용가능한 염기와 염을 형성할 수 있다. 이러한 산성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염을 제조하는데 사용될 수 있는 염기는 비-독성 염기 부가 염, 즉, 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 염, 예컨대, 이로 제한되는 것은 아니지만, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 염 및 칼슘, 마그네슘, 나트륨 또는 칼륨 염을 형성하는 것들이다. 적합한 유기 염기에는 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루타민 (N-메틸글루타민), 리신 및 프로카인이 포함되지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [0223] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은, 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.
- [0224] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "입체이성질적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체이성체를 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성체는 실질적으로 함유하지 않는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질적으로 순수한 조성물은 상기 화합물의 다른 거울상체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질적으로 순수한 조성물은 상기 화합물의 다른 부분입체이성체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 전형적인 입체이성질적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과와 상기 화합물의 하나의 입체이성체 및 약 20 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성체, 더욱 바람직하게는 약 90 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성체 및 약 10 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성체, 훨씬 더 바람직하게는 약 95 중량%의 상기 화합물의 한 입체이성체 초과 및 약 5 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성체, 가장 바람직하게는 약 97 중량% 초과와 상기 화합물의 한 입체이성체 및 약 3 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성체를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "입체이성질적으로 풍부한"은 화합물의 하나의 입체이성체를 약 60 중량% 초과, 바람직하게는 약 70 중량% 초과로 포함하고, 더 바람직하게는 화합물의 하나의 입체이성체를 약 80 중량% 초과로 포함하는 조성물을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "거울상이성질적으로 순수한"은 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게, 용어 "입체이성질적으로 풍부한"은 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질적으로 풍부한 조성물을 의미한다.
- [0225] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에 사용되는 용어 "공-결정"은 결정 격자 내 하나 이상의 화합물을 함유하는 결정성 형태를 의미한다. 공-결정에는 비-이온성 상호작용을 통해 결정 격자 내에 함께 결합된 2개 이상의 비-휘발성 화합물의 결정성 분자 복합체가 포함된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 공-결정에는, 결정성 분자 복합체가 치료 화합물 및 하나 이상의 부가적인 비-휘발성 화합물(들)을 함유하는 약학적 공결정이 포함된다 (본 명세서에서 반대-분자(들)로 언급됨). 약학적 공결정 내 반대-분자 (counter-molecule)는 전형적으로 예를 들어 식품 첨가제, 방부제, 약학적 부형제, 또는 기타 APIs와 같은 비-독성 약학적으로 허용가능한 분자이다. 일부 실시양태에서, 약학적 공결정은 활성 약학적 성분 (API)의 화학적 구조 완전성을 손상시키지 않으면서, 약물 제품의 특정한 생리화학적 특성 (예컨대, 용해도, 분해 속도, 생체이용률 및/또는 안정성)을 증강시킨다. 예컨대, 문헌 [Jones et al., "Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement," MRS Bulletin, 2006, 31, 875-879; Trask, "An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property," Molecular Pharmaceutics, 2007, 4(3), 301-309; Schultheiss & Newman, "Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties," Crystal Growth & Design, 2009, 9(6), 2950-2967; Shan & Zaworotko, "The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Science," Drug Discovery Today, 2008, 13(9/10), 440-446; and Vishweshwar et al., "Pharmaceutical Co-Crystals," J. Pharm. Sci., 2006, 95(3), 499-516] 참조.
- [0226] 본 명세서에서 사용되는 용어 "H-점수"는 면역반응성의 수준을 평가하는 방법 및 이의 결과를 지칭한다. H-점수는 식: $3 \times$ 강력히 염색된 세포의 퍼센트 + $2 \times$ 중정도 염색된 세포의 퍼센트 + $1 \times$ 약하게 염색된 세포의 퍼센트 + $0 \times$ 음성 염색된 세포의 퍼센트에 의해 수득되고, 이는 0 내지 300의 범위를 제공한다.
- [0227] 생물학적 마커 또는 "바이오마커"는, 그의 검출이, 예를 들어 암의 존재와 같은 특정의 생물학적 상태를 나타내는 물질이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 개별적으로 결정될 수 있고, 또는 몇몇 바이오마커는 동시에 측정될 수 있다.
- [0228] "바이오마커"는 질환의 위험성 또는 진행과, 또는 소정의 치료에 대한 질환의 민감성과 상관될 수 있는 mRNA 발현 수준의 변화를 나타낸다. 바이오마커는 핵산, 예컨대 mRNA 또는 cDNA이다.
- [0229] "바이오마커"는 질환의 위험성, 치료에 대한 민감성, 또는 진행과 상관될 수 있는 폴리펩티드 또는 단백질 발현 수준의 변화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편일 수 있다. 특정 단백질의 상대적 수준은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 항체 기반 방법, 예컨대 면역블롯, 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA), 또는 다른 방법이 사용될 수 있다.
- [0230] 용어 "약" 또는 "대략"은 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같은 특정 값에 대한 허용가능한 오차를 의미하는데, 이것은 부분적으로 어떻게 그 값이 측정되거나 결정되는지에 의존한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3, 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 소

정의 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다.

- [0231] 도시된 구조와 해당 구조에 대해 주어진 명칭이 일치하지 않는 경우에 도시된 구조가 더욱 비중 있게 허용되는 것으로 주지되어야 한다. 또한, 구조 또는 구조의 일부에 대한 입체화학이, 예를 들어 굽은 선이나 점선으로 표시되지 않은 경우에, 구조 또는 구조의 일부가 그의 모든 입체이성체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0232] 본 명세서에 제공되는 실시양태의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 분자생물학, 미생물학 및 면역학의 통상적인 기술을 이용할 것이고, 이는 통상의 기술자의 기술 수준 범위 내이다. 이러한 기술은 문헌에 상세히 설명되어 있다. 참고용으로 특히 적합한 교재의 예로는 다음이 포함된다: 문헌 [Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning; A Laboratory Manual (2d ed.); D.N Glover, ed. (1985) DNA Cloning, Volumes I and II; M.J. Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984) Transcription and Translation; R.I. Freshney, ed. (1986) Animal Cell Culture; Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986); Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London); Scopes (1987) Protein Purification: Principles and Practice (2d ed.; Springer Verlag, N.Y.); and D.M. Weir and C. C. Blackwell, eds. (1986) Handbook of Experimental Immunology, Volumes I-IV].
- [0233] **5.2 바이오마커 및 이의 사용 방법**
- [0234] 본 명세서에서 제공되는 방법은, 부분적으로, 특정 바이오마커의 검출 가능한 증가 또는 감소가, 소정의 치료 (예컨대, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 또는 이의 입체이성체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물, 또는 다형체와 같은 화합물)에 반응성인, 암 (예컨대, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)을 가진 개체에서 관찰된다는 발견에 근거한다.
- [0235] 생물학적 마커 또는 "바이오마커"는 그의 변화 및/또는 검출이 특정 생물학적 상태를 나타내는 물질이다. 일부 실시양태에서, 이 표시는 소정의 치료 (예컨대, 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 화합물 A, 또는 화합물 B, 또는 이의 입체이성체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 포접 화합물, 또는 다형체와 같은 화합물)에 대한 질환, 예컨대, 암 (예컨대, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)의 반응성이다.
- [0236] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 바이오마커는 세레블론 (CRBN)-관련 단백질 (CAP)이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 하나의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 2개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 3개의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 4개의 CAP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 5개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 6개의 CAP를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 7개의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 8개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 9개의 CAP를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 10개 또는 그 이상의 CAP를 포함한다.
- [0237] 일 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0238] (a) 제1 세포 (예컨대, 암세포 또는 면역세포)를 화합물과 접촉시키는 단계;
- [0239] (b) 단계 (a)로부터의 제1 세포로부터 제1 시료를 획득하는 단계;
- [0240] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- [0241] (d) 단계 (c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준 시료로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 표준시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 면역조절 화합물로서 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0242] 일부 실시양태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 다발성 골수종 (MM)이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예컨대, 염색체 5q의 결손 (del(5q))을 갖는 MDS)이다. 특정 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병 (AML)이다. 특정 실시양태에서, 제1 세포는 암세포이다. 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.
- [0243] 일 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 이 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적인 가능성이 있음을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 이 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적인 가능성이 있음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 본

명세서에서 제공되는 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0244] 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 이 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 없음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 이 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 없음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물이 면역조절성인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 면역조절 화합물로서 효과적일 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0245] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물이 항종양제 (또는 항암제)로 효과적인지 여부를 결정하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0246] (a) 제1 세포 (예컨대, 암세포 또는 면역세포)를 화합물과 접촉시키는 단계;
- [0247] (b) 단계 (a)로부터의 제1 세포로부터 제1 시료를 획득하는 단계;
- [0248] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계, 및
- [0249] (d) 단계 (c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준시료로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 표준시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 항종양제 (또는 항암제)로서 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0250] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다. 특정 실시양태에서, 제1 세포는 암세포이다. 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.
- [0251] 일 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 상기 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 있음을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 상기 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 있음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물이 항종양제 (또는 항암제)로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 상기 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 없음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 상기 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 없음을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물이 항종양제 (또는 항암제)로서 효과적인지 여부를 결정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 항종양제로서 효과적일 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0253] 본 명세서에서 제공되는 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (a)에서의 접촉은 시험관내이다. 다른 실시양태에서, 단계 (a)에서의 접촉은 생체내에서 수행된다. 일 실시양태에서, 세포는, 예컨대 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55분, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24시간, 또는 2 또는 3일 또는 그 이상의 기간 동안 화합물과 접촉된다. 일 실시양태에서, 세포는 세포주로부터 획득된다. 다른 실시양태에서, 세포는 암이 발병한 (또는 암 발병이 의심되는) 개체로부터 획득된다.
- [0254] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암을 치료하는데 화합물의 효능을 평가하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0255] (a) 암이 발병한 개체에 화합물을 투여하는 단계;
- [0256] (b) 개체로부터 제1 시료를 획득하는 단계;
- [0257] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0258] (d) 단계 (c)로부터의 바이오마커의 수준을 표준 시료로부터 획득된 동일한 단백질의 수준과 비교하는 단계로, 표준 시료와 비교하여 바이오마커 수준의 변화가 암을 치료하는데 화합물의 효능을 나타내는 단계.

- [0259] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 이 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 있음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 상기 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 있음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 암을 치료하는데 화합물의 효능을 평가하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 표준시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 상기 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 없음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 상기 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 없음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 암을 치료하는데 화합물의 효능을 평가하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 암을 치료하는데 효과적인 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0262] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0263] (a) 화합물을 개체에 투여하는 단계;
- [0264] (b) 개체로부터 제1 시료를 획득하는 단계;
- [0265] (c) 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0266] (d) 제1 시료에서 바이오마커의 수준이 참조 시료에서의 수준과 다르다면 개체가 화합물에 대해 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계.
- [0267] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 예측하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 모니터링하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 화합물의 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위하여 암 개체 그룹을 선별하는 방법이다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 개체가 이 화합물에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 개체가 상기 화합물에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 나타나는 경우 이 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 증가한 수준은 개체가 상기 화합물에 반응할 가능성이 없음을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료와 비교하여 제1 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 개체가 상기 화합물에 반응할 가능성이 없음을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여에 대한 임상 반응의 예측, 임상 반응의 모니터링, 또는 환자 순응도의 모니터링을 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 나타나는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 제1 시료는 화합물을 개체에 투여하기 전에 획득된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 개체로부터 제1 시료를 획득하는 단계; 제1 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및 제1 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내의 수준과 상이하다면 개체가 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계를 포함하는, 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 예측하기 위해 암 개체 그룹을 선별하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여에 대한 임상 반응을 예측하기 위해 암 개

체 그룹을 선별하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단되는 경우 개체에 상기 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.

- [0272] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시료는 중앙 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 취득된다. 일부 실시양태에서, 표준시료는 화합물과 접촉하지 않은 제2 시료를 사용하여 준비된다. 실시양태에서, 표준시료는 개체에 화합물을 투여하기 전에 취득된 제2 시료를 사용하여 준비된다. 일부 실시양태에서, 표준시료는 암이 발병하지 않은 건강한 개체로부터 취득된 제2 시료를 사용하여 준비된다. 일 실시양태에서, 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.
- [0273] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 암이 발병한 개체를 동정하는 방법이 본 명세서에 제공된다:
- [0274] (a) 암이 발병한 개체에 치료 화합물을 투여하는 단계;
- [0275] (b) 개체로부터 시료를 취득하는 단계;
- [0276] (c) 개체로부터 취득된 시료에서 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0277] (d) 개체의 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교해 다른 경우에 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단하는 단계.
- [0278] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 높다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단된다. 다른 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 낮다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단된다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 암이 발병한 개체를 동정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체의 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 높다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단된다. 다른 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 낮다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단된다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 암이 발병한 개체를 동정하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0280] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병 위험성이 있는 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0281] (a) 개체에 치료 화합물을 투여하는 단계;
- [0282] (b) 개체로부터 시료를 취득하는 단계;
- [0283] (c) 개체로부터의 시료 내 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0284] (d) 시료 내 바이오마커의 수준이 표준시료로부터 취득된 바이오마커의 수준과 비교해 다르다면 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 예측 또는 진단하는 단계.
- [0285] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 높다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단된다. 다른 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 낮다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단된다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병 위험성이 있는 개체의 반응성

을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 있는 것으로 진단되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0287] 일부 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 높다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단된다. 다른 실시양태에서, 시료 내 바이오마커의 수준이 표준 시료 내 바이오마커의 수준보다 더 낮다면 개체는 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단된다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물에 대한 암이 발병하거나 암 발병 위험성이 있는 개체의 반응성을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 개체가 치료 화합물에 반응할 가능성이 없는 것으로 진단되는 경우 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0288] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 치료 화합물을 이용한 개체에서 암 치료 효능을 모니터링하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0289] (a) 암이 발병한 개체에 치료 화합물을 투여하는 단계;
- [0290] (b) 개체로부터 시료를 획득하는 단계;
- [0291] (c) 개체로부터 시료 내 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [0292] (d) 시료 내 바이오마커의 수준을 표준 시료로부터 획득된 바이오마커의 수준과 비교하는 단계로, 표준 시료 대비 수준의 변화가 개체에서 암의 치료에 있어 치료 화합물의 효능을 나타내는 단계.
- [0293] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 개체에서 암의 치료에 있어 치료 화합물의 효능을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 개체에서 암의 치료에 있어 치료 화합물의 효능을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물을 이용하여 개체에서 암의 치료 효능을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 개체에서 암을 치료하는데 효과적임을 나타내는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 시료 내 바이오마커의 수준 증가는 개체에서 암의 치료에 있어 치료 화합물의 효능의 부재를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 표준 시료 내 바이오마커의 수준과 비교하여 시료 내 바이오마커의 수준 감소는 개체에서 암의 치료에 있어 치료 화합물의 효능의 부재를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 치료 화합물을 이용하여 개체에서 암 치료 효능을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 화합물이 개체에서 암을 치료하는데 효능의 부재를 나타내는 경우 이 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0296] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 개체로부터의 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 개체 시료는 종양 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다.
- [0297] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 표준 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 표준 시료는 종양 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다. 일부 실시양태에서, 표준시료는 화합물과 접촉하지 않은 제2 시료를 사용하여 제조된다. 다른 실시양태에서, 표준 시료는 개체에 화합물을 투여하기 전에 획득된 제2 시료를 사용하여 제조된다. 또 다른 실시양태에서, 표준 시료는 암이 발병하지 않은 건강한 개체로부터 획득된 제2 시료를 사용하여 제조된다. 다른 실시양태에서, 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.
- [0298] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 단계 (c)는: (i) 단계 (b)로부터의 시료 내 단백질을 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; (ii) 제1 항체와 결합한 단백질을 검출 가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제2 항체는 바이오마커에 면역특이적으로 결합하고, 제2 항체는 제1 항체가 아닌 바이오마커 상의 다른 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단계; (iii) 바이오마커에 결합한 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제2 항체 내 검출 가능한 표지의 양을 기준으로 바이오마커의 양을 결정하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (c)는 바이오

마커의 수준을 결정하기 위해 면역조직화학을 이용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c)는: (i) 단계 (b)로부터의 제1 시료 내 단백질을 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제1 항체는 제1 검출 가능한 표지에 결합하는 단계; (ii) 단계 (b)로부터의 제1 시료 내 단백질을 암 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제2 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제2 항체는 제2 검출 가능한 표지에 결합하는 단계; (iii) 단백질에 결합한 제1 항체 및 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제1 항체 내 검출 가능한 표지의 양을 기준으로 바이오마커의 수준을 결정하고, 제2 항체 내 검출 가능한 수준의 양을 기준으로 암 바이오마커의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 DLBCL 바이오마커이다. 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 MM 바이오마커이다. 또 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 MDS 바이오마커이다. 또 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 AML 바이오마커이다. 특정 실시양태에서, 암 바이오마커는 CD138이다. 일부 실시양태에서, H-점수는 바이오마커의 수준을 결정하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, H-점수는 암 바이오마커의 수준이 참조 수준보다 더 높은 경우 바이오마커의 수준을 결정하는데 사용된다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 단계 (c)는: (i) RNA에 상보적인 서열을 갖는 제1 DNA 분자를 생성하기 위해 RNA에 특이적으로 결합하는 서열을 포함하는 프라이머와 제1 시료 내 RNA를 접촉시키는 단계; (ii) 바이오마커를 암호화하는 유전자의 분절에 상응하는 DNA를 증폭하는 단계; 및 (iii) 증폭된 DNA의 양을 기준으로 바이오마커의 RNA 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 이들 실시양태가 본 명세서에 제공된 특정 방법의 단계 (c)를 참조하더라도, 이러한 실시양태가 임의의 시료 (예컨대, 개체로부터의 시료, 표준 시료, 또는 개체로부터의 시료 및 표준 시료 모두)에서 바이오마커의 결정 또는 측정에 적용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0299] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법이 제공된다:

[0300] (a) 환자로부터 세포 (예컨대, 암세포 또는 면역세포)를 포함하는 시료를 획득하는 단계,

[0301] (b) 화합물의 존재 또는 부재 하에 세포를 배양하는 단계,

[0302] (c) 배양된 세포로부터 단백질 또는 핵산 (예컨대, mRNA와 같은 RNA, 또는 DNA)을 정제하는 단계, 및

[0303] (d) 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정하는 단계.

[0304] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다. 특정 실시양태에서, 제1 세포는 암세포이다. 다른 실시양태에서, 세포는 면역세포이다.

[0305] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 존재는 화합물 치료에 대한 환자 반응의 가능성을 나타내거나 이의 예후이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커의 부재는 화합물 치료에 대한 환자 반응의 가능성을 나타내거나 이의 예후이다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 환자가 화합물 치료에 반응을 나타내는 것으로 예측되는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0306] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 존재는 화합물 치료에 대한 환자 반응의 가능성 감소를 나타내거나 이의 예후이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커의 부재는 화합물 치료에 대한 환자 반응의 가능성 감소를 나타내거나 이의 예후이다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (e) 환자가 화합물 치료에 반응을 나타내는 것으로 예측되지 않는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0307] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (a)에서의 접촉은 시험관내이다. 다른 실시양태에서, 단계 (a)에서의 접촉은 생체내에서 수행된다. 일 실시양태에서, 세포는, 예컨대, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55분, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24시간, 또는 2 또는 3일 또는 그 이상의 기간 동안 화합물과 접촉된다. 일 실시양태에서, 세포는 세포주로부터 획득된다. 다른 실시양태에서, 세포는 암이 발병한 (또는 발병할 위험이 있는) 개체로부터 획득된다.

[0308] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다:

- [0309] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0310] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0311] (c) 환자에 화합물을 투여하는 단계,
- [0312] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0313] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0314] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커 발현 수준을 비교하는 단계.
- [0315] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제1 시료에서 바이오마커 발현의 증가한 수준은 효과적인 종양 반응의 가능성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제1 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 종양 반응의 가능성을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 종양 반응의 가능성이 있는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 종양 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 종양 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는, 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되는데, 본 방법은 (g) 효과적인 종양 반응의 가능성이 없는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0318] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 화합물로 개체를 치료하는 방법이 제공된다:
- [0319] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0320] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0321] (c) 환자에 화합물을 투여하는 단계,
- [0322] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0323] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계,
- [0324] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.
- [0325] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0326] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 종양 반응의 가능성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 종양 반응의 가능성을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 (g) 효과적인 종양 반응의 가능성이 있는 경우 이 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 종양 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 종양 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 (g) 효과적인 종양 반응의 가능성이 없는 경우 상기 화합물 이외의 다른 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0328] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료를 모니터링하는 방법이 본 명세서에서 제공된다:
- [0329] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0330] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0331] (c) 환자에 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계,

- [0332] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0333] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0334] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계.
- [0335] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이다.
- [0336] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성을 나타낸다. 특정 실시양태에서는, 여기에서 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는 암의 치료방법이 본 명세서에서 제공되는데, 여기서 상기 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 있는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 특정 실시양태에서는, 여기에서 제공된 암 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는 암의 치료방법이 본 명세서에서 제공되는데, 여기서 상기 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 없는 경우 상기 화합물 이외의 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0338] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 제1 시료는 중앙 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 제2 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 제2 시료는 중앙 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다. 일부 실시양태에서, 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.
- [0339] 일 실시양태에서, IFN 요법은 첨형 콘딜로마, 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 재발-완화형 다발 경화증, 또는 만성 육아종 질환을 치료하는 것이다.
- [0340] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 상기 측정 단계(들)은 (i) 시료 내 단백질을 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; (ii) 제1 항체와 결합한 단백질을 검출 가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제2 항체는 제1 항체와 상이한 바이오마커 상의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단계; (iii) 바이오마커에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제2 항체 내 검출 가능한 표지의 양을 기준으로 바이오마커의 양을 결정하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 측정 단계(들)은 바이오마커의 수준을 결정하기 위해 면역조직화학을 이용하는 것을 포함한다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 측정 단계(들)은 (i) 제1 시료 내 단백질을 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제1 항체는 제1 검출 가능한 표지에 결합하는 단계; (ii) 제1 시료 내 단백질을 암 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제2 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제2 항체는 제2 검출 가능한 표지에 결합하는 단계; (iii) 단백질에 결합된 제1 항체 및 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제1 항체 내 검출 가능한 표지의 양을 기준으로 바이오마커의 수준을 결정하고, 제2 항체 내 검출 가능한 수준의 양을 기준으로 암 바이오마커의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 DLBCL 바이오마커이다. 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 MM 바이오마커이다. 또 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 MDS 바이오마커이다. 또 다른 실시양태에서, 암 바이오마커는 AML 바이오마커이다. 특정 실시양태에서, 암 바이오마커는 CD138이다. 일부 실시양태에서, H-점수는 바이오마커의 수준을 결정하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, H-점수는 암 바이오마커의 수준이 표준 수준보다 더 높은 경우 바이오마커의 수준을 결정하는데 사용된다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 측정단계(들)은 (i) RNA에 상보적인 서열을 갖는 제1 DNA 분자를 생성하기 위해 RNA에 특이적으로 결합하는 서열을 포함하는 프라이머와 제1 시료 내 RNA를 접촉시키는 단계; (ii) 바이오마커를 암호화하는 유전자의 분절에 상응하는 DNA를 증폭하는 단계; 및 (iii) 증폭된 DNA의 양을 기준으로 바이오마커의 RNA 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 측정단계(들)은 환자로부터 시료 (예컨대, 제1 시료, 제2 시료, 또는 제1 시료와 제2 시료 모두)에서 바이오마커의 발현 (예컨대, 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준))을 측정하는 (또는 그렇지 않으면 결

정하는) 것이다. 다른 실시양태에서, 측정단계(들)은 표준 시료에서 내 바이오마커의 발현 (예컨대, 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준))을 측정하는 (또는 그렇지 않으면 결정하는) 것이다.

- [0342] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 다발성 골수종 (MM)이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군(MDS)이다. 일부 실시양태에서, MDS는 염색체 5q의 결손(del(5q))을 갖는 MDS이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병(AML)이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 외투 세포 림프종(MCL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 소포 림프종(FL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 암은 만성 림프성 백혈병(CLL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종(NHL)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 털모양 세포 백혈병이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 암은 만성 골수성 백혈병(CML)이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 AIDS-관련 카포시 육종이다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 암은 악성 흑색종이다.
- [0343] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, IFN-관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다:
- [0344] (a) 환자로부터 제1 시료를 획득하는 단계,
- [0345] (b) 제1 시료에서 바이오마커의 발현을 측정하는 단계,
- [0346] (c) 환자에게 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계,
- [0347] (d) 그 후에, 환자로부터 제2 시료를 획득하는 단계,
- [0348] (e) 제2 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 및
- [0349] (f) 제1 및 제2 시료에서 바이오마커의 발현 수준을 비교하는 단계.
- [0350] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성을 나타낸다. 특정 실시양태에서는, IFN 관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는 IFN 관련 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 여기서 상기 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 있는 경우 상기 화합물의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0351] 일부 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 증가는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 화합물 투여 후 제2 시료에서 바이오마커 발현의 수준 감소는 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성 감소를 나타낸다. 특정 실시양태에서는, IFN 관련 장애를 갖는 환자에서 화합물 치료에 대한 IFN 요법 치료 반응을 모니터링하는 방법을 포함하는 IFN 관련 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되는데, 여기서 상기 방법은 (g) 효과적인 IFN 요법 치료 반응의 가능성이 없는 경우 상기 화합물 이외의 요법의 치료학적 유효량을 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0352] 일 실시양태에서, IFN 요법은 침형 콘딜로마, 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 재발-완화형 다발 경화증, 또는 만성 육아종 질환을 치료하는 것이다.
- [0353] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 제1 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 제1 시료는 종양 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 제2 시료는 생물학적 시료이다. 특정 실시양태에서, 제2 시료는 종양 생검, 결절 생검, 또는 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 생검으로부터 획득된다. 일부 실시양태에서, 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.
- [0354] 일부 실시양태에서, 상기 측정 단계(들)은 (i) 시료 내 단백질을 바이오마커에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 접촉시키는 단계; (ii) 제1 항체와 결합된 단백질을 검출 가능한 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로, 여기서 제2 항체는 바이오마커에 면역특이적으로 결합하고, 또한 여기서 상기 제2 항체는 제1 항체가 아닌 바이오마커 상의 다른 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단계; (iii) 바이오마커에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제2 항체 내 검출 가능한 표지의 양을 기준으로 바이오마커의 양을 결정하는 단계를

포함한다. 일부 실시양태에서, 측정 단계(들)는 바이오마커의 수준을 결정하기 위해 면역조직화학을 이용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 측정 단계(들)은 (i) RNA에 상보적인 서열을 갖는 제1 DNA 분자를 생성하기 위해 RNA에 특이적으로 결합하는 서열을 포함하는 프라이머와 제1 시료 내 RNA를 접촉시키는 단계; (ii) 바이오마커를 암호화하는 유전자의 분절에 상응하는 DNA를 증폭하는 단계; 및 (iii) 증폭된 DNA의 양을 기준으로 바이오마커의 RNA 수준을 결정하는 단계를 포함한다.

[0355] 일부 실시양태에서, 측정단계(들)은 환자로부터 시료 (예컨대, 제1 시료, 제2 시료, 또는 제1 시료와 제2 시료 모두)에서 바이오마커의 발현 (예컨대, 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준))을 측정하는 (또는 그렇지 않으면 결정하는) 것이다. 다른 실시양태에서, 측정단계(들)은 표준 시료에서 바이오마커의 발현 (예컨대, 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준))을 측정하는 (또는 그렇지 않으면 결정하는) 것이다.

[0356] 특정 실시양태에서, IFN-관련 장애는 침형 콘딜로마이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 B형 간염이다. 다른 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 C형 간염이다. IFN-관련 장애는 재발-완화형 다발 경화증이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 만성 육아종 질환이다. 일부 실시양태에서, IFN-관련 장애는 암이다.

[0357] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준(예, 발현)은 핵산, 예를 들면 RNA 또는 DNA를 측정하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준(예, 발현)은 단백질을 측정하여 결정된다. 특정 실시양태에서는, 단지 하나의 바이오마커의 핵산 (예, mRNA 또는 cDNA) 수준 (예, 발현)을 모니터링한다. 특정 실시양태에서는, 두 개 이상의 바이오마커의 핵산 (예, mRNA 또는 cDNA) 수준 (예, 발현)을 동시에 또는 연속적으로 모니터링한다. 일 실시양태에서, RNA (예, mRNA) 또는 단백질은 시료로부터 정제되며 또한 바이오마커의 수준은 유전자 또는 단백질 발현 분석에 의해 측정한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커의 수준 (예, 발현)은 정량적 실시간 PCR (QRT-PCR), 마이크로어레이, 유동세포 계측법 또는 면역형광법에 의해 측정한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커의 수준 (예, 발현)은 효소결합 면역흡착 측정-기반 방법 (ELISA) 또는 당업계에 알려진 다른 유사한 방법에 의해 측정한다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 바이오마커의 수준 (예, 발현)은 바이오마커의 mRNA 수준을 결정하여 측정한다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 바이오마커의 수준 (예, 발현)은 바이오마커의 cDNA 수준을 결정하여 측정한다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 바이오마커의 수준 (예, 발현)은 바이오마커의 단백질 수준을 결정하여 측정한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 핵산 (예, mRNA)의 서열결정을 포함하는 방법에 의해 측정한다. 일부 실시양태에서, 서열결정은 차세대 서열결정을 포함한다. 특정 실시양태에서는, 단지 하나의 바이오마커의 단백질 수준을 모니터링한다. 특정 실시양태에서, 2개 이상의 바이오마커의 단백질 수준은 동시에 또는 연속적으로 모니터링한다. 다중 바이오마커는 동시에 또는 연속적으로 모니터링할 수 있다.

[0358] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 표준 시료는 상기 화합물과 접촉하지 않는 제2 수치 (또는 다른 생물학적 시료)를 사용하여 제조한다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 또 하나의 실시양태에서, 표준시료는 개체에 상기 화합물을 투여하기 전에 개체로부터 획득된 제2 시료를 사용하여 제조하며, 여기서 상기 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다. 다른 실시양태에서, 표준시료는 질환 또는 장애를 갖지 않는 건강한 개체로부터 획득된 제2 시료를 사용하여 제조하며, 여기서 상기 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.

[0359] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 상기 방법은 바이오마커의 수준을 결정하기 위해 면역조직화학을 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 바이오마커의 수준을 결정하기 위해 이중염색 면역조직화학을 사용하는 것을 포함한다.

[0360] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 세레블론(CRBN)-관련 단백질(CAP)이다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 표준시료에 비하여 CAP의 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준)을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 표준시료에 비하여 CAP의 수준 (예, 단백질 또는 RNA 수준)을 증가시킨다.

[0361] 일부 실시양태에서, 상기 바이오마커는 하나의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 바이오마커는 두 개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 세 개의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 바이오마커는 네 개의 CAP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 바이오마커는 다섯 개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 6개의 CAP를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 7개의 CAP를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 바이오마커는 8 개의 CAP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 9개의 CAP를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 10개 이상의 CAP를 포함한다.

- [0362] 특정 실시양태에서, CAP는 ABCE1, ALCY, ACTB, ALDOA, ARID1A, C7ORF42, COPS6, CPSF6, CSNK1A1, CSNK2A1, CTPS, CRBN, DDB1, DDIT4, DDX17, DDX21, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX9, DNAJC1, DUT, EEF1A1, EEF1AL3, EEF1G, EIF2S1, EIF2S2, EIF3J, EIF4A1, EWSR1, FASN, FBXO21, FERMT3, FUBP1, G3BP1, G3BP2, GBE1, GBP1, GNAS, GNB2L1, GNB3, H2AFJ, H2AFX, H2AFZ, HIST1H1A, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H2AA, HNRNPA2B1, HNRNPC, HNRNP2, HNRNPR, HSPA1A, HSPA1B, HSPA8, HSPA9, IFI16, IFI27, IFI27L2, IFI35, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IFITM3, IFN, IFNA16, IFNA5, IFNG, IFNGR1, IGF2BP2, IKKE, IKZF1 (이카로스), IKZF3 (아이올로스), ILF3, IPO5, IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, KCNAB2, MACF1, MCM2, MCM7, MX1, MX2, MYH10, NACA, NAP1L2, NCL, NEDD8, NUP88, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, PABPC1, PABPC4, PCM1, PDXK, PPAT, PRKDC, PTPRC, PTRH2, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL3, RPL30, RPL4, RPL7, RPL7A, RPL9, RPLP1, RPLP2, RPS13, RPS16, RPS19, RPS2, RPS6, SEC23B, SEC24A, SEC24C, SMC4, SND1, STAT (예, STAT1, STAT2 또는 STAT3), STAT-PO₄, STAT3, SYNCRIP, TBK1, TBK1-PO₄, TBL1XR1, TLR1, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TPD52, TUBA1A, TUBA1B, TUBA1C, UAP1, UBA52, UBAP2L, UBB, UBE20, UBE2Q1, USP15, VAPA, XAF1, XRCC6, YWHAE, ZFP91, ZNF198, 또는 이의 임의 조합이다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 상기 CAP는 ARHGAP18, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, CYTL1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, YEATS2 또는 ZFP91, 또는 이의 임의 조합이다.
- [0364] 일부 실시양태에서, 상기 CAP는 ARHGAP18, CALM1, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, 또는 ZFP91, 또는 이의 임의 조합이다.
- [0365] 일부 실시양태에서, 상기 바이오마커는 AHNAK, ALOX5, AMPD3, ANXA4, ANXA6, ATP2B4, BMF, BST2, C10orf76, C19orf66, CD36, CLN3, CNN3, CORO1B, CPNE2, CSRP2, CTNND1, CTSB, DAPK2, DDX58, DHX58, DLG2, DTX3L, EIF2AK2, EPB41L1, ETV6, EXTL2, F13A1, FAM65B, FCGR2B, FES, FMNL3, GBP1, GMFG, GMPR, HIP1, HLA-B, HLA-DMA, HPSE, ID3, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IL4I1, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGB7, JAK3, LAP3, LGALS1, LGALS3BP, LIMD1, MAN2A2, MARCKS, MF12, MGARP, MOV10, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYO1G, NCF2, NME3, NMI, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, PARP14, PARP9, PBXIP1, PLD4, PLEKHO1, PLSCR1, PLXNB2, POMP, PPF1BP1, PTMS, QPRT, RAB13, RCN1, RGCC, RNF213, S100A13, SAMD9L, SAMHD1, SERPINH1, SLFN11, SLFN13, SLFN5, SP110, SP140, SPN, SPR, STAP1, STAT1, STAT2, TAP1, TAX1BP3, THEMIS2, THTPA, TNFAIP8L2, TNFSF8, TP53I3, TREX1, TRIM22, TTC39C, TXNIP, UBA7, UBE2L6, USP41, VCL, VNN2, ZBTB38, ARHGAP19, ASNS, ASPM, B4GALT3, BANK1, BCDIN3D, BLZF1, CA2, CA8, CAMSAP3, CCDC69, CCNB1, CDC7, CDCA3, CENPF, CSNK1A1, DHPS, DLGAP5, DOK3, ECT2, EFCAB4B, EHMT1, EHMT2, EPCAM, ESRP1, FAM195A, FBRSL1, FHOD1, FIGLN1, GPT2, GRAMD1A, GRAMD1B, GRPEL2, HJURP, HMCES, HMMR, HOXC4, ICAM2, IKZF1, IKZF3, IRS2, KIF18B, KIF22, KIF2C, LIPG, LPXN, MINA, MIS18BP1, NEIL1, NFKBID, NPIP5, OMA1, ORC6, PARVB, PBK, PDE6D, PKMYT1, PLK1, PODXL, PODXL2, POLE2, PRDM15, PRNP, PTAFR, PTTG1, PYROXD1, RASA4B, RASSF6, RGS1, RGS2, SEC14L1, SGOL1, SGOL2, SLC03A1, SLC04A1, TACC3, TIMM8B, TOP2A, TPX2, TRIB3, WIZ, WSB1, WWC1, ZFP91, ZMYM2, ZNF385B, ZNF581 또는 ZNF644, 또는 이의 임의 조합이다.
- [0366] 일 실시양태에서, 상기 바이오마커는 ADAM19, AIF1, ALDH1A1, ALDH2, ALOX5, AMPD3, APOBEC3G, APOE, APOH, ARHGAP10, ATP2B4, BST2, C4A, C4BPA, C4orf33, biomarkerN2, CASP4, CCR7, CD1D, CD63, CD86, CDR2, CORO1B, CPNE2, CYTH4, DAPK2, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX58, DNASE1L3, DTX3L, EIF2AK2, ELOVL7, EPB41L1, F13A1, FAM129A, FBLN1, FCRLA, FERMT3, FGD6, FLNA, GALNT7, GBP1, GBP2, GBP4, GIPC1, GPD1, GPX3, HABP2, HBA1, HBD, HERC3, HERC6, HGF, HIGD1A, HMOX1, HSPA8, HSPB1, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM3, IL3RA, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGA1, ITGB3, ITGB7, ITPKB, KIAA1618, L1TD1, LAP3, LDB3, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMNA, LPIN1, MAP3K11, MCAM, MCM8, MGLL, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYL4, NCF4, NMI, NQO1, NUB1, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, ORMDL2, OTOF, P2RY6, PAPSS2, PARP14, PARP9, PBXIP1, PHF11, PHF15, PLG, PLSCR1, PREX1, PREX2, PRIC285, PRKCI, PSAP, PTMS, RAB13, RASSF4, RCN1, RGL1, RGS13, RNF213, RTN2, RTP4, RUNX3, S100A13, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SERPINA7, SERPINF2, SERPINH1, SIPA1L3, SLAMF1, SLC1A3, SLC23A2, SLC27A3, SLFN5, SOD2, SPN, SPR, SRC, STAT1, STAT2, SYNJ2BP, TAX1BP3, TBC1D13, TDRD7, TGOLN2, TLR7, TMEM87A, TMOD2, TNFAIP2, TNFAIP8L2, TRANK1, TRIM14, TRPC4, TRPM4, TSPAN14, TSPAN3, UBA7, UBE2L6, USP18, USP41, VNN2, VTN, XAF1, ZCCHC2, ZER1, ZNF385A, ZNF480, ZNF770, 3-Sep, ADIPOR2, AHR, ALCAM, ALDOC, ALKBH6, ALPL, AP1S3, APBB1IP, ARHGAP24, ARHGAP27, ARNT, BCL11A, BCL2A1, BCL2L1, BCLAF1, BNIP3L, C19orf22, C9orf40, CANX, CD22, CD44, CD5, CDC42SE2, CENPJ, CEP97,

CFLAR, CLDN23, CLEC17A, COX17, CROCC, CRYM, CSNK1A1, DBN1, DENND1C, DNM2, DOK3, DTWD1, EHD1, EIF4H, ENO2, EPHA4, EPHA7, EPHB1, ERCC6, ETS1, EVI2B, EVL, FAR1, FCRL2, FCRL3, FCRL5, GABPB1, GAMT, GAPT, GAS7, GATM, GLRX, GNG2, GRPEL2, GYPC, GZMB, HK2, HLTf, HTRA3, IFNAR2, IKZF1, IKZF3, IL16, INF2, IQSEC1, IRF4, ISYNA1, ITGAL, ITGB2, KDM5B, KHK, L1CAM, LAT2, LBH, LNX1, LRRC25, LUC7L, LYSMD2, MEF2B, MEF2D, MICAL3, MYH11, NARF, NBR1, NEDD9, NEFL, OMA1, PARVB, PDK1, PFKFB4, PGM1, PIR, PLEKHG1, PMS2CL, PODXL2, POU2AF1, PPP1R2, PTPR, PTPRE, PTPRF, PTPRO, PTTG1, PVRL1, RAB33A, RANBP3, RASGRP3, RASSF6, RBBP5, RHOF, RPS29, RPS4Y2, SAMD1, SC5DL, SEC14L1, SEMA7A, SERPINB9, SETD8, SH2D3C, SIT1, SLAMF7, SLC16A3, SLC19A2, SNAP23, SNX11, SP140, SPIB, SPTAN1, SPTB, SSBIP1, STK17B, SYNCRIP, TCP11L1, TGM2, TJAP1, TNFAIP3, TNFRSF13B, TNFRSF1B, TOM1, TOR1AIP1, TP53I11, TSTD1, TUBB2B, UBE2J1, VAT1, VIM, WIPF1, WIZ, ZBTB32, ZFP91, ZMYM2, ZNF316, ZNF644, ZNF805, 또는 이의 임의 조합이다.

[0367] 일부 실시양태에서, 상기 바이오마커는 ACSS1, ACY3, ADAM19, ADCY7, AIF1, ALDH2, AMPD3, ANK3, ANXA4, ANXA6, ANXA6, APOBEC3G, APOBR, B2M, BCL9L, BST2, C19orf66, CASP10, CCDC28B, CD40, CD59, CD83, CGN, CLSTN1, CMPK2, COL23A1, CORO1B, CORO1C, CTNND1, CTSH, CTTNBP2NL, CYTH1, CYTH4, DDX58, DDX60, DTX3L, EIF2AK2, ETHE1, F11R, FADS2, FAM76A, FDF1, FGD4, FLNA, FLNB, FRRS1, FSCN1, GCH1, GMFG, GNB4, GNG2, H1FO, HECTD1, HELZ2, HGF, HGSNAT, HLA-A, HLA-B, HLA-G, HSPB1, HYI, IFI35, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IL4I1, IPCEF1, IRF9, ISG15, ISG20, JADE2, KIAA0101, LAT2, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMCD1, LMNA, LY75, LYSMD2, MAGED4, MAPK10, MBD1, MEA1, MT2A, MX1, MX2, MYBPC2, NCOA7, NCOA7, NEXN, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, OSBPL10, PARP10, PARP14, PARP9, PCDHGC3, PLG, PLSCR1, PRCP, PTTG1IP, PYGO2, QPCT, S100A13, SAMHD1, SERPINH1, SIRPB1, SLC23A2, SLC25A33, SLC7A7, SLFN5, SOWAHD, SP110, SP140, SPR, STAT1, STAT2, STK3, SYBU, TAP1, TAP2, TDRD7, THEMIS2, TNFAIP8L2, TNFSF9, TRIM14, TRIM21, TRIM22, TYMP, UBE2L6, USP40, VPREB1, ADIPOR2, ATF5, BACH2, BANK1, BCDIN3D, CD320, CSNK1A1, DEPTOR, ETS1, GLIPR1L1, GNG7, GPT2, HSBP1, ICAM2, IKZF1, IKZF3, KRT1, KRT14, KRT2, KRT6B, KRT9, MED12L, NEIL1, NUGGC, OMA1, PDE6D, PDZRN3, PODXL, SYNGR3, SYTL1, WIZ, ZFP91 또는 ZMYM2, 또는 이의 임의 조합이다.

[0368] 다른 실시양태에서, 상기 바이오마커는 ADIPOR2, ATF5, BACH2, BANK1, BCDIN3D, CD320, CSNK1A1, DEPTOR, ETS1, GLIPR1L1, GNG7, GPT2, HSBP1, ICAM2, IKZF1, IKZF3, KRT1, KRT14, KRT2, KRT6B, KRT9, MED12L, NEIL1, NUGGC, OMA1, PDE6D, PDZRN3, PODXL, SYNGR3, SYTL1, WIZ, ZFP91 또는 ZMYM2, 또는 이의 임의 조합이다.

[0369] 일 실시양태에서, CAP는 ABCE1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 ACLY이다. 일 실시양태에서, CAP는 ACTB이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 ALDOA이다. 일부 실시양태에서, CAP는 ARID1A이다. 일 실시양태에서, CAP는 C7ORF42이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 COPS6이다. 일부 실시양태에서, CAP는 CPSF6이다. 일 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 CSNK2A1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 CTPS이다. 일 실시양태에서, CAP는 CRBN이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 DDB1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 DDIT4이다. 일 실시양태에서, CAP는 DDX17이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 DDX21이다. 일부 실시양태에서, CAP는 DDX58이다. 일 실시양태에서, CAP는 DDX58이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 DDX60이다. 일부 실시양태에서, CAP는 DDX60L이다. 일 실시양태에서, CAP는 DHX9이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 DNAJC1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 DUT이다. 일 실시양태에서, CAP는 EEF1A1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 EEF1AL3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 EEF1G이다. 일 실시양태에서, CAP는 EIF2S1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 EIF2S2이다. 일부 실시양태에서, CAP는EIF3J이다. 일 실시양태에서, CAP는 EIF4A1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 EWSR1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 FASN이다. 일 실시양태에서, CAP는 FBXO21이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 FERMT3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 CAP는 FUBP1이다. 일 실시양태에서, CAP는 G3BP1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 G3BP2이다. 일부 실시양태에서, CAP는 CAP는 GBE1이다. 일 실시양태에서, CAP는 GBP1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 GNAS이다. 일부 실시양태에서, CAP는 GNB2L1이다. 일 실시양태에서, CAP는 GNB3이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 H2AFJ이다. 일부 실시양태에서, CAP는 H2AFX이다. 일부 실시양태에서, CAP는 H2AFZ이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 HIST1H1A이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HIST1H1B이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HIST1H1C이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 HIST1H1D이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HIST1H1E이다. 일 실시양태에서, CAP는 HIST1H2AA이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 HNRNPA2B1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HNRNPC이다. 일 실시양태에서, CAP는 HNRNPH2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 HNRNPR이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HSPA1A이다. 일 실시양태에서, CAP는 HSPA1B이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 HSPA8이다. 일부 실시양태에서, CAP는 HSPA9이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFI16이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFI27이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFI27L2이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFI35이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFI44이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFI44L이다. 일 실시양태에서, CAP

는 IFI6이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFIH1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFIT1이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFIT2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFIT3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFIT5이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFITM2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFITM3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFN이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFNA16이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IFNA5이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFNG이다. 일 실시양태에서, CAP는 IFNGR1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IGF2BP2이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IKKE이다. 일 실시양태에서, CAP는 IKZF1 (이카로스)이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IKZF3 (아이올로스)이다. 일부 실시양태에서, CAP는 ILF3이다. 일 실시양태에서, CAP는 IPO5이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IRF1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IRF2이다. 일 실시양태에서, CAP는 IRF3이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IRF4이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IRF7이다. 일 실시양태에서, CAP는 IRF8이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 IRF9이다. 일부 실시양태에서, CAP는 ISG15이다. 일 실시양태에서, CAP는 ISG20이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 KCNAB2이다. 일부 실시양태에서, CAP는 MACF1이다. 일 실시양태에서, CAP는 MCM2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 MCM7이다. 일부 실시양태에서, CAP는 MX1이다. 일 실시양태에서, CAP는 MX2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 MYH10이다. 일부 실시양태에서, CAP는 NACA이다. 일 실시양태에서, CAP는 NAP1L2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 NCL이다. 일부 실시양태에서, CAP는 NEDD8이다. 일 실시양태에서, CAP는 NUP88이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 OAS1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 OAS2이다. 일 실시양태에서, CAP는 OAS3이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 OASL이다. 일부 실시양태에서, CAP는 PABPC1이다. 일 실시양태에서, CAP는 PABPC4이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 PCM1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 PDXK이다. 일 실시양태에서, CAP는 PPAT이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 PRKDC이다. 일부 실시양태에서, CAP는 PTPRC이다. 일 실시양태에서, CAP는 PTRH2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPL10A이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPL11이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPL12이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPL13A이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPL14이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPL15이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPL18A이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPL19이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPL21이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPL3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPL30이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPL4이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPL7이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPL7A이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPL9이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPLP1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPLP2이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPS13이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPS16이다. 일부 실시양태에서, CAP는 RPS19이다. 일 실시양태에서, CAP는 RPS2이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 RPS6이다. 일부 실시양태에서, CAP는 SEC23B이다. 일 실시양태에서, CAP는 SEC24A이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 SEC24C이다. 일부 실시양태에서, CAP는 SMC4이다. 일 실시양태에서, CAP는 SND1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 STAT이다. 일부 실시양태에서, CAP는 STAT-PO₄이다. 일 실시양태에서, CAP는 STAT1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 STAT1-PO₄이다. 일 실시양태에서, CAP는 STAT2이다. 일 실시양태에서, CAP는 STAT3이다. 일부 실시양태에서, CAP는 STAT3-PO₄이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 SYNCRIP이다. 일부 실시양태에서, CAP는 TBK1이다. 일 실시양태에서, CAP는 TBK1-PO₄이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 TBL1XR1이다. 일부 실시양태에서, CAP는 TLR1이다. 일 실시양태에서, CAP는 TLR3이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 TLR4이다. 일부 실시양태에서, CAP는 TLR7이다. 일 실시양태에서, CAP는 TLR8이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 TPD52이다. 일부 실시양태에서, CAP는 TUBA1A이다. 일 실시양태에서, CAP는 TUBA1B이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 TUBA1C이다. 일부 실시양태에서, CAP는 UAP1이다. 일 실시양태에서, CAP는 UBA52이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 UBAP2L, UBB이다. 일부 실시양태에서, CAP는 UBE20이다. 일 실시양태에서, CAP는 UBE2Q1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 USP15이다. 일부 실시양태에서, CAP는 VAPA이다. 일 실시양태에서, CAP는 XAF1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 XRCC6이다. 일부 실시양태에서, CAP는 YWHAE이다. 일 실시양태에서, CAP는 ZFP91이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 ZNF198이다.

[0370] 일 실시양태에서, CAP는 ARHGAP18이다. 일 실시양태에서, CAP는 CASS4이다. 일 실시양태에서, CAP는 CCNA2이다. 일 실시양태에서, CAP는 CORO1B이다. 일 실시양태에서, CAP는 CYTL1이다. 일 실시양태에서, CAP는 DAB2이다. 일 실시양태에서, CAP는 HSPB1이다. 일 실시양태에서, CAP는 ITM2C이다. 일 실시양태에서, CAP는 CAP는 PPFIBP1이다. 일 실시양태에서, CAP는 SERPINH1이다.

[0371] 일 실시양태에서, CAP는 YEATS2이다. 일 실시양태에서, CAP는 CALM1이다. 일 실시양태에서, CAP는 CASS4이다. 일 실시양태에서, CAP는 CCNA2이다. 일 실시양태에서, CAP는 DAB2이다. 일 실시양태에서, CAP는 HSPB1이다. 일 실시양태에서, CAP는 ITM2C이다. 일 실시양태에서, CAP는 PPFIBP1이다. 일 실시양태에서, CAP는 SERPINH1이다.

