

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 47234 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/68**

(43) Date de publication :  
**29.04.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**47234**

(22) Date de Dépôt :  
**21.12.2017**

(30) Données de Priorité :  
**23.12.2016 US 201662438488P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2017/067823 21.12.2017**

(71) Demandeur(s) :  
• **MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive Rockville, MD 20850 (US)**  
• **Immunogen, Inc., 830 Winter Street Waltham, MA 02451 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**BONVINI, Ezio ; BARAT, Bhaswati ; YODER, Nicholas C. ; JOHNSON, Leslie S. ; HICKS, Stuart William ; DIEDRICH, Gundo ; LOO, Deryk ; SCRIBNER, Juniper A.**

(74) Mandataire :  
**cabinet boutahar & associés**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17835533.5**

---

(54) Titre : **IMMUNOCONJUGUÉS CIBLANT L'ADAM9 ET LEURS MÉTHODES D'UTILISATION**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des immunoconjugués comprenant un anticorps ou un fragment de celui-ci pouvant se lier spécifiquement à la « protéine 9 contenant le domaine de la disintégrine et de la métalloprotéinase » (« ADAM9 ») conjugué à au moins un agent pharmacologique. L'invention concerne en particulier de tels immunoconjugués qui peuvent réaliser une réaction croisée avec l'ADAM 9 humaine et l'ADAM 9 d'un primate non humain (par exemple, un singe cynomolgus). L'invention concerne en outre l'ensemble de tels immunoconjugués qui comprennent un domaine variable à chaîne légère (VL) et/ou un domaine variable à chaîne lourde (VH) qui a été humanisé et/ou désimmunisé de sorte à présenter une immunogénicité réduite après administration d'un tel immunoconjugué à un sujet receveur. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques qui contiennent l'un quelconque de tels immunoconjugués, et des méthodes mettant en œuvre l'utilisation de l'un quelconque de tels immunoconjugués dans le traitement du cancer et d'autres maladies et affections.

Revendications

IMMUNOCONJUGUÉS CIBLANT L'ADAM9 ET LEURS MÉTHODES  
D'UTILISATION.

5

1. Immunoconjugué comprenant un anticorps anti ADAM9 humanisé ou un fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci qui se lie spécifiquement à une ADAM9 humaine et à une cyno ADAM9:

10 (I) dans lequel ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci est conjugué à un agent pharmacologique; et

(II) dans lequel ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci comprend un domaine variable de chaîne légère (VL) et un domaine variable de chaîne lourde (VH), dans lequel ledit domaine variable de chaîne lourde comprend un domaine CDR<sub>H1</sub>, un domaine CDR<sub>H2</sub> et un domaine CDR<sub>H3</sub>, et ledit domaine variable de chaîne légère comprend un domaine CDR<sub>L1</sub>, un domaine CDR<sub>L2</sub> et un domaine CDR<sub>L3</sub>, dans lequel:

(A) ledit domaine CDR<sub>H1</sub> comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO: 8 ou de la SEQ ID NO: 34; et

20 (B) ledit domaine CDR<sub>H2</sub> comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO: 9, de la SEQ ID NO: 35 ou de la SEQ ID NO: 36; et

(C) ledit domaine CDR<sub>H3</sub> comprend la séquence d'acides aminés de l'une quelconque des SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 ou  
25 SEQ ID NO: 46; et

dans lequel:

(A) ledit domaine CDR<sub>L1</sub> a la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO: 12, de la SEQ ID NO: 62, de la SEQ ID NO: 63 ou de la SEQ ID NO: 64; et

(B) ledit domaine CDR<sub>L2</sub> a la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO: 13; et

(C) ledit domaine CDR<sub>L3</sub> a la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO: 14 ou de la SEQ ID NO: 65.

2. Immunoconjugué selon la revendication 1, dans lequel ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci comprend un domaine CDR<sub>H1</sub>, un domaine CDR<sub>H2</sub> et un domaine CDR<sub>H3</sub>, et un domaine CDR<sub>L1</sub>, un domaine CDR<sub>L2</sub> et un domaine CDR<sub>L3</sub> ayant les séquences sélectionnées parmi le groupe constitué:

(a) des SEQ ID NO: 8, 35 et 45 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(b) des SEQ ID NO: 8, 35 et 38 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(c) des SEQ ID NO: 8, 35 et 39 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(d) des SEQ ID NO: 8, 35 et 40 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(e) des SEQ ID NO: 8, 35 et 41 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(f) des SEQ ID NO: 8, 35 et 42 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(g) des SEQ ID NO: 8, 35 et 43 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

5 (h) des SEQ ID NO: 8, 35 et 44 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement;

(i) des SEQ ID NO: 8, 35 et 37 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement; et

(j) des SEQ ID NO: 8, 35 et 46 et des SEQ ID NO: 62, 13, 14, respectivement.

