



(24) 등록일자 2022년05월06일

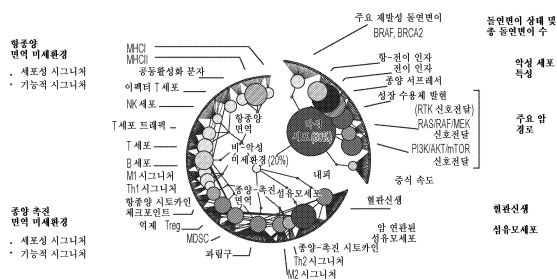
- (73) 특허권자
보스턴진 코포레이션
미국 매사추세츠 (우편번호 02453) 월섬 소이어
로드 95 스위트 500
- (72) 발명자
바가에프 알렉산더
러시아 142750 모스크바 랫치카 그리케프카 스트
릿 10
프렌켈 펠릭스
러시아 121614 모스크바 크틸라츠키 힐즈
30-5-890
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 장수길

심사관 : 성경아

(57) 요약

(뒷면에 계속)

대표도



방법, 시스템, 컴퓨터-판독가능한 저장 매체, 및 GUI가 본원에 기재된다.

(52) CPC특허분류

G16B 45/00 (2019.02)

G16B 5/00 (2019.02)

G16B 50/00 (2019.02)

G16H 10/20 (2021.08)

G16H 20/10 (2021.08)

G16H 20/40 (2021.08)

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 50/30 (2018.01)

G16H 50/50 (2018.01)

(72) 발명자

코틀로브 니키타

러시아 모스크바 세컨드 보타니체스키 프로에스트
4-29

아타울라카노프 라브산

러시아 123104 모스크바 아파트먼트 28 코퍼스 2
빌딩 20 말라야 브론나야 스트리트

올가 이사예바

네덜란드 레이든 모르신겔 39에이

명세서

청구범위

청구항 1

방법으로서,

적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여,

대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것;

적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하여 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성 종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -;

다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것; 및

확인된 MF 프로파일 클러스터에 기반하여 대상체에 대한 적어도 1종의 제1 요법을 확인하는 것

을 수행하는 것을 포함하고,

상기 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 하기 종양 특성 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 적어도 1개의 유전자 군을 포함하고: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, AKT3, BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, MKNK2, ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, FGF2, TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, RB1, ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, HPSE, KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, MITF, APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL

상기 암 미세환경과 연관된 유전자 군이,

하기의 항종양 미세환경 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 유전자를 포함하는 적어도 1개의 유전자 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, CD28, IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, TRAT1, CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG;

하기의 종양-촉진 면역 미세환경 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 유전자를 포함하는 적어도 1개의 유전자 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, VSIR, CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, CCL28, IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, CXCL8, CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CRI;

하기의 섬유모세포 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 유전자를 포함하는 적어도 1개의 유전자 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 및

하기의 혈관신생 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 유전자를 포함하는 적어도 1개의 유전자 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3;

을 포함하고,

상기 MF 프로파일 클러스터는

염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터,

염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터,

비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및

비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터

를 포함하며,

MF 프로파일 클러스터는,

복수의 대상체에 대한 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정하고 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -;

복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군 및 돌연변이 상태 군이고,

대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군 및 돌연변이 상태 군 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

(a) 암 악성종양과 연관된 유전자 군이,

하기의 증식 속도 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6;

하기의 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3;

하기의 RAS/RAF/MEK 신호전달 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2;

하기의 수용체 티로신 키나제 발현 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB;

하기의 종양 서프레스 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN,

MTAP, AIM2, 및 RB1;

하기의 전이 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, 및 HPSE;

하기의 항-전이 인자 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및

하기의 돌연변이 상태 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL;

을 포함하고/하거나

(b) MF 프로파일을 결정하는 것은

증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군 각각에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻은 유전자 발현 수준을 사용하여 각 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것;

을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

암 미세환경과 연관된 유전자 군이 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군 및 종양-촉진성 면역 군이고,

대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군 및 종양-촉진성 면역 군 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

(a) 암 미세환경과 연관된 유전자 군이,

하기 암 연관된 섬유모세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3;

하기 혈관신생 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3;

하기 항원 제시 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28;

하기 세포독성 T 및 NK 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CXCL11, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1;

하기 B 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK;

하기 항종양 미세환경 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG;

하기 체크포인트 억제 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR;

하기 Treg 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28;

하기 MDSC 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8;

하기 과립구 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG;

하기 종양-촉진성 면역 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1;

을 포함하고/하거나

(b) MF 프로파일을 결정하는 것은

암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군 및 종양-촉진성 면역 군 각각에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻은 유전자 발현 수준을 사용하여 각 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것;

을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군 및 돌연변이 상태 군이고;

대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군 및 돌연변이 상태 군 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고/거나,

(b) 암 미세환경과 연관된 유전자 군이 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC1 군, MHCII 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군 및 보체 억제 군이고;

대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것이 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC1 군, MHCII 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군 및 보체 억제 군 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 암 악성종양과 연관된 유전자 군이

하기 증식 속도 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6;

하기 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3;

하기 RAS/RAF/MEK 신호전달 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2;

하기 수용체 티로신 키나제 발현 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB;

하기 성장 인자 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2;

하기 종양 서프레스 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1;

하기 전이 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPPA, 및 HPSE;

하기 항-전이 인자 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MTF; 및

하기 돌연변이 상태 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL;

을 포함하고/하거나

(b) 암 미세환경과 연관된 유전자 군이

하기 암 연관된 섬유모세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3;

하기 혈관신생 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3;

하기 MHC I 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, 및 TAP2;

하기 MHC II 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, 및 HLA-DRB6;

하기 공동활성화 분자 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28;

하기 이펙터 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B;

하기 NK 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 및 KIR2DS5;

하기 T 세포 트래픽 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5;

하기 T 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E,

CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1;

하기 B 세포 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK;

하기 M1 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3;

하기 Th1 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21;

하기 항종양 시토카인 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG;

하기 체크포인트 억제 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR;

하기 Treg 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28;

하기 MDSC 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8;

하기 과립구 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSB;

하기 M2 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R;

하기 Th2 시그니처 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3;

하기 종양촉진 시토카인 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, 및 MIF; 및

하기 보체 억제 군으로부터 선택된 적어도 3개의 유전자를 포함하는 유전자 군: CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1; 을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, MF 프로파일을 결정하는 것이

(a) 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군 및 돌연변이 상태 군 각각에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻은 유전자 발현 수준을 사용하여 각 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것

및/또는

(b) 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHCII 군, MHCII 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군 각각에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻은 유전자 발현 수준을 사용하여 각 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것;

을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 제1 요법을 확인하는 것이,

(a) 화학요법, 항체 약물 접합체, 호르몬 요법, 바이러스 요법, 유전자 요법, 비-면역 단백질 요법, 항혈관신생제, 항암 백신, 방사선요법, 가용성 수용체 요법, 세포 기반 요법, 면역요법 및 표적화된 요법으로 이루어진 군;

(b) HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, CXCR4 억제제, DPP-4 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, LPR1 억제제, CD25 억제제, GITR 억제제, PD1 억제제, CTLA1 억제제, PDL1 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제, 백신, PRIMA-1 유사체, CD40 효능제, ICOS 효능제, OX40 효능제, Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, 범-티로신 키나제 억제제, CDK4/6 억제제, 오로라 A 억제제, 백신, LAG3 억제제, 및 임의의 항체-약물 접합체로 이루어진 군;

(c) HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, CXCR4 억제제, CD25 억제제, GITR 억제제, PD1 억제제, CTLA1 억제제, PDL1 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제, 및 백신으로 이루어진 군;

(d) HGFR 억제제, EGFR 억제제, PRIMA-1 유사체, TGF-베타 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, LPR1 억제제, CXCR4 억제제, CD25 억제제, GITR 억제제, CD40 효능제, ICOS 효능제, OX40 효능제, 및 백신으로 이루어진 군;

(e) Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, PRIMA-1 유사체, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, CXCR4 억제제, 및 백신으로 이루어진 군;

(f) 항체-약물 접합체, HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL22 억제제, 및 CXCL10 붕괴 억제제로 이루어진 군; 및/또는

(g) Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, 화학요법, 범-티로신 키나제 억제제, CDK4/6 억제제, 오로라 A 억제제, 및 DPP-4 억제제로 이루어진 군

으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) RNA 발현 데이터를 얻는 것이 전체 트랜스크립토크 시퀀싱 또는 mRNA 시퀀싱에 의해 수행되며/되거나

(ii) WES 데이터가 종양 부담 (순도)을 정량화하고/거나, 특이적 돌연변이를 확인하고/거나, 신생항원의 수를 계산하는데 사용되고/되거나,

(iii) 각 생물학적 샘플이 암성 세포를 갖는 것으로 알려져 있거나 의심되는 종양 또는 조직으로 부터의 것인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, MF 프로파일 클러스터를 생성하는 것을 추가로 포함하고, 상기 생성은

(a) 복수의 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터를 얻는 것;

복수의 대상체에 대해 각각의 복수의 MF 프로파일을 결정하는 것 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및

복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 또는

(b) 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -;

적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각

의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것;

복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및

특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것;

을 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하는 것이 k-평균 클러스터링을 사용함으로써 수행되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 하나 이상의 데이터베이스에 저장된, MF 프로파일 클러스터를 포함하는 정보에 접속하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여,

암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소의 적어도 하나의 시각적 특징 및 암 미세환경과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것;

대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는

암 악성종양과 연관되고, 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 부분; 및

암 미세환경과 연관되고, 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 부분으로서, 제1 부분과는 상이한 제2 부분

을 포함함 -; 및

생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것

을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것이 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 크기 및/또는 색상을 결정하는 것을 포함하고/하거나,

제1 부분이 암 악성종양과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제1 복수의 GUI 요소를 포함하고/하거나,

제2 부분이 암 미세환경과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제2 복수의 GUI 요소를 포함하는 것인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것이

유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것이

돌연변이 카운트 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 18

적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및

적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 하는, 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체

를 포함하는 시스템.

청구항 19

적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 하는, 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

이 출원은 2017년 6월 13일에 출원된 발명의 명칭이 "서열 데이터로부터 암 치료를 확인하는 시스템 및 방법"인 미국 가특허 출원 일련 번호 62/518,787, 및 2017년 12월 13일에 출원된 발명의 명칭이 "서열 데이터로부터 암 치료를 확인하는 시스템 및 방법"인 미국 가특허 출원 일련 번호 62/598,440의 출원일의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

분야

[0004]

본원에 기재된 기술의 측면은 암 환자의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 생성하고, 시각화하고, 분류하는 것에 관한 것이다.

[0005] 본원에 기재된 기술의 일부 측면은 암 환자의 분자-기능적 프로파일을 시각화하기 위한 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)를 생성하는 것에 관한 것이다.

[0006] 본원에 기재된 기술의 일부 측면은 환자의 MF 프로파일의 유형을 확인하고/거나, 예후를 예측하고/거나, 요법을 확인하고/거나, 다르게는 확인된 유형을 사용하여 환자의 개인화된 관리에 도움을 주는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 환자 또는 대상체가 갖는 암의 유형 또는 유형들을 정확하게 특징구명하고, 잠재적으로, 환자에 대한 1종 이상의 유효한 요법을 선택하는 것은 그 환자의 생존 및 전체적 안녕을 위해 중요할 수 있다. 암을 특징구명하고, 예후를 예측하고, 유효한 요법을 확인하고, 다르게는 암을 갖는 환자의 개인화된 치료에 도움을 주는데 있어서의 진보가 필요하다.

발명의 내용

[0008] 그 중에서도, 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 생성하고, 생성된 MF 프로파일과 연관된 기존의 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 정보는 일부 실시양태에서, 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)에서 사용자에게 출력된다.

[0009] 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 복수의 대상체에 대한 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -, 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 포함한다. 그 중에서도, MF 프로파일 클러스터를 생성하는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 정보는 일부 실시양태에서, 하나 이상의 데이터베이스에 저장된다.

[0010] MF 프로파일 클러스터를 생성하는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 특정한 유형의 암을 갖는 복수의 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, 각 대상체에 대해, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 제1 MF 프로파일 클러스터, 제2 MF 프로파일 클러스터, 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 포함한다.

[0011] 그 중에서도, 적어도 4가지 (예를 들어, 적어도 5가지) 유전자 군 발현 수준을 사용하여 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 생성하고, 생성된 MF 프로파일과 연관된 기존의 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 정보는 일부 실시양태에서, 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)에서 사용자에게 출력된다.

[0012] 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 유전자 군, 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관 신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 포함함 -; 및 복수의 대상체에 대한 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -, 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것

을 포함한다.