[0372] 일 실시양태에서, 바이오마커는 AHNAK이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ALOX5이다. 특정 실시양태에서, 바

이오마커는 AMPD3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ANXA4이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ANXA6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ATP2B4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 BMF이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BST2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 C10orf76이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 C19orf66이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CD36이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CLN3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CNN3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CORO1B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CPNE2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CSRP2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CTNND1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CTSH이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DAPK2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDX58이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 DHX58이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DLG2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DTX3L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EIF2AK2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 EPB41L1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ETV6이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 EXTL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 F13A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 FAM65B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FCGR2B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 FES이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FMNL3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 GBP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GMFG이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 GMPR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HIP1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 HLA-B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HLA-DMA이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 HPSE이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ID3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFI35이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIH1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFITM2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IL4I1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IRF7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ISG20이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ITGB7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 JAK3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LAP3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS3BP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 LIMD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MAN2A2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 MARCKS이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MF12이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 MGARP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MOV10이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 MPP7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MUC1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 MX1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MX2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 MYO1G이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NCF2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 NME3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NMI이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 NT5C3A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OAS1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 OAS2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OAS3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PARP14이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PARP9이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PBXIP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PLD4이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PLEKHO1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PLSCR1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PLXNB2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 POMP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PPF1BP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTMS이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 QPRT이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RAB13이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 RCN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RGCC이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RNF213이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 S100A13이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SAMD9L이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SAMHD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SERPINH1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SLFN11이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLFN13이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SLFN5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SP110이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SP140이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPN이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SPR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 STAP1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 STAT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 STAT2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TAP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TAX1BP3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 THEMIS2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 THTPA이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TNFAIP8L2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TNFSF8이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TP53I3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TREX1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TRIM22이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TTC39C이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TXNIP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 UBA7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 UBE2L6이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 USP41이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 VCL이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 VNN2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZBTB38이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ARHGAP19이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ASNS이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ASPM이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 B4GALT3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 BANK1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BCDIN3D이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 BLZF1이다. 일 실시양태

에서, 바이오마커는 CA2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CA8이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CAMSAP3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CCDC69이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CCNB1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CDC7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CDCA3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CENPF이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DHPS이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DLGAP5이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 DOK3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ECT2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 EFCAB4B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EHMT1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 EHMT2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EPCAM이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ESRP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FAM195A이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 FBRS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FHOD1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 FIGNL1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GPT2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 GRAMD1A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GRAMD1B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 GRPEL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HJURP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HMCES이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 HMMR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HOXC4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ICAM2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IKZF1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IKZF3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IRS2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 KIF18B이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 KIF22이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 KIF2C이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LIPG이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LPXN이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MINA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MIS18BP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NEIL1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NFKBID이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NPIP5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OMA1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ORC6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PARVB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PBK이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PDE6D이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PKMYT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PLK1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PODXL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PODXL2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 POLE2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RDM15이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PRNP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTAFR이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PTTG1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PYROXD1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 RASA4B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RASSF6이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 RGS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RGS2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SEC14L1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SGOL1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SGOL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLC03A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SLC04A1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TACC3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TIMM8B이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TOP2A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TPX2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TRIB3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 WIZ이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 WSB1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 WWC1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZMYM2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF385B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF581이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF644이다.

[0373]

일 실시양태에서, 바이오마커는 ADAM19이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 AIF1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ALDH1A1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ALDH2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ALOX5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 AMPD3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 APOBEC3G이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 APOE이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 APOH이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ARHGAP10이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ATP2B4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BST2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 C4A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 C4BPA이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 C4orf33이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 바이오마커N2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CASP4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CCR7이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CD1D이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD63이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD86이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CDR2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CORO1B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CPNE2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CYTH4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DAPK2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDX58이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDX60이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 DDX60L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DHX58이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DNASE1L3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DTX3L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EIF2AK2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ELOVL7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 EPB41L1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 F13A1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FAM129A이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 FBLN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FCRLA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FERMT3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 FGD6이다. 일 실시양태에서, 바이오

마커는 FLNA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GALNT7이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 GBP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GBP2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GBP4이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 GIPC1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GPD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GPX3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 HABP2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HBA1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HBD이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 HERC3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HERC6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HGF이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 HIGD1A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HMOX1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HSPA8이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HSPB1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFI35이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFI44이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IFI44L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIH1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT5이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IFITM3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IL3RA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IRF7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG20이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ITGA1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ITGB3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ITGB7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ITPKB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 KIAA1618이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LITD1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 LAP3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LDB3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS3BP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS9B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 LMNA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LPIN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MAP3K11이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 MCAM이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MCM8이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MGLL이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 MPP7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MUC1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MX1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 MX2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MYL4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NCF4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 NMI이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NQO1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NUB1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 OAS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OAS2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OAS3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 OASL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ORMDL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OTOF이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 P2RY6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PAPSS2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PARP14이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PARP9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PBXIP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PHF11이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PHF15이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PLG이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PLSCR1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PREX1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PREX2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PRIC285이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PRKCI이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PSAP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTMS이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RAB13이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 RASSF4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RCN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RGL1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 RGS13이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RNF213이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RTN2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 RTP4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RUNX3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 S100A13이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SAMD9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SAMD9L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SAMHD1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SERPINA7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SERPINF2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SERPINH1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SIPA1L3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLAMF1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLC1A3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SLC23A2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLC27A3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLFN5이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SOD2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPN이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPR이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SRC이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 STAT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 STAT2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SYNJ2BP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TAX1BP3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TBC1D13이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TDRD7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TGOLN2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TLR7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TMEM87A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TMOD2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TNFAIP2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TNFAIP8L2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TRANK1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TRIM14이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TRPC4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TRPM4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TSPAN14이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TSPAN3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 UBA7이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 UBE2L6이다.

일 실시양태에서, 바이오마커는 USP18이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 USP41이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 VNN2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 VTN이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 XAF1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZCCHC2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZER1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF385A이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF480이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF770이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 3-Sep이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ADIPOR2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 AHR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ALCAM이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ALDOC이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ALKBH6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ALPL이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 AP1S3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 APBB1IP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ARHGAP24이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ARHGAP27이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ARNT이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BCL11A이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 BCL2A1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BCL2L1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BCLAF1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 BNIP3L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 C19orf22이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 C9orf40이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CANX이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD22이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD44이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CD5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CDC42SE2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CENPJ이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CEP97이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CFLAR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CLDN23이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CLEC17A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 COX17이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CROCC이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CRYM이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DBN1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 DENND1C이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DNMT2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DOK3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 DTWD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EHD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EIF4H이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ENO2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EPHA4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EPHA7이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 EPHB1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ERCC6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ETS1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 EVI2B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EVL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FAR1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 FCRL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FCRL3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FCRL5이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 GABPB1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GAMT이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 GAPT이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GAS7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GATM이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 GLRX이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GNG2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GRPEL2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 GYPC이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GZMB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HK2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 HLTf이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HTRA3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFNAR2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IKZF1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IKZF3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IL16이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 INF2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IQSEC1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IRF4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ISYNA1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ITGAL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ITGB2이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 KDM5B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 KHK이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 L1CAM이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 LAT2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LBH이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LNX1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 LRRC25이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LUC7L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LYSDM2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 MEF2B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MEF2D이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 MICAL3이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 MYH11이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NARF이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NBR1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 NEDD9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 NEFL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 OMA1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PARVB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PDK1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PFKFB4이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PGM1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PIR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PLEKHG1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PMS2CL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PODXL2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 POU2AF1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 PPP1R2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTPR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTPRE이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PTPRF이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTPRO이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PTTG1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 PVRL1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RAB33A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RANBP3이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 RASGRP3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RASSF6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RBBP5이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 RHOF이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 RPS29이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는

오마커는 RPS4Y2이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SAMD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SC5DL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SEC14L1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SEMA7A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SERPINB9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SETD8이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SH2D3C이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SIT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLAMF7이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SLC16A3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SLC19A2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SNAP23이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 SNX11이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPI40이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPIB이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 SPTAN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SPTB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SSBIP1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 STK17B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SYNCRIP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TCP11L1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TGM2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TJAP1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TNFAIP3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TNFRSF13B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TNFRSF1B이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 TOM1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TOR1AIP1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TP53I11이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 TSTD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TUBB2B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 UBE2J1이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 VAT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 VIM이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 WIPF1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 WIZ이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZBTB32이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 ZMYM2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF316이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF644이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZNF805이다.

[0374]

일 실시양태에서, 바이오마커는 ACSS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는ACY3이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ADAM19이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ADCY7이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 AIF1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ALDH2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 AMPD3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ANK3이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ANXA4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ANXA6이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ANXA6이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 APOBEC3G이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 APOBR이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 B2M이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 BCL9L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 BST2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 C19orf66이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CASP10이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CCDC28B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD40이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CD59이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CD83이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CGN이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CLSTN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CMPK2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 COL23A1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CORO1B이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CORO1C이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CTNND1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CTSH이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CTTNBP2NL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 CYTH1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CYTH4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDX58이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDX60이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 DTX3L이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 EIF2AK2이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ETHE1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 F11R이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FADS2이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 FAM76A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FDF1T1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FGD4이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 FLNA이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FLNB이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 FRRS1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 FSCN1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GCH1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GMFG이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 GNB4이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 GNG2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 H1FO이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 HECTD1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HELZ2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HGF이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 HGSNAT이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HLA-A이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HLA-B이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 HLA-G이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HSPB1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 HYI이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFI35이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT3이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT5이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IL4I1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IPCEF1이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IRF9이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG20이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 JADE2이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 KIAA0101이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LAT2이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS3BP이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS9이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 LGALS9B이다.

바이오마커는 PDZRN3이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 PODXL이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 SYNGR3이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 SYTL1이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 WIZ이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ZMYM2이다.

[0376] 상기 언급된 CAP 중의, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개 또는 최대 이들 모두의 조합이 또한 고려된다.

[0377] 특정의 이론으로 제한되지 않지만, 본 명세서에서 제공되는 화합물 (예, 레날리도미드, 포말리도미드 및 화합물 A)가 IFN 경로(들)을 활성화하는 것으로 밝혀졌다.

[0378] 따라서, 특정 실시양태에서, CAP는 IFN이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFN이고, IFN의 수준은 표준시료에 비하여 증가된다. 다른 실시양태에서, CAP는 IFN 경로 단백질이며, 상기 단백질의 수준은 표준시료에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFN 및 또 하나 또는 그 이상의 IFN 경로 단백질이며, IFN 단백질 및 IFN 경로 단백질 양자의 수준은 표준시료에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, CAP는 ZFP91이며, ZFP91 단백질의 수준은 표준시료에 비하여 감소한다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 IFN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 IFN 단백질 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도미드이며, IFN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)이 상향 조절된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, IFN (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)이 상향 조절된다. 구체적 실시양태에서, IFN 단백질 수준이 증가된다. 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 IFN 경로 단백질의 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 상기 단백질 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도미드이며, IFN 경로 단백질의 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)이 상향 조절된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, IFN 경로 단백질의 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)이 상향 조절된다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 IFN 유도 막 횡단 단백질 3 (IFITM3) 및/또는 IFN 조절 인자 7 (IRF7)이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이며, IFN의 수준은 표준시료에 비하여 증가한다. 다른 실시양태에서, CAP는 IFN 경로 단백질이며, IFN 경로 단백질의 수준은 표준시료에 비하여 증가된다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 IFN (IFN)이다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 IFN 조절 인자 (IRF)이며, 일부 실시양태에서, IRF는 IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, IRF는 IRF1, IRF3, IRF4, IRF7, 및 IRF9, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 DDX58, IFI27, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IFITM3, IFN, ISG15, OAS3, STAT, STAT-PO₄, TBK1, TBK1-PO₄, XAF1, 또는 그의 임의의 조합이다. 기타 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 IFITM3 및/또는 IRF7이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 DDX58, IFI27, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IKKE, ISG15, OAS3, XAF1, 또는 그의 임의의 조합이다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 도 12에서 제공되는 단백질이다. 다른 실시양태에서, IFN 경로 단백질은 DDX58, DDX60, DDX60L, GBP1, IFI16, IFI27, IFI27L2, IFI35, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IFNA16, IFNA5, IFNG, IFNGR1, IRF1, IRF2, IRF4, IRF7, IRF8, ISG15, ISG20, MX1, MX2, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, TLR1, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFN 및 하나 또는 그 이상의 IFN 경로 단백질이며, IFN 단백질 및 IFN 경로 단백질 양자의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 IFN 또는 IFN 경로 단백질의 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 IFN 수준을 증가시킨다.

[0379] 일부 실시양태에서, CAP는 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, 또는 OAS3이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 일부 실시양태에서, IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, 및 OAS3 중 2 개 또는 그 이상의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, CAP는 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, 또는 XAF1이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, 및 XAF1 중 2 개 또는 그 이상의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, CAP는 ISG15 또는 OAS3이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, ISG15 및 OAS3 양자의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, CAP는 IRF이며, IRF의 수준은 표준에 비하여 변화한다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFIT1, IFIT3, TBK1, TBK1-PO₄, 또는 IKKE이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 변화한다. 일 실시양태에서, IFIT1, IFIT3, 및 TBK1-PO₄의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 일 실시양태에서, IKKE의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 일 실시양태에서, IFIT1, IFIT3, 및 TBK1-PO₄의 수준은 표준에 비하여 증가되며, IKKE의

수준은 표준에 비하여 감소된다. 특정 실시양태에서, CAP는 IFN이며, IFN의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 기타 실시양태에서, CAP는 IFN 경로 단백질이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 일부 실시양태에서, CAP는 IFN 및 하나 또는 그 이상의 IFN 경로 단백질이며, IFN 및 IFN 경로 단백질(들) 양자의 수준은 표준에 비하여 증가한다.

- [0380] 일부 실시양태에서, CAP는 IKZF1 (이카로스)이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이며, 여기서 이카로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, CAP는 또한 이카로스를 포함한다.
- [0381] 아이올로스 (IKZF3)는 이카로스의 아연 핑거 단백질 패밀리의 구성원이다. IKZF3은 림프구 발달 (예를 들면, B 림프구 증식 및 분화)의 조절 내에 포함되는 조절 특이적 전사 인자이다. IKZF3의 DNA 결합 도메인은 GGGA의 핵심 모티프를 인식한다. IKZF3은 크로마틴 리모델링에 참여하고, Bcl 패밀리를 조절하고, T 세포에서 HDAC, mSin3, Mi-2에 결합하며 또한 전사 리프레서로서 작용하는 것으로 나타났다. 아이올로스-Foxp3의 상호 작용은 인간 T 세포에서 IL-2의 발현을 침묵시키는 것으로 나타났다.
- [0382] 특정 실시양태에서, CAP는 IKZF3 (아이올로스)이다. 일부 실시양태에서, 아이올로스는 42 kDa의 단백질 분자량을 가진다. 일부 실시양태에서, 아이올로스는 58 kDa의 단백질 분자량을 가진다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이며, 여기서 아이올로스의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 다른 실시양태에서, CAP는 또한 아이올로스를 포함한다. 특정 실시양태에서, CAP는 이카로스 및 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스 및 아이올로스이며, 여기서 이카로스 및 아이올로스 양자의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 일부 실시양태에서, CAP는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이며, 여기서, CRBN의 수준은 표준에 비하여 증가된다. 기타 실시양태에서, CAP는 또한 CRBN을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAP는 이카로스가 아니다 (또는 포함하지 않는다). 기타 실시양태에서, CAP는 아이올로스가 아니다 (또는 포함하지 않는다). 일부 실시양태에서, CAP는 CRBN이 아니다 (또는 포함하지 않는다).
- [0383] 특정 실시양태에서, CAP는 이카로스이며, 이카로스 단백질의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 다른 실시양태에서, CAP는 아이올로스이며, 아이올로스 단백질의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 일부 실시양태에서, CAP는 이카로스 및 아이올로스이며, 이카로스 단백질 및 아이올로스 단백질 양자의 수준은 표준에 비하여 감소된다.
- [0384] 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다. 구체적 실시양태에서, 아이올로스 단백질 수준은 감소한다.
- [0385] 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 이카로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 이카로스 단백질 수준을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 이카로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, 이카로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다. 구체적 실시양태에서, 이카로스 단백질 수준은 감소한다. 일부 실시양태에서, 아이올로스 단백질 수준은 감소하며, 이카로스 단백질 수준은 감소한다.
- [0386] 특정 실시양태에서, 표준에 비하여 이카로스의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 감소하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 특정 실시양태에서, 표준에 비하여 이카로스의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 증가하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 제2 세포 (예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 이용하여 제조한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 이카로스 단백질 수준 둘 모두는 표준에 비하여 감소하고, 아이올로스 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, 이카로스 단백질 수준 둘 모두는 표준에 비하여 감소하며, 아이올로스 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다.
- [0387] 특정 실시양태에서, 아이올로스의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 특정 실시양태에서, 아이올로스의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 제2 DLBCL 세포 (예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 이용하여 제조한다. 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 아이올로스 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, 아이올로스 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다.

- [0388] 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물은 표준에 비하여 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 발현)을 상향 조절한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 IMiD는 표준에 비하여 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 일 실시태양에서, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온은 표준에 비하여 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 또 다른 실시태양에서, 레날리도마이드는 표준에 비하여 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A는 표준에 비하여 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 일부 실시태양에서, CRBN 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, CRBN 수준은 표준에 비하여 감소하지 않는다.
- [0389] 일부 실시양태에서, CAP는 STAT이다. 일 실시양태에서, CAP는 STAT 단백질이며, 상기 단백질의 수준은 표준에 비하여 변화한다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 STAT 단백질 및/또는 그의 인산화 형태의 수준을 변화시킨다.
- [0390] 특정 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1 및 IFN이다. 일 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 변화한다. 특정 실시양태에서, 상기 변화는 증가이다. 기타 실시양태에서, 상기 변화는 감소이다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CSNK1A1 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CSNK1A1 단백질 수준을 감소시킨다. 구체적 실시양태에서, CSNK1A1 단백질 수준은 증가한다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CSNK1A1 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CSNK1A1 단백질 수준을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, CSNK1A1 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다.
- [0391] 특정 실시양태에서, IFN 또는 IFN 경로 단백질의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 효과적인 항 종양 화합물이다. 특정 실시양태에서, IFN 또는 IFN 경로 단백질의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 효과적인 항 종양 화합물이다. 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 제2 DLBCL 세포 (예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 이용하여 제조한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준은 표준에 비하여 증가된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준은 표준에 비하여 증가된다.
- [0392] 특정 실시양태에서, CSNK1A1의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 특정 실시양태에서, CSNK1A1의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 이차 세포 (예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 이용하여 제조한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, CSNK1A1 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, CSNK1A1 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다.
- [0393] 일부 실시양태에서, CAP는 ZFP91이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이며, ZFP91의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, CAP는 이카로스, 아이올로스 및 ZFP91이며, 각각의 이카로스 단백질, 아이올로스 단백질 및 ZFP91 단백질 양자의 수준은 표준에 비하여 감소된다. 일부 실시양태에서, ZFP91 단백질 수준의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다양한 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 ZFP91 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이며, ZFP91은 하향 조절된다.
- [0394] 본 명세서에서 제공되는 방법의 구체적 실시양태에서, CAP는 ZFP91이다. 일 실시양태에서, ZFP91 단백질은 63.4kDa의 단백질 분자량을 가진다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 ZFP91 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마

이드이며, ZFP91은 하향 조절된다. 일 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이며, ZFP91은 하향 조절된다.

[0395] 특정 실시양태에서, ZFP91의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 면역 조절 기능을 가진다. 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 이차 세포 (예를 들어, 암 세포 또는 면역 세포)를 이용하여 제조한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, ZFP91 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이며, ZFP91 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이며, ZFP91 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이며, ZFP91 단백질 수준은 표준에 비하여 감소한다.

[0396] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 바이오마커는 표 1 또는 3-8에 제시된 하나 또는 그 이상의 단백질이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 기타 실시양태에서, 바이오마커는 표 1 및/또는 표 3 및/또는 표 4 및/또는 표 5 및/또는 표 6 및/또는 표 7 및/또는 표 8에 제시된 하나 또는 그 이상의 단백질이다.

[0397] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나 또는 그 이상의 ABCE1, ALCY, ACTB, ALDOA, ARID1A, C7ORF42, COPS6, CPSF6, CSNK2A1, CTPS, DDB1, DDIT4, DDX17, DDX21, DHX9, DNAJC1, DUT, EEF1A1, EEF1AL3, EEF1G, EIF2S1, EIF2S2, EIF3J, EIF4A1, EWSR1, FASN, FBXO21, FERMT3, FUBP1, G3BP1, G3BP2, GBE1, GNAS, GNB2L1, GNB3, H2AFJ, H2AFX, H2AFZ, HIST1H1A, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H2AA, HNRNPA2B1, HNRNPC, HNRNPH2, HNRNPR, HSPA1A, HSPA1B, HSPA8, HSPA9, IFI16, IGF2BP2, ILF3, IPO5, KCNAB2, MACF1, MCM2, MCM7, MYH10, NACA, NAP1L2, NCL, NEDD8, NUP88, PABPC1, PABPC4, PCM1, PDXK, PPAT, PRKDC, PTPRC, PTRH2, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL3, RPL30, RPL4, RPL7, RPL7A, RPL9, RPLP1, RPLP2, RPS13, RPS16, RPS19, RPS2, RPS6, SEC23B, SEC24A, SEC24C, SMC4, SND1, STAT3, SYNCRIP, TBL1XR1, TPD52, TUBA1A, TUBA1B, TUBA1C, UAP1, UBA52, UBAP2L, UBB, UBE20, UBE2Q1, USP15, VAPA, XRCC6 또는 YWHAE 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 기타 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나 또는 그 이상의 ABCE1, ALCY, ACTB, ALDOA, ARID1A, C7ORF42, COPS6, CPSF6, CSNK2A1, CTPS, DDB1, DDIT4, DDX17, DDX21, DHX9, DNAJC1, DUT, EEF1A1, EEF1AL3, EEF1G, EIF2S1, EIF2S2, EIF3J, EIF4A1, EWSR1, FASN, FBXO21, FERMT3, FUBP1, G3BP1, G3BP2, GBE1, GNAS, GNB2L1, GNB3, H2AFJ, H2AFX, H2AFZ, HIST1H1A, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, HIST1H2AA, HNRNPA2B1, HNRNPC, HNRNPH2, HNRNPR, HSPA1A, HSPA1B, HSPA8, HSPA9, IFI16, IGF2BP2, ILF3, IPO5, KCNAB2, MACF1, MCM2, MCM7, MYH10, NACA, NAP1L2, NCL, NEDD8, NUP88, PABPC1, PABPC4, PCM1, PDXK, PPAT, PRKDC, PTPRC, PTRH2, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL3, RPL30, RPL4, RPL7, RPL7A, RPL9, RPLP1, RPLP2, RPS13, RPS16, RPS19, RPS2, RPS6, SEC23B, SEC24A, SEC24C, SMC4, SND1, STAT3, SYNCRIP, TBL1XR1, TPD52, TUBA1A, TUBA1B, TUBA1C, UAP1, UBA52, UBAP2L, UBB, UBE20, UBE2Q1, USP15, VAPA, XRCC6 또는 YWHAE 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 일부 실시양태에서, 이들 CAP는 본 명세서에서 제공되는 기타 CAP, 예를 들어 CRBN, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 및/또는 ZFP91과 조합하여 평가한다.

[0398] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 표 1에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 화합물 A, 바이오마커는 표 1에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 예를 들면, 바이오마커는 표 1의 바이오마커는 상향 조절되었다. 기타 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 예를 들면, 표 1의 바이오마커는 하향 조절되었다.

[0399] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 바이오마커는 표 3 내지 8에 나열된 단백질이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 기타 실시양태에서, 바이오마커는 표 3 및/또는 표 4 및/또는 표 5 및/또는 표 6 및/또는 표 7 및/또는 표 8에 나열된 하나 또는 그 이상의 단백질이다. 실시예 및 표 3-8에 나타난 바와 같이, 표에 나열된 특정 단백질의 양은 치료 화합물에 반응하여 증가하고; 표에 나열된 특정 단백질의 양은 치료 화합물에 대응하여 감소한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 대응하여 감소한다.

[0400] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 단지 하나의 바이오마커의 수준 (예를 들면, 발현)이 결정된다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의

바이오마커의 수준 (예를 들면, 발현)이 결정된다.

- [0401] 본 명세서의 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 예측 또는 예후 인자로서, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 및/또는 ZFP91과 같은 바이오마커를 이용하여, 상기 화합물로 암을 치료 또는 관리하는 방법이 제공된다.
- [0402] 본 명세서의 다른 실시양태에서, 예측 또는 예후 인자로서, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1 및/또는 ZFP91과 같은 바이오마커를 이용하여, 상기 화합물로 치료하기 위한, 암 환자, 예를 들면, MM, DLBCL, 맨틀 세포 림프종, 난포 림프종, 급성 골수아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, MDS 환자, 비호지킨 림프종, 털세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, AIDS 관련 카포시 육종, 흑색종, 악성 흑색종을 스크리닝 또는 확인하는 방법이 제공된다.
- [0403] 또한 본 명세서의 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 예측 또는 예후 인자로서, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 및/또는 ZFP91과 같은 바이오마커를 이용한 질환의 치료 또는 관리 방법이 제공된다.
- [0404] 본 명세서의 다른 실시양태에서, 예측 또는 예후 인자로서, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1 및/또는 ZFP91과 같은 바이오마커를 이용하여, 상기 화합물로 치료하기 위한, 환자, 예를 들면 침형 콘딜로마, 만성 B 형 간염, 만성 C형 간염, 재발-완화형 다발성 경화증, 만성 육아종 질환의 스크리닝 또는 확인 방법이 제공된다.
- [0405] 본 명세서의 일부 실시양태에서, 예측 또는 예후 인자로서, CRBN 및/또는 a CAP, 예를 들면 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 및/또는 ZFP91을 이용하여, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의한 요법에 대한 높은 반응속도를 나타내는 환자의 선택 방법이 제공된다.
- [0406] 본 명세서의 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의한 암의 치료에 대한 환자 반응을 예측하는 방법이며, 상기 방법이 상기 환자의 생체 물질을 얻는 단계, 바이오마커, 예를 들면, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 및/또는 ZFP91의 존재 또는 부재를 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0407] 본 명세서의 또 다른 실시양태에서, 암 환자의 치료에 대한 환자 반응의 예측 방법으로서, 환자의 세포 (예를 들면, 암 세포 또는 면역 세포)를 얻는 단계, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 존재 또는 부재 하에, 상기 세포를 배양하는 단계, 상기 배양된 세포의 단백질 또는 RNA를 정제하는 단계, 예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현 분석에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 실시양태에서, 세포는 암 세포이다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 면역 세포이다. 모니터링되는 발현은, 예를 들어, mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 일 실시양태에서, 암 환자는 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형암, 비호지킨 림프종, DLBCL, 맨틀 세포 림프종, 난포 림프종, 급성 골수아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, MDS, 털세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 카포시 AIDS 관련 육종, 흑색종, 악성 흑색종 환자이다.
- [0408] 본 명세서의 또 다른 실시양태에서, 환자의 치료에 대한 환자 반응의 예측 방법으로서, 환자의 세포를 얻는 단계, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 존재 또는 부재 하에, 상기 세포를 배양하는 단계, 상기 배양된 세포의 단백질 또는 RNA를 정제하는 단계, 예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현 분석에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 모니터링되는 발현은, 예를 들어, mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 일 실시양태에서, 환자는 침형 콘딜로마, 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 재발-완화형 다발 경화증, 만성 육아종 질환 환자이다
- [0409] 본 명세서의 또 다른 실시양태에서, 암 환자에서, 상기 화합물 (예를 들면, 약제) 치료에 대한 종양 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자의 생체 시료를 얻는 단계, 상기 생체 시료에서, 바이오마커의 발현을 측정하는 단계, 상기 환자에 하나 또는 그 이상의 화합물을 투여하는 단계, 그 후, 상기 환자의 제2 생체 시료를 얻는 단계, 상기 제2 생체 시료에서 바이오마커 발현을 측정하는 단계, 발현 수준을 비교하는 단계를 포함하며, 여기서, 치료 후 바이오마커의 발현 수준의 증가는 효과적인 종양 반응 가능성을 나타낸다. 일 실시양태에서, 암 환자는 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양, 비호지킨 림프종, DLBCL, 맨틀 세포 림프종, 여포성 림프종, 급성 골수아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, MDS 또는 흑색종 환자이다.
- [0410] 특정 실시양태에서, CRBN 단백질 수준은 하향 조절되거나 또는 감소되지 않으며, 이카로스 단백질 수준 및/또는 아이올로스 단백질 수준은 하향 조절되거나 또는 감소되지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 표현형은 상기 환자가 상기 화합물에 대한 내성을 획득하거나 또는 그로 진행될 수 있다는 것을 시사한다. 특정 실시양태에서,

바이오마커는 c-Myc이다. 특정 실시양태에서, c-Myc 수준은 감소한다. 기타 실시양태에서, 바이오마커는 CD44이다. 특정 실시양태에서, CD44 수준은 증가한다.

- [0411] 다른 실시양태에서, 이카로스, 아이올로스 및/또는 ZFP91 단백질 수준의 감소는 상기 화합물에 의한 효과적인 치료를 나타낸다. 다른 실시양태에서, IFN 경로 단백질 수준의 증가는 상기 화합물의 효과적인 치료를 나타낸다.
- [0412] 일 실시양태에서, 치료 후, 바이오마커의 발현 수준의 감소는 효과적인 종양 반응의 가능성을 나타낸다. 모니터링되는 바이오마커 발현은 예를 들어, mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다.
- [0413] 일 실시양태에서, 암은 림프종, 백혈병, MM, 고형 종양, 비호지킨 림프종, DLBCL, 흑색종, 털세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, AIDS 관련 카포시 육종, 여포성 림프종, 흑색종, 악성 흑색종, 또는 MDS이다.
- [0414] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 상기 화합물은 CRBN-결합 화합물 (CBC)이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 IMiD® 면역조절제 (Celgene Corporation)이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드, 포말리도마이드, 탈리도마이드, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 A), 또는 3-(4-((4-(모르폴리노메틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 B)이다.
- [0415] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법에서 이용하기 위해, 하나 또는 그 이상의 화합물 (예를 들면, 하나 또는 그 이상의 CRBN-결합 화합물) 및 하나 또는 그 이상의 바이오마커 (예를 들면, 하나 또는 그 이상의 CAP)의 다양한 조합물이 고려된다.
- [0416] 일 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드의 입체 이성질체 또는 레날리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다.
- [0417] 일 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드의 입체 이성질체 또는 포말리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다.
- [0418] 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드의 입체 이성질체 또는 탈리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A의 입체 이성질체 또는 화합물 A의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B의 입체 이성질체 또는 화합물 B의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다.
- [0419] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 DLBCL, MM, MDS (예를 들면, 염색체 5q가 결실된 MDS (del(5q))), AML, MCL, FL, CLL, NHL, CML, 또는 악성 흑색종이다. 특정 실시양태에서, 암은 종양이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL, MM, MDS 또는 AML이다.
- [0420] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 레날리도마이드의 입체 이성질체 또는 레날리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 포말리도마이드의 입체 이성질체 또는 포말리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 탈리도마이드의 입체 이성질체 또는 탈리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A의 입체 이성질체 또는 화합물 A의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 기타 특정 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 B이다. 본 명세서에서 제공되는 다

양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 B의 입체 이성질체 또는 화합물 B의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포집 화합물 또는 다형체이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 DLBCL의 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 DLBCL의 치료에 효과적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스, IFN, IFN 경로 단백질, IRF, STAT, CSNK1A1, 또는 ZFP91이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이며, CRBN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이며, 아이올로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이며, 이카로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, IFN 경로 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이며, IFN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이며, IRF 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 STAT이다. 다른 실시양태에서, CSNK1A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이며, ZFP91의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 상기에서 언급된 바이오마커 (또는, 본 명세서에서 제공되는 다른 바이오마커) 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상의 조합물이 또한 고려된다.

[0421] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 또는 IFN 경로 단백질이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, DLBCL에서, IFN 또는 IFN 경로 단백질의 수준 또는 IFN 또는 IFN 경로 단백질 발현의 수준에 기초하여, DLBCL을 가진 대상체 군을 선택하는 단계를 포함한다. 실시예에 제시되는 바와 같이, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준은, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물 (또는 화합물)에 의한 치료에 대응하여 변화한다. 따라서, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준의 변화를 이용하여, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물에 의한 치료에 민감할 수 있는 개체를 확인하고/거나, 상기 치료 화합물로의 추가적 치료에 대해 상기 개체가 민감할 것인지를 예측할 수 있다.

[0422] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0423] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나, 임상 반응을 모니터링하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, DLBCL에서, CSNK1A1의 수준 또는 CSNK1A1의 발현 수준에 기초하여, DLBCL을 가진 개체 그룹을 선택하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0424] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나, 임상 반응을 모니터링하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, DLBCL에서, ZFP91의 수준 또는 ZFP91의 발현 수준에 기초하

여, DLBCL을 가진 개체 그룹을 선택하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0425] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시형태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시형태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 포말리도마이드의 입체 이성질체 또는 포말리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시형태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 탈리도마이드의 입체 이성질체 또는 탈리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 화합물 A의 입체 이성질체 또는 화합물 A의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 구체적 실시형태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 화합물 B이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MM이며, 상기 화합물은 화합물 B의 입체 이성질체 또는 화합물 B의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 MM 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 MM 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스, IFN, IFN 경로 단백질, IRF, STAT, CSNK1A1, 또는 ZFP91이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이며, CRBN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이며, 아이올로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이며, 이카로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, IFN 경로 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이며, IFN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이며, IRF의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 STAT이다. 다른 실시양태에서, CSNK1A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이며, ZFP91의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 상기에서 언급된 바이오마커 (또는, 본 명세서에서 제공되는 다른 바이오마커) 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상의 조합이 또한 고려된다.

[0426] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 또는 IFN 경로 단백질이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, MM에서, IFN 또는 IFN 경로 단백질의 수준 또는 IFN 또는 IFN 경로 단백질 발현의 수준에 기초하여, MM을 가진 개체 그룹을 선택하는 단계를 포함한다. 실시예에 제시되는 바와 같이, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준은, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물 (또는 화합물)에 의한 치료에 대한 반응으로 변화한다. 따라서, IFN 또는 IFN 경로 단백질 수준의 변화를 이용하여, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물에 의한 치료에 반응할 가능성이 있는 개체를 확인하고/거나, 상기 치료 화합물로의 추가 치료가 상기 개체로부터 반응을 받는지를 예측할 수 있다.

[0427] 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0428] 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커

는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시형태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시형태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시형태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시형태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0429] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, MM에서, CSNK1A1의 수준 또는 CSNK1A1의 발현 수준에 기초하여, MM을 가진 개체 그룹을 선택하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0430] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 임상 반응을 예측하거나 또는 화합물 투여에 대한 환자 순응도를 모니터링하기 위해, MM에서, ZFP91의 수준 또는 ZFP91의 발현 수준에 기초하여, MM을 가진 개체 그룹을 선택하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다.

[0431] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 포말리도마이드의 입체 이성질체 또는 포말리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 탈리도마이드의 입체 이성질체 또는 탈리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 화합물 A의 입체 이성질체 또는 화합물 A의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 화합물 B이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 MDS이며, 상기 화합물은 화합물 B의 입체 이성질체 또는 화합물 B의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 특정 실시양태에서, MDS는 염색체 5q가 결실된 MDS (del(5q))이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 MDS 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 MDS 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스, IFN, IFN 경로 단백질, IRF, STAT, CSNK1A1, 또는 ZFP91이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이며, CRBN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이며, 아이올로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이며, 이카로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, IFN 경로 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이며, IFN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이며, IRF의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 STAT이다. 다른 실시양태에서, CSNK1A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이며, ZFP91의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 상기에서 언급된 바이오마커 (또는, 본 명세서에서 제공되는 다른 바이오마커)

중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상의 조합이 또한 고려된다.

- [0432] 본 명세서에는 또한, 부분적으로, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물 (예를 들면, 레날리도마이드)에 의한 치료에 대한 반응으로, MDS 세포주에서, 카제인 키나아제 1A1 (CSNK1A1, 또한 CK1 α 으로 알려짐)이 하향 조절된다는 발견에 기초한 것이다. 따라서, 구체적 실시형태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다. CSNK1A1은 CSNK1 키나제 패밀리의 구성원이다. 이들 키나아제 패밀리는 유전자 전사, DNA 수복, 세포 분열, 핵 위치화, 막 수송과 같은 다수의 세포성 과정에 관여한다. 특히, CSNK1A1은 신호 전달 경로에 관여하는 것으로 밝혀졌으며, 종양 억제인자로 알려졌다.
- [0433] 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, 여기서, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다.
- [0434] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 구체적 실시형태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 포말리도마이드의 입체 이성질체 또는 포말리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 구체적 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 탈리도마이드의 입체 이성질체 또는 탈리도마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 화합물 A의 입체 이성질체 또는 화합물 A의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 기타 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 화합물 B이다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 암은 AML이며, 상기 화합물은 화합물 B의 입체 이성질체 또는 화합물 B의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포접 화합물 또는 다형체이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 감소하는 경우, 상기 화합물은 AML 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, CAP의 수준 (예를 들면, 단백질 또는 RNA 수준)이 표준에 비하여 증가하는 경우, 상기 화합물은 AML 치료에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스, IFN, IFN 경로 단백질, IRF, STAT, CSNK1A1, 또는 ZFP91이다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CRBN이며, CRBN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 아이올로스이며, 아이올로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 이카로스이며, 이카로스의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, IFN 경로 단백질의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IFN이며, IFN의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 IRF이며, IRF의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 STAT이다. 다른 실시양태에서, CSNK1A1이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ZFP91이며, ZFP91의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 상기에서 언급된 바이오마커 (또는, 본 명세서에서 제공되는 다른 바이오마커) 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상의 조합이 또한 고려된다.
- [0435] 본 명세서에는 또한, 부분적으로, 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물 (예를 들면, 레날리도마이드)에 의한 치료에 대한 반응으로, AML 세포주에서, CSNK1A1이 하향 조절된다는 발견에 기초한 것이다. 따라서, 구체적 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이다.
- [0436] 일 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 일 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 A이다.

일 실시형태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 CSNK1A1이며, 여기서 CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다.

- [0437] 특정 실시형태에서, 바이오마커의 수준은 바이오마커의 핵산 발현 수준 (예를 들면, DNA 또는 mRNA와 같은 RNA)이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 바이오마커의 단백질 발현 수준이다. 특정 실시양태에서, 유전자가 하향 조절된 결과, 바이오마커의 수준이 감소한다. 기타 실시양태에서, 유전자가 상향 조절된 결과, 바이오마커의 수준이 증가한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 mRNA 수준이 증가된 결과, 바이오마커의 수준이 증가한다. 다른 실시양태에서, (예를 들면, 분해에 의해) 바이오마커의 mRNA 수준이 감소한 결과, 바이오마커의 수준이 감소한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 단백질 수준이 증가된 결과, 바이오마커의 수준이 증가한다. 다른 실시양태에서, (예를 들면, 유비퀴틴화 이후, 분해에 의해) 바이오마커의 단백질 수준이 감소한 결과, 바이오마커의 수준이 감소한다. 이러한 수준의 예시적 측정 방법 또는 기타 결정 방법은 본 명세서의 다른 부분에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)는 상향 조절된다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커 수준은 증가한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 바이오마커의 수준을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)은 하향 조절된다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커 수준은 감소한다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 바이오마커의 수준을 감소시킨다.
- [0438] 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 수준은 (예를 들면, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 화합물 A, 상기 화합물 B) 치료에 대한 질환 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)의 민감성을 나타내거나 또는 그와 연관된다.
- [0439] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 단백질이다. 바이오마커가 폴리펩티드, 단백질 또는 펩티드인 경우, 바이오마커의 효소 활성 또는 단백질 수준을 측정함으로써, 바이오마커의 수준을 결정할 수 있다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 mRNA이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커는 cDNA이다. 바이오마커의 수준은 본 명세서에서 제공되는 방법을 이용하여 측정할 수 있다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 핵산, 예를 들면, RNA 또는 DNA를 측정함으로써, 바이오마커의 수준을 측정한다. 일부 실시양태에서, 단백질을 측정함으로써, 바이오마커의 수준을 측정한다. 일 실시양태에서, 상기 시료로부터 RNA (예를 들면, mRNA) 또는 단백질을 정제하고, 유전자 또는 단백질 발현 분석에 의해, 바이오마커의 수준을 측정한다. 특정 실시형태에서, 정량적 실시간 PCR (QRT-PCR), 마이크로 어레이, 유동 세포 계측법 및 면역형광법에 의해, 바이오마커의 수준을 측정한다. 다른 실시양태에서, 당업계에 공지된 효소 결합 면역 분석 기반 방법 (ELISA) 또는 다른 유사한 방법에 의해, 바이오마커의 수준을 측정한다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 바이오마커의 mRNA 수준을 측정함으로써, 바이오마커의 수준을 측정한다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 바이오마커의 cDNA 수준을 측정함으로써, 바이오마커의 수준을 측정한다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 바이오마커의 단백질 수준을 바이오마커의 수준을 결정함으로써 측정한다.
- [0441] 일 실시양태에서, 종양 (또는 다른 샘플)으로부터 mRNA 또는 단백질을 정제하고, 바이오마커의 존재 또는 부재를 유전자 또는 단백질 발현 분석에 의해 측정한다. 특정 실시양태에서, 실시간 PCR (QRT-PCR), 마이크로 어레이, 유동 세포 계측법 및 면역형광법에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정한다. 다른 실시양태에서, 당업계에 공지된 효소 결합 면역흡착 측정 기반 방법 (ELISA) 또는 다른 유사한 방법에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정한다. 예를 들어, 그 전문이 참조로서 포함되는 미국특허 제 2011/0223157호에, 예를 들면 비호지킨 림프종과 관련된 바이오마커가 개시되어 있다.
- [0442] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 상기 시료는 생체 시료이다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 시료 (예를 들면, 생체 시료)는 종양 생검, 결절 생검, 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 조직 검사에서 취득된다. 일부 실시양태에서, 암 세포는 종양 생검, 결절 생검, 골수, 비장, 간, 뇌 또는 유방의 조직 검사에서 취득된다.
- [0444] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일 실시양태에서, 표준은 상기 화합물과 접촉되지 않은 제2 세포 (또는, 다른 생체 시료)를 이용하여 제조한다. 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 표준은 개체에 상기 화합물을 투여하기 전에, 상기 개체로부터 취득된 제2 시료를 이용하여 제조하며, 여기서, 상기 제2 시료는 제1 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다. 다른 실시양태에서, 표준은 상기 질환 또는 장애를 갖지 않은 건강한 개체로부터 취득된 제2 시료를 이용하여 제조하며; 여기서, 상기 제2 시료는 제1 시료와

동일한 공급원으로부터 유래한다.

- [0445] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 상기 방법은 바이오마커의 수준을 측정하기 위해, 면역 조직 화학을 이용하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 바이오마커의 수준을 측정하기 위해, 이중 염색 면역 조직 화학을 이용하는 단계를 포함한다.
- [0446] 표준 수준은 복수의 방법에 의해 측정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표준 수준은, 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)과 같은 질환을 가지거나 또는 질환을 갖는 것으로 의심되는 개체가 표준 수준 이상의 바이오마커 수준을 갖는지 여부에 기초하여, 치료 결정이 이루어지는 것이다. 표준 수준 이상의 바이오마커 수준을 가지는 개체는, 상기 치료에 대한 반응성에 있어서, 표준 수준 이하의 바이오마커 수준을 가지는 개체와는 상이한 확률을 가진다. 특정 실시양태에서, 표준 수준은 상기 개체의 생체 시료를 이용하여, 동시에 측정한다. 일부 실시양태에서, 표준 수준을 미리 측정한다.
- [0447] 일부 실시양태에서, 표준 수준은, 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포와 같은 질환 세포를 포함하지 않는 동일한 개체의 시료로부터 측정한다. 다른 실시양태에서, 표준 수준은, 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포와 같은 질환 세포를 포함하지 않는 개체 그룹의 시료로부터 측정한다. 다른 실시양태에서, 표준 수준은, 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)과 같은 질환을 갖지 않은 개체 그룹의 시료로부터 측정한다. 바이오마커의 증가 수준 또는 감소 수준은 치료 화합물 (예를 들면, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 화합물 A, 또는 화합물 B, 그의 입체 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공 결정, 포집 화합물 또는 다형체)에 의한 치료에 대한 상기 개체의 반응성 증가와 분명히 상관된다.
- [0448] 일부 실시양태에서, 대조군 시료는 동일한 개체의 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포와 같은 질환 세포를 포함하지 않는 시료이다. 다른 실시양태에서, 대조군 시료는 개체 그룹의 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포와 같은 질환 세포를 포함하지 않는 시료이다. 다른 실시양태에서, 대조군 시료는 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)과 같은 질환을 갖지 않은 개체의 시료이다. 다른 실시양태에서, 대조군 시료는 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포와 같은 질환을 갖지 않은 개체 그룹의 샘플이다. 상기 대조군 시료의 수준과 비교하여, 하나 또는 그 이상의 바이오마커의 수준 증가 또는 감소는 치료 화합물에 의한 치료에 대한 상기 개체의 반응성 증가와 분명히 상관된다.
- [0449] 일부 실시양태에서, 표준은 상기 화합물로 치료되지 않은 제2 종양 세포를 이용하여 제조한다. 다른 실시양태에서, 표준은 환자에 치료 화합물을 투여하기 전에, 상기 개체로부터 획득된 제2 시료를 이용하여 제조하며; 여기서 상기 제2 시료는 상기 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다. 다른 실시양태에서, 표준은 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)과 같은 질환을 갖지 않은 건강한 개체에서 획득된 제2 시료를 이용하여 제조하며; 여기서 상기 제2 시료는 상기 시료와 동일한 공급원으로부터 유래한다.
- [0450] 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커는 개별적으로 측정된다. 다른 실시양태에서, 2개 또는 그 이상의 본 명세서에서 제공되는 바이오마커가 동시에 측정된다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커 핵산 또는 폴리펩티드의 수준은 개체의 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포 함유-시료와 같은 개체의 생체 시료에서 측정된다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 폴리펩티드 수준의 측정을 위해, 친화력 결합 분석이 이용된다. 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용될 수 있는 친화력 결합 분석에는 용해성 및 고체상 분석 둘 모두 포함된다.
- [0452] 고체 상 친화력 결합 분석의 예에는 바이오마커 폴리펩티드와 반응하는 항체와 같은 바이오마커 결합체를 이용한 면역침강법이 있다. 고체상 친화력 결합 분석의 예에는 면역 조직 화학 결합 분석 및 면역친화력 결합 분석이 포함된다. 면역친화력 결합 분석의 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 면역 조직 화학법, 면역블롯법, ELISA 및 방사 면역 측정법(RIA)이 포함된다.
- [0453] 본 명세서에서 제공되는 방법에 유용한 항체에는 폴리클로날 및 모노클로날 항체가 포함된다. 본 명세서에서 제공되는 방법에 유용한 항체에는 천연 항체뿐만 아니라, 비천연 발생 항체, 예를 들면, 단일 사슬 항체, 키메라 항체, 이중 작용성 항체, 인간화 항체, 그의 항원-결합 단편이 포함된다.
- [0454] 생체 시료는 간 조직 또는 혈액, 혈청 또는 소변 등의 유체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체의 세포 시료는 조직 검사를 통해 얻는다. 바이오마커의 수준 측정시, 이들 값은 시료가 채취된 개체의 임상 데이터, 예를 들면 지정 치료에 대한 개체의 반응성과 상관될 수 있다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 개체의 세포 시료는 조직 검사를 통해 얻는다.

- [0456] 일부 실시양태에서는, 단지 하나의 바이오마커 수준을 모니터링한다. 다른 실시양태에서는, 2개 또는 그 이상의 바이오마커 수준을 동시에 모니터링한다. 특정 실시양태에서는, 단지 하나의 mRNA 바이오마커 수준을 모니터링한다. 특정 실시양태에서는, 2개 또는 그 이상의 mRNA 바이오마커 수준을 동시에 모니터링한다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 90% 미만이다. 일부 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 80% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 70% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 60% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 50% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준바이오마커 수준의 40% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 30% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 20% 미만이다. 다른 실시양태에서, 시료의 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 10% 미만이다.
- [0458] 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 10% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 20% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 30% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 40% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 50% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 60% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 70% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 80% 이상이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 1.5 내지 100배이다. 일부 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 1.5배이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 2-배이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 5배이다. 다른 실시양태에서, 시료에서 바이오마커 수준은 표준 바이오마커 수준의 10배이다.
- [0459] 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 변화는, 예를 들면 소정의 유의 수준에서, 2개의 수준 (예를 들면, 시료 대 표준) 사이에 차이가 없는 귀무 가설에 대한 통계적 가설 검정에 의해 평가할 수 있다. 예를 들어, p 값은, 특정 실시양태에서, 0.01 미만, 0.001 미만, 10^{-4} 미만, 10^{-5} 미만, 10^{-6} 미만, 10^{-7} 미만, 10^{-8} 미만 등일 수 있다. 이들 예시 방법은 하기 섹션 6에서 제공된다.
- [0460] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 단백질 수준을 측정한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 바이오마커 단백질에 면역특이적으로 결합하는 제1 항체와 시료의 단백질을 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 (i) 제1 항체에 결합된 단백질을 검출성 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제2 항체는 바이오마커에 면역특이적으로 결합하며, 제2 항체는 제1 항체와 상이한 바이오마커 단백질의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단계; (ii) 상기 단백질에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iii) 제2 항체의 검출성 표지의 양에 기초하여, 바이오마커 단백질의 양을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 기타 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 (i) 제1 항체에 결합된 단백질을 검출성 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제2 항체는 제1 항체에 면역특이적으로 결합하는 단계; (ii) 상기 단백질에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iii) 제2 항체의 검출성 표지의 양에 기초하여, 바이오마커 단백질의 양을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0461] 치료 화합물의 치료학적 유효량은 치료 수용체, 치료 장애 및 그의 중증도, 치료 화합물 함유 조성물, 투여 시간, 투여 경로, 치료 기간, 화합물 효능, 그의 배출률 및 다른 약제의 공동 투여 여부에 의존적이다. 일부 실시양태에서, 조성물을 단일 투여량 또는 세분 투여량으로 개체에 매일 투여되도록 하는데 이용되는 본 명세서에서 제공되는 치료 화합물의 양은 약 0.03 내지 약 200 mg/kg 체중이다. 단일 투여 조성물에는 이들 양 또는 그의 약수의 조합이 포함된다. 일부 실시양태에서, DLBCL 또는 MM을 가진 개체에 1mg/일 내지 100mg/일 치료 화합물이 투여된다. 예시적 일일 투여량에는 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg가 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 1 내지 40일 동안 투여된다.
- [0462] 본 명세서에서 제공되는 방법은 또한, 부분적으로, CRBN이 본 명세서에서 제공되는 화합물과 같은 특정 약제의 항 증식 작용과 연관되어 있다는 발견에 기초한다. CRBN 또는 CAP (예를 들면, Ikaros, Aiolos, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, ZFP91 또는 그의 조합)가 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의한 질환 치료의 효과 또는 경과를 나타내기 위한 바이오마커(들)로서 이용될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방

법은, 개체에 면역 조절 화합물 (예를 들어, 하기 섹션 5.7에서 제공되는 화합물)의 제공 전, 제공 기간 중 또는 제공 후, 개체에서, 질환 또는 장애 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML과 같은 암)를 특성화하는데 유용하다.