3. Immunoconjugué selon la revendication 1 ou 2, dans lequel:

(A) ledit domaine VH comprend les SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 ou SEQ ID NO: 29; et

15 (B) ledit domaine VL comprend les SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 ou SEQ ID NO: 57.

4. Immunoconjugué selon la revendication 1, dans lequel ledit domaine CDR<sub>H1</sub> comprend la séquence d'acides aminés SYWMH (SEQ ID NO: 8), ledit domaine CDR<sub>H2</sub> comprend la séquence d'acides aminés EIPIFGHTNYNEKFKS (SEQ ID NO: 35), ledit domaine CDR<sub>H3</sub> comprend la séquence d'acides aminés GGYYYPRQGFLDY (SEQ ID NO: 45), ledit domaine CDR<sub>L1</sub> comprend la séquence d'acides aminés KASQSVDYSGDSYMN (SEQ ID NO: 62), ledit domaine CDR<sub>L2</sub>

comprend la séquence d'acides aminés AASDLES (SEQ ID NO: 13) et ledit domaine CDR<sub>L3</sub> comprend la séquence d'acides aminés QQSHEDPFT (SEQ ID NO: 14).

5. Immunoconjugué selon la revendication 4, dans lequel ledit immunoconjugué comprend:

5 (A) le domaine variable de chaîne lourde (VH) de hMAB-A (2I.2) (SEQ ID NO: 28); et/ou

(B) le domaine variable de chaîne légère (VL) de hMAB-A (2I.2) (SEQ ID NO: 55); et/ou

(C) le domaine variable de chaîne lourde (VH) de hMAB-A (2I.2) (SEQ ID NO: 28) et le domaine variable de chaîne légère (VL) de hMAB-A (2I.2) (SEQ ID NO: 55).

6. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-5, où ledit immunoconjugué comprend une région Fc, optionnellement dans lequel ladite région Fc est une région Fc variante qui comprend:

15 (a) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour FcγR; et/ou

(b) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui introduisent un résidu cystéine; et/ou

(c) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui prolongent la demi-  
20 vie sérique

7. Immunoconjugué selon la revendication 6, dans lequel

(I) ladite une ou lesdites plusieurs modifications d'acides aminés qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un FcγR comprennent:

(A) L234A;

(B) L235A;ou

5 (C) L234A et L235A; et

(II) ladite une ou lesdites plusieurs modifications d'acides aminés qui introduisent un résidu cystéine comprennent S442C; et

(III) ladite une ou lesdites plusieurs modifications d'acides aminés qui prolongent la demi-vie sérique comprennent

10 (A) M252Y;

(B) M252Y et S254T;

(C) M252Y et T256E;

(D) M252Y, S254T et T256E;ou

(E) K288D et H435K; et

15 dans lequel ladite numérotation est celle de l'index EU comme dans Kabat.

8. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-7, dans lequel ledit anticorps anti ADAM9 humanisé comprend une chaîne lourde et une chaîne légère ayant les séquences sélectionnées parmi le groupe constitué:

(a) de la SEQ ID NO: 152 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;

20 (b) de la SEQ ID NO: 141 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;

(c) de la SEQ ID NO: 142 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;

- (d) de la SEQ ID NO: 143 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;
- (e) de la SEQ ID NO: 151 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;
- (f) de la SEQ ID NO: 52 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement;
- (g) de la SEQ ID NO: 153 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement; et
- 5 (h) de la SEQ ID NO: 154 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement.

9. Immunoconjugué selon la revendication 8, dans lequel X dans les SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 153 ou SEQ ID NO: 154 est absent.

10. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-9, dans  
10 lequel ledit anticorps anti ADAM9 humanisé comprend une chaîne lourde et une chaîne légère ayant les séquences de la SEQ ID NO: 152 et de la SEQ ID NO: 68, respectivement.

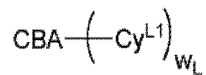
11. Immunoconjugué selon la revendication 1, dans lequel ledit anticorps  
anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci, comprend un  
15 domaine variable de chaîne lourde (VH) et un domaine variable de chaîne légère (VL) ayant les séquences de la SEQ ID NO: 28 et de la SEQ ID NO: 55, respectivement.

12. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-11, dans  
lequel ledit agent pharmacologique est un composé maytansinoïde, un composé de  
20 pyrrolobenzodiazépine ou un composé d'indolinobenzodiazépine.

