



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103424541 B

(45)授权公告日 2018.01.30

(21)申请号 201310356643.5

G01N 33/68(2006.01)

(22)申请日 2007.05.18

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103424541 A

CN 1313891 A, 2001.09.19, 说明书3-4、8、10-11、18、23-36页.

(43)申请公布日 2013.12.04

US 2005/0181377 A1, 2005.08.18, 全文.

US 2003/0086934 A1, 2003.05.08, 全文.

(30)优先权数据

US 2004/0235020 A1, 2004.11.25, 全文.

60/747,645 2006.05.18 US

WO 00/70085 A2, 2000.11.23, 全文.

(62)分案原申请数据

CN 1408883 A, 2003.04.09, 全文.

200780018015.9 2007.05.18

(73)专利权人 分子压型学会股份有限公司

邹明瑾等. 表达谱芯片技术在药物作用机制研究中的应用.《临床检验杂志》.2005, 第23卷(第06期), 425-428.

地址 美国亚利桑那州

朱卿等. 基因芯片与组织芯片在胶质瘤研究中的应用.《国际神经病学神经外科学杂志》.2005, 第32卷(第05期), 413-416.

(72)发明人 D·D·范霍夫 R·彭尼

Uwe Scherf, et al. A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer.《Nature genetics》.2000, 第24卷

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
31100

代理人 张欣

审查员 许珊萍

(51)Int. Cl.

G01N 33/50(2006.01)

G01N 35/00(2006.01)

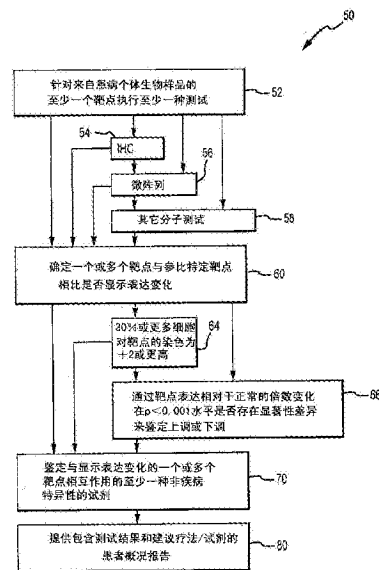
权利要求书2页 说明书13页 附图28页

(54)发明名称

确定针对病状的个性化医疗介入的系统和方法

(57)摘要

本发明涉及确定针对病状的个性化医疗介入的系统和方法。根据本发明的一种用于确定针对特定病状尤其是癌症的个性化医疗介入的系统和方法,其包括:对来自患者的生物样品进行分子概况分析;确定任何分子结果是否包括与参考相比显示表达变化的一个或多个基因、一个或多个基因表达的蛋白质、一个或多个分子机制和/或这些的组合;以及鉴定能够与显示表达变化的这些基因、基因表达的蛋白质、分子机制或这些分子结果的组合相互作用的非疾病特异性的疗法或试剂。



1. 一种用于确定针对癌症病状的个性化医疗介入的计算机实现的系统,其包括:
第一装置,用于访问取自患有诊断癌症的患者生物样品的分子概况分析;
第二装置,用于确定由所述分子概况分析产生的基因、基因表达的蛋白质、分子机制以及其它分子结果中的至少一个或多个与正常参考相比是否显示表达变化;
第三装置,用于访问药物疗法数据库以鉴定与显示表达变化的至少一个基因、基因表达的蛋白质、分子机制和其它分子结果相互作用的一种或多种药物疗法,其中所述一种或多种药物疗法先前并没有用于治疗患病患者的所述诊断癌症;以及
第四装置,用于在显示装置上显示表达发生变化的所述至少一个基因、基因表达的蛋白质、分子机制及其它分子结果和与其相互作用的所述药物疗法,其中所述药物疗法先前并没有用于治疗患病患者的所述诊断癌症。
2. 如权利要求1所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述分子概况分析包括免疫组织化学(IHC)分析和微阵列分析中的至少一个。
3. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述微阵列分析包括表达微阵列、比较基因组杂交(CGH)微阵列、单核苷酸多态性(SNP)微阵列、原位杂交(ISH)以及蛋白组阵列中的至少一个。
4. 如权利要求3所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述原位杂交(ISH)包括荧光原位杂交(FISH)。
5. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述IHC分析包括对基因表达的蛋白质的IHC分析,其中所述基因表达的蛋白质包括Her2/Neu、ER、PR、c-kit、EGFR、MLH1、MSH2、CD20、p53、细胞周期蛋白D1、bc12、COX-2、雄激素受体AR、CD52、PDGFR、CD25以及VEGF中至少一种。
6. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述微阵列分析包括基因微阵列分析,其中所述基因包括BCL2、HIF1A、AR、ESR1、PDGFRA、KIT、PDGFRB、CDW52、ZAP70、PGR、SPARC、GART、GSTP1、NFKB1A、MSH2、TXNRD1、HDAC1、PDGFC、PTEN、CD33、TYMS、RXRB、ADA、TNF、ERCC3、RAF1、VEGF、TOP1、TOP2A、BRCA2、TK1、FOLR2、TOP2B、MLH1、IL2RA、DNMT1、HSPCA、ERBR2、ERBB2、SSTR1、VDR、PTGS2、POLA、CES2、EGFR、OGFR、ASNS、NFKB2、RARA、MS4A1、DCK、DNMT3A、表皮调节素EREG、FOLR1、GNRH1、GNRHR1、FSHB、FSHR、FSHPRH1、叶酸受体、HGF、HIG1、IL13RA1、LTB、ODC1、PPARG、PPARGC1、VHL、淋巴细胞毒素 β 受体、Myc、TOP2B拓扑异构酶II、TOPO2B、TXN、VEGFC、ACE2、ADH1C、ADH4、AGT、AREG、CA2、CDK2、窖蛋白以及NFKB1中至少一种。
7. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述分子概况分析包括肿瘤免疫组织化学分析,所述第二装置还包括:用于确定是否有30%或更多的肿瘤细胞对特定基因表达蛋白质的染色为+2或更多的装置。
8. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述分子概况分析包括肿瘤微阵列分析,所述第二装置还包括:用于通过确定特定基因的表达相对于原始参考的正常组织的倍数变化在 $p < 0.001$ 水平是否存在显著性差异来鉴定哪些基因被上调或下调的装置。
9. 如权利要求1所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述显示装置包括打印的患者概况报告。
10. 如权利要求1所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述第三装置还包括:用于对包括与基因和/或基因表达的蛋白质相互作用的文献相关药物疗法的大量文献数据库进行

自动检查的装置。

11. 如权利要求1所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述癌症已经经历了用于治疗癌症的标准一线疗法,或者所述癌症已经经历了至少两个化学治疗或激素疗养。

12. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述IHC分析包括对基因表达的蛋白质的IHC分析,其中所述基因表达的蛋白质包括Her2/Neu、ER、PR、c-kit、EGFR、MLH1、MSH2、CD20、p53、细胞周期蛋白D1、bc12、COX-2、雄激素受体AR、CD52、PDGFR、CD25以及VEGF。

13. 如权利要求2所述的计算机实现的系统,其特征在于,所述微阵列分析包括基因微阵列分析,其中所述基因包括BCL2、HIF1A、AR、ESR1、PDGFRA、KIT、PDGFRB、CDW52、ZAP70、PGR、SPARC、GART、GSTP1、NFKBIA、MSH2、TXNRD1、HDAC1、PDGFC、PTEN、CD33、TYMS、RXRB、ADA、TNF、ERCC3、RAF1、VEGF、TOP1、TOP2A、BRCA2、TK1、FOLR2、TOP2B、MLH1、IL2RA、DNMT1、HSPCA、ERBR2、ERBB2、SSTR1、VDR、PTGS2、POLA、CES2、EGFR、OGFR、ASNS、NFKB2、RARA、MS4A1、DCK、DNMT3A、表皮调节素EREG、FOLR1、GNRH1、GNRHR1、FSHB、FSHR、FSHPRH1、叶酸受体、HGF、HIG1、IL13RA1、LTB、ODC1、PPARG、PPARGC1、VHL、淋巴细胞毒素 β 受体、Myc、TOP2B拓扑异构酶II、TOP2B、TXN、VEGFC、ACE2、ADH1C、ADH4、AGT、AREG、CA2、CDK2、窖蛋白以及NFKB1。

确定针对病状的个性化医疗介入的系统和方法

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2007/069286,国际申请日为2007年5月18日,进入中国国家阶段的申请号为200780018015.9,名称为“确定针对病状的个性化医疗介入的系统和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明领域

[0003] 本发明一般涉及应用分子概况分析以提供针对特定病状确定医疗介入的系统和方法。可在疾病的任何阶段实施该系统和方法。特别地,本发明涉及针对重病者例如在至少两个化学治疗或激素疗养后继续发展的癌症患者,确定医疗介入的系统和方法,其中该方法包括:对来自该患者的生物样品进行分子概况分析;确定包括一个或多个基因、基因表达的蛋白质、分子机制的任何分子结果和/或其组合与正常参照相比是否显示表达上的变化;以及鉴定能够与显示了表达上的变化的基因、基因表达的蛋白质、分子机制或这些分子结果的组合相互作用的药物疗法。

[0004] 发明背景

[0005] 患者疾病状态通常用根据基于临床的标准选择的治疗疗养或疗法来治疗;即基于患者已被诊断患有特定疾病(已根据传统诊断分析做出诊断)的确定而为该患者选择治疗疗养或疗法。尽管各种病状背后的分子机制已成为多年来的研究主题,但是患病个体的分子概况分析在为该个体确定治疗疗养和疗法中的具体应用因病而异且并未被广泛推行。

[0006] 一些治疗疗法已使用分子概况分析与患者临床特征的结合而得到确定,比如医生所作的观察(例如,比如来自国际疾病分类的代码以及确定这些代码的日期)、实验室试验结果、X射线、活组织检查结果、患者所作的陈述以及医生为作出具体疾病的诊断通常所依据的任何其它医疗信息。但是,联合使用基于分子概况分析和临床特征(比如对特定类型癌症的诊断)的选择材料来确定治疗疗养或疗法存在针对特定个体可能忽略有效治疗疗养的风险,因为某些治疗疗养即使与治疗特定类型的病状相关联它们也可能适用于不同的病状。

[0007] 治疗医生对转移性癌症患者特别关注。大多数转移性癌症患者最终用尽了对其肿瘤的治疗选择。这些患者的肿瘤在经历了标准一线和二线(有时是三线及更多)疗法之后继续发展的情况下,他们所具有的选择非常有限。尽管这些患者可以参与新型抗癌药的I期和II期临床试验,但是通常他们必须满足非常严格的合格标准才能参与。研究显示,当患者参与这些类型的试验时,新型抗癌药I期临床试验的平均响应率约为5%-10%,II期临床试验约为12%。这些患者还可以选择接受最好的支持疗法来治疗他们的症状。

[0008] 近来人们对开发更多以细胞表面受体为靶点或者上调或放大基因产物的新型抗癌药具有极大兴趣。该方法已获得一定的成功(例如赫赛汀(Herceptin)针对乳腺癌细胞中的HER2/neu,利妥昔单抗针对淋巴瘤细胞中的CD20,贝伐单抗针对VEGF,西妥昔单抗针对EGFR,等等)。但是,患者的肿瘤最终仍然在这些疗法之后继续发展。如果在患者肿瘤内测得更大量的靶点或分子结果,比如分子机制、基因、基因表达的蛋白质和/或这些的组合,则可发现通过使用特定治疗药进行治疗的额外的靶点或分子结果。鉴定可治疗多个靶点或潜在机制的多种药剂将向转移性癌症患者提供可行的治疗方法作为当前存在的那些治疗疗法

的替换。

[0009] 因此,需要基于分子概况分析确定针对病状的个体医疗介入的系统和方法,其中分子概况分析被用来用与疾病谱系诊断无关的特定药物或试剂靶向特定基因和/或基因表达的蛋白质。

发明内容

[0010] 本发明涉及确定针对特定病状的个体医疗介入的系统和方法。用于确定针对病状的医疗介入的本发明的一个示例性方法包括以下步骤:对来自患病个体生物样品的基因和/或基因表达的蛋白质进行测试;确定哪些基因和/或基因表达的蛋白质与参考相比显示表达上的变化;以及鉴定用于与显示表达变化的基因和/或基因表达的蛋白质相互作用的药物疗法,其中该表达变化并不限于单一疾病。在本发明这一示例性实施例的一个方面中,鉴定用于与显示表达变化的基因和/或基因表达的蛋白质相互作用的药物疗法的步骤可包括从对大量文献数据库和/或从临床试验产生的数据进行自动检查来鉴定药物疗法的步骤。

[0011] 在本发明上述示例性实施例的另一方面中,对基因和/或基因表达的蛋白质进行测试的步骤可包括执行免疫组织化学(IHC)分析和/或微阵列分析的步骤。此外,执行微阵列分析的步骤可包括使用表达微阵列、比较基因组杂交(CGH)微阵列、单核苷酸多态性(SNP)微阵列、荧光原位杂交(FISH)、原位杂交(IISH)以及蛋白组阵列。另外,执行IHC分析的步骤可包括对基因表达的蛋白质执行IHC分析的步骤,其中该基因表达的蛋白质包括Her2/Neu、ER、PR、c-kit、EGFR、MLH1、MSH2、CD20、p53、细胞周期蛋白D1、bc12、COX-2、雄激素受体、CD52、PDGFR、AR、CD25以及VEGF中至少一种。

[0012] 在本发明的另一方面中,在用于确定针对病状的医疗介入的上述示例性方法中执行微阵列分析的步骤可包括对基因执行微阵列分析的步骤,其中该基因包括BCL2、HIF1A、AR、ESR1、PDGFRA、KIT、PDGFRB、CDW52、ZAP70、PGR、SPARC、GART、GSTP1、NFKB1A、MSH2、TXNRD1、HDAC1、PDGFC、PTEN、CD33、TYMS、RXRB、ADA、TNF、ERCC3、RAF1、VEGF、TOP1、TOP2A、BRCA2、TK1、FOLR2、TOP2B、MLH1、IL2RA、DNMT1、HSPCA、ERBR2、ERBB2、SSTR1、VHL、VDR、PTGS2、POLA、CES2、EGFR、OGFR、ASNS、NFKB2、RARA、MS4A1、DCK、DNMT3A、EREG、表皮调节素(Epiregulin)、FOLR1、GNRH1、GNRHR1、FSHB、FSHR、FSHPRH1、叶酸受体、HGF、HIG1、IL13RA1、LTB、ODC1、PPARG、PPARGC1、VHL、淋巴细胞毒素 β 受体、Myc、TOP2B拓扑异构酶II、TOPO2B、TXN、VEGFC、ACE2、ADH1C、ADH4、AGT、AREG、CA2、CDK2、窖蛋白以及NFKB1中至少一种。

[0013] 在本发明上述示例性方法的又一方面中,对来自患病个体生物样品的基因和/或基因表达的蛋白质进行测试的步骤可包括对肿瘤执行免疫组织化学分析的步骤,并且确定哪些基因和/或基因表达的蛋白质与参考相比显示表达变化的步骤可包括确定是否有30%或更多的肿瘤细胞对特定基因表达蛋白质的染色为+2或更多的步骤。在本发明上述示例性方法的又一方面中,对来自患病个体生物样品的基因和/或基因表达的蛋白质进行测试的步骤可包括对肿瘤执行微阵列分析的步骤,确定哪些基因和/或基因表达的蛋白质与参考相比显示表达变化的步骤可包括通过确定特定基因的表达相对于原始参考的正常组织的倍数变化在 $p < 0.001$ 水平是否存在显著性差异来鉴定哪些基因被上调或下调的步骤。此外,用于确定针对病状的医疗介入的本发明的上述示例性方法还可以包括提供患者概况报

告的步骤,其中该报告鉴定基因和/或基因表达的蛋白质的表达变化以及用于与显示表达变化的基因和/或基因表达的蛋白质中的每一个相互作用的可能的药物治疗法。

[0014] 本发明的另一示例性实施例涉及用于鉴定能够与分子靶点相互作用的药物治疗法的方法,该方法包括以下步骤:鉴定与正常参考相比显示表达变化的多个患病个体中的分子靶点;对显示分子靶点表达变化的患病个体执行药物治疗法;以及在该药物治疗法之后确定该患病个体的分子靶点的任何变化。此外,在用于鉴定能够与分子靶点相互作用的药物治疗法的方法的这一示例性实施例的一个方面中,鉴定与正常参考相比显示表达变化的多个患病个体中的分子靶点的步骤可包括对来自该患病个体的生物样品的基因和/或基因表达的蛋白质进行测试的步骤,其中该测试包括免疫组织化学(IHC)分析和/或微阵列分析。

[0015] 在本发明的又一示例性实施例中,提供用于确定针对病状的个性化医疗介入的系统,其中该系统包括主服务器;用于访问主服务器以读取和输入数据的用户界面;用于处理所输入的数据的处理器;与该处理器相耦合的用于存储所处理的数据和指令的存储器,其中这些数据和指令用于:a)访问取自患者生物样品的分子概况分析b)确定由分子概况分析产生的基因、基因表达的蛋白质、分子机制以及其它分子结果中的至少一个与正常参考相比是否显示表达变化,以及c)访问药物治疗法数据库以鉴定与显示了表达变化的基因、基因表达的蛋白质、分子机制和/或其它分子结果相互作用的一个或多个药物治疗法;以及用于显示表达变化的基因、基因表达的蛋白质、分子机制以及其它分子结果和与其相互作用的药物治疗法的显示装置。关于涉及用于确定针对病状的个性化医疗介入的系统的本发明的示例性实施例,取自生物样品的分子概况分析可包括与上面关于本发明第一示例性实施例所描述的相同的免疫组织化学(IHC)分析和微阵列分析。另外,这些分析的不同类型连同使用这些分析所分析的基因可以与上面关于涉及确定针对病状的医疗介入的方法的本发明第一示例性实施例所描述的那些相同。

[0016] 本发明又一示例性实施例涉及确定针对病状的医疗介入的方法,其包括以下步骤:针对来自患病个体生物样品的至少一个靶点执行至少一种分子测试;确定该靶点与参考相比较是否显示表达变化;以及标识与显示表达变化的靶点相互作用的至少一种非某疾病特有的试剂。标识与该靶点相互作用的至少一种非某疾病特有的试剂的步骤可包括从对大量文献数据库的自动检查和/或对从临床试验产生的数据的自动检查来标识药物治疗法的步骤。另外,涉及确定针对病状的医疗介入的方法的本发明的示例性实施例还可以包括提供患者概况报告的步骤,其中该报告包括针对各种靶点的该患者的测试结果以及基于这些结果的任何建议疗法。