[0463] 특정 이론으로 구속되지 않지만, CRBN 결합은 본 명세서에서 제공되는 화합물과 같은 특정 화합물의 항 증식성 또는 다른 작용에 기여하거나 또는 심지어 요구될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CRBN 또는 하나 또는 그 이상의 CAP를 표적으로 한다. 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CRBN-DDB1 및/또는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 직접 결합한다. CRBN의 돌연변이는 본 명세서에서 제공되는 화합물에 대한 내성과 관련될 수 있다.

[0464] 예를 들어, 아이올로스 및 이카로스의 수준은 대응하는 부모 주에 비교하여, 레날리도마이드-내성 세포주 WSU-DLCL2 및 TMD8 및 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 세포주 WSU-DLCL2에서 현저히 낮았다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 요법에 대한 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)을 가진 환자 또는 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)의 감수성은 아이올로스 및/또는 이카로스 수준과 관련된다.

[0465] 레날리도마이드에 의한 IRF4 억제제는 B 세포 수용체 (BCR)-의존 NF-κB 활성의 하향 조절을 초래하였다. IRF4-특이적 siRNA는 NF-κB 활성을 감소시키는 레날리도마이드의 효과를 모방하며, IRF4 과발현은 NF-κB 활성을 증진시키고, 레날리도마이드에 대한 내성을 부여한다. 또한, 레날리도마이드-유도 IRF4 하향 조절은 CRBN의 발현을 요구한다. 특정 이론으로 구속되지 않지만, 이들 데이터는, 레날리도마이드가, CRBN-의존적 방식으로, IRF4 발현 및 BCR-NF-κB 신호 전달 경로를 차단함으로써, DLBCL 세포, 바람직하게는 ABC-DLBCL 세포에 대한 직접적 항증양 활성을 가질 수 있다는 것을 나타낸다.

[0466] CRBN 단백질이 DDB1과의 상호작용을 통해, Cu14-E3-리가아제 복합체의 기질 수용체로서 기능한다는 것이 제안되었다. H929 세포에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 30분 처리 후, K-63-결합 유비퀴틴화가 아닌 전체적인 K48-결합 폴리유비퀴틴화를 감소시킨다. 현재, 거의 2 다스 (dozen)의 단백질이 Cu14-DDB1 리가아제 2에 의해 분해되는 것으로 보고되었다. 다수 연구에서, 핵심 히스톤, DNA 수복 단백질, 세포 사이클 조절인자 및 주요 신호 전달 경로 분자의 Cu14/DDB1-의존적 유비퀴틴화가 제시되었다. mTORC1 신호 전달에는 CUL4-DDB1 유비퀴틴 E3 리가아제의 관여 및 프로테아좀 기능이 요구된다. CST Ubiscan 기술을 이용하여, 단기 치료 (1-4 h) 후, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의해 현저히 조절된 162개의 고유 유비퀴틴-펩티드를 확인하였다. 해당 단백질은 뉴클레오솜 및 크로마틴 기능, 단백질-DNA 조립체 및 히스톤 H2A에 참여한다. CRBN 및 CUL4/DDB1 활성의 관계, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 작용 방식의 이러한 초기 변형의 관련성이 연구 중이다.

[0467] 하기 항목 6에서 제공되는 실시예에 반영된 실시양태는 이들 중: (i) 아이올로스 및 이카로스가 DLBCL에서, 레날리도마이드 및 화합물 A의 후속 기술이며, ABC 및 GCB DLBCL 양자에서, 레날리도마이드 및 화합물 A 의존적 메커니즘으로, 아이올로스 및 이카로스가 분해되고; (ii) 아이올로스가 DLBCL에서 증식 드라이버이며, 아이올로스 shRNA가 c-myc 수준의 감소 및 증식능의 감소를 초래하고; (iii) CRBN, 아이올로스 및 이카로스가 DLBCL에서 예측성 반응 바이오마커로서 유용한 것으로 밝혀졌으며, CRBN, 아이올로스 및 이카로스의 역동 범위 (dynamic range) 또는 발현이 레날리도마이드 및/또는 화합물 A 임상 실험의 환자 계층화 전략으로서 유용할 수 있고; (iv) 레날리도마이드 및 화합물 A에 내성인 세포주인 DLBCL에서, 레날리도마이드 및 화합물 A의 내성 메커니즘이 잠재적 내성 메커니즘으로, 아이올로스, 이카로스 및 c-myc의 수준을 하향 조절하며; (v) DLBCL, ABC DLBCL 세포주에서, 레날리도마이드 및 화합물 A 작용 메커니즘의 차별화가 레날리도마이드 및 화합물 A에 민감하고, GCB 세포주가 레날리도마이드에 덜 민감하며; (vi) IFN 및 CSNK1A1이 DLBCL에서, 레날리도마이드 및/또는 화합물 A의 결과적 기질이고, 화합물 A가 ABC 및 GCB DLBCL 둘 모두에서 IFN 반응을 유도하며; (vii) 레날리도마이드, 포말리도마이드, 화합물 A, 탈리도마이드, 또는 화합물 B 치료에 대한 반응에서, ZFP91의 수준이 감소하고; (viii) CRBN-의존적 경로를 통해, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 이용한 치료에 대한 반응에서, ZFP91의 수준이 감소한다는 것을 나타낸다.

[0468] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 면역 조절 화합물 (예를 들면, 하기 섹션 5.7에서 제공되는 화합물) 치료에 대한 임상 감수성 및 환자 반응의 평가에 유용하다. 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물은 CRBN 또는 하나 또는 그 이상의 CAP (예를 들면, 이카로스, 아이올로스, ZFP91 또는 그의 조합)를 조절 (예를 들면, 하향 조절 또는 감소)한다. 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 CRBN 또는 하나 또는 그 이상의 CAP (예를 들면, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, 또는 그의 조합)를 조절 (예를 들면, 하향 조절 또는 감소)한다. 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물은 CRBN-

DDB1에 직접 결합한다.

- [0469] 특정 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스가 평가된다. 다른 실시양태에서, 이카로스, 아이올로스 및 CRBN 또는 그의 임의의 조합이 평가된다. 특정 실시양태에서, IFN 및 IFN 경로 단백질이 평가된다. 다른 실시양태에서, IFN, IFN 경로 단백질, CRBN 또는 그의 임의의 조합이 평가된다. 특정 실시양태에서, ZFP91이 평가된다. 특정 실시양태에서, ZFP91 및 CRBN이 평가된다. 일부 실시양태에서, ZFP91 및 이카로스가 평가된다. 일부 실시양태에서, ZFP91 및 아이올로스가 평가된다. 일부 실시양태에서, ZFP91, CRBN, 이카로스, 아이올로스가 모두 평가된다.
- [0470] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 이카로스이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 이카로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 이카로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 아이올로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 이카로스 및 아이올로스이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다.
- [0471] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 이카로스이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 이카로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 이카로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 아이올로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 이카로스 및 아이올로스이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 이카로스 및 아이올로스의 감소는 단백질 분해의 결과이다.
- [0472] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IFN 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IFN의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IFN의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IFN의 증가는 단백질 분해가 감소된 결과이다.
- [0473] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IRF7 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IRF7의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IRF7의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IRF7의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다.
- [0474] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 CSNK1A1이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, CSNK1A1 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, CSNK1A1의 감소는 단백질 분해의 결과이다.
- [0475] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 IFN이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IRF7 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IRF7의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IRF7의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IRF7의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다.
- [0476] 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IFN 경로 단백질의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.
- [0477] 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합

물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질 수준(들)은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0478] 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFN 경로 단백질이며, 하나 또는 그 이상은 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질 수준(들)은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IFN 경로 단백질(들)의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0479] 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15 및/또는 OAS3이며, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15 및/또는 OAS3이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 ISG15 및/또는 OAS3이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, ISG15 및/또는 OAS3 단백질 수준(들)은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, ISG15 및/또는 OAS3 수준(들)의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, ISG15 및/또는 OAS3 수준(들)의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, ISG15 및/또는 OAS3 수준(들)의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0480] 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1 및/또는 IFIT3이며, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1 및/또는 IFIT3이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IFIT1 및/또는 IFIT3이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IFIT1 및/또는 IFIT3 단백질 수준(들)은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, IFIT1 및/또는 IFIT3 수준(들)의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, IFIT1 및/또는 IFIT3 수준(들)의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 기타 실시양태에서, IFIT1 및/또는 IFIT3 수준(들)의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0481] 일 실시양태에서, 바이오마커는 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄이다. 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄이다. 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄이다. 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄ 수준(들)은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄ 수준(들)의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄ 수준(들)의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 STAT1, STAT1-PO₄, STAT2 또는 STAT3-PO₄ 수준(들)의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 일부 실시양태에서, STAT1-PO₄ 또는 STAT3-PO₄의 증가는 각각 STAT1 또는 STAT3의 인산화가 증가된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0482] 일 실시양태에서, 바이오마커는 IKKE이며, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IKKE이며, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 IKKE이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, IKKE 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, IKKE의 감소는 단백질 분해의 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0483] 일 실시양태에서, 바이오마커는 TBK1-PO₄이다. 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TBK1-PO₄이다. 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 TBK1-PO₄이다. 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, TBK1-PO₄ 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, TBK1-PO₄

의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, TBK1-PO₄의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, TBK1-PO₄의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 일부 실시양태에서, TBK1-PO₄의 증가는 TBK1의 인산화가 증가된 결과이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이다.

[0484] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, ZFP91 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, ZFP91의 감소는 단백질 분해의 결과이다.

[0485] 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스 및 ZFP91이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 바이오마커는 아이올로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 아이올로스 및 ZFP91 수준 둘 모두는 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스 및 ZFP91의 감소는 단백질 분해의 결과이다.

[0486] 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91이며, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커에는 CRBN이 추가로 포함된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커에는 ZNF198가 추가로 포함된다. 다른 실시양태에서, 바이오마커에는 IRF4, IFIT1, IFIT3 및/또는 P-STAT1가 추가로 포함된다. 일부 실시양태에서, 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91 수준은 표준에 비하여 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스, 이카로스 및 ZFP91의 감소는 단백질 분해의 결과이다.

[0487] 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 다른 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 특정 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 다른 실시양태에서, ZFP91 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, ZFP91의 감소는 단백질 분해의 결과이다.

[0488] 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 화합물 B이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MM이며, 바이오마커는 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91이고, 상기 화합물은 탈리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 아이올로스, ZNF198 및 ZFP91의 감소는 단백질 분해의 결과이다.

[0489] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 AHNAK, ALOX5, AMPD3, ANXA4, ANXA6, ATP2B4, BMF, BST2, C10orf76, C19orf66, CD36, CLN3, CNN3, CORO1B, CPNE2, CSRP2, CTNND1, CTSH, DAPK2, DDX58, DHX58, DLG2, DTX3L, EIF2AK2, EPB41L1, ETV6, EXTL2, F13A1, FAM65B, FCGR2B, FES, FMNL3, GBP1, GMFG, GMPR, HIP1, HLA-B, HLA-DMA, HPSE, ID3, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IL4I1, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGB7, JAK3, LAP3, LGALS1, LGALS3BP, LIMD1, MAN2A2, MARCKS, MF12, MGARP, MOV10, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYO1G, NCF2, NME3, NMI, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, PARP14, PARP9, PBXIP1, PLD4, PLEKH01, PLSCR1, PLXNB2, POMP, PPF1BP1, PTMS, QPRT, RAB13, RCN1, RGCC, RNF213, S100A13, SAMD9L, SAMHD1, SERPINH1, SLFN11, SLFN13, SLFN5, SP110, SP140, SPN, SPR, STAP1, STAT1, STAT2, TAP1, TAX1BP3, THEMIS2, THTPA, TNFAIP8L2, TNFSF8, TP53I3, TREX1, TRIM22, TTC39C, TXNIP, UBA7, UBE2L6, USP41, VCL, VNN2, ZBTB38, ARHGAP19, ASNS, ASPM, B4GALT3, BANK1, BCDIN3D, BLZF1, CA2, CA8, CAMSAP3, CCDC69, CCBN1, CDC7, CDCA3, CENPF, CSNK1A1, DHPS, DLGAP5, DOK3, ECT2, EFCAB4B, EHMT1, EHMT2, EPCAM, ESRP1, FAM195A, FBRSL1, FHOD1, FIGLN1, GPT2, GRAMD1A, GRAMD1B, GRPEL2, HJURP, HMCES, HMMR, HOXC4, ICAM2, IKZF1, IKZF3, IRS2, KIF18B, KIF22, KIF2C,

LIPG, LPXN, MINA, MIS18BP1, NEIL1, NFKBID, NPIP5, OMA1, ORC6, PARVB, PBK, PDE6D, PKMYT1, PLK1, PODXL, PODXL2, POLE2, PRDM15, PRNP, PTAFR, PTTG1, PYROXD1, RASA4B, RASSF6, RGS1, RGS2, SEC14L1, SGOL1, SGOL2, SLCO3A1, SLCO4A1, TACC3, TIMM8B, TOP2A, TPX2, TRIB3, WIZ, WSB1, WWC1, ZFP91, ZMYM2, ZNF385B, ZNF581 또는 ZNF644, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시형태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드이다.

[0490]

일부 실시양태에서, 바이오마커는 AHNAK, ALOX5, AMPD3, ANXA4, ANXA6, ATP2B4, BMF, BST2, C10orf76, C19orf66, CD36, CLN3, CNN3, CORO1B, CPNE2, CSRP2, CTNND1, CTSH, DAPK2, DDX58, DHX58, DLG2, DTX3L, EIF2AK2, EPB41L1, ETV6, EXTL2, F13A1, FAM65B, FCGR2B, FES, FMNL3, GBP1, GMFG, GMPR, HIP1, HLA-B, HLA-DMA, HPSE, ID3, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IL4I1, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGB7, JAK3, LAP3, LGALS1, LGALS3BP, LIMD1, MAN2A2, MARCKS, MF12, MGARP, MOV10, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYO1G, NCF2, NME3, NMI, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, PARP14, PARP9, PBXIP1, PLD4, PLEKH01, PLSCR1, PLXNB2, POMP, PPFIBP1, PTMS, QPRT, RAB13, RCN1, RGCC, RNF213, S100A13, SAMD9L, SAMHD1, SERPINH1, SLFN11, SLFN13, SLFN5, SP110, SP140, SPN, SPR, STAP1, STAT1, STAT2, TAP1, TAX1BP3, THEMIS2, THTPA, TNFAIP8L2, TNFSF8, TP53I3, TREX1, TRIM22, TTC39C, TXNIP, UBA7, UBE2L6, USP41, VCL, VNN2 또는 ZBTB38, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 구체적 실시형태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이고, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 AHNAK, ALOX5, AMPD3, ANXA4, ANXA6, ATP2B4, BMF, BST2, C10orf76, C19orf66, CD36, CLN3, CNN3, CORO1B, CPNE2, CSRP2, CTNND1, CTSH, DAPK2, DDX58, DHX58, DLG2, DTX3L, EIF2AK2, EPB41L1, ETV6, EXTL2, F13A1, FAM65B, FCGR2B, FES, FMNL3, GBP1, GMFG, GMPR, HIP1, HLA-B, HLA-DMA, HPSE, ID3, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IFITM2, IL4I1, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGB7, JAK3, LAP3, LGALS1, LGALS3BP, LIMD1, MAN2A2, MARCKS, MF12, MGARP, MOV10, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYO1G, NCF2, NME3, NMI, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, PARP14, PARP9, PBXIP1, PLD4, PLEKH01, PLSCR1, PLXNB2, POMP, PPFIBP1, PTMS, QPRT, RAB13, RCN1, RGCC, RNF213, S100A13, SAMD9L, SAMHD1, SERPINH1, SLFN11, SLFN13, SLFN5, SP110, SP140, SPN, SPR, STAP1, STAT1, STAT2, TAP1, TAX1BP3, THEMIS2, THTPA, TNFAIP8L2, TNFSF8, TP53I3, TREX1, TRIM22, TTC39C, TXNIP, UBA7, UBE2L6, USP41, VCL, VNN2 또는 ZBTB38, 또는 그의 임의의 조합이다. 추가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다.

[0491]

일부 실시양태에서, 바이오마커는 ARHGAP19, ASNS, ASPM, B4GALT3, BANK1, BCDIN3D, BLZF1, CA2, CA8, CAMSAP3, CCDC69, CCNB1, CDC7, CDCA3, CENPF, CSNK1A1, DHPS, DLGAP5, DOK3, ECT2, EFCAB4B, EHMT1, EHMT2, EPCAM, ESRP1, FAM195A, FBRSL1, FHOD1, FIGNL1, GPT2, GRAMD1A, GRAMD1B, GRPEL2, HJURP, HMCES, HMMR, HOXC4, ICAM2, IKZF1, IKZF3, IRS2, KIF18B, KIF22, KIF2C, LIPG, LPXN, MINA, MIS18BP1, NEIL1, NFKBID, NPIP5, OMA1, ORC6, PARVB, PBK, PDE6D, PKMYT1, PLK1, PODXL, PODXL2, POLE2, PRDM15, PRNP, PTAFR, PTTG1, PYROXD1, RASA4B, RASSF6, RGS1, RGS2, SEC14L1, SGOL1, SGOL2, SLCO3A1, SLCO4A1, TACC3, TIMM8B, TOP2A, TPX2, TRIB3, WIZ, WSB1, WWC1, ZFP91, ZMYM2, ZNF385B, ZNF581 또는 ZNF644, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시형태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 유전자 발현의 하향 조절 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질 발현의 하향 조절 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질의 분해가 증가된 결과이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 ARHGAP19, ASNS, ASPM, B4GALT3, BANK1, BCDIN3D, BLZF1, CA2, CA8, CAMSAP3, CCDC69, CCNB1, CDC7, CDCA3, CENPF, CSNK1A1, DHPS, DLGAP5, DOK3, ECT2, EFCAB4B, EHMT1, EHMT2, EPCAM, ESRP1, FAM195A, FBRSL1, FHOD1, FIGNL1, GPT2, GRAMD1A, GRAMD1B, GRPEL2, HJURP, HMCES, HMMR, HOXC4, ICAM2, IKZF1, IKZF3, IRS2, KIF18B, KIF22, KIF2C, LIPG, LPXN, MINA, MIS18BP1, NEIL1, NFKBID, NPIP5, OMA1, ORC6, PARVB, PBK, PDE6D, PKMYT1, PLK1, PODXL, PODXL2, POLE2, PRDM15, PRNP, PTAFR, PTTG1, PYROXD1, RASA4B, RASSF6, RGS1, RGS2, SEC14L1, SGOL1, SGOL2, SLCO3A1, SLCO4A1, TACC3, TIMM8B, TOP2A, TPX2, TRIB3, WIZ, WSB1, WWC1, ZFP91, ZMYM2, ZNF385B, ZNF581 또는 ZNF644, 또는 그의 임의의 조합이다. 추

가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다.

[0492]

일 실시양태에서, 바이오마커는 ADAM19, AIF1, ALDH1A1, ALDH2, ALOX5, AMPD3, APOBEC3G, APOE, APOH, ARHGAP10, ATP2B4, BST2, C4A, C4BPA, C4orf33, 바이오마커N2, CASP4, CCR7, CD1D, CD63, CD86, CDR2, CORO1B, CPNE2, CYTH4, DAPK2, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX58, DNASE1L3, DTX3L, EIF2AK2, ELOVL7, EPB41L1, F13A1, FAM129A, FBLN1, FCRLA, FERMT3, FGD6, FLNA, GALNT7, GBP1, GBP2, GBP4, GIPC1, GPD1, GPX3, HABP2, HBA1, HBD, HERC3, HERC6, HGF, HIGD1A, HMOX1, HSPA8, HSPB1, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM3, IL3RA, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGA1, ITGB3, ITGB7, ITPKB, KIAA1618, LITD1, LAP3, LDB3, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMNA, LPIN1, MAP3K11, MCAM, MCM8, MGLL, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYL4, NCF4, NMI, NQO1, NUB1, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, ORMDL2, OTOF, P2RY6, PAPSS2, PARP14, PARP9, PBXIP1, PHF11, PHF15, PLG, PLSCR1, PREX1, PREX2, PRIC285, PRKCI, PSAP, PTMS, RAB13, RASSF4, RCN1, RGL1, RGS13, RNF213, RTN2, RTP4, RUNX3, S100A13, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SERPINA7, SERPINF2, SERPINH1, SIPA1L3, SLAMF1, SLC1A3, SLC23A2, SLC27A3, SLFN5, SOD2, SPN, SPR, SRC, STAT1, STAT2, SYNJ2BP, TAX1BP3, TBC1D13, TDRD7, TGOLN2, TLR7, TMEM87A, TMOD2, TNFAIP2, TNFAIP8L2, TRANK1, TRIM14, TRPC4, TRPM4, TSPAN14, TSPAN3, UBA7, UBE2L6, USP18, USP41, VNN2, VTN, XAF1, ZCCHC2, ZER1, ZNF385A, ZNF480, ZNF770, 3-Sep, ADIPOR2, AHR, ALCAM, ALDOC, ALKBH6, ALPL, AP1S3, APBB1IP, ARHGAP24, ARHGAP27, ARNT, BCL11A, BCL2A1, BCL2L1, BCLAF1, BNIP3L, C19orf22, C9orf40, CANX, CD22, CD44, CD5, CDC42SE2, CENPJ, CEP97, CFLAR, CLDN23, CLEC17A, COX17, CROCC, CRYM, CSNK1A1, DBN1, DENND1C, DNM2, DOK3, DTWD1, EHD1, EIF4H, ENO2, EPHA4, EPHA7, EPHB1, ERCC6, ETS1, EVI2B, EVL, FAR1, FCRL2, FCRL3, FCRL5, GABPB1, GAMT, GAPT, GAS7, GATM, GLRX, GNG2, GRPEL2, GYPC, GZMB, HK2, HLTf, HTRA3, IFNAR2, IKZF1, IKZF3, IL16, INF2, IQSEC1, IRF4, ISYNA1, ITGAL, ITGB2, KDM5B, KHK, L1CAM, LAT2, LBH, LNX1, LRRC25, LUC7L, LYSMD2, MEF2B, MEF2D, MICAL3, MYH11, NARF, NBR1, NEDD9, NEFL, OMA1, PARVB, PDK1, PFKFB4, PGM1, PIR, PLEKHG1, PMS2CL, PODXL2, POU2AF1, PPP1R2, PTPR, PTPRE, PTPRF, PTPRO, PTTG1, PVRL1, RAB33A, RANBP3, RASGRP3, RASSF6, RBBP5, RHOF, RPS29, RPS4Y2, SAMD1, SC5DL, SEC14L1, SEMA7A, SERPINB9, SETD8, SH2D3C, SIT1, SLAMF7, SLC16A3, SLC19A2, SNAP23, SNX11, SP140, SPIB, SPTAN1, SPTB, SSBIP1, STK17B, SYNCRIP, TCP11L1, TGM2, TJAP1, TNFAIP3, TNFRSF13B, TNFRSF1B, TOM1, TOR1AIP1, TP53I11, TSTD1, TUBB2B, UBE2J1, VAT1, VIM, WIPF1, WIZ, ZBTB32, ZFP91, ZMYM2, ZNF316, ZNF644, ZNF805, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드이다.

[0493]

일 실시양태에서, 바이오마커는 ADAM19, AIF1, ALDH1A1, ALDH2, ALOX5, AMPD3, APOBEC3G, APOE, APOH, ARHGAP10, ATP2B4, BST2, C4A, C4BPA, C4orf33, 바이오마커N2, CASP4, CCR7, CD1D, CD63, CD86, CDR2, CORO1B, CPNE2, CYTH4, DAPK2, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX58, DNASE1L3, DTX3L, EIF2AK2, ELOVL7, EPB41L1, F13A1, FAM129A, FBLN1, FCRLA, FERMT3, FGD6, FLNA, GALNT7, GBP1, GBP2, GBP4, GIPC1, GPD1, GPX3, HABP2, HBA1, HBD, HERC3, HERC6, HGF, HIGD1A, HMOX1, HSPA8, HSPB1, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM3, IL3RA, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGA1, ITGB3, ITGB7, ITPKB, KIAA1618, LITD1, LAP3, LDB3, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMNA, LPIN1, MAP3K11, MCAM, MCM8, MGLL, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYL4, NCF4, NMI, NQO1, NUB1, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, ORMDL2, OTOF, P2RY6, PAPSS2, PARP14, PARP9, PBXIP1, PHF11, PHF15, PLG, PLSCR1, PREX1, PREX2, PRIC285, PRKCI, PSAP, PTMS, RAB13, RASSF4, RCN1, RGL1, RGS13, RNF213, RTN2, RTP4, RUNX3, S100A13, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SERPINA7, SERPINF2, SERPINH1, SIPA1L3, SLAMF1, SLC1A3, SLC23A2, SLC27A3, SLFN5, SOD2, SPN, SPR, SRC, STAT1, STAT2, SYNJ2BP, TAX1BP3, TBC1D13, TDRD7, TGOLN2, TLR7, TMEM87A, TMOD2, TNFAIP2, TNFAIP8L2, TRANK1, TRIM14, TRPC4, TRPM4, TSPAN14, TSPAN3, UBA7, UBE2L6, USP18, USP41, VNN2, VTN, XAF1, ZCCHC2, ZER1, ZNF385A, ZNF480 또는 ZNF770, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 ADAM19, AIF1, ALDH1A1, ALDH2, ALOX5, AMPD3, APOBEC3G, APOE, APOH, ARHGAP10, ATP2B4, BST2, C4A, C4BPA, C4orf33, 바이오마커N2,

CASP4, CCR7, CD1D, CD63, CD86, CDR2, CORO1B, CPNE2, CYTH4, DAPK2, DDX58, DDX60, DDX60L, DHX58, DNASE1L3, DTX3L, EIF2AK2, ELOVL7, EPB41L1, F13A1, FAM129A, FBLN1, FCRLA, FERMT3, FGD6, FLNA, GALNT7, GBP1, GBP2, GBP4, GIPC1, GPD1, GPX3, HABP2, HBA1, HBD, HERC3, HERC6, HGF, HIGD1A, HMOX1, HSPA8, HSPB1, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFIT5, IFITM3, IL3RA, IRF7, IRF9, ISG15, ISG20, ITGA1, ITGB3, ITGB7, ITPKB, KIAA1618, LITD1, LAP3, LDB3, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMNA, LPIN1, MAP3K11, MCAM, MCM8, MGLL, MPP7, MUC1, MX1, MX2, MYL4, NCF4, NMI, NQO1, NUB1, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, ORMDL2, OTOF, P2RY6, PAPSS2, PARP14, PARP9, PBXIP1, PHF11, PHF15, PLG, PLSCR1, PREX1, PREX2, PRIC285, PRKCI, PSAP, PTMS, RAB13, RASSF4, RCN1, RGL1, RGS13, RNF213, RTN2, RTP4, RUNX3, S100A13, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SERPINA7, SERPINF2, SERPINH1, SIPA1L3, SLAMF1, SLC1A3, SLC23A2, SLC27A3, SLFN5, SOD2, SPN, SPR, SRC, STAT1, STAT2, SYNJ2BP, TAX1BP3, TBC1D13, TDRD7, TGOLN2, TLR7, TMEM87A, TMOD2, TNFAIP2, TNFAIP8L2, TRANK1, TRIM14, TRPC4 TRPM4, TSPAN14, TSPAN3, UBA7, UBE2L6, USP18, USP41, VNN2, VTN, XAF1, ZCCHC2, ZER1, ZNF385A, ZNF480 또는 ZNF770, 또는 그의 임의의 조합이다. 추가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다.

[0494] 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 3-Sep, ADIPOR2, AHR, ALCAM, ALDOC, ALKBH6, ALPL, AP1S3, APBB1IP, ARHGAP24, ARHGAP27, ARNT, BCL11A, BCL2A1, BCL2L1, BCLAF1, BNIP3L, C19orf22, C9orf40, CANX, CD22, CD44, CD5, CDC42SE2, CENPJ, CEP97, CFLAR, CLDN23, CLEC17A, COX17, CROCC, CRYM, CSNK1A1, DBN1, DENND1C, DNM2, DOK3, DTWD1, EHD1, EIF4H, ENO2, EPHA4, EPHA7, EPHB1, ERCC6, ETS1, EVI2B, EVL, FAR1, FCRL2, FCRL3, FCRL5, GABPB1, GAMT, GAPT, GAS7, GATM, GLRX, GNG2, GRPEL2, GYPC, GZMB, HK2, HLTf, HTRA3, IFNAR2, IKZF1, IKZF3, IL16, INF2, IQSEC1, IRF4, ISYNA1, ITGAL, ITGB2, KDM5B, KHK, LICAM, LAT2, LBH, LNX1, LRRC25, LUC7L, LYSDM2, MEF2B, MEF2D, MICAL3, MYH11, NARF, NBR1, NEDD9, NEFL, OMA1, PARVB, PDK1, PFKFB4, PGM1, PIR, PLEKHG1, PMS2CL, PODXL2, POU2AF1, PPP1R2, PTPR, PTPRE, PTPRF, PTPRO, PTTG1, PVRL1, RAB33A, RANBP3, RASGRP3, RASSF6, RBBP5, RHOF, RPS29, RPS4Y2, SAMD1, SC5DL, SEC14L1, SEMA7A, SERPINB9, SETD8, SH2D3C, SIT1, SLAMF7, SLC16A3, SLC19A2, SNAP23, SNX11, SP140, SPIB, SPTAN1, SPTB, SSBIP1, STK17B, SYNCRIP, TCP11L1, TGM2, TJAP1, TNFAIP3, TNFRSF13B, TNFRSF1B, TOM1, TOR1AIP1, TP53I11, TSTD1, TUBB2B, UBE2J1, VAT1, VIM, WIPF1, WIZ, ZBTB32, ZFP91, ZMYM2, ZNF316, ZNF644, ZNF805, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 유전자 발현의 하향 조절 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질 발현의 하향 조절 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질의 분해가 증가된 결과이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 3-Sep, ADIPOR2, AHR, ALCAM, ALDOC, ALKBH6, ALPL, AP1S3, APBB1IP, ARHGAP24, ARHGAP27, ARNT, BCL11A, BCL2A1, BCL2L1, BCLAF1, BNIP3L, C19orf22, C9orf40, CANX, CD22, CD44, CD5, CDC42SE2, CENPJ, CEP97, CFLAR, CLDN23, CLEC17A, COX17, CROCC, CRYM, CSNK1A1, DBN1, DENND1C, DNM2, DOK3, DTWD1, EHD1, EIF4H, ENO2, EPHA4, EPHA7, EPHB1, ERCC6, ETS1, EVI2B, EVL, FAR1, FCRL2, FCRL3, FCRL5, GABPB1, GAMT, GAPT, GAS7, GATM, GLRX, GNG2, GRPEL2, GYPC, GZMB, HK2, HLTf, HTRA3, IFNAR2, IKZF1, IKZF3, IL16, INF2, IQSEC1, IRF4, ISYNA1, ITGAL, ITGB2, KDM5B, KHK, LICAM, LAT2, LBH, LNX1, LRRC25, LUC7L, LYSDM2, MEF2B, MEF2D, MICAL3, MYH11, NARF, NBR1, NEDD9, NEFL, OMA1, PARVB, PDK1, PFKFB4, PGM1, PIR, PLEKHG1, PMS2CL, PODXL2, POU2AF1, PPP1R2, PTPR, PTPRE, PTPRF, PTPRO, PTTG1, PVRL1, RAB33A, RANBP3, RASGRP3, RASSF6, RBBP5, RHOF, RPS29, RPS4Y2, SAMD1, SC5DL, SEC14L1, SEMA7A, SERPINB9, SETD8, SH2D3C, SIT1, SLAMF7, SLC16A3, SLC19A2, SNAP23, SNX11, SP140, SPIB, SPTAN1, SPTB, SSBIP1, STK17B, SYNCRIP, TCP11L1, TGM2, TJAP1, TNFAIP3, TNFRSF13B, TNFRSF1B, TOM1, TOR1AIP1, TP53I11, TSTD1, TUBB2B, UBE2J1, VAT1, VIM, WIPF1, WIZ, ZBTB32, ZFP91, ZMYM2, ZNF316, ZNF644, ZNF805, 또는 그의 임의의 조합이다. 추가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다.

[0495] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ACSS1, ACY3, ADAM19, ADCY7, AIF1, ALDH2, AMPD3, ANK3, ANXA4, ANXA6, ANXA6, APOBEC3G, APOBR, B2M, BCL9L, BST2, C19orf66, CASP10, CCDC28B, CD40, CD59, CD83, CGN, CLSTN1, CMPK2, COL23A1, CORO1B, CORO1C, CTNND1, CTSH, CTTNBP2NL, CYTH1, CYTH4, DDX58, DDX60, DTX3L, EIF2AK2, ETHE1, F11R, FADS2, FAM76A, FDFT1, FGD4, FLNA, FLNB, FRRS1, FSCN1, GCH1, GMFG, GNB4, GNG2, H1FO, HECTD1, HELZ2, HGF, HGSNAT, HLA-A, HLA-B, HLA-G, HSPB1, HYI, IFI35, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IL4I1, IPCEF1, IRF9, ISG15, ISG20, JADE2, KIAA0101, LAT2, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMCD1, LMNA, LY75, LYSDM2, MAGED4, MAPK10, MBD1, MEA1, MT2A, MX1, MX2, MYBPC2, NCOA7, NCOA7, NEXN, NT5C3A, OAS1,

OAS2, OAS3, OSBPL10, PARP10, PARP14, PARP9, PCDHGC3, PLG, PLSCR1, PRCP, PTTG1IP, PYGO2, QPCT, S100A13, SAMHD1, SERPINH1, SIRPB1, SLC23A2, SLC25A33, SLC7A7, SLFN5, SOWAHD, SP110, SP140, SPR, STAT1, STAT2, STK3, SYBU, TAP1, TAP2, TDRD7, THEMIS2, TNFAIP8L2, TNFSF9, TRIM14, TRIM21, TRIM22, TYMP, UBE2L6, USP40, VPRED1, ADIPOR2, ATF5, BACH2, BANK1, BCDIN3D, CD320, CSNK1A1, DEPTOR, ETS1, GLIPR1L1, GNG7, GPT2, HSBP1, ICAM2, IKZF1, IKZF3, KRT1, KRT14, KRT2, KRT6B, KRT9, MED12L, NEIL1, NUGGC, OMA1, PDE6D, PDZRN3, PODXL, SYNGR3, SYTL1, WIZ, ZFP91 또는 ZMYM2, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 B이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 기타 실시양태에서, 상기 화합물은 포말리도마이드이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 탈리도마이드이다.

[0496] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 ACSS1, ACY3, ADAM19, ADCY7, AIF1, ALDH2, AMPD3, ANK3, ANXA4, ANXA6, ANXA6, APOBEC3G, APOBR, B2M, BCL9L, BST2, C19orf66, CASP10, CCDC28B, CD40, CD59, CD83, CGN, CLSTN1, CMPK2, COL23A1, CORO1B, CORO1C, CTNND1, CTSH, CTTNBP2NL, CYTH1, CYTH4, DDX58, DDX60, DTX3L, EIF2AK2, ETHE1, F11R, FADS2, FAM76A, FDFT1, FGD4, FLNA, FLNB, FRRS1, FSCN1, GCH1, GMFG, GNB4, GNG2, H1FO, HECTD1, HELZ2, HGF, HGSNAT, HLA-A, HLA-B, HLA-G, HSPB1, HYI, IFI35, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IL4I1, IPCEF1, IRF9, ISG15, ISG20, JADE2, KIAA0101, LAT2, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMCD1, LMNA, LY75, LYSMD2, MAGED4, MAPK10, MBD1, MEA1, MT2A, MX1, MX2, MYBPC2, NCOA7, NCOA7, NEXN, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, OSBPL10, PARP10, PARP14, PARP9, PCDHGC3, PLG, PLSCR1, PRCP, PTTG1IP, PYGO2, QPCT, S100A13, SAMHD1, SERPINH1, SIRPB1, SLC23A2, SLC25A33, SLC7A7, SLFN5, SOWAHD, SP110, SP140, SPR, STAT1, STAT2, STK3, SYBU, TAP1, TAP2, TDRD7, THEMIS2, TNFAIP8L2, TNFSF9, TRIM14, TRIM21, TRIM22, TYMP, UBE2L6, USP40 또는 VPRED1, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 유전자 발현의 상향 조절의 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질 발현의 상향 조절의 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 증가는 단백질의 분해가 감소된 결과이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 ACSS1, ACY3, ADAM19, ADCY7, AIF1, ALDH2, AMPD3, ANK3, ANXA4, ANXA6, ANXA6, APOBEC3G, APOBR, B2M, BCL9L, BST2, C19orf66, CASP10, CCDC28B, CD40, CD59, CD83, CGN, CLSTN1, CMPK2, COL23A1, CORO1B, CORO1C, CTNND1, CTSH, CTTNBP2NL, CYTH1, CYTH4, DDX58, DDX60, DTX3L, EIF2AK2, ETHE1, F11R, FADS2, FAM76A, FDFT1, FGD4, FLNA, FLNB, FRRS1, FSCN1, GCH1, GMFG, GNB4, GNG2, H1FO, HECTD1, HELZ2, HGF, HGSNAT, HLA-A, HLA-B, HLA-G, HSPB1, HYI, IFI35, IFIT1, IFIT3, IFIT5, IL4I1, IPCEF1, IRF9, ISG15, ISG20, JADE2, KIAA0101, LAT2, LGALS1, LGALS3BP, LGALS9, LGALS9B, LMCD1, LMNA, LY75, LYSMD2, MAGED4, MAPK10, MBD1, MEA1, MT2A, MX1, MX2, MYBPC2, NCOA7, NCOA7, NEXN, NT5C3A, OAS1, OAS2, OAS3, OSBPL10, PARP10, PARP14, PARP9, PCDHGC3, PLG, PLSCR1, PRCP, PTTG1IP, PYGO2, QPCT, S100A13, SAMHD1, SERPINH1, SIRPB1, SLC23A2, SLC25A33, SLC7A7, SLFN5, SOWAHD, SP110, SP140, SPR, STAT1, STAT2, STK3, SYBU, TAP1, TAP2, TDRD7, THEMIS2, TNFAIP8L2, TNFSF9, TRIM14, TRIM21, TRIM22, TYMP, UBE2L6, USP40 또는 VPRED1, 또는 그의 임의의 조합이다. 추가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 증가한다.

[0497] 기타 실시양태에서, 바이오마커는 ADIPOR2, ATF5, BACH2, BANK1, BCDIN3D, CD320, CSNK1A1, DEPTOR, ETS1, GLIPR1L1, GNG7, GPT2, HSBP1, ICAM2, IKZF1, IKZF3, KRT1, KRT14, KRT2, KRT6B, KRT9, MED12L, NEIL1, NUGGC, OMA1, PDE6D, PDZRN3, PODXL, SYNGR3, SYTL1, WIZ, ZFP91 또는 ZMYM2, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 유전자 발현의 하향 조절 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질 발현의 하향 조절 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질의 분해가 증가된 결과이다. 구체적 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, DLBCL은 GBC DLBCL이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 화합물 A이다. 일부 실시양태에서, 암은 DLBCL이며, 상기 화합물은 화합물 A이며, 바이오마커는 ADIPOR2, ATF5, BACH2, BANK1, BCDIN3D, CD320, CSNK1A1, DEPTOR, ETS1, GLIPR1L1, GNG7, GPT2, HSBP1, ICAM2, IKZF1, IKZF3, KRT1, KRT14, KRT2, KRT6B, KRT9, MED12L, NEIL1, NUGGC, OMA1, PDE6D, PDZRN3, PODXL, SYNGR3, SYTL1, WIZ, ZFP91 또는 ZMYM2, 또는 그의 임의의 조합이다. 추가 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다.

[0498] 일부 실시양태에서, 암은 MDS, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 바이오마커는 CSNK1A1이다. 구체적 실시양태

에서, CSNK1A1의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, CSNK1A1 수준의 감소는 유전자 발현의 하향 조절 결과이다. 일부 실시양태에서, CSNK1A1수준의 감소는 단백질 발현의 하향 조절 결과이다. 다른 실시양태에서, CSNK1A1 수준의 감소는 단백질의 분해가 증가된 결과이다.

[0499] 일부 실시양태에서, 암은 MDS이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이며, 바이오마커는 ARHGAP18, CASS4, CORO1B, CSNK1A1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, 또는 ZFP91, 또는 그의 임의의 조합이다. 구체적 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 표준에 비하여 감소한다. 특정 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 유전자 발현의 하향 조절 결과이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질 발현의 하향 조절 결과이다. 다른 실시양태에서, 바이오마커 수준의 감소는 단백질의 분해가 증가된 결과이다.

[0500] 일부 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 ARHGAP18, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, CYTL1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, YEATS2 또는 ZFP91, 또는 그의 임의의 조합이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 ARHGAP18, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, CYTL1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, YEATS2 또는 ZFP91, 또는 그의 임의의 조합이고, 상기 화합물은 화합물 A이다.

[0501] 일부 실시양태에서, 암은 AML이며, 바이오마커는 ARHGAP18, CALM1, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, 또는 ZFP91, 또는 그의 임의의 조합이고, 상기 화합물은 레날리도마이드이다. 일부 실시양태에서, 암은 MDS이며, 바이오마커는 ARHGAP18, CASS4, CCNA2, CORO1B, CSNK1A1, CYTL1, DAB2, HSPB1, IKZF1, ITM2C, PPF1BP1, SERPINH1, YEATS2 또는 ZFP91, 또는 그의 임의의 조합이고, 상기 화합물은 화합물 A이다.

[0502] 본 명세서에서 제공되는 방법의 구체적 실시양태에서, CAP는 CRBN이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물은 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 발현)을 상향 조절한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 IMiD는 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 일 실시양태에서, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온은 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 레날리도마이드는 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A는 CRBN 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 상향 조절한다. 일부 실시양태에서, CRBN 단백질 수준은 증가한다.

[0503] 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물은 IL-2 발현을 하향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 IMiD는 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온은 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 레날리도마이드는 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A는 아이올로스 발현 (예를 들면, 단백질 또는 유전자 발현)을 하향 조절한다. 일부 실시양태에서, 아이올로스 단백질 수준은 감소한다. 구체적 실시양태에서, 아이올로스 수준은, 예를 들면 유비퀴틴화 후, 단백질 분해의 결과로서 감소한다.

[0504] **5.3 CRBN 또는 CRBN-결합 단백질의 검출 및 정량화 방법**

[0505] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서, 생체 시료의 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP의 단백질 수준을 검출 및 정량화하는 방법으로서: (a) 바이오마커에 면역 특이적으로 결합하는 제1 항체와 시료를 접촉시키는 단계; (b) 제1 항체에 결합된 시료를 검출성 표지를 갖는 제2 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제2 항체는 바이오마커에 면역특이적으로 결합하며, 제2 항체는 제1 항체와 상이한 바이오마커의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 단계; (c) 상기 시료에 결합된 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (d) 제2 항체의 검출성 표지의 양에 기초하여, 바이오마커 단백질의 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0506] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP의 수준을 측정하기 위해, 이중 염색 면역 조직 화학을 이용하는 단계를 포함한다. 이중 염색 면역 조직 화학 분석에서, CAP 및 또 다른 암 바이오마커는 CAP를 표적으로 하는 제1 표지 항체 및 암 바이오마커를 표적으로 하는 제2 표지 항체를 이용하여 동시에 검출된다. 이러한 분석법은 CAP의 검출 및 측정의 특이성, 정확성 및 감수성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 DLBCL 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 MM 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 MDS 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 AML 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 CD138이다. CD138은

형질 세포 및 다발성 골수종 바이오마커이다. 또한, 상기 분석법의 경우, 동일한 세포 시료에서, CD138 및 CAP가 동시에 검출가능하기 때문에, 상기 분석법에서, CAP를 발현하지 않거나 거의 발현하지 않는 종양 샘플(CD138 양성 세포 함유)이 검출될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 이중 염색 면역 조직 화학법은 다양한 이점들 가운데, 시료에서, CAP의 변화에 대한 더욱 민감한 측정을 제공한다. 일부 실시양태에서, CAP의 수준은 H-스코어를 이용하여 측정한다. H-스코어 방법은, CAP의 존재 여부에 상관없이, CD138 양성인 모든 종류의 종양 세포에서 고려된다.

[0507] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 (i) 제1 검출성 표지에 커플링되고, CAP에 면역 특이적으로 결합하는 제1 항체와 시료의 단백질을 접촉시키는 단계; (ii) 제2 검출성 표지에 커플링되고, 암 바이오마커에 면역 특이적으로 결합하는 제2 항체와 시료의 단백질을 접촉시키는 단계; (iii) 단백질에 결합된 제1 항체 및 제2 항체의 존재를 검출하는 단계; 및 (iv) 제1 항체의 검출성 표지의 양을 기초하여, CAP의 수준을 측정하고, 제2 항체의 검출성 표지의 양에 기초하여, 암 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 DLBCL 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 MM 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 MDS 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 AML 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커는 CD138이다. 일부 실시양태에서, H-스코어가 CAP의 수준 측정에 이용된다. 일부 실시양태에서, 암 바이오마커의 수준이 표준 수준 이상인 경우, CAP의 수준 측정을 위해, H-스코어가 이용된다.

[0508] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서, 생체 시료의 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP의 RNA (예를 들면, mRNA) 수준을 검출 및 정량화하는 방법으로서: (a) 시료에서 RNA를 얻는 단계; (b) RNA에 상보적인 서열을 갖는 제1 DNA 분자를 생성시키기 위해, 상기 RNA의 서열에 특이적으로 결합하는 서열을 포함하는 프라이머와 상기 RNA를 접촉시키는 단계; (c) 바이오마커를 인코딩하는 유전자의 단편에 상응하는 DNA를 증폭시키는 단계; 및 (d) 증폭 DNA의 양에 기초하여, 바이오마커의 RNA 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0509] 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 다른 바이오마커(들), 예를 들어 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1 및/또는 ZFP91과 조합하여, 바이오마커(들)가 평가된다.

[0510] 본 명세서에서 제공되는 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 2 또는 그 이상의 단계가 순차적으로 수행된다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 다른 실시양태에서, 2 또는 그 이상의 단계가 병행 (예를 들면, 동시에) 수행된다.

[0511] 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP (예를 들면, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, ZFP91, 또는 그의 조합)의 단백질 수준의 검출 및 정량화 방법으로서, 본 명세서에서 제공되는 예시적 분석법은 면역분석, 예를 들어 웨스턴 블롯 분석, 효소-결합 면역 분석 (ELISA) (예를 들면, 샌드위치 ELISA)이다. 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP (예를 들면, 이카로스, 아이올로스, IFN, IFN 경로 단백질, CSNK1A1, ZFP91, 또는 그의 조합)의 RNA 수준의 검출 및 정량화 방법으로서, 본 명세서에서 제공되는 예시적 분석법은 역전사 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR), 예를 들면, 정량적 PCR 또는 qPCR이다.

[0512] **5.4 개체, 시료 및 세포 유형**

[0513] 개체 및 시료

[0514] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 다수 방법에서, 개체 또는 개인 (예를 들면, 환자)의 시료 (예를 들면, 생체 시료)이 이용된다. 상기 개체는 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)을 가진 환자와 같은 환자일 수 있다. 상기 개체는 포유동물, 예를 들어 인간일 수 있다. 상기 개체는 남성 또는 여성일 수 있으며, 성인이거나, 아동 또는 유아일 수 있다. 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)의 활성 단계 동안 또는 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)이 불활성인 경우의 시료가 분석될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개체로부터 하나 이상의 시료를 얻을 수 있다.

[0515] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에서 사용되는 시료에는 개체의 체액이 포함된다. 체액의 비제한적인 예로는 혈액 (예를 들면, 말초 전혈, 말초 혈액) 혈장, 양수, 방수, 담즙, 귀지, 카우퍼 유체 (cowper's fluid), 사전 사정 유체 (pre-ejaculatory fluid), 유미(chyle), 유미즙(chyme), 여성 사정액, 간질액, 림프, 월경, 모유, 점액, 흉수, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 윤활액, 구토, 물, 분변, 뇌 및 척수를 둘러싸고 있는 뇌척수액 및 뼈 관절을 둘러싸는 활액을 포함한 내부 체액, 안구 내 유리체액, 세포 내부 유체인 세포내액이 포함된다. 일부 실시양태에서, 시료는 혈액 시료이다. 혈액 시료는, 예를 들면 문헌 [Innis et al, editors, PCR Protocols (Academic Press, 1990)]에 개시된 바와 같이, 종래 기술을 이용하여 얻을 수 있다. 백혈구 세포는 종래 기술 또는 상업적으로 구입가능한 키트, 예를 들면 RosetteSep 키트 (Stein Cell

Technologies, Vancouver, Canada)를 이용하여, 혈액 시료로부터 분리할 수 있다. 종래 기술, 예를 들면 자기 활성화 세포 분류 (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, California) 또는 형광 활성화 세포 분류 (FACS) (Becton Dickinson, San Jose, California)를 이용하여, 백혈구, 예를 들면 단핵 세포, B 세포, T 세포, 단핵구, 과립구 또는 림프구의 하위 집단을 추가로 분리할 수 있다.