13. Immunoconjugué selon la revendication 12, dans lequel ledit agent pharmacologique est un composé maytansinoïde.

14. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-13, où l'immunoconjugué est représenté par une formule sélectionnée parmi le group constitué de:

(I)



5

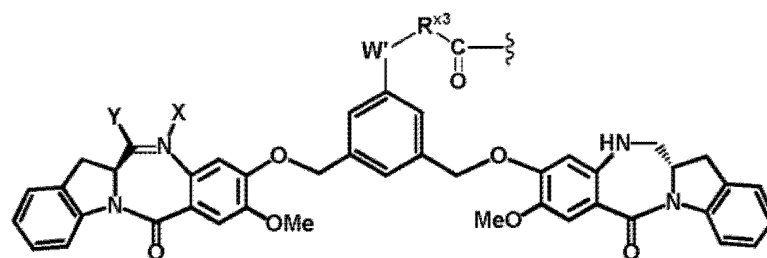
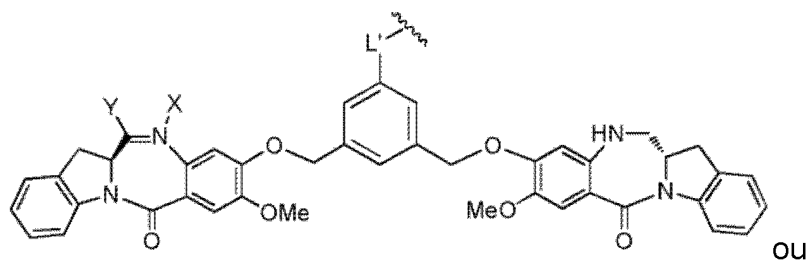
dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à  $\text{Cy}^{\text{L1}}$  par un résidu lysine;

$\text{W}_\text{L}$  est un entier de 1 à 20; et

10

$\text{Cy}^{\text{L1}}$  est représenté par la formule suivante:



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

la double ligne == entre N et C représente une liaison simple ou une liaison double, à condition que lorsque c'est une liaison double, X est absent et Y est -H ou un alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); et lorsque c'est une liaison simple, X est -H ou une fraction

15



protectrice d'amine, et Y est -OH ou -SO<sub>3</sub>H, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

W' est -NR<sup>e'</sup>,

R<sup>e'</sup> est -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-R<sup>k</sup>;

5 n est un entier de 2 à 6;

R<sup>k</sup> est -H ou -Me;

R<sup>x3</sup> est un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

L' est représenté par la formule suivante:

-NR<sub>5</sub>-P-C(=O)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)- (B1'); ou

10 -NR<sub>5</sub>-P-C(=O)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-S-Z<sup>s1</sup>- (B2');

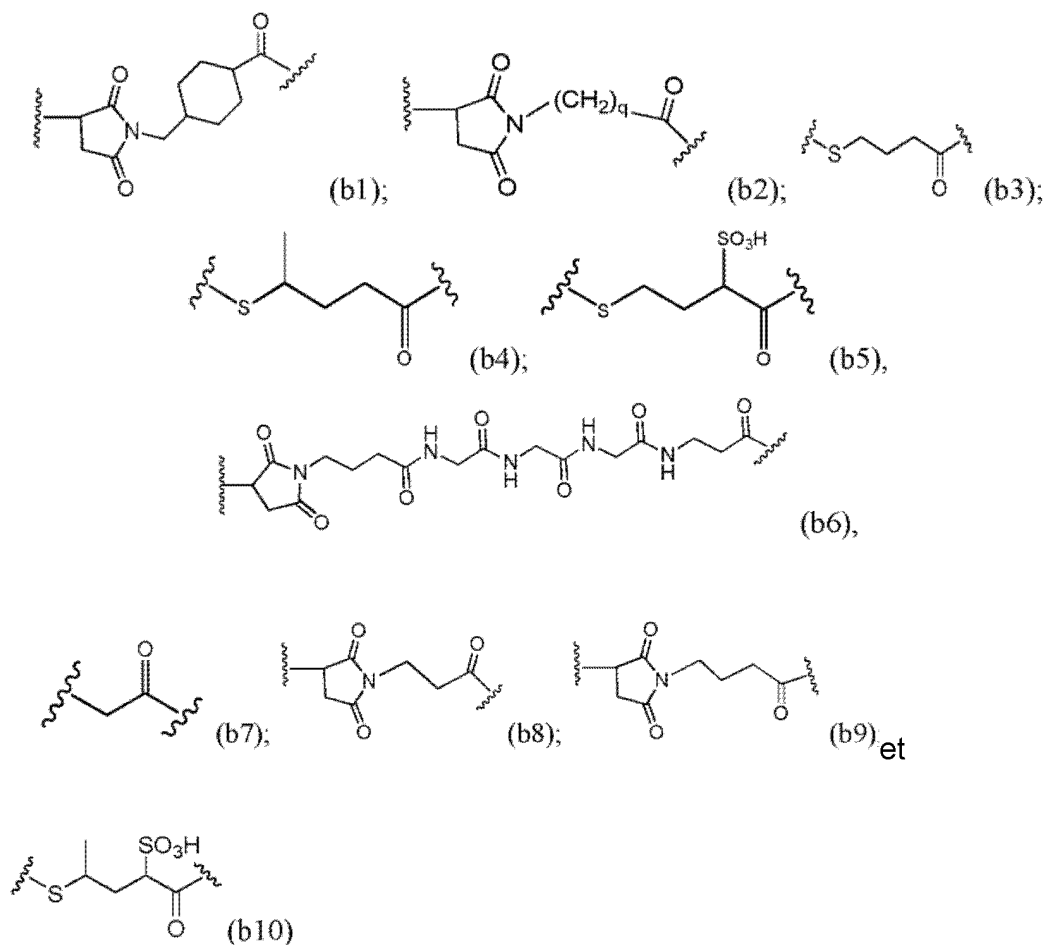
R<sub>5</sub> est -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