- [0013] 그 중에서도, 분자-기능적 (MF) 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체에 대한 MF 프로파일을 생성하고, 환자의 MF 프로파일을 MF 프로파일 클러스터와 연관시키는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 정보는 일부 실시양태에서, 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 사용자에게 출력된다.
- [0014] 분자-기능적 (MF) 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체에 대한 MF 프로파일을 생성하고, 환자의 MF 프로파일을 MF 프로파일 클러스터와 연관시키는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 복수의 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, 각 대상체에 대해, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 제1 MF 프로파일 클러스터, 제2 MF 프로파일 클러스터, 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 포함한다.
- [0015] 그 중에서도, MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다.
- [0016] MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 포함한다.
- [0017] 그 중에서도, 예를 들어, 4 또는 5개의 유전자 군에 대한 발현 수준을 결정함으로써 MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 시스템 및 방법이 본원에서 제공된다.
- [0018] 예를 들어, 4 또는 5개의 유전자 군에 대한 발현 수준을 결정함으로써 MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 시스템 및 방법은 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 부분적으로, RNA 발현 데이터 및/또는 WES 데이터를 사용하여 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 X로 이루어진 암 악성종양과 연관된 유전자 군, 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 포함한다.
- [0019] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관

된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행 가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0020]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0021]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0022]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유

모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0023] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0024] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0025] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0026] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경

경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0027] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0028] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-축진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0029] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-축진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서,

대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0030] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0031] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 파골구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조

RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0032]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0033]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0034]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적

샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0035] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0036] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티

로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양축진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0037] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0038] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일

일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0039]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑솔 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적(MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적(MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0040]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솔 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적(MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스(GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0041]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솔 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적(MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스(GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0042]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솔 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대

한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0043] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레이저 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0044] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레이저 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0045] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레이저 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1

복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0046]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0047]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0048]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자

군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0049]

다양한 측면 및 실시양태는 하기 도면을 참조로 설명될 것이다. 도면은 반드시 일정한 비율로 도시되지는 않는다.

도 1a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 분자 기능적 프로파일 (MF 프로파일)에서의 종양 기능적 특성을 결정하기 위한 예시적인 생물정보학 파이프라인의 그래픽적 표시이다.

도 1b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 28개의 기능적 모듈을 포함하는 MF 프로파일에서의 종양 기능적 특성의 그래픽적 표시이다. 모듈의 크기는 그들의 강도 비율에 상응한다. 색상은 모듈 암축진 또는 항암 활성을 반영한다. 교차-마킹이 없는 실선 음영은 종양 성장을 촉진시키는 모듈에 할당되는 반면, 교차-마킹을 갖는 음영은 항암 활성을 갖는 것들에 할당된다. 악성종양 모듈은 종양 부담 섹터에서 수집되며, 이는 그래픽적 표시의 우측 상부 사분면에 위치한다.

도 1c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른 예시적인 MF 프로파일을 나타낸다.

도 2a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태가 실행될 수 있는 예시적인 환경(200)의 블록 다이어그램이다.

도 2b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 사용자 (예를 들어, 의사)에게 제시될 수 있는 환자 데이터를 비롯한 예시적인 그래픽 사용자 인터페이스(250)의 블록 다이어그램이다.

도 2c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 도 2b의 그래픽 사용자 인터페이스(250)의 예시적인 예이다.

도 3은 소프트웨어 프로그램의 사용자에게 보여질 수 있는 상이한 유형의 스크린을 예시하는 그래픽이다.

도 4는 소프트웨어 프로그램에 로그인하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제시되는 사용자의 계정 프로파일 스크린의 스크린샷이다.

도 5는 환자를 선택하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 선택된 환자의 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 6은 환자의 종양 생검 시퀀싱 데이터가 다운로드된 것을 제시하는 스크린샷이다 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음).

도 7은 환자의 시퀀싱 데이터, 환자, 환자의 암과 관련된 정보를 비롯한 선택된 환자의 리포트를 제시하는 스크린샷이다.

도 8은 스크린의 면역요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 항-PD1 면역요법 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 제공되는 항-PD1 면역요법과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 9는 사용자에게 의한 돌연변이 부담 바이오마커의 선택을 제시하는 스크린샷이다.

도 10은 돌연변이 부담 바이오마커를 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 돌연변이 부담 바이오마커와 관련된 정보 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 11은 MF 프로파일에서의 돌연변이 상태 유전자 군 및 신생-항원 로드 유전자 군이 돌연변이 부담 바이오마커 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조되는 것을 제시하는 스크린샷이다.

도 12는 MF 프로파일에서의 T 세포 유전자 군이 CD8 T 세포 바이오마커 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조되는 것을 제시하는 스크린샷이다.

도 13은 MF 프로파일에서의 체크포인트 억제 유전자 군이 PDL1 발현 바이오마커를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조되는 것을 제시하는 스크린샷이다.

도 14는 스크린의 표적화된 요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 수니티닙 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 제공되는 수니티닙 요법과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 15는 항-PD1 면역요법 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 병기 IV 전이성 흑색종을 갖는 환자에서의 항-PD1 요법 유효성과 관련된 임상 시험 데이터 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 16은 항-CTLA4 면역요법 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 병기 IV 전이성 흑색종을 갖는 환자에서의 항-CTLA4 요법 유효성과 관련된 임상 시험 데이터 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 17은 NCT01295827 임상 시험 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항-PD1 치료의 NCT01295827 임상 시험과 관련된 임상 시험 데이터 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 18은 요법 부류 설명 및 약물 설명 부분을 최소화하는 사용자에게 반응하여 제공되는 선택된 임상 데이터의 치료 레지멘을 제시하는 스크린샷이다. 스크린은 또한 진행중인 임상 시험과 관련된 정보 (문자 A에 의해 표시됨)를 제시할 수 있다.

도 19는 환자의 MF 프로파일 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 제시하는 스크린샷이다.

도 20은 종양 특성 유전자 군을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 종양 특성 유전자 군과 연관된 추가의 유전자 군을 제시하는 스크린샷이다.

도 21은 MF 프로파일에서 종양 증식 속도 유전자 군 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 종양 증식 속도와 관련된 정보 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 22는 종양 순도 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 환자의 종양의 순도와 관련된 정보 및 종양 클론 진화 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 환자의 종양의 클론적 진화와 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 23은 항종양 면역 환경 유전자 군을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항종양 면역 환경과 관련된 정보 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음) 및 종양-촉진 면역 환경 유전자 군을 선택하는 사용자에게 반응하여 종양-촉진 면역 환경과 관련된 정보 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 24는 MF 프로파일에서 T 세포 유전자 군 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항종양 미세환경 부분 (하부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서의 종양 내의 T 세포 활성을 결정하는 유전자의 발현과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 25는 MF 프로파일에서 암 연관된 섬유모세포 유전자 군 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 종양-촉진 미세환경 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서의 종양 내의 암 연관된 섬유모세포 활성을 결정하는 유전자의 발현과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 26은 항종양 면역 환경 부분 (상부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 종양 침윤물을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 환자의 종양에서의 비-악성 세포의 수와 관련된 정보 (하부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 27은 종양-촉진 면역 환경 부분 (상부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 종양 침윤물을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 환자의 종양의 TCR 레퍼토리와 관련된 정보 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 28은 28개의 유전자 군을 제시하는 MF 프로파일이 나타내어진 것 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 나타내는 스크린샷이다.

도 29는 조합 요법 부분 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는

콤보 요법 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 제시하는 스크린샷이다.

도 30은 콤보 요법 부분 (상부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음) 내로 혼입된 항-PD1 요법을 제시하는 스크린샷이다.

도 31은 표적화된 요법 바이오마커 부분 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)에서 수니티닙을 선택하는 사용자에게 반응하여 요법 생물학적 영향 부분 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)에서의 수니티닙 치료와 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

도 32는 수니티닙을 선택하는 사용자에게 반응하여 콤보 요법 부분에서의 수니티닙 혼입을 제시하는 스크린샷이다.

도 33은 면역요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 백신을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 잠재적 백신 요법, 예컨대 개인화된 신생-항원 백신 및 기성품 백신을 제시하는 스크린샷이다.

도 34는 개인화된 신생-항원 백신 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 개인화된 신생-항원 백신으로의 치료와 관련된 정보 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.

도 35는 개인화된 신생-항원 백신을 선택하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 콤보 요법 부분에서의 개인화된 신생-항원 백신의 혼입을 제시하는 스크린샷이다.

도 36은 콤보 요법 부분 내로 이들 요법의 각각을 혼입하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 콤보 요법 부분에서의 개인화된 신생-항원 백신 요법, 항-PD1 요법, 및 수니티닙 요법을 제시하는 스크린샷이다.

도 37은 수니티닙 요법의 베푼라페닙 요법으로의 치환이 환자에 대한 부적절한 조합으로서 소프트웨어에 의해 인식되는 경고를 제시하는 스크린샷이다.

도 38은 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태를 실행하는데 사용될 수 있는 예시적인 컴퓨터 시스템의 블록 다이어그램이다.

도 39a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 예시적인 프로세스(3900)의 흐름도이다.

도 39b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하는 예시적인 프로세스(3920)의 흐름도이다.

도 39c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 적어도 부분적으로 다중 유전자 군에 대한 대상체의 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대해 결정된 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 예시적인 프로세스(3940)의 흐름도이다.

도 39d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체를 대상체의 MF 프로파일에 기반하여 생성된 MF 클러스터 중 하나와 연관시키는 예시적인 프로세스(3960)의 흐름도이다.

도 40a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 예시적인 프로세스(4000)의 흐름도이다.

도 40b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 다중 유전자 군에 대한 발현 수준을 결정함으로써 MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하는 예시적인 프로세스(4020)의 흐름도이다.

도 41a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 무작위로 선택된 흑색종 환자 (n=45)의 일련의 MF 프로파일을 나타낸다.

도 41b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 환자 흑색종 종양 (n=470 환자)의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표지하였다.

도 41c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 결정된 클러스터를 나타내는 환자의 상관관계-기재 그래

프 네트워크의 그래픽적 표시이다. 각각의 도트는 그의 상관관계 값에 상응하는 중량을 갖는 다른 환자에 연결된 개별적 흑색종 환자를 나타낸다. 도트의 크기는 정점의 차수에 상응한다.

도 41d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 흑색종 종양 (n=470 환자 종양)의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 k -평균 클러스터링 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표지하였다.

도 41e는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, MCP-카운터 및 CIBERSORT를 사용하여 결정된 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 그룹화된 흑색종 종양의 세포 조성 분석으로부터의 데이터를 나타낸다.

도 41f는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 결정된 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 그룹화된 흑색종 종양의 유전자 세트 풍부화 분석으로부터의 데이터를 나타낸다.

도 41g는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 결정된 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 암 상에 증상화된 종양 성장 (예를 들어, CAF, 혈관신생, 또는 증식 속도) 또는 종양내 면역 침윤물 (예를 들어, 이펙터 세포 또는 조절성 T 세포 (Treg))과 연관된 기능적 프로세스 강도의 그래픽적 표시이다.

도 41h는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 결정된 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 암 사이의 프로세스 활성 (풍부화 점수)의 $\log(p$ -값) t -검정 차이로부터의 데이터를 나타낸다.

도 41i는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터링을 사용한 그들의 MF 프로파일 결정된 클러스터 유형 (유형 A-D; 이는 각각 본원에 기재된 포트레이트의 제1 - 제4 유형과 등가임)에 따라 코호트로 분할된 흑색종 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 41j는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, k -평균 클러스터링을 사용한 그들의 MF 프로파일 결정된 클러스터 유형 (유형 A-D; 이는 각각 본원에 기재된 포트레이트의 제1 - 제4 유형과 등가임)에 따라 코호트로 분할된 흑색종 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 41k는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 그들의 결정된 클러스터 유형 A-D (이는 각각 본원에 기재된 포트레이트의 제1 - 제4 유형과 등가임)에 따라 그룹화된 흑색종 종양의 순도, 돌연변이 로드 및 돌연변이 상태 분석으로부터의 데이터를 나타낸다.

도 42a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따라 결정된 바와 같은 MF 프로파일 유형 A (제1 유형)를 나타낸다.

도 42b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따라 결정된 바와 같은 MF 프로파일 유형 B (제2 유형)를 나타낸다.

도 42c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따라 결정된 바와 같은 MF 프로파일 유형 C (제3 유형)를 나타낸다.

도 42d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따라 결정된 바와 같은 MF 프로파일 유형 D (제4 유형)를 나타낸다.

도 43a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 비-정규화된 프로세스 풍부화 점수에 비한 tSNE 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 각각의 데이터 점은 개별적 분석된 종양 샘플에 상응한다. 상이한 데이터세트 (예를 들어, 암 유형)는 다양한 회색조 강도에 의해 지시된다.