- [0516] 일 실시양태에서, 혈액 시료는 약 0.1 mL 내지 약 10.0 mL, 약 0.2 mL 내지 약 7 mL, 약 0.3 mL 내지 약 5 mL, 약 0.4 mL 내지 약 3.5 mL, 또는 약 0.5 mL 내지 약 3 mL이다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 시료는 약 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 또는 10.0 mL이다.
- [0517] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 이용되는 시료에는 생검 (예를 들어, 종양 생검)가 포함된다. 생검은 임의의 기관 또는 조직, 예를 들어, 피부, 간, 폐, 심장, 대장, 신장, 골수, 치아, 림프절, 헤어, 비장, 뇌, 유방, 또는 다른 기관의 것일 수 있다. 개체의 시료, 예를 개방 생검, 근접 생검, 코어 생검, 절개 생검, 절제 생검 또는 미세 침 흡인 생검의 분리를 위해, 당업자에게 공지된 임의의 조직 검사 기술이 이용될 수 있다.
- [0518] 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 시료는 개체에 질환 또는 장애의 치료가 제공되기 전에, 상기 개체로부터 취득된다. 또 다른 실시양태에서, 시료는 개체에 질환 또는 장애의 치료가 제공되는 기간 동안, 상기 개체로부터 취득된다. 또 다른 실시양태에서, 시료는 개체에 질환 또는 장애의 치료가 제공된 후, 상기 개체로부터 취득된다. 다양한 실시양태에서, 치료에는 개체에 화합물 (예를 들면, 하기 항목 5.7에서 제공되는 화합물)을 투여하는 단계가 포함된다.
- [0519] 세포의 유형:
- [0520] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 시료에는 다수의 세포, 예를 들어 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML) 세포가 포함된다. 이러한 세포에는 임의의 유형의 세포, 예를 들면, 줄기 세포, 혈액 세포 (예를 들면, 말초 혈액 단핵 세포), 림프구, B 세포, T 세포, 단핵구, 과립구, 면역 세포 또는 종양 또는 암 세포가 포함될 수 있다. 종양 또는 암 세포 또는 종양 조직, 예를 들어 종양 생검 또는 종양 외식편이다.
- [0521] 상기 방법에 이용되는 다양한 세포, 예를 들어 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS, 또는 AML) 세포는 단일 세포 내지 약 10^9 개의 세포 범위일 수 있다. B 세포 (B 림프구)에는, 예를 들어, 플라즈마 B 세포, 기억 B 세포, B1 세포, B2 세포, 변연부 B 세포, 여포성 B 세포가 포함된다. B 세포는 면역글로불린 (항체, B 세포 수용체)을 발현할 수 있다. 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 세포는, 예를 들어 유동 세포 계측법에 의해 검출되는 바와 같은 카르파스 422, TMD8, WSU-DLCL2, OCI-LY10, 카르파스 1106P, HT, SUDHL-10, Riva, OCI-LY19, SUDHL-4, SUDHL-6, OCI-LY3, Farage, U266, DF15, 또는 RPMI이다.
- [0522] 상업적으로 구입 가능한 항체 (예를 들면, Quest Diagnostic (San Juan Capistrano, Calif.); Dako (Denmark))의 조합을 이용하여, 특이적 세포 집단을 얻을 수 있다.
- [0523] 세포주로부터, 본 명세서에서 제공되는 방법의 세포를 얻을 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포주는 레날리도마이드-내성 WSU-DLCL2 또는 TMD8 세포주이다. 특정 실시양태에서, 세포주는 DLBCL 세포주이다. 특정 실시양태에서, 세포주는 ABC-DLBCL (활성화 B 세포형 DLBCL) 세포주, 예를 들어, TMD8, OCI-LY10, Riva, 또는 OCI-LY3 세포주이다. 특정 실시양태에서, 세포주는 GCB-DLBCL (배중심 B 세포형 DLBCL) 세포주, 예를 들어, 카르파스 422, WSU-DLCL2, 카르파스 1106P, HT, SUDHL-10, OCI-LY19, SUDHL-4, 또는 SUDHL-6 세포주이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법의 MM 세포는 세포주로부터 얻을 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포주는 U266 세포주이다. 특정 실시양태에서, 세포주는 DF15 세포주이다. 일부 실시양태에서, 세포주는 RPMI 세포주이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법의 골수암 세포는 세포주로부터 얻을 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포주는 MDS-L 세포주이다. 일부 실시양태에서, 세포주는 HNT-34 세포주이다. 특정 실시양태에서, 본 명세서의 실시예에서 제공되는 결과는 광범위한 환자 집단의 암 세포로 추정될 수 있다.
- [0524] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 시료는, 예를 들어 암 (예를 들면, DLBCL, MM, MDS 또는 AML)을 가진 개체의 질환 조직의 것이다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 건강한 개체의 세포에서 유전자 재배열을 검출하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 세포의 수는 단일 세포 내지 약 10^9 개의 세포 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용되는 세포의 수는 약 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , $5 \times$

10^7 , 1×10^8 , 또는 5×10^8 개이다.

- [0525] 표준 세포 검출 기술, 예를 들어 유동 세포 계측법, 세포 분류, 면역 조직 화학 (예를 들면, 조직 특이적 또는 세포-마커 특이적 항체로의 염색) 형광 활성화 세포 분류 (FACS), 자기 활성화 세포 분류 (MACS)를 이용하여, 형태학 및 세포 표면 마커의 변형을 측정하고/하거나 광 또는 공초점 현미경을 이용하여, 세포 형태학을 조사하고/하거나 당업계에 공지된 기술, 예를 들어 PCR 및 유전자 발현 프로파일링을 이용하여, 유전자 발현에서의 변형을 측정함으로써, 개체로부터 수집된 세포의 수 및 유형을 모니터링할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 특정 마커에 대해 양성인 세포를 확인하는 경우, 역시 이들 기술이 이용될 수 있다. 형광 활성화 세포 분류 (FACS)는 입자의 형광 특성에 기초하여, 세포를 비롯한 입자를 분류하기 위한 방법으로 잘 알려져 있다 (Kamarch, 1987, *Methods Enzymol*, 151:150-165). 개별 입자의 형광 부분의 레이저 여기에 의해, 혼합물로부터 양성 및 음성 입자의 전자기적 분리를 가능하게 하는 작은 전하가 유발된다. 일 실시양태에서, 세포 표면 마커-특이적 항체 또는 리간드는 각각의 형광 표지에 의해 표지된다. 이용 항체와의 그의 결합능에 기초한 세포 분류를 가능하게 하는 세포 분류기를 통해, 세포를 처리한다. 분류 및 클로닝을 용이하게 하기 위해, FACS 분류 입자를 96-웰 또는 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 직접 배치할 수 있다.
- [0526] 특정 실시양태에서, 세포의 하위 세트가 본 명세서에서 제공되는 방법에 이용된다. 세포의 특정 집단의 분류 및 분리 방법은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 세포 크기, 형태, 또는 세포 내 또는 세포 외 마커에 기초할 수 있다. 이러한 방법에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 유동 세포 계측법, 유동 분류, FACS, 비드 기반 분리, 예를 들어 자기 세포 분류, 크기 기반 분리 (예를 들면, 체, 장애물 배열, 또는 필터), 미소유체 장치 분류, 항체 기반의 분리, 침전, 친화 흡착, 친화 추출, 밀도 구배 원심 분리, 레이저 캡처 미세 절제 등이 포함된다.
- [0527] 일 실시양태에서, RNA (예를 들면, mRNA) 또는 단백질을 중앙으로부터 정제한 후, 유전자 또는 단백질 발현 분석에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정한다. 특정 실시양태에서, 정량적 실시간 PCR (qRT-PCR), 마이크로어레이, 유동 세포 계측법 또는 면역형광법에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정한다. 기타 실시양태에서, 효소-결합 면역 분석-기반법 (ELISA) 또는 당업계에 공지된 다른 유사한 방법에 의해, 바이오마커의 존재 또는 부재를 측정한다.
- [0528] **5.5 시료의 mRNA 수준의 검출 방법**
- [0529] mRNA 수준을 검출 또는 정량화하는 다수의 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예시적 방법에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 노던 블롯, 리보뉴클레아제 보호 분석, PCR-기반 방법 등이 포함된다. 적어도 일부 상보적인 프로브의 제조에, mRNA 서열 (예를 들면, 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP의 mRNA 또는 그의 단편)이 이용될 수 있다. 그 후, 상기 프로브는, 임의의 적절한 분석, 예를 들어 PCR-기반 방법, 노던 블로팅, 덤스틱 분석 등을 이용하여, 시료에서 mRNA 서열을 검출하는데 이용될 수 있다.
- [0530] 다른 실시양태에서, 생체 시료에서, 면역 조절 활성의 시험을 위한 핵산 분석이 제조될 수 있다. 분석에는 일반적으로 고체 지지체 및 이 지지체에 접촉된 적어도 하나의 핵산이 포함되며, 여기서, 핵산은, 환자에서, 면역 조절 치료 과정 동안, 발현이 변형된 mRNA, 예를 들어 바이오마커 (예를 들면, CRBN 또는 CAP)의 mRNA의 적어도 일부에 해당하는 것이다. 상기 분석은 또한, 시료에서, mRNA 발현의 변형을 검출하기 위한 수단을 가질 수 있다.
- [0531] 상기 분석법은 원하는 mRNA 정보 유형에 따라 달라질 수 있다. 예시적 방법에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 노던 블롯 및 PCR-기반 방법 (예를 들면, qRT-PCR)이 포함된다. 또한, qRT-PCR과 같은 방법에 의해, 시료의 mRNA 양을 정확하게 정량화할 수 있다.
- [0532] 시료에서 mRNA의 존재를 측정하는데 있어서, 임의의 적절한 분석 플랫폼이 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 분석은 덤스틱, 멤브레인, 칩, 디스크, 테스트 스트립, 필터, 미소구조체, 슬라이드, 멀티웰 플레이트 또는 광섬유의 형태 일 수 있다. 분석 시스템은 mRNA에 대응하는 핵산이 결합되는 고체 지지체를 가질 수 있다. 상기 고체 지지체에는, 예를 들어, 플라스틱, 실리콘, 금속, 수지, 유리, 멤브레인, 입자, 침전물, 겔, 중합체, 시트, 구체, 다당류, 모세관, 필름, 플레이트, 또는 슬라이드가 포함될 수 있다. 상기 분석 구성 요소는 mRNA의 검출을 위한 키트로서, 제조되고, 함께 패키징 될 수 있다.
- [0533] 핵산은 표지 mRNA 집단의 제조를 위해 필요한 경우, 표지할 수 있다. 일반적으로, 시료는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 표지할 수 있다 (예를 들면, RNA 또는 백본 라벨링으로 DNA 리가아제, 말단 트랜스퍼라아제의 사용 또는 RNA 백본에 의한 표지 등; 예를 들면, 문헌 [Ausubel, *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology*, 3rd ed., Wiley & Sons 1995] 및 [Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*,

Third Edition, 2001 Cold Spring Harbor, N.Y.]을 참조한다). 일부 실시형태에서, 시료는 형광 표지에 의해 표지한다.

[0534] 예시적 형광 염료에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 크산텐 염료, 형광 염료, 로다민 염료, 형광 이소시오시아네이트 (FITC), 6 카르복시플루오레세인 (FAM), 6 카르복시-2',4',7',4,7-헥사클로로플루오레세인 (HEX), 6 카르복시 4',5'디클로로 2',7'디메톡시플루오레세인 (JOE 또는 J), N,N,N',N' 테트라메틸 6 카르복시로다민 (TAMRA 또는 T), 6 카르복시 X 로다민 (ROX 또는 R), 5 카르복시로다민 6G (R6G5 또는 G5), 6 카르복시로다민 6G (R6G6 또는 G6), 로다민 (110); 시아닌 염료, 예를 들면 Cy3, Cy5 및 Cy7 염료; 알렉사 염료, 예를 들면 알렉사-블루-555; 쿠마린, 디에틸아미노쿠마린, 움벨리페론; 벤즈이미드 염료, 예를 들면 Hoechst 33258; 페난트린 염료, 예를 들면 텍사스 레드; 에티뒸 염료; 아크리딘 염료; 카바졸 염료; 페녹사진 염료; 포르피린 염료; 폴리메틴 염료, BODIPY 염료, 퀴놀린 염료, 피렌(Pyrene), 플루오레세인 클로로트리아지닐, R110, 에오신 (Eosin), JOE, R6G, 테트라메틸로다민, 리사민 (Lissamine), ROX, 나프토폴루오레세인 등이 포함된다.

[0535] 일부 실시양태에서, mRNA 서열은 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 적어도 하나의 mRNA를 포함한다. 일 실시양태에서, 바이오마커는 DDB1, PABPC1, HNRNPR, RPL19, SYNCRIP, H2AFX, HSPA8, ALDOA, HIST1H2AA, HSPA1A, XRCC6, RPL12, RPL18A, RPL4, HNRNPA2B1, HNRNPC, RPS2, SEC24C, RPL9, USP15, SEC24A, CTPS, ABCE1, EEF1A1, IPO5, CPSF6, KCNAB2, C7ORF42, SMC4, GNB3, H2AFZ, HIST1H1C, HIST1H1D, HIST1H1E, ACTB, CSNK2A1, CRBN, DDX21, DHX9, DNAJC1, G3BP1, HSPA1B, IGF2BP2, RPL10A, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL21, RPL3, RPL30, RPL7, RPL7A, RPLP1, RPLP2, MYH10, ILF3, NCL, RPS13, RPS16, RPS19, RPS6, SND1, EIF2S2, HNRNPH2, UBB, EEF1G, TBL1XR1, NACA, EIF4A1, FASN, PPAT, G3BP2, TUBA1A, UBAP2L, MCM2, UAP1, TUBA1C, EIF2S1, EIF3J, PRKDC, MCM7, RPL11, TUBA1B, STAT3, PTRH2, PABPC4, PTPRC, MACF1, UBE20, DUT, GNB2L1, NUP88, H2AFJ, SEC23B, PDXK, ACLY, ARID1A, GBE1, HSPA9, DDX17, FUBP1, FBXO21, EWSR1, IFI16, YWHAЕ, UBA52, COPS6, GNAS, UBE2Q1, FERMT3, NAP1L2, TPD52, VAPA, EEF1AL3, DDIT4, NEDD8, HIST1H1A, HIST1H1B, PCM1, IKZF1, IKZF3, IFITM3, 또는 CSNK1A1, 또는 그의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, mRNA는 Ikaros mRNA이다. 또 다른 실시양태에서, mRNA는 아일로오스 mRNA이다. 또 다른 실시양태에서, mRNA는 IFITM3 mRNA이다. 또 다른 실시양태에서, mRNA는 CSNK1A1 mRNA이다. 다른 실시양태에서, mRNA는 IFIT3 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 DDX58 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 XAF1 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 IFIH1 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 IFI27 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 IFIT1 mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 ISG 15 mRNA이다. 다른 실시양태에서, mRNA는 IRF mRNA이다. 일 실시양태에서, mRNA는 ZFP91 mRNA이다. 핵산은 고체 지지체의 특정 지정 위치에 존재할 수 있으며, 이들 각각은 세포 또는 환자에서, 면역 조절 화합물의 치료시, 개별적으로 발현되는 mRNA 서열의 적어도 일부에 해당한다.

[0536] 종래의 mRNA 분석 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다: 1) 표면-결합 개체 프로브를 얻는 단계; 2) 특이적 결합을 제공하기에 충분한 조건 하에, 표면-결합 프로브와 mRNA 집단의 혼성화 단계; (3) 상기 혼성화시, 결합되지 않은 핵산의 제거를 위한 혼성화후 세척 단계; 및 (4) 혼성화된 mRNA의 검출 단계. 각각의 이러한 단계에 사용되는 시약 및 그의 사용 조건은 특정 용도에 따라 달라질 수 있다.

[0537] 혼성화는, 필요에 따라, 엄격히 다를 수 있는 적당한 혼성화 조건 하에서 수행될 수 있다. 전형적인 조건은 시료에서 상보적 결합 구성원, 즉 표면-결합 대상체 프로브와 상보적 mRNA 사이의 고체 표면에 프로브/표적 복합체를 생성시키기에 충분한 것이다. 특정 실시양태에서, 엄격한 혼성화 조건이 사용될 수 있다.

[0538] 혼성화는 일반적으로 엄격한 혼성화 조건 하에서 수행된다. 표준 혼성화 기술 (예를 들면, 프로브와 시료의 표적 mRNA의 특이적 결합이 제공되기에 충분한 조건 하)은 문헌 [Kallioniemi *et al.*, *Science* 258:818-821 (1992) 및 WO 93/18186]에 개시되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Tijssen, *Hybridization with Nucleic Acid Probes*, Parts I and II (Elsevier, Amsterdam 1993)]에서, 일반적 기술에 대한 여러 지침을 구할 수 있다. 현장 혼성화에 적절한 기술에 대한 설명을 위해, 문헌 [Gall *et al. Meth. Enzymol.*, 21:470-480 (1981); Angerer *et al. in Genetic Engineering: Principles and Methods* (Setlow and Hollaender, Eds.) Vol 7, pgs 43-65 (Plenum Press, New York 1985)]을 참조한다. 온도, 염 농도, 폴리뉴클레오티드의 농도, 혼성화 시간, 세척 조건의 엄격성 등을 포함한 적절한 조건의 선택은, 시료의 공급원, 포획체의 정체성, 예상되는 상보성의 정도 등을 포함한 실험 설계에 따라 달라지며, 통상의 실험 문제로서, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0539] 당업자라면, 유사한 엄격성 조건을 제공하기 위해, 다르나 유사한 혼성화 및 세척 조건이 사용될 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다.

[0540] mRNA 혼성화 과정 후, 결합되지 않은 핵산의 제거를 위해, 일반적으로 표면 결합 폴리뉴클레오티드를 세척한다.

세척은 임의의 편리한 세척 프로토콜을 사용하여 수행할 수 있으며, 여기서, 전술한 바와 같이, 세척 조건은 일반적으로 엄격하다. 그 후, 표준 기술을 이용하여, 프로브와 표적 mRNA의 혼성화를 검출한다.

[0541] CRBN 또는 CRB-결합 단백질의 발현 후, 기타 방법, 예를 들어 PCR-기반 방법이 또한 이용될 수 있다. PCR 방법의 예시는 하기 문헌에서 찾을 수 있다. PCR 분석의 예시는, 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함되는 미국특허 제6,927,024호에서 찾을 수 있다. RT-PCR 방법의 예시는, 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함되는 미국특허 제7,122,799호에서 찾을 수 있다. 형광 현장 PCR 방법은, 본 명세서에서 그 전문이 참조로 포함되는 미국특허 제7,186,507호에서 찾을 수 있다.

[0542] 일부 실시양태에서, 실시간 역전사-PCR (QRT-PCR)은 RNA 표적의 검출 및 정량화 모두를 위해 사용할 수 있다 (Bustin, *et al.*, 2005, *Clin. Sci.*, 109:365-379). qRT-PCR에 의해 얻어진 정량 결과는 일반적으로 질적 데이터보다 더 많은 정보를 가진다. 따라서 일부 실시양태에서, qRT-PCR 기반 분석은 세포 기반 분석 중에, mRNA 수준을 측정하는데 유용할 수 있다. qRT-PCR 방법은 또한 환자 요법을 모니터링하는데 유용하다. qRT-PCR-기반 방법은, 예를 들어, 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 제7,101,663호에서 찾을 수 있다.

[0543] 일반 역전사 효소-PCR 및 아가로스 겔 분석과는 달리, 실시간 PCR은 정량적 결과를 제공한다. 실시간 PCR의 또 다른 장점은 비교적 용이하고 사용이 편리하다는 것이다. 실시간 PCR 장치, 예를 들어 the Applied Biosystems 7500은 상업적으로 입수할 수 있으며, TaqMan 서열 검출 케미스트리 등의 시약 역시 상업적으로 입수할 수 있다. 예를 들어, 제조업자의 지시에 따라, TaqMan[®] 유전자 발현 분석을 이용할 수 있다. 이러한 키트는 인간, 마우스 및 랫트 mRNA 전사체의 신속하고 신뢰할 수 있는 검출 및 정량화를 위해, 사전 제형된 유전자 발현 분석이다. 예시적 PCR 프로그램은, 예를 들어, 50°C에서 2분 동안, 95°C에서 10분 동안, 95°C에서 15초 동안 40 사이클, 그후 60°C에서 1분 동안 이루어진다.

[0544] 특정 앰플리콘 추적과 관련된 형광 신호가 임계치를 초과하는 사이클 수 (CT라 함)를 측정하기 위해, 예를 들면, 상대적 CT 관련 정량 계산법을 이용한 7500 실시간 PCR 시스템 서열 검출 소프트웨어 v1.3을 이용하여, 데이터를 분석할 수 있다. 이 방법을 이용하는 경우, 산출 값은 발현 수준의 배수 변화로 표현된다. 일부 실시양태에서, 상기 소프트웨어에 의해, 임계 수준이 자동 결정되도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 임계 수준은 기준선 이상이나, 기하급수적 성장 영역 내일 수 있도록 충분히 낮게 설정된다.

[0545] RNA 전사체 (들) 양의 측정에 있어서, 당업자에게 공지된 기술이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 딥 시퀀싱 (deep sequencing), 예를 들어 ILLUMINA[®] RNASeq, ILLUMINA[®] 차세대 서열분석 (NGS), ION TORRENT[™] RNA 차세대 서열분석, 454[™] 피로시퀀싱 (pyrosequencing), 또는 Sequencing by Oligo Ligation Detection (SOLID[™])을 이용하여, 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 다른 실시양태에서, 본 명세서의 섹션 6에 개시된 것과 같은 마이크로어레이 및/또는 유전자 칩을 이용하여, 다중 RNA 전사체의 양을 측정한다. 특정 실시양태에서, RT-PCR에 의해, 1, 2, 3개 또는 그 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 다른 실시양태에서, RT-qPCR에 의해, 1, 2, 3개 또는 그 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 이러한 분석을 수행하기 위한 기술들은 당업자에게 공지되어 있다. RNA 전사체를 측정하는 분석의 다른 예는 본 명세서 다른 곳에서 개시된다.

[0546] 일부 실시양태에서, RNA 전사체 또는 단백질의 측정에 이용되는 분석의 데이터에 대해, 통계 분석이나 다른 분석을 수행한다. 특정의 구체적 실시양태에서, 개별적으로 표현된 이들 RNA 전사체 또는 단백질의 p 값은 0.1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.01, 0.05, 0.001, 0.005, 또는 0.0001이다. 구체적 실시양태에서, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만의 거짓 발견율(FDR)이 선택된다.

[0547] **5.6 시료의 폴리펩티드 또는 단백질 수준 검출 방법**

[0548] 바이오마커, 예를 들어 CRBN 또는 CAP의 수준의 측정에 있어서, 여러 단백질 검출 및 정량 방법이 이용될 수 있다. 임의의 적절한 단백질 정량법이 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체-기반 방법을 이용한다. 사용될 수 있는 예시적 방법에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 면역블로팅 (웨스턴 블롯), 효소-결합 면역 분석 (ELISA), 면역 조직 화학, 유동 세포 계측법, 세포 계측 비드 어레이, 질량 분광 분석법 등이 포함된다. 특정 실시양태에서, 질량 분광 분석법을 이용하여, 바이오마커 단백질을 검출한다. 이용될 수 있는 예시적 질량 분광 분석법은 본 명세서의 항목 6에서 개시된다. 직접 ELISA, 간접 ELISA, 샌드위치 ELISA를 비롯한 다양한 유형의 ELISA가 통상적으로 이용된다. 특정 실시양태에서, 바이오마커는 CAP이다. 일 실시양태에서, CAP는 Ikaros이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 Aiolos이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 다른 실시양태에서, CAP

는 IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3, IFI27, IFIT1, 또는 ISG15, 또는 그의 조합을 가진 IFN-유도 단백질이다. 다른 실시양태에서, CAP는 IRF이다. 일 실시양태에서, IRF는 IRF1, IRF3, IRF4, IRF7, IRF9로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, CAP는 TBK1 또는 TBK1-PO4이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 CSNK1A1이다. 또 다른 실시양태에서, CAP는 ZFP91이다.

[0549] **5.7 화합물**

[0550] 본 명세서에서 제공되는 방법의 화합물에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 특정 암을 포함한 다양한 유형의 인간 질환의 치료에 유용할 수 있는 화합물 그룹인 "IMiD[®]" (Celgene Corporation)로 알려진 화합물을 비롯한 면역 조절 화합물이 포함된다.

[0551] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역 조절 화합물"에는 LPS 유도 단백질 TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-6, MIP-1 α , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, COX-2 생성을 억제하는 특정 유기 소분자가 포함될 수 있다. 이들 화합물은 합성 제조될 수 있거나, 상업적으로 입수할 수 있다

[0552] 예시적 면역 조절 화합물에는, 이로 제한되는 것은 아니나, N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딘)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}시클로프로필-카르복사미드; 3-[2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸]-1,1-디메틸-우레아; (-)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드; (+)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드; (-)-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온}; (+)-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온}; 디플루오로-메톡시 SeICID; 1-프탈이미도-1-(3,4-디에톡시페닐)에탄; 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3,5-디메톡시페닐)아크릴로 니트릴이고; 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 4-아미노-2-(3-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-이소인돌-1,3-디온; 3-(3-아세토아미도프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드; 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸이소인돌린; 시클로프로필-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸술포닐)에틸]-3-옥소이소인돌린-4-일}카르복사미드; 치환 2-(3-히드록시-2,6- 디옥소피페리딘-5-일)이소인돌린; N-[2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일메틸]-4-트리플루오로메톡시벤즈아미드; (S)-4-클로로-N-((2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)메틸) 벤즈아미드; 피리딘-2-카르복실산 [2-[1-(3S)-3-메틸-2,6-디옥소-피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일메틸]-아미드; (S)-N-((2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드; 3-(2,5-디메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온, 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온 등이 포함된다.

[0553] 급성 감염 기간 동안 대식세포 및 단핵구에 의해 생성되는 면역 조절 사이토카인 TNF- α 는 세포 내에서 광범위한 신호 전달 사건을 야기한다. 특정 이론으로 구속되지 않지만, 본 명세서에서 개시되는 면역 조절 화합물에 의해 부가되는 생물학적 효과 중 하나는 골수 세포의 TNF- α 생성의 감소이다. 본 명세서에서 개시되는 면역 조절 화합물은 TNF- α mRNA의 분해를 향상시킬 수 있다.

[0554] 또한 이론으로 제한되지 않지만, 본 명세서에서 개시되는 면역 조절 화합물은 또한 T 세포의 강력한 공-자극 인자일 수 있으며, 투여량 의존적 방식으로, 세포 증식을 급격하게 증가시킬 수 있다. 본 명세서에서 개시되는 면역 조절 화합물은 CD4+ T 세포 하위세트 보다 CD8+ T 세포 하위세트에 대해 더 큰 공자극 효과를 가질 수 있다. 또한, 상기 화합물은 골수 세포 반응에 대해 소염성을 가질 수 있으나, T 세포를 효과적으로 공자극시켜, 더 많은 양의 IL-2, IFN- γ 를 생성시키고, T 세포 증식 및 CD8+ T 세포의 세포 독성 활성을 향상시킬 수 있다. 또한, 특정 이론으로 구속되지 않지만, 본 명세서에서 개시되는 면역 조절 화합물은 간접적으로 사이토카인 활성화를 통해 작용하고, 직접적으로 자연 킬러 ("NK") 세포 및 자연 킬러 T ("NKT") 세포에 작용할 수 있으며, 유익한 사이토카인, 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니나, IFN- γ 을 생성시켜, NK 및 NKT 세포의 세포독성 활성을 향상시키는 NK 세포의 능력을 증가시킬 수 있다.

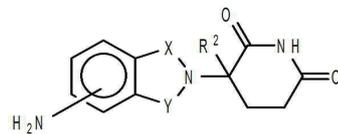
[0555] 면역 조절 화합물의 구체적 예에는 미국특허 제 5,929,117호에 개시된 것과 같은 치환 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체; 미국특허 제 5,874,448호 및 제 5,955,476호에 개시된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린; 미국특허 제 5,798,368호에 개시된 테트라 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린; 이로 제한되는 것은 아니나, 미국특허 제 5,635,517호, 제 6,281,230호, 제 6,316,471호, 제 6,403,613호, 제 6,476,052호 및 제 6,555,554호에 개시된 것들을 비롯한 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린 (예를 들

면, 탈리도마이드의 4-메틸 유도체), 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌; 미국특허 제 6,380,239호에 개시된 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 및 1,3-디옥소이소인돌린 (예를 들면, 4-(4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-4-카르바모일부탄산; 미국특허 제 6,458,810호에 개시된 2,6-디옥소-3-히드록시피페리딘-5-일의 2-위치에서 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온 (예를 들면, 2-(2,6-디옥소-3-히드록시-5-플루오로피페리딘-5-일)-4-아미노이소인돌린-1-온); 미국특허 제5,698,579호 및 제 5,877,200호에 개시된 비-폴리펩티드 시클릭 아마이드 종류; 및 2003년 3월 6일자로 공개된 미국 공보 제 2003/0045552호, 2003년 5월 22자로 공개된 미국 공보 제 2003/0096841호, 국제출원 PCT/US01/50401 (국제 출원 공보 WO 02/059106)에 개시된 것과 같은 이소인돌-이미드 화합물이 포함된다. 미국 공보 제 2006/0205787호에는 4-아미노-2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-이소인돌-1,3-디온 조성물이 개시되어 있다. 미국 공보 제 2007/0049618호에는 이소인돌-이미드 화합물이 개시되어 있다. 본 명세서에서 인용되는 각각의 특허 및 특허 출원의 전문은 참조로서 포함된다. 일 실시양태에서, 면역 조절 화합물에는 탈리도마이드가 포함되지 않는다.

[0556] 본 명세서에서 개시되는 다양한 면역 조절 화합물은 하나 또는 그 이상의 키랄 중심을 포함하며, 거울상 이성질체의 라세미 혼합물 또는 입체 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 따라서, 또한 본 명세서에서는 이러한 형태의 혼합물의 이용뿐만 아니라, 이들 화합물의 입체 이성질체적으로 순수한 형태의 이용이 제공된다. 예를 들어, 동일하거나 또는 동일하지 않은 양의 특정 면역 조절 화합물의 거울상 이성질체를 포함하는 혼합물이 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 키랄 칼럼 또는 키랄 분할제 (resolving agent)와 같은 표준 기술을 이용하여, 비대칭 합성되거나 또는 분할될 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Table of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]을 참조한다.

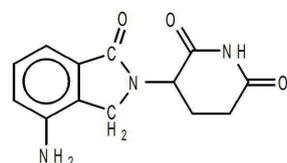
[0557] 본 명세서에서 제공되는 면역 조절 화합물에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국특허 제 5,635,517호에 개시된 바와 같이, 벤조 고리에서, 아미노에 의해 치환된 1-옥소-안드 1,3 디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린이 포함된다.

[0558] 이들 화합물은 하기 구조식 I을 가진다:

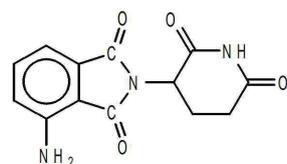


[0559]
[0560] I

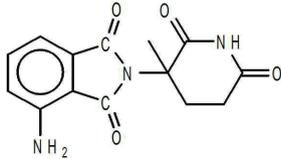
[0561] 여기서, X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이다. R²는 수소 또는 저급 알킬, 특히 메틸이다. 구체적 면역 조절 화합물에는, 이로 제한되는 것은 아니나:



[0562] 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린;



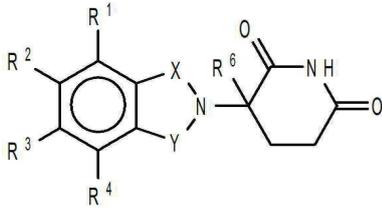
[0563] 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 및



[0564] 1,3-디옥소-2-(3-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌, 그의 광학적으로 순수한 이성질체가 포함된다.

[0565] 상기 화합물은 표준 합성 방법 (예를 들면, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국특허 제 5,635,517호를 참조한다)을 통해 얻을 수 있다. 상기 화합물은 또한 Celgene Corporation, Warren, NJ로부터 입수할 수 있다.

[0566] 기타의 특정 변역 조절 화합물은, 각각이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제 6,281,230호; 제 6,316,471호; 제 6,335,349호; 및 제 6,476,052호, 국제 특허 출원 PCT/US97/13375 (국제 출원 공보 WO 98/03502)에 개시된 것과 같은 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈이미드 및 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌 종류에 속한다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0567] 상기 화학식에서:
 [0568] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이며;

[0569] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이며;

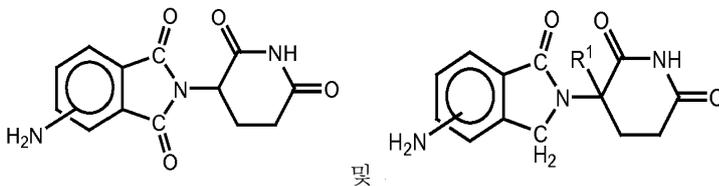
[0570] (i) R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립적으로, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, R⁴ 중 하나는 -NHR⁵이고, R¹, R², R³, R⁴의 나머지는 수소이고;

[0571] R⁵는 수소 또는 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬이고;

[0572] R⁶은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, 또는 할로이고;

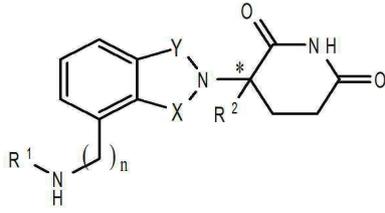
[0573] 다만, X 및 Y가 C=O이고, (i) R¹, R², R³, R⁴가 각각 플루오로이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, 또는 R⁴ 중 하나가 아미노인 경우, R⁶은 수소가 아니다.

[0574] 이들 종류의 대표적 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0575] 상기 화학식에서, R¹은 수소 또는 메틸이다. 본 명세서에서 제공되는 각각의 실시양태에서, 이들 화합물의 거울상 이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들면, 광학적으로 순수한 (R) 또는 (S) 거울상 이성질체)의 이용이 제공된다.

[0577] 본 명세서에서 개시되는 다른 특정 변역 조절 화합물은 본 명세서에서 각각 참조로서 포함되는 미국특허 제 7,091,353호, 미국특허 공보 제 2003/0045552호, 국제 출원 PCT/US01/50401 (국제 출원 공보 WO 02/059106)에 개시된 이소인돌-이미드 종류에 속한다. 대표 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 라세미체, 입체 이성체의 혼합물이다:



[0578]

[0579]

II

[0580]

상기 화학식에서:

[0581]

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, 다른 하나는 CH₂ 또는 C=O이고;

[0582]

R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬-(C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬-(C₂-C₅)헤테로아릴, C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈)알킬-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)알킬-OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R^{3'}, C(S)NR³R^{3'} 또는 (C₁-C₈)알킬-O(CO)R⁵이고;

[0583]

R²는 H, F, 벤질, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, 또는 (C₂-C₈)알키닐이고;

[0584]

R³ 및 R^{3'}은 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬-(C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬-(C₂-C₅)헤테로아릴, (C₀-C₈)알킬-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)알킬-OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, (C₁-C₈)알킬-O(CO)R⁵, 또는 C(O)OR⁵이고;

[0585]

R⁴는 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₁-C₄)알킬, OR⁵, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬, (C₁-C₆)헤테로시클로알킬, 또는 (C₀-C₄)알킬, (C₂-C₅)헤테로아릴이고;

[0586]

R⁵은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, 또는 (C₂-C₅)헤테로아릴이고; R⁶의 경우는 각각 독립적으로, H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₂-C₅)헤테로아릴 또는 (C₀-C₈)알킬-C(O)O-R⁵이거나 또는 R⁶ 그룹은 결합하여, 헤테로시클로알킬 그룹을 형성하며;

[0587]

n은 0 또는 1이고;

[0588]

*은 키랄-탄소 중심을 나타낸다.

[0589]

화학식 II의 구체 화합물에서, n이 0인 경우, R¹은 (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬, (C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬-(C₂-C₅)헤테로아릴, C(O)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈)알킬, N(R⁶)₂, (C₁-C₈)알킬, OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, C(S)NHR³, 또는 (C₁-C₈)알킬, O(CO)R⁵이고;

[0590]

R²는 H 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

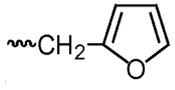
[0591]

R³은 (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬, (C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬, (C₂-C₅)헤테로아릴, (C₅-C₈)알킬, N(R⁶)₂; (C₀-C₈)알킬, NH-C(O)O-R⁵; (C₁-C₈)알킬, OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, (C₁-C₈)알킬, O(CO)R⁵, 또는 C(O)OR⁵이고; 다른 변수는 동일한 정의를 가진다.

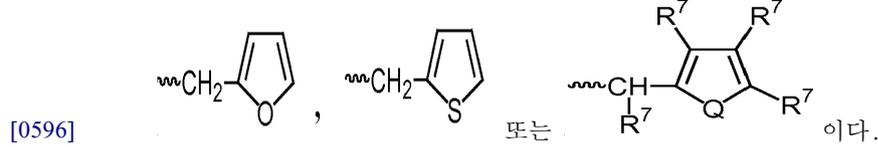
[0592]

화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R²는 H 또는 (C₁-C₄)알킬이다.

[0593] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬 또는 벤질이다.

[0594] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, 벤질, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, 또는  이다.

[0595] 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R¹은



[0597] 상기 화학식에서, Q는 O 또는 S이고, R⁷의 경우는 각각 독립적으로, H, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, 할로젠, (C₀-C₄)알킬, (C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬, (C₂-C₈)헤테로아릴, (C₀-C₈)알킬, N(R⁶)₂, (C₁-C₈)알킬, OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, (C₁-C₈)알킬, O(CO)R⁵, 또는 C(O)OR⁵이거나 또는 R⁷의 인접한 경우는 함께 바이시클릭 알킬 또는 아릴 고리를 형성할 수 있다..

[0598] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R¹은 C(O)R³이다.

[0599] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R³은 (C₀-C₄)알킬-(C₂-C₅)헤테로아릴, (C₁-C₈)알킬, 아릴 또는 (C₀-C₄)알킬, OR⁵이다.

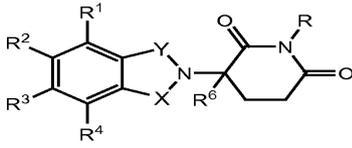
[0600] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, 헤테로아릴은 피리딜, 푸릴 또는 티에닐이다.

[0601] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, R¹은 C(O)OR⁴이다.

[0602] 화학식 II의 다른 구체 화합물에서, C(O)NHC(O)의 H는 (C₁-C₄)알킬, 아릴 또는 벤질에 의해 대체될 수 있다.

[0603] 이들 종류의 화합물의 추가 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나: [2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸]-아미드; (2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르; 4-(아미노메틸)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온; N-(2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-아세트아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}시클로프로필-카르복사미드; 2-클로로-N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}아세트아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-피리딜카르복사미드; 3-{1-옥소-4-(벤질아미노)이소인돌린-2-일}피페리딘-2,6-디온; 2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-(벤질아미노)이소인돌린-1,3-디온; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}프로판아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-3-피리딜카르복사미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}헵탄아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-2-푸릴카르복사미드; {N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)카르바모일}메틸 아세테이트; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-티에닐카르복사미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}(부틸아미노)카르복사미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}(옥틸아미노)카르복사미드; 및 N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}(벤질아미노)카르복사미드가 포함된다.

[0604] 본 명세서에서 개시되는 다른 특정 번역 조절 화합물은, 각각의 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 출원 공보 제 2002/0045643호, 국제 출원 공보 WO 98/54170, 미국 특허 제 6,395,754호에 개시된 이소인돌-이미드 종류에 속한다. 대표 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 포접 화합물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 라세미체, 입체 이성체의 혼합물이다:



III

[0605]

[0606]

[0607]

[0608]

[0609]

[0610]

[0611]

[0612]

[0613]

[0614]

[0615]

[0616]

[0617]

상기 화학식에서:

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 것은 CH₂ 또는 C=O이고;

R은 H 또는 CH₂OCOR'이고;

(i) R¹, R², R³, 또는 R⁴는 각각 독립적으로, 할로, 1 내지 4 개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자의 알콕시이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, 또는 R⁴ 중 하나는 니트로 또는 -NHR⁵이고, R¹, R², R³, 또는 R⁴의 나머지는 수소이고;

R⁵는 수소 또는 1 내지 8 개의 탄소의 알킬이고;

R⁶은 수소, 1 내지 8 개의 탄소 원자의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이고;

R'은 R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹)이고;

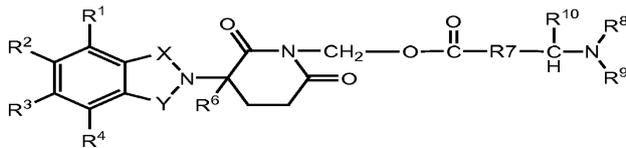
R⁷은 m-페닐렌 또는 p-페닐렌 또는 -(CnH2n)-이고, 여기서 n은 0 내지 4의 값을 가지며;

R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적인 경우, 수소 또는 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 결합하여 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-이며, 여기서 X¹은 -O-, -S-, 또는 -NH-이고;

R¹⁰은 수소, 내지 8개의 탄소 원자의 알킬 또는 페닐이고;

*은 키랄-탄소 중심을 나타낸다.

다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0618]

[0619]

[0620]

[0621]

[0622]

[0623]

[0624]

[0625]

상기 화학식에서:

X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이며;

(i) R¹, R², R³, 또는 R⁴는 각각 독립적으로, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, R⁴ 중 하나는 -NHR⁵이고, R¹, R², R³, R⁴의 나머지는 수소이고;

R⁵는 수소 또는 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬이고;

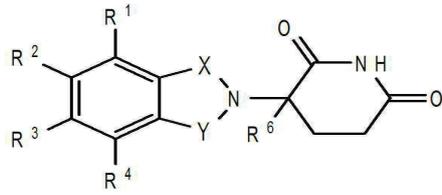
R⁶은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이고;

R⁷은 m-페닐렌 또는 p-페닐렌 또는 -(CnH2n)-이고, 여기서 n은 0 내지 4의 값을 가지며;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 취하여, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-이고, 여기서 X¹은 -O-, -S-, 또는 -NH-이고;

[0626] R¹⁰은 수소, 내지 8 개의 탄소 원자의 알킬, 또는 페닐이다.

[0627] 다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0628]

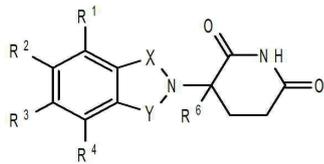
[0629] 상기 식에서,

[0630] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이고;

[0631] R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립적으로, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, R⁴ 중 하나는 니트로 또는 보호된 아미노이고, R¹, R², R³, R⁴의 나머지는 수소이고;

[0632] R⁶은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이다.

[0633] 다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0634]

[0635] 상기 화학식에서:

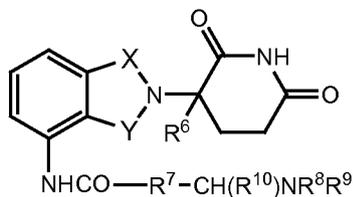
[0636] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이고;

[0637] (i) R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립적으로, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시이거나 또는 (ii) R¹, R², R³, R⁴ 중 하나는 -NHR⁵이고, R¹, R², R³, R⁴의 나머지는 수소이고;

[0638] R⁵는 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 또는 CO-R⁷-CH(R¹⁰)NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰은 각각 본 명세서에서 정의된 바와 같고;

[0639] R⁶은 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이다.

[0640] 상기 화합물의 구체 예는 하기 화학식의 화합물이다:



[0641]

[0642] 상기 화학식에서,

[0643] X 및 Y 중 하나는 C=O이고, X 및 Y 중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이고;

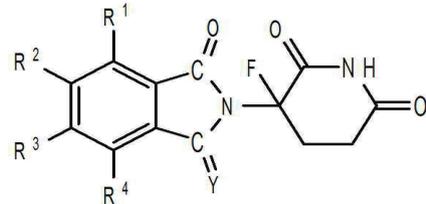
[0644] R⁶은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, 클로로, 또는 플루오로이고;

[0645] R⁷은 m-페닐렌, p-페닐렌 또는 -(C_nH_{2n})-이고, 여기서 n은 0 내지 4의 값을 가지며; R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로

수소 또는 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 취하여 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-이고, 여기서 X¹은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;

[0646] R¹⁰은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 또는 페닐이다.

[0647] 다른 특이적 면역 조절 화합물은, 각각의 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제5,874,448호 제 5,955,476호에 개시된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린이다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



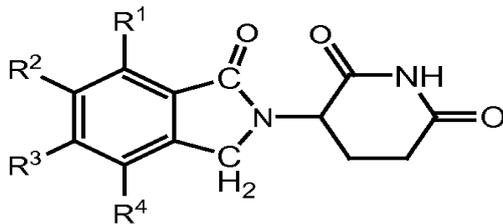
[0648]

[0649] 상기 화학식에서:

[0650] Y는 산소 또는 H₂이고;

[0651] R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시, 또는 아미노이다.

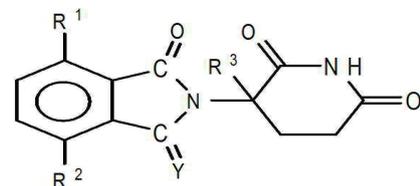
[0652] 다른 특이적 면역 조절 화합물은 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제 5,798,368호에 개시된 것과 같은 테트라 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린이다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0653]

[0654] 상기 화학식에서, R¹, R², R³, R⁴는 각각 독립적으로 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시이다.

[0655] 다른 특이적 면역 조절 화합물은 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제 6,403,613호에 개시된 것과 같은 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린이다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0656]

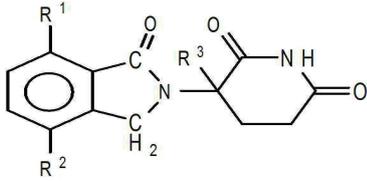
[0657] 상기 화학식에서,

[0658] Y는 산소 또는 H₂이고,

[0659] R¹ 및 R²의 첫 번째는 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 또는 카르바모일이고, R¹ 및 R²의 두 번째는 첫 번째와 독립적으로, 수소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 또는 카르바모일이고,

[0660] R³은 수소, 알킬, 또는 벤질이다.

[0661] 상기 화합물의 구체 예는 하기 화학식의 화합물이다:



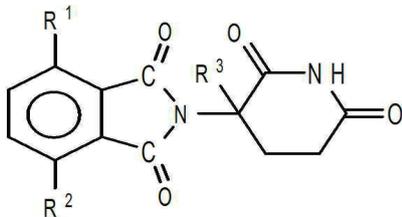
[0662]

[0663] 상기 화학식에서,

[0664] R^1 및 R^2 의 첫 번째는 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시, 디알킬아미노 (여기서 각각의 알킬은 1 내지 4개의 탄소원자임), 시아노, 또는 카르바모일이고; R^1 및 R^2 의 두 번째는 첫 번째와 독립적으로, 수소, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시, 알킬아미노 (여기서 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자임), 디알킬아미노 (여기서 각각의 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자임), 시아노, 또는 카르바모일이고;

[0665] R^3 은 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 벤질이다. 구체적 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸이소인돌린이 포함된다.

[0666] 다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0667]

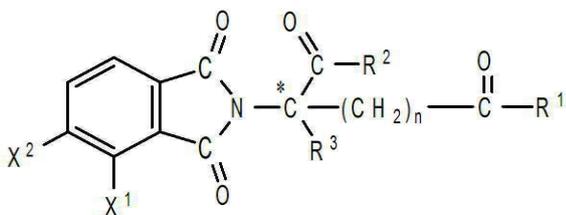
[0668] 상기 화학식에서:

[0669] R^1 및 R^2 의 첫 번째는 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시, 디알킬아미노 (여기서 각각의 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자임), 시아노, 또는 카르바모일이고;

[0670] R^1 및 R^2 의 두 번째는 첫 번째와 독립적으로, 수소, 할로, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시, 알킬아미노 (여기서 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자임), 디알킬아미노 (여기서, 각각의 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자임), 시아노, 또는 카르바모일이고;

[0671] R^3 은 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 또는 벤질이다.

[0672] 본 명세서에서 개시되는 다른 특이적 면역 조절 화합물은, 둘 모두 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국특허 제 6,380,239호 및 미국 특허 제 7,244,759호에 개시된 것과 같은 것으로서, 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 및 1,3-디옥소이소인돌린이다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 그의 염이다:



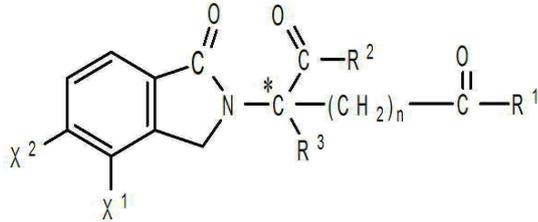
[0673]

[0674] 상기 화학식에서,

[0675] C^* 로 표시된 탄소 원자는, n 이 0이 아니고 R^1 이 R^2 와 동일하지 않은 경우, 키랄 중심을 구성하고; X^1 및 X^2 중 하나는 아미노, 니트로, 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 또는 $NH-Z$ 이고, X^1 또는 X^2 중 다른 하나는 수소이고; R^1 및

R²는 각각 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고; R³은 수소, 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; Z는 수소, 아릴, 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 포르밀, 또는 1 내지 6개의 탄소의 아실이고; n은 0, 1 또는 2의 값을 가지며; 다만, X¹이 아미노이고, n이 1 또는 2인 경우, 그 후, R¹ 및 R²는 둘 모두 히드록시가 아니다.

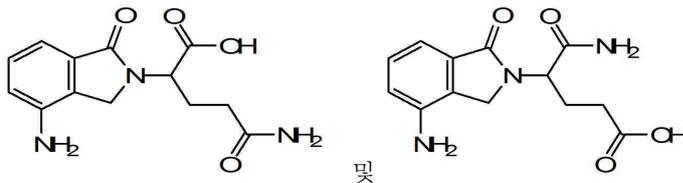
[0676] 추가의 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0677]

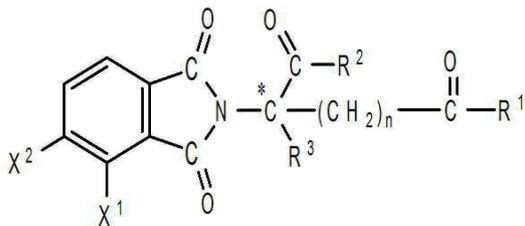
[0678] 상기 화학식에서, C*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고, n은 0이 아니고, R¹은 R²가 아니며; X¹ 및 X² 중 하나는 아미노, 니트로, 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 또는 NH-Z이고, X¹ 또는 X² 중 다른 하나는 수소이고; R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, 히드록시 또는 NH-Z이고; R³은 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 할로, 또는 수소이고; Z는 수소, 아릴 또는 알킬 또는 1 내지 6개의 탄소의 아실이고; n은 0, 1 또는 2의 값을 가진다.