P est un résidu d'acide aminé ou un peptide contenant d'entre 2 à 20 résidus d'acides aminés;

R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont chacun indépendamment à chaque occurrence -H, un alkyle (C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>3</sub>) ou un substituant chargé ou un groupe Q ionisable;

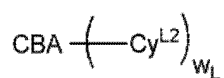
m est un entier de 1 à 6; et

Z<sup>s1</sup> est sélectionné parmi l'une quelconque des formules suivantes;



dans lequel q est un entier de 1 à 5, et optionnellement dans lequel le sel  
 5 pharmaceutiquement acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium;

(II)

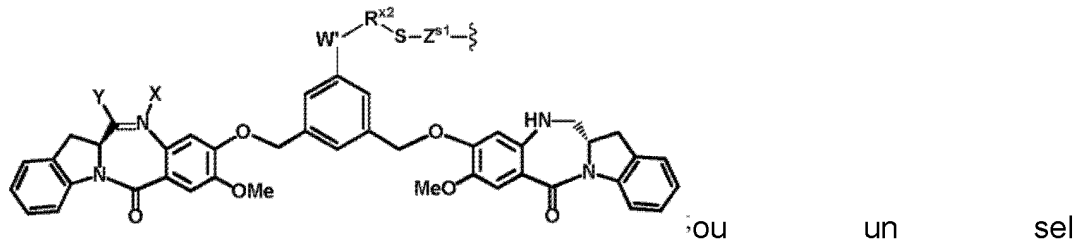
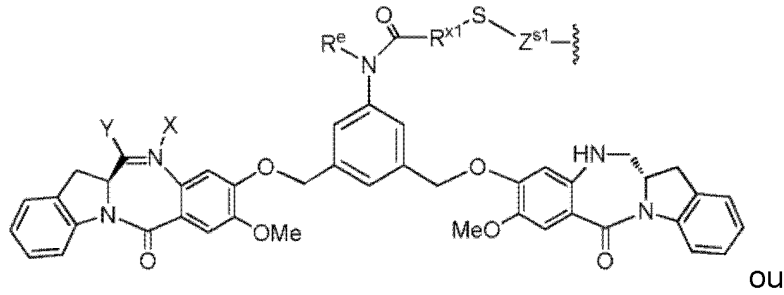


dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à  
 10 ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à  $\text{Cy}^{\text{L2}}$  par un résidu lysine;

$\text{W}_\text{L}$  est un entier de 1 à 20; et

$\text{Cy}^{\text{L2}}$  est représenté par la formule suivante:



pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

la double ligne == entre N et C représente une liaison simple ou une liaison  
 5 double, à condition que lorsque c'est une liaison double, X est absent et Y est -H ou  
 un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); et lorsque c'est une liaison simple, X est -H ou une fraction  
 protectrice d'amine, et Y est -OH ou -SO<sub>3</sub>H;

R<sup>x1</sup> et R<sup>x2</sup> sont indépendamment un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>e</sup> est -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

