

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-506784

(P2014-506784A)

(43) 公表日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)	C 1 2 Q 1/68	2 G 0 4 5
G 0 6 Q 50/22 (2012. 01)	G 0 6 Q 50/22	4 B 0 6 3
G 0 1 N 33/48 (2006. 01)	G 0 6 Q 50/22 1 0 6	
G 0 1 N 33/50 (2006. 01)	G 0 1 N 33/48 Z	
G 0 1 N 33/68 (2006. 01)	G 0 1 N 33/50 P	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-552296 (P2013-552296)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月30日 (2012. 1. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月12日 (2013. 9. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2012/050405
 (87) 国際公開番号 WO2012/104764
 (87) 国際公開日 平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
 (31) 優先権主張番号 61/439, 414
 (32) 優先日 平成23年2月4日 (2011. 2. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

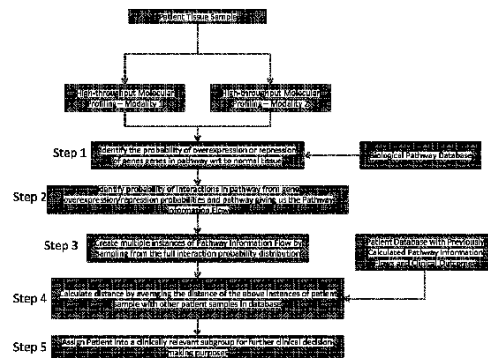
(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイ
 ドーフエン ハイテック キャンパス 5
 (74) 代理人 110001690
 特許業務法人M&Sパートナーズ
 (72) 発明者 ヴアラダン ヴィナイ
 オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイ
 ドーフエン ハイ テック キャンパス
 ビルディング 4 4
 (72) 発明者 ミッタル プラティーク
 オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイ
 ドーフエン ハイ テック キャンパス
 ビルディング 4 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的ネットワーク内の情報の流れを推定する方法

(57) 【要約】

本発明は、臨床的に関連するグループに患者を層別化する方法であって、既知の表現型の分子データのデータベースと比較して患者試料からの分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率を割り出すことと、上記確率に基づいて生物学的ネットワークの活性を推論することと、上記ネットワーク内のインタラクションの確率を通して上記患者についてのネットワークの情報の流れの確率を割り出すことと、上記患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを生成することと、及び上記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを用いて患者データベースにおける他の被験体からの上記患者の距離を計算することとを有する当該方法に関するものである。本発明は、更に、がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性に関連し、変化する生物学的経路のマーカーを有する生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループと、医学的状态を検出、診断、監視若しくは予知する、又は、医学的状态を検出する、診断する、段階別にする、監視する若しくは予知する、又は、前記医学的状态、特に卵巣がんの治療に対



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

臨床的に関連するグループに患者を層別化する方法であって、
患者試料から分子データの 1 つ以上のセットを有するデータセットを得るステップと、
既知の表現型の分子データ、好ましくは、患者の遺伝子の 1 つ以上の発現の分子データのデータベースと比較して前記分子データの 1 つ以上のセットにおける変化の確率を割り出すステップと、

前記確率に基づいて生物学的ネットワークの活性を推論するステップと、
前記分子データの変化の確率に基づいて、前記ネットワーク内のインタラクションの確率を通して前記患者についてのネットワークの情報の流れの確率を割り出すステップと、
完全なインタラクションの確率分布からサンプリングによる前記患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを生成するステップと、

前記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを用いて、患者データベースにおける他の被験体からの前記患者の距離を計算するステップと、

前のステップの結果に基づいて、前記患者を臨床的に関連するグループに割り当てるステップと

を有する、当該方法。

【請求項 2】

前記分子データが、ナンセンス突然変異、一塩基多型 (SNP)、コピー数多型 (CNV)、スプライシング変異、制御配列の変異、小欠失、小挿入、小挿入欠失、大欠失、大挿入、複雑な遺伝子再配列、染色体間再配列、染色体内再配列、ヘテロ接合性の消失、繰返し挿入、繰返し欠失、DNAメチル化、ヒストンメチル化又はアセチル化状態、遺伝子及び/又は非コードRNA発現及び/又はDNA結合部位又は領域を明らかにするクロマチン沈降データについてのデータを有し、好ましくは、ゲノム配列決定、免疫組織化学、FISH、PCR技術及び/又はマイクロアレイ技術により得られる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記既知の表現型の分子データのデータベースとの比較が、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び/又は生物学的機能に関するデータベース、好ましくは、米国国立がん研究所経路インタラクションデータベース、KEGG経路データベース、BioCartaデータベース、Pantherデータベース、Reactomeデータベース及び/又はDAVIDデータベースとの比較である、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記分子データの 1 つ以上のセットにおける変化の確率が、確率的グラフィカルモデルのフレームワーク、好ましくは、因子グラフを用いて前記分子データをまとめることによって前記ネットワーク内の個々の遺伝子の変化する発現レベルを推定することにより割り出される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記分子データの 1 つ以上のセットにおける変化の確率が、確率的グラフィカルモデルのフレームワーク、好ましくは、因子グラフを用いて前記分子データをまとめることによって前記ネットワーク内の変化するコピー数のレベル、変化するメチル化状態又はゲノム遺伝子座又はゲノム領域の突然変異のために変化する遺伝子機能を推定することにより割り出される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

前記インタラクションが、分子の変化を伴う遺伝子又はゲノム遺伝子座、好ましくは、経路データベースに定義されているような生物学的ネットワークに属する遺伝子又はゲノム遺伝子座に関するインタラクションである、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

前記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスの作成が、前記患者に関するネットワークにおける情報の流れを表す試料の情報流れのベクトルの分布の生成のために用いられる、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

他の被験体からの前記患者の前記距離が、或るネットワークにおける情報流れのベクトルのペアワイズ距離の平均として計算される、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

前記情報流れのベクトルのペアワイズ距離が、或るネットワークにおける前記情報流れベクトル間のユークリッド距離として又は重み付けされたユークリッド距離として計算され、前記情報流れベクトルの各入力についての重みが前記或るネットワークにおける当該インタラクションの深さに比例する、請求項 8 記載の方法。

10

【請求項 10】

臨床的に関連するグループへの前記患者の前記割り当てが、患者データベース内の 1 つ、それ以上又は全ての被験体との前記患者のペアワイズ距離に基づいてクラスタリングアルゴリズムを用いて行われる、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者データベースが、病気に関連するデータベース、好ましくは、がん性疾患に関連するデータベースである、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記臨床的に関連するグループが、がん性疾患、好ましくは、卵巣がん、乳がん若しくは前立腺がんに関連しているか、治療後の被験体のがん性疾患の再発の可能性に関連しているか、又は 1 つ以上のプラチナ製剤を有する治療に対する被験体の反応の可能性に関連する請求項 1 ないし 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 13】

がんの治療、好ましくは、プラチナ製剤を用いるがんの治療に対する被験体の反応の高い可能性に関連する生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループであって、

表 1 に示されている変化するエンドセリン経路、変化するセラミドシグナル伝達経路、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路、変化するパキシリン非依存性の a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路、変化するオステオポンチン経路、変化する I L 6 シグナル伝達経路、変化するテロメラゼ経路、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナル伝達経路、変化する P L K 2 及び P L K 4 経路、変化する E P O シグナル伝達経路、変化する p 5 3 経路、変化する V E G F R 1 及び V E G F R 2 シグナル伝達経路、変化する V E G F R 1 特異的経路及び変化するシンデカン 1 シグナル伝達経路から選択される少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 の又は全てのマーカーを有する、当該生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループ。

30

【請求項 14】

医学的状态を検出する、診断する、段階別にする、監視する若しくは予知する、又は、前記医学的状态、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんの治療に対する被験体の反応性を検出、診断、監視若しくは予知するための検査方法であって、

(a) 被験体から得られた試料中の請求項 13 記載の層別生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループの変化を調べるステップと、

40

(b) 対照試料中のステップ (a) と同じマーカー又はマーカーのグループの変化を調べるステップと、

(c) ステップ (a) とステップ (b) とのマーカーの変化の差を決定するステップと、

(d) ステップ (c) において得られる結果に基づいて、医学的状态の存在若しくは段階又は前記医学的状态、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんの治療に対する被験体の反応性を決定するステップと

を少なくとも有する、当該検査方法。

【請求項 15】

50

患者からの多様式分子プロファイリングデータを有するデータセットを与える入力部と

、プロセッサが請求項1ないし12のいずれか一項に記載の方法を実行することを可能にし、前記患者の生物学的ネットワークの情報の流れの変化の程度を定量化するコンピュータプログラムと、

臨床的に関連するグループへの患者の割り当てを出力する出力部であって、前記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、前記ネットワーク及び他の臨床的に関連するグループ及び/又は健康な被験体の情報の流れに関連して視覚化される当該出力部と

を有する、臨床意思決定支援システム。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、臨床的に関連するグループに患者を層別化する方法であって、既知の表現型の分子データのデータベースと比較して患者試料からの分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率を割り出すことと、上記確率に基づいて生物学的ネットワークの活性を推論することと、上記ネットワーク内のインタラクションの確率を通して上記患者についてのネットワークの情報の流れの確率を割り出すことと、上記患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを生成することと、及び上記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを用いて患者データベースにおける他の被験体からの上記患者の距離を計算することとを有する当該方法に関する。本発明は、更に、がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性に関連し、変化する生物学的経路のマーカーを有する生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループと、医学的状态を検出、診断、監視若しくは予知する、又は、医学的状态を検出する、診断する、段階別にする、監視する若しくは予知する、又は、前記医学的状态、特に卵巣がんの治療に対する被験体の反応性を検出する、診断する、監視する若しくは予知するためのアッセイ(検査)方法とに関する。更に、対応する臨床意思決定支援システムが与えられる。

20

【背景技術】

【0002】

幾つかの病気、特に、がん性疾患は、複雑であり、複合的な遺伝子機能又は原因となる細胞過程の変化を含んでいる。これらの病気は、高い感度及び特異度の信頼性の高い層別化アプローチを求めて努力する臨床医にとって厳しい挑戦となる。層別化プロセスを改善する1つの可能性は、種々の臨床的に関連するグループに対応することが知られている分子プロファイルの使用に基づくものである。これらのプロファイルは、臨床的に関連する患者のクラスを連帯で区別する特徴のセットの統計的選択によるハイスループット解析のために用いられることが多い。例えば、Vaske et al., 2010, Bioinformatics, 26(12):i237-i245は、パラダイムアルゴリズムを用いる多次元がんゲノミクスデータから患者特有の生化学的経路の活性を推論する方法を提供している。しかしながら、発見される分子のサインは、今までのところは、典型的には原因となる細胞機構を捉えておらず、ハイスループット及び経路認識アプローチは、遺伝子又はタンパク質が細胞内でどのようにインタラクションするかを十分に捉えておらず、従って、それらの患者を信頼性高く層別化する能力を制限している。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従って、臨床医が患者、特に、がん患者を層別化するためのハイスループットデータを使用することができる改善された診断ツールが必要である。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、この要求に応え、細胞間インタラクションの高められた認識を実現し、従って、臨床的に関連するグループへの患者の改善された層別化を可能にする手段及び方法を

50

提供する。上記目的は、臨床的に関連するグループに患者を層別化する方法であって、患者試料から分子データの1つ以上のセットを有するデータセットを得るステップと、既知の表現型の分子データ、好ましくは、患者の遺伝子の1つ以上の発現の分子データのデータベースと比較して上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率を割り出すステップと、

上記確率に基づいて生物学的ネットワークの活性を推論するステップと、

上記分子データの変化の確率に基づいて、上記ネットワーク内のインタラクションの確率を通して上記患者についてのネットワークの情報の流れの確率を割り出すステップと、完全なインタラクションの確率分布からサンプリングによる上記患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを生成するステップと、

上記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを用いて、患者データベースにおける他の被験体からの上記患者の距離を計算するステップと、

前のステップの結果に基づいて、上記患者を臨床的に関連するグループに割り当てるステップとを有する当該方法により特に達成される。

【0005】

この方法は、患者試料中の多様な分子様式から測定される変化又は変化のレベル、例えば、遺伝子の活性レベル、コピー数等によりオーバーレイされる生物学的ネットワークとして捉えられる生物学的知識の使用に基づいている。従って、この方法は、有利なことに、患者のネットワークの変化又は活性のレベルを明示的に捉え、或る患者を他の患者と区別するこれらのネットワークの変化又は活性のレベルを用いることを可能にする。病的組織内の細胞、特に腫瘍細胞は、そのようなネットワークを使用して内部情報及び環境情報を処理するので、この方法は、既存の方法よりも非常に多様な細胞表現型を捉えるのに適している。従って、非常に正確に臨床的に関連するグループに患者を層別化することができる。

【0006】

本発明の好ましい形態では、上記分子データは、ナンセンス突然変異、一塩基多型(SNP)、コピー数多型(CNV)、スプライシング変異、制御配列の変異、小欠失、小挿入、小挿入欠失、大欠失(gross deletion)、大挿入、複雑な遺伝子再配列、染色体間再配列、染色体内再配列、ヘテロ接合性の消失、繰返し挿入、繰返し欠失、DNAメチル化、ヒストンメチル化又はアセチル化状態、遺伝子及び/又は非コードRNA発現及び/又はDNA結合部位又は領域を明らかにするクロマチン沈降データについてのデータを有する。

【0007】

更に好ましい形態では、上記分子データは、ゲノム配列決定、免疫組織化学、FISH、PCR技術及び/又はマイクロアレイ技術により得られる。

【0008】

他の好ましい形態では、上記既知の表現型の分子データのデータベースとの比較は、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び/又は生物学的機能に関するデータベースとの比較である。特に好ましい形態では、上記生物学的アノテーションデータベースは、米国国立がん研究所経路インタラクションデータベース、KEGG経路データベース、BioCartaデータベース、Pantherデータベース、Reactomeデータベース及び/又はDAVIDデータベースである。

【0009】

他の好ましい形態では、上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、確率的グラフィカルモデルのフレームワークを用いて上記分子データをまとめることによって上記ネットワーク内の個々の遺伝子の変化する発現レベルを推定することにより割り出される。本発明の特に好ましい形態では、上記確率的グラフィカルモデルのフレームワークは、因子グラフのフレームワークである。