[0679] 구체 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 각각 하기 구조식을 가진 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산 및 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드러그, 입체 이성체가 포함된다:



[0680]

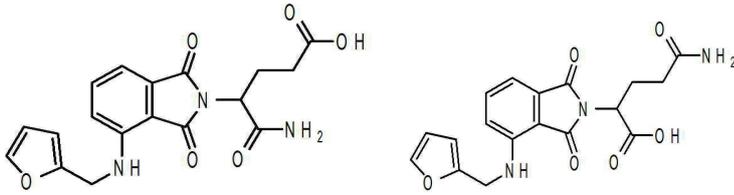
[0681] 다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 그의 염이다:



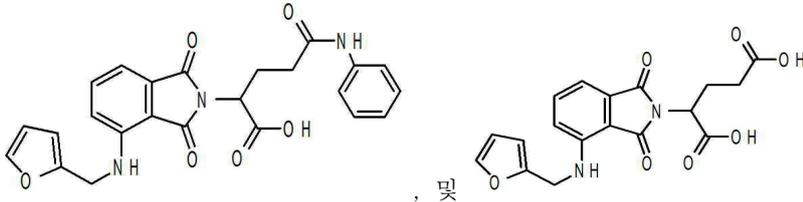
[0682]

[0683] 상기 화학식에서, C*로 표시된 탄소 원자는 n은 0이 아니고, R¹은 R²가 아닌 경우 키랄 중심을 구성하고; X¹ 및 X² 중 하나는 아미노, 니트로, 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 또는 NH-Z이고, X¹ 또는 X² 중 다른 하나는 수소이고; R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고; R³은 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 할로, 또는 수소이고; Z는 수소, 아릴 또는 알킬 또는 1 내지 6개의 탄소의 아실이고; n은 0, 1 또는 2의 값을 가진다.

[0684] 구체 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 각각 하기 구조식을 가진 4-카르바모일-4-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 4-카르바모일-2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-4-페닐카르바모일-부티르산, 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-펜탄디온산, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 프로드러그, 입체 이성체가 포함된다:

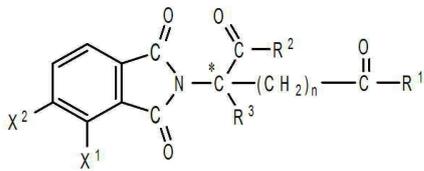


[0685]



[0686]

[0687] 상기 화합물의 다른 구체적 예는 하기 화학식의 화합물이다:



[0688]

[0689] 상기 화학식에서:

[0690] X^1 및 X^2 중 하나는 니트로, 또는 NH-Z이고, X^1 또는 X^2 중 다른 하나는 수소이고;

[0691] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고;

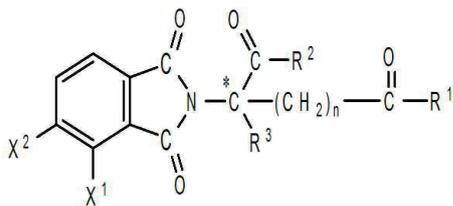
[0692] R^3 은 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 할로, 또는 수소이고;

[0693] Z는 수소, 페닐, 1 내지 6개의 탄소의 아실, 또는 1 내지 6개의 탄소의 알킬이고;

[0694] n은 0, 1 또는 2의 값을 가지며;

[0695] $-COR^2$ 및 $-(CH_2)_nCOR^1$ 이 다른 경우, C*로 표시된 탄소 원자는 키랄의 중심을 구성한다.

[0696] 다른 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0697]

[0698] 상기 화학식에서:

[0699] X^1 및 X^2 중 하나는 1 내지 6개의 탄소의 알킬이고;

[0700] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고;

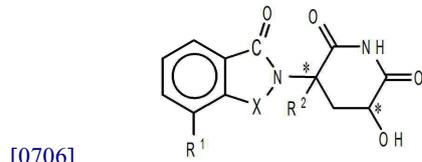
[0701] R^3 은 1 내지 6개의 탄소의 알킬, 할로, 또는 수소이고;

[0702] Z는 수소, 페닐, 1 내지 6개의 탄소의 아실, 또는 1 내지 6개의 탄소의 알킬이고;

[0703] n은 0, 1 또는 2의 값을 가지며;

[0704] $-COR^2$ 및 $-(CH_2)_nCOR^1$ 이 상이한 경우, C*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성한다.

[0705] 다른 특이적 면역 조절 화합물은, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제 6,458,810호 개시된 것으로서, 2-위치에서, 2,6-디옥소-3-히드록시피페리딘-5-일로 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온이다. 대표 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0707] 상기 화학식에서:

[0708] *로 표시된 탄소 원자는 키랄의 중심을 구성하고;

[0709] X는 -C(O)- 또는 -CH₂-이고;

[0710] R¹은 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬 또는 -NHR³이고;

[0711] R²는 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 또는 할로젠이고;

[0712] R³은 수소, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노에 의해 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬,

[0713] 3 내지 18개의 탄소 원자의 시클로알킬,

[0714] 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노에 의해 치환되거나 비치환된, 페닐,

[0715] 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노, 또는 -COR⁴에 의해 치환되거나 비치환된, 벤질이고, 여기서,

[0716] R⁴는 수소,

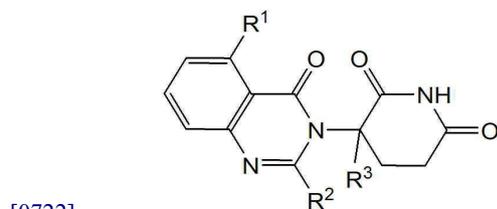
[0717] 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노에 의해 치환되거나 비치환된, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬,

[0718] 3 내지 18개의 탄소 원자의 시클로알킬,

[0719] 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노에 의해 치환되거나 비치환된, 페닐, 또는

[0720] 1 내지 8개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬아미노에 의해 치환되거나 비치환된, 벤질이다.

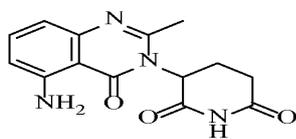
[0721] 본 명세서에서 제공되는 다른 구체적 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체 이성체이다:



[0723] 상기 화학식에서:

[0724] R¹은 수소; 할로; -(CH₂)_nOH; 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는 -(CH₂)_nNHR^a이고, 여기서 R^a는:

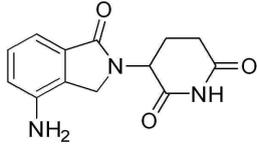
- [0725] 수소;
- [0726] 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬;
- [0727] -(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴);
- [0728] -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴) 또는 -C(O)-(CH₂)_n-(6 내지 10원 헤테로아릴), 여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환됨; -SCF₃; 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 또는 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시;
- [0729] -C(O)-(C₁-C₆)알킬, 여기서 알킬은 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의 치환됨;
- [0730] -C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-시클로알킬);
- [0731] -C(O)-(CH₂)_n-NR^bR^c, 여기서, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로:
- [0732] 수소;
- [0733] 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬;
- [0734] 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는
- [0735] 다음의 하나 또는 그 이상으로 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴: 할로; 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 또는
- [0736] -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬; 또는
- [0737] -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6 내지 10원 아릴)이고;
- [0738] R²는 수소; -(CH₂)_nOH; 페닐; -O-(C₁-C₆)알킬; 또는 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;
- [0739] R³은 수소; 또는 하나 또는 그 이상의 할로에 의해 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;
- [0740] n은 0, 1 또는 2이다.
- [0741] 구체 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 하기 구조를 가진 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 ("화합물 A") 또는 그의 거울상 이성체 또는 거울상 이성체의 혼합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포집 화합물 또는 다형체가 포함된다:



A

- [0742]
- [0743] 화합물 A는, 그 전문이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국특허 제 7,635,700호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 화합물은 또한, 여기에서 교시에 기초하여, 당업자에 분명한 다른 방법에 따라 합성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 A는, 그 전문이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 2011년 3월 11일자 출원된 미국 가특허 출원 제 61/451,806호에 개시된 결정 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 하이드로클로라이드 염이 본 명세서에서 제공되는 방법에 사용된다. 화합물 A를 이용한 암 및 기타 질환의 치료, 예방 및/또는 관리 방법이, 그 전문이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 2011년 3월 11일자 출원된 미국 가특허 출원 제61/451,995호에 개시되어 있다.
- [0744] 구체예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 하기 구조를 가진 레날리도마이드, 또는 그의 거울상 이성체 또는 거울상 이성체의 혼합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포집 화합물 또는 다

형체가 포함된다:



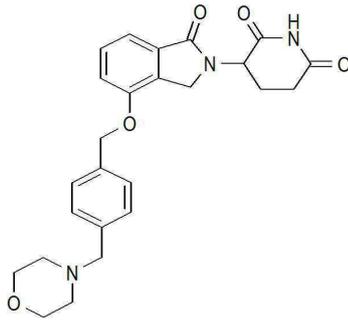
[0745]

[0746]

레날리도마이드는, 그 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는 W02012/149299에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 화합물은 또한, 여기에서 교시에 기초하여, 당업자에 분명한 다른 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0747]

구체 예로는, 이로 제한되는 것은 아니나, 하기 구조를 가진 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온 (화합물 B), 또는 그의 거울상 이성체 또는 거울상 이성체의 혼합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접 화합물 또는 다형체가 포함된다:



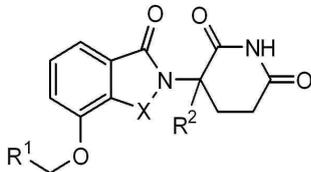
[0748]

[0749]

B

[0750]

본 명세서에서 제공되는 다른 구체적 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체 이성체이다:



[0751]

[0752]

상기 화학식에서:

[0753]

X는 C=O 또는 CH₂이고;

[0754]

R¹은 -Y-R³이고;

[0755]

R²는 H 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

[0756]

Y는: 6 내지 10원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클이며, 이들 각각은 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의 치환될 수 있음; 또는 결합이고;

[0757]

R³은 -(CH₂)_n-아릴, -O-(CH₂)_n-아릴 또는 -(CH₂)_n-O-아릴이고,

[0758]

여기서 상기 아릴은 다음의 하나 또는 그 이상으로 치환됨: 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 히드록실; 할로겐; 중수소; 하나 또는 그 이상의 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 헤테로아릴; -CONH₂; 또는 -COO-(C₁-C₆)알킬, 여기서 상기 알킬은 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의 치환될 수 있음;

[0759]

-(CH₂)_n-헤테로사이클, -O-(CH₂)_n-헤테로사이클 또는 -(CH₂)_n-O-헤테로사이클,

[0760]

여기서 상기 헤테로사이클은 다음의 하나 또는 그 이상으로 임의로 치환됨: 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해

임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 히드록실; 할로겐; 중수소; 하나 또는 그 이상의 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 헤테로아릴; -CONH₂; 또는 -COO-(C₁-C₆)알킬, 여기서 상기 알킬은 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의 치환될 수 있음; 또는

[0761] -(CH₂)_n-헤테로아릴, -O-(CH₂)_n-헤테로아릴 또는 -(CH₂)_n-O-헤테로아릴,

[0762] 여기서 상기 헤테로아릴은 다음의 하나 또는 그 이상으로 임의로 치환됨: 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬; 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알콕시; 옥소; 아미노; 카르복실; 시아노; 히드록실; 할로겐이요; 중수소; 하나 또는 그 이상의 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 6 내지 10원 아릴 또는 헤테로아릴; -CONH₂; 또는 -COO-(C₁-C₆)알킬, 여기서 상기 알킬은 하나 또는 그 이상의 할로겐에 의해 임의 치환될 수 있음;

[0763] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0764] 개시된 모든 화합물은 상업적으로 구입하거나 또는, 본 명세서에 개시된 특허 또는 특허 공보에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 광학적으로 순수한 화합물은 다른 표준 합성 유기 화학 기술뿐만 아니라, 공지된 분할제 또는 키랄 칼럼을 사용하여, 비대칭 합성되거나 또는 분할될 수 있다. 면역 조절 화합물, 그의 제조, 용도에 대한 추가 정보는, 예를 들어, 각각이 본 명세서에서 그 전문이 참조로서 포함되는 미국특허 출원 공보 제 2006/0188475호, 제 2006/0205787호, 제 2007/0049618호에서 찾을 수 있다.

[0765] 상기 화합물은 약 1,000 g/mol 미만의 분자량을 가진 유기 소분자일 수 있으며, 단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 과당류 또는 다른 거대분자 (macromolecule)가 아니다.

[0766] 도시된 구조와 그 구조에 주어진 명칭 간에 불일치가 있으면, 도시된 구조에 더욱 비중이 부여될 수 있음에 유의해야 한다. 또한, 구조 또는 구조 일부의 입체 화학이, 예를 들어 굽은 선 또는 점선으로 표시되어 있지 않은 경우, 상기 구조 또는 구조 일부는 그의 모든 입체 이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0767] **5.8 키트**

[0768] 본 명세서에서 제공되는 방법을 실시하기 위한 키트 및 조성물이 또한 고려된다. 본 명세서의 특정 실시양태에서, 면역 조절 화합물의 효능을 측정하는데 유용한 키트가 제공된다. 본 명세서의 특정 실시양태에서, 화합물이 면역 조절 기능이 있는지 여부를 측정하는데 유용한 키트가 제공된다. 본 명세서의 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애의 치료에 있어서, 화합물의 효능을 평가하는데 유용한 키트가 제공된다. 본 명세서의 일부 실시양태에서, 면역 조절 화합물의 효과를 측정하는데 유용한 키트가 제공된다. 본 명세서의 특정 실시양태에서, 효과적인 DLBCL, MM, MDS, 또는 AML의 가능성을 예측하거나 또는 하나 또는 그 이상의 화합물 (예를 들면, 약제)에 의한 치료의 효능을 모니터링하는데 유용한 키트가 제공된다. 상기 키트는 생체 시료에서, 적어도 하나의 바이오마커의 단백질 발현을 검출하기 위한 수단인 고체 지지체를 포함한다.

[0769] 특정 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 바이오마커의 mRNA 수준을 검출하기 위한 키트가 본 명세서에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는, 하나 또는 그 이상의 바이오마커의 mRNA에 특이적으로 결합하는 하나 또는 그 이상의 프로브를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 세척 용액을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 양성 및 음성 제어뿐만 아니라, 혼성화 분석의 수행을 위한 시약, mRNA 분리 또는 정제 수단, 검출 수단을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 키트의 사용 설명서를 추가로 포함한다. 상기 키트는 가정용, 임상용 또는 연구용으로 제작될 수 있다.

[0770] 본 명세서의 특정 실시양태에서, 하나 또는 그 이상의 바이오마커의 단백질 수단을 검출하기 위한 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 양성 및 음성 제어뿐만 아니라, 단백질 바이오마커를 인식하는 항체에 의해 코팅된 덩스틱, 세척 용액, 상기 분석의 수행을 위한 시약, 단백질 분리 또는 정제 수단, 검출 수단을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 키트의 사용 설명서를 추가로 포함한다. 상기 키트는 가정용, 임상용 또는 연구용을 위해 제작될 수 있다.

[0771] 이러한 키트에는, 예를 들어, 덩스틱, 멤브레인, 칩, 디스크, 테스트 스트립, 필터, 미소구체, 슬라이드, 멀티웰 플레이트 또는 광섬유가 사용될 수 있다. 상기 키트의 고체 지지체는, 예를 들어, 플라스틱, 실리콘, 금속, 수지, 유리, 멤브레인, 입자, 침전물, 겔, 중합체, 시트, 구, 다당류, 모세관, 필름, 플레이트 또는 슬라이드일

수 있다. 생체 시료는, 예를 들어, 세포 배양액, 세포주, 조직, 구강 조직, 소화관 조직, 기관, 세포 소기관, 생물학적 유체, 혈액 시료, 뇨 샘플, 또는 피부 시료일 수 있다. 상기 생물학적 시료는, 예를 들어, 림프절 생검, 골수 생검 또는 말초 혈액 종양 세포의 샘플일 수 있다.

[0772] 또 다른 실시양태에서, 상기 키트는 고체 지지체, 적어도 20, 50, 100, 200, 350개 또는 그 이상의 염기의 mRNA에 상보적이며, 상기 지지체에 접촉되어 있는 핵산, 생체 시료에서, mRNA의 발현을 검출하기 위한 수단을 포함한다.

[0773] 구체적 실시양태에서, 상기 억제학적 또는 분석 키트는 용기 내에, 화합물 또는 그의 억제학적 조성물을 포함하며, 하나 또는 그 이상의 용기 내에, RNA의 분리를 위한 구성 요소를 추가로 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 상기 억제학적 또는 분석 키트는 용기 내에, 화합물 또는 그의 억제학적 조성물을 포함하며, 하나 또는 그 이상의 용기 내에, RT-PCR, RT-qPCR, 딥 시퀀싱 또는 마이크로어레이의 수행을 위한 구성 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 고체 지지체, 적어도 20, 50, 100, 200, 350개 또는 그 이상의 염기의 mRNA에 상보적이고, 상기 지지체에 접촉되어 있는 핵산, 생체 시료에서, mRNA의 발현을 검출하기 위한 수단을 포함한다.

[0774] 특정 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 키트에는 정량적 실시간 PCR (QRT-PCR), 마이크로어레이, 유동 세포 계측법 또는 면역형광법에 의해, 바이오마커의 발현을 검출하기 위한 수단이 사용된다. 다른 실시양태에서, 바이오마커의 발현은 ELISA 기반 방법 또는 당업계에 공지된 기타 유사한 방법에 의해 측정된다.

[0775] 또 다른 구체적 실시양태에서, 상기 억제학적 또는 분석 키트는 용기 내에, 화합물 또는 그의 억제학적 조성물을 포함하며, 하나 또는 그 이상의 용기 내에, 단백질의 분리를 위한 구성 요소를 추가로 포함한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 상기 억제학적 또는 분석 키트는 용기 내에, 화합물 또는 그의 억제학적 조성물을 포함하며, 하나 또는 그 이상의 용기 내에, 유동 세포 계측법 또는 ELISA의 수행을 위한 구성 요소를 추가로 포함한다.

[0776] 본 명세서의 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 유전자)의 다량의 하나 또는 그 이상의 유전자 생성물의 측정에 필요한 재료를 제공하는 바이오마커의 측정을 위한 키트가 제공된다. 이러한 키트는 RNA 또는 단백질을 측정하는데 필요한 재료 및 시약을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 하나 또는 그 이상의 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 하나 또는 그 이상의 생성물에 혼성화하는 올리고뉴클레오티드 및/또는 DNA 및/또는 RNA 단편 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 마이크로어레이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 RNA 생성물 또는 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 RNA 생성물의 cDNA 카피 또는 둘 모두의 PCR을 위한 프라이머를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 정량적 PCR을 위한 프로브뿐만 아니라 PCR을 위한 프라이머를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는, 유전자 생성물의 다중 생성물 또는 다중 유전자 생성물의 다중화 (multiplexing)를 가능하게 하는 것으로서, 일부 프로브가 상이한 형광단을 가진 다중 프로브 및 다중 프라이머를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 RNA로부터 cDNA를 생성하기 위한 재료 및 시약을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 단백질 생성물에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 생체 시료로부터 RNA 및/또는 단백질을 분리하기 위한 재료 및 시약을 추가로 포함할 수 있다. 또한 이러한 키트는 생체 시료에서 분리된 RNA로부터 cDNA를 합성하기 위한 재료 및 시약을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는, 환자가 화합물에 임상적으로 민감성인지 여부를 예측하기 위한 컴퓨터 판독가능 매체에 내장된 컴퓨터 프로그램 생성물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 지시에 따라 컴퓨터 판독가능한 매체에 내장된 컴퓨터 프로그램 생성물을 포함할 수 있다.

[0777] 본 명세서의 일부 실시양태에서, 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 하나 또는 그 이상의 핵산 서열의 발현을 측정하기 위한 키트가 제공된다. 구체적 실시양태에서, 이러한 키트는, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트에 결합된 하나 또는 그 이상의 핵산 서열의 발현을 측정한다. 이들 실시양태에 따르면, 상기 키트는 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 특정 핵산 서열 생성물의 발현을 측정하는데 필요한 재료 및 시약을 포함할 수 있다. 예를 들어, 마이크로어레이 또는 RT-PCR 키트는 환자의 혈액 암이 화합물에 임상적으로 민감성인지 여부를 예측하기 위한 것으로서, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 유전자의 하위 세트의 특이적 RNA 전사체 생성물의 수준을 측정하는데 필요한 이러한 시약 및 재료만을 포함하며, 특정 조건을 위해 생성될 수 있다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 상기 키트는 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 임의의 특정 유전자의 특정 핵산 서열의 발현을 측정하

는데 필요한 것들로 제한되지 않는 재료 및 시약을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 상기 키트는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 또는 그 이상의 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자의 발현 수준을 측정하는데 필요한 재료 및 시약에 더하여, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 이외에, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50개 또는 그 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는데 필요한 시약 및 재료를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 키트는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50개 또는 그 이상의 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자가 아닌 유전자로서, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 350, 400, 450개 또는 그 이상의 유전자 또는, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자가 아닌 유전자로서, 1-10, 1-100, 1-150, 1-200, 1-300, 1-400, 1-500, 1-1000, 25-100, 25-200, 25-300, 25-400, 25-500, 25-1000, 100-150, 100-200, 100-300, 100-400, 100-500, 100-1000 또는 500-1000개의 유전자의 발현 수준을 측정하는데 필요한 시약 및 재료를 포함한다.

[0778] 핵산 마이크로어레이 키트에 있어서, 상기 키트는 일반적으로, 고체 지지체 표면에 부착된 프로브를 포함한다. 이러한 일 실시양태에서, 상기 프로브는 150개의 뉴클레오티드 길이 내지 800개의 뉴클레오티드 길이의 범위에 있는 프로브를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그 이상의 길이의 프로브일 수 있다. 상기 프로브는 검출성 표지에 의해 표지될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 프로브는 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 하나 또는 그 이상의 유전자 생성물에 특이적이다. 상기 마이크로어레이 키트는 상기 분석의 수행을 위한 설명서 및, 상기 분석을 수행함으로써 생성된 데이터의 해석 및 분석 방법을 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 키트는 환자의 혈액 암이 화합물에 임상적으로 민감인지 여부를 예측하기 위한 설명서를 포함한다. 상기 키트는, 프로브가 표적 핵산 서열에 혼성화하는 경우, 생성 신호를 검출하는데 필요한 시약 및/또는 혼성화 시약을 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 마이크로어레이 키트의 재료 및 시약은 하나 또는 그 이상의 용기 내에 존재한다. 상기 키트의 각 구성 요소는 일반적으로 그 자체의 적당한 용기 내에 존재한다.

[0779] 특정 실시양태에서, 핵산 마이크로어레이 키트는 본 명세서에서 제공되는 바이오마커와 동일한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 또는 그 이상의 유전자 또는 그의 조합물의 발현 수준을 측정하는데 필요한 재료 및 시약에 더하여, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 이외에, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50개 또는 그 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는데 필요한 시약 및 재료를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 핵산 마이크로어레이 키트는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50개 또는 그 이상의 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자 또는 그의 임의의 조합, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자가 아닌 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 350, 400, 450개 또는 그 이상의 유전자 또는, 본 명세서에서 제공되는 바이오마커의 유전자가 아닌 1-10, 1-100, 1-150, 1-200, 1-300, 1-400, 1-500, 1-1000, 25-100, 25-200, 25-300, 25-400, 25-500, 25-1000, 100-150, 100-200, 100-300, 100-400, 100-500, 100-1000 또는 500-1000개의 유전자의 발현 수준을 측정하는데 필요한 시약 및 재료를 포함한다.

[0780] 정량적 PCR에 있어서, 상기 키트는 일반적으로, 특정 핵산 서열에 특이적인 소정의 프라이머를 포함한다. 상기 정량적 PCR 키트는 핵산의 증폭에 적합한 효소 (예를 들면, Taq와 같은 중합효소), 증폭을 위한 반응 혼합물에 필요한 완충액 및 데옥시뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 상기 정량적 PCR 키트는 병증을 지시하거나 또는 그와 관련된 핵산 서열에 특이적인 프로브를 추가로 포함한다. 상기 프로브는 형광단에 의해 표지되거나 또는 표지되지 않을 수 있다. 상기 프로브는 소광 분자에 의해 표지되거나 또는 표지되지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 정량적 PCR 키트는 데옥시뉴클레오티드를 따른 역전사를 위한 효소 (예를 들면, AMV, MMLV 등과 같은 역전사효소) 및 프라이머 및 역전사 반응에 필요한 완충액을 포함하여, RNA의 역전사에 적합한 구성 요소를 추가로 포함한다. 상기 정량적 PCR 키트의 각 구성 요소는 일반적으로 그 자체의 적당한 용기 내에 존재한다. 따라서, 이들 키트는 일반적으로 각각의 개별 시약, 효소, 프라이머 및 프로브에 적당한 별도의 용기를 포함한다. 또한, 상기 정량적 PCR 키트는 상기 분석의 수행을 위한 설명서 및 상기 분석을 수행함으로써 생성된 데이터의 해독 및 분석 방법을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 상기 키트는, 환자의 혈액 암이 화합물에 임상

적으로 민감성인지 여부를 예측하기 위한 설명서를 포함한다.

- [0781] 항체 기반 키트에 있어서, 상기 키트는, 예를 들어: (1) 원하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질에 결합하는 제 1 항체 (고체 지지체에 부착되거나 또는 부착되지 않을 수 있음), (2) 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 또는 제 1 항체와 결합하고, 검출성 표지 (예를 들면, 형광 표지, 방사성 동위 원소 또는 효소)에 컨주게이션되는 상이한 제2 항체를 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 원하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 병증 (예를 들면, 질환)을 지시하거나 또는 그와 관련된 것이다. 상기 항체-기반 키트는 면역침전의 실행을 위한 비드를 추가로 포함한다. 상기 항체-기반 키트의 각 구성 요소는 일반적으로 그 자체의 적당한 용기 내에 존재한다. 따라서, 이들 키트는 일반적으로 각각의 항체에 적당한 별도의 용기를 포함한다. 또한, 상기 항체-기반 키트는 상기 분석의 수행을 위한 설명서 및, 상기 분석을 수행함으로써 생성된 데이터의 해독 및 분석 방법을 포함할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 상기 키트는, 환자의 혈액 암이 화합물에 임상적으로 민감성인지 여부를 예측하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0782] 일 실시양태에서, 본 명세서에서 제공되는 키트는 본 명세서에서 제공되는 화합물, 그의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 상기 키트는, 이로 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서 개시되는 것들을 포함하여, 추가의 활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0783] 본 명세서에서 제공되는 키트는 유효 성분의 투여에 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 주사기, 드립팩, 패치, 흡입기가 포함된다.
- [0784] 상기 키트는 하나 또는 그 이상의 유효 성분의 투여에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 비히클뿐만 아니라, 이식용 세포 또는 혈액을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 유효 성분이, 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 상기 키트는, 비경구 투여에 적합한 미립자-무함유 무균 용액의 생성을 위해, 상기 유효 성분이 용해될 수 있는 적절한 비히클의 밀봉 용기를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 비히클의 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나: 주사용수 USP; 수성 비히클, 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니나, 염화 나트륨 주사, 링거 주사, 포도당 주사, 포도당과 염화 나트륨 주사, 락테이트 링거 주사; 물-혼화성 비히클, 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니나, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜; 비-수성 비히클, 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니나, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 벤질 벤조에이트가 포함된다.
- [0785] 본 명세서에서 제공되는 방법 및 키트의 특정 실시양태에서, 고체 상 지지체는 단백질의 정제, 시료의 표지 또는 고체 상 분석의 실행에 이용된다. 본 명세서에서 개시되는 방법의 실행에 적합한 고체 상의 예에는 비드, 입자, 콜로이드, 단일 표면, 튜브, 멀티웰 플레이트, 미량 정량판 (microtiter plate), 슬라이드, 멤브레인, 겔 및 전극이 포함된다. 상기 고체 상이 입상 (예를 들면, 비드)인 경우, 일 실시양태에서, 상기 고체 상 지지체의 병행 처리를 가능하게 하기 위해, 멀티웰 플레이트의 웰에 분배된다.
- [0786] 예를 들어, 제한 없이, 핵산 프라이머, 고체 지지체 등과 같은 하나 또는 그 이상의 시약에 관한 전술된 실시양태의 임의의 조합이 또한, 제공되는 임의의 다양한 방법 및/또는 키트 등과 관련하여 고려되며, 본 명세서에서 제공되는 임의의 다양한 방법 및/또는 키트와 관련하여 고려된다는 것을 알 수 있다.
- [0787] 본 발명의 특정 실시양태가 하기 비제한 실시예에 의해 설명된다.
- [0788] **6. 실시예**

[0789] 하기 실시예는 다른 것들 중: (i) 아이올로스 및 이카로스는 DLBCL에서, 레날리도마이드 및 화합물 A의 결과적 기질이며, 아이올로스 및 이카로스는 ABC 및 GCB DLBCL 둘 모두에서, 레날리도마이드 및 화합물 A 의존적 메커니즘으로 분해되고; (ii) 아이올로스는 DLBCL에서, 증식 드라이버이며, 아이올로스 shRNA는 c-myc 수준의 감소 및 증식능의 감소를 초래하고; (iii) CRBN, 아이올로스 및 이카로스는 DLBCL에서, 예측성 바이오마커로서 유용한 것으로 밝혀졌으며, CRBN, 아이올로스 및 이카로스의 역동 범위 또는 발현은 레날리도마이드 및/또는 화합물 A 임상 시험의 환자 계층화 전략으로서 유용할 수 있고; (iv) 레날리도마이드 및 화합물 A에 대해 내성인 세포주인 DLBCL에서, 레날리도마이드 및 화합물 A의 내성 메커니즘(들)은 잠재적 내성 메커니즘으로서, 아이올로스, 이카로스 및 c-myc의 수준을 하향 조절하며; (v) DLBCL, ABC DLBCL 세포주에서, 레날리도마이드 및 화합물 A 작용 메커니즘의 차별화는 레날리도마이드 및 화합물 A에 민감하며, GCB 세포주는 레날리도마이드에 덜 민감하고; (vi) IFN 및 CSNK1A1은 DLBCL에서, 레날리도마이드 및/또는 화합물 A의 결과적 기질이며, 화합물 A는 ABC 및 GCB DLBCL 둘 모두에서, IFN 반응을 유도하고; (vii) 레날리도마이드, 포말리도마이드, 화합물 A, 탈리도마이드, 또는 화합물 B 치료에 대응하여, ZFP91의 수준이 감소되며; (viii) CRBN-의존적 경로를 통한하여

본 명세서에서 제공되는 화합물을 이용한 치료에 대응하여, ZFP91의 수준이 감소되고; (ix) 레날리도마이드는 MDS 및 AML 세포에서, 카제인 키나아제 1α (CK1α (CSNK1A1))의 분해를 촉진하며; (x) MG-132 또는 화합물 A 사전 치료는 HNT-34 세포에서, CK1α 및 Ikaros의 레날리도마이드-유도 분해를 차단한다는 것을 보여준다.

[0790] **6.1 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (레날리도마이드)의 제조**

[0791] 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트

[0792] 2 cm 떨어진 위치의 100W 전구를 플라스크에 밝히고, 탄소 테트라클로라이드 (200 mL) 중의 메틸 2-메틸-3-니트로벤조에이트 (14.0 g, 71.7 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (15.3 g, 86.1 mmol)의 교반 혼합물을 15시간 동안 가벼운 환류 하에 가열하였다. 상기 혼합물을 여과한 후, 고체를 메틸렌 클로라이드 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (2x100 mL), 브라인 (100 mL)으로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔여물을 프래쉬 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 8/2)에 의해 정제하여, 노란색 고체로서, 19 g (96%)의 생성물을 얻었다: 용점 70.0 내지 71.5°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12-8.09(dd, J=1.3 및 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.94(dd, J=1.3 및 8.2 Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.00(s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.85, 150.58, 134.68, 132.38, 129.08, 127.80, 53.06, 22.69; HPLC, Water Nove-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micron, 1mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0.1%¹H₃PO₄(aq) 7.27 min(98.92%); 분석: C₉H₈NO₂Br에 대한 이론치: C, 39.44; H, 2.94; N, 5.11; Br, 29.15. 실측치 : C, 39.46; H, 3.00; N, 5.00; Br, 29.11.

[0793] *t*-부틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민

[0794] 트리에틸아민 (2.9 g, 28.6 mmol)을 테트라하이드로푸란 (90 mL) 중의 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트 (3.5 g, 13.0 mmol) 및 L-글루타민 *t*-부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (3.1 g, 13.0 mmol)의 교반 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 상기 냉각 혼합물에 메틸렌 클로라이드 (150 mL)를 첨가한 후, 혼합물을 물 (2 x 40 mL), 브라인 (40 mL)으로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔여물을 프래쉬 크로마토그래피 (3% CH₃OH/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 2.84 g (60%)의 조 생성물을 얻은 후, 다음 반응에 직접 사용하였다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.71(t, J=7.8 Hz, 1H), 5.83(s, 1H), 5.61(s, 1H), 5.12(d, J=19.4 Hz, 1H), 5.04-4.98(m, 1H), 4.92(d, J=19.4 Hz, 1H), 2.49-2.22(m, 4H), 1.46(s, 9H); HPLC, Waters Nove-Pak C18, 3.9x150 mm, 4 마이크로, 1 mL/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0.1%¹H₃PO₄(aq) 6.75 분(99.94%).

[0795] *N*-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민

[0796] 메틸렌 클로라이드 (60 mL) 중의 *t*-부틸 N-(1-옥소-4-니트로-이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (3.6 g, 9.9 mmol)의 5°C 교반 용액에 염화 수소 기체를 1 시간 동안 버블링시켰다. 그 후, 혼합물을 또 한 시간 동안 실온에서 교반하였다. 에테르 (40 mL)를 첨가한 후, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과한 후, 세척하고, 에테르로 건조시켜, 3.3 g의 생성물을 얻었다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.45(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.83(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.84-4.78(dd, J=4.8 and 10.4 Hz, 1H), 2.34-2.10(m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.03, 171.88, 165.96, 143.35, 137.49, 134.77, 130.10, 129.61, 126.95, 53.65, 48.13, 31.50, 24.69; 분석: C₁₃H₁₃N₃O₆에 대한 이론치: C, 50.82; H, 4.26; N, 13.68. 실측치 : C, 50.53; H, 4.37; N, 13.22.

[0797] (*S*)-3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[0798] 무수 메틸렌 클로라이드 (150 mL) 중의 *N*-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민 (3.2 g, 10.5 mmol)의 교반 현탁 혼합물을 이소프로판올/드라이 아이스 욕조에 의해 -40°C로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드 (0.82 mL, 11.3 mmol)를 상기 냉각 혼합물에 적가한 후, 피리딘 (0.9 g, 11.3 mmol)을 적가하였다. 30분 후, 트리에틸아민 (1.2 g, 11.5 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 3시간 동안 -30 내지 -40°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음 물 (200 mL)에 부은 후, 수성 층을 메틸렌 클로라이드(40 mL)로 추출하였다. 메틸렌 클로라이드 용액을 물 (2 x 60 mL), 브라인 (60 mL)으로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 고체 잔여물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 슬러링하여, 백색 고체로서, 2.2 g (75%)의 생성물을 얻었다: mp 285°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04(s, 1H), 8.49-8.45(dd, J=0.8 및 8.2 Hz, 1H), 8.21-8.17(dd, J=7.3 Hz, 1H), 7.84(t, J=7.6 Hz, 1H), 5.23-5.15(dd, J=4.9 및 13.0 Hz, 1H), 4.96(dd, J=19.3 및 32.4 Hz, 2H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.64-

2.49(m, 2H), 2.08-1.98(m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.79, 170.69, 165.93, 143.33, 137.40, 134.68, 130.15, 129.60, 127.02, 51.82, 48.43, 31.16. 22.23; HPLC, Waters Nove-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micron, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq) 3.67분(100%); 분석: C₁₃H_nN₃O₅에 대한 이론치: C, 53.98; H, 3.83; N, 14.53. 실측치 : C, 53.92; H, 3.70; N, 14.10.

[0799] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온

[0800] 메탄올 (600 mL) 중의 (S)-3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (1.0 g, 3.5 mmol) 및 10% Pd/C (0.3 g)의 혼합물을 5시간 동안 50 psi의 수소에서 Parr-Shaker 장치에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후, 여과물을 진공 하에 농축하였다. 고체를 30분 동안 뜨거운 에틸 아세테이트에서 슬러링한 후, 여과 건조시켜서, 백색 고체로서, 0.46 g (51%)의 생성물을 얻었다: 융점 235.5-239°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H). 7.19(t, J=7.6 Hz, 1H). 6.90(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8 Hz, 1H), 5.42(s, 2H). 5.12(dd, J=5.1 및 13.1 Hz, 1H), 4.17(dd, J=17.0 및 28.8 Hz, 2H), 2.92-2.85(m, 1H). 2.64-2.49(m, 1H). 2.34-2.27(m, 1H), 2.06-1.99(m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.85, 171.19, 168.84, 143.58, 132.22. 128.79, 125.56, 116.37, 110.39, 51.48, 45.49, 31.20, 22.74; HPLC. Waters Nove-Pak/C18, 3.9x150 mm, 4 micron, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄(aq) 0.96분(100%); 키랄 분석, Daicel Chiral Pak AD, 40/60 헥산/IPA, 6.60분(99.42%); 분석: C₁₃H₁₃N₃O₅에 대한 이론치: C, 60.23; H, 5.05; N, 16.21. 실측치 : C, 59.96; H, 4.98; N, 15.84.

[0801] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 또한, 예를 들어, 그 전문이 참조로서 포함되는 문헌 [Drugs of the Future, 2003, 28(5): 425-431]에서 제공되는 바와 같이, 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 제조할 수 있다.

[0802] 6.2 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (화합물 A)의 제조

[0803] 0°C에서, 물 (500 mL) 중의 수산화 칼륨 (16.1 g, 286 mmol) 용액에, 3-니트로프탈리미드 (25.0 g, 130 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 현탁액을 0°C에서 3시간 동안 교반한 후, 30°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용액에, HCl (100 mL, 6N)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 1시간 동안 0°C로 냉각시켰다. 현탁액을 여과한 후, 냉수 (2 x 10 mL)로 세척하여, 백색 고체로서, 3-니트로-프탈람산을 얻었다 (24.6 g, 90% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (brs, 1H, NHH), 7.74 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.92 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.13 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.15 (brs, 1H, NHH), 13.59 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 125.33, 129.15, 130.25, 132.54, 136.72, 147.03, 165.90, 167.31.

[0804] 0°C에서, 물 (118 mL) 중의 3-니트로-프탈람산 (24.6 g, 117 mmol) 및 수산화 칼륨 (6.56 g, 117 mmol)의 혼합물에, 물 (240 mL) 중의 브롬 (6 mL), 수산화 칼륨 (13.2 g, 234 mmol)의 혼합물을 첨가한 후, 물 (350 mL) 중의 수산화 칼륨 (19.8 g, 351 mmol) 용액을 첨가하였다. 0°C에서 5분 후, 혼합물을 1시간 동안 100°C 오일 욕조에서 가열하였다. 그 후, 반응 용액을 30분 동안 얼음물 욕조에서, 실온으로 냉각시켰다. 0°C에서, 상기 혼합물에, HCl (240 mL, 2N) 용액을 적가한 후, 생성된 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 상기 현탁액을 여과한 후, 물 (5 mL)로 세척하여, 노란색 고체로서, 2-아미노-6-니트로-벤조산을 얻었다 (15.6 g, 73% 수율): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5% 구배 95% /5분, 5.83 min (85%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.90 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.01 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.5-9.5 (brs, 3H, OH, NH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 105.58, 110.14, 120.07, 131.74, 149.80, 151.36, 166.30; LCMS: MH = 183.

[0805] 아세트산 무수물 (15 mL) 중의 2-아미노-6-니트로-벤조산 (1.5 g, 8.2 mmol)의 혼합물을 전자레인지에서 200°C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과한 후, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축하였다. 고체를 에테르 (20 mL)에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과한 후, 에테르 (20 mL)로 세척하여, 밝은 갈색 고체로서, 2-메틸-5-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온을 얻었다 (1.4 g, 85% 수율): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5% 구배 95% /5분, 5.36 min

(92%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 7.79 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.06 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.87, 107.79, 121.54, 128.87, 137.19, 147.12, 148.46, 155.18, 161.78; LCMS: MH = 207.

[0806] 각각 피리딘 (15 mL) 중의 5-니트로-2-메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (0.60 g, 2.91 mmol) 및 3-아미노-피페리딘-2,6-디온 수소 클로라이드 (0.48 g, 2.91 mmol)의 현탁액의 2 개의 바이알을 전자레인지에서 170°C에서 10분 동안 가열하였다. 현탁액을 여과한 후, 피리딘 (5 mL)으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 HCl (30 mL, 1N), 에틸 아세테이트 (15 mL) 및 에테르 (15 mL)에서 교반하였다. 현탁액을 여과한 후, 물 (30 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세척하여, 진한 갈색 고체를 제공하고, 실온에서 밤새 메탄올 (50 mL)로 교반하였다. 현탁액을 여과한 후, 메탄올로 세척하여, 흑색 고체로서, 3-(2-메틸-5-니트로-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온을 얻었다 (490 mg, 27% 수율). 상기 고체를 추가적 정제 과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0807] DMF (40 mL) 중의 탄소 (110 mg) 상 3-(2-메틸-5-니트로-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 (250 mg) 및 Pd(OH)₂의 혼합물을 12 시간 동안 수소 (50 psi) 하에 흔들었다. 상기 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축한 후, 생성된 오일을 프래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 백색 고체로서, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온을 얻었다 (156 mg, 69% 수율): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.52 min (99.9%); mp: 293-295°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.17 (m, 1H, CHH), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.59-2.69 (m, 2H, CH₂), 2.76-2.89 (m, 1H, CHH), 5.14 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6.56 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.98, 23.14, 30.52, 55.92, 104.15, 110.48, 111.37, 134.92, 148.17, 150.55, 153.62, 162.59, 169.65, 172.57; LCMS: MH = 287; 분석: C₁₄H₁₄N₄O₃ + 0.3 H₂O에 대한 이론치: C, 57.65; H, 5.05; N, 19.21. 실측치: C, 57.50; H, 4.73; N, 19.00.

[0808] **6.3 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온 (화합물 B)의 제조**

[0809] *과정 1:*

[0810] 단계 1: THF (60 mL) 중의 3-(4-히드록시-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 (2.5g, 8.56 mmol) 용액에 트리페닐 포스핀 (지지 중합체 1.6mmol/g, 12 g, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 0°C에서, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (3.96 mL, 18.8 mmol)를 첨가한 후, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 0°C에서, (4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-메탄올 (2.62 g, 12.4 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후, 여과물을 농축하였다. 생성된 오일을 메틸렌 클로라이드 및 메탄올로 용리된 실리카 겔 칼럼 (구배, 6% 메탄올에서 생성물 산출)에서 정제하여, 4-카르바모일-4-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-부티르산 메틸 에스테르를 얻었다 (2.2 g, 54% 수율). 상기 생성물을 추가적 정제 과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0811] 단계 2: 0°C에서, 4-카르바모일-4-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-부티르산 메틸 에스테르 (2.2g, 4.57 mmol)의 THF 용액 (50 mL)에 포타슘 tert-부톡사이드 (0.51 g, 4.57 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 1N HCl (5 mL, 5mmol)로 퀴친한 다음, 포화 NaHCO₃ (25 mL)로 퀴친하였다. 혼합물을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (30 mL), 브라인 (30 mL)으로 세척한 후, MgSO₄에서 건조한 다음, 농축시켰다. 교반 중에, 생성된 고체에 EtOAc (10 mL)를 첨가한 후, 헥산 (10 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 여과하여, 백색 고체로서, 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온을 얻었다 (1.5g, 73% 수율). HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 구배 95/5 아세토니트릴/0.1% H₃PO₄ /5분: t_R = 4.78 min (97.5%); mp: 210-212°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH₂,CH₂), 2.44

(dd, J = 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH₂), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH₂,CH₂), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH₂), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH₂), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH) ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.36, 31.21, 45.09, 51.58, 53.14, 62.10, 66.17, 69.41, 114.97, 115.23, 127.64, 128.99, 129.81, 129.95, 133.31, 135.29, 137.68, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS: 465; 분석: C₂₅H₂₇N₃O₅ + 0.86 H₂O에 대한 이론치: C, 64.58; H, 6.23; N, 9.04; 실측치: C, 64.77; H, 6.24; N, 8.88.

[0812] 과정 2

[0813] 단계 1: 2-L 둥근 바닥 플라스크에, 메틸 5-아미노-4-(4-(4-히드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (30 g, 103 mmol), 1,4-비스(브로모메틸)벤젠 (81 g, 308 mmol) 및 탄산 칼륨 (14.19 g, 103 mmol) 및 아세트 니트릴 (1.2 L)을 충전시켰다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 50°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 여과한 후, 여과물을 회전식 증발기 (rota-vap)에서 농축시켰다. 생성된 고체를 CH₂Cl₂에 용해시킨 후, 2 실리카 겔 칼럼 (각각 330 g)에 로딩한 다음, CH₂Cl₂/MeOH를 이용하여 용리시켜, 백색 고체로서 4-[4-(4-브로모메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-4-카르바모일-부티르산 메틸 에스테르를 얻었다 (40 g, 82% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.98 - 2.13 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.23 (m, 1H, CHH), 2.23 - 2.32 (m, 2H, CHH, CHH), 3.50 (s, 3H, CH₃), 4.34 - 4.63 (m, 2H, CH₂), 4.67 - 4.80 (m, 3H, CH₂, NCH), 5.25 (s, 4H, CH₂), 7.19 (s, 1H, NHH), 7.24 - 7.34 (m, 2H, Ar), 7.41 - 7.54 (m, 5H, Ar), 7.58 (br. s., 1H, NHH).

[0814] 단계 2: 실온에서, 메틸 5-아미노-4-(4-(4-(브로모메틸)벤질옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (36.5 g, 77 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액에, 모르폴린 (14.72 ml, 169 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과한 후, 여과물을 회전식 증발기에서 농축시켰다. 생성된 오일을 350 mL의 EtOAc에 용해시킨 후, 물 (50mLx3)로 세척하였다. 유기 층을 회전식 증발기에서 농축시켜, 고체 거품으로서, 4-카르바모일-4-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-부티르산 메틸 에스테르를 얻었다 (39 g, 100% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 - 2.12 (m, 1H, CHH), 2.14 - 2.22 (m, 1H, CHH), 2.22 - 2.29 (m, 2H, CHH,CHH), 2.30 - 2.39 (m, 4H, CH₂,CH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, 3H, CH₃), 3.53 - 3.63 (m, 4H, CH₂,CH₂), 4.28 - 4.59 (m, 2H, CH₂), 4.73 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH₂), 7.14 - 7.23 (m, 1H, NHH), 7.26 - 7.39 (m, 4H, Ar), 7.41 - 7.51 (m, 3H, Ar), 7.58 (s, 1H, NHH).

[0815] 단계 3: 0°C에서, 메틸 5-아미노-4-(4-(4-(모르폴리노메틸)벤질옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (40 g, 83 mmol)의 THF 용액에 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (9.80 g, 87 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 45 mL의 1N HCl 용액을 첨가한 후, 200 mL의 NaHCO₃ 포화 용액을 첨가하였다. 0°C에서, 혼합물을 500 mL의 EtOAc로 희석한 후, 5분 동안 교반한 다음, 분리시켰다. 유기 층을 물 (50 mL x 3) 및 브라인 (100 mL)으로 세척한 후, 회전식 증발기에서 농축하여, 백색 고체를 생성한 후, 디에틸 에테르 (300 mL)에서 교반하여, 현탁액을 얻었다. 현탁액을 여과하여, 백색 고체로서, 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온을 얻었다 (28.5g, 72% 수율): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm., 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 구배 95/5 아세트 니트릴/0.1% H₃PO₄ /5분: t_R = 4.78 min (98.5%); 용점: 209-211°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH₂,CH₂), 2.44 (dd, J = 4.3, 13.0 Hz, 1H, CHH), 2.53 - 2.64 (m, 1H, CHH), 2.82 - 2.99 (m, 1H, CHH), 3.46 (s, 2H, CH₂), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH₂,CH₂), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH₂), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH₂), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.36, 31.21, 45.09, 51.58, 53.14, 62.10, 66.17, 69.41, 114.97, 115.23, 127.64, 128.99, 129.81, 129.95, 133.31, 135.29, 137.68, 153.50, 168.01, 170.98, 172.83; LCMS: 465; 분석: C₂₅H₂₇N₃O₅ + 0.86 H₂O에 대한 이론치: C, 64.63; H, 6.22; N, 9.04; 실측치: C,

64.39; H, 6.11; N, 8.89; H₂O, 3.24.

[0816] **6.4 세포 배양 및 안정한 세포주의 생성**

[0817] *DLBCL 세포주의 세포 배양*

[0818] 미만성 거대 B-세포 림프종 (OCI-LY10, OCI-LY3, SUDHL-10, WSU-DLCL2, SUDHL-6, KARPAS-422, TMD8, HT, RIVA, KARPAS-1106P, OCI-LY19 및 SUDHL-4)을 10% 소 태아 혈청과 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640에서 배양하였다.

[0819] *화합물-내성 세포주의 생성*

[0820] 레날리도마이드 또는 화합물 A에 내성인 WSU-DLCL2 및 TMD8 세포의 생성을 확장 방식으로 화합물의 만성 노출을 통해 달성하였다.

[0821] *shRNA에 의한 유전자 침묵화*

[0822] Aiolos 및 c-myc를 표적으로 하는 shRNA를 인코딩하는 렌티바이러스를 이용하여, WSU-DLCL2, OCI-LY10 세포를 형질도입시켰다. 형질도입 후 24시간 후, 안정한 세포 선택을 위해, 세포를 1 µg/mL의 퓨로마이신으로 배양하였다.

[0823]

[0824] **6.5 웨스턴 블로팅**

[0825] 아이올로스, 이카로스, 세레블론, IRF4, c-myc, CD44, EZH2, EBF1, PU.1, β-액틴을 인식하는 항체를 이용하여, 면역블롯을 프로빙하였다. LI-COR 이미저 (LI-COR imager)를 이용하여, 신호를 검출하였다.

[0826] **6.6 세포 증식 분석**

[0827] 증가하는 농도의 레날리도마이드, 화합물 A 또는 화합물 C 또는 DMSO를 함유하는 배지에, 웰 당 2x10⁴ 세포를 플레이트하였다. 그 후, 37°C에서 3일 동안, 세포를 배양하였다. 최종 6시간 동안, 세포 배양액에 삼중수소 티미딘을 공급한 후, 세포를 필터 플레이트상에 수집하였다. 플레이트를 건조시킨 후, 신틸레이션 유체를 플레이트에 첨가한 다음, 탑-카운트 리더 (Top-count reader)로 판독하였다.

[0828]

[0829] **6.7 DLBCL에서의 현재 패러다임**

[0830] DLBCL은 현재 세 가지 임상 질환으로 세분된다: 배 중심 B 세포 (GCB), 활성 B 세포 (ABC) 및 원발성 종격동 B 세포 림프종 (primary mediastinal B cell lymphoma). 연혁적으로, ABC 표현형으로 진단된 환자는 전반적으로 더욱 좋지 않은 예후를 가지며, 레날리도마이드는 GCB 표현형과 비교하여, ABC 표현형에서, 더욱 큰 효과를 가진다. 이것은 레날리도마이드에 의해 치료된 재발/불응 ABC 환자에서 더욱 큰 전체 생존율에 의해 제시된다.