[0017] 在涉及确定针对病状的医疗介入的方法的本发明示例性实施例中,对来自患病个体生物样品的至少一个靶点执行至少一种分子测试的步骤可包括与免疫组织化学(IHC)分析和微阵列分析有关的所有上述分析以及使用这些分析所分析的基因。

[0018] 附图简述

[0019] 图1示出利用非疾病特异性的患者生物样本的分子概况分析来确定针对病状的个性化医疗介入的系统的示例性实施例的框图。

[0020] 图2是利用非疾病特异性的患者生物样本的分子概况分析来确定针对特定病状的个性化医疗介入的方法的示例性实施例的流程图。

[0021] 图3A到图3D示出根据图2的步骤80的示例性患者概况报告。

[0022] 图4是用于鉴定能够与靶点相互作用的药物疗法/试剂的方法的示例性实施例的流程图。

[0023] 图5—图14是示出根据本发明基于信息的个性化药物发现系统和方法的各个部分的流程图和示图。

[0024] 图15—图25是与图5—图14中所示的基于信息的个性化药物发现系统和方法的各个部分相关联的计算机屏幕打印输出。

[0025] 详细描述

[0026] 此处各示例性实施例的详细描述参照附随的制图和图片,这些制图和图片通过说明示出示例性实施例及其最佳模式。尽管这些示例性实施例被充分详细地描述以使本领域技术人员能够实施本发明,但是应当理解其它实施例也可实现并且可做出逻辑和机械改变而不背离本发明的精神和范围。因而,此处提供的详细描述仅仅出于说明的目的而非限制。例如,任何方法或过程描述中所述的步骤可以任何次序执行且不受所提供的次序的限制。而且,任何功能或步骤可由一个或多个第三方供应或执行。此外,任何对单数的引用均包括复数实施例,并且任何对一个以上组件的引用可包括单数实施例。

[0027] 为了简洁,此处可能并不详细描述这些系统的传统数据连网、应用开发以及其它功能性方面(以及这些系统的个体操作组件的组件)。此外,此处包含的各种图片中所示的连接线旨在表示各种元素之间的示例性功能关系和/或物理耦合。应当注意,在实际系统中可提供很多替换或附加功能关系或物理连接。

[0028] 此处讨论的各种系统组件可包括下列的一个或多个:主服务器或包括用于处理数字数据的处理器的其它计算系统;与用于存储数字数据的处理器相耦合的存储器;与用于输入数字数据的处理器相耦合的输入数字化仪;存储在存储器中且可由处理器访问的应用程序,其用于引导处理器对数字数据进行处理;与处理器和存储器相耦合的显示设备,其用于显示来源于处理器处理过的数字数据的信息;以及多个数据库。此处使用的各种数据库可包括:诸如家族史之类的患者数据、人口统计学和环境数据、生物样品数据、先前治疗和原始记录数据、患者临床数据、生物样品的分子概况分析数据、关于治疗药物试剂和/或研究药物的数据、基因文库、疾病文库、药物文库、患者跟踪数据、文件管理数据、财务管理数据、账单数据和/或系统操作中有用的类似数据。本领域技术人员将认识到,用户计算机可包括操作系统(例如,Windows NT、95/98/2000、OS2、UNIX、Linux、Solaris、MacOS等)以及通常与计算机相关联的各种传统支持软件和驱动器。计算机可包括任何合适的个人计算机、网络计算机、工作站、小型计算机、主机等等。用户计算机可处于可访问网络的家庭或医疗/商业环境中。在一个示例性实施例中,通过可在市场上买到的万维网浏览器软件包访问网络或因特网。

[0029] 如此处所使用的,术语“网络”应包括结合了这些硬件和软件组件的任何电子通信装置。各方之间的通信可通过任何合适的通信信道实现,比如,例如电话网、外连网、内连网、因特网、交互设备点、个人数字助理(例如Palm Pilot®、Blackberry®、蜂窝式电话、公用电话亭等)、联机通信、卫星通信、离线通信、无线通信、应答器通信、局域网(LAN)、广域网(WAN)、连网或连接设备、键盘、鼠标和/或任何合适的通信或数据输入形式。而且,尽管此处频繁地将系统描述为利用TCP/IP通信协议实现,但是该系统也可使用IPX、Appletalk、IP-6、NetBIOS、OSI或者任意数量的现存或将来的协议来实现。如果网络具有公用网络的性质,

比如因特网,则宜假定该网络不安全且对窃听者开放。涉及联系因特网使用的协议、标准和应用软件的具体信息通常为本领域技术人员所知晓,这样此处就不需要对其进行详细描述。例如,参见DILIP NAIK, INTERNET STANDARDS AND PROTOCOLS (1998); JAVA2COMPLETE, 多个作者, (Sybex1999); DEBORAH RAY和ERIC RAY, MASTERING HTML4.0 (1997); 以及LOSHIN, TCP/IP CLEARLY EXPLAINED (1997) 和DAVID GOURLEY和BRIAN TOTTY, HTTP, THE DEFINITIVE GUIDE (2002), 其内容通过引用结合于此。

[0030] 各种系统组件可以经由数据链路独立地、分别地或共同地与网络合适地耦合,其中数据链路包括例如在本地环路上连接到因特网服务提供商(ISP)的连接,如联用标准调制解调器通讯、线缆调制解调器、Dish网络、ISDN、数字用户线路(DSL)或各种无线通信方法中通常使用的那样,参见例如GILBERT HELD, UNDERSTANDING DATA COMMUNICATIONS (1996), 其通过引用结合于此。注意,网络可以其它类型的网络来实现,比如交互式电视(ITV)网络。而且,本系统预期在具有此处所述类似功能的任意网络上使用、销售或分配任何商品、服务或信息。

[0031] 如此处所使用的,“发射”可包括通过网络连接将电子数据从一个系统组件发送到另一个系统组件。另外,如此处所使用的,“数据”可包括诸如命令、询问、文件、用于存储的数据等的数字或其它形式的信息。

[0032] 本系统预期与万维网服务、实用计算、普适(pervasive)和个性化计算、安全和身份解决方案、自动计算、商品计算、移动性和无线解决方案、开放源、生物测定、网格计算和/或网孔计算联合使用。

[0033] 此处讨论的任何数据库可包括相关的、分级的、图形的或面向对象的结构和/或任何其它数据库配置。可用于实现数据库的普通数据库产品包括IBM(White Plains, NY)的DB2、可从Oracle公司(Redwood Shores, CA)购得的各种数据库产品、Microsoft公司(Redmond, Washington)的Microsoft Access或Microsoft SQL Server或任何其它合适的数据库产品。而且,数据库可以任何合适的方式组织起来,例如作为数据表或查找表。每个记录可以是单个文件、一系列文件、连环系列的数据字段或任何其它数据结构。可通过任何期望的数据关联技术比如本领域中已知的或者实践的那些数据关联技术来实现某些数据的关联。自动关联技术可包括例如数据库搜索、数据库合并、GREP、AGREP、SQL、使用表格中的关键字段加速搜索、对所有表格和文件进行连续搜索、根据已知次序对文件中的记录进行分类以简化查找和/或类似技术。关联步骤可例如使用预选数据库或数据区中的“关键字段”,由数据库合并功能实现。

[0034] 更具体地,“关键字段”根据由该关键字段限定的高级类别的对象来分割数据库。例如,某些类型的数据可被指定为多个相关数据表中的关键字段并且随后可基于该关键字段中的数据类型而链接这些数据表。与每个链接数据表中的关键字段相对应的数据最好是相同的或者属于相同类型。但是,也可以通过使用例如AGREP将在关键字段中具有尽管不是相同但是类似的数据的数据表进行链接。根据一个实施例,可使用任何合适的数据存储技术来存储不是标准格式的数据。可使用任何合适的技术来存储数据集,这些技术例如包括:使用ISO/IEC7816-4文件结构存储个体文件;实现藉其选择专用文件的域,该域暴露出包含一个或多个数据集的一个或多个基本文件;利用分级文件编排系统使用存储在个体文件中的数据集;将数据集作为记录存储在单个文件中(包括压缩、SQL可访问的、经由一个或多个

键散列的、数字的、根据第一元组按字母顺序的等等)；二进制大对象 (BLOB)；存储为使用 ISO/IEC7816-6数据元素编码的未归类的数据元素；存储为使用像ISO/IEC8824和8825中的 ISO/IEC抽象语法表示 (ASN.1) 编码的未归类的数据元素；和/或可包括分形压缩方法、图像压缩方法等的其它专利技术。

[0035] 在一个示例性实施例中，存储很多种不同格式的信息的能力通过将该信息存储为 BLOB而变得方便。因而，任何二进制信息可被存储在与数据集相关联的存储空间中。BLOB方法可使用固定存储分配、循环队列技术或关于存储器管理 (例如，最近使用的页式存储器等) 的最佳实践经由固定存储器偏移量将数据集存储为二进制块格式的未归类的数据元素。通过使用 BLOB方法，存储具有不同格式的各种数据集的能力便于数据集的多个不相关的所有者存储数据。例如，可被存储的第一数据集可由第一方提供，可被存储的第二数据集可由不相关的第二方提供，而可被存储的第三数据集可由与第一方和第二方不相关的第三方提供。这三个示例性数据集中的每一个可包含使用不同数据存储格式和/或技术存储的不同信息。此外，每个数据集可包含也可不同于其它数据子集的数据子集。

[0036] 如上所述，在各种实施例中，数据可被存储为普通格式以外的格式。但是，在一个示例性实施例中，当提供数据集 (例如 BLOB) 用于操纵数据时可以标准方式注释该数据集。该注释可包括与每个数据集相关的短标题、尾注或其它适当的指示器，这些短标题、尾注或指示器被配置适合传送在管理各种数据集时有用的信息。例如，该注释可被称为“情况标题”、“标题”、“尾注”或“状态”，并且可包括对数据集状态的指示或者可包括与数据的具体发行者或所有者相关联的标识符。数据的后续字节可用于指示例如数据的发行者或所有者的身份、用户、交易/成员账户标识符等等。此处将进一步讨论这些情况注释中的每一个。

[0037] 数据集注释也可用于其它类型的状态信息以及用于各种其它用途。例如，数据集注释可包括创建访问级别的安全信息。例如，访问级别可被配置为仅仅允许某些个体、某些级别的雇员、某些公司或其它实体访问数据集，或者可被配置为允许对基于交易、数据的发行者或所有者、用户等的特定数据集进行访问。此外，安全信息可以仅仅限制/允许诸如访问、修改和/或删除数据集之类的某些动作。在一个示例中，数据集注释指示仅仅数据集的所有者或用户被允许删除数据集，各种标识的用户可被允许访问该数据集以便读取，而其他人员被完全排除在访问该数据集之外。但是，也可使用其它访问限制参数以允许各种实体利用各种适当的许可级别访问数据集。包括标题或尾注的数据可由独立的交互设备接收，该交互设备被配置为根据标题或尾注添加、删除、修改或增加数据。

[0038] 本领域技术人员还将认识到，出于安全原因，本系统的任何数据库、系统、设备、服务器或其它组件可由其在单个位置或多个位置处的任何组合组成，其中每个数据库或系统包括各种合适的安全特征中的任何一种，例如防火墙、访问码、加密、解密、压缩、解压缩和/或其类似。

[0039] 万维网客户机的计算装置可进一步配备使用标准拨号、电缆、DSL或本领域中已知的任何其它因特网协议连接到因特网或内连网的因特网浏览器。在万维网客户机处发生的交易可通过防火墙以防止其它网络的用户的未授权访问。此外，可在 CMS 的不同组件之间部署附加防火墙以进一步增强安全性。

[0040] 防火墙可包括被适当配置为保护 CMS 组件和/或企业计算资源免于其它网络的用户非法访问的任何硬件和/或软件。此外，防火墙可被配置为限制或约束对用于通过万维网

服务器连接万维网客户机的防火墙之后的各种系统和组件进行访问。防火墙可存在于不同配置中,其中包括全状态检查(Stateful Inspection)、基于代理服务器以及包过滤等。防火墙可被集成到万维网服务器或任何其它CMS组件中或者还可作为单独实体。

[0041] 此处讨论的计算机可提供可由用户访问的合适的网站或其它基于因特网的图形用户界面。在一个实施例中,微软因特网信息服务器(IIS)、微软交易服务器(MTS)以及微软SQL服务器与微软操作系统、Microsoft NT万维网服务器软件、微软SQL服务器数据库系统以及微软商业服务器一起使用。另外,诸如Access或微软SQL服务器、Oracle、Sybase、Informix MySQL、Interbase等的组件可用于提供动态数据对象(ADO)适应的数据库管理系统。

[0042] 此处讨论的任何通信、输入、存储、数据库或显示都可以通过具有网页的网站变得方便。此处所使用的术语“网页”并不意味着限制可用于与用户交互的文件和应用程序的类型。例如,典型网站可包括但不限于标准HTML文档、各种格式、Java小应用程序、JavaScript、动态服务器主页(ASP)、公共网关接口脚本(CGI)、可扩展标记语言(XML)、动态HTML、层叠样式表单(CSS)、助手应用程序、插件程序等等。服务器可包括从万维网服务器接收请求的万维网服务,其中该请求包括URL(<http://yahoo.com/stockquotes/ge>)和IP地址(123.56.789.234)。万维网服务器检索适当的网页并且将用于该网页的数据或应用程序发送到该IP地址。万维网服务是能够与其它应用程序通过诸如互联网之类的通信方式交互的应用程序。万维网服务通常基于诸如XML、XSLT、SOAP、WSDL以及UDDI之类的标准或协议。各种万维网服务方法在本领域中公知,并且被很多标准文本涵盖。参见例如NGHIEM, IT WEB SERVICES: A ROADMAP FOR THE ENTERPRISE (2003), 其通过引用结合于此。

[0043] 用于本发明的系统和方法的基于万维网的临床数据库最好具有上载和存储自然格式的临床数据文件的能力并且可关于任何临床参数进行搜索。数据库还可以升级并且可利用EAV数据模型(元数据)从任何研究输入临床注释以便与其它研究整合。另外,该基于万维网的临床数据库是灵活的并且可XML和XSLT激活以便能够动态添加用户定制的问题。此外,数据库包括对CDISC ODM的输出能力。

[0044] 专业人员还将认识到有许多方法可用于显示基于浏览器的文档内的数据。数据可被表示为标准文本或被表示在固定列表、可滚动列表、下拉式列表、可编辑文本字段、固定文本字段、弹出窗口内等等。同样,有许多方法可用于修改网页中的数据,比如,例如使用键盘进行的自由文本输入、选择菜单项、检查框、选项框等等。

[0045] 此处将在功能块组件、屏幕截图、任意选择和各种处理步骤方面对系统和方法进行描述。应当认识到,这种功能块可由被配置为执行特定功能的任意数量的硬件和/或软件组件实现。例如,本系统可使用各种集成电路组件,例如存储器元件、处理元件、逻辑元件、查找表等等,其可在一个或多个微处理器或其它控制设备的控制下执行各种功能。类似地,本系统的软件元素可利用各种算法用诸如C、C++、Macromedia Cold Fusion、微软动态服务器主页、Java、COBOL、汇编程序、PERL、Visual Basic、SQL存储过程、可扩展标记语言(XML)之类的任何编程或脚本语言来实现,其中这些算法可利用数据结构、对象、过程、例程或其它编程元素的任意组合来实现。此外,应当注意,本系统可使用任意数量的常规技术用于数据传输、信令、数据处理、网络控制等等。此外,本系统可用于利用诸如JavaScript、VBScript等的客户端脚本语言检测或防止安全问题。对于密码术和网络安全的基本介绍,

参见以下任意参考：(1) “Applied Cryptography: Protocols, Algorithms, And Source Code In C,” Bruce Schneier 著, John Wiley & Sons 出版 (1995 第 2 版)；(2) “Java Cryptography” Jonathan Knudson 著, O’Reilly & Associates 出版 (1998)；(3) “Cryptography & Network Security: Principles & Practice” William Stallings 著, Prentice Hall 出版；所有这些均通过引用结合于此。

[0046] 如此处所使用的, 术语“终端用户”、“消费者”、“客户”、“客户机”、“治疗医生”、“医院”或“商业”相互之间可以替换使用, 并且每一个都表示任何人、实体、机器、硬件、软件或商业。每个参与者都配备计算设备以便与系统交互并且便于联机数据访问和数据输入。客户具有个人计算机形式的计算装置, 尽管也可以使用包括膝上型、笔记本型、手持式计算机、顶置盒、蜂窝式电话、按键式电话机等其它类型的计算装置。本发明的系统和方法的所有者/操作者具有以计算机—服务器形式实现的计算装置, 尽管本系统还预期了包括表现为主机计算机的计算中心、微型计算机、PC 服务器、位于相同或不同地理位置的计算机网络等的其它实现。而且, 本系统考虑在具有此处所述类似功能的任意网络上使用、销售或分配任何商品、服务或信息。

[0047] 在一个示范性实施例中, 可向每个客户机客户分发“账户”或“账户号码”。如此处所使用的, 该账户或账户号码可包括被合适地配置为允许该消费者访问该系统、与该系统交互或通信的任何设备、代码、数字、字母、符号、数字证书、智能芯片、数字信号、模拟信号、生物测定或其它标记符/标记 (例如, 特许/访问代码、个人身份号码 (PIN)、因特网代码、其它标识码和/或其类似中的一个或多个)。账户号码可任选地位于签帐卡、信用卡、借记卡、预付卡、浮凸 (embossed) 卡、智能卡、磁条卡、条形码卡、应答器、射频卡或相关账户上或与其相关联。本系统可包括任意上述卡片或设备或者包括具有应答器和 RFID 读写器的带 (fob), 或者与这些装置相连接, 其中转发器和 RFID 读写器与该带存在 RF 通信。尽管本系统可包括带实施例, 但是本发明并不受此限制。的确, 系统可包括具有被配置为经由 RF 通信与 RFID 读写器相通信的应答器的任意设备。典型设备可包括例如密钥环、标志、卡片、蜂窝式电话、手表或能够供以询问的任何这类形式。而且, 此处讨论的本系统、计算装置或设备可包括“普适计算设备”, 该普适计算设备可包括被嵌入计算装置的传统非计算机化设备。账户号码可被分配并存储在能够从自身发送或下载数据到第二设备的任何形式的塑料、电子、磁、射频、无线、音频和/或光学设备中。