도 43b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 구체적인 암 유형 내에서 정규화된 프로세스 풍부화 점수에 비한 tSNE 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 각각의 데이터 점은 분석된 개별적 종양 샘플에 상응한다. 상이한 데이터세트 (예를 들어, 암 유형)는 다양한 회색조 강도에 의해 지시된다.

도 43c는 상이한 환자 종양의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 하기 암을 TCGA 데이터를 사용하여 분석하였다 (열거된 n 값은 개별적 환자의 수를 지시함): ACC - 부신피질 암종 (n=80), BLCA - 방광 요로상피세포 암종 (n=412), BRCA - 유방 침습성 암종 (n=1100), CESC - 자궁경부 편평 세포 암종 및 자궁경관내 선암종 (n=308), COAD - 결장 선암종 (n=461), ESCA - 식도 암종 (n=185), KIRC - 신장 신 투명 세포 암종 (n=536), KIRP - 신장 신 유두 세포 암종 (n=291), LIHC - 간 간세포 암종 (n=377), LUAD - 폐 선암종 (n=521), LUSC - 폐 편평 세포 암종

(n=510), OV - 난소 혈청 낭선암종 (n=586), PAAD - 췌장 선암종 (n=185), PRAD - 전립선 선암종 (n=498), READ - 직장 선암종 (n=172), SKCM - 피부 흑색종 (n=470), STAD - 위 선암종 (n=445), THCA - 갑상선 암종 (n=507), UCEC - 자궁체 자궁내막 암종 (n=548), CHOL - 담관암종 - (n=36).

도 43d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 상이한 악성 신생물을 갖는 환자에서의 결정된 암 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 빈도를 나타낸다.

도 43e는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 상이한 악성 신생물을 갖는 환자의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표시하였다.

도 43f는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 그들의 결정된 암 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)에 따라 코호트로 분할된 상이한 악성 신생물을 갖는 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 44a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 각각의 암 샘플에 대한 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 k -평균 클러스터링 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표시하였다.

도 44b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 병합된 범-암 종양에 대한 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 k -평균 클러스터링 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표시하였다.

도 44c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 병합된 범-암 종양에 대한 결정된 암 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터) 사이의 프로세스 활성 풍부화 점수의 $\log(p\text{-값})$ t -검정 차이로부터의 데이터를 나타낸다.

도 44d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 흑색종 샘플 ($n = 470$) 및 10,000개의 가장 발현된 유전자 사이의 상관관계의 열지도를 나타낸다. 피어슨 상관관계 매트릭스를 완전 연관 방법에 의해 측정된 유클리드 거리를 사용하여 클러스터링하였다. 밀집 클러스터는 칼럼 바에서 강조된다.

도 44e는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 흑색종 샘플 ($n = 470$) 사이의 및 기능적 프로세스를 구성하는 298개의 유전자에 대한 상관관계의 열지도를 나타낸다.

도 44f는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 흑색종 샘플 ($n = 470$) 사이의 및 28개의 기능적 프로세스 점수에 대한 상관관계의 열지도를 나타낸다.

도 44g는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 20가지 상이한 암종 종양 사이의 상관관계의 열지도를 나타낸다. 패널(1)은 10,000개의 가장 발현된 유전자와의 상관관계를 나타내고; 패널(2)는 기능적 프로세스를 구성하는 298개의 유전자와의 상관관계를 나타내고; 패널(3)은 28개의 기능적 프로세스 점수와의 상관관계를 나타낸다. 피어슨 상관관계 매트릭스를 완전 연관 방법에 의해 측정된 유클리드 거리를 사용하여 클러스터링하였다. 밀집 클러스터는 칼럼 바에서 강조된다.

도 45a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 환자 교모세포종 종양 ($n=159$) 및 교종 종양 ($n=516$)의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표시하였다.

도 45b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터) 내에 해당하도록 결정된 뇌 종양 사이의 프로세스 활성 풍부화 점수의 $\log(p\text{-값})$ t -검정 차이로부터의 데이터를 나타낸다.

도 45c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 환자 육종 종양 ($n=261$)의 RNA-Seq 데이터로부터 계산된 종양 기능적 프로세스의 무감독 밀집 하위그래프 네트워크 클러스터 분석으로부터의 데이터를 나타낸다. 결정된 클러스터를 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로 표시하였다.

도 45d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터) 내에 해당되도록 결정된 육종 종양 사이의 프로세스 활성 풍부화 점수의 $\log(p\text{-값})$ t -검정 차이로부터의 데이터를 나타낸다.

도 46a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 항-CTLA4 요법으로 치료된 흑색종 환자의 종양 MF 프로파일의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다. 반응자 및 비-반응자의 주석, 결정된 클러스터 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 MF 프로파일 분류, 및 돌연변이의 총 수가 열지도 위에 나타내어진다. 열지도로부터의 환자에 상응하는 평균 MF 프로파일 및 지시된 종양 유형을 갖는 환자에 대한 퍼센트 반응자 (R) 및 비-반응자 (N)는 열지도 아래에 나타내어진다.

도 46b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 항-PD1 요법으로 치료된 흑색종 환자의 종양 MF 프로파일의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다.

도 46c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, MAGE-A3 백신으로 치료된 흑색종 환자의 종양 MF 프로파일의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다.

도 46d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 세특시맵으로 치료된 GSE5851로부터의 mCRC 환자 및 GSE65021로부터의 HNSCC 환자의 종양 MF 프로파일의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다. EGFR 발현 상태가 또한 지시된다.

도 46e는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 수니티닙으로 치료된 ccRCC 환자의 종양 MF 프로파일의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다.

도 46f는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, MF 프로파일 유형 및 AUC 점수에 기반한 요법 반응 예측의 수신기 작동 특징의 데이터를 나타낸다.

도 46g는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 그들의 결정된 MF 프로파일 유형 (유형 A-D; 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)에 따라 코호트로 분할된 항-CTLA4 요법으로 치료된 흑색종 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 46h는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 그들의 결정된 MF 프로파일 유형 (유형 A-D; 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)에 따라 코호트로 분할된 항-PD1 요법으로 치료된 흑색종 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 46i는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 높은 증식 속도 또는 낮은 증식 속도를 갖는 종양을 갖는 수니티닙 치료된 환자에 대한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타낸다.

도 47a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, T 세포의 2차원 좌표 상의 흑색종 환자 (점) 및 MF 프로파일로부터의 암 연관된 섬유모세포 프로세스 강도 (z-점수)의 그래픽적 표시를 나타낸다. MF 프로파일 유형 (유형 A-D; 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)은 각각의 환자에 대해 지시된다. 5명의 환자의 종양 MF 프로파일의 동적 변화는 화살표에 의해 나타내어진다. 보다 큰 도트는 치료전 종양을 지시한다.

도 47b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 항-PD1 요법으로의 치료 전 및 후의 흑색종 환자에 대한 결정된 MF 프로파일 유형 (유형 A-D; 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 프로세스를 나타내는 열지도를 나타낸다. 반응자 및 비-반응자의 주석, MF 프로파일 분류 및 돌연변이의 총 수는 열지도 위에 나타내어진다. 각각의 환자에 대한 치료전 MF 프로파일은 열지도 아래에 나타내어진다.

도 47c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 치료 전의 종양 분류에 기반한 요법 반응 예측에 대한 수신기 작동 특징의 그래프를 나타낸다.

도 48a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 조합 요법을 설계하는데 유용한 예시적인 MF 프로파일을 나타낸다.

도 48b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 조합 요법을 설계하는데 유용한 예시적인 MF 프로파일 유형 B를 나타낸다.

도 48c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 조합 요법을 설계하는데 유용한 예시적인 MF 프로파일 유형 C를 나타낸다.

도 48d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 조합 요법을 설계하는데 유용한 예시적인 MF 프로파일 유형 D를 나타낸다.

도 49a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 28가지 기능적 프로세스를 갖는 예시적인 MF 프로파일의 그래픽적 표시이다.

도 49b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 19가지 기능적 프로세스를 갖는 MF 프로파일의 시각화를 나타내는 그래픽적 표시이다.

도 49c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 5가지 기능적 프로세스를 갖는 MF 프로파일의 시각화를 나타내는 그래픽적 표시이다.

도 50a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 종양 MF 프로파일에 대한 기반을 형성하는 기능적 모듈의 피어슨 상관관계 분석으로부터의 데이터를 나타낸다.

도 50b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, NK 세포, 체크포인트 억제, MHC 부류 II 및 전이 모듈을 갖는 이펙터 세포 기능적 활성 모듈의 피어슨 상관관계 분석으로부터의 데이터를 나타낸다.

도 50c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 상이한 엣지 가중치 역치에 대한 SKCM 및 범-암 그래프 노드 연결성 퍼센트 (%)를 나타내는 그래프를 나타낸다. 실선은 1% 노드 연결성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 개인화된 게놈 시퀀싱 및 암 게놈 시퀀싱 기술에 있어서의 최근의 진보는 개별적 환자로부터 얻어진 1종 이상의 생물학적 샘플로부터의 암 세포 (예를 들어, 종양 세포) 및 암 미세환경에 관한 환자-특이적 정보를 얻는 것을 가능하게 하였다. 이 정보는 환자 또는 대상체가 갖는 암의 유형 또는 유형들을 특징구명하고, 잠재적으로, 환자에 대한 1종 이상의 유효한 요법을 선택하는데 사용될 수 있다. 이 정보는 또한 환자가 어떻게 시간 경과에 따라 치료에 반응하고 있는지를 결정하고, 필요할 경우, 필요에 따라 환자에 대한 새로운 요법 또는 요법들을 선택하는데 사용될 수 있다. 이 정보는 또한 환자가 임상 시험에 참여하는 것으로부터 포함되는지 또는 배제되는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0051] 본 발명자들은 흑색종, 육종, 및 교모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 많은 상이한 유형의 암이 본원에서 제1 MF 프로파일 (제1 MF 프로파일), 제2 MF 프로파일 (제2 MF 프로파일), 제3 MF 프로파일 (제3 MF 프로파일), 및 제4 MF 프로파일 (제4 MF 프로파일)로서 확인된, 4가지 분자 기능 (MF) 프로파일 중 하나로서 특징구명되거나, 이로 분류될 수 있음을 인식하고, 인정하였다.