[0831] **6.8 아이올로스 및 이카로스는 ABC 및 GCB에서 CRBN 기질이다.**

[0832] 레날리도마이드 및 화합물 A를 다양한 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주에서의 그의 활성 및 효과에 대해 시험하였다. 레날리도마이드 및 화합물 A에 대한 민감성에 대해, 하기 DLBCL 세포주를 평가하였다: OCI-Ly10 (ABC), OCI-Ly-3 (ABC), RIVA (ABC), OCI-Ly-19 (GCB), WSU-DLCL2 (GCB), 카르파스-1106P (GCB), HT (GCB), SUDHL-10 (GCB), SUDHL-4 (GCB), SUDHL-6 (GCB), 카르파스 422 (GCB), TMD8 (ABC).

[0833] 웨스턴 블롯 분석의 준비 과정에서, 세포 수집을 위해, 하기 단계를 수행할 수 있다. 하기 단계는 얼음 상에서 수행하며, 4°C 냉장 원심 분리기에서, 임의의 원심분리를 수행한다. 1 mL의 RIPA 완충액에, 10 µL 프로테아제 억제제 (Pierce, cat#78443)를 첨가하여, RIPA 용해 완충액 (Pierce, cat#89900)을 먼저 제조한다. 추후, 세포를 얼음-냉각된 인산 완충 식염수 (PBS)에서 1회 세척한다. 그 후, 세포를 0.25 mL RIPA 용해 완충액으로 용해시킨다. PBMC를 30분 동안 얼음에 배치한 후, 매 10분 마다 와류시킨다. 추가 처리 전에, 용해물을 동결시킨 후, -80°C에 저장한다.

[0834] 용해물을 QIAshredder® 튜브 (QIAGEN, cat#79656)에 배치한 후, 에펜도르프 벤치탑 원심분리기 (Model 5415 R)에서, 최고 속도 (13200 rpm)에서, 30초 동안 스핀 다운시킨다. 그 후, 용해물을 1.5 mL의 투명한 에펜도르프 튜브에 옮긴 후, 최고 속도에서, 10분 동안 스핀 다운시킨다. 세포 파편 펠렛을 건드리지 않고, 상청액을 수집

한다. 상청액을 드라이 아이스로 동결시킨 후, 분석 전에 -80℃에 저장한다.

- [0835] BCA 분석을 이용하여, 상청액의 단백질 농도를 측정하고, 예상 단백질 수율은 약 0.5-5 μg/μL 또는 총 125-1250 μg이다. 웨스턴 블로팅 (IRF4, IKZF3, 등)에서, 인간 단백질에 대한 항체를 이용하여, 대략 ≥10 μg 단백질/레인을 로딩한다.
- [0836] 항-아이올로스 (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX), 항-이카로스 (Millipore, Billerica, MA) 및 항-액틴 (Sigma, St. Louis, MO; 또는 LI-COR Biosciences, Lincoln, NE) 및 제2 항체 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE)를 이용하여, 멤브레인을 면역블로팅시킨다. 블롯을 Odyssey 이미저 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE)에서 분석한다.
- [0837] 도 1은 아이올로스 및 이카로스가 ABC 및 GCB DLBCL에서 CRBN 기질이라는 것을 보여준다. DLBCL 세포를 1, 6, 12 또는 72 시간 동안 DMSO, 레날리도마이드 또는 화합물로 처리한 후, 아이올로스, 이카로스, IRF4 또는 β-액틴의 수준을 평가하였다.
- [0838] 카르파스 422 (GCB) 및 TMD8 (ABC) 세포를 DMSO (대조군) 또는 10 μM 레날리도마이드 또는 10 μM 화합물 A와 접촉시켰다. 1시간, 6시간 또는 12시간 후, 아이올로스 또는 β-액틴 (대조군) 수준을 웨스턴 블로팅에 의해 평가하였다. 도 1a는 레날리도마이드 및 화합물 A가 GCB 및 ABC DLBCL 하위 세트 둘 모두에서 생화학적으로 활성이며, 레날리도마이드 및 화합물 A와의 접촉 후, 아이올로스 수준이 감소하며, 대조군 화합물인 DMSO의 경우에는 그러하지 않다는 것을 보여준다. WSU-DLCL2 (GCB) 및 OCI-LY10 (ABC) 세포를 또한 DMSO (대조군) 또는 10 μM 레날리도마이드 또는 10 μM 화합물 A와 접촉시켰다. 1시간, 6시간 또는 12시간 후, 아이올로스, 이카로스, IRF4 또는 β-액틴 (대조군) 수준을 평가하였다. 도 1b는 레날리도마이드 및 화합물 A가 GCB 및 ABC DLBCL 하위 세트 둘 모두에서 생화학적으로 활성이며, 레날리도마이드 및 화합물 A와의 접촉 후, 아이올로스 및 이카로스 수준이 둘 모두 감소하며, 대조군 화합물인 DMSO의 경우에는 그러하지 않다는 것을 보여준다.
- [0839] WSU-DLCL2 (GCB), Karpas-1106P (GCB), HT (GCB), SUDHL-10 (GCB), RIVA (ABC), OCI-Ly-19 (GCB), SUDHL-4 (GCB), SUDHL-6 (GCB) 및 OCI-Ly-3 (ABC) 세포를 또한 DMSO (대조군) 또는 1 μM 또는 10 μM 레날리도마이드, 또는 1 μM 또는 10 μM 화합물 A와 접촉시켰다. 72시간 후, 세레블론, 아이올로스, 이카로스, IRF4 또는 β-액틴 (대조군) 수준을 평가하였다. 도 1c는 레날리도마이드 및 화합물 A가 GCB 및 ABC DLBCL 하위 세트 둘 모두에서 생화학적으로 활성이며, 레날리도마이드 및 화합물 A와의 접촉 후, 아이올로스 및 이카로스 수준이 둘 모두 감소하며, 대조군 화합물인 DMSO의 경우에는 그러하지 않다는 것을 보여준다. CRBN 수준은 일정하게 유지되었다. 아이올로스 및 이카로스는 DLBCL에서, CRBN 복합체의 기질이며; 레날리도마이드 및 화합물 A는 72 시간 내에 IRF4 수준을 감소시킨다.
- [0840] **6.9 아이올로스 및 이카로스는 생체 내에서, CRL4^{CRBN} 기질이다.**
- [0841] WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스는 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 제조할 수 있다. 요약하면, 암컷 CB17 중증 합병 면역결핍 (SCID) 마우스 (6-12 주령)를 Charles River Laboratory (Wilmington, MA)로부터 입수하여, 무균 상태의 마이크로아이솔레이터 케이지 (microisolator cage)에 유지시켰다. 100% Matrigel® (Becton Dickinson, San Jose, CA)의 총 10 X 10⁶ WSU-DLCL2 DLBCL 세포를 마우스 우측방으로 피하 주입한다. 마우스를 종양의 외형에 대해, 1주에 2 또는 3회 모니터링한다. 종양의 평균 크기가 100 - 150 mg가 되면, 각 그룹의 마우스를 비히클 (예를 들면, 0.5% 카르복시메틸 셀룰로오스: 0.25% Tween 80 / 탈이온수 H₂O) 또는 레날리도마이드 1회 투여량 (예를 들면, 30 mg/kg qd)으로 처리한다.
- [0842] WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스 (인간 종양 이종이식 모델)를 비히클 또는 30 mg/kg 화합물 A q.d로 처리하였다. 최종 투여 후, 1시간, 6시간, 또는 24시간 후, 종양 샘플을 수집하였다.
- [0843] 표준 방법을 사용하여, 면역 조직 화학법을 수행하였다. 예를 들어, 결합 BondTM 중합체 정제 검출 키트를 사용하여, Bond-MaxTM 자동 슬라이드 염색기 (Leica Microsystems)에서, 면역 조직 화학법을 수행한다. 4개의 마이크로 크론 두께의 FFPE 절편을 상기 장치에서 탈파라핀화시킨다. 100℃에서, 20분 동안, Epitope RetrievalTM 2 (pH 9.0)를 이용하여, 항원 검색을 수행한다. 실온에서 5분 동안, 과산화물 블록 (Peroxide Block)을 이용하여, 슬라이드를 내인성 과산화 효소 활성에 대해 차단한다. 이어서, 절편을, 아이올로스 (Santa Cruz, sc-101982) 또는 이카로스에 대한 토끼 폴리클로날 항체를 이용하여 1/1000 희석으로 실온에서 15분 동안 인큐베이션시킨 후, HRP 표지 중합체에 의해, 실온에서 8분 동안 인큐베이션시킨다.

- [0844] 항-아이올로스 또는 항-이카로스 항체의 효소 검출은 실온에서 10분 동안, 과산화 효소 기질 및 디아미노벤지딘 테트라하이드로클로라이드(DAB) 발색체에 의해 실행된다. 슬라이드를 실온에서 5분 동안, 헤마톡실린에 의해, 대조염색한다.
- [0845] 도 2에 도시된 바와 같이, 아이올로스 및 이카로스는 생체 내에서, CRL4CRBN 기질이다. WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스를 비히클 또는 30 mg/kg 화합물 A qd로 처리하였다. 최종 투여 후, 지정 시점에, 종양 샘플을 수집하였다. 그후, 조직을 Aiolos, Ikaros의 포르말린-고정 파라핀-포매 (FFPE) 면역 조직 화학 (IHC)에 적용하였다. 화합물 A는 WSU-DLCL2 이종이식 SCID 마우스에서, 6시간 내에, Aiolos 및 Ikaros 분해를 유도한다.
- [0846] **6.10 아이올로스는 림프종 증식의 드라이버이며, c-myc를 조절한다.**
- [0847] WSU-DLCL2 (GCB) 및 OCI-LY10 (ABC) 세포를 0, 10 또는 100 ng/ml의 농도의 Aiolos 특이적 siRNA 또는 음성 대조군 siRNA (루시페라아제)로 형질 주입시켰다. 특히 섹션 6.8에 개시된 바와 같이, 72시간 후, 아이올로스, IRF4, c-myc 및 β -액틴(대조군)을 웨스턴 블롯에 의해 측정하였다. 대안적으로, 3일 또는 5일 후, ³H-티미딘 혼입 분석을 이용하여, 세포 증식에 대해 분석하였다.
- [0848] 도 3은, 아이올로스가 림프종 증식의 드라이버이며, c-Myc를 조절한다는 것을 보여준다. 유도성 아이올로스 shRNA 세포주를 72시간 동안 0-100 ng/mL의 테옥시시클린으로 처리한 후, 아이올로스, c-myc, IRF4 또는 β -액틴 단백질 수준을 평가하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 5개의 아이올로스 shRNA 중 적어도 3개 (sh1778, sh2982 및 sh5472)가 아이올로스 및 c-myc 단백질 수준의 투여량-의존적 감소를 초래하며 (도 3a), 또한 DLBCL 기질 둘 모두에서, 상응하는 증식의 감소를 보여주었다 (도 3b 및 3c). 아이올로스 shRNA는 IRF4가 아닌, c-myc의 현저한 감소를 초래한다. 증식 분석은, 테옥시시클린을 처리한 후, 3 및 5일 후, 아이올로스를 표적으로 하는 shRNA가 세포 증식을 억제한다는 것을 시사한다.
- [0849] **6.11 레날리도마이드 및 화합물 A에 내성인 DLBCL 세포주의 생성**
- [0850] WSU-DLCL2 (GCB) 또는 TMD8 (ABC)을 레날리도마이드 또는 화합물 A 중에서, 장기간 동안, 배양 및 세포 계대배양시켰다. ³H-티미딘 혼입 증식 분석을 이용하여, 각 화합물에 대한 내성을 평가하였다.
- [0851] 도 4는 레날리도마이드 및 화합물 A에 내성인 DLBCL 세포주의 생성을 보여준다. 두 화합물 모두에 만성 노출시킴으로써, 레날리도마이드 및 화합물 A에 내성인 세포주를 제조하였다. 삼중수소 티미딘 혼입 분석을 통해, 내성 부모 세포의 증식에 대해 평가하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, 각각의 세포주에서, 10일의 세척 기간 후, 부모 세포와 비교하여, 레날리도마이드 (Len-R) 또는 화합물 A (CmpA-R)에 대한 내성이 입증되었으며, 이는 상기 내성 세포에서, 내성이 현재 유전적 특성 이라는 것을 나타냈다.
- [0852] **6.12 레날리도마이드 및 화합물 A에 대한 내성의 작용 메커니즘**
- [0853] 도 5는 레날리도마이드 및 화합물 A에 대한 내성의 작용 메커니즘을 도시한다.
- [0854] WSU-DLCL2 (GCB) 또는 TMD8 (ABC)을 섹션 6.10에 개시된 바와 같이, 레날리도마이드 또는 화합물 A 중에서, 장기간 동안, 배양 및 세포 계대배양시켰다. 특히 상기 섹션 6.8에 개시된 바와 같이, 웨스턴 블로팅을 사용하여, CRBN, 아이올로스, 이카로스, IRF4, c-myc, CD44, EZH2, EBF1, PU1 및 β -액틴 (대조군)의 수준을 평가하였다.
- [0855] 도 5는 레날리도마이드 및 화합물 A에 대한 내성의 작용 메커니즘을 보여준다. 도 5a에 도시된 바와 같이, 2개의 DLBCL의 획득 내성에는 다발성 골수종에서 발견되는 것과 같은 CRBN 수준의 하향 조절이 포함되지 않으나, 다른 DLBCL 세포에서, CRBN의 하향 조절 또는 기타 미확인 메커니즘을 통해, 획득 내성이 성취될 수 있다. 그러나, 아이올로스 및 이카로스 수준은 부모와 비교하여, WSU-DLCL2 내성 세포에서 소폭 감소한다. 또한, c-Myc 수준은 WSU-DLCL2 및 TMD8 내성 세포 둘 모두에서 감소하며, 공격적 질환의 마커인 CD44는 ABC DLBCL 세포주 (TMD8)에서 증가한다.
- [0856] 또한, 특히 섹션 6.8에 개시된 바와 같이, WSU-DLCL2 (GCB) 또는 화합물 A-내성 WSU-DLCL2 (Cmp A-R) 세포를 DMSO (대조군) 또는 1 또는 10 μ M 레날리도마이드 또는 화합물 A (Cmp A)로 처리하고, 24 또는 72시간 후, 웨스턴 블롯에 의해, 아이올로스 및 β -액틴 (대조군) 수준을 평가하였다.
- [0857] 도 5b에 도시된 바와 같이, WSU-DLCL2 Cmp A-R (화합물 A 내성) 세포주에서의 아이올로스의 파괴 속도는 부모 세포주와 비교하여, 감소하였다.
- [0858] **6.13 DLBCL 환자에서, CRBN, 아이올로스 및 이카로스의 발현 수준의 역동 범위**

- [0859] 특히 섹션 6.9에 개시된 바와 같이, 인간 환자로부터 제조된 종양 세포를 수집한 후, CRBN, 아이올로스 또는 이카로스를 검출하기 위한 면역 조직 화학을 수행하였다.
- [0860] 도 6은 DLBCL 환자에서, CRBN, 아이올로스 또는 이카로스의 발현 수준의 역동 범위를 도시한다. CRBN, 아이올로스 또는 이카로스에 대한 90명의 환자의 FFPE 시료의 IHC는 초대 배양 DLBCL에서, 광범위한 발현 수준을 나타낸다. 도 6a는 3명의 예시적 임상 시험 환자 C4, F2 및 B9에서 CRBN 발현 범위를 나타낸다. 76/90 케이스 (84%)에서, CRBN 염색이 관찰되었다. 23/76 양성 CRBN 종양에서, 핵 CRBN이 관찰되었다. 도 6b는 2명의 예시적 임상 시험 환자 E2 및 G4에서, 아이올로스 발현 범위를 나타낸다. 85/90 케이스 (94%)에서, 아이올로스 염색이 관찰되었다. 61/85 환자에서, 아이올로스가 강하게 발현되었다. 도 6c는, 2명의 예시적 임상 시험 환자 E2 및 G4의 이카로스 발현 범위를 나타낸다. 76/90 케이스 (84%)에서, 이카로스 염색이 관찰되었다.
- [0861] DLBCL에서, CRBN, 아이올로스 또는 이카로스의 역동 범위는, 화합물 A (또는 기타 화합물) 임상 시험에의 참여를 위한 양성 포함 과정으로 이용될 수 있다.
- [0862]
- [0863] **6.14 레날리도마이드 및 화합물 A의 차별적 활성화**
- [0864] 1 내지 100 μM 의 다양한 농도의 레날리도마이드 및 화합물 A를 다양한 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 세포주: SUDHL-10 (GCB), HT (GCB), Karpas 422 (GCB), WSU-DLCL2 (GCB), SUDHL-6 (GCB), 패랜지 (GCB), OCI-Ly-3 (ABC), TMD8 (ABC), OCI-Ly10 (ABC)에서, 그의 활성화 및 효과에 대해 시험하였다. 이어서, ^3H -티미딘 혼입 분석을 이용하여, 세포 증식에 대해 분석하였다.
- [0865] 도 7은 GCB 및 ABC DLBCL에서, 레날리도마이드 및 화합물 A의 차별적 활성을 도시한다. 다발성 DLBCL 세포주를 3일 동안, 레날리도마이드 또는 화합물 A로 배양하였다. 삼중수소 티미딘 혼입을 통해, 증식에 대해 평가하였다. 3종의 현상이 관찰되었다: 유전적 내성, 레날리도마이드와 비교한 화합물 A의 차별적 활성화 또는 2가지 분자 사이의 개별적 효능 차이. 레날리도마이드와 비교하여, 화합물 A의 차별적 활성화가 일부 GCB DLBCL에서 관찰된다. 그러나, 화합물 A는 ABC DLBCL에서, 레날리도마이드 보다 더욱 강력하다.
- [0866] **6.15 레날리도마이드는 CRBN에 대해 화합물 A 및 화합물 C와 경쟁한다.**
- [0867] TMD8 (ABC) 또는 카르파스 422 (GCB) 세포를 레날리도마이드; 화합물 A; 100 μM 레날리도마이드, 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)우레아 (화합물 C (Cmp C)); 또는 화합물 C 및 100 μM 레날리도마이드로 처리하였다. 이들을 레날리도마이드 또는 화합물 A 중에서, 장기간 동안, 배양 및 세포 계대배양하였다. 그후, ^3H -티미딘 혼입 분석을 이용하여, 세포 증식에 대해 분석하였다.
- [0868] 도 8은 레날리도마이드가 CRBN에 대해 화합물 A 및 화합물 C와 경쟁한다는 것을 보여준다. 도 8a는 화합물 A 및 10 μM 레날리도마이드의 공동처리가, CRBN 복합체와의 결합 경쟁을 통해, 화합물 A의 항증식성 효과를 차단한다는 것을 보여준다. 마찬가지로, 도 8b는 화합물 C 및 10 μM 레날리도마이드의 공동처리가, CRBN 복합체와의 결합 경쟁을 통해, 화합물 C의 항증식성 효과를 차단한다는 것을 보여준다. 화합물 A 또는 화합물 C와 레날리도마이드의 공동 배양은, 이들이 상대적 친화력으로 동일한 결합 포켓을 표적으로 하기 때문에, 이들 화합물의 활성을 저하시킨다.
- [0869] **6.16 DLBCL에서, TMT 질량 분광 분석법을 이용한 레날리도마이드 및 화합물 A의 차별화**
- [0870] GCB 세포주 (WSU-DLCL2, WSU-DLCL2-Cmp A-내성 (화합물 A 내성), 카르파스 422 및 HT) 및 ABC 세포주 (TMD8, TMD8-Cmp A-내성, OCT-LY10 및 U2932)를 24 또는 72시간 동안, 레날리도마이드 또는 화합물 A로 처리하였다. 특히, 섹션 6.8에 개시된 바와 같이, 아이올로스 또는 β -액틴 (대조군) 단백질 수준을 웨스턴 블로팅에 의해 분석하였다. 또한, 이들 세포의 단백질을 표지하고, 텐덤 매스 태그 단백질체학으로 분석하여, 레날리도마이드 및 화합물 A에 의해 차별적으로 영향을 받는 단백질 수준의 차이를 정량적으로 측정한다.
- [0871] 도 9는 DLBCL에서, TMT 질량 분광 분석법을 이용한 레날리도마이드 및 화합물 A의 차별화를 보여준다. 아이올로스 단백질 수준은 ABC 및 GCB DLBCL 둘 모두에서, 24h의 단시간에, 투여량-의존적 방식으로 감소한다 (하부 패널).
- [0872]
- [0873] **6.17 화합물 A 및 sh아이올로스는 IFN 반응 단백질을 유도한다.**

- [0874] 섹션 6.10에 개시된 바와 같이, U2932 (ABC) 세포를 화합물 A 중에서, 장기간 동안 배양 및 세포 계대배양하였다. 특히, 항목 6.8에 개시된 바와 같이, 웨스턴 블로팅을 이용하여, 아이올로스, IRF7, β -액틴 (대조군)의 수준을 평가하였다.
- [0875] 카르팜스 422 (GCB) 세포를 0, 또는 10 ng/ml의 농도의 아이올로스 특이적 siRNA 또는 음성 대조군 siRNA (루시페라아제)로 형질 주입시켰다. 72시간 후, 특히, 섹션 6.8에 개시된 바와 같이, 웨스턴 블롯에 의해, 아이올로스, c-myc, IRF7, β -액틴 (대조군)을 측정하였다. 대안적으로, 3 또는 5일 후, ³H-티미딘 혼입 분석을 이용하여, 세포 증식에 대해 분석하였다.
- [0876] 도 10a는, 화합물 A가 IFN 반응 유전자 발현을 상향 조절하며, IRF7 단백질 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다. 도 10b는, sh아이올로스가 IRF7 단백질 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다.
- [0877] **6.18 단백질학적 스크리닝은 화합물 A가 CSNK1A1 단백질에 영향을 미친다는 것을 보여준다.**
- [0878] (ABC-DLBCL) 세포주를 24 및 72시간 동안 레날리도마이드 또는 화합물 A로 처리하였다. 세포를 수집한 후, 염기성 pH 역 구배 방법을 이용하여, 단백질을 분별시켰다. 분별 샘플을 텐덤 매스 태그 방법을 이용하여, 표지하였다. 반복한 것에 대한 평균으로서, 24시간 노출 후, 24h DMSO 대조군 처리한 것에 대한, 10 μ M 레날리도마이드 및 10 μ M 화합물 A 상대 존재비의 Log2 비율을 도 11에 각각 도시하였다. 도시된 회귀선은 $r^2 = 0.752$, 경사도 1.45 및 절편 (intercept) 0.03을 가지며, 이는 일반적으로, 이 농도에서, 레날리도마이드에 비교하여, 화합물 A의 강력한 효과를 시사하는 것이다. 통상적으로 del5q MDS 하위 유형과 관련된 chr5의 q32 영역에 위치하는 단백질 CSNK1A1 (카제인 키나제 1, 알파 1 또는 CK1 α)은, 화합물 A에 의한 것 보다, 명백히 더욱 큰 정도로, 레날리도마이드 노출에 의해 영향을 받는 소수의 단백질 중 하나로서 나타난다.
- [0879] 따라서, 화합물 A는 CSNK1A1 단백질에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 레날리도마이드는 CSNK1A1 단백질을 감소시킨다는 것이 밝혀졌다.
- [0880] **6.19 레날리도마이드, 포말리도마이드, 화합물 A, 또는 sh아이올로스는 IFN 경로에 영향을 미친다.**
- [0881] 도 13a-g에 제시된 바와 같이, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A는 IFN 경로에 영향을 미친다. 도 13a는, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1, IFIH1, OAS3 단백질 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다. 도 13b는, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 DDX58, IFI27, IFIT1, IFIT3, DDX58, XAF1 유전자 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다. 도 13c는, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 ISG15 및 OAS3 유전자 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다. 도 13d는, sh아이올로스가 IFN 경로 유전자를 유도하며, IFIT1 단백질 발현을 상향 조절한다는 것을 보여준다. 도 13e는 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 IRF 변화를 유도한다는 것을 보여준다. 도 13f는, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 IFIT1 및 IFIT3 단백질 발현을 상향 조절하며, TBK1 인산화 (TBK1-PO₄)를 상향 조절하고, IKKE 단백질 수준을 감소시킨다는 것을 보여준다. 도 13g는, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A가 IFIT1 및 IFIT3 단백질 발현을 상향 조절하고, STAT 또는 인산화된 STAT의 수준의 변화를 유도한다는 것을 보여준다.
- [0882] **6.20 단백질학적 분석은, 림프종 세포주에서, 다양한 화합물에 의한 치료에 대응하여, ZFP91의 수준이 감소한다는 것을 보여준다.**
- [0883] 세포주 OCI-LY10, TMD8, WSU-DLCL2의 림프종 세포를 DMSO, 레날리도마이드 또는 화합물 A로 24 및 72시간 동안 처리하였다. 세포를 수집한 후, 염기성 pH 역 구배 방법을 이용하여, 단백질을 분별시켰다. 분별 샘플을 텐덤 매스 태그 (TMT) 방법을 이용하여, 표지하였다. 상대 존재비를 계산하였다. DMSO 대조군과 비교하여, 상대 존재비가 감소하거나 또는 증가된 단백질은 하기 표 1에 열거된다. 제시된 바와 같이, 이들 림프종 세포주에서, 화합물 A 처리에 대응하여, ZFP91의 수준이 감소한다. 표 1에 나타낸 바와 같이, 상향 조절되거나 또는 하향 조절된 단백질은, 본 명세서에서 제공되는 방법에 따른 림프종 처리시, 화합물 A의 처리를 위한 환자를 선택하거나 또는 화합물 A의 효능을 예측/모니터링하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0884] 표 1: 림프종 세포주에서, 화합물 A 처리에 대응하여 상향 조절 및 하향 조절 단백질

OCI-LY10		TMD8		WSU-DLCL2	
상향조절	하향조절	상향조절	하향조절	상향조절	하향조절
AHNAK	ARHGAP19	ADAM19	3-Sep	ACSS1	ADIPOR2
ALOX5	ASNS	AIF1	ADIPOR2	ACY3	ATF5
AMPD3	ASPM	ALDH1A1	AHR	ADAM19	BACH2
ANXA4	B4GALT3	ALDH2	ALCAM	ADCY7	BANK1
ANXA6	BANK1	ALOX5	ALDOC	AIF1	BCDIN3D
ATP2B4	BCDIN3D	AMPD3	ALKBH6	ALDH2	CD320
BMF	BLZF1	APOBEC3G	ALPL	AMPD3	CSNK1A1
BST2	CA2	APOE	APIS3	ANK3	DEPTOR
C10orf76	CA8	APOH	APBB1IP	ANXA4	ETS1
C19orf66	CAMSAP3	ARHGAP10	ARHGAP24	ANXA6	GLIPR1L1
CD36	CDCC69	ATP2B4	ARHGAP27	ANXA6	GNG7
CLN3	CCNB1	BST2	ARNT	APOBEC3G	GPT2
CNN3	CDC7	C4A	BCL11A	APOBR	HSBP1
CORO1B	CDCA3	C4BPA	BCL2A1	B2M	ICAM2
CPNE2	CENPF	C4orf33	BCL2L1	BCL9L	IKZF1
CSRP2	CSNK1A1	CAPN2	BCLAF1	BST2	IKZF3
CTNND1	DHPS	CASP4	BNIP3L	C19orf66	KRT1
CTSH	DLGAP5	CCR7	C19orf22	CASP10	KRT14
DAPK2	DOK3	CD1D	C9orf40	CCDC28B	KRT2
DDX58	ECT2	CD63	CANX	CD40	KRT6B
DLG2	EFCAB4B	CD86	CD22	CD59	KRT9
DTX3L	EHMT1	CDR2	CD44	CD83	MED12L
EIF2AK2	EHMT2	CORO1B	CD5	CGN	NEIL1
EPB41L1	EPCAM	CPNE2	CDC42SE2	CLSTN1	NUGGC
ETV6	ESRP1	CYTH4	CENPJ	CMPK2	OMA1
EXTL2	FAM195A	DAPK2	CEP97	COL23A1	PDE6D
F13A1	FBRSL1	DDX58	CFLAR	CORO1B	PDZRN3
FAM65B	FHOD1	DDX60	CLDN23	CORO1C	PDXL
FCGR2B	FIGNL1	DDX60L	CLEC17A	CTNND1	SYNGR3
FES	GPT2	DHX58	COX17	CTSH	SYTL1
FMNL3	GRAMD1A	DNASE1L3	CROCC	CTTNBP2NL	WIZ
GBP1	GRAMD1B	DTX3L	CRYM	CYTH1	ZFP91
GMFG	GRPEL2	EIF2AK2	CSNK1A1	CYTH4	ZMYM2
GMPR	HJURP	ELOVL7	DBN1	DDX58	
HIP1	HMCES	EPB41L1	DENND1C	DDX60	
HLA-B	HMMR	F13A1	DNM2	DTX3L	
HLA-DMA	HOXC4	FAM129A	DOK3	EIF2AK2	
HPSE	ICAM2	FBLN1	DTWD1	ETHE1	
ID3	IKZF1	FCRLA	EHD1	F11R	
IFI35	IKZF3	FERMT3	EIF4H	FADS2	

[0885]

IFIH1	IRS2	FGD6	FNO2	FAM76A
IFIT1	KIF18B	FLNA	EPHA4	FDFT1
IFIT3	KIF22	GALNT7	EPHA7	FGD4
IFIT5	KIF2C	GBP1	EPHB1	FLNA
IFITM2	LIPG	GBP2	ERCC6	FLNB
IL4I1	LPXN	GBP4	ETS1	FRRS1
IRF7	MINA	GIPC1	EVI2B	FSCN1
IRF9	MIS18BP1	GPD1	EVL	GCH1
ISG15	NEIL1	GPX3	FAR1	GMFG
ISG20	NFKBID	HABP2	FCRL2	GNB4
ITGB7	NPIP5	HBA1	FCRL3	GNG2
JAK3	OMA1	HBD	FCRL5	H1FO
LAP3	ORC6	HERC3	GABPB1	HECTD1
LGALS1	PARVB	HERC6	GAMT	HELZ2
LGALS3BP	PBK	HGF	GAPT	HGF
LIMD1	PDE6D	HIGD1A	GAS7	HGSNAT
MAN2A2	PKMYT1	HMOX1	GATM	HLA-A
MARCKS	PLK1	HSPA8	GLRX	HLA-B
MF12	PODXL	HSPB1	GNG2	HLA-G
MGARP	PODXL2	IFI35	GRPEL2	HSPB1
MOV10	POLE2	IFI44	GYPC	HY1
MPP7	PRDM15	IFI44L	GZMB	IFI35
MUC1	PRNP	IFIH1	IK2	IFIT1
MX1	PTAFR	IFIT1	HLTF	IFIT3
MX2	PTTG1	IFIT2	HTRA3	IFIT5
MYO1G	PYROXD1	IFIT3	IFNAR2	IL4I1
NCF2	RASA4B	IFIT5	IKZF1	IPCEF1
NME3	RASSF6	IFITM3	IKZF3	IRF9
NMI	RGS1	IL3RA	IL16	ISG15
NT5C3A	RGS2	IRF7	INF2	ISG20
OAS1	SEC14L1	IRF9	IQSEC1	JADE2
OAS2	SGOL1	ISG15	IRF4	KIAA0101
OAS3	SGOL2	ISG20	ISYNA1	LAT2
PARP14	SLCO3A1	ITGA1	ITGAL	LGALS1
PARP9	SLCO4A1	ITGB3	ITGB2	LGALS3BP
PBXIP1	TACC3	ITGB7	KDM5B	LGALS9
PLD4	TIMM8B	ITPKB	KHK	LGALS9B
PLEKHO1	TOP2A	KIAA1618	L1CAM	LMCD1
PLSCR1	TPX2	LITD1	LAT2	LMNA
PLXNB2	TRIB3	LAP3	LBH	LY75
POMP	WIZ	LDB3	LNX1	LYSMD2
PPFIBP1	WSB1	LGALS1	LRRC25	MAGED4
PTMS	WWC1	LGALS3BP	LUC7L	MAPK10
QPR1	ZFP91	LGALS9	LYSMD2	MBD1
RAB13	ZMYM2	LGALS9B	MEF2B	MEAI
RCN1	ZNF385B	LMNA	MEF2D	MT2A

[0886]

RGCC	ZNF581	LPIN1	MICAL3	MX1
RNF213	ZNF644	MAP3K11	MYH11	MX2
S100A13		MCAM	NARF	MYBPC2
SAMD9L		MCM8	NBR1	NCOA7
SAMHD1		MGLL	NEDD9	NCOA7
SERPINH1		MPP7	NEFL	NEXN
SLFN11		MUC1	OMA1	NT5C3A
SLFN13		MX1	PARVB	OAS1
SLFN5		MX2	PDK1	OAS2
SP110		MYL4	PFKFB4	OAS3
SP140		NCF4	PGM1	OSBPL10
SPN		NMI	PIR	PARP10
SPR		NQO1	PLEKHG1	PARP14
STAP1		NUB1	PMS2CL	PARP9
STAT1		OAS1	PODXL2	PCDHGC3
STAT2		OAS2	POU2AF1	PLG
TAP1		OAS3	PPP1R2	PLSCR1
TAX1BP3		OASL	PTPRCAP	PRCP
THEMIS2		ORMDL2	PTPRE	PTTG1IP
TH1PA		OTOF	PTPRF	PYGO2
TNFAIP8L2		P2RY6	PTPRO	QPCT
TNFSF8		PAPSS2	PTTG1	S100A13
TP53I3		PARP14	PVRL1	SAMHD1
TREX1		PARP9	RAB33A	SERPINH1
TRIM22		PBXIP1	RANBP3	SIRPB1
TTC39C		PHF11	RASGRP3	SLC23A2
TXNIP		PHF15	RASSF6	SLC25A33
UBA7		PLG	RBBP5	SLC7A7
UBE2L6		PLSCR1	RHOF	SLFN5
USP41		PREX1	RPS29	SOWAHD
VCL		PREX2	RPS4Y2	SP110
VNN2		PRIC285	SAMD1	SP140
ZBTB38		PRKCI	SC5DL	SPR
		PSAP	SEC14L1	STAT1
		PTMS	SEMA7A	STAT2
		RAB13	SERPINB9	STK3
		RASSF4	SETD8	SYBU
		RCN1	SH2D3C	TAP1
		RGL1	SIT1	TAP2
		RGS13	SLAMF7	TDRD7
		RNF213	SLC16A3	THEMIS2
		RTN2	SLC19A2	TNFAIP8L2
		RTP4	SNAP23	TNFSF9
		RUNX3	SNX11	TRIM14
		S100A13	SP140	TRIM21
		SAMD9	SPIB	TRIM22

[0887]

	SAMD9L	SPTAN1	TYMP
	SAMHD1	SPTB	UBE2L6
	SERPINA7	SSBIP1	USP40
	SERPINE2	STK17B	VPREB1
	SERPINH1	SYNCRIP	
	SIPAIL3	TCP1L1	
	SLAMF1	TGM2	
	SLC1A3	TJAP1	
	SLC23A2	TNFAIP3	
	SLC27A3	TNFRSF13B	
	SLFN5	TNFRSF1B	
	SOD2	TOM1	
	SPN	TOR1AIP1	
	SPR	TP53I11	
	SRC	TSTD1	
	STAT1	TUBB2B	
	STAT2	UBE2J1	
	SYNJ2BP	VAT1	
	TAX1BP3	VIM	
	TBC1D13	WIPF1	
	TDRD7	WIZ	
	TGOLN2	ZBTB32	
	TLR7	ZFP91	
	TMEM87A	ZMYM2	
	TMOD2	ZNF316	
	TNFAIP2	ZNF644	
	TNFAIP8L2	ZNF805	
	TRANK1		
	TRIM14		
	TRPC4		
	TRPM4		
	TSPAN14		
	TSPAN3		
	UBA7		
	UBE2L6		
	USP18		
	USP41		
	VNN2		
	VTN		
	XAF1		
	ZCCHC2		
	ZER1		
	ZNF385A		
	ZNF480		
	ZNF770		

[0888]

[0889]

6.21 웨스턴 분석은, 골수종 세포주에서, 다양한 화합물 처리에 대한 반응으로, ZFP91 및 아이올로스의 수준이 감소한다는 것을 보여준다.

[0890]

OCI-LY10 세포를 DMSO, 100 μM 탈리도마이드, 10 μM 레날리도마이드, 1 μM 포말리도마이드, 1 μM 화합물 A, 10 μM 화합물 A, 100 μM 화합물 B, 또는 100 μM 화합물 C로 6시간 동안 처리하였다. RIPA 완충액으로 세포를 수집한 후, 세포 용해물의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 (SDS-PAGE) 겔 전기영동 (Bio-Rad)에 의해 분리한 다음, PVDF 멤브레인(Invitrogen)으로 옮겼다. Aiolos (9-9-7; Celgene), CK1α (Abcam), GSPT1 (Sigma), ZFP91 (LSBio) 및 β-액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. Li-Cor Odyssey 이미저에 의해, 신호를 검출하였다. 결과는 도 14a에 제시하였으며, 제시된 바와 같이, 림프종 세포에서, 다양한 화합물 처리에 대한 반응으로, Aiolos 및 ZFP91의 수준이 감소한다.

[0891]

OCI-LY10 세포를 DMSO, 100 μM 탈리도마이드, 10 μM 레날리도마이드, 1 μM 포말리도마이드, 1 μM 화합물 A, 10 μM 화합물 A, 100 μM 화합물 B, 또는 100 μM 화합물 C로 6시간 동안 처리하였다. 또한, 화합물 A에 의한 약제 처리 전에, 하나의 시료를 1시간 동안, 10 μM MLN-4924로 사전처리하였다. RIPA 완충액으로 세포를 수집한 후, 세포 용해물의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드(SDS-PAGE) 겔 전기영동 (Bio-Rad)에 의해 분리한 다음, PVDF 멤브레인 (Invitrogen)으로 옮겼다. Aiolos (9-9-7; Celgene), GSPT1 (Sigma), ZFP91 (LSBio) 및 β-액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. 결과는 도 14b에 도시하였다. 도시된 바와 같이, MLN-4924는 화합물 A에 대한 반응으로, 아이올로스 및 ZFP91 분해를 차단하였다.

[0892]

6.22 웨스턴 분석은, 골수종, 림프종, 초대 배양 B 세포주에서, 화합물 치료에 대한 반응으로, ZFP91, CRBN, 이카로스, 또는 아이올로스의 수준이 변한다는 것을 보여준다.

[0893]

다발성 골수종 세포 (U266, DF15, RPMI8226), 미만성 거대 B 세포 림프종 세포 (OCI-LY10, WSU-DLCL2, WSU-DLCL2 화합물 A 내성), 초대 배양 B 세포를 8시간 동안, DMSO, 1 mM 포말리도마이드 또는 1 mM 화합물 A로 처리

하였다. 세포를 수집한 후, 세포 용해 완충액 중에 처리하여, 세포 용해물을 생성시켰다. 세포 용해물의 단백질을 겔 전기영동 (10% SDS-PAGE)에 의해 분리한 후, 니트로셀룰로오스 멤브레인에 옮겼다. 이어서, 아이올로스, CRBN, 이카로스, ZFP91 (LSBio), IRF4, IRF7, Myc, β -액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. 결과는 도 15에 도시하였다. 도시된 바와 같이, 이러한 모든 세포주에서, 화합물에 의한 처리가 아이올로스, 이카로스, ZFP91의 수준을 감소시켰다.

[0894] **6.23 화합물들은 다발성 골수종 세포의 CRBN 의존적 경로에서, ZFP91 수준의 감소를 유도한다.**

[0895] 도 16a에 도시된 바와 같이, 포말리도마이드 유도 ZFP91 분해는 U266 세포에서, CRBN 의존적이다. CRBN을 표적으로 하거나 또는 대조군으로서 루시페라아제를 표적으로 하는 유도성 shRNA 작제물을 이용하여, U266 세포를 형질도입시켰다. 10 ng/ml 데옥시시클린의 존재 또는 부재 하, 1 μ M 포말리도마이드의 존재 또는 부재 하에, 세포를 성장시켰다. 세포를 수집한 후, 세포 용해 완충액 중에 처리하여, 세포 용해물을 생성시켰다. 세포 용해물의 단백질을 겔 전기영동에 의해 분리한 후, 니트로셀룰로오스 멤브레인에 옮겼다. 그후, 아이올로스, CRBN, 이카로스, ZFP91, IRF4, IFIT1, IFIT3, P-STAT1, β -액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체를 이용하여, 면역블롯을 프로빙하였다. 제시된 바와 같이, CRBN이 shRNA에 의해 노크 다운되는 경우, 아이올로스, 이카로스, ZFP91의 포말리도마이드 유도 감소가 차단되었다.

[0896] 또한, 도 16b에 도시된 바와 같이, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A는 CRBN 의존적 경로에서, 아이올로스, 이카로스, ZFP91의 파괴를 유도한다. 6시간의 화합물 처리 (DMSO, 100 mM thal, 10 mM len, 1 mM pom, 또는 1 mM 화합물 A를 사용함) 전에, U266 세포에서, 48시간 동안, 10 ng/ml 데옥시시클린에 의해, CRBN shRNA 발현을 유도하였다. 세포를 수집한 후, 용해물을 10% SDS-PAGE 상에 구동시킨 다음, 적절한 항체에 의해, 면역블로팅시켰다. 제시된 바와 같이, CRBN이 하향 조절되는 경우, 화합물에 의해 유도되는 아이올로스, 이카로스, ZFP91 단백질의 감소는 차단되었다.

[0897] 유사하게, NAE1 또는 프로테아좀 억제제를 이용하여, 세포를 처리한 경우, 도 16c에 제시된 바와 같이, 아이올로스, 이카로스, ZFP91 단백질의 화합물 유도 감소가 차단되었다. MG132는, 세포사멸을 개시시키는 c-Jun N-말단 키나아제 (JNK1)를 활성화시킨다. 또한, MG132는 3 μ M의 IC50에 의한 NF- κ B 활성화를 억제하며, β -세크리타아제 분리를 억제한다. MLN4924는 CRL4^{CRBN} 과 같은 컬린 링 리가아제 (Cullin Ring Ligase) (CRL)의 활성을 차단하는 NAE1 억제제이다. U266 세포를 1시간 동안 10 mM MLN4924 또는 MG132로 사전처리한 후, 6시간 동안 화합물을 첨가하였다 (DMSO, 100 mM thal, 10 mM len, 1 mM pom, 1 mM 화합물 A, 또는 0.1 mM 화합물 B). 세포를 수집한 후, 용해물을 10% SDS-PAGE에 구동시킨 다음, 니트로셀룰로오스에 옮겨서, 해당 항체로 면역블로팅시켰다. 제시된 바와 같이, CRBN 활성이 억제되는 경우, 화합물 (탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 또는 화합물 A)에 의해 유도되는 아이올로스, 이카로스, ZFP91 단백질의 감소는 차단되었다. 결과들은, ZFP91이 CRBN 의존적 경로에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 대한 반응으로 하향 조절되는 CRBN 및 ZFP91의 기질이라는 것을 시사한다.

[0898]

[0899] **6.24 화합물들은 미만성 거대 B 세포 림프종 세포의 CRBN 의존적 경로에서, ZFP91 수준의 감소를 유도한다.**

[0900] OCI-LY10 세포를 6시간 동안 DMSO 또는 다양한 약제로 처리하였다. RIPA 완충액으로 세포를 수집한 후, 세포 용해물의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 (SDS-PAGE) 겔 전기영동 (Bio-Rad)에 의해 분리한 후, PVDF 멤브레인 (Invitrogen)으로 옮겼다. 아이올로스 (9-9-7; Celgene), CK1 α (Abcam), GSPT1 (Sigma), ZFP91 (LSBio) 및 β -액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. Li-Cor Odyssey 이미저에 의해 신호를 검출하였다. 결과는 도 17a-b에 도시하였다. 도 17a에 도시된 바와 같이, 100 mM 탈리도마이드, 10 mM 레날리도마이드, 1 mM 포말리도마이드, 1 μ M 또는 10 μ M 화합물 A, 또는 100 nM 화합물 B는 OCI-LY10 세포에서, ZFP91 및 Aiolos의 수준을 감소시켰다. 도 17b에 제시된 바와 같이, 1 μ M 레날리도마이드, 10 μ M 레날리도마이드, 0.1 μ M 화합물 A, 1 μ M 화합물 A, 10 μ M 화합물 A는 ZFP91 및 아이올로스의 수준을 감소시켰다.

[0901] 그 후, OCI-LY10 세포를 DMSO 또는 다양한 약제로 6시간 동안 처리하였다. 또한, 약제 처리 전에, 하나의 시료를 1시간 동안, 10 μ M MLN-4924로 사전처리하였다. RIPA 완충액으로 세포를 수집한 후, 세포 용해물의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 (SDS-PAGE) 겔 전기영동 (Bio-Rad)에 의해 분리한 다음, PVDF 멤브레인 (Invitrogen)으로 옮겼다. 아이올로스 (9-9-7; Celgene), ZFP91 (LSBio), ZNF198 (LSBio) 및 β -액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. Li-CorTM Odyssey 이미저에 의해 신호를 검출하였

다. 결과는 도 17c에 도시되며, 도시된 바와 같이, MLN-4924에 의한 사전처리는 아이올로스 및 ZFP91 양자의 수준을 복원시켰다.

[0902] shCRBN 11에 의해 안정적으로 형질도입된 OCI-LY10 세포를 0 또는 10 ng/mL의 데옥시시클린으로 48시간 동안 유도하였다. 그 후, 세포를 추가의 6시간 동안, DMSO, 레날리도마이드, 또는 화합물 A로 처리하였다. MLN4924로 처리하는 경우, MLN4924를 약제 처리 전에 1시간 동안, 사전 인큐베이션시켰다. 세포를 RIPA 완충액으로 수집한 후, 세포 용해물의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 (SDS-PAGE) 겔 전기영동 (Bio-Rad)에 의해 분리한 후, PVDF 멤브레인 (Invitrogen)으로 옮겼다. CRBN-65, 아이올로스 (9-9-7; Celgene), 이카로스 (Millipore), ZFP91 (LSBio) 및 β -액틴 (Li-Cor)을 인식하는 항체에 의해, 면역블롯을 프로빙하였다. Li-Cor Odyssey 이미저에 의해, 신호를 검출하였다. 결과는 도 17d에 도시된다. 또한, 도시된 바와 같이, MLN-4924에 의한 사전 처리는, 모든 시험 화합물에 의해 처리된 세포에서, 아이올로스 및 ZFP91 양자의 수준을 복원시켰으며, 이것은, 이들 화합물이 미만성 거대 B 세포 림프종 세포의 CRBN 의존적 경로에서, ZFP91 수준의 감소를 유도한다는 것을 시사한다.

[0903] 진술한 실시예는 청구된 실시형태의 제조 및 사용 방법에 대한 완전한 설명 및 개시를 당업자에게 제공하기 위한 것이며, 본 명세서에 개시되는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에게 분명한 변형은 하기 특허청구범위의 범위 내이다. 본 명세서에 인용된 모든 문헌, 특허, 특허 출원, 각각의 이러한 문헌, 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에서 참조로서 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 언급된 바와 같이, 본 명세서에서 참조로서 포함된다.

[0904] **6.25 CRBN-결합 단백질의 이중 염색 면역 조직 화학 분석**

[0905] 이 실시예에서 CRBN, 아이올로스 및 이카로스 단백질을 측정하기 위해, 이중 염색 면역 조직 화학(IHC)을 사용하는 방법이 예시된다. 이중 염색 면역 조직 화학은 본드 중합체 정제 검출 키트(Bond Polymer Refine Detection Kit) 및 본드 중합체 정제 레드 검출 키트를 이용하여, 본드-맥스 자동 슬라이드 염색기 (Bond-Max automated slide stainer) (Leica Microsystems)에서 수행하였다. 이 분석에서, 다발성 골수종 세포 모델 (DF15, 포말리도마이드-내성 DF15R, U266 CRBN shRNA) 및 25개의 케이스의 상업적으로 입수할 수 있는 다발성 골수종 환자 골수 혈병 (bone marrow clot) 또는 생검이 이용되었다. 포르말린-고정 파라핀-포매 (FFPE) 조직 또는 세포 펠릿을 절편화하고, 상기 장치에서 탈파라핀화하였다. 100°C에서, 20분 동안, 에피토프 검색 2 (pH 9.0)를 이용하여, 항원 검색을 수행하였다. 상기 슬라이드를 실온에서, 5분 동안, 과산화물 블록에 의해, 내인성 과산화 효소 활성에 대해 차단시켰다. 그 후, 절편을, CRBN에 대한 일차 항체-토끼 모노클로날 항체 (Celgene에서 구입 가능한 CGN-6-4-5), 아이올로스에 대한 토끼 모노클로날 항체 (Celgene에서 구입가능한 9B-9-7), 또는 이카로스에 대한 토끼 폴리클로날 항체 (Santa Cruz, sc-13039)를 이용하여, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시킨 후, HRP 표지 중합체에 의해, 실온에서 8분 동안 인큐베이션시켰다. 상기 시료를 실온에서 10분 동안, 과산화수소 기질 및 디아미노벤지딘 테트라하이드로클로라이드 (DAB) 발색체로 처리한 후, 90°C에서, 5분 동안, 결합 세척 완충액으로 처리하였다. 그 후, 상기 절편을 15분 동안, 항-CD128 마우스 모노클로날 항체 (Dako, M7228)로 인큐베이션시킨 후, 실온에서 8분 동안, AP 표지 중합체에 의해 인큐베이션시켰다. 상기 시료를 실온에서 10분 동안, 과산화수소 기질 및 정제 레드 (Refine Red)로 처리하였다. 슬라이드를 실온에서 5분 동안 헤마톡실린으로 대조염색시켰다. 그 후, 슬라이드를 광 현미경 하에서 분석한 후, 40X 대물 렌즈를 이용하여, 최종 점수를 배정하였다.

[0906] H-점수 방법을 이용하여, 결과를 분석하였다. H-점수는 면역활성 정도를 평가하는 방법이다. 하기 화학식에 의해, 0 내지 300의 범위가 제공되는 점수가 획득된다: 3 x 강한 염색 세포의 백분율 + 2 x 중간 염색 세포의 백분율 + 1 x 약한 염색 세포의 백분율 + 0 x 음의 염색 세포의 백분율. 가능한 샘플의 전체 면적이, 분포 및 강도를 기반으로 한 메이커 면역반응성에 대해 채점된다. 20개 또는 그 이상의 잘 유지된 CD128 양성 세포를 가진 이러한 샘플에 점수가 주어지며, 아티팩트 (artifact), 예를 들면 모서리 염색, 접힘, 줄어듦, 번짐, 불완전한 고정에 의해 손상된 영역은 제외된다.

