(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-216716
(P2019-216716A)
(43)公開日　令和1年12月26日(2019.12.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/6886	(2018.01)	C12Q	1/6886	Z	2G045
A61K 31/454	(2006.01)	A61K	31/454		4B063
C12Q 1/6883	(2018.01)	C12Q	1/6883	Z	4C084
C12Q 1/02	(2006.01)	C12Q	1/02		4C086
A61K 31/517	(2006.01)	A61K	31/517		

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 191 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-120643 (P2019-120643)
(22)出願日　令和1年6月28日 (2019.6.28)
(62)分割の表示　特願2016-536629 (P2016-536629)の分割
原出願日　平成26年12月5日 (2014.12.5)
(31)優先権主張番号　61/947,963
(32)優先日　平成26年3月4日 (2014.3.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/990,621
(32)優先日　平成26年5月8日 (2014.5.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

(71)出願人　509307635
セルジーン　コーポレイション
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７９０１，サミット，モリス　アベニュー　８６
(74)代理人　100097456
弁理士　石川　徹
(72)発明者　マシュウ　ウイリアム　ブルネル　トロテル
スペイン国　セビラ　イー－４１８０７　エスパルティナス　カレ　アルカザル　４３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、及び骨髄癌の治療の薬効を決定するための方法

(57)【要約】　（修正有）
【課題】化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法の提供。
【解決手段】(a)第1の細胞を対象の化合物と接触させること;ここで、任意に、該細胞は癌細胞であるか、又は任意に、該細胞は免疫細胞である;(b)工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、及び(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、免疫調節化合物としての該化合物の効力を示す、方法。
【選択図】図１Ａ

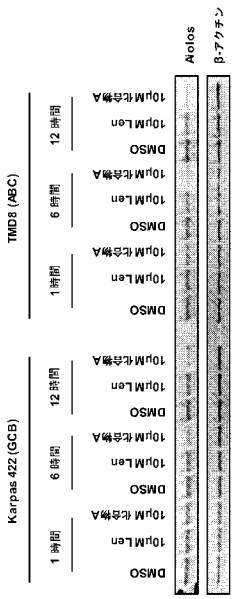


図1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法であって:
(a)第1の細胞を該化合物と接触させること;
ここで、任意に、該細胞は癌細胞であるか、又は任意に、該細胞は免疫細胞である;
(b)工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、及び
(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、免疫調節化合物としての該化合物の効力を示す、前記方法。
【請求項２】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す、請求項1記載の方法。
【請求項３】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す、請求項1記載の方法。
【請求項４】
請求項2又は3記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項５】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す、請求項1記載の方法。
【請求項６】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す、請求項1記載の方法。
【請求項７】
請求項5又は6記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項８】
化合物が抗腫瘍剤として有効であるかどうかを決定する方法であって:
(a)第1の細胞を該化合物と接触させること;
ここで、任意に、該細胞は癌細胞であるか、又は任意に、該細胞は免疫細胞である;
(b)工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること、
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、抗腫瘍剤としての該化合物の効力を示す、前記方法。
【請求項９】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す、請求項8記載の方法。
【請求項１０】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す、請求項8記載の方法。
【請求項１１】

請求項9又は10記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項１２】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す、請求項8記載の方法。

【請求項１３】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す、請求項8記載の方法。

【請求項１４】

請求項12又は13記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項１５】

工程(a)における前記接触させることがインビトロで行われる、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項１６】

工程(a)における前記接触させることがインビボで行われる、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項１７】

癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法であって:

(a)癌を有する対象に化合物を投与すること;

(b)該対象から第1の試料を得ること;

(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、該癌を治療する際の該化合物の効力を示す、前記方法。

【請求項１８】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す、請求項17記載の方法。

【請求項１９】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す、請求項17記載の方法。

【請求項２０】

請求項18又は19記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項２１】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す、請求項17記載の方法。

【請求項２２】

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す、請求項17記載の方法。

【請求項２３】

請求項21又は22の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の

治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項２４】
化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法であって:
(a)化合物を対象に投与すること;
(b)該対象から第1の試料を得ること;
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中のレベルと異なる場合、該対象が該化合物に応答する可能性が高いと診断すること
を含む、前記方法。
【請求項２５】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことを示す、請求項24記載の方法。
【請求項２６】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことを示す、請求項24記載の方法。
【請求項２７】
請求項25又は26記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項２８】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことを示す、請求項24記載の方法。
【請求項２９】
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことを示す、請求項24記載の方法。
【請求項３０】
請求項28又は29記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項３１】
前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。
【請求項３２】
前記参照試料が、前記化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製される、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。
【請求項３３】
前記参照試料が、前記対象への前記化合物の投与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、請求項9～32のいずれか一項記載の方法。
【請求項３４】
前記参照が、前記癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、請求項1～32のいずれか一項記載の方法。
【請求項３５】
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。
【請求項３６】
治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法であって:
(a)該治療化合物を該癌を有する対象に投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;

(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断すること
を含む、前記方法。
【請求項３７】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、請求項36記載の方法。
【請求項３８】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、請求項36記載の方法。
【請求項３９】
請求項37又は38記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項４０】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、請求項36記載の方法。
【請求項４１】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、請求項36記載の方法。
【請求項４２】
請求項40又は41記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項４３】
癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法であって:
(a)該治療化合物を該対象に投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;
(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと予測又は診断すること
を含む、前記方法。
【請求項４４】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、請求項43記載の方法。
【請求項４５】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、請求項43記載の方法。
【請求項４６】
請求項44又は45記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投

与することをさらに含む、前記方法。
【請求項４７】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、請求項43記載の方法。
【請求項４８】
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、請求項43記載の方法。
【請求項４９】
請求項47又は48記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項５０】
治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法であって:
(a)癌を有する対象に該治療化合物を投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;
(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該試料中のバイオマーカーのレベルを参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該レベルの変化が、該対象の癌を治療する際の該治療化合物の効力を示す、前記方法。
【請求項５１】
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの増加が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力を示す、請求項50記載の方法。
【請求項５２】
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの減少が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力を示す、請求項50記載の方法。
【請求項５３】
請求項51又は52記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が前記対象の癌を治療するのに効果があることが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項５４】
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの増加が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力の欠如を示す、請求項50記載の方法。
【請求項５５】
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの減少が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力の欠如を示す、請求項50記載の方法。
【請求項５６】
請求項54又は55記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物に、前記対象の癌を治療する際の効力がないことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項５７】
前記試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項36～56のいずれか一項記載の方法。
【請求項５８】
前記参照試料が、前記化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製され

る、請求項36～57のいずれか一項記載の方法。
【請求項５９】
前記参照試料が、前記対象への前記化合物の投与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、請求項36～58のいずれか一項記載の方法。
【請求項６０】
前記参照が、前記癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、請求項36～58のいずれか一項記載の方法。
【請求項６１】
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、請求項36～60のいずれか一項記載の方法。
【請求項６２】
工程(c)が:
(i)工程(b)由来の試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;
(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び
(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること
を含む、請求項1～61のいずれか一項記載の方法。
【請求項６３】
工程(c)が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、請求項1～62のいずれか一項記載の方法。
【請求項６４】
工程(c)が:
(i)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、前記第1の抗体と接触させること;
(ii)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、前記第2の抗体と接触させること;
(iii)該タンパク質に結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに
(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該癌バイオマーカーのレベルを決定すること
を含む、請求項63記載の方法。
【請求項６５】
前記癌バイオマーカーがCD138である、請求項64記載の方法。
【請求項６６】
H-スコアを用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定する、請求項64又は65記載の方法。
【請求項６７】
前記癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する、請求項66記載の方法。
【請求項６８】
工程(c)が:
(i)前記第1の試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触さ

せて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること
を含む、請求項1～62のいずれか一項記載の方法。
【請求項６９】
癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法であって:
(a)該患者由来の細胞を含む試料を得ること、
(b)該細胞を前記化合物の存在下又は非存在下で培養すること、
(c)該培養細胞からタンパク質又は核酸(例えば、RNA、例えば、mRNA、もしくはDNA)を精製すること、及び
(d)バイオマーカーの有無を測定すること
を含む、前記方法。
【請求項７０】
前記バイオマーカーの存在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する、請求項69記載の方法。
【請求項７１】
前記バイオマーカーの不在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する、請求項69記載の方法。
【請求項７２】
請求項70又は71記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が前記化合物治療に対する応答を有すると予測されたとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項７３】
前記バイオマーカーの存在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示すか、又はそれを予測する、請求項69記載の方法。
【請求項７４】
前記バイオマーカーの不在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示すか、又はそれを予測する、請求項69記載の方法。
【請求項７５】
請求項73又は74記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が前記化合物治療に対する応答を有すると予測されないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項７６】
癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
【請求項７７】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、請求項76記載の方法。
【請求項７８】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、請求項76記載の方法。
【請求項７９】
請求項77又は78記載の方法を含む、腫瘍を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応

答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項８０】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、請求項76記載の方法。
【請求項８１】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、請求項76記載の方法。
【請求項８２】
請求項80又は81記載の方法を含む、腫瘍を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項８３】
対象を化合物で処置する方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
【請求項８４】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、請求項83記載の方法。
【請求項８５】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、請求項83記載の方法。
【請求項８６】
(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、請求項84又は85記載の方法。
【請求項８７】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、請求項83記載の方法。
【請求項８８】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、請求項83記載の方法。
【請求項８９】
(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、請求項87又は88記載の方法。
【請求項９０】
癌患者における化合物治療に対するインターフェロン(IFN)療法治療応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に1以上の化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
【請求項９１】

化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、請求項90記載の方法。

【請求項９２】

化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、請求項90記載の方法。

【請求項９３】

請求項91又は92記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項９４】

化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、請求項90記載の方法。

【請求項９５】

化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、請求項90記載の方法。

【請求項９６】

請求項91又は92記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項９７】

前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項62～89のいずれか一項記載の方法。

【請求項９８】

前記第2の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項69～90のいずれか一項記載の方法。

【請求項９９】

前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、請求項62～91のいずれか一項記載の方法。

【請求項１００】

前記測定する工程が:

(i)前記試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;

(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;

(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び

(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること

を含む、請求項69～99のいずれか一項記載の方法。

【請求項１０１】

前記測定する工程が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、請求項62～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項１０２】

前記測定する工程が:

(i)前記試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、前記第1の抗体と接触させること;

(ii)前記試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、前記第2の抗体と接触させる

こと;
(iii)該バイオマーカーに結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに
(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該癌バイオマーカーのレベルを決定すること
を含む、請求項101記載の方法。
【請求項１０３】
前記癌バイオマーカーがCD138である、請求項102記載の方法。
【請求項１０４】
H-スコアを用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定する、請求項102又は103記載の方法。
【請求項１０５】
前記癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する、請求項104記載の方法。
【請求項１０６】
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること
を含む、請求項62～91のいずれか一項記載の方法。
【請求項１０７】
前記癌がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１０８】
前記癌が多発性骨髄腫(MM)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１０９】
前記癌が骨髄異形成症候群(MDS)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１０】
前記MDSが染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDSである、請求項109記載の方法。
【請求項１１１】
前記癌が急性骨髄性白血病(AML)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１２】
前記癌がマントル細胞リンパ腫(MCL)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１３】
前記癌が濾胞性リンパ腫(FL)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１４】
前記癌が急性骨髄芽球性白血病(AML)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１５】
前記癌が慢性リンパ球性白血病(CLL)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１６】
前記癌が非ホジキンリンパ腫(NHL)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１７】
前記癌が有毛細胞白血病である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１８】

前記癌が慢性骨髄性白血病(CML)である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１９】
前記癌がAIDS関連カポジ肉腫である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２０】
前記癌が悪性黒色腫である、請求項1～106のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２１】
IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に1以上の化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
【請求項１２２】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、請求項121記載の方法。
【請求項１２３】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、請求項121記載の方法。
【請求項１２４】
請求項122又は123記載の方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項１２５】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、請求項121記載の方法。
【請求項１２６】
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、請求項121記載の方法。
【請求項１２７】
請求項125又は126記載の方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
【請求項１２８】
前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項106～112のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２９】
前記第2の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、請求項106～113のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３０】
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、請求項106～114のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３１】
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;
(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗

体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び
(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること
を含む、請求項120～129のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３２】
前記測定する工程が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、請求項120～130のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３３】
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること.
を含む、請求項120～130のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３４】
前記IFN関連障害が尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)である、請求項121～133のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３５】
前記IFN関連障害が慢性B型肝炎である、請求項121～133のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３６】
前記IFN関連障害が慢性C型肝炎である、請求項121～133のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３７】
前記IFN関連障害が再発寛解型多発性硬化症である、請求項121～133のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３８】
前記IFN関連障害が慢性肉芽腫性疾患である、請求項121～133のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３９】
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのmRNAレベルを決定することにより測定される、請求項1～138のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４０】
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのcDNAレベルを決定することにより測定される、請求項1～138のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４１】
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することにより測定される、請求項1～138のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４２】
前記バイオマーカーがセレブロン(CRBN)関連タンパク質(CAP)である、請求項1～141のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４３】
前記CAPが、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、HNRNPH2、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、IKZF1(Ikaros)、IKZF3(Aiolos)、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-PO_4、STAT3、SYNCRIP、TBK1、TBK1-PO_4、TBL1XR1、TLR1、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、TPD52、TUBA1A、TUBA1B、TUBA1C、UAP1、UBA52、UBAP2L,UBB、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XAF1、XRCC6、YWHAE、ZFP91、又はこれらの任意の組合せである、請求項142記載の方法。

【請求項１４４】

前記CAPがIFN経路タンパク質である、請求項142又は143記載の方法。

【請求項１４５】

前記IFN経路タンパク質がIFN調節因子(IRF)である、請求項144記載の方法。

【請求項１４６】

前記IRFが、IRF1、IRF3、IRF4、IRF7、及びIRF9、又はこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項145記載の方法。

【請求項１４７】

前記IFN経路タンパク質が、DDX58、IFI27、IFIH1、IFIT1、IFIT3、IFITM3、IFN、ISG15、OAS3、STAT、STAT-PO_4、TBK1、TBK1-PO_4、XAF1、又はこれらの任意の組合せである、請求項144～146のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４８】

前記IFN経路タンパク質が、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、又はこれらの任意の組合せである、請求項144～147のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４９】

前記CAPがIKZF1(Ikaros)である、請求項142～148のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５０】

前記CAPがIKZF3(Aiolos)である、請求項142～149のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５１】

前記CAPが、Ikaros及びAiolosである、請求項142～150のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５２】

前記CAPがCRBNである、請求項142～151のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５３】

前記CAPがCSNK1A1である、請求項142～152のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５４】

前記CAPが、CSNK1A1及びIFNである、請求項153記載の方法。

【請求項１５５】

前記CAPがZFP91である、請求項142～154のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５６】

前記化合物がセレブロン結合化合物である、請求項1～155のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５７】

前記化合物が、レナリドマイド、ポマリドマイド、サリドマイド、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物A)、又は3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)である、請求項156記載の方法。

【請求項１５８】

前記化合物がレナリドマイドである、請求項157記載の方法。

【請求項１５９】
前記化合物が、レナリドマイドの立体異性体、又はレナリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、請求項158記載の方法。
【請求項１６０】
前記化合物がポマリドマイドである、請求項157記載の方法。
【請求項１６１】
前記化合物が、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、請求項160記載の方法。
【請求項１６２】
前記化合物がサリドマイドである、請求項157記載の方法。
【請求項１６３】
前記化合物が、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、請求項162記載の方法。
【請求項１６４】
前記化合物が化合物Aである、請求項157記載の方法。
【請求項１６５】
前記化合物が、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、請求項164記載の方法。
【請求項１６６】
前記化合物が化合物Bである、請求項157記載の方法。
【請求項１６７】
前記化合物が、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、請求項166記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
(関連出願の相互参照)
本出願は、2013年12月6日に出願された米国仮出願第61/913,003号、2014年3月4日に出願された米国仮出願第61/947,963号、2014年5月8日に出願された米国仮出願第61/990,621号、2014年10月7日に出願された米国仮出願第62/061,050号、2014年10月15日に出願された米国仮出願第62/064,413号、2014年11月10日に出願された米国仮出願第62/077,835号、及び2014年12月3日に出願された米国仮出願第62/087,111号に対する優先権の恩典を主張するものであり、これらの各々は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる。
(1　分野)
本明細書に提供されるのは、いくつかの実施態様において、Aiolos、Ikaros、インターフェロン(IFN)及びIFN経路タンパク質、カゼインキナーゼ1、アルファ1(CSNK1A1又はCK1α)、並びにZFP91などの特定のセレブロン関連タンパク質を、癌(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髄腫(MM)、骨髄異形成症候群(MDS)、及び急性骨髄性白血病(AML))、並びにIFN関連障害などの様々な疾患及び障害を有する患者における特定の化合物に対する臨床的感受性及び治療応答を予測及びモニタリングする際に使用するためのバイオマーカーとして使用する方法である。さらに提供されるのは、本方法を実施するためのキットである。また本明細書に提供されるのは、ある実施態様において、免疫調節化合物の効力を決定する方法である。
【背景技術】
【０００２】
(2　背景)
(2.1　癌の病理生物学)

癌は、主に、ある正常な組織に由来する異常な細胞の数の増加、これらの異常な細胞による隣接組織の浸潤、又は悪性細胞の所属リンパ節及び離れた部位へのリンパ性もしくは血行性の拡大(転移)を特徴とする。臨床データ及び分子生物学的研究は、癌が微小な前新生物性変化に始まる多段階のプロセスであり、特定の条件下で新生物形成へと進行し得ることを示している。新生物性病変はクローン発生し、特に新生物性細胞が宿主の免疫監視機構を免れる条件下で、浸潤、増殖、転移、及び異質性の増大する能力を発達させ得る。Roitt,I., Brostoff,J及びKale,D.の文献、Immunology, 17.1-17.12(第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

【０００３】

医学文献に詳細に記載されている膨大な種類の癌がある。例としては、肺、結腸、直腸、前立腺、乳房、脳、血液、及び腸の癌が挙げられる。癌の発生率は、一般人口が年を取るにつれて、新しい癌が発生するにつれて、及び罹患しやすい人口(例えば、AIDSに感染した人々又は日光を過剰に浴びた人々)が増えるにつれて、上昇し続けている。しかしながら、癌の治療の選択肢は限られている。例えば、血液癌(例えば、多発性骨髄腫)の症例では、特に、従来の化学療法が失敗し、骨髄移植が選択肢とならない場合、利用可能な治療選択肢はほとんどない。したがって、癌患者を治療するために使用することができる新しい方法及び組成物に対する多大な需要が存在する。

【０００４】

多くの種類の癌は、血管新生として知られるプロセスである新しい血管の形成と関連している。腫瘍誘導性の血管新生に関与する機構のいくつかは解明されている。これらの機構のうちの最も直接的なものは、腫瘍細胞による血管新生特性を有するサイトカインの分泌である。これらのサイトカインの例としては、酸性及び塩基性線維芽細胞成長因子(a-FGF、b-FGF)、アンギオゲニン、血管内皮成長因子(VEGF)、及びTNF-αが挙げられる。或いは、腫瘍細胞は、プロテアーゼの産生及びいくつかのサイトカインが貯蔵されている(例えば、b-FGF)細胞外マトリックスのその後の破壊により、血管新生ペプチドを放出することができる。血管新生は、炎症細胞(特に、マクロファージ)の動員及び炎症細胞によるその後の血管新生サイトカイン(例えば、TNF-α、b-FGF)の放出により、間接的に誘導されることもある。

【０００５】

リンパ腫は、リンパ系に生じる癌を指す。リンパ腫は、リンパ球－Bリンパ球及びTリンパ球(すなわち、B細胞及びT細胞)の悪性新生物を特徴とする。リンパ腫は、通常、リンパ節、又は限定されないが、胃もしくは腸を含む器官のリンパ組織の集合体で発生する。リンパ腫は、場合によっては、骨髄及び血液を冒し得る。リンパ腫は、体のある部位から他の部位に広がり得る。

【０００６】

様々な形態のリンパ腫の治療が、例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,468,363号に記載されている。そのようなリンパ腫としては、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、活性化B細胞リンパ腫、DLBCL、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞中心細胞リンパ腫、形質転換性リンパ腫、中分化型のリンパ球性リンパ腫、中間型リンパ球性リンパ腫(ILL)、びまん性低分化型リンパ球性リンパ腫(PDL)、中心細胞性リンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞リンパ腫(DSCCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫及びマントル帯リンパ腫、並びに低悪性度濾胞性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０００７】

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、米国において男女両方で5番目に多い癌であり、2007年に、63,190件の新たな症例及び18,660件の死亡が推定された。Jemal Aらの文献、CA Cancer J Clin 2007; 57(1):43-66。NHLを発症する確率は年齢とともに増加し、高齢者におけるNHLの発生率は、過去10年間で着実に増加しており、米国人口の高齢化傾向に懸念が生じている(同上)。Clarke C Aらの文献、Cancer 2002; 94(7): 2015-2023。

【０００８】

DLBCLは、非ホジキンリンパ腫の約3分の1を占める。一部のDLBCL患者は、従来の化学療法で治癒するが、残りは、この疾患が原因で死亡する。抗癌薬は、おそらくは、成熟したT細胞及びB細胞における直接的なアポトーシス誘導により、迅速でかつ持続的なリンパ球の枯渇を引き起こす。K. Stahnke.らの文献、Blood 2001, 98:3066-3073を参照されたい。絶対リンパ球数(ALC)は、濾胞性非ホジキンリンパ腫における予後因子であることが示されており、最近の結果は、診断時のALCがDLBCLにおける重要な予後因子であることを示唆した。

【０００９】

DLBCLは、その遺伝子プロファイリングパターンにより、異なる分子サブタイプ:胚中心B細胞様DLBCL(GCB-DLBCL)、活性化B細胞様DLBCL(ABC-DLBCL)、及び縦隔原発B細胞リンパ腫(PMBL)、又は分類不能型に分類することができる。これらのサブタイプは、生存、化学応答性、及びシグナル伝達経路依存性、特に、NF-κB経路の明白な違いによって特徴付けられる。D. Kimらの文献、Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S(June 20 Supplement), 2007: 8082を参照されたい。Bea Sらの文献、Blood 2005; 106: 3183-90; Ngo V.Nらの文献、Nature 2011; 470: 115-9を参照されたい。そのような違いは、DLBCLにおけるより効果的でかつサブタイプ特異的な治療戦略の探索を促している。

【００１０】

白血病は、血液形成組織の悪性新生物を指す。様々な形態の白血病が、例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,393,862号及び2002年5月17日に出願された米国仮特許出願第60/380,842号に記載されている。動物では、ウイルスがいくつかの形態の白血病を引き起こすと報告されているが、ヒトの白血病の原因は、大部分が不明である。メルクマニュアル(The Merck Manual), 944-952(第17版、1999)。悪性腫瘍への形質転換は、通常、その後の増殖及びクローン増殖を伴う2以上のステップを経て単一の細胞で生じる。いくつかの白血病では、特定の染色体転座が、一貫性のある白血病細胞形態及び特別な臨床的特徴を伴って同定されている(例えば、慢性骨髄球性白血病における9番及び22番の転座、並びに急性前骨髄球性白血病における15番及び17番の転座)。急性白血病は、大半が未分化な細胞集団であり、慢性白血病は、より成熟した細胞形態である。

【００１１】

急性白血病は、リンパ芽球性(ALL)型と非リンパ芽球性(ANLL)型に分類される。メルクマニュアル(The Merck Manual), 946-949(第17版、1999)。それらは、仏-米-英(FAB)分類に従って、又はその種類及び分化度に従って、その形態学的及び細胞化学的な外観により、さらに細分化することができる。B細胞及びT細胞抗原並びに骨髄系抗原の特異的モノクローナル抗体の使用は、分類のために最も役に立つ。ALLは、主に、検査所見及び骨髄検査によって確定される小児期疾患である。ANLLは、急性骨髄性(myelogeneous)白血病又は急性骨髄性(myeloid)白血病(AML)としても知られ、全ての年齢層で生じ、成人の中でより一般的な急性白血病であり;それは、通常は、原因因子としての放射線照射と関連した形態である。

【００１２】

慢性白血病は、リンパ球性(CLL)又は骨髄球性(CML)と記載される。メルクマニュアル(The Merck Manual)、949-952(第17版、1999年)。CLLは、血液、骨髄、及びリンパ系器官における成熟したリンパ球の出現を特徴とする。CLLの顕著な特徴は、持続性の、絶対的リンパ球増加(＞5,000/μL)、及び骨髄におけるリンパ球の増加である。ほとんどのCLL患者は、B細胞の特徴を有するリンパ球のクローン増殖も有する。CLLは、中年又は老年の疾患である。CMLにおいて、特徴的な特色は、全分化段階の顆粒球細胞が、血液、骨髄、肝臓、脾臓、及び他の器官で優勢であることである。診断時に徴候を示す患者において、全白血球(WBC)数は、通常、約200,000/μLであるが、1,000,000/μLに達することもある。CMLは、フィラデルフィア染色体が存在するために、診断が比較的容易である。

【００１３】

骨髄間質細胞は、CLLの疾患進行及び化学療法に対する抵抗性を支持することがよく知られている。CLL細胞と間質細胞の相互作用を妨げることは、CLL化学療法のさらなる標的である。

【００１４】

急性及び慢性の分類に加えて、新生物も、そのような障害を生じる細胞に基づいて、前駆性又は末梢性に分類される。例えば、その開示が全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許公開第2008/0051379号を参照されたい。前駆新生物は、ALL及びリンパ芽球性リンパ腫を含み、それらがT細胞かB細胞のどちらかに分化する前にリンパ球に生じる。末梢新生物は、T細胞かB細胞のどちらかに分化したリンパ球に生じるものである。そのような末梢新生物としては、B細胞CLL、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ系組織の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、有毛細胞白血病、形質細胞腫、DLBCL、及びバーキットリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。CLL症例の95パーセント超において、クローン増殖はB細胞系統のものである。癌:腫瘍学の原理及び実践(Cancer: Principles & Practice of Oncology)(第3版)(1989)(1843-1847ページ)を参照されたい。CLL症例の5パーセント未満において、腫瘍細胞は、T細胞表現型を有する。しかしながら、これらの分類にもかかわらず、正常な造血の病理学的機能障害が、全ての白血病の顕著な特徴である。

【００１５】

多発性骨髄腫(MM)は、骨髄における形質細胞の癌である。通常、形質細胞は、抗体を産生し、免疫機能において重要な役割を果たす。しかしながら、これらの細胞の無制御な成長は、骨痛及び骨折、貧血、感染症、並びに他の合併症を引き起こす。多発性骨髄腫は、2番目に多い血液悪性腫瘍であるが、多発性骨髄腫の正確な原因は依然として不明である。多発性骨髄腫は、血液、尿、及び器官中に、限定されないが、M-タンパク質及び他の免疫グロブリン(抗体)、アルブミン、並びにβ2-ミクログロブリンを含む、高レベルのタンパク質を生じさせる。M-タンパク質は、単クローン性タンパク質の略であり、パラプロテインとしても知られるが、これは、骨髄腫形質細胞により産生される特に異常なタンパク質であり、ほぼ全ての多発性骨髄腫患者の血液又は尿中に見出すことができる。

【００１６】

骨痛を含む骨格の症状は、多発性骨髄腫の最も臨床的に顕著な症状の1つである。悪性形質細胞は、カルシウムを骨から浸出させて溶解性病変を引き起こす破骨細胞刺激因子(IL-1、IL-6、及びTNFを含む)を放出し;高カルシウム血症は、別の症状である。破骨細胞刺激因子は、サイトカインとも呼ばれ、アポトーシス、すなわち、骨髄腫細胞の死を防ぐことができる。患者の50パーセントは、X線で検出可能な骨髄腫関連骨格病変を診断時に有する。多発性骨髄腫の他の一般的な臨床症状としては、多発性神経障害、貧血、過粘稠、感染症、及び腎不全が挙げられる。

【００１７】

骨髄間質細胞は、多発性骨髄腫の疾患進行及び化学療法に対する抵抗性を支持することがよく知られている。多発性骨髄腫細胞と間質細胞の相互作用を妨げることは、多発性骨髄腫化学療法のさらなる標的である。

【００１８】

骨髄異形成症候群(MDS)は、多様な造血幹細胞障害群を指す。MDSは、無効な血球産生に起因する、形態及び成熟の障害(骨髄造血不全)を有する細胞性骨髄と、末梢血血球減少と、急性白血病に進行する変動リスクとを特徴とする。メルクマニュアル(The Merck Manual), 953(第17版、1999)、及びListらの文献、1990, J Clin. Oncol. 8:1424を参照されたい。免疫調節化合物を用いたMDSの治療は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる米国特許公開第2004/0220144号に記載されている。

【００１９】

固形腫瘍は、嚢胞又は液体部分を含み得るが、通常は、それらを含まない、異常な組織塊である。固形腫瘍は、良性(癌ではない)、又は悪性(癌)であり得る。様々な種類の固形

腫瘍は、それらを形成する細胞の種類に因んで命名されている。固形腫瘍の種類の例としては、悪性黒色腫、副腎癌、乳癌、腎細胞癌、膵臓癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、及び原発不明癌が挙げられるが、これらに限定されない。様々な種類又は病期の固形腫瘍を有する患者に一般に投与される薬物としては、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン(apecitabine)、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２０】

最初の療法の後で完全寛解を達成する患者は、良好な治癒の見込みを有するが、応答しない又は再発する患者は、その10％未満しか、治癒又は3年よりも長く持続する応答を達成しない。Cerny Tらの文献、Ann Oncol 2002; 13 Suppl 4:211-216を参照されたい。

【００２１】

リツキシマブは、正常な宿主B細胞を枯渇させることが知られている。M. Akliluらの文献、Annals of Oncology 15:1109-1114, 2004を参照されたい。リツキシマブによるB細胞枯渇の長期免疫作用、及びリンパ腫患者における再構成B細胞プールの特性は、この療法が広く使用されているにもかかわらず、十分に定義されていない。Jennifer H. Anolikらの文献、Clinical Immunology, 第122巻, 第2号, 2007年2月, 139-145ページを参照されたい。

【００２２】

再発性又は不応性疾患を有する患者に対する手法は、実験的治療とそれに続く幹細胞移植に大きく依存しているが、これは、一般状態不良又は高齢の患者には適切でない場合がある。したがって、NHL患者を治療するために使用することができる新しい方法に対する多大な需要が存在する。

【００２３】

癌と細胞代謝の変化との間の関係は十分に確立されている。Cairns, R.A.らの文献、Nature Rev., 2011, 11:85-95を参照されたい。腫瘍細胞代謝とその関連する遺伝子変化を理解することにより、改良された癌治療法が特定される可能性がある(同上)。例えば、グルコース代謝の増加による腫瘍細胞の生存及び増殖はPIK3経路に関連しており、この経路では、PTENなどの腫瘍抑制遺伝子の突然変異により、腫瘍細胞代謝が活性化される(同上)。AKT1(別名、PKB)は、PFKFB3、ENTPD5、mTOR、及びTSC2(別名、ツベリン)との様々な相互作用により、腫瘍細胞成長と関連するグルコース代謝を刺激する(同上)。

【００２４】

転写因子HIF1及びHIF2は、腫瘍と関連することが多い低酸素状態に対する細胞応答に大きな役割を果たす(同上)。一旦活性化されると、HIF1は、解糖を行う腫瘍細胞の能力を高める(同上)。したがって、HIF1の阻害は、腫瘍細胞代謝を遅延又は反転させることができる。HIF1の活性化は、PI3K、VHLなどの腫瘍抑制タンパク質、コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)、及びフマル酸ヒドラターゼに関連している(同上)。発癌性転写因子MYCも、腫瘍細胞代謝、具体的には、解糖に関連している(同上)。MYCは、グルタミン代謝経路による細胞増殖も促進する(同上)。

【００２５】

AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)は、腫瘍細胞が増殖するために克服しなければならない代謝チェックポイントとして機能する(同上)。腫瘍細胞におけるAMPKシグナル伝達を抑制するいくつかの突然変異が同定されている。Shackelford, D.B.及びShaw, R.J.の文献、Nature Rev. Cancer, 2009, 9: 563-575を参照されたい。STK11は、AMPKの役割に関連する腫瘍抑制遺伝子として同定されている。Cairns, R.A.らの文献、Nature Rev., 2011, 11:85-95を参照されたい。

【００２６】

腫瘍抑制因子である転写因子p53も細胞代謝の調節において重要な役割を有する(同上)。腫瘍細胞におけるp53の喪失は、解糖経路に至る腫瘍細胞代謝の変化の重大な寄与因子であり得る(同上)。OCT1転写因子は、化学療法薬の別の潜在的標的であるが、これは、腫瘍細胞代謝を調節する際に、p53と協調することができる(同上)。

【００２７】
ピルビン酸キナート(kinate)M2(PKM2)は、細胞増殖の支持により癌細胞に代謝上の利益を付与する細胞代謝の変化を促進する(同上)。例えば、PKM1よりもPKM2を発現する肺癌細胞は、そのような利益を有することが見出されている(同上)。臨床において、PKM2は、いくつかの癌の種類において過剰発現されることが確認されている(同上)。したがって、PKM2は、腫瘍の早期検出のための有用なバイオマーカーとなり得る。
【００２８】
イソクエン酸デヒドロゲナーゼのIDH1及びIDH2における突然変異は、特に、膠芽腫及び急性骨髄性白血病における腫瘍発生に関連している。Mardis, E.R.らの文献、N. Engl. J. Med., 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W.らの文献、Science, 2008, 321: 1807-1812を参照されたい。
【００２９】
癌の発生率は、一般人口が年を取るにつれて、新しい癌が発生するにつれて、及び罹患しやすい人口(例えば、AIDSに感染した人々、高齢者、又は日光を過剰に浴びた人々)が増えるにつれて、上昇し続けている。したがって、限定されないが、リンパ腫、NHL、多発性骨髄腫、AML、白血病、及び固形腫瘍を有する患者を含む癌患者を治療するために使用することができる新しい方法、治療、及び組成物に対する多大な需要が存在する。
【００３０】
種々の他の疾患及び障害も、望ましくない血管新生と関連するか、又はそれを特徴とする。例えば、増強された又は無調節な血管新生は、限定されないが、眼内新生血管疾患、脈絡膜新生血管疾患、網膜新生血管疾患、ルベオーシス(隅角の新血管形成)、ウイルス性疾患、遺伝的疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、線維症、関節炎、及び自己免疫疾患を含む、いくつかの疾患及び医学的状態に関係があるとされている。そのような疾患及び疾病の例としては:糖尿病性網膜症;早産児網膜症;角膜移植拒絶反応;新生血管緑内障;水晶体後線維増殖症;及び増殖性硝子体網膜症が挙げられるが、これらに限定されない。
【００３１】
したがって、望まれない血管新生を制御及び/もしくは阻害するか、又はTNF-αを含む特定のサイトカインの産生を阻害することができる化合物は、様々な疾患及び疾病の治療及び予防において有用であり得る。
【００３２】
(2.2　癌を治療する方法)
現在の癌療法は、患者の新生物性細胞を根絶するための外科手術、化学療法、ホルモン療法、及び/又は放射線治療を含み得る(例えば、Stockdaleの文献、1998, Medicine, 第3巻, Rubenstein及びFederman編, 第12章, 第IV節を参照されたい)。最近、癌療法は、生物療法又は免疫療法も含み得る。これらの手法は全て、患者にとって重大な欠点をもたらし得る。例えば、外科手術は、患者の健康が原因で禁忌となり得るか、又は患者にとって許容し得ないものとなり得る。さらに、外科手術では、新生物性組織を完全には除去することができない。放射線療法は、新生物性組織が放射線に対して正常組織よりも高い感受性を示す場合にしか効果的でない。放射線療法はまた、深刻な副作用を誘発することがしばしばある。ホルモン療法は、単剤として施されることが稀である。ホルモン療法は効果的であり得るが、それは、他の治療によって癌細胞の大部分が除去された後に、癌の再発を予防するか又は遅延させるために用いられることが多い。特定の生物療法及び他の療法は、数が限られており、発疹もしくは腫脹、発熱、悪寒、及び疲労を含むインフルエンザ様症状、消化管障害、又はアレルギー反応などの副作用をもたらし得る。
【００３３】
化学療法に関して、癌の治療に利用可能な種々の化学療法剤が存在する。いくつかの癌化学療法薬は、直接的にか、又は間接的にデオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害することによるかのいずれかで、DNA合成を阻害することによって作用し、DNA複製を妨げ、かつ細胞分裂を同時に妨げる。Gilmanらの文献、グッドマン及びギルマンの治療学の薬理学的基礎(Goodman and Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeut

ics), 第10版(McGraw Hill社, New York)。

【００３４】

種々の化学療法剤が利用可能であるにもかかわらず、化学療法には多くの欠点がある。Stockdaleの文献、Medicine, 第3巻, Rubenstein及びFederman編, 第12章, 第10節, 1998。ほぼ全ての化学療法剤が毒性を有し、化学療法は、重度の嘔吐、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む、重大で、かつしばしば危険な副作用を引き起こす。さらに、化学療法剤の組合せを投与しても、多くの腫瘍細胞は、化学療法剤に抵抗性があるか、又はそれに対する抵抗性を発達させる。実際、治療プロトコルで使用される特定の化学療法剤に抵抗性がある細胞は、該特定の化学療法剤が、具体的な治療で使用される他の薬物のメカニズムとは異なるメカニズムによって作用する場合であっても、該他の薬物に抵抗性があることが判明することが多い。この現象は、多剤抵抗性と呼ばれる。薬物抵抗性のために、多くの癌は、標準的な化学療法治療プロトコルに不応性であることが判明する。

【００３５】

癌、特に、外科手術、放射線療法、化学療法、及びホルモン療法などの標準治療に不応性である癌を治療、予防、及び管理すると同時に、従来の療法と関連する毒性及び/又は副作用を軽減又は回避する、安全かつ効果的な方法の大きな必要性が存在する。本発明はこれら及び他の必要性を満たす。

【００３６】

(2.3　セレブロン)

それぞれ、442アミノ酸長及び441アミノ酸長である、タンパク質セレブロン(CRBN)の少なくとも2つのアイソフォームが存在し、CRBNは、植物からヒトまで保存されている。ヒトでは、CRBN遺伝子は、常染色体劣性非症候群性精神遅滞(ARNSMR)の候補遺伝子として同定されている。Higgins, J.J.らの文献、Neurology, 2004, 63:1927-1931を参照されたい。CRBNは、当初は、ラット脳のカルシウム活性化カリウムチャネルタンパク質(SLO1)と相互作用するRGS含有新規タンパク質として特徴付けられ、後に、AMPK1及びDDB1とともに網膜の電位開口型クロライドチャネル(CIC-2)と相互作用することが示された。Jo, S.らの文献、J. Neurochem, 2005, 94:1212-1224; Hohberger B.らの文献、FEBS Lett, 2009, 583:633-637; Angers S.らの文献、Nature, 2006, 443:590-593を参照されたい。DDB1は、最初、損傷DNA結合タンパク質2(DDB2)と会合するヌクレオチド除去修復タンパク質として同定された。その欠陥のある活性は、色素性乾皮症相補群E(XPE)を有する患者において修復欠陥を引き起こす。DDB1は、標的タンパク質のユビキチン化及びその後のプロテアソーム分解を媒介する数多くの異なるDCX(DDB1-CUL4-X-ボックス)E3ユビキチン-タンパク質リガーゼ複合体の構成要素として機能するようにも見える。CRBNは、大脳皮質の疾患に対する治療剤の開発の標的としても同定されている。WO 2010/137547 A1号を参照されたい。

CRBNは、出生異常を引き起こすサリドマイドに結合する重要な分子標的として最近同定された。Ito, T.らの文献、Science, 2010, 327:1345-1350を参照されたい。DDB1は、CRBNと相互作用することが分かり、それにより、サリドマイドと間接的に関連付けられた。さらに、サリドマイドは、CRBNの自己ユビキチン化をインビトロで阻害することができ、サリドマイドがE3ユビキチン-リガーゼ阻害剤であることが示唆された(同上)。重要なことに、この活性は、サリドマイドによって、野生型細胞では阻害されたが、サリドマイド結合を妨げる突然変異したCRBN結合部位を有する細胞では阻害されなかった(同上)。サリドマイド結合部位は、CRBN中の高度に保存されたC末端の104アミノ酸の領域に位置付けられた(同上)。CRBN中の個々の点突然変異であるY384A及びW386Aはどちらも、サリドマイド結合に欠陥があり、二重点突然変異は、最も低いサリドマイド結合活性を有する(同上)。CRBNとサリドマイドの催奇形効果との関連は、ゼブラフィッシュ及びニワトリ胚の動物モデルにおいて確認された(同上)。

【００３７】

CRBN、CRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体、又は1以上のCRBN基質に対する結合が、サリドマイド及び他の薬物の有益な効果に必要であるかどうかは、まだ立証されていない。サリドマイド及び他の薬物標的とのこれらの相互作用を理解することによって、効力及び

/又は毒性の分子機構の定義が可能になり、改善された効力及び毒性プロファイルを有する薬物がもたらされ得る。

【００３８】

(2.4　化合物)

異常なTNF-α産生と関連する疾患を治療するために安全かつ効果的に使用することができる化合物を提供する目的で多くの研究が実施されている。例えば、Marriott, J.B.らの文献、Expert Opin. Biol. Ther., 2001, 1(4): 1-8; G.W. Mullerらの文献、J Med Chem., 1996, 39(17): 3238-3240;及びG.W. Mullerらの文献、Bioorg & Med Chem Lett., 1998, 8: 2669-2674を参照されたい。いくつかの研究は、LPS刺激されたPBMCによるTNF-α産生を強力に阻害するその能力について選択された化合物群に焦点を合わせている。L.G. Corralらの文献、Ann. Rheum. Dis., 1999, 58:(Suppl I)1107-1113。これらの化合物は、TNF-αの強力な阻害だけでなく、LPS誘導性の単球IL1β及びIL12産生の顕著な阻害も示す。LPS誘導性IL6も、一部ではあるが、そのような化合物によって阻害される。これらの化合物は、LPS誘導性IL10の強力な刺激因子である(同上)。

【００３９】

本明細書に提供される方法のための化合物としては、どちらもG.W. Mullerらに対する米国特許第6,281,230号及び第6,316,471号に記載されている置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドールが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示されるさらに他の具体的な化合物は、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,395,754号、第6,555,554号、第7,091,353号、米国特許公開第2004/0029832号、及び国際公開WO 98/54170号に開示されているイソインドール-イミドのクラスに属する。

【００４０】

サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイドは、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び他の血液疾患、例えば、骨髄異形成症候群を有する患者において顕著な応答を示している。Galustian Cらの文献、Expert Opin Pharmacother., 2009, 10:125-133を参照されたい。これらの薬物は、抗血管新生特性、炎症促進性サイトカインの調節、T細胞の共刺激、NK細胞毒性の増加、直接的な抗腫瘍作用、及び幹細胞分化の調節を含む、広範囲の活性を示す。

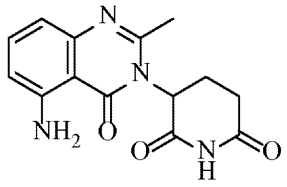
【００４１】

例えば、サリドマイド及びレナリドマイドは、新たに診断された患者、化学療法又は移植が不成功に終わった進行性疾患を有する患者、及び再発性又は不応性多発性骨髄腫を有する患者における多発性骨髄腫の治療のための重要な選択肢として浮上している。デキサメタゾンと組み合わせたレナリドマイドは、少なくとも1つの前治療を受けた多発性骨髄腫患者の治療に対して承認されている。ポマリドマイドをデキサメタゾンと組み合わせて投与することもできる。その開示が全体として本明細書中に組み込まれる米国特許公開第2004/0029832 A1号には、多発性骨髄腫の治療が開示されている。

【００４２】

本明細書に提供される別の化合物は、以下の構造を有する、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(「化合物A」)、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である:

【化１】



A

。

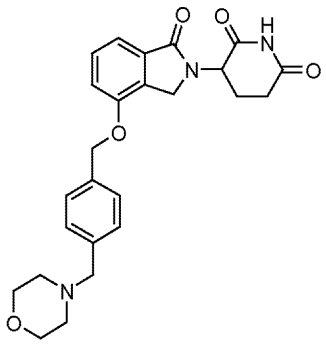
【００４３】

化合物Aは、その開示が全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,635,700号に記載されている通りに調製することができる。該化合物は、本明細書中の教示に基づいて、当業者に明白な他の方法に従って合成することもできる。ある実施態様において、化合物Aは、全体として引用により本明細書中に組み込まれる、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,806号に記載されている結晶形態である。いくつかの実施態様において、化合物Aの塩酸塩は、本明細書に提供される方法において使用される。癌及び他の疾患を化合物Aを用いて治療、予防、及び/又は管理する方法は、全体として引用により本明細書中に組み込まれる、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,995号に記載されている。

【００４４】

本明細書に提供されるまた別の化合物は、以下の構造を有する、3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン(「化合物B」)、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である:

【化２】



B

。

【００４５】

免疫調節化合物の効果を評価する従来の方法は、生細胞アッセイ又は長期にわたる臨床エンドポイントを必要とする。これらの細胞試験は面倒であり、様々な刺激物(例えば、リポ多糖又は抗CD3抗体)の使用を必要とすることが多い。サイトカイン産生などの間接的なエンドポイントが評価されるが、これは、複数の経路を介して影響を受けることがある。さらに、これらの化合物の臨床的効力は、通常は最低でも数カ月間の処置を必要とする患者応答の観点からしか測定することができないので、これを正確に予測することはできない。従来の方法の欠点を考慮して、免疫調節化合物の薬力学的活性を検出し、定量し、及び特徴付けるための効率的で、高感度で、かつ正確な方法を開発する必要性がある。

【発明の概要】

【００４６】

(3　発明の概要)

一態様において、本明細書に提供されるのは、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法であって:

a.第1の細胞を該化合物と接触させること

b.工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、及び

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が免疫調節化合物としての該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。他の実施態様において、癌は多発性骨髄腫(MM)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)(例えば、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDS)である。ある実施態様において、癌は急性骨髄性白血病(AML)である。ある実施態様において、細胞は癌細胞である。別の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【００４７】

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことが示されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことが示されたとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００４８】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法であって:

a.第1の細胞を該化合物と接触させること;

b.工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が抗腫瘍(又は抗癌)剤としての該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。ある実施態様において、細胞は癌細胞である。別の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【００４９】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことが示されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことが示されたとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００５０】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法であって:

a.癌を有する対象に化合物を投与すること;

b.該対象から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が該癌を治療する際の該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００５１】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００５２】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法であって:

a.化合物を対象に投与すること;

b.該対象から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中のレベルと異なる場合、該対象が該化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００５３】

いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測するために癌対象の群を選択する方法である。いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングするために癌対象の群を選択する方法である。いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該化合物に応答する可能性が高いことが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該化合物に応答する可能性が低いことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００５４】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法であって:

a.該治療化合物を該癌を有する対象に投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベル

と比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００５５】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００５６】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法であって:

a.該治療化合物を該対象に投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと予測又は診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００５７】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００５８】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法であって:

a.癌を有する対象に該治療化合物を投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該試料中のバイオマーカーのレベルを参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該レベルの変化が該対象の癌を治療する際の該治療化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００５９】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が該対象の癌を治療するのに効果があることが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において

、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物に、該対象の癌を治療する際の効力がないことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００６０】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法であって:

a.該患者由来の細胞を含む試料を得ること、

b.該細胞を該化合物の存在下又は非存在下で培養すること、

c.該培養細胞からタンパク質又は核酸(例えば、RNA、例えば、mRNA、もしくはDNA)を精製すること、及び

d.バイオマーカーの有無を測定することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。ある実施態様において、細胞は癌細胞である。別の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【００６１】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が該化合物治療に対する応答を有すると予測されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が該化合物治療に対する応答を有すると予測されないとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００６２】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であって、

a.該患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、

e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに

f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００６３】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００６４】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、対象を化合物で処置する方法であって、

a.患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、
f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００６５】

ある実施態様において、本方法は、(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む。他の実施態様において、化合物投与後の該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す。ある実施態様において、本方法は、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む。

【００６６】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、
a.該患者由来の第1の試料を得ること、
b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
c.該患者に1以上の化合物を投与すること、
d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【００６７】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００６８】

本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は多発性骨髄腫(MM)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)である。いくつかの実施態様において、MDSは、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDSである。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は急性骨髄性白血病(AML)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌はマントル細胞リンパ腫(MCL)である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は濾胞性リンパ腫(FL)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌は慢性リンパ球性白血病(CLL)である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は非ホジキンリンパ腫(NHL)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は有毛細胞白血病である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌は慢性骨髄性白血病(CML)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌はAIDS関連カポジ肉腫である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は悪性黒色腫である。

【００６９】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、
a.該患者由来の第1の試料を得ること、
b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
c.該患者に1以上の化合物を投与すること、
d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、方法である。

【００７０】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【００７１】

ある実施態様において、IFN関連障害は尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は慢性B型肝炎である。他の実施態様において、IFN関連障害は慢性C型肝炎である。ある実施態様において、IFN関連障害は再発寛解型多発性硬化症である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は慢性肉芽腫性疾患である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は癌である。

【００７２】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、バイオマーカーは、セレブロン(CRBN)関連タンパク質(CAP)である。

【００７３】

ある実施態様において、CAPは、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、HNRNPH2、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(Ikaros)、IKZF3(Aiolos)、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-PO_4、STAT3、SYNCRIP、TBK1、TBK1-PO_4、TBL1XR1、TLR1、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、TPD52、TUBA1A、TUBA1B、TUBA1C、UAP1、UBA52、UBAP2L,UBB、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XAF1、XRCC6、YWHAE、ZFP91、又はこれらの任意の組合せである。ある実施態様において、CAPはIFN経路タンパク質である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーは、表1又は3～8に記載されている1以上のタンパク質である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーは、表1及び/又は表3及び/又は表4及び/又は表5及び/又は表6及び/又は表7及び/又は表8に記載されている1以上のタンパク質である。

【００７４】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、化合物は、CRBN結合化合物(CBC)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、化合物は、IMiD(登録商標)免疫調節薬(Celgene社製)である。いくつかの実施態様において、化合物は、レナリドマイド、ポマリドマイド、サリドマイド、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物A)、又は3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)である。

【００７５】

1以上の化合物(例えば、1以上のCRBN結合化合物)と1以上のバイオマーカー(例えば、1以上のCAP)の様々な組合せが、本明細書に提供される様々な方法での使用のために企図されている。

【００７６】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、試料中の2以上のバイオマーカーのレベルを決定するための抗体のアレイである。ある実施態様において、該バイオマーカーのレベルは、例えば、化合物による治療のための対象を選択し;治療に対する対象の応答性を予測もしくはモニタリングし;又は治療に関する対象のコンプライアンスをモニタリングするために、本明細書に提供される様々な方法で使用される。

【００７７】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、試料中の2以上のバイオマーカーのレベルを、該バイオマーカーのポリヌクレオチドのうちの1つ又は複数とストリンジェントな条件下でハイブリダイズさせることにより決定するためのプローブのアレイである。いくつかの実施態様において、該バイオマーカーのレベルは、例えば、化合物による治療のための対象を選択し;治療に対する対象の応答性を予測もしくはモニタリングし;又は治療に関する対象のコンプライアンスをモニタリングするために、本明細書に提供される様々な方法で使用される。

【００７８】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、試料中の2以上のバイオマーカーのレベルを、該バイオマーカーのmRNAのうちの1つ又は複数とストリンジェントな条件下でハイブリダイズさせることにより決定するためのプローブのアレイである。いくつかの実施態様において、該バイオマーカーのレベルは、例えば、化合物による治療のための対象を選択し;治療に対する対象の応答性を予測もしくはモニタリングし;又は治療に関する対象のコンプライアンスをモニタリングするために、本明細書に提供される様々な方法で使用される。

【００７９】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、1以上のバイオマーカーを含む、単離されたバイオマーカーのパネルであり、ここで、1つのバイオマーカーはCAPである。具体的な実施態様において、CAPはCSNK1A1である。一実施態様において、CAPはCRBNである。一実施態様において、CAPはIkarosである。一実施態様において、CAPはAiolosである。一実施態様において、CAPはIFN経路タンパク質である。一実施態様において、CAPはIFNである。一実施態様において、CAPはSTATである。一実施態様において、CAPはZFP91である。

【００８０】

別の態様において、本明細書におけるものは、対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定するためのキットであり、ここで、該バイオマーカーはCAPである。ある実施態様において、該試料は生体試料である。

【００８１】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される方法を実施するためのキットである。

【図面の簡単な説明】

【００８２】

(4　図面の簡単な説明)

【図１】(図1A～C) Aiolos及びIkarosがABC DLBCL及びGCB DLBCLにおけるCRBN基質であることを示す図である。DLBCL細胞を、DMSO、レナリドマイド、又は化合物Aで、1、6、12、又は72時間処理し、その後、Aiolos、Ikaros、IRF4、又はβ-アクチンのレベルを評価した。(A)レナリドマイド及び化合物Aは、GCB DLBCLサブセットとABC DLBCLサブセットの両方において生化学的に活性がある。(B)及び(C) Aiolos及びIkarosは、DLBCLにおけるCRBN複合体の基質であり;かつレナリドマイド及び化合物Aは、IRF4レベルを、72時間以内に低下させる。

【００８３】

【図２】(図2A～B) Aiolos及びIkarosがインビボにおける$CRL4^{CRBN}$基質であることを示す図である。WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスをビヒクル又は30mg/kgの化合物Aのどちらかで1日1回処置した。腫瘍試料を最後の投与後の示された時点で回収した。その後、組織をAiolos及びIkarosについてのFFPE IHCに供した。(A)化合物Aは、処置から6時間以内に、WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスでAiolos分解を誘導する。(B)化合物Aは、処置から6時間以内に、WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスでIkaros分解を誘導する。

【００８４】

【図３】(図3A～C) Aiolosがリンパ腫増殖のドライバーであり、かつc-Mycを調節することを示す図である。誘導性Aiolos shRNA細胞株を0～100ng/mlのドキシサイクリンで72時間処理し、Aiolos、c-myc、IRF4、又はβ-アクチンタンパク質レベルを評価した。(A) 5つのAiolos shRNAのうちの少なくとも3つは、Aiolosタンパク質レベルの減少をもたらす。(B)及び(C) 3つのAiolos shRNAは、増殖及びc-Mycレベルも減少させる。Aiolos shRNAは、c-mycの有意な減少をもたらすが、IRF4の有意な減少はもたらさない。増殖アッセイは、Aiolosを標的とするshRNAが、ドキシサイクリン処理から3及び5日後に、細胞の増殖を阻害することを示している。

【００８５】

【図４】(図4A～C)レナリドマイド及び化合物Aに抵抗性のあるDLBCL細胞株の作製を示す図である。細胞株を、両方の化合物への長期暴露により、レナリドマイド及び化合物Aに対して抵抗性にした。抵抗性細胞及び親細胞の増殖をトリチウム化チミジン取込みアッセイにより評価した。(A)～(C)抵抗性のレナリドマイド(「Len」)又は化合物A細胞株は、10日間のウォッシュアウト期間の後、親細胞と比較して抵抗性を示しており、抵抗性がもう抵抗性細胞の固有の形質となっていたことを示している。

【００８６】

【図５】(図5A～B)レナリドマイド及び化合物Aに対する抵抗性の作用機序を示す図である。(A) DLBCLにおける抵抗性の獲得は、多発性骨髄腫で観察されるようなCRBNレベルの下方調節を伴わない。しかしながら、Aiolos及びIkarosレベルは、親と比較して、WSU-DLCL2抵抗性細胞でわずかに減少している。さらに、c-Mycレベルは、WSU-DLCL2抵抗性細胞とTMD8抵抗性細胞の両方で減少しており、一方、侵攻性疾患のマーカーであるCD44は、ABC DLBCL細胞株(TMD8)で増加している。(B) WSU-DLCL2 CmpA-R(化合物A抵抗性)細胞株におけるAiolosの破壊速度は、親細胞株と比較して減少している。

【００８７】

【図６】(図6A～C) DLBCL患者におけるCRBN、Aiolos、及びIkarosの発現レベルのダイナミックレンジを示す図である。CRBN、Aiolos、及びIkarosについての90人の患者由来のFFPE試料のIHCは、原発性DLBCLにおける広範な発現レベルを示している。(A) 3人の例示的な臨床試験患者C4、F2、及びB9におけるCRBN発現の範囲。CRBN染色は、90症例中76症例(84%)で観察された。核CRBNは、76例中23例の陽性CRBN腫瘍で観察された。(B) 2人の例示的な臨床試験患者E2及びG4におけるAiolos発現の範囲。Aiolos染色は、90症例中85症例(94%)で観察された。Aiolosは、85人中61人の患者で強く発現されていた。(C) 2人の例示的な臨床試験患者E2及びG4におけるIkaros発現の範囲。Ikaros染色は、90症例中76症例(84%)で観察された。DLBCLにおけるCRBN、Aiolos、及びIkarosのダイナミックレンジは、化合物A(又は他の化合物)の臨床試験に参加するための正の組み入れプロセスとして使用することができる。