[0052] 제1 MF 프로파일 암은 또한 "염증화된/혈관화된" 및/또는 "염증화된/섬유모세포-풍부화된"으로서 기재될 수 있고; 제2 MF 프로파일 암은 또한 "염증화된/비-혈관화된" 및/또는 "염증화된/비-섬유모세포-풍부화된"으로서 기재될 수 있고; 제3 MF 프로파일 암은 또한 "비-염증화된/혈관화된" 및/또는 "비-염증화된/섬유모세포-풍부화된"으로서 기재될 수 있고; 제4 MF 프로파일 암은 또한 "비-염증화된/비-혈관화된" 및/또는 "비-염증화된/비-섬유모세포-풍부화된" 및/또는 "면역 결핍"으로서 기재될 수 있다. MF 클러스터의 이러한 특징은 다수의 방법으로 계산될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같은 "염증화된"은 암 (예를 들어, 종양)에서 염증과 관련된 조성물 및 프로세스의 수준을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 염증화된 암 (예를 들어, 종양)은 면역 세포에 의해 고도로 침윤되며, 항원 제시 및 T-세포 활성화에 관하여 고도로 활성화이다. 일부 실시양태에서, 염증화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, 적어도 .60, 적어도 0.65, 적어도 0.70, 적어도 0.75, 적어도 0.80, 적어도 0.85, 적어도 0.90, 적어도 0.91, 적어도 0.92, 적어도 0.93, 적어도 0.94, 적어도 0.95, 적어도 0.96, 적어도 0.97, 적어도 0.98, 또는 적어도 0.99의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 염증화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, .60 이상, 0.65 이상, 0.70 이상, 0.75 이상, 0.80 이상, 0.85 이상, 0.90 이상, 0.91 이상, 0.92 이상, 0.93 이상, 0.94 이상, 0.95 이상, 0.96 이상, 0.97 이상, 0.98 이상, 또는 0.99 이상의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-염증화된 종양은 면역 세포에 의해 저조하게 침윤되며, 항원 제시 및 T-세포 활성화에 관하여 낮은 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 비-염증화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 미만, -0.25 미만, -0.30 미만, -0.35 미만, -0.40 미만, -0.45 미만, -0.50 미만, -0.55 미만, -0.60 미만, -0.65 미만, -0.70 미만, -0.75 미만, -0.80 미만, -0.85 미만, -0.90 미만, -0.91 미만, -0.92 미만, -0.93 미만, -0.94 미만, -0.95 미만, -0.96 미만, -0.97 미만, -0.98 미만, 또는 -0.99 미만의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-염증화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 이하, -0.25 이하, -0.30 이하, -0.35 이하, -0.40 이하, -0.45 이하, -0.50 이하, -0.55 이하, -0.60 이하, -0.65 이하, -0.70 이하, -0.75 이하, -0.80 이하, -0.85 이하, -0.90 이하, -0.91 이하, -0.92 이하, -0.93 이하, -0.94 이하, -0.95 이하, -0.96 이하, -0.97 이하, -0.98 이하, 또는 -0.99 이하의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은 "혈관화된"은 암 (예를 들어, 종양)에서의 혈관의 형성을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 혈관 형성과 관련된 높은 수준의 세포 조성물 및 프로세스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, 적어도 .60, 적어도 0.65, 적어도 0.70, 적어도 0.75, 적어도 0.80, 적어도 0.85, 적어도 0.90, 적어도 0.91, 적어도 0.92, 적어도 0.93, 적어도 0.94, 적어도 0.95, 적어도 0.96, 적어도 0.97, 적어도 0.98, 또는 적어도 0.99의 혈관신생 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, .60 이상, 0.65 이상, 0.70 이상, 0.75 이상, 0.80 이상, 0.85 이상, 0.90 이상, 0.91 이상, 0.92 이상, 0.93 이상, 0.94 이상, 0.95 이상, 0.96 이상, 0.97 이상, 0.98 이상, 또는 0.99 이상의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 혈관 형성과 관련된 조성물 및 프로세스를 거의 또는 전혀 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 비-혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 미만, -0.25 미만, -0.30 미만, -0.35 미만, -0.40 미만, -0.45 미만, -0.50 미만, -0.55 미만, -0.60 미만, -0.65 미만, -0.70 미만, -0.75 미만, -0.80 미만, -0.85 미만, -0.90 미만, -0.91 미만, -0.92 미만, -0.93 미만, -0.94 미만, -0.95 미만, -0.96 미만, -0.97 미만, -0.98 미만, 또는 -0.99 미만의 혈관신생 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-혈관화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 이하, -0.25 이하, -0.30 이하, -0.35 이하, -0.40 이하, -0.45 이하, -0.50 이하, -0.55 이하, -0.60 이하, -0.65 이하, -0.70 이하, -0.75 이하, -0.80 이하, -0.85 이하, -0.90 이하, -0.91 이하, -0.92 이하, -0.93 이하, -0.94 이하, -0.95 이하, -0.96 이하, -0.97 이하, -0.98 이하, 또는 -0.99 이하의 혈관신생 z 점수를 가질 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 "섬유모세포 풍부화된"은 암 (예를 들어, 종양)에서의 섬유모세포의 수준 또는 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 섬유모세포 풍부화된 종양은 높은 수준의 섬유모세포 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유모세포 풍부화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, 적어도 .60, 적어도 0.65, 적어도 0.70, 적어도 0.75, 적어도 0.80, 적어도 0.85, 적어도 0.90, 적어도 0.91, 적어도 0.92, 적어도 0.93, 적어도 0.94, 적어도 0.95, 적어도 0.96, 적어도 0.97, 적어도 0.98, 또는 적어도 0.99의 섬유모세포 (암 연관된 섬유모세포) z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 섬유모세포 풍부화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, .60 이상, 0.65 이상, 0.70 이상, 0.75 이상, 0.80 이상, 0.85 이상, 0.90 이상, 0.91 이상, 0.92 이상, 0.93 이상, 0.94 이상, 0.95 이상, 0.96 이상, 0.97 이상, 0.98 이상, 또는 0.99 이상의 NK 세포 및/또는 T 세포 z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-섬유모세포-풍부화된 암 (예를 들어, 종양)은 섬유모세포 세포를 거의 또는 전혀 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 비-섬유모세포-풍부화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 미만, -0.25 미만, -0.30 미만, -0.35 미만, -0.40 미만, -0.45 미만, -0.50 미만, -0.55 미만, -0.60 미만, -0.65 미만, -0.70 미만, -0.75 미만, -0.80 미만, -0.85 미만, -0.90 미만, -0.91 미만, -0.92 미만, -0.93 미만, -0.94 미만, -0.95 미만, -0.96 미만, -0.97 미만, -0.98 미만, 또는 -0.99 미만의 섬유모세포 (암 연관된 섬유모세포) z 점수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-섬유모세포-풍부화된 암 (예를 들어, 종양)은 예를 들어, -0.20 이하, -0.25 이하, -0.30 이하, -0.35 이하, -0.40 이하, -0.45 이하, -0.50 이하, -0.55 이하, -0.60 이하, -0.65 이하, -0.70 이하, -0.75 이하, -0.80 이하, -0.85 이하, -0.90 이하, -0.91 이하, -0.92 이하, -0.93 이하, -0.94 이하, -0.95 이하, -0.96 이하, -0.97 이하, -0.98 이하, 또는 -0.99 이하의 섬유모세포 (암 연관된 섬유모세포) z 점수를 가질 수 있다.

[0056] 각 대상체 생물학적 샘플은 k-최근접 이웃 분류자를 사용하여 4가지 미리 정의된 MF 프로파일 클러스터 중 하나로 할당될 수 있다. 분류자는 MF 프로파일 클러스터가 정의되는 데이터에 대해, 및 그들의 상응하는 표지에 대해 훈련될 수 있다. k-최근접 이웃 분류자에 대한 샘플 벡터는 하기 표 1에서 발견될 수 있다. 그 후, 분류자는 그의 상대 프로세스 강도 값을 이용하여 대상체 샘플에 대한 MF 프로파일 (MF 프로파일 클러스터)의 유형을 예측할 수 있다. 상대 프로세스 강도 값은 본원에 기재된 바와 같은 대상체 샘플로부터의 RNA 서열 데이터로부터 추론된 ssGSEA 알고리즘 산출량의 Z-값 (샘플의 훈련 세트에 비한 표준 정규 분포의 논거)로서 계산될 수 있다.

[0057] 표 1. k-최근접 이웃 분류자에 대한 샘플 벡터 (z-점수).

MF 프로파일 유형	제1	제2	제3	제4
혈관신생	0.727815	-0.5907	0.71314	-0.42704
암 연관된 섬유모세포	0.596986	-0.4871	0.82218	-0.49264
수용체 티로신 키나제	0.370197	-0.4366	0.75614	-0.33472
NK 세포	0.624648	0.75725	-0.3987	-0.89695
체크포인트 억제	0.671491	0.74881	-0.3928	-0.92683
이펙터 세포	0.652837	0.77783	-0.3953	-0.93822
T 세포	0.701067	0.74591	-0.3827	-0.9518
증식 속도	-0.44244	0.10307	-0.457	0.509505

[0058]

[0059]

본원에 기재된 바와 같은 제1-제4 MF 프로파일 클러스터 유형의 확인 및 분류는 관련 기술분야에 알려지지 않았으며, 이러한 분류는 임의의 단일 마커 또는 보다 덜 복잡한 요소의 조합의 사용에 의해 나타나지 않을 수 있는 보다 정확한 진단을 제공한다. 본원에 기재된 이러한 분류에 기반한 방법, 시스템, 및 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)는 새롭게 이용가능하며, 이들 기법의 요소를 수행하기 위해 존재한 기법 또는 방법은 이전에 기재되지 않았다. 또한, 4가지 분자 기능 (MF) 프로파일은 이전에 존재하는 것으로 알려지지 않았으며, 따라서 이들 암 유형을 정의하는 관련 기술분야에 동기가 없을 수 있다. 추가적으로, 본원에 기재된 분석의 유형은 관여하는 인자의 다양성 및 변이성에 기반하여 이러한 복잡한 분석으로부터 유래될 수 있는 잠재적 이익을 이해하지 않고 수행하기에 너무 복잡하고/거나, 비싸고/거나, 시간 소모적인 것으로 간주되었을 것이다.

[0060]

본 발명자들은 본원에 기재된 몇몇 요소가 널리 이해되거나, 통상적이거나, 분야의 다른 것들에 의해 제안된 통상적인 활동 초과와 어떤 것을 더한다는 것을 인식하고, 인정하였다. 이들 유의미한 비-통상적인 단계는 본원에 기재된 방법, 시스템, 및 GUI에서 나타난 개선을 초래하며, 암 악성종양 및 암 미세환경 둘 다에 대한 유전자 발현 수준 및 유전자 군 발현 수준의 분석; 본원에서 제공된 유전자 군 (또는 모듈)에 사용된 특이적 유전자의 조합(들); 많은 상이한 암은 이들이 제1-제4 MF 프로파일 암 유형 중 하나로서 확인가능하도록 분류될 수 있다는 인식; 암의 보다 정확한 확인을 허용하는 분석의 기술적 개선 및 결과적인 환자에 대한 결과의 개선; 암 제1-제4 MF 프로파일 암 유형으로의 개별적 환자의 암의 분석에 도움이 되는 개선된 그래픽 사용자 인터페이스의 생성; 환자에서의 1종 이상의 암의 확인된 분류 (즉, 제1-제4 MF 프로파일 암 유형) 및/또는 환자 또는 환자의 암에 관한 추가의 정보에 기반한 개별적 환자에 대한 치료의 명세를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0061]

따라서, 본 개시내용의 측면은 환자의 또는 환자에서의 1종 이상의 암 (예를 들어, 종양)을 특징구명하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)을 특징구명하는 것은 암 (예를 들어, 종양)을 갖는 대상체 (예를 들어, 환자)로부터의 샘플에서 차등적으로 발현된 유전자를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)을 특징구명하는 것은 1개 이상의 유전자가 암 (예를 들어, 종양)을 갖는 대상체로부터의 샘플에서 돌연변이되는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)을 특징구명하는 것은 암 (예를 들어, 종양)을 제1 MF 프로파일 암 유형 (염증화된/혈관화된 및/또는 염증화된/섬유모세포 풍부화된); 제2 MF 프로파일 암 유형 (염증화된/비-혈관화된 및/또는 염증화된/비-섬유모세포 풍부화된); 제3 MF 프로파일 암 유형 (비-염증화된/혈관화된 및/또는 비-염증화된/섬유모세포 풍부화된); 및 제4 MF 프로파일 암 유형 (비-염증화된/비-혈관화된 및/또는 비-염증화된/비-섬유모세포 풍부화된; 또한 본원에서 "면역 결핍"으로서 확인됨)으로부터 선택되는 암의 구체적 하위유형으로서 확인하는 것을 포함한다.

[0062]

이러한 방법 및 조성물은 예를 들어, 치료를 선택하거나, 암 진행을 모니터링하거나, 암에 대한 치료의 효능을 평가하거나, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하거나, 대상체 (예를 들어, 환자)에 대한 치료의 과정을 결정하는 것을 비롯한 임상적 목적에 유용할 수 있다.

[0063]

본원에 기재된 방법 및 조성물은 또한 (비-제한적 예로서) 연구 목적, 예컨대, 예를 들어, 암 발달의 메카니즘 및/또는 암에 관여하는 생물학적 경로 및/또는 생물학적 프로세스를 연구하고, 이러한 연구에 기반하여 암에 대한 새로운 요법을 개발하는 것을 비롯한 비-임상적 적용에 유용할 수 있다.

[0064]

또한, 이 정보를 포괄적이고 사용가능한 형식으로 제시하는 시스템은 이러한 상태를 갖는 환자의 치료를 용이하게 하는데 필요할 것이다. 따라서, 환자의 암성 세포 (예를 들어, 종양 세포)의 중요한 특징 (본원에서 예를 들어, "암 악성종양"으로 지칭됨), 뿐만 아니라 암 (예를 들어, 종양) 미세환경에서의 모든 핵심적 프로세스

(본원에서 예를 들어, "암 미세환경"으로서 논의됨)를 간결하게 및 명확하게 기재하도록 설계된 프로파일을 초래하는 특정한 환자에 대한 암-면역성 상관성의 모델 및 시스템이 본원에서 제공된다.

[0065] 이러한 모델은 섬유모세포 및 세포외 매트릭스, 혈관 및 림프관의 네트워크, 조직 대식세포, 수지상 및 비만 세포, 종양으로 이동하거나 그 내에서 증식하는 상이한 종류의 백혈구/림프구, 뿐만 아니라 악성 세포의 내재적 특성을 비롯한 암 미세환경에서의 비-악성 성분의 전체 스펙트럼을 고려할 수 있다.