[0907] 하기 표 2에 제시된 바와 같이, 이중 염색 면역 조직 화학에서, 22개의 MM 케이스에서, 일정 범위의 CRBN 수준이 검출되었다.

[0908] 표 2: 이중 염색 면역 조직 화학에 의해 검출된 CRBN 수준

시료번호	평균 세포질 H-점수	평균 핵 H-점수	평균 합계 H-점수
MM12	193	213	407
MM13	150	193	343
MM14	207	177	383
MM15	183	180	363
MM16	240	250	490
MM17	100	110	210
MM18	267	233	500
MM19	163	100	263
MM20	67	17	83
MM21	240	193	433
MM22	110	127	237
MM23	217	240	457
MM24	190	173	363
MM25	93	40	133
MM26	117	87	203
MM27	137	160	297
MM28	83	110	193
MM30	63	50	113
MM33	137	87	223
MM34	177	157	333
MM35	80	47	127
MM36	67	40	107

[0909]

[0910]

도 18에 도시된 바와 같이, 이중 분석 및 H-점수 방법을 이용한 22개의 MM 샘플의 병리학적 평가에 의해, H-점수에서의 높은 일치도가 입증되었다.

[0911]

도 19a에 도시된 바와 같이, 이중 염색 분석에 의해, 다발성 골수종 세포주 DF15 및 포말리도마이드-내성 DF15R에서, 각각 CRBN 발현 수준의 고저가 구별된다. 도 19b는 샘플 MM12의 CRBN 염색 결과 및 H-점수를 도시한다. 도 19c는 샘플 MM13 및 MM15의 CRBN 염색 결과 및 H-점수를 도시한다.

[0912]

도 20 및 도 21은 각각 샘플 MM23에서의 아이올로스 염색 및 핵 H-점수 및 이카로스 염색 및 핵 H-점수를 제시한다.

[0913]

도시된 바와 같이, 이들 결과는, 이중 염색 면역 조직 화학 분석에 의해, 광범위한 면역반응성이 정확하게 측정될 수 있다는 것을 입증한다. 각각 일정 범위의 CRBN, 아이올로스 및 이카로스 수준의 검색의 경우, 22명의 MM 환자의 골수 조직 생검 및 천자액 혈병 (aspirate clot) 둘 모두에서, 이중 CD138/CRBN, CD138/아이올로스, CD138/이카로스 면역 조직 화학 분석이 효과적이다. 이중 분석 및 H-점수 방법을 사용한 MM 샘플의 병리학적 평가에 의해, H-점수의 높은 일치도가 입증되었다. 따라서, 이중 염색 면역 조직 화학 분석은, 암 환자에서, CAP를 평가하기 위한 신뢰할 수 있으면서 정확한 반-정량적 방법을 제공한다.

[0914]

6.26 레날리도마이드는 MDS 및 AML 세포에서, 카제인 키나아제 1α (CSNK1A1 또는 CK1α)의 분해를 촉진한다.

[0915]

골수암 세포주 패널에서, 레날리도마이드 처리에 대한 민감성을 삼중수소 티미딘 및/또는 BrdU 분석에 의해, 평가하였다. 13개의 MDS/AML 및 1개의 MM 세포주를 4d BrdU 세포 분석에서, 레날리도마이드 (LEN)에 대한 민감성에 대해 평가하였다. 결과는 도 22a에 도시되며, 도시된 바와 같이, 레날리도마이드에 대한 민감성에 대해 평가된 골수암 세포주 패널의 경우, HNT-34 및 MDS-L 세포는 레날리도마이드에 대해 최대 민감성을 나타내었으며, EC50은 각각 0.6 및 1.5 μM이었고, 다른 세포주는 대부분 불감성이었다 (EC50 > 10μM). 도 22b에 도시된 바와 같이, HNT-34 및 MDS-L 세포 둘 모두 레날리도마이드에 민감성이었으며, MDS-L 세포만이 화합물 A에 민감성이었고, 이것은 이들 화합물의 선택성을 시사하는 것이다. 도 22c에 제시된 바와 같이, 레날리도마이드 (LEN) 및 화합물 A에 대한 골수암 세포주의 민감성. 도 22d에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드는 민감성 세포주 (HNT-34, MDS-L)에서, 카제인 키나제 1, 알파 1(CSNK1A1; 또한 본 명세서에서 "CK1α" 및 "CK1α"로 혼용됨)의 분해를 촉진하나, 불감성 세포주 (예를 들면, MOLM-13, THP)에서는 CSNK1A1이 분해되지 않는다. 또한, 레날리도마이드는 불감성 세포주 KG-1 및 HL-60에서, CSNK1A1의 분해를 촉진하였다. 도 23e는 비처리 및 레날리도마이드 (LEN)-처리 골수암 세포에서, CK1α, 이카로스, CRBN 단백질 수준의 웨스턴 블롯 분석을 제시한다.

[0916]

도 23e에 도시된 바와 같이, 생체 내에서, LEN-처리 골수암 세포주에서, CK1α 및 이카로스 수준이 감소하였다.

특히, LEN 처리에 의한 CK1 α 및 이카로스 단백질 수준의 감소가 MDS-L 및 HNT-34 세포에서 확인되었다. 또한, LEN 처리에 의한 CK1 α 단백질 수준의 감소가 KG-1 및 HL-60 세포에서는 관찰되었으나, THP-1 또는 MOLM-13 AML 세포에서는 관찰되지 않았다. 또한, LEN 처리에 의한 이카로스 단백질 수준의 감소가 KG-1 세포에서는 관찰되었으나, THP-1 세포에서는 관찰되지 않았으며; HL-60 및 MOLM-13 세포는 검출가능한 이카로스를 발현시키지 않았다. 또한, CRBN은 MDS-L, HNT-34, KG-1 대 HL-60, THP-1, MOLM-13 세포에서 더 높은 수준으로 발현되었다.

[0917] 8, 24 및 72시간 동안, 비히클 또는 10 μ M 레날리도마이드 또는 1 μ M 화합물 A를 처리한 후, del(5q) MDS 세포주 (MDS-L) 및 AML 세포주 (HNT-34)에서, 탠덤-매스-태그 단백질 분석 연구(tandem-mass-tagged proteomics)에 의해, 전체적인 세포 단백질 수준의 변화를 측정하였다. 샘플을 다중화 정량 질량 분광 분석법에 적용하였다. 특히, 샘플로부터 세포 용해물을 제조하여, LysC 및 트립신을 이용한 탠덤 단백질 소화, Tandem Mass Tag 6-plex 또는 10-plex에 의한 펩티드 표지화, 펩티드 분별 증류에 적용하였다. MS2 내지 MS3 단편화를 위해, 동시 전구체 선택을 이용하여, MS3 모드로 작동하는 Orbitrap Fusion 질량 분광 분석기에서, 다중화 정량 질량 분광 분석 데이터를 수집하였다. SEQUEST 알고리즘을 이용하여, 정방향 및 역방향 서열 둘 모두의 Uniprot 인간 데이터베이스에 대해, MS/MS 데이터를 검색하였다. 추가의 데이터 프로세싱 단계에는, 펩티드 및 단백질 수준 거짓 발견을 제어 단계, 펩티드로부터 단백질의 조립 단계, 펩티드로부터 단백질의 정량화 단계가 포함되었다. 각각의 약제-처리 샘플은 3 회 반복하고, 각각의 DMSO 샘플은 4 회 반복한다.

[0918] 8, 24 및 72시간 동안, 비히클 또는 10 μ M 레날리도마이드로 처리한 후, del(5q) MDS 세포주 (MDS-L)에서, 탠덤-매스-태그 단백질 분석 연구에 의해, 단백질 수준을 측정하였다 (데이터 미제시). 또한, 8, 24 및 72시간 동안, 비히클 또는 10 μ M 레날리도마이드로 처리한 후, AML 세포주 (HNT-34)에서, 탠덤-매스-태그 단백질 분석 연구에 의해, 단백질 수준을 측정하였다 (데이터 미제시).

[0919] 단백질학적 연구의 선택된 결과는 표 3-8에서 나타낸다. 단백질의 평균 상대 존재비가 표에서 제시된다. T는 t 검정에서 계산된 통계이다. P. 값은 상기 검정의 통계적 유의 수준을 나타낸다. Adj.P.값은 이전 파라미터의 P. 값의 FDR 다중 검정 보정치를 나타낸다. B log 확률 (B log odd)은, 조건 사이에 (화합물 대 대조군), 상기 단백질이 차별적으로 존재하는 것이다.

표 3
MDS-L을 8시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰라)로 처리하였다.

단백질 ID	유전자-기호	AveExpr	t	P. 값	adj.P.Val	B	log ₂ FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	16.66668	-65.9319	5.47E-11	2.58E-07	7.912138	-2.1
sp P48729-2 K1A_HUMAN	CSNK1A1	16.66666	-38.7034	2.20E-09	5.20E-06	7.503006	-1.6

[0920]

표 4
MDS-L을 24시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰라)로 처리하였다.

단백질 ID	유전자-기호	AveExpr	t	P. 값	adj.P.Val	B	log ₂ FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.22343	-22.6587	2.68E-08	4.16E-05	9.70494	-2.4
sp P48729-2 K1A_HUMAN	CSNK1A1	9.210851	-31.7149	2.09E-09	9.84E-06	11.5767	-1.4
sp Q96JP5 ZFP91_HUMAN	ZFP91	12.78383	-5.13461	0.001019	1.99E-02	0.81158	-1.4
sp P20248 CCNA2_HUMAN	CCNA2	11.77519	-11.7181	3.66E-06	5.22E-04	5.133116	-1.1
sp P50454 SERPH_HUMAN	SERPINH1	7.916993	21.84346	3.53E-08	4.16E-05	9.476948	1.1

[0921]

표 5
MDS-L을 72시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰라)로 처리하였다.

단백질ID	유전자-기호	AveExpr	t	P.값	adj.P.Val	B	log ₂ FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.28264	-60.4486	8.08E-12	2.10E-08	16.53253	-2.4
sp P48729-2 KC1A_HUMAN	CSNK1A1	9.162276	-38.45	2.85E-10	1.49E-07	14.11412	-1.5
sp Q9XRR1 CYTL1_HUMAN	CYTL1	11.87789	-33.6499	8.13E-10	3.19E-07	13.25043	-1.2
sp Q9XQX7 ITM2C_HUMAN	ITM2C	10.84549	-33.6487	8.13E-10	3.19E-07	13.25018	-1.2
sp Q96JP5 ZFP91_HUMAN	ZFP91	12.26652	-32.6506	1.03E-09	3.24E-07	13.04713	-1.1
sp Q9XQ75 CASS4_HUMAN	CASS4	9.256984	47.4336	5.46E-11	5.15E-08	15.34211	1.0
sp Q8X392 RIG18_HUMAN	ARHGAP18	8.574636	31.80469	1.27E-09	3.31E-07	12.8679	1.0
sp Q86W92 LIPB1_HUMAN	PPF1BP1	8.101329	47.64304	5.28E-11	5.15E-08	15.36599	1.2
sp P98082 DAB2_HUMAN	DAB2	7.79408	26.70875	4.97E-09	8.50E-07	11.62743	1.3
sp Q9BR76 COR1B_HUMAN	COR1B	7.752687	59.70966	8.90E-12	2.10E-08	16.47832	1.4
sp P04792 HSPB1_HUMAN	HSPB1	6.52062	42.98706	1.19E-10	8.52E-08	14.7879	1.5
sp P50454 SERPIN1_HUMAN	SERPINH1	7.243517	56.70681	1.34E-11	2.10E-08	16.24365	1.7
sp Q9ULM3 YEATS2_HUMAN	YEATS2	5.942486	3.831903	0.005123	1.41E-02	-	2.5

[0922]

표 6
HNT-34를 8시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰라)로 처리하였다.

단백질ID	유전자-기호	AveExpr	t	P.값	adj.P.Val	B	log ₂ FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	16.66665	-39.2188	2.17E-09	1.02E-05	6.949087	-2.1
sp P48729-2 KC1A_HUMAN	CSNK1A1	16.66665	-29.6732	1.48E-08	3.49E-05	6.600017	-1.6

[0923]

표 7
HNT-34를 24시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰라)로 처리하였다.

단백질ID	유전자-기호	AveExpr	t	P.값	adj.P.Val	B	log ₂ FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.77724	-58.0432	3.27E-12	1.54E-08	15.99616	-2.4
sp P48729-2 KC1A_HUMAN	CSNK1A1	9.102643	-38.8985	9.25E-11	1.45E-07	14.30879	-1.4
sp Q96JP5 ZFP91_HUMAN	ZFP91	12.41087	-17.6126	6.51E-08	2.56E-05	9.039443	-1.4
sp P20248 CCNA2_HUMAN	CCNA2	9.790186	-5.24916	0.000667	1.11E-02	-	-1.1
sp P62158 CALM_HUMAN	CALM1	10.44533	-3.48985	0.007632	4.70E-02	-	-1.1
sp P50454 SERPIN_HUMAN	SERPINH1	9.343343	18.40491	4.54E-08	2.38E-05	9.380643	1.1

[0924]

표 8
HNT-34를 72시간 동안 레날리도마이드 (10 마이크로몰)로 처리하였다.

단백질 명칭	유전자- 기호	AveExpr	t	P.값	adj.P.Val	B	log2FC
sp Q13422 IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.75679	-41.0369	4.14E-11	4.88E-08	15.85308	-2.4
sp P48729-2 KCNJ1A_HUMAN	CSNK1A1	9.116471	-27.5365	1.22E-09	6.20E-07	12.94428	-1.5
sp Q9NQX7 ITM2C_HUMAN	ITM2C	9.634643	-3.19291	0.011717	3.97E-02	3.92038	-1.2
sp Q96JP5 ZFP91_HUMAN	ZFP91	12.30761	-44.9548	1.91E-11	3.57E-08	16.43863	-1.1
sp Q9NQ75 CASS4_HUMAN	CASS4	9.6162	21.43315	1.01E-08	2.07E-06	10.90606	1.0
sp Q8X392 RIG18_HUMAN	ARHGAP18	9.713329	10.6197	3.28E-06	1.18E-04	4.864909	1.0
sp Q86W92 LIPB1_HUMAN	PPF1BP1	9.469486	17.68031	5.05E-08	6.10E-06	9.274738	1.2
sp P98082 DAB2_HUMAN	DAB2	9.292657	14.1321	3.23E-07	2.34E-05	7.339317	1.3
sp Q9BR76 COR1B_HUMAN	COR1B	9.277457	22.95871	5.66E-09	1.33E-06	11.47692	1.4
sp P04792 HSPB1_HUMAN	HSPB1	8.910686	12.15958	1.10E-06	5.65E-05	6.034471	1.5
sp P50454 SERPIN1_HUMAN	SERP1NH1	9.026871	19.55829	2.17E-08	3.66E-06	10.13354	1.7

[0925]

[0926]

도 23a에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드-조절 단백질의 단백질체학적 분석은, 레날리도마이드의 처리에 반응하여, CSNK1A1 및 이카로스가 하향 조절된다는 것을 보여준다 (막대는 3회 반복의 평균 log2 배수-변화에 해당하며, 오차 막대는 평균의 95% 신뢰 구간에 해당함). 도 23b에 도시된 바와 같이, MDS-L 세포에서, 레날리도마이드-조절 단백질의 단백질체학적 분석에 의해, 72h에, 이카로스가 최대 하향 조절된 단백질 (약 5배)이며, CSNK1A1이 제2의 최대 하향 조절된 단백질 (약 3배)이었다는 것이 밝혀졌다.

[0927]

이들 레날리도마이드-민감성 세포주에서, 차별적으로 조절되는 단백질을 순차적으로 입증하기 위해, 웨스턴 블롯 분석을 이용하였다. 도 23c에 도시된 바와 같이, MDS-L 세포에서, 웨스턴 블롯 분석에 의해, 레날리도마이드에 의한 이카로스 및 CSNK1A1 단백질의 감소를 확인하였다. 도 23c에 도시된 바와 같이, HNT-34 세포에서, 웨스턴 블롯 분석에 의해, 레날리도마이드에 의한 이카로스 및 CSNK1A1 단백질의 감소를 확인하였다. 도 24에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드로 처리된 HNT-34 세포에서의 CSNK1A1 및 이카로스의 분해는 시간 및 투여량-의존적이었다.

[0928]

HNT-34 세포에서, CSNK1A1 조절을 다룬 기계론적 연구에 의해, 시간 및 투여량-의존적 방식으로, CSNK1A1 단백질 수준이 레날리도마이드 치료에 의해 감소되었다는 것이 밝혀졌으며, 도 24에 도시된 바와 같이, 10 μM 레날리도마이드를 사용한 경우, 4h에 3.3배의 최고 감소가 관찰되었고, 0.1 μM의 적은 투여량의 레날리도마이드에 의해, CSNK1A1 분해가 관찰되었다.

[0929]

CSNK1A1 수준에 대한 레날리도마이드의 효과가 임상 연구에서 입증되었다. 급성 골수성 백혈병을 가진 5명의 환자 (치료 전, 65세 또는 그 이상)에 50 mg 레날리도마이드를 매일 처리하고, 상기 환자로부터, 골수 또는 혈액 샘플을 취하여, 골수 단핵 세포 (BMNC) 또는 말초 혈 단핵 세포 (PBMC)로 처리하였다. 웨스턴 분석에 의해, 각 샘플의 총 3-5 μg 단백질을 CSNK1A1, Ikaros, GAPDH 발현에 대해 평가하였다. 결과는 도 25에 도시하였다. 도 25a에 도시된 바와 같이, 레날리도마이드로 치료한 5명의 환자 중 4 명의 환자에서, CSNK1A1 및 이카로스 둘 모두가 제어 (하향 조절)되었다. 또한, 도 25b는, 생체 내에서, 레날리도마이드 (LEN)-치료된 AML 환자의 골수 또는 말초 혈에서, CK1α 및 이카로스s 단백질 수준이 감소되었다는 것을 보여준다.

[0930]

6.27 MG-132 또는 화합물 A 사전처리하는 HNT-34 세포에서, CK1α 및 이카로스의 레날리도마이드-유도 분해를 차단한다.

[0931]

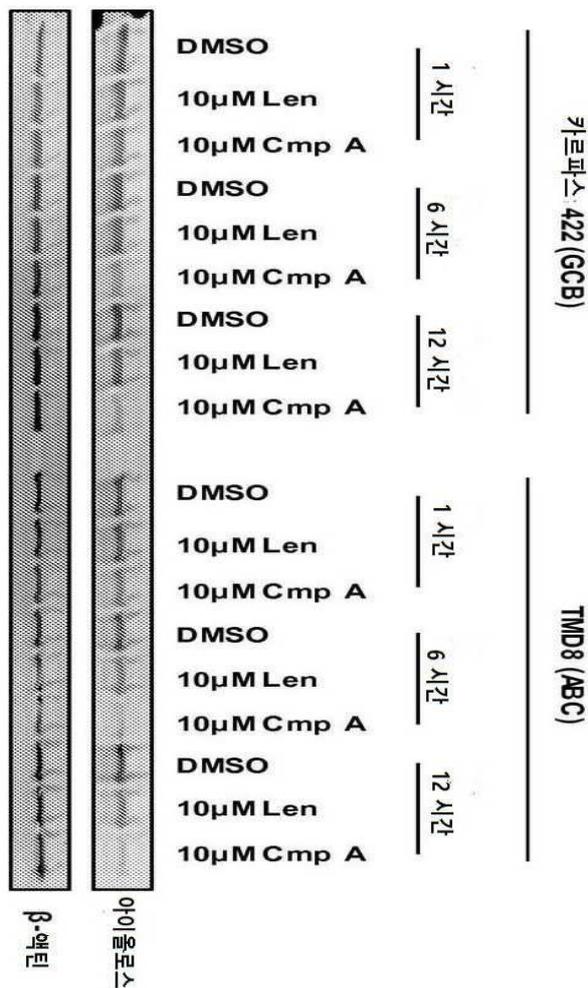
HNT-34 세포를 30분 동안, 3 μM 또는 10 μM MG-132로 사전처리하거나 또는 처리하지 않았다. 그 후, 세포를 3h 또는 6h 동안 10 μM 레날리도마이드로 처리하였다. 결과는 도 26에 도시하였으며, 도시된 바와 같이, 레날리도마이드 처리는 3h 또는 6 시간에서 CSNK1A1 및 이카로스 단백질 수준 둘 모두를 감소시키고, 프로테아좀 억제제 MG-132에 의한 HNT-34 세포의 사전처리하는 레날리도마이드의 존재 하에, CSNK1A1 단백질 수준을 안정화시키며, 이것은 프로테아좀-의존적 분해를 입증하는 것이다.

[0932] HNT-34 세포를 화합물 A로 사전 처리하여, 경쟁 실험을 수행하였다. HNT-34 세포를 1.5 시간 동안 10 μ M 화합물 A로 사전 처리하였다. 그 후, 세포를 3시간 또는 6 시간 동안, 0.1-10 μ M 레날리도마이드로 처리하였다. 이 카로스 및 CSNK1A1의 웨스턴 분석이 도 27에 도시된다. 도 27a에 도시된 바와 같이, 10 μ M 화합물 A는 3 시간 또는 6 시간에, 0.3 μ M 또는 그 미만의 레날리도마이드 유도 CSNK1A1 분해를 차단한다. 화합물 A는 CRBN과 결합하고, 그 결과, 레날리도마이드의 존재 하에, CSNK1A1 단백질이 안정화되며, 이것은 레날리도마이드-유도 분해의 CRBN-의존성을 입증하는 것이다. 도 27b는 CK1 α 수준의 LEN-매개 감소가 컬린 (cullin)-의존적이고, CRBN-의존적이라는 것을 보여준다. 예를 들어, 프로테아좀 억제제 (MG-132) 및 네딜레이션 억제제 (neddylation inhibitor) (MLN-4924)에 의한 사전처리는 HNT-34 세포에서 LEN 매개 CK1 α 감소를 제거하였다 (도 27b, 좌측 패널). 또한, CRBN RNAi에 의한 사전처리는 HNT-34 세포에서, LEN-매개 CK1 α 감소를 억제하였다 (도 27b, 우측 패널). 이러한 결과들은, CSNK1A1이 CRL4-CRBN의 레날리도마이드-유도 기질이라는 것을 시사한다. CSNK1A1 유전자 MDS의 통상의 결실 영역인 5q32에 위치하는 경우, del(5q) MDS에서, CSNK1A1의 반수체 기능부전 발현 (haplo-insufficient expression)의 추가적 감소가 레날리도마이드에 대한 잠재적 민감성 메커니즘이다.

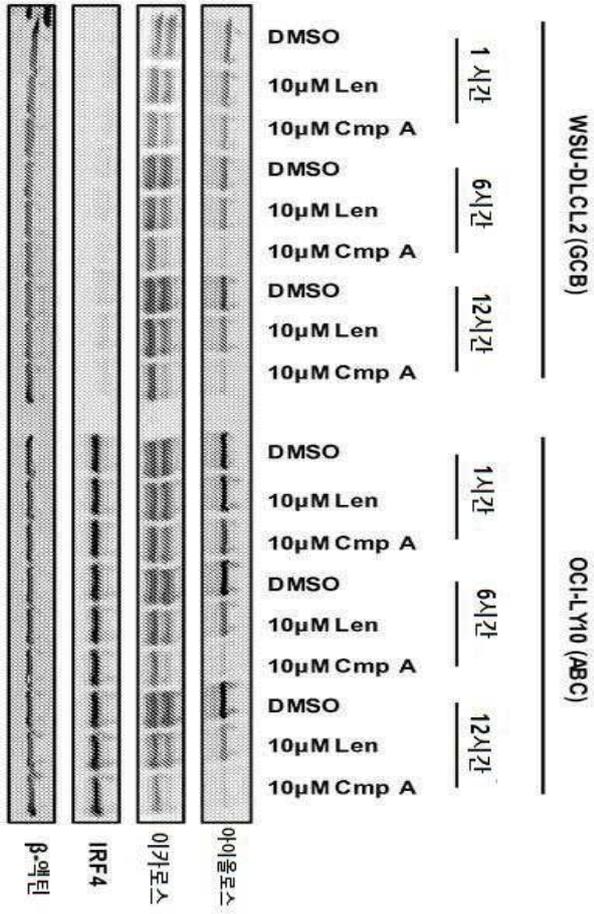
[0933] 전술한 내용으로부터, 본 명세서의 구체적 실시양태가 예시할 목적으로 개시되었으며, 본 명세서에서 제공되는 것의 정신 및 범위를 벗어나지 않고, 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 상기에서 언급된 모든 문헌들은 본 명세서에서 그 전문이 참조로서 포함된다.

도면

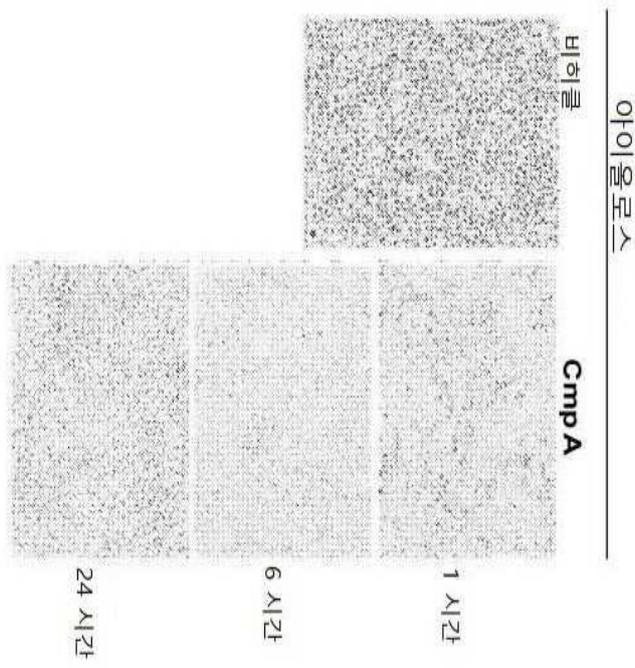
도면1a



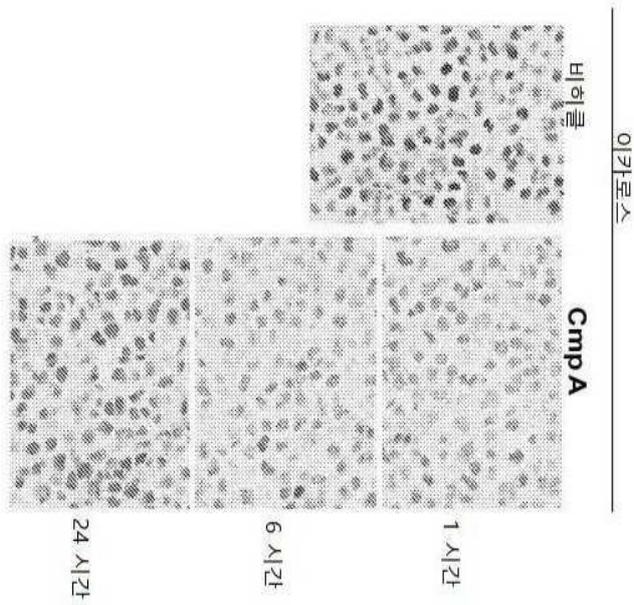
도면1b



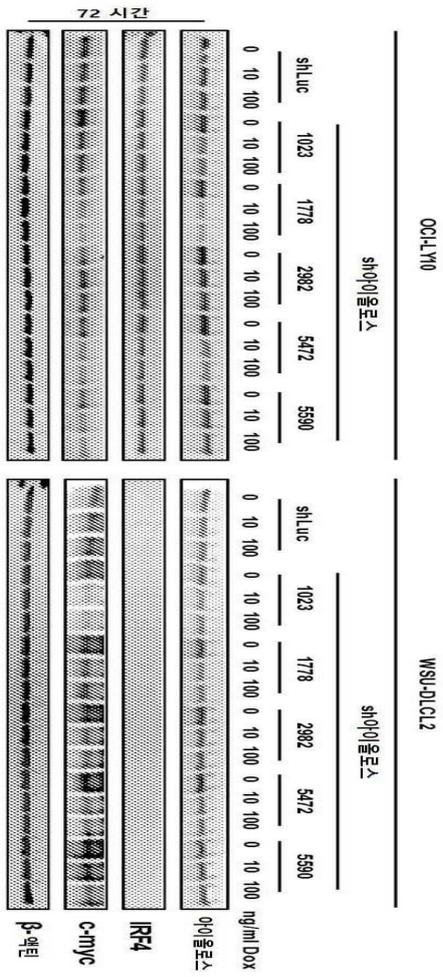
도면2a



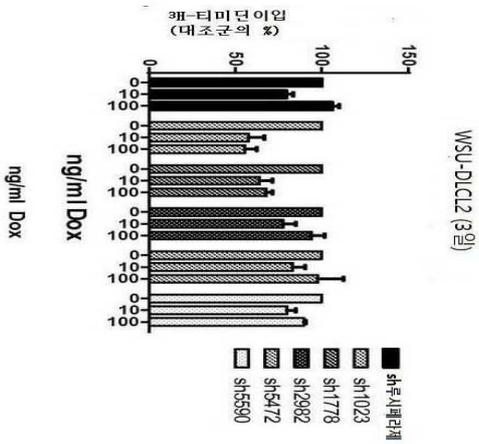
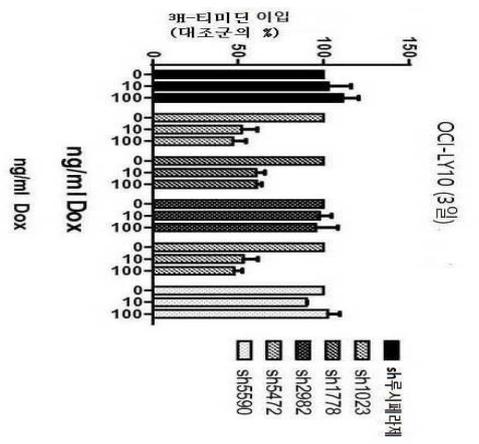
도면2b



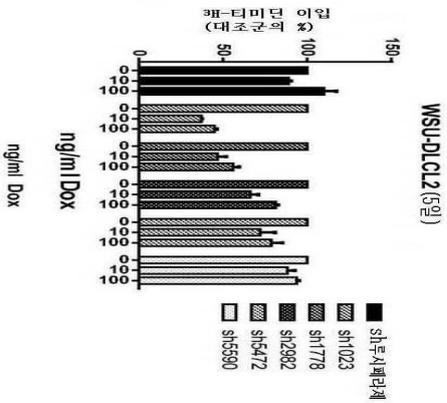
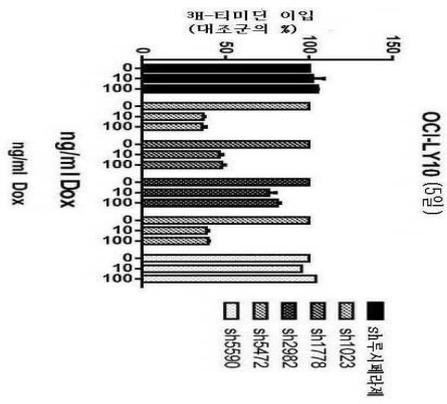
도면3a



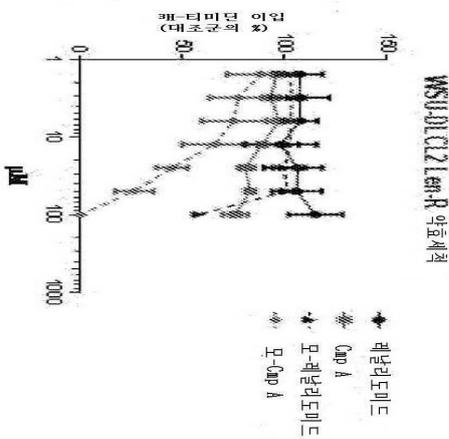
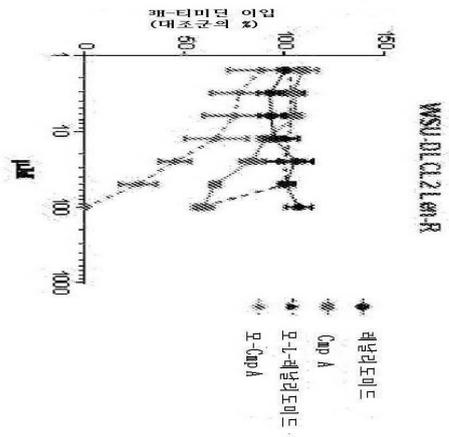
도면3b



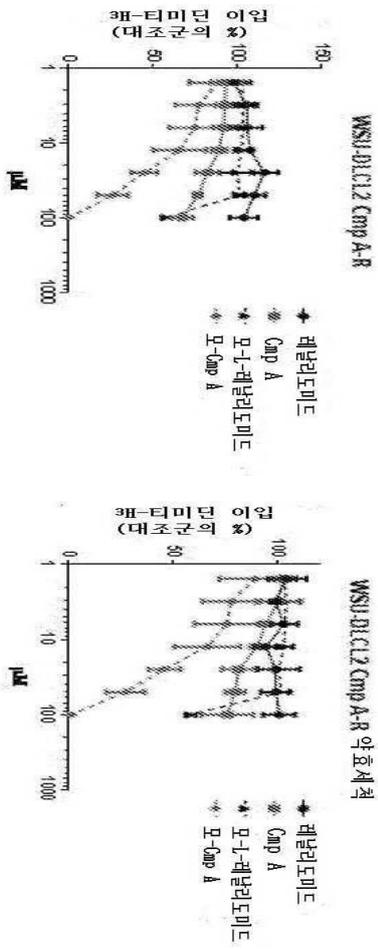
도면3c



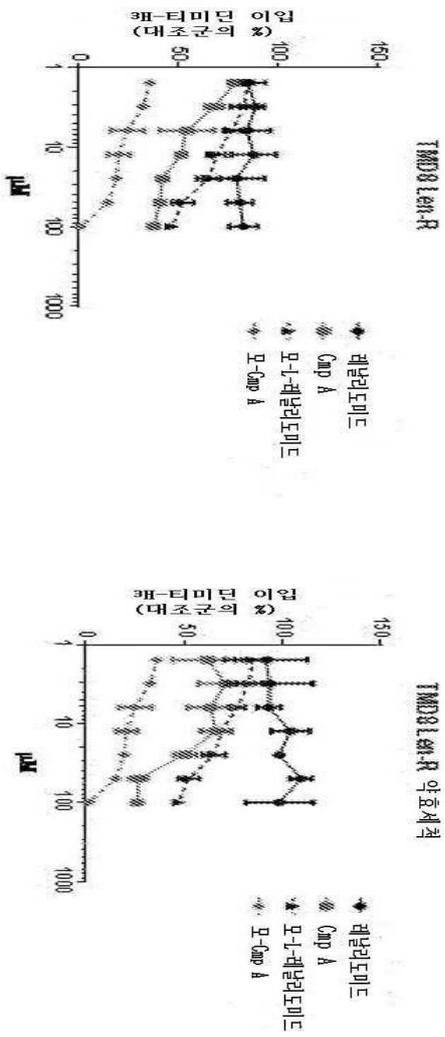
도면4a



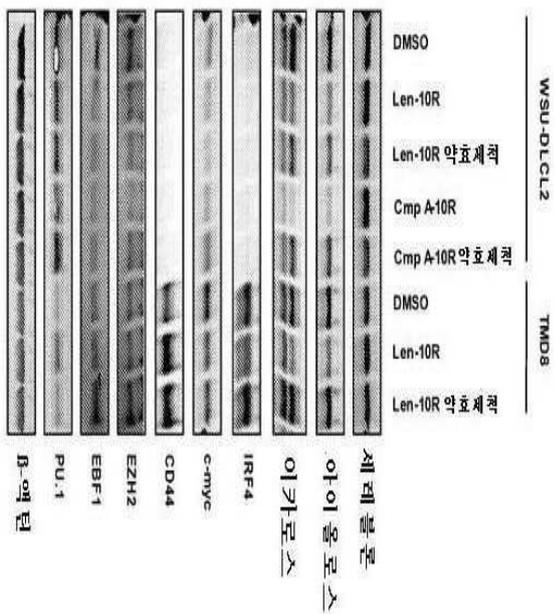
도면4b



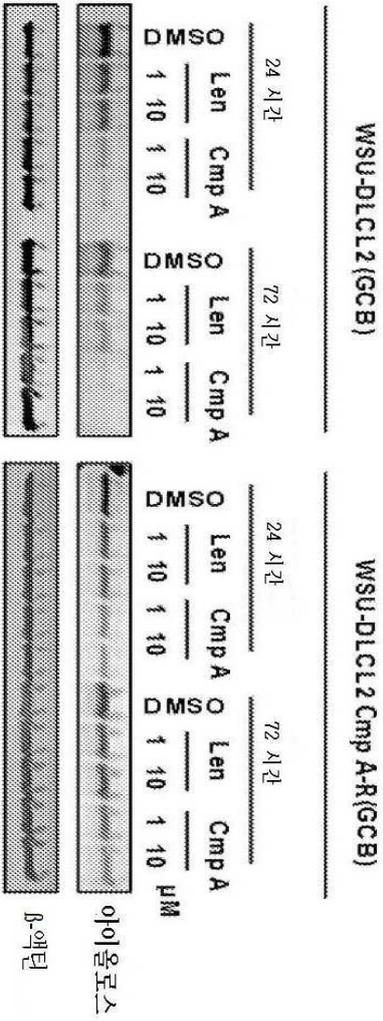
도면4c



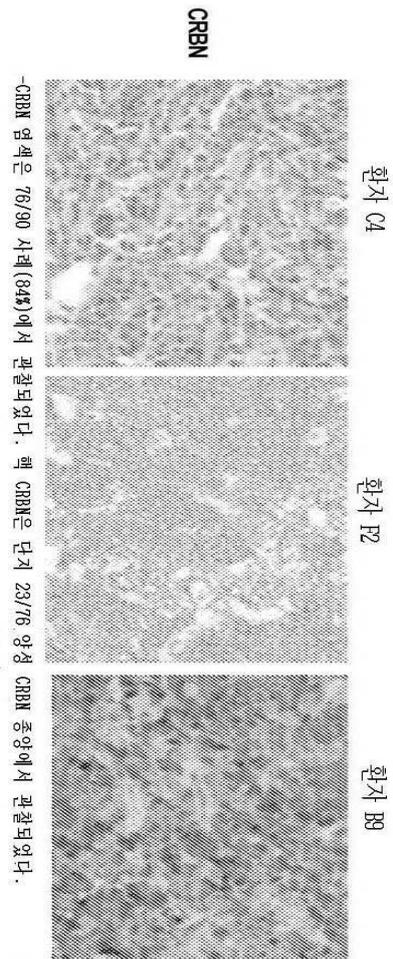
도면5a



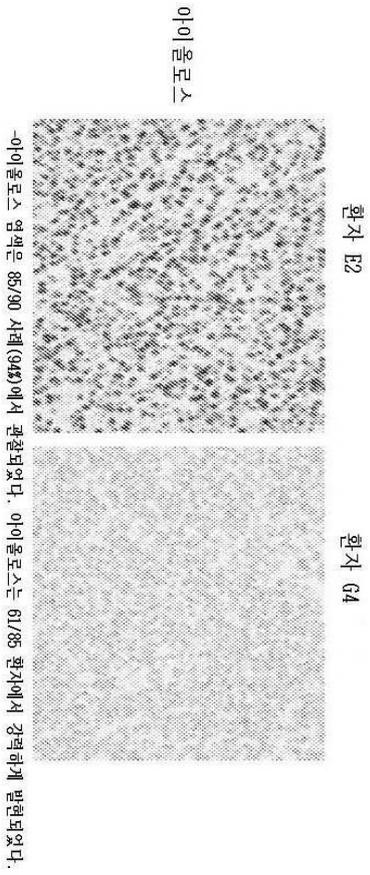
도면5b



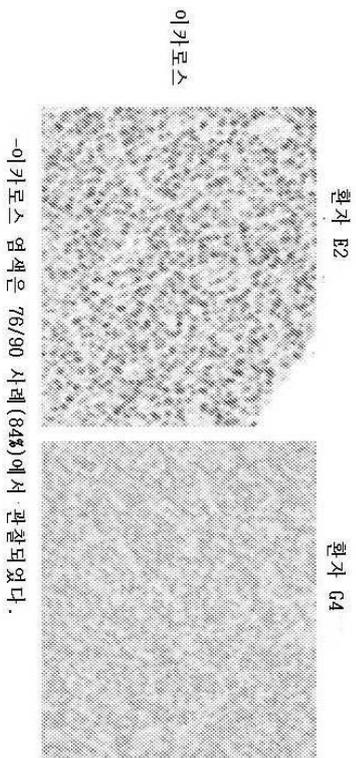
도면6a



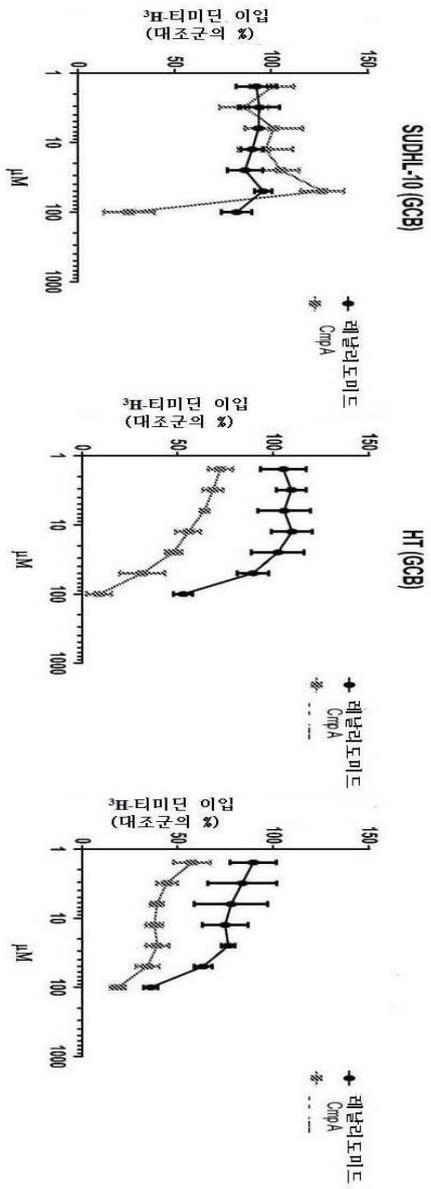
도면6b



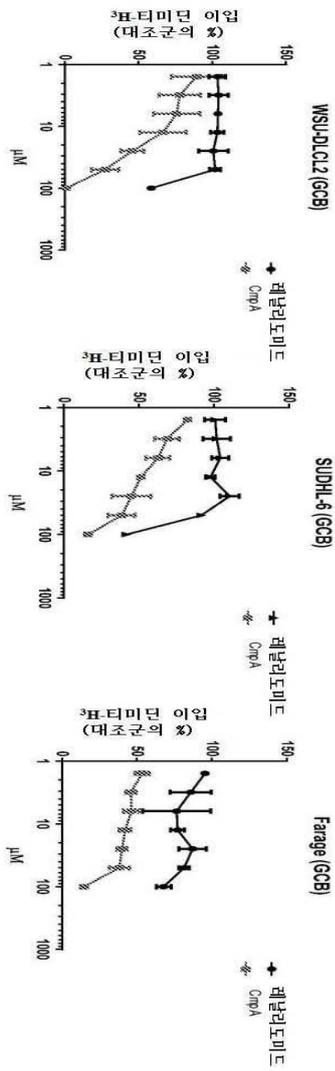
도면6c



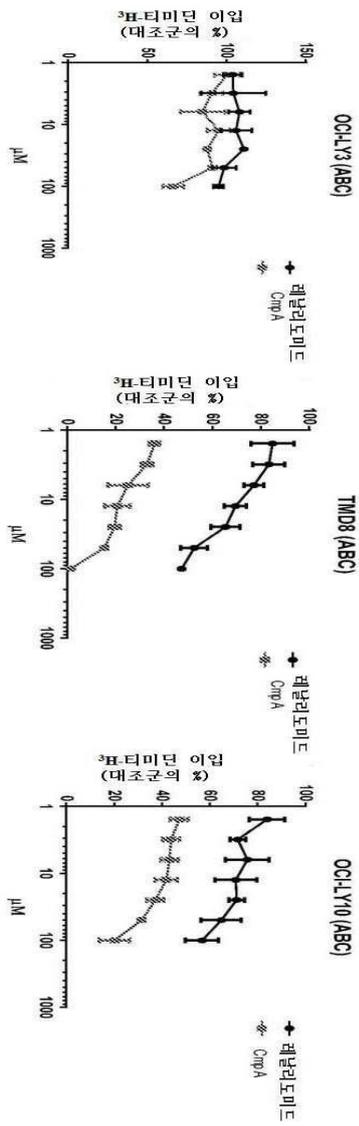
도면7a



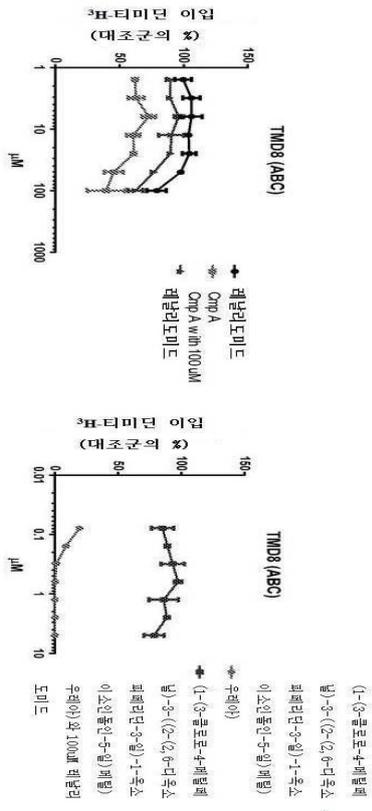
도면7b



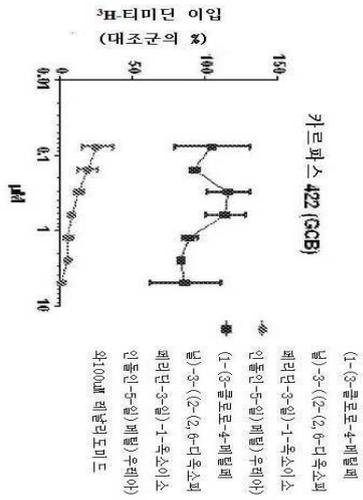
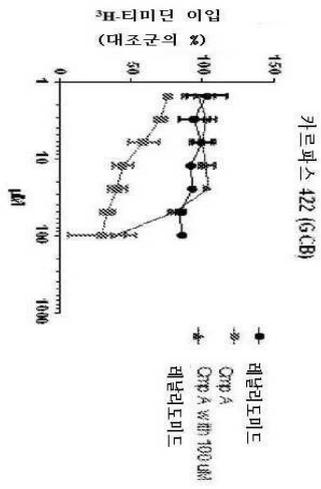
도면7c