【0010】

他の好ましい形態では、上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、確

10

20

30

40

50

率的グラフィカルモデルのフレームワーク、好ましくは、因子グラフを用いて上記分子データをまとめることによって上記ネットワーク内の変化するコピー数のレベル、変化するメチル化状態又はゲノム遺伝子座又はゲノム領域の突然変異のために変化する遺伝子機能を推定することにより割り出される。

【0011】

本発明の更に他の好ましい形態では、上記インタラクションは、分子の変化を伴う遺伝子又はゲノム遺伝子座に関するインタラクションである。特に好ましい形態では、上記インタラクションは、経路データベースに定義されているような生物学的ネットワークに属する遺伝子又はゲノム遺伝子座に関するインタラクションである。

【0012】

本発明の更に好ましい形態では、上記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスの作成が、試料の情報流れベクトルの分布の生成のために用いられる。

【0013】

本発明の他の好ましい形態では、他の被験体からの上記患者の上記距離が、或るネットワークにおける情報流れベクトルのペアワイズ距離の平均として計算される。

【0014】

特に好ましい形態では、上記情報流れベクトルのペアワイズ距離は、或るネットワークにおける上記情報流れベクトル間のユークリッド距離として又は重み付けされたユークリッド距離として計算され、上記情報流れベクトルの各入力についての重みは上記或るネットワークにおける当該インタラクションの深さに比例する。

【0015】

本発明の更に好ましい形態では、臨床的に関連するグループへの上記患者の上記割り当ては、患者データベース内の1つ、それ以上又は全ての被験体との上記患者のペアワイズ距離に基づいてクラスタリングアルゴリズムを用いて行われる。

【0016】

本発明の更に他の好ましい形態では、上記患者データベースは、病気に関連するデータベースである。がん性疾患に関連するデータベースが特に好ましい。

【0017】

本発明の他の好ましい形態では、上記臨床的に関連するグループは、がん性疾患又は治療後の被験体のがん性疾患の再発の可能性に関連している。本発明の特に好ましい形態では、上記がん性疾患は、卵巣がん、乳がん又は前立腺がんである。

【0018】

本発明の更に他の好ましい形態では、上記臨床的に関連するグループは、1つ以上のプラチナ製剤を有する治療に対する被験体の反応の可能性に関連する。

【0019】

他の観点では、本発明は、がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性に関連する生物学的マーカー又は生物学的マーカーのグループであって、

表1に示されている変化するエンドセリン経路、変化するセラミドシグナル伝達経路、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路、変化するパキシリン非依存性の a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路、変化するオステオポンチン経路、変化する I L 6 シグナル伝達経路、変化するテロメラゼ経路、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナル伝達経路、変化する P L K 2 及び P L K 4 経路、変化する E P O シグナル伝達経路、変化する p 5 3 経路、変化する V E G F R 1 及び V E G F R 2 シグナル伝達経路、変化する V E G F R 1 特異的経路及び変化するシンデカン 1 シグナル伝達経路から選択される少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 の又は全てのマーカーを有する、当該生物学的マーカー又は生物学的マーカーのグループに関係がある。

【0020】

他の観点では、本発明は、医学的状态を検出する、診断する、段階別にする、監視する若しくは予知する、又は、上記医学的状态、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんの治療に対する被験体の反応性を検出、診断、監視若しくは予知するためのアッセイ方法で

10

20

30

40

50

あって、

(a) 被験体から得られた試料中の本明細書において上記に定義された層別生物学的マーカー又は生物学的マーカーのグループの変化を調べるステップと、

(b) 対照試料中のステップ(a)と同じマーカー又はマーカーのグループの変化を調べるステップと、

(c) ステップ(a)とステップ(b)とのマーカーの変化の差を決定するステップと、

(d) ステップ(c)において得られる結果に基づいて、医学的状态の存在若しくは段階又は上記医学的状态の治療に対する被験体の反応性を決定するステップと

を少なくとも有する当該アッセイ方法に関する。

10

【0021】

好ましい形態では、上記医学的状态はがんであり、より好ましくは卵巣がんである。

【0022】

更に他の観点では、本発明は、

患者からの多様式分子プロファイリングデータを有するデータセットを与える入力部と、プロセッサが本明細書において上記又は下記に定義される本発明に係る方法を実行することを可能にし、上記患者の生物学的ネットワークの情報の流れの変化の程度を定量化するコンピュータプログラム製品と、

臨床的に関連するグループへの患者の割り当てを出力する出力部であって、上記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、上記ネットワーク及び他の臨床的に関連するグループ及び/又は健康な被験体の情報の流れに関連して視覚化される当該出力部とを有する臨床意思決定支援システムに関する。

20

【0023】

本発明の好ましい形態では、上記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、上記ネットワーク及び他の臨床的に関連するグループ及び/又は健康な被験体の情報の流れに関連して視覚化される。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】生物学的ネットワーク又は経路に関連する単一の患者からの多様式ハイスループット分子プロファイリングデータを用いて本発明に係る臨床意思決定支援システム及び基礎となる方法論に関して概略を与えている。

30

【図2】生物学的ネットワーク内の要素間のインタラクションを示している。この図は、生物学的経路内の遺伝子のインタラクションの例を示している。

【図3】特定の生物学的経路に基づく多数の患者のネットワークの情報の流れのベクトルのヒートマップを示している。ネットワークの情報の流れのベクトルは、2つの主要な患者のクラスター又はグループを形成するために、それらの対の距離に基づいてクラスター化された。ヒートマップ内の任意の或る画素における色は、或る患者についての生物学的経路の特定のノードにおける情報の流れの複数のインスタンスの平均を示している。色が暗いほど、経路内の当該位置において情報の流れの平均が高い。

【図4】図3のクラスタリングに基づいて割り出された患者の2つのグループのプラチナ製剤を用いない生存率曲線を示している。図から分かるように、患者の2つのグループに対応する生存率曲線は、互いにかなり異なる。そのような生存率曲線における分離が単に偶然である確率であるp値は、0.021と計算され、図にみられる生存率曲線の差が統計的に有意であることを示している。

40

【発明を実施するための形態】

【0025】

本願発明者等は、細胞間インタラクションの高められた認識を実現し、従って、臨床的に関連するグループへの患者の改善された層別化を可能にする手段及び方法を開発した。

【0026】

本発明は特定の実施形態に関して説明されるが、この説明は限定的な意味に解釈される

50

べきではない。

【0027】

本発明の例示的な実施形態を詳細に説明する前に、本発明を理解するために重要な定義が与えられる。

【0028】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において用いられる場合、「a」及び「an」の単数形は、文脈がそれ以外のことを明らかに規定する場合を除いて、対応する複数形も含んでいる。

【0029】

本発明に関しては、「約」という用語は、当業者が当該特徴の技術的効果を依然として確実にすると理解する正確さの幅を意味している。この用語は、典型的には、示された数値からの $\pm 20\%$ 、好ましくは $\pm 15\%$ 、より好ましくは $\pm 10\%$ 、更に好ましくは $\pm 5\%$ のずれを示すものである。

【0030】

「有する」という用語は限定的ではないことを理解されたい。本発明のために、「より成る」という用語は、「有する」という用語の好ましい形態であるとみなされる。以下において、あるグループが少なくともある数の具体的表現を有するように規定される場合、これは、好ましくはこれらの具体的表現のみより成るグループを含むことも意味する。

【0031】

また、明細書及び特許請求の範囲における「第1」、「第2」、「第3」又は「(a)」、「(b)」、「(c)」、「(d)」等の用語及びこれらに類する用語は、類似する要素を区別するために用いられており、必ずしも連続する順序又は発生順を説明するために用いられるものではない。そのように用いられている用語は適切な状況下において置き換え可能であり、本明細書で説明される本発明の実施形態は、本明細書中に説明されている又は示されている順序ではない他の順序で動作可能であることを理解されたい。

【0032】

「第1」、「第2」、「第3」又は「(a)」、「(b)」、「(c)」、「(d)」等の用語が方法又は使用のステップに関係がある場合、本明細書で上記又は以下に記載の適用においてそれ以外のこと示されていない限り、ステップ間に時間又は時間間隔の統一性は存在しない。すなわち、各ステップは、同時に行われてもよいし、そのようなステップの間に秒、分、時間、日、週、月又は更には年の時間間隔が存在してもよい。

【0033】

本発明は、異なってもよいものとして本明細書において説明される特定の方法論、プロトコル、アルゴリズム、試薬等に限定されないことを理解されたい。本明細書において用いられる専門用語は、単に特定の実施形態を説明する目的であり、専ら添付の特許請求の範囲により限定される本発明の範囲を限定するように意図されてはいないことも理解されたい。特に定義されていない限り、本明細書において用いられる全ての技術用語及び科学用語は、当業者により一般に理解されている意味と同じ意味を有している。

【0034】

上記に示したように、本発明は、一観点では、臨床的に関連するグループに患者を層別化する方法であって、

患者試料から分子データの1つ以上のセットを有するデータセットを得るステップと、既知の表現型の分子データ、好ましくは、患者の遺伝子の1つ以上の発現の分子データのデータベースと比較して上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率を割り出すステップと、

上記確率に基づいて生物学的ネットワークの活性を推論するステップと、

上記分子データの変化の確率に基づいて、上記ネットワーク内のインタラクションの確率を通して上記患者についてのネットワークの情報の流れの確率を割り出すステップと、完全なインタラクションの確率分布からサンプリングによる上記患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを生成するステップと、

10

20

30

40

50

上記ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスを用いて、患者データベースにおける他の被験体からの上記患者の距離を計算するステップと、

前のステップの結果に基づいて、上記患者を臨床的に関連するグループに割り当てるステップとを有する当該方法に係している。

【0035】

上記方法の最初のステップにおいて、患者試料から分子データの1つ以上のセットを有するデータセットが得られる。本明細書において用いられる「患者」は、遺伝情報を有する任意の高等真核生物であり得る。好ましくは、上記患者は人間であり、より好ましくは、上記患者は病気を患っている又は病気を患っていることが疑われる人間である。代替として、上記患者は、動物、例えば、犬、猫、牛、馬、豚等のようなコンパニオンアニマル

10

【0036】

本明細書において用いられる「患者試料」は、被験体の体又は生物の任意の好適な要素又は一部から得られる任意の試料である。この試料は、一実施形態では、純粋な組織、臓器又は細胞型から得られる。他の実施形態では、上記試料は、組織、臓器、細胞の混合物から又はその断片から得られる。試料は、好ましくは、消化管、膣、胃、心臓、舌、膵臓、肝臓、肺、腎臓、皮膚、脾臓、卵巣、筋肉、関節、脳、前立腺、リンパ系のような臓器若しくは組織又は当業者に既知の臓器若しくは組織から得られる。本発明の他の実施形態

20

【0037】

腫瘍組織の使用又は腫瘍若しくはがんであることが分かっている臓器から得られる試料の使用が特に好ましい。病気、感染、障害等に関連した又はそれらにより影響を及ぼされると診断された任意の他の臓器、組織、細胞又は細胞型から得られる試料の使用も想定される。本発明の特定の実施形態では、上記試料は、固形腫瘍から、腫瘍又はがんであることが疑われる腫瘍の切除から、罹患した臓器又は組織の生検、例えば、感染した又はがん性の臓器又は組織等から得られる細胞を含んでいる。感染は、例えば、細菌又はウイルス感染である。

30

【0038】

上記試料は、1つ又は1つよりも多い細胞、例えば、組織学的若しくは形態学的に同じ若しくは類似した細胞のグループ又は組織学的若しくは形態学的に異なる細胞の混合物を含んでいる。例えば、体の1つの限定された領域から生じる組織学的に同じ又は類似した細胞の使用が好ましい。

【0039】

特定の実施形態では、試料は、異なる時点において同一の被験体から得られるか、同一の被験体の異なる臓器若しくは組織から得られるか又は異なる時点において同一の被験体の異なる臓器若しくは組織から得られる。例えば、腫瘍組織の試料又は同じ組織若しくは臓器の隣接する非がん性の領域の1つ以上の試料が採取され、分子データの1つ以上のセ

40

【0040】

本明細書において用いられる「分子データ」は、遺伝子的、医学的、生化学的、化学的、生物学的又は物理的状态、又は、被験体、例えば、検査される患者又は試料が分析された若しくは分析される予定である患者に関連するモダリティについてのデータを意味する。そのような状態又はモダリティの非限定的な例は、遺伝子又はゲノム遺伝子座の分子の状態、転写産物の有無又は量/レベル、タンパク質、切断された転写産物、切断されたタンパク質、非コードRNA転写産物、細胞又は組織マーカーの有無又は量/レベル、グリコシル化パターンの有無又は量/レベル、表面マーカーの有無又は量/レベル、グリコシル化パターンの形態、メチル化パターンの有無又は量/レベル、メチル化パターンの形態

50

、 mRNA 又はタンパク質レベルの発現パターンの有無、上記発現パターンの形態、細胞のサイズ、細胞挙動、成長及び環境刺激応答、運動性、組織学的パラメータの有無又は量/レベル、染色挙動、生化学的又は化学的マーカー、例えば、ペプチド、二次代謝産物、小分子、RNAの有無又は量/レベル、転写因子の有無又は量/レベル、染色体領域又は染色体座の形態及び/又は活動度及び当業者には既知の他の状態又はモダリティを有している。

【0041】

「分子データの1つ以上のセットを有するデータセット」という用語は、例えば、患者に関連する又は患者試料から得られる分子的、遺伝子的、医学的、生化学的、化学的、生物学的又は物理的状态を有する上述した状態についてのデータを有するデータセットを意味する。そのようなデータセットは、1つの状態若しくはモダリティについて又は1つよりも多い状態、例えば、複数の状態、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100若しくはそれ以上の状態若しくはモダリティについてのデータを有している。上記データセットは、冗長又は非冗長情報を含んでいる。上記データセットは、当業者には既知の任意の好適な形態、例えば、生データ形式、FASTA形式、プレーンテキスト形式、ユニコードテキストの形式、xml形式、xhtml形式、VCF (Variant Call Format)、GFF (General Feature Format)、BED形式、AVLIST又はAnnovar形式のような生物情報学的アプリケーションのための好適な入力形式で与えられる。