[0066] 기재된 모델 또는 시스템의 특정 측면은 암성 세포 (예를 들어, 종양)의 세포 조성을 제시하는 반면, 다른 측면은 생물학적 샘플 및/또는 환자의 암성 (예를 들어, 종양) 세포의 프로세스의 강도를 반영한다. 임의의 세포 유형의 존재 및 수는 중요하지만, 또한 이들 세포가 암 (예를 들어, 종양)을 구성하는 프로세스 내에서 어떻게 기능하는 지를 이해하는 것이 필요하기 때문에 불충분한 파라미터이다. 예를 들어, 이들 모듈에서 진행중인 프로세스의 강도를 비롯한 특정한 기능적 모듈의 크기는 사실상 세포 유형의 농도 및 기능적 활성 둘 다를 포함한다. 따라서, 그들의 강도의 추정을 갖는 기능적 모듈의 세트를 포함하는 암 (예를 들어, 종양) "프로파일"은 암 (예를 들어, 종양) 내의 상이한 세포 유형의 함량을 암시적으로 반영한다.

[0067] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 모델은 특정한 환자의 종양 및/또는 암성 세포의 구조적-기능적 조성의 연구를 가능하게 하며, 또한 상이한 환자 및 환자의 군에 걸친 그의 비교를 허용한다. 비-제한적 예로서, 기재된 모델은 470명의 흑색종 환자로부터의 인간 피부 흑색종 (SKCM) 종양을 비교하는데 사용되었다. 각각 흑색종 환자의 22%, 28%, 24%, 및 24% (총 환자의 98%를 나타냄)에 속하는 4가지 일반적 유형의 종양이 밝혀졌다 (본원에서 종양 유형 제1 MF 프로파일 유형, 제2 MF 프로파일 유형, 제3 MF 프로파일 유형, 및 제4 MF 프로파일 유형으로 기재됨). 종양 유형 제1 MF 프로파일 유형 및 제2 MF 프로파일 유형은 면역계의 세포로의 과도한 침윤을 특징으로 하고 (소위 "염증화된" 또는 "뜨거운" 종양), 제3 MF 프로파일 유형 및 제4 MF 프로파일 유형은 저조하게 침윤되는 것으로 간주되며 (소위 "비-염증화된" 또는 "차가운" 종양), 이는 이들이 염증의 자명한 징후 또는 면역 세포의 동원을 갖지 않음을 의미한다.

[0068] 일반적으로, 본원에 기재된 기법은 의학적 데이터의 분석, 예컨대 발현 데이터 (예를 들어, RNA 발현 데이터)의 평가 및 1종 이상의 요법 (예를 들어, 표적화된 요법 및/또는 면역요법)이 대상체를 치료하는데 유효할 것인지를 결정하기 위한 통상적인 컴퓨터-실행된 기법에 비해 개선을 제공한다. 추가적으로, 본원에서 제공된 기술의 일부 실시양태는 콤팩트하고 고도로 정보적인 새로운 방식으로 종양학적 데이터를 제시하는 그래픽 사용자 인터페이스에 관한 것이다. 이들 그래픽 사용자 인터페이스는 그들로 작업하는 사용자에게 대한 인지적 로드를 감소시킬 뿐만 아니라, 단일 상호작용 인터페이스에서의 모든 필요한 정보를 제공함으로써 임상의의 오차를 감소시키고, 컴퓨터의 기능성을 개선시키도록 기능할 수 있다. 이는 임상의가, 그렇지 않다면 임상의에 의해 사용되는 컴퓨터(들)의 프로세싱, 메모리, 및 통신 자원에 대한 추가의 부담을 둘 것인 정보의 상이한 공급원을 참고할 (예를 들어, 다중 상이한 웹페이지를 보여주고, 다중 상이한 애플리케이션 프로그램을 사용하는 등) 필요를 제거한다.

[0069] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태는 환자의 암과 관련된 정보를 사용자 (예를 들어, 종양학자 또는 다른 의사, 건강관리 제공자, 연구자, 환자 등)에게 제공하는 소프트웨어 프로그램에 관한 것이다. 소프트웨어 프로그램은 환자에 관한 정보, 예를 들어, 환자의 연령, 전체적인 상태, 진단, 및 치료 내력을 제공할 수 있다.

[0070] 또 다른 측면에서, 소프트웨어 프로그램은 환자의 암에 관한 정보, 예를 들어, 종양 조직학, 종양 순도, 종양 클론 진화, 종양 세포 조성, 종양 세포 침윤물, 유전자 발현 수준, 유전자 돌연변이, 의학적 검사의 결과 (예를 들어, MRI 결과) 및 시퀀싱 데이터 (예를 들어, RNA 시퀀싱 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터)를 제공할 수 있다.

[0071] 또 다른 측면에서, 소프트웨어 프로그램은 잠재적 치료 (예를 들어, 면역요법, 표적화된 요법 등)에 관한 정보 및 잠재적 치료와 관련된 정보, 예를 들어, 예후 인자, 치료 효능, 임상 시험 효능, 진행중인 임상 시험, 및 관련 간행물을 제공할 수 있다.

[0072] 또 다른 측면에서, 소프트웨어 프로그램은 환자의 바이오마커 (예를 들어, 유전적 바이오마커, 세포 바이오마커, 및 발현 바이오마커)에 관한 정보 및 환자의 바이오마커와 관련된 정보 (예를 들어, 바이오마커의 설명, 바이오마커 값이 어떻게 계산되었는지, 다른 환자와 비교된 환자의 특정한 바이오마커 값, 및 관련된 간행물)를 제공할 수 있다.

[0073] 추가의 또 다른 측면에서, 소프트웨어 프로그램은 또한 사용자가 환자 및/또는 환자에 대한 조합 요법에 특이적인 시퀀싱 결과 (예를 들어, 구체화된 바이오마커 또는 유전자의 서열 또는 수준과 관련된 결과)의 패널을 상호

작용적으로 설계하는 것을 허용할 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 마우스, 토끼, 및 인간을 비롯한 임의의 포유동물을 의미한다. 한 실시양태에서, 환자는 인간 또는 비-인간 영장류이다. 용어 "개체" 또는 "대상체"는 "환자"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0075] **발현 데이터를 얻기**

[0076] 본원에 기재된 바와 같은 발현 데이터 (예를 들어, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터)는 다양한 공급원으로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 환자로부터의 생물학적 샘플을 분석함으로써 얻어질 수 있다. 생물학적 샘플은 MF 클러스터를 생성하고, 환자의 MF 프로파일을 MF 클러스터 중 하나와 연관시키고, 환자의 MF 프로파일로부터 MF 포트레이트를 생성하여 MF 프로파일에 대한 시각화를 제공하는 기법을 비롯한 본원에 기재된 기법의 수행 전에 분석될 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 생물학적 샘플로부터 얻어진 데이터는 본원에 기재된 기법의 수행 동안 저장되고 (예를 들어, 데이터베이스에), 접속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 적어도 1명의 환자에 대한 발현 데이터를 함유하는 데이터베이스로부터 얻어진다.

[0077] **생물학적 샘플**

[0078] 방법, 시스템, 검정, 또는 다른 청구된 요소 중 임의의 것은 대상체 (즉, 환자 또는 개체)로부터의 임의의 생물학적 샘플을 사용하거나, 이를 분석하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 암성 세포 또는 전-암성 세포를 갖는 것으로 알려진 또는 의심되는 대상체로부터의 임의의 샘플일 수 있다.

[0079] 생물학적 샘플은 임의의 유체 [예컨대 혈액 (예를 들어, 전혈, 혈청, 또는 혈장), 타액, 눈물, 윤활액, 뇌척수액, 흉막액, 심장막액, 복수, 및/또는 뇨], 털, 피부 (표피, 진피, 및/또는 피하조직의 부분을 포함함), 입인두, 후두인두, 식도, 위, 기관지, 타액선, 혀, 구강, 비강, 질강, 항문강, 골, 골수, 뇌, 흉선, 비장, 소장, 충수, 결장, 직장, 항문, 간, 담도, 췌장, 신장, 요관, 방광, 요도, 자궁, 질, 음문, 난소, 자궁경부, 음낭, 음경, 전립선, 고환, 정낭, 및/또는 임의의 유형의 조직 (예를 들어, 근육 조직, 상피 조직, 결합 조직, 또는 신경 조직)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 대상체의 신체에서의 임의의 공급원으로부터의 것일 수 있다.

[0080] 생물학적 샘플은 예를 들어, 체액, 1개 이상의 세포, 조직의 조각, 또는 기관의 일부 또는 전부의 샘플을 비롯한 임의의 유형의 샘플일 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 암성 조직 또는 기관 또는 1개 이상의 암성 세포를 갖는 것으로 의심되는 조직 또는 기관으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 건강한 (예를 들어, 비-암성) 조직 또는 기관으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 대상체로부터의 생검)은 건강한 및 암성 세포 및/또는 조직 둘 다를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 1개의 샘플은 분석을 위해 대상체로부터 취해질 것이다. 일부 실시양태에서, 1개 초과 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상)의 샘플은 분석을 위해 대상체로부터 취해질 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 1개의 샘플은 분석될 것이다. 특정 실시양태에서, 1개 초과 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상)의 샘플은 분석될 수 있다. 대상체로부터의 1개 초과 샘플이 분석되는 경우, 샘플은 동시에 조달될 수 있거나 (예를 들어, 1개 초과 샘플이 동일한 절차에서 취해질 수 있음), 샘플은 상이한 시간에 (예를 들어, 제1 절차 후 절차 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10주; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개월, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년, 또는 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100년을 비롯한 상이한 절차 동안) 취해질 수 있다. 제2 또는 후속 샘플은 동일한 영역 (예를 들어, 동일한 종양 또는 조직의 영역으로부터) 또는 상이한 영역 (예를 들어, 상이한 종양을 포함함)으로부터 취해지거나 얻어질 수 있다. 제2 또는 후속 샘플은 1종 이상의 치료 후에 대상체로부터 취해지거나 얻어질 수 있으며, 동일한 영역 또는 상이한 영역으로부터 취해질 수 있다. 비-제한적 예로서, 제2 또는 후속 샘플은 각각의 샘플에서의 암이 상이한 특징을 갖는지 여부 (예를 들어, 환자에서 2가지 물리적으로 별개의 종양으로부터 취해진 샘플의 경우), 또는 암이 1종 이상의 치료에 반응하였는지 여부 (예를 들어, 치료 전에 및 후속으로 동일한 종양으로부터의 2개 이상의 샘플의 경우)를 결정하는데 유용할 수 있다.

[0081] 본원에 기재된 생물학적 샘플 중 임의의 것은 임의의 알려진 기법을 사용하여 대상체로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 외과적 절차 (예를 들어, 복강경 수술, 현미경적으로 제어된 수술, 또는 내시경술), 골수 생검, 편지 생검, 내시경적 생검, 또는 바늘 생검 (예를 들어, 미세-바늘 흡인, 코어 바늘 생검, 진공-보조 생검, 또는 영상-가이드 생검)으로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 생물

학적 샘플의 각각은 체액 샘플, 세포 샘플, 또는 조직 생검이다.