【００８８】
【図７】(図7A～C) GCB DLBCL及びABC DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの示差活性を示す図である。複数のDLBCL細胞株をレナリドマイド又は化合物Aのどちらかとともに3日間培養した。増殖をトリチウム化チミジン取込みにより評価した。3つの現象;固有の抵抗性、レナリドマイドと比較した化合物Aの示差活性、又は2分子間での異なる効力差が観察された。(A)及び(B)レナリドマイドと比較した、化合物Aの示差活性がいくつかのGCB DLBCLで観察される。(C)化合物Aは、ABC DLBCLにおいて、レナリドマイドよりも効力がある。
【００８９】
【図８】(図8A～B)レナリドマイドが、化合物A及び1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)ウレア(「化合物C」又はCmp C)とCRBNを競合することを示す図である。(A)及び(B)レナリドマイドと化合物A又は化合物Cのどちらかによる共処理は、ABC DLBCLとGCB DLBCLの両方におけるCRBN複合体への結合の競合を介して、どちらの薬物の抗増殖効果も阻止する。レナリドマイドと化合物A又は化合物Cのどちらかとの共培養は、これらの化合物が相対的親和性で同じ結合ポケットを標的とするので、該化合物の活性を抑制する。
【００９０】
【図９】TMT質量分析を用いたDLBCLにおけるレナリドマイドと化合物Aの識別を示す図である。GCB及びABC細胞株をレナリドマイド又は化合物Aのどちらかで24及び72時間処理した。Aiolosタンパク質レベルを解析し、ABC DLBCLとGCB DLBCLの両方において、早くも24時間で、用量依存的に減少することが示された(下のパネル)。これらの細胞由来のタンパク質を標識し、シグナチャー応答についてタンデム質量タグプロテオミクスで分析することもできる(上のパネル)。
【００９１】
【図１０】(図10A～B) IFN経路タンパク質応答を示す図である。図10Aは、化合物AがIFN応答遺伝子発現を上方調節し、かつIRF7タンパク質発現を上方調節することを示している。図10Bは、shAiolosがIRF7タンパク質発現を上方調節することを示している。
【００９２】
【図１１】CSNK1A1タンパク質が、化合物Aによるよりも明らかに大きい程度に、レナリドマイド暴露によって影響を受ける数少ないタンパク質のうちの1つであることを示す図である。
【００９３】
【図１２】化合物A及び/又はレナリドマイドへの暴露によって影響を受け得るIFN経路タンパク質のリストを示す図である。
【００９４】
【図１３】(図13A～G) IFN経路に対するレナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aの効果を示す図である。図13Aは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3タンパク質発現を上方調節することを示している。図13Bは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びXAF1遺伝子発現を上方調節することを示している。図13Cは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、ISG15及びOAS3遺伝子発現を上方調節することを示している。図13Dは、shAiolosがIFN経路タンパク質を誘導し、IFIT1タンパク質レベルを上方調節することを示している。図13Eは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物AがIRFレベルの変化を誘導することを示している。図13Fは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1及びIFIT3タンパク質発現を上方調節し、TBK1リン酸化(TBK1-PO_4)を上方調節し、IKKEタンパク質レベルを低下させることを示している。図13Gは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1及びIFIT3タンパク質発現を上方調節し、STAT変化を誘導することを示している。
【００９５】
【図１４】(図14A～B) ZFP91及びAiolosのレベルが、様々な化合物による処理に応答して

、リンパ腫細胞株で低下することを、ウェスタンブロット解析を用いて示した図である。
【００９６】
【図１５】ZFP91、CRBN、Ikaros、及びAiolosのレベルが、化合物による処理に応答して、骨髄腫、リンパ腫、及び初代B細胞株で変化することを、ウェスタンブロット解析を用いて示した図である。
【００９７】
【図１６】(図16A～C)化合物によって誘導されるZFP91レベルの低下がU266細胞においてCRBN依存的経路で生じることを、ウェスタンブロット解析を用いて示した図である。図16Aは、ポマリドマイド誘導性ZFP91分解がU266細胞においてCRBN依存的であることを示し;図16Bは、CRBNが下方調節されたとき、化合物(サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物A)によって誘導されるAiolos、Ikaros、及びZFP91タンパク質の低下が阻止されたことを示し;図16Cは、NAE1又はプロテアソーム阻害剤を用いて細胞を処理したとき、化合物(サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物A)によって誘導されるAiolos、Ikaros、及びZFP91タンパク質の低下が阻止されたことを示している。
【００９８】
【図１７】(図17A～D)化合物によって誘導されるZFP91レベルの低下がOCI-LY10細胞においてCRBN依存的経路で生じることを、ウェスタンブロット解析を用いて示した図である。図17Aは、100mMのサリドマイド、10mMのレナリドマイド、1mMのポマリドマイド、1μMもしくは10μMの化合物A(Cmp A)、又は100nMの化合物B(Cmp B)が、OCI-LY10細胞でZFP91及びAiolosのレベルを低下させることを示している。図17Bは、1μMのレナリドマイド、10μMのレナリドマイド、0.1μMの化合物A、1μMの化合物A、又は10μMの化合物Aが、OCI-LY10細胞でZFP91及びAiolosのレベルを低下させることを示している。図17C～Dは、MLN-4924による前処理が、化合物で処理したOCI-LY10細胞でAiolosとZFP91の両方のレベルを回復させることを示している。
【００９９】
【図１８】二重アッセイ及びH-スコア法を用いた22例のMM試料の病理学的評価を示す図である。
【０１００】
【図１９】(図19A～C) CRBNの二重染色アッセイの結果を示す図である。図19Aは、二重染色アッセイが、それぞれ、多発性骨髄腫細胞株DF15とポマリドマイド抵抗性DF15Rにおける高いCRBN発現レベルと低いCRBN発現レベルを識別することを示している。図19Bは、試料MM12のCRBN染色結果及びH-スコアを示している。図19Cは、試料MM13及びMM15のCRBN染色結果及びH-スコアを示している。
【０１０１】
【図２０】試料MM23におけるAiolos染色及び核H-スコアを示す図である。
【０１０２】
【図２１】試料MM23におけるIkaros染色及び核H-スコアを示す図である。
【０１０３】
【図２２】(図22A～E)トリチウム化チミジン及び/又はBrdUアッセイにより評価される一連の骨髄癌細胞株におけるレナリドマイド処理に対する感受性を示す図である。図22Aは、13種のMDS/AML及び1種のMM細胞株を、レナリドマイド(LEN)に対する感受性について、4日間のBrdU細胞アッセイで評価し、HNT-34及びMDS-L細胞が、レナリドマイドに対する最も大きい感受性を示すことを示している。図22Bは、HNT-34細胞とMDS-L細胞がどちらもレナリドマイドに感受性があることを示している。図22Cは、レナリドマイド(LEN)及び化合物Aに対する骨髄癌細胞株の感受性を示している。図22Dは、レナリドマイドが、感受性細胞株(HNT-34、MDS-L)で、カゼインキナーゼ1、アルファ1(CSNK1A1;本明細書では互換的に「CK1a」及び「CK1α」とも呼ばれる)の分解を促進するが、非感受性細胞株(例えば、MOLM-13、THP-1)ではCSNK1A1を分解しないことを示している。レナリドマイドは、非感受性細胞株KG-1及びHL-60でもCSNK1A1の分解を促進した。図22Eは、未処理の骨髄癌細胞及び

レナリドマイド(LEN)処理した骨髄癌細胞におけるCK1α、Ikaros、及びCRBNタンパク質レベルのウェスタンブロット解析を示している。

【０１０４】

【図２３】(図23A～D)レナリドマイドが、del(5q) MDS細胞株(MDS-L)及びAML細胞株(HNT-34)でIkaros及びCSNK1A1を減少させることを示す図である。図23A及び図23Bは、ビヒクル又は10uMのレナリドマイドで8、24、及び72時間処理した後の、del(5q) MDS細胞株(MDS-L)及びAML細胞株(HNT-34)におけるタンデム質量タグプロテオミクスの結果を示している。図23Cは、レナリドマイドによるIkaros及びCSNK1A1タンパク質の減少が、MDS-L細胞におけるウェスタンブロット解析によって確認されることを示している。図23Dは、レナリドマイドによるIkaros及びCSNK1A1タンパク質の減少が、ウェスタンブロット解析により、HNT-34細胞で確認されることを示している。

【０１０５】

【図２４】(図24A～B)レナリドマイドで処理したHNT-34細胞におけるCSNK1A1及びIkarosの分解が時間及び用量依存的であることを示す図である。図24Aは、レナリドマイドで処理したHNT-34細胞におけるCSNK1A1及びIkarosの分解が時間依存的であることを示している。図24Bは、レナリドマイドで処理したHNT-34細胞におけるCSNK1A1及びIkarosの分解が用量依存的であることを示している。

【０１０６】

【図２５】(図25A～B)レナリドマイド処置がAML患者でCSNK1A1及びIkarosレベルを減少させることをを示す図である。図24Aは、CK1αとIkarosがどちらも、レナリドマイド処置した5人の患者のうちの4人で調節された(下方調節された)ことを示している。図25Bは、CK1α及びIkarosタンパク質レベルが、レナリドマイド(LEN)処置したAML患者の骨髄又は末梢血において、インビボで低下したことを示している。

【０１０７】

【図２６】レナリドマイド処理が、3時間又は6時間で、CSNK1A1タンパク質レベルとIkarosタンパク質レベルの両方を減少させ、プロテアソーム阻害剤MG-132によるHNT-34細胞の前処理が、レナリドマイドの存在下で、CSNK1A1タンパク質レベルを安定化することを示す図である。

【０１０８】

【図２７】(図27A～B) CK1αレベルのレナリドマイド媒介性低下の機序に関するデータを示す図である。図27Aは、化合物AによるHNT-34細胞の前処理が、レナリドマイド誘導性CSNK1A1分解を阻止することを示している。図27Bは、CK1αレベルのLEN媒介性低下がカリン依存的かつCRBN依存的であることを示している。例えば、プロテオソーム阻害剤(MG-132)及びnedd化阻害剤(MLN-4924)による前処理は、HNT-34細胞におけるLEN媒介性CK1α低下を無効にした(図27B、左のパネル)。さらに、CRBN RNAiによる前処理は、HNT-34細胞におけるLEN媒介性CK1α低下を阻害した(図27B、右のパネル)。

【発明を実施するための形態】

【０１０９】

(5　発明の詳細な説明)

本明細書に提供される方法、アレイ、プローブ、及びキットは、一つには、生体試料中の特定の分子(例えば、mRNA、cDNA、又はタンパク質)のレベルの変化、例えば、レベルの増加及び/又はレベルの減少をバイオマーカーとして用いて、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)を有するか又はそれを有することが疑われる対象の、治療化合物(例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、もしくは化合物B、又はこれらの立体異性体、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形)に対する応答性を予測することができるという発見に基づいている。

【０１１０】

(5.1　定義)

本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、「治療する(treat)」、「治療

する(treating)」、及び「治療」という用語は、患者が特定の癌に罹患している間に行われる行為であって、癌の重症度を軽減するか、又は癌の進行を遅延もしくは減速させる行為を指す。

【０１１１】

化合物による治療に関して言及される場合の「感受性」及び「感受性がある」という用語は、腫瘍又は治療中の疾患の進行を軽減し又は減少させる際の該化合物の有効性の度合いを指す相対的な用語である。例えば、化合物と関連した細胞又は腫瘍の治療に関して使用される場合の「感受性の増加」という用語は、腫瘍治療の有効性の少なくとも5%、又はそれを上回る増加を指す。

【０１１２】

本明細書で使用されるように、「化合物」及び「治療化合物」という用語は互換的に使用されており、免疫調節化合物又は免疫調節薬を含む。本明細書で使用されるように、「免疫調節化合物」又は「免疫調節薬」という用語は、一般に、何らかの方法で免疫応答を変化させることができる分子又は薬剤を指す。免疫調節化合物の非限定的な例としては、下記の第5.7節に開示されているものが挙げられる。

【０１１３】

本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、化合物の「治療有効量」は、癌の治療もしくは管理において治療的利益をもたらすか、又は癌の存在と関連する1以上の症状を遅延させもしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、癌の治療又は管理における治療的利益をもたらす、単独の又は他の療法と組み合わせた、治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、療法全体を改善するか、癌の症状もしくは原因を軽減もしくは回避するか、又は別の治療剤の治療効力を増強する量を包含することができる。この用語はまた、研究者、獣医、医師、又は臨床医によって追求されている生体分子(例えば、タンパク質、酵素、RNA、もしくはDNA)、細胞、組織、システム、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発するのに十分である化合物の量を指す。

【０１１４】

治療に関して使用される場合の「応答性」又は「応答性がある」という用語は、治療されている疾患、例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAMLの症状を軽減し又は減少させる際の治療の有効性の度合いを指す。例えば、細胞又は対象の治療に関して使用される場合の「応答性の増加」という用語は、当技術分野で公知の任意の方法を用いて測定したときの、疾患の症状を軽減し又は減少させる際の有効性の増加を指す。ある実施態様において、有効性の増加は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、又は少なくとも約50%である。

【０１１５】

本明細書で使用されるように、「効果的な対象応答」、「効果的な患者応答」、又は「効果的な患者腫瘍応答」という用語は、患者に対する治療的利益の何らかの増加を指す。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、腫瘍の進行速度の5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少であることができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、癌の身体症状の5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少であることができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、腫瘍のサイズの5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少であることができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、癌の身体症状の5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少であることができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、任意の好適な手段、例えば、遺伝子発現、細胞数、アッセイ結果などによって測定される、患者の応答の5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、又はそれを上回る増加であることもできる。

【０１１６】

癌又は癌関連疾患の改善は、完全応答又は部分応答として特徴付けることができる。「

完全応答」は、何らかの過去の異常なX線検査、骨髄、及び脳脊髄液(CSF)、又は異常な単クローン性タンパク質の測定値の正常化を伴う、臨床的に検出可能な疾患の本質的な不在を指す。「部分応答」は、新たな病変の非存在下の、全ての測定可能な腫瘍量(すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、又は腫瘍塊の測定体積もしくは異常な単クローン性タンパク質の量)の少なくとも約5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、又は90％の減少を指す。「治療」という用語は、完全応答と部分応答の両方を企図する。

【０１１７】

「可能性」という用語は、通常、事象の確率の増加を指す。患者腫瘍応答の有効性に関して使用される場合の「可能性」という用語は、通常、腫瘍進行又は腫瘍細胞成長の速度が減少する確率の増加を企図する。患者腫瘍応答の有効性に関して使用される場合の「可能性」という用語は、通常、腫瘍の治療における進展の増加の証拠となり得る、mRNA又はタンパク質発現などの、指標の増加を意味することもできる。

【０１１８】

「予測する」という用語は、通常、事前に決定又は言及することを意味する。癌治療の有効性を「予測する」ために使用される場合、例えば、「予測する」という用語は、癌治療の転帰の可能性を、治療が開始されてしまう前に又は治療期間が相当進行してしまう前に、最初に決定することができることを意味する。

【０１１９】

本明細書で使用される「モニタリングする」という用語は、通常、活性の監視、監督、調節、観察、追跡、又は調査を指す。例えば、「化合物の有効性をモニタリングする」という用語は、患者における又は腫瘍細胞培養物における癌治療の有効性を追跡することを指す。同様に、「モニタリングする」は、個別に又は臨床試験において、患者コンプライアンスとの関連において使用される場合、患者が実際に被験薬物を処方された通りに服用していることを追跡又は確認することを指す。モニタリングは、例えば、mRNA又はタンパク質バイオマーカーの発現を追跡調査することによって行うことができる。

【０１２０】

癌又は癌関連疾患の改善は、完全応答又は部分応答として特徴付けることができる。「完全応答」は、何らかの過去の異常なX線検査、骨髄、及び脳脊髄液(CSF)又は異常な単クローン性タンパク質の測定値の正常化を伴う、臨床的に検出可能な疾患の不在を指す。「部分応答」は、新たな病変の非存在下の、全ての測定可能な腫瘍量(すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、又は腫瘍塊の測定体積もしくは異常な単クローン性タンパク質の量)の少なくとも約10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、又は90％の減少を指す。「治療」という用語は、完全応答と部分応答の両方を企図する。

【０１２１】

本明細書で使用される「腫瘍」は、悪性か良性かを問わず、全ての新生物性細胞の成長及び増殖、並びに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。本明細書で使用される「新生物性」は、悪性か良性かを問わず、異常な組織成長をもたらす、全ての形態の調節不全の又は無調節な細胞成長を指す。したがって、「新生物性細胞」には、調節不全の又は無調節な細胞成長を有する悪性細胞及び良性細胞が含まれる。

【０１２２】

本明細書で使用されるように、「セレブロン関連タンパク質」又は「CAP」という用語は、直接的又は間接的に、CRBNと相互作用するか又はCRBNに結合するタンパク質を指す。例えば、この用語は、セレブロンに直接的に結合する任意のタンパク質、及びセレブロン経路の間接的な下流エフェクターである任意のタンパク質を指す。ある実施態様において、「セレブロン関連タンパク質」又は「CAP」は、CRBNの基質、例えば、CRBNを含むE3ユビキチンリガーゼ複合体のタンパク質基質、又はその下流基質である。一実施態様において、本明細書に提供されるCAPは、CRBNの基質、例えば、「Aiolos」としても知られるIKZF3、及び/又は「Ikaros」としても知られるIKZF1である。ある実施態様において、「セレブロン関連タンパク質」又は「CAP」は、CRBNの結合タンパク質である。また他の実施態

様において、CAPはIFNである。他の実施態様において、CAPは、図12に記載されているIFN経路タンパク質である。他の実施態様において、IFN経路タンパク質は、IFN誘導性膜貫通タンパク質3(IFITM3)及び/又はIFN調節因子7(IRF7)である。また他の実施態様において、CAPはCSNK1A1である。また他の実施態様において、CAPは、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、OAS3、IFI27、IFIT1、又はISG15を伴うIFN誘導性タンパク質である。他の実施態様において、CAPはIRFである。一実施態様において、IRFは、IRF1、IRF3、IRF4、IRF7、及びIRF9からなる群から選択される。他の実施態様において、CAPは、TBK1又はTBK1-PO4である。他の実施態様において、CAPは、STATタンパク質又はリン酸化STATである。いくつかの実施態様において、CAPはZNF198である。他の例示的なCAPは、本明細書中の別所に提供されている。

【０１２３】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、分子の活性又は生体機能を制御すること、例えば、該活性又は機能を増強し又は低減させることを指す。

【０１２４】

「癌」及び「癌性」という用語は、通常、無調節な細胞成長を特徴とする哺乳動物の生理的状態を指すか、又は該状態を言い表す。癌の例としては、血行性腫瘍(例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病)、並びに固形腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２５】

「不応性又は抵抗性」という用語は、患者が、集中的な治療の後でさえも、残存する癌細胞(例えば、白血病又はリンパ腫細胞)を、そのリンパ系、血液、及び/又は造血組織(例えば、骨髄)中に有する状況を指す。

【０１２６】

本明細書で使用されるように、本明細書で互換的に使用される「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、ペプチド結合を介して連結された、連続して並ぶ3個以上のアミノ酸のアミノ酸ポリマーを指す。「ポリペプチド」という用語には、タンパク質、タンパク質断片、タンパク質類似体、オリゴペプチドなどが含まれる。本明細書で使用されるポリペプチドという用語は、ペプチドを指すこともできる。ポリペプチドを構成するアミノ酸は、天然に由来するものであってもよく、又は合成されたものであってもよい。ポリペプチドは、生体試料から精製することができる。ポリペプチド、タンパク質、又はペプチドは、修飾されたポリペプチド、タンパク質、及びペプチド、例えば、糖ポリペプチド、糖タンパク質、もしくは糖ペプチド;又はリポポリペプチド、リポタンパク質、もしくはリポペプチドも包含する。

【０１２７】

「抗体」という用語は、本明細書において最も広い意味で使用され、完全に組み立てられた抗体、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片(例えば、Fab、$F(ab')_2$、Fv、及び他の断片)、単鎖抗体、ダイアボディ、抗体キメラ、ハイブリッド抗体、二重特異性抗体、ヒト化抗体などに及ぶ。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体の両方に及ぶ。「抗体」及び「免疫グロブリン」又は「Ig」という用語は、本明細書で互換的に使用することができる。「CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗体」、「CRBNエピトープに免疫特異的に結合する抗体」、「CRBN抗体」、「抗CRBN抗体」という用語、及び類似の用語も、本明細書で互換的に使用されており、CRBNポリペプチド、例えば、CRBN抗原又はエピトープ(例えば、ヒトCRBNのペプチド65-76)に特異的に結合する抗体及びその断片を指す。該抗体には、CRBNポリペプチドに特異的に結合する修飾抗体(すなわち、修飾されたIgG(例えば、IgG1)定常ドメインを含む抗体)と未修飾抗体(すなわち、修飾されたIgG(例えば、IgG1)定常ドメインを含まない抗体)の両方が含まれる。CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗体又はその断片は、関連抗原と交差反応性であり得る。ある実施態様において、CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗体又はその断片は、他の抗原と交差反応しない。CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗体又はその断片は、例えば、免疫アッセイ、BIAcore、又は当業者に公知の他の技術により同定することができる。抗体又はその

断片は、放射免疫アッセイ(RIA)及び酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)などの実験技術を用いて決定したとき、それがどの交差反応性抗原に対してよりも高い親和性でCRBN抗原に結合する場合、CRBN抗原に特異的に結合する。一般に、特異的又は選択的反応は、バックグラウンドシグナル又はノイズの少なくとも2倍であり、より一般には、バックグラウンドの10倍を上回る。抗体の特異性に関する考察については、例えば、Paul編，1989，基礎免疫学(Fundamental Immunology)、第2版、Raven Press，New York 332-336ページを参照されたい。

【０１２８】

本明細書に提供される抗体としては、合成抗体、モノクローナル抗体、組換えにより産生された抗体、多重特異性抗体(二重特異性抗体を含む)、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、イントラボディ、単鎖Fv(scFv)(例えば、単一特異性、二重特異性などを含む)、ラクダ化抗体、Fab断片、F(ab'')断片、ジスルフィド連結Fv(sdFv)、抗イディオタイプ(抗Id)抗体、及び上記のいずれかのエピトープ結合断片が挙げられるが、これらに限定されない。特に、本明細書に提供される抗体としては、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位(例えば、抗CRBN抗体の1以上の相補性決定領域(CDR))を含む抗原結合ドメイン又は分子が挙げられる。本明細書に提供される抗体は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、及びIgY)、任意のクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)、又は任意のサブクラス(例えば、IgG2a及びIgG2b)のものであることができる。いくつかの実施態様において、抗CRBN抗体は、完全ヒト、例えば、完全ヒトモノクローナルCRBN抗体である。ある実施態様において、本明細書に提供される抗体は、IgG抗体、或いはそのクラス(例えば、ヒトIgG1もしくはIgG4)又はサブクラスである。

【０１２９】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」、「抗原結合断片」という用語、及び類似の用語は、抗原と相互作用し、かつ結合因子に、抗原に対するその特異性及び親和性を付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分(例えば、CDR)を指す。抗原結合領域は、任意の動物種、例えば、齧歯類(例えば、ウサギ、ラット、又はハムスター)及びヒトに由来することができる。いくつかの実施態様において、抗原結合領域は、ヒト起源のものである。

【０１３０】

抗体の「定常領域」又は「定常ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能、例えば、Fc受容体との相互作用を示す軽鎖及び重鎖のカルボキシ末端部分を指す。これらの用語は、抗原結合部位を含む、免疫グロブリンのもう一方の部分である可変ドメインと比べてより保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常ドメインは、重鎖のCH1、CH2、及びCH3ドメイン、並びに軽鎖のCLドメインを含む。

【０１３１】

本明細書で使用される「エピトープ」という用語は、抗体の1以上の抗原結合領域に結合することができ、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)における抗原性又は免疫原性活性を有し、免疫応答を誘発することができる、抗原、例えば、CRBNポリペプチド又はCRBNポリペプチド断片の表面の局所領域を指す。免疫原性活性を有するエピトープは、動物における抗体応答を誘発するポリペプチドの部分である。抗原性活性を有するエピトープは、当技術分野で周知の任意の方法によって、例えば、本明細書に記載される免疫アッセイによって決定したとき、抗体が免疫特異的に結合するポリペプチドの部分である。抗原性エピトープは、必ずしも免疫原性である必要はない。エピトープは、通常、アミノ酸又は糖側鎖などの化学的に活性のある表面分子団からなり、特異的な3次元構造的特徴及び特異的な電荷特徴を有する。エピトープに寄与するポリペプチドの領域は、ポリペプチドの連続的アミノ酸であってもよく、又はエピトープは、ポリペプチドの2以上の非連続的領域から生じるものであってもよい。エピトープは、抗原の3次元表面特性であっても、そうでなくてもよい。

【０１３２】

「完全ヒト抗体」又は「ヒト抗体」という用語は、本明細書で互換的に使用されており、ヒト可変領域、及びいくつかの実施態様において、ヒト定常領域を含む抗体を指す。具体的な実施態様において、これら用語は、ヒト起源の可変領域及び定常領域を含む抗体を指す。「完全ヒト」抗CRBN抗体は、ある実施態様において、CRBNポリペプチドに結合し、かつヒト生殖系列免疫グロブリン核酸配列の天然の体細胞変異体である核酸配列によってコードされる抗体も包含することができる。具体的な実施態様において、本明細書に提供される抗CRBN抗体は、完全ヒト抗体である。「完全ヒト抗体」という用語は、Kabatらの文献、免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, 1991に記載されているヒト生殖系列免疫グロブリン配列に対応する可変及び定常領域を有する抗体を含む。

【０１３３】

「組換えヒト抗体」という語句は、組換え手段により調製、発現、作製、又は単離されたヒト抗体、例えば、宿主細胞内にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを用いて発現された抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニック及び/もしくはトランスクロモソーマルである動物(例えば、マウスもしくはウシ)から単離された抗体(例えば、Taylor, L. D.らの文献(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295参照)、又はヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを伴う任意の他の手段により調製、発現、作製、もしくは単離された抗体を含む。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変及び定常領域を有することができる。Kabat, E. Aらの文献(1991)、免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい。ある実施態様において、しかしながら、そのような組換えヒト抗体は、インビトロ突然変異誘発(又はヒトIg配列についてトランスジェニックの動物を使用する場合、インビボ体細胞突然変異誘発)を受けるため、組換え抗体のVH及びVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VH及びVL配列に由来し、かつ該配列と関連するが、インビボのヒト抗体生殖系列レパートリー内に本来存在しない可能性がある配列である。

【０１３４】

「重鎖」という用語は、抗体との関連において使用される場合、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、アルファ(α)、デルタ(δ)、イプシロン(ε)、ガンマ(γ)、及びミュー(μ)と呼ばれる5つの明らかに異なるタイプを指す。重鎖のこれらの明らかに異なるタイプは周知であり、IgGの4つのサブクラス、すなわち、IgG1、IgG1、IgG3、及びIgG4を含め、それぞれ、抗体の5つのクラス、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMを生じる。いくつかの実施態様において、重鎖はヒト重鎖である。

【０１３５】

「Kabat付番」という用語及び同様の用語は、当技術分野で認められており、抗体の重鎖及び軽鎖可変領域、又はその抗原結合部分において、他のアミノ酸残基よりも可変性である(すなわち、超可変性である)アミノ酸残基を付番する体系を指す。Kabatらの文献(1971)、Ann. any Acad. Sci. 190:382-391、及びKabatらの文献(1991)、免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242。重鎖可変領域について、超可変領域は、通常、CDR1については、アミノ酸位置31～35、CDR2については、アミノ酸位置50～65、及びCDR3については、アミノ酸位置95～102に及ぶ。軽鎖可変領域について、超可変領域は、通常、CDR1については、アミノ酸位置24～34、CDR2については、アミノ酸位置50～56、及びCDR3については、アミノ酸位置89～97に及ぶ。他の付番方式は、当業者によって容易に理解されるであろう。

【０１３６】

「軽鎖」という用語は、抗体との関連において使用される場合、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ(κ)又はラムダ(λ)と呼ばれる2つの明らかに異なるタイプを

指す。軽鎖アミノ酸配列は当技術分野で周知である。ある実施態様において、軽鎖はヒト軽鎖である。

【０１３７】

「モノクローナル抗体」という用語は、均一又は実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を指し、各々のモノクローナル抗体は、通常、抗原上の単一のエピトープを認識する。いくつかの実施態様において、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」は、単一のハイブリドーマ又は他の細胞により産生される抗体であり、ここで、該抗体は、例えば、ELISA、又は当技術分野で公知のもしくは本明細書に提供される実施例中の他の抗原結合もしくは競合結合アッセイで決定したとき、CRBNエピトープにのみ免疫特異的に結合する。「モノクローナル」という用語は、任意の特定の抗体作製方法に限定されない。例えば、本明細書に提供されるモノクローナル抗体は、Kohlerらの文献; Nature, 256:495(1975)に記載されているハイブリドーマ法によって作製されてもよく、又は例えば、本明細書に記載される技術を用いてファージライブラリーから単離されてもよい。クローン細胞株及びそれによって発現されるモノクローナル抗体の他の調製方法は、当技術分野で周知である。例えば、分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)(2002)、第5版、Ausubelら編、John Wiley and Sons, New Yorkの第11章を参照されたい。その他のモノクローナル抗体を作製する他の例示的な方法は、本明細書中の実施例に提供されている。

【０１３８】

本明細書で使用される「ポリクローナル抗体」は、多くのエピトープを有するタンパク質に対する免疫原性応答において生成された抗体集団を指し、したがって、タンパク質内の同じエピトープ及び異なるエピトープに対する様々な異なる抗体を含む。ポリクローナル抗体の産生方法は当技術分野で公知である。例えば、分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)(2002)、第5版、Ausubelら編、John Wiley and Sons, New Yorkの第11章を参照されたい。

【０１３９】

「セレブロン」又は「CRBN」という用語及び同様の用語は、任意のCRBN、例えば、ヒトCRBNタンパク質(例えば、その各々が全体として引用により本明細書中に組み込まれる、ヒトCRBNアイソフォーム1、GenBankアクセッション番号NP_057386;又はヒトCRBNアイソフォーム2、GenBankアクセッション番号NP_001166953)のアミノ酸配列を含むポリペプチド(「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、本明細書で互換的に使用される)、並びにそのSNP変異体を含む関連ポリペプチドを指す。関連CRBNポリペプチドには、アレル変異体(例えば、SNP変異体);スプライス変異体;断片;誘導体;置換、欠失、及び挿入変異体;融合ポリペプチド;並びに種間ホモログが含まれ、これらは、ある実施態様において、CRBN活性を保持し及び/又は抗CRBN免疫応答を発生させるのに十分である。

【０１４０】

「CRBN抗原」という用語は、抗体が免疫特異的に結合するCRBNポリペプチドの部分を指す。CRBN抗原は、抗体が免疫特異的に結合するCRBNポリペプチドの類似体もしくは誘導体又はこれらの断片も指す。免疫応答を誘発することができるCRBN抗原の表面上の局所領域は、CRBN「エピトープ」である。エピトープに寄与するCRBNポリペプチドの領域は、ポリペプチドの連続的アミノ酸であってもよく、又はエピトープは、ポリペプチドの2以上の非連続的領域から生じるものであってもよい。エピトープは、抗原の3次元表面特性であっても、そうでなくてもよい。

【０１４１】

「可変領域」又は「可変ドメイン」という用語は、抗体間で配列が広範囲に異なり、かつ各々の特定の抗体のその特定の抗原に対する結合及び特異性に関して使用される、軽鎖及び重鎖の部分、通常、重鎖のアミノ末端の約120～130アミノ酸及び軽鎖の約100～110アミノ酸を指す。配列の可変性は、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる領域に集中しており、一方、可変ドメイン中のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。軽鎖及び重鎖のCDRは、主に、抗体と抗原との相互作用に関与している。本明細書で

使用されるアミノ酸位置の付番は、Kabat, E. A.らの文献(1991)、免疫学的に興味深いタンパク質の配列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)、第5版、U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242に見られるような、EUインデックスに従う。いくつかの実施態様において、可変領域はヒト可変領域である。

【０１４２】

本明細書で使用される「発現される」又は「発現」という用語は、遺伝子の2本の核酸鎖のうちの一方の領域と少なくとも部分的に相補的なRNA核酸分子を生じる、遺伝子からの転写を指す。本明細書で使用される「発現される」又は「発現」という用語は、タンパク質、ポリペプチド、又はこれらの部分を生じる、RNA分子からの翻訳も指す。

【０１４３】

「レベル」という用語は、バイオマーカー分子の量、蓄積、又は割合を指す。レベルは、例えば、遺伝子によってコードされるメッセンジャーRNA(mRNA)の量もしくは合成割合、遺伝子によってコードされるポリペプチドもしくはタンパク質の量もしくは合成割合、又は細胞もしくは生体液中に蓄積した生体分子の量もしくは合成割合によって表すことができる。「レベル」という用語は、試料中の分子の絶対量、又は定常状態もしくは非定常状態の条件下で決定される分子の相対量を指す。

【０１４４】

「上方調節される」mRNAは、通常、所与の処置又は条件により「増加」する。「下方調節される」mRNAは、通常、所与の処置又は条件に応答したmRNAの発現のレベルの「減少」を指す。状況によっては、mRNAレベルは、所与の処置又は条件によって変化しないままであることもある。患者試料由来のmRNAは、薬物で処置したとき、処置していない対照と比較して「上方調節され」得る。この上方調節は、例えば、比較対照mRNAレベルの約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%、3,00%、3,500%、4,000%、4,500%、5,000%、又はそれを上回る増加であり得る。或いは、mRNAは、特定の化合物又は他の薬剤の投与に応答して、「下方調節される」、すなわち、より低いレベルで発現され得る。下方調節されたmRNAは、例えば、比較対照mRNAレベルの約99%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、3%、1%、又はそれ未満のレベルで存在し得る。

【０１４５】

同様に、患者試料由来のポリペプチド又はタンパク質バイオマーカーのレベルは、薬物で処置したとき、処置していない対照と比較して増加し得る。この増加は、比較対照タンパク質レベルの約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%、又はそれを上回るものであり得る。或いは、タンパク質バイオマーカーのレベルは、特定の化合物又は他の薬剤の投与に応答して減少し得る。この減少は、例えば、比較対照タンパク質レベルの約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、3%、1%、又はそれ未満のレベルで存在し得る。

【０１４６】

本明細書で使用される「決定する」、「測定する」、「評価する(evaluating)」、「評価する(assessing)」、及び「アッセイする」という用語は、通常、任意の形態の測定を指し、要素が存在するか否かを決定することを含む。これらの用語は、定量的決定及び/又は定性的決定の両方を含む。評価は、相対的なものであっても、絶対的なものであってもよい。「の存在を評価する」は、存在する何かの量を決定すること、及びそれが存在するか又は存在しないかを決定することを含むことができる。

【０１４７】

本明細書で使用される「モニタリングする」という用語は、通常、活性の監視、監督、調節、観察、追跡、又は調査を指す。例えば、「化合物の有効性をモニタリングする」と

いう用語は、患者における又は腫瘍細胞培養物における癌治療の有効性を追跡することを指す。同様に、「モニタリングする」は、患者コンプライアンスとの関連において使用される場合、個別に又は臨床試験において、患者が実際に被験薬物を指示された通りに服用していることを追跡又は確認することを指す。モニタリングは、例えば、mRNA又はタンパク質バイオマーカーの発現を追跡調査することによって行うことができる。

【０１４８】

「核酸」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、ヌクレオチド、例えば、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、又は合成により産生された化合物から構成される任意の長さのポリマーを説明するために本明細書で互換的に使用されており、該合成により産生された化合物は、2つの天然の核酸のハイブリダイゼーションと同様に配列特異的に天然の核酸とハイブリダイズすることができ、例えば、ワトソン-クリック塩基対形成相互作用に関与することができる。ポリヌクレオチド配列との関連において本明細書で使用されるように、「塩基(bases)」(又は「塩基」(base))という用語は、「ヌクレオチド(nucleotides)」(又は「ヌクレオチド(nucleotide)」)、すなわち、ポリヌクレオチドのモノマーサブユニットと同義である。「ヌクレオシド」及び「ヌクレオチド」という用語は、既知のプリン及びピリミジン塩基だけでなく、修飾された他の複素環塩基も含有する部分を含むことが意図される。そのような修飾には、メチル化されたプリンもしくはピリミジン、アシル化されたプリンもしくはピリミジン、アルキル化されたリボース、又は他の複素環が含まれる。さらに、「ヌクレオシド」及び「ヌクレオチド」という用語は、従来のリボース及びデオキシリボース糖だけでなく、他の糖も同様に含有する部分を含む。修飾されたヌクレオシド又はヌクレオチドは、例えば、ヒドロキシル基の1つ又は複数が、ハロゲン原子もしくは脂肪族基と置換されているか、又はエーテル、アミンなどとして官能基化されている、糖部分上の修飾も含む。「類似体」は、文字通り、模倣体、誘導体である、類似構造を有する、又は他の同様の用語として認識される構造的特徴を有する分子を指し、例えば、非天然ヌクレオチドを組み込んだポリヌクレオチド、2'-修飾ヌクレオシドなどのヌクレオチド模倣体、ペプチド核酸、オリゴマーヌクレオシドホスホネート、及び保護基又は連結部分などの付加置換基を有する任意のポリヌクレオチドを含む。

【０１４９】

「相補的な」という用語は、ポリヌクレオチドの配列に基づくポリヌクレオチド間の特異的結合を指す。本明細書で使用されるように、第1のポリヌクレオチド及び第2のポリヌクレオチドは、それらがストリンジェントな条件下のハイブリダイゼーションアッセイで互いに結合する場合、例えば、それらがハイブリダイゼーションアッセイで一定の又は検出可能なレベルのシグナルを生じさせる場合、相補的である。ポリヌクレオチドの部分は、それらが、例えば、AがT(又はU)と対形成し、GがCと対形成するという従来の塩基対形成規則に従う場合、互いに相補的であるが、ミスマッチ配列、挿入配列、又は欠失配列の小さな領域(例えば、約3塩基未満)が存在していてもよい。

【０１５０】

2つの核酸配列との関連における「配列同一性」又は「同一性」は、特定の比較域にわたる最大の一致を求めて整列させたときに同じである2つの配列中の残基を指し、付加、欠失、及び置換を考慮に入れることができる。

【０１５１】

ポリヌクレオチドとの関連におけるその様々な文法的形態の「実質的同一性」又は「相同な」という用語は、通常、ポリヌクレオチドが、参照配列と比較して、所望の同一性、例えば、少なくとも60％の同一性、好ましくは少なくとも70％の配列同一性、より好ましくは少なくとも80％、さらにより好ましくは少なくとも90％、及び一層より好ましくは少なくとも95％を有する配列を含むことを意味する。ヌクレオチド配列が実質的に同一である別の指標は、2つの分子がストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズするかどうかということである。

【０１５２】

「単離された」及び「精製された」という用語は、物質(例えば、mRNA、抗体、又はタンパク質)が、それが存在する試料の相当な部分を含む、すなわち、該物質が、その天然の又は単離されていない状態で通常見出されるよりも多いような、該物質の単離を指す。典型的には、該試料の相当な部分は、例えば、該試料の1％超、2％超、5％超、10％超、20％超、30％超、50％超、又はそれよりも多く、通常、最大約90％～100％を含む。例えば、単離されたmRNAの試料は、通常、少なくとも約1％の全mRNAを含むことができる。ポリヌクレオチドを精製するための技術は当技術分野で周知であり、例えば、ゲル電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、フローソーティング、及び密度による沈降を含む。

【０１５３】

本明細書で使用されるように、「結合した(bound)」という用語は、直接的又は間接的な付着を示すために本明細書で使用することができる。化学構造との関連において、「結合した(bound)」(又は「結合した(bonded)」)は、2つの部分を直接的に接続するか、又は2つの部分を(例えば、連結基もしくは分子の任意の他の介在部分を介して)間接的に接続する化学結合の存在を指すことができる。該化学結合は、共有結合、イオン結合、配位錯体、水素結合、ファンデルワールス相互作用、もしくは疎水性スタッキングであってもよく、又は複数の種類の化学結合の特徴を示すものであってもよい。ある例において、「結合した(bound)」には、付着が直接的である実施態様、さらには、付着が間接的である実施態様が含まれる。

【０１５４】

本明細書で使用される「試料」という用語は、必ずしもその必要はないが、通常、対象となる1以上の成分を含有する、流体形態の材料又は材料の混合物に関する。

【０１５５】

本明細書で使用される「生体試料」は、インビボ又はインサイチュで得られるか、触れられるか、又は回収される、生体組織又は流体起源の試料を含む、生物学的対象から得られる試料を指す。生体試料には、前癌細胞もしくは前癌組織又は癌細胞もしくは癌組織を含む生物学的対象の領域に由来する試料も含まれる。そのような試料は、哺乳動物から単離される器官、組織、画分、及び細胞であることができるが、これらに限定されない。例示的な生体試料としては、細胞溶解物、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、オルガネラ、生体液、血液試料、尿試料、皮膚試料などが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい生体試料としては、全血、部分精製血、PBMC、組織生検材料などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５６】

本明細書で使用される「分析物」という用語は、試料の既知又は未知の成分を指す。

【０１５７】

本明細書で使用される「捕捉剤」という用語は、薬剤が均一な混合物由来のmRNA又はタンパク質に結合し、それらを濃縮することを可能にするのに十分な相互作用を通じて、該mRNA又はタンパク質に結合する薬剤を指す。

【０１５８】

本明細書で使用される「プローブ」という用語は、特定の標的mRNAバイオマーカー配列に向けられる捕捉剤を指す。したがって、プローブセットの各プローブは、それぞれの標的mRNAバイオマーカーを有する。プローブ/標的mRNA二重鎖は、プローブをその標的mRNAバイオマーカーにハイブリダイズさせることによって形成される構造である。

【０１５９】

「核酸プローブ」又は「オリゴヌクレオチドプローブ」という用語は、1種類以上の化学結合によって、通常、相補的な塩基対形成によって、通常、水素結合形成によって、本明細書に提供されるmRNAバイオマーカーなどの、相補的配列の標的核酸に結合することができる核酸を指す。本明細書で使用されるように、プローブは、天然塩基(例えば、A、G、CもしくはT)又は修飾塩基(7-デアザグアノシン、イノシンなど)を含むことができる。さらに、プローブの塩基は、それがハイブリダイゼーションを妨げない限り、ホスホジエ

ステル結合以外の結合によって接続されていてもよい。プローブが、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーに応じて、プローブ配列との完全な相補性を欠く標的配列に結合し得ることが当業者によって理解されるであろう。プローブは、同位体、例えば、発色団、発光団(lumiphore)、色素原で直接的に標識されているか、又はストレプトアビジン複合体が後に結合し得るビオチンで間接的に標識されていることが好ましい。プローブの有無についてアッセイすることにより、対象となる標的mRNAバイオマーカーの有無を検出することができる。

【０１６０】

「ストリンジェントなアッセイ条件」という用語は、アッセイで所望の特異性レベルを提供するのに十分な相補性の核酸、例えば、プローブ及び標的mRNAの結合対を生じさせるのには適合するが、所望の特異性を提供するのに十分でない相補性の結合メンバー間の結合対の形成には通常適合しない条件を指す。ストリンジェントなアッセイ条件という用語は、通常、ハイブリダイゼーション条件と洗浄条件の組合せを指す。

【０１６１】

核酸に関する「標識」又は「検出可能な部分」は、核酸と連結させたときに、該核酸を、例えば、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、又は化学的手段によって検出可能にする組成物を指す。例示的な標識としては、放射性同位体、磁気ビーズ、金属ビーズ、コロイド粒子、蛍光色素、酵素、ビオチン、ジゴキシゲニン、ハプテンなどが挙げられるが、これらに限定されない。「標識核酸又はオリゴヌクレオチドプローブ」は、通常、核酸又はプローブの存在を、該核酸又はプローブに結合した標識の存在を検出することによって検出することができるように、リンカーもしくは化学結合を介して共有結合的に、又はイオン結合、ファンデルワールス力、静電引力、疎水性相互作用、もしくは水素結合を介して非共有結合的に、標識に結合している核酸又はオリゴヌクレオチドプローブである。

【０１６２】

本明細書で使用される「ポリメラーゼ連鎖反応」又は「PCR」という用語は、通常、少量の核酸、RNA、及び/又はDNAが、例えば、Mullisの米国特許第4,683,195号に記載されているように増幅される手順を指す。通常、オリゴヌクレオチドプライマーを設計することができ;これらのプライマーが、増幅される鋳型の反対の鎖と配列が同一であるか又は類似するものとなるように、対象となる領域の端又はそれを越える部分の配列情報が入手可能である必要がある。2つのプライマーの5'末端のヌクレオチドは、増幅された材料の端と一致していてもよい。PCRを用いて、特定のRNA配列、全ゲノムDNA由来の特定のDNA配列、及び全細胞RNA、バクテリオファージ、又はプラスミド配列から転写されるcDNAなどを増幅させることができる。一般に、Mullisらの文献、Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 51: 263(1987); Erlich編、PCR技術(PCR Technology)(Stockton Press, NY, 1989)を参照されたい。

【０１６３】

PCR法に関して本明細書で使用される場合の「サイクル数」又は「CT」という用語は、蛍光レベルが所与の設定閾値レベルを超えるPCRサイクル数を指す。CT測定値を用いて、例えば、もとの試料中のmRNAのレベルを概算することができる。CT測定値は、1つの核酸のCTを別の核酸のCTから差し引いたときの、「dCT」又は「CTの差」スコアの観点から使用されることが多い。

【０１６４】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「光学的に純粋な」という用語は、化合物の1つの光学異性体を含み、かつその化合物の他の異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の光学的に純粋な組成物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物の光学的に純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な光学的に純粋な化合物は、約80重量％を超える該化合物の1つのエナンチオマー及び約20重量％未満の該化合物の他のエナンチオマー、より好ましくは、約90重量％を超える

該化合物の1つのエナンチオマー及び約10重量％未満の該化合物の他のエナンチオマー、さらにより好ましくは、約95重量％を超える該化合物の1つのエナンチオマー及び約5重量％未満の該化合物の他のエナンチオマー、より好ましくは、約97重量％を超える該化合物の1つのエナンチオマー及び約3重量％未満の該化合物の他のエナンチオマー、及び最も好ましくは、約99重量％を超える該化合物の1つのエナンチオマー及び約1重量％未満の該化合物の他のエナンチオマーを含む。

【０１６５】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「医薬として許容し得る塩」という用語は、この用語が指す化合物の無毒の酸及び塩基付加塩を包含する。許容し得る無毒の酸付加塩は、当技術分野で公知の有機及び無機の酸又は塩基から誘導されるものを含み、これには、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボル酸(embolic acid)、エナント酸などが含まれる。

【０１６６】

性質が酸性である化合物は、様々な医薬として許容し得る塩基と塩を形成することができる。そのような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するために使用することができる塩基は、無毒の塩基付加塩、すなわち、薬理学的に許容し得る陽イオンを含む塩、例えば、限定されないが、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、及び特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、又はカリウム塩を形成するものである。好適な有機塩基としては、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルマイン(N-メチルグルカミン)、リジン、及びプロカインが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６７】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合的分子間力によって結合された化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【０１６８】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「ステレオマー的に純粋な」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、かつその化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的なステレオマー的に純粋な化合物は、約80重量％を超える該化合物の1つの立体異性体及び約20重量％未満の該化合物の他の立体異性体、より好ましくは、約90重量％を超える該化合物の1つの立体異性体及び約10重量％未満の該化合物の他の立体異性体、さらにより好ましくは、約95重量％を超える該化合物の1つの立体異性体及び約5重量％未満の該化合物の他の立体異性体、及び最も好ましくは、約97重量％を超える該化合物の1つの立体異性体及び約3重量％未満の該化合物の他の立体異性体を含む。本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「ステレオマー的に濃縮された」という用語は、約60重量％を超える化合物の1つの立体異性体、好ましくは、約70重量％を超える、より好ましくは、約80重量％を超える化合物の1つの立体異性体を含む組成物を意味する。本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物を意味する。同様に、「ステレオマー的に濃縮された」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に濃縮された組成物を意味する。

【０１６９】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「共結晶」という用語は、結晶格子中に複数の化合物を含有する結晶形態を意味する。共結晶は、結晶格子中で非イオン性相互作用によって結合した2以上の非揮発性化合物の結晶性分子錯体を含む。本明細書で

使用されるように、共結晶は、結晶性分子錯体が治療化合物及び1以上の追加の非揮発性化合物(本明細書では、対分子と呼ばれる)を含有する医薬共結晶を含む。医薬共結晶中の対分子は、通常、医薬として許容し得る無毒な分子、例えば、食品添加物、防腐剤、医薬賦形剤、又は他のAPIなどである。いくつかの実施態様において、医薬共結晶は、薬品の特定の物理化学的特性(例えば、溶解性、溶出速度、バイオアベイラビリティ、及び/又は安定性)を、活性医薬成分(API)の化学構造完全性を損なわずに強化する。例えば、Jonesらの文献、「医薬共結晶:物理的特性強化の新たなアプローチ:(Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement」, MRS Bulletin, 2006, 31, 875-879; Traskの文献、「知的財産としての医薬共結晶の概説(An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property)」, Molecular Pharmaceutics, 2007, 4(3), 301-309; Schultheiss及びNewmanの文献、「医薬共結晶及びその物理化学的特性(Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties)」, Crystal Growth & Design, 2009, 9(6), 2950-2967; Shan及びZaworotkoの文献、「医薬科学における共結晶の役割(The Role of Cocrystals in Pharmaceutical Science)」, Drug Discovery Today, 2008, 13(9/10), 440-446;及びVishweshwarらの文献、「医薬共結晶(Pharmaceutical Co-Crystals)」, J. Pharm. Sci., 2006, 95(3), 499-516を参照されたい。

【０１７０】

本明細書で使用されるように、「H-スコア」という用語は、免疫反応性の程度及びその結果を評価する方法を指す。H-スコアは、式: 3×強く染まる細胞のパーセンテージ＋2×中程度に染まる細胞のパーセンテージ＋1×弱く染まる細胞のパーセンテージ＋0×陰性染色細胞のパーセンテージによって得られ、これにより、0～300の範囲が与えられる。

【０１７１】

生物学的マーカー又は「バイオマーカー」は、その検出が、例えば、癌の存在などの、特定の生物学的状態を示す物質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーを個々に決定することができるか、又はいくつかのバイオマーカーを同時に測定することができる。

【０１７２】

「バイオマーカー」は、疾患のリスクもしくは進行、又は所与の治療に対する疾患の感受性と相関し得る、mRNA発現のレベルの変化を示すことができる。バイオマーカーは、mRNA又はcDNAなどの核酸である。

【０１７３】

「バイオマーカー」は、疾患のリスク、治療に対する感受性、又は進行と相関し得る、ポリペプチド又はタンパク質発現のレベルの変化を示すことができる。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、ポリペプチドもしくはタンパク質、又はこれらの断片であることができる。特定のタンパク質の相対的レベルは、当技術分野で公知の方法により決定することができる。例えば、抗体ベースの方法、例えば、免疫ブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、又は他の方法を使用することができる。

【０１７４】

「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、当業者により決定された特定の値に対する許容誤差を意味し、これは、一つには、該値がどのように測定又は決定されるかによって決まる。ある実施態様において、「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、1、2、3又は4標準偏差以内を意味する。ある実施態様において、「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。

【０１７５】

図示された構造とその構造に与えられた名前との間に矛盾がある場合、図示された構造により重きが置かれることになることに留意すべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、該構造又は該構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。

【０１７６】
本明細書に提供される実施態様の実施は、別途示されない限り、分子生物学、微生物学、及び免疫学の従来技術を利用し、該技術は、当業者の能力の範囲内である。そのような技術は、文献中で十分に説明されている。参照用の特に好適なテキストの例としては、以下のものが挙げられる: Sambrookらの文献(1989) 分子クローニング;実験マニュアル(Molecular Cloning; A Laboratory Manual)(第2版); D.N Glover編(1985) DNAクローニング(DNA Cloning)、第I巻及び第II巻; M.J. Gait編(1984) オリゴヌクレオチド合成(Oligonucleotide Synthesis); B.D. Hames及びSJ. Higgins編(1984) 核酸ハイブリダイゼーション(Nucleic Acid Hybridization); B.D. Hames及びS.J. Higgins編(1984) 転写及び翻訳(Transcription and Translation); R.I. Freshney編(1986) 動物細胞培養;固定化細胞及び酵素(Animal Cell Culture; Immobilized Cells and Enzymes)(IRL Press, 1986);細胞の免疫化学法及び分子生物学(Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology)(Academic Press, London); Scopesの文献(1987) タンパク質精製:原理及び実践(Protein Purification: Principles and Practice)(第2版; Springer Verlag, N.Y.);並びにD.M. Weir及びC. C. Blackwell編(1986) 実験免疫学のハンドブック(Handbook of Experimental Immunology)、第I巻～第IV巻。
【０１７７】
(5.2　バイオマーカー及びその使用方法)
本明細書に提供される方法は、特定のバイオマーカーの検出可能な増加又は減少が、所与の治療(例えば、化合物、例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド(pomlidomide)、もしくはこれらの立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形)に応答する、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)を有する対象で観察されるという発見に一部基づいており、これらのバイオマーカーのレベルを、治療に対する対象の応答性を予測するために使用することができる。
【０１７８】
生物学的マーカー又は「バイオマーカー」は、その変化及び/又は検出が特定の生物学的状態の指標となる物質である。いくつかの実施態様において、該指標は、所与の治療(例えば、化合物、例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド(pomlidomide)、化合物A、もしくは化合物B、又はこれらの立体異性体、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形)に対する疾患、例えば、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)の応答性である。
【０１７９】
本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、バイオマーカーは、セレブロン(CRBN)関連タンパク質(CAP)である。
【０１８０】
いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、1つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、2つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、3つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、4つのCAPを含む。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、5つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、6つのCAPを含む。別の実施態様において、バイオマーカーは、7つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、8つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、9つのCAPを含む。別の実施態様において、バイオマーカーは、10以上のCAPを含む。
【０１８１】
一態様において、本明細書に提供されるのは、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法であって:
a.第1の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を該化合物と接触させること;
b.工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;
c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、及び

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が免疫調節化合物としての該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。他の実施態様において、癌は多発性骨髄腫(MM)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)(例えば、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDS)である。ある実施態様において、癌は急性骨髄性白血病(AML)である。ある実施態様において、第1の細胞は癌細胞である。他の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【０１８２】

一実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す。別の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す。他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことが示されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１８３】

他の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す。ある実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す。他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことが示されたとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１８４】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法であって:

a.第1の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を該化合物と接触させること;

b.工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が抗腫瘍(又は抗癌)剤としての該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。ある実施態様において、第1の細胞は癌細胞である。他の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【０１８５】

一実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す。別の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことが示されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１８６】

いくつかの実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す。他の

実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物が抗腫瘍(又は抗癌)剤として有効であるかどうかを決定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことが示されたとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１８７】

本明細書に提供される方法のいくつかの実施態様において、工程(a)における接触させることは、インビトロで行われる。他の実施態様において、工程(a)における接触させることは、インビボで行われる。一実施態様において、細胞を、ある期間、例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、もしくは55分間、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、又は2もしくは3日もしくはそれより長い日数、化合物と接触させる。一実施態様において、細胞は、細胞株から得られる。他の実施態様において、細胞は、癌を有する(又は癌を有することが疑われる)対象から得られる。

【０１８８】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法であって:

a.癌を有する対象に化合物を投与すること;

b.該対象から第1の試料を得ること;

c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が該癌を治療する際の該化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０１８９】

いくつかの実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す。他の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことが示されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１９０】

一実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す。他の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことが示されたとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１９１】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法であって:

a.化合物を対象に投与すること;

b.該対象から第1の試料を得ること;
c.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
d.該第1の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中のレベルと異なる場合、該対象が該化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０１９２】

いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測するために癌対象の群を選択する方法である。いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングするために癌対象の群を選択する方法である。いくつかの実施態様において、本方法は、化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法である。

【０１９３】

いくつかの実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、対象が化合物に応答する可能性が高いことを示す。他の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、対象が化合物に応答する可能性が高いことを示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該化合物に応答する可能性が高いことが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１９４】

いくつかの実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、対象が化合物に応答する可能性が低いことを示す。他の実施態様において、参照試料と比較したときの第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、対象が化合物に応答する可能性が低いことを示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が化合物に応答する可能性が低いことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１９５】