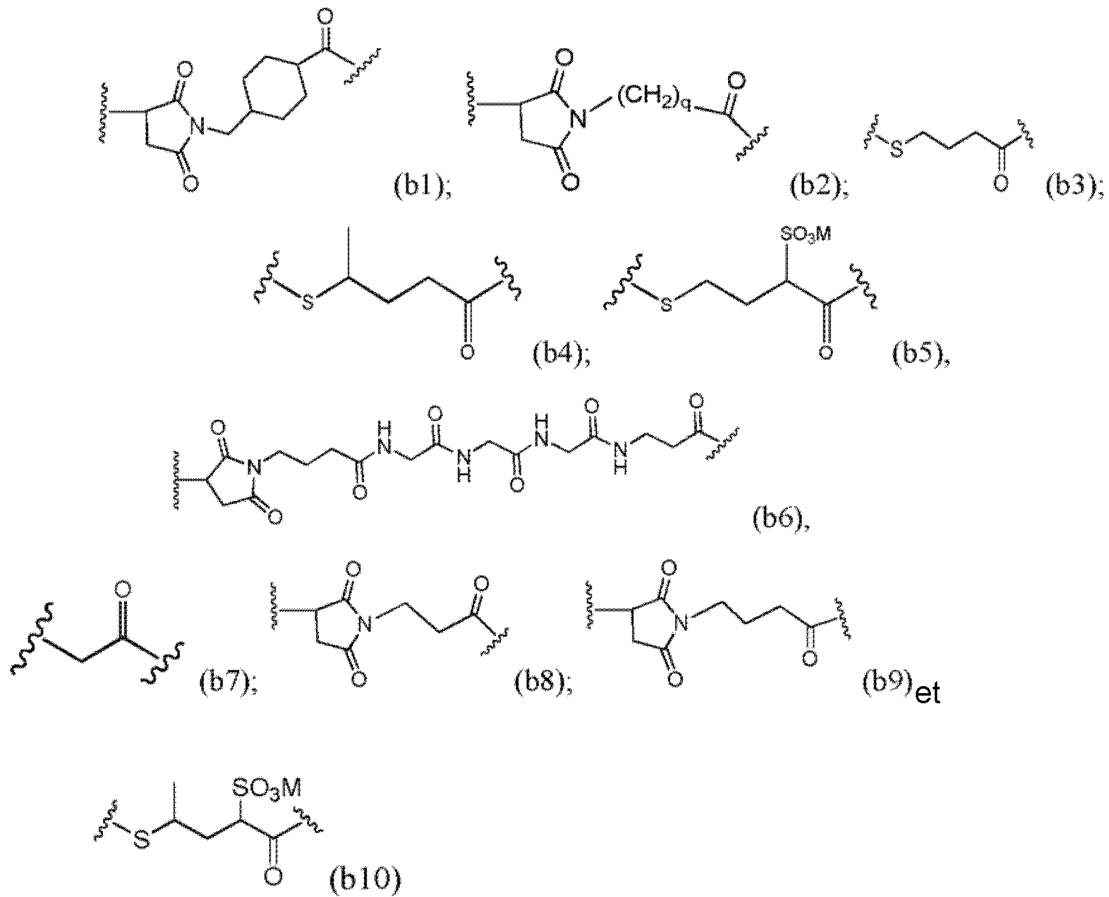
10 W' est -NR<sup>e'</sup>,

R<sup>e'</sup> est -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-R<sup>k</sup>;

n est un entier de 2 à 6;

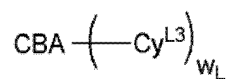
R<sup>k</sup> est -H ou -Me;

Z<sup>s1</sup> est sélectionné parmi l'une quelconque des formules suivantes;



dans lequel q est un entier de 1 à 5, et optionnellement dans lequel le sel  
 5 pharmaceutiquement acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium;

(III)

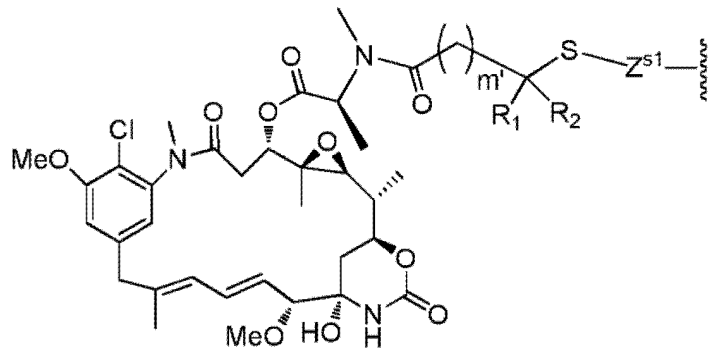


dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à  
 10 ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à  $\text{Cy}^{\text{L3}}$  par un résidu lysine;

