



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113226157 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980084101.2

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(22) 申请日 2019.12.16

有限公司 11038

(30) 优先权数据

代理人 陈晓娜

62/781,759 2018.12.19 US

(51) Int.CI.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/00 (2006.01)

2021.06.18

C12M 1/34 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

G01N 21/84 (2006.01)

PCT/US2019/066446 2019.12.16

G01N 33/48 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

G01N 33/483 (2006.01)

W02020/131658 EN 2020.06.25

G01N 33/53 (2006.01)

(71) 申请人 匹兹堡大学高等教育联邦体系

权利要求书5页 说明书11页 附图9页

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 S·C·彻努博特拉 F·普亚拉

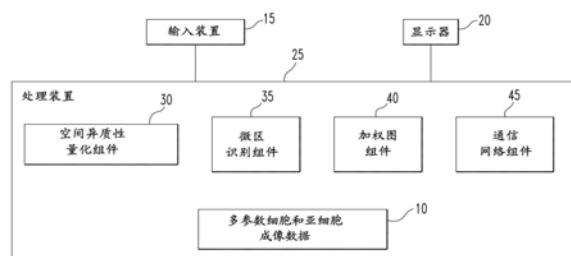
D·L·泰勒

(54) 发明名称

用于原位或体外多参数细胞和亚细胞成像  
数据的计算系统病理学空间分析平台

(57) 摘要

本发明涉及计算系统病理空间分析平台，其包括：(i) 空间异质性量化组件，被配置为在多参数细胞和亚细胞成像数据中生成不同表型的细胞之间的空间异质性的全局量化；(ii) 微区识别组件，被配置为基于全局量化针对多个组织样本识别多个微区，每个微区与一个组织样本相关联；和(iii) 加权图组件，被配置为针对多参数细胞和亚细胞成像数据构建加权图，该加权图具有多个节点和多个边缘，每个边缘位于一对节点之间，其中在该加权图中，每个节点是微区的特定一个，加权图中的每对微区之间的边缘指示该对微区之间的相似程度。



1. 一种从多参数细胞和亚细胞成像数据中分析疾病进展的方法,所述多参数细胞和亚细胞成像数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得,所述方法包括:

在多参数细胞和亚细胞成像数据中生成某些不同的预定表型的细胞之间的空间异质性的全局量化;

基于全局量化,针对多个组织样本识别多个微区,每个微区与组织样本中的相应一个相关联;和

为多参数细胞和亚细胞成像数据构建加权图,该加权图具有多个节点和多个边缘,每个边缘位于一对节点之间,其中在该加权图中,每个节点是微区的特定一个,加权图中的每对微区之间的边缘指示该对微区之间的相似程度。

2. 根据权利要求1所述的方法,还包括对于所述多个微区中的每对微区,确定该对微区之间的加权相似度,其中所述加权图中的每对微区之间的边缘是针对该对微区所确定的加权相似度。

3. 根据权利要求2所述的方法,还包括针对每个所识别的微区确定细胞之间的空间异质性的局部量化,其中确定每对微区之间的加权相似度是基于该对微区中每个微区的局部量化。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中全局量化是针对多参数细胞和亚细胞成像数据的空间图。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述空间图是点互信息(PMI)图。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多参数细胞和亚细胞成像数据包括多重或超多重免疫荧光成像数据。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述预定表型包括预定组的主要生物标志物强度模式。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中多个所识别的微区以复发时间的形式与结果特异性变量相关联。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中多个所识别的微区与指示疾病进展的结果特异性变量相关联。

10. 根据权利要求9所述的方法,还包括基于所述结果特异性变量来建议治疗策略。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述组织样本是肿瘤样本,并且其中所述结果特异性变量指示转移潜能。

12. 非暂时性计算机可读介质,其存储一个或多个程序,包括指令,所述程序在由计算机执行时使计算机执行根据权利要求1所述的方法。

13. 用于从多参数细胞和亚细胞成像数据分析疾病进展的计算机系统,所述数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得,所述方法包括:

处理装置,其中所述处理装置包括:

空间异质性量化组件,被配置为在多参数细胞和亚细胞成像数据中生成某些不同的预定表型的细胞之间的空间异质性的全局量化;

微区识别组件,被配置为基于全局量化针对所述多个组织样本识别多个微区,每个微区与组织样本中的相应一个相关联;和

加权图组件,被配置为针对多参数细胞和亚细胞成像数据构建加权图,该加权图具有多个节点和多个边缘,每个边缘位于一对节点之间,其中在该加权图中,每个节点是微区的特定一个,加权图中的每对微区之间的边缘指示该对微区之间的相似程度。

14.根据权利要求13所述的系统,其中所述加权图组件进一步被配置为针对所述多个微区中的每对微区确定该对微区之间的加权相似度,其中所述加权图中每对微区之间的边缘是针对该对微区所确定的加权相似度。

15.根据权利要求14所述的系统,其中所述加权图组件进一步被配置为针对每个所识别的微区确定细胞之间的空间异质性的局部量化,其中确定每对微区之间的加权相似度是基于该对微区中每个微区的局部量化。

16.根据权利要求13所述的系统,其中所述全局量化是针对所述多参数细胞和亚细胞成像数据的空间图。

17.根据权利要求16所述的系统,其中所述空间图是点互信息(PMI)图。

18.根据权利要求13所述的系统,其中所述多参数细胞和亚细胞成像数据包括多重或超多重免疫荧光成像数据。

19.根据权利要求13所述的系统,其中所述预定表型包括预定组的主要生物标志物强度模式。

20.根据权利要求13所述的系统,其中多个所识别的微区以复发时间的形式与结果特异性变量相关联。

21.根据权利要求13所述的系统,其中多个所识别的微区与指示疾病进展的结果特异性变量相关联。

22.根据权利要求21所述的系统,进一步包括被配置为基于所述结果特异性变量来建议治疗策略的组件。

23.根据权利要求21所述的系统,其中所述组织样本是肿瘤样本,并且其中所述结果特异性变量指示转移潜能。

24.根据权利要求21所述的系统,进一步包括被配置为基于以所述加权图为基础识别细胞类型以及活化和进化状态来指导治疗策略的组件。

25.从多参数细胞和亚细胞成像数据生成空间指示异质细胞通信表示的方法,所述数据是从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得的,所述方法包括:

在多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化,并基于该量化识别组织样本之一的微区,包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型;和

构建针对微区的通信图,其中每个表型是通信图中的节点,并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述通信图中的每个表型由从所述多参数细胞和亚细胞成像数据获得的数据向量表示,并且其中所述方法包括:

对于每对表型,通过确定该对表型的数据向量之间的相关系数值,在该对表型间建立数字关系,并对每个数字关系建立方向性,其中每对表型之间的边缘指示该对表型之间的数字关系以及该对表型之间的数字关系的方向性。

27.根据权利要求26所述的方法,其中每个相关系数值是线性或非线性相关系数值。

28. 根据权利要求26所述的方法,其中每个数据向量是针对多个预定生物标志物的表达值的向量,其中所述预定生物标志物用于生成所述多参数细胞和亚细胞成像数据。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中每个表达值的向量是针对多个预定生物标志物的生物标志物强度模式。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中为每个所述数值关系建立所述方向性是基于针对所述预定生物标志物的多个受体-配体数据库。

31. 根据权利要求26所述的方法,还包括解释每个数据向量以确定每个表型的多个活化状态,并且在所述通信图中包括多个活化状态中的每一个。

32. 根据权利要求26所述的方法,其中确定该对表型的数据向量之间的相关系数值包括去除该对中表型以外的其他表型的混杂效应。

33. 一种非暂时性计算机可读介质,其存储一个或多个程序,包括指令,所述程序在由计算机执行时使计算机执行根据权利要求25所述的方法。

34. 一种非暂时性计算机可读介质,其存储一个或多个程序,包括指令,所述程序在由计算机执行时所述程序使计算机执行根据权利要求26所述的方法。

35. 用于从多参数细胞和亚细胞成像数据生成空间指示异质细胞通信表示的计算机化系统,所述数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得,所述计算机化系统包括:

处理装置,其中所述处理装置包括:

空间异质性量化组件,其被配置为用于在多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化,包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型;

微区识别组件,其被配置为基于所述定量来识别多个组织样本的多个微区,每个微区与组织样本之一相关联;和

通信网络组件,其被配置为用于构建针对所选的微区之一的通信图,其中每个表型是通信图中的节点,并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

36. 根据权利要求35所述的系统,其中所述通信图中的每个表型由从所述多参数细胞和亚细胞成像数据获得的数据向量表示,并且其中通信网络组件被配置为:

对于每对表型,通过确定该对表型的数据向量之间的相关系数值,在该对表型间建立数字关系,并对每个数字关系建立方向性,其中每对表型之间的边缘指示该对表型之间的数字关系以及该对表型之间的数字关系的方向性。

37. 根据权利要求36所述的系统,其中每个相关系数值是线性或非线性相关系数值。

38. 根据权利要求36所述的系统,其中每个数据向量是针对多个预定生物标志物的表达值的向量,其中所述预定生物标志物用于生成所述多参数细胞和亚细胞成像数据。

39. 根据权利要求38所述的系统,其中每个表达值向量是针对多个预定生物标志物的生物标志物强度模式。

40. 根据权利要求38所述的系统,其中为每个所述数值关系建立所述方向性是基于针对所述预定生物标志物的多个受体-配体数据库。

41. 根据权利要求36所述的系统,其中通信网络组件进一步被配置为解释每个数据向

量以确定每个表型的多个活化状态，并且将多个活化状态中的每一个包括在通信图中。

42. 根据权利要求36所述的系统，其中确定该对表型的数据向量之间的相关系数值包括去除该对中的表型以外的其他表型的混杂效应。

43. 为特定患者创建个性化医疗策略的方法，其中所述特定患者是许多患者中的一个，并且其中所述多个患者与获自多个患者的多个组织样本的多参数细胞和亚细胞成像数据相关联，该方法包括：