[0048] 本领域普通技术人员将会认识到, 本系统可体现为现有系统的客户化、附加产品、升级过的软件、独立系统、分布式系统、方法、数据处理系统、用于数据处理的设备和/或计算机程序产品。因此, 本系统可采用完全软件的实施例、完全硬件的实施例或结合软件和硬件两方面的实施例的形式。此外, 本系统可采用计算机可读存储介质上的计算机程序产品的形式, 其中该存储介质中包含计算机可读程序代码装置。可利用任何合适的计算机可读存储介质, 包括硬盘、CD-ROM、光存储设备、磁存储设备和/或其类似。

[0049] 此处参考根据各种实施例的方法、装置 (例如系统) 和计算机程序产品的屏幕截图、框图以及流程图说明对系统和方法进行描述。应当理解, 框图和流程图说明中的每个功能块以及框图和流程图说明中的功能块的结合可分别由计算机程序指令实现。

[0050] 现在参考图 2—图 25, 所描绘的过程流程和屏幕截图仅仅是实施例并且不是旨在限制此处所述的本发明的范围。例如, 任何方法或过程描述中所述的步骤可以任何次序执

行且不受所提供的次序的限制。将会认识到,以下描述不仅适当地参考图2—图25中描绘的步骤和用户界面元素,还参考以上关于图1所述的各种系统组件。

[0051] 这些计算机程序指令可被加载到通用计算机、专用计算机或其它可编程数据处理装置以制造机器,使得在计算机或其它可编程数据处理装置上执行的指令形成用于实现流程框图或框中指定功能的装置。这些计算机程序指令也可存储在计算机可读存储器中,其中该存储器可引导计算机或其它可编程数据处理装置以特定方式发挥作用,使得存储在计算机可读存储器中的指令产生一种包括指令装置的产品,其中该指令装置实现流程框图或框中指定的功能。计算机程序指令也可被加载到计算机或其它可编程数据处理装置上以使一系列操作步骤在该计算机或其它可编程装置上执行以产生计算机实现的过程,从而在该计算机或其它可编程装置上执行的这些指令提供用于实现流程框图或框中指定功能的步骤。

[0052] 因此,框图和流程图说明的功能块支持用于执行这些指定功能的装置的组合、用于执行这些指定功能的步骤的组合以及用于执行这些指定功能的程序指令装置。还将理解的是,框图和流程图说明中的每个功能块以及框图和流程图说明中的功能块的结合可由执行指定功能或步骤的基于硬件的专用计算机系统或者专用硬件和计算机指令的合适组合来实现。此外,对过程流程及其描述的说明可参考用户窗口、网页、网站、万维网形式、提示等等。专业人员将会认识到此处描述的示出步骤可被包括在包括使用窗口、网页、万维网形式、弹出式窗口、提示等等的任意数量的配置中。还应当认识到,所示和所述的多个步骤可被结合到单个网页和/或窗口中,只是出于简洁而将其扩展。在其它情况下,所示出并描述为单个过程步骤的步骤可被分成多个网页和/或窗口,只是出于简洁而将其结合。

[0053] 此处关于具体实施例描述了好处、其它优点以及对问题的解决方案。但是,这些好处、优点、对问题的解决方案以及可使任何好处、优点或解决方案产生或变得更显著的任何元素不能被解释为任何或所有权利要求或本发明的必要的、必需的或本质的特征或元素。因此本发明的范围仅由所附权利要求限制,其中,除非明确指出,否则对单数元素的引用不旨在表示“一个并且仅有一个”,而是表示“一个或多个”。本领域普通技术人员已知的与上述示范性实施例的元素等效的所有结构、化学物质以及功能上的等同形式均通过引用特意地结合于此并且旨在由本发明权利要求书所涵盖。而且,没有必要使设备或方法指出本发明所寻求解决的每个以及所有问题,因为其将由本权利要求书所涵盖。此外,本公开中的元素、组件或方法步骤不旨在致力于公众,无论权利要求书中是否明确列举这些元素、组件或方法步骤。此处的权利要求元素不能根据美国专利法第112条第6段的规定解释,除非使用短语“用于……的装置”特意地列举了该元素。如此处所使用的,术语“包括”、“包含”或其任意其它变型旨在覆盖非排他的包含,使得包括一系列元素的过程、方法、物品或装置不仅包括这些元素而且还可包括并未特意列出的或这些过程、方法、物品或装置固有的其它元素。此外,此处描述的元素并不是实施本发明所必需的,除非特意描述为“本质的”或“必要的”。

[0054] 图1是利用患者生物样品的分子概况分析来确定针对特定病状的个性化医疗介入的系统10的示范性实施例的框图。系统10包括用户界面12、包括用于处理数据的处理器16的主服务器14、与该处理器相耦合的存储器18、存储在存储器18中并且可由处理器16访问以引导处理器16处理数据的应用程序20、多个内部数据库22和外部数据库24以及与有线或无线通信网络26(例如,比如因特网)的接口。系统10还可包括与处理器16相耦合的输入数

数字化仪28以输入来自从用户界面12接收的数据的数字数据。

[0055] 用户界面12包括用于将数据输入到系统10中的输入设备30和用于显示经处理器16处理过的数据信息的显示器32。用户界面12还可包括用于打印经处理器16处理过的数据信息的打印机34,比如可包括针对靶点的测试结果以及基于该测试结果的建议药物疗法的患者报告。

[0056] 内部数据库22可包括但不限于患者生物样品/样本信息和跟踪、临床数据、患者数据、患者跟踪、文件管理、研究原始记录、来自分子概况分析的患者测试结果以及账单信息和跟踪。外部数据库24可包括但不限于药物文库、基因文库、疾病文库以及诸如UniGene、OMIM、GO、TIGR、GenBank、KEGG和Biocarta 之类的公用和专用数据库。

[0057] 根据系统10可使用各种方法。图2示出利用非疾病特异性的患者生物样品的分子概况分析来确定针对特定病状的个性化医疗介入的方法50的示例性实施例的流程图。为了使用不依赖于疾病谱系诊断(即不限于单一疾病)的分子概况分析来确定针对特定疾病状态的医疗介入方法,在步骤52中针对来自患者生物样品的至少一个靶点执行至少一种测试。靶点被定义为可从分子测试获得的任何分子发现。例如,靶点可包括一个或多个基因、一个或多个基因表达的蛋白质、一个或多个分子机制和/或这些的组合。用于寻找这些靶点的测试可包括但不限于:免疫组织化学(IHC)分析,诸如比较基因组杂交(CGH)微阵列、单核苷酸多态性(SNP)微阵列、荧光原位杂交(FISH)、原位杂交(ISH)以及蛋白质组阵列之类的微阵列分析,以及本领域技术人员已知的其它分子测试。因此,可执行下列中的一个或多个:步骤54中的IHC分析、步骤56中的微量分析以及步骤58中本领域技术人员已知的其它分子测试。

[0058] 生物样品可通过对肿瘤进行活组织检查、如果没有新进的肿瘤则可进行最小侵入性手术来获取,获取患者血样或任何其它生物流体的试样,其中该任何其它生物流体包括但不限于细胞提取物、核提取物、细胞溶解产物或生物制品或诸如分泌物、血液、血清、血浆、尿液、痰液、泪液、粪便、唾液、膜提取物等的生物来源物质。

[0059] 在步骤60中,确定步骤52中测试的一个或多个靶点与该特定靶点的正常参考相比是否显示表达变化。在本发明的一个示例性方法中,可在步骤54中执行IHC分析,并且通过测定是否有30%或更多的生物样品细胞针对特定靶点为+2或更多染色而在步骤64中确定来自IHC分析的任何靶点是否显示表达变化。本领域技术人员将会理解,存在+1或更多染色指示表达变化的情况,因为根据执行测试的技术人员和所测试的对象类型,染色结果可能不同。在本发明的另一示例性实施例中,可在步骤56中执行微阵列分析并且通过鉴定哪些靶点被上调或下调来确定来自微阵列分析的任何靶点是否显示表达变化,其中通过确定特定靶点相对于原始参比的正常组织的表达倍数变化在 $p < 0.001$ 水平是否存在显著性差异来鉴定哪些靶点被上调或下调。表达变化也可由一个或多个基因、基因表达的蛋白质、分子机制或其它分子结果的缺失而证实。

[0060] 在步骤60中确定哪些靶点显示表达变化之后,在步骤70中鉴定与表达改变的各个靶点相互作用的至少一种非疾病特异性的试剂。试剂可以是具有治疗作用的任何药物或化合物。非疾病特异性的试剂是先前与治疗患者经诊断的疾病没有关联的治疗药物或化合物,其能够与来自患者生物样品的显示表达变化的靶点相互作用。下面的表1中示出已发现可与不同癌症患者中发现的特定靶点相互作用的一些非疾病特异性的试剂。

[0061] 表1

[0062]

患者	发现的靶点	治疗
晚期胰腺癌	HER 2/ <i>neu</i> (IHC/阵列)	赫赛汀(Herceptin TM)
晚期胰腺癌	EGFR (IHC), HIF 1 α	厄碧特(Erbitux TM), 雷帕霉素(Rapamycin TM)
晚期卵巢癌	ERCC3 (阵列)	伊罗夫文(Irofulvene)
晚期腺样囊性癌	维生素 D 受体, 雄激素受体	钙三醇(Calcitriol TM), 氟他胺(Flutamide TM)

[0063] 最后,在步骤80中,可提供包括针对各种靶点的患者测试结果以及基于这些结果的任何建议疗法的患者概况报告。在图3A到图3D中示出了示例性患者概况报告100。图3A中示出的患者概况报告标识经测试的靶点102、表达发生显著变化的那些经测试的靶点104以及建议的用于与这些靶点相互作用的非疾病特异性的试剂106。图3B中示出的患者概况报告100标识了针对某些基因表达的蛋白质110的免疫组织化学分析的结果108并且通过确定是否有30%或更多的肿瘤细胞为+2或更多染色来标识基因表达的蛋白质是否是分子靶点112。报告100还标识未被执行的免疫组织化学测试114。图3C中示出的患者概况报告100利用微阵列分析标识分析过的基因116并且标识这些基因与参考相比是表达不足还是表达过度118。最后,图3D中示出的患者概况报告100标识患者的病历120以及从该患者处提交的样品122。

[0064] 图4示出用于鉴定能够与靶点相互作用的药物治疗/试剂的方法200的示例性实施例的流程图。在步骤202中,鉴定了在许多患病个体中显示表达变化的分子靶点。接下来,在步骤204中,将药物治疗/试剂给予患病个体。在实施药物治疗/试剂之后,在步骤206中鉴定步骤202中所鉴定的分子靶点的任何变化,以确定步骤204中实施的药物治疗/试剂是否与步骤202中鉴定的分子靶点相互作用。如果确定步骤204中实施的药物治疗/试剂与步骤202中鉴定的分子靶点相互作用,则可以认可该药物治疗/试剂用于治疗所鉴定的分子靶点显示表达变化的患者,而不是认可该药物治疗/试剂用于特定疾病。

[0065] 图5—图14是示出根据本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的各个部分的流程图和图示。图5是示出本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的示例性临床决定支持系统的示图。将通过临床研究和临床护理获得的数据,比如临床试验数据、生物学/分子图像数据、基因组/蛋白质组/化学的文库/文献/专家意见(curation)、生物样本跟踪/LIMS、家族史/环境的记录以及临床数据,收集并存储为数据仓库中的数据库和数据集市。图6是示出使用万维网服务在本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的临床决定支持系统中的信息流程的示图。用户通过经由数据集的基于格式的输出/上载将数据输入到系统中、制定询问和执行数据分析工作以及获取并计算输出数据的表示而与系统进行交互。在基于万维网的系统中的数据仓库中,数据被提取、转换以及从各种数据库系统中下载。在数据仓库中也出现普通格式、映射和转换。基于万维网的系统也包括基于感兴趣的数据视图而创建的数据集市。

[0066] 图7示出了本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的示例性临床决定支持系统的流程图。临床信息管理系统包括实验室信息管理系统并且包含在数据仓库和数据

库中的医疗信息除文献文本挖掘之外还包括医疗信息文库,比如药物文库、基因文库和疾病文库。涉及特定患者的信息管理系统和医疗信息数据库及数据仓库两者在数据汇接中心集合,在此处可获得诊断信息和治疗选择。财务管理系统也可结合到本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的临床决定支持系统中。

[0067] 图8是示出可用作本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的一部分的示例性生物样本跟踪和管理系统的示图。图8示出将样本转发给组织/血液银行的两个主要医疗中心。这些样本在装运之前可以经过实验室分析。也可以经由微阵列、基因分型(genotyping)和蛋白质组分析对这些试样进行研究。该信息可被重新分配到组织/血液银行。图9描绘了可与本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法一起使用的示例性生物样本跟踪和管理系统的流程图。主要医疗中心从患者处获取试样并且随后将该患者试样运送到也可执行RNA和DNA分离和分析的分子概况分析实验室。

[0068] 图10中示出了用于维护供本发明基于信息的个性化药物发现系统和方法使用的临床标准化词汇的方法的示图。图10示出与一个医生的患者相关联的医生观察和患者信息如何可由另一个医生访问以使得其它医生在为他们的患者做出诊断和治疗决定时利用这些数据。

[0069] 图11示出可用作本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的一部分的示例性微阵列基因表达数据库的示意图。该微阵列基因表达数据库包括可经由基于万维网的系统访问的外部数据库和内部数据库两种。外部数据库可包括但不限于UniGene、GO、TIGR、GenBank、KEGG。内部数据库可包括但不限于组织跟踪、LIMS、临床数据和患者跟踪。图12示出可用作本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的一部分的示例性微阵列基因表达数据库数据仓库的示图。实验室数据、临床数据和患者数据都可装入微阵列基因表达数据库数据仓库中并且该数据又可通过公开/私人发行而被访问且由数据分析工具使用。

[0070] 图13示出了本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法中的信息流程的另一示意图。和图7一样,该示意图包括本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的临床信息管理、医疗和文献信息管理以及财务管理。图14是示出本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法的示例性网络的示意图。患者、医疗专业人员、主医疗中心以及实验室都共享并交换各种信息以基于各种标识靶点向患者提供建议的治疗或试剂。

[0071] 图15—图25是与图5—图14中所示的基于信息的个性化药物发现系统和方法的各个部分相关联的计算机屏幕打印输出。图15和图16示出其中代表客户输入医生信息和保险公司信息的计算机屏幕。图17到图19示出其中可输入信息以对患者试样的分析和测试进行排序的计算机屏幕。

[0072] 图20是示出利用患者试样测试的特定基因的微阵列分析结果的计算机屏幕。该信息和计算机屏幕类似于图3C示出的患者概况报告中详细描述的信息。图22是示出针对各种基因的特定患者的免疫组织化学测试结果的计算机屏幕。该信息类似于包含在图3B示出的患者概况报告中的信息。

[0073] 图21是示出用于寻找特定患者、给测试和/或结果排序、发出患者报告以及跟踪当前案例/患者的选项的计算机屏幕。

[0074] 图23是概述用于创建图3A到图3D所示的患者概况报告的一些步骤的计算机屏幕。图24示出用于给对患者试样进行的免疫组织化学测试排序的计算机屏幕,并且图25示出用

于输入关于用于微阵列分析的原发瘤的信息的计算机屏幕。本领域技术人员将会理解,任意数量和种类的计算机屏幕可用于输入为利用本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法所必需的信息,并且可用于获取由利用本发明的基于信息的个性化药物发现系统和方法所产生的信息。

[0075] 也将理解的是,前面的描述是本发明的优选的示例性实施例,并且本发明并不受此处所示出或描述的特定形式的限制。可以在此处公开的设计、安排和元素类型以及利用本发明的步骤中做出各种修改而不背离所附权利要求书中所表达的本发明的范围。