10

【0042】

本発明の上記方法の更なるステップでは、分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率が割り出される。典型的には、この割り出しステップは、既知の表現型の分子データのデータベースとの比較に基づくものである。本明細書において用いられる「変化」という用語は、既知の分子状態又は表現型に関連する比較可能な分子データ、例えば、本明細書において上記又は下記に定義されたような分子データの任意の変化、変異、異常、逸脱又は攪乱を意味する。例えば、分子データが遺伝子の発現に関連する場合、本発明による変化は、上記遺伝子の過剰発現又は上記遺伝子の過小発現若しくは抑制である。追加情報として、変化がない場合、例えば、遺伝子の発現という面においてはベースラインレベルにおける発現が記録される。上記変化のタイプ又はカテゴリは、分析される分子データのタイプに依存して構成され、従って、例えばタンパク質又はRNA等のような生物学的存在の量が分析される場合、例えば抜群に適した閾値に基づいている。そのような閾値は、当業者には既知である及び/又は表現型の記述から得られるか又は適切なデータベースから得られる。上記変化の「可能性」は、当業者には既知の任意の適切なアルゴリズム又は手続きに従って決定される。例えば、上記変化の可能性は、既知の表現型についての統合された分子データの値のマトリクスに基づいて計算される。特定の生物学的存在の変化の可能性を決定する方法は、発現データ、メチル化データのような種々の分子データに関して異なる。この決定は、これらの分子モダリティについてよく知られているアルゴリズムを用いることにより行われ得る。その後、そのようなマトリクスは、関連する、好ましくは臨床的に関連する結果との関連付けの割り出しのために用いられる。本明細書において用いられる「既知の表現型」という用語は、当該技術分野において以前に記録された目に見える若しくはそうでなければ検出可能な、例えば、臨床的に検出可能な側面を与える分子的若しくは臨床的状况について又は当業者には既知の別の点についての任意の情報を意味する。そのような側面は、肉眼での、顕微鏡での、組織学的又は生化学的観察であるか、又は配列情報、遺伝子発現情報に基づくものである。好ましくは、上記既知の表現型は、分子的若しくは臨床的状况についての情報の統合又は、例えば、肉眼での、顕微鏡での、組織学的若しくは生化学的観察等に寄与する全ての、本質的には全ての若しくは最も適切な因子を反映する分子的観点におけるそのような情報の蓄積に基づくものである。好ましい実施形態では、これらの表現型及び特に任意の寄与因子は、データベースの形で与えられる又は示される。

20

30

40

【0043】

50

本発明の上記方法の更なるステップでは、上記定義されたような分子データの1つ以上のセットにおける変化の可能性に基づいて、生物学的ネットワークの活性度が推論される。本明細書において用いられる「生物学的ネットワーク」という用語は、好ましくは、肉眼での、顕微鏡での、組織学的若しくは生化学的観察により関連付けられる生物学的又は分子的なインタラクションのグループを意味する。そのような生物学的ネットワークの非限定的な想定される例は、予め定義された生物学的に意味のある遺伝子のサブセット、インタラクション遺伝子若しくは遺伝因子のネットワーク、生物学的経路、予め定義された生物学的過程又は予め定義された分子間インタラクション若しくは分子機能である。本明細書において用いられる「生物学的経路」は、細胞に利用可能なインタラクションの集合機能を作るために相互の個々の機能に基づく遺伝子又は因子のグループ間において起こる
10
インタラクションのセットを意味する。本明細書において用いられる「予め定義された生物学的に意味のある遺伝子のサブセット」は、例えば、機能的影響、特定の因子、例えば、成長因子、栄養素、転写因子、細胞のサイズ、ストレス等に依存するレギュロームを持つゲノム領域のセットを有している。本明細書において用いられる「予め定義された生物学的過程」は、例えば、転写制御、代謝過程、外部因子に対する細胞応答、ストレスに対する細胞応答、成長因子、栄養供給等又は細胞内輸送活性を含んでいる。「予め定義された分子間インタラクション若しくは分子機能」は、例えば、リガンド-受容体インタラクション、リガンド-イオンチャネルインタラクション、受容体結合、例えば、アンドロゲンのその同種受容体への結合等を有している。本明細書において用いられる「推論される」という用語は、生物学的ネットワークの同定をもたらす適切な偏差又は計算活動に関連
20
している。例えば、好ましくは、HUGIN、連続的な更新を伴う確率伝搬法又は期待値最大化(EM)アルゴリズムを有するジャンクションツリー推論アルゴリズムのような適切なアルゴリズムが用いられる。これらの及びその他の好適なアルゴリズムは、当業者には既知であるか、又はVoske等の2010,Bioinformatics,26(12):i237-i245のような適切な科学文献から得られる。上記文献は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。

【0044】

本発明の上記方法の他のステップでは、検査される患者又は患者の検査される組織又は細胞試料についてのネットワークの情報の流れの確率が割り出される。この割り出しプロセスは、本明細書において説明されるような変化する分子データの確率に基づくものである。本明細書において用いられる「ネットワークの情報の流れ」又は「ネットワークの情報の流れの確率」という用語は、認識されるネットワークに取り込まれる、好ましくは、取り込まれる生物学的経路内の遺伝子又は他の要素間のインタラクションによって与えられる情報を意味する。例えば、ネットワークが(図2に示されているような)遺伝子A、遺伝子B及び遺伝子Cの間のインタラクションを規定する場合、このネットワーク内のインタラクションは、遺伝子Cが変化、例えば、過剰発現するために遺伝子A又は遺伝子Bが変化、例えば、過剰発現する必要があることを示す。従って、上記ネットワークの情報の流れは、インタラクションの確率(I_1)と見なされ、変化する遺伝子A又は遺伝子Bと同時に変化、例えば、過剰発現する遺伝子Cとの同時確率により反映される。この同時確率(p_1)は、(遺伝子A, 遺伝子B及び遺伝子Cの間の)特定のインタラクションが
30
この患者において活性化されたことの確率である。従って、ネットワークの情報の流れ又はネットワークの情報の流れの確率は、特定のインタラクションが活性化される確率の機能ユニットを与える。上記ネットワークの情報の流れは、例えば、割り出される生物学的ネットワークに依存して、1つのインタラクション又は1つよりも多いインタラクションについて割り出される。従って、インタラクション数及びインタラクションの依存性、相互関係等は、前の方法のステップにおいて割り出される生物学的ネットワークに依存する。特定の生物学的ネットワーク又は経路において定義される全てのインタラクションについてのそのような確率のベクトルは、本発明に関する中では「ネットワークの情報の流れのベクトル」と考えられる。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施形態では、ネットワークの情報の流れ又はネットワークの情報の流れの確率は、例えば、基礎となる生物学的ネットワークを反映して任意の適切な方式に従って統合、併合又は集約化される。更に、特定のインタラクションは、例えば、量の閾値、発現の閾値、サイズの閾値等のような閾値に依存して除外又は無視される。適切な閾値は、当業者には既知であるか、又は適格なテキストブック若しくは科学文献から得られる。

【0046】

この方法の更なるステップでは、患者試料についてのネットワークの情報の流れの複数インスタンスが生成される。従って、本明細書において上記に定義されたネットワークの情報の流れのベクトルは、各確率は生物学的ネットワーク内の特定のインタラクションが当該患者において活性化された可能性である確率のベクトルと見なされる。そのような情報の流れのベクトルは、例えば、

10

$$V = [I_1 \quad I_2 \quad I_3 \quad \dots \quad I_N]$$

という形を有している。ここで、各位置は、生物学的ネットワーク内の特定のインタラクションに対応している。この確率のベクトルから、複数のネットワークの情報の流れの状態ベクトルが生成され、或る生物学的ネットワーク及び或る患者又は被験体における各インタラクションは、(例えば、その状態において1として表される)活性又は(例えば、その状態において0として表される)不活性の特定の状態を割り当てられる。従って、ネットワークの情報の流れのベクトルのインスタンスにおける任意の或る位置での1又は0の確率は、前のステップにおいて計算されるような活性である当該インタラクションの確率に等しいと考えられる。例えば、特定の生物学的ネットワークにおける、例えば、生物学的経路におけるインタラクションの全ての活性化の確率が $\{p_1, p_2, p_3, \dots, p_N\}$ として与えられる場合、これらの複数のネットワークの情報の流れからの試料の状態が作り出される。各試料の状態は、例えば、ネットワークの情報の流れの確率としての同じ長さの0及び1のベクトルとして表され、従って、患者又は被験体についての生物学的ネットワークの1つの可能な状態を捉え、インタラクションの幾つかは活性であり、他は不活性である。

20

【0047】

特定の実施形態では、試料の状態又は試料の状態ベクトルは、メトロポリス・ヘイスティングアルゴリズム、ギブスサンプリング、スライスサンプリング又は任意のモンテカルロサンプリング法を用いてネットワークの情報の流れのベクトルにおける確率から生成される。

30

【0048】

例えば、ネットワークの情報の流れのベクトル及び試料の分布は、

$$v1 = [1 \quad 1 \quad 0 \quad \dots \quad 1]$$

$$v2 = [1 \quad 0 \quad 0 \quad \dots \quad 1]$$

$$v3 = [0 \quad 1 \quad 0 \quad \dots \quad 0]$$

$$v4 = [1 \quad 1 \quad 1 \quad \dots \quad 0]$$

という形を有している。

【0049】

典型的には、上記ネットワークの情報の流れのベクトル又は試料の分布は、検査される患者のネットワーク内の情報の流れを表す。すなわち、ネットワーク、例えば、経路上の集められた又は累積した情報、活性化又は優れた若しくは高位のネットワーク若しくは細胞活動に関する関連性を与える。

40

【0050】

これらの複数の試料は、好ましくは、特定のネットワーク内の、例えば、或る患者についての特定の経路内のインタラクション状態の完全な確率分布を得る手段として用いられる。好ましい実施形態では、個々の確率に基づくネットワークのN個のインタラクションについての情報の流れの状態が、検査される患者又は被験体に関して生成される。本明細書において用いられる「特定のネットワークにおけるインタラクションの状態の完全な確

50

率分布」という用語は、活性であるネットワークにおける各インタラクションの同時確率を意味する。

【0051】

他の実施形態では、上記インタラクションは、任意のやり方で順序付け (ordering) される。典型的な実施形態では、インタラクションは、ネットワーク内の、例えば、経路内の相対的位置に従って順序付けされる。ネットワーク又は経路内の位置は、適切な情報リポジトリから、例えば、経路データベース、インタラクションデータベース等から又は適切な科学文献から得られる。或る生物学的ネットワークに関するネットワークの情報の流れのベクトルは、好ましくは、生物学的ネットワークの構造に従って命令される。例えば、生物学的ネットワークが例えば無閉路有向グラフ (DAG) であると考えられる場合、生物学的ネットワークの根部 (root) のより近くに見えるインタラクションは、生物学的ネットワークの葉において生じるインタラクションと比較して異なるように重み付けされる。この優先的なインタラクションの順序付けは、生物学的ネットワーク全体を捉えるネットワークの情報の流れのベクトルの優先的な順序付けをもたらす。その後、ネットワークの情報の流れのベクトルの優先配列は重みの形で捉えられ、その値はネットワークにおける他の値よりも幾つかのインタラクションに高い重要性を割り当てられる。しかしながら、ここで説明されている方法論は、この手法に限定されるものではない。従って、本発明は、幾つかの他の可能なネットワークの特性、例えば、中間、中心性、クラスタリング係数、程度等のようなネットワークにおける状態に秩序をもたらすために用いられる特性の使用も想定している。これらの特性は、当業者には既知のソーシャルネットワーク解析から得られる測定基準を表す。更なる詳細は、適格な文献又はソーシャルネットワーク解析から得られる。

10

20

【0052】

特に好ましい実施形態では、上記ネットワークは、無閉路有向グラフ (DAG) の形で与えられる又は規定される。従って、インタラクションはグラフの最上位ノードからの深さに基づいて秩序をもたらされる。代替として、ネットワークは、環状グラフで与えられる。従って、ネットワークは破壊され、サイクルが分解され、無閉路有向グラフ (DAG) をもたらし、表す。

【0053】

更に特に好ましい実施形態では、これらのインタラクションの1つ、それ以上若しくはそれぞれの活性化の確率又はネットワークの情報の流れの複数のインスタンスの作成は、試料及びネットワークの情報の流れのベクトルの分布を作成するために用いられる。

30

【0054】

しかしながら、本発明は、この形態に限定されるものではない。更に、代替のインタラクションの形態又は順序も想定される。従って、本発明は、小ネットワーク又はサブネットワークを有するネットワークモジュールも想定しており、よって、ネットワークモジュール間の情報の流れは情報の流れのベクトルとして表され得る。特定の実施形態では、1つ以上のより高レベルのモジュール、ネットワーク又は超ネットワークが、1つよりも多い小ネットワーク、単一モジュール又はサブネットワークを有する。従って、情報の流れは、上記ネットワークの階層のインタラクション、例えば、超ネットワーク又は階層的に配列された小ネットワーク若しくは単一ネットワークモジュールのグループ内の下位モジュールと上位モジュールとの間の、又は、同じレベルの階層の種々のモジュール間の任意のインタラクションから得られる。遺伝子又は分子の変化ではなく、そのようなネットワークモジュール間の情報の流れを規定する方法のステップは、好ましくは、本明細書において説明される原理に基づいて実現される。

40

【0055】

他の実施形態では、ネットワークの情報の流れのベクトルの分布もまた、上記ネットワークの情報の流れのベクトルに関係する若しくは該ベクトルの基礎になる又は上記ネットワークの情報の流れのベクトルに寄与するインタラクションに関係する若しくは該インタラクションの基礎になる遺伝子、ゲノム遺伝子座、転写産物等又はそれらのグループ若し

50

くは組み合わせの活性又は変化のレベルに基づいてモニタリングされる。

【0056】

本発明の特に好ましい実施形態では、上記ネットワークの情報の流れのベクトルに關係する若しくは該ベクトルの基礎になる又は上記ネットワークの情報の流れのベクトルに寄与するインタラクションに關係する若しくは該インタラクションの基礎になる遺伝子、ゲノム遺伝子座、転写産物等又はそれらのグループ若しくは組み合わせの活性又は変化のレベルに基づくモニタリングにおいて遭遇するいかなる矛盾する状態もが、全分布から乗り除かれる。