在与特定患者相关联的组织样本之一中识别多个微区，其中多个微区基于多参数细胞和亚细胞成像数据；

为每个微区生成异质细胞通信网络，其中每个异质细胞通信网络包括针对该微区的空间指示异质细胞通信表示；

基于所述异质细胞通信网络，在空间和时间上对微区的相互依赖性生成量化；和

根据所述量化设计针对特定患者的医疗策略。

44. 根据权利要求43所述的方法，其中通过在所述多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化并基于所述量化来识别所述微区，从而识别每个微区，包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型。

45. 根据权利要求43所述的方法，其中每个异质细胞通信网络包含针对微区的通信图，其中每个表型是通信图中的节点，并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

46. 根据权利要求43所述的方法，其中每个微区带有目标结果变量的低风险，但是空间接近度和所述微区之间的关系增加所述目标结果变量的总体风险。

47. 根据权利要求43所述的方法，其中所述异质细胞通信网络指示在所述微区内激活了哪些途径以及跨所述微区的所述异质细胞通信网络之间的关系。

48. 根据权利要求43所述的方法，其中异质细胞通信网络揭示了必须被药物抑制以减慢或逆转特定患者的疾病进展的信息流。

49. 表示在特定患者中疾病进展的时间演变的方法，其中所述特定患者是许多患者之一，并且其中所述多个患者与获自多个患者的多个组织样本的多参数细胞和亚细胞成像数据相关联，该方法包括：

为特定患者生成疾病图景的几何表示，其中几何表示包括多个点，其中几何表示上的每个点：(i) 描述特定患者在特定时间的疾病状态，并且是基于与所选择的患者相关联的组织样本中的特定一个，(ii) 是基于组织样本中的所述特定的一个中的微区，其基于多参数细胞和亚细胞成像数据，并且(iii) 包括针对微区的异质细胞通信网络，其包括针对微区的空间指示异质细胞通信表示。

50. 根据权利要求49所述的方法，其中每个异质细胞通信网络与包括常微分方程系统的系统生物学模型相关联。

51. 根据权利要求50所述的方法，其中对于每个异质细胞通信网络，所述常微分方程系统定义所述疾病图景的动力学，以针对所述特定患者预测所述疾病图景的时间演变。

52. 根据权利要求49所述的方法，其中通过在所述多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化并基于所述量化来识别所述微区，

从而识别每个微区,包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型。

53.根据权利要求49所述的方法,其中每个异质细胞通信网络包含针对微区的通信图,其中每个表型是通信图中的节点,并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

54.根据权利要求1所述的方法,其中多个多细胞体外模型选自2D培养物、3D球体、类器官和仿生微生理系统。

55.根据权利要求13所述的系统,其中多个多细胞体外模型选自2D培养物、3D球体、类器官和仿生微生理系统。

56.根据权利要求25所述的方法,其中多个多细胞体外模型选自2D培养物、3D球体、类器官和仿生微生理系统。

57.根据权利要求35所述的系统,其中多个多细胞体外模型选自2D培养物、3D球体、类器官和仿生微生理系统。

## 用于原位或体外多参数细胞和亚细胞成像数据的计算系统病 理学空间分析平台

### 背景技术

#### [0001] 1. 发明领域

[0002] 本发明涉及数字病理学,并且特别地,涉及一种能够集成、可视化和建模高维原位或体外细胞和亚细胞分辨成像数据的综合计算系统病理学空间分析(CSPSA)计算机平台。

#### [0003] 2. 相关技术

[0004] 数字病理学是指组织学染色的组织样本的采集、存储和显示,并且在诸如第二意见远程病理学(second-opinion telepathology)、免疫染色解释(immunostain interpretation)和术中远程病理学(intraoperative telepathology)之类的利基应用(niche application)中开始受到关注。通常,由活检样本生成大量的患者数据(由3至50张片组成),并由病理学家在显微镜下、但使用数字技术通过在高清监视器上查看来进行可视化评估。由于涉及体力劳动,当前的工作流实践费时、容易出错且具有主观性。

[0005] 癌症是一种异质性疾病。在苏木精和曙红(H&E)染色的组织图像中,异质性的特征在于各种组织学结构的存在,例如原位癌、浸润性癌、脂肪组织、血管和正常导管。此外,对于许多恶性肿瘤,分子和细胞异质性是来自不同患者的肿瘤、单个患者的瘤形成不同部位之间以及单个肿瘤内的突出特征。肿瘤内异质性涉及表型上不同的癌细胞克隆亚群以及构成肿瘤微环境(TME)的其他细胞类型。这些癌细胞克隆亚群和其他细胞类型包括局部和骨髓衍生的基质干细胞和祖细胞、可促进肿瘤或杀死肿瘤的免疫炎性细胞的亚类、与癌症相关的成纤维细胞、内皮细胞和周细胞。TME可以看作是一个不断发展的生态系统,其中癌细胞与这些其他细胞类型进行异型相互作用,并利用现有资源进行增殖并生存。与该观点一致,TME内的细胞类型之间的空间关系(即空间异质性)似乎是疾病进展的主要驱动力之一和治疗阻力。因此,有必要定义在TME中的空间异质性,以正确诊断特定疾病亚型并确定单个患者的最佳治疗方案。

[0006] 迄今为止,已经使用三种主要方法探索了肿瘤内异质性。第一种方法是从肿瘤的特定区域采集核心样本以测量群体平均值。通过使用多种技术,包括全外显子组测序、表观遗传学、蛋白质组学和代谢组学,分析肿瘤内的多个核心来测量样本内的异质性。第二种方法涉及将细胞从组织分离后,使用上述方法、RNASeq、成像或流式细胞术进行“单细胞分析”。第三种方法使用光学显微镜成像的空间分辨来维持空间背景,并与分子特异性标记物结合以原位测量细胞中的生物标志物。生物标志物可以鉴定细胞类型、活化状态(例如靶蛋白的磷酸化)和亚细胞功能。这些方法虽然各自提供一定程度的有效性,但都有各种缺点和局限性。

[0007] 另外,评估肿瘤异质性的临床显著性的最大挑战之一是缺乏用于多参数细胞和亚细胞成像数据空间分析的先进工具。

#### [0008] 发明概述

[0009] 在一个实施方案中,提供了一种从多参数细胞和亚细胞成像数据分析疾病进展的方法,所述多参数细胞和亚细胞成像数据是从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞

体外模型获得的。该方法包括在多参数细胞和亚细胞成像数据中生成某些不同的预定表型的细胞之间的空间异质性的全局量化，基于该全局量化识别多个组织样本的多个微区，每个微区与组织样本中的相应一个相关联，并为多参数细胞和亚细胞成像数据构建加权图。加权图具有多个节点和多个边缘，每个边缘位于一对节点之间，其中在该加权图中，每个节点是微区的特定一个，加权图中的每对微区之间的边缘指示该对微区之间的相似程度。

[0010] 在另一个实施方案中，提供了一种用于从多参数细胞和亚细胞成像数据分析疾病进展的计算机化系统，所述数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得。所述系统包括处理装置，其包括：(i) 空间异质性量化组件，被配置为在多参数细胞和亚细胞成像数据中生成某些不同的预定表型的细胞之间的空间异质性的全局量化；(ii) 微区识别组件，被配置为基于全局量化针对所述多个组织样本识别多个微区，每个微区与组织样本中的相应一个相关联；和(iii) 加权图组件，被配置为针对多参数细胞和亚细胞成像数据构建加权图，该加权图具有多个节点和多个边缘，每个边缘位于一对节点之间，其中在该加权图中，每个节点是微区的特定一个，加权图中的每对微区之间的边缘指示该对微区之间的相似程度。

[0011] 在又一个实施方案中，提供了一种从多参数细胞和亚细胞成像数据生成空间指示异质细胞通信表示的方法，所述数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得。所述方法包括在多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化，并基于该量化识别组织样本之一的微区，包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型，并构建针对微区的通信图。每个表型是通信图中的节点，并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

[0012] 在又一个实施方案中，提供了一种计算机化系统，用于从多参数细胞和亚细胞成像数据生成空间指示异质细胞通信表示，所述数据从来自多个患者的多个组织样本或多个多细胞体外模型获得。所述系统包括处理装置，其包括：(i) 空间异质性量化组件，其被配置为用于在多参数细胞和亚细胞成像数据中的某些不同的预定表型的细胞之间生成空间异质性的量化，包括对多参数细胞和亚细胞成像数据进行细胞表型鉴定以识别某些不同的预定表型，(ii) 微区识别组件，其被配置为基于所述定量来识别多个组织样本的多个微区，每个微区与组织样本之一相关联，和(iii) 通信网络组件，其被配置为用于构建针对微区中所选的一个的通信图，其中每个表型是通信图中的节点，并且其中通信图中的每对表型之间的边缘指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。

[0013] 在又一个实施方案中，提供了为特定患者创建个性化医疗策略 (personalized medicine strategies) 的方法，其中所述特定患者是许多患者中的一个，并且其中所述多个患者与获自多个患者的多个组织样本的多参数细胞和亚细胞成像数据相关联。该方法包括在与特定患者相关联的组织样本之一中识别多个微区，其中多个微区基于多参数细胞和亚细胞成像数据，为每个微区生成异质细胞通信网络，其中每个异质细胞通信网络包括针对该微区的空间指示异质细胞通信表示，基于所述异质细胞通信网络在空间和时间上对微区的相互依赖性生成量化，和根据量化设计针对特定患者的医疗策略。

[0014] 在又一个实施方案中，提供了一种表示在特定患者中疾病进展的时间演变的方法，其中所述特定患者是许多患者之一，并且其中所述多个患者与获自多个患者的多个组

织样本的多参数细胞和亚细胞成像数据相关联。该方法包括为特定患者生成疾病图景的几何表示,其中几何表示包括多个点,其中几何表示上的每个点:(i)描述特定患者在特定时间的疾病图景,并且是基于与所选择的患者相关联的组织样本中的特定一个,(ii)是基于组织样本中的所述特定的一个中的微区,其基于多参数细胞和亚细胞成像数据,并且(iii)包括针对微区的异质细胞通信网络,其包括针对微区的空间指示异质细胞通信表示。