いくつかの実施態様において、第1の試料は、対象への化合物の投与の前に得られる。したがって、ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、化合物による投薬に対する臨床応答を予測するために癌対象の群を選択する方法であって:該対象から第1の試料を得ること;該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;該第1の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中のレベルと異なる場合、該対象が該化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、化合物による投薬に対する臨床応答を予測するために癌対象の群を選択する方法を含む、癌を治療する方法であって、該対象が治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０１９６】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、第1の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、参照試料は、化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製される。一実施態様において、参照試料は、対象への化合物の投

与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、参照は、癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される。一実施態様において、第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。

【０１９７】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法であって:

a.該治療化合物を該癌を有する対象に投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０１９８】

いくつかの実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象は、治療化合物に応答する可能性が高いと診断される。他の実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象は、該治療化合物に応答する可能性が高いと診断される。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０１９９】

いくつかの実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が治療化合物に応答する可能性が低いと診断される。他の実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が治療化合物に応答する可能性が低いと診断される。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２００】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法であって:

a.該治療化合物を該対象に投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと予測又は診断することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０２０１】

いくつかの実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象は、治療化合物に応答する可能性が高いと診断される。他の実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照

試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象は、治療化合物に応答する可能性が高いと診断される。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２０２】

いくつかの実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象は、治療化合物に応答する可能性が低いと診断される。他の実施態様において、対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象は、治療化合物に応答する可能性が低いと診断される。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該対象が該治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２０３】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法であって:

a.癌を有する対象に該治療化合物を投与すること;

b.該対象由来の試料を得ること;

c.該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

d.該試料中のバイオマーカーのレベルを参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該レベルの変化が該対象の癌を治療する際の該治療化合物の効力を示す、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０２０４】

いくつかの実施態様において、参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、対象の癌を治療する際の治療化合物の効力を示す。他の実施態様において、参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、対象の癌を治療する際の治療化合物の効力を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物が該対象の癌を治療するのに効果があることが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２０５】

いくつかの実施態様において、参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの試料中のバイオマーカーのレベルの増加は、対象の癌を治療する際の治療化合物の効力の欠如を示す。他の実施態様において、参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの試料中のバイオマーカーのレベルの減少は、対象の癌を治療する際の治療化合物の効力の欠如を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)該化合物に、該対象の癌を治療する際の効力がないことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２０６】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、対象由来の試料は、生体試料である。ある実施態様において、対象由来の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。

【０２０７】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、参照試料は、生体試料である。ある実施態様において、参照試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、参照試料は、化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製される。他の実施態様において、参照試料は、対象への化合物の投与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される。別の実施態様において、参照試料は、癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される。他の実施態様において、第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。
【０２０８】
本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、工程(c)は:(i)工程(b)由来の試料中のタンパク質をバイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定することを含む。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、工程(c)は、免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、工程(c)は:(i)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、第1の抗体と接触させること;(ii)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、第2の抗体と接触させること;(iii)該タンパク質に結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて癌バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはDLBCLバイオマーカーである。他の実施態様において、癌バイオマーカーはMMバイオマーカーである。別の実施態様において、癌バイオマーカーはMDSバイオマーカーである。また別の実施態様において、癌バイオマーカーはAMLバイオマーカーである。ある実施態様において、癌バイオマーカーはCD138である。いくつかの実施態様において、H-スコアを用いて、バイオマーカーのレベルを決定する。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、工程(c)は:(i)第1の試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;(ii)バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び(iii)増幅したDNAの量に基づいてバイオマーカーのRNAレベルを決定することを含む。これらの実施態様は、本明細書に提供される特定の方法の工程(c)に言及しているが、そのような実施態様は、任意の試料(例えば、対象由来の試料、参照試料、又は対象由来の試料と参照試料の両方)中のバイオマーカーの決定又は測定に当てはまり得ることが理解される。
【０２０９】
別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法であって:
a.該患者由来の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を含む試料を得ること
b.該細胞を化合物の存在下又は非存在下で培養すること、
c.該培養細胞からタンパク質又は核酸(例えば、RNA、例えば、mRNA、もしくはDNA)を精製すること、及び
d.バイオマーカーの有無を測定することを含む、方法である。いくつかの実施態様にお

いて、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。ある実施態様において、第1の細胞は癌細胞である。他の実施態様において、細胞は免疫細胞である。

【０２１０】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーの存在は、化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する。他の実施態様において、バイオマーカーの不在は、化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、患者が該化合物治療に対する応答を有すると予測されたとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２１１】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーの存在は、化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示すか、又はそれを予測する。他の実施態様において、バイオマーカーの不在は、化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示すか、又はそれを予測する。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法を含む、癌を治療する方法であって、患者が該化合物治療に対する応答を有すると予測されないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２１２】

本明細書に提供される方法のいくつかの実施態様において、工程(a)における接触させることは、インビトロで行われる。他の実施態様において、工程(a)における接触させることは、インビボで行われる。一実施態様において、細胞を、ある期間、例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、もしくは55分間、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、又は2もしくは3日もしくはそれより長い日数、化合物と接触させる。一実施態様において、細胞は、細胞株から得られる。他の実施態様において、細胞は、癌を有する(又は癌を有することが疑われる)対象から得られる。

【０２１３】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であって、

a.該患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、

e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに

f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０２１４】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。他の実施態様において、ここで、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２１５】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレ

ベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２１６】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、対象を化合物で処置する方法であって、

a.患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、

e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、

f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０２１７】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。ある実施態様において、本方法は、(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む。

【０２１８】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す。ある実施態様において、本方法は、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む。

【０２１９】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、

a.該患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に1以上の化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、

e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに

f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLである。他の実施態様において、癌はMMである。別の実施態様において、癌はMDSである。また別の実施態様において、癌はAMLである。

【０２２０】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２２１】
いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される、癌患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２２２】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、第1の試料は、生体試料である。ある実施態様において、第1の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、第2の試料は、生体試料である。ある実施態様において、第2の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。

【０２２３】
一実施態様において、IFN療法は、尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、再発寛解型多発性硬化症、又は慢性肉芽腫性疾患を治療するためのものである。

【０２２４】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、測定する工程は:(i)試料中のタンパク質をバイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は、該第1の抗体とは異なるバイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定することを含む。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、測定する工程は、免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、測定する工程は:(i)試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、第1の抗体と接触させること;(ii)試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、第2の抗体と接触させること;(iii)バイオマーカーに結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて癌バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはDLBCLバイオマーカーである。他の実施態様において、癌バイオマーカーはMMバイオマーカーである。別の実施態様において、癌バイオマーカーはMDSバイオマーカーである。また別の実施態様において、癌バイオマーカーはAMLバイオマーカーである。ある実施態様において、癌バイオマーカーはCD138である。いくつかの実施態様において、ここで、H-スコアを用いて、バイオマーカーのレベルを決定する。他の実施態様において、該癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、測定する工程は:(i)試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;(ii)バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び(iii)増幅したDNAの量に基づいてバイオマーカーのRNAレベルを決定することを

含む。

【０２２５】

いくつかの実施態様において、測定する工程は、患者由来の試料(例えば、第1の試料、第2の試料、又は第1の試料と第2の試料の両方)中のバイオマーカーの発現(例えば、レベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル))の測定(又は別の方法での決定)である。他の実施態様において、測定する工程は、参照試料におけるバイオマーカーの発現(例えば、レベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル))の測定(又は別の方法での決定)である。

【０２２６】

本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は多発性骨髄腫(MM)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)である。いくつかの実施態様において、MDSは、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDSである。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は急性骨髄性白血病(AML)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌はマントル細胞リンパ腫(MCL)である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は濾胞性リンパ腫(FL)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌は慢性リンパ球性白血病(CLL)である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は非ホジキンリンパ腫(NHL)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は有毛細胞白血病である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、癌は慢性骨髄性白血病(CML)である。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌はAIDS関連カポジ肉腫である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、癌は悪性黒色腫である。

【０２２７】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、

a.該患者由来の第1の試料を得ること、

b.該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、

c.該患者に1以上の化合物を投与すること、

d.その後、該患者由来の第2の試料を得ること、

e.該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに

f.該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること

を含む、方法である。

【０２２８】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す。他の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２２９】

いくつかの実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す。別の実施態様において、化合物投与後の第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、方法である。

【０２３０】
一実施態様において、IFN療法は、尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、再発寛解型多発性硬化症、又は慢性肉芽腫性疾患を治療するためのものである。
【０２３１】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、第1の試料は生体試料である。ある実施態様において、第1の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、第2の試料は生体試料である。ある実施態様において、第2の試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。
【０２３２】
いくつかの実施態様において、測定する工程は:(i)試料中のタンパク質をバイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定することを含む。ある実施態様において、測定する工程は、免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、測定する工程は:(i)試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;(ii)バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び(iii)増幅したDNAの量に基づいてバイオマーカーのRNAレベルを決定することを含む。
【０２３３】
いくつかの実施態様において、測定する工程は、患者由来の試料(例えば、第1の試料、第2の試料、又は第1の試料と第2の試料の両方)中のバイオマーカーの発現(例えば、レベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル))の測定(又は別の方法での決定)である。他の実施態様において、測定する工程は、参照試料におけるバイオマーカーの発現(例えば、レベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル))の測定(又は別の方法での決定)である。
【０２３４】
ある実施態様において、IFN関連障害は尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は慢性B型肝炎である。他の実施態様において、IFN関連障害は慢性C型肝炎である。ある実施態様において、IFN関連障害は再発寛解型多発性硬化症である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は慢性肉芽腫性疾患である。いくつかの実施態様において、IFN関連障害は癌である。
【０２３５】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、核酸、例えば、RNA又はDNAを測定することにより決定される。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、タンパク質を測定することにより決定される。ある実施態様において、ただ1つのバイオマーカーの核酸(例えば、mRNA又はcDNA)レベル(例えば、発現)がモニタリングされる。ある実施態様において、2以上のバイオマーカーの核酸(例えば、mRNA又はcDNA)レベル(例えば、発現)が同時に又は連続的にモニタリングされる。一実施態様において、RNA(例えば、mRNA)又はタンパク質は、試料から精製され、バイオマーカーのレベルは、遺伝子又はタンパク質発現解析により測定される。ある実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光により測定される。他の実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発

現)は、酵素結合免疫吸着アッセイベースの方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法により測定される。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、バイオマーカーのmRNAレベルを決定することにより測定される。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、バイオマーカーのcDNAレベルを決定することにより測定される。本明細書に提供される様々な方法のまた他の実施態様において、バイオマーカーのレベル(例えば、発現)は、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することにより測定される。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、核酸(例えば、mRNA)のシークエンシングを含む方法により測定される。いくつかの実施態様において、シークエンシングは、次世代シークエンシングを含む。ある実施態様において、ただ1つのバイオマーカーのタンパク質レベルがモニタリングされる。ある実施態様において、2以上のバイオマーカーのタンパク質レベルが同時に又は連続的にモニタリングされる。複数のバイオマーカーが同時に又は連続的にモニタリングされてもよい。

【０２３６】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、試料(例えば、対象又は参照由来のもの)は、生体試料である。いくつかの実施態様において、試料は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、細胞は癌細胞であり、癌細胞は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。

【０２３７】

本明細書に提供される様々な方法の一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2の細胞(又は他の生体試料)を用いることにより調製される。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、参照は、対象への化合物の投与の前に対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。他の実施態様において、参照は、疾患も障害も有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。

【０２３８】

本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、本方法は、免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、本方法は、二重染色免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。

【０２３９】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、バイオマーカーは、セレブロン(CRBN)関連タンパク質(CAP)である。一実施態様において、化合物は、参照と比較して、CAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)を減少させる。別の実施態様において、化合物は、参照と比較して、CAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)を増加させる。

【０２４０】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、1つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、2つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、3つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、4つのCAPを含む。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、5つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、6つのCAPを含む。別の実施態様において、バイオマーカーは、7つのCAPを含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、8つのCAPを含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、9つのCAPを含む。別の実施態様において、バイオマーカーは、10以上のCAPを含む。

【０２４１】

ある実施態様において、CAPは、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、HNRNPH2、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(Ikaros)、IKZF3(Aiolos)、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(例えば、STAT1、STAT2、もしくはSTAT3)、STAT-PO_4、STAT3、SYNCRIP、TBK1、TBK1-PO_4、TBL1XR1、TLR1、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、TPD52、TUBA1A、TUBA1B、TUBA1C、UAP1、UBA52、UBAP2L,UBB、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XAF1、XRCC6、YWHAE、ZFP91、ZNF198、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４２】

いくつかの実施態様において、CAPは、ARHGAP18、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、CYTL1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、YEATS2、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４３】

いくつかの実施態様において、CAPは、ARHGAP18、CALM1、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４４】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、MFI2、MGARP、MOV10、MPP7、MUC1、MX1、MX2、MYO1G、NCF2、NME3、NMI、NT5C3A、OAS1、OAS2、OAS3、PARP14、PARP9、PBXIP1、PLD4、PLEKHO1、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、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、FIGNL1、GPT2、GRAMD1A、GRAMD1B、GRPEL2、HJURP、HMCES、HMMR、HOXC4、ICAM2、IKZF1、IKZF3、IRS2、KIF18B、KIF22、KIF2C、LIPG、LPXN、MINA、MIS18BP1、NEIL1、NFKBID、NPIPB5、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、もしくはZNF644、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４５】

一実施態様において、バイオマーカーは、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、HAB

P2、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、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４６】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、H1F0、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、もしくはZMYM2、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４７】

他の実施態様において、バイオマーカーは、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、もしくはZMYM2、又はこれらの任意の組合せである。

【０２４８】
一実施態様において、CAPはABCE1である。別の実施態様において、CAPはACLYである。一実施態様において、CAPはACTBである。別の実施態様において、CAPはALDOAである。いくつかの実施態様において、CAPはARID1Aである。一実施態様において、CAPはC7ORF42である。別の実施態様において、CAPはCOPS6である。いくつかの実施態様において、CAPはCPSF6である。一実施態様において、CAPはCSNK1A1である。別の実施態様において、CAPはCSNK2A1である。いくつかの実施態様において、CAPはCTPSである。一実施態様において、CAPはCRBNである。別の実施態様において、CAPはDDB1である。いくつかの実施態様において、CAPはDDIT4である。一実施態様において、CAPはDDX17である。別の実施態様において、CAPはDDX21である。いくつかの実施態様において、CAPはDDX58である。一実施態様において、CAPはDDX58である。別の実施態様において、CAPはDDX60である。いくつかの実施態様において、CAPはDDX60Lである。一実施態様において、CAPはDHX9である。別の実施態様において、CAPはDNAJC1である。いくつかの実施態様において、CAPはDUTである。一実施態様において、CAPはEEF1A1である。別の実施態様において、CAPはEEF1AL3である。いくつかの実施態様において、CAPはEEF1Gである。一実施態様において、CAPはEIF2S1である。別の実施態様において、CAPはEIF2S2である。いくつかの実施態様において、CAPはEIF3Jである。一実施態様において、CAPはEIF4A1である。別の実施態様において、CAPはEWSR1である。いくつかの実施態様において、CAPはFASNである。一実施態様において、CAPはFBXO21である。別の実施態様において、CAPはFERMT3である。いくつかの実施態様において、CAPはFUBP1である。一実施態様において、CAPはG3BP1である。別の実施態様において、CAPはG3BP2である。いくつかの実施態様において、CAPはGBE1である。一実施態様において、CAPはGBP1である。別の実施態様において、CAPはGNASである。いくつかの実施態様において、CAPはGNB2L1である。一実施態様において、CAPはGNB3である。別の実施態様において、CAPはH2AFJである。いくつかの実施態様において、CAPはH2AFXである。いくつかの実施態様において、CAPはH2AFZである。別の実施態様において、CAPはHIST1H1Aである。いくつかの実施態様において、CAPはHIST1H1Bである。一実施態様において、CAPはHIST1H1Cである。別の実施態様において、CAPはHIST1H1Dである。いくつかの実施態様において、CAPはHIST1H1Eである。一実施態様において、CAPはHIST1H2AAである。別の実施態様において、CAPはHNRNPA2B1である。いくつかの実施態様において、CAPはHNRNPCである。一実施態様において、CAPはHNRNPH2である。別の実施態様において、CAPはHNRNPRである。いくつかの実施態様において、CAPはHSPA1Aである。一実施態様において、CAPはHSPA1Bである。別の実施態様において、CAPはHSPA8である。いくつかの実施態様において、CAPはHSPA9である。一実施態様において、CAPはIFI16である。別の実施態様において、CAPはIFI27である。いくつかの実施態様において、CAPはIFI27L2である。一実施態様において、CAPはIFI35である。別の実施態様において、CAPはIFI44である。いくつかの実施態様において、CAPはIFI44Lである。一実施態様において、CAPはIFI6である。別の実施態様において、CAPはIFIH1である。いくつかの実施態様において、CAPはIFIT1である。一実施態様において、CAPはIFIT2である。別の実施態様において、CAPはIFIT3である。いくつかの実施態様において、CAPはIFIT5である。一実施態様において、CAPはIFITM2である。別の実施態様において、CAPはIFITM3である。いくつかの実施態様において、CAPはIFNである。一実施態様において、CAPはIFNA16である。別の実施態様において、CAPはIFNA5である。いくつかの実施態様において、CAPはIFNGである。一実施態様において、CAPはIFNGR1である。別の実施態様において、CAPはIGF2BP2である。いくつかの実施態様において、CAPはIKKEである。一実施態様において、CAPはIKZF1(Ikaros)である。別の実施態様において、CAPはIKZF3(Aiolos)である。いくつかの実施態様において、CAPはILF3である。一実施態様において、CAPはIPO5である。別の実施態様において、CAPはIRF1である。いくつかの実施態様において、CAPはIRF2である。一実施態様において、CAPはIRF3である。別の実施態様において、CAPはIRF4である。いくつかの実施態様において、CAPはIRF7である。一実施態様において、CAPはIRF8である。別の実施態様において、CAPはIRF9である。いくつかの実施態様において、CAPはISG15である。一実施態様において、CAPはISG20である。別の実施態

様において、CAPはKCNAB2である。いくつかの実施態様において、CAPはMACF1である。一実施態様において、CAPはMCM2である。別の実施態様において、CAPはMCM7である。いくつかの実施態様において、CAPはMX1である。一実施態様において、CAPはMX2である。別の実施態様において、CAPはMYH10である。いくつかの実施態様において、CAPはNACAである。一実施態様において、CAPはNAP1L2である。別の実施態様において、CAPはNCLである。いくつかの実施態様において、CAPはNEDD8である。一実施態様において、CAPはNUP88である。別の実施態様において、CAPはOAS1である。いくつかの実施態様において、CAPはOAS2である。一実施態様において、CAPはOAS3である。別の実施態様において、CAPはOASLである。いくつかの実施態様において、CAPはPABPC1である。一実施態様において、CAPはPABPC4である。別の実施態様において、CAPはPCM1である。いくつかの実施態様において、CAPはPDXKである。一実施態様において、CAPはPPATである。別の実施態様において、CAPはPRKDCである。いくつかの実施態様において、CAPはPTPRCである。一実施態様において、CAPはPTRH2である。別の実施態様において、CAPはRPL10Aである。いくつかの実施態様において、CAPはRPL11である。一実施態様において、CAPはRPL12である。別の実施態様において、CAPはRPL13Aである。いくつかの実施態様において、CAPはRPL14である。一実施態様において、CAPはRPL15である。別の実施態様において、CAPはRPL18Aである。いくつかの実施態様において、CAPはRPL19である。一実施態様において、CAPはRPL21である。別の実施態様において、CAPはRPL3である。いくつかの実施態様において、CAPはRPL30である。一実施態様において、CAPはRPL4である。別の実施態様において、CAPはRPL7である。いくつかの実施態様において、CAPはRPL7Aである。一実施態様において、CAPはRPL9である。別の実施態様において、CAPはRPLP1である。いくつかの実施態様において、CAPはRPLP2である。一実施態様において、CAPはRPS13である。別の実施態様において、CAPはRPS16である。いくつかの実施態様において、CAPはRPS19である。一実施態様において、CAPはRPS2である。別の実施態様において、CAPはRPS6である。いくつかの実施態様において、CAPはSEC23Bである。一実施態様において、CAPはSEC24Aである。別の実施態様において、CAPはSEC24Cである。いくつかの実施態様において、CAPはSMC4である。一実施態様において、CAPはSND1である。別の実施態様において、CAPはSTATである。いくつかの実施態様において、CAPはSTAT-PO_4である。一実施態様において、CAPはSTAT1である。いくつかの実施態様において、CAPはSTAT1-PO_4である。一実施態様において、CAPはSTAT2である。一実施態様において、CAPはSTAT3である。いくつかの実施態様において、CAPはSTAT3-PO_4である。別の実施態様において、CAPはSYNCRIPである。いくつかの実施態様において、CAPはTBK1である。一実施態様において、CAPはTBK1-PO_4である。別の実施態様において、CAPはTBL1XR1である。いくつかの実施態様において、CAPはTLR1である。一実施態様において、CAPはTLR3である。別の実施態様において、CAPはTLR4である。いくつかの実施態様において、CAPはTLR7である。一実施態様において、CAPはTLR8である。別の実施態様において、CAPはTPD52である。いくつかの実施態様において、CAPはTUBA1Aである。一実施態様において、CAPはTUBA1Bである。別の実施態様において、CAPはTUBA1Cである。いくつかの実施態様において、CAPはUAP1である。一実施態様において、CAPはUBA52である。別の実施態様において、CAPはUBAP2L,UBBである。いくつかの実施態様において、CAPはUBE2Oである。一実施態様において、CAPはUBE2Q1である。別の実施態様において、CAPはUSP15である。いくつかの実施態様において、CAPはVAPAである。一実施態様において、CAPはXAF1である。別の実施態様において、CAPはXRCC6である。いくつかの実施態様において、CAPはYWHAEである。一実施態様において、CAPはZFP91である。別の実施態様において、CAPはZNF198である。

【０２４９】

一実施態様において、ARHGAP18。一実施態様において、CAPはCASS4である。一実施態様において、CAPはCCNA2である。一実施態様において、CAPはCORO1Bである。一実施態様において、CAPはCYTL1である。一実施態様において、CAPはDAB2である。一実施態様において、CAPはHSPB1である。一実施態様において、CAPはITM2Cである。一実施態様において、CAPはPPFIBP1である。一実施態様において、CAPはSERPINH1である。

【０２５０】
一実施態様において、CAPはYEATS2である。一実施態様において、CAPはCALM1である。一実施態様において、CAPはCASS4である。一実施態様において、CAPはCCNA2である。一実施態様において、CAPはDAB2である。一実施態様において、CAPはHSPB1である。一実施態様において、CAPはITM2Cである。一実施態様において、CAPはPPFIBP1である。一実施態様において、CAPはSERPINH1である。
【０２５１】
一実施態様において、バイオマーカーはAHNAKである。一実施態様において、バイオマーカーはALOX5である。ある実施態様において、バイオマーカーはAMPD3である。一実施態様において、バイオマーカーはANXA4である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはANXA6である。一実施態様において、バイオマーカーはATP2B4である。ある実施態様において、バイオマーカーはBMFである。一実施態様において、バイオマーカーはBST2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはC10orf76である。一実施態様において、バイオマーカーはC19orf66である。ある実施態様において、バイオマーカーはCD36である。一実施態様において、バイオマーカーはCLN3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCNN3である。一実施態様において、バイオマーカーはCORO1Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはCPNE2である。一実施態様において、バイオマーカーはCSRP2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCTNND1である。一実施態様において、バイオマーカーはCTSHである。ある実施態様において、バイオマーカーはDAPK2である。一実施態様において、バイオマーカーはDDX58である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはDHX58である。一実施態様において、バイオマーカーはDLG2である。ある実施態様において、バイオマーカーはDTX3Lである。一実施態様において、バイオマーカーはEIF2AK2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはEPB41L1である。一実施態様において、バイオマーカーはETV6である。ある実施態様において、バイオマーカーはEXTL2である。一実施態様において、バイオマーカーはF13A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはFAM65Bである。一実施態様において、バイオマーカーはFCGR2Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはFESである。一実施態様において、バイオマーカーはFMNL3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはGBP1である。一実施態様において、バイオマーカーはGMFGである。ある実施態様において、バイオマーカーはGMPRである。一実施態様において、バイオマーカーはHIP1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはHLA-Bである。一実施態様において、バイオマーカーはHLA-DMAである。ある実施態様において、バイオマーカーはHPSEである。一実施態様において、バイオマーカーはID3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFI35である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIH1である。ある実施態様において、バイオマーカーはIFIT1である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFIT5である。一実施態様において、バイオマーカーはIFITM2である。ある実施態様において、バイオマーカーはIL4I1である。一実施態様において、バイオマーカーはIRF7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRF9である。一実施態様において、バイオマーカーはISG15である。ある実施態様において、バイオマーカーはISG20である。一実施態様において、バイオマーカーはITGB7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはJAK3である。一実施態様において、バイオマーカーはLAP3である。ある実施態様において、バイオマーカーはLGALS1である。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS3BPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはLIMD1である。一実施態様において、バイオマーカーはMAN2A2である。ある実施態様において、バイオマーカーはMARCKSである。一実施態様において、バイオマーカーはMFI2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはMGARPである。一実施態様において、バイオマーカーはMOV10である。ある実施態様において、バイオマーカーはMPP7である。一実施態様において、バイオマーカーはMUC1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはMX1である。一実施態様において、バイオマーカーはMX2である。ある実施態様において、バイオ

マーカーはMYO1Gである。一実施態様において、バイオマーカーはNCF2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはNME3である。一実施態様において、バイオマーカーはNMIである。ある実施態様において、バイオマーカーはNT5C3Aである。一実施態様において、バイオマーカーはOAS1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはOAS2である。一実施態様において、バイオマーカーはOAS3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPARP14である。一実施態様において、バイオマーカーはPARP9である。ある実施態様において、バイオマーカーはPBXIP1である。一実施態様において、バイオマーカーはPLD4である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPLEKHO1である。一実施態様において、バイオマーカーはPLSCR1である。ある実施態様において、バイオマーカーはPLXNB2である。一実施態様において、バイオマーカーはPOMPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPPFIBP1である。一実施態様において、バイオマーカーはPTMSである。ある実施態様において、バイオマーカーはQPRTである。一実施態様において、バイオマーカーはRAB13である。ある実施態様において、バイオマーカーはRCN1である。一実施態様において、バイオマーカーはRGCCである。一実施態様において、バイオマーカーはRNF213である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはS100A13である。一実施態様において、バイオマーカーはSAMD9Lである。ある実施態様において、バイオマーカーはSAMHD1である。一実施態様において、バイオマーカーはSERPINH1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSLFN11である。一実施態様において、バイオマーカーはSLFN13である。ある実施態様において、バイオマーカーはSLFN5である。一実施態様において、バイオマーカーはSP110である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSP140である。一実施態様において、バイオマーカーはSPNである。ある実施態様において、バイオマーカーはSPRである。一実施態様において、バイオマーカーはSTAP1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSTAT1である。一実施態様において、バイオマーカーはSTAT2である。ある実施態様において、バイオマーカーはTAP1である。一実施態様において、バイオマーカーはTAX1BP3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTHEMIS2である。一実施態様において、バイオマーカーはTHTPAである。ある実施態様において、バイオマーカーはTNFAIP8L2である。一実施態様において、バイオマーカーはTNFSF8である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTP53I3である。一実施態様において、バイオマーカーはTREX1である。一実施態様において、バイオマーカーはTRIM22である。ある実施態様において、バイオマーカーはTTC39Cである。一実施態様において、バイオマーカーはTXNIPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはUBA7である。一実施態様において、バイオマーカーはUBE2L6である。ある実施態様において、バイオマーカーはUSP41である。一実施態様において、バイオマーカーはVCLである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはVNN2である。一実施態様において、バイオマーカーはZBTB38である。ある実施態様において、バイオマーカーはARHGAP19である。一実施態様において、バイオマーカーはASNSである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはASPMである。一実施態様において、バイオマーカーはB4GALT3である。ある実施態様において、バイオマーカーはBANK1である。一実施態様において、バイオマーカーはBCDIN3Dである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはBLZF1である。一実施態様において、バイオマーカーはCA2である。ある実施態様において、バイオマーカーはCA8である。一実施態様において、バイオマーカーはCAMSAP3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCCDC69である。一実施態様において、バイオマーカーはCCNB1である。ある実施態様において、バイオマーカーはCDC7である。一実施態様において、バイオマーカーはCDCA3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCENPFである。一実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。ある実施態様において、バイオマーカーはDHPSである。一実施態様において、バイオマーカーはDLGAP5である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはDOK3である。一実施態様において、バイオマーカーはECT2である。ある実施態様において、バイオマーカーはEFCAB4Bである。一実施態様において、バイオマーカーはEHMT1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはEHMT2である。一実施態様において、バイオマー

カーはEPCAMである。ある実施態様において、バイオマーカーはESRP1である。一実施態様において、バイオマーカーはFAM195Aである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはFBRSL1である。一実施態様において、バイオマーカーはFHOD1である。ある実施態様において、バイオマーカーはFIGNL1である。一実施態様において、バイオマーカーはGPT2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはGRAMD1Aである。一実施態様において、バイオマーカーはGRAMD1Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはGRPEL2である。一実施態様において、バイオマーカーはHJURPである。一実施態様において、バイオマーカーはHMCESである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはHMMRである。一実施態様において、バイオマーカーはHOXC4である。ある実施態様において、バイオマーカーはICAM2である。一実施態様において、バイオマーカーはIKZF1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIKZF3である。一実施態様において、バイオマーカーはIRS2である。ある実施態様において、バイオマーカーはKIF18Bである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはKIF22である。一実施態様において、バイオマーカーはKIF2Cである。一実施態様において、バイオマーカーはLIPGである。一実施態様において、バイオマーカーはLPXNである。一実施態様において、バイオマーカーはMINAである。一実施態様において、バイオマーカーはMIS18BP1である。一実施態様において、バイオマーカーはNEIL1である。一実施態様において、バイオマーカーはNFKBIDである。一実施態様において、バイオマーカーはNPIPB5である。一実施態様において、バイオマーカーはOMA1である。一実施態様において、バイオマーカーはORC6である。一実施態様において、バイオマーカーはPARVBである。一実施態様において、バイオマーカーはPBKである。ある実施態様において、バイオマーカーはPDE6Dである。一実施態様において、バイオマーカーはPKMYT1である。一実施態様において、バイオマーカーはPLK1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPODXLである。一実施態様において、バイオマーカーはPODXL2である。ある実施態様において、バイオマーカーはPOLE2である。一実施態様において、バイオマーカーはPRDM15である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPRNPである。一実施態様において、バイオマーカーはPTAFRである。ある実施態様において、バイオマーカーはPTTG1である。一実施態様において、バイオマーカーはPYROXD1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはRASA4Bである。一実施態様において、バイオマーカーはRASSF6である。ある実施態様において、バイオマーカーはRGS1である。一実施態様において、バイオマーカーはRGS2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSEC14L1である。一実施態様において、バイオマーカーはSGOL1である。ある実施態様において、バイオマーカーはSGOL2である。一実施態様において、バイオマーカーはSLCO3A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSLCO4A1である。ある実施態様において、バイオマーカーはTACC3である。一実施態様において、バイオマーカーはTIMM8Bである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTOP2Aである。一実施態様において、バイオマーカーはTPX2である。ある
実施態様において、バイオマーカーはTRIB3である。一実施態様において、バイオマーカーはWIZである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはWSB1である。一実施態様において、バイオマーカーはWWC1である。ある実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。一実施態様において、バイオマーカーはZMYM2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZNF385Bである。一実施態様において、バイオマーカーはZNF581である。ある実施態様において、バイオマーカーはZNF644である。

【０２５２】

一実施態様において、バイオマーカーはADAM19である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAIF1である。一実施態様において、バイオマーカーはALDH1A1である。ある実施態様において、バイオマーカーはALDH2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはALOX5である。一実施態様において、バイオマーカーはAMPD3である。ある実施態様において、バイオマーカーはAPOBEC3Gである。一実施態様において、バイオマーカーはAPOEである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAPOHである。一実施態様において、バイオマーカーはARHGAP10である。ある実施態様において、バイオマー

カーはATP2B4である。一実施態様において、バイオマーカーはBST2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはC4Aである。一実施態様において、バイオマーカーはC4BPAである。ある実施態様において、バイオマーカーはC4orf33である。一実施態様において、バイオマーカーはバイオマーカーN2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCASP4である。一実施態様において、バイオマーカーはCCR7である。ある実施態様において、バイオマーカーはCD1Dである。一実施態様において、バイオマーカーはCD63である。一実施態様において、バイオマーカーはCD86である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCDR2である。一実施態様において、バイオマーカーはCORO1Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはCPNE2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCYTH4である。ある実施態様において、バイオマーカーはDAPK2である。一実施態様において、バイオマーカーはDDX58である。一実施態様において、バイオマーカーはDDX60である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはDDX60Lである。一実施態様において、バイオマーカーはDHX58である。一実施態様において、バイオマーカーはDNASE1L3である。ある実施態様において、バイオマーカーはDTX3Lである。一実施態様において、バイオマーカーはEIF2AK2である。一実施態様において、バイオマーカーはELOVL7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはEPB41L1である。一実施態様において、バイオマーカーはF13A1である。一実施態様において、バイオマーカーはFAM129Aである。ある実施態様において、バイオマーカーはFBLN1である。一実施態様において、バイオマーカーはFCRLAである。一実施態様において、バイオマーカーはFERMT3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはFGD6である。一実施態様において、バイオマーカーはFLNAである。一実施態様において、バイオマーカーはGALNT7である。ある実施態様において、バイオマーカーはGBP1である。一実施態様において、バイオマーカーはGBP2である。一実施態様において、バイオマーカーはGBP4である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはGIPC1である。一実施態様において、バイオマーカーはGPD1である。一実施態様において、バイオマーカーはGPX3である。ある実施態様において、バイオマーカーはHABP2である。一実施態様において、バイオマーカーはHBA1である。一実施態様において、バイオマーカーはHBDである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはHERC3である。一実施態様において、バイオマーカーはHERC6である。一実施態様において、バイオマーカーはHGFである。ある実施態様において、バイオマーカーはHIGD1Aである。一実施態様において、バイオマーカーはHMOX1である。一実施態様において、バイオマーカーはHSPA8である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはHSPB1である。一実施態様において、バイオマーカーはIFI35である。一実施態様において、バイオマーカーはIFI44である。ある実施態様において、バイオマーカーはIFI44Lである。一実施態様において、バイオマーカーはIFIH1である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFIT2である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT3である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT5である。ある実施態様において、バイオマーカーはIFITM3である。一実施態様において、バイオマーカーはIL3RAである。一実施態様において、バイオマーカーはIRF7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRF9である。一実施態様において、バイオマーカーはISG15である。一実施態様において、バイオマーカーはISG20である。ある実施態様において、バイオマーカーはITGA1である。一実施態様において、バイオマーカーはITGB3である。一実施態様において、バイオマーカーはITGB7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはITPKBである。一実施態様において、バイオマーカーはKIAA1618である。一実施態様において、バイオマーカーはL1TD1である。ある実施態様において、バイオマーカーはLAP3である。一実施態様において、バイオマーカーはLDB3である。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはLGALS3BPである。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS9である。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS9Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはLMNAである。一実施態様において、バイオマーカーはLPIN1である。一実施態様において、バイオマーカーはMAP3K11である。いくつかの実施態様にお

いて、バイオマーカーはMCAMである。一実施態様において、バイオマーカーはMCM8である。一実施態様において、バイオマーカーはMGLLである。ある実施態様において、バイオマーカーはMPP7である。一実施態様において、バイオマーカーはMUC1である。一実施態様において、バイオマーカーはMX1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはMX2である。一実施態様において、バイオマーカーはMYL4である。一実施態様において、バイオマーカーはNCF4である。ある実施態様において、バイオマーカーはNMIである。一実施態様において、バイオマーカーはNQO1である。一実施態様において、バイオマーカーはNUB1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはOAS1である。一実施態様において、バイオマーカーはOAS2である。一実施態様において、バイオマーカーはOAS3である。ある実施態様において、バイオマーカーはOASLである。一実施態様において、バイオマーカーはORMDL2である。一実施態様において、バイオマーカーはOTOFである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはP2RY6である。一実施態様において、バイオマーカーはPAPSS2である。一実施態様において、バイオマーカーはPARP14である。ある実施態様において、バイオマーカーはPARP9である。一実施態様において、バイオマーカーはPBXIP1である。一実施態様において、バイオマーカーはPHF11である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPHF15である。一実施態様において、バイオマーカーはPLGである。ある実施態様において、バイオマーカーはPLSCR1である。一実施態様において、バイオマーカーはPREX1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPREX2である。一実施態様において、バイオマーカーはPRIC285である。一実施態様において、バイオマーカーはPRKCIである。ある実施態様において、バイオマーカーはPSAPである。一実施態様において、バイオマーカーはPTMSである。一実施態様において、バイオマーカーはRAB13である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはRASSF4である。一実施態様において、バイオマーカーはRCN1である。一実施態様において、バイオマーカーはRGL1である。ある実施態様において、バイオマーカーはRGS13である。一実施態様において、バイオマーカーはRNF213である。一実施態様において、バイオマーカーはRTN2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはRTP4である。一実施態様において、バイオマーカーはRUNX3である。一実施態様において、バイオマーカーはS100A13である。ある実施態様において、バイオマーカーはSAMD9である。一実施態様において、バイオマーカーはSAMD9Lである。一実施態様において、バイオマーカーはSAMHD1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSERPINA7である。一実施態様において、バイオマーカーはSERPINF2である。一実施態様において、バイオマーカーはSERPINH1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSIPA1L3である。一実施態様において、バイオマーカーはSLAMF1である。一実施態様において、バイオマーカーはSLC1A3である。ある実施態様において、バイオマーカーはSLC23A2である。一実施態様において、バイオマーカーはSLC27A3である。一実施態様において、バイオマーカーはSLFN5である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSOD2である。一実施態様において、バイオマーカーはSPNである。一実施態様において、バイオマーカーはSPRである。ある実施態様において、バイオマーカーはSRCである。一実施態様において、バイオマーカーはSTAT1である。一実施態様において、バイオマーカーはSTAT2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSYNJ2BPである。一実施態様において、バイオマーカーはTAX1BP3である。一実施態様において、バイオマーカーはTBC1D13である。ある実施態様において、バイオマーカーはTDRD7である。一実施態様において、バイオマーカーはTGOLN2である。一実施態様において、バイオマーカーはTLR7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTMEM87Aである。一実施態様において、バイオマーカーはTMOD2である。一実施態様において、バイオマーカーはTNFAIP2である。ある実施態様において、バイオマーカーはTNFAIP8L2である。一実施態様において、バイオマーカーはTRANK1である。一実施態様において、バイオマーカーはTRIM14である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTRPC4である。一実施態様において、バイオマーカーはTRPM4である。ある実施態様において、バイオマーカーはTSPAN14である。一実施態様において、バイオマーカーはTSPAN3である。一実施態様において、バイオマーカーはUBA7である。いくつかの実施態様において、バイ

オマーカーはUBE2L6である。一実施態様において、バイオマーカーはUSP18である。一実施態様において、バイオマーカーはUSP41である。ある実施態様において、バイオマーカーはVNN2である。一実施態様において、バイオマーカーはVTNである。一実施態様において、バイオマーカーはXAF1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZCCHC2である。一実施態様において、バイオマーカーはZER1である。一実施態様において、バイオマーカーはZNF385Aである。ある実施態様において、バイオマーカーはZNF480である。一実施態様において、バイオマーカーはZNF770である。一実施態様において、バイオマーカーは3-Sepである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはADIPOR2である。一実施態様において、バイオマーカーはAHRである。一実施態様において、バイオマーカーはALCAMである。ある実施態様において、バイオマーカーはALDOCである。一実施態様において、バイオマーカーはALKBH6である。一実施態様において、バイオマーカーはALPLである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAP1S3である。一実施態様において、バイオマーカーはAPBB1IPである。一実施態様において、バイオマーカーはARHGAP24である。ある実施態様において、バイオマーカーはARHGAP27である。一実施態様において、バイオマーカーはARNTである。一実施態様において、バイオマーカーはBCL11Aである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはBCL2A1である。一実施態様において、バイオマーカーはBCL2L1である。一実施態様において、バイオマーカーはBCLAF1である。ある実施態様において、バイオマーカーはBNIP3Lである。一実施態様において、バイオマーカーはC19orf22である。一実施態様において、バイオマーカーはC9orf40である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCANXである。一実施態様において、バイオマーカーはCD22である。一実施態様において、バイオマーカーはCD44である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCD5である。一実施態様において、バイオマーカーはCDC42SE2である。一実施態様において、バイオマーカーはCENPJである。ある実施態様において、バイオマーカーはCEP97である。一実施態様において、バイオマーカーはCFLARである。一実施態様において、バイオマーカーはCLDN23である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCLEC17Aである。一実施態様において、バイオマーカーはCOX17である。一実施態様において、バイオマーカーはCROCCである。ある実施態様において、バイオマーカーはCRYMである。一実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、バイオマーカーはDBN1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはDENND1Cである。一実施態様において、バイオマーカーはDNM2である。一実施態様において、バイオマーカーはDOK3である。ある実施態様において、バイオマーカーはDTWD1である。一実施態様において、バイオマーカーはEHD1である。一実施態様において、バイオマーカーはEIF4Hである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはENO2である。一実施態様において、バイオマーカーはEPHA4である。一実施態様において、バイオマーカーはEPHA7である。ある実施態様において、バイオマーカーはEPHB1である。一実施態様において、バイオマーカーはERCC6である。一実施態様において、バイオマーカーはETS1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはEVI2Bである。一実施態様において、バイオマーカーはEVLである。一実施態様において、バイオマーカーはFAR1である。ある実施態様において、バイオマーカーはFCRL2である。一実施態様において、バイオマーカーはFCRL3である。一実施態様において、バイオマーカーはFCRL5である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはGABPB1である。一実施態様において、バイオマーカーはGAMTである。ある実施態様において、バイオマーカーはGAPTである。一実施態様において、バイオマーカーはGAS7である。一実施態様において、バイオマーカーはGATMである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはGLRXである。一実施態様において、バイオマーカーはGNG2である。一実施態様において、バイオマーカーはGRPEL2である。ある実施態様において、バイオマーカーはGYPCである。一実施態様において、バイオマーカーはGZMBである。一実施態様において、バイオマーカーはHK2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはHLTFである。一実施態様において、バイオマーカーはHTRA3である。一実施態様において、バイオマーカーはIFNAR2である。ある実施態様において、バイオマーカーはIKZF1である。一実施態様において、

バイオマーカーはIKZF3である。一実施態様において、バイオマーカーはIL16である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはINF2である。一実施態様において、バイオマーカーはIQSEC1である。一実施態様において、バイオマーカーはIRF4である。ある実施態様において、バイオマーカーはISYNA1である。一実施態様において、バイオマーカーはITGALである。一実施態様において、バイオマーカーはITGB2である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはKDM5Bである。一実施態様において、バイオマーカーはKHKである。一実施態様において、バイオマーカーはL1CAMである。ある実施態様において、バイオマーカーはLAT2である。一実施態様において、バイオマーカーはLBHである。一実施態様において、バイオマーカーはLNX1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはLRRC25である。一実施態様において、バイオマーカーはLUC7Lである。一実施態様において、バイオマーカーはLYSMD2である。ある実施態様において、バイオマーカーはMEF2Bである。一実施態様において、バイオマーカーはMEF2Dである。一実施態様において、バイオマーカーはMICAL3である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはMYH11である。一実施態様において、バイオマーカーはNARFである。一実施態様において、バイオマーカーはNBR1である。ある実施態様において、バイオマーカーはNEDD9である。一実施態様において、バイオマーカーはNEFLである。一実施態様において、バイオマーカーはOMA1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPARVBである。一実施態様において、バイオマーカーはPDK1である。一実施態様において、バイオマーカーはPFKFB4である。ある実施態様において、バイオマーカーはPGM1である。一実施態様において、バイオマーカーはPIRである。一実施態様において、バイオマーカーはPLEKHG1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPMS2CLである。一実施態様において、バイオマーカーはPODXL2である。一実施態様において、バイオマーカーはPOU2AF1である。ある実施態様において、バイオマーカーはPPP1R2である。一実施態様において、バイオマーカーはPTPRである。一実施態様において、バイオマーカーはPTPREである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPTPRFである。一実施態様において、バイオマーカーはPTPROである。一実施態様において、バイオマーカーはPTTG1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはPVRL1である。一実施態様において、バイオマーカーはRAB33Aである。一実施態様において、バイオマーカーはRANBP3である。ある実施態様において、バイオマーカーはRASGRP3である。一実施態様において、バイオマーカーはRASSF6である。一実施態様において、バイオマーカーはRBBP5である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはRHOFである。一実施態様において、バイオマーカーはRPS29である。一実施態様において、バイオマーカーはRPS4Y2である。ある実施態様において、バイオマーカーはSAMD1である。一実施態様において、バイオマーカーはSC5DLである。一実施態様において、バイオマーカーはSEC14L1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSEMA7Aである。一実施態様において、バイオマーカーはSERPINB9である。一実施態様において、バイオマーカーはSETD8である。ある実施態様において、バイオマーカーはSH2D3Cである。一実施態様において、バイオマーカーはSIT1である。一実施態様において、バイオマーカーはSLAMF7である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSLC16A3である。一実施態様において、バイオマーカーはSLC19A2である。一実施態様において、バイオマーカーはSNAP23である。ある実施態様において、バイオマーカーはSNX11である。一実施態様において、バイオマーカーはSP140である。一実施態様において、バイオマーカーはSPIBである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSPTAN1である。一実施態様において、バイオマーカーはSPTBである。一実施態様において、バイオマーカーはSSBIP1である。ある実施態様において、バイオマーカーはSTK17Bである。一実施態様において、バイオマーカーはSYNCRIPである。一実施態様において、バイオマーカーはTCP11L1である。一実施態様において、バイオマーカーはTGM2である。一実施態様において、バイオマーカーはTJAP1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTNFAIP3である。一実施態様において、バイオマーカーはTNFRSF13Bである。一実施態様において、バイオマーカーはTNFRSF1Bである。ある実施態様において、バイオマーカーはTOM1である。一実施態様において、バイオマーカーはTOR1AIP1である。一実施態様において、バイ

オマーカーはTP53I11である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはTSTD1である。一実施態様において、バイオマーカーはTUBB2Bである。一実施態様において、バイオマーカーはUBE2J1である。ある実施態様において、バイオマーカーはVAT1である。一実施態様において、バイオマーカーはVIMである。一実施態様において、バイオマーカーはWIPF1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはWIZである。一実施態様において、バイオマーカーはZBTB32である。一実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。ある実施態様において、バイオマーカーはZMYM2である。一実施態様において、バイオマーカーはZNF316である。一実施態様において、バイオマーカーはZNF644である。一実施態様において、バイオマーカーはZNF805である。

【０２５３】

一実施態様において、バイオマーカーはACSS1である。一実施態様において、バイオマーカーはACY3である。別の実施態様において、バイオマーカーはADAM19である。一実施態様において、バイオマーカーはADCY7である。一実施態様において、バイオマーカーはAIF1である。別の実施態様において、バイオマーカーはALDH2である。一実施態様において、バイオマーカーはAMPD3である。一実施態様において、バイオマーカーはANK3である。別の実施態様において、バイオマーカーはANXA4である。一実施態様において、バイオマーカーはANXA6である。一実施態様において、バイオマーカーはANXA6である。別の実施態様において、バイオマーカーはAPOBEC3Gである。一実施態様において、バイオマーカーはAPOBRである。一実施態様において、バイオマーカーはB2Mである。別の実施態様において、バイオマーカーはBCL9Lである。一実施態様において、バイオマーカーはBST2である。一実施態様において、バイオマーカーはC19orf66である。別の実施態様において、バイオマーカーはCASP10である。一実施態様において、バイオマーカーはCCDC28Bである。一実施態様において、バイオマーカーはCD40である。別の実施態様において、バイオマーカーはCD59である。一実施態様において、バイオマーカーはCD83である。一実施態様において、バイオマーカーはCGNである。別の実施態様において、バイオマーカーはCLSTN1である。一実施態様において、バイオマーカーはCMPK2である。一実施態様において、バイオマーカーはCOL23A1である。別の実施態様において、バイオマーカーはCORO1Bである。一実施態様において、バイオマーカーはCORO1Cである。一実施態様において、バイオマーカーはCTNND1である。別の実施態様において、バイオマーカーはCTSHである。一実施態様において、バイオマーカーはCTTNBP2NLである。一実施態様において、バイオマーカーはCYTH1である。別の実施態様において、バイオマーカーはCYTH4である。一実施態様において、バイオマーカーはDDX58である。一実施態様において、バイオマーカーはDDX60である。別の実施態様において、バイオマーカーはDTX3Lである。一実施態様において、バイオマーカーはEIF2AK2である。別の実施態様において、バイオマーカーはETHE1である。一実施態様において、バイオマーカーはF11Rである。一実施態様において、バイオマーカーはFADS2である。別の実施態様において、バイオマーカーはFAM76Aである。一実施態様において、バイオマーカーはFDFT1である。一実施態様において、バイオマーカーはFGD4である。別の実施態様において、バイオマーカーはFLNAである。一実施態様において、バイオマーカーはFLNBである。一実施態様において、バイオマーカーはFRRS1である。別の実施態様において、バイオマーカーはFSCN1である。一実施態様において、バイオマーカーはGCH1である。一実施態様において、バイオマーカーはGMFGである。別の実施態様において、バイオマーカーはGNB4である。一実施態様において、バイオマーカーはGNG2である。一実施態様において、バイオマーカーはH1F0である。別の実施態様において、バイオマーカーはHECTD1である。一実施態様において、バイオマーカーはHELZ2である。一実施態様において、バイオマーカーはHGFである。別の実施態様において、バイオマーカーはHGSNATである。一実施態様において、バイオマーカーはHLA-Aである。一実施態様において、バイオマーカーはHLA-Bである。別の実施態様において、バイオマーカーはHLA-Gである。一実施態様において、バイオマーカーはHSPB1である。一実施態様において、バイオマーカーはHYIである。別の実施態様において、バイオマーカーはIFI35である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT1である。一実施態様において、バイオマーカーはIFIT3である。別

の実施態様において、バイオマーカーはIFIT5である。一実施態様において、バイオマーカーはIL4I1である。一実施態様において、バイオマーカーはIPCEF1である。別の実施態様において、バイオマーカーはIRF9である。一実施態様において、バイオマーカーはISG15である。一実施態様において、バイオマーカーはISG20である。別の実施態様において、バイオマーカーはJADE2である。一実施態様において、バイオマーカーはKIAA0101である。一実施態様において、バイオマーカーはLAT2である。別の実施態様において、バイオマーカーはLGALS1である。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS3BPである。一実施態様において、バイオマーカーはLGALS9である。別の実施態様において、バイオマーカーはLGALS9Bである。一実施態様において、バイオマーカーはLMCD1である。一実施態様において、バイオマーカーはLMNAである。別の実施態様において、バイオマーカーはLY75である。一実施態様において、バイオマーカーはLYSMD2である。一実施態様において、バイオマーカーはMAGED4である。別の実施態様において、バイオマーカーはMAPK10である。一実施態様において、バイオマーカーはMBD1である。一実施態様において、バイオマーカーはMEA1である。別の実施態様において、バイオマーカーはMT2Aである。一実施態様において、バイオマーカーはMX1である。一実施態様において、バイオマーカーはMX2である。別の実施態様において、バイオマーカーはMYBPC2である。一実施態様において、バイオマーカーはNCOA7である。一実施態様において、バイオマーカーはNCOA7である。別の実施態様において、バイオマーカーはNEXNである。一実施態様において、バイオマーカーはNT5C3Aである。一実施態様において、バイオマーカーはOAS1である。別の実施態様において、バイオマーカーはOAS2である。一実施態様において、バイオマーカーはOAS3である。一実施態様において、バイオマーカーはOSBPL10である。別の実施態様において、バイオマーカーはPARP10である。一実施態様において、バイオマーカーはPARP14である。一実施態様において、バイオマーカーはPARP9である。別の実施態様において、バイオマーカーはPCDHGC3である。一実施態様において、バイオマーカーはPLGである。一実施態様において、バイオマーカーはPLSCR1である。別の実施態様において、バイオマーカーはPRCPである。一実施態様において、バイオマーカーはPTTG1IPである。一実施態様において、バイオマーカーはPYGO2である。別の実施態様において、バイオマーカーはQPCTである。一実施態様において、バイオマーカーはS100A13である。一実施態様において、バイオマーカーはSAMHD1である。別の実施態様において、バイオマーカーはSERPINH1である。一実施態様において、バイオマーカーはSIRPB1である。別の実施態様において、バイオマーカーはSLC23A2である。一実施態様において、バイオマーカーはSLC25A33である。一実施態様において、バイオマーカーはSLC7A7である。別の実施態様において、バイオマーカーはSLFN5である。一実施態様において、バイオマーカーはSOWAHDである。一実施態様において、バイオマーカーはSP110である。別の実施態様において、バイオマーカーはSP140である。一実施態様において、バイオマーカーはSPRである。一実施態様において、バイオマーカーはSTAT1である。別の実施態様において、バイオマーカーはSTAT2である。一実施態様において、バイオマーカーはSTK3である。一実施態様において、バイオマーカーはSYBUである。別の実施態様において、バイオマーカーはTAP1である。一実施態様において、バイオマーカーはTAP2である。一実施態様において、バイオマーカーはTDRD7である。別の実施態様において、バイオマーカーはTHEMIS2である。一実施態様において、バイオマーカーはTNFAIP8L2である。一実施態様において、バイオマーカーはTNFSF9である。別の実施態様において、バイオマーカーはTRIM14である。一実施態様において、バイオマーカーはTRIM21である。一実施態様において、バイオマーカーはTRIM22である。別の実施態様において、バイオマーカーはTYMPである。一実施態様において、バイオマーカーはUBE2L6である。一実施態様において、バイオマーカーはUSP40である。別の実施態様において、バイオマーカーはVPREB1である。一実施態様において、バイオマーカーはADIPOR2である。一実施態様において、バイオマーカーはATF5である。別の実施態様において、バイオマーカーはBACH2である。一実施態様において、バイオマーカーはBANK1である。一実施態様において、バイオマーカーはBCDIN3Dである。別の実施態様において、バイオマーカーはCD320である。一実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、バイオマーカ

ーはDEPTORである。別の実施態様において、バイオマーカーはETS1である。一実施態様において、バイオマーカーはGLIPR1L1である。一実施態様において、バイオマーカーはGNG7である。別の実施態様において、バイオマーカーはGPT2である。一実施態様において、バイオマーカーはHSBP1である。一実施態様において、バイオマーカーはICAM2である。別の実施態様において、バイオマーカーはIKZF1である。一実施態様において、バイオマーカーはIKZF3である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT1である。別の実施態様において、バイオマーカーはKRT14である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT2である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT6Bである。別の実施態様において、バイオマーカーはKRT9である。一実施態様において、バイオマーカーはMED12Lである。一実施態様において、バイオマーカーはNEIL1である。別の実施態様において、バイオマーカーはNUGGCである。一実施態様において、バイオマーカーはOMA1である。一実施態様において、バイオマーカーはPDE6Dである。別の実施態様において、バイオマーカーはPDZRN3である。一実施態様において、バイオマーカーはPODXLである。一実施態様において、バイオマーカーはSYNGR3である。別の実施態様において、バイオマーカーはSYTL1である。一実施態様において、バイオマーカーはWIZである。一実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。別の実施態様において、バイオマーカーはZMYM2である。

【０２５４】

他の実施態様において。一実施態様において、バイオマーカーはADIPOR2である。一実施態様において、バイオマーカーはATF5である。別の実施態様において、バイオマーカーはBACH2である。一実施態様において、バイオマーカーはBANK1である。一実施態様において、バイオマーカーはBCDIN3Dである。別の実施態様において、バイオマーカーはCD320である。一実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、バイオマーカーはDEPTORである。別の実施態様において、バイオマーカーはETS1である。一実施態様において、バイオマーカーはGLIPR1L1である。一実施態様において、バイオマーカーはGNG7である。別の実施態様において、バイオマーカーはGPT2である。一実施態様において、バイオマーカーはHSBP1である。一実施態様において、バイオマーカーはICAM2である。別の実施態様において、バイオマーカーはIKZF1である。一実施態様において、バイオマーカーはIKZF3である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT1である。別の実施態様において、バイオマーカーはKRT14である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT2である。一実施態様において、バイオマーカーはKRT6Bである。別の実施態様において、バイオマーカーはKRT9である。一実施態様において、バイオマーカーはMED12Lである。一実施態様において、バイオマーカーはNEIL1である。別の実施態様において、バイオマーカーはNUGGCである。一実施態様において、バイオマーカーはOMA1である。一実施態様において、バイオマーカーはPDE6Dである。別の実施態様において、バイオマーカーはPDZRN3である。一実施態様において、バイオマーカーはPODXLである。一実施態様において、バイオマーカーはSYNGR3である。別の実施態様において、バイオマーカーはSYTL1である。一実施態様において、バイオマーカーはWIZである。一実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。別の実施態様において、バイオマーカーはZMYM2である。