$\text{W}_\text{L}$  est un entier de 1 à 20; et

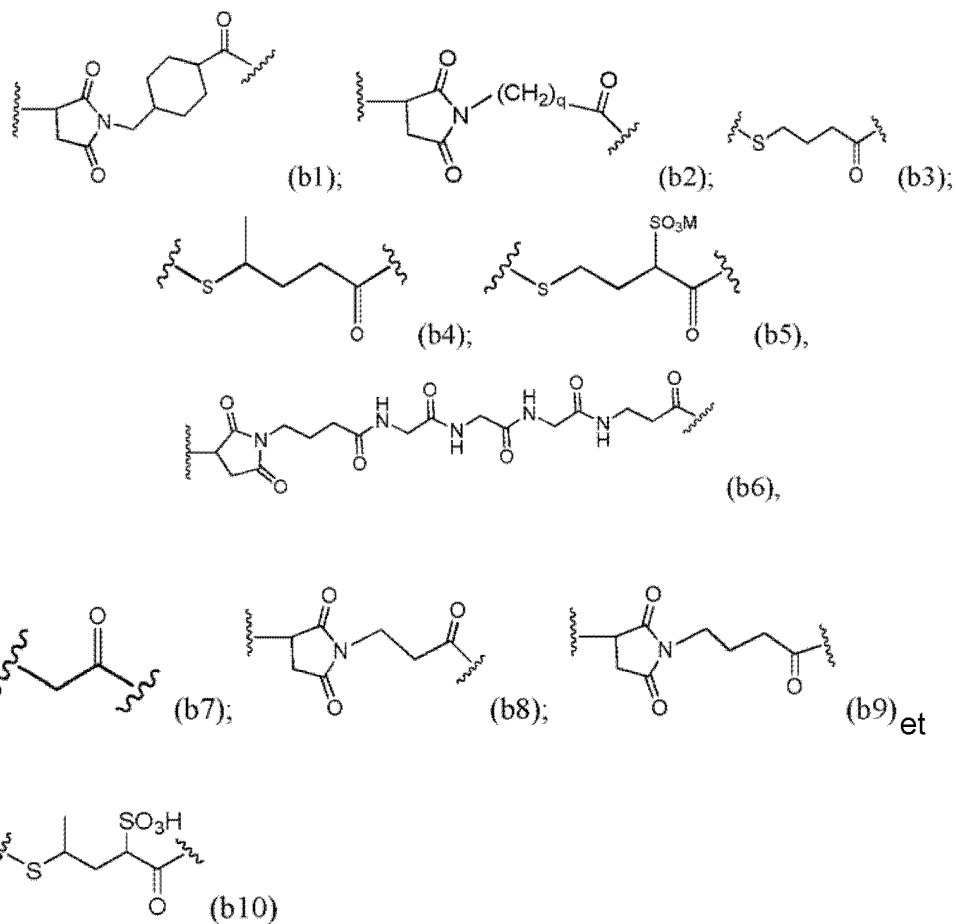
$\text{Cy}^{\text{L3}}$  est représenté par la formule suivante:



$m'$  est 1 ou 2;

$R_1$  et  $R_2$  sont chacun indépendamment H ou un alkyle ( $C_1$ - $C_3$ ); et

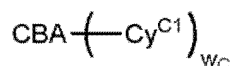
$Z^{s1}$  est sélectionné parmi l'une quelconque des formules suivantes;



5

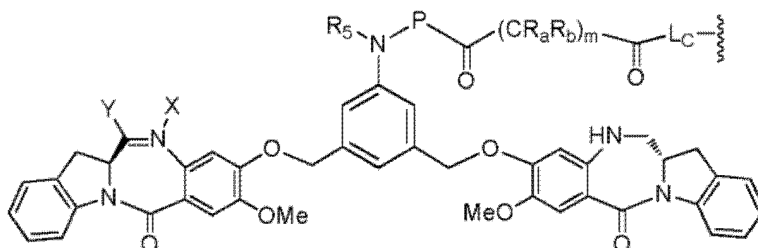
dans lequel  $q$  est un entier de 1 à 5, et optionnellement dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium;

(IV)

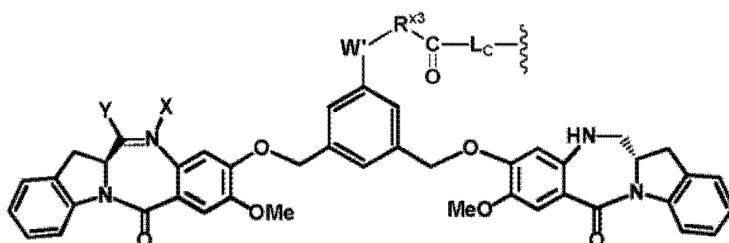


dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à

5 ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à  $\text{Cy}^{\text{C1}}$  par un résidu cystéine; $\text{Wc}$  est 1 ou 2; $\text{Cy}^{\text{C1}}$  est représenté par la formule suivante:

ou



10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

la double ligne == entre N et C représente une liaison simple ou une liaison double, à condition que lorsque c'est une liaison double, X est absent et Y est -H ou un alkyle (C1-C4); et lorsque c'est une liaison simple, X est -H ou une fraction protectrice d'amine, et Y est -OH ou -SO3H ou un sel pharmaceutiquement

15 acceptable de celui-ci;

$R_5$  est -H ou un alkyle ( $C_1-C_3$ );

P est un résidu d'acide aminé ou un peptide contenant de 2 à 20 résidus d'acides aminés;

$R_a$  et  $R_b$  sont indépendamment à chaque occurrence -H, un alkyle ( $C_1-C_3$ ), ou  
5 un substituant chargé ou un groupe Q ionisable;