【0057】

本発明の更なるステップでは、試料が上記に規定されたステップに従って検査される患者の、患者データベース内の他の被験体からの距離が計算される。この計算は、ネットワークの情報の流れの複数のインスタンスに基づくものである。本明細書において用いられる「距離」という用語は、本明細書において上記に定義されたネットワークの情報の流れの2つ以上のインスタンスの間の数学的又は統計的距離を意味する。この距離は、当業者には既知の任意の適切な方法、プロセス又はアルゴリズムを用いて計算され得る。本明細書において用いられる「患者データベース内の他の被験体」という用語は、1つ以上の被験体、特に、データリポジトリから得られる1つ以上の被験体データを意味する。そのような被験体は、特定の病気又は医学的状态に関して健康又は正常である。代替として、被験体は、病気又は医学的状态を患っており、好ましくは、別々に診断、検出及び/又は立証された病気又は医学的状态を患っている。別々の診断又は検出は、例えば、組織学的、生化学的、遺伝学的等の全ての適切な診断手順に基づくものである。本明細書において用いられる「健康な被験体」という用語は、同じ病気に関して第二の被験体、例えば、人間と比較して特定の病気を患っていない生物体、好ましくは、人間に関連している。従って、「健康な」という用語は、被験体が病気の症状を示さない特定の病気の状況を意味する。よって、この用語は、人がいかなる病気にも全くかかっていないことを必ずしも意味しない。しかしながら、これらの人も本発明の目的のためには健康であると考えられる。

【0058】

更に、上記患者データベース内の被験体は、或る疾病又は医学的状态に関する素因を有しているとみなされ得る。そのような素因は、当業者には既知である塩基多型、遺伝子重複、ゲノム再配列、特定の遺伝子発現値等の存在を含んでいる。好ましくは、患者データベースからの分子データ又は分子データの1つ以上のセットを有する分子データ又はデータセットが、本明細書において説明される方法に従うネットワークの情報の流れの作成のために用いられる。より好ましくは、患者データベースからの分子データの1つ以上のセットを有する分子データ又はデータセットに基づいた上記又は下記に説明される本発明の方法のステップの対応する実行により得られるネットワークの情報の流れ又はネットワークの情報の流れのベクトルは、対応するネットワークの情報の流れの距離の計算、より好ましくは、対応するネットワークの情報の流れのベクトルの計算のために用いられる。

【0059】

特定の実施形態では、上記距離の計算は、患者データベース内の1個よりも多い被験体に基づいて、例えば、2、3、4、5、10、20又はそれ以上の被験体に基づいて行われる。これらの被験体は、好ましくは、同じ又は類似の病気又は医学的状态を患っているとみなされている。それら被験体は、別々に診断、検出及び/又は立証された病気又は医学的状态を患っている。これらの被験体からのデータは、試料が上記に規定されたステップに従って検査される患者の距離を計算する前に平均化される。

【0060】

更に他の実施形態では、上記距離の計算は、他の被験体からの既に与えられている又は或るネットワークの情報の流れに基づいて行われる。そのようなネットワークの情報の流れは、特定のデータベース若しくはデータリポジトリに存在するか、又は現在の特許請求の範囲に係る方法の前の又は独立した実行において得られたものである。代替として、ネットワークの情報の流れは、現在の特許請求の範囲に係る方法の以前の検査又は以前の実

10

20

30

40

50

行において調べられた又は検査された患者から得られたものであり得る。

【0061】

本発明の特に好ましい実施形態では、上記他の被験体からの患者の距離は、或るネットワークに関する情報の流れのベクトルの対の距離 (pairwise distance) の平均として計算される。例えば、患者及び患者データベースから得られるような1、2、3、4、5、10、15、20、50、100又はそれ以上の被験体若しくは任意の他の数の被験体の情報の流れのベクトルの対の距離の平均が計算される。情報の流れのベクトルの対の距離の平均の計算のために、任意の適切な手続き、アルゴリズム又は距離の測定が用いられ得る。例えば、マンハッタン距離、マハラノビス距離又はカイ二乗距離を計算する手続きのような情報検索理論から知られる適切な手続きに従って距離が計算される。2つのベクトルの1相関の計算も想定される。これらの手続きの詳細な及び更なるパラメータは、当業者には既知であるか、又は適切なテキストブック若しくは適格な文献から得られる。

10

【0062】

更に好ましい実施形態では、上記情報の流れのベクトルの対の距離は、或るネットワークにおける情報の流れのベクトル間のユークリッド距離、例えば、患者の情報の流れのベクトルと患者データベースから得られるような1、2、3、4、5、10、15、20、50、100若しくはそれ以上の被験体又は任意の他の数の被験体の情報の流れのベクトルとのユークリッド距離として計算される。例えば、二人の患者の場合 (患者1は検査される患者であり、患者2はデータが導出可能であるか又は患者データベースから得られる。) には、以下の式が、上記ネットワークの情報の流れのベクトル間のユークリッド距離の計算のために用いられ得る。式中、 x は患者1に属する或るネットワーク、例えば、経路についての試料の情報の流れのベクトルであり、 y は患者2に属する試料の情報の流れのベクトルである。

20

$$D(\text{Patient1}, \text{Patient2}) = \sum_x \sum_y (x - y) \cdot (x - y)$$

30

【0063】

更に他の好ましい実施形態では、上記情報の流れのベクトルの対の距離は、重み付けされたユークリッド距離として計算される。本発明の特に好ましい実施形態では、上記重み付けされたユークリッド距離の計算は、或るネットワークにおけるインタラクションの深さに比例する情報の流れのベクトルへの各入口のための重み付けに基づいている。

【0064】

この方法の最後のステップでは、調べられた又は検査された患者が臨床的に関連するグループに割り当てられる。この割り当ては、本明細書において上記又は下記に定義されるような患者データベース内の他の被験体からの上記患者の距離の計算の結果及び成果に基づくものである。本明細書において用いられる「割り当て」という用語は、患者が分子データ、表現型、徴候等に関する患者データベース内の被験体と類似している又は同じである確率の決定を意味する。従って、この用語は、本明細書において上記又は下記に定義されるような患者データベース内の他の被験体からの患者の距離の計算の結果及び成果に基づく病気若しくは医学的状態の診断若しくは検出又は病気若しくは医学的状態の素因の検出を含んでいる。本明細書において用いられる「臨床的に関連するグループ」という用語は、臨床的に検出可能な又は臨床的に重大な状態、例えば、病気、病気の素因等に苦しむ被験体又は患者のグループを意味する。そのようなグループは、同一の又は類似する徴候、表現型、分子の挙動等によって識別される。この用語は、患者試料から導出可能な分子データに基づいて区別可能な任意の病気又は医学的状態を含んでいる。臨床的に関連するグループについての特定のデータ及び情報は、当業者には既知であるか、又は適格な文献

40

50

、例えば、医学のテキストブック、データリポジトリ等から得られる。

【0065】

本発明の他の特に好ましい実施形態では、臨床的に関連するグループへの上記患者の上記割り当ては、クラスタリングアルゴリズムを用いて行われる。例えば、上記割り当ては、患者データベース内の1つ、それ以上又は全ての被験体との上記患者の対の距離に基づいてクラスタリングアルゴリズムを用いて行われる。好適なクラスタリングアルゴリズムは、当業者には既知である。そのようなアルゴリズムの使用に基づいて、患者のサブグループが定義される。代替又は追加として、他の教師なしの学習方法が使用され得る。

【0066】

好ましい実施形態では、上述した方法又はアルゴリズムのいずれかの助けを借りて得られるクラスタ数は、表現型、例えば、臨床表現型の数と同様であるか、それに本質的に対応するか、又はそれと同じであり、本発明に係る方法は区別することができる。

10

【0067】

本発明の特定の実施形態では、例えば、結果が病気又はがん生存率である場合、上記患者のグループは生存曲線に基づいて特徴付けられる。生存曲線は、適切な推定量、好ましくは、カプラン-マイヤ推定量を用いてプロットされる。他の特定の実施形態では、カプラン-マイヤ推定量ががんの進行、より好ましくは卵巣がんの進行又はがんの再発、より好ましくはプラチナ療法後の卵巣がんの再発の確率を推定するために用いられる。患者のグループ間の生存率の差の統計的有意性は、適切な手続き、例えば、カプラン-マイヤ曲線における差のログランク検定又はマンテル-ヘンツェル検定を用いて評価される。

20

【0068】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書において上記又は下記に述べられる患者データベースは、病気に関連するデータベースである。「病気に関連するデータベース」という用語は、特定の病気若しくは医学的状态又は病気若しくは医学的状态のグループ若しくは系統群(family)に苦しむ患者又は被験体についてのデータを有するデータベースを意味する。そのようなデータベースは、任意の適切な量又はタイプの情報、例えば、特定の病気を患っている被験体についての任意のタイプの分子データ、特に、比較可能な又は健康被験体に対して変化する値を有している。上記データベースは、同じ又は同様の病気又は医学的状态に苦しむ1つよりも多い被験体から得られる平均値も有している。特に好ましい実施形態では、上記病気に関連するデータベースは、がん性疾患に関連するデータベースである。特定の実施形態では、がんゲノムアトラス(TCGA)データベースが用いられる。しかしながら、他の好適ながん固有のデータベースが代替又は追加として用いられ得る。

30

【0069】

上記データベースは、任意の起源、サイズ、構造又は同一性のデータベースであり得る。例えば、そのようなデータベースは、病院又は医療行為施設若しくは任意の他の医療施設にある及び/又はそれらにより維持されるデータベースである。これは、例えば、上記施設にかかっている又は過去に上記施設にかかっていた患者の特定のデータを有している。そのようなデータベースは、より広範囲にわたるデータベース、例えば、地域データベース、州全体の若しくは全国的なデータベース又は国際データベース等とのインターフェイスも有している。

40

【0070】

本発明の特定の実施形態では、本明細書において上記又は下記に定義されるような方法のステップが、同じ生物学的ネットワーク、例えば、生物学的経路に基づいて又は異なる生物学的ネットワーク、例えば、生物学的経路に基づいて一回又は複数回行われる。例えば、上記ステップは、対応するデータベース内、例えば、経路のデータベース内に示されている任意の生物学的ネットワーク、例えば、生物学的経路に関して行われる。代替として、上記ステップは、適切なデータベース、例えば、経路のデータベースに示される生物学的ネットワーク、例えば、経路のサブセットに関して行われる。これらの方法の実行も、種々のデータベースに基づいて、分子データの追加のセットに基づいて、データ又はイ

50

ンタラクションの中間の統計的評価に基づいて一回又は複数回繰り返され得る。

【0071】

本発明の好ましい実施形態では、患者試料からの分子データは、ナンセンス突然変異、一塩基多型 (SNP)、コピー数多型 (CNV)、スプライシング変異、制御配列の変異、小欠失、小挿入、小挿入欠失、大欠失、大挿入、複雑な遺伝子再配列、染色体間再配列、染色体内再配列、ヘテロ接合性の消失、繰返し挿入、繰返し欠失、DNAメチル化、ヒストンメチル化又はアセチル化状態、遺伝子及び/又は非コードRNA発現及び/又はDNA結合部位又は領域を明らかにするクロマチン沈降データ及び/又はこれらの特徴の任意の組み合わせについてのデータを有している。

【0072】

他の好ましい実施形態では、上記分子データは、当業者には既知の任意の適切な技術、方法又は手法により得られる。例えば、データは、例えば、特定の領域若しくは遺伝子の又は発現配列の配列決定、特に、ゲノム配列決定又はゲノムの一部の配列決定、例えばcDNAの配列決定等より得られる。次世代配列決定方法又はハイスループット配列決定方法が好ましい。例えば、被験体のゲノム配列は、MPSS (Massively Parallel Signature Sequencing) を用いることにより得られる。想定される配列方法の一例は、パイロシーケンシング、特に、例えばロシェ454ゲノムシーケンサに基づく454パイロシーケンシングである。この方法は、各水滴が、後にクローン性コロニーを形成する単一のプライマ被覆ビーズに取り付けられた単一のDNA鋳型を含む状態で油剤中の水滴の内部でDNAを増幅する。パイロシーケンシングは、新生DNAに加えらる個々のヌクレオチドの検出のために光を生成するルシフェラーゼを用い、組み合わせられたデータがシーケンス読出し情報を生成するために用いられる。更に他の想定される例は、例えば、可逆的蛍光標識ターミネータに基づくイルミナ社のゲノムアナライザ技術を用いるイルミナ又はソレクサシーケンシングである。DNA分子は、典型的には、スライド上のプライマに付着しており、ローカルなクローン性コロニーが形成されるように増幅される。その後、ある時間にヌクレオチドの1つのタイプが加えられ、取り込まれないヌクレオチドが洗い流される。次に、蛍光標識されたヌクレオチドの画像が取り込まれ、色素がDNAから化学的に除去され、次のサイクルを可能にする。被験体のゲノム配列を得る更に他の可能な想定される方法は、ライゲーションによる配列決定を用いるアプライドバイオシステムズ社のSOLID技術の使用である。この方法は、配列された位置に従って標識される固定長の全ての可能なオリゴヌクレオチドのプールの使用に基づいている。そのようなオリゴヌクレオチドは、アニーリングされ、ライゲーションされる。その後、配列をマッチさせるDNAリガーゼによる優先的ライゲーションが、典型的には、当該位置におけるヌクレオチドの情報価値のある信号をもたらす。DNAは、典型的には、エマルジョンPCRにより増幅されるので、結果として得られるそれぞれが同じDNA分子のコピーのみを含むビーズは、スライドガラスに堆積され、イルミナシーケンシングに匹敵する量及び長さの配列をもたらす。他の想定される方法は、断片がアレイに連結されたポリTオリゴマにより捉えられるヘリコス社のヘリスコープ技術に基づくものである。各シーケンシングサイクルにおいて、ポリメラーゼ及び単一蛍光標識ヌクレオチドが加えられ、アレイが画像化される。その後、蛍光タグが取り除かれ、サイクルが繰り返される。本発明の方法の範囲内に含まれるシーケンシング技術の更なる例は、ハイブリダイゼーション、ナノポアの使用によるシーケンシング、顕微鏡を使用するシーケンシング方法、マイクロ流体サンガーシーケンシング又はマイクロチップを使用するシーケンシング方法によるシーケンシングである。本発明は、更に、これらの技術の更なる開発、例えば、配列決定の精度又は有機体のゲノム配列の決定のために必要な時間の更なる改良等も想定している。ゲノム配列は、任意の適切な質、正確さ及び/又は適用範囲において得られる。ゲノム配列の収集は、特定の実施形態においては以前に得られた又は独立して得られる配列情報、例えば、データベース、データリポジトリ、配列決定計画等の使用も含んでいる。

【0073】

10

20

30

40

50

代替として、分子データは、免疫組織化学的 (I H C) 方法又は手法により得られる。従って、適切な抗体又はインタラクション物質を介して組織切片の細胞内の抗原を検出することによって、異常な又は変化する細胞又は組織領域の存在及び / 又はバイオマーカーの分布及び局在性並びに生物学的組織の種々の部分において異なって発現するタンパク質が検出される。抗体と抗原とのインタラクションの視覚化は、種々のやり方で達成され得る。例えば、抗体は、発色反応を触媒する酵素、例えば、ペルオキシダーゼに接合する。代替として、抗体は、フルオロフォア、例えば、フルオレセイン又はローダミン等にタグを付けられる。