【０２５５】

上で言及されたCAPの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50個、又は最大全ての組合せも企図される。

【０２５６】

特定の理論により限定されるものではないが、本明細書に提供される特定の化合物(例えば、レナリドマイド、ポマリドマイド、及び化合物A)は、IFN経路(複数可)を活性化することが見出された。

【０２５７】

したがって、ある実施態様において、CAPはIFNである。いくつかの実施態様において、CAPはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。他の実施態様において、CAPはIFN経路タンパク質であり、該タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPは、IFN及び別の又はより多くのIFN経路タンパク質であり、IFN

タンパク質とIFN経路タンパク質の両方のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPはZFP91であり、ZFP91タンパク質のレベルは参照と比較して減少する。本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、IFN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、IFNタンパク質レベルを増加させる。別の実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、IFN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は上方調節される。別の実施態様において、化合物は化合物Aであり、IFN(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は上方調節される。具体的な実施態様において、IFNタンパク質レベルが増加する。他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、IFN経路タンパク質の発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、タンパク質レベルを増加させる。別の実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、IFN経路タンパク質の発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は上方調節される。別の実施態様において、化合物は化合物Aであり、IFN経路タンパク質の発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は上方調節される。ある実施態様において、IFN経路タンパク質は、IFN誘導性膜貫通タンパク質3(IFITM3)及び/又はIFN調節因子7(IRF7)である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。他の実施態様において、CAPはIFN経路タンパク質であり、IFN経路タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質はIFN(IFN)である。ある実施態様において、IFN経路タンパク質はIFN調節因子(IRF)であり、いくつかの実施態様において、IRFは、IRF1、IRF2、IRF3、IRF4、IRF7、IRF8、IRF9、又はこれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、IRFは、IRF1、IRF3、IRF4、IRF7、及びIRF9、又はこれらの任意の組合せからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質は、DDX58、IFI27、IFIH1、IFIT1、IFIT3、IFITM3、IFN、ISG15、OAS3、STAT、STAT-PO_4、TBK1、TBK1-PO_4、XAF1、又はこれらの任意の組合せである。他の実施態様において、IFN経路タンパク質は、IFITM3及び/又はIRF7である。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質は、DDX58、IFI27、IFIH1、IFIT1、IFIT3、IKKE、ISG15、OAS3、XAF1、又はこれらの任意の組合せである。ある実施態様において、IFN経路タンパク質は、図12に提供されるタンパク質である。他の実施態様において、IFN経路タンパク質は、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、又はこれらの任意の組合せである。いくつかの実施態様において、CAPは、IFN及び1以上のIFN経路タンパク質であり、IFNタンパク質とIFN経路タンパク質の両方のレベルは参照と比較して増加する。本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、IFN又はIFN経路タンパク質の発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、IFNレベルを増加させる。

【０２５８】

いくつかの実施態様において、CAPは、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、又はOAS3であり、タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3のうちの2つ以上のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPは、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、又はXAF1であり、タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びXAF1のうちの2つ以上のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPは、ISG15又はOAS3であり、タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、ISG15とOAS3の両方のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPはIRFであり、IRFのレベルは参照と比較して変化する。いくつかの実施態様において、CAPは、IFIT1、IFIT3、TBK1、TBK1-PO_4、又はIKKEであり、タンパク質のレベルは参照と比較して変

化する。一実施態様において、IFIT1、IFIT3、及びTBK1-PO_4のレベルは参照と比較して増加する。一実施態様において、IKKEのレベルは参照と比較して減少する。一実施態様において、IFIT1、IFIT3、及びTBK1-PO_4のレベルは参照と比較して増加し、IKKEのレベルは参照と比較して減少する。ある実施態様において、CAPはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。他の実施態様において、CAPはIFN経路タンパク質であり、タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、CAPはIFN及び1以上のIFN経路タンパク質であり、IFNとIFN経路タンパク質(複数可)の両方のレベルは参照と比較して増加する。

【０２５９】

いくつかの実施態様において、CAPはIKZF1(Ikaros)である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIkarosであり、ここで、Ikarosのレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、CAPはIkarosをさらに含む。

【０２６０】

Aiolos(IKZF3)は、Ikarosファミリーのジンクフィンガータンパク質のメンバーである。IKZF3は、リンパ球発生(例えば、Bリンパ球増殖及び分化)の調節に関与する造血特異的転写因子である。IKZF3のDNA結合ドメインは、GGGAというコアモチーフを認識する。IKZF3は、クロマチン再構築に関与し、Bclファミリーメンバーを調節し、T細胞でHDAC、mSin3、Mi-2に結合し、かつ転写リプレッサーとして作用することが示された。Aiolos-Foxp3相互作用は、ヒトT細胞でIL-2発現をサイレンシングすることが示されている。

【０２６１】

ある実施態様において、CAPはIKZF3(Aiolos)である。いくつかの実施態様において、Aiolosは、42kDaのタンパク質分子量を有する。いくつかの実施態様において、Aiolosは、58kDaのタンパク質分子量を有する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAiolosであり、ここで、Aiolosのレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、CAPはAiolosをさらに含む。ある実施態様において、CAPは、Ikaros及びAiolosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、Ikaros及びAiolosであり、ここで、IkarosとAiolosの両方のレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、CAPはCRBNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCRBNであり、ここで、CRBNのレベルは参照と比較して増加する。他の実施態様において、CAPはCRBNをさらに含む。いくつかの実施態様において、CAPはIkarosではない(又はIkarosを含まない)。他の実施態様において、CAPはAiolosではない(又はAiolosを含まない)。いくつかの実施態様において、CAPはCRBNではない(又はCRBNを含まない)。

【０２６２】

ある実施態様において、CAPはIkarosであり、Ikarosタンパク質のレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、CAPはAiolosであり、Aiolosタンパク質のレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、CAPは、Ikaros及びAiolosであり、IkarosタンパクとAiolosタンパク質の両方のレベルは参照と比較して減少する。

【０２６３】

別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。別の実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。別の実施態様において、化合物は化合物Aであり、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。具体的な実施態様において、Aiolosタンパク質レベルは減少する。

【０２６４】

本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Ikaros発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Ikarosタンパク質レベルを減少させる。別の実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、Ikaros発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。別の実施態様において、化合物は化合物Aであり、Ikaros発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。具体的な実施態様において、Ik

arosタンパク質レベルは減少する。いくつかの実施態様において、Aiolosタンパク質レベルは減少し、Ikarosタンパク質レベルは減少する。

【０２６５】

ある実施態様において、参照と比較したときのIkarosのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は免疫調節性である。ある実施態様において、参照と比較したときのIkarosのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は免疫調節性である。一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、Ikarosタンパク質レベルが参照と比較して減少するだけでなく、Aiolosタンパク質レベルも参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Aであり、Ikarosタンパク質レベルが参照と比較して減少するだけでなく、Aiolosタンパク質レベルも参照と比較して減少する。

【０２６６】

ある実施態様において、Aiolosのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が参照と比較して減少する場合、化合物は免疫調節性である。ある実施態様において、Aiolosのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が参照と比較して増加する場合、化合物は免疫調節性である。一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2のDLBCL細胞を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、Aiolosタンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Aであり、Aiolosタンパク質レベルは参照と比較して減少する。

【０２６７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される免疫調節化合物は、参照と比較して、CRBN発現(例えば、タンパク質発現)を上方調節する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるIMiDは、参照と比較して、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、参照と比較して、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。別の実施態様において、レナリドマイドは、参照と比較して、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。別の実施態様において、化合物Aは、参照と比較して、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。いくつかの実施態様において、CRBNタンパク質レベルは、参照と比較して増加している。いくつかの実施態様において、CRBNレベルは、参照と比較して減少しない。

【０２６８】

いくつかの実施態様において、CAPはSTATである。一実施態様において、CAPはSTATタンパク質であり、タンパク質のレベルは参照と比較して変化する。一実施態様において、化合物は、STATタンパク質及び/又はそのリン酸化形態のレベルを変化させる。

【０２６９】

ある実施態様において、CAPはCSNK1A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、CAPは、CSNK1A1及びIFNである。一実施態様において、CAPはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して変化する。ある実施態様において、変化は増加である。他の実施態様において、変化は減少である。本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、CSNK1A1発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物はCSNK1A1タンパク質レベルを増加させる。具体的な実施態様において、CSNK1A1タンパク質レベルは増加する。本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、CSNK1A1発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物はCSNK1A1タンパク質レベルを減少させる。別の実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、CSNK1A1発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。

【０２７０】
ある実施態様において、IFN又はIFN経路タンパク質のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が参照と比較して増加する場合、化合物は効力のある抗腫瘍化合物である。ある実施態様において、IFN又はIFN経路タンパク質のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が参照と比較して増加する場合、化合物は効力のある抗腫瘍化合物である。一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2のDLBCL細胞を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、IFN又はIFN経路タンパク質レベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Aであり、IFN又はIFN経路タンパク質レベルは参照と比較して増加する。
【０２７１】
ある実施態様において、参照と比較したときのCSNK1A1のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は免疫調節性である。ある実施態様において、参照と比較したときのCSNK1A1のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は免疫調節性である。一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、CSNK1A1タンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、CSNK1A1タンパク質レベルは参照と比較して減少する。
【０２７２】
いくつかの実施態様において、CAPはZFP91である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZFP91であり、ZFP91のレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、CAPは、Ikaros、Aiolos、及びZFP91であり、Ikarosタンパク質、Aiolosタンパク質、及びZFP91タンパク質の各々のレベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、ZFP91タンパク質のレベルの減少は、タンパク質分解の結果である。本明細書に提供される方法の様々な実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ZFP91発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。一実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物はポマリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物は化合物Aであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物はサリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物は化合物Bであり、ZFP91は下方調節される。
【０２７３】
本明細書に提供される方法の具体的な実施態様において、CAPはZFP91である。一実施態様において、ZFP91タンパク質は、63.4kDaのタンパク質分子量を有する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ZFP91発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。一実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物はポマリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物は化合物Aであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物はサリドマイドであり、ZFP91は下方調節される。一実施態様において、化合物は化合物Bであり、ZFP91は下方調節される。
【０２７４】
ある実施態様において、ZFP91のレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が参照と比較して減少する場合、化合物は免疫調節性である。一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を用いることにより調製される。いくつかの実施態様において、化合物はレナリドマイドであり、ZFP91タンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Aであり、ZFP91タンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物はポマリドマイドであり、ZFP91タンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物はサリドマイドであり、ZFP91タンパク質レベルは参照と比較して減少する。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Bであり、ZFP91タ

ンパク質レベルは参照と比較して減少する。

【０２７５】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、バイオマーカーは、表1又は3～8に記載されている1以上のタンパク質である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーは、表1及び/又は表3及び/又は表4及び/又は表5及び/又は表6及び/又は表7及び/又は表8に記載されている1以上のタンパク質である。

【０２７６】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ABCE1、ACLY、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、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XRCC6、又はYWHAE発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)のうちの1つ又は複数を下方調節する。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ABCE1、ACLY、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、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XRCC6、又はYWHAE発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)のうちの1つ又は複数を下方調節する。いくつかの実施態様において、これらのCAPは、本明細書に提供される他のCAP、例えば、CRBN、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91と組み合わせて評価される。

【０２７７】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは表1から選択される。いくつかの実施態様において、治療化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは表1から選択される。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照、例えば、表1で上方調節されているバイオマーカーと比較して増加する。他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照、例えば、表1で下方調節されているバイオマーカーと比較して減少する。

【０２７８】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、バイオマーカーは、表3～8に記載されているタンパク質である。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーは、表3及び/又は表4及び/又は表5及び/又は表6及び/又は表7及び/又は表8に記載されている1以上のタンパク質である。実施例及び表3～8に示したように、表に記載されている特定のタンパク質の量は治療化合物に応答して増加し;一方、表に記載されている特定のタンパク質の量は治療化合物に応答して減少する。したがって、いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは参照と比較して増加する。

他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは参照と比較して減少する。

【０２７９】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、ただ1つのバイオマーカーのレベル(例えば、発現)が決定される。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれより多くのバイオマーカーのレベル(例えば、発現)が決定される。

【０２８０】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、バイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91を、本明細書に提供される化合物についての予測因子又は予後因子として用いる化合物による癌の治療又は管理のための方法である。

【０２８１】

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、バイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91のレベルを予測因子又は予後因子として用いる化合物による治療のために、癌患者、例えば、MM、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、MDS患者、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病、AIDS関連カポジ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫、MDSをスクリーニング又は特定する方法である。

【０２８２】

また本明細書に提供されるのは、ある実施態様において、バイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91を、本明細書に提供される化合物についての予測因子又は予後因子として用いる疾患の治療又は管理のための方法である。

【０２８３】

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、バイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91のレベルを予測因子又は予後因子として用いる化合物による治療のために、患者、例えば、尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、再発寛解型多発性硬化症、又は慢性肉芽腫性疾患をスクリーニング又は特定する方法である。

【０２８４】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、CRBN及び/又はCAP、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91レベルを予測因子又は予後因子として用いる、本明細書に提供される化合物による療法に対するより高い応答率を有する患者を選択する方法である。

【０２８５】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される化合物による癌の治療に対する患者応答を予測する方法であって、患者由来の生体材料を得ること、並びにバイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91の有無を測定することを含む、方法である。

【０２８６】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における治療に対する患者応答を予測する方法であって、患者由来の細胞(例えば、癌細胞又は免疫細胞)を得ること、該細胞を本明細書に提供される化合物の存在下又は非存在下で培養すること、培養細胞からタンパク質又はRNAを精製すること、及び例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析により、バイオマーカーの有無を測定することを含む、方法である。一実施態様において、細胞は癌細胞である。別の実施態様において、細胞は免疫細胞である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であってもよい。一実施態様において、癌患者は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、MDS、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病、AIDS関連カポジ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫

患者である。

【０２８７】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、患者における治療に対する患者応答を予測する方法であって、患者由来の細胞を得ること、該細胞を本明細書に提供される化合物の存在下又は非存在下で培養すること、培養細胞からタンパク質又はRNAを精製すること、及び例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析により、バイオマーカーの有無を測定することを含む、方法である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であってもよい。一実施態様において、患者は、尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、再発寛解型多発性硬化症、又は慢性肉芽腫性疾患患者である。

【０２８８】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、癌患者における化合物(例えば、薬物)治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法である。本方法は、患者由来の生体試料を得ること、生体試料におけるバイオマーカーの発現を測定すること、患者に1以上の化合物を投与すること、その後、患者由来の第2の生体試料を得ること、第2の生体試料におけるバイオマーカー発現を測定すること、及び発現のレベルを比較することを含み、ここで、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。一実施態様において、癌患者は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、MDS、又は黒色腫患者である。

【０２８９】

ある実施態様において、CRBNタンパク質レベルが下方調節されることも減少することもないのに対し、Ikarosタンパク質レベル及び/又はAiolosタンパク質レベルは下方調節されるか又は減少する。いくつかの実施態様において、そのような表現型は、患者が、化合物に対する獲得された抵抗性を有するか、又は該抵抗性を発達させている可能性があることを示す。ある実施態様において、バイオマーカーはc-Mycである。ある実施態様において、c-Mycレベルは減少している。他の実施態様において、バイオマーカーはCD44である。ある実施態様において、CD44レベルは増加している。

【０２９０】

他の実施態様において、Ikaros、Aiolos、及び/又はZFP91タンパク質レベルのレベルの減少は、化合物による効果的な治療を示す。他の実施態様において、IFN経路タンパク質レベルの増加は、化合物の効果的な治療を示す。

【０２９１】

一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であることができる。

【０２９２】

一実施態様において、腫瘍は、リンパ腫、白血病、MM、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、DLBCL、黒色腫、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病、AIDS関連カポジ肉腫、濾胞性リンパ腫、黒色腫、悪性黒色腫、又はMDSである。

【０２９３】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、化合物は、CRBN結合化合物(CBC)である。本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、化合物は、IMiD(登録商標)免疫調節薬(Celgene社製)である。いくつかの実施態様において、化合物は、レナリドマイド、ポマリドマイド、サリドマイド、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物A)、又は3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)である。

【０２９４】

様々な濃度の1以上の化合物(例えば、1以上のCRBN結合化合物)及び1以上のバイオマー

カー(例えば、1以上のCAP)が、本明細書に提供される様々な方法での使用のために企図される。

【０２９５】

一実施態様において、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、化合物は、レナリドマイドの立体異性体、又はレナリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。

【０２９６】

一実施態様において、化合物はポマリドマイドである。他の実施態様において、化合物は、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。

【０２９７】

別の実施態様において、化合物はサリドマイドである。ある実施態様において、化合物は、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Aである。他の実施態様において、化合物は、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Bである。他の実施態様において、化合物は、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。

【０２９８】

本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、癌は、DLBCL、MM、MDS(例えば、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDS)、AML、MCL、FL、CLL、NHL、CML、又は悪性黒色腫である。ある実施態様において、癌は腫瘍である。具体的な実施態様において、癌は、DLBCL、MM、MDS、又はAMLである。

【０２９９】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物はレナリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は、レナリドマイドの立体異性体、又はレナリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法の1つの具体的な実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物はポマリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物はサリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた他の具体的な実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Bである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は、DLBCLを治療する際に効果がある可能性が高い。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は、DLBCLを治療する際に効果がある可能性が高い。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、IFN、IFN経路タンパ

ク質、IRF、STAT、CSNK1A1、又はZFP91である。ある実施態様において、バイオマーカーはCRBNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCRBNであり、CRBNのレベルは参照と比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーはAiolosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAiolosであり、Aiolosのレベルは参照と比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーはIkarosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIkarosであり、Ikarosのレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、IFN経路タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFであり、IRFのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSTATである。また他の実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZFP91であり、ZFP91のレベルは参照と比較して減少する。上で言及されたバイオマーカー(又は本明細書に提供される他のバイオマーカー)の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又はそれより多くの組合せも企図される。

【０３００】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、バイオマーカーは、IFN又はIFN経路タンパク質である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために、IFNもしくはIFN経路タンパク質のレベル、又はDLBCLにおけるIFNもしくはIFN経路タンパク質発現のレベルに基づいてDLBCLを有する対象の群を選択することを含む。実施例に示したように、IFN又はIFN経路タンパク質レベルは、本明細書に提供される治療化合物(又は化合物)による治療に応答して変化する。したがって、IFN又はIFN経路タンパク質のレベルの変化を用いて、本明細書に提供される治療化合物による治療に応答する可能性が高い対象を特定し、及び/又は該治療化合物によるさらなる治療が対象からの応答性を受け取るかどうかを予測することができる。

【０３０１】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Bである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Bである。

【０３０２】

本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法

は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために、CSNK1A1のレベル、又はDLBCLにおけるCSNK1A1発現のレベルに基づいてDLBCLを有する対象の群を選択することを含む。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Bである。

【０３０３】

本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために、ZFP91のレベル、又はDLBCLにおけるZFP91発現のレベルに基づいてDLBCLを有する対象の群を選択することを含む。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Bである。

【０３０４】

本明細書に提供される様々な方法の1つの具体的な実施態様において、癌はMMであり、化合物はポマリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMMであり、化合物は、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、癌はMMであり、化合物はサリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMMであり、化合物は、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた別の実施態様において、癌はMMであり、化合物は化合物Aである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMMであり、化合物は、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた他の具体的な実施態様において、癌はMMであり、化合物は化合物Bである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMMであり、化合物は、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は、MMを治療する際に効果的である可能性が高い。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は、MMを治療する際に効果的である可能性が高い。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、IFN、IFN経路タンパク質、IRF、STAT、CSNK1A1、又はZFP91である。ある実施態様において、バイオマーカーはCRBNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCRBNであり、CRBNのレベルは参照と比較して増加する。ある実施態様において、バイオマ

ーカーはAiolosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAiolosであり、Aiolosのレベルは参照と比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーはIkarosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIkarosであり、Ikarosのレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、IFN経路タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFであり、IRFのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSTATである。また他の実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZFP91であり、ZFP91のレベルは参照と比較して減少する。上で言及されたバイオマーカー(又は本明細書に提供される他のバイオマーカー)の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又はそれより多くの組合せも企図される。

【０３０５】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な実施態様において、バイオマーカーは、IFN又はIFN経路タンパク質である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために、IFNもしくはIFN経路タンパク質のレベル、又はMMにおけるIFNもしくはIFN経路タンパク質発現のレベルに基づいてMMを有する対象の群を選択することを含む。実施例に示したように、IFN又はIFN経路タンパク質レベルは、本明細書に提供される治療化合物(又は化合物)による治療に応答して変化する。したがって、IFN又はIFN経路タンパク質のレベルの変化を用いて、本明細書に提供される治療化合物による治療に応答する可能性が高い対象を特定し、及び/又は該治療化合物によるさらなる治療が対象からの応答性を受け取るかどうかを予測することができる。

【０３０６】

一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Bである。

【０３０７】

一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Bである。

【０３０８】

本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングす

るために、CSNK1A1のレベル、又はMMにおけるCSNK1A1発現のレベルに基づいてMMを有する対象の群を選択することを含む。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Bである。

【０３０９】

本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために、ZFP91のレベル、又はMMにおけるZFP91発現のレベルに基づいてMMを有する対象の群を選択することを含む。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91である。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Bである。

【０３１０】

本明細書に提供される様々な方法の1つの具体的な実施態様において、癌はMDSであり、化合物はポマリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMDSであり、化合物は、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、癌はMDSであり、化合物はサリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMDSであり、化合物は、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた別の実施態様において、癌はMDSであり、化合物は化合物Aである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMDSであり、化合物は、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた他の具体的な実施態様において、癌はMDSであり、化合物は化合物Bである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はMDSであり、化合物は、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。ある実施態様において、MDSは、染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDSである。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は、MDSを治療する際に効果がある可能性が高い。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は、MDSを治療する際に効果がある可能性が高い。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、IFN、IFN経路タンパク質、IRF、STAT、CSNK1A1、又はZFP91である。ある実施態様において、バイオマーカーはCRBNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCRBNであり、CRBNのレベルは参照と比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーはAiolosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAiolosであり、Aiolosのレベルは参照と比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーはIkarosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIkarosであり、Ikarosのレベ

ルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、IFN経路タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFであり、IRFのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSTATである。また他の実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZFP91であり、ZFP91のレベルは参照と比較して減少する。上で言及されたバイオマーカー(又は本明細書に提供される他のバイオマーカー)の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又はそれより多くの組合せも企図される。

【０３１１】

本開示は、カゼインキナーゼ1A1(CSNK1A1、別名、CK1α)が、本明細書に提供される治療化合物(例えば、レナリドマイド)による治療に応答してMDS細胞株で下方調節されるという発見に一部基づいている。したがって、具体的な実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。CSNK1A1は、CSNK1キナーゼファミリーのメンバーである。このキナーゼファミリーは、遺伝子転写、DNA修復、細胞分裂、核局在化、及び膜輸送などの多くの細胞過程に関与する。特に、CSNK1A1は、シグナル伝達経路に関与することが示されており、かつ腫瘍抑制因子であることが示されている。

【０３１２】

一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Bである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、ここで、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。

【０３１３】

本明細書に提供される様々な方法の1つの具体的な実施態様において、癌はAMLであり、化合物はポマリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はAMLであり、化合物は、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法の別の具体的な実施態様において、癌はAMLであり、化合物はサリドマイドである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はAMLであり、化合物は、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた別の実施態様において、癌はAMLであり、化合物は化合物Aである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はAMLであり、化合物は、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。本明細書に提供される様々な方法のまた他の具体的な実施態様において、癌はAMLであり、化合物は化合物Bである。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、癌はAMLであり、化合物は、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。ある実施態様において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が減少する場合、化合物は、AMLを治療する際に効果がある可能性が高い。ある実施態様

において、参照と比較したときのCAPのレベル(例えば、タンパク質又はRNAレベル)が増加する場合、化合物は、AMLを治療する際に効果がある可能性が高い。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、IFN、IFN経路タンパク質、IRF、STAT、CSNK1A1、又はZFP91である。ある実施態様において、バイオマーカーはCRBNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCRBNであり、CRBNのレベルは参照と比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーはAiolosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはAiolosであり、Aiolosのレベルは参照と比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーはIkarosである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIkarosであり、Ikarosのレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、IFN経路タンパク質のレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIFNであり、IFNのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはIRFであり、IRFのレベルは参照と比較して増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはSTATである。また他の実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。他の実施態様において、バイオマーカーはZFP91である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはZFP91であり、ZFP91のレベルは参照と比較して減少する。上で言及されたバイオマーカー(又は本明細書に提供される他のバイオマーカー)の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又はそれより多くの組合せも企図される。

【０３１４】

本開示は、CSNK1A1が、本明細書に提供される治療化合物(例えば、レナリドマイド)による治療に応答してAML細胞株で下方調節されるという発見にも一部基づいている。したがって、具体的な実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1である。

【０３１５】

一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1である。一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はサリドマイドである。一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Aである。一実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物は化合物Bである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーはCSNK1A1であり、ここで、CSNK1A1のレベルは参照と比較して減少する。

【０３１６】

ある実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカー(例えば、DNA又はRNA、例えば、mRNA))の核酸発現レベルである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質発現レベルである。ある実施態様において、バイオマーカーのレベルは、遺伝子の下方調節の結果として減少する。他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、遺伝子の上方調節の結果として増加する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのmRNAレベルの増加の結果として増加する。他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、(例えば、分解による)バイオマーカーのmRNAレベルの減少の結果として減少する。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルの増加の結果として増加する。他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、(例えば、ユビキチン化後などの、分解による)バイオマーカーのタンパク質レベルの減少の結果として減少する。そのようなレベルを測定するか又は別の形で決定する例示的な方法は、本明細書中の別所に提供される。いくつかの実施態様において、バイオマーカー(例えば、タ

ンパク質又は遺伝子発現)は上方調節される。具体的な実施態様において、バイオマーカーレベルは増加する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、バイオマーカーのレベルを増加させる。いくつかの実施態様において、バイオマーカー(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)は下方調節される。具体的な実施態様において、バイオマーカーレベルは減少する。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、バイオマーカーのレベルを減少させる。

【０３１７】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカーのレベルは、治療(例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、及び化合物B)に対する疾患(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)の応答性と相関するか、又は該応答性を示すものである。

【０３１８】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーはタンパク質である。バイオマーカーが、ポリペプチド、タンパク質、又はペプチドである場合、バイオマーカーのレベルは、タンパク質レベル、又はバイオマーカーの酵素活性を決定することにより測定することができる。他の実施態様において、バイオマーカーはmRNAである。また他の実施態様において、バイオマーカーはcDNAである。バイオマーカーのレベルは、本明細書に提供される方法を用いて決定することができる。

【０３１９】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、核酸、例えば、RNA又はDNAを測定することにより決定される。いくつかの実施態様において、バイオマーカーのレベルは、タンパク質を測定することにより決定される。一実施態様において、RNA(例えば、mRNA)又はタンパク質は、試料から精製され、バイオマーカーのレベルは、遺伝子又はタンパク質発現解析により測定される。ある実施態様において、バイオマーカーのレベルは、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光により測定される。他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、酵素結合免疫吸着アッセイベースの方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法により測定される。本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのmRNAレベルを決定することにより測定される。本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのcDNAレベルを決定することにより測定される。本明細書に提供される様々な方法のまた他の実施態様において、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することにより測定される。

【０３２０】

一実施態様において、mRNA又はタンパク質は、腫瘍(又は他の試料)から精製され、バイオマーカーの有無は、遺伝子又はタンパク質発現解析により測定される。ある実施態様において、バイオマーカーの有無は、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光により測定される。他の実施態様において、バイオマーカーの有無は、酵素結合免疫吸着アッセイベースの方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法により測定される。例えば、非ホジキンリンパ腫と関連するバイオマーカーは、例えば、その全体が全体として引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許公開第2011/0223157号に記載されている。

【０３２１】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、試料は生体試料である。

【０３２２】

いくつかの実施態様において、試料(例えば、生体試料)は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。いくつかの実施態様において、癌細胞は、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる。

【０３２３】
本明細書に提供される様々な方法の一実施態様において、参照は、化合物と接触させていない第2の細胞(又は他の生体試料)を用いることにより調製される。本明細書に提供される様々な方法の別の実施態様において、参照は、対象への化合物の投与の前に対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。他の実施態様において、参照は、疾患も障害も有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、第1の試料と同じ源に由来するものである。
【０３２４】
本明細書に提供される様々な方法の他の実施態様において、本方法は、免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、本方法は、二重染色免疫組織化学を用いて、バイオマーカーのレベルを決定することを含む。
【０３２５】
参照レベルは、複数の方法により決定することができる。いくつかの実施態様において、参照レベルとは、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)などの疾患を有するか又は該疾患を有することが疑われる対象が参照レベルを上回るバイオマーカーのレベルを有するかどうかに基づいて治療の決定が行われるレベルのことである。参照レベルよりも高いバイオマーカーのレベルを有する対象は、参照レベルよりも低いバイオマーカーのレベルを有する対象とは異なる治療に対する応答性の可能性を有する。ある実施態様において、参照レベルは、対象由来の生体試料と同時に測定される。いくつかの実施態様において、参照レベルは、事前に決定される。
【０３２６】
いくつかの実施態様において、参照レベルは、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞などの疾患細胞を含まない同じ対象由来の試料から決定される。他の実施態様において、参照レベルは、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞などの疾患細胞を含まない対象の群由来の試料から決定される。また他の実施態様において、参照レベルは、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)などの疾患を有しない対象の群由来の試料から決定される。バイオマーカーのレベルの増加又はレベルの減少は、治療化合物(例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、もしくは化合物B、又はこれらの立体異性体、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形)による治療に対する対象の応答性の増加と正に相関する。
【０３２７】
いくつかの実施態様において、対照試料は、同じ対象由来の癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞などの疾患細胞を含まない試料である。他の実施態様において、対照試料は、対象の群由来の癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞などの疾患細胞を含まない試料である。また他の実施態様において、対照試料は、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)などの疾患を有しない対象由来の試料である。また他の実施態様において、対照試料は、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)などの疾患を有しない対象の群由来の試料である。対照試料のレベルと比較したときの1以上のバイオマーカーのレベルの増加又は減少は、治療化合物による治療に対する対象の応答性の増加と正に相関する。
【０３２８】
いくつかの実施態様において、参照は、化合物で処理していない第2の腫瘍細胞を用いることにより調製される。他の実施態様において、参照は、患者への治療化合物の投与の前に対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、該試料と同じ源に由来するものである。また他の実施態様において、参照は、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)などの疾患を有しない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製され;ここで、該第2の試料は、該試料と同じ源に由来するものである。
【０３２９】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカーは個別に決定される。他の実施態様において、2以上の本明細書に提供されるバイオマーカーは同時に決定される。

【０３３０】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカー核酸又はポリペプチドのレベルは、対象由来の生体試料、例えば、対象由来の癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞を含む試料中で測定される。他の実施態様において、親和性結合アッセイを用いて、バイオマーカーポリペプチドのレベルを測定する。本明細書に提供される方法での使用に適用可能である親和性結合アッセイには、可溶性相アッセイと固相アッセイの両方が含まれる。

【０３３１】

可溶性相親和性結合アッセイの例としては、バイオマーカー結合剤、例えば、バイオマーカーポリペプチドと反応する抗体を用いる免疫沈降がある。固相親和性結合アッセイの例としては、免疫組織化学的結合アッセイ及び免疫親和性結合アッセイが挙げられる。免疫親和性結合アッセイの例としては、免疫組織化学法、免疫ブロット法、ELISA、及び放射免疫アッセイ(RIA)が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３２】

本明細書に提供される方法において有用な抗体としては、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体が挙げられる。本明細書に提供される方法において有用な抗体としては、天然の抗体、並びに非天然の抗体、例えば、単鎖抗体、キメラ抗体、二機能性抗体、ヒト化抗体、及びこれらの抗原結合性断片が挙げられる。

【０３３３】

生体試料は、肝臓組織又は流体、例えば、血液、血清、もしくは尿であることができる。ある実施態様において、対象由来の細胞の試料は、生検により得られる。ひとたびバイオマーカーのレベルが決定されると、この値を、試料から得られた対象に関する臨床データ、例えば、所与の治療に対する対象の応答性と関連付けることができる。

【０３３４】

いくつかの実施態様において、対象由来の細胞の試料は、生検により得られる。

【０３３５】

いくつかの実施態様において、ただ1つのバイオマーカーのレベルがモニタリングされる。他の実施態様において、2以上のバイオマーカーのレベルが同時にモニタリングされる。ある実施態様において、ただ1つのmRNAバイオマーカーレベルがモニタリングされる。ある実施態様において、2以上のmRNAバイオマーカーのレベルが同時にモニタリングされる。

【０３３６】

いくつかの実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの90％未満である。いくつかの実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの80％未満である。他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの70％未満である。他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの60％未満である。他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの50％未満である。他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの40％未満である。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの30％未満である。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの20％未満である。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの10％未満である。

【０３３７】

他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも10％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは

、参照のバイオマーカーのレベルよりも20％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも30％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも40％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも50％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも60％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも70％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも80％高い。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルよりも90％高い。いくつかの実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの1.5～100倍である。いくつかの実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの1.5倍である。他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの2倍である。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの5倍である。また他の実施態様において、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照のバイオマーカーのレベルの10倍である。

【０３３８】

ある実施態様において、バイオマーカーのレベルの変化は、例えば、所定の有意水準で2つのレベル(例えば、試料対参照)の間に差がないという帰無仮説に対する統計的仮説検定により評価することができる。例えば、p値は、ある実施態様において、0.01未満、0.0.001未満、10^{-4}未満、10^{-5}未満、10^{-6}未満、10^{-7}未満、10^{-8}未満などであり得る。そのような例示的方法は、下の第6節に提供される。

【０３３９】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーのタンパク質レベルが測定される。例えば、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、試料中のタンパク質をバイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、(i)第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は、バイオマーカーと免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は、第1の抗体とは異なるバイオマーカータンパク質上のエピトープと免疫特異的に結合する)と接触させること;(ii)該タンパク質に結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び(iii)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカータンパク質の量を決定することをさらに含む。他の実施態様において、本明細書に提供される方法は、(i)第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該第1の抗体と免疫特異的に結合する)と接触させること;(ii)該タンパク質に結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び(iii)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカータンパク質の量を決定することをさらに含む。

【０３４０】

治療化合物の治療有効量は、治療のレシピエント、治療されている障害及びその重症度、治療化合物を含む組成物、投与の時間、投与の経路、治療の期間、化合物の効力、そのクリアランス速度、並びに別の薬物が共投与されるか否かによって決まる。いくつかの実施態様において、単一用量で又は分割用量で対象に毎日投与されることになる組成物を作製するために使用される本明細書に提供される治療化合物の量は、約0.03～約200mg/kg体重である。単一用量組成物は、これらの量又はその約量の組合せを含む。いくつかの実施態様において、1mg/日～100mg/日の治療化合物がDLBCL又はMMを有する対象に投与される。例示的な日用量としては、1、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、又は100mgが挙げられる。いくつかの実施態様において、治療化合物は、1～40日間投与される。

【０３４１】

本明細書に提供される方法は、CRBNが、特定の薬物、例えば、本明細書に提供される化合物の抗増殖活性と関連するという発見にも一部基づいている。CRBN又はCAP(例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、ZFP91、もしくはこれらの組合せ)をバイオマーカーとして用いて、本明細書に提供される化合物による疾患治療の有効性又は進捗を示すことができる。したがって、ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、対象の疾患又は障害(例えば、癌、例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)を、該対象が免疫調節化合物(例えば、下記の第5.7節に提供される化合物)の治療を受ける前、該治療を受けている間、又は該治療を受けた後に特徴付けるのに有用である。

【０３４２】

特定の理論に束縛されるものではないが、CRBN結合は、特定の化合物、例えば、本明細書に提供される化合物の抗増殖活性もしくは他の活性に寄与し、又はそれに必要とされることさえあり得る。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、CRBN又は1以上のCAPを標的とする。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、CRBN-DDB1及び/又はCRBN E3ユビキチン-リガーゼ複合体に直接的に結合する。CRBNにおける突然変異は、本明細書に提供される化合物に対する抵抗性と関連付けることができる。

【０３４３】

例えば、Aiolos及びIkarosのレベルは、対応する親株と比較して、レナリドマイド抵抗性細胞株WSU-DLCL2及びTMD8、並びに3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン細胞株のWSU-DLCL2で有意により低かった。したがって、ある実施態様において、本明細書に提供される化合物による療法に対する、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)又は癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)を有する患者の感受性は、Aiolos及び/又はIkarosレベルと関連する。

【０３４４】

レナリドマイドによるIRF4阻害は、B細胞受容体(BCR)依存的NF-κB活性化の下方調節を引き起こした。IRF4特異的siRNAは、レナリドマイドがNF-κB活性化を低下させる効果を模倣したが、IRF4過剰発現はNF-κB活性化を増強し、レナリドマイドに対する抵抗性を付与した。さらに、レナリドマイド誘導性のIRF4下方調節は、CRBNの発現を必要とした。特定の理論に束縛されるものではないが、これらのデータは、レナリドマイドが、IRF4発現及びBCR-NF-κBシグナル伝達経路をCRBN依存的に遮断することにより、DLBCL細胞、優先的には、ABC-DLBCL細胞に対する直接的な抗腫瘍活性を有し得ることを示している。

【０３４５】

CRBNタンパク質は、DDB1とのその相互作用を介して、Cul4-E3-リガーゼ複合体の基質受容体として機能することが提唱されている。H929細胞において、本明細書に提供される化合物は、30分間の処理の後、全体のK48関連ポリユビキチン化を減少させるが、K-63関連ユビキチン化は減少させない。現在、約2ダースのタンパク質がCul4-DDB1リガーゼ2によって分解されると報告されている。いくつかの研究により、コアヒストン、DNA修復タンパク質、細胞周期調節因子、重要なシグナル伝達経路分子のCul4/DDB1依存的ユビキチン化が示されている。mTORC1シグナル伝達は、プロテアソーム機能及びCUL4-DDB1ユビキチンE3リガーゼの関与を必要とする。CST Ubiscan技術を用いて、短い処理(1～4時間)の後、本明細書に提供される化合物によって有意に調節される162個の独特なユビキチン-ペプチドを同定した。対応するタンパク質は、ヌクレアソーム(nucleasome)及びクロマチン機能、タンパク質-DNA会合、及びヒストンH2Aに関与する。本明細書に提供される化合物の作用様式におけるこの初期の修飾の関連性、並びにCRBN及びCUL4/DDB1活性との関係は、調査中である。

【０３４６】

下記の第6節に提供される実施例に示される実施態様は、とりわけ、以下のことを示す:(i) AiolosおよびIkarosはDLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの重要な基質であり、かつAiolos及びIkarosはABC DLBCLとGCB DLBCLの両方においてレナリドマイド及び化合物A依存的な機構で分解される;(ii) AiolosはDLBCLにおける増殖の駆動因子であり、かつAiolos shRNAはc-mycレベルの減少及び増殖能力の低下をもたらす;(iii) CRBN、Aiolos、及

びIkarosはDLBCLにおける応答の予測バイオマーカーとして有用であることが示され、かつCRBN、Aiolos、及びIkarosのダイナミックレンジ又は発現はレナリドマイド及び/又は化合物A臨床試験の患者階層化戦略として有用であり得る;(iv) DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの抵抗性の機構、並びにレナリドマイド及び化合物Aに抵抗性の細胞株は潜在的に抵抗性機構としてAiolos、Ikaros、及びc-mycのレベルを下方調節する;(v) DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの作用機序の識別、並びにABC DLBCL細胞株はレナリドマイド及び化合物Aに対して感受性があるが、GCB細胞株はレナリドマイドに対して感受性が低い;(vi) IFN及びCSNK1A1はDLBCLにおけるレナリドマイド及び/又は化合物Aの重要な基質であり、かつ化合物AはABC DLBCLとGCB DLBCLの両方においてIFN応答を誘導する;(vii) ZFP91のレベルはレナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、サリドマイド、又は化合物B処理に応答して減少する;並びに(viii) ZFP91のレベルは、CRBN依存的経路を介して、本明細書に提供される化合物を用いる処理に応答して減少する。

【０３４７】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、免疫調節化合物(例えば、下記の第5.7節に提供される化合物)による治療に対する臨床的感受性及び患者応答を評価するのに有用である。一実施態様において、本明細書に提供される免疫調節化合物は、CRBN又は1以上のCAP(例えば、Ikaros、Aiolos、ZFP91、もしくはこれらの組合せ)を調節する(例えば、下方調節する又は減少させる)。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、CRBN又は1以上のCAP(例えば、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、もしくはこれらの組合せ)を調節する(例えば、上方調節する又は下方調節する)。別の実施態様において、本明細書に提供される免疫調節化合物は、CRBN-DDB1に直接結合する。

【０３４８】

ある実施態様において、Ikaros及びAiolosが評価される。他の実施態様において、Ikaros、Aiolos、及びCRBN、又はこれらの任意の組合せが評価される。ある実施態様において、IFN及びIFN経路タンパク質が評価される。他の実施態様において、IFN、IFN経路タンパク質、及びCRBN、又はこれらの任意の組合せが評価される。ある実施態様において、ZFP91が評価される。ある実施態様において、ZFP91及びCRBNが評価される。いくつかの実施態様において、ZFP91及びIkarosが評価される。いくつかの実施態様において、ZFP91及びAiolosが評価される。いくつかの実施態様において、ZFP91、CRBN、Ikaros、及びAiolosの全てが評価される。

【０３４９】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIkarosであり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、Ikarosレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Ikarosの減少は、タンパク質分解の結果である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはAiolosであり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、Aiolosレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Aioosの減少は、タンパク質分解の結果である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Ikaros及びAiolosであり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、Ikaros及びAiolosレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Ikaros及びAiolosの減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３５０】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIkarosであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、Ikarosレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Ikarosの減少は、タンパク質分解の結果である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはAiolosであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、Aiolosレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Aiolosの減少は、タンパク質分解の結果である。一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Ikaros及びAiolosであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、Ikaros及びAiolosレベルは、参照レベルと比較して

減少する。ある実施態様において、Ikaros及びAiolosの減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３５１】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IFNレベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IFNの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IFNの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IFNの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。

【０３５２】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IRF7レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IRF7の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IRF7の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IRF7の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。

【０３５３】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはCSNK1A1であり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、CSNK1A1レベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、CSNK1A1の減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３５４】

一実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはIFNであり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IRF7レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IRF7の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IRF7の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IRF7の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。

【０３５５】

一実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーはIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３５６】

一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３５７】

一実施態様において、バイオマーカーは、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びX

AF1からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びXAF1からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びXAF1からなる群から選択される1以上のものであるIFN経路タンパク質であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IFN経路タンパク質の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３５８】

一実施態様において、バイオマーカーは、ISG15及び/又はOAS3であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、ISG15及び/又はOAS3であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、ISG15及び/又はOAS3であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、ISG15及び/又はOAS3タンパク質レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、ISG15及び/又はOAS3レベルの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、ISG15及び/又はOAS3レベルの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、ISG15及び/又はOAS3レベルの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３５９】

一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1及び/又はIFIT3であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1及び/又はIFIT3であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、IFIT1及び/又はIFIT3であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、IFIT1及び/又はIFIT3タンパク質レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、IFIT1及び/又はIFIT3レベルの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、IFIT1及び/又はIFIT3レベルの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、IFIT1及び/又はIFIT3レベルの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３６０】

一実施態様において、バイオマーカーは、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4のうちの1つ又は複数であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4のうちの1つ又は複数であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4のうちの1つ又は複数であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4タンパク質レベルのうちの1つ又は複数は、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4レベルのうちの1つ又は複数の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4レベルのうちの1つ又は複数の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、STAT1、STAT1-PO_4、STAT2、又はSTAT3-PO_4レベルのうちの1つ又は複数の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。いくつかの実施態様において、STAT1-PO_4又はSTAT3-PO_4の増加は、それぞれ、STAT1又はSTAT3のリン酸化の増加の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３６１】

一実施態様において、バイオマーカーはIKKEであり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーはIKKEであり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーはIKKEであり、化合物は化合物Aである。いくつかの

実施態様において、IKKEレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、IKKEの減少は、タンパク質分解の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３６２】

一実施態様において、バイオマーカーは$TBK1\text{-}PO_4$であり、化合物はレナリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは$TBK1\text{-}PO_4$であり、化合物はポマリドマイドである。一実施態様において、バイオマーカーは$TBK1\text{-}PO_4$であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、$TBK1\text{-}PO_4$レベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、$TBK1\text{-}PO_4$の増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、$TBK1\text{-}PO_4$の増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、$TBK1\text{-}PO_4$の増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。いくつかの実施態様において、$TBK1\text{-}PO_4$の増加は、TBK1のリン酸化の増加の結果である。ある実施態様において、癌はMMである。

【０３６３】

いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、ZFP91レベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、ZFP91の減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３６４】

いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Aiolos及びZFP91であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Aiolos及びZFP91であり、化合物は化合物Bである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Aiolos及びZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Aiolos及びZFP91であり、化合物はポマリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、バイオマーカーは、Aiolos及びZFP91であり、化合物はサリドマイドである。いくつかの実施態様において、AiolosレベルとZFP91レベルはどちらも、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Aiolos及びZFP91の減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３６５】

いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、及びZFP91であり、化合物はポマリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、及びZFP91であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、及びZFP91であり、化合物は化合物Bである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、及びZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、及びZFP91であり、化合物はサリドマイドである。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、CRBNをさらに含む。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、ZNF198をさらに含む。他の実施態様において、バイオマーカーは、IRF4、IFIT1、IFIT3、及び/又はP-STAT1をさらに含む。いくつかの実施態様において、Aiolos、Ikaros、及びZFP91レベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Aiolos、Ikaros、及びZFP91の減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３６６】

いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはポマリドマイドであり、いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Aである。他の実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物は化合物Bである。ある実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はサリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーはZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。他の実施態様において、ZFP91レベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、ZFP91の減少

は、タンパク質分解の結果である。

【０３６７】

いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、ZNF198、及びZFP91であり、化合物はポマリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、ZNF198、及びZFP91であり、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、ZNF198、及びZFP91であり、化合物は化合物Bである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、ZNF198、及びZFP91であり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMMであり、バイオマーカーは、Aiolos、ZNF198、及びZFP91であり、化合物はサリドマイドである。いくつかの実施態様において、Aiolos、ZNF198、及びZFP91レベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、Aiolos、ZNF198、及びZFP91の減少は、タンパク質分解の結果である。

【０３６８】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、MFI2、MGARP、MOV10、MPP7、MUC1、MX1、MX2、MYO1G、NCF2、NME3、NMI、NT5C3A、OAS1、OAS2、OAS3、PARP14、PARP9、PBXIP1、PLD4、PLEKHO1、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、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、FIGNL1、GPT2、GRAMD1A、GRAMD1B、GRPEL2、HJURP、HMCES、HMMR、HOXC4、ICAM2、IKZF1、IKZF3、IRS2、KIF18B、KIF22、KIF2C、LIPG、LPXN、MINA、MIS18BP1、NEIL1、NFKBID、NPIPB5、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、もしくはZNF644、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Bである。他の実施態様において、化合物はレナリドマイドである。他の実施態様において、化合物はポマリドマイドである。また他の実施態様において、化合物はサリドマイドである。

【０３６９】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、MFI2、MGARP、MOV10、MPP7、MUC1、MX1、MX2、MYO1G、NCF2、NME3、NMI、NT5C3A、OAS1、OAS2、OAS3、PARP14、PARP9、PBXIP1、PLD4、PLEKHO1、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、もしくはZBTB38、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、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、MFI2、MGARP、MOV10、MPP7、MUC1、MX1、MX2、MYO1G、NCF2、NME3、NMI、NT5C3A、OAS1、OAS2、OAS3、PARP14、PARP9、PBXIP1、PLD4、PLEKHO1、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、もしくはZBTB38、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。

【０３７０】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、NPIPB5、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、もしくはZNF644、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、遺伝子発現の下方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質発現の下方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質の分解の増加の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、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、NPIPB5、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、もしくはZNF644、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。

【０３７１】

一実施態様において、バイオマーカーは、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、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Bである。他の実施態様において、化合物はレナリドマイドである。他の実施態様において、化合物はポマリドマイドである。また他の実施態様において、化合物はサリドマイドである。

【０３７２】

一実施態様において、バイオマーカーは、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、SA

MD9、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、もしくはZNF770、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、ADAM19、AIF1、ALDH1A1、ALDH2、ALOX5、AMPD3、APOBEC3G、APOE、APOH、ARHGAP10、ATP2B4、BST2、C4A、C4BPA、C4orf33、バイオマーカーN2、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、もしくはZNF770、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。

【０３７３】

別の実施態様において、バイオマーカーは、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、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、遺伝子発現の下方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベル

の減少は、タンパク質発現の下方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質の分解の増加の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、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、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。

【０３７４】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、H1F0、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、もしくはZMYM2、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、化合物は化合物Bである。他の実施態様において、化合物はレナリドマイドである。他の実施態様において、化合物はポマリドマイドである。また他の実施態様において、化合物はサリドマイドである。

【０３７５】

いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、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、H1F0、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、もしくはVPREB1、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、遺伝子発現の上方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質発現の上方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの増加は、タンパク質の分解の低下の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、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、H1F0、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、もしくはVPREB1、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して増加する。

【０３７６】

他の実施態様において、バイオマーカーは、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、もしくはZMYM2、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、遺伝子発現の下方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質発現の下方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質の分解の増加の結果である。具体的な実施態様において、癌はDLBCLである。一実施態様において、DLBCLはABC DLBCLである。別の実施態様において、DLBCLはGBC DLBCLである。ある実施態様において、化合物は化合物Aである。いくつかの実施態様において、癌はDLBCLであり、化合物は化合物Aであり、バイオマーカーは、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、もしくはZMYM2、又はこれらの任意の組合せである。さらなる実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。

【０３７７】

いくつかの実施態様において、癌はMDSであり、化合物はレナリドマイドであり、バイ

オマーカーはCSNK1A1である。具体的な実施態様において、CSNK1A1のレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、CSNK1A1レベルの減少は、遺伝子発現の下方調節の結果である。いくつかの実施態様において、CSNK1A1レベルの減少は、タンパク質発現の下方調節の結果である。他の実施態様において、CSNK1A1レベルの減少は、タンパク質の分解の増加の結果である。

【０３７８】

いくつかの実施態様において、癌はMDSであり、化合物はレナリドマイドであり、バイオマーカーは、ARHGAP18、CASS4、CORO1B、CSNK1A1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せである。具体的な実施態様において、バイオマーカーのレベルは、参照レベルと比較して減少する。ある実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、遺伝子発現の下方調節の結果である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質発現の下方調節の結果である。他の実施態様において、バイオマーカーレベルの減少は、タンパク質の分解の増加の結果である。

【０３７９】

いくつかの実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーは、ARHGAP18、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、CYTL1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、YEATS2、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せであり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーは、ARHGAP18、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、CYTL1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、YEATS2、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せであり、化合物は化合物Aである。

【０３８０】

いくつかの実施態様において、癌はAMLであり、バイオマーカーは、ARHGAP18、CALM1、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せであり、化合物はレナリドマイドである。いくつかの実施態様において、癌はMDSであり、バイオマーカーは、ARHGAP18、CASS4、CCNA2、CORO1B、CSNK1A1、CYTL1、DAB2、HSPB1、IKZF1、ITM2C、PPFIBP1、SERPINH1、YEATS2、もしくはZFP91、又はこれらの任意の組合せであり、化合物は化合物Aである。

【０３８１】

本明細書に提供される方法の具体的な実施態様において、CAPはCRBNである。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される免疫調節化合物は、CRBN発現(例えば、タンパク質発現)を上方調節する。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるIMiDは、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。別の実施態様において、レナリドマイドは、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。別の実施態様において、化合物Aは、CRBN発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を上方調節する。いくつかの実施態様において、CRBNタンパク質レベルは増加している。

【０３８２】

別の実施態様において、本明細書に提供される免疫調節化合物は、IL-2発現を下方調節する。別の実施態様において、本明細書に提供されるIMiDは、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。別の実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。別の実施態様において、レナリドマイドは、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。別の実施態様において、化合物Aは、Aiolos発現(例えば、タンパク質又は遺伝子発現)を下方調節する。いくつかの実施態様において、Aiolosタンパク質レベルは減少している。具体的な実施態様において、Aiolosレベルは、例えば、ユビキチン化後の、Aiolosタンパク質分解の結果として減少している。

【０３８３】

(5.3.CRBN又はCRBN関連タンパク質を検出及び定量する方法)

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、生体試料由来のバイオマーカー、例えば、CRBN又はCAPのタンパク質レベルを検出及び定量する方法であって:(a)該試料をバイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;(b)該第1の抗体に結合した試料を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;(c)該試料に結合した該第2の抗体の存在を検出すること;及び(d)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを含む、方法である。

【０３８４】

本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施態様において、本方法は、二重染色免疫組織化学を用いて、バイオマーカー、例えば、CRBN又はCAPのレベルを決定することを含む。二重染色免疫組織化学アッセイにおいて、CAP及び別の癌バイオマーカーは、CAPを標的とする第1の標識抗体及び癌バイオマーカーを標的とする第2の標識抗体を用いて同時に検出される。そのようなアッセイは、CAPを検出及び測定するための特異性、精度、及び感度を向上させることができる。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーは、DLBCLバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはMMバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはMDSバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはAMLバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはCD138である。CD138は、形質細胞と多発性骨髄腫のバイオマーカーである。さらに、このアッセイは、同じ細胞試料中のCD138とCAPを同時に検出することができるので、該アッセイは、CAPを全く又はほとんど発現しない腫瘍試料(CD138陽性細胞を含む)を検出することができる。したがって、本明細書に提供される二重染色免疫組織化学法は、様々な利点の中でも、試料中のCAPの変化のより高感度な測定を提供する。いくつかの実施態様において、CAPのレベルは、H-スコアを用いて測定される。H-スコア法は、CAPの有無に関わらず、全標本中のCD138陽性である腫瘍細胞を考慮する。

【０３８５】

したがって、いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法は、(i)試料中のタンパク質を、CAPに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている第1の抗体と接触させること;(ii)該試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、第2の抗体と接触させること;(iii)該タンパク質に結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてCAPのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて癌バイオマーカーのレベルを決定することを含む。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはDLBCLバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはMMバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはMDSバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはAMLバイオマーカーである。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーはCD138である。いくつかの実施態様において、H-スコアを用いて、CAPのレベルを決定する。いくつかの実施態様において、癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、CAPのレベルを決定する。

【０３８６】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、生体試料由来のバイオマーカー、例えば、CRBN又はCAPのRNA(例えば、mRNA)レベルを検出及び定量する方法であって:(a)試料由来のRNAを得ること;(b)該RNAを、該RNA中の配列に特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAに相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;(c)該バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び(d)増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定することを含む、方