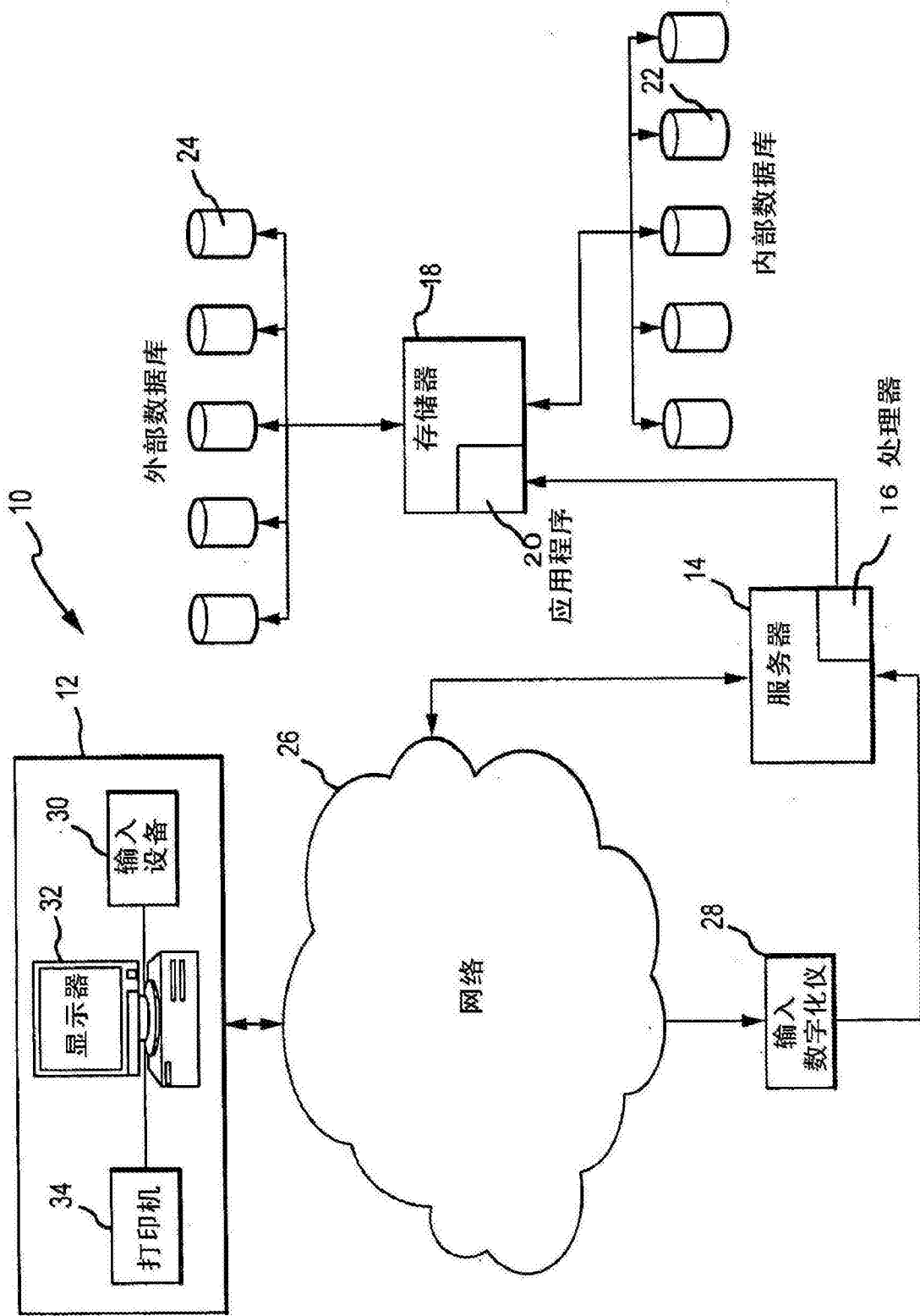


图1

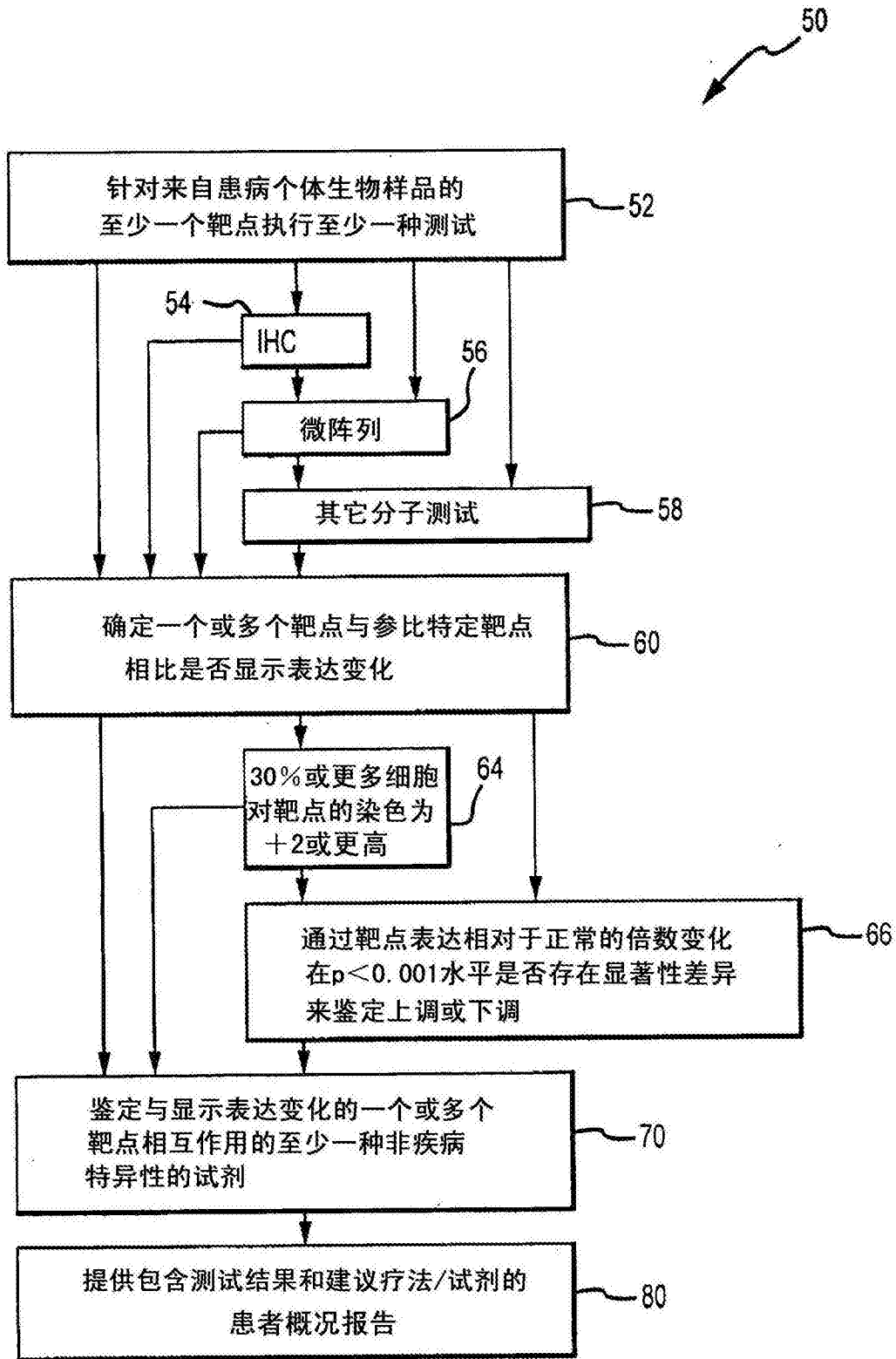


图2

分子压型 学会	患者信息	医生信息
	姓名: 试样患者 性别: 女 出生日期: 6/1/1974 社会保障号: 123-45-6789	SOME医生, 医学博士 1234 E. SOUTH ST. TUCSON, AZ 12345 480-123-4567
	报告信息	
	接收样品日期: 02/01/2006 报告日期: 02/09/2006 案例号: NP-TN06-05040 在主要医疗中心采集样品的日期: 01/24/2006	
专用研究 结果和解释		

解释:

病理切片检查: (从美国亚利桑那州图森市主要医院接收, 标记M01-123的一个石蜡块和冷冻组织)。

骨盆和腹膜后肿瘤: 炎性成肌纤维细胞瘤

100 ↙

102 104 106

可与候选基因靶点相互作用的可能试剂

试验	候选靶点	显著性结果	可能的试剂
微阵列	NFKBIA	(增长 1.78)**	VELCADE
IHC	C-KIT	(增长 +2.90%)	GLEEVEC, SUTENT
微阵列	PDGFRA	(增长 4.74)**	GLEEVEC, SORAFENIB, SUTENT
微阵列	GART	(增长 1.90)**	ALIMTA
微阵列	VDR	(增长 37.30)**	CALCITRIOL
微阵列	ADA	(增长 5.26)**	PENTOSTATIN
微阵列	TOP1	(增长 2.78)**	TOPOTECAN, CAMPTOSAR (CPT11)
微阵列	HIF1A	(增长 4.03)**	AVASTIN, SORAFENIB, SUTENT
微阵列	DNMT1	(增长 1.51)**	VIDAZA (5-AZACYTIDINE)

*IHC=免疫组织化学

**增长或降低是相对于正常对照而言。

图3A

分子压型 学会	患者信息	医生信息
	姓名: 试样患者 性别: 女 出生日期: 6/1/1974 社会保障号: 123-45-6789	SOME医生, 医学博士 1234 E. SOUTH ST. TUCSON, AZ 12345 480-123-4567
	报告信息 VER 1.6.2.4-25-06	
接收样品日期: 02/01/2006 报告日期: 02/09/2006 案例号: MP-TN06-05040 在主要医疗中心采集样品的日期: 01/24/2006		
专用研究		
结果和解释		

高级免疫组织化学分析:

基因表达的蛋白质	结论	特异性	强度	%	靶点状态
HER2/NEU	阴性				
ER	阴性				
PR	阴性				
C-KIT	阳性	特定	2	90	靶点
EGFR	阴性				
COX-2	阴性				
雄激素受体	阴性				
CD52	阴性				
PDGFR	阴性	非特定			
CD25	阴性				

110

108

*超过30%的肿瘤细胞中的2+ IHC被选为保守分割点以报告潜在的阳性靶点以助于增强药理效果

未执行的免疫组织化学测试

IL-2	拓扑异构酶I	MLH1
NF-KAPPA BETA	拓扑异构酶II	MSH2
胸腺嘧啶核苷酸合成酶	视黄酸受体	CD20
ERCC3 (HELICASE)	RXR	P53
胸苷磷酸化酶	鸟氨酸脱羧酶	CYCLIN D1
NGF	促生长素抑制素	BCL-2
MTAP	RAS (变异的)	VEGF
定位激酶蛋白质	天冬酰胺合成酶	
黄嘌呤氧化酶		

图3B

分子压型 学会	患者信息	医生信息
	姓名: 试样患者 性别: 女 出生日期: 6/1/1974 社会保障号: 123-45-6789	SOME医生, 医学博士 1234 E. SOUTH ST. TUCSON, AZ 12345 480-123-4567
	报告信息 VER 1.6.2:4-25-06	
接收样品日期: 02/01/2006 报告日期: 02/09/2006 案例号: MP-TN06-05040 在主要医疗中心采集样品的日期: 01/24/2006		

专用研究
微阵列结果

116 微阵列分析: 118 116 118 116 118 100

基因	比率	*表达分析
AR	0.02	表达不够
ESR1	0.09	表达不够
PGR	0.10	表达不够
VEGF	0.33	表达不够
KIT	0.51	表达不够
PDGFC	0.53	表达不够
RXRB	0.62	没有变化
TOP2B	0.62	表达不够
RAF1	0.68	没有变化
ERBB2	0.69	没有变化
ERCC3	0.71	没有变化
BCL2	0.71	没有变化
PDGFRB	0.78	没有变化
BCL2	0.80	没有变化
GSTP1	0.85	没有变化
SPARC	0.92	没有变化
HDAC1	0.95	没有变化
POLA	0.98	没有变化
MSH2	0.98	没有变化
CES2	1.05	没有变化
VEGF	1.09	没有变化
SSTR1	1.11	没有变化
PTEN	1.11	没有变化

基因	比率	*表达分析
EGFR	1.16	没有变化
OGFR	1.17	没有变化
MLH1	1.19	没有变化
VHL	1.22	没有变化
TNF	1.29	没有变化
RARA	1.38	没有变化
HSPCA	1.42	没有变化
TXNRD1	1.42	没有变化
ASNS	1.44	没有变化
DNMT1	1.51	过于表达
NFKB2	1.74	没有变化
NFKBIA	1.78	过于表达
PTGS2	1.81	没有变化
BRCA2	1.83	没有变化
GART	1.90	过于表达
CDW52	2.15	过于表达
ZAP70	2.18	没有变化
FOLR2	2.21	过于表达
ZAP70	2.76	没有变化
TOP1	2.78	过于表达
MS4A1	2.86	没有变化
ZAP70	2.86	没有变化
ZAP70	2.92	没有变化

基因	比率	*表达分析
ZAP70	3.00	没有变化
ZAP70	3.02	没有变化
CD33	3.05	过于表达
ZAP70	3.06	没有变化
ZAP70	3.13	没有变化
ZAP70	3.18	没有变化
ZAP70	3.40	没有变化
CD33	3.52	过于表达
HIF1A	3.84	过于表达
HIF1A	3.85	过于表达
HIF1A	3.88	过于表达
HIF1A	3.90	过于表达
HIF1A	3.90	过于表达
HIF1A	3.91	过于表达
HIF1A	3.94	过于表达
HIF1A	3.97	过于表达
HIF1A	4.01	过于表达
HIF1A	4.03	过于表达
PDGFRA	4.74	过于表达
TK1	4.94	过于表达
IL2RA	5.07	没有变化
ADA	5.26	过于表达
TOP2A	9.34	没有变化
TYMS	22.95	过于表达
VDR	37.30	过于表达

*“没有变化”指示在 $P \leq 0.001$ 的显著性水平上这一基因的表达在肿瘤和对照组织之间并无不同。选择 $P \leq 0.001$ 的显著性水平是因为超过该阈值的基因可被证实为在大约95%的时间内由可替换方法有差别地表达。

图3C

100

患者：试样患者

案例号：MP-TN06-05040

报告日期：2/9/2006

临床信息

病史

120 该患者于2004年2月被诊断为患有炎性成肌纤维细胞肿瘤。当时从她的腹部切除了较大的一块。现在该患者的左上四分之一部分以及骨盆内有再生块。根据该患者的图表，SOME医生与VON HOFF医生检查了该案例并且一致认为对该患者进行DNA微阵列和IHC测试可帮助了解进一步的治疗选择。

提交的样品

122 从美国亚利桑那州图森市主要医院接收，标记M01-123的一个石蜡块和冷冻组织以及附随的外科病理学报告。

否认声明

这些测试由分子压型学会开发且其性能特性由分子压型学会确定。它尚未获得美国食品及药物管理局（FDA）的确定或批准。进行这些测试是为了临床用途且不应被认为是纯粹的调查或者用于研究。根据1988年的临床实验室改进修正案，分子压型学会被证明为有资格进行高复杂性临床测试。

关于护理和治疗的决定不应基于诸如本测试之类的单一测试。相反地，关于护理和治疗的决定应基于治疗医生考虑了包括其它的实验室测试的关于患者状况的所有可用信息的独立医疗判断，以与给定群体中的医疗标准相一致。