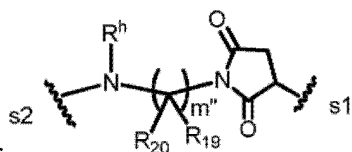
$W'$  est  $-NR^{e'}$ ,

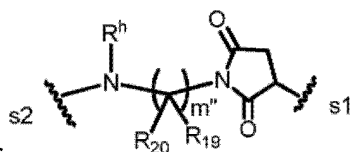
$R^{e'}$  est  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ ;

n est un entier de 2 à 6;

$R^k$  est -H ou -Me;

10  $R^{x3}$  est un alkyle ( $C_1-C_6$ ); et



$L_c$  est représenté par ,  $s_1$  est le site lié de manière covalente à CBA, et  $s_2$  est le site lié de manière covalente au groupe  $-C(=O)-$  sur  $Cy^{C1}$ ;

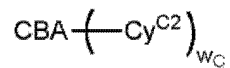
dans lequel:

15  $R_{19}$  et  $R_{20}$  sont indépendamment à chaque occurrence -H ou un alkyle ( $C_1-C_3$ );

$m''$  est un entier entre 1 et 10; et

$R^h$  est -H ou un alkyle ( $C_1-C_3$ ), et optionnellement dans lequel le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium;

(V)

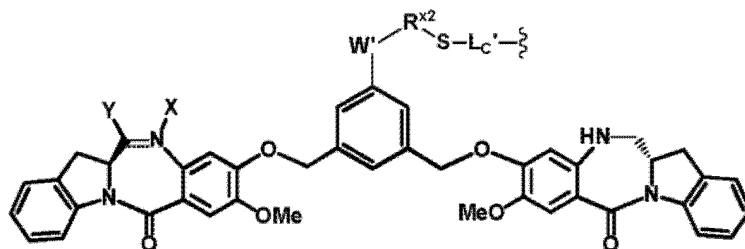
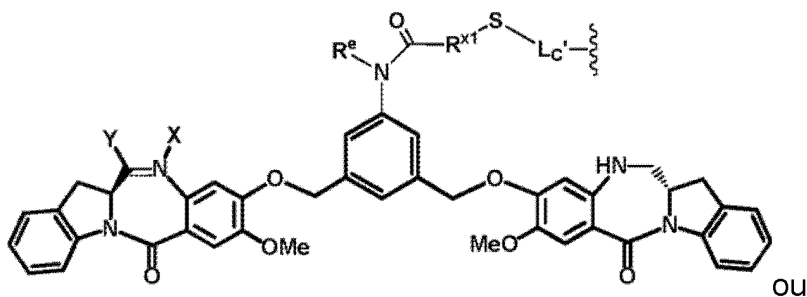


dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à  $\text{Cy}^{\text{C2}}$  par un résidu cystéine;

5  $\text{Wc}$  est 1 ou 2;

$\text{Cy}^{\text{C2}}$  est représenté par la formule suivante:



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

10 la double ligne == entre N et C représente une liaison simple ou une liaison double, à condition que lorsque c'est une liaison double, X est absent et Y est -H ou un alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ); et lorsque c'est une liaison simple, X est -H ou une fraction protectrice d'amine, Y est -OH ou  $-\text{SO}_3\text{H}$  ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

15  $\text{R}^{\text{x1}}$  est un alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );



$R^e$  est -H ou un alkyle ( $C_1-C_6$ );

$W'$  est  $-NR^{e'}$ ,

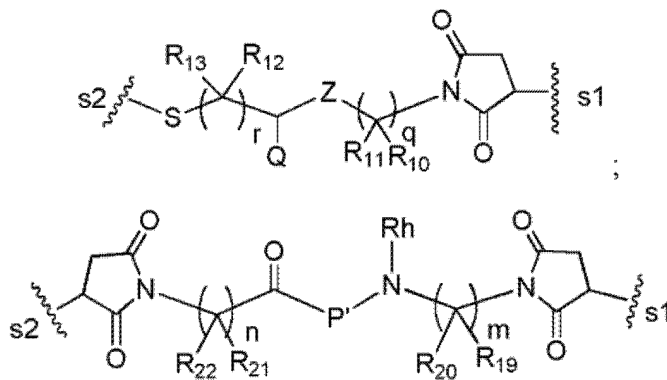
$R^{e'}$  est  $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ ;

$n$  est un entier de 2 à 6;

5  $R^k$  est -H ou -Me;

$R^{x2}$  est un alkyle ( $C_1-C_6$ );

$Lc'$  est représenté par la formule suivante:



dans lequel:

10  $s_1$  est le site lié de manière covalente à CBA et  $s_2$  est le site lié de manière covalente au groupe -S- sur  $Cy^{C2}$ ;

$Z$  est  $-C(=O)-NR_9$  ou  $-NR_9-C(=O)-$ ;