## 附图说明

- [0015] 图1是根据所公开概念的实施方案的用于原位或体外多参数细胞和亚细胞成像数据的示例性计算系统病理学空间分析(CSPSA)平台的示意图;
- [0016] 图2是示例性超多重图像堆栈的示意表示;
- [0017] 图3是根据所公开概念的一个示例性实施方案,示出了可以在图1的CSPSA平台中实施的、从由患者队列的多个肿瘤切片获得的多参数细胞和亚细胞成像数据分析肿瘤进展/演变的方法的流程图;
- [0018] 图4是示例性全局空间图的示意表示;
- [0019] 图5示出了所公开概念的示例性实施方案的每个预定主要生物标志物强度模式的示意表示;
- [0020] 图6示出了根据所公开概念的一个特定示例性实施方案的细胞空间依赖性图像的示意代表;
- [0021] 图7是根据所公开概念的一个示例性实施方案的示例性组织切片中的示例性微区的示意代表;
- [0022] 图8是根据所公开概念的一个示例性实施方案针对多参数细胞和亚细胞成像数据构建的加权微区图的示意表示;
- [0023] 图9是示出了根据所公开概念的另一示例性实施方案从多参数细胞和亚细胞成像数据生成空间指示异质细胞通信表示的方法的流程图;
- [0024] 图10是根据所公开概念的一个示例性实施方案的示例性通信图的示意表示;
- [0025] 图11是根据特定示例性实施方式生成的特定通信图的示意图,其中表型是肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、基质和坏死;
- [0026] 图12是根据所公开概念的一个方面的个性化医疗策略的示意表示;和
- [0027] 图13是根据所公开概念的一方面的示例性癌症图景的示意表示。

## 具体实施方式

- [0028] 如本文所使用的,单数形式的“一个”(“a”),“一种”(“an”)和“该”(“the”)包括复数引用,除非上下文另外明确指出。
- [0029] 如本文中所使用的,两个或更多个部件或组件“联接”(couple)的表述应表示,这些部件直接或间接地(即通过一个或多个中间部件或组分,只要有连接即可)接合或一起起作用。
- [0030] 如本文所使用的,术语“数目”应表示一或大于一(即,多个)的整数。
- [0031] 如本文所使用的,术语“组件”和“系统”旨在指代与计算机有关的实体,硬件、硬件和软件的组合、软件或者是执行中的软件。例如,组件可以是但不限于在处理器上运行的进

程、处理器、对象、可执行文件、执行线程、程序和/或计算机。作为说明，在服务器上运行的应用程序和服务器都可以是组件。一个或多个组件可以驻留在进程和/或执行线程中，并且组件可以位于一台计算机上和/或分布在两台或更多台计算机之间。尽管就某些图或图形（作为屏幕截图）显示和描述了向用户展示信息的某些方式，但是相关领域的技术人员将认识到，可以采用各种其他替代方式。

[0032] 如本文所用，术语“多参数细胞和亚细胞成像数据”是指通过从多个组织切片生成大量图像获得的数据，其提供了在组织切片的细胞或亚细胞水平上的多个可测量参数的信息。可以通过多种不同的成像技术来创建多参数细胞和亚细胞成像数据，例如但不限于(1) 使用多个生物标志物用IHC进行透射光成像，(2) 包括多重成像(1-7个生物标志物) 和超多重成像(>7个生物标志物) 的免疫荧光成像，(3) toponome成像，(4) 基质辅助激光解吸/电离质谱成像 (matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric imaging) (MALDI MSI) , (5) 互补空间成像，例如FISH, MxFISH, FISHSEQ或CyTOF，(6) 多参数离子束成像，以及(7) 实验模型的体外成像。另外，例如但不限于，可以通过用多个不同的生物标志物标记每个组织切片，从多个组织切片中生成多个生物标志物图像，来创建多参数细胞和亚细胞成像数据。

[0033] 如本文所用，术语“空间图”应指多个量化的空间统计量的数据的集合和/或视觉上可感知的形式的表示，其在一组多参数细胞和亚细胞成像数据中指示了不同的预定表型的细胞之间的关系。例如但不限于，空间图可以是以PCT申请号PCT/US2016/036825和美国专利申请公开号2018/0204085中所述的方式生成的点互信息(PMI)图，两者的发明名称均为“Systems and Methods for Finding Regions of Interest in Hematoxylin and Eosin (H&E) Stained Tissue Images and Quantifying Intratumor Cellular Spatial Heterogeneity in Multiplexed/Hyperplexed Fluorescence Tissue Images”，它们的公开内容通过引用并入本文。

[0034] 如本文所用，术语“微区”是指在组织样本中表型细胞在表型上不同的空间排列(或基序)，其由空间瘤内异质性产生并与一个或多个结果特异性变量(例如，复发时间)相关联。可以根据许多已知的或以后开发的方法中的任何一种，从多参数细胞和亚细胞成像数据中识别微区，所述方法例如但不限于在美国临时申请序列号62/675,832(发明名称为“Predicting the Recurrence Risk of Cancer Patients From Primary Tumors with Multiplexed Immunofluorescence Biomarkers and Their Spatial Correlation Statistics”)，以及PCT申请号PCT/US2019/033662号(发明名称为“System and Method for Predicting the Risk of Cancer Recurrence From Spatial Multi-Parameter Cellular and Sub-Cellular Imaging Data for Tumors by Identifying Emergent Spatial Domain Networks Associated With Recurrence”)中描述，每个均通过引用并入本文，和/或在Spagnolo等人的Platform for Quantitative Evaluation of Spatial Intratumoral Heterogeneity in Multiplexed Fluorescence Images, Cancer Res. 2017 Nov 1; 77(21): e71-e74和/或在上述Spagnolo等人的参考文献中描述的公共域THRIVE(Tumor Heterogeneity Research Interactive Visualization Environment)软件中实施的。在该方法中，使用生物标志物之间的空间分辨相关性作为多变量生存模型中结果数据(例如复发)的协变量，用于建立针对在多重组织样本中癌症复发的空间组织的

图。这些图描绘了与复发和转移进展相关联的微区。

[0035] 本文所使用的方向性短语,例如但不限于,顶部、底部、左侧、右侧、上部、下部、前部、背面及其派生词,与附图中所示元件的方向有关,并且除非明确说明,否则不限于权利要求书。

[0036] 为了说明的目的,现在将结合许多具体细节来描述本发明所公开的概念,以便提供对本发明的透彻理解。然而,将显而易见的是,可以在没有这些具体细节的情况下实践本发明所公开的概念,而不背离本发明的精神和范围。

[0037] 本发明所公开的概念提供了一种综合计算系统病理学空间分析 (comprehensive computational systems pathology spatial analysis, CSPSA) 平台,该平台能够集成、可视化和/或建模高维原位细胞和亚细胞分辨成像数据。本发明所公开概念的CSPSA平台结合了一套核心的现有的细胞表型鉴定和空间分析工具,以及一套先进的工具集,用于推断空间异质细胞通信(细胞对细胞)和细胞内通信模式,以及建立从癌前起源到转移终点(在癌症的情况下)的肿瘤(或其他疾病)进化树。结合在一起,这些工具可以用于研究和临床目的两者,例如量化组织样本和体外模型中的空间肿瘤内异质性,并将其与结果数据相关联,建立诊断和预后应用,以及设计个性化的治疗策略和药物发现。此外,可以通过用区域特异性基因组学和空间转录组学数据丰富原位细胞和亚细胞分辨图像来强化平台。

[0038] 图1是根据本发明所公开概念的实施方案的用于原位多参数细胞和亚细胞成像数据的示例性计算系统病理学空间分析 (CSPSA) 平台5的示意图,其中可以实现本文所述的各种方法学。如图1所示,CSPSA平台5是一种计算设备,其构建为接收和存储某些多参数细胞和亚细胞成像数据10(例如,包括复发性和非复发性癌症的肿瘤的大型患者队列,或单个患者或单个肿瘤)并按照本文所述处理此类数据10。在非限制性示例性实施方案中,使用多重或超多重免疫荧光成像来生成多参数细胞和亚细胞成像数据10,但是应当理解,也可以使用其他成像技术,例如本文其他地方所描述的那些。例如,多参数细胞和亚细胞成像数据10可以基于队列中的所有患者数据的示例性超多重图像堆栈12(如图2所示)。

[0039] CSPSA平台5可以是例如但不限于PC、笔记本式计算机、平板计算机、智能电话或被构建为执行本文描述的功能的任何其他合适的计算设备。CSPSA平台5包括输入装置15(例如键盘)、显示器20(例如LCD)和处理装置25。如本文中详细描述的,用户能够使用输入装置15向处理装置25提供输入,处理装置25将输出信号提供给显示器20以使显示器20能够向用户显示信息(诸如空间图或其他空间依赖图像、微区图像、加权图图像和/或通信网络图图像)。处理装置25包括处理器和存储器。处理器可以是例如但不限于微处理器( $\mu$ P)、微控制器、专用集成电路(application specific integrated circuit, ASIC)或一些其他合适的处理设备,其与存储器接口。存储器可以是各种类型的内部和/或外部存储介质中的任何一种或多种,例如但不限于RAM、ROM、EPROM、EEPROM、FLASH等,其提供存储寄存器,即机器可读介质,用于诸如以计算机的内部存储区域的方式进行数据存储,并且可以是易失性存储器或非易失性存储器。存储器中存储有许多可由处理器执行的例程,包括用于实现如本文所公开的概念的例程。特别地,处理装置25包括空间异质性量化组件30,其被配置用于生成如本文所述的多参数细胞和亚细胞成像数据10中的某些不同的预定表型的细胞之间的空间异质性的全局量化,微区识别组件35,其被配置从多参数细胞和亚细胞成像数据10针对多个肿瘤切片识别多个微区(如本文所述),加权图组件40,其被配置为基于空间异质性量化

组件30生成的全局量化构建针对多参数细胞和亚细胞成像数据10的加权图(如本文所述),以及通信网络组件45,其被配置针对多参数细胞和亚细胞成像数据10构建通信网络图(如本文所述)。