法である。
【０３８７】
いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、本明細書に提供される他のバイオマーカー、例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、及び/又はZFP91と組み合わせて評価される。
【０３８８】
本明細書に提供される様々な方法のある実施態様において、該工程のうちの2つ以上は、連続的に実施される。本明細書に提供される方法の他の実施態様において、該工程のうちの2つ以上は、並行して(例えば、同時に)実施される。
【０３８９】
バイオマーカー、例えば、CRBN又はCAP(例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、ZFP91、もしくはこれらの組合せ)のタンパク質レベルを検出及び定量する方法のための本明細書に提供される例示的なアッセイは、免疫アッセイ、例えば、ウェスタンブロット解析、及び酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)(例えば、サンドイッチELISA)である。バイオマーカー、例えば、CRBN又はCAP(例えば、Ikaros、Aiolos、IFN、IFN経路タンパク質、CSNK1A1、ZFP91、もしくはこれらの組合せ)のRNAレベルを検出及び定量する方法のための本明細書に提供される例示的なアッセイは、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、例えば、定量的PCR又はqPCRである。
【０３９０】
(5.4.対象、試料、及び細胞の種類)
(対象及び試料)
ある実施態様において、本明細書に提供される様々な方法は、対象又は個体(例えば、患者)由来の試料(例えば、生体試料)を使用する。対象は、患者、例えば、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)を有する患者であることができる。対象は、哺乳動物、例えば、ヒトであることができる。対象は、男性又は女性であることができ、成人、小児、又は幼児であることができる。試料は、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)の活動期のある時点、又は癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、もしくはAML)が活動的でないときに解析することができる。ある実施態様において、対象由来の複数の試料を得ることができる。
【０３９１】
ある実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される試料は、対象由来の体液を含む。体液の非限定的な例としては、血液(例えば、末梢全血、末梢血)、血液血漿、羊水、房水、胆汁、耳垢、カウパー腺液、前射精液、乳び、キームス、女性の潮、間質液、リンパ液、月経分泌液、母乳、粘液、胸膜液、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙液、尿、膣分泌液、嘔吐物、分泌液、大便、体内液、例えば、脳及び脊髄を取り囲む脳脊髄液、骨関節を取り囲む滑液、細胞内部の液体である細胞内液、及び眼球内の液体である硝子体液が挙げられる。いくつかの実施態様において、該試料は血液試料である。血液試料は、例えば、Innisら(編者)の文献、「PCRプロトコル(PCR Protocols)」(Academic Press, 1990)に記載されている従来の技術を用いて得ることができる。白血球は、従来の技術又は市販のキット、例えば、RosetteSepキット(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada)を用いて血液試料から分離することができる。白血球の亜集団、例えば、単核細胞、B細胞、T細胞、単球、顆粒球、又はリンパ球は、従来の技術、例えば、磁気活性化細胞選別(MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, California)又は蛍光活性化細胞選別(FACS)(Becton Dickinson, San Jose, California)を用いてさらに単離することができる。
【０３９２】
一実施態様において、血液試料は、約0.1mL～約10.0mL、約0.2mL～約7mL、約0.3mL～約5mL、約0.4mL～約3.5mL、又は約0.5mL～約3mLである。別の実施態様において、血液試料は、約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、又は10.0mLである。
【０３９３】
いくつかの実施態様において、本方法で使用される試料は、生検材料(例えば、腫瘍生

検材料)を含む。生検材料は、任意の器官又は組織、例えば、皮膚、肝臓、肺、心臓、結腸、腎臓、骨髄、歯、リンパ節、毛髪、脾臓、脳、乳房、又は他の器官に由来するものであることができる。当業者に公知の任意の生検技術、例えば、開創生検、非切開生検、コア生検、切開生検、切除生検、又は微細針吸引生検を、対象から試料を単離するのに使用することができる。

【０３９４】

一実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される試料は、対象が疾患又は障害の治療を受ける前に対象から得られる。別の実施態様において、試料は、対象が疾患又は障害の治療を受けている間に対象から得られる。別の実施態様において、試料は、対象が疾患又は障害の治療を受けた後に対象から得られる。様々な実施態様において、治療は、化合物(例えば、下記の第5.7節で提供される化合物)を該対象に投与することを含む。

【０３９５】

(細胞の種類:)

ある実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される試料は、複数の細胞、例えば、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞を含む。そのような細胞としては、任意の種類の細胞、例えば、幹細胞、血液細胞(例えば、末梢血単核細胞)、リンパ球、B細胞、T細胞、単球、顆粒球、免疫細胞、又は腫瘍細胞もしくは癌細胞を挙げることができる。腫瘍生検材料又は腫瘍外植片などの腫瘍細胞もしくは癌細胞又は腫瘍組織。

【０３９６】

本方法で使用される細胞、例えば、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)細胞の数は、1細胞～約10^9細胞の範囲であることができる。B細胞(Bリンパ球)には、例えば、形質B細胞、記憶B細胞、B1細胞、B2細胞、辺縁帯B細胞、及び濾胞性B細胞が含まれる。B細胞は、免疫グロブリン(抗体、B細胞受容体)を発現することができる。一実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって検出される、Karpas 422、TMD8、WSU-DLCL2、OCI-LY10、Karpas 1106P、HT、SUDHL-10、Riva、OCI-LY19、SUDHL-4、SUDHL-6、OCI-LY3、Farage、U266、DF15、又はRPMIである。

【０３９７】

特定の細胞集団は、市販の抗体(例えば、Quest Diagnostic(San Juan Capistrano, Calif.); Dako(Denmark))の組合せを用いて得ることができる。

【０３９８】

本明細書に提供される方法における細胞は、細胞株から得ることができる。ある実施態様において、該細胞株は、レナリドマイド抵抗性WSU-DLCL2又はTMD8細胞株である。ある実施態様において、該細胞株はDLBCL細胞株である。ある実施態様において、該細胞株は、ABC-DLBCL(活性化B細胞様DLBCL)細胞株、例えば、TMD8、OCI-LY10、Riva、又はOCI-LY3細胞株である。ある実施態様において、該細胞株は、GCB-DLBCL(胚中心B細胞様DLBCL)細胞株、例えば、Karpas 422、WSU-DLCL2、Karpas 1106P、HT、SUDHL-10、OCI-LY19、SUDHL-4、又はSUDHL-6細胞株である。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法におけるMM細胞は、細胞株から得ることができる。いくつかの実施態様において、該細胞株はU266細胞株である。ある実施態様において、該細胞株はDF15細胞株である。いくつかの実施態様において、該細胞株はRPMI細胞株である。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法における骨髄性癌細胞は、細胞株から得ることができる。いくつかの実施態様において、該細胞株はMDS-L細胞株である。いくつかの実施態様において、該細胞株はHNT-34細胞株である。

【０３９９】

本明細書中の実施例に提供される結果を、ある実施態様においては、より幅広い患者集団由来の癌細胞に外挿することができることが理解される。

【０４００】

ある実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される試料は、例えば、癌(例えば、DLBCL、MM、MDS、又はAML)を有する個体由来の罹患組織に由来するものである。

ある実施態様において、本明細書に提供される方法は、健常個体由来の細胞における遺伝子再構成を検出するのに有用である。ある実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される細胞の数は、1細胞～約10^9細胞の範囲であることができる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法で使用される細胞の数は、約1×10^4、5×10^4、1×10^5、5×10^5、1×10^6、5×10^6、1×10^7、5×10^7、1×10^8、又は5×10^8個である。

【０４０１】

対象から回収された細胞の数及び種類は、例えば、フローサイトメトリー、細胞選別、免疫組織化学(例えば、組織特異的又は細胞マーカー特異的抗体による染色)、蛍光活性化細胞選別(FACS)、磁気活性化細胞選別(MACS)などの標準的な細胞検出技術を用いて形態及び細胞表面マーカーの変化を測定することにより、光学顕微鏡法又は共焦点顕微鏡法を用いて細胞の形態を調べることにより、並びに/又はPCR及び遺伝子発現プロファイリングなどの当技術分野で周知の技術を用いて遺伝子発現の変化を測定することにより、モニタリングすることができる。これらの技術を用いて、1以上の特定のマーカーについて陽性である細胞を特定することもできる。蛍光活性化細胞選別(FACS)は、粒子の蛍光特性に基づいて細胞を含む粒子を分離するための周知の方法である(Kamarchの文献(1987)、Methods Enzymol, 151:150-165)。個々の粒子の蛍光部分のレーザー励起によってわずかな電荷が生じ、混合物からの正の粒子と負の粒子の電磁気的な分離が可能となる。一実施態様において、細胞表面マーカー特異的抗体又はリガンドは、異なる蛍光標識で標識される。細胞はセルソーターに通して処理され、使用される抗体に結合するその能力に基づく細胞の分離が可能となる。FACSで選別された粒子を96ウェル又は384ウェルプレートの個々のウェルに直接堆積させて、分離及びクローニングを容易にすることができる。

【０４０２】

ある実施態様において、細胞のサブセットが本明細書に提供される方法で使用される。細胞の特定の集団を選別及び単離する方法は当技術分野で周知であり、細胞のサイズ、形態、又は細胞内もしくは細胞外マーカーに基づくことができる。そのような方法としては、フローサイトメトリー、フローソーティング、FACS、磁気細胞選別などのビーズに基づく分離、サイズに基づく分離(例えば、ふるい、障害物のアレイ、又はフィルター)、マイクロフルイディクス装置での選別、抗体に基づく分離、沈降、親和性吸着、親和性抽出、密度勾配遠心分離、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０３】

一実施態様において、RNA(例えば、mRNA)又はタンパク質は、腫瘍から精製され、バイオマーカーの有無は、遺伝子又はタンパク質発現解析により測定される。ある実施態様において、バイオマーカーの有無は、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光により測定される。他の実施態様において、バイオマーカーの有無は、酵素結合免疫吸着アッセイに基づく方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法により測定される。

【０４０４】

(5.5.試料中のmRNAレベルを検出する方法)

mRNAレベルを検出又は定量するいくつかの方法が当技術分野で公知である。例示的な方法としては、ノーザンブロット、リボヌクレアーゼ保護アッセイ、PCRベースの方法などが挙げられるが、これらに限定されない。mRNA配列(例えば、CRBNもしくはCAPなどのバイオマーカーのmRNA、又はその断片)を用いて、少なくとも部分的に相補的であるプローブを調製することができる。その後、プローブを用いて、例えば、PCRベースの方法、ノーザンブロッティング、ディップスティックアッセイなどの任意の好適なアッセイを用いて、試料中のmRNA配列を検出することができる。

【０４０５】

他の実施態様において、生体試料中の免疫調節活性について試験するための核酸アッセイを準備することができる。アッセイは、通常、固体支持体及び該支持体に接触している少なくとも1つの核酸を含み、この場合、該核酸は、患者の免疫調節治療の間に発現が変

化したmRNA、例えば、バイオマーカー(例えば、CRBN又はCAP)のmRNAの少なくとも一部に対応する。アッセイは、試料中のmRNAの発現の変化を検出するための手段も有することができる。

【０４０６】

アッセイ法は、望ましいmRNA情報の種類により異なり得る。例示的な方法としては、ノーザンブロット及びPCRベースの方法(例えば、qRT-PCR)が挙げられるが、これらに限定されない。qRT-PCRなどの方法は、試料中のmRNAの量を正確に定量することもできる。

【０４０７】

任意の好適なアッセイプラットフォームを用いて、試料中のmRNAの存在を決定することができる。例えば、アッセイは、ディップスティック、メンブレン、チップ、ディスク、検査ストリップ、フィルター、マイクロスフェア、スライド、マルチウェルプレート、又は光ファイバーの形態のものであることができる。アッセイ系は、mRNAに対応する核酸を付着させる固体支持体を有することができる。該固体支持体は、例えば、プラスチック、シリコン、金属、樹脂、ガラス、メンブレン、粒子、沈殿物、ゲル、ポリマー、シート、球体、多糖、キャピラリー、フィルム、プレート、又はスライドを含むことができる。アッセイの構成要素を準備し、mRNAを検出するためのキットとして一緒に包装することができる。

【０４０８】

望ましい場合、核酸を標識して、標識mRNAの集団を作製することができる。一般に、試料は、当技術分野で周知である方法を用いて(例えば、DNAリガーゼ、末端トランスフェラーゼを用いて、又はRNA骨格を標識することによって、など;例えば、例えば、Ausubelらの文献、分子生物学のショートプロトコル(Short Protocols in Molecular Biology)、第3版、Wiley & Sons 1995、及びSambrookらの文献、分子クローニング:実験マニュアル(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)、第3版、2001 Cold Spring Harbor, N.Y.を参照)標識することができる。いくつかの実施態様において、試料は、蛍光標識で標識される。例示的な蛍光色素としては、キサンテン色素、フルオレセイン色素、ローダミン色素、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)、6 カルボキシフルオレセイン(FAM)、6 カルボキシ-2',4',7',4,7-ヘキサクロロフルオレセイン(HEX)、6 カルボキシ 4',5' ジクロロ 2',7' ジメトキシフルオレセイン(JOE又はJ)、N,N,N',N' テトラメチル 6 カルボキシローダミン(TAMRA又はT)、6 カルボキシ X ローダミン(ROX又はR)、5 カルボキシローダミン 6G(R6G5又はG5)、6 カルボキシローダミン 6G(R6G6又はG6)、及びローダミン 110;シアニン色素、例えば、Cy3、Cy5、及びCy7色素; Alexa色素、例えば、Alexa-fluor-555;クマリン、ジエチルアミノクマリン、ウンベリフェロン;ベンズイミド色素、例えば、Hoechst 33258;フェナントリジン色素、例えば、Texas Red;エチジウム色素;アクリジン色素;カルバゾール色素;フェノキサジン色素;ポルフィリン色素;ポリメチン色素、BODIPY色素、キノリン色素、ピレン、フルオレセインクロロトリアジニル、R110、エオシン、JOE、R6G、テトラメチルローダミン、リサミン、ROX、ナフトフルオレセインなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０９】

いくつかの実施態様において、mRNA配列は、本明細書に提供されるバイオマーカーの少なくとも1つのmRNAを含む。一実施態様において、バイオマーカーは、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、UBE2O、DUT、GNB2L1、NUP88、H2AFJ、SEC23B、PDXK、ACLY、ARID1A、GBE1、HSPA9、DDX17、FUBP1、FBXO21

、EWSR1、IFI16、YWHAE、UBA52、COPS6、GNAS、UBE2Q1、FERMT3、NAP1L2、TPD52、VAPA、EEF1AL3、DDIT4、NEDD8、HIST1H1A、HIST1H1B、PCM1、IKZF1、IKZF3、IFITM3、もしくはCSNK1A1のmRNA、又はその断片からなる群から選択される。一実施態様において、mRNAはIkaros mRNAである。別の実施態様において、mRNAはAiolos mRNAである。別の実施態様において、mRNAはIFITM3 mRNAである。別の実施態様において、mRNAはCSNK1A1 mRNAである。他の実施態様において、mRNAはIFIT3 mRNAである。一実施態様において、mRNAはDDX58 mRNAである。一実施態様において、mRNAはXAF1 mRNAである。一実施態様において、mRNAはIFIH1 mRNAである。一実施態様において、mRNAはIFI27 mRNAである。一実施態様において、mRNAはIFIT1 mRNAである。一実施態様において、mRNAはISG 15 mRNAである。他の実施態様において、mRNAはIRF mRNAである。一実施態様において、mRNAはZFP91 mRNAである。核酸は、固体支持体上の特定のアドレス可能な位置に存在することができ;各々は、細胞又は患者における免疫調節化合物の処置によって示差発現されるmRNA配列の少なくとも一部に対応している。

【０４１０】

典型的なmRNAアッセイ法は、1)表面に結合した対象プローブを得る工程; 2)特異的結合をもたらすのに十分な条件下での表面に結合したプローブへのmRNAの集団のハイブリダイゼーションの工程、(3)ハイブリダイゼーションで結合しなかった核酸を除去するためのハイブリダイゼーション後の洗浄の工程;及び(4)ハイブリダイズしたmRNAの検出の工程を含むことができる。これらの工程の各々で使用される試薬及びその使用条件は、特定の用途により様々に異なり得る。

【０４１１】

ハイブリダイゼーションは、好適なハイブリダイゼーション条件下で実施することができ、該条件は、所望に応じてストリンジェンシーが異なり得る。典型的な条件は、固体表面上で、相補的結合メンバーの間に、すなわち、表面に結合した対象プローブと試料中の相補的mRNAの間に、プローブ/標的複合体を生じさせるのに十分である。ある実施態様において、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件を利用することができる。

【０４１２】

ハイブリダイゼーションは、通常、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で実施される。標準的なハイブリダイゼーション技術(例えば、試料中の標的mRNAのプローブへの特異的結合をもたらすのに十分な条件下のもの)は、Kallioniemiらの文献、Science 258:818-821(1992)及びWO 93/18186号に記載されている。一般的な技術のいくつかの指針、例えば、Tijssenの文献、「核酸プローブを用いるハイブリダイゼーション(Hybridization with Nucleic Acid Probes)」、第I部及び第II部(Elsevier, Amsterdam 1993)が利用可能である。インサイチュハイブリダイゼーションに好適な技術の説明については、Gallらの文献、Meth. Enzymol., 21 :470-480(1981);及びAngererらの文献、「遺伝子工学:原理と方法(Genetic Engineering: Principles and Methods)」(Setlow及びHollaender編)、第7巻中、43～65ページ(Plenum Press, New York 1985)を参照されたい。温度、塩濃度、ポリヌクレオチド濃度、ハイブリダイゼーション時間、洗浄条件のストリンジェンシーなどを含む適切な条件の選択は、試料の供給源、捕捉剤が何であるかということ、予想される相補性の程度などを含む実験設計によって決まり、当業者にとってルーチンの実験の問題として決定することができる。

【０４１３】

当業者は、別の、しかし、同程度のハイブリダイゼーション及び洗浄条件を用いて、同様のストリンジェンシーの条件を提供することができることを容易に認めるであろう。

【０４１４】

mRNAハイブリダイゼーション手順の後、未結合の核酸を除去するために、表面に結合したポリヌクレオチドを通常洗浄する。洗浄は、任意の好都合な洗浄プロトコルを用いて実施することができ、その場合、洗浄条件は、通常、上記のように、ストリンジェントである。その後、標的mRNAのプローブへのハイブリダイゼーションが、標準的な技術を用いて検出される。

【０４１５】
他の方法、例えば、PCRベースの方法を用いて、CRBN又はCRB関連タンパク質の発現を追跡することもできる。PCR法の例は、文献中に見出すことができる。PCRアッセイの例は、全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第6,927,024号に見出すことができる。RT-PCR法の例は、全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,122,799号に見出すことができる。蛍光インサイチュPCRの方法は、全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,186,507号に記載されている。
【０４１６】
いくつかの実施態様において、リアルタイム逆転写-PCR(qRT-PCR)を、RNA標的の検出と定量の両方に使用することができる(Bustinらの文献、2005, Clin. Sci., 109:365-379)。qRT-PCRにより得られる定量的結果は、一般に、定性的データよりも情報量が多い。したがって、いくつかの実施態様において、qRT-PCRベースのアッセイは、細胞ベースのアッセイの間にmRNAレベルを測定するのに有用であり得る。qRT-PCR法は、患者治療をモニタリングするのにも有用である。qRT-PCRベースの方法の例は、例えば、全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,101,663号に見出すことができる。
【０４１７】
常用の逆転写酵素-PCR及びアガロースゲルによる解析とは対照的に、リアルタイムPCRは、定量的な結果を与える。リアルタイムPCRのさらなる利点は、使用の相対的な容易さ及び簡便さである。Applied Biosystems 7500などのリアルタイムPCRの装置は市販されており、TaqMan Sequence Detectionケミストリーなどの試薬も同様である。例えば、TaqMan(登録商標) Gene Expression Assaysは、製造元の指示に従って使用することができる。これらのキットは、ヒト、マウス、及びラットのmRNA転写物の迅速で信頼性のある検出及び定量のための予め調剤された遺伝子発現アッセイである。例示的なPCRプログラムは、例えば、50℃で2分間、95℃で10分間、95℃で15秒間の40サイクル、その後、60℃で1分間である。
【０４１８】
特定のアンプリコンの蓄積と関連する蛍光シグナルが閾値を交差するサイクル数(CTと呼ばれる)を決定するために、例えば、比較CT相対定量計算法を用いる7500 Real-Time PCR System Sequence Detectionソフトウェアv1.3を用いてデータを解析することができる。この方法を用いて、出力は、発現レベルの変化倍率として表される。いくつかの実施態様において、閾値レベルは、ソフトウェアにより自動的に決定されるように選択することができる。いくつかの実施態様において、閾値レベルは、ベースラインを上回るが、増幅曲線の指数増殖領域の範囲内となるように十分低くなるよう設定される。
【０４１９】
当業者に公知の技術を用いて、RNA転写物の量を測定することができる。いくつかの実施態様において、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれより多くのRNA転写物の量は、ILLUMINA(登録商標) RNASeq、ILLUMINA(登録商標)次世代シークエンシング(NGS)、ION TORRENT(商標) RNA次世代シークエンシング、454(商標)ピロシークエンシング、又はOligo Ligation Detection(SOLID(商標))によるシークエンシングなどのディープシークエンシングを用いて測定される。他の実施態様において、複数のRNA転写物の量は、例えば、下の第6節に記載されているマイクロアレイ及び/又は遺伝子チップを用いて測定される。ある実施態様において、1つ、2つ、3つ、又はそれより多くのRNA転写物の量は、RT-PCRにより決定される。他の実施態様において、1つ、2つ、3つ、又はそれより多くのRNA転写物の量は、RT-qPCRにより測定される。これらのアッセイを実施する技術は、当業者に公知である。RNA転写物を測定するアッセイの他の例は、本明細書中の別所に記載されている。
【０４２０】
いくつかの実施態様において、統計解析又は他の解析は、RNA転写物又はタンパク質を測定するために使用されるアッセイからのデータに対して実施される。ある具体的な実施態様において、示差発現されるRNA転写物又はタンパク質のp値は、0.1、0.5、0.4、0.3、0.2、0.01、0.05、0.001、0.005、又は0.0001である。具体的な実施態様において、10%

、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、又はそれ未満の偽発見率(FDR)が選択される。

【０４２１】

(5.6.試料中のポリペプチド又はタンパク質レベルを検出する方法)

いくつかのタンパク質検出法及び定量法を用いて、CRBN又はCAPなどのバイオマーカーのレベル測定することができる。任意の好適なタンパク質定量法を使用することができる。いくつかの実施態様において、抗体ベースの方法が使用される。使用することができる例示的な方法としては、免疫ブロッティング(ウェスタンブロット)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、免疫組織化学、フローサイトメトリー、サイトメトリックビーズアレイ、質量分光学などが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、バイオマーカータンパク質は、質量分光学を用いて検出される。使用することができる例示的な質量分光法は、下の第6節に提供されている。直接ELISA、間接ELISA、及びサンドイッチELISAを含む、いくつかのタイプのELISAが一般に使用される。ある実施態様において、バイオマーカーはCAPである。一実施態様において、CAPはIkarosである。別の実施態様において、CAPはAiolosである。別の実施態様において、CAPはCSNK1A1である。他の実施態様において、CAPは、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、OAS3、IFI27、IFIT1、もしくはISG15、又はこれらの組合せを伴うIFN誘導性タンパク質である。他の実施態様において、CAPはIRFである。一実施態様において、IRFは、IRF1、IRF3、IRF4、IRF7、及びIRF9からなる群から選択される。他の実施態様において、CAPは、TBK1又はTBK1-PO4である。別の実施態様において、CAPはCSNK1A1である。別の実施態様において、CAPはZFP91である。

【０４２２】

(5.7.化合物)

本明細書に提供される方法のための化合物には、特定の癌を含むいくつかのタイプのヒト疾患を治療するのに有用であり得る化合物群である、「IMiD（登録商標）」(Celgene社)として知られる化合物を含む免疫調節化合物が含まれるが、これに限定されない。

【０４２３】

本明細書で使用されるように、別途示されない限り、「免疫調節化合物」という用語は、LPS誘導性単球TNF-α、IL-1β、IL-12、IL-6、MIP-1α、MCP-1、GM-CSF、G-CSF、及びCOX-2産生を阻害する特定の小有機分子を包含することができる。これらの化合物は、合成によって調製することができるか、又は市販で入手することができる。

【０４２４】

例示的な免疫調節化合物としては、N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}シクロプロピル-カルボキサミド; 3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-ウレア;(-)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミド;(+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミド;(-)-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-アセチルアミノイソインドリン-1,3-ジオン};(+)-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-アセチルアミノイソインドリン-1,3-ジオン};ジフルオロ-メトキシSelCIDs; 1-フタルイミド-1-(3,4-ジエトキシフェニル)エタン; 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アクリロニトリル; 1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン; 1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン; 4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン; 3-(3-アセトアミドフタルイミド)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド; 1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチルイソインドリン; シクロプロピル-N-{2-[(1S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド;置換2-(3-ヒドロキシ-2,6-ジオキソピペリジン-5-イル) イソインドリン; N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルメチル]-4-トリフルオロメト

キシベンズアミド;(S)-4-クロロ-N-((2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)メチル)ベンズアミド;ピリジン-2-カルボン酸[2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルメチル]-アミド;(S)-N-((2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド; 3-(2,5-ジメチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４２５】

炎症性サイトカインTNF-αは、急性炎症時にマクロファージ及び単球により産生され、細胞内で多様な種類のシグナル伝達事象を引き起こす。特定の理論によって限定されるものではないが、本明細書に開示される免疫調節化合物によって発揮される生物学的作用の1つは、骨髄細胞TNF-α産生の低下である。本明細書に開示される免疫調節化合物は、TNF-α mRNAの分解を増強することができる。

【０４２６】

さらに、理論によって限定されるものではないが、本明細書に開示される免疫調節化合物はまた、T細胞の強力な共刺激物質であり、細胞増殖を用量依存的に劇的に増加させることができる。本明細書に開示される免疫調節化合物はまた、CD4+ T細胞サブセットに対してよりも大きい共刺激作用をCD8+ T細胞サブセットに対して有することができる。さらに、該化合物は、骨髄細胞応答に対する抗炎症特性を有し、さらに、T細胞を効率的に共刺激して、より多くの量のIL-2、IFN-γを産生し、かつT細胞増殖及びCD8+ T細胞の細胞傷害活性を増強することができる。さらに、特定の理論によって限定されるものではないが、本明細書に開示される免疫調節化合物は、サイトカイン活性化を通じて間接的に作用することと、ナチュラルキラー(「NK」)細胞及びナチュラルキラーT(「NKT」)細胞に直接的に作用することの両方が可能であり、限定されないが、IFN-γなどの有益なサイトカインを産生するNK細胞の能力を増加させ、かつNK細胞及びNKT細胞の細胞傷害活性を増強することができる。

【０４２７】

免疫調節化合物の具体的な例としては、置換スチレンのシアノ及びカルボキシ誘導体、例えば、米国特許第5,929,117号に開示されているもの; 1-オキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3イル)イソインドリン及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン、例えば、米国特許第5,874,448号及び第5,955,476号に記載されているもの;米国特許第5,798,368号に記載されているテトラ置換2-(2,6-ジオキソピペルジン(dioxopiperdin)-3-イル)-1-オキソイソインドリン; 1-オキソ及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン(例えば、サリドマイドの4-メチル誘導体)、置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドール(これには、限定されないが、米国特許第5,635,517号、第6,281,230号、第6,316,471号、第6,403,613号、第6,476,052号、及び第6,555,554号に開示されているものが含まれる);米国特許第6,380,239号に記載されている、インドリン環の4-位又は5-位で置換された1-オキソ及び1,3-ジオキソイソインドリン(例えば、4-(4-アミノ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-カルバモイルブタン酸);米国特許第6,458,810号に記載されている、2-位で2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルと置換されたイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオン(例えば、2-(2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシ-5-フルオロピペリジン-5-イル)-4-アミノイソインドリン-1-オン);米国特許第5,698,579号及び第5,877,200号に開示されているあるクラスの非ポリペプチド環状アミド;並びにイソインドール-イミド化合物、例えば、2003年3月6日に公開された米国公開第2003/0045552号、2003年5月22日に公開された米国公開第2003/0096841号、及び国際出願PCT/US01/50401号(国際公開WO 02/059106号)に記載されているものが挙げられる。米国公開第2006/0205787号は、4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン組成物を記載している。米国公開第2007/004

9618号は、イソインドール-イミド化合物を記載している。本明細書で特定されている特許及び特許出願の各々の全体が引用により組み込まれる。一実施態様において、免疫調節化合物に、サリドマイドは含まれない。

【０４２８】

本明細書に開示される様々な免疫調節化合物は、1以上のキラル中心を含み、エナンチオマーのラセミ混合物又はジアステレオマーの混合物として存在することができる。したがって、また本明細書に提供されるのは、そのような化合物のステレオマー的に純粋な形態の使用、及びこれらの形態の混合物の使用である。例えば、特定の免疫調節化合物の等量又は不等量のエナンチオマーを含む混合物を使用することができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J.らの文献、「エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomaers, Racemates and Resolutions）」(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L.の文献、「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds）」(McGraw-Hill, NY, 1962);及びWilen, S. H.の文献、「分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions）」、p. 268(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

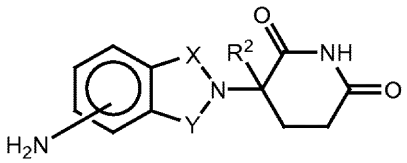
【０４２９】

本明細書に提供される免疫調節化合物としては、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,635,517号に記載されているような、ベンゾ環中でアミノと置換された1-オキソ-及び1,3 ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４３０】

これらの化合物は、構造I:

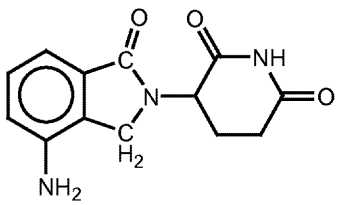
【化３】



I

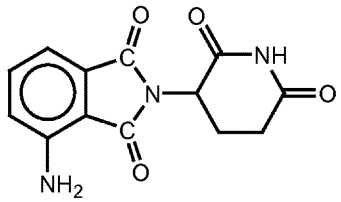
を有し、ここで、X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH_2であり、R^2は、水素又は低級アルキル、特にメチルである。具体的な免疫調節化合物としては:

【化４】



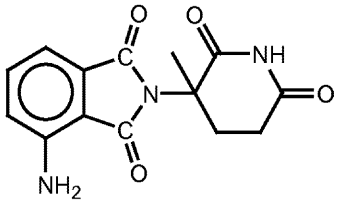
1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン;

【化５】



1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン;及び

【化６】



1,3-ジオキソ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドール

並びにこれらの光学的に純粋な異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

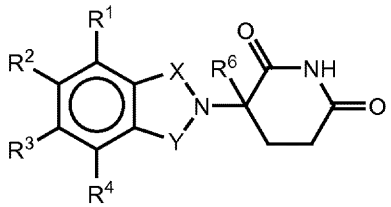
【０４３１】

該化合物は、標準的な合成方法により得ることができる(例えば、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,635,517号を参照されたい）。該化合物は、Celgene社, Warren, NJからも入手可能である。

【０４３２】

他の具体的な免疫調節化合物は、置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドール、例えば、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,281,230号;第6,316,471号;第6,335,349号;及び第6,476,052号、並びに国際特許出願PCT/US97/13375号(国際公開WO 98/03502号)に記載されているものの1つのクラスに属する。代表的な化合物は、次式のものであり:

【化７】



式中:

X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH_2であり;

(i)R^1、R^2、R^3、及びR^4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii)R^1、R^2、R^3、及びR^4のうちの1つは-NHR^5であり、R^1、R^2、R^3、及びR^4のうちの残りは水素であり;

R^5は、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであり;

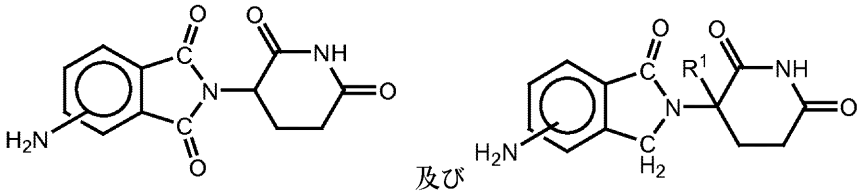
R^6は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンジル、又はハロであり;

但し、X及びYがC=Oである場合、R^6は水素以外のものであり、かつ(i)R^1、R^2、R^3、及びR^4の各々はフルオロであるか、又は(ii)R^1、R^2、R^3、もしくはR^4のうちの1つはアミノである。

【０４３３】

このクラスの代表的な化合物は、次式のものであり:

【化８】

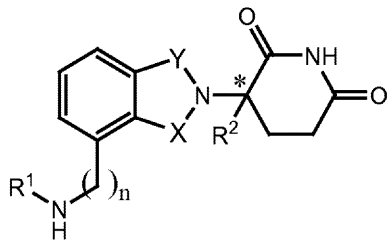


式中、R^1は、水素又はメチルである。独立した実施態様において、本明細書に提供されるのは、これらの化合物のエナンチオマー的に純粋な形態(例えば、光学的に純粋な(R)又は(S)エナンチオマー)の使用である。

【０４３４】

本明細書に開示されるさらに他の具体的な免疫調節化合物は、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第7,091,353号、米国特許公開第2003/0045552号、及び国際出願PCT/US01/50401号(国際公開WO 02/059106号)に開示されているイソインドール-イミドの1つのクラスに属する。代表的な化合物は、式IIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包摂化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、及び立体異性体の混合物であり:

【化９】



II

式中:

X及びYのうちの一方はC=Oであり、もう一方は、CH_2又はC=Oであり;

R^1は、H、(C_1-C_8)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ベンジル、アリール、(C_0-C_4)アルキル-(C_1-C_6)ヘテロシクロアルキル、(C_0-C_4)アルキル-(C_2-C_5)ヘテロアリール、$C(O)R^3$、$C(S)R^3$、$C(O)OR^4$、(C_1-C_8)アルキル-$N(R^6)_2$、(C_1-C_8)アルキル-OR^5、(C_1-C_8)アルキル-$C(O)OR^5$、$C(O)NHR^3$、$C(S)NHR^3$、$C(O)NR^3R^{3'}$、$C(S)NR^3R^{3'}$、又は(C_1-C_8)アルキル-$O(CO)R^5$であり;

R^2は、H、F、ベンジル、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、又は(C_2-C_8)アルキニルであり;

R^3及び$R^{3'}$は、独立に、(C_1-C_8)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ベンジル、アリール、(C_0-C_4)アルキル-(C_1-C_6)ヘテロシクロアルキル、(C_0-C_4)アルキル-(C_2-C_5)ヘテロアリール、(C_0-C_8)アルキル-$N(R^6)_2$、(C_1-C_8)アルキル-OR^5、(C_1-C_8)アルキル-$C(O)OR^5$、(C_1-C_8)アルキル-$O(CO)R^5$、又は$C(O)OR^5$であり;

R^4は、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、(C_1-C_4)アルキル-OR^5、ベンジル、アリール、(C_0-C_4)アルキル-(C_1-C_6)ヘテロシクロアルキル、又は(C_0-C_4)アルキル-(C_2-C_5)ヘテロアリールであり;

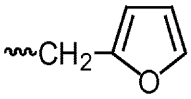
R^5は、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ベンジル、アリール、又は(C_2-C_5)ヘテロアリールであり;

各々の出現するR^6は、独立に、H、(C_1-C_8)アルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ベンジル、アリール、(C_2-C_5)ヘテロアリール、もしくは(C_0-C_8)アルキル-$C(O)O-R^5$であるか、又は該R^6基は結合して、ヘテロシクロアルキル基を形成し;

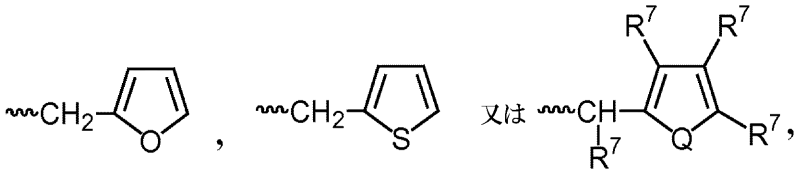
nは、0又は1であり;かつ

*は、キラル炭素中心を表す。

【０４３５】
式IIの具体的な化合物において、nが0であるとき、R^1は、$(C_3\text{-}C_7)$シクロアルキル、$(C_2\text{-}C_8)$アルケニル、$(C_2\text{-}C_8)$アルキニル、ベンジル、アリール、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_1\text{-}C_6)$ヘテロシクロアルキル、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_2\text{-}C_5)$ヘテロアリール、$C(O)R^3$、$C(O)OR^4$、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$N(R^6)_2$、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-OR^5、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$C(O)OR^5$、$C(S)NHR^3$、又は$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$O(CO)R^5$であり;
R^2は、H又は$(C_1\text{-}C_8)$アルキルであり;かつ
R^3は、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル、$(C_3\text{-}C_7)$シクロアルキル、$(C_2\text{-}C_8)$アルケニル、$(C_2\text{-}C_8)$アルキニル、ベンジル、アリール、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_1\text{-}C_6)$ヘテロシクロアルキル、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_2\text{-}C_5)$ヘテロアリール、$(C_5\text{-}C_8)$アルキル-N(R6)2;$(C_0\text{-}C_8)$アルキル-NH-C(O)O-R^5;$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-OR^5、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$C(O)OR^5$、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$O(CO)R^5$、又はC(O)OR^5であり;かつ他の変数は、同じ定義を有する。
【０４３６】
式IIの他の具体的な化合物において、R^2は、H又は$(C_1\text{-}C_4)$アルキルである。
【０４３７】
式IIの他の具体的な化合物において、R^1は、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル又はベンジルである。
【０４３８】
式IIの他の具体的な化合物において、R^1は、H、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル、ベンジル、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$、又は
【化１０】



である。
【０４３９】
式IIの化合物の別の実施態様において、R^1は、
【化１１】



であり、ここで、Qは、O又はSであり、かつ各々の出現するR^7は、独立に、H、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル、$(C_3\text{-}C_7)$シクロアルキル、$(C_2\text{-}C_8)$アルケニル、$(C_2\text{-}C_8)$アルキニル、ベンジル、アリール、ハロゲン、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_1\text{-}C_6)$ヘテロシクロアルキル、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_2\text{-}C_5)$ヘテロアリール、$(C_0\text{-}C_8)$アルキル-N(R6)2、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-OR^5、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$C(O)OR^5$、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル-$O(CO)R^5$、もしくはC(O)OR^5であるか、又は隣接して出現するR^7は一緒になって、二環式アルキルもしくはアリール環を形成することができる。
【０４４０】
式IIの他の具体的な化合物において、R^1は、$C(O)R^3$である。
【０４４１】
式IIの他の具体的な化合物において、R^3は、$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-$(C_2\text{-}C_5)$ヘテロアリール、$(C_1\text{-}C_8)$アルキル、アリール、又は$(C_0\text{-}C_4)$アルキル-OR^5である。
【０４４２】
式IIの他の具体的な化合物において、ヘテロアリールは、ピリジル、フリル、又はチエニルである。
【０４４３】
式IIの他の具体的な化合物において、R^1は、$C(O)OR^4$である。

【０４４４】

式IIの他の具体的な化合物において、C(O)NHC(O)のHは、(C_1-C_4)アルキル、アリール、又はベンジルと置き換えることができる。

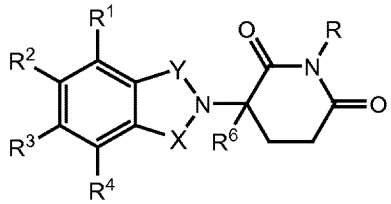
【０４４５】

このクラスの化合物のさらなる例としては:[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド;(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル; 4-(アミノメチル)-2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン; N-(2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル)-アセトアミド; N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}シクロプロピル-カルボキサミド; 2-クロロ-N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}アセトアミド; N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-3-ピリジルカルボキサミド; 3-{1-オキソ-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン; 2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-4-(ベンジルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン; N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}プロパンアミド; N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-3-ピリジルカルボキサミド; N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}ヘプタンアミド; N-{(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)メチル}-2-フリルカルボキサミド;{N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル}酢酸メチル; N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタンアミド; N-(2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-2-チエニルカルボキサミド; N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ブチルアミノ)カルボキサミド; N-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(オクチルアミノ)カルボキサミド;及びN-{[2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]メチル}(ベンジルアミノ)カルボキサミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４４６】

本明細書に開示されるさらに他の具体的な免疫調節化合物は、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許出願公開第2002/0045643号、国際公開WO 98/54170号、及び米国特許第6,395,754号に開示されているイソインドール-イミドの1つのクラスに属する。代表的な化合物は、式IIIのもの、並びにその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包摂化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、及び立体異性体の混合物であり:

【化１２】



III

式中:

X及びYのうちの一方はC=Oであり、もう一方は、CH_2又はC=Oであり;

Rは、H又はCH_2OCOR'であり;

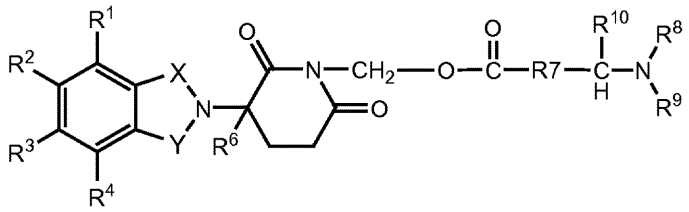
(i)R^1、R^2、R^3、もしくはR^4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii)R^1、R^2、R^3、もしく

はR4のうちの1つは、ニトロもしくは-NHR5であり、R1、R2、R3、もしくはR4のうちの残りは水素であり;
R5は、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであり、
R6は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロであり;
R'は、R7-CHR10-N(R8R9)であり;
R7は、m-フェニレン又はp-フェニレン又は-(CnH2n)-(ここで、nは、0～4の値を有する)であり;
R8及びR9の各々は、もう一方とは独立に、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであるか、或いはR8及びR9は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH2CH2X1CH2CH2-(ここで、X1は、-O-、-S-、もしくは-NH-である)であり;
R10は、水素、炭素原子8個のアルキル、又はフェニルであり;かつ
*は、キラル炭素中心を表す。

【０４４７】

他の代表的な化合物は、次式のものであり:

【化１３】

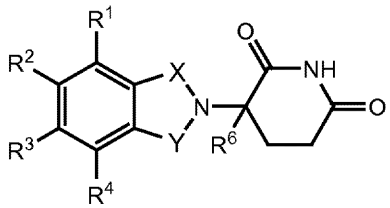


式中:
X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH2であり;
(i)R1、R2、R3、もしくはR4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii)R1、R2、R3、及びR4のうちの1つは-NHR5であり、R1、R2、R3、及びR4のうちの残りは水素であり;
R5は、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであり;
R6は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロであり;
R7は、m-フェニレン又はp-フェニレン又は-(CnH2n)-(ここで、nは、0～4の値を有する)であり;
R8及びR9の各々は、もう一方とは独立に、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであるか、或いはR8及びR9は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH2CH2X1CH2CH2-(ここで、X1は、-O-、-S-、もしくは-NH-である)であり;かつ
R10は、水素、炭素原子8個のアルキル、又はフェニルである。

【０４４８】

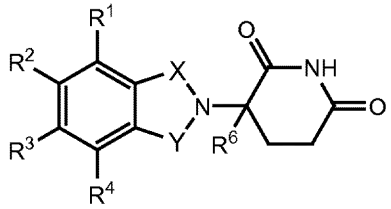
他の代表的な化合物は、次式のものであり:

【化１４】

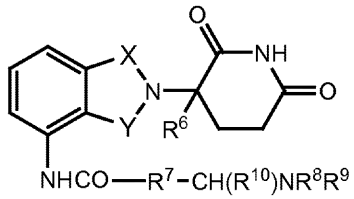


式中、
X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH2であり;
R1、R2、R3、及びR4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii)R1、R2、R3、及びR4のうちの1つは、ニトロもしくは保護アミノであり、R1、R2、R3、及びR4のうちの残りは水素であ

り;かつ
R^6は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロである。
【０４４９】
他の代表的な化合物は、次式のものであり:
【化１５】

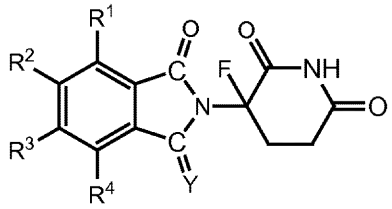


式中:
X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH_2であり;
(i)R^1、R^2、R^3、及びR^4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、もしくは炭素原子1～4個のアルコキシであるか、又は(ii)R^1、R^2、R^3、及びR^4のうちの1つは-NHR^5であり、R^1、R^2、R^3、及びR^4のうちの残りは水素であり;
R^5は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はCO-R^7-$CH(R^{10})NR^8R^9$(ここで、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}の各々は、本明細書に定義されている通りである)であり;かつ
R^6は、炭素原子1～8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロである。
【０４５０】
該化合物の具体的な例は、次式のものであり:
【化１６】



式中:
X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちのもう一方は、C=O又はCH_2であり;
R^6は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、ベンジル、クロロ、又はフルオロであり;
R^7は、m-フェニレン、p-フェニレン、又は-(CnH2n)-(ここで、nは、0～4の値である)であり;
R^8及びR^9の各々は、もう一方とは独立に、水素又は炭素原子1～8個のアルキルであるか、或いはR^8及びR^9は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-$CH_2CH_2X^1CH_2CH_2$-(ここで、X^1は、-O-、-S-、又は-NH-である)であり;かつ
R^{10}は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はフェニルである。
【０４５１】
他の具体的な免疫調節化合物は、1-オキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3イル)イソインドリン及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン、例えば、その各々が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第5,874,448号及び第5,955,476号に記載されているものである。代表的な化合物は、次式のものであり:

【化１７】



式中:

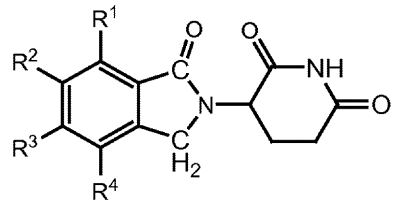
Yは、酸素又はH_2であり、かつ

R^1、R^2、R^3、及びR^4の各々は、他のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、又はアミノである。

【０４５２】

他の具体的な免疫調節化合物は、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第5,798,368号に記載されているテトラ置換2-(2,6-ジオキソピペルジン(dioxopiperdin)-3-イル)-1-オキソイソインドリンである。代表的な化合物は、次式のものであり:

【化１８】

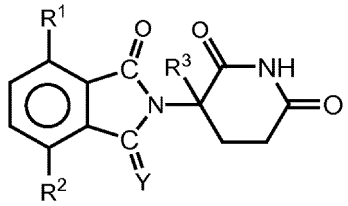


式中、R^1、R^2、R^3、及びR^4の各々は、他のものとは独立に、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、又は炭素原子1～4個のアルコキシである。

【０４５３】

他の具体的な免疫調節化合物は、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第6,403,613号に開示されている1-オキソ及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンである。代表的な化合物は、次式のものであり:

【化１９】



式中、

Yは、酸素又はH_2であり、

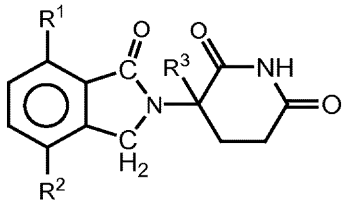
R^1及びR^2の第一のものは、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、又はカルバモイルであり、R^1及びR^2の第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、又はカルバモイルであり、かつ

R^3は、水素、アルキル、又はベンジルである。

【０４５４】

該化合物の具体的な例は、次式のものであり:

【化２０】



式中、

R^1及びR^2の第一のものは、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、シアノ、又はカルバモイルであり;

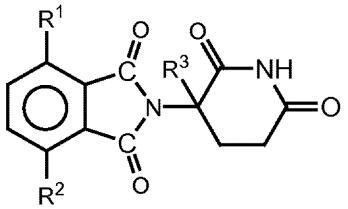
R^1及びR^2の第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、アルキルアミノ(ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、シアノ、又はカルバモイルであり;かつ

R^3は、水素、炭素原子1～4個のアルキル、又はベンジルである。具体的な例としては、1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-メチルイソインドリンが挙げられるが、これに限定されない。

【０４５５】

他の代表的な化合物は、次式のものであり:

【化２１】



式中:

R^1及びR^2の第一のものは、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、シアノ、又はカルバモイルであり;

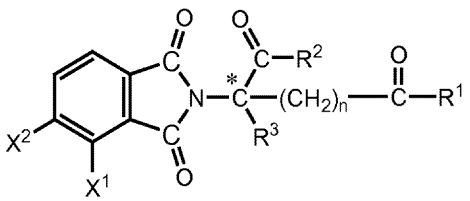
R^1及びR^2の第二のものは、第一のものとは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、アルキルアミノ(ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、ジアルキルアミノ(ここで、各々のアルキルは、1～4個の炭素原子に由来するものである)、シアノ、又はカルバモイルであり;かつ

R^3は、水素、炭素原子1～4個のアルキル、又はベンジルである。

【０４５６】

本明細書に開示される他の具体的な免疫調節化合物は、その両方が引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許第6,380,239号及び米国特許第7,244,759号に記載されている、インドリン環の4-位又は5-位で置換された1-オキソ及び1,3-ジオキソイソインドリンである。代表的な化合物は、次式のもの;及びその塩であり:

【化２２】



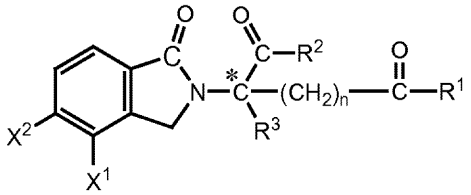
式中、C*と表記された炭素原子は、キラリティの中心を構成し(nが0ではなく、R^1がR^2と

同じではない場合); X^1及びX^2のうちの一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであり、X^1又はX^2のうちのもう一方は、水素であり; R^1及びR^2の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり; R^3は、水素、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又はハロアルキルであり; Zは、水素、アリール、炭素1～6個のアルキル、ホルミル、又は炭素1～6個のアシルであり;かつnは、0、1、又は2の値を有し;但し、X^1がアミノであり、nが1又は2である場合、R^1とR^2の両方がヒドロキシであることはない。

【０４５７】

さらなる代表的な化合物は、次式のものであり:

【化２３】

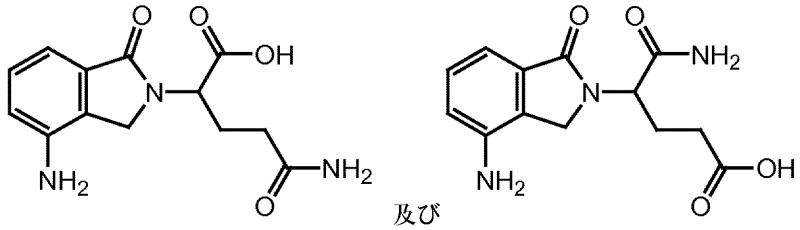


式中、C*と表記された炭素原子は、nが0ではなく、R^1がR^2ではない場合、キラリティの中心を構成し; X^1及びX^2のうちの一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであり、X^1又はX^2のうちのもう一方は、水素であり; R^1及びR^2の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり; R^3は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり; Zは、水素、アリール、又は炭素1～6個のアルキルもしくはアシルであり;かつnは、0、1、又は2の値を有する。

【０４５８】

具体的な例としては、それぞれ、以下の構造を有する、2-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル-酪酸及び4-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カバモイル(cabamoyl)-酪酸、並びにこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

【化２４】



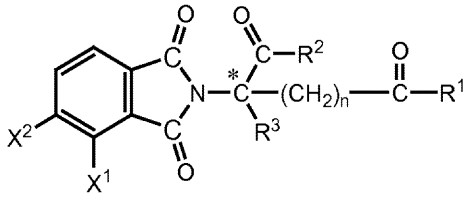
及び

。

【０４５９】

他の代表的な化合物は、次式のもの;及びその塩であり:

【化２５】



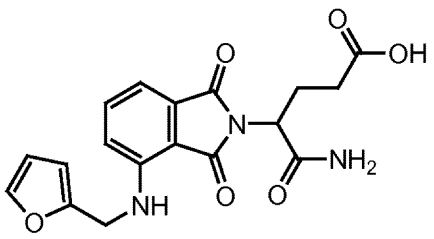
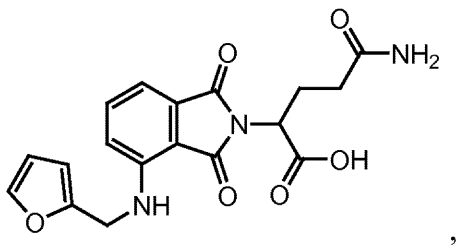
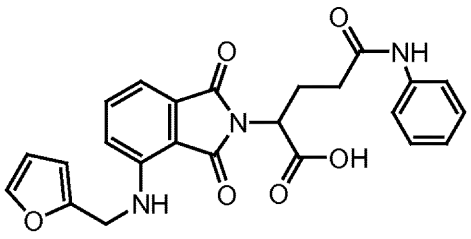
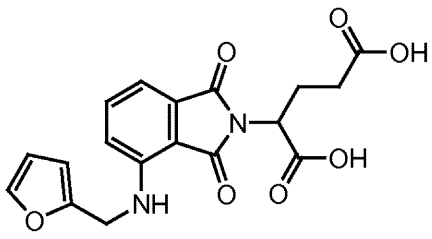
式中、C*と表記された炭素原子は、nが0ではなく、R^1がR^2ではない場合、キラリティの中心を構成し; X^1及びX^2のうちの一方は、アミノ、ニトロ、炭素1～6個のアルキル、又はNH-Zであり、X^1又はX^2のうちのもう一方は、水素であり; R^1及びR^2の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり; R^3は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり; Zは、水素、アリール、又は炭素1～6個のアルキルもしくはアシルであり;かつnは、0

、1、又は2の値を有する。

【０４６０】

具体的な例としては、それぞれ、以下の構造を有する、4-カルバモイル-4-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、4-カルバモイル-2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸、2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-4-フェニルカルバモイル-酪酸、及び2-{4-[(フラン-2-イル-メチル)-アミノ]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-ペンタン二酸、並びにこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない:

【化２６】

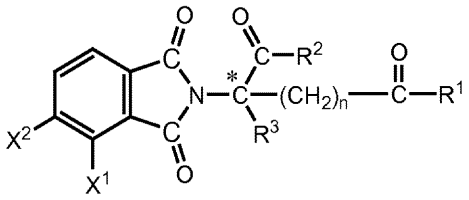

,

,

,及び


。

【０４６１】

該化合物の他の具体的な例は、次式のものであり:

【化２７】



式中:

X^1及びX^2のうちの一方は、ニトロ又はNH-Zであり、X^1又はX^2のうちのもう一方は、水素であり;

R^1及びR^2の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり;

R^3は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり;

Zは、水素、フェニル、炭素1～6個のアシル、又は炭素1～6個のアルキルであり;かつ

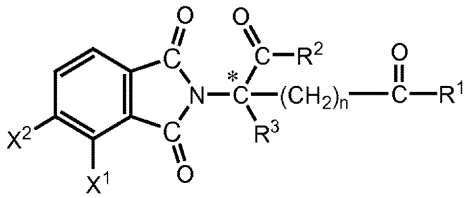
nは、0、1、又は2の値を有し;かつ

$-COR^2$及び$-(CH_2)_nCOR^1$が異なる場合、C^*と表記された炭素原子は、キラリティの中心を構成する。

【０４６２】

他の代表的な化合物は、次式のものであり:

【化２８】



式中:

X^1及びX^2のうちの一方は、炭素1～6個のアルキルであり;

R^1及びR^2の各々は、もう一方とは独立に、ヒドロキシ又はNH-Zであり;

R^3は、炭素1～6個のアルキル、ハロ、又は水素であり;

Zは、水素、フェニル、炭素1～6個のアシル、又は炭素1～6個のアルキルであり;かつ

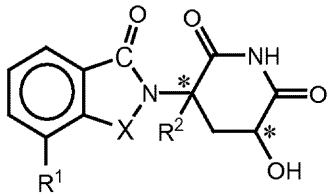
nは、0、1、又は2の値を有し;かつ

$-COR^2$及び$-(CH_2)_nCOR^1$が異なる場合、C*と表記された炭素原子は、キラリティの中心を構成する。

【０４６３】

さらに他の具体的な免疫調節化合物は、引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第6,458,810号に記載されている、2-位で2,6-ジオキソ-3-ヒドロキシピペリジン-5-イルと置換されたイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオンである。代表的な化合物は、次式のものであり:

【化２９】



式中:

*と表記された炭素原子は、キラリティの中心を構成し;

Xは、-C(O)-又は$-CH_2-$であり;

R^1は、炭素原子1～8個のアルキル又は$-NHR^3$であり;

R^2は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、又はハロゲンであり;かつ

R^3は、水素、

置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、炭素原子1～8個のアルキル、

炭素原子3～18個のシクロアルキル、

置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、フェニル、

置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、ベンジル、或いは$-COR^4$

であり、ここで、

R^4は、水素、

置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、炭素原子1～8個のアルキル、

炭素原子3～18個のシクロアルキル、

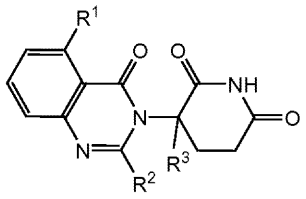
置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、フェニル、或いは

置換されていない、又は炭素原子1～8個のアルキル、炭素原子1～8個のアルコキシ、ハロ、アミノ、もしくは炭素原子1～4個のアルキルアミノで置換されている、ベンジル
である。

【０４６４】

本明細書に提供される他の具体的な化合物は、次式のもの、並びにこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及び立体異性体であり:

【化３０】



,

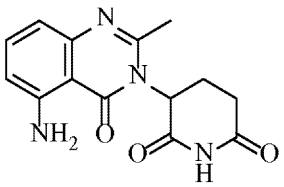
式中:

R^1は:水素;ハロ;-$(CH_2)_n$OH; 1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;
1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルコキシ;又は
-$(CH_2)_n$NHR^a
であり、ここで、R^aは:
水素;
1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;
-$(CH_2)_n$-(6～10員アリール);
-C(O)-$(CH_2)_n$-(6～10員アリール)又は-C(O)-$(CH_2)_n$-(6～10員ヘテロアリール)(ここで、該アリール又はヘテロアリールは:ハロ;-SCF_3; 1以上のハロでそれ自体任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;又は1以上のハロでそれ自体任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルコキシのうちの1つ又は複数で任意に置換されている);
-C(O)-$(C_1\text{-}C_8)$アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロで任意に置換されている);
-C(O)-$(CH_2)_n$-($C_3\text{-}C_{10}$-シクロアルキル);
-C(O)-$(CH_2)_n$-NR^{b}R^c(ここで、R^{b}及びR^{c}は、各々独立に:
水素;
1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;
1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルコキシ;又は
ハロ; 1以上のハロでそれ自体任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;もしくは1以上のハロでそれ自体任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルコキシのうちの1つもしくは複数で任意に置換された6～10員アリール
である);
-C(O)-$(CH_2)_n$-O-$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;或いは
-C(O)-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(6～10員アリール)
であり;
R^2は:水素;-$(CH_2)_n$OH;フェニル;-O-$(C_1\text{-}C_6)$アルキル;又は1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり;
R^3は:水素;又は1以上のハロで任意に置換された$(C_1\text{-}C_6)$アルキルであり;かつ
nは、0、1、又は2である。

【０４６５】

具体的な例としては、以下の構造を有する3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(「化合物A」)、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形が挙げられるが、これらに限定されない:

【化３１】



A

。

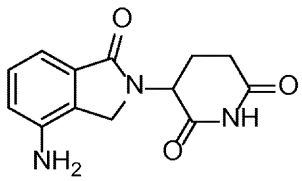
【０４６６】

化合物Aは、その開示が全体として引用により本明細書中に組み込まれる米国特許第7,635,700号に記載されている通りに調製することができる。該化合物は、本明細書の教示に基づいて当業者に明らかである他の方法に従って合成することもできる。ある実施態様において、化合物Aは、全体として引用により本明細書中に組み込まれる、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,806号に記載されている結晶形態である。いくつかの実施態様において、化合物Aの塩酸塩が本明細書に提供される方法で使用される。化合物Aを用いて癌及び他の疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法は、全体として引用により本明細書中に組み込まれる、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,995号に記載されている。

【０４６７】

具体的な例としては、以下の構造を有するレナリドマイド、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形が挙げられるが、これらに限定されない:

【化３２】



。

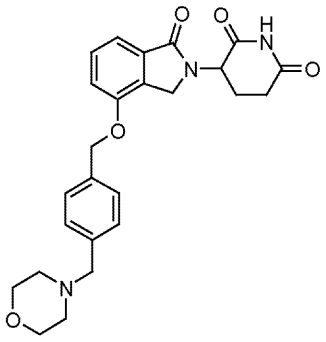
【０４６８】

レナリドマイドは、その開示が全体として引用により本明細書中に組み込まれるWO2012/149299号に記載されている通りに調製することができる。該化合物は、本明細書の教示に基づいて当業者に明らかである他の方法に従って合成することもできる。

【０４６９】

具体的な例としては、以下の構造を有する3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形が挙げられるが、これらに限定されない:

【化３３】



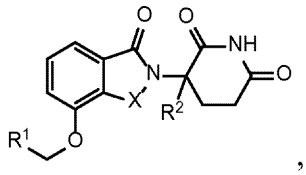
B

。

【０４７０】

本明細書に提供される他の具体的な化合物は、次式のもの、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又は立体異性体であり:

【化３４】



,

式中:

Xは、C=O又はCH_2であり;

R^1は-Y-R^3であり;

R^2は、H又は(C_1-C_6)アルキルであり;

Yは:その各々が1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい、6～10員アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環;又は結合であり;

R^3は:-(CH_2)$_n$-アリール、-O-(CH_2)$_n$-アリール、又は-(CH_2)$_n$-O-アリール(ここで、該アリールは、1以上の: 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C_1-C_6)アルキル; 1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C_1-C_6)アルコキシ;オキソ;アミノ;カルボキシル;シアノ;ヒドロキシル;ハロゲン;重水素; 1以上の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された6～10員アリールもしくはヘテロアリール;-$CONH_2$;又は-COO-(C_1-C_6)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている);

-(CH_2)$_n$-ヘテロ環、-O-(CH_2)$_n$-ヘテロ環、又は-(CH_2)$_n$-O-ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、1以上の: 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C_1-C_6)アルキル; 1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C_1-C_6)アルコキシ;オキソ;アミノ;カルボキシル;シアノ;ヒドロキシル;ハロゲン;重水素;1以上の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された6～10員アリールもしくはヘテロアリール;-$CONH_2$;又は-COO-(C_1-C_6)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている);或いは

-(CH_2)$_n$-ヘテロアリール、-O-(CH_2)$_n$-ヘテロアリール、又は-(CH_2)$_n$-O-ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは、1以上の: 1以上のハロゲンでそれ自体任意に置換された(C_1-C_6)アルキル; 1以上のハロゲンでそれ自体置換された(C_1-C_6)アルコキシ;オキソ;アミノ;カルボキシル;シアノ;ヒドロキシル;ハロゲン;重水素; 1以上の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、もしくはハロゲンで任意に置換された6～10員アリールもしくはヘテロアリール;-$CONH_2$;又は-COO-(C_1-C_6)アルキル(ここで、該アルキルは、1以上のハロゲンで

任意に置換されていてもよい)で任意に置換されている)
であり;かつ
nは、0、1、2、又は3である。
【０４７１】
記載されている化合物は全て、市販で購入することができるか、又は本明細書に開示される特許もしくは特許公開に記載されている方法に従って調製することができる。さらに、光学的に純粋な化合物は、不斉合成するか、又は既知の分割剤もしくはキラルカラム及び他の標準的な合成有機化学技術を用いて分割することができる。免疫調節化合物、その調製、及び使用に関するさらなる情報は、例えば、その各々が全体として引用により本明細書中に組み込まれる、米国特許出願公開第2006/0188475号、第2006/0205787号、及び第2007/0049618号に見出すことができる。
【０４７２】
該化合物は、約1,000g/mol未満の分子量を有する小有機分子であることができ、タンパク質でも、ペプチドでも、オリゴヌクレオチドでも、オリゴ糖でも、他の巨大分子でもない。
【０４７３】
図示された構造とその構造に与えられた名前との間に矛盾がある場合、図示された構造により重きが置かれることになることに留意すべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、該構造又は該構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。
【０４７４】
(5.8.キット)
本明細書に提供される方法を実施するためのキット及び組成物も企図される。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、免疫調節化合物の効力を決定するのに有用なキットである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、化合物が免疫調節性であるかどうかを決定するのに有用なキットである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、疾患又は障害を治療する際の化合物の効力を評価するのに有用なキットである。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、免疫調節化合物の効果を決定するのに有用なキットである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、効果的なDLBCL、MM、MDS、もしくはAMLの可能性を予測するのに、又は1以上の化合物(例えば、薬物)による治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、及び生体試料中の少なくとも1つのバイオマーカーのタンパク質発現を検出するための手段を含む。
【０４７５】
ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、1以上のバイオマーカーのmRNAレベルを検出するためのキットである。ある実施態様において、該キットは、1以上のバイオマーカーのmRNAに特異的に結合する1以上のプローブを含む。ある実施態様において、該キットは、洗浄溶液をさらに含む。ある実施態様において、該キットは、ハイブリダイゼーションアッセイを実施するための試薬、mRNAの単離又は精製手段、検出手段、並びに陽性対照及び陰性対照をさらに含む。ある実施態様において、該キットは、該キットを使用するための説明書をさらに含む。該キットは、在宅使用、臨床使用、又は研究使用に合わせることができる。
【０４７６】
ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、1以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを検出するためのキットである。ある実施態様において、該キットは、タンパク質バイオマーカーを認識する抗体をコーティングしたディップスティック、洗浄溶液、アッセイを実施するための試薬、タンパク質の単離又は精製手段、検出手段、並びに陽性対照及び陰性対照を含む。ある実施態様において、該キットは、該キットを使用するための説明書をさらに含む。該キットは、在宅使用、臨床使用、又は研究使用に合わせることができる。

【０４７７】
そのようなキットは、例えば、ディップスティック、メンブレン、チップ、ディスク、検査ストリップ、フィルター、マイクロスフェア、スライド、マルチウェルプレート、又は光ファイバーを利用することができる。該キットの固体支持体は、例えば、プラスチック、シリコン、金属、樹脂、ガラス、メンブレン、粒子、沈殿物、ゲル、ポリマー、シート、球体、多糖、キャピラリー、フィルム、プレート、又はスライドであることができる。生体試料は、例えば、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、オルガネラ、生体液、血液試料、尿試料、又は皮膚試料であることができる。生体試料は、例えば、リンパ節生検材料、骨髄生検材料、又は末梢血腫瘍細胞の試料であることができる。
【０４７８】
別の実施態様において、該キットは、固体支持体、該支持体に接触している核酸(ここで、該核酸は、mRNAの少なくとも20、50、100、200、350、又はそれより多くの塩基と相補的である)、及び生体試料中のmRNAの発現を検出するための手段を含む。
【０４７９】
具体的な実施態様において、医薬キット又はアッセイキットは、容器中に、化合物又はその医薬組成物を含み、かつ1以上の容器中に、RNAを単離するための構成要素をさらに含む。別の具体的な実施態様において、医薬キット又はアッセイキットは、容器中に、化合物又はその医薬組成物を含み、かつ1以上の容器中に、RT-PCR、RT-qPCR、ディープシークエンシング、又はマイクロアレイを実施するための構成要素をさらに含む。いくつかの実施態様において、該キットは、固体支持体、該支持体に接触している核酸(ここで、該核酸は、mRNAの少なくとも20、50、100、200、350、又はそれより多くの塩基と相補的である)、及び生体試料中のmRNAの発現を検出するための手段を含む。
【０４８０】
ある実施態様において、本明細書に提供されるキットは、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光により、バイオマーカーの発現を検出するための手段を利用する。他の実施態様において、バイオマーカーの発現は、ELISAベースの方法又は当技術分野で公知の他の同様の方法により測定される。
別の具体的な実施態様において、医薬キット又はアッセイキットは、容器中に、化合物又はその医薬組成物を含み、かつ1以上の容器中に、タンパク質を単離するための構成要素をさらに含む。別の具体的な実施態様において、医薬キット又はアッセイキットは、容器中に、化合物又はその医薬組成物を含み、かつ1以上の容器中に、フローサイトメトリー又はELISAを実施するための構成要素をさらに含む。
別の態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセット(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれより多くの遺伝子)の遺伝子産物のうちの1つ又は複数の存在量を測定するのに必要な材料を提供するバイオマーカーを測定するためのキットである。そのようなキットは、RNA又はタンパク質を測定するのに必要な材料及び試薬を含むことができる。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、マイクロアレイを含み、ここで、該マイクロアレイは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子もしくは遺伝子のサブセットのうちの1つもしくは複数の産物のうちの1つもしくは複数にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド及び/もしくはDNA及び/もしくはRNA断片、又はこれらの任意の組合せから構成される。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、該遺伝子もしくは遺伝子のサブセットのRNA産物もしくはRNA産物のcDNAコピーのどちらか又はその両方のPCRのためのプライマーを含むことができる。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、PCR用のプライマー及び定量的PCR用のプローブを含むことができる。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、複数のプライマー及び複数のプローブを含むことができ、ここで、該プローブのうちの一部は、1つの遺伝子産物又は複数の遺伝子産物の複数の産物のマルチプレックス化を可能にするために異なるフルオロフォアを有する。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、RNAからcDNAを生成させるための材料及び試薬をさらに含むことができる。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、本明細書に提供され

るバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセットのタンパク質産物に特異的な抗体を含むことができる。そのようなキットは、生体試料からRNA及び/又はタンパク質を単離するための材料及び試薬をさらに含むことができる。さらに、そのようなキットは、生体試料から単離されたRNAからcDNAを合成するための材料及び試薬を含むことができる。いくつかの実施態様において、そのようなキットは、患者が化合物に臨床的に感受性があるかどうかを予測するためのコンピュータ可読媒体に埋め込まれたコンピュータプログラム製品を含むことができる。いくつかの実施態様において、該キットは、コンピュータ可読媒体に埋め込まれたコンピュータプログラム製品を説明書とともに含むことができる。

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセットの1以上の核酸配列の発現を測定するためのキット。具体的な実施態様において、そのようなキットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセットと関連する1以上の核酸配列の発現を測定する。この実施態様に従って、該キットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセットの特定の核酸配列産物の発現を測定するために必要である材料及び試薬を含むことができる。例えば、マイクロアレイ又はRT-PCRキットは、特定の条件のために製造され、患者の血液癌が化合物に臨床的に感受性があるかどうかを予測するために、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子又は遺伝子のサブセットの特定のRNA転写物産物のレベルを測定するのに必要な試薬及び材料のみを含むことができる。或いは、いくつかの実施態様において、該キットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの任意の特定の遺伝子の特定の核酸配列の発現を測定するのに必要とされるものに限定されない材料及び試薬を含むことができる。例えば、ある実施態様において、該キットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子以外の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50個、又はそれより多くの遺伝子の発現のレベルを測定するのに必要な試薬及び材料に加えて、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50個、又はそれより多くの発現のレベルを測定するのに必要な材料及び試薬を含む。他の実施態様において、該キットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50個、又はそれより多く、及び本明細書に提供されるバイオマーカーのものではない遺伝子である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、450個、もしくはそれより多くの遺伝子、又は本明細書に提供されるバイオマーカーのものではない遺伝子である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、もしくは500～1000個の遺伝子の発現のレベルを測定するのに必要な試薬及び材料を含む。

核酸マイクロアレイキットについて、該キットは、通常、固体支持体表面に付着したプローブを含む。1つのそのような実施態様において、プローブは、オリゴヌクレオチド、又はそれより長い、150ヌクレオチド長～800ヌクレオチド長の範囲のプローブを含むプローブであることができる。プローブは、検出可能な標識で標識されていてもよい。具体的な実施態様において、プローブは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子産物のうちの1つ又は複数に特異的である。マイクロアレイキットは、アッセイを実施するための説明書、及びアッセイの実施の結果として得られるデータを解釈及び解析するための方法を含むことができる。具体的な実施態様において、該キットは、患者の血液癌が化合物に臨床的に感受性があるかどうかを予測するための説明書を含む。該キットは、ハイブリダイゼーション試薬及び/又はプローブが標的核酸配列にハイブリダイズしたときに生じ

るシグナルを検出するのに必要な試薬を含むこともできる。通常、マイクロアレイキットのための材料及び試薬は、1以上の容器に入っている。該キットの各々の構成要素は、通常、それ自体の好適な容器に入っている。

ある実施態様において、核酸マイクロアレイキットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子以外の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50個、又はそれより多くの遺伝子の発現のレベルを測定するのに必要な試薬及び材料に加えて、本明細書に提供されるバイオマーカーの同定された遺伝子、又はその組合せのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50個、又はそれより多くの発現のレベルを測定するのに必要な材料及び試薬を含む。他の実施態様において、核酸マイクロアレイキットは、本明細書に提供されるバイオマーカーの遺伝子、又はその任意の組合せのうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50個、又はそれより多く、及び本明細書に提供されるバイオマーカーのものではない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、450個、もしくはそれより多くの遺伝子、又は本明細書に提供されるバイオマーカーのものではない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、もしくは500～1000個の遺伝子の発現のレベルを測定するのに必要な試薬及び材料を含む。

定量的PCRについて、キットは、通常、特定の核酸配列に特異的な予め選択されたプライマーを含む。定量的PCRキットは、核酸を増幅するのに好適な酵素(例えば、ポリメラーゼ、例えば、Taq)、並びに増幅用の反応混合物に必要とされるデオキシヌクレオチド及びバッファーを含むこともできる。定量的PCRキッは、状態と関連するか又は状態を示す核酸配列に特異的なプローブを含むこともできる。該プローブは、フルオロフォアで標識されていても、標識されていなくてもよい。該プローブは、クエンチャー分子で標識されていても、標識されていなくてもよい。いくつかの実施態様において、定量的PCRキットはまた、酵素(例えば、逆転写酵素、例えば、AMV、MMLVなど)を含む、RNAの逆転写に好適な構成要素及び逆転写用のプライマーを、逆転写反応に必要とされるデオキシヌクレオチド及びバッファーとともに含む。定量的PCRキットの各々の構成要素は、通常、それ自体の好適な容器に入っている。したがって、これらのキットは、通常、各々の個々の試薬、酵素、プライマー、及びプローブに好適な別々の容器を含む。さらに、定量的PCRキットは、アッセイを実施するための説明書、及びアッセイの実施の結果として得られるデータを解釈及び解析するための方法を含むことができる。具体的な実施態様において、該キットは、患者の血液癌が化合物に臨床的に感受性があるかどうかを予測するための説明書を含む。

【０４８１】

抗体ベースのキットについて、該キットは、例えば:(1)対象となるペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質に結合する第1の抗体(これは、固体支持体に付着していても、付着してなくてもよい)及び任意に、(2)該ペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質、又は該第1の抗体のいずれかに結合し、かつ検出可能な標識(例えば、蛍光標識、放射性同位体、又は酵素)にコンジュゲートされている第2の異なる抗体を含むことができる。具体的な実施態様において、対象となるペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質は、状態(例えば、疾患)と関連するか又はそれを示す。抗体ベースのキットは、免疫沈降を実施するためのビーズを含むこともできる。抗体ベースのキットの各々の構成要素は、通常、それ自体の好適な容器に入っている。したがって、これらのキットは、通常、各々の抗体に好適な別々の容器を含む。さらに、抗体ベースのキットは、アッセイを実施するための説明

書、及びアッセイの実施の結果として得られるデータを解釈及び解析するための方法を含むことができる。具体的な実施態様において、該キットは、患者の血液癌が化合物に臨床的に感受性があるかどうかを予測するための説明書を含む。

【０４８２】

一実施態様において、本明細書に提供されるキットは、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む。キットは、限定されないが、本明細書に開示されているものを含む、追加の活性剤をさらに含むことができる。

【０４８３】

本明細書に提供されるキットは、活性成分を投与するために使用される装置をさらに含むことができる。そのような装置の例としては、注射器、点滴袋、パッチ、及び吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４８４】

キットは、移植用の細胞又は血液、及び1以上の活性成分を投与するために使用することができる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含むことができる。例えば、活性成分が、非経口投与用に再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、好適なビヒクルの密封容器を含むことができ、このビヒクルの中で、活性成分を溶解させて、非経口投与に好適である、微粒子を含まない滅菌溶液を形成させる。医薬として許容し得るビヒクルの例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースと塩化ナトリウムの注射液、及び乳酸加リンゲル注射液;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４８５】

本明細書に提供される方法及びキットのある実施態様において、固相支持体は、タンパク質を精製するために、試料を標識するために、又は固相アッセイを実施するために使用される。本明細書に開示される方法を実施するのに好適な固相の例としては、ビーズ、粒子、コロイド、単一の表面、チューブ、マルチウェルプレート、マイクロタイタープレート、スライド、メンブレン、ゲル、及び電極が挙げられる。該固相が微粒状材料(例えば、ビーズ)である場合、一実施態様において、それは、マルチウェルプレートのウェルに分散されて、固相支持体の並行処理が可能になる。

【０４８６】

例えば、1以上の試薬、例えば、限定されるものではないが、核酸プライマー、固体支持体などに関して、上記の実施態様のどの組合せも、本明細書に提供される様々な方法及び/又はキットなどのいずれかとの関連において企図されることが留意される。

【０４８７】

本発明の特定の実施態様を以下の非限定的な実施例により説明する。

【実施例】

【０４８８】

(6　実施例)

本実施例は、とりわけ、以下のことを示す:(i) AiolosおよびIkarosはDLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの重要な基質であり、かつAiolosおよびIkarosはABC DLBCLとGCB DLBCLの両方においてレナリドマイド及び化合物A依存的な機構で分解される;(ii) AiolosはDLBCLにおける増殖の駆動因子であり、かつAiolos shRNAはc-mycレベルの減少及び増殖能力の低下をもたらす;(iii) CRBN、Aiolos、およびIkarosはDLBCLにおける応答の予測バイオマーカーとして有用であることが示され、かつCRBN、Aiolos、およびIkarosのダイナミックレンジ又は発現はレナリドマイド及び/又は化合物A臨床試験の患者階層化戦略として有用であり得る;(iv)DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの抵抗性の機構、並びにレナ

リドマイド及び化合物Aに抵抗性の細胞株は潜在的に抵抗性機構としてAiolos、Ikaros、及びc-mycのレベルを下方調節する;(v) DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの作用機序の識別、並びにABC DLBCL細胞株はレナリドマイド及び化合物Aに感受性があるが、GCB細胞株はレナリドマイドに対して感受性が低い;(vi) IFN及びCSNK1A1はDLBCLにおけるレナリドマイド及び/又は化合物Aの重要な基質であり、かつ化合物AはABC DLBCLとGCB DLBCLの両方においてIFN応答を誘導する;(vii) ZFP91のレベルはレナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、サリドマイド、又は化合物B処理に応答して減少する;(viii) ZFP91のレベルは、CRBN依存的経路を介して、本明細書に提供される化合物を用いる処理に応答して減少する;(ix)レナリドマイドはMDS及びAML細胞におけるカゼインキナーゼ1α(CK1α(CSNK1A1))の分解を促進する;並びに(x) MG-132又は化合物Aによる前処理はHNT-34細胞におけるレナリドマイド誘導性のCK1α及びIkaros分解を阻止する。

【０４８９】

(6.1 3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(レナリドマイド)の調製)

【０４９０】

(メチル2-ブロモメチル-3-ニトロベンゾエート)

四塩化炭素(200mL)中のメチル2-メチル-3-ニトロベンゾエート(14.0g、71.7mmol)とN-ブロモスクシンイミド(15.3g、86.1mmol)の撹拌混合物を、2cm離れた位置にある100Wバルブでフラスコを照らしながら、穏やかに還流させて15時間加熱した。該混合物を濾過し、固体を塩化メチレン(50mL)で洗浄した。濾液を水(2×100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、8/2)で精製すると、19g(96%)の生成物が黄色の固体として得られた: mp 70.0～71.5℃;

【化３５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.12-8.09(dd, J=1.3及び7.8 Hz, 1H), 7.97-7.94(dd, J=1.3及び8.2 Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0 Hz, 1H). 5.15(s, 2H), 4.00(s, 3H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 165.85, 150.58, 134.68, 132.38, 129.08, 127.80, 53.06, 22.69;

HPLC、Water Nove-Pak/C18、3.9×150mm、4ミクロン、1mL/分、240nm、40/60 CH_3CN/0.1%H_3PO_4(水性) 7.27分(98.92%); $C_9H_8NO_4Br$の分析計算値: C、39.44; H、2.94; N、5.11; Br、29.15。実測値: C、39.46; H、3.00; N、5.00; Br、29.11。

【０４９１】

(t-ブチルN-(1-オキソ-4-ニトロイソインドリン-2-イル)-L-グルタミン)

【０４９２】

トリエチルアミン(2.9g、28.6mmol)をテトラヒドロフラン(90mL)中のメチル2-ブロモメチル-3-ニトロベンゾエート(3.5g、13.0mmol)とL-グルタミンt-ブチルエステル塩酸塩(3.1g、13.0mmol)の撹拌混合物に滴加した。混合物を24時間加熱還流させた。冷却した混合物に、塩化メチレン(150mL)を添加し、混合物を水(2×40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中の3%CH_3OH)で精製すると、2.84g(60%)の粗生成物が得られ、これを次の反応で直接使用した:

【化３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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、3.9×150mm、4ミクロン、1mL/分、240nm、25/75 CH_3CN/0.1

%H_3PO_4(水性) 6.75分(99.94%)。
【０４９３】
(N-(1-オキソ-4-ニトロイソインドリン-2-イル)-L-グルタミン)
【０４９４】
塩化水素ガスを5℃のt-ブチルN-(1-オキソ-4-ニトロ-イソインドリン-2-イル)-L-グルタミン(3.6g、9.9mmol)の塩化メチレン(60mL)撹拌溶液中に1時間バブリングした。その後、混合物を室温でさらに1時間撹拌した。エーテル(40mL)を添加し、得られた混合物を30分間撹拌した。スラリーを濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、3.3gの生成物が得られた:
【化３７】

1H NMR (DMSO-d_6) 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=4.8amd 10.4 Hz, 1H), 2.34-2.10(m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 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;

$C_{13}H_{13}N_3O_6$の分析計算値: C、50.82; H、4.26; N、13.68。実測値: C、50.53; H、4.37; N、13.22。
【０４９５】
((S)-3-(1-オキソ-4-ニトロイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン)
【０４９６】
無水塩化メチレン(150mL)中のN-(1-オキソ-4-ニトロイソインドリン-2-イル)-L-グルタミン(3.2g、10.5mmol)の撹拌懸濁混合物をイソプロパノール/ドライアイス浴で-40℃に冷却した。塩化チオニル(0.82mL、11.3mmol)を該冷却混合物に滴加し、その後、ピリジン(0.9g、11.3mmol)を滴加した。30分後、トリエチルアミン(1.2g、11.5mmol)を添加し、混合物を-30～-40℃で3時間撹拌した。該混合物を氷水(200mL)に注ぎ入れ、水層を塩化メチレン(40mL)で抽出した。該塩化メチレン溶液を水(2×60mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、固体残渣を酢酸エチル(20mL)でスラリー化させると、2.2g(75%)の生成物が白色の固体として得られた: mp 285℃;
【化３８】

1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1.04(s, 1H), 8.49-8.45(dd, J=0.8及び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及び13.0 Hz, 1H), 4.96(dd, J=19.3及び32.4 Hz, 2H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.64-2.49(m, 2H), 2.08-1.98(m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 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、3.9×150mm、4ミクロン、1mL/分、240nm、20/80 CH_3CN/0.1%H_3PO_4(水性) 3.67分(100%); $C_{13}H_nN_3O_5$の分析計算値: C、53.98; H、3.83; N、14.53。実測値: C、53.92; H、3.70; N、14.10。
【０４９７】
(3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン)
【０４９８】
メタノール(600mL)中の(S)-3-(1-オキソ-4-ニトロイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1.0g、3.5mmol)と10%Pd/C(0.3g)の混合物を、Parr-Shaker装置中、50psiの水素で5時間水素化した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。固体を熱い酢酸エチル中で30分間スラリー化させ、濾過し、乾燥させると、0.46g(51%)の生成物が白色の固体として得られた: mp 235.5～239℃;

【化３９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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及び13.1 Hz, 1H), 4.17(dd, J=17.0及び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); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 172.85, 171.19, 168.84, 143.58, 132.22. 128.79, 125.56, 1 16.37, 1 10.39, 51.48, 45.49, 31.20, 22.74;

HPLC。Waters Nova-Pak/C18、3.9×150mm、4ミクロン、1mL/分、240nm、10/90 CH_3CN/0.1%H_3PO_4(水性) 0.96分(100%);キラル分析、Daicel Chiral Pak AD、40/60ヘキサン/IPA、6.60分(99.42%); $C_{13}H_{13}N_3O_3$の分析計算値: C、60.23; H、5.05; N、16.21。実測値: C、59.96; H、4.98; N、15.84。

【０４９９】

3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、例えば、その全体が引用により組み込まれている、Drugs of the Future, 2003, 28(5): 425-431に提供されているような、当技術分野で公知の方法によって調製することもできる。

【０５００】

(6.2 3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物A)の調製)

水酸化カリウム(16.1g、286mmol)の水(500mL)溶液に、3-ニトロフタルイミド(25.0g、130mmol)を少しずつ0℃で添加した。懸濁液を0℃で3時間撹拌し、その後、30℃まで3時間加熱した。該溶液に、HCl(100mL、6N)を添加した。得られた懸濁液を0℃まで1時間冷却した。該懸濁液を濾過し、冷水(2×10mL)で洗浄すると、3-ニトロ-フタルアミド酸が白色の固体(24.6g、90%収率)として得られた:

【化４０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.69 (brs, 1H, NH*H*), 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, NH*H*), 13.59 (s, 1H, O*H*); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 125.33, 129.15, 130.25, 132.54, 136.72, 147.03, 165.90, 167.31.

【０５０１】

水(118mL)中の3-ニトロ-フタルアミド酸(24.6g、117mmol)と水酸化カリウム(6.56g、117mmol)の混合物に、水(240mL)中の臭素(6mL)と水酸化カリウム(13.2g、234mmol)の混合物を0℃で添加し、次いで、水酸化カリウム(19.8g、351mmol)の水(350mL)溶液を添加した。0℃で5分後、混合物を100℃の油浴中で1時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、その後、氷水浴中で30分間冷却した。混合物に、HCl(240mL、2N)溶液を0℃で滴加し、得られた混合物を1時間保持した。懸濁液を濾過し、水(5mL)で洗浄すると、2-アミノ-6-ニトロ-安息香酸が黄色の固体(15.6g、73%収率)として得られた: HPLC: Waters Symmetry C_{18}、5μm、3.9×150mm、1mL/分、240nm、CH_3CN/0.1%H_3PO_4、5分かけて5%勾配～95%、5.83分(85%);

【化４１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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, O*H*, NH_2); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 105.58, 110.14, 120.07, 131.74, 149.80, 151.36, 166.30;

LCMS：MH＝183。

【０５０２】

無水酢酸(15mL)中の2-アミノ-6-ニトロ-安息香酸(1.5g、8.2mmol)の混合物を、マイクロ波オーブン中、200℃で30分間加熱した。該混合物を濾過し、酢酸エチル(20mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。固体をエーテル(20mL)中で2時間撹拌した。懸濁液を濾過し、エーテル(20mL)で洗浄すると、2-メチル-5-ニトロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オンが淡褐色の固体(1.4g、85％収率)として得られた：HPLC：Waters Symmetry C_{18}、5μm、3.9×150mm、1mL/分、240nm、CH_3CN/0.1％H_3PO_4、5分で5％勾配～95％、5.36分(92％)；

【化４２】

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 2.42 (s, 3H, CH_3), 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); ^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 20.87, 107.79, 121.54, 128.87, 137.19, 147.12, 148.46, 155.18, 161.78;

LCMS：MH＝207。

【０５０３】

5-ニトロ-2-メチル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.60g、2.91mmol)と3-アミノ-ピペリジン-2,6-ジオン塩化水素(0.48g、2.91mmol)のピリジン(15mL)懸濁液を各々含む2本のバイアルを、マイクロ波オーブン中、170℃で10分間加熱した。該懸濁液を濾過し、ピリジン(5mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。得られた混合物を、HCl(30mL、1N)、酢酸エチル(15mL)、及びエーテル(15mL)中で2時間撹拌した。懸濁液を濾過し、水(30mL)及び酢酸エチル(30mL)で洗浄すると、暗褐色の固体が得られ、これをメタノール(50mL)とともに室温で一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、メタノールで洗浄すると、3-(2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが黒色の固体(490mg、27％収率)として得られた。該固体を、それ以上精製することなく、次の工程で使用した。

【０５０４】

DMF(40mL)中の3-(2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(250mg)と$Pd(OH)_2$炭素(110mg)の混合物を水素(50psi)下で12時間振盪させた。懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、DMF(10mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/塩化メチレン)で精製すると、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが白色の固体(156mg、69％収率)として得られた：HPLC：Waters Symmetry C_{18}、5μm、3.9×150mm、1mL/分、240nm、10/90 CH_3CN/0.1％H_3PO_4、3.52分(99.9％)；mp:293～295℃；

【化４３】

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 2.10-2.17 (m, 1H, CHH), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.59-2.69 (m, 2H, CH_2), 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, NH_2), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) 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；$C_{14}H_{14}N_4O_3$＋0.3 H_2Oの分析計算値：C、57.65；H、5.05；N、19.21。実測値：C、57.50；H、4.73；N、19.00。

【０５０５】

(6.3　3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)の調製)

【０５０６】
(手順1:)
工程1: 3-(4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(2.5g、8.56mmol)のTHF(60mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(ポリマー担持型、1.6mmol/g、12g、18.8mmol)を添加した。混合物を室温で15分間撹拌した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(3.96mL、18.8mmol)を0℃で添加し、混合物を0℃で30分間撹拌した。(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノール(2.62g、12.4mmol)を0℃で添加し、混合物を室温に温めておき、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状物を、塩化メチレン及びメタノール(勾配、生成物は6%メタノールで溶出した)で溶出させるシリカゲルカラムで精製すると、4-カルバモイル-4-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酪酸メチルエステル(2.2g、54%収率)が得られた。生成物を、それ以上精製することなく、次の工程で使用した。
【０５０７】
工程2: 4-カルバモイル-4-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酪酸メチルエステル(2.2g、4.57mmol)のTHF溶液(50mL)に、カリウム tert-ブトキシド(0.51g、4.57mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で10分間撹拌し、1N HCl(5mL、5mmol)、次いで、飽和$NaHCO_3$(25mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層を、水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。得られた固体に、EtOAc(10mL)、次いで、ヘキサン(10mL)を撹拌しながら添加した。懸濁液を濾過すると、3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンが白色の固体(1.5g、73%収率)として得られた。HPLC: Waters Symmetry C_{18}、5μm、3.9×150mm、1mL/分、240nm、5分で95/5アセトニトリル/0.1%H_3PO_4への勾配: t_R＝4.78分(97.5%); mp: 210～212℃;
【化４４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 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, CH_2), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH)
^{13}C NMR (DMSO-d_6) 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; $C_{25}H_{27}N_3O_5$＋0.86 H_2Oの分析計算値: C、64.58; H、6.23; N、9.04;実測値: C、64.77; H、6.24; N、8.88。
【０５０８】
(手順2)
【０５０９】
工程1: 2-L丸底フラスコに、メチル 5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(30g、103mmol)、1,4-ビス(ブロモメチル)ベンゼン(81g、308mmol)、及び炭酸カリウム(14.19g、103mmol)及びアセトニトリル(1.2L)を仕込んだ。混合物を室温で10分間撹拌し、50℃に12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却しておいた。該混合物を濾過し、濾液をローター-バップで濃縮した。得られた固体をCH_2Cl_2に溶解させ、2つのシリカゲルカラム(各々330g)に充填し、CH_2Cl_2/MeOHを用いて溶出させると、4-[4-(4-ブロモメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-4-カルバモイル-酪酸メチルエステルが白色の固体(40g、82%収率)として得られた:

【化４５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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, CH_3), 4.34 - 4.63 (m, 2H, CH_2), 4.67 - 4.80 (m, 3H, CH_2, NCH), 5.25 (s, 4H, CH_2), 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).

【０５１０】

工程2:メチル 5-アミノ-4-(4-(4-(ブロモメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(36.5g、77mmol)のCH_2Cl_2溶液に、モルホリン(14.72ml、169mmol)を室温で添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液をローター-バップで濃縮した。得られた油状物を350mLのEtOAcに溶解させ、水(50mL×3)で洗浄した。有機層をローター-バップで濃縮すると、4-カルバモイル-4-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酪酸メチルエステルが泡状の固体(39g、100％収率)として得られた:

【化４６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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, CH_2,CH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.53 - 3.63 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.28 - 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.73 (dd, J = 4.7, 10.2 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 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).

【０５１１】

工程3:メチル 5-アミノ-4-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(40g、83mmol)のTHF溶液に、カリウム 2-メチルプロパン-2-オレート(9.80g、87mmol)を0℃で少しずつ添加した。混合物をこの温度で30分間撹拌した。反応混合物に、45mLの1N HCl溶液、次いで、200mLの飽和$NaHCO_3$溶液を添加した。混合物を500mLのEtOAcで0℃で希釈し、5分間撹拌し、分離した。有機層を水(50mL×3)及びブライン(100mL)で洗浄し、ローター-バップで濃縮すると、白色の固体が得られ、これをジエチルエーテル(300mL)中で撹拌すると、懸濁液が得られた。該懸濁液を濾過すると、3-[4-(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-ピペリジン-2,6-ジオンが白色の固体(28.5g、72％収率)として得られた: HPLC: Waters Symmetry C_{18}、5μm、3.9×150mm、1mL/分、240nm、5分で95/5アセトニトリル/0.1%H_3PO_4への勾配: t_R＝4.78分(98.5%); mp: 209～211℃;

【化４７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.09 (m, 1H, CHH), 2.29 - 2.38 (m, 4H, CH_2,CH_2), 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, CH_2), 3.52 - 3.61 (m, 4H, CH_2,CH_2), 4.18 - 4.51 (m, 2H, CH_2), 5.11 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, CH_2), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar), 7.40 - 7.53 (m, 3H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 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; $C_{25}H_{27}N_3O_5$＋0.86 H_2Oの分析計算値: C、64.63; H、6.22; N、9.04;実測値: C、64.39; H、6.11; N、8.89; H_2O、3.24。

【０５１２】

(6.4　細胞培養及び安定細胞株の作製)
【０５１３】
(DLBCL細胞株の細胞培養)
10%胎仔ウシ血清及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含むRPMI-1640中で培養されたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(OCI-LY10、OCI-LY3、SUDHL-10、WSU-DLCL2、SUDHL-6、KARPAS-422、TMD8、HT、RIVA、KARPAS-1106P、OCI-LY19、及びSUDHL-4)。
【０５１４】
(化合物抵抗性細胞株の作製)
【０５１５】
レナリドマイド又は化合物Aのどちらかに抵抗性のWSU-DLCL2及びTMD8細胞の作製を漸増様式での化合物の長期暴露により達成した。
【０５１６】
(shRNAを用いた遺伝子サイレンシング)
【０５１７】
WSU-DLCL2及びOCI-LY10細胞に、Aiolos及びc-mycを標的とするshRNAをコードするレンチウイルスを形質導入した。形質導入から24時間後、安定な細胞を選択するために、細胞を1μg/mlのピューロマイシンとともに培養した。
【０５１８】
(6.5　ウェスタンブロッティング)
免疫ブロットを: Aiolos、Ikaros、セレブロン、IRF4、c-myc、CD44、EZH2、EBF1、PU.1、及びβ-アクチンを認識する抗体でプロービングした。シグナルをLI-CORイメージャーで検出した。
【０５１９】
(6.6　細胞増殖アッセイ)
2×10e4個の細胞を、DMSO又は増加濃度のレナリドマイド、化合物A、もしくは化合物Cのいずれかを含む培地中に、ウェル毎にプレーティングした。その後、細胞を37℃で3日間培養した。トリチウム化チミジンを、最後の6時間、細胞培養物に適用し、その後、細胞をフィルタープレート上に回収した。プレートを乾燥させた後、シンチレーション液を該プレートに添加し、Top-カウントリーダーで読み取った。
【０５２０】
(6.7　DLBCLの現在の枠組み)
DLBCLは、現在、3つの臨床疾患:胚中心B細胞(GBC)リンパ腫、活性化B細胞(ABC)リンパ腫、及び原発性縦隔B細胞リンパ腫にサブグループ化されている。歴史的に、ABC表現型を有すると診断された患者は、全体的な予後がより悪く、レナリドマイドは、GCB表現型と比較して、ABC表現型においてより大きい効力を有する。これは、レナリドマイドで処置された再発性/不応性ABC患者におけるより大きな全生存によって示される。
【０５２１】
(6.8　AiolosおよびIkarosはABCおよびGCBにおけるCRBN基質である)
レナリドマイド及び化合物Aを、様々なびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)細胞株に対するその活性及び効果について試験した。以下のDLBCL細胞株: OCI-Ly10(ABC)、OCI-Ly-3(ABC)、RIVA(ABC)、OCI-Ly-19(GCB),WSU-DLCL2(GCB)、Karpas-1106P(GCB)、HT(GCB)、SUDHL-10(GCB)、SUDHL-4(GCB)、SUDHL-6(GCB)、Karpas 422(GCB)、及びTMD8(ABC)をレナリドマイド及び化合物Aに対する感受性について評価した。
【０５２２】
ウェスタンブロット解析に備えて細胞を回収するために、以下の工程を実施することができる。これらの工程は氷上で実施され、どの遠心分離も4℃の冷却遠心分離機で実施される。10μLのプロテイナーゼ阻害剤(Pierce、カタログ番号78443)を1mLのRIPAバッファーに添加することにより、RIPA溶解バッファー(Pierce、カタログ番号89900)をまず調製する。その後、細胞を氷冷リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で1回洗浄する。その後、細胞を0.25mLのRIPA溶解バッファーで溶解させる。PBMCを氷上に30分間置き、10分毎にボルテッ

クス処理する。溶解物を凍結させ、-80℃で保存した後、さらに処理する。

【０５２３】

溶解物をQIAshredder(登録商標)チューブ(QIAGEN、カタログ番号79656)に入れ、Eppendorfベンチトップ式遠心分離機(Model 5415 R)で、最高速度(13200rpm)で30秒間スピンダウンする。その後、溶解物を1.5mLの透明なEppendorfチューブに移し、最高速度で10分間スピンダウンする。細胞破片ペレットを乱さずに、上清を回収する。上清をドライアイス凍結させ、-80℃で保存した後、解析する。

【０５２４】

上清中のタンパク質濃度をBCAアッセイを用いて測定し、予想されるタンパク質収率は、約0.5～5μg/μL、又は合計125～1250μgである。1レーン当たり約10μg以上のタンパク質を、ヒトタンパク質に対する抗体を用いるウェスタンブロッティング(IRF4、IKZF3など)のために充填する。

【０５２５】

メンブレンを、抗Aiolos抗体(Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX)、抗Ikaros抗体(Millipore, Billerica, MA)、及び抗アクチン抗体(Sigma, St. Louis, MO;又はLI-COR Biosciences, Lincoln, NE)、並びに二次抗体(LI-COR Biosciences, Lincoln, NE)で免疫ブロッティングする。ブロットをOdysseyイメージャー(LI-COR Biosciences, Lincoln, NE)で解析する。

【０５２６】

図1は、Aiolos及びIkarosが、ABC DLBCL及びGCB DLBCLにおけるCRBN基質であることを示している。DLBCL細胞を、DMSO、レナリドマイド、又は化合物Aで、1、6、12、又は72時間処理し、その後、Aiolos、Ikaros、IRF4、又はβ-アクチンのレベルを評価した。

【０５２７】

Karpas 422(GCB)及びTMD8(ABC)細胞をDMSO(対照)又は10μMのレナリドマイドもしくは10μMの化合物Aと接触させた。Aiolos又はβ-アクチン(対照)レベルを、ウェスタンブロッティングにより、1時間、6時間、又は12時間後に評価した。図1Aは、レナリドマイド及び化合物Aが、GCB DLBCLサブセットとABC DLBCLサブセットの両方において生化学的に活性があり、かつAiolosレベルが、レナリドマイド及び化合物Aとの接触後に減少するが、DMSO対照化合物との接触後には減少しないことを示している。

【０５２８】

WSU-DLCL2(GCB)及びOCI-LY10(ABC)細胞も、DMSO(対照)又は10μMのレナリドマイドもしくは10μMの化合物Aと接触させた。Aiolos、Ikaros、IRF4、又はβ-アクチン(対照)レベルを1時間、6時間、又は12時間後に評価した。図1Bは、レナリドマイド及び化合物Aが、GCB DLBCLサブセットとABC DLBCLサブセットの両方において生化学的に活性があり、AiolosレベルとIkarosレベルがどちらも、レナリドマイド及び化合物Aとの接触後に減少するが、DMSO対照化合物との接触後には減少しないことを示している。

【０５２９】

WSU-DLCL2(GCB)、Karpas-1106P(GCB)、HT(GCB)、SUDHL-10(GCB)、RIVA(ABC)、OCI-Ly-19(GCB)、SUDHL-4(GCB)、SUDHL-6(GCB)、及びOCI-Ly-3(ABC)細胞も、DMSO(対照)、又は1μMもしくは10μMのレナリドマイド、又は1μMもしくは10μMの化合物Aと接触させた。セレブロン、Aiolos、Ikaros、IRF4、又はβ-アクチン(対照)レベルを72時間後に評価した。図1Cは、レナリドマイド及び化合物Aが、GCB DLBCLサブセットとABC DLBCLサブセットの両方において生化学的に活性があり、AiolosレベルとIkarosレベルがどちらも、レナリドマイド及び化合物Aとの接触後に減少するが、DMSO対照化合物との接触後には減少しないことを示している。CRBNレベルは一定のままであった。Aiolos及びIkarosは、DLBCLにおけるCRBN複合体の基質であり;かつレナリドマイド及び化合物Aは、IRF4レベルを、72時間以内に低下させる。

【０５３０】

(6.9　Aiolos及びIkarosはインビボにおける$CRL4^{CRBN}$基質である)

WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスを、当技術分野で公知の方法を用いて用意することがで

きる。簡潔に述べると、雌CB17重症複合免疫不全(SCID)マウス(6～12週齢)をCharles River Laboratory(Wilmington, MA)から入手し、滅菌条件下、マイクロアイソレーターケージで維持する。100%Matrigel(登録商標)(Becton Dickinson, San Jose, CA)中の合計10×10^6個のWSU-DLCL2 DLBCL細胞をマウスの右側腹に皮下注射する。マウスを、腫瘍の出現について、週に2又は3回モニタリングする。腫瘍が100～150mgの平均サイズに達したら、各々の群のマウスを、ビヒクル(例えば、脱イオン化H_2O中の0.5%カルボキシメチルセルロース: 0.25%Tween 80)又は一定用量のレナリドマイド(例えば、30mg/kg、1日1回)のどちらかで処置する。

【０５３１】

WSU-DLCL2異種移植SCIDマウス(ヒト腫瘍異種移植モデル)をビヒクル又は30mg/kgの化合物Aのどちらかで1日1回処置した。腫瘍試料を、最後の投与から1時間後、6時間後、又は24時間後に回収した。

【０５３２】

免疫組織化学検査を、標準的な方法を用いて実施した。例えば、免疫組織化学検査を、付随するBond(商標) Polymer Refine Detection Kitを用いて、Bond-Max(商標)自動スライド染色装置(Leica Microsystems)で実施する。4ミクロン厚のFFPE切片をこの装置で脱パラフィン処理する。抗原賦活化を、Epitope Retrieval(商標) 2(pH 9.0)を用いて、100℃で20分間実施する。スライドを、内在性ペルオキシダーゼ活性について、Peroxide Blockで、室温で5分間ブロッキングする。その後、切片を、1/1000希釈のAiolos(Santa Cruz, sc-101982)又はIkarosに対するウサギポリクローナル抗体とともに室温で15分間インキュベートし、その後、HRP標識Polymerとともに室温で8分間インキュベートする。抗Aiolos抗体又は抗Ikaros抗体の酵素的検出を、過酸化水素基質及びジアミノベンジジンテトラヒドロクロリド(DAB)色素原を用いて、室温で10分間遂行する。スライドを、ヘマトキシリンで、室温で5分間対比染色する。

【０５３３】

図2に示したように、Aiolos及びIkarosはインビボにおけるCRL4CRBN基質である。WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスを、ビヒクル又は30mg/kgの化合物Aのどちらかで1日1回処置した。腫瘍試料を最後の投与の後の示された時点で回収した。その後、組織を、Aiolos及びIkarosについて、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)免疫組織化学検査(IHC)に供した。化合物Aは、処置から6時間以内に、WSU-DLCL2異種移植SCIDマウスでAiolos及びIkaros分解を誘導する。

【０５３４】

(6.10　Aiolosはリンパ腫増殖の駆動因子であり、かつc-mycを調節する)

WSU-DLCL2(GCB)及びOCI-LY10(ABC)細胞に、0、10、又は100ng/mlの濃度の陰性対照siRNA(ルシフェラーゼ)又はAiolos特異的siRNAをトランスフェクトした。72時間後、Aiolos、IRF4、c-myc、及びβ-アクチン(対照)を、本質的に第6.8節に記載されている通りに、ウェスタンブロットにより測定した。或いは、3又は5日後、細胞を、^{3}H-チミジン取込みアッセイを用いて、増殖について解析した。

【０５３５】

図3は、Aiolosがリンパ腫増殖の駆動因子であり、かつc-Mycを調節することを示している。誘導性Aiolos shRNA細胞株を0～100ng/mlのドキシサイクリンで72時間処理し、Aiolos、c-myc、IRF4、又はβ-アクチンタンパク質レベルを評価した。図3に示したように、5つのAiolos shRNAのうちの少なくとも3つ(sh1778、sh2982、及びsh5472)は、Aiolos及びc-mycタンパク質レベルの用量依存的減少をもたらし(図3A)、両方のDLBCLサブセットにおける対応する増殖の減少も示した(図3B及び3C)。Aiolos shRNAは、c-mycの有意な減少をもたらすが、IRF4の有意な減少はもたらさない。増殖アッセイは、Aiolosを標的とするshRNAが、ドキシサイクリン処理から3及び5日後に、細胞の増殖を阻害することを示している。

【０５３６】

(6.11　レナリドマイド及び化合物Aに抵抗性のあるDLBCL細胞株の作製)

WSU-DLCL2(GCB)又はTMD8(ABC)をレナリドマイド又は化合物A中で培養し、長期間細胞継代した。各々の化合物に対する抵抗性を、^{3}H-チミジン取込み増殖アッセイを用いて評価した。

【０５３７】

図4は、レナリドマイド及び化合物Aに抵抗性のあるDLBCL細胞株の作製を示している。細胞株を、両方の化合物への長期暴露により、レナリドマイド及び化合物Aに対して抵抗性にした。抵抗性細胞及び親細胞の増殖をトリチウム化チミジン取込みアッセイにより評価した。図4に示したように、細胞株の各々は、10日間のウォッシュアウト期間の後、親細胞と比較して、レナリドマイド(Len-R)又は化合物A(CmpA-R)に対する抵抗性を示しており、抵抗性がもう抵抗性細胞の固有の形質となっていたことを示している。

【０５３８】

(6.12　レナリドマイド及び化合物Aに対する抵抗性の作用機序)

図5は、レナリドマイド及び化合物Aに対する抵抗性の作用機序を示している。

【０５３９】

WSU-DLCL2(GCB)又はTMD8(ABC)を、第6.10節に記載されている通りに、レナリドマイド又は化合物A中で培養し、長期間細胞継代した。CRBN、Aiolos、Ikaros、IRF4、c-myc、CD44、EZH2、EBF1、PU1、及びβ-アクチン(対照)のレベルを、本質的に上で第6.8節に記載されている通りに、ウェスタンブロッティングを用いて評価した。

【０５４０】

図5は、レナリドマイド及び化合物Aに対する抵抗性の作用機序を示している。図5Aに示したように、2種のDLBCLにおける抵抗性の獲得は、多発性骨髄腫で観察されるようなCRBNレベルの下方調節を伴わないが、抵抗性の獲得は、CRBNの下方調節又は他のDLBCL細胞における他の未同定の機序を通じて達成され得る。しかしながら、Aiolos及びIkarosレベルは、親と比較して、WSU-DLCL2抵抗性細胞でわずかに減少している。さらに、c-Mycレベルは、WSU-DLCL2抵抗性細胞とTMD8抵抗性細胞の両方で減少しており、一方、侵攻性疾患のマーカーであるCD44は、ABC DLBCL細胞株(TMD8)で増加している。

【０５４１】

さらに、WSU-DLCL2(GCB)又は化合物A抵抗性WSU-DLCL2(Cmp A-R)細胞を、DMSO(対照)又は1もしくは10μMのレナリドマイドもしくは化合物A(Cmp A)で処理し、Aiolos及びβ-アクチン(対照)レベルを、本質的に第6.8節に記載されている通りに、24又は72時間後に、ウェスタンブロットにより評価した。

【０５４２】

図5Bに示したように、WSU-DLCL2 Cmp A-R(化合物A抵抗性)細胞株におけるAiolosの破壊速度は、親細胞株と比較して減少している。

【０５４３】

(6.13　DLBCL患者におけるCRBN、Aiolos、及びIkarosの発現レベルのダイナミックレンジ)

腫瘍細胞をヒト患者から回収及び調製し、CRBN、Aiolos、又はIkarosを検出するための免疫組織化学検査を、本質的に第6.9節に記載されている通りに実施した。

【０５４４】

図6は、DLBCL患者におけるCRBN、Aiolos、及びIkarosの発現レベルのダイナミックレンジを示している。CRBN、Aiolos、及びIkarosについての90人の患者由来のFFPE試料のIHCは、原発性DLBCLにおける広範な発現レベルを示している。図6Aは、3人の例示的な臨床試験患者C4、F2、及びB9におけるCRBN発現の範囲を示している。CRBN染色は、90症例中76症例(84%)で観察された。核CRBNは、76例中23例の陽性CRBN腫瘍で観察された。図6Bは、2人の例示的な臨床試験患者E2及びG4におけるAiolos発現の範囲を示している。Aiolos染色は、90症例中85症例(94%)で観察された。Aiolosは、85人中61人の患者で強く発現されていた。図6Cは、2人の例示的な臨床試験患者E2及びG4におけるIkaros発現の範囲を示している。Ikaros染色は、90症例中76症例(84%)で観察された。

【０５４５】

DLBCLにおけるCRBN、Aiolos、及びIkarosのダイナミックレンジは、化合物A(又は他の化合物)の臨床試験に参加するための正の組み入れプロセスとして使用することができる。

【０５４６】

(6.14　レナリドマイド及び化合物Aの示差活性)

1～100μMの様々な濃度のレナリドマイド及び化合物Aを、様々なびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)細胞株: SUDHL-10(GCB)、HT(GCB)、Karpas 422(GCB)、WSU-DLCL2(GCB)、SUDHL-6(GCB)、Farange(GCB)、OCI-Ly-3(ABC)、TMD8(ABC)、及びOCI-Ly10(ABC)に対するその活性及び効果について試験した。その後、細胞を、^{3}H-チミジン取込みアッセイを用いて、増殖について解析した。

【０５４７】

図7は、GCB DLBCL及びABC DLBCLにおけるレナリドマイド及び化合物Aの示差活性を示している。複数のDLBCL細胞株をレナリドマイド又は化合物Aのどちらかとともに3日間培養した。増殖をトリチウム化チミジン取込みにより評価した。3つの現象;固有の抵抗性、レナリドマイドと比較した化合物Aの示差活性、又は2分子間での異なる効力差が観察された。レナリドマイドと比較した、化合物Aの示差活性がいくつかのGCB DLBCLで観察される。しかしながら、化合物Aは、ABC DLBCLにおいて、レナリドマイドよりも効力がある。

【０５４８】

(6.15　レナリドマイドは、化合物A及び化合物CとCRBNを競合する)

TMD8(ABC)又はKarpas 422(GCB)細胞を、レナリドマイド;化合物A;及び100μMのレナリドマイド、1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)ウレア(化合物C(Cmp C));又は化合物C及び100μMのレナリドマイドのいずれかで処理した。これらをレナリドマイド又は化合物A中で培養し、長期間細胞継代した。その後、細胞を、^{3}H-チミジン取込みアッセイを用いて、増殖について解析した。

【０５４９】

図8は、レナリドマイドが、化合物A及び化合物CとCRBNを競合することを示している。図8Aは、化合物Aと10μMのレナリドマイドによる共処理が、CRBN複合体への結合の競合を介して、化合物Aの抗増殖効果を阻止することを示している。同様に、図8Bは、化合物Cと10μMのレナリドマイドによる共処理が、CRBN複合体への結合の競合を介して、化合物Cの抗増殖効果を阻止することを示している。レナリドマイドと化合物A又は化合物Cのどちらかとの共培養は、これらの化合物が相対的親和性で同じ結合ポケットを標的とするので、該化合物の活性を抑制する。

【０５５０】

(6.16　TMT質量分析を用いたDLBCLにおけるレナリドマイドと化合物Aの識別)

GCB細胞株(WSU-DLCL2、WSU-DLCL2-Cmp A-Resistant(化合物A抵抗性)、Karpas 422、及びHT)並びにABC細胞株(TMD8、TMD8-Cmp A-Resistant、OCT-LY10、及びU2932)をレナリドマイド又は化合物Aのどちらかで24又は72時間で処理した。Aiolos又はβ-アクチン(対照)タンパク質レベルを、本質的に第6.8節に記載されている通りに、ウェスタンブロッティングにより解析した。また、これらの細胞由来のタンパク質を標識し、タンデム質量タグプロテオミクスで解析して、レナリドマイド及び化合物Aによって示差的に影響を受けるタンパク質レベルの差を定量的に測定した。

【０５５１】

図9は、TMT質量分析を用いたDLBCLにおけるレナリドマイドと化合物Aの識別を示している。Aiolosタンパク質レベルは、ABC DLBCLとGCB DLBCLの両方において、早くも24時間で、用量依存的に減少する(下のパネル)。

【０５５２】

(6.17　化合物A及びshAiolosはIFN応答タンパク質を誘導する)

U2932(ABC)細胞を、第6.10節に記載されている通りに、化合物A中で培養し、長期間細胞継代した。Aiolos、IRF7、及びβ-アクチン(対照)のレベルを、本質的に上で第6.8節に