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、分子データは、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (F I S H) 法により得られる。従って、染色体上の特定の D N A 配列の有無は、高い程度の配列類似性を示す染色体の特定の部分に結合する蛍光プローブの助けを借りて検出される。

10

【 0 0 7 5 】

代替として、P C R 技術が用いられ得る。対応する方法及び手続きは、当業者には既知であろう。典型的には、定量 P C R 又はリアルタイム P C R 法が実行され得る。更に、マルチプレックス P C R が実行され得る。更なる詳細及び方法のパラメータは、適切なテキストブック又はプロトコル集から得られる。

【 0 0 7 6 】

本発明は、更に、マイクロアレイの助けを借りる分子データの取得を想定している。マイクロアレイは、c D N A マイクロアレイ、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ若しくは S P N マイクロアレイのような D N A マイクロアレイ又はマイクロ R N A 若しくはマイクロ R N A の集団の検出のための M M チップであり得る。代替として、マイクロアレイは、タンパク質マイクロアレイ、複雑な組織学的分析を可能にする組織マイクロアレイ、生細胞の複雑な検査を可能にする細胞マイクロアレイ、抗体マイクロアレイ又はグリコアレイ (glycoarray) であり得る。更なる詳細、産物及び方法のパラメータは、当業者には既知であるか、又は適切なテキストブック又はプロトコル集から得られる。

20

【 0 0 7 7 】

上記方法のいずれかの助けを借りて得られる分子データは、適切な統計的又は分子的手続き又は制御に従って組織化、構造化、修正及び制御され得る。例えば、データの関連性は、適切な統計的方法に基づいて試験又は制御され、配列データの質は、適切な制御等の助けを借りて調べられる。

30

【 0 0 7 8 】

分子データは、代替又は追加として、データベース若しくはデータリポジトリから得られるか、又は、同じ患者及び / 又は親族若しくは家族又は患者が属するグループ若しくは団体のメンバーによる現在述べられている方法の以前の実行から得られる。

【 0 0 7 9 】

本発明の他の好ましい実施形態では、本明細書において上記に定義されたような分子データの 1 つ以上のセットにおける変化の確率の割り出しは、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び / 又は生物学的機能に関するデータベースとの比較により行われる。好ましくは、分子データは、患者の遺伝子の又は転写産物若しくは非翻訳 R N A を有する R N A 種の 1 つ以上の発現についての分子データが、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び / 又は生物学的又は分子機能に関するデータベースと比較される。

40

【 0 0 8 0 】

特に好ましい実施形態では、上記生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び / 又は生物学的機能に関するデータベースは、正常な、健康な、非異常な (non-aberrant) 状態、条件、組織、配列、表現型、遺伝子型、徴候の非発生等についてのデータを有している。従って、比較は、患者から得られる分子データ又は分子データのセットの正常な、健康な、非異常な状態、条件、組織

50

、配列、表現型、遺伝子型、徴候の非発生等に関連する分子データ又は分子データのセットとのマッチングに基づいて行われる。

【0081】

代替又は追加として、上記比較は、病気、医学的状态、異常なゲノム構造、異常な発現等に関連する分子データとのマッチングを含んでいる。

【0082】

好ましいデータベースは、米国国立がん研究所の経路インタラクションデータベース、KEGG経路データベース、BioCartaデータベース、Pantherデータベース、Reactomeデータベース及びDAVIDデータベースである。しかしながら、現在の特許請求の範囲に係る方法は、上記データベースに限定されるものではなく、任意の他の好適な分子データベースの助けを借りても行われ得る。経路データベース、例えば、上述した経路データベースの1つが特に好ましい。

10

【0083】

本発明の特に好ましい実施形態では、上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、上記分子データを統合することによってネットワーク内の個々の遺伝子の変化する発現レベルを推定することにより割り出される。本明細書において用いられる「個々の遺伝子の変化する発現レベル」という用語は、典型的、正常、健康及び/又は非異常発現が分かっており、好ましくは、対応するデータベース又はデータリポジトリに登録されている又は存在する特定の遺伝子からのRNA種又はタンパク質/ポリペプチド/ペプチド種の発現を意味し、上記典型的、正常、健康及び/又は非異常発現のレベルは、与えられていないか又は調べられる個々の遺伝子又は遺伝子において変化する(例えば、上方制御される、下方制御される、過剰発現される、抑制される等)。この実施形態に関連して、「分子データを統合する」という用語は、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び/又は生物学的機能に関するデータベース又は任意の他の適切なデータベースに基づくこれらの発現データについての比較及び評価のプロセスを意味する。特定の実施形態では、そのようなデータベースは、正常で健康な被験体から得られる上記個々の遺伝子についての発現レベルの情報を有している。1つよりも多い遺伝子の、例えば、遺伝子、経路、レギュローム等のグループの平均発現値の統合も想定される。

20

【0084】

他の好ましい実施形態では、上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、ネットワーク内の変化するコピー数のレベル、変化するメチル化状態又は上記分子データを統合することによるゲノム遺伝子座又はゲノム領域の突然変異のために変化する遺伝子機能を推定することにより割り出される。本明細書において用いられる「変化するコピー数のレベル」、「変化するメチル化状態」及び「ゲノム遺伝子座又はゲノム領域の突然変異のために変化する遺伝子機能」という用語は、典型的、正常、健康及び/又は非異常なコピー数のレベル、メチル化状態又は上記ゲノム遺伝子座における若しくは上記ゲノム領域内の遺伝子機能が分かっており、好ましくは、対応するデータベース又はデータリポジトリに登録されている又は存在するコピー数のレベル、メチル化状態又はゲノム遺伝子座若しくはゲノム領域における遺伝子機能をそれぞれ意味し、上記典型的、正常、健康及び/又は非異常なコピー数のレベル、メチル化状態又は上記ゲノム遺伝子座における若しくは上記ゲノム領域内の遺伝子機能は、与えられていないか又は調べられるゲノム遺伝子座又は上記ゲノム領域において変化する(例えば、突然変異する、変更される、異なる数又は量等で存在する等)。本明細書において用いられる「メチル化状態」という用語は、DNAのメチル化、ヒストンメチル化又はそれらの両方の状態を意味する。この実施形態に関連して、「分子データを統合する」という用語は、生物学的アノテーションデータベース、経路データベース、生物学的プロセスに関するデータベース及び/又は生物学的機能に関するデータベース、突然変異、メチル化状態、コピー数、ゲノム構造等に関するデータベース又は任意の他の適切なデータベースに基づくこれらのコピー数のレベル、メチル化状態及び遺伝子についての比較及び評価のプロセスを意味する。特定の実施形態では

30

40

50

、そのようなデータベースは、正常で健康な被験体から得られるコピー数のレベル、メチル化状態又はゲノム遺伝子座における若しくはゲノム領域内の遺伝子機能についての情報を有している。遺伝子座若しくは領域、種々のゲノム又は種々のゲノム状況、例えば、個体群等の状況よりも多くの統合も想定される。

【0085】

本発明の他の実施形態では、上記分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、種々の又は追加の要素、例えば、スプライシング変異、制御配列の変異、小欠失、小挿入、小挿入欠失、大欠失、大挿入、複雑な遺伝子再配列、染色体間再配列又は染色体内再配列に関する変化、例えば、そのような変異の有無、ヘテロ接合性の消失に関する変化、リピートの挿入又は存在、リピートの欠失又は欠損、ヒストンアセチル化状態に関する変化、非コードRNA発現又はDNA結合部位又は領域を明らかにするクロマチン沈降データに関する変化を推定することにより割り出される。当業者には既知の更なる好適な分子の変化又は変異もまた確認され得る。従って、上記分子データの変化は、本明細書において上記又は下記に定義されるように統合され得る。

10

【0086】

特定の実施形態では、上記変化の確率は、確率的グラフィカルモデルフレームワークを用いることにより推定される。すなわち、分子データの1つ以上のセットにおける変化の確率は、本明細書において上記に定義したような変化する分子の値（例えば、遺伝子発現、コピー数等）を推定することにより割り出される。本明細書において用いられる「確率的グラフィカルモデル」という用語は、グラフのノードが確率変数であり、グラフの縁部がこれらの変数の確率論的關係を表す同時確率分布を特徴付けるための手法を意味する。従って、このグラフは、全ての変数の同時確率が、それぞれが全ての変数のサブセットのみに依存する要素の集まりに分解されるやり方を表す。

20

【0087】

本発明に含まれるグラフィカルモデルフレームワークの好適な例は、ベイジアンネットワーク及びマルコフ確率場を含んでいる。

【0088】

本明細書において説明されたような確率的グラフィカルモデルの推論のための特に好ましい手法は、因子グラフフレームワークである。代替又は追加として、和積（sum-product）アルゴリズム、max-sumアルゴリズム、ルーピー（loopy）確率伝播法等のような他の推論法が用いられる。

30

【0089】

本発明の特定の実施形態では、上記変化の確率は、Vaske et al., 2010, Bioinformatics, 26(12):i237-i245に述べられているようなゲノムモデル（パラダイム）のアプローチについてのデータ統合を用いる経路認識アルゴリズムを用いることにより推定される。

【0090】

本発明の他の実施形態では、ネットワークの情報の流れの確率の認識に寄与するインタラクションは、分子の変化との遺伝子又はゲノム遺伝子座についてのインタラクションである。本明細書において用いられる「分子の変化との遺伝子についてのインタラクション」という用語は、遺伝子の機能、発現、発現産物、転写産物、翻訳産物又は調節（regulation）を1つ以上の他の遺伝子の機能、発現、発現産物、転写産物、翻訳産物又は調節に結び付ける任意のタイプのインタラクション（ I_1 ）を意味し、少なくともこれらの遺伝子の1つに関して、上述したパラメータ又は本明細書において上記に定義されたような他のパラメータの変化が確認されている。そのような結び付きは、例えば、追加の要素又はパラメータにより伝えられる直接的なインタラクション又は間接的なインタラクションに基づく直接的又は間接的な結び付きである。本明細書において用いられる「分子の変化とのゲノム遺伝子座についてのインタラクション」という用語は、機能、状態、例えば、メチル化状態、活性状態、構造、存在、欠損、1つ以上のゲノム遺伝子座の存在を結び付ける任意のタイプのインタラクション（ I_1 ）を意味し、少なくともこれらの遺伝子の1つに関して、上述したパラメータ又は本明細書において上記に定義されたような他のパラメ

40

50

ータの変化が確認されている。そのような結び付きは、例えば、結合因子、転写因子、DNA又はヒストンメチル化若しくはジメチル化酵素の存在等によってもたらされる直接的又は好ましくは間接的な結び付きである。

【0091】

代替として、上記インタラクションは、また、遺伝子の機能、発現、発現産物、転写産物、翻訳産物又は調節を1つ以上のゲノム遺伝子座の機能、状態、例えば、メチル化状態、活性状態、構造、存在、欠損と結び付ける。典型的には、これらのインタラクション又はインタラクションのタイプは、調べられる遺伝子又は遺伝子座の生物学的又は分子的機能の観点から因果関係、例えば、本明細書において定義されるような変化を示す遺伝子又は遺伝子座のような標的遺伝子又は標的遺伝子座を表す。

10

【0092】

本発明の他の好ましい実施形態では、上記に定義されたようなインタラクションは、生物学的ネットワークに属する遺伝子又はゲノム遺伝子座についての分子の変化とのインタラクションである。特に好ましい実施形態では、上記インタラクションは、経路データベース、例えば、米国国立がん研究所の経路インタラクションデータベース、KEGG経路データベース又はBioCartaデータベースにおいて定義されているような生物学的ネットワークに属する遺伝子に関連している。他の好ましい実施形態では、上記インタラクションは、レギュローム、共通の転写調節、共通の代謝過程、外的又は内的要因、例えば、ストレス、栄養素、成長因子等に対する共通の細胞応答、共通の細胞間輸送活性を介して結び付けられる機能的影響を与えるゲノム遺伝子座又はゲノム領域に関連する。そのような結び付き又は実現は、適切なデータベース、例えば、米国国立がん研究所の経路インタラクションデータベースから得られる。

20

【0093】

本発明の好ましい実施形態では、本明細書において上述した臨床的に関連するグループ、すなわち、患者が本発明の方法に従って割り当てられる臨床的に関連するグループは、がん性疾患に関連している。「がん性疾患」という用語は、任意のがん又は腫瘍、特に、当業者には既知の悪性腫瘍型を意味する。特に好ましい実施形態では、上記がん性疾患は、卵巣がん、乳がん又は前立腺がんである。卵巣がんが最も好ましい。

【0094】

本発明の他の実施形態では、上記臨床的に関連するグループは、治療後の被験体のがん性疾患の再発の可能性に関連している。本明細書において用いられる「再発の可能性」という用語は、治療が終了した後、被験体のがん性疾患、例えば、同じがん性疾患を発症する確率を意味する。治療的アプローチががん性疾患を残した後、被験体のがん性疾患のより進行した段階を示す又はがん性疾患の悪化を示す可能性も含まれる。本明細書において用いられる「治療」又は「治療的アプローチ」という用語は、がん性疾患を治療するための医薬物質又は化学物質の使用を意味する。好ましい実施形態では、上記再発の可能性は、対応する治療の後で、卵巣がん、乳がん又は前立腺がんを発症する可能性である。

30

【0095】

本発明の更に他の好ましい実施形態では、上記臨床的に関連するグループは、治療に対する被験体の反応の可能性と関係がある。そのような治療は、任意のタイプのもの、例えば、化学療法、例えば病気に対する化学療法であり得る。本明細書において用いられる「反応の可能性」という用語は、患者が治療に対して反応しない状態になる、例えば、治療又は或る治療組成物に対する耐性を生じる確率を意味する。本明細書において用いられる「化学療法」という用語は、病気に対して、特に、がんを治療するために医薬物質又は化学物質を使用することを意味する。

40

【0096】

本発明の特定の実施形態では、上記臨床的に関連するグループは、プラチナ製剤を用いる治療に反応する卵巣がんの患者対反応しない患者を有している。本発明の他の特定の実施形態では、上記臨床的に関連するグループは、乳がんの再発のより高いリスクを有する乳がんの患者対再発のリスクがより低い患者を有している。本発明の更に他の特定の実施