- [0082] 일부 실시양태에서, 1개 또는 1개 초과와 세포 (즉, 세포 샘플)는 스크레이프 또는 브러쉬 방법을 사용하여 대상체로부터 얻어진다. 세포 샘플은 예를 들어, 하기 영역 중 하나 이상으로부터를 비롯한 대상체의 신체에서의 또는 그로부터의 임의의 영역으로부터 얻어질 수 있다: 자궁경부, 식도, 위, 기관지, 또는 구강. 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 조직 (예를 들어, 조직 생검)의 1개 또는 1개 초과와 조각이 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조직 생검은 암성 세포를 갖는 것으로 알려진 또는 의심되는 1개 이상의 종양 또는 조직으로부터의 1개 또는 1개 초과와 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 10개 초과와) 샘플을 포함할 수 있다.
- [0083] **샘플 분석**
- [0084] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 적어도 부분적으로, 암 (예를 들어, 종양) 내에 및/또는 주위에 존재하는 특정 생물학적 프로세스 및/또는 분자 및 세포 조성물의 확인 및 특징규명에 기반한다.
- [0085] 암 (예를 들어, 종양) 내의 및/또는 주위의 생물학적 프로세스는 혈관신생, 전이, 증식, 세포 활성화 (예를 들어, T 세포 활성화), 종양 침습, 면역 반응, 세포 신호전달 (예를 들어, HER2 신호전달), 및 세포자멸사를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0086] 암 (예를 들어, 종양) 내의 및/또는 주위의 분자 및 세포 조성물은 핵산 (예를 들어, DNA 및/또는 RNA), 분자 (예를 들어, 호르몬), 단백질 (예를 들어, 야생형 및/또는 돌연변이체 단백질), 및 세포 (예를 들어, 악성 및/또는 비-악성 세포)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0087] 본원에 사용된 바와 같은 암 미세환경은 종양, 면역 세포, 섬유모세포, 골수-유래된 염증성 세포, 림프구, 신호 전달 분자, 및 세포외 매트릭스 (ECM)를 둘러싸고/거나 그에 대해 내부인 혈관을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 (예를 들어, 종양)이 존재하는 분자 및 세포 환경을 지칭한다.
- [0088] 종양 내의 및/또는 주위의 분자 및 세포 조성물 및 생물학적 프로세스는 암 (예를 들어, 종양) 성장 및 생존을 촉진시키는 (예를 들어, 종양-촉진) 및/또는 암 (예를 들어, 종양) 성장 및 생존을 억제하는 (예를 들어, 항종양) 것을 향해 지정될 수 있다.
- [0089] 암 (예를 들어, 종양) 미세환경은 암 (예를 들어, 종양) 성장 및 생존을 촉진시키는 (예를 들어, 종양-촉진 미세환경) 및/또는 암 (예를 들어, 종양) 성장 및 생존을 억제하는 (예를 들어, 항종양 미세환경) 것을 향해 지정된 세포 조성물 및 생물학적 프로세스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양) 미세환경은 암 (예를 들어, 종양)-촉진 미세환경을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양) 미세환경은 항암 (예를 들어, 종양) 미세환경을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양) 미세환경은 암 (예를 들어, 종양)-촉진 미세환경 및 항암 (예를 들어, 종양) 미세환경을 포함한다.
- [0090] 암 (예를 들어, 종양) 내에 및/또는 주위에 존재하는 분자 및 세포 조성물, 및 생물학적 프로세스와 관련된 임의의 정보는 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 종양)의 특징규명을 위한 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 유전자 군 발현 수준에 (예를 들어, 유전자 군 RNA 발현 수준에) 기반하여 특징규명될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 단백질 발현에 기반하여 특징규명된다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 적어도 1개의 돌연변이의 부재 또는 존재 (예를 들어, 돌연변이 로드)에 기반하여 특징규명된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 로드는 전체 엑솜 시퀀싱 데이터 (WES)로부터 추정된다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 조직학에 기반하여 특징규명된다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 종양 순도에 기반하여 특징규명된다. 종양 순도는 세포 분류-기재 기술 (예를 들어, 형광-활성화 세포 분류 (FACS))을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 알려진 임의의 수단을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양 순도는 쌍형성한 종양 및 비-암성 (예를 들어, 정상) 조직의 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터로부터 결정된다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 종양)은 신생항원의 수에 기반하여 특징규명된다. 신생항원의 수는 쌍형성한 암 (예를 들어, 종양) 및 비-암성 조직의 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 알려진 임의의 수단을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0091] 본원에 기재된 바와 같은 암의 특징규명을 위한 방법 및 조성물은 임의의 암 (예를 들어, 임의의 종양)에 적용될 수 있다. 예시적인 암으로는 부신피질 암종, 방광 요로상피세포 암종, 유방 침습성 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 자궁경관내 선암종, 결장 선암종, 식도 암종, 신장 신 투명 세포 암종, 신장 신 유두 세포 암종, 간 간세포 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 난소 혈청 낭선암종, 췌장 선암종, 전립선 선암종, 직장 선암종, 피부 흑색종, 위 선암종, 갑상선 암종, 자궁체 자궁내막 암종, 및 담관암종을 들 수 있으나, 이에 제한되지는

않는다.

[0092] 한 실시양태에서, 임의의 유형의 암 (본원에 열거된 모든 유형의 암을 포함함)은 제1 MF 프로파일 유형 (염증화된/혈관화된 및/또는 염증화된/섬유모세포 풍부화된), 제2 MF 프로파일 유형 (염증화된/비-혈관화된 및/또는 염증화된/비-섬유모세포 풍부화된), 제3 MF 프로파일 유형 (비-염증화된/혈관화된 및/또는 비-염증화된/섬유모세포 풍부화된), 또는 제4 MF 프로파일 유형 (비-염증화된/비-혈관화된 및/또는 비-염증화된/비-섬유모세포 풍부화된) 암 (예를 들어, 종양)인 것으로 분류될 수 있다.

[0093] **발현 데이터**

[0094] 복수의 유전자에 대한 발현 데이터 (예를 들어, 발현 수준을 지시함)는 본원에 기재된 방법 또는 조성물 중 임의의 것에 사용될 수 있다. 조사될 수 있는 유전자의 수는 대상체의 모든 유전자 이하이고, 포함적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 대상체의 유전자의 모두에 대해 조사될 수 있다. 비-제한적 예로서, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개 이상, 26개 이상, 27개 이상, 28개 이상, 29개 이상, 30개 이상, 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상, 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상, 100개 이상, 125개 이상, 150개 이상, 175개 이상, 200개 이상, 225개 이상, 250개 이상, 275개 이상, 또는 300개 이상의 유전자가 본원에 기재된 임의의 평가에 사용될 수 있다. 비-제한적 예의 또 다른 세트로서, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개, 적어도 24개, 적어도 25개, 적어도 26개, 적어도 27개, 적어도 28개, 적어도 29개, 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개, 적어도 60개, 적어도 70개, 적어도 80개, 적어도 90개, 적어도 100개, 적어도 125개, 적어도 150개, 적어도 175개, 적어도 200개, 적어도 225개, 적어도 250개, 적어도 275개, 또는 적어도 300개의 유전자가 본원에 기재된 임의의 평가에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개, 적어도 24개, 적어도 25개, 적어도 26개, 적어도 27개, 적어도 28개, 적어도 29개, 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개, 적어도 60개, 적어도 70개, 적어도 80개, 적어도 90개, 적어도 100개, 적어도 125개, 적어도 150개, 적어도 175개, 적어도 200개, 적어도 225개, 적어도 250개, 적어도 275개, 또는 적어도 300개의 유전자가 본원에 기재된 각각의 유전자 군 또는 모듈 평가를 위해 조사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 50개 이하의 모듈 (예를 들어, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하, 10개 이하, 11개 이하, 12개 이하, 13개 이하, 14개 이하, 15개 이하, 16개 이하, 17개 이하, 18개 이하, 19개 이하, 20개 이하, 21개 이하, 22개 이하, 23개 이하, 24개 이하, 25개 이하, 26개 이하, 27개 이하, 28개 이하, 29개 이하, 30개 이하, 31개 이하, 32개 이하, 33개 이하, 34개 이하, 35개 이하, 36개 이하, 37개 이하, 38개 이하, 39개 이하, 40개 이하, 41개 이하, 42개 이하, 43개 이하, 44개 이하, 45개 이하, 46개 이하, 47개 이하, 48개 이하, 49개 이하, 또는 50개 이하)의 모듈 또는 유전자 군이 본원에 기재된 임의의 평가에 사용될 수 있다.

[0095] 임의의 방법은 복수의 유전자에 대한 발현 데이터 (예를 들어, 발현 수준을 지시함)를 획득하기 위해 대상체로부터의 샘플에 대해 사용될 수 있다. 비-제한적 예의 세트로서, 발현 데이터는 RNA 발현 데이터, DNA 발현 데이터, 또는 단백질 발현 데이터일 수 있다.

[0096] DNA 발현 데이터는 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플 중의 DNA의 수준을 지칭한다. 암을 갖는 대상체로부터의 샘플 중의 DNA의 수준은 암을 갖지 않는 대상체로부터의 샘플 중의 DNA의 수준과 비교 시 상승될 수 있으며, 예를 들어, 암 환자의 샘플에서의 유전자 중복이다. 암을 갖는 대상체로부터의 샘플 중의 DNA의 수준은 암을 갖지 않는 대상체로부터의 샘플 중의 DNA의 수준과 비교 시 감소될 수 있으며, 예를 들어, 암 환자의 샘플에서의 유전자 결실이다.

[0097] DNA 발현 데이터는 일부 실시양태에서, 샘플에서 발현된 DNA (또는 유전자)에 대한 데이터, 예를 들어, 환자의 샘플에서 발현된 유전자에 대한 시퀀싱 데이터를 지칭한다. 이러한 데이터는 일부 실시양태에서, 환자가 특정한 암과 연관된 1개 이상의 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는데 유용할 수 있다.

[0098] RNA 발현 데이터는 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, mRNA 시퀀싱, 표적화된 RNA 시퀀싱, 소 RNA 시퀀싱, 리보솜 프로파일링, RNA 엑스 캡처 시퀀싱, 및/또는 딥 RNA 시퀀싱을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련

기술분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 획득될 수 있다. DNA 발현 데이터는 DNA 시퀀싱의 임의의 알려진 방법을 비롯한 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 획득될 수 있다. 예를 들어, DNA 시퀀싱은 대상체의 DNA에서 1개 이상의 돌연변이를 확인하는데 사용될 수 있다. DNA를 시퀀싱하는 관련 기술분야에서 사용되는 임의의 기법은 본원에 기재된 방법 및 조성물로 사용될 수 있다. 비-제한적 예의 세트로서, DNA는 단일-분자 실시간 시퀀싱, 이온 토렌트 시퀀싱, 피로시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 라이게이션에 의한 시퀀싱 (SOLiD 시퀀싱), 나노포어 시퀀싱, 또는 생어 시퀀싱 (쇄 종결 시퀀싱)을 통해 시퀀싱될 수 있다. 단백질 발현 데이터는 N-말단 아미노산 분석, C-말단 아미노산 분석, 에드만 분해 (단백질 서열분석기와 같은 기계의 사용을 통한 것을 포함함), 또는 질량 분광법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 획득될 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 전체 게놈 시퀀싱 (WGS) 데이터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 차세대 시퀀싱 (NGS) 데이터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 마이크로어레이 데이터를 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 유전자 군 발현 수준을 결정하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 유전자 군 발현 수준은 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 점수로서 계산된다. 일부 실시양태에서, GSEA는 풍부화 점수 (ES)를 계산하고, ES 유의성을 평가하고, 다중 가설 검정을 위해 ES를 조정하고, 각각의 유전자를 칭량하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 유전자는 동등하게 칭량된다. 일부 실시양태에서, 각각의 유전자는 표현형과의 그들의 연관에 따라 칭량된다.

[0101] 일부 실시양태에서, ES를 계산하는 것은 유전자를 그들의 발현 차이에 의해 순위화하고, 순위화된 유전자에 걸친 누적 합계를 계산하고, ES로서 0으로부터 최대 편차를 기록하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 순위화된 유전자에 걸친 누적 합계를 계산하는 것은 유전자가 유전자 군에 존재하는 경우에 합계의 증가 및 유전자가 유전자 군으로부터 부재하는 경우에 합계의 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 증분의 규모는 유전자 및 표현형의 상관관계에 의존한다.

[0102] 일부 실시양태에서, ES 유의성을 평가하는 것은 표현형 표지를 순열화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, ES 유의성을 평가하는 것은 순열화된 데이터에 대한 ES를 계산하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, ES 유의성을 평가하는 것은 비-순열화된 데이터에 대한 ES를 순열화된 데이터에 대한 ES와 비교하는 것을 포함한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 다중 가설 검정을 위해 ES를 조정하는 것은 정규화된 풍부화 점수 (NES)를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 가설 검정을 위해 ES를 조정하는 것은 NES에 대한 거짓 발견 비율 (FDR)을 결정한다. 일부 실시양태에서, FDR을 결정하는 것은 NES에 대한 관찰된 및 널 분포의 꼬리를 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, GSEA 점수는 적어도 1회 계산된다. 일부 실시양태에서, GSEA 점수는 적어도 2회 계산된다. 일부 실시양태에서, GSEA 점수는 양의 점수화 유전자 군에 대해서 1회 및 음의 점수 유전자 군에 대해 1회 계산된다.

[0104] **데이터세트**

[0105] 발현 데이터를 함유하는 임의의 데이터세트는 본원에 기재된 바와 같은 MF 프로파일을 생성하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 하나 이상의 데이터베이스 및/또는 데이터의 임의의 다른 적합한 전자적 저장소로부터 얻어질 수 있다. 데이터베이스의 예로는 CGP (캔서 게놈 프로젝트(Cancer Genome Project)), CPTAC (클리니컬 프로테오믹 튜머 어널리시스 컨소시엄(Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium)), ICGC (인터내셔널 캔서 게놈 컨소시엄(International Cancer Genome Consortium)), 및 TCGA (더 캔서 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas))를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 임상 시험과 연관된 데이터로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 1종 이상의 유사한 약물 (예를 들어, 유사한 부류의 약물, 예컨대 PD-1 억제제)에 기반한 임상 시험과 연관시켜 예측될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 병원 데이터베이스로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 상업적 시퀀싱 공급자로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 데이터는 대상체 (예를 들어, 환자) 및/또는 대상체의 (예를 들어, 환자의) 친척, 후견인, 또는 관리인으로부터 얻어질 수 있다.