記載されている通りに、ウェスタンブロッティングを用いて評価した。

【０５５３】

Karpas 422(GCB)細胞に、0又は10ng/mlの濃度の陰性対照siRNA(ルシフェラーゼ)又はAiolos特異的siRNAでトランスフェクトした。72時間後、Aiolos、c-myc、IRF7、及びβ-アクチン(対照)を、本質的に第6.8節に記載されている通りに、ウェスタンブロットにより測定した。或いは、3又は5日後、細胞を、^{3}H-チミジン取込みアッセイを用いて、増殖について解析した。

【０５５４】

図10Aは、化合物AがIFN応答遺伝子発現を上方調節し、かつIRF7タンパク質発現を上方調節することを示している。図10Bは、shAiolosがIRF7タンパク質発現を上方調節することを示している。

【０５５５】

(6.18　プロテオームスクリーニングは、化合物AがCSNK1A1タンパク質に影響を及ぼすことを示す)

(ABC-DLBCL)細胞株をレナリドマイド又は化合物Aのどちらかで24及び72時間処理した。細胞を回収し、タンパク質を塩基性pH逆勾配法を用いて分画した。分画した試料をタンデム質量タグ法を用いて標識した。図11において、24時間暴露後の24時間DMSO対照処理の相対存在量に対する、反復実験にわたって平均化された、10uMのレナリドマイド及び10uMの化合物Aの相対存在量のLog2比が、互いに対してプロットされている。示された回帰直線は、r2＝0.752、傾き1.45、及び切片0.03を有し、この濃度でのレナリドマイドと比較した化合物Aの全体としてより強い効果を示唆している。一般にdel5q MDS亜型と関連付けられる5番染色体のq32領域に位置するタンパク質CSNK1A1(カゼインキナーゼ1、アルファ1又はCK1α)は、化合物Aによるよりも明らかに大きい程度にレナリドマイド暴露によって影響を受ける数少ないタンパク質のうちの1つとして際立っている。

【０５５６】

したがって、化合物Aは、CSNK1A1タンパク質に影響を及ぼすように見えないが、レナリドマイドはCSNK1A1タンパク質を減少させることが示された。

【０５５７】

(6.19　レナリドマイド、ポマリドマイド、化合物A、又はshAiolosは、IFN経路に影響を及ぼす)

図13A～Gに示したように、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aは、IFN経路に影響を及ぼす。図13Aは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1、IFIT3、DDX58、XAF1、IFIH1、及びOAS3タンパク質発現を上方調節することを示している。図13Bは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、DDX58、IFI27、IFIT1、IFIT3、DDX58、及びXAF1遺伝子発現を上方調節することを示している。図13Cは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、ISG15及びOAS3遺伝子発現を上方調節することを示している。図13Dは、shAiolosがIFN経路遺伝子を誘導し、IFIT1タンパク質発現を上方調節することを示している。図13Eは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物AがIRF変化を誘導することを示している。図13Fは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1及びIFIT3タンパク質発現を上方調節し、TBK1リン酸化(TBK1-PO_4)を上方調節し、IKKEタンパク質レベルを低下させることを示している。図13Gは、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aが、IFIT1及びIFIT3タンパク質発現を上方調節し、STAT又はリン酸化STATのレベルの変化を誘導することを示している。

【０５５８】

(6.20　プロテオミクス解析は、ZFP91のレベルが、様々な化合物による処理に応答して、リンパ腫細胞株で低下することを示す)

細胞株OCI-LY10、TMD8、及びWSU-DLCL2由来のリンパ腫細胞を、DMSO、レナリドマイド、又は化合物Aのいずれかで24及び72時間処理した。細胞を回収し、タンパク質を塩基性pH逆勾配法を用いて分画した。分画した試料をタンデム質量タグ法(TMT)を用いて標識した。相対存在量を計算した。DMSO対照と比較して相対存在量が減少又は増加したタンパク質

が、下の表1に記載されている。示したように、ZFP91のレベルは、化合物A処理に応答して、これらのリンパ腫細胞株で低下する。表1に示したような上方調節又は下方調節されるタンパク質を、化合物Aによる治療のための患者を選択するための又は本明細書に提供される方法に従ってリンパ腫を治療する際の化合物Aの効力を予測/モニタリングするためのバイオマーカーとして用いることができる。

表1:化合物A処理に応答してリンパ腫細胞株で上方調節又は下方調節されるタンパク質

【表１】

OCI-LY10		TMD8		WSU-DLCL2	
上方調節されるもの	下方調節されるもの	上方調節されるもの	下方調節されるもの	上方調節されるもの	下方調節されるもの
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	AP1S3	ANK3	DEPTOR
C10orf76	CA8	APOH	APBB1IP	ANXA4	ETS1
C19orf66	CAMSAP3	ARHGAP10	ARHGAP24	ANXA6	GLIPR1L1
CD36	CCDC69	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	PODXL
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	
IFIH1	IRS2	FGD6	ENO2	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	NPIPB5	HBA1	FCRL3	GNG2	
JAK3	OMA1	HBD	FCRL5	H1F0	
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	
MFI2	PODXL	HSPB1	GNG2	HLA-G	
MGARP	PODXL2	IFI35	GRPEL2	HSPB1	
MOV10	POLE2	IFI44	GYPC	HYI	
MPP7	PRDM15	IFI44L	GZMB	IFI35	
MUC1	PRNP	IFIH1	HK2	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	L1TD1	LAT2	LMNA	
PLXNB2	TRIB3	LAP3	LBH	LY75	
POMP	WIZ	LDB3	LNX1	LYSMD2	
PPFIBP1	WSB1	LGALS1	LRRC25	MAGED4	
PTMS	WWC1	LGALS3BP	LUC7L	MAPK10	
QPRT	ZFP91	LGALS9	LYSMD2	MBD1	
RAB13	ZMYM2	LGALS9B	MEF2B	MEA1	
RCN1	ZNF385B	LMNA	MEF2D	MT2A	
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	
THTPA		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	
		SAMD9L	SPTAN1	TYMP	
		SAMHD1	SPTB	UBE2L6	
		SERPINA7	SSBIP1	USP40	
		SERPINF2	STK17B	VPREB1	
		SERPINH1	SYNCRIP		
		SIPA1L3	TCP11L1		
		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			

【０５５９】

(6.21　ウェスタン解析は、ZFP91及びAiolosのレベルが、様々な化合物による処理に応答して、リンパ腫細胞株で低下することを示す)

OCI-LY10細胞を、DMSO、100μMのサリドマイド、10μMのレナリドマイド、1μMのポマリドマイド、1μMの化合物A、10μMの化合物A、100μMの化合物B、又は100μMの化合物Cで6時間処理した。細胞をRIPAバッファーを用いて回収し、細胞溶解物由来のタンパク質を10%ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド(SDS-PAGE)ゲル電気泳動(Bio-Rad)により分離し、PVDFメンブレン(Invitrogen)に転写した。免疫ブロットを、Aiolos(9-9-7; Celgene)、CK1a(Abcam)、GSPT1(Sigma)、ZFP91(LSBio)、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。シグナルをLi-Cor Odysseyイメージャーで検出した。結果を図14Aに示した。示したように、ZFP91及びAiolosのレベルは、様々な化合物による処理に応答して、リンパ腫細胞で低下する。

【０５６０】

OCI-LY10細胞を、DMSO、100μMのサリドマイド、10μMのレナリドマイド、1μMのポマリドマイド、1μMの化合物A、10μMの化合物A、100μMの化合物B、又は100μMの化合物Cで6時間処理した。さらに、1つの試料を10μMのMLN-4924で1時間前処理した後、化合物Aで薬物処理した。細胞をRIPAバッファーを用いて回収し、細胞溶解物由来のタンパク質を10%ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド(SDS-PAGE)ゲル電気泳動(Bio-Rad)により分離し、PVDFメンブレン(Invitrogen)に転写した。免疫ブロットを、Aiolos(9-9-7; Celgene)、GSPT1(Sigma)、ZFP91(LSBio)、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。シグナルをLi-Cor Odysseyイメージャーで検出した。結果を図14Bに示した。示したように、MLN-4924は、化合物Aに応答するAiolos及びZFP91の分解を阻止した。

【０５６１】

(6.22　ウェスタン解析は、ZFP91、CRBN、Ikaros、又はAiolosのレベルが、化合物による処理に応答して、骨髄腫、リンパ腫、及び初代B細胞株で変化することを示す)

多発性骨髄腫細胞(U266、DF15、RPMI8226)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞(OCI-LY10、WSU-DLCL2、WSU-DLCL2化合物A抵抗性)、及び初代B細胞をDMSO、1mMのポマリドマイド、又は1mMの化合物Aで8時間処理した。細胞を回収し、細胞溶解バッファー中で処理して、細胞溶解物を生成させた。細胞溶解物由来のタンパク質をゲル電気泳動(10%SDS-PAGE)により分離し、ニトロセルロースメンブレンに転写した。その後、免疫ブロットを、Aiolos、CRBN、Ikaros、ZFP91(LSBio)、IRF4、IRF7、Myc、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。結果を図15に示した。示したように、これらの全ての細胞株において、化合物による処理は、Aiolos、Ikaros、及びZFP91のレベルを低下させた。

【０５６２】

(6.23　化合物は、多発性骨髄腫細胞においてCRBN依存的経路でZFP91レベルの低下を誘導する)

図16Aに示したように、ポマリドマイド誘導性ZFP91分解はU266細胞においてCRBN依存的である。U266細胞に、CRBNを標的とするか又は対照としてのルシフェラーゼを標的とする誘導性shRNAコンストラクトを形質導入した。細胞を、10ng/mlのドキシサイクリンの存在下又は非存在下及び1μMのポマリドマイドの存在下又は非存在下で増殖させた。細胞を回収し、細胞溶解バッファー中で処理して、細胞溶解物を生成させた。細胞溶解物由来のタンパク質をゲル電気泳動により分離し、ニトロセルロースメンブレンに転写した。その後、免疫ブロットを、Aiolos、CRBN、Ikaros、ZFP91、IRF4,IFIT1、IFIT3、P-STAT1、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。示したように、CRBNをshRNAによりノックダウンしたとき、ポマリドマイド誘導性のAiolos、Ikaros、及びZFP91の低下が阻止された。

【０５６３】

また図16Bに示したように、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物Aは、CRBN依存的経路でAiolos、Ikaros、及びZFP91の破壊を誘導した。CRBN shRNA発現を、10ng/mlのドキシサイクリンを用いて、U266細胞で48時間誘導した後、(DMSO、100mMのサリドマイド、10mMのレナリドマイド、1mMのポマリドマイド、又は1mMの化合物Aを用いて)6時間化合物処理した。細胞を回収し、溶解物を10％SDS-PAGEで泳動させ、適当な抗体で免疫ブロッティングした。示したように、CRBNが下方調節されたとき、化合物によって誘導されるAiolos、Ikaros、及びZFP91タンパク質の低下は阻止された。

【０５６４】

同様に、NAE1又はプロテアソーム阻害剤を用いて細胞を処理したとき、図16Cに示したように、化合物誘導性のAiolos、Ikaros、及びZFP91タンパク質の低下が阻止された。MG132は、アポトーシスを開始するc-Jun N末端キナーゼ(JNK1)を活性化する。MG132はまた、NF-κB活性化を3μMのIC50で阻害し、β-セクレターゼ切断を妨げる。MLN4924は、$CRL4^{CRBN}$などのカリンRingリガーゼ(CRL)の活性を阻止するNAE1阻害剤である。U266細胞を10mMのMLN4924又はMG132で1時間前処理し、その後、化合物(DMSO、100mMのサリドマイド、10mMのレナリドマイド、1mMのポマリドマイド、1mMの化合物A、又は0.1mMの化合物B)を6時間添加した。細胞を回収し、溶解物を10％SDS-PAGEで泳動させ、ニトロセルロースに転写し、対応する抗体で免疫ブロッティングした。示したように、CRBN活性が阻害されたとき、化合物(サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、又は化合物A)によって誘導されるAiolos、Ikaros、及びZFP91タンパク質の低下が阻止された。これらの結果は、ZFP91がCRBNの基質であり、ZFP91が、本明細書に提供される化合物に応答して、CRBN依存的経路で下方調節されることを示している。

【０５６５】

(6.24　化合物は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞においてCRBN依存的経路でZFP91レベルの低下を誘導する)

OCI-LY10細胞をDMSO又は様々な薬物で6時間処理した。細胞をRIPAバッファーを用いて回収し、細胞溶解物由来のタンパク質を10％ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド(SDS-PAGE)ゲル電気泳動(Bio-Rad)により分離し、PVDFメンブレン(Invitrogen)に転写した。免疫ブロットを: Aiolos(9-9-7; Celgene)、CK1a(Abcam)、GSPT1(Sigma)、ZFP91(LSBio)、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。シグナルをLi-Cor Odysseyイメージャーで検出した。結果を図17A～Bに示した。図17Aに示したように、100mMのサリドマイド、10mMのレナリドマイド、1mMのポマリドマイド、1μMもしくは10μMの化合物A、又は100nMの化合物Bは、OCI-LY10細胞でZFP91及びAiolosのレベルを低下させた。図17Bに示したように、1μMのレナリドマイド、10μMのレナリドマイド、0.1μMの化合物A、1μMの化合物A、及び10μMの化合物Aは、ZFP91及びAiolosのレベルを低下させた。

【０５６６】

その後、OCI-LY10細胞をDMSO又は様々な薬物で6時間処理した。さらに、1つの試料を10μMのMLN-4924で1時間前処理した後、薬物処理した。細胞をRIPAバッファーを用いて回収

し、細胞溶解物由来のタンパク質を10％ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド(SDS-PAGE)ゲル電気泳動(Bio-Rad)により分離し、PVDFメンブレン(Invitrogen)に転写した。免疫ブロットを: Aiolos(9-9-7; Celgene)、ZFP91(LSBio)、ZNF198(LSBio)、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。シグナルをLi-Cor(商標) Odysseyイメージャーで検出した。結果を図17Cに示した。示したように、MLN-4924による前処理は、AiolosとZFP91の両方のレベルを回復させた。

【０５６７】

shCRBN 11が安定に形質導入されたOCI-LY10細胞を、0ng/ml又は10ng/mlのどちらかのドキシサイクリンを用いて、48時間誘導した。その後、細胞をDMSO、レナリドマイド、又は化合物Aのいずれかでさらに6時間で処理した。MLN4924処理が存在する場合、MLN4924を1時間プレインキュベートした後、薬物処理した。細胞をRIPAバッファーを用いて回収し、細胞溶解物由来のタンパク質を10％ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド(SDS-PAGE)ゲル電気泳動(Bio-Rad)により分離し、PVDFメンブレン(Invitrogen)に転写した。免疫ブロットを: CRBN-65、Aiolos(9-9-7; Celgene)、Ikaros(Millipore)、ZFP91(LSBio)、及びβ-アクチン(Li-Cor)を認識する抗体でプロービングした。シグナルをLi-Cor Odysseyイメージャーで検出した。結果を図17Dに示した。この場合も、示したように、MLN-4924による前処理は、試験された全ての化合物で処理された細胞でAiolosとZFP91の両方のレベルを回復させ、これらの化合物がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞においてCRBN依存的経路でZFP91レベルの低下を誘導することを示した。

【０５６８】

上記の実施例は、当業者に、特許請求された実施態様の作製方法及び使用方法の完全な開示及び説明を与えるために提供されているのであって、本明細書に開示されている事物の範囲を限定することを意図するものではない。当業者に明白である修飾は、以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。本明細書に引用されている刊行物、特許、及び特許出願は全て、各々のそのような刊行物、特許、又は特許出願が具体的かつ個別的に引用により本明細書中に組み込まれることが示されているかのように、引用により本明細書中に組み込まれる。

【０５６９】

(6.25　CRBN関連タンパク質を測定するための二重染色免疫組織化学アッセイ)

この実施例は、二重染色免疫組織化学検査(IHC)を用いて、CRBN、Aiolos、及びIkarosタンパク質を測定することを例示している。二重染色免疫組織化学検査を、Bond Polymer Refine Detection Kit及びBond Polymer Refine Red Detection Kitを用いて、Bond-Max自動スライド染色装置(Leica Microsystems)で実施した。多発性骨髄腫細胞モデル(DF15、ポマリドマイド抵抗性DF15R、及びU266 CRBN shRNA)並びに25症例の市販の多発性骨髄腫患者骨髄クロット又は生検材料をアッセイで用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織又は細胞ペレットを薄切し、この装置で脱パラフィン処理した。抗原賦活化を、Epitope Retrieval 2(pH 9.0)を用いて、100℃で20分間実施した。スライドを、内在性ペルオキシダーゼ活性について、Peroxide Blockで、室温で5分間ブロッキングする。その後、切片を、第1の抗体－CRBNに対するウサギモノクローナル抗体(Celgeneから入手可能なCGN-6-4-5)、Aiolosに対するウサギモノクローナル抗体(Celgeneから入手可能な9B-9-7)、又はIkarosに対するウサギポリクローナル抗体(Santa Cruz、sc-13039)とともに室温で15分間インキュベートし、その後、HRP標識Polymerとともに室温で8分間インキュベートした。試料を過酸化水素基質及びジアミノベンジジンテトラヒドロクロリド(DAB)色素原とともに室温で10分間処理し、その後、結合洗浄バッファー中、90℃で5分間処理した。その後、切片を抗CD128マウスモノクローナル抗体(Dako、M7228)とともに15分間インキュベートし、その後、AP標識Polymerとともに室温で8分間インキュベートした。試料を過酸化水素基質及びRefine Redとともに室温で10分間処理した。スライドを、ヘマトキシリンで、室温で5分間対比染色した。その後、スライドを光学顕微鏡下で解析し、40倍対物レンズを用いて、最終的なスコアを割り当てた。

【０５７０】

結果をH-スコア法を用いて解析した。H-スコアは、免疫反応性の度合いを評価する方法である。このスコアは、式: 3×強く染まる細胞のパーセンテージ＋2×中程度に染まる細胞のパーセンテージ＋1×弱く染まる細胞のパーセンテージ＋0×陰性染色細胞のパーセンテージによって得られ、これにより、0～300の範囲が与えられる。生きた試料の領域全体を分布及び強度に基づくマーカーの免疫反応性についてスコアリングする。スコアリングは、20以上の保存が良いCD128陽性細胞を有する試料に対して与えられ、アーティファクト、例えば、端染色、折り畳み、収縮、スメア化、及び不完全な固定によって損なわれた領域は回避される。

【０５７１】

下の表2に示したように、二重染色免疫組織化学検査は、22例のMM症例において、様々なCRBNレベルを検出した。

表2:二重染色免疫組織化学検査によって検出されたCRBNレベル

【表２】

試料番号	平均細胞質 H-スコア	平均核 H-スコア	平均合計 H-スコア
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

【０５７２】

図18に示したように、二重アッセイ及びH-スコア法を用いた22例のMM試料の病理学的評価は、H-スコアにおける高い一致を示した。

【０５７３】

図19Aに示したように、二重染色アッセイは、それぞれ、多発性骨髄腫細胞株DF15とポマリドマイド(pomlidomide)抵抗性DF15Rにおける高いCRBN発現レベルと低いCRBN発現レベルを識別した。図19Bは、試料MM12のCRBN染色結果及びH-スコアを示している。図19Cは、試料MM13及びMM15のCRBN染色結果及びH-スコアを示している。図20及び図21は、それぞれ、試料MM23におけるAiolos染色及び核H-スコア並びにIkaros染色及び核H-スコアを示している。

【０５７４】

示したように、これらの結果は、二重染色免疫組織化学アッセイが広範な免疫反応性を正確に測定することができることを示している。二重CD138/CRBN、CD138/Aiolos、及びCD138/Ikaros免疫組織化学アッセイは、22人のMM患者由来の骨髄コア生検材料と吸引物クロットの両方において、それぞれ、様々なCRBN、Aiolos、及びIkarosレベルの検出に有効である。二重アッセイ及びH-スコア法を用いたMM試料の病理学的評価は、H-スコアにおける高い一致を示した。したがって、二重染色免疫組織化学アッセイは、癌患者におけるCAPを評価するための信頼性がありかつ正確な半定量的方法を提供する。

【０５７５】

(6.26　レナリドマイドは、MDS及びAML細胞におけるカゼインキナーゼ1α(CSNK1A1又はCK1αの分解を促進する)

一連の骨髄癌細胞株におけるレナリドマイド処理に対する感受性をトリチウム化チミジン及び/又はBrdUアッセイにより評価した。13種のMDS/AML細胞株及び1種のMM細胞株を、レナリドマイド(LEN)に対する感受性について、4日間のBrdU細胞アッセイで評価した。結果を図22Aに示す。示したように、レナリドマイドに対する感受性について評価された一連の骨髄癌細胞株にわたって、HNT-34細胞及びMDS-L細胞は、それぞれ、0.6uM及び1.5uMのEC50でレナリドマイドに対する最も大きい感受性を示し、一方、他の細胞株は、大部分が非感受性であった(EC50＞10uM)。図22Bに示したように、HNT-34細胞とMDS-L細胞はどちらも、レナリドマイドに対して感受性であったが、MDS-L細胞のみが化合物Aに対して感受性であり、これらの化合物の選択性を示した。図22Cに示したように、レナリドマイド(LEN)及び化合物Aに対する骨髄癌細胞株の感受性。図22Dに示したように、レナリドマイドは、感受性細胞株(HNT-34、MDS-L)で、カゼインキナーゼ1、アルファ1(CSNK1A1;本明細書では互換的に「CK1a」及び「CK1α」とも呼ばれる)の分解を促進するが、非感受性細胞株(例えば、MOLM-13、THP)ではCSNK1A1を分解しない。レナリドマイドは、非感受性細胞株KG-1及びHL-60でもCSNK1A1の分解を促進した。図23Eは、未処理の骨髄癌細胞及びレナリドマイド(LEN)処理した骨髄癌細胞におけるCK1α、Ikaros、及びCRBNタンパク質レベルのウェスタンブロット解析を示している。

【０５７６】

図23Eに示したように、CK1α及びIkarosレベルは、LEN処理した骨髄癌細胞株においてインビトロで低下した。特に、LEN処理によるCK1α及びIkarosタンパク質レベルの減少は、MDS-L細胞及びHNT-34細胞で確認された。LEN処理によるCK1αタンパク質レベルの減少は、KG-1及びHL-60でも観察されたが、THP-1細胞でもMOLM-13 AML細胞でも観察されなかった。LEN処理によるIkarosタンパク質レベルの減少は、KG-1でも観察されたが、THP-1細胞では観察されず; HL-60細胞及びMOLM-13細胞は、検出可能なIkarosを発現していなかった。さらに、CRBNは、HL-60細胞、THP-1細胞、及びMOLM-13細胞と比べて、MDS-L細胞、HNT-34細胞、及びKG-1細胞において、より高いレベルで発現されていた。

【０５７７】

全体的な細胞タンパク質レベルの変化を、ビヒクル又は10uMのレナリドマイドもしくは1uMの化合物Aで8、24、及び72時間処理した後、タンデム質量タグプロテオミクスにより、del(5q) MDS細胞株(MDS-L)及びAML細胞株(HNT-34)で測定した。試料を、マルチプレックス化された定量的質量分析にかけた。特に、細胞溶解物を試料から調製し、LysC及びトリプシンを用いるタンデムタンパク質消化、タンデム質量タグ6-プレックス試薬又は10-プレックス試薬のどちらかによるペプチド標識、並びにペプチド分画に供した。マルチプレックス化された定量的質量分析データを、MS2からMS3へのフラグメンテーションに同期的プリカーサー選択を用いるMS3モードで作動するOrbitrap Fusion質量分析計で収集した。MS/MSデータを、SEQUESTアルゴリズムを用いて、フォワード配列とリバース配列の両方を含むUniprotヒトデータベースに対して検索した。さらなるデータ処理工程には、ペプチド及びタンパク質レベルの偽発見率を制御すること、ペプチドからタンパク質をアセンブルすること、並びにペプチドからのタンパク質定量が含まれた。各々の薬物処理試料では3回の反復実験を行い、各々のDMSO試料では4回の反復実験を行う。

【０５７８】

タンパク質レベルを、ビヒクル又は10uMのレナリドマイドで8、24、及び72時間処理した後、タンデム質量タグプロテオミクスにより、del(5q) MDS細胞株(MDS-L)で測定した(データは示さない)。また、タンパク質レベルを、ビヒクル又は10uMのレナリドマイドで8、24、及び72時間処理した後、タンデム質量タグプロテオミクスにより、AML細胞株(HNT-34)で測定した(データは示さない)。

【０５７９】

プロテオミクス研究の選択された結果を表3～8に示す。タンパク質の平均相対存在量を表に示す。Tは、t検定用に計算された統計である。P値は、検定の統計的有意性を表す。調製済みP値は、先のパラメータにおけるP値のFDR多重検定補正を表す。タンパク質が条件(化合物対対照)間で示差的に存在するB対数オッズ。

【表３】

表3
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で8時間処理したMDS-L

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
sp|Q13422|IKZF1_HUMAN	IKZF1	16.66668	-65.9319	5.47E-11	2.58E-07	7.912138	-2.1
sp|P48729-2|KC1A_HUMAN	CSNK1A1	16.66666	-38.7034	2.20E-09	5.20E-06	7.503006	-1.6

【表４】

表4
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で24時間処理したMDS-L

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
sp|Q13422|IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.22343	-22.6587	2.68E-08	4.16E-05	9.70494	-2.4
sp|P48729-2|KC1A_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

【表５】

表５
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で72時間処理したMDS-L

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
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|Q9NRR1|CYTL1_HUMAN	CYTL1	11.87789	-33.6499	8.13E-10	3.19E-07	13.25043	-1.2
sp|Q9NQX7|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|Q9NQ75|CASS4_HUMAN	CASS4	9.256984	47.4336	5.46E-11	5.15E-08	15.34211	1.0
sp|Q8N392|RHG18_HUMAN	ARHGAP18	8.574636	31.80469	1.27E-09	3.31E-07	12.8679	1.0
sp|Q86W92|LIPB1_HUMAN	PPFIBP1	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	CORO1B	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|SERPH_HUMAN	SERPINH1	7.243517	56.70681	1.34E-11	2.10E-08	16.24365	1.7
sp|Q9ULM3|YETS2_HUMAN	YEATS2	5.942486	3.831903	0.005123	1.41E-02	-2.99583	2.5

【表６】

表６
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で8時間処理したHNT-34

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
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

【表７】

表７
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で24時間処理したHNT-34

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
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	-0.54051	-1.1
sp|P62158|CALM_HUMAN	CALM1	10.44533	-3.48985	0.007632	4.70E-02	-3.12054	-1.1
sp|P50454|SERPH_HUMAN	SERPINH1	9.343343	18.40491	4.54E-08	2.38E-05	9.380643	1.1

【表８】

表８
レナリドマイド(10マイクロモル濃度)で72時間処理したHNT-34

タンパク質ID	遺伝子記号	平均発現	t	P値	調製済みP値	B	log_2FC
sp|Q13422|IKZF1_HUMAN	IKZF1	13.75679	-41.0369	4.14E-11	4.88E-08	15.85308	-2.4
sp|P48729-2|KC1A_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|Q8N392|RHG18_HUMAN	ARHGAP18	9.713329	10.6197	3.28E-06	1.18E-04	4.864909	1.0
sp|Q86W92|LIPB1_HUMAN	PPFIBP1	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	CORO1B	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|SERPH_HUMAN	SERPINH1	9.026871	19.55829	2.17E-08	3.66E-06	10.13554	1.7

【０５８０】

図23Aに示したように、レナリドマイド調節性タンパク質のプロテオーム解析は、CSNK1A1及びIkarosがレナリドマイド処理に応答して下方調節されることを示した(バーは、3回の反復実験の平均log2変化倍率に対応し、エラーバーは、平均の95％信頼性区間に対応する)。図23Bに示したように、MDS-L細胞におけるレナリドマイド調節性タンパク質のプロテオーム解析から、Ikarosが72時間で最も大きく下方調節されるタンパク質(約5倍)であり、CSNK1A1が2番目に最も大きく下方調節されるタンパク質(約3倍)であることが明らかになった。

【０５８１】

ウェスタンブロット解析を用いて、これらのレナリドマイド感受性細胞株で示差調節さ

れるタンパク質を後に検証した。レナリドマイドによるIkaros及びCSNK1A1タンパク質の減少は、図23Cに示したように、ウェスタンブロット解析により、MDS-L細胞で確認された。レナリドマイドによるIkaros及びCSNK1A1タンパク質の減少は、図23Cに示したように、ウェスタンブロット解析により、HNT-34細胞でも確認された。図24に示したように、レナリドマイドで処理したHNT-34細胞におけるCSNK1A1及びIkarosの分解は、時間及び用量依存的であった。

【０５８２】

HNT-34細胞でのCSNK1A1調節を扱った機械論的研究により、CSNK1A1タンパク質レベルが、レナリドマイド処理により、時間及び用量依存的に低下し、図24に示したように、3.3倍の最大低下が10uMのレナリドマイドを用いて4時間で観察され、CSNK1A1分解が0.1uMもの低い用量のレナリドマイドで観察されることが明らかになった。

【０５８３】

CSNK1A1レベルに対するレナリドマイドの効果を臨床研究で検証した。(過去に治療を受けていない、65歳以上の)5人の急性骨髄性白血病患者を50mgのレナリドマイドで毎日処置し、骨髄又は血液試料をこれらの患者から回収し、骨髄単核細胞(BMMC)又は末梢血単核細胞(PBMC)へと処理した。各々の試料由来の3～5μgの全タンパク質をCSNK1A1、Ikaros、及びGAPDH発現についてウェスタン解析により評価した。結果を図25に示した。図25Aに示したように、CSNK1A1とIkarosはどちらも、レナリドマイドで処置した5人の患者のうちの4人で調節された(下方調節された)。さらに、図25Bは、CK1α及びIkarosタンパク質レベルが、レナリドマイド(LEN)処置したAML患者の骨髄又は末梢血において、インビボで低下したことを示している。

【０５８４】

(6.27　MG-132又は化合物Aによる前処理は、HNT-34細胞におけるCK1a及びIKAROSのレナリドマイド誘導性分解を阻止する)

HNT-34細胞を、3μMもしくは10μMのMG-132を用いて又はこれらを用いないで、30分間前処理した。その後、細胞を10μMのレナリドマイドで3時間又は6時間処理した。結果を図26に示した。示したように、レナリドマイド(lenalimoide)処理は、3時間又は6時間で、CSNK1A1タンパク質レベルとIkarosタンパク質レベルの両方を減少させ、プロテアソーム阻害剤MG-132によるHNT-34細胞の前処理は、レナリドマイドの存在下で、CSNK1A1タンパク質レベルを安定化し、これにより、プロテアソーム依存的分解が示された。

【０５８５】

HNT-34細胞を化合物Aで前処理することによって実施される競合実験。HNT-34細胞を10μMの化合物Aで1.5時間前処理した。その後、細胞を0.1～10μMのレナリドマイドで3時間又は6時間処理した。Ikaros及びCSNK1A1のウェスタン解析を図27に示した。図27Aに示したように、10μMの化合物Aは、3時間又は6時間で、0.3μM以下のレナリドマイドで誘導されるCSNK1A1分解を阻止する。化合物AはCRBNに結合し、結果として、CSNK1A1タンパク質は、レナリドマイドの存在下で安定化され、これにより、レナリドマイド誘導性分解のCRBN依存性が示された。図27Bは、CK1αレベルのLEN媒介性低下がカリン依存的かつCRBN依存的であることを示している。例えば、プロテオソーム阻害剤(MG-132)及びnedd化阻害剤(MLN-4924)による前処理は、HNT-34細胞におけるLEN媒介性CK1α低下を無効にした(図27B、左のパネル)。さらに、CRBN RNAiによる前処理は、HNT-34細胞におけるLEN媒介性CK1α低下を阻害した(図27B、右のパネル)。

【０５８６】

これらの結果は、CSNK1A1がCRL4-CRBNのレナリドマイド誘導性基質であることを示している。CSNK1A1遺伝子は、MDSで通常欠失している領域である5q32に位置しているので、CSNK1A1のハプロ不全発現のさらなる低下は、del(5q) MDSにおけるレナリドマイドに対する感受性の潜在的な機構である。

【０５８７】

前述のことから、具体的な実施態様が例示目的で本明細書に記載されているが、本明細書に提供されるものの精神及び範囲から逸脱することなく、様々な修飾が行われ得ること

が理解されるであろう。上で言及されている参考文献は全て、全体として引用により本明細書中に組み込まれる。

【図１Ａ】

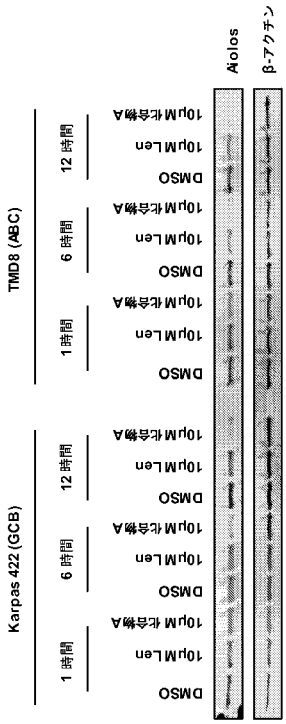


図 1A

【図１Ｂ】

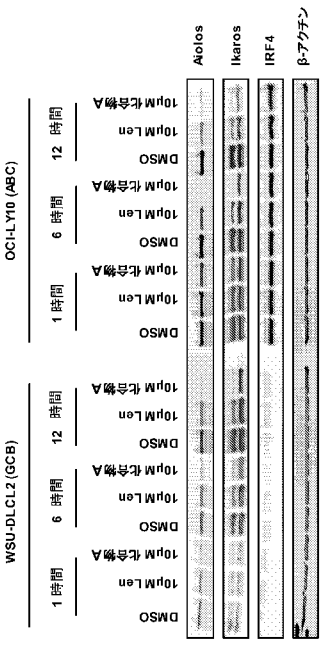


図 1B

【図１Ｃ】

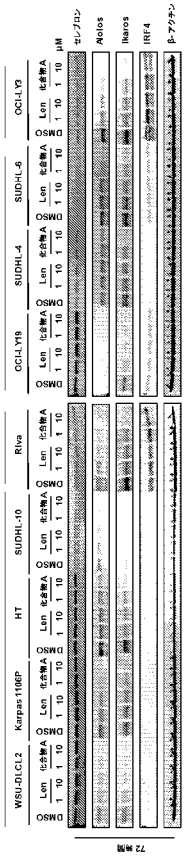


図 1C

【図２Ａ】

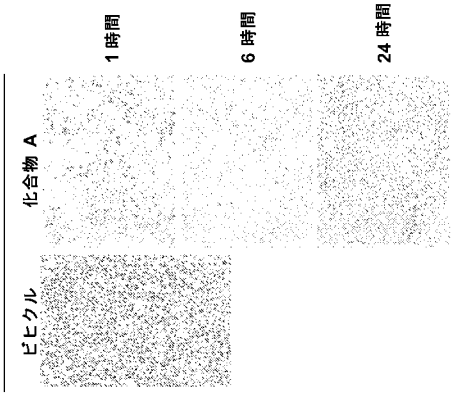


図 2A

【図２Ｂ】

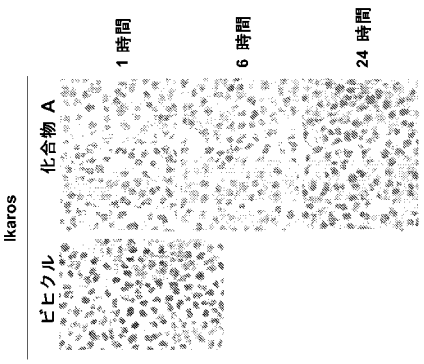


図 2B

【図３Ａ】

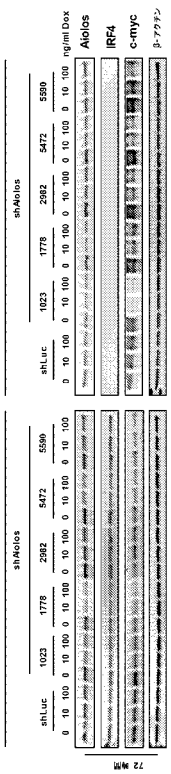


図 3A

【図３Ｂ】

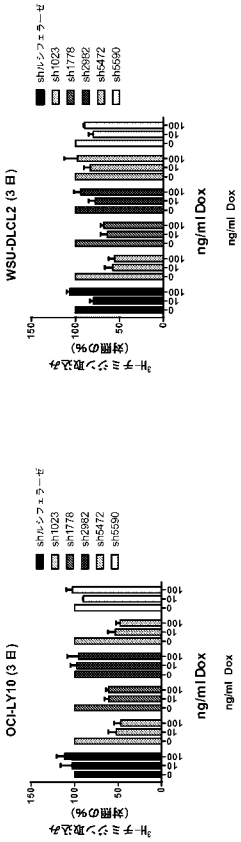


図 3B

【図３Ｃ】

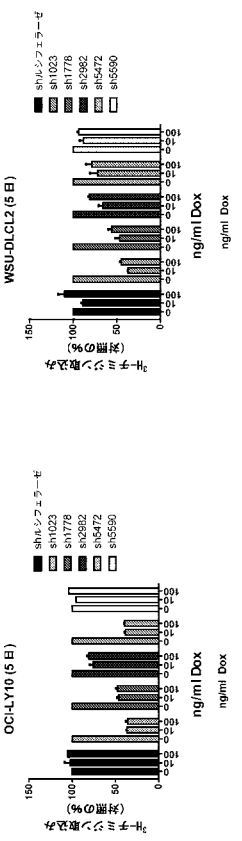


図 3C

【図４Ａ】

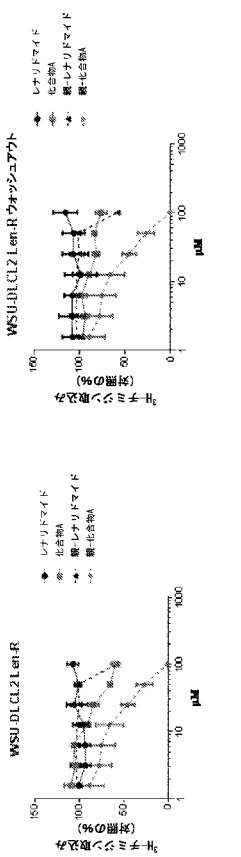


図 4A

【図４Ｂ】

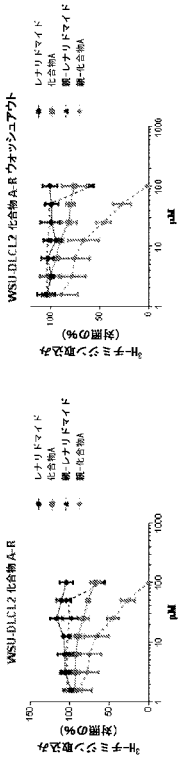


図 4B

【図４Ｃ】

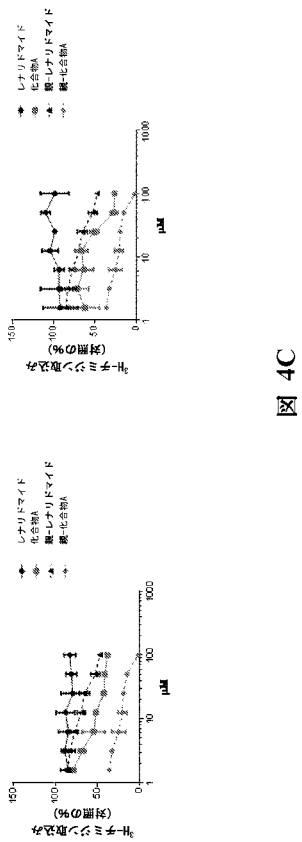


図 4C

【図５Ａ】

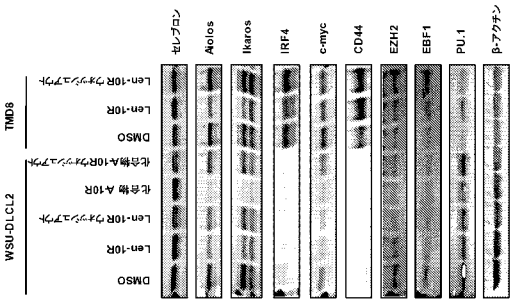


図 5A

【図５Ｂ】

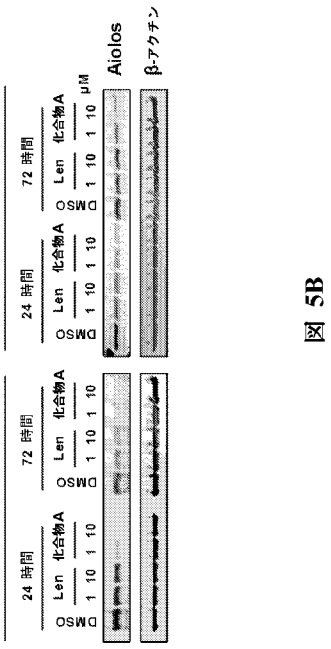
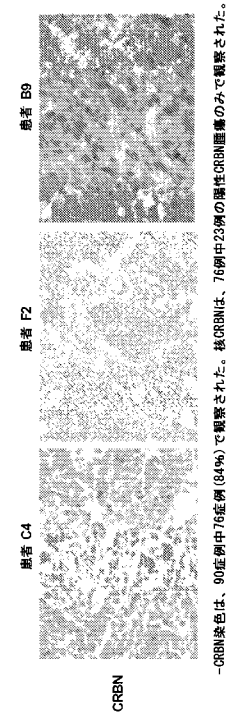


図 5B

【図６Ａ】



-CRBN染色は、90症例中76症例(84%)で観察された。核CRBNは、76例中23例の腫性CRBN腫瘍のみで観察された。

図 6A

【図６Ｂ】

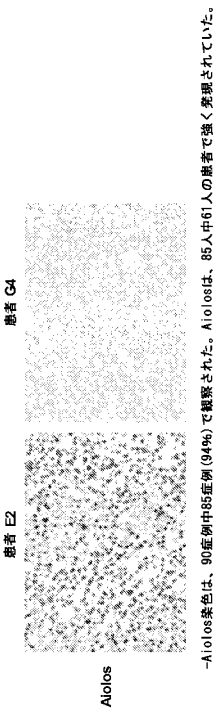


図 6B

【図６Ｃ】

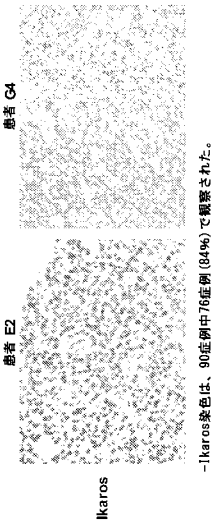


図 6C

【図７Ａ】

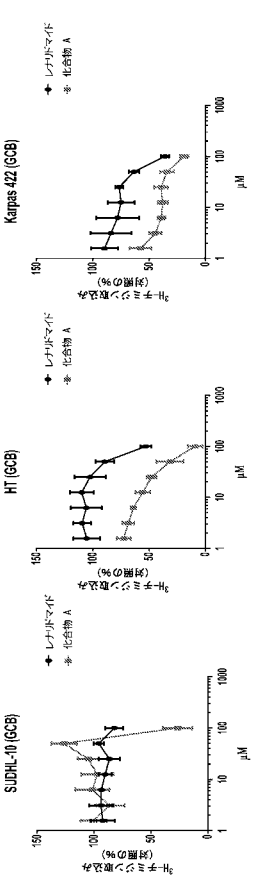


図 7A

【図７Ｂ】

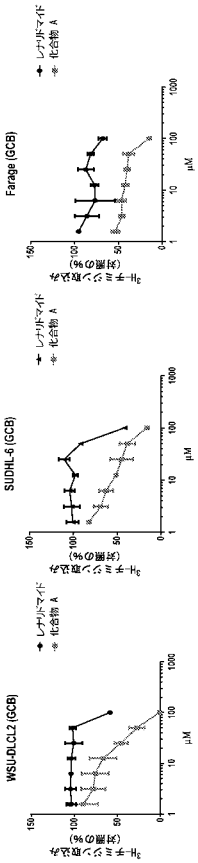


図 7B

【図７Ｃ】

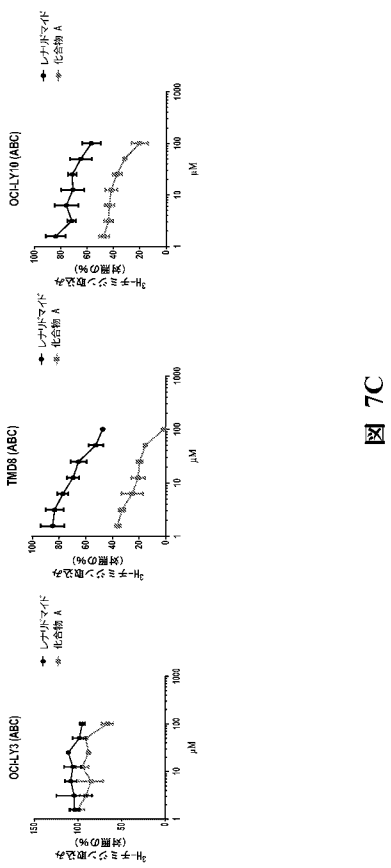


図 7C

【図８Ａ】

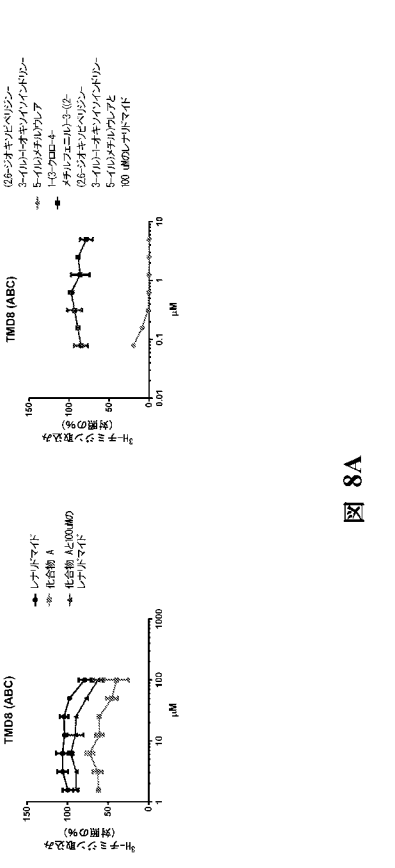


図 8A

【図８Ｂ】

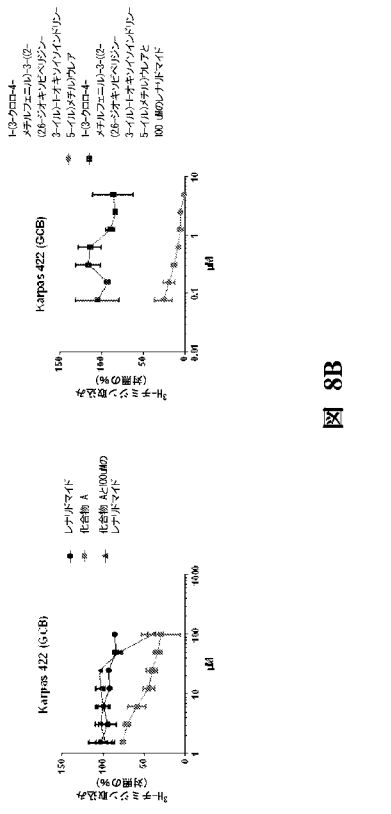


図 8B

【図９】

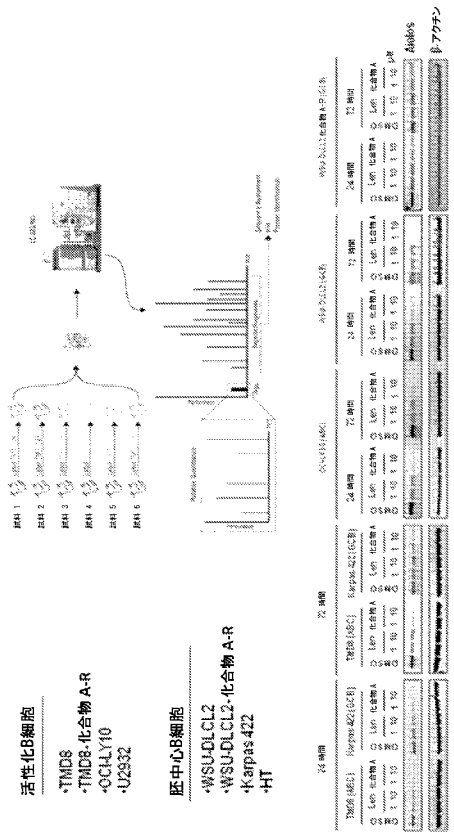


図 9

【図１０Ａ】

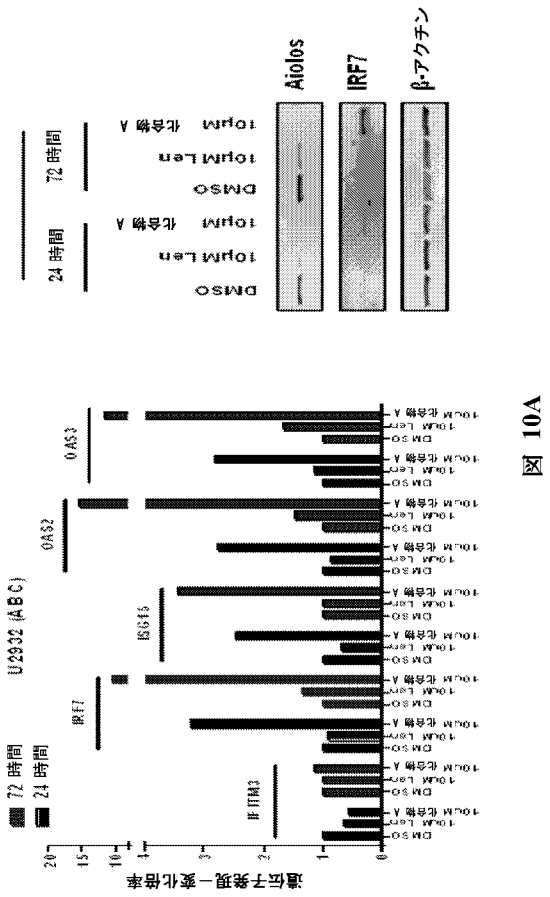


図 10A

【図１０Ｂ】

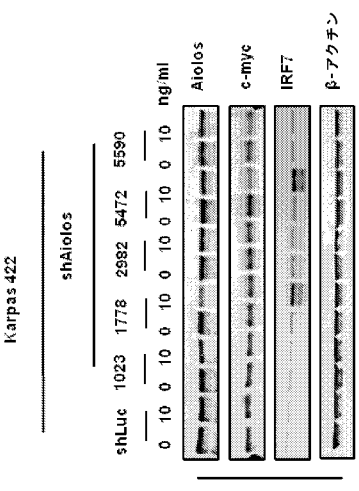


図 10B

【図１１】

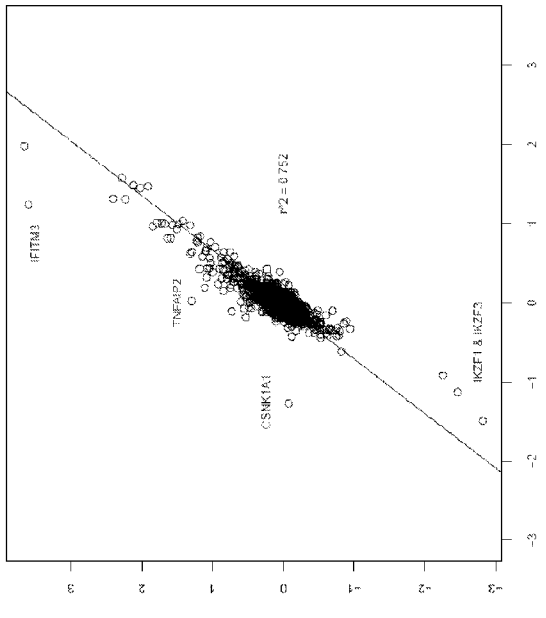


図 11

【図１２－０１】

遺伝子名	正式名
IFIT3	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質3 [Source:HGNC Symbol;Acc:5411]
IFIT1	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質1 [Source:HGNC Symbol;Acc:5407]
IFI27	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質27 [Source:HGNC Symbol;Acc:5397]
IFIT5	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質5 [Source:HGNC Symbol;Acc:13328]
IFIT1	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質1 [Source:HGNC Symbol;Acc:5407]
IFIT2	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質2 [Source:HGNC Symbol;Acc:5409]
IFIT3	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質3 [Source:HGNC Symbol;Acc:5411]
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド58 [Source:HGNC Symbol;Acc:19102]
IFIT3	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質3 [Source:HGNC Symbol;Acc:5411]
TLR3	toll様受容体3 [Source:HGNC Symbol;Acc:11849]
OAS1	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ1, 40/46kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8086]
ISG15	ISG15ユビキチン様修飾因子 [Source:HGNC Symbol;Acc:4053]
MX1	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)抵抗性1、インターフェロン誘導性タンパク質p78(マウス) [Source:HGNC Symbol;Acc:7532]
IFI44L	インターフェロン誘導性タンパク質44様 [Source:HGNC Symbol;Acc:17817]
IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質44 [Source:HGNC Symbol;Acc:16938]
OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ3, 100kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8088]
OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ2, 69/71kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8087]
MX2	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)抵抗性2(マウス) [Source:HGNC Symbol;Acc:7533]
ISG20	インターフェロン刺激性エキソヌクレアーゼ遺伝子20kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:6130]
GBP1	グアニル酸結合タンパク質1, インターフェロン誘導性 [Source:HGNC Symbol;Acc:4182]
IFI6	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質6 [Source:HGNC Symbol;Acc:4054]
IFIT5	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質5 [Source:HGNC Symbol;Acc:13328]
DDX60	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド60 [Source:HGNC Symbol;Acc:25942]
DDX60L	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド60様 [Source:HGNC Symbol;Acc:26429]
IFIH1	ヘリカーゼCドメインを有するインターフェロン誘導性1 [Source:HGNC Symbol;Acc:18873]
IFI35	インターフェロン誘導性タンパク質35 [Source:HGNC Symbol;Acc:5399]
IFI16	インターフェロン、ガンマ誘導性タンパク質16 [Source:HGNC Symbol;Acc:5395]
IFI27	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質27 [Source:HGNC Symbol;Acc:5397]
IFI6	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質6 [Source:HGNC Symbol;Acc:4054]

図 12

【図１２－０２】

遺伝子名	正式名
IFI27	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質 27 [Source:HGNC Symbol;Acc:5397]
IFI6	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:4054]
OASL	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ様[Source:HGNC Symbol;Acc:8090]
DDX60	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド 60 [Source:HGNC Symbol;Acc:25942]
OAS1	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ1, 40/46kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8086]
OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ3, 100kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8088]
IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質44 [Source:HGNC Symbol;Acc:16938]
IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質44 [Source:HGNC Symbol;Acc:16938]
DDX60L	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド60様 [Source:HGNC Symbol;Acc:26429]
IFIT1	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質1 [Source:HGNC Symbol;Acc:5407]
TLR1	toll様受容体1 [Source:HGNC Symbol;Acc:11847]
TLR4	toll様受容体4 [Source:HGNC Symbol;Acc:11850]
IFIH1	ヘリカーゼC ドメインを有するインターフェロン誘導性1 [Source:HGNC Symbol;Acc:18873]
TLR7	toll様受容体8 [Source:HGNC Symbol;Acc:15632]
TLR8	toll様受容体8 [Source:HGNC Symbol;Acc:15632]
OASL	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ様 [Source:HGNC Symbol;Acc:8090]
OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ2, 69/71kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8087]
TLR3	toll様受容体3 [Source:HGNC Symbol;Acc:11849]
IFIT5	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質5 [Source:HGNC Symbol;Acc:13328]
IRF8	インターフェロン調節因子8 [Source:HGNC Symbol;Acc:5358]
DDX60	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド60 [Source:HGNC Symbol;Acc:25942]
IRF8	インターフェロン調節因子8 [Source:HGNC Symbol;Acc:5358]
MX2	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)抵抗性2(マウス) [Source:HGNC Symbol;Acc:7533]
ISG20	インターフェロン刺激性エキソヌクレアーゼ遺伝子20kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:6130]
IFIT2	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:5409]
IFI27	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質 27 [Source:HGNC Symbol;Acc:5397]
IRF7	インターフェロン調節因子 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:6122]
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド58 [Source:HGNC Symbol;Acc:19102]