50

形態では、上記臨床的に関連するグループは、ネオアジュバンド療法に対する完全な病理学的応答に達する乳がんの患者対完全な病理学的応答に達しない患者を有している。

【 0 0 9 7 】

特に好ましい実施形態では、上記臨床的に関連するグループは、1つ以上のプラチナ製剤を有する治療に対する被験体の反応の可能性に関連するものである。プラチナ製剤の例は、シスプラチン及びその誘導体又は類似体、例えば、オキサリプラチン、サトラプラチンである。

【 0 0 9 8 】

特に好ましい実施形態では、上記プラチナ製剤はカルボプラチンである。従って、本明細書において上述したような方法論は、例えば、がん性疾患の治療の間、特に、卵巣がんの治療の間にプラチナ製剤を用いる治療、特に、カルボプラチンを用いる治療に反応する可能性の高い患者か低い患者かを見分けるために用いられ得る。

【 0 0 9 9 】

他の観点では、本発明は、下記の表1に示されているような変化するエンドセリン経路、変化するセラミドシグナル伝達経路、変化する迅速グリコルチコイドシグナル伝達経路、変化するパキシリン非依存性の a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路、変化するオステオポンチン経路、変化する I L 6 シグナル伝達経路、変化するテロメラーゼ経路、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナル伝達経路、変化する P L K 2 及び P L K 4 経路、変化する E P O シグナル伝達経路、変化する p 5 3 経路、変化する V E G F R 1 及び V E G F R 2 シグナル伝達経路、変化する V E G F R 1 特異的経路及び変化するシンデカン 1 シグナル伝達経路から選択される少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 の又は全てのマーカーを有する生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループに関係がある。

【表 1】

経路名	NCI-PIDにおける経路参照 / ID番号
変化するエンドセリン経路	endothelinpathway, rev. 16-Sep-2010
変化するセラミドシグナル伝達経路	ceramide_pathway, rev. 9-Aug-2010
変化する迅速グリコルチコイドシグナル伝達経路	rapid_gr_pathway, rev. 8-Jun-2009
a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベント	a4b1_paxindep_pathway, rev. 9-Feb-2009
変化するオステオポンチンを介したイベントの経路	avb3_opn_pathway, rev. 13-Jul-2009
変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路	il6_7pathway, rev. 10-Jan-2011
変化するテロメラーゼ経路の制御	telomerasepathway, rev. 9-Mar-2009
C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナル伝達	tcjrjnkpathway, rev. 9-Mar-2009
変化する P L 2 及び P L 4 イベント経路	plk2_4pathway, rev. 13-Apr-2009
変化する E P O シグナル伝達経路	epopathway, rev. 8-Sep-2008
変化する p 5 3 経路	p53regulationpathway, rev. 7-Oct-2009
V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベント	vegfr1_2_pathway, rev. 8-Aug-2007
変化する V E G F R 1 特異的信号経路	vegfr1_pathway, rev. 12-Aug-2008
変化するシンデカン-1を介したシグナリングイベントの経路	syndecan_1_pathway, rev. 13-Apr-2009

10

20

30

40

50

【0100】

上記経路は、特に、米国国立がん研究所の経路インタラクシオンデータベースにおいて情報リポジトリを調べることにより、NCI-PID識別子及び当業者が経路数、要素及びインタラクシオン、例えば、経路に寄与する全ての遺伝子を決定することを可能にするデータコードに従って規定されている。しかしながら、表1に与えられているような経路情報は、本発明に従って専ら経路情報の1つの表現として又は経路情報を与える1つの可能性として見なされることとなる。代替として、本質的に同じ情報内容を与える種々の経路情報源又はデータベースも本発明に係る経路情報、例えば、KEGG経路データベースから得られる情報の表示のために用いられ得る。また、経路の規定の変化、経路の要素間のインタラクシオンの変化又は経路要素の有無は、表1に与えられている情報から得られるような原理的な経路の構造又は機構が取り除かれられない限り、本発明の範囲内に含まれると見なされる。

10

【0101】

本発明の特に好ましい実施形態では、述べられた生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループは、がん治療、より好ましくは、卵巣がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性に関係がある。

【0102】

本発明の更に特に好ましい実施形態では、上記生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループは、プラチナ製剤を有する卵巣がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性と関係がある。本発明の更に他の特に好ましい実施形態では、上記生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループは、カルボプラチン又はシスプラチンを有する卵巣がんの治療に対する被験体の反応の高い可能性と関係がある。

20

【0103】

本明細書において用いられる「変化する経路」という用語は、本明細書において上記に定義された又は表1に示されている経路に関与する少なくとも1つの遺伝子が、上記遺伝子の正常な又は健康なバージョン又は本明細書において上述したような対応するリファレンスと比較して発現の変化、例えば、過剰発現又は抑制を示すことを意味する。この変化は、上記遺伝子の上記正常な又は健康なバージョンと比較して5%、6%、7%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%若しくはそれ以上、又は、好ましくは、栄養素、細胞の大きさ、年齢等のような比較可能な分子条件の下での上記遺伝子の正常な又は健康なバージョンの2、5、10、20、100若しくはそれ以上の試料の平均である。特定の実施形態では、上記変化する経路は、1つの遺伝子の発現においてだけでなく、2つ以上の遺伝子又は上記経路のサブグループ若しくは分枝の発現においても変化する。また、上記経路に関与する全ての遺伝子の発現が変化し得る。更なる実施形態では、上記変化する経路は、本発明の方法によって識別可能であるような変化、例えば、遺伝子の発現に基づいて経路のインタラクシオンのパターンの違いを示す情報流れのベクトルを示す。

30

【0104】

他の実施の形態では、上記変化する経路は、追加又は代替として、遺伝子又は当該経路に関与する遺伝子のゲノム遺伝子座に関連する遺伝子又は当該経路に関与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列の変化、遺伝子又は当該経路に関与する遺伝子のゲノム遺伝子座のプロモータ構造のゲノム配列の変化、遺伝子又は当該経路に関与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列におけるSNPの変化、関連する領域のSNPの変化、イントロン配列の変化、イントロン-エクソン境界配列等、又は、遺伝子又は当該経路に関与する遺伝子のゲノム遺伝子座に関連するコピー数若しくはコピー数効果の変化等を有する。更に、コピー数の違い、突然変異等を含む本明細書において上述したような変化が想定される。

40

【0105】

本発明は、任意の適切な形態又はフォーマットでの、例えば、遺伝子として遺伝単位の

50

形態又は転写産物、タンパク質若しくはその誘導体として発現ユニットの形態でのマーカーを想定している。遺伝マーカーの特徴、例えば、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座に關連する遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のプロモータ構造のゲノム配列、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列におけるSNP、關連する領域のSNP、イントロン配列、イントロン-エクソン境界配列等、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座に關連するコピー数効果も想定される。上記遺伝子又は対応するゲノム遺伝子座は、単独で又は全ての遺伝子の若しくは当該経路に關与する対応するゲノム遺伝子座のサブグループとして対処されるか、又は、全ての又は本質的に全ての遺伝子又は当該経路に關与する対応するゲノム遺伝子座が対処される。更に、上記マーカーは、抗体、結合リガンド、マーカー転写産物に特異的なsiRNA又はアンチセンスRNA分子二次結合要素を有し得る。マーカーは、また、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座内等に後成的修飾、例えば、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のメチル化の形態、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座の低メチル化の形態、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座に關連するDNA又はヒストンのメチル化状態等も有し得る。

10

【0106】

本発明の一実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するセラミドシグナル伝達経路と、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路と、a4b1及びa4b7経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベントと、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路と、変化するIL6を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するIL6を介したシグナリングイベントの経路と、変化するテロメラゼ経路の制御とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するテロメラゼ経路の制御と、CD4+TCR経路における変化するJNKシグナリングとを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、CD4+TCR経路における変化するJNKシグナリングと、変化するPLK2及びPLK4イベント経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するPLK2及びPLK4イベント経路と、変化するEPOシグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するEPOシグナル伝達経路と、変化するp53経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するp53経路と、VEGFR1及びVEGFR2経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントとを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、VEGFR1及びVEGFR2経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するVEGFR1特異的信号経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、変化するVEGFR1特異的信号経路と、変化するシンデカン-1を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。

20

30

40

【0107】

本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するセラミドシグナル伝達経路と、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路と、a4b1及びa4b7経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベントとを少なくとも有して

50

いる。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する迅速グルコルチコイドシグナル伝達経路と、a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベントと、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベントと、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路と、変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路と、変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路と、変化するテロメラーゼ経路の制御とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路と、変化するテロメラーゼ経路の制御と、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナリングとを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するテロメラーゼ経路の制御と、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナリングと、変化する P L K 2 及び P L K 4 イベント経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナリングと、変化する P L K 2 及び P L K 4 イベント経路と、変化する E P O シグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する P L K 2 及び P L K 4 イベント経路と、変化する E P O シグナル伝達経路と、変化する p 5 3 経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する E P O シグナル伝達経路と、変化する p 5 3 経路と、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントとを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する p 5 3 経路と、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する V E G F R 1 特異的信号経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する V E G F R 1 特異的信号経路と、変化するシンデカン - 1 を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 8 】

本発明の他の好ましい実施形態では、上記マーカーのグループは、少なくとも V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するエンドセリン経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するセラミドシグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する迅速グルコルチコイドシグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するテロメラーゼ経路の制御とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナリングとを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V

E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する P L K 2 及び P L K 4 イベント経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する E P O シグナル伝達経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する p 5 3 経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化する V E G F R 1 特異的信号経路とを少なくとも有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、変化するシンデカン - 1 を介したシグナリングイベントの経路とを少なくとも有している。

10

【 0 1 0 9 】

本発明の更なる実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するエンドセリン経路と、表 1 のマーカーの 3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するセラミドシグナル伝達経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、a 4 b 1 及び a 4 b 7 経路によってもたらされる変化するパキシリン非依存性のイベントと、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するオステオポンチンを介したイベントの経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する I L 6 を介したシグナリングイベントの経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するテロメラゼ経路の制御と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、C D 4 + T C R 経路における変化する J N K シグナリングと、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する P L K 2 及び P L K 4 イベント経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する E P O シグナル伝達経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する p 5 3 経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、V E G F R 1 及び V E G F R 2 経路によってもたらされる変化するシグナリングイベントと、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化する V E G F R 1 特異的信号経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。本発明の更に他の実施形態では、上記マーカーのグループは、変化するシンデカン - 1 を介したシグナリングイベントの経路と、表 1 のマーカーの 2、3、4、5、6、7、8 又はそれ以上とを有している。

20

30

40

【 0 1 1 0 】

更なる観点では、本発明は、医学的状態、例えば、がん性疾患、好ましくは卵巣がんの体内又は体外診断の方法に関係があり、この方法は、上記に定義されたマーカー、例えば

50

、表1の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は全てのマーカーを有するマーカー又はマーカーのグループに関連付けられる1つ以上の分子パラメータの決定に基づくものである。好ましくは、この診断の方法は、1つ以上のマーカー、例えば、表1の与えられている情報に従う1つ、それ以上又は全ての経路要素の発現産物（例えば、タンパク質、転写産物等）の量/レベルの有無の決定を有している。追加又は代替として、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座に關連する遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列の変化、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のプロモータ構造のゲノム配列の変化、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座のゲノム配列における1以上のSNPの変化、關連する領域の1以上のSNPの変化、イントロン配列の変化、イントロン-エクソン境界配列等、又は、遺伝子又は当該経路に關与する遺伝子のゲノム遺伝子座に關連するコピー数若しくはコピー数効果の変化等のような更なるパラメータの決定が行われ得る。

10

【0111】

更なる観点では、本発明は、医学的状态、好ましくはがん性疾患、より好ましくは卵巣がんを体内又は体外で診断、検出、監視若しくは予知するための組成物、又は、がん治療、好ましくは卵巣がんの治療、より好ましくはプラチナ製剤を用いる治療に対する被験体の反応の可能性を診断、検出、監視若しくは予知するための組成物であり、上述したマーカー又はマーカーのグループの発現産物又はタンパク質に対する核酸親和性リガンド及び/又はペプチド親和性リガンドを有している当該組成物に關係がある。そのような組成物は、代替又は追加として、上述したマーカーのいずれかに対する、例えば、表1に与えられている情報に従う1つ、それ以上又は全ての経路の要素に対する抗体を有している。本発明の好ましい実施形態では、上記核酸親和性リガンド又はペプチド親和性リガンドは、造影剤として機能するために修飾される。

20

【0112】

本明細書において用いられる「医学的状态を診断する」という用語は、本明細書において上記に示されたような、例えば、表1の経路の1つ以上又は上記経路の1つ以上の要素が、本明細書において定義された健康な又は正常な細胞又は被験体と比較して、変化していると、例えば、本明細書において上述したような変化する発現挙動若しくはパターン又は他の分子パラメータの変化等を示すと、被験体は医学的状态又は病気、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんを患っていると見なされることを意味する。「診断する」という用語は、また、上記比較プロセスを経て達した結論も意味する。

30

【0113】

本明細書において用いられる「がん治療に対する被験体の反応の可能性を診断する」という用語は、本明細書において上記に示されたような、例えば、表1の経路の1つ以上又は上記経路の1つ以上の要素が、本明細書において定義された健康な又は正常なものと比較して、変化していると、例えば、本明細書において上述したような変化する発現挙動若しくはパターン又は他の分子パラメータの変化等を示すと、被験体はがん治療、好ましくは、卵巣がんの治療に対して反応している可能性があることを見なされ得ることを意味する。

40

【0114】

本明細書において用いられる「医学的状态を検出する」という用語は、有機体における医学的状态、病気、疾患の、好ましくはがん性疾患の、より好ましくは卵巣がんの存在が決定される又はそのような病気若しくは疾患が有機体において、好ましくは人間において確認されることを意味する。医学的状态、病気、疾患の決定又は確認は、本明細書において定義された健康な又は正常な細胞又は被験体と比較した本明細書において上記に定義された変化する発現挙動、パターン又は他の分子パラメータの変化等の比較によって達成される。本発明の好ましい実施形態では、卵巣がんは、患者の発現レベル及び/又はゲノム変化が、確立された、例えば独立して確立された卵巣がん細胞又は細胞株の対応するパラメータと類似している又は同じである場合に検出される。