[0106] **검정**

[0107] 본원에 기재된 생물학적 샘플 중 임의의 것은 통상적인 검정 또는 본원에 기재된 것들을 사용하여 발현 데이터를 얻는데 사용될 수 있다. 발현 데이터는 일부 실시양태에서, 유전자 발현 수준을 포함한다. 유전자 발현 수준은 유전자 발현의 생성물, 예컨대 mRNA 및/또는 단백질을 검출함으로써 검출될 수 있다.

- [0108] 일부 실시양태에서, 유전자 발현 수준은 샘플 중의 단백질의 수준을 검출함으로써 및/또는 샘플 중의 단백질의 활성의 수준을 검출함으로써 결정된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "결정하는" 또는 "검출하는"은 이러한 물질의 정성적 또는 정량적 농도 수준의 유도를 비롯한 샘플 내의 물질의 존재, 부재, 수량 및/또는 양 (이는 유효량일 수 있음)을 평가하거나, 다르게는 대상체로부터의 샘플에서의 이러한 물질의 값 및/또는 범주화를 평가하는 것을 포함할 수 있다.
- [0109] 단백질의 수준은 면역검정을 사용하여 측정될 수 있다. 면역검정의 예로는 임의의 알려진 검정 (제한 없음)을 들 수 있으며, 하기 중 임의의 것을 들 수 있다: 이뮤노블롯팅 검정 (예를 들어, 웨스턴 블롯), 면역조직화학 분석, 유동 세포결정법 검정, 면역형광 검정 (IF), 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA) (예를 들어, 샌드위치 ELISA), 방사성면역검정, 전기화학발광-기재 검출 검정, 자기 면역검정, 측면 유동 검정, 및 관련된 기법. 본원에서 제공된 단백질의 수준을 결정하는 추가의 적합한 면역검정은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0110] 이러한 면역검정은 표적 단백질에 특이적인 작용제 (예를 들어, 항체)의 사용을 수반할 수 있다. 표적 단백질에 "특이적으로 결합하는" 작용제, 예컨대 항체는 관련 기술분야에 널리 이해되어 있는 용어이며, 이러한 특이적 결합을 결정하는 방법은 또한 관련 기술분야에 널리 알려져 있다. 항체는 그것이, 그것이 대안적인 단백질과 그렇게 하는 것보다 특정한 표적 단백질과 보다 빈번하게, 보다 급속하게, 더 큰 지속시간으로 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 회합하는 경우, "특이적 결합"을 나타내는 것으로 이야기된다. 예를 들어, 제1 표적 펩티드에 특이적으로 결합하는 항체가 제2 표적 펩티드에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다는 것은 이 정의를 읽음으로써 또한 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 반드시 (그것이 이를 포함할 수 있지만) 배타적 결합을 요구하지는 않는다. 반드시 아니지만 일반적으로, 결합에 대한 언급은 우선적 결합을 의미한다. 일부 예에서, 표적 펩티드 또는 그의 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 항체는 동일한 항원에서 다른 펩티드 또는 다른 에피토프에 결합하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 상이한 단백질에 결합하는 1종 초과 결합제와 동시에 또는 순차적으로 접촉될 수 있다 (예를 들어, 다중화 분석).
- [0111] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 또는 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 항체는 중 (H)쇄 가변 영역 (본원에서 VH로 약칭됨), 및 경 (L)쇄 가변 영역 (본원에서 VL로 약칭됨)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 2개의 중 (H)쇄 가변 영역 및 2개의 경 (L)쇄 가변 영역을 포함한다. 용어 "항체"는 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, 단일쇄 항체, Fab 및 sFab 단편, F(ab')₂, Fd 단편, Fv 단편, scFv, 및 도메인 항체 (dAb) 단편 (de Wildt et al., Eur J Immunol. 1996; 26(3):629-39.)) 뿐만 아니라 완전 항체를 포괄한다. 항체는 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (뿐만 아니라 그의 하위유형)의 구조적 특색을 가질 수 있다. 항체는 영장류 (인간 및 비-인간 영장류) 및 영장류화 (예컨대 인간화) 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 공급원으로부터의 것일 수 있다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체는 검출가능한 표지에 접합될 수 있으며, 관심의 펩티드에의 검출 시약의 결합은 검출가능한 표지로부터 방출되는 신호의 강도에 기반하여 결정될 수 있다. 대안적으로, 검출 시약에 특이적인 2차 항체가 사용될 수 있다. 1종 이상의 항체는 검출가능한 표지에 커플링될 수 있다. 관련 기술분야에 알려진 임의의 적합한 표지는 본원에 기재된 검정 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 형광단을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "형광단" ("형광 표지" 또는 "형광 염료"로도 지칭됨)은 한정된 여기 파장에서 광 에너지를 흡수하고, 상이한 파장에서 광 에너지를 방출하는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 검출 모이어티는 효소이거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 효소는 무색 기질로부터 색상이 있는 생성물을 생성하는 것 (예를 들어, β -갈락토시다제)이다.
- [0113] 이 개시내용은 면역검정에 제한되지 않음은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 항체에 기반하지 않은 검출 검정, 예컨대 질량 분광법은 또한 본원에서 제공된 바와 같은 단백질 및/또는 단백질의 수준의 검출 및/또는 정량화에 유용하다. 발색성 기질에 의존하는 검정은 또한 본원에서 제공된 바와 같은 단백질 및/또는 단백질의 수준의 검출 및/또는 정량화에 유용할 수 있다.
- [0114] 대안적으로, 샘플 중의 유전자를 코딩하는 핵산의 수준은 통상적인 방법을 통해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자를 코딩하는 핵산의 발현 수준을 측정하는 것은 mRNA를 측정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자를 코딩하는 mRNA의 발현 수준은 실시간 역전사효소 (RT) Q-PCR 또는 핵산 마이크로어레이를 사용하여 측정될 수 있다. 핵산 서열을 검출하는 방법으로는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 역전사효소-PCR (RT-PCR), 계내 PCR, 정량적 PCR (Q-PCR), 실시간 정량적 PCR (RT Q-PCR), 계내 혼성화, 서던 블롯, 노던 블롯, 서

열 분석, 마이크로어레이 분석, 리포터 유전자의 검출, 또는 다른 DNA/RNA 혼성화 플랫폼을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 샘플 중의 유전자를 코딩하는 핵산의 수준은 혼성화 검정을 통해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼성화 검정은 적어도 1종의 결합 상대를 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼성화 검정은 적어도 1종의 올리고뉴클레오티드 결합 상대를 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼성화 검정 적어도 1쌍의 표지된 올리고뉴클레오티드 결합 상대를 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼성화 검정은 적어도 1쌍의 표지된 올리고뉴클레오티드 결합 상대를 포함한다.

[0116] 바람직한 핵산 또는 단백질에 특이적으로 결합하는 임의의 결합제는 샘플에서의 발현 수준을 측정하기 위해 본원에 기재된 방법 및 키트에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합제는 바람직한 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 압타머이다. 다른 실시양태에서, 결합제는 핵산 또는 그의 부분에 상보적인 1종 이상의 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 상이한 단백질 또는 상이한 핵산에 결합하는 1종 초과와 결합제와 동시에 또는 순차적으로 접촉될 수 있다 (예를 들어, 다중화 분석).

[0117] 단백질 또는 핵산의 발현 수준을 측정하기 위해, 샘플은 적합한 조건 하에서 결합제와 접촉할 수 있다. 일반적으로, 용어 "접촉"은 존재하는 경우, 샘플에서의 결합제 및 표적 단백질 또는 표적 핵산 사이의 복합체의 형성에 충분한 적합한 기간 동안 샘플 또는 그로부터 수집된 세포와의 결합제의 노출을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 샘플이 지지체 막의 표면에 걸쳐 이동하는 모세관 작용에 의해 수행된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 검정은 단일 검정 형식을 비롯한 저-처리량 플랫폼에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 고-처리량 플랫폼에서 수행될 수 있다. 이러한 고-처리량 검정은 고체 지지체 (예를 들어, 1개 이상의 칩)에 고정화된 결합제를 사용하는 것을 포함할 수 있다. 결합제를 고정화하는 방법은 결합제의 성질 및 고체 지지체의 물질과 같은 인자에 의존할 것이며, 특정한 완충제를 요구할 수 있다. 이러한 방법은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0119] 유전자

[0120] 본원에 인용된 다양한 유전자는 일반적으로 인간 유전자 명명 관례를 사용하여 명명된다. 다양한 유전자는 일부 실시양태에서, 공개적으로 이용가능한 자원, 예컨대 공개된 저널 문헌에 기재되어 있다. 유전자 명칭은 예를 들어, [www <dot> ncbi <dot> nlm <dot> nih <dot> gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)에서 이용가능한 NCBI 진뱅크(GenBank)® 데이터베이스; [www <dot> genenames <dot> org](http://www.genenames.org)에서 이용가능한 HUGO (인간 게놈 기구 (Human Genome Organization)) 유전자 명명 위원회 (Gene Nomination Committee) (HGNC) 데이터베이스; [www <dot> david <dot> ncifcrf <dot> gov](http://www.david.ncifcrf.gov)에서 이용가능한 DAVID 생물정보학 자원의 사용을 통한 추가의 정보 (서열 정보를 포함함)와 상관될 수 있다. 유전자 명칭은 또한 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함되는 상기 기구로부터의 인쇄된 간행물을 통한 추가의 정보와 상관될 수 있다. 유전자는 그 유전자의 모든 변이체를 포함할 수 있음이 인정되어야 한다. 인간 대상체 이외의 유기체 또는 대상체에 대해, 상응하는 특이적-특이적 유전자가 사용될 수 있다. 동의어, 등가물, 및 가깝게 관련된 유전자 (다른 유기체로부터의 유전자를 포함함)는 상기 기재된 NCBI 진뱅크® 데이터베이스를 비롯한 유사한 데이터베이스를 사용하여 확인될 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 유전자 MK167은 진뱅크® 수탁 번호 NM_002417.4 또는 NM_001145966.1로서 확인될 수 있고; 유전자 ESCO2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_001017420.2로서 확인될 수 있고; 유전자 CETN3은 진뱅크® 수탁 번호 NM_001297765.1, NM_004365.3 또는 NM_001297768.1로서 확인될 수 있고; 유전자 CDK2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_001798.4, NM_052827.3 또는 NM_001290230.1로서 확인될 수 있고; 유전자 CCND1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_053056.2로서 확인될 수 있고; 유전자 CCNE1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_001238.3, NM_001322259.1, NM_001322261.1 또는 NM_001322262.1로서 확인될 수 있고; 유전자 AURKA는 진뱅크® 수탁 번호 NM_198433.2, NM_003600.3, NM_198434.2, NM_198435.2, NM_198436.2, NM_198437.2, NM_001323303.1, NM_001323304.1, 또는 NM_001323305.1로서 확인될 수 있고; 유전자 AURKB는 진뱅크® 수탁 번호 NM_004217.3, NM_001256834.2, NM_001284526.1, NM_001313950.1, NM_001313951.1, NM_001313952.1, NM_001313954.1, NM_001313953.2 또는 NM_001313955.1로서 확인될 수 있고; 유전자 CDK4는 진뱅크® 수탁 번호 NM_000075.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 CDK6은 진뱅크® 수탁 번호 NM_001145306.1로서 확인될 수 있고; 유전자 PRC1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_199413.2 또는 NM_003981.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 E2F1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_005225.2로서 확인될 수 있고; 유전자 MYBL2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_002466.3 또는 NM_001278610.1로서 확인될 수 있고; 유전자 BUB1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_004336.4, NM_001278616.1, NM_001278617.1로서 확인될 수 있고; 유전자

PLK1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_005030.5로서 확인될 수 있고; 유전자 CCNB1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_031966.3, NM_001354845.1, NM_001354844.1로서 확인될 수 있고; 유전자 MCM2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_004526.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 MCM6은 진뱅크® 수탁 번호 NM_005915.5로서 확인될 수 있고; 유전자 PIK3CA는 진뱅크® 수탁 번호 NM_006218.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 PIK3CB는 진뱅크® 수탁 번호 NM_006219.2 또는 NM_001256045.1로서 확인될 수 있고; 유전자 PIK3CG는 진뱅크® 수탁 번호 NM_002649.3, NM_001282427.1 또는 NM_001282426.1로서 확인될 수 있고; 유전자 PIK3CD는 진뱅크® 수탁 번호 NM_005026.4, NM_001350234.1, 또는 NM_001350235.1로서 확인될 수 있고; 유전자 AKT1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_005163.2, NM_001014431.1, 또는 NM_001014432.1로서 확인될 수 있고; 유전자 MTOR은 진뱅크® 수탁 번호 NM_004958.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 PTEN은 진뱅크® 수탁 번호 NM_001304717.2, NM_000314.6 또는 NM_001304718.1로서 확인될 수 있고; 유전자 PRKCA는 진뱅크® 수탁 번호 NM_002737.2로서 확인될 수 있고; 유전자 AKT2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_001330511.1, NM_001243027.2, NM_001243028.2, NM_001626.5로서 확인될 수 있고; 유전자 AKT3은 진뱅크® 수탁 번호 NM_005465.4, NM_181690.2 또는 NM_001206729.1로서 확인될 수 있고; 유전자 BRAF는 진뱅크® 수탁 번호 NM_001354609.1 또는 NM_004333.5로서 확인될 수 있고; 유전자 FNTA는 진뱅크® 수탁 번호 NM_002027.2로서 확인될 수 있고; 유전자 FNTB는 진뱅크® 수탁 번호 NM_002028.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 MAP2K1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_002755.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 MKNK1은 진뱅크® 수탁 번호 NM_003684.6, NM_198973.4 또는 NM_001135553.3으로서 확인될 수 있고; 유전자 MKNK2는 진뱅크® 수탁 번호 NM_017572.3 또는 NM_199054.2로서 확인될 수 있다.