[0040] 图3是说明从患者队列的多个肿瘤切片获得的多参数细胞和亚细胞成像数据10分析肿瘤进展/演变的方法的流程图,根据所公开的概念的一个示例性实施方案,其可在CSPSA平台5中实施。然而,将理解,这仅是示例性的,并且图3中所示的方法的步骤可以在其他配置和/或平台中实施。

[0041] 该方法开始于步骤50,其中空间异质性量化组件30在多参数细胞和亚细胞成像数据10中生成空间异质性的全局量化。在示例性实施方案中,在步骤50中生成的全局量化是针对多参数细胞和亚细胞成像数据10的全局空间图。在一个特定实施方式中,全局空间图是全局PMI图52(如图4中所示),其以在PCT申请号PCT/US2016/036825和美国专利申请公开号2018/0204085中描述的方式产生,它们在本文中其他地方提及并通过引用并入本文。在该示例性实施方式中,通过用多个不同的生物标志物(例如,ER、PR和HER2)标记每个组织切片,从多个组织切片中生成多个生物标志物图像,来创建多参数细胞和亚细胞成像数据10。如在前述申请中所讨论的,通过首先在多参数细胞和亚细胞成像数据10上(即,在其每“张”上)执行细胞分割来生成PMI图52。可以采用许多已知的或以后开发的合适的细胞分割算法中的任何一种。然后,获得每个细胞的空间位置和生物标志物强度数据,并且基于细胞的生物标志物强度组成将每个细胞分配给预定表型之一(每个表型是预定主要生物标志物强度模式)。图5示出了示例性实施方案的每个预定的主要生物标志物强度模式的示意表示56(标记为1至8)。在示例性实施方案中,每个示意表示56以独特的一种或多种颜色提供,以使得示意表示能够容易地彼此区分。上述的细胞分配和图5中所示的示意表示可用于生成细胞空间依赖图像,该图像在视觉上证明了受试者组织样本的异质性。图6示出了根据所公开概念的一个特定示例性实施方案的细胞空间依赖图像58。如图6所示,细胞空间依赖图像58示出了受试者图张(slide)的细胞之间的空间依赖(使用示意表示56)。接着,构建了空间网络以描述受试者图张中的主要生物标志物强度模式的组织。然后,通过生成PMI图52来量化受试者图张的异质性(如图4所示)。在示例性实施方案中,如下所述生成空间网络和PMI图52。

[0042] 为了在受试者图张的生物标志物图像(即组织/肿瘤样本)中表示生物标志物模式的空间组织,针对受试者图张构建了网络。针对肿瘤样本的空间网络的构建本质上将细胞生物标志物强度数据(在网络的节点中)耦合到空间数据(在网络的边缘中)。在网络构建中的假设是,细胞具有与在一定的限制内(例如,直至250 $\mu\text{m}$ )的附近的细胞进行通信的能力,并且细胞在该限制内进行通信的能力取决于细胞的距离。因此,针对受试者图张中的细胞与其最近的10个邻居之间的距离计算示例性实施方案中的概率分布。根据此分布的中值乘以1.5(以估算标准偏差)选择一个硬限制,其中网络中的细胞仅在此限制内相联。然后,通过相邻细胞之间的距离对网络中细胞之间的边缘进行加权。

[0043] 接下来,在示例性实施方案中,点互信息(PMI)用于测量受试者图张中字典(dictionary)中的每对生物标志物模式之间的关联,从而测量不同的细胞表型之间的关联。该指标捕获线性和非线性的一般统计关联(general statistical association),其中以前的研究使用线性指标,例如Spearman's rho系数。一旦为每对生物标志物模式计算了

PMI,就在PMI图52中显示受试者图张数据中所有关联的度量。将理解的是,在该实施方案中PMI的使用仅是示例性的,其他定义空间关系的方法,例如但不限于Spagnolo DM,Al-Kofahi Y,Zhu P,Lezon TR,Gough A,Stern AM,Lee AV,Ginty F,Sarachan B,Taylor DL,Chennubhotla SC,Platform for Quantitative Evaluation of Spatial Intratumoral Heterogeneity in Multiplexed Fluorescence Images,Cancer Res.2017Nov 1,以及Nguyen,L.,Tosun,B.,Fine,J.,Lee,A.,Taylor,L.,Chennubhotla,C.(2017),Spatial statistics for segmenting histological structures in H&E stained tissue images,IEEE Trans Med Imaging.2017Mar 16可以结合所公开的概念采用。

[0044] 示例性PMI图52描述了受试者图张的微环境内不同细胞表型之间的关系。特别地,PMI图52中的条目指示两个表型(参照行号和列号)之间的特定空间相互作用在数据集中发生的频率(与通过相对所有表型的随机(或背景)分布预测的相互作用相比时)。第一种颜色(例如红色)的条目表示表型之间的强空间关联,而第二种颜色(例如黑色)的条目表示缺少任何共定位(表型之间的弱空间关联)。其他颜色可以用来表示其他关联。例如,第三种颜色(例如绿色)的PMI条目表示不比整个数据集中细胞表型的随机分布更强的关联。另外,PMI图52可以用以第四种颜色(例如蓝色)表示的条目描绘反关联(例如,如果表型1在空间上很少在表型3附近发生)。

[0045] 再次参考图3,在步骤50之后,该方法然后前进至步骤55。在步骤55,基于在步骤50生成的全局量化,微区识别组件35在多参数细胞和亚细胞成像数据10中在每个肿瘤切片中识别并定位一个或多个微区(例如,如本文中其他地方所述)。例如,癌细胞类型和与其共定位的特定免疫细胞类型可能具有高的空间共现值。使用癌症-免疫细胞组合作为种子点并挖掘全局量化(例如空间图)以传播表型关联,在任何给定的组织切片中,可以通过基于截止距离(例如~100个细胞)在种子周围生长细胞的空间网络来生成微区。在图7所示的示例性组织切片64中示出了此类示例性微区62。

[0046] 接下来,在步骤60,针对在步骤55中识别出的每个微区,确定空间异质性的局部量化(例如,局部空间图,诸如局部PMI图)。此外,每个组织切片中每个确定的局部量化用于定义组织切片中成对的微区之间的相似程度。特别地,在示例性实施方案中,给定两个微区A和B,将距离函数定义为(i)微区A和B中细胞相对丰度的差异和(ii)它们的局部量化(例如,局部空间图,例如 $PMI_A$ 和 $PMI_B$ ,尽管如此处所述,也可以使用其他方法)的差异的组合。对所有多参数细胞和亚细胞成像数据10中的每对微区重复此过程。此过程将导致为每个组织切片中的每对微区确定加权相似度。

[0047] 接下来,在步骤65,针对多参数细胞和亚细胞成像数据10构建以图8中的示例性形式示出的加权微区图66。加权微区图66中的每个节点68是在步骤55中生成的微区之一,并且通过其确定的相似度(例如,如上所述的加权相似度值)对连接每对微区的边缘72进行加权。然后可以在显示器20上显示加权微区图66。

[0048] 然后,如图3的步骤70中所示,可以进一步分析加权微区图66以了解在转移过程中表型的进展。值得注意,多参数细胞和亚细胞成像数据10(来自复发(R)或非复发(NR)患者)中的每个整体组织切片都有一个真实情况标签(ground truth label),但是没有先验知识来确定哪个微区最能区分这两个类别。在示例性实施方案中,标签R和NR从组织切片转移至相应的微区。然后进行置信度传播(belief propagation)的一些迭代以完善标签,然后在

加权微区图66上隔离微区群(统一为R或NR)。通过提高标签分配的置信度,可以使用中间性中心度度量(betweenness centrality measure)来识别从NR到R的路径上最常遍历的微区。为了模拟进化轨迹,可以对加权微区图66进行随机游走,因为知道一些微区只能在观察到的或未观察到的转移数据中找到。可以比较从NR到R的路径的相对概率,以识别在转移中重要的事件类别。然后,随机游走的平均第一次通过时间可用于将易于转移的微区识别为节点集,从其随机游走到R或NR的概率为0.5。注意,具有转移潜能的微区是从NR到R的进化轨迹的中点。在示例性实施方案中,前述的步骤将由CSPSA平台5的组件执行,并且在CSPSA平台5的显示屏20上显示给用户。因此,所公开概念的这个方面提供了定义、识别和比较对转移而言重要的表型(“表型演变”的能力,如本文所述。另外,将意识到,癌症仅仅是可以将所公开的概念应用于其的一个示例领域,所公开的概念还可以应用于其他疾病组织,例如神经退行性疾病、代谢性疾病和炎性疾病等。

[0049] 图9是示出了从多参数细胞和亚细胞成像数据10生成空间指示异质细胞通信表示的方法的流程图,该多参数细胞和亚细胞成像数据10在该实施方案中是从患者的多个肿瘤切片获得的,其可以根据所公开概念的另一示例性实施方案在CSPSA平台中实施。然而,将理解,这仅是示例性的,并且图9中所示的方法的步骤可以在其他配置和/或平台中实施。

[0050] 该方法开始于步骤75,其中空间异质性量化组件30在多参数细胞和亚细胞成像数据10中生成空间异质性的量化,如本文其他地方所详述。如本文其他地方所指出的,在步骤75中执行的空间异质性的量化包括对多参数细胞和亚细胞成像数据10执行细胞表型鉴定,以识别某些不同的预定表型。在示例性实施方案中,在步骤75中生成的量化是针对多参数细胞和亚细胞成像数据10的空间图。在一个特定实施方式中,以PCT申请号PCT/US2016/036825和美国专利申请公开号2018/0204085中描述的方式生成空间图,其在本文中其他地方提到,并通过引用并入本文。在该示例性实施方式中,通过用多个不同生物标志物(例如,ER、PR、和HER2)标记每个组织切片,从多个组织切片中生成多个生物标志物图像来创建多参数细胞和亚细胞成像数据10。在非限制性示例性实施方案中,使用多重或超多重免疫荧光成像来生成多参数细胞和亚细胞成像数据10,尽管将理解的是,也可以使用其他成像技术,例如本文其他地方所描述的那些。