【0115】

50

本明細書において用いられる「がん治療に対する被験体の反応の可能性を検出する」という用語は、被験体のがん治療に対して反応している可能性があることを見なされ得ることを意味する。この検出は、本明細書において定義された健康な又は正常な細胞又は被験体と比較した本明細書において上記に定義された変化する発現挙動若しくはパターン又は他の分子パラメータの変化等の比較によって達成される。

【0116】

本明細書において用いられる「医学的状態を監視する」という用語は、例えば、治療処置中又は或る期間中、典型的には、2か月、3か月、4か月、6か月、1年、2年、3年、5年、10年若しくは任意の他の期間中に診断又は検出される医学的状態、病気、疾患の、好ましくはがん性疾患の、より好ましくは卵巣がんの付随物（*accompaniment*）に関する。上記「付随物」という用語は、医学的状態、病気及び、特に、上記医学的状態又は病気の場所の変化が、任意のタイプの周期的な時間セグメントで、例えば、毎週、2週間毎、毎月、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12か月に一度、1.5年に一度、2、3、4、5、6、7、8、9又は10年に一度、例えば、毎週、2週間毎、毎月、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12か月に一度、1.5年に一度、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15又は20年に一度、それぞれ、本明細書において定義されたような発現レベル及び/又は分子パラメータを正常な又は健康な細胞又は被験体の対応するパラメータと比較することにより検出され得ることを意味する。上記監視は、また、追加の遺伝子又は例えばハウスキーピング遺伝子の分子パラメータの発現の検出も含んでいる。

10

20

【0117】

本明細書において用いられる「がん治療に対する被験体の反応の可能性を監視する」という用語は、治療手続きの間又は或る期間中、典型的には、2か月、3か月、4か月、6か月、1年、2年、3年、5年、10年又は任意の他の期間、がんの治療、より好ましくは、卵巣がんに対するがんの治療への被験体の反応の診断又は検出される可能性の付随物に関する。

【0118】

本明細書において用いられる「医学的状態を予知する」という用語は、例えば、或る期間中、治療中、例えば、プラチナ製剤を用いるがんの治療中又は治療後の診断又は検出された医学的状態又は病気、例えば、がん性疾患、好ましくは卵巣がんの経過又は結果の予測を意味する。この用語は、また、病気からの回復又は生存の可能性の決定及び被験体の予想される生存可能期間の予測も意味する。予後は、具体的には、6か月、1年、2年、3年、5年、10年又は任意の他の期間のような今後のある期間中の被験体の生存についての可能性を確立することを含んでいる。

30

【0119】

本明細書において用いられる「がん治療に対する被験体の反応の可能性を予知する」という用語は、例えば、或る期間中、治療中又は治療後の被験体の反応性に関するがん治療の経過又は結果の予測を意味する。予後は、具体的には、6か月、1年、2年、3年、5年、10年又は任意の他の期間のような今後のある期間中のがん治療に対する被験体の反応の可能性を確立することを含んでいる。

40

【0120】

更に、がん性疾患の治療の適格性について被験体を識別する方法であって、
(a) 被験体から得られた試料中の本明細書において上記に示されたようなマーカー又はマーカーのグループと関連のあるパラメータを調べることと、
(b) 調べられたパラメータのレベルを分類することと、
(c) がん性疾患の治療を受ける資格があると個人を識別することと
を有し、患者の試料は、表1に与えられている又は本明細書において上記に定義されたような情報に従って変化する経路を有すると分類される当該方法が更に想定される。好ましくは、上記がん性疾患は卵巣がんである。より好ましくは、上記がん性疾患の治療は、プラチナ製剤を用いるがんの治療である。

50

【0121】

他の観点では、本発明は、医学的状態、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんを検出、診断、監視又は予知するためのアッセイ方法であって、

(a) 被験体から得られた試料中の本明細書において上記に定義されたような、例えば、表1の層別生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループの変化を調べるステップと、

(b) 対照試料中のステップ(a)と同じマーカー又はマーカーのグループの変化を調べるステップと、

(c) ステップ(a)とステップ(b)とのマーカーの変化の差を決定するステップと、

(d) ステップ(c)において得られる結果に基づいて、医学的状態の存在若しくは段階又は上記医学的状態の治療に対する被験体の反応性を決定するステップと

を少なくとも有する当該アッセイ方法に関係がある。

【0122】

更に他の観点では、本発明は、上記医学的状態、好ましくはがん、より好ましくは卵巣がんの治療に対する被験体の反応性を検出、診断、監視又は予知するためのアッセイ方法であって、

(a) 被験体から得られた試料中の本明細書において上記に定義されたような、例えば、表1の層別生物医学的マーカー又は生物医学的マーカーのグループの変化を調べるステップと、

(b) 対照試料中のステップ(a)と同じマーカー又はマーカーのグループの変化を調べるステップと、

(c) ステップ(a)とステップ(b)とのマーカーの変化の差を決定するステップと、

(d) ステップ(c)において得られる結果に基づいて、上記医学的状態の治療に対する被験体の反応性を決定するステップと

を少なくとも有する当該アッセイ方法に関係がある。好ましい実施形態では、上記治療はプラチナ製剤に基づくがんの治療である。より好ましくは、上記治療はプラチナ製剤に基づく卵巣がんの治療である。

【0123】

上述したアッセイ方法に関連して用いられる「変化」という用語は、発現のようなパラメータの変化及び/又はゲノム指標、例えば、本明細書において上記に説明されたSNP、突然変異、メチル化パターン等のような他のパラメータの変化を含んでいる。更に、そのようなパラメータの非限定的な例は、不完全な(truncated)転写産物、不完全なタンパク質の有無又は量/レベル、細胞マーカーの有無又は量/レベル、表面マーカーの有無又は量/レベル、グリコシル化パターンの有無又は量/レベル、上記パターンの形態、タンパク質レベル又はmRNAについての発現パターンの有無、上記パターンの形態、細胞の大きさ、細胞挙動、成長及び環境刺激応答、運動性、組織学的パラメータの有無又は量/レベル、染色挙動、生化学的又は化学的マーカー、例えば、ペプチドの有無又は量/レベル、二次代謝産物、小分子、転写因子の有無又は量/レベル、他の生化学的又は遺伝子マーカーの有無又は量/レベル、例えば、表1に示されている経路に含まれないマーカー又は経路要素の発現又はメチル化である。

【0124】

本発明の他の特定の実施形態では、発現は、当業者には既知の任意の好適な手段、好ましくは、RT-PCR法、RNAシーケンシング又はマイクロアレイ上での遺伝子発現検出により検査される。更に他の特定の実施形態では、メチル化状態又はメチル化パターンが、メチル化特異的PCR(MPS)、バイサルファイト(bisulfite)シーケンシング、マイクロアレイ技術の使用、例えばパシフィックバイオサイエンス社(R)により実現されているような直接シーケンシング法を用いることにより決定される。ゲノム変化、配列変化等についての更なる決定方法は、本明細書において説明されたか、又は当業

10

20

30

40

50

者には既知である。これらの方法も、本発明に含まれ、本発明により想定される。

【0125】

他の観点では、本発明は、

患者からの多様式分子プロファイリングデータを有するデータセットを与える入力部と

、
プロセッサが請求項1ないし12のいずれか一項に記載の方法を実行することを可能にし、上記患者の生物学的ネットワークの情報の流れの変化の程度を定量化するコンピュータプログラム製品と、

臨床的に関連するグループへの患者の割り当てを出力する出力部であって、上記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、上記ネットワーク及び他の臨床的に関連するグループ及び/又は健康な被験体の情報の流れに関連して視覚化される当該出力部とを有する臨床意思決定支援システムに関係がある。

10

【0126】

特定の実施形態では、入力として用いられるデータセットは、本明細書において上述されたようなマーカーの1つ以上、例えば、表1に示されている変化するエンドセリン経路、変化するセラミドシグナル伝達経路、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路、変化するパキシリン非依存性のa4b1及びa4b7経路、変化するオステオポンチン経路、変化するIL6シグナル伝達経路、変化するテロメラゼ経路、CD4+TCR経路における変化するJNKシグナル伝達経路、変化するPLK2及びPLK4経路、変化するEPOシグナル伝達経路、変化するp53経路、変化するVEGFR1及びVEGFR2シグナル伝達経路、変化するVEGFR1特異的経路及び変化するシンデカン1シグナル伝達経路から選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13の若しくは全てのマーカー又は本明細書において上記に定義されたようなマーカーの組み合わせのいずれかについてのデータを有している。例えば、検査される被験体は、具体的には、上述したマーカーの1つ以上又は上記に定義されたようなマーカーのグループについて検査される。すなわち、対応するデータセットが得られる。他の特定の実施形態では、上述したようなデータセットは、がんの診断の範囲において、より好ましくは卵巣がんの診断の範囲において用いられる。

20

【0127】

特定の実施形態では、上記医療上の意思決定支援システムは、分子腫瘍学意思決定ワークステーションである、この意思決定ワークステーションは、好ましくは、被験体又は患者に対するがんの治療の開始及び/又は継続を決定するために用いられる。より好ましくは、上記意思決定ワークステーションは、プラチナ製剤を用いる治療に対する反応の確率及び可能性を決定するために用いられる。

30

【0128】

更なる観点では、本発明は、意思決定ワークステーションで用いられるためのソフトウェア又はコンピュータプログラムも想定している。上記ソフトウェアは、例えば、本明細書において上記に定義されたような1つ、それ以上又は全ての方法のステップの実現に基づく及び/又は上記に定義されたマーカー又はマーカーのグループ、例えば、表1に示されている変化するエンドセリン経路、変化するセラミドシグナル伝達経路、変化する迅速グルココルチコイドシグナル伝達経路、変化するパキシリン非依存性のa4b1及びa4b7経路、変化するオステオポンチン経路、変化するIL6シグナル伝達経路、変化するテロメラゼ経路、CD4+TCR経路における変化するJNKシグナル伝達経路、変化するPLK2及びPLK4経路、変化するEPOシグナル伝達経路、変化するp53経路、変化するVEGFR1及びVEGFR2シグナル伝達経路、変化するVEGFR1特異的経路及び変化するシンデカン1シグナル伝達経路から選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13の若しくは全てのマーカー又は本明細書において上記に定義されたようなマーカーの組み合わせのいずれかに関連するデータセット又はデータの分析に基づくものである。

40

【0129】

50

本発明の特に好ましい実施形態では、上記に定義された臨床意思決定支援システムの出力の特徴に係る上記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、ネットワーク及び他の臨床的に関連するグループ又は健康な被験体の情報の流れに関連して視覚化される。

【0130】

更に好ましい実施形態では、上記臨床的に関連するグループへの患者の割り当ては、ネットワーク、他の臨床的に関連するグループ及び健康な被験体の情報の流れに関して視覚化される。

【0131】

そのような視覚化は、当業者には既知の適切なアルゴリズムを用いて実現され得る。

10

【0132】

更に、上記視覚化は、例えば、統合意思決定支援システムにおける追加の診断ツール又は視覚化と組み合わせられ得る。

【0133】

ベッドサイドで使用するために、臨床意思決定支援システムは、電子画像/データ保管通信システムの形で与えられ得る。そのような電子画像/データ保管通信システムの例は、PACSシステムである。フィリップス社により提供されているようなiSitePACSシステムが特に好ましい。これらのシステムは、本発明の方法の要件に従うため、本明細書において説明されたようなコンピュータプログラム又はアルゴリズムを実行するため及び/又は本明細書において規定されたような発現、他の分子パラメータ、患者のデータ又は患者データベースの一部を記憶させるために調節又は変更され得る。

20

【0134】

以下の実施例及び図面は、例示の目的のために与えられている。従って、実施例及び図面は限定するように解釈されるべきではないことが理解される。当業者は、明らかに本明細書で挙げられた原理の更なる変更を目論むことができるであろう。

【実施例】

【0135】

実施例1 - 卵巣がんの分子プロファイリングデータの分析

本発明の方法が、がんゲノムアトラスからの卵巣がんの分子プロファイリングデータに関連してテストされた。分析に用いられた経路は、米国国立がん研究所(NCI)のPID(Pathway Interaction Atlas)から選択された。KEGG経路データベースのような他のデータベースもまた、同様の情報を与え、経路情報を得るために用いられ得るか、追加として用いられ得る。

30

【0136】

プラチナ製剤を用いる化学療法により治療された合計で123人の患者を用いて、治療の開始から病気が進行することなく患者が生き延びた日数が決定された。この期間は、プラチナ製剤を用いない期間(PFI)であると定義され、プラチナ製剤を用いる化学療法に対する卵巣がん患者の治療反応性の臨床的に重要な基準である。合計で135の経路がNCI-PIDから選択された。

【0137】

本発明に係る方法に基づいて、123人の患者が、データベース内の全ての経路における経路の情報の流れを基にサブグループにクラスタ化された。

40

【0138】

その後、かなり異なるプラチナ製剤を用いない期間を伴って患者をサブグループに層別化した経路が、PFIの予測にとって重要であるために選択された。

【0139】

例えば、図3及び図4に示されているように、「Signaling Events Mediated by VEGFR1 and VEGFR2」という名前の経路は、かなり異なる生存率を有する2つの患者のグループを区別することができた。

【0140】

50

生存率曲線は、カプラン - マイヤ推定量を用いてプロットされた。カプラン - マイヤ推定量は、当該研究に含まれる全患者についての有事事象までの時間を用いることにより、任意の或る時間に有害事象のない確率を計算する。何人かの患者は、典型的には、しばらくしてから研究を去るので、カプラン - マイヤ推定量は、追跡の欠如のために種々の時点において研究から患者がいなくなることを説明する。生存率分析におけるこの所謂「打ち切り (censoring) 問題」は、カプラン - マイヤ推定量において既に説明されている。カプラン - マイヤ推定量は、プラチナ製剤を用いた治療後の卵巣がんの進行又は再発の確率を推定するために用いられた。統計的有意性は、カプラン - マイヤ曲線における差のログランク検定又はマンテル - ヘンツェル検定を用いて評価された。上記統計的有意性は、特に、患者の2つのグループについての2つのカプラン - マイヤ推定量の統計的な有意差に関して調べられた。少なくとも0.05以下の統計的有意性 (p 値) が、良好な及び不良な反応のグループへの患者の層別化のための潜在的に良好なマーカーと考えられる。有意な経路に基づく予測は、また、予想の特異性を改善するために投票方式又は線形分類器を用いて組み合わせられ得る。例えば、有意な経路の大部分が或る患者を分類した場合、良好な反応者のグループに当該患者を置くことができる。