図 12（続き）

【図１２－０３】

遺伝子名	正式名
ISG15	ISG15ユビキチン様修飾因子 [Source:HGNC Symbol;Acc:4053]
IFITM2	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:5413]
MX2	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)抵抗性2(マウス) [Source:HGNC Symbol;Acc:7533]
TLR8	toll様受容体8 [Source:HGNC Symbol;Acc:15632]
IRF2	インターフェロン調節因子 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:6117]
IRF1	インターフェロン調節因子 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:6116]
IRF8	インターフェロン調節因子 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:5358]
GBP1	グアニル酸結合タンパク質1、インターフェロン誘導性 [Source:HGNC Symbol;Acc:4182]
IRF1	インターフェロン調節因子1 [Source:HGNC Symbol;Acc:6116]
OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸シンテターゼ3, 100kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:8088]
IFI44L	インターフェロン誘導性タンパク質44様[Source:HGNC Symbol;Acc:17847]
IFNA16	インターフェロン、アルファ16 [Source:HGNC Symbol;Acc:5421]
TLR4	toll様受容体4 [Source:HGNC Symbol;Acc:11850]
IFITM2	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:5413]
IFNA5	インターフェロン、アルファ5 [Source:HGNC Symbol;Acc:5426]
IFI35	インターフェロン誘導性タンパク質35 [Source:HGNC Symbol;Acc:5399]
IFNG	インターフェロン、ガンマ [Source:HGNC Symbol;Acc:5438]
IFI16	インターフェロン、ガンマ誘導性タンパク質16 [Source:HGNC Symbol;Acc:5395]
IFNGR1	インターフェロンガンマ受容体1 [Source:HGNC Symbol;Acc:5439]
TLR3	toll様受容体3 [Source:HGNC Symbol;Acc:11849]
IFI27L2	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質27様 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:19753]
IFIT3	テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導性タンパク質 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:5411]
IRF4	インターフェロン調節因子4 [Source:HGNC Symbol;Acc:6119]

図 12（続き）

【図１３Ａ】

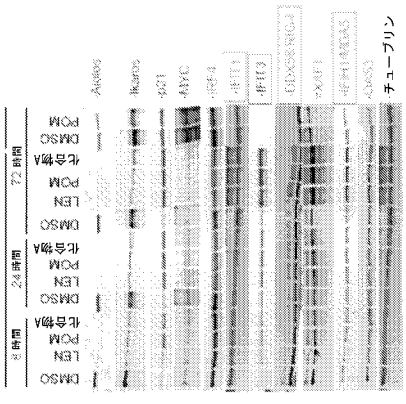


図 13A

【図１３Ｂ】

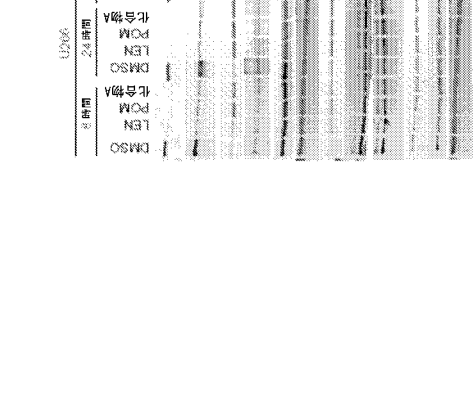


図 13B

【図１３Ｃ】

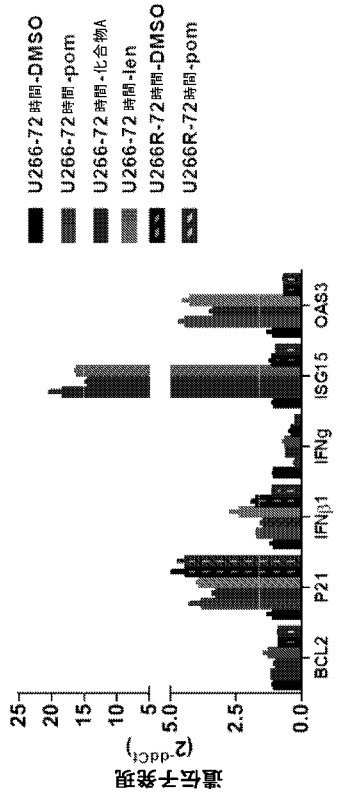


図 13C

【図１３Ｄ】

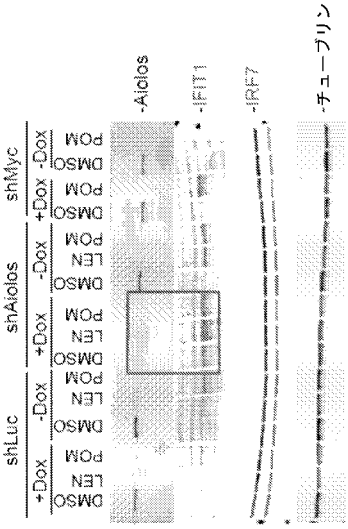


図 13D

【図１３Ｅ】

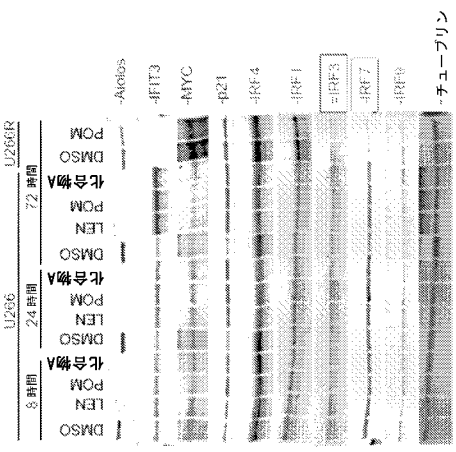


図 13E

【図１３Ｆ】

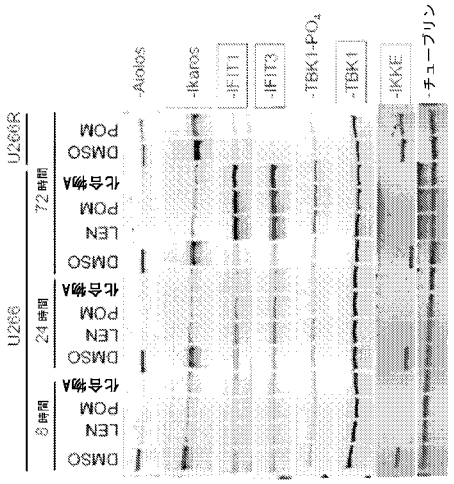


図 13F

【図１３Ｇ】

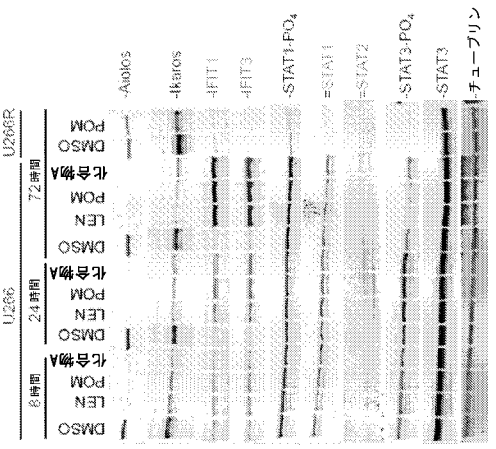


図 13G

【図１４Ａ】

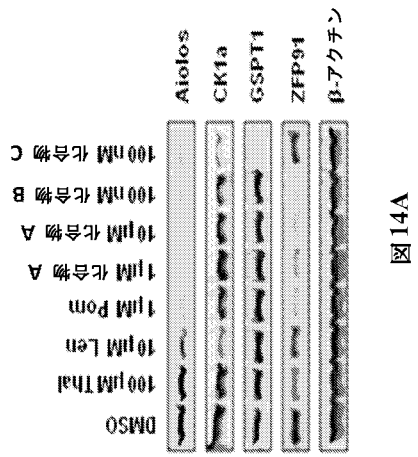


図14A

【図１４Ｂ】

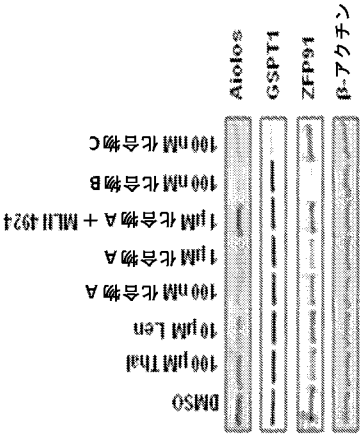


図 14B

【図１５】

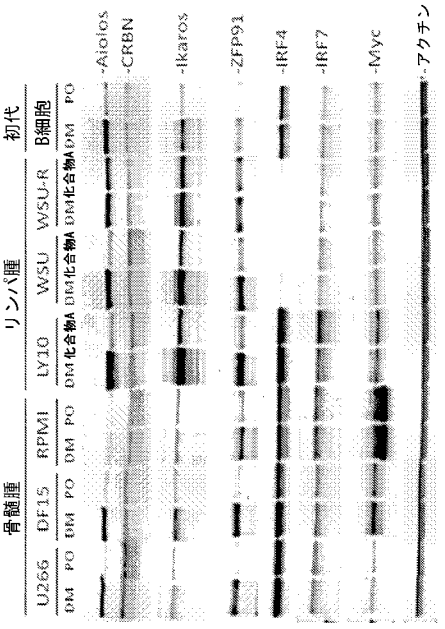


図 15

【図１６Ａ】

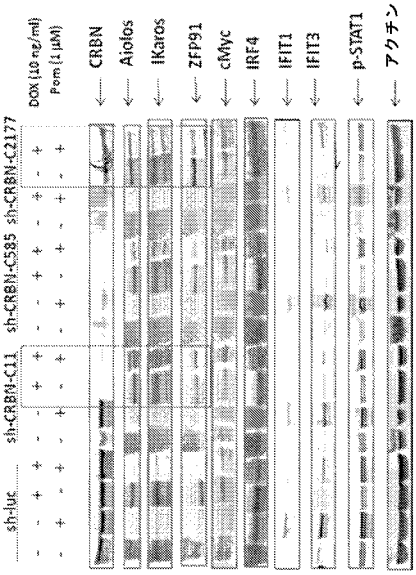


図16A

【図１６Ｂ】

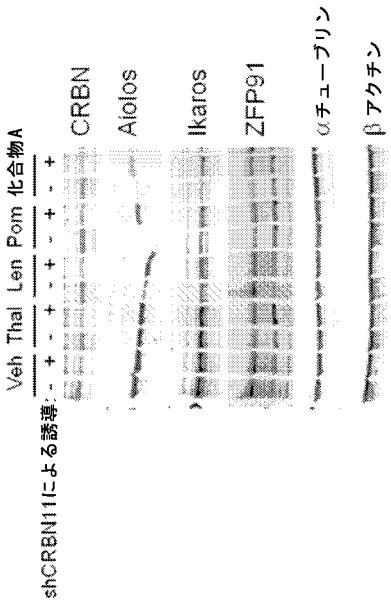


図16B

【図１６Ｃ】

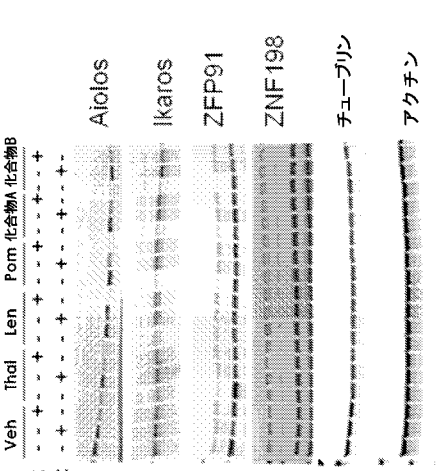


図16C

【図１７Ａ】

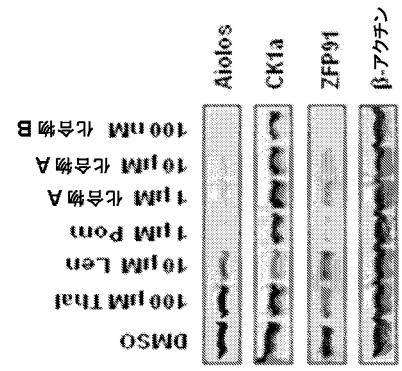


図17A

【図１７Ｂ】

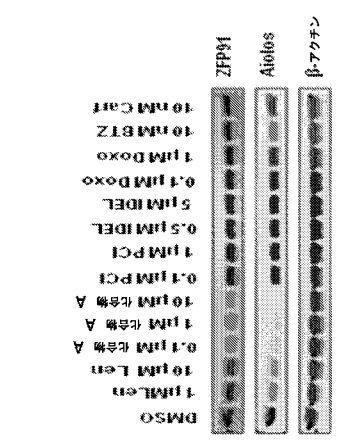


図17B

【図１７Ｃ】

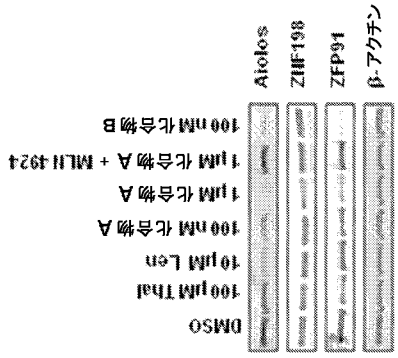


図 17C

【図１７Ｄ】

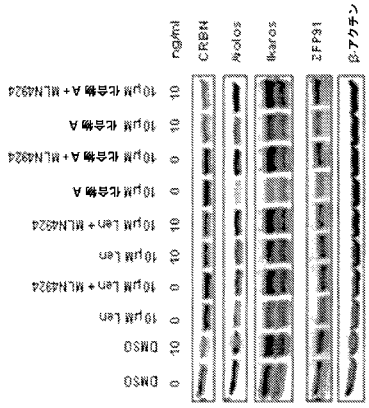


図 17D

【図１８】

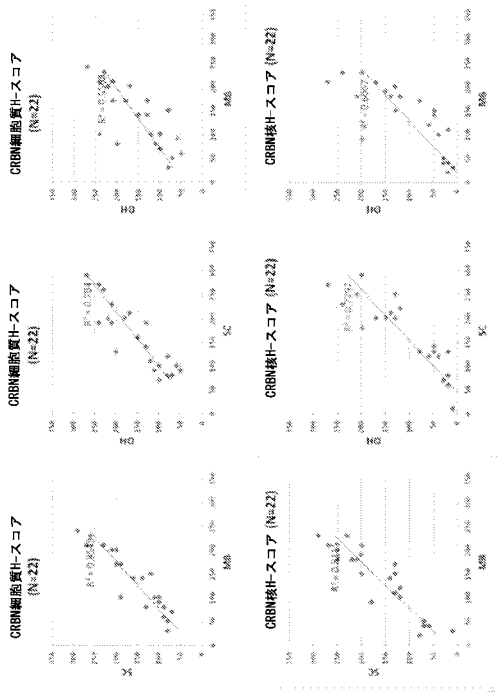


図 18

【図１９Ａ】

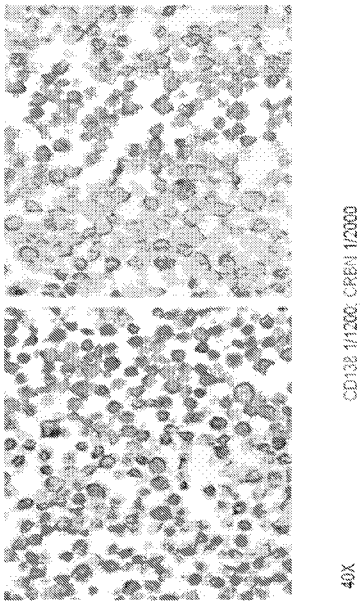


図 19A

【図１９Ｂ】

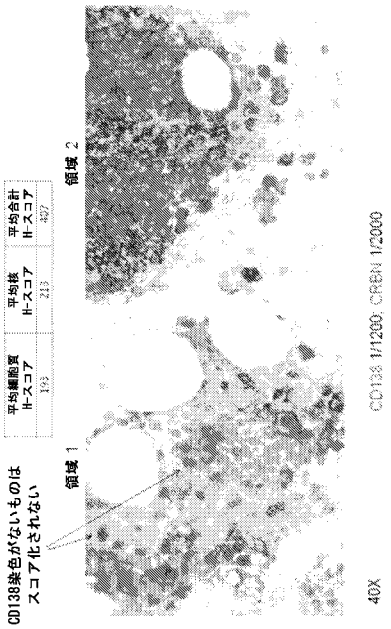
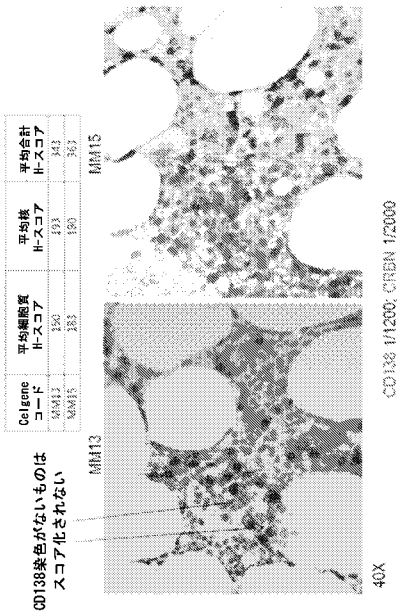


図 19B

【図１９Ｃ】



Celgene コード	平均細胞質 H-スコア	平均核 H-スコア	平均合計 H-スコア
MM13	150	193	343
MM15	183	180	363

図 19C

【図２０】

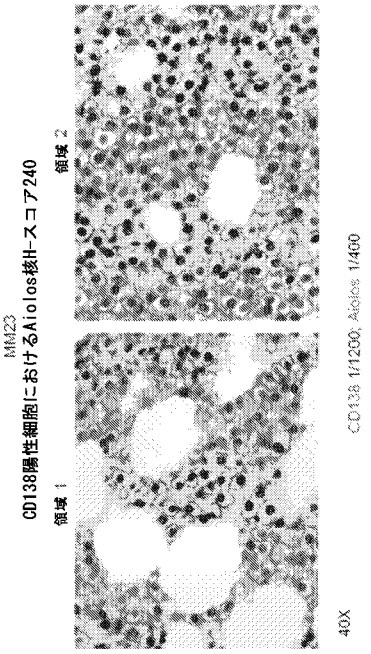


図 20

【図２１】

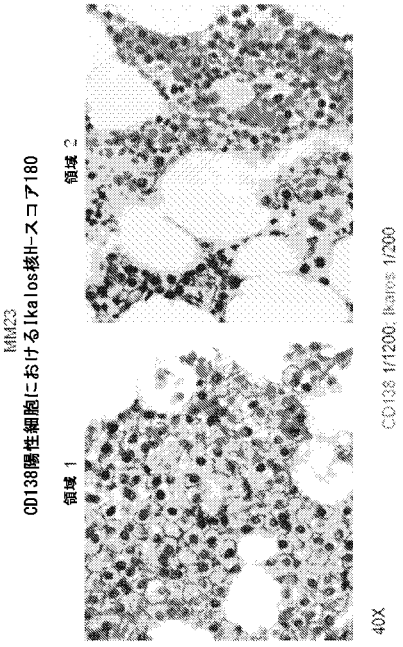


図 21

【図２２Ａ】

4日間処理した後の細胞増殖（対照の%）		
	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	

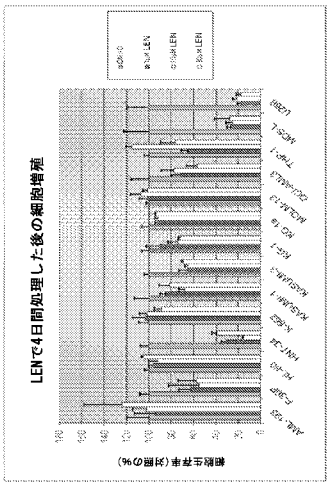


図 22A

【図２２Ｂ】

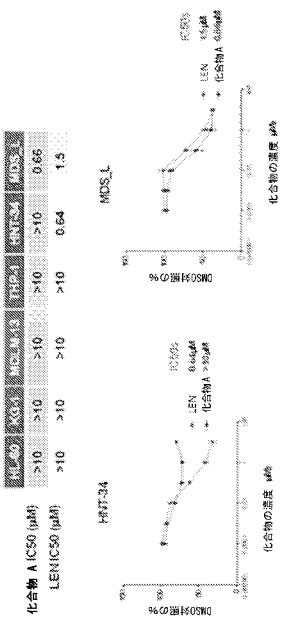


図 22B

【図２２Ｃ】

細胞株	BrdU アッセイ % 生存 +/- 範囲 LEN (10 μM)	3H-チミジンアッセイ EC_{50}, μM LEN	化合物 A
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、急性骨髄性白血病；AMoL、急性単球性白血病；APL、急性前骨髄球性白血病；BrdU、ブロモデオキシウリジン；化合物A、セレブロン結合類似体；CML、慢性骨髄性白血病；del、欠失；EC_{50}、半最大有効濃度；LEN、レナリドマイド；MDS、骨髄異形成症候群

図 22C

【図２２Ｄ】

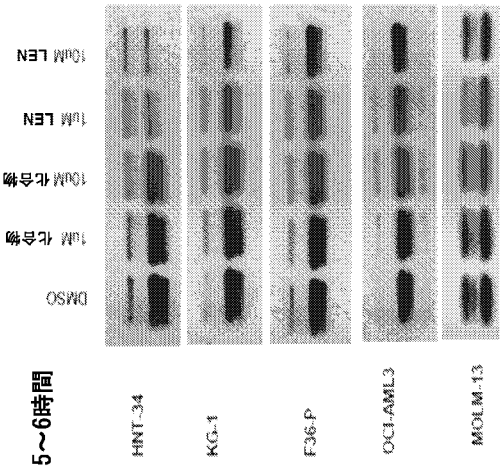
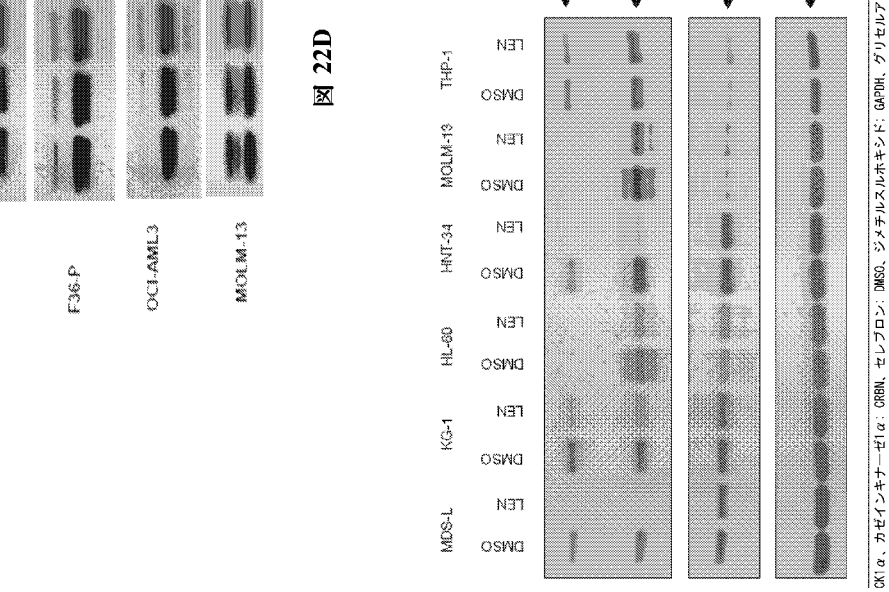


図 22D

【図２２Ｅ】



CK1α、カゼインキナーゼ1α；CRBN、セレブロン；DMSO、ジメチルスルホキシド；GAPDH、グリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ；LEN、レナリドマイド

図 22E

【図２３Ａ】

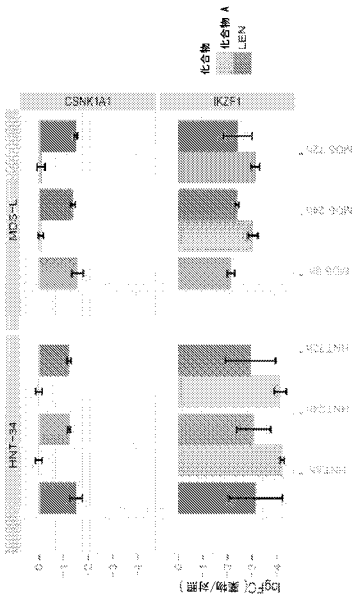


図 23A

【図２３Ｂ】

Log2 (比)

タンパク質 Id	遺伝子記号	タンパク質の説明	定量されたペプチドの#	BH調整済みp値	Len/DMSO CC122/DMSO
sp|Q13422|IKZF1_HUMAN	IKZF1	IKZF1_ヒトDNA結合タンパク質Ikaros	10	8.09E-08	-2.40063 -3.13211
sp|P48729-2|KC1A_HUMAN	CSNK1A1	KCIA_カゼインキナーゼ1アイソフォームアルファのヒトアイソフォーム2	11	2.48E-06	-1.49231 -0.0826

図 23B

【図２３Ｃ】

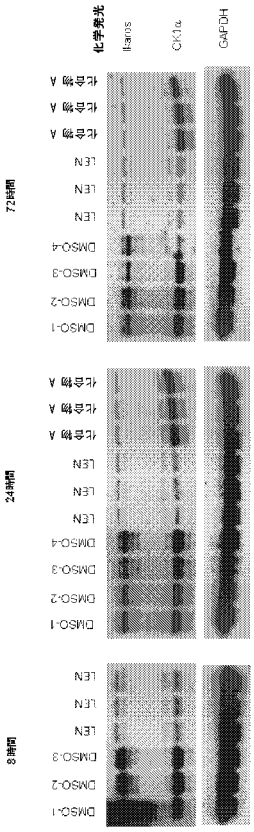


図 23C

【図２３Ｄ】

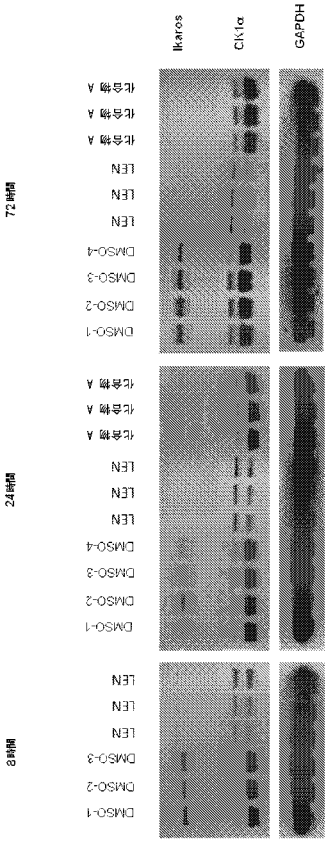
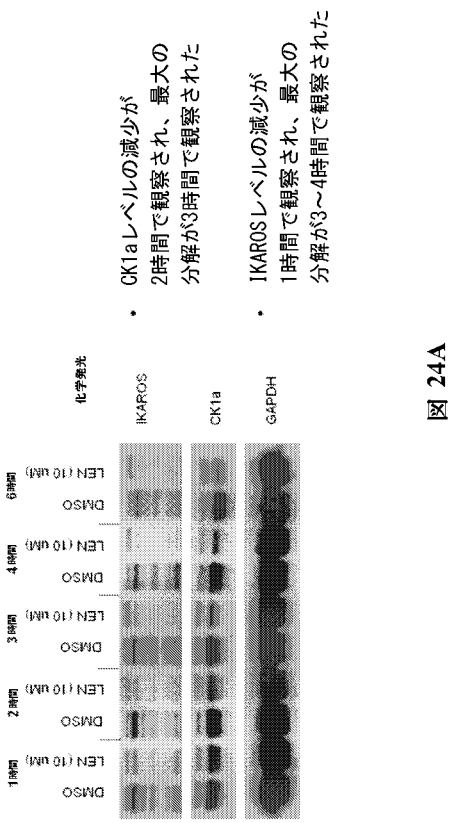


図 23D

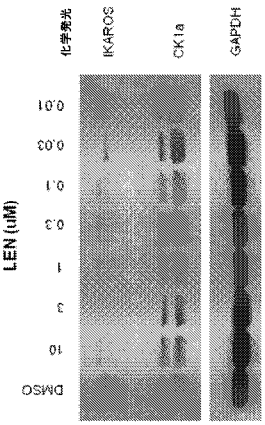
【図２４Ａ】



- CK1aレベルの減少が2時間で観察され、最大の分解が3時間で観察された
- IKAROSレベルの減少が1時間で観察され、最大の分解が3～4時間で観察された

図 24A

【図２４Ｂ】



- LENあり/なしで処理した細胞、6時間の用量応答(0.01～10uM)
- LEN処理により6時間で観察されたCK1a及びIkarosの用量依存的分解

図 24B

【図２５Ａ】

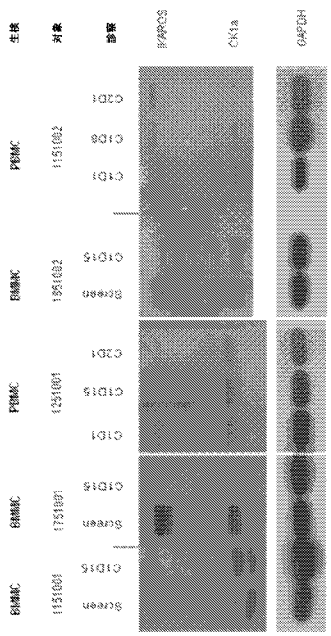


図 25A

【図２５Ｂ】

	HNT-34	MDS-L	KG-1	HL-60	MOLM-13	THP-1
LENに対する感受性	あり	あり	なし	なし	なし	なし
del(5q)	なし	あり	あり	あり	なし	なし
CRBN 発現	あり	あり	あり	低い	低い	低い
CK1α 発現	あり	あり	あり	あり	あり	あり
LENによるCK1α調節	あり	あり	あり	あり	なし	なし
Ikaros 発現	あり	あり	あり	なし	なし	あり
LENによるIkaros調節	あり	あり	あり	NA	NA	なし

CK1α、カゼインキナーゼ1α; CRBN、セレブロン; del(5q)、5qの欠失; LEN、レナリドマイド; NA、適用されず

図 25B

【図２６】

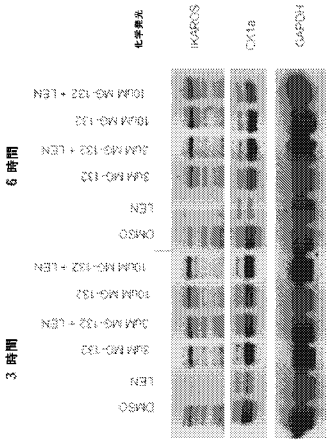


図 26

【図２７Ａ】

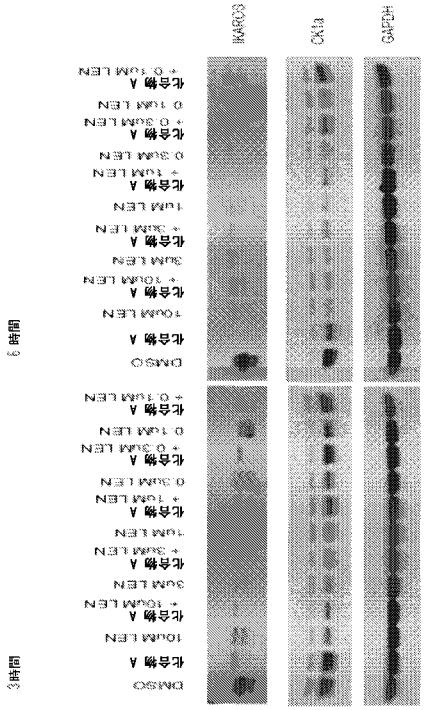


図 27A

【図２７Ｂ】

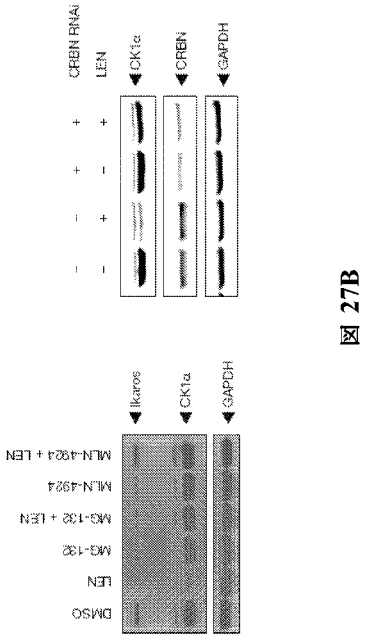


図 27B

【手続補正書】
【提出日】令和1年7月23日(2019.7.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
本願明細書に実質的に記載された、新規な物、方法及び製造方法。
【手続補正書】
【提出日】令和1年7月23日(2019.7.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５８７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５８７】
前述のことから、具体的な実施態様が例示目的で本明細書に記載されているが、本明細書に提供されるものの精神及び範囲から逸脱することなく、様々な修飾が行われ得ることが理解されるであろう。上で言及されている参考文献は全て、全体として引用により本明細書中に組み込まれる。
本件出願は、以下の構成の発明を提供する。
（構成１）
化合物が免疫調節性であるかどうかを決定する方法であって:
(a)第1の細胞を該化合物と接触させること;
ここで、任意に、該細胞は癌細胞であるか、又は任意に、該細胞は免疫細胞である;
(b)工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること;
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、及び
(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、免疫調節化合物としての該化合物の効力を示す、前記方法。
（構成２）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す、構成1記載の方法。
（構成３）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことを示す、構成1記載の方法。
（構成４）
構成2又は3記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成５）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す、構成1記載の方法。
（構成６）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、

前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことを示す、構成1記載の方法。
（構成７）
構成5又は6記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が免疫調節化合物として効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成８）
化合物が抗腫瘍剤として有効であるかどうかを決定する方法であって:
(a)第1の細胞を該化合物と接触させること;
ここで、任意に、該細胞は癌細胞であるか、又は任意に、該細胞は免疫細胞である;
(b)工程(a)の該第1の細胞から第1の試料を得ること、
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、抗腫瘍剤としての該化合物の効力を示す、前記方法。
（構成９）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す、構成8記載の方法。
（構成１０）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことを示す、構成8記載の方法。
（構成１１）
構成9又は10記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成１２）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す、構成8記載の方法。
（構成１３）
前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことを示す、構成8記載の方法。
（構成１４）
構成12又は13記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が抗腫瘍剤として効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成１５）
工程(a)における前記接触させることがインビトロで行われる、構成1～14のいずれか１記載の方法。
（構成１６）
工程(a)における前記接触させることがインビボで行われる、構成1～14のいずれか１記載の方法。
（構成１７）
癌を治療する際の化合物の効力を評価する方法であって:
(a)癌を有する対象に化合物を投与すること;
(b)該対象から第1の試料を得ること;
(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)工程(c)の該バイオマーカーのレベルを参照試料から得られる同じタンパク質のレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該バイオマーカーレベルの変化が、該癌を治療する際の該化合物の効力を示す、前記方法。
（構成１８）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す、構成17記載の方法。

（構成１９）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が高いことを示す、構成17記載の方法。

（構成２０）

構成18又は19記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が高いことが示されたとき、前記対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

（構成２１）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す、構成17記載の方法。

（構成２２）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記化合物が前記癌を治療する際に効果がある可能性が低いことを示す、構成17記載の方法。

（構成２３）

構成21又は22の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が癌を治療する際に効果がある可能性が低いことが示されたとき、前記対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

（構成２４）

化合物による投薬に対する臨床応答を予測し、化合物による投薬に対する臨床応答をモニタリングし、又は化合物による投薬に対する患者コンプライアンスをモニタリングするために癌対象の群を選択する方法であって:

(a)化合物を対象に投与すること;

(b)該対象から第1の試料を得ること;

(c)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び

(d)該第1の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中のレベルと異なる場合、該対象が該化合物に応答する可能性が高いと診断すること

を含む、前記方法。

（構成２５）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことを示す、構成24記載の方法。

（構成２６）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことを示す、構成24記載の方法。

（構成２７）

構成25又は26記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記化合物に応答する可能性が高いことが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。

（構成２８）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの増加が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことを示す、構成24記載の方法。

（構成２９）

前記参照試料と比較したときの前記第1の試料中のバイオマーカーのレベルの減少が、前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことを示す、構成24記載の方法。

（構成３０）

構成28又は29記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記化合物に応答する可能性が低いことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成３１）
前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成1～30のいずれか１記載の方法。
（構成３２）
前記参照試料が、前記化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製される、構成1～31のいずれか１記載の方法。
（構成３３）
前記参照試料が、前記対象への前記化合物の投与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、構成9～32のいずれか１記載の方法。
（構成３４）
前記参照が、前記癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、構成1～32のいずれか１記載の方法。
（構成３５）
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、構成1～34のいずれか１記載の方法。
（構成３６）
治療化合物に応答する可能性が高い癌を有する対象を特定する方法であって:
(a)該治療化合物を該癌を有する対象に投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;
(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと診断すること
を含む、前記方法。
（構成３７）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、構成36記載の方法。
（構成３８）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、構成36記載の方法。
（構成３９）
構成37又は38記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成４０）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、構成36記載の方法。
（構成４１）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、構成36記載の方法。
（構成４２）
構成40又は41記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有

効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成４３）
癌を有するか又は癌を有することが疑われる対象の治療化合物に対する応答性を予測する方法であって:
(a)該治療化合物を該対象に投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;
(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較して変化している場合、該対象が該治療化合物に応答する可能性が高いと予測又は診断すること
を含む、前記方法。
（構成４４）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、構成43記載の方法。
（構成４５）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断される、構成43記載の方法。
（構成４６）
構成44又は45記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が高いと診断されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成４７）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも高い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、構成43記載の方法。
（構成４８）
前記対象の試料中のバイオマーカーのレベルが参照試料中の該バイオマーカーのレベルよりも低い場合、該対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断される、構成43記載の方法。
（構成４９）
構成47又は48記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記対象が前記治療化合物に応答する可能性が低いと診断されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成５０）
治療化合物による対象の癌の治療の効力をモニタリングする方法であって:
(a)癌を有する対象に該治療化合物を投与すること;
(b)該対象由来の試料を得ること;
(c)該対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること;及び
(d)該試料中のバイオマーカーのレベルを参照試料から得られる該バイオマーカーのレベルと比較することを含み、ここで、該参照試料と比較したときの該レベルの変化が、該対象の癌を治療する際の該治療化合物の効力を示す、前記方法。
（構成５１）
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの増加が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力を示す、構成50記載の方法。
（構成５２）
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの減少が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力を示す、構成

50記載の方法。
（構成５３）
構成51又は52記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物が前記対象の癌を治療するのに効果があることが示されたとき、該対象に該化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成５４）
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの増加が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力の欠如を示す、構成50記載の方法。
（構成５５）
前記参照試料中のバイオマーカーのレベルと比較したときの前記試料中の該バイオマーカーのレベルの減少が、前記対象の癌を治療する際の前記治療化合物の効力の欠如を示す、構成50記載の方法。
（構成５６）
構成54又は55記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)前記化合物に、前記対象の癌を治療する際の効力がないことが示されたとき、該対象に該化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成５７）
前記試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成36～56のいずれか１記載の方法。
（構成５８）
前記参照試料が、前記化合物と接触していない第2の試料を用いることにより調製される、構成36～57のいずれか１記載の方法。
（構成５９）
前記参照試料が、前記対象への前記化合物の投与の前に該対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、構成36～58のいずれか１記載の方法。
（構成６０）
前記参照が、前記癌を有していない健常対象から得られる第2の試料を用いることにより調製される、構成36～58のいずれか１記載の方法。
（構成６１）
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、構成36～60のいずれか１記載の方法。
（構成６２）
工程(c)が:
(i)工程(b)由来の試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;
(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び
(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること
を含む、構成1～61のいずれか１記載の方法。
（構成６３）
工程(c)が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、構成1～62のいずれか１記載の方法。
（構成６４）
工程(c)が:
(i)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合す

る第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、前記第1の抗体と接触させること;
(ii)工程(b)由来の第1の試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、前記第2の抗体と接触させること;
(iii)該タンパク質に結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに
(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該癌バイオマーカーのレベルを決定すること
を含む、構成63記載の方法。
(構成６５)
前記癌バイオマーカーがCD138である、構成64記載の方法。
(構成６６)
H-スコアを用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定する、構成64又は65記載の方法。
(構成６７)
前記癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する、構成66記載の方法。
(構成６８)
工程(c)が:
(i)前記第1の試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること
を含む、構成1～62のいずれか１記載の方法。
(構成６９)
癌患者における化合物治療に対する患者応答を予測する方法であって:
(a)該患者由来の細胞を含む試料を得ること、
(b)該細胞を前記化合物の存在下又は非存在下で培養すること、
(c)該培養細胞からタンパク質又は核酸(例えば、RNA、例えば、mRNA、もしくはDNA)を精製すること、及び
(d)バイオマーカーの有無を測定すること
を含む、前記方法。
(構成７０)
前記バイオマーカーの存在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する、構成69記載の方法。
(構成７１)
前記バイオマーカーの不在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性を示すか、又はそれを予測する、構成69記載の方法。
(構成７２)
構成70又は71記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が前記化合物治療に対する応答を有すると予測されたとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
(構成７３)
前記バイオマーカーの存在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示すか、又はそれを予測する、構成69記載の方法。
(構成７４)
前記バイオマーカーの不在が、前記化合物治療に対する患者応答の可能性の減少を示す

か、又はそれを予測する、構成69記載の方法。
（構成７５）
構成73又は74記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(e)患者が前記化合物治療に対する応答を有すると予測されないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成７６）
癌患者における化合物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
（構成７７）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、構成76記載の方法。
（構成７８）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、構成76記載の方法。
（構成７９）
構成77又は78記載の方法を含む、腫瘍を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成８０）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、構成76記載の方法。
（構成８１）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、構成76記載の方法。
（構成８２）
構成80又は81記載の方法を含む、腫瘍を治療する方法であって、(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成８３）
対象を化合物で処置する方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
（構成８４）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、構成83記載の方法。
（構成８５）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性を示す、構成83記載の方法。
（構成８６）

(g)効果的な腫瘍応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、構成84又は85記載の方法。
（構成８７）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、構成83記載の方法。
（構成８８）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的な腫瘍応答の可能性の減少を示す、構成83記載の方法。
（構成８９）
(g)効果的な腫瘍応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、構成87又は88記載の方法。
（構成９０）
癌患者における化合物治療に対するインターフェロン(IFN)療法治療応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に1以上の化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
（構成９１）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、構成90記載の方法。
（構成９２）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、構成90記載の方法。
（構成９３）
構成91又は92記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成９４）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、構成90記載の方法。
（構成９５）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、構成90記載の方法。
（構成９６）
構成91又は92記載の方法を含む、癌を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成９７）
前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成62～89のいずれか１記載の方法。
（構成９８）
前記第2の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成69～90のいずれか１記載の方法。
（構成９９）
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、構成62～91のいずれか１記載の方法。

（構成１００）
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;
(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び
(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること
を含む、構成69～99のいずれか１記載の方法。
（構成１０１）
前記測定する工程が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、構成62～100のいずれか１記載の方法。
（構成１０２）
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のタンパク質を、バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体であって、第1の検出可能な標識とカップリングされている、前記第1の抗体と接触させること;
(ii)前記試料中のタンパク質を、癌バイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体であって、第2の検出可能な標識とカップリングされている、前記第2の抗体と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した該第1の抗体及び該第2の抗体の存在を検出すること;並びに
(iv)該第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーのレベルを決定すること、及び該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該癌バイオマーカーのレベルを決定すること
を含む、構成101記載の方法。
（構成１０３）
前記癌バイオマーカーがCD138である、構成102記載の方法。
（構成１０４）
H-スコアを用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定する、構成102又は103記載の方法。
（構成１０５）
前記癌バイオマーカーのレベルが参照レベルよりも高いとき、H-スコアを用いて、該バイオマーカーのレベルを決定する、構成104記載の方法。
（構成１０６）
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること
を含む、構成62～91のいずれか１記載の方法。
（構成１０７）
前記癌がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１０８）
前記癌が多発性骨髄腫(MM)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。

（構成１０９）
前記癌が骨髄異形成症候群(MDS)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１０）
前記MDSが染色体5qの欠失(del(5q))を有するMDSである、構成109記載の方法。
（構成１１１）
前記癌が急性骨髄性白血病(AML)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１２）
前記癌がマントル細胞リンパ腫(MCL)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１３）
前記癌が濾胞性リンパ腫(FL)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１４）
前記癌が急性骨髄芽球性白血病(AML)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１５）
前記癌が慢性リンパ球性白血病(CLL)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１６）
前記癌が非ホジキンリンパ腫(NHL)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１７）
前記癌が有毛細胞白血病である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１８）
前記癌が慢性骨髄性白血病(CML)である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１１９）
前記癌がAIDS関連カポジ肉腫である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１２０）
前記癌が悪性黒色腫である、構成1～106のいずれか１記載の方法。
（構成１２１）
IFN関連障害を有する患者における化合物治療に対するIFN療法治療応答をモニタリングする方法であって、
(a)該患者由来の第1の試料を得ること、
(b)該第1の試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、
(c)該患者に1以上の化合物を投与すること、
(d)その後、該患者由来の第2の試料を得ること、
(e)該第2の試料中のバイオマーカー発現を測定すること、並びに
(f)該第1の試料及び該第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルを比較すること
を含む、前記方法。
（構成１２２）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、構成121記載の方法。
（構成１２３）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性を示す、構成121記載の方法。
（構成１２４）
構成122又は123記載の方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性があるとき、前記対象に前記化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成１２５）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの増加が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、構成121記載の方法。
（構成１２６）
化合物投与後の前記第2の試料中のバイオマーカー発現のレベルの減少が効果的なIFN療法治療応答の可能性の減少を示す、構成121記載の方法。

（構成１２７）
構成125又は126記載の方法を含む、IFN関連障害を治療する方法であって、(g)効果的なIFN療法治療応答の可能性がないとき、前記対象に前記化合物以外の療法の治療有効量を投与することをさらに含む、前記方法。
（構成１２８）
前記第1の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成106～112のいずれか１記載の方法。
（構成１２９）
前記第2の試料が、腫瘍生検材料、節生検材料、又は骨髄、脾臓、肝臓、脳、もしくは乳房由来の生検材料から得られる、構成106～113のいずれか１記載の方法。
（構成１３０）
前記第2の試料が、前記第1の試料と同じ源に由来するものである、構成106～114のいずれか１記載の方法。
（構成１３１）
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のタンパク質を前記バイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させること;
(ii)該第1の抗体に結合したタンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体(ここで、該第2の抗体は該バイオマーカーに免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体は該第1の抗体とは異なる該バイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する)と接触させること;
(iii)該バイオマーカーに結合した第2の抗体の存在を検出すること;及び
(iv)該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて該バイオマーカーの量を決定すること
を含む、構成120～129のいずれか１記載の方法。
（構成１３２）
前記測定する工程が、免疫組織化学を用いて、前記バイオマーカーのレベルを決定することを含む、構成120～130のいずれか１記載の方法。
（構成１３３）
前記測定する工程が:
(i)前記試料中のRNAを、該RNAに特異的に結合する配列を含むプライマーと接触させて、該RNAと相補的な配列を有する第1のDNA分子を生成させること;
(ii)前記バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するDNAを増幅させること;及び
(iii)該増幅したDNAの量に基づいて該バイオマーカーのRNAレベルを決定すること.
を含む、構成120～130のいずれか１記載の方法。
（構成１３４）
前記IFN関連障害が尖圭コンジローマ(conyloma accuminata)である、構成121～133のいずれか１記載の方法。
（構成１３５）
前記IFN関連障害が慢性B型肝炎である、構成121～133のいずれか１記載の方法。
（構成１３６）
前記IFN関連障害が慢性C型肝炎である、構成121～133のいずれか１記載の方法。
（構成１３７）
前記IFN関連障害が再発寛解型多発性硬化症である、構成121～133のいずれか１記載の方法。
（構成１３８）
前記IFN関連障害が慢性肉芽腫性疾患である、構成121～133のいずれか１記載の方法。
（構成１３９）
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのmRNAレベルを決定することにより

測定される、構成1～138のいずれか１記載の方法。
（構成１４０）
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのcDNAレベルを決定することにより測定される、構成1～138のいずれか１記載の方法。
（構成１４１）
前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することにより測定される、構成1～138のいずれか１記載の方法。
（構成１４２）
前記バイオマーカーがセレブロン(CRBN)関連タンパク質(CAP)である、構成1～141のいずれか１記載の方法。
（構成１４３）
前記CAPが、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、HNRNPH2、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、IKZF1(Ikaros)、IKZF3(Aiolos)、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-PO_4、STAT3、SYNCRIP、TBK1、TBK1-PO_4、TBL1XR1、TLR1、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、TPD52、TUBA1A、TUBA1B、TUBA1C、UAP1、UBA52、UBAP2L,UBB、UBE2O、UBE2Q1、USP15、VAPA、XAF1、XRCC6、YWHAE、ZFP91、又はこれらの任意の組合せである、構成142記載の方法。
（構成１４４）
前記CAPがIFN経路タンパク質である、構成142又は143記載の方法。
（構成１４５）
前記IFN経路タンパク質がIFN調節因子(IRF)である、構成144記載の方法。
（構成１４６）
前記IRFが、IRF1、IRF3、IRF4、IRF7、及びIRF9、又はこれらの任意の組合せからなる群から選択される、構成145記載の方法。
（構成１４７）
前記IFN経路タンパク質が、DDX58、IFI27、IFIH1、IFIT1、IFIT3、IFITM3、IFN、ISG15、OAS3、STAT、STAT-PO_4、TBK1、TBK1-PO_4、XAF1、又はこれらの任意の組合せである、構成144～146のいずれか１記載の方法。
（構成１４８）
前記IFN経路タンパク質が、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、又はこれらの任意の組合せである、構成144～147のいずれか１記載の方法。
（構成１４９）
前記CAPがIKZF1(Ikaros)である、構成142～148のいずれか１記載の方法。
（構成１５０）
前記CAPがIKZF3(Aiolos)である、構成142～149のいずれか１記載の方法。
（構成１５１）

前記CAPが、Ikaros及びAiolosである、構成142～150のいずれか１記載の方法。
（構成１５２）
前記CAPがCRBNである、構成142～151のいずれか１記載の方法。
（構成１５３）
前記CAPがCSNK1A1である、構成142～152のいずれか１記載の方法。
（構成１５４）
前記CAPが、CSNK1A1及びIFNである、構成153記載の方法。
（構成１５５）
前記CAPがZFP91である、構成142～154のいずれか１記載の方法。
（構成１５６）
前記化合物がセレブロン結合化合物である、構成1～155のいずれか１記載の方法。
（構成１５７）
前記化合物が、レナリドマイド、ポマリドマイド、サリドマイド、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(化合物A)、又は3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(化合物B)である、構成156記載の方法。
（構成１５８）
前記化合物がレナリドマイドである、構成157記載の方法。
（構成１５９）
前記化合物が、レナリドマイドの立体異性体、又はレナリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、構成158記載の方法。
（構成１６０）
前記化合物がポマリドマイドである、構成157記載の方法。
（構成１６１）
前記化合物が、ポマリドマイドの立体異性体、又はポマリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、構成160記載の方法。
（構成１６２）
前記化合物がサリドマイドである、構成157記載の方法。
（構成１６３）
前記化合物が、サリドマイドの立体異性体、又はサリドマイドの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、構成162記載の方法。
（構成１６４）
前記化合物が化合物Aである、構成157記載の方法。
（構成１６５）
前記化合物が、化合物Aの立体異性体、又は化合物Aの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、構成164記載の方法。
（構成１６６）
前記化合物が化合物Bである、構成157記載の方法。
（構成１６７）
前記化合物が、化合物Bの立体異性体、又は化合物Bの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形である、構成166記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ｇ０１Ｎ	*33/15*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/15	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ	*33/50*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/50	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
			Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	

(31)優先権主張番号　61/913,003
(32)優先日　平成25年12月6日(2013.12.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/061,050
(32)優先日　平成26年10月7日(2014.10.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/077,835
(32)優先日　平成26年11月10日(2014.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/064,413
(32)優先日　平成26年10月15日(2014.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/087,111
(32)優先日　平成26年12月3日(2014.12.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　パトリック　ハグナー
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７８７１　スパルタ　オークウッド　トレイル　２２
(72)発明者　コートニー　ジー．ハベンス
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７９６０　モリスタウン　キャサリン　レーン　１１
(72)発明者　ラジェシュ　チョプラ
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７９０１　サミット　エゲルス　コート　５４
(72)発明者　アニタ　ガンディー
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７９２４　バーナーズビレ　スティアリング　ロード　３７
(72)発明者　アンケ　クリペル
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０７０９０　ウエストフィールド　モス　アベニュー　２１

(72)発明者 マリア イイングリン ワング
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２２ サン ディエゴ ２０番 カラブリア シト. ７２８５
(72)発明者 マイク ブレイダー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２００７ カーディフ‐バイ‐ザ‐シー サマセット アベニュー １８３３
(72)発明者 スザナ スターリニ コウト
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０３７ ラ ジョラ カクタス ウェイ ５８１６
(72)発明者 ヤン レン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１３０ サン ディエゴ サゲブラシュ ベンド ウェイ ６３１０
(72)発明者 ポール ホレンバク
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５５２ カストロ バレイ グレンウッド ドライブ ２０７９３
(72)発明者 カイル マクベス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４１０３ サン フランシスコ スティーブンソン ストリート １３５６

Ｆターム(参考) 2G045 AA40 CA18 CA19 CA20 CA21 CB01 CB02 DA14 DA36 FB01
FB02 FB03
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QQ43 QQ53 QQ79 QR32 QR36 QR55
QR62 QR77 QS25 QS36 QX01
4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA752 ZB262 ZB272
4C086 AA01 AA02 BC22 BC46 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA75 ZB26 ZB27

【外国語明細書】
2019216716000001.pdf

专利名称(译)	确定治疗弥漫性大b细胞淋巴瘤，多发性骨髓瘤和骨髓癌的疗效的方法		
公开(公告)号	JP2019216716A	公开(公告)日	2019-12-26
申请号	JP2019120643	申请日	2019-06-28
[标]申请(专利权)人(译)	细胞基因公司		
申请(专利权)人(译)	Celgene公司		
当前申请(专利权)人(译)	Celgene公司		
[标]发明人	マシュウウイリアムブルネルトロテル パトリックハグナー コートニージーハベンス ラジェシュチョプラ アニタガンディー アンケクリペル マリアイイングリンワング マイクブレイダー スザナスターリニコウト ヤンレン ポールホレンバク カイルマクベス		
发明人	マシュウ ウイリアム ブルネル トロテル パトリック ハグナー コートニー ジー.ハベンス ラジェシュ チョプラ アニタ ガンディー アンケ クリペル マリア イイングリン ワング マイク ブレイダー スザナ スターリニ コウト ヤン レン ポール ホレンバク カイル マクベス		
IPC分类号	C12Q1/6886 A61K31/454 C12Q1/6883 C12Q1/02 A61K31/517 A61K31/5377 A61P1/16 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61K45/00 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/454 A61K31/517 A61K31/5377 A61K38/21 A61P1/16 A61P25/00 C12Y207/11001 G01N33/6863 C12Q1/6886 C12Q2600/136 G01N33/5011 G01N33/57426 G01N33/5743 G01N33/57484 G01N33/58 G01N2333/70596 G01N2800/50 G01N2800/52 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/118 C12Q2600/158 G01N33/57407 G01N33/57492 G01N33/6866 G01N2333/4703 G01N2333/4704 G01N2333/555 G01N2333/91205 G01N2800/24 G01N2800/26 G01N2800/285		
FI分类号	C12Q1/6886.Z A61K31/454 C12Q1/6883.Z C12Q1/02 A61K31/517 A61K31/5377 A61P1/16 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61K45/00 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/CA18 2G045/CA19 2G045/CA20 2G045/CA21 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS36 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA022		

	4C084/ZA752 4C084/ZB262 4C084/ZB272 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC22 4C086/BC46 4C086/BC73 4C086/GA07 4C086/GA12 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA75 4C086/ZB26 4C086/ZB27
代理人(译)	石川物
优先权	61/947963 2014-03-04 US 61/990621 2014-05-08 US 61/913003 2013-12-06 US 62/061050 2014-10-07 US 62/077835 2014-11-10 US 62/064413 2014-10-15 US 62/087111 2014-12-03 US
其他公开文献	JP2019216716A5
外部链接	Espacenet

摘要(译)

提供了一种确定化合物是否具有免疫调节性的方法。 该方法包括：（a）使第一细胞与目的化合物接触；其中，任选地，该细胞是癌细胞，或任选地，该细胞是免疫细胞； 从步骤（a）的第一细胞获得第一样品；（c）确定第一样品中的生物标志物的水平；和（d）步骤（c）的生物标志物。 将生物标志物的水平与从参考样品获得的相同蛋白质的水平进行比较，其中当与参考样品相比时生物标志物的水平变化表明该化合物作为免疫调节化合物的效力。 怎么 [选择图]图1A

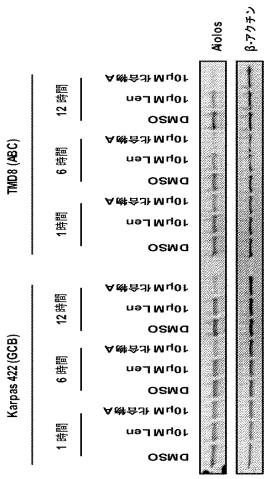


図 1A