靶点的发现并不一定指示药理效果。

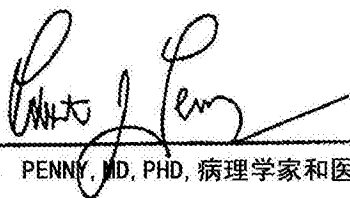

ROBERT J. PENNY, MD, PHD, 病理学家和医务主管 日期 2/9/2006

图3D

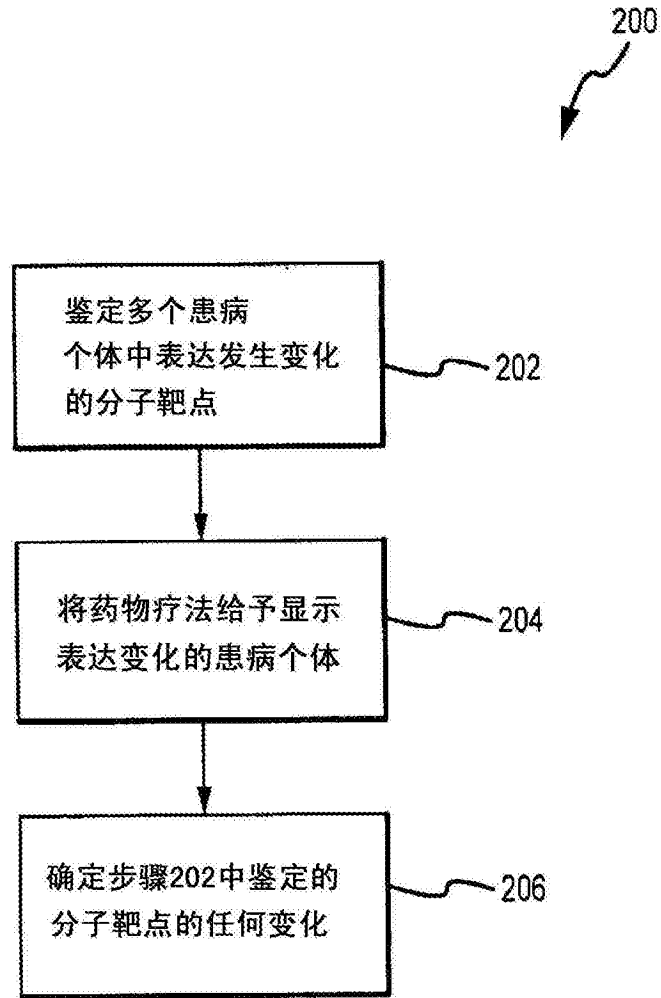


图4

临床决定支持系统

基于信息的个性化药物发现

疾病亚型和特征；对疗法和药物化合物的反应

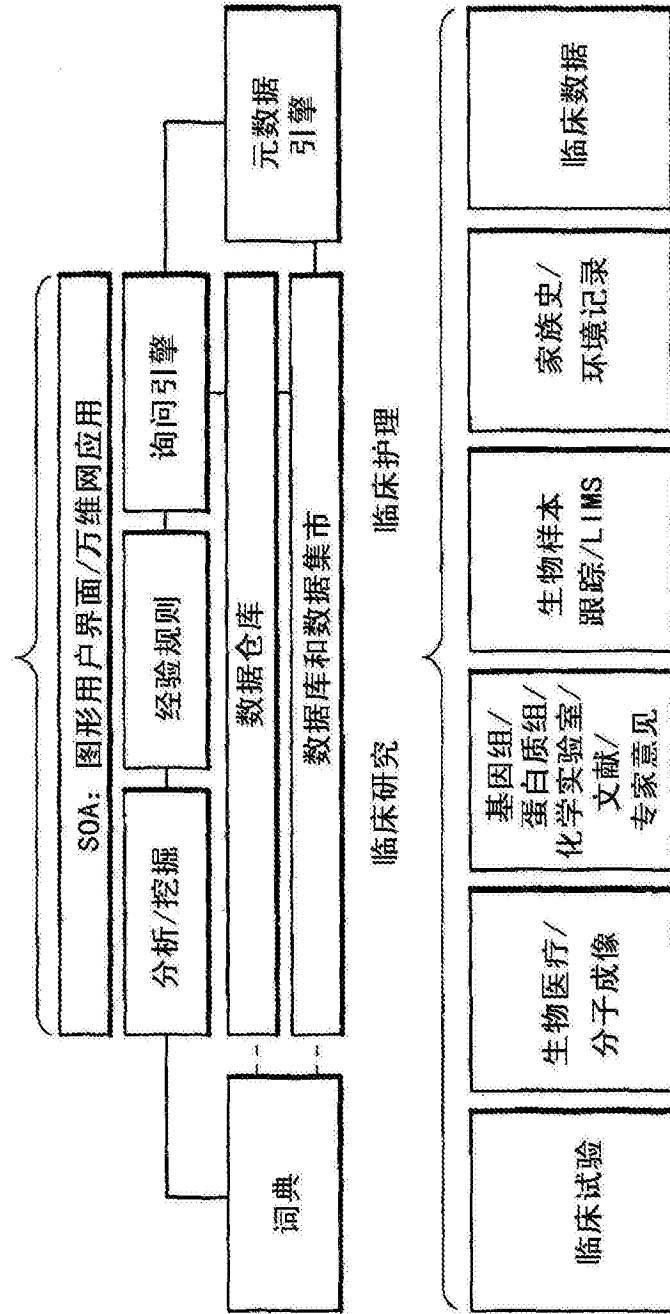


图5

临床决定支持系统：
万维网服务

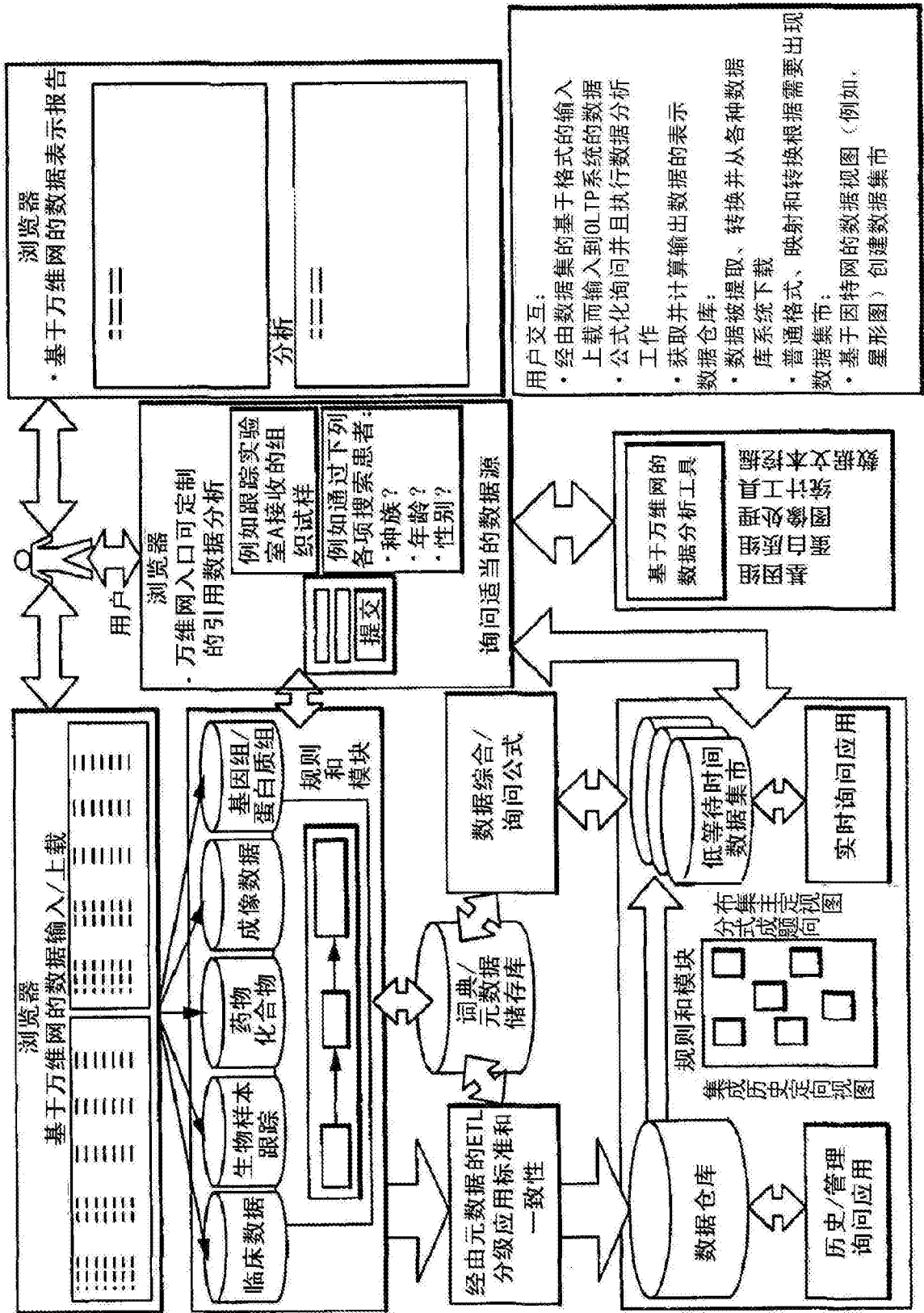


图6

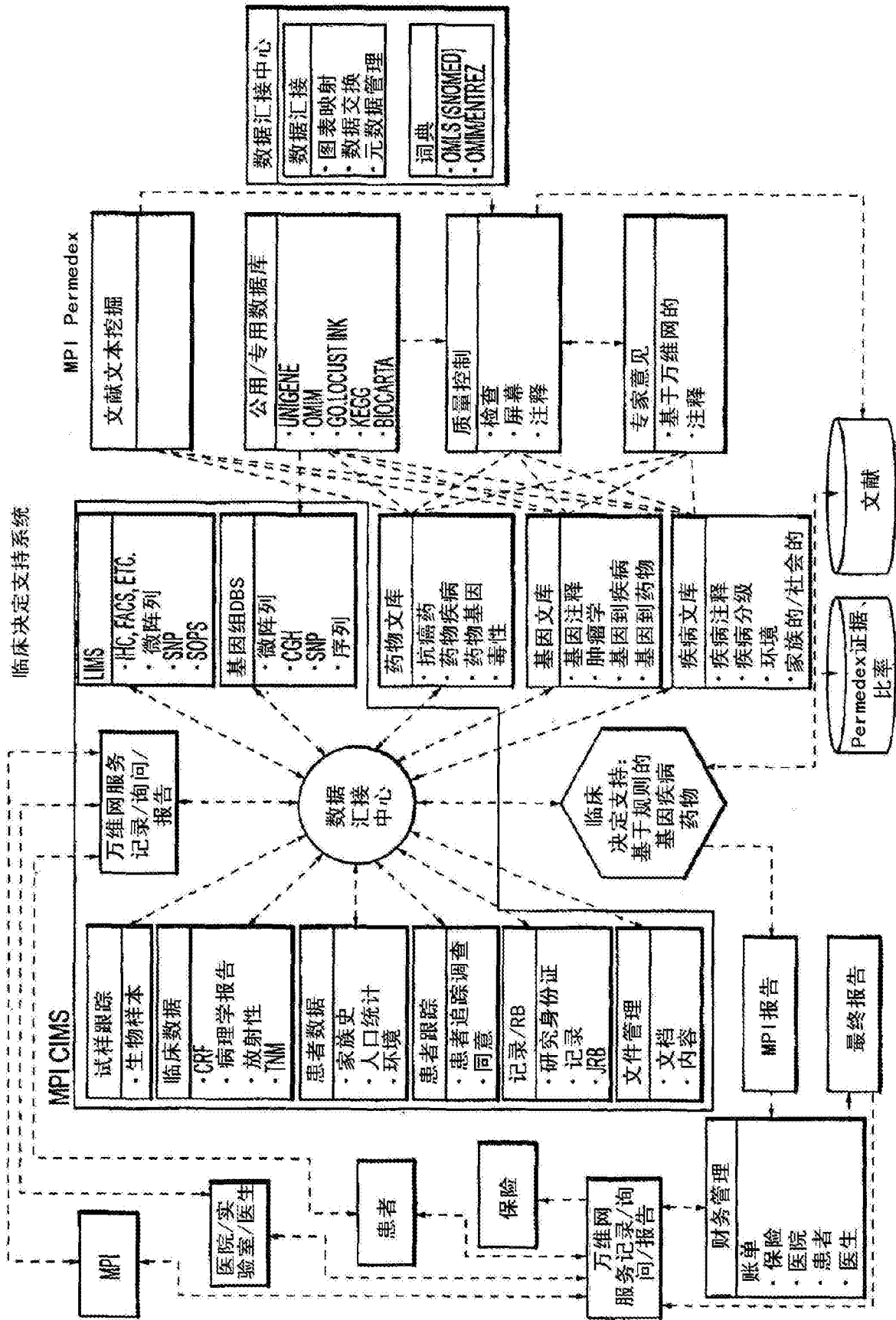


图7

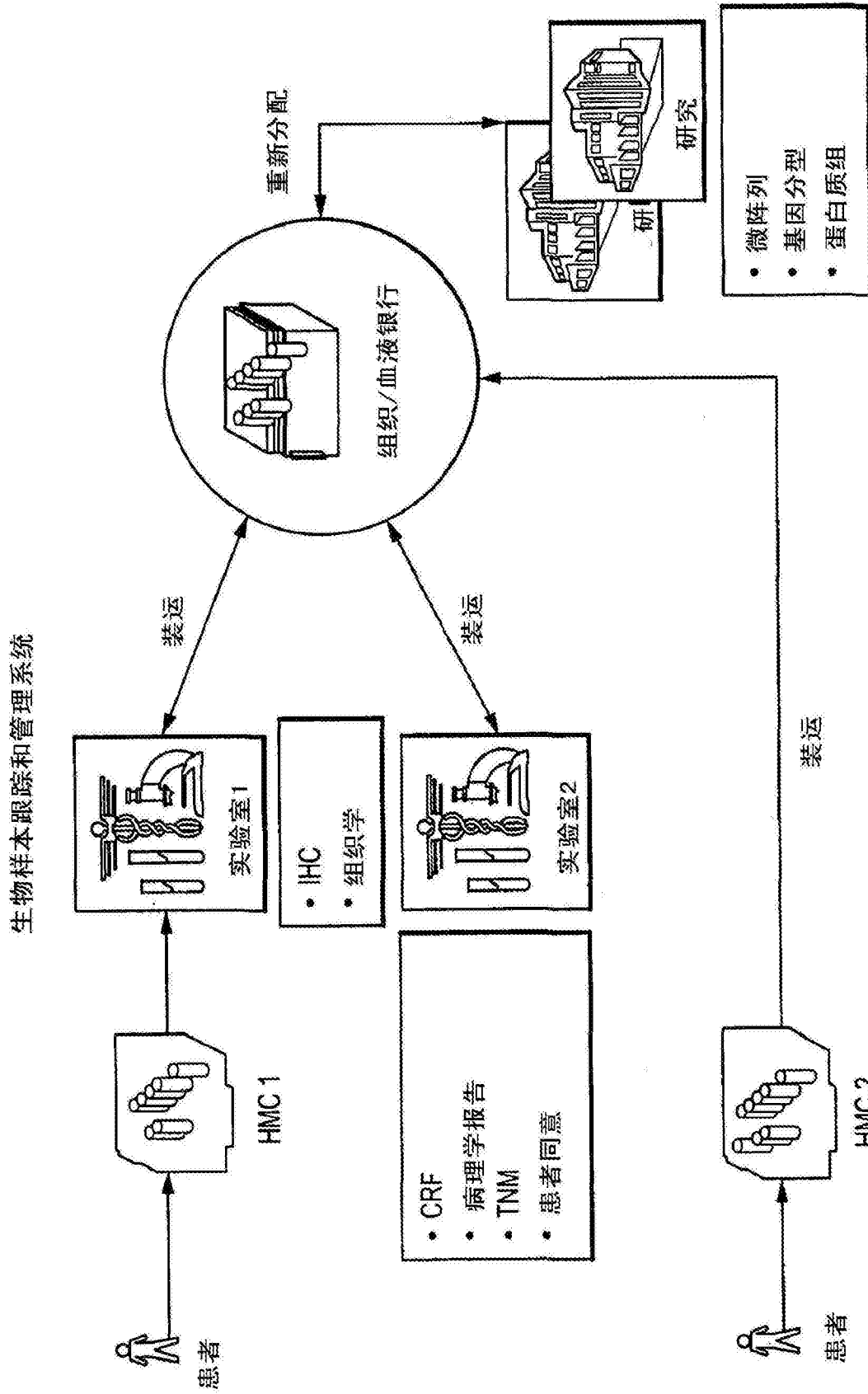


图8

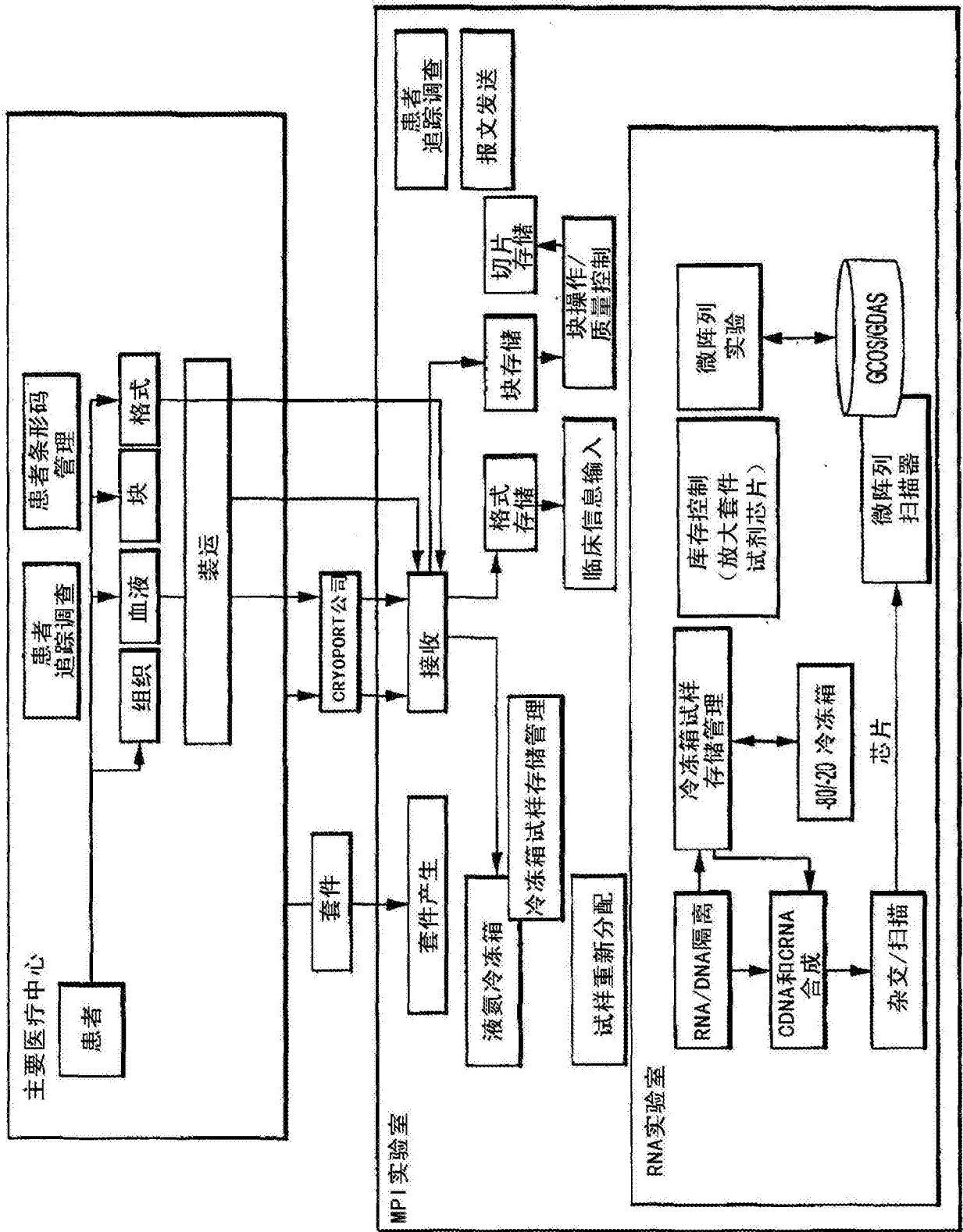