$Q$  est -H, un substituant chargé ou un groupe ionisable;

15  $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{19}, R_{20}, R_{21}$  et  $R_{22}$  sont indépendamment à chaque occurrence -H ou un alkyle ( $C_1-C_3$ );

$q$  et  $r$  sont indépendamment à chaque occurrence un entier d'entre 0 et 10;

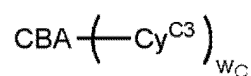
m et n sont chacun indépendamment un entier d'entre 0 et 10;

R<sup>h</sup> est -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), et

P' est un résidu d'acide aminé ou un peptide contenant de 2 à 20 résidus d'acides aminés, et optionnellement dans lequel le sel pharmaceutiquement

5 acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium; et

(VI)



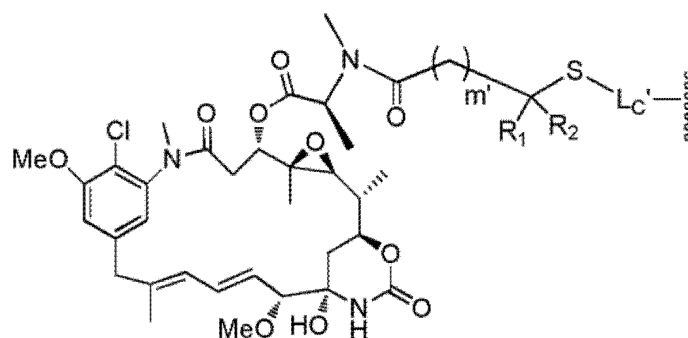
dans lequel:

CBA est ledit anticorps anti ADAM9 humanisé ou le fragment de liaison à

10 ADAM9 de celui-ci qui est lié de manière covalente à Cy<sup>C3</sup> par un résidu cystéine;

W<sub>c</sub> est 1 ou 2;

Cy<sup>C3</sup> est représenté par la formule suivante:

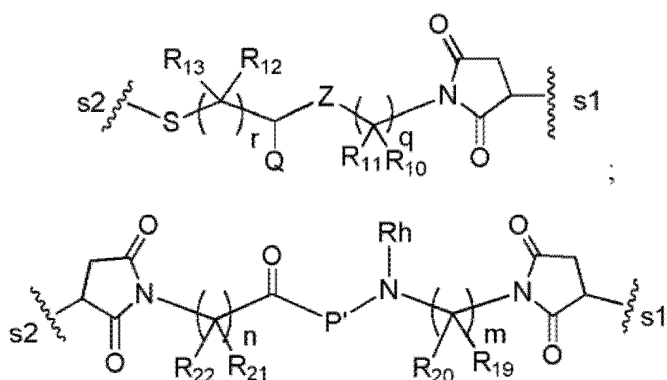


dans lequel:

15 m' est 1 ou 2;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont chacun indépendamment -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

Lc' est représenté par la formule suivante:



dans lequel:

s1 est le site lié de manière covalente à CBA et s2 est le site lié de manière  
5 covalente au groupe -S- sur Cy<sup>C3</sup>;

Z est -C(=O)-NR<sub>9</sub> ou -NR<sub>9</sub>-C(=O)-;

Q est H, un substituant chargé ou un groupe ionisable;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub> et R<sub>22</sub> sont indépendamment à chaque  
occurrence -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

10 q et r sont indépendamment à chaque occurrence un entier d'entre 0 et 10;

m et n sont chacun indépendamment un entier d'entre 0 et 10;

R<sup>h</sup> est -H ou un alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

P' est un résidu d'acide aminé ou un peptide contenant de 2 à 20 résidus  
d'acides aminés, et optionnellement dans lequel le sel pharmaceutiquement  
15 acceptable est un sel de sodium ou un sel de potassium.

15. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace de l'immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-14, et un véhicule, un excipient ou un diluant pharmaceutiquement acceptables.

16. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 1-14 ou  
5 composition pharmaceutique selon la revendication 15, pour utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'une condition associée à, ou caractérisée par, l'expression d'ADAM9.

17. Immunoconjugué ou composition pharmaceutique pour utilisation selon la revendication 16, où ladite maladie ou la condition associée à, ou caractérisée par,  
10 l'expression d'ADAM9 est un cancer, optionnellement où ledit cancer est sélectionné parmi le groupe constitué de cancer du poumon non à petites cellules, cancer colorectal, cancer de la vessie, cancer de l'estomac, cancer du pancréas, carcinome à cellules rénales, cancer de la prostate, cancer de l'œsophage, cancer du sein, cancer de la tête et du cou, cancer de l'utérus, cancer des ovaires, cancer du foie,  
15 cancer du col de l'utérus, cancer de la thyroïde, cancer testiculaire, cancer myéloïde, mélanome et cancer lymphoïde.