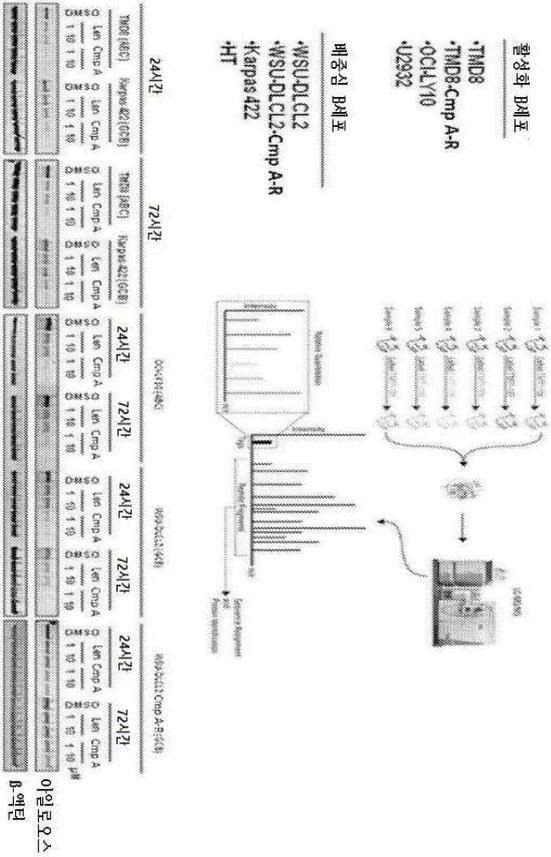
도면8a



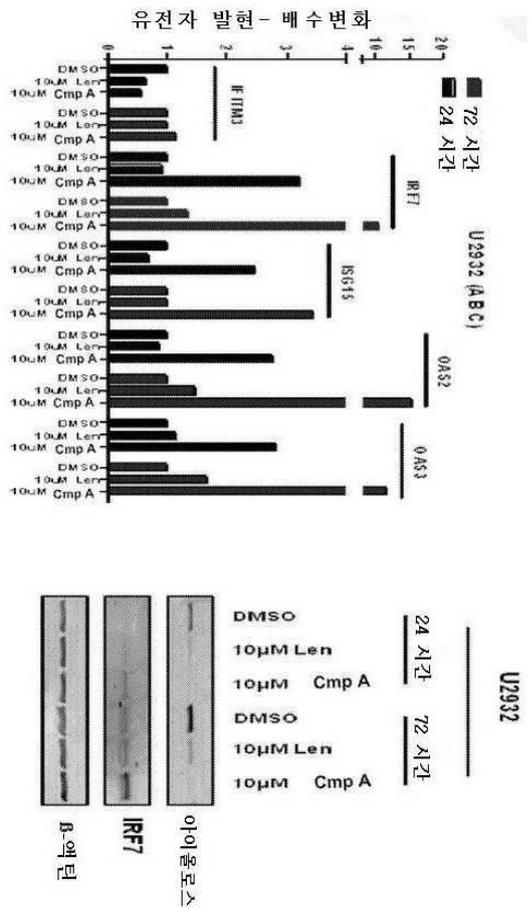
도면 8b



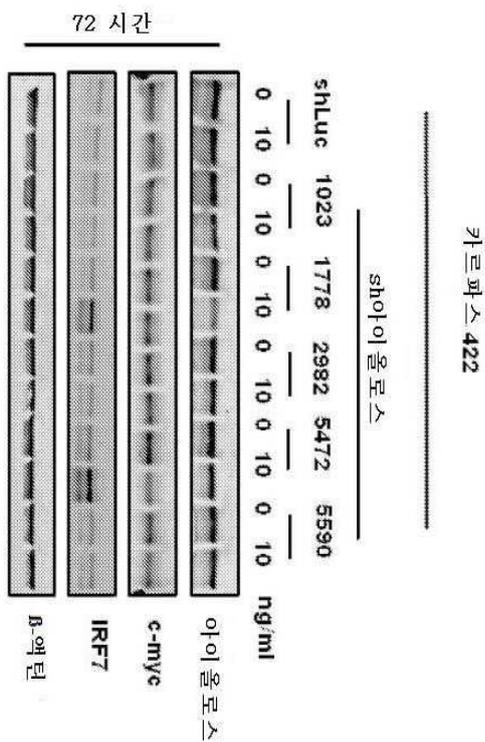
도면9



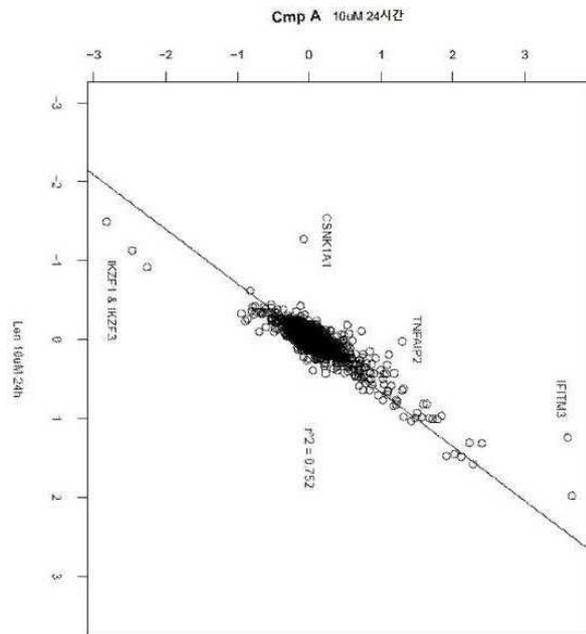
도면10a



도면10b



도면11



도면12a

유전자명	명칭
IFIT2	테트라트리코펩티드 리피트 3을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5411]
IFIT1	테트라트리코펩티드 리피트 1을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5407]
IFIT27	인터페론, 알파-유도성 단백질 27 [공급원: HGNC부호;Acc:5397]
IFIT5	테트라트리코펩티드 리피트 5를 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:13328]
IFIT1	테트라트리코펩티드 리피트 1을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5407]
IFIT2	테트라트리코펩티드 리피트 2를 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5409]
IFIT3	테트라트리코펩티드 리피트 3을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5411]
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드 60 [출처:HGNC 부호;Acc:19102]
IFIT3	테트라트리코펩티드 리피트 3을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5411]
TLR3	Toll-유사 수용체 3 [공급원: HGNC부호;Acc:11849]
OAS1	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제1, 40/46kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8086]
ISG15	ISG15 유비퀴틴-유사 개질제 [공급원: HGNC부호;Acc:4053]
MX1	myxo바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 1, 인터페론, 알파-유도성 단백질 p78(마우스) [공급원: HGNC부호;Acc:7532]
IFI44L	인터페론 유도 단백질 44-유사 [공급원: HGNC부호;Acc:17817]
IFI44	인터페론 유도 단백질 44 [공급원: HGNC부호;Acc:16938]
OAS3	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 3, 100kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8088]
OAS2	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 2, 69/71kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8087]
MX2	myxo바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 2(마우스) [공급원: HGNC부호;Acc:7533]
ISG20	인터페론 자극 요소뉴클레아제 유전자 20kDa [공급원: HGNC부호;Acc:6130]
G8P1	구아닐레이트 결합 단백질 1, 인터페론-유도성[공급원: HGNC부호;Acc:4182]
IFI6	인터페론, 알파-유도성 단백질 6 [공급원: HGNC부호;Acc:4054]
IFIT5	테트라트리코펩티드 리피트 5를 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:13328]
DDX60	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드60 [공급원:HGNC 부호;Acc:25942]
DDX60L	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드60 유사[공급원:HGNC 부호;Acc:26429]
IFIH1	헬리카제 C 도메인 1로 유도된 인터페론 [공급원: HGNC부호;Acc:18873]
IFI35	인터페론 유도 단백질 35 [공급원: HGNC부호;Acc:5399]
IFI16	인터페론, 감마-유도성 단백질 16 [공급원: HGNC부호;Acc:5395]
IFI27	인터페론, 알파-유도성 단백질 27 [공급원: HGNC부호;Acc:5397]
IFI6	인터페론, 알파-유도성 단백질 6 [공급원: HGNC부호;Acc:4054]

도면12b

도 12 (계속)

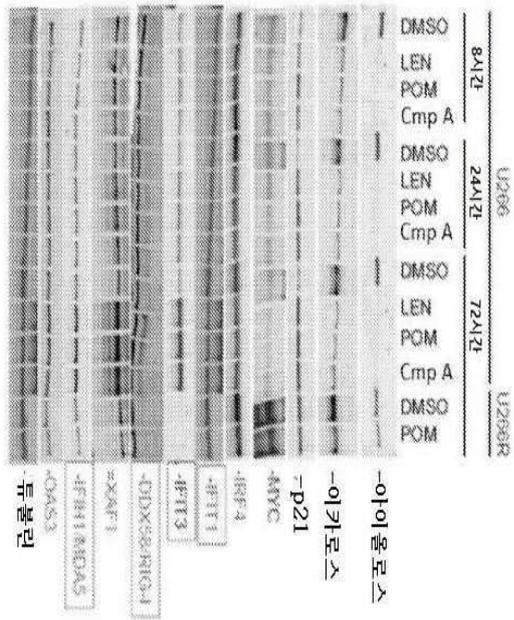
유전자명	명칭
IFI27	인터페론, 알파-유도성 단백질 27 [공급원: HGNC부호;Acc:5397]
IFI6	인터페론, 알파-유도성 단백질 6 [공급원: HGNC부호;Acc:4054]
OASL	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 유사 [공급원:HGNC 부호;Acc:8090]
DDX60	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드 60 [출처:HGNC 부호;Acc:25942]
OAS1	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 1, 40/46 kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8086]
OAS3	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 3, 100 kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8088]
IFI44	인터페론-유도 단백질 44 [공급원: HGNC 부호;Acc:16938]
IFI44	인터페론-유도 단백질 44 [공급원: HGNC부호;Acc:16938]
DDX60L	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드60-유사 [공급원:HGNC 부호;Acc:26429]
IFIT1	테트라트리코펩티드 리피트 1을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5407]
TLR1	Toll-유사 수용체 1 [공급원: HGNC부호;Acc:11847]
TLR4	Toll-유사 수용체 4 [공급원: HGNC부호;Acc:11850]
IFIH1	헬리카제 C 도메인 1로 유도된 인터페론 [공급원: HGNC부호;Acc:18873]
TLR7	Toll-유사 수용체 8 [공급원: HGNC부호;Acc:15632]
TLR8	Toll-유사 수용체 8 [공급원: HGNC부호;Acc:15632]
OASL	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 유사 [공급원:HGNC 부호;Acc:8090]
OAS2	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 2, 69/71 kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8087]
TLR3	Toll-유사 수용체 3 [공급원: HGNC부호;Acc:11849]
IFIT5	테트라트리코펩티드 리피트 5를 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:13328]
IRF8	인터페론-조절인자 8 [공급원: HGNC부호;Acc:5358]
DDX60	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드 60 [공급원:HGNC 부호;Acc:25942]
IRF8	인터페론-조절인자 8 [공급원: HGNC부호;Acc:5358]
MX2	myxo바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 2(마우스) [출처: HGNC부호;Acc:7533]
ISG20	인터페론 자극 엑소뉴클레아제 유전자 20kDa [공급원: HGNC부호;Acc:6130]
IFIT2	테트라트리코펩티드 리피트 2를 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5409]
IFI27	인터페론, 알파-유도성 단백질 27 [공급원: HGNC부호;Acc:5397]
IRF7	인터페론-조절인자 7 [공급원: HGNC부호;Acc:6122]
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)박스 폴리펩티드 58 [공급원:HGNC 부호;Acc:19102]

도면12c

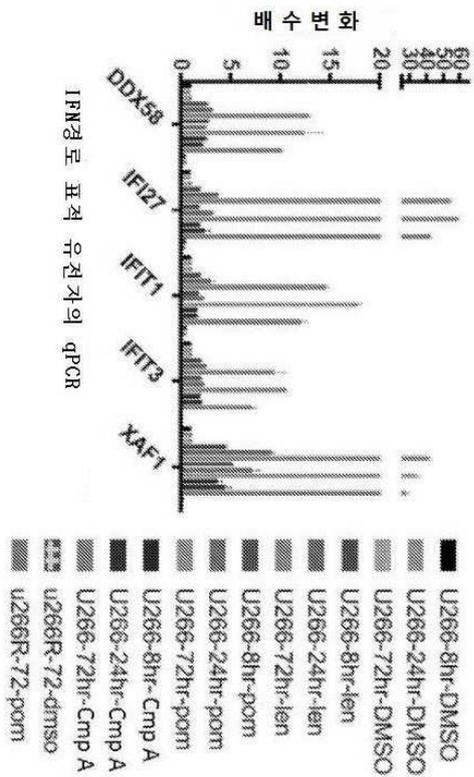
도 12 (계속)

유전자명	명칭
ISG15	ISG15 유비퀴틴-유사 개질제 [공급원: HGNC부호;Acc:4053]
IFITM2	인터페론 유도 막관통 단백질 2 [공급원: HGNC부호;Acc:5413]
MX2	myxo바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 2(마우스) [출처: HGNC부호;Acc:7533]
TLR8	Toll-유사 수용체 8 [공급원: HGNC 부호;Acc:15632]
IRF2	인터페론-조절인자 2[공급원: HGNC부호;Acc:6117]
IRF1	인터페론-조절인자 1 [공급원: HGNC부호;Acc:6116]
TLR8	Toll-유사 수용체 8 [공급원: HGNC 부호;Acc:5358]
GBP1	구아닐레이트 결합 단백질 1, 인터페론-유도성 [공급원: HGNC부호;Acc:4182]
IRF1	인터페론-조절인자 1공급원: HGNC부호;Acc:6116]
OAS3	2'-5'-올리고아데닐레이트 신타제 3, 100 kDa [공급원:HGNC 부호;Acc:8088]
IFI44L	인터페론-유도 단백질 44-유사 [공급원: HGNC부호;Acc:17817]
IFI16	인터페론, 알파 16 [공급원: HGNC부호;Acc:5421]
TLR4	Toll-유사 수용체 4 [공급원: HGNC부호;Acc:11850]
IFITM2	인터페론 유도 막관통 단백질 2 [공급원: HGNC부호;Acc:5413]
IFIA5	인터페론, 알파 5 [공급원: HGNC부호;Acc:5426]
IFI35	인터페론-유도 단백질 35 [공급원: HGNC부호;Acc:5399]
IFING	인터페론, 감마 [공급원: HGNC부호;Acc:5438]
IFI16	인터페론, 감마-유도성 단백질 16 [공급원: HGNC부호;Acc:5395]
IFINR1	인터페론 감마 수용체 1 [공급원: HGNC부호;Acc:5439]
TLR3	Toll-유사 수용체 3 [공급원: HGNC부호;Acc:11849]
IFI27L2	인터페론, 알파-유도성 단백질 27-유사 2 [공급원: HGNC부호;Acc:19753]
IFIT3	테트라트리코펩티드 리피트 3을 갖는 인터페론 유도 단백질 [공급원: HGNC부호;Acc:5411]
IRF4	인터페론-조절인자 4 [공급원: HGNC부호;Acc:6119]

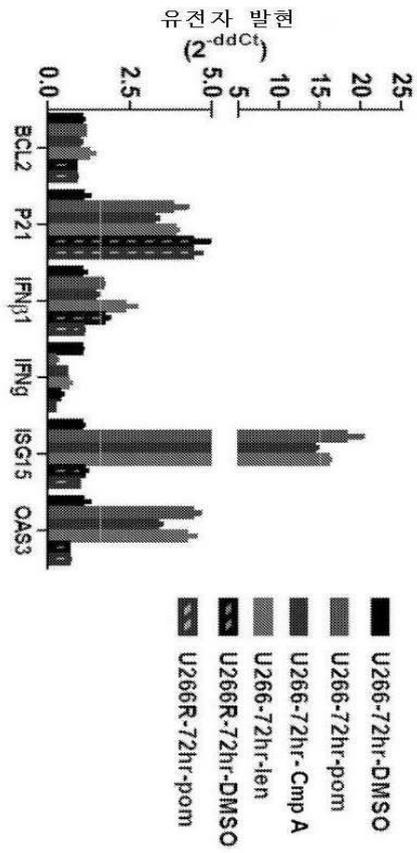
도면13a



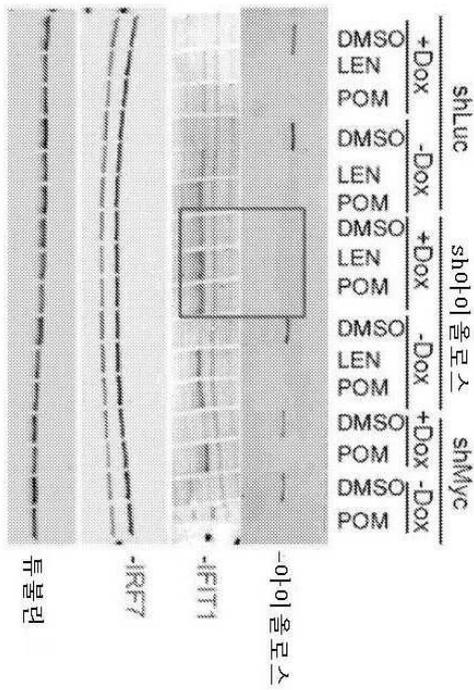
도면13b



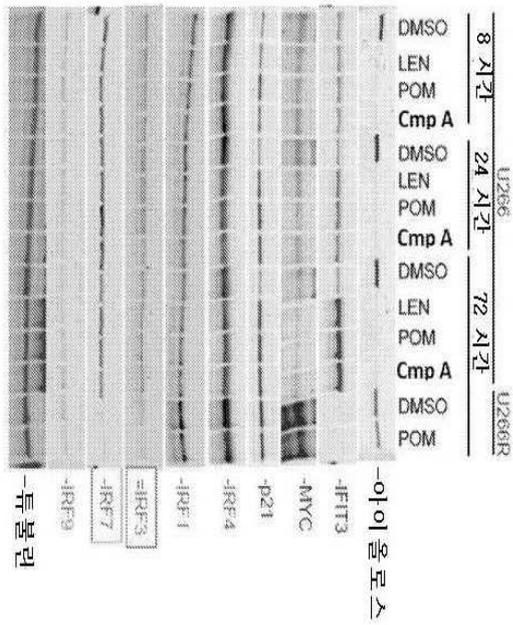
도면13c



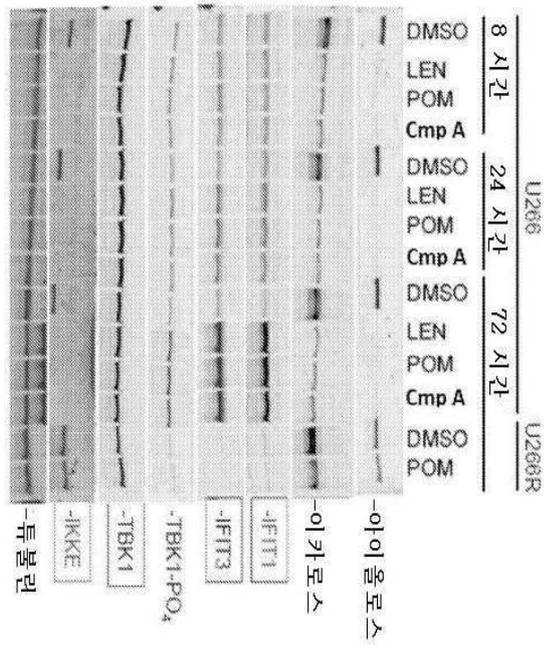
도면13d



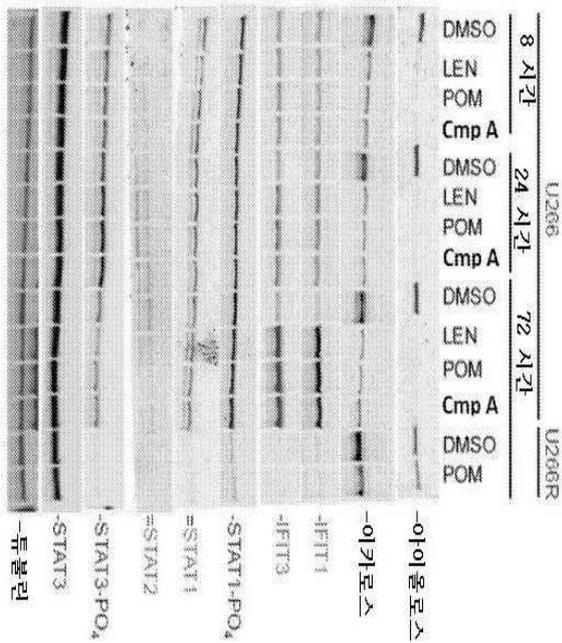
도면13e



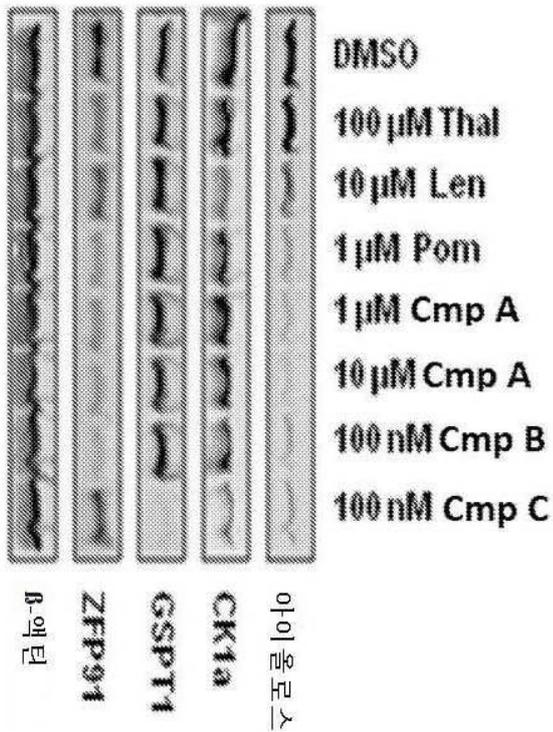
도면13f



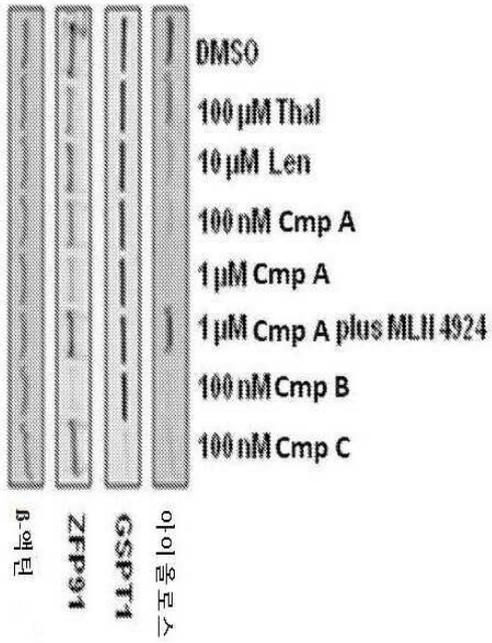
도면13g



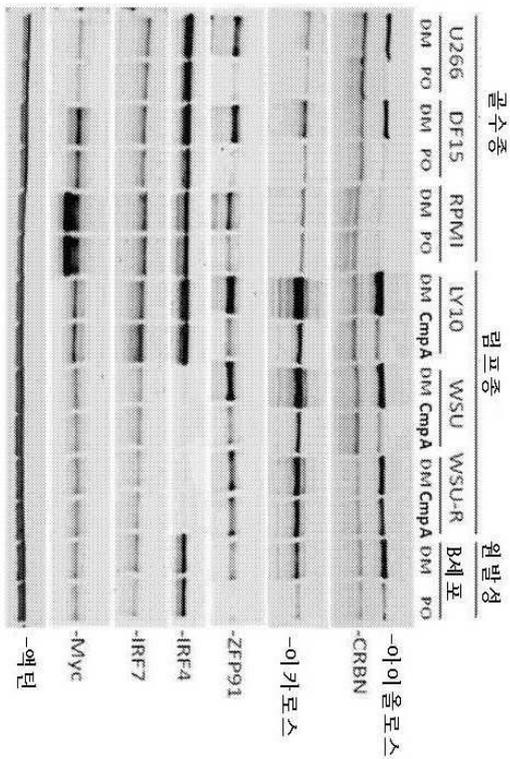
도면14a



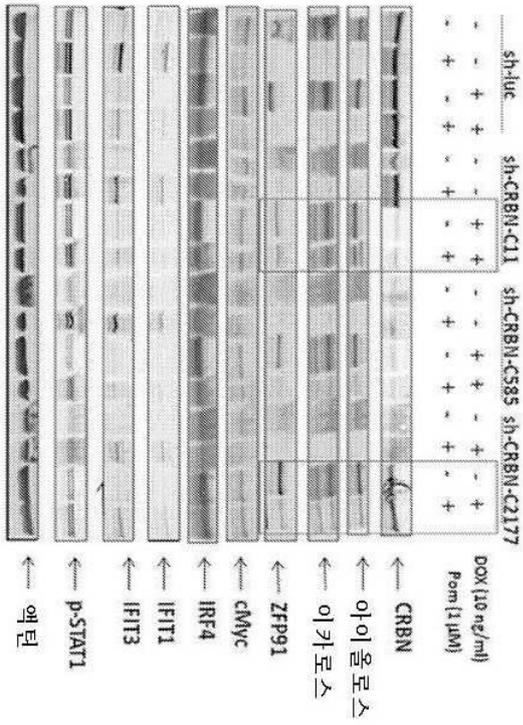
도면14b



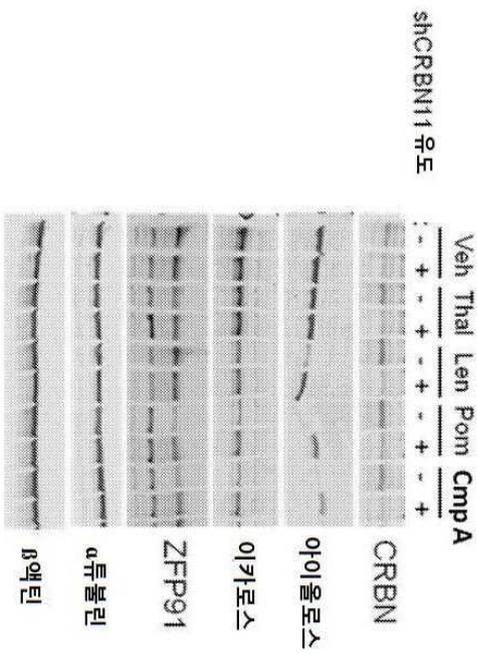
도면15



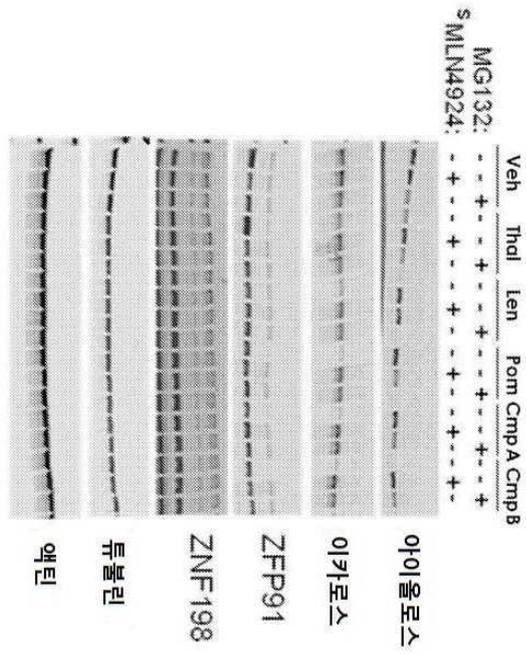
도면16a



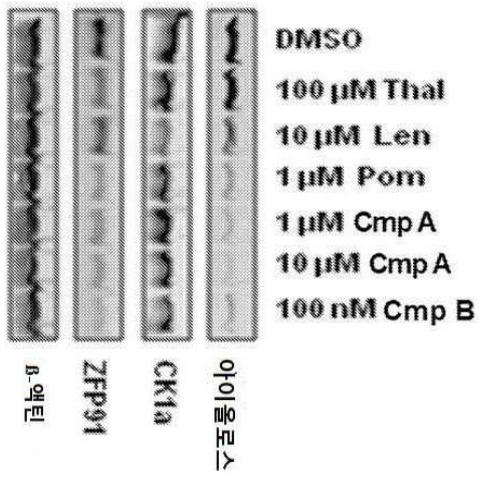
도면16b



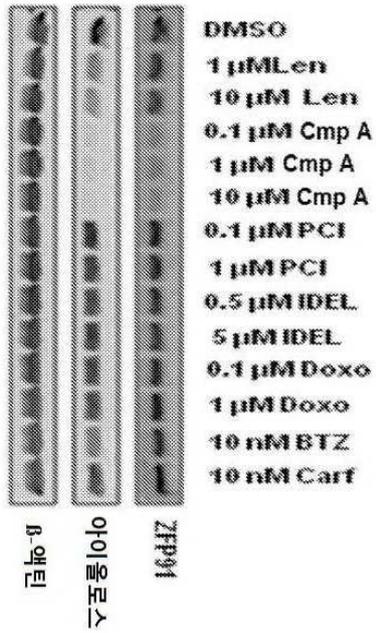
도면16c



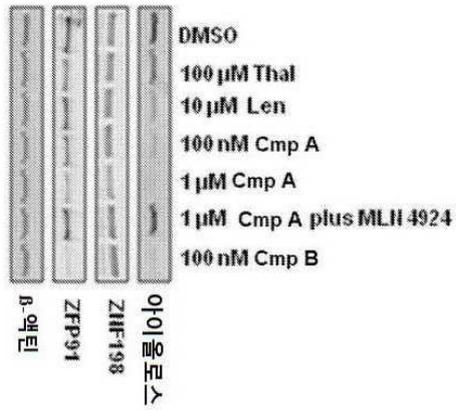
도면17a



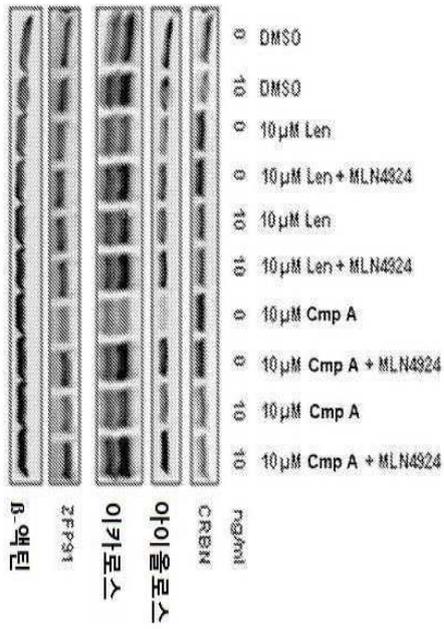
도면17b



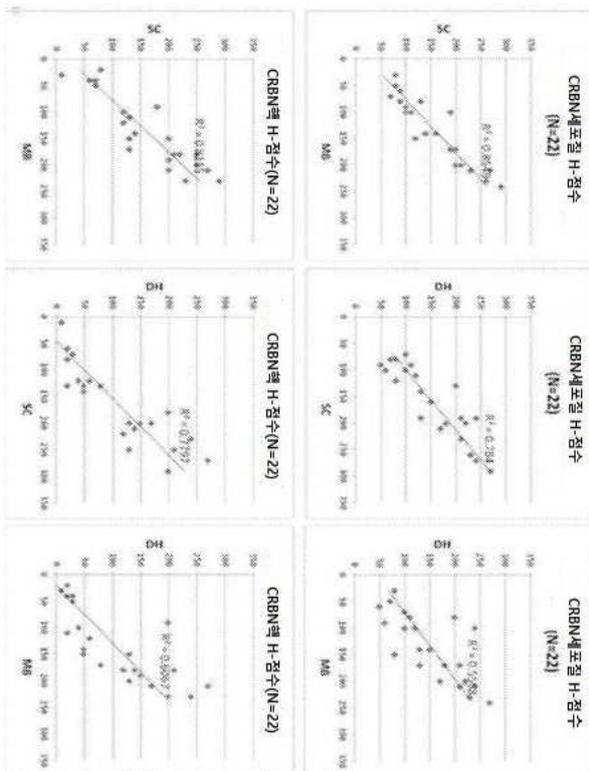
도면17c



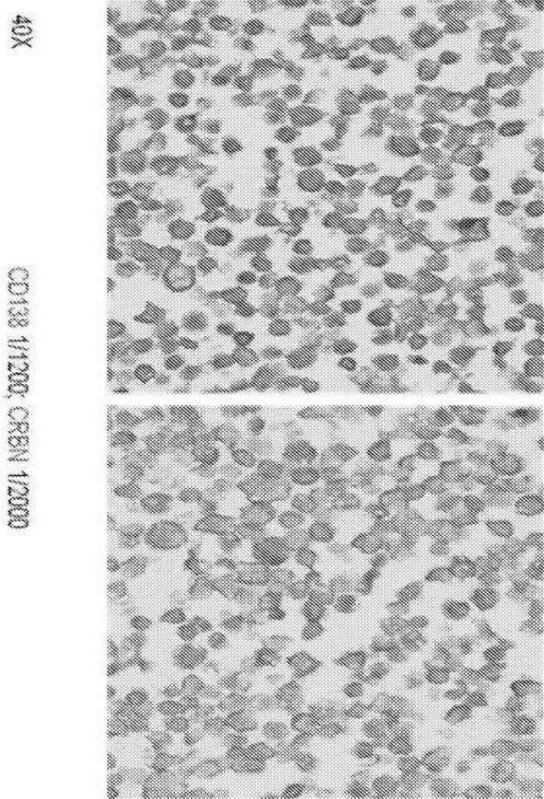
도면17d



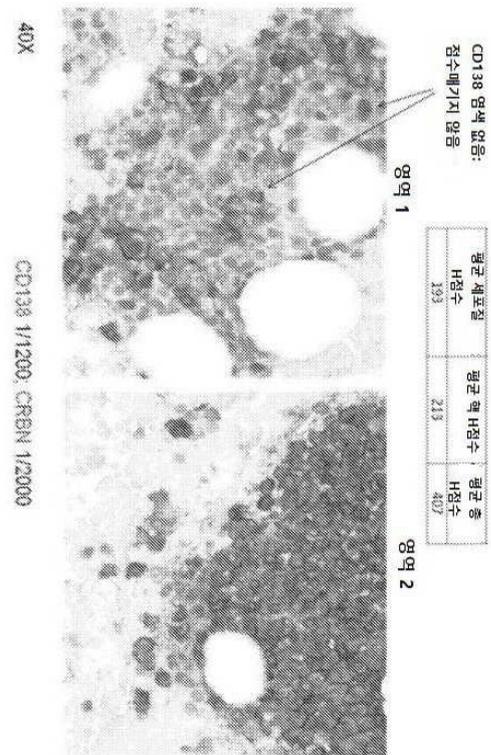
도면18



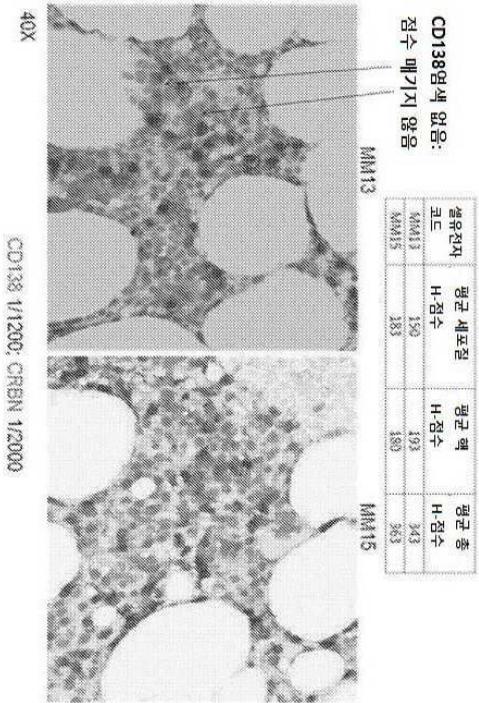
도면19a



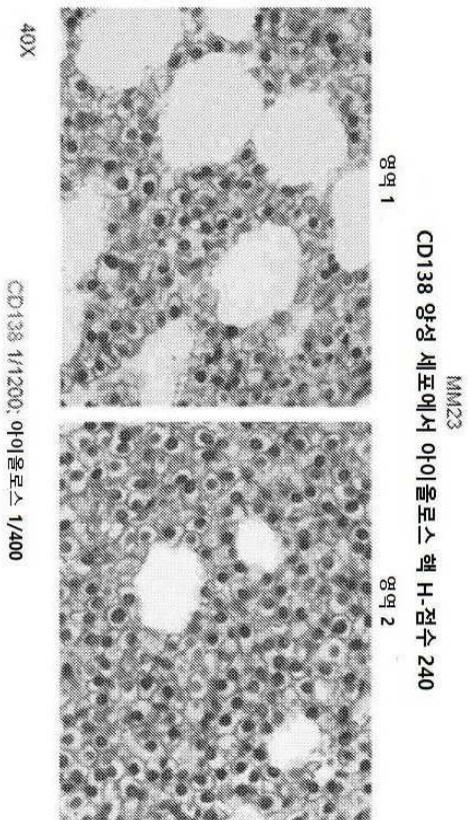
도면19b



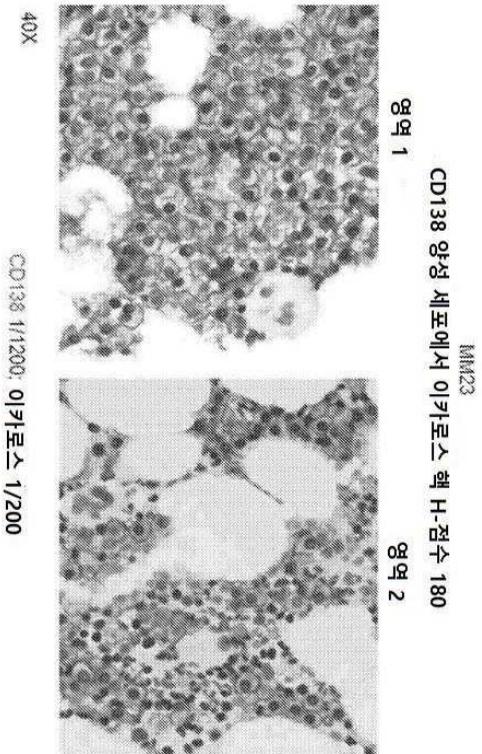
도면19c



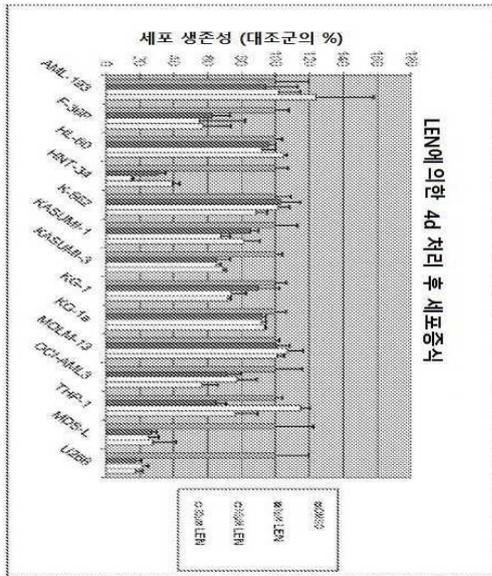
도면20



도면21

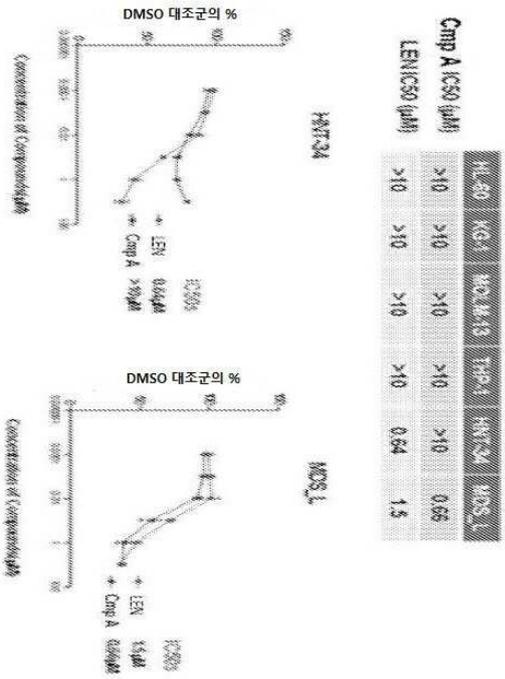


도면22a



4d 처리 후 세포 증식 (%대조군)	10µM CC-5013
AML-193	102.13 +/- 12.18
F-36P	55.13 +/- 26.95
HL-60	91.97 +/- 8.2
HNT-34	15.06 +/- 1.08
K-562	101.65 +/- 6.8
KASUMI-1	67.95 +/- 5.3
KASUMI-3	65.05 +/- 2.21
KG-1	73.78 +/- 8.63
KG-1a	91.53 +/- 2.76
MOLM-13	107.23 +/- 9.01
OCI-AML3	77.28 +/- 11.8
THP-1	114.85 +/- 5.56
MDS-L	25.15 +/- 5.75
U266	21.28 +/- 3.76

도면22b

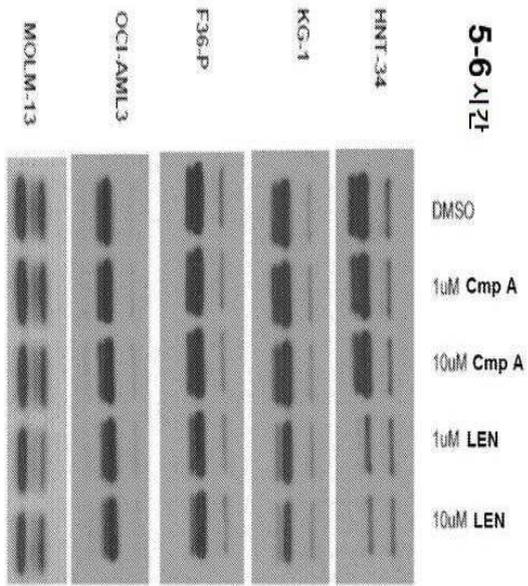


도면22c

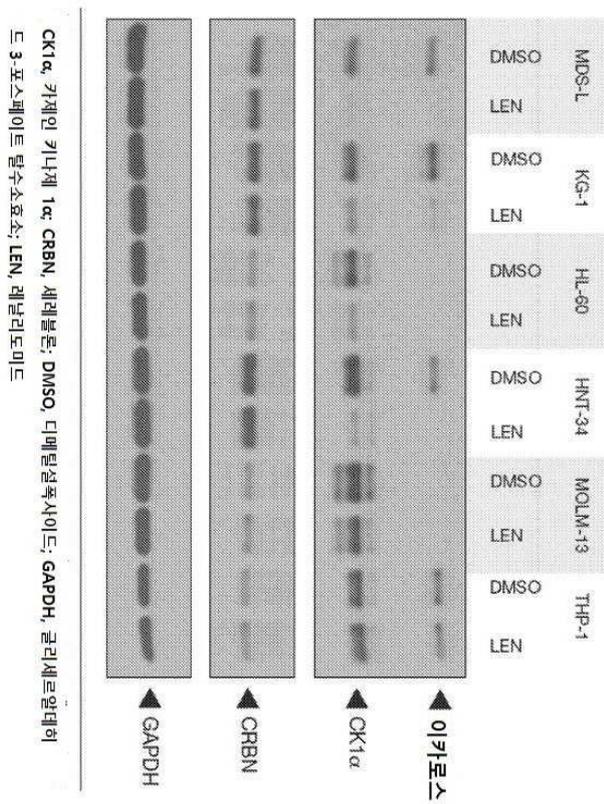
세포주	BrdU 분석		3H-티미딘 분석	
	% 생존성 +/- 범위		EC50 μM	회합률A
HNT-34	15.06 +/- 1.08	0.64	> 10	
MDS-L	25.15 +/- 5.75	1.50	0.66	
KG-1	73.78 +/- 8.63	> 10	> 10	
HL-60	91.97 +/- 8.2	> 10	> 10	
THP-1	114.85 +/- 5.56	> 10	> 10	
MOLM-13	107.23 +/- 9.01	> 10	> 10	

AML, 급성 골수성 백혈병; AMoL, 급성 단핵구 백혈병; APL, 급성 전골수세포 백혈병; BrDU, 브로모데옥시우리딘; 회합률A, 세리클론-결합 유사물; CML, 만성 림프성 백혈병; del, 결손; EC50, 반최대 유효농도; LEN, 레블리도미드; MDS, 골수이형성 증후군

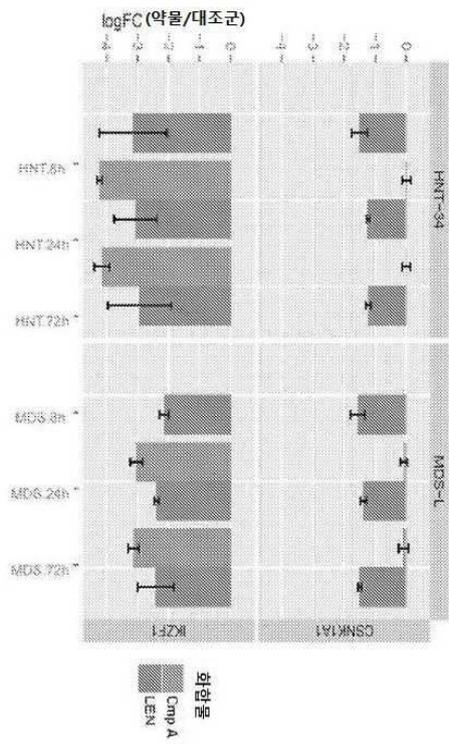
도면22d



도면22e



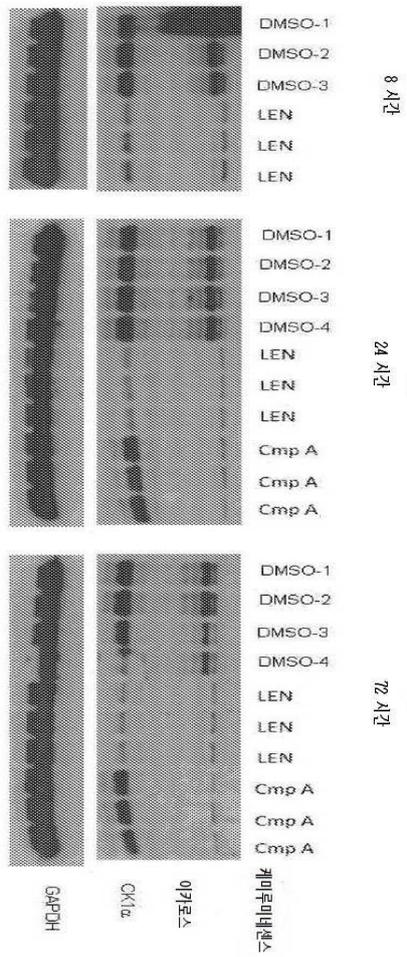
도면23a



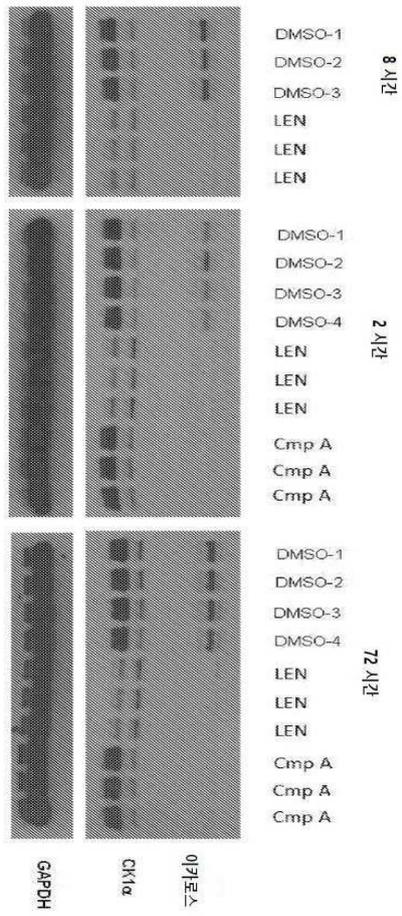
도면23b

단백질 ID	유전자 기호	단백질 설명	정량화 데이터 의 #	BH 조절		Leu/DMSO CC122/DMSO
				p 값		
NP_013422 K2J1_HUMAN	K2J1	K2J1_인간DNA-결합 단백질 이카토스	10	8.09E-08	-2.4063	-1.1211
NP_048729 K2J1_HUMAN	C9HKA34	K2J1_카제인 키나제 아이소형 1 알파의 인간아이소형 2	11	2.48E-06	-1.4921	-0.0826

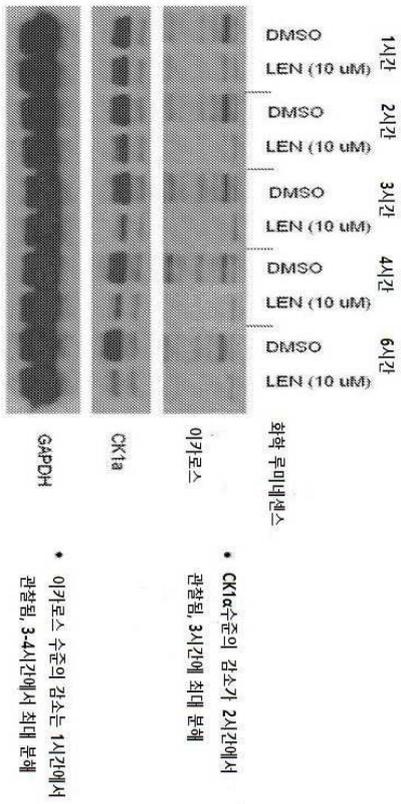
도면23c



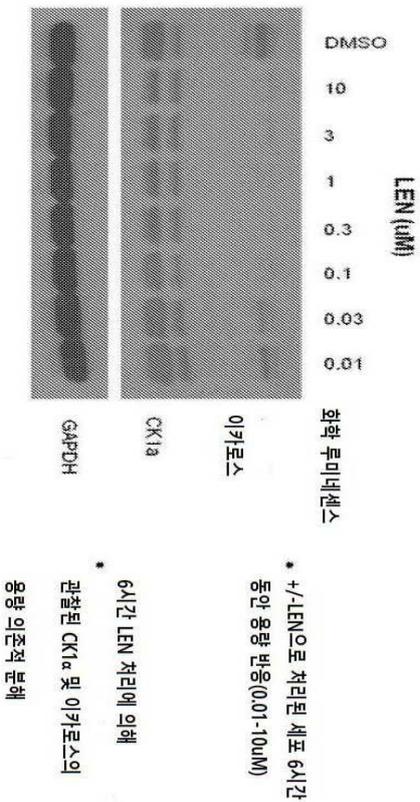
도면23d



도면24a



도면24b

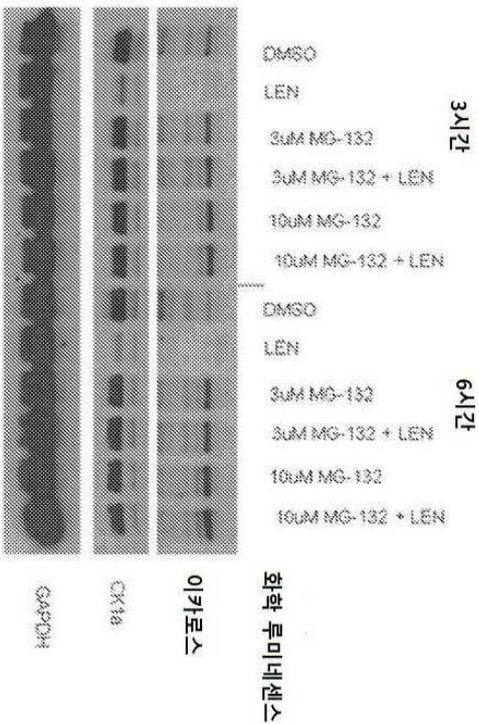


도면25b

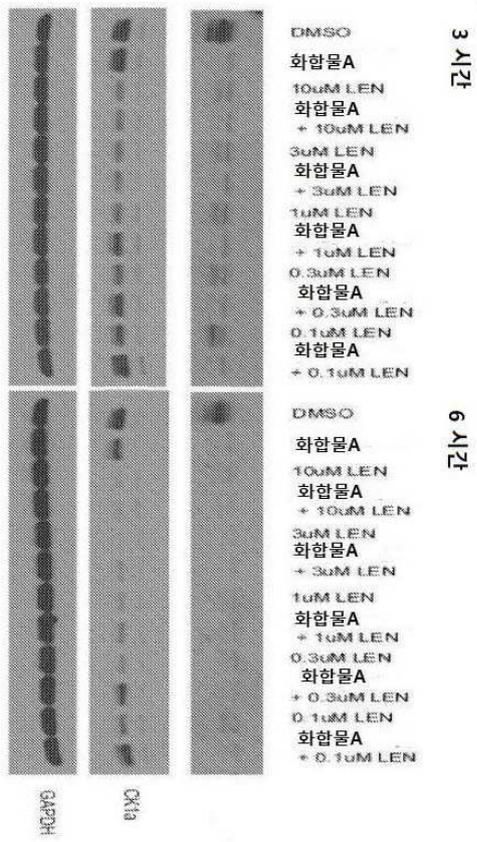
	HNT-34	MDS-L	KG-1	HL-60	MOLM-13	THP-1
LEN에 대한 민감성	Yes	Yes	No	No	No	No
del(5q)	No	Yes	Yes	Yes	No	No
CRBN 발현	Yes	Yes	Yes	Low	Low	Low
CK1 α 발현	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
LEN에 의한 CK1 α 조절	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
이카로스 발현	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
LEN에 의한 이카로스 조절	Yes	Yes	Yes	NA	NA	No

CK1 α , 카제인 키나제 1 α ; CRBN, 세라블론; del(5q), 결손 5q; LEN, 레날리도미드; NA, 적용불가

도면26



도면27a



도면27b