10

【 0 1 4 1 】

かなり異なるプラチナ製剤を用いない期間を伴うグループに患者を層別化することができることを示された経路が、以下の表 2 に与えられている。

【表 2】

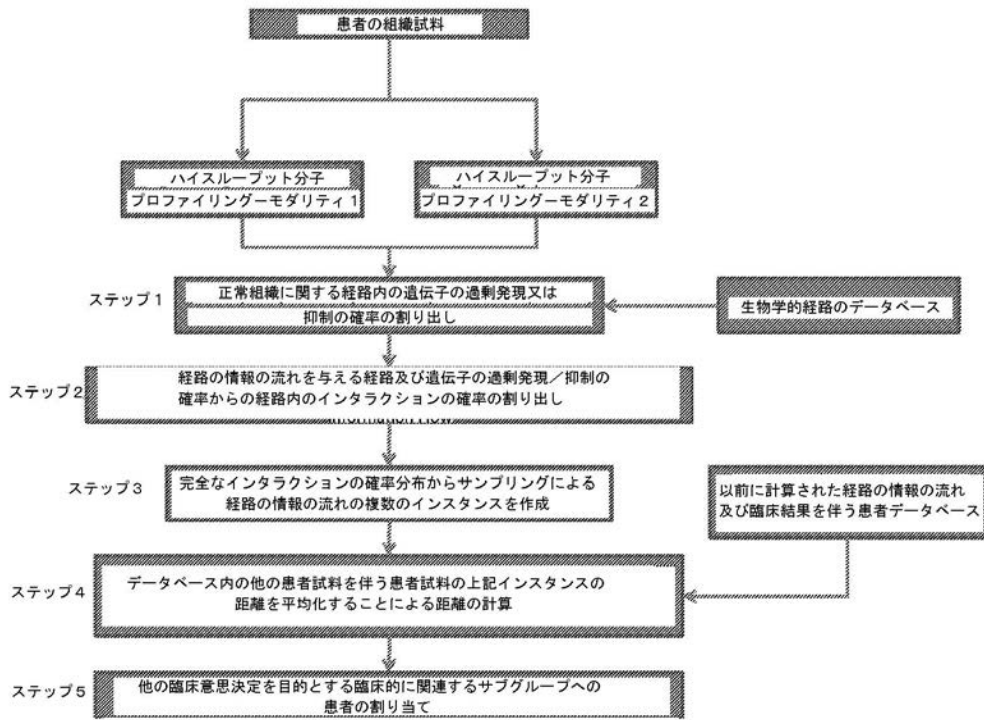
経路名	p 値
エンドセリン	0.0007
セラミドシグナル伝達経路	0.002
迅速グリコルチコイドシグナル伝達	0.003
a 4 b 1 及び a 4 b 7 によってもたらされるパキシリン非依存性のイベント	0.003
オステオポンチを介したイベント	0.004
I L 6 を介したシグナリングイベント	0.005
テロメララーゼ経路の制御	0.01
CD 4+TCRにおけるJNKシグナル伝達	0.01
PL 2 及び PL 4 イベント	0.02
EPOシグナル伝達経路	0.02
p 5 3 経路	0.02
VEGFR 1 及び VEGFR 2 によってもたらされるシグナリングイベント	0.02
VEGFR 1 特異的信号	0.03
シンデカン-1 を介したシグナリングイベント	0.04

10

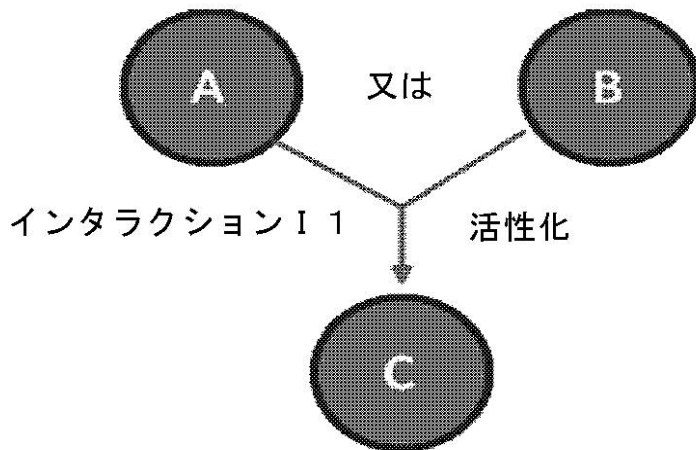
20

30

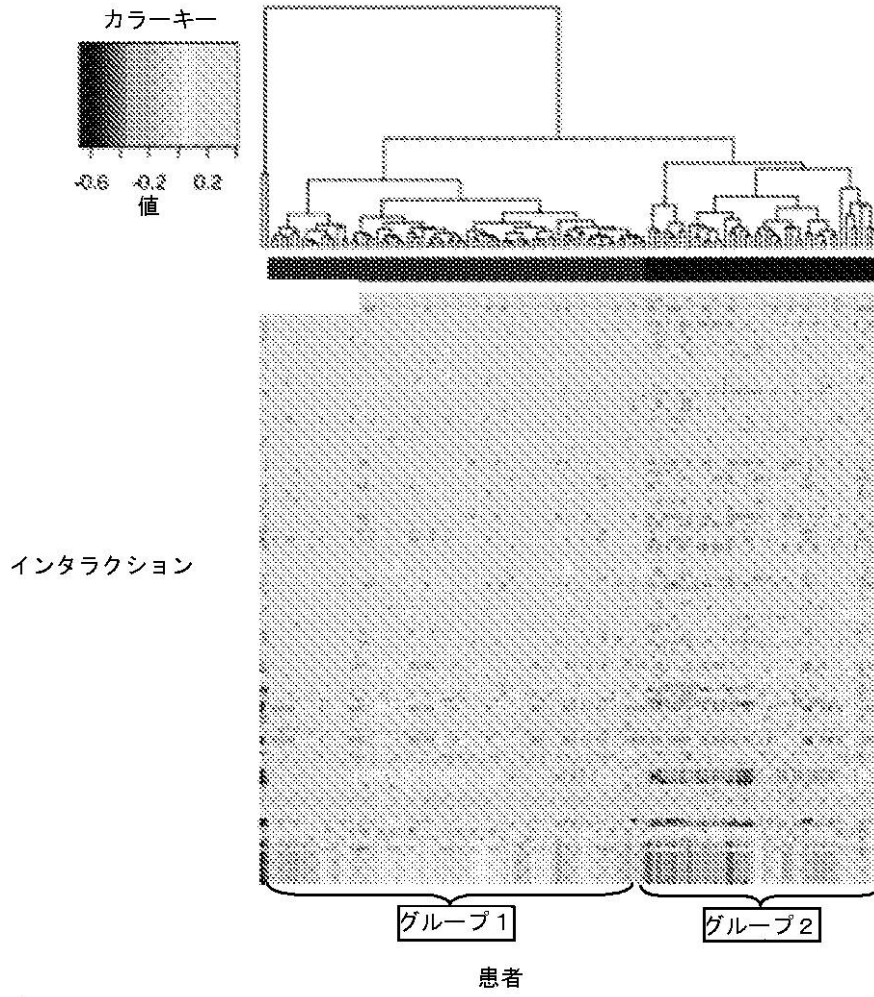
【 図 1 】



【 図 2 】

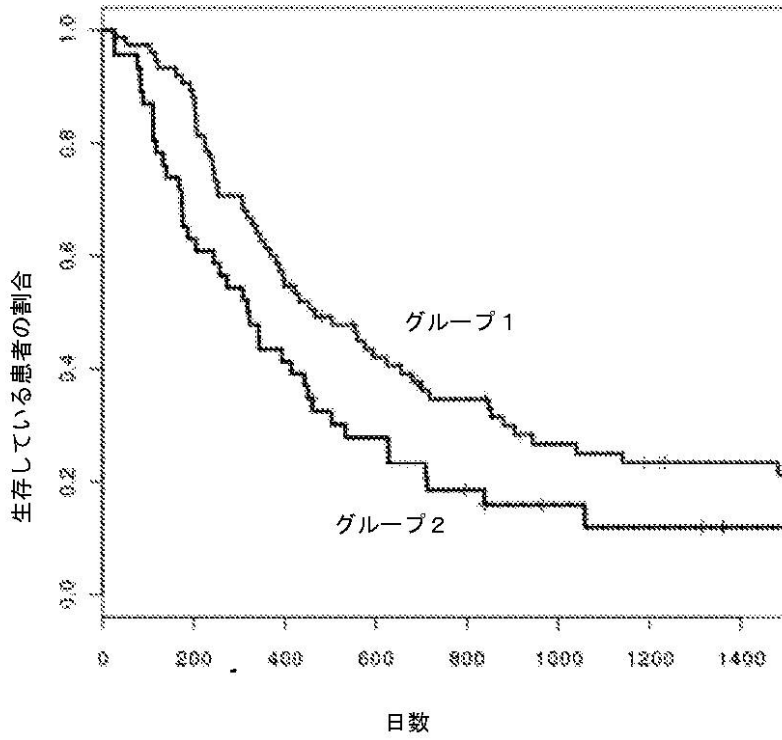


【 図 3 】



【 図 4 】

経路のクラスタ化に基づく生存率曲線 : p 値=0.021



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2012/050405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. G06F19/12 ADD. G06F19/20 G06F19/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VASKE C. J. ET AL: "Inference of patient-specific pathway activities from multi-dimensional cancer genomics data using PARADIGM", BIOINFORMATICS, vol. 26, no. 12, 15 June 2010 (2010-06-15) , pages i237-i245, XP055039050, ISSN: 1367-4803, DOI: 10.1093/bioinformatics/btq182 cited in the application the whole document in particular: abstract page i237, left-hand column, line 1 - page i241, right-hand column, line 19 ----- -/--	1-12, 15
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 September 2012		Date of mailing of the international search report 08/02/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Godzina, Przemyslaw

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/050405

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GONZALEZ-ANGULO A.M. ET AL: "Future of Personalized Medicine in Oncology: A Systems Biology Approach", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 28, no. 16, 20 April 2010 (2010-04-20), pages 2777-2783, XP055038717, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0777 the whole document -----	1-12,15
A	BUTCHER E. C. ET AL: "Systems biology in drug discovery", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 22, no. 10, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 1253-1259, XP055038729, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt1017 the whole document -----	1-12,15
A	VODOVOTZ Y. ET AL: "Translational Systems Biology of Inflammation", PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY, vol. 4, no. 4, 1 January 2008 (2008-01-01), page e1000014, XP055038731, ISSN: 1553-734X, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000014 figure 1 -----	1-12,15
A	US 2008/261820 A1 (IYENGAR RAVI [US] ET AL) 23 October 2008 (2008-10-23) the whole document -----	1-12,15
A	WO 2009/092024 A1 (UNIV COLUMBIA [US]; CALIFANO ANDREA [US]; KARTIK MANI [US]) 23 July 2009 (2009-07-23) the whole document -----	1-12,15
A	US 2010/216660 A1 (NIKOLSKY YURI [US] ET AL) 26 August 2010 (2010-08-26) paragraphs [0048], [0060], [0064] figures 2,10,20,21 -----	1-12,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/050405

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008261820 A1	23-10-2008	US 2008261820 A1 WO 2007016703 A2	23-10-2008 08-02-2007
WO 2009092024 A1	23-07-2009	US 2011172929 A1 WO 2009092024 A1	14-07-2011 23-07-2009
US 2010216660 A1	26-08-2010	EP 2094719 A2 RU 2009127709 A US 2010216660 A1 WO 2008079269 A2	02-09-2009 27-01-2011 26-08-2010 03-07-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/IB2012/050405**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-12, 15 See additional sheet(s)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2012/ 050405

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 15

A computer-implemented method and system for stratifying a patient into a clinically relevant group.

2. claims: 13, 14

A biomedical marker or group of biomedical markers and an assay for detecting, diagnosing, graduating, monitoring or prognosticating a medical condition, or for detecting, diagnosing, monitoring or prognosticating the responsiveness of a subject to a therapy against said medical condition.

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
	G 0 1 N 37/00	1 0 2

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 カマラカラン シタルタン
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72) 発明者 ディミトロヴァ ネヴェンカ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72) 発明者 ヤネフスキー エンジェル
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

(72) 発明者 パネルジー ニイアンジャナ
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

F ターム(参考) 2G045 AA26 DA14 DA36 JA01
4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR72
QR77 QS25 QS28 QS34 QS36 QS39 QX01 QX10

【要約の続き】

する被験体の反応性を検出する、診断する、監視する若しくは予知するためのアッセイ方法とに関するものである。
更に、対応する臨床意思決定支援システムが与えられる。

专利名称(译)	用于估计生物网络中的信息流的方法		
公开(公告)号	JP2014506784A	公开(公告)日	2014-03-20
申请号	JP2013552296	申请日	2012-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	ヴァラダンヴィナイ ミツタルプラティーク カマラカランシタルタン ディミトロヴァネヴェンカ ヤネフスキーエンジェル バネルジーニアンジャナ		
发明人	ヴァラダン ヴィナイ ミツタル プラティーク カマラカラン シタルタン ディミトロヴァ ネヴェンカ ヤネフスキー エンジェル バネルジー ニアンジャナ		
IPC分类号	C12Q1/68 G06Q50/22 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/68 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	G16B5/00 G16B25/00 G16B40/00 G16H50/20 G16H70/60 G06F19/324		
FI分类号	C12Q1/68 G06Q50/22 G06Q50/22.106 G01N33/48.Z G01N33/50.P G01N33/68 G01N33/53.Y G01N37/00.102		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX01 4B063/QX10		
优先权	61/439414 2011-02-04 US		
其他公开文献	JP2014506784A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于患者分层成组的方法，其临床相关，在来自患者样品的分子数据的一个或多个集合的改变相比于已知的表型数据库的分子数据并确定概率，来推断基于概率的生物网络的活性，并通过交互网络中的概率，以确定关于病人的信息网络的流的概率，所述患者样品生成多个信息网络的用于流的实例，和与所述网络的信息流的多个实例计算患者数据库从其它对象患者的距离该方法包括涉及。本发明还涉及一种高电位受试者对癌症的治疗和生物医学标记或生物医学标记物基因具有变化，医疗条件的生物学途径的标志物检测，诊断，监测或预测，或者检测所述医学病症诊断，以分层被监控或预后，或医学病症，特别是受治疗者的反应性卵巢癌的治疗检测诊断，并为所监测或预测的测定方法。此外，由于相应的临床决策支持系统。