[0051] 接下来,在步骤80,微区识别组件35基于在步骤75生成的定量,在多参数细胞和亚细胞成像数据10中的每个肿瘤切片中识别并定位一个或多个微区(如本文所述)。然后,在步骤85,选择一个或多个所识别的微区。然后该方法进行到步骤90。

[0052] 在步骤90,通信网络组件45为每个所选择的微区构建通信图。可以在显示器20上显示通信图。在图10中示出了示例性通信图92。如图10所示,在示例性实施方案中,每个表型是通信图92中的节点94,并且在通信图92中的每对表型(每对节点94)之间的边缘96指示该对中的一个表型对该对中的另一个表型的存在的影响。在该示例性实施方案中,通信图92中的每个表型(每个节点94)由从多参数细胞和亚细胞成像数据10获得的数据向量表示。此外,对于每对表型,通过确定该对表型的数据向量之间的线性或非线性相关系数值(在去除所述该对中表型以外的表型的混杂效应后)来建立该对表型之间的数值关系,生成了在示例性实施方案中通信图92中的边缘96。另外,对每个数字关系建立方向性,优选地基于针对相关生物标志物的多个受体-配体数据库。因此,在该实施方案中,每对节点94之间的边缘96指示所确定的数值关系和所确定的方向性。在示例性实施方案中,边缘96可以被着色

以表示某些相关系数值(例如,正或负相关度)。

[0053] 另外,在示例性实施方案中,每个节点94的每个数据向量是针对多个预定生物标志物的表达值的向量,其中预定生物标志物是用于生成多参数细胞和亚细胞成像数据10的特定生物标志物。例如,每个表达值向量可以是在步骤75中确定的预定生物标志物的生物标志物强度模式。也可以对每个数据向量进行分析和生物学解释,以确定每个表型(每个节点94)的多个活化状态98,活化状态98包括在通信图92中。例如,生物标志物ALDH1是肿瘤细胞的干细胞特性(stemness)的替代物(surrogate),生物标志物PD-L1确定突变负担。

[0054] 图11是根据特定示例性实施方案生成的特定通信图92的示意图,其中表型(节点94)是肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、基质和坏死。还示出了各种边缘影响96和活化状态98。

[0055] 本文描述的图的一个结果是基于局部肿瘤微环境(TME)推断疾病进展的途径,并随后列出在该途径中已知的分子靶标。之后,可以使用机器学习工具(例如Balestra Web)基于空间关系预测药物靶标相互作用。这可以导致药物新用途,以及新的治疗方法开发。此外,以下详细描述了多个示例性的特定临床应用,这些应用可以结合所公开概念(例如CSPA平台5的应用)的各个方面,包括:(1)药物发现和个性化医疗策略(用空间调制计算系统病理学),(2)癌症/疾病图景,其是患者癌症/疾病状态的多参数读数的几何表示,以及(3)CSPA平台用于体外模型,用于基础研究和临床转化。

[0056] 在一个特定的示例性实施方案中,所公开的概念可以用于药物发现和个性化医疗策略(用空间调制计算系统病理学)。更具体地说,空间肿瘤内异质性是确定癌症时间演变和患者命运的关键方面。这种异质性反映在嵌入微区的异质细胞通信网络的多样性中,因此所产生的系统生物学是患者依赖性的。当前的治疗策略是为普遍患者设计的,因此不能反映患者特有的系统生物学。患者特定的系统病理学始于对目标微区/区域的识别、对底层通信网络的表征,以及准确地量化微区在空间和时间上的相互依赖性。这些知识对于新药设计策略也是必要的。也可以通过使用区域特定基因组学来增强此策略。

[0057] 图12是根据所公开概念的这个方面的个性化医疗策略的示意表示,其从组织切片延伸到个性化用药处理。图12从左至右示出,i)在细胞/亚细胞分辨层次的多参数图像,ii)图像中目标区域(微区)的识别,iii)具有特定连接权重和细胞/微区之间的空间关系的微区内通信网络的重建,iv)组合信息以提取精确的系统生物学,以及v)定义个性化治疗策略。

[0058] 如图12所示,在示出的示例性实施方案中,对于个体患者,发现样本微区1和2在表型上是不同的。对于该组织样本,应用本文所述的细胞表型鉴定算法。接下来,如本文所述,为每个微区构建异质细胞网络。对微区1和2分别进行的预后测试显示,两个微区的复发风险均较低。但是,当那些微区非常接近时,复发的风险会大大增加,这表明在微区1和2之间存在信息流。因此,在所公开概念的这一方面,异质细胞网络指示哪些通路被活化以及两个网络之间是什么关系。例如,WNT信号传导在微区2中上调,而在微区1中下调,TGF $\beta$ 在微区1中上调,而在微区2中下调。在所公开的概念的这个方面,识别了途径和微区网络,因此同样识别了必须被抑制以减慢特定患者的癌症进展的信息流。利用该信息,可以设计个性化医疗策略。

[0059] 在另一个特定的示例性实施方案中,所公开的概念可以用于精确地描述特定患者

中诸如癌症的疾病的时间演变。因此,所公开的概念定义了癌症图景,其是患者癌症状态的多参数读数的几何表示。癌症图景中的每个点代表患者的癌症状态,例如癌前期、早期、浸润期等。在该图景中遵循的路径描述了该特定患者疾病的时间演变。当前的治疗实践使用了在整个患者人群中平均的癌症图景。除非个体患者资料与平均资料完全匹配,否则使用平均模型所做的预测可能会不准确。

[0060] 图13示出了包括几何表示的示例性癌症图景,其中图景上的定位代表特定示例性患者的状况。图13以结肠癌进展为例,其中具有标签1的凹陷区(basin)代表癌前状态,具有标签2的凹陷区代表小息肉状态,具有标签3的凹陷区代表大息肉状态,具有标签4的凹陷区代表浸润性结肠癌的状态。几何表示中的箭头示出患者遵循的从癌前癌到浸润癌的路径。从这个模型中,可以推断癌症演变的动力学。

[0061] 根据所公开概念的该实施方案的一个方面,对可追溯患者队列进行追踪(sue)以构建如本文所述的微区的综合库,用于从癌前到转移的组织进展。如本文所述的特定的异质细胞通信网络与每个微区相关联。此外,每个异质细胞通信网络具有系统生物学模型,该模型采用常微分方程组的形式。常微分方程组定义了癌症图景的动力学。对于前瞻性研究,动力学有助于预测从癌前到转移的微区的时间演变。此外,动力学模型是合成组织生成模型的替代物(proxy)。

[0062] 在又一个特定的示例性实施方案中,所公开的概念可以与用于基础研究和临床转化的体外模型结合使用。更具体地,在如上描述的所公开概念的两个特定应用中,所公开概念的平台被应用于原位超多重单细胞分辨实体瘤成像。在本实施方案中,将相同的平台应用于来自体外微生理模型的图像数据。多细胞体外模型允许研究时空细胞异质性和异质细胞通信,其概括人类组织,其可用于研究体外疾病进展的机制、测试药物以及表征这些模型的结构组织和内容用于移植的潜在应用。

[0063] 体外模型以2D培养物、3D球体、类器官和仿生微生理系统的形式出现。这些系统的目标是更接近于生理学相关的仿生。2D培养物是在粘附表面上生长的细胞培养物。开发了2D通信网络,因此信息交换限于两个维度。3D球体是在空间中生长的细胞簇。尽管细胞是在人工环境中生长的,但是它们更好地模仿体内生长条件,因为细胞被允许相互作用并在各个方向生长。类器官是非常小的但自组织的三维组织培养物。它们通常来自干细胞。可以制作类器官来复制器官的许多复杂性,或者可以指导类器官以表达其所选方面,例如仅产生某些类型的细胞。器官功能的再生,即使是局部的,也意味着在体外控制条件下系统生物学和异质细胞通信的再生。就类器官而言,仿生微生理系统是在模拟器官功能方面迈出的一步。3D微流通道细胞培养芯片模拟整个器官的所有活动、力学和生理反应。这允许更准确地表示系统生物学和异质细胞通信网络。

[0064] 在该特定实施方案的一个或多个方面,可以通过建立图像的时间线并在模型中比较推断的网络的演变来监视时空细胞异质性和异质细胞通信。从2D培养到仿生MPS的体外系统的复杂程度反映在可以开发的系统生物学模型的复杂性中。尽管适用于所有可能的体外模型,但通过在适当的3D组织中分层或生物打印不同细胞类型而构建的仿生模型将通过定义模型内的空间关系而受益最大。在如上描述的公开概念的两个特定应用中定义的相同类型的系统病理学在这里将是有效的。目的是证明体外模型反映了在研究中确定的原位组织/器官的组织和空间关系,并且系统生物学可以在体外进行概括。可以建立模型并在“正

常”健康条件下进行研究,或者使用来自疾病患者的细胞和/或来自患者的诱导多能干细胞(iPSC)(其已分化并成熟为模型中所需的细胞类型)建立为疾病模型。在不同的时间点和选定的处理之后,模型被固定、嵌入、切片和标记,就像来自患者的组织一样。然后将超多重成像形态(hyperplexed imaging modalities)应用于标记的组织切片。然后,本文所述的公开概念的计算和系统病理学分析可以应用于从模型获得的组织切片。

[0065] 最后,尽管已经结合从肿瘤切片获得的成像数据描述了所公开的概念,但是应当理解,所公开的概念也可以应用于从其他类型的组织切片和/或未切片组织样本(使用可以穿透固体、未切片样本的成像形态)获得的成像数据。

[0066] 在权利要求书中,括号之间的任何附图标记都不应被解释为对权利要求的限制。词语“包含”或“包括”不排除权利要求中列出的元件或步骤之外的元件或步骤的存在。在列举几个装置的设备权利要求中,这些装置中的几个可以由同一个硬件来体现。元件之前的单词“一”或“一个”不排除存在多个这样的元件。在列举几个装置的任何设备权利要求中,这些装置中的几个可以由同一个硬件来体现。在互不相同的从属权利要求中记载某些元件的事实并不表示不能组合使用这些元件。