图9

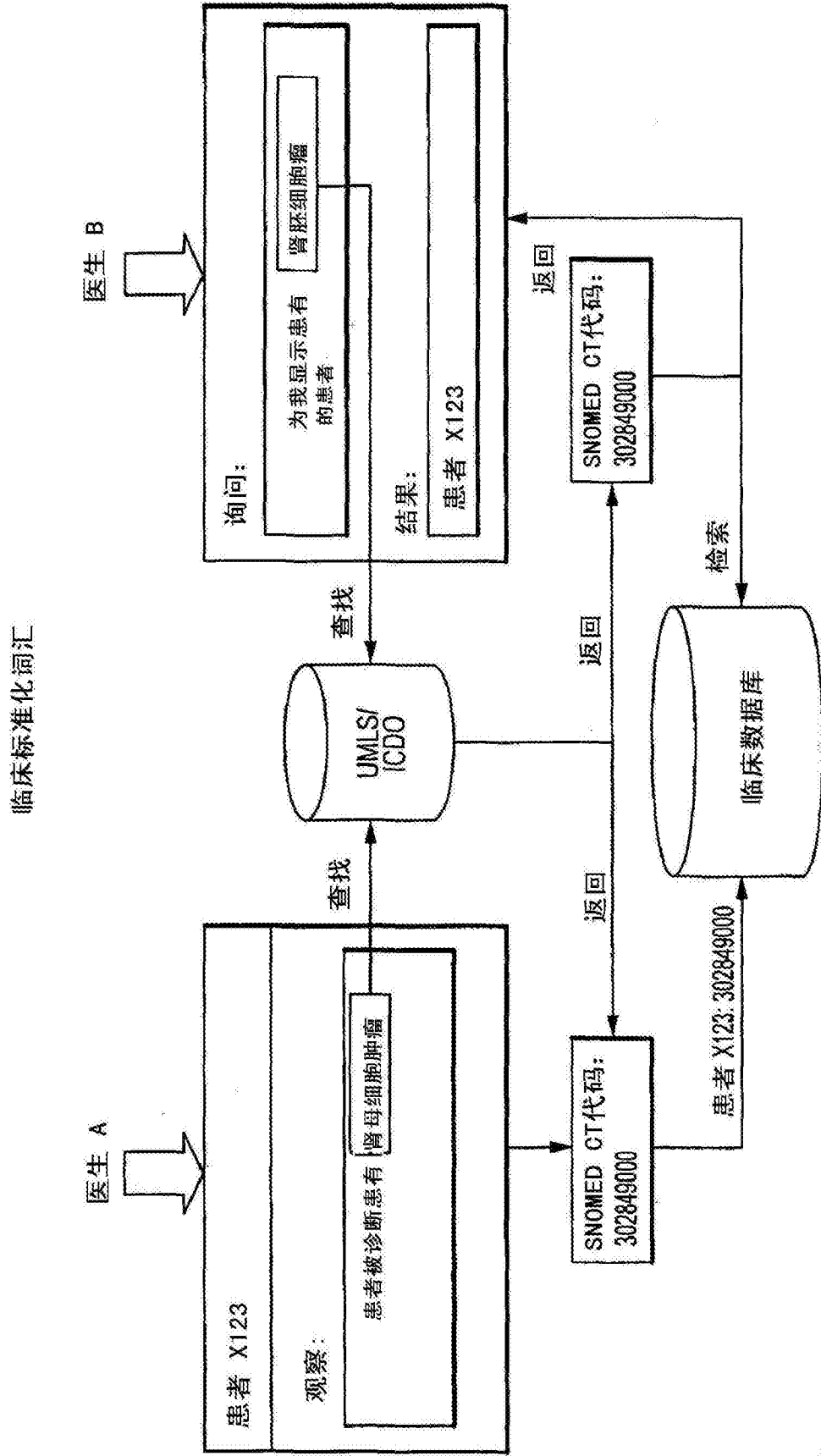


图10

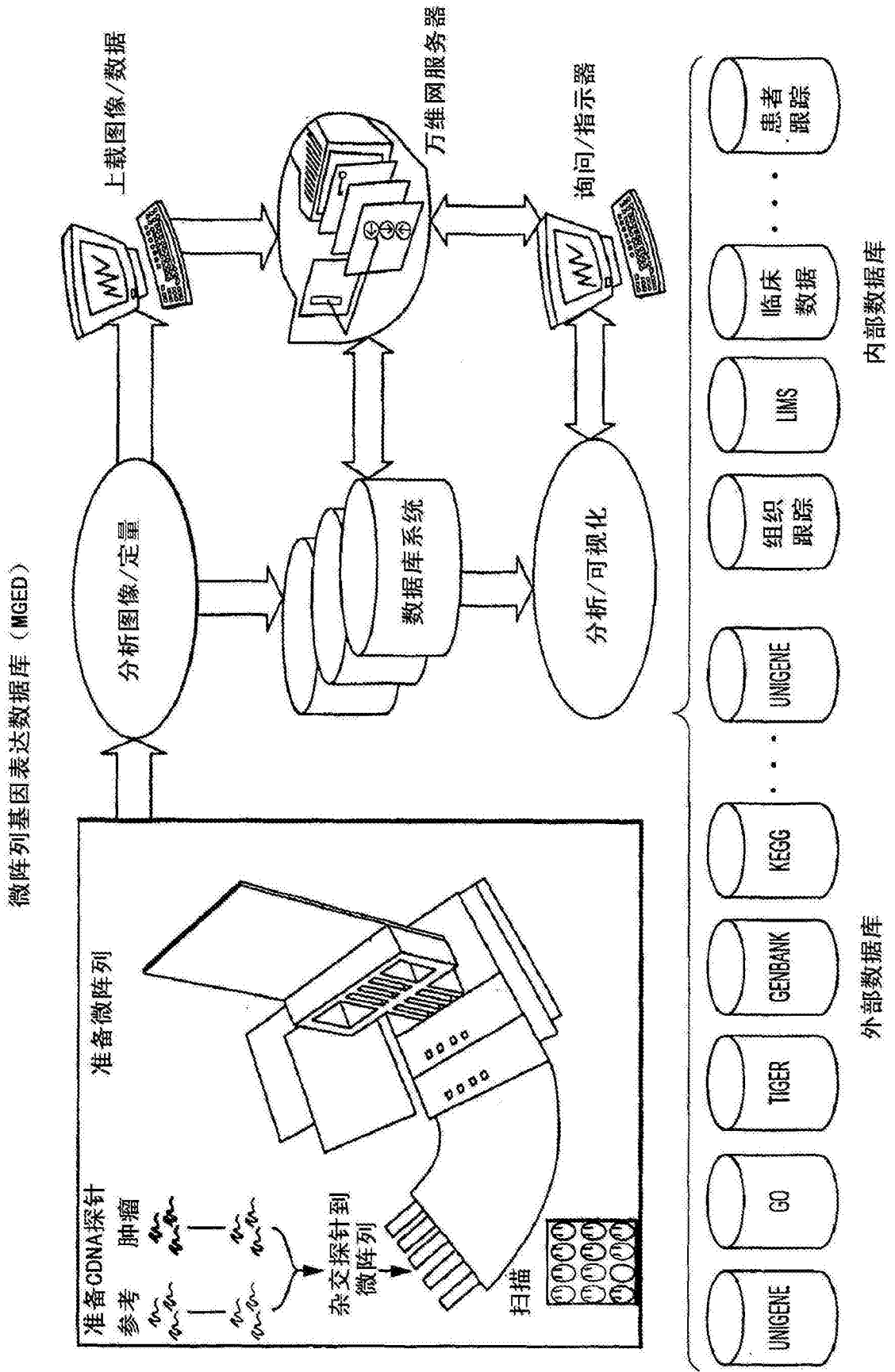


图11

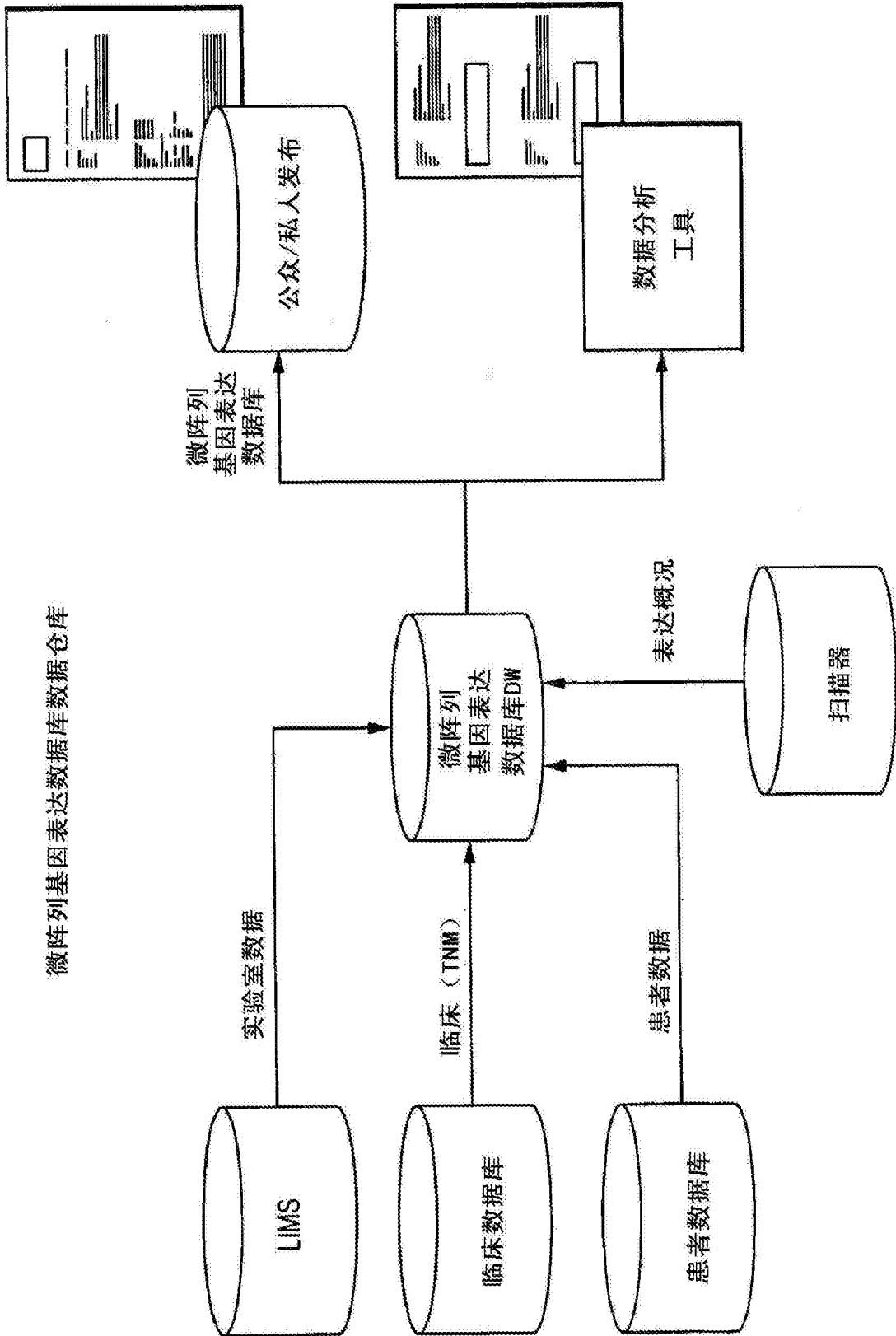


图12

基于万维网的Permedex系统 (待续)
MPI 加 PERMEDEX

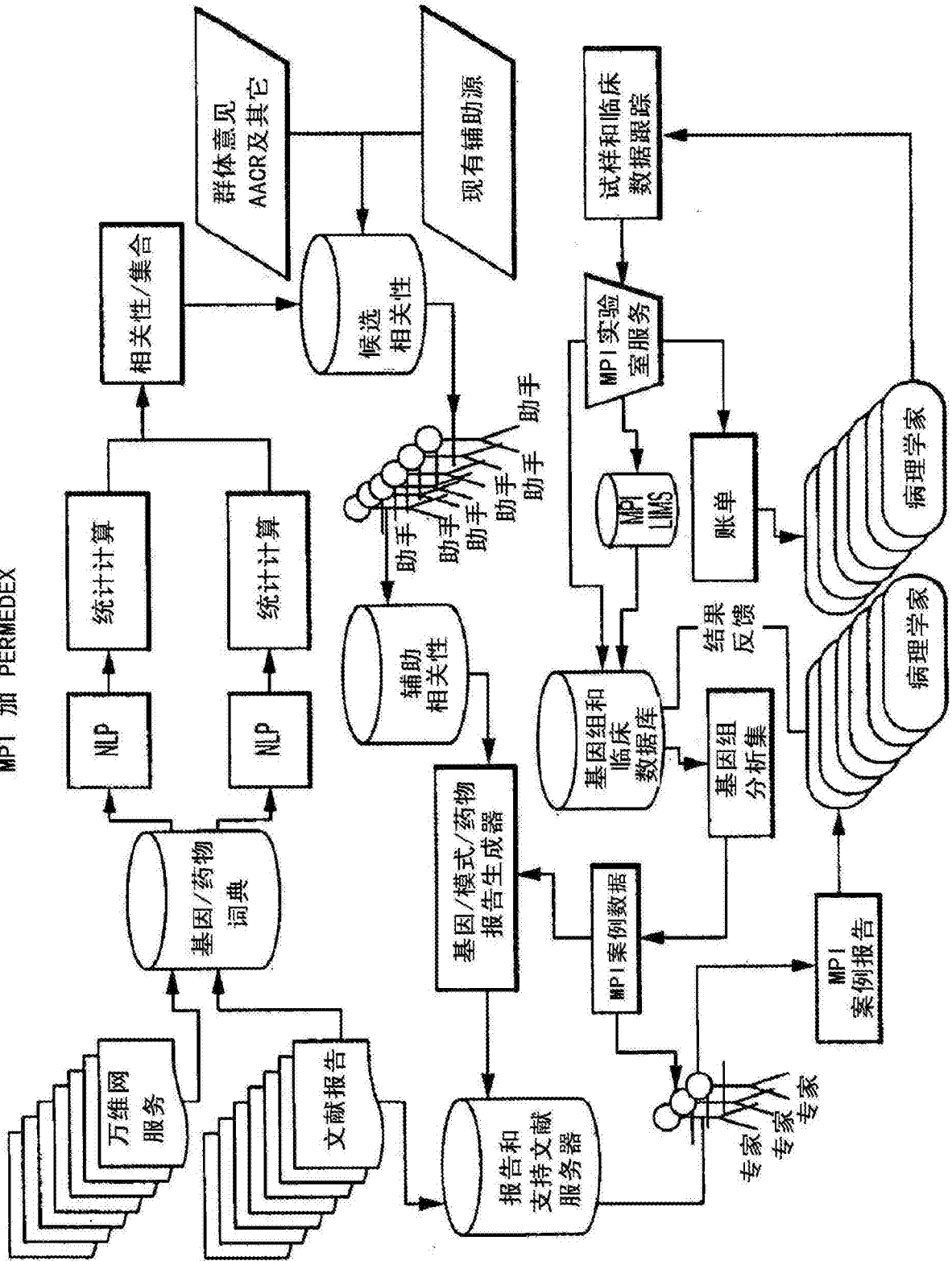


图13

基于信息的个性化药物的网络

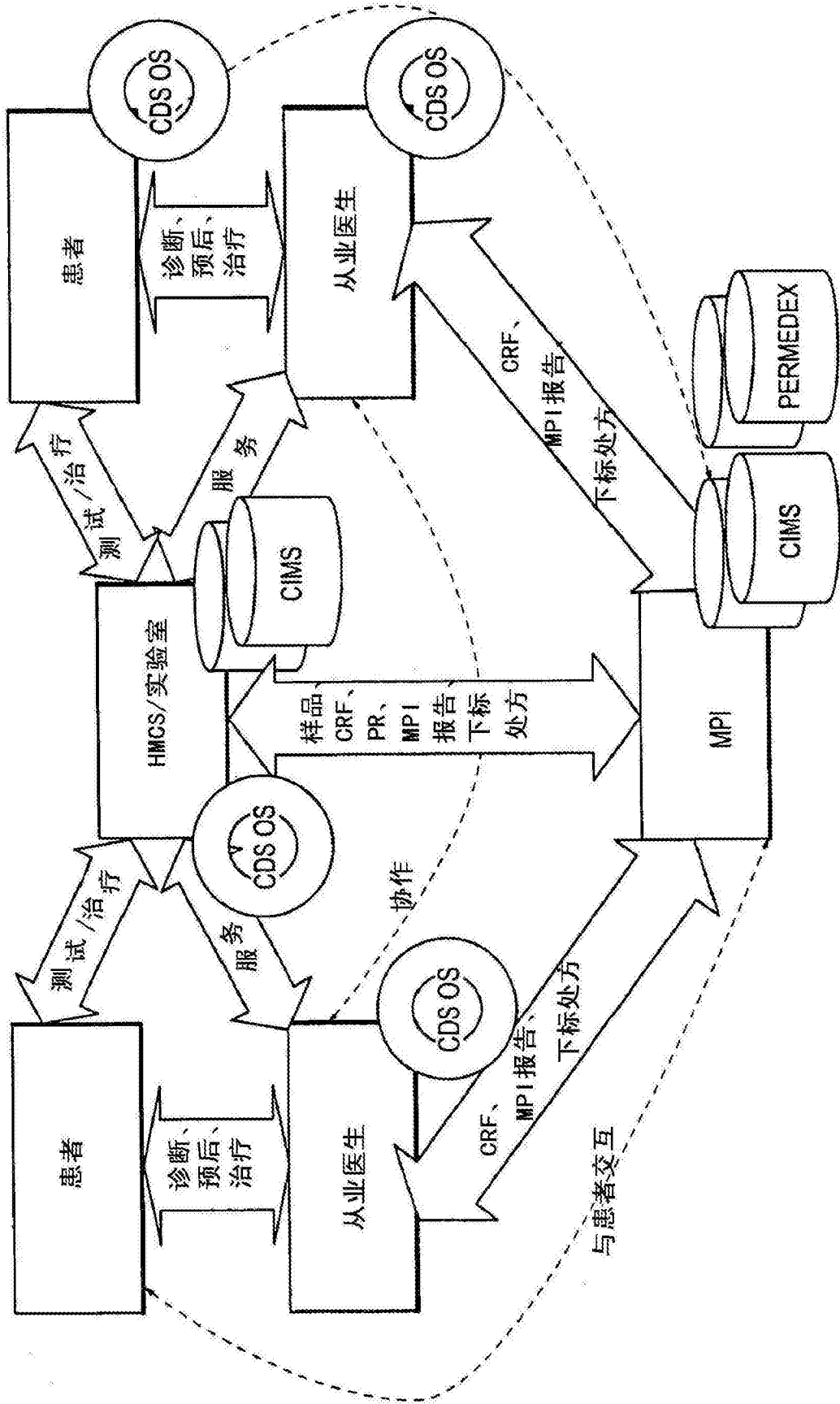


图14

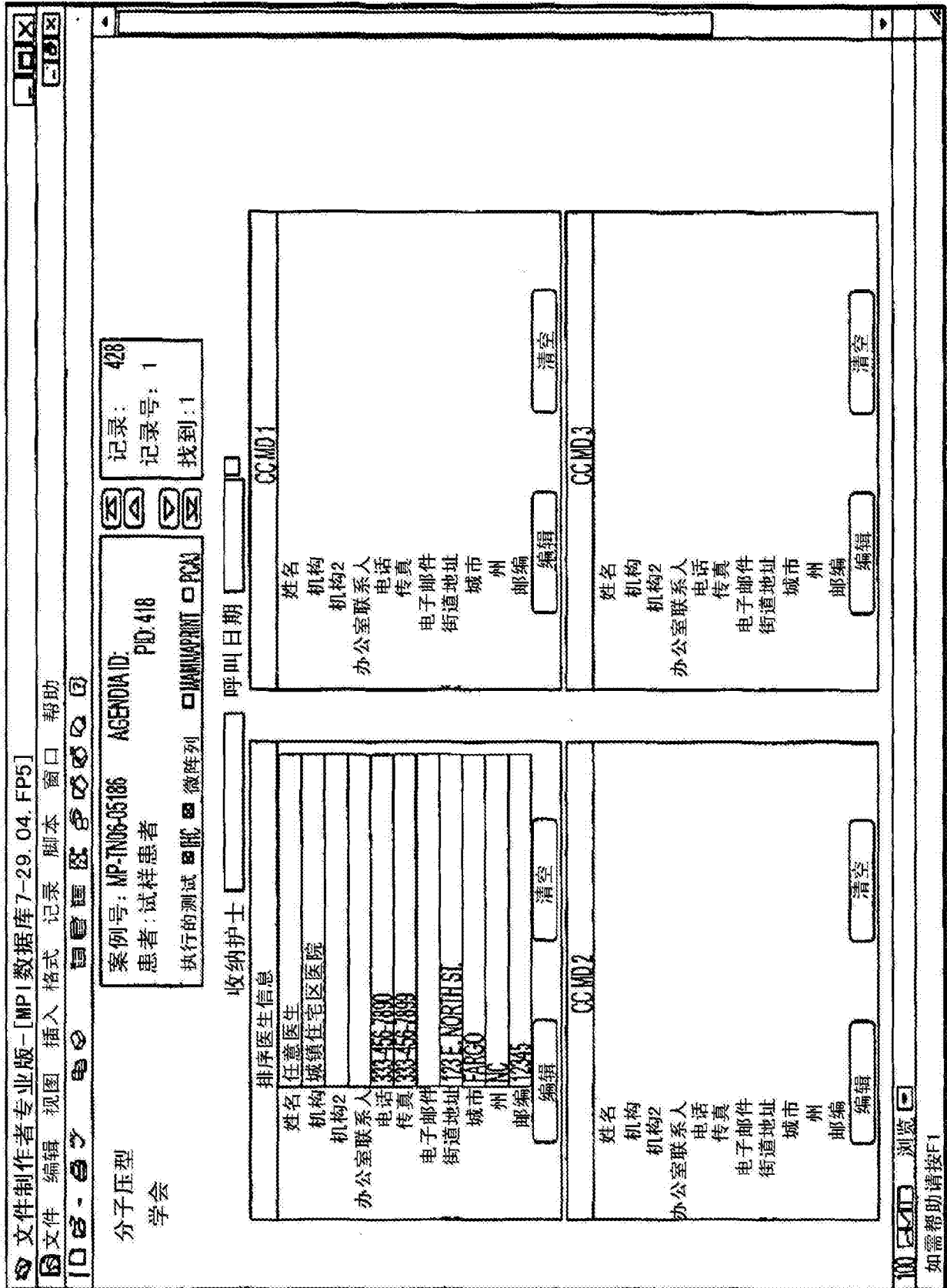


图15

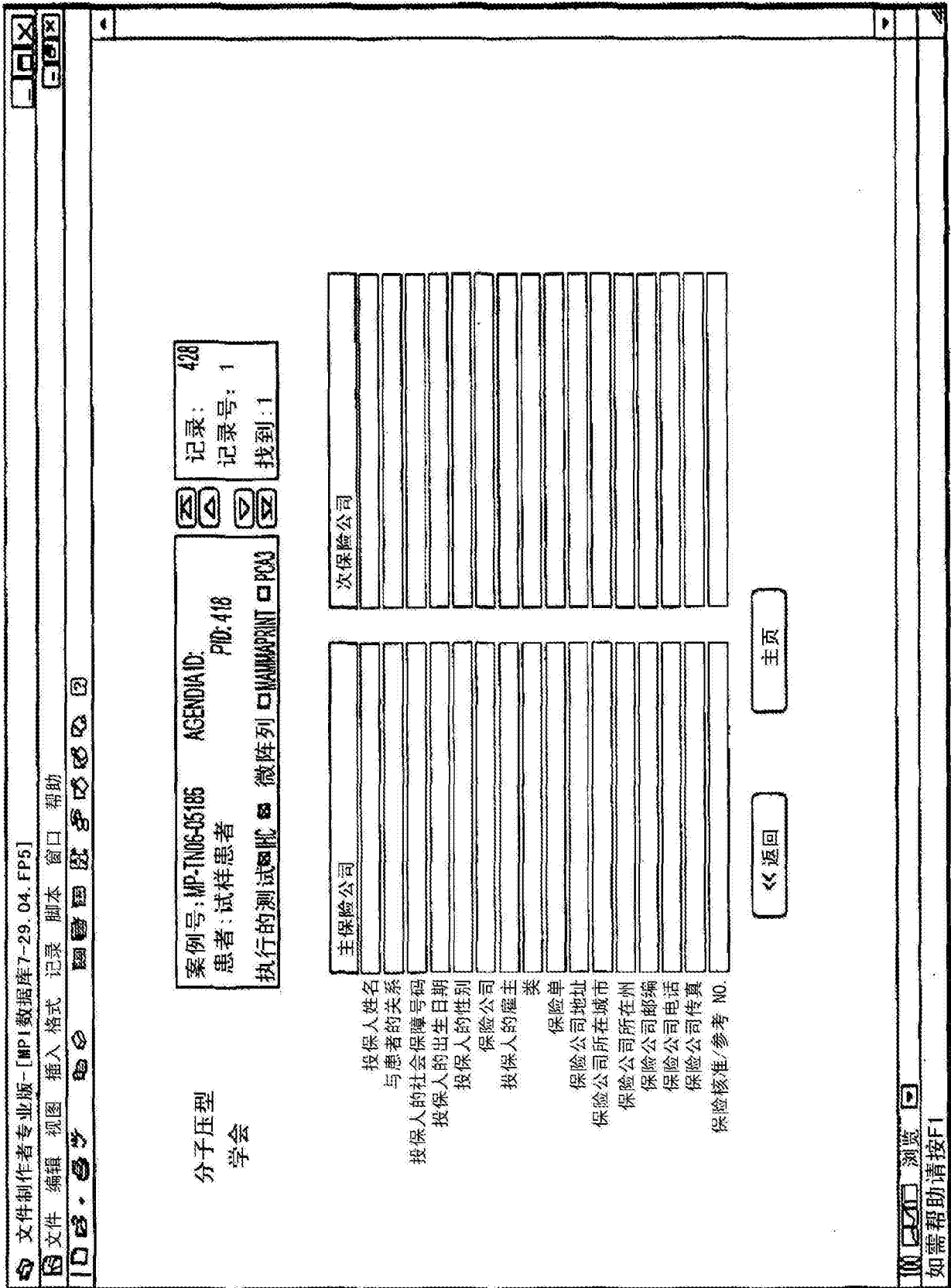


图16

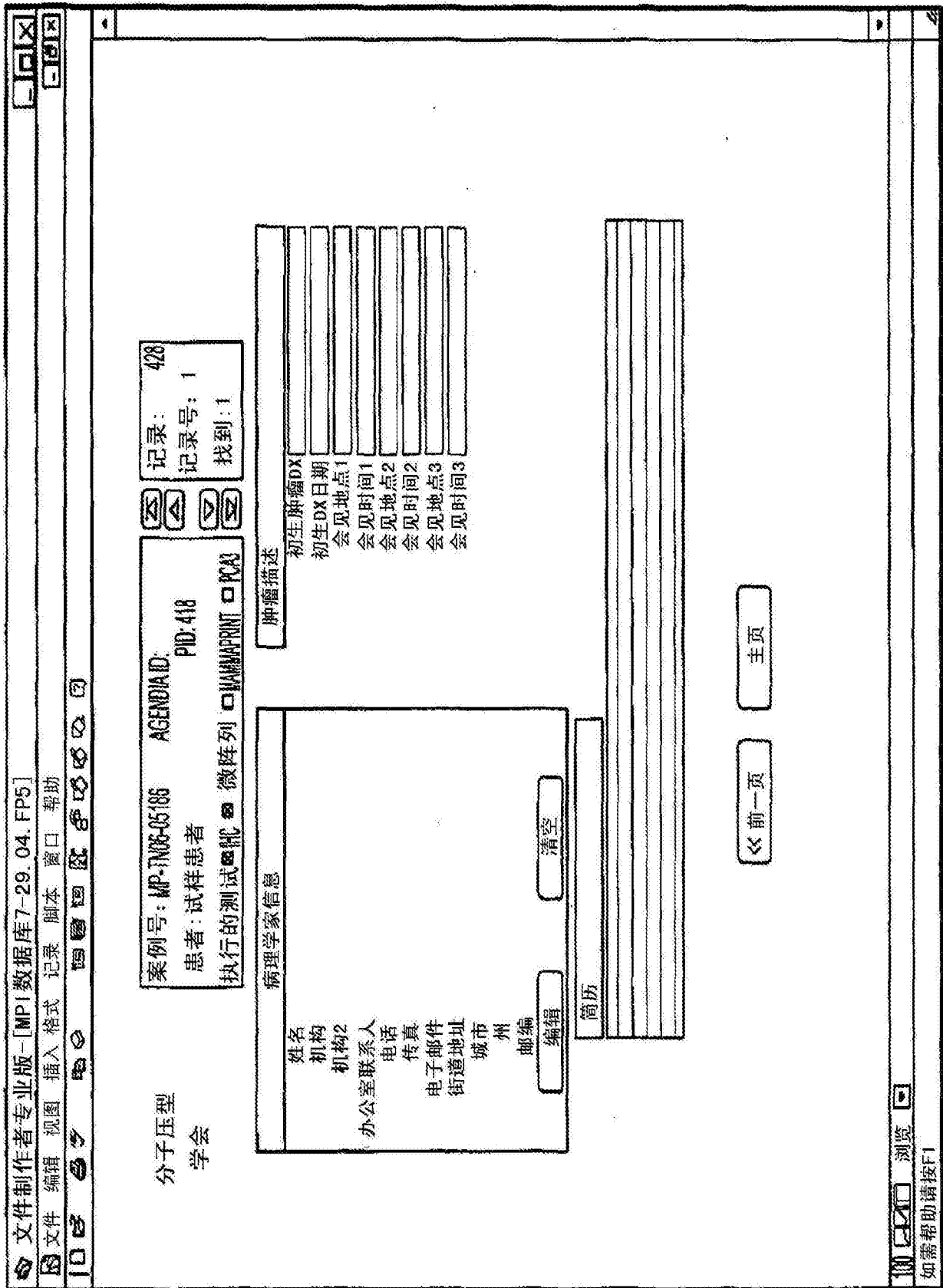


图17

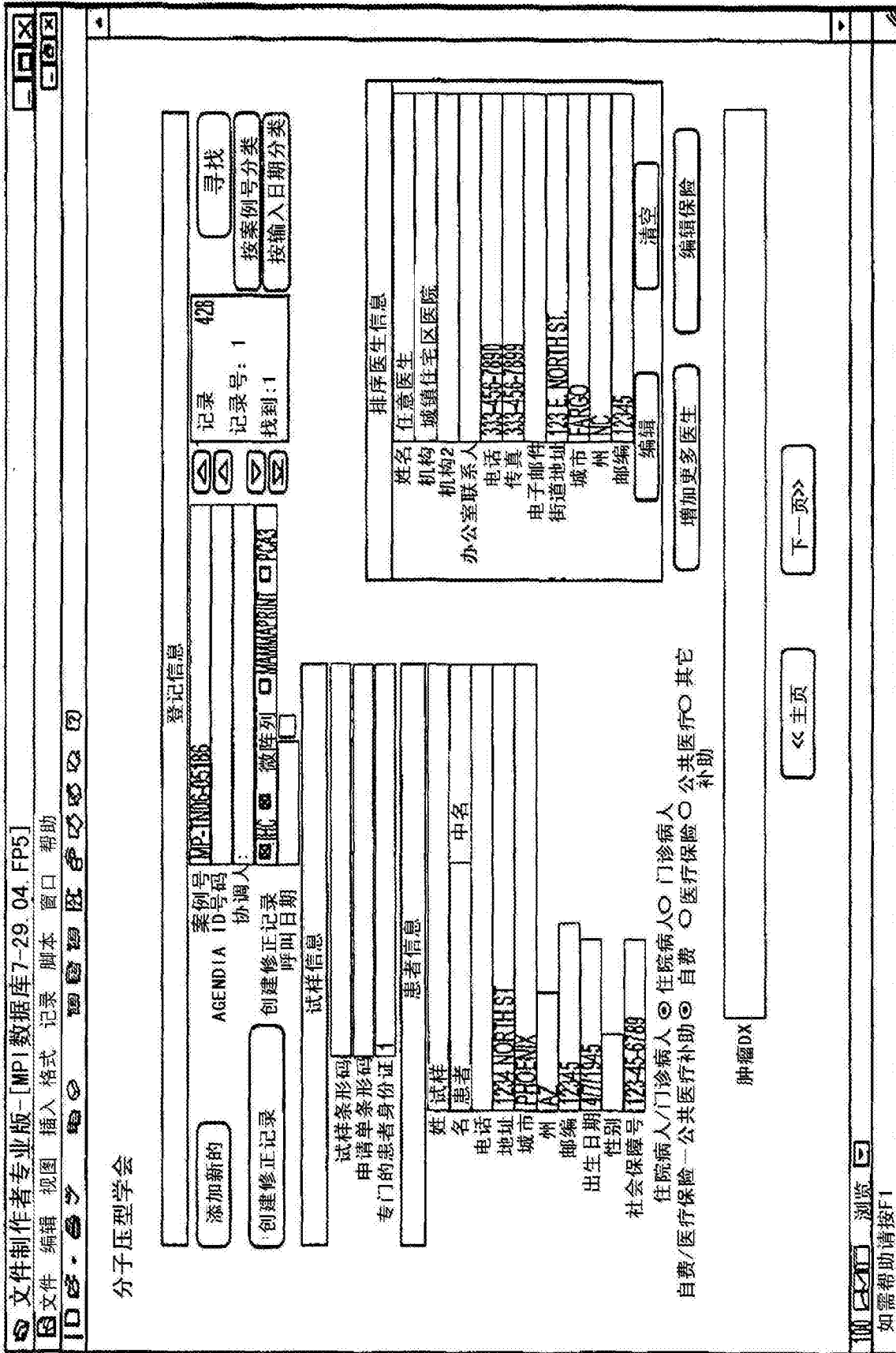


图18

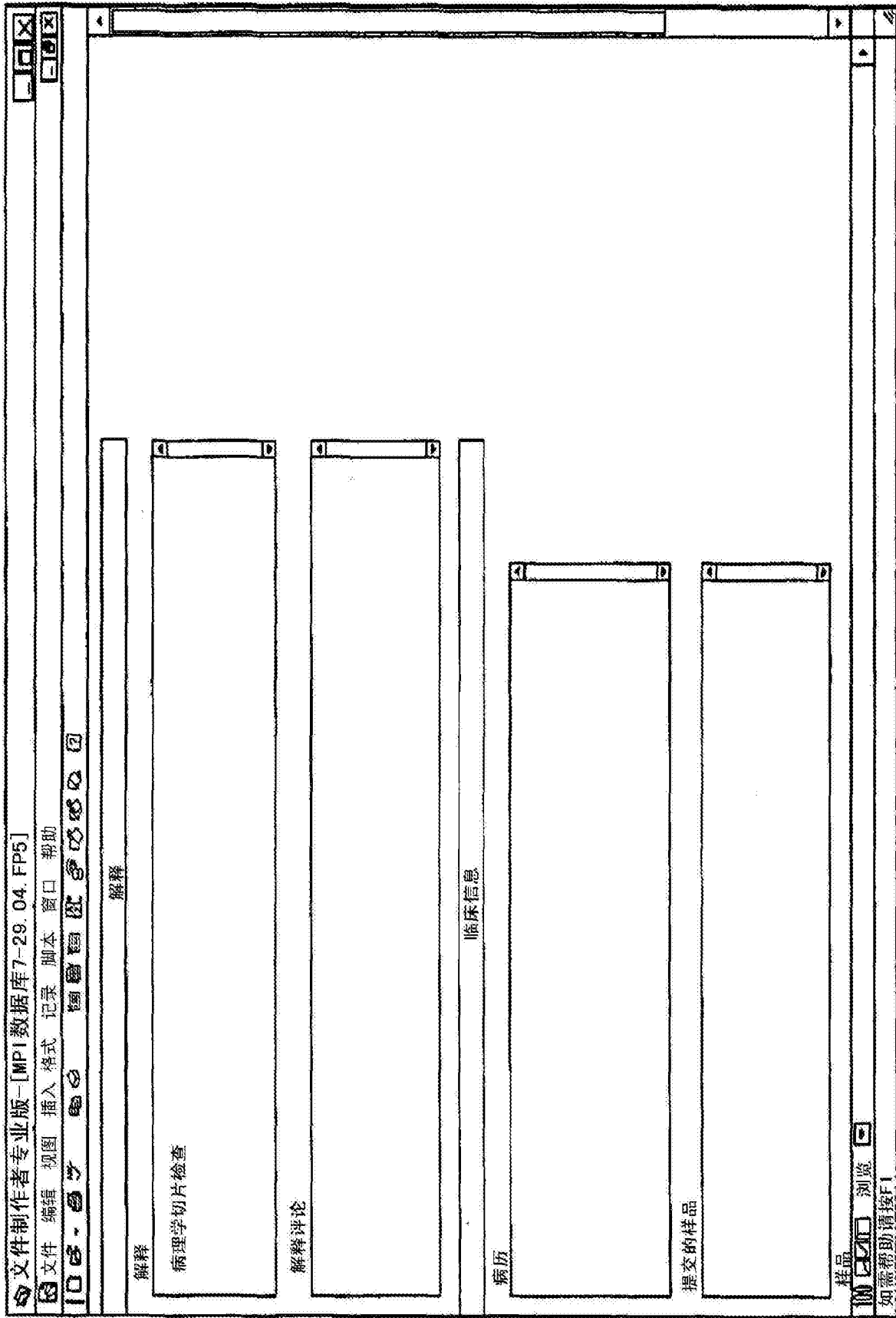


图19

文件制作者专业版-[MPI数据库7-29.04.FP5]
[窗口] [帮助]

文件 编辑 视图 插入 格式 记录 脚本 窗口 帮助

工具栏图标

第3页, 共4页

分子压型 学会	患者信息	医生信息
	姓名: 患者试样 性别: 出生日期: 4/7/1945 社会保障号: 123-45-6789	任意医生 123 E. NORTH ST. FARGO, NC 12345 333-456-7890
	VER 1.6.2.4-25-06	
报告信息		
接收样品日期: 报告日期: 案例号: MP-TN05-05186		
在主要医疗中心采集样品的日期:		

自动填充靶点

专用研究
微阵列结果

微阵列分析:

基因比率	表达分析	基因比率	表达分析	基因比率	表达分析
NEK2	10.31 过于表达	ESR1	10.97 没有变化	BCL2	11.19 没有变化
POU5F1	10.35 过于表达	TNF	10.96 没有变化	ZAP70	11.22 没有变化
TXNIP1	10.40 没有变化	SSTR1	11.01 没有变化	EGFR	11.24 没有变化
HSPCA	10.45 过于表达	PDGFRC	11.01 没有变化	RARA	11.25 没有变化
BCL2	10.49 没有变化	VEGF	11.04 没有变化	ZAP70	11.28 没有变化
HIF1A	10.50 过于表达	PTEN	11.05 没有变化	COM52	11.30 没有变化
HIF1A	10.50 过于表达	ZAP70	11.05 没有变化	HSN1	11.33 没有变化
HIF1A	10.51 过于表达	ZAP70	11.05 没有变化	AR	11.33 没有变化
HIF1A	10.51 过于表达	TOP2B	11.06 没有变化	ZAP70	11.36 没有变化
HIF1A	10.51 过于表达	CD33	11.06 没有变化	ZAP70	11.40 没有变化 靶点
HIF1A	10.52 过于表达	HLH1	11.06 没有变化	KIT	11.49 没有变化
HIF1A	10.52 过于表达	CES2	11.06 没有变化	IGFBP1	11.47 没有变化
HIF1A	10.52 过于表达	ZAP70	11.06 没有变化	JAK3	11.47 没有变化
HIF1A	10.53 过于表达	RXRB	11.07 没有变化	ERBB1	11.69 过于表达
HIF1A	10.53 过于表达	COX3	11.09 没有变化	IL2RA	11.75 没有变化
TOP1	10.54 过于表达	ZAP70	11.12 没有变化	VHL	11.78 过于表达
VEGF	10.53 过于表达	ERCC3	11.12 没有变化	USP2	11.83 过于表达
GART	10.71 没有变化	VDR	11.13 没有变化	ASNS	2.12 过于表达
HDAC1	10.76 没有变化	ZAP70	11.13 没有变化	PDGFRB	2.18 过于表达 靶点
POLA1	10.78 没有变化	NEK2	11.15 没有变化	BRCA2	2.22 没有变化
PTGS2	10.89 没有变化	PCR	11.15 没有变化	DNMT1	2.63 过于表达 靶点
GOLR3	10.91 没有变化	ZAP70	11.17 没有变化	TK1	1.28 过于表达
RAR1	10.95 没有变化	GSTF1	11.18 没有变化	SPARC	8.40 过于表达 靶点
				TOP2A	11.43 没有变化
				TVHS	16.90 过于表达

总的基因: 71

完成

“没有变化”指示在P<=0.001的显著性水平上这一基因的表达在肿瘤和对照组织之间并无不同。选择P<=0.001的显著性水平是因为超过该阈值的基因可被证实为在大约95%的时间内由可替换方法有差别地表达。

浏览
如需帮助请按F1

图20

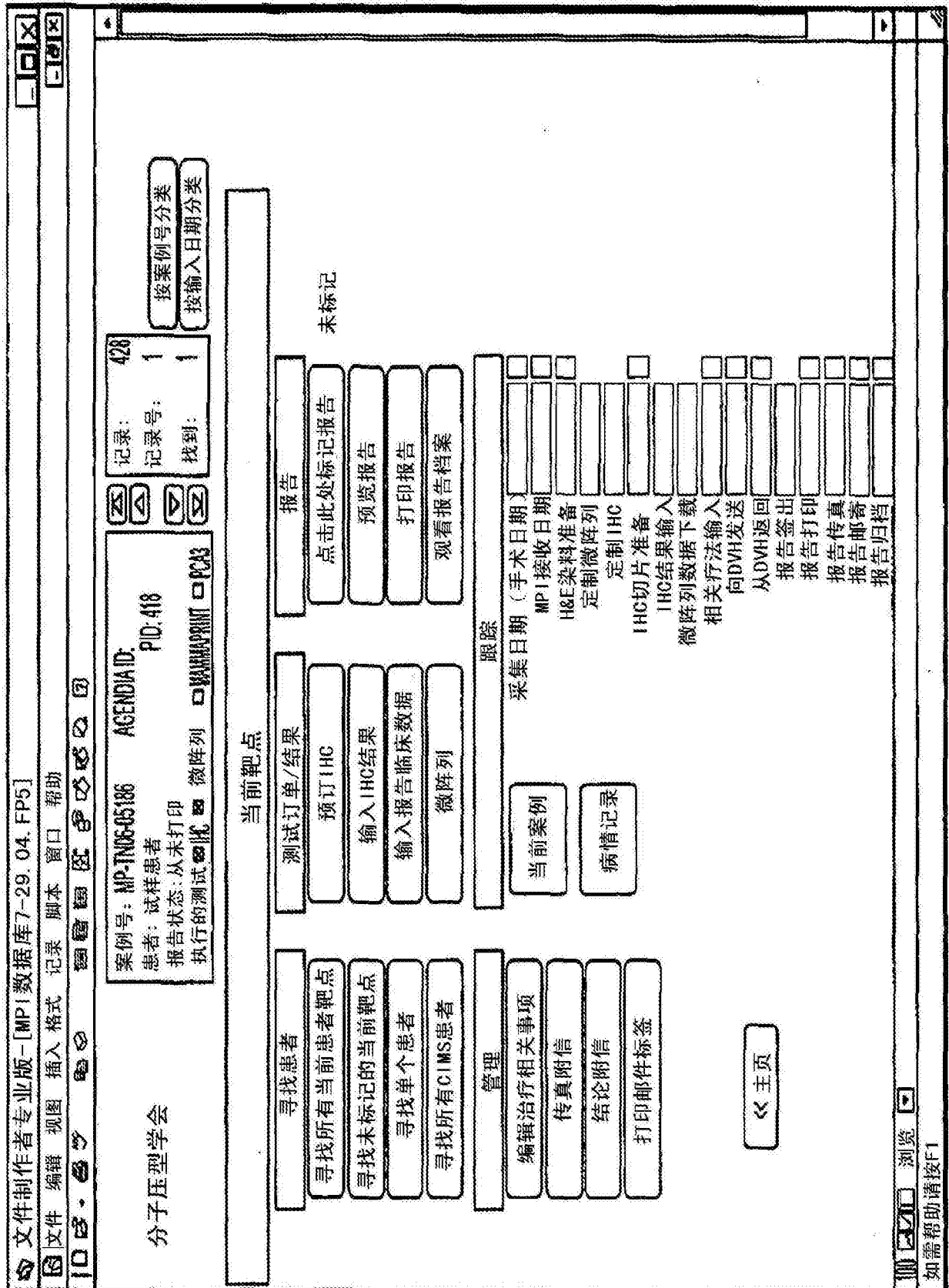


图21

文件制作者专业版-[MPI数据库7-29.04.FP5]
 文件 编辑 视图 插入 格式 记录 脚本 窗口 帮助

返回

病例号: MP-TN06-03188
 患者: 试样患者
 报告状态: 从未打印
 执行的测试: IHC 微阵列 MM/MS/PRINT PCR

AGENDIA ID: PID: 418

记录: 428
 记录号: 1
 找到: 1

添加IHC结果

IHC结果

基因表达的蛋白质

HER2/NEU	结论	%	强度	特异性	基因表达的蛋白质
ER	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	HER2/NEU
PR	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	ER
C-KIT	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	PR
EGFR	阳性	70	0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	C-KIT
COX-2	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	EGFR
雌激素受体	阳性	90	0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	COX-2
CD32	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	雌激素受体
PDGFR	阳性	90	0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	CD32
CD25	阴性		0 0 1 0 2 0 3 0 4	<input type="radio"/> 特定 <input type="radio"/> 非特定	PDGFR
					CD25

IHC评论

浏览 帮助

如需帮助请按F1

图22

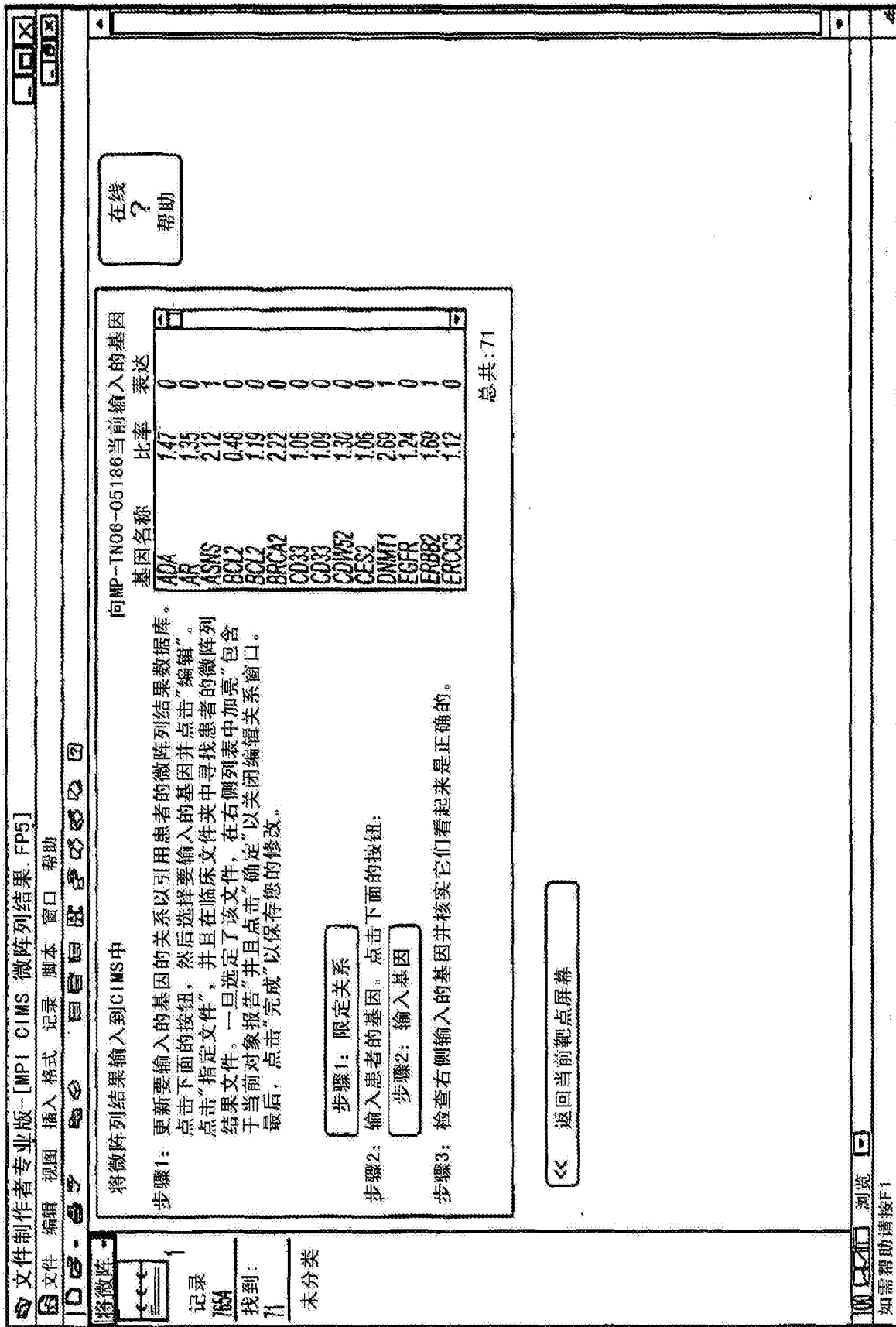


图23

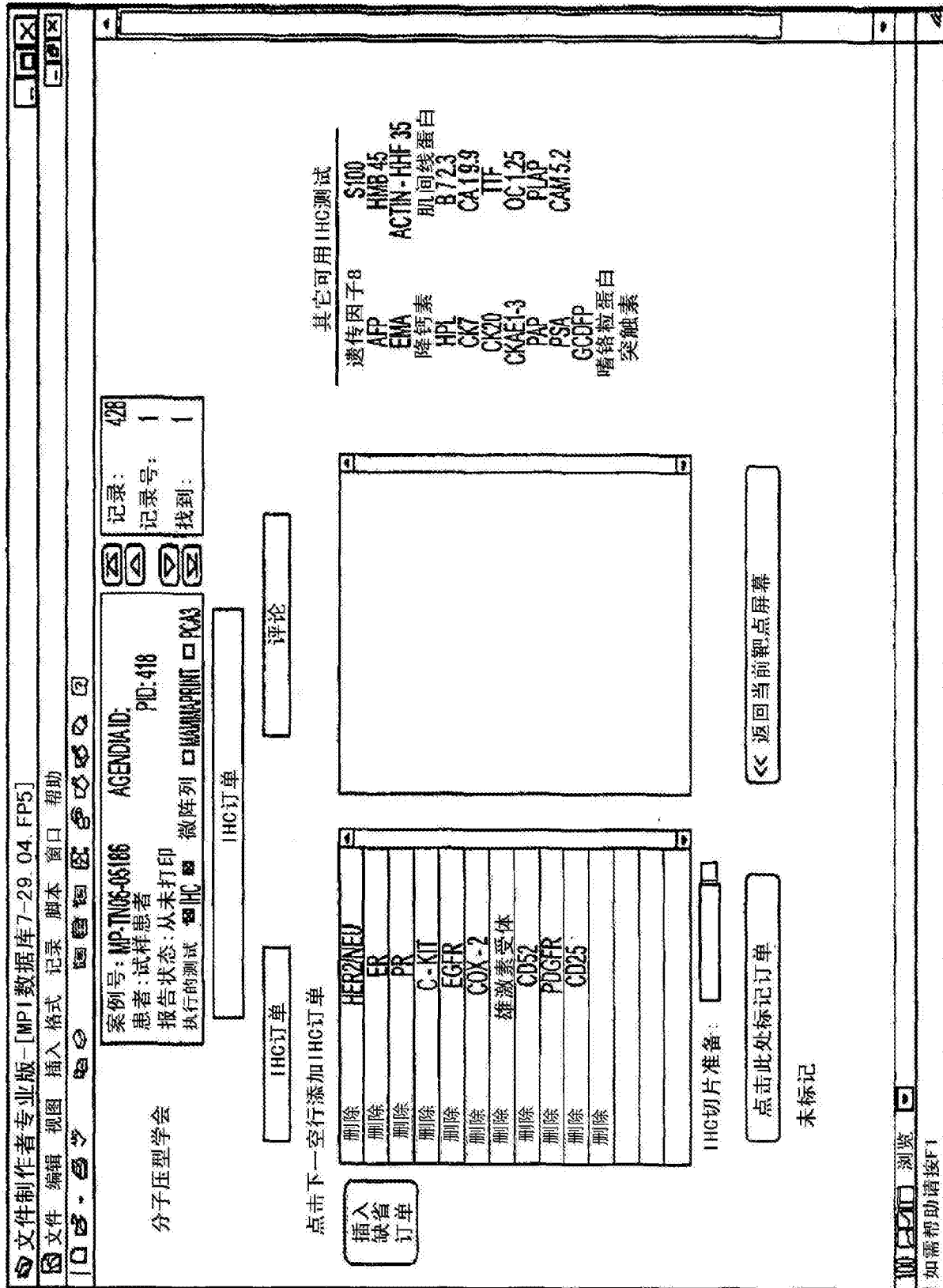


图 24

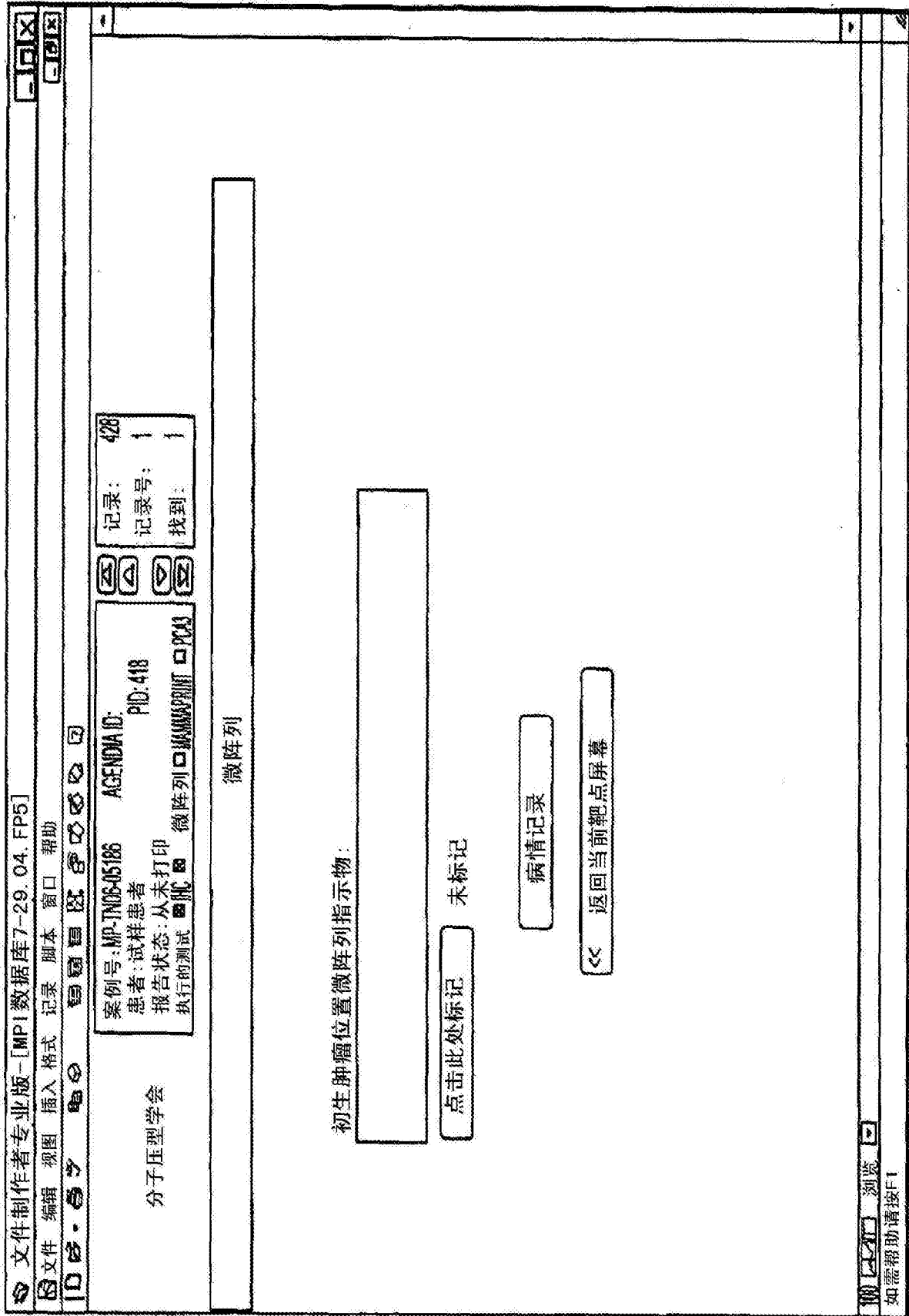


图25