[0067] 尽管已经基于当前被认为是最实际和优选的实施方案出于说明的目的对本发明进行了详细描述,但是应当理解,这样的细节仅用于说明目的,并且本发明不限于公开的实施方案,而相反,意在覆盖所附权利要求的精神和范围内的修改和等效布置。例如,应当理解,本发明考虑了在可能的范围内,任何实施方案的一个或多个特征可以与任何其他实施方案的一个或多个特征组合。

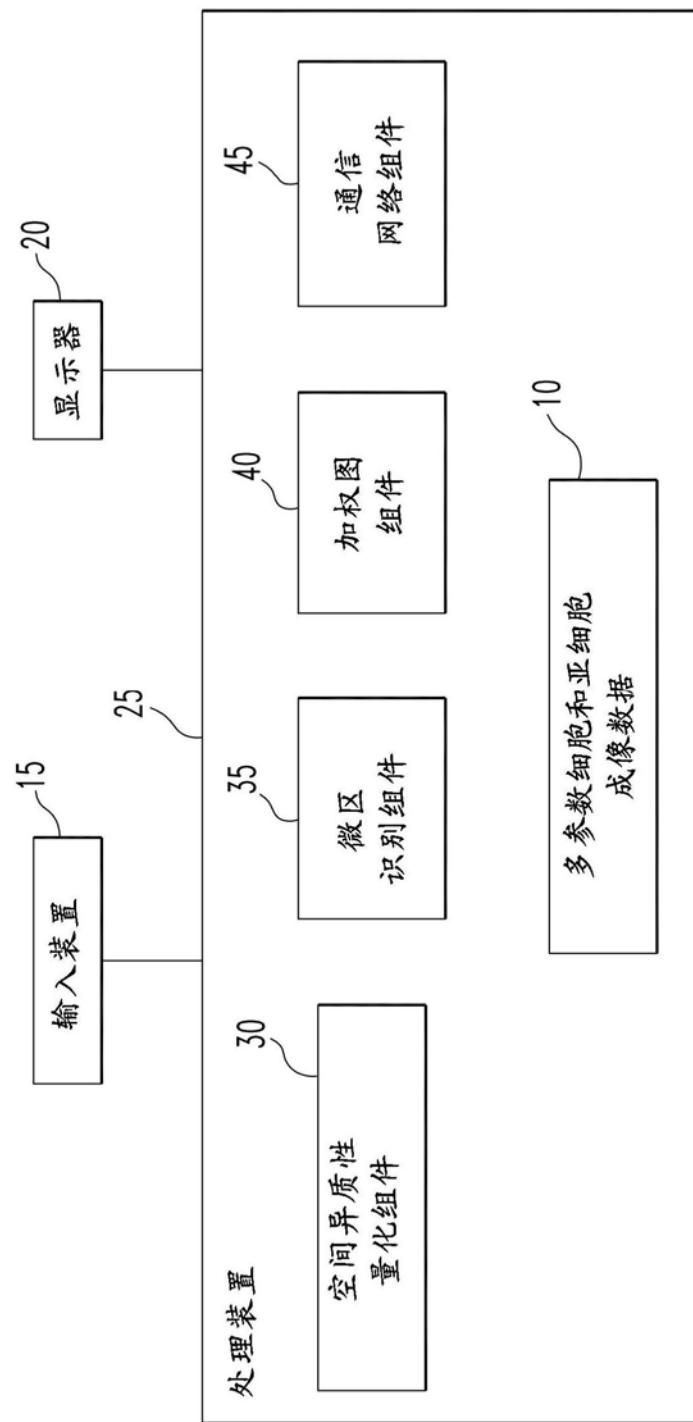


图1

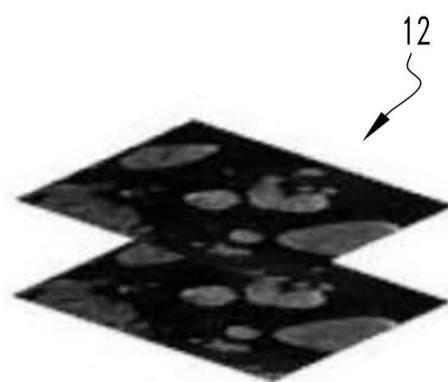


图2

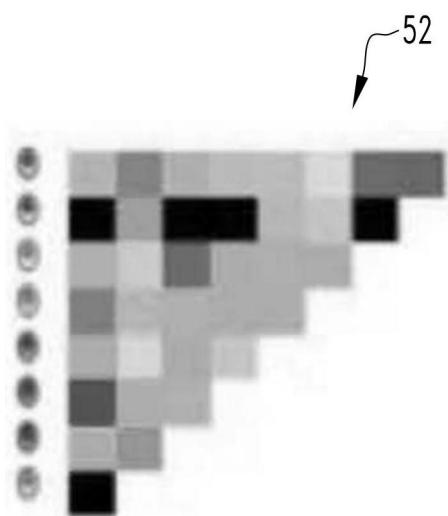


图4

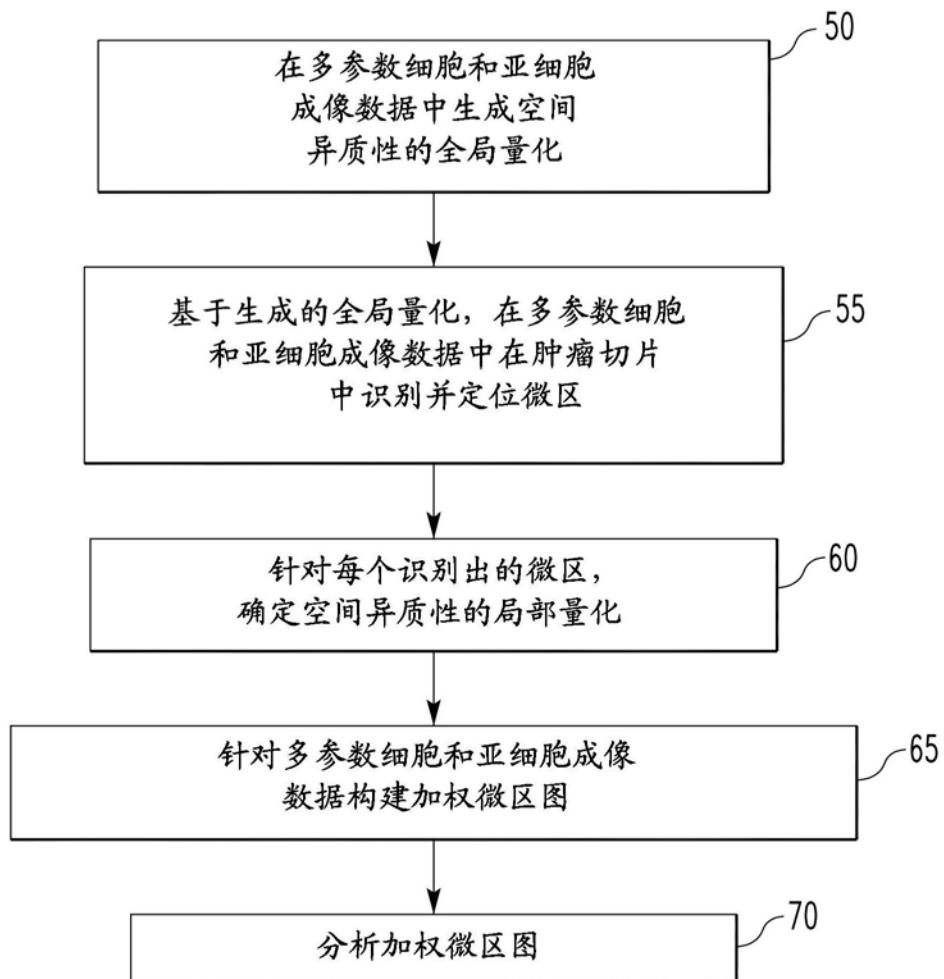


图3

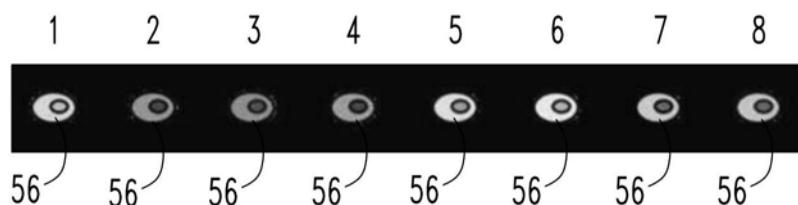


图5

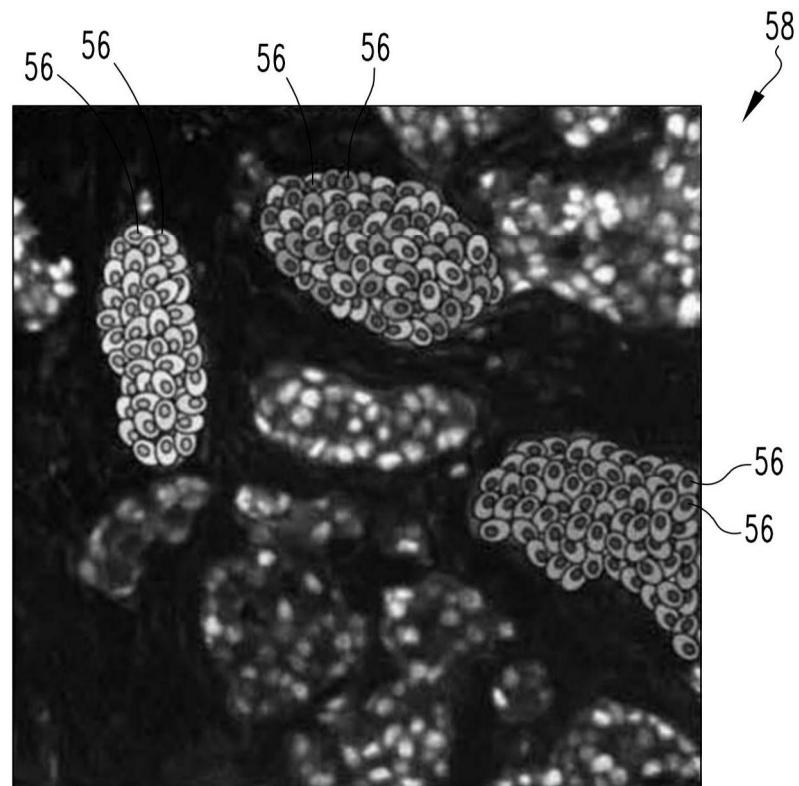


图6

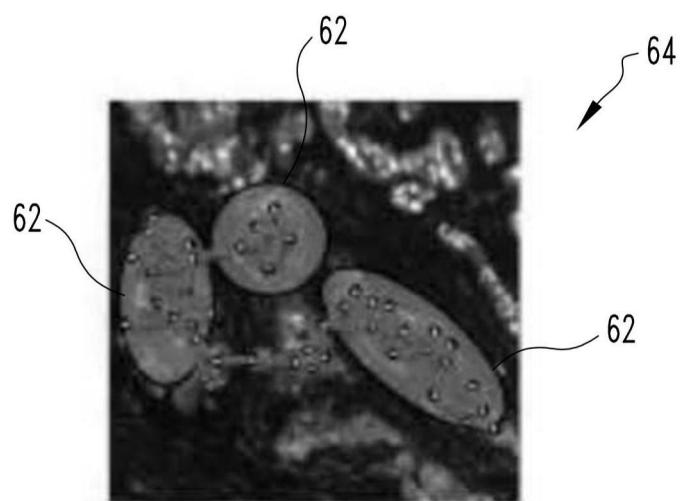


图7

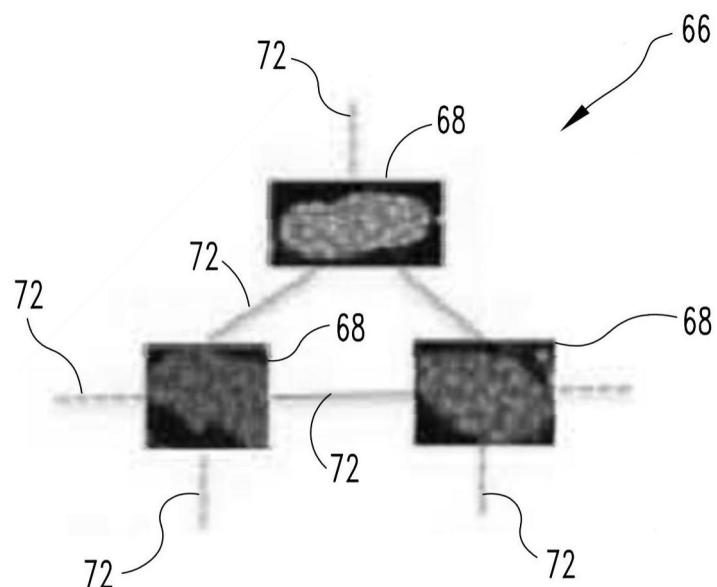


图8

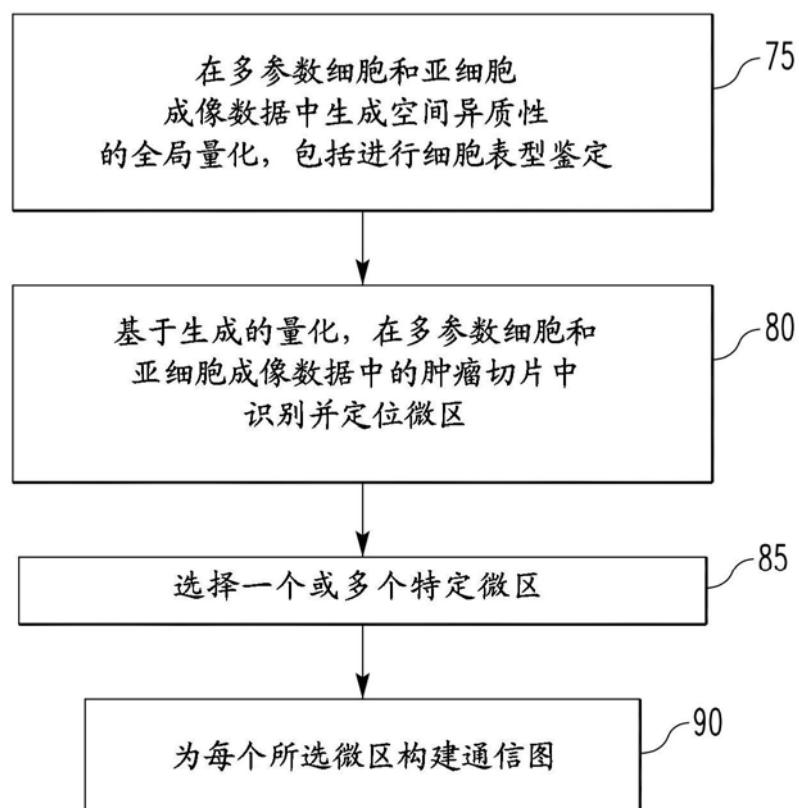


图9

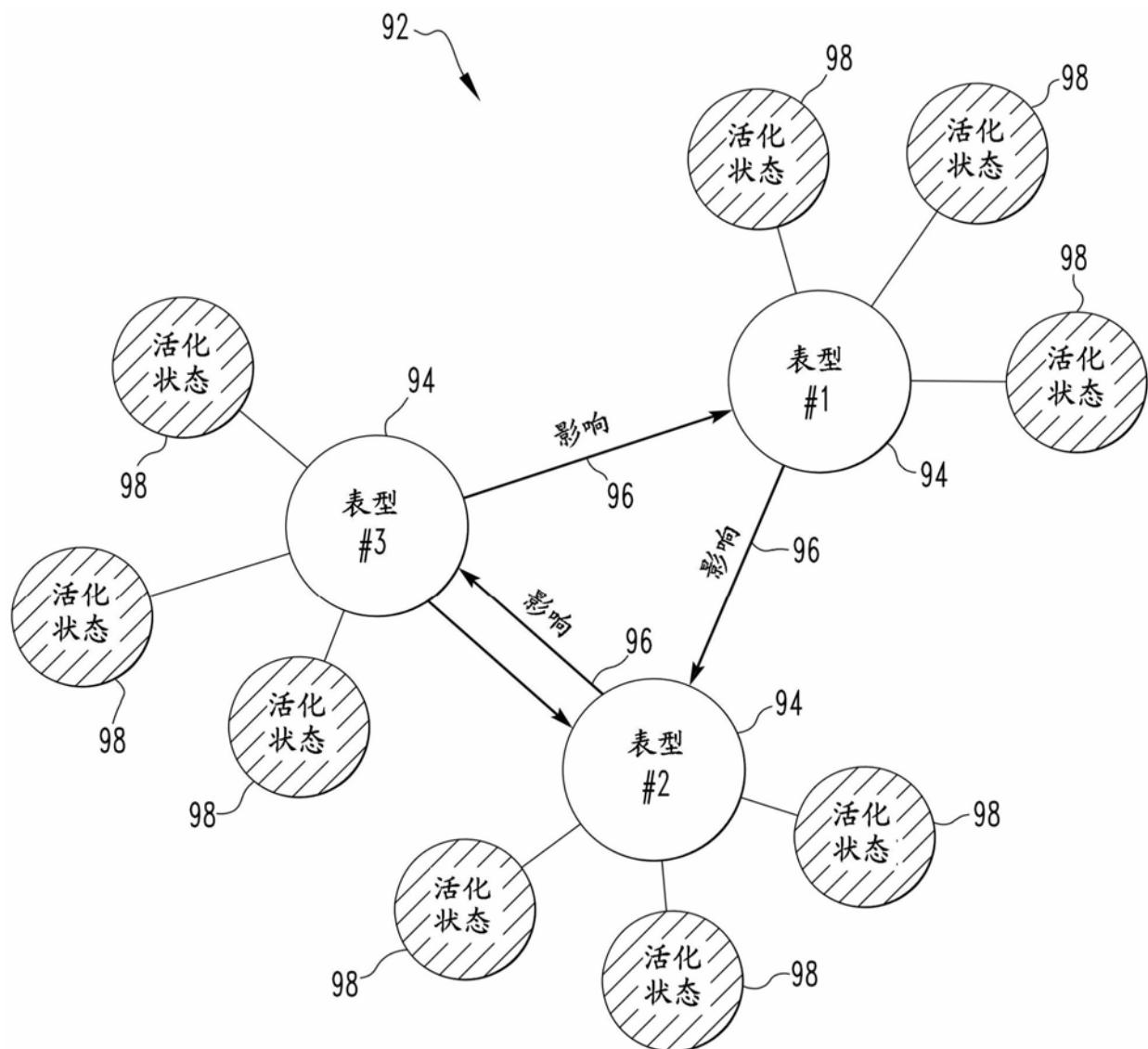


图10

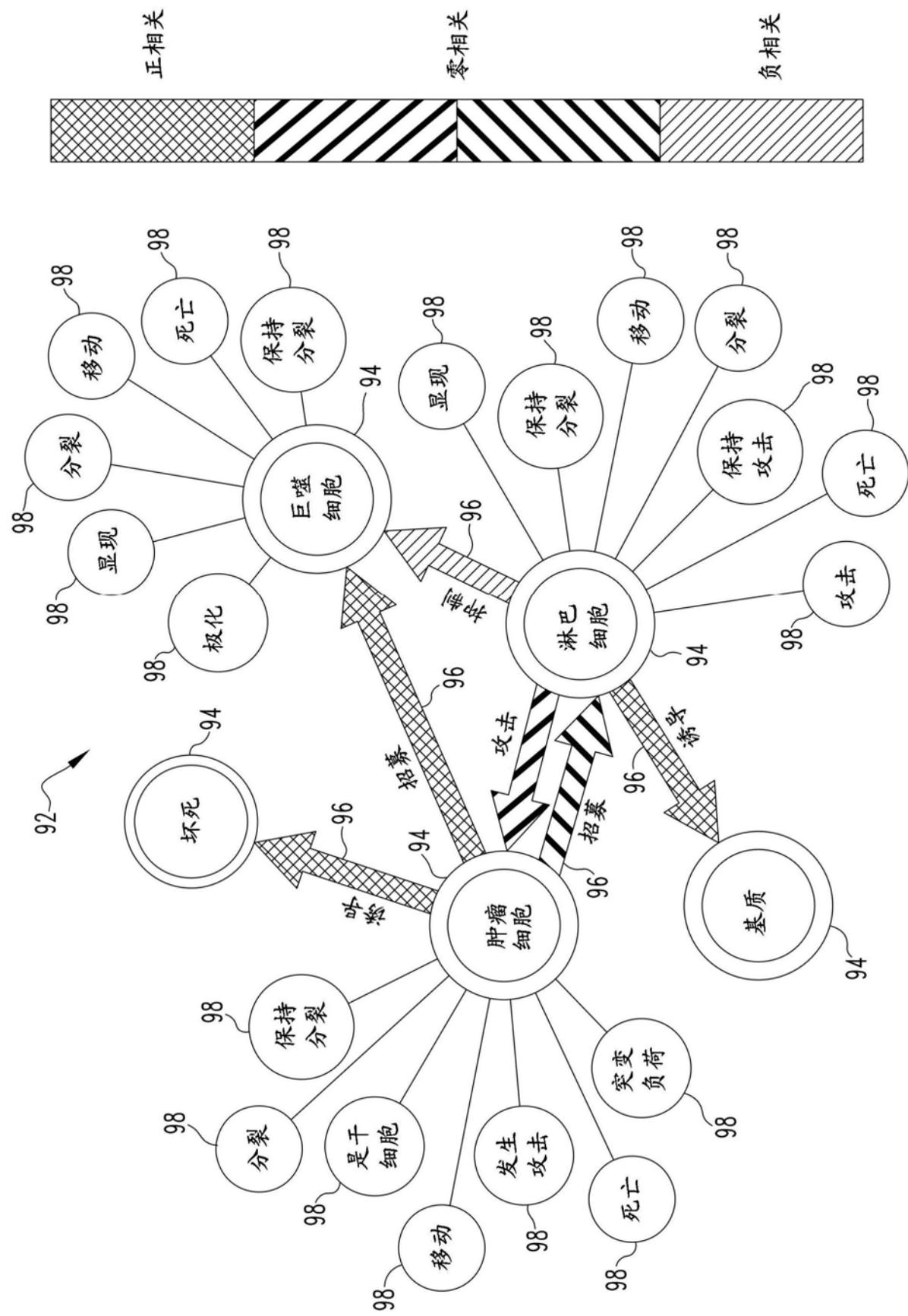
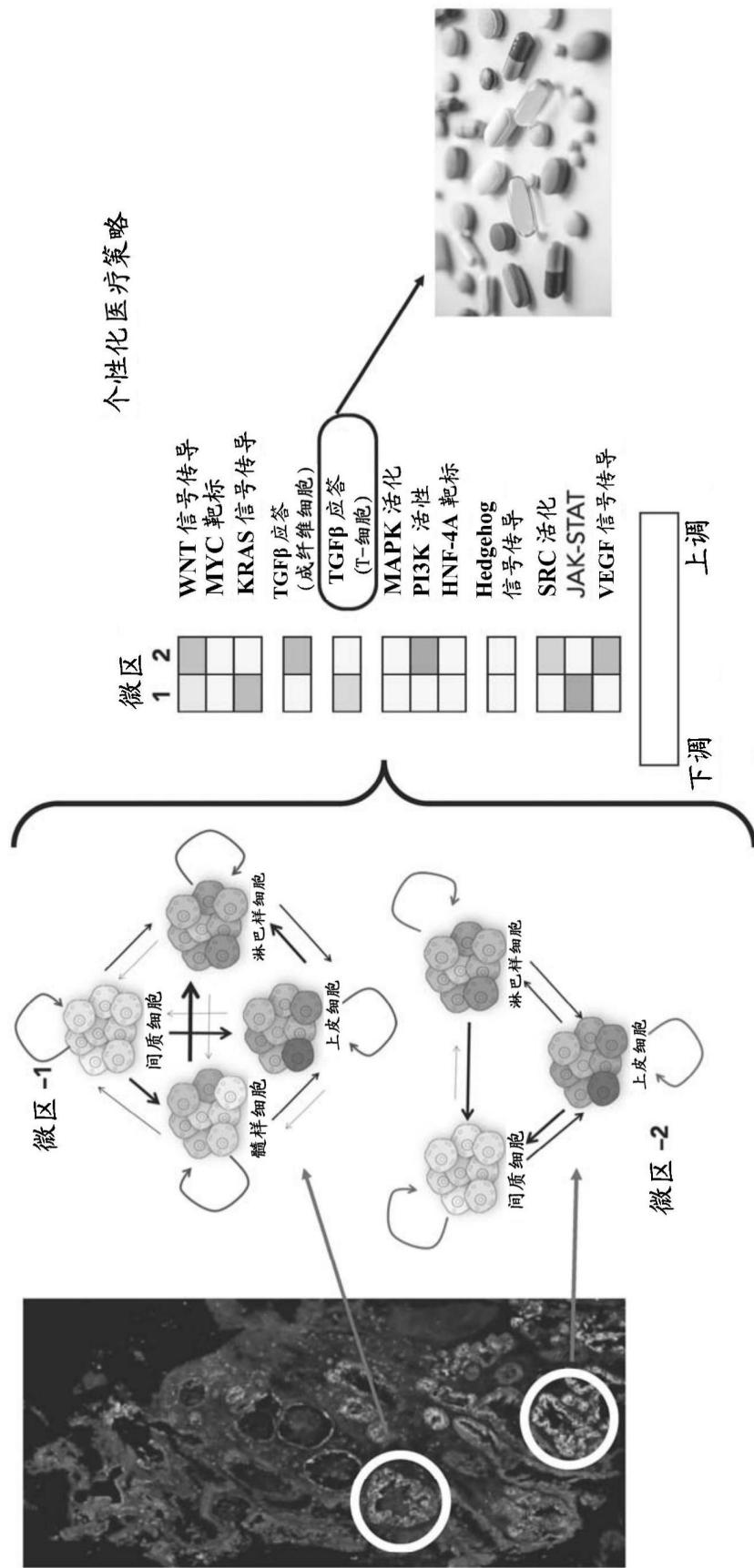


图 11



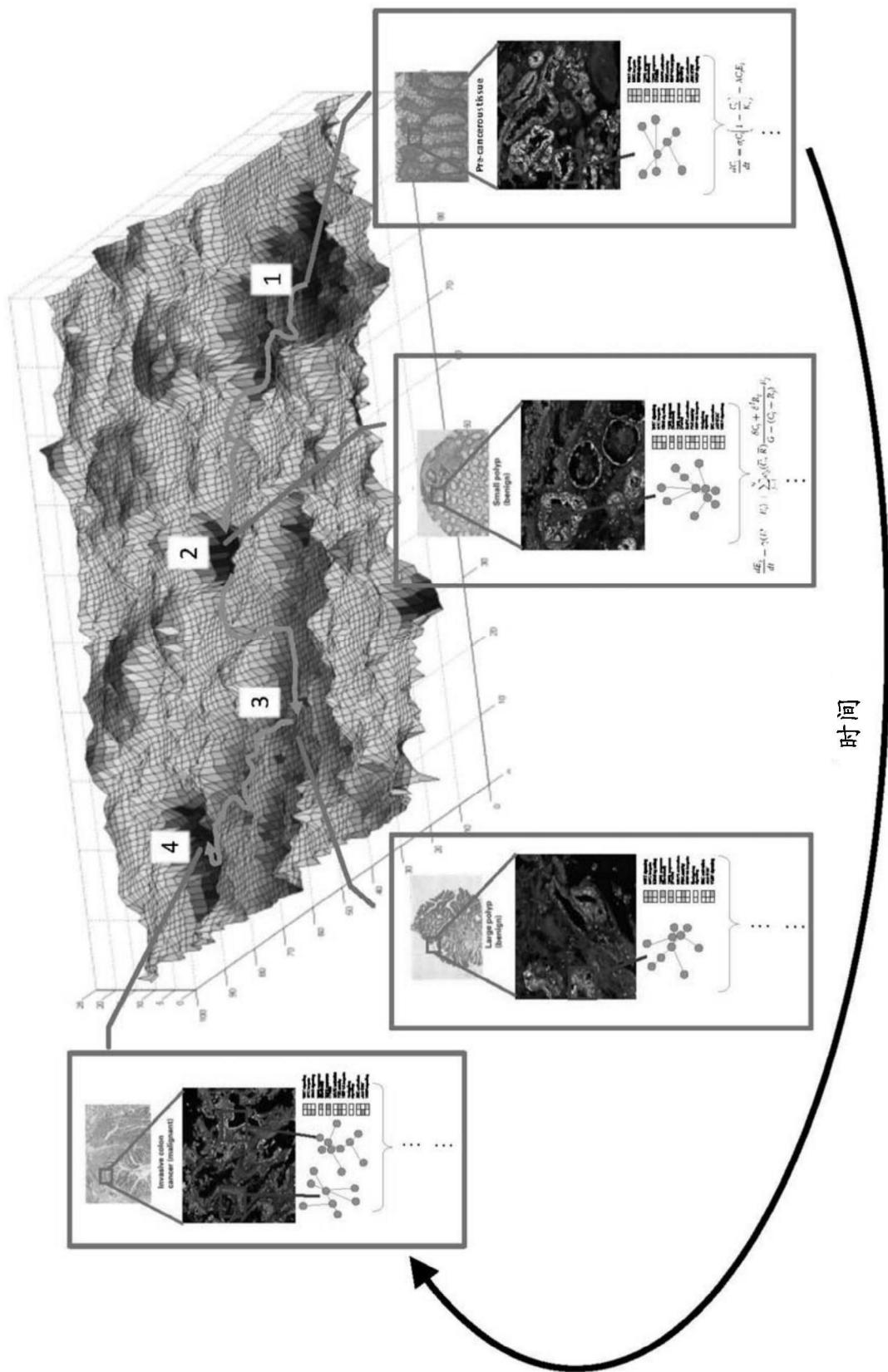


图13