[0122] **MF 프로파일**

[0123] 본원에 기재된 바와 같은 "분자 기능적 종양 포트레이트 (MF 프로파일)"는 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 분자 및 세포 조성물, 및 생물학적 프로세스에 관한 종양의 그래픽 묘사를 지칭한다. 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 관련된 조성물 및 프로세스는 MF 프로파일의 기능적 모듈 (또한 본원에서 "유전자 군"으로서 기재됨)에 제시된다.

[0124] MF 프로파일은 일부 실시양태에서, 정상 조직 및/또는 종양 조직의 유전자 발현 데이터 (예를 들어 시퀀싱 데이터, 예를 들어, 전체 엑솜 시퀀싱 데이터, RNA 시퀀싱 데이터, 또는 다른 유전자 발현 데이터)로부터 구축될 수 있다. 도 1a는 시퀀싱 데이터로부터 종양 포트레이트를 구축하는 예시적인 생물정보학 파이프라인을 나타낸다. 도 1a에서 생물정보학 파이프라인에 따라 생성된 MF 프로파일은 원으로서 나타내어진 기능적 모듈을 포함하고, 도 1b에 나타내어진 바와 같은 원형 패턴으로 배열될 수 있다. 도 1b에서의 MF 프로파일의 각각의 원은 기능적 모듈을 나타내며, 이는 선을 사용하여 표시된다. 관련된 기능적 모듈은 단일 기능적 모듈 내로 조합될 수 있다. 예를 들어, 도 1b는 항-전이 인자 모듈, 전이 인자 모듈, 및 종양 서프레서 모듈이 악성 세포 특성 모듈 내로 조합될 수 있음을 나타낸다.

[0125] 도 1c는 본원에서 제공된 바와 같은 MF 프로파일의 한 실시양태를 나타낸다. 도 1c에 나타난 바와 같이, MF 프로파일(100)은 28개의 기능적 모듈을 포함하며, 이들 중 3개는 110, 120 및 130으로서 표시된다. 모듈 크기는 모듈 강도를 지시한다. 예를 들어, 모듈(110)은 모듈(120)보다 더 크며, 이는 모듈(110)이 모듈(120)과 비교 시 증가된 모듈 강도를 가짐을 지시한다. 모듈의 교차-해칭의 존재 또는 부재는 모듈이 종양-촉진 모듈 또는 항종양 모듈인지 여부를 지시한다. 종양-촉진 모듈 (예를 들어, 모듈(120))은 그의 교차-마킹 없이 실선 음영으로 나타내어지고, 항종양 모듈 (예를 들어, 모듈(130))은 그의 교차-마킹과 함께 나타내어진다. 모듈의 음영의 깊이는 모듈 강도를 지시한다. 종양 악성종양과 관련된 모듈(140)은 원의 상부 우측 사분면에 나타내어진다.

[0126] **MF 프로파일 모듈**

[0127] 본원에 기재된 바와 같은 "기능적 모듈" 또는 "유전자 군"은 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 관련된 조성물 및 프로세스를 지칭한다.

[0128] 예를 들어, 면역 반응/염증 모듈은 종양 내의 면역계 조성물 및 활성화와 관련된 정보를 제공한다. 면역 반응/염증 모듈에서 제시되는 종양 내의 면역계 조성물 및 활성화의 예로는 고유한 종양 항원의 수, MHC-제한된 항원 제시, T 세포 활성화에 관여하는 공동-자극성 화합물의 발현, 적응 및 선천 면역 반응의 활성화 및 이펙터 상의 강도, 종양 내의 상이한 림프 및 골수 세포 집단의 비율, 암-촉진 및 항암 시토카인의 발현 비율, 및 면역 반응 프로세스의 강도 (예를 들어, 면역억제 세포의 활성화 및 면역 체크포인트 억제 분자의 발현)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0129] MF 프로파일에서의 예시적인 모듈로는 구조적적합성 복합체 I (MHCI) 모듈, 구조적적합성 복합체 II (MHCII) 모듈, 공동활성화 분자 모듈, 이펙터 세포 모듈, 이펙터 T 세포 모듈; 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈, T 세포 트래픽 모듈, T 세포 모듈, B 세포 모듈, B 세포 트래픽 모듈, 양성 B 세포 모듈, 악성 B 세포 마커 모듈, M1 시그니처 모듈, Th1 시그니처 모듈, 항종양 시토카인 모듈, 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈, 여포성 수지상 세포 모듈, 여포성 B 헬퍼 T 세포 모듈, 종양축진 시토카인 모듈, 조절성 T 세포 (Treg) 모듈, Treg 트래픽 모듈, 골수-유래된 서프레스 세포 (MDSC) 모듈, MDSC 및 TAM 트래픽 모듈, 과립구 모듈, 과립구 트래픽 모듈, 호산구 시그니처 모듈, 호중구 시그니처 모듈, 비만 세포 시그니처 모듈, M2 시그니처 모듈, Th2 시그니처 모듈, Th17 시그니처 모듈, 종양축진 시토카인 모듈, 보체 억제 모듈, 섬유모세포 망상 세포 모듈, 암 연관된 섬유모세포 (CAF) 모듈, 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈, 혈관신생 모듈, 내피 모듈, 저산소증 인자 모듈, 응고 모듈, 혈액 내피 모듈, 림프 내피 모듈, 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈, 종양유전자 모듈, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 모듈, RAS/RAF/MEK 신호전달 모듈, 수용체 티로신 키나제 발현 모듈, 성장 인자 모듈, 종양 서프레스 모듈, 전이 시그니처 모듈, 항전이 인자 모듈, 및 돌연변이 상태 모듈을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 모듈은 "유전자 군"으로서 기재될 수 있다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자)를 포함할 수 있고; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않다.
- [0131] 일부 실시양태에서, MF 프로파일에서의 모듈은 구조적적합성 복합체 I (MHCI) 모듈, 구조적적합성 복합체 II (MHCII) 모듈, 공동활성화 분자 모듈, 이펙터 세포 (또는 이펙터 T 세포) 모듈, 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈, T 세포 모듈, B 세포 모듈, M1 시그니처 모듈, Th1 시그니처 모듈, 항종양 시토카인 모듈, 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈, 조절성 T 세포 (Treg) 모듈, 골수-유래된 서프레스 세포 (MDSC) 모듈, 호중구 시그니처 모듈, M2 시그니처 모듈, Th2 시그니처 모듈, 종양축진 시토카인 모듈, 보체 억제 모듈, 암 연관된 섬유모세포 (CAF) 모듈, 혈관신생 모듈, 내피 모듈, 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 모듈, RAS/RAF/MEK 신호전달 모듈, 수용체 티로신 키나제 발현 모듈, 성장 인자 모듈, 종양 서프레스 모듈, 전이 시그니처 모듈, 및 항전이 인자 모듈을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. MF 프로파일은 추가적으로 T 세포 트래픽 모듈, 항종양 시토카인 모듈, Treg 트래픽 모듈, MDSC 및 TAM 트래픽 모듈, 과립구 또는 과립구 트래픽 모듈, 호산구 시그니처 모듈, 비만 세포 시그니처 모듈, Th17 시그니처 모듈, 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈, 및 저산소증 인자 모듈을 포함할 수 있다. 이러한 MF 프로파일은 고형 암 (예를 들어, 흑색종)을 갖는 대상체에 대해 유용할 수 있다.
- [0132] 일부 실시양태에서, MF 프로파일에서의 모듈은 이펙터 세포 (또는 이펙터 T 세포) 모듈, 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈, T 세포 모듈, 악성 B 세포 마커 모듈, M1 시그니처 모듈, Th1 시그니처 모듈, 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈, 여포성 수지상 세포 모듈, 여포성 B 헬퍼 T 세포 모듈, 종양축진 시토카인 모듈, 조절성 T 세포 (Treg) 모듈, 호중구 시그니처 모듈, M2 시그니처 모듈, Th2 시그니처 모듈, 보체 억제 모듈, 섬유모세포 망상 세포 모듈, 혈관신생 모듈, 혈액 내피 모듈, 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈, 종양유전자 모듈, 및 종양 서프레스 모듈을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. MF 프로파일은 추가적으로 구조적적합성 복합체 I (MHCI) 모듈, 구조적적합성 복합체 II (MHCII) 모듈, 공동활성화 분자 모듈, B 세포 트래픽 모듈, 양성 B 세포 모듈, 항종양 시토카인 모듈, Treg 트래픽 모듈, 비만 세포 시그니처 모듈, Th17 시그니처 모듈, 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈, 저산소증 인자 모듈, 응고 모듈, 및 림프 내피 모듈을 포함할 수 있다. 이러한 MF 프로파일은 여포성 림프종을 갖는 대상체에 대해 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않음)를 포함할 수 있다: 구조적적합성 복합체 I (MHCI) 모듈: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, 및 TAP2; 구조적적합성 복합체 II (MHCII) 모듈: HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, 및 HLA-DRB6; 공동활성화 분자 모듈: CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, CD28; 이펙터 세포 모듈: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; 이펙터 T 세포 모듈: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1,

LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, EOMES, CLIC3, FGFBP2, KLRF1, 및 SH2D1B; T 세포 트래픽 모듈: CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5; T 세포 모듈: EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, TRAT1, CD5, 및 CD28; B 세포 모듈: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, FCRL5, PAX5, 및 STAP1; B 세포 트래픽 모듈: CXCL13 및 CXCR5; 양성 B 세포 모듈: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; 악성 B 세포 마커 모듈: MME, CD70, CD20, CD22, 및 PAX5; M1 시그니처 모듈: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3; Th1 시그니처 모듈: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21; 항종양 시토카인 모듈: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; 여포성 수지상 세포 모듈: CR1, FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C, CR2, FCER2, CXCL13, MADCAM1, ICAM1, VCAM1, BST1, LTBR, 및 TNFRSF1A; 여포성 B 헬퍼 T 세포 모듈: CXCR5, B3GAT1, ICOS, CD40LG, CD84, IL21, BCL6, MAF, 및 SAP; 종양축진 시토카인 모듈: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, TNFSF13B, IL6, 및 IL7; 조절성 T 세포 (Treg) 모듈: TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF18, TNFR2, 및 TNFRSF1B; Treg 트래픽 모듈: CCL17, CXCL12, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; 골수-유래된 서프레스 세포 (MDSC) 모듈: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, 및 CD33; MDSC 및 TAM 트래픽 모듈: CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 모듈: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, FCGR3B, CXCR1, CXCR2, CD177, PI3, FFAR2, PGLYRP1, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, 및 SIGLEC8; 과립구 트래픽 모듈: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, 및 CCL26; 호산구 시그니처 모듈: PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, 및 PRG3; 호중구 시그니처 모듈: MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, FCGR3B, CXCR1, CXCR2, CD177, PI3, FFAR2, 및 PGLYRP1; 비만 세포 시그니처 모듈: CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, 및 SIGLEC8; M2 시그니처 모듈: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R; Th2 시그니처 모듈: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3; Th17 시그니처 모듈: IL17A, IL22, IL26, IL17F, IL21, 및 RORC; 종양축진 시토카인 모듈: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, 및 MIF; 보체 억제 모듈: CFD, CFI, CD55, CD46, CR1, 및 CD59; 섬유모세포 망상 세포 모듈: DES, VIM, PDGFRA, PDPN, NT5E, THY1, ENG, ACTA2, LTBR, TNFRSF1A, VCAM1, ICAM1, 및 BST1; 암 연관된 섬유모세포 (CAF) 모듈: COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, COL6A3, FBLN1, LUM, MFAP5, LGALS1, 및 PRELP; 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈: MMP9, FN1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, CA9, VTN, LGALS7, TIMP1, MMP2, MMP1, MMP3, MMP12, LGALS9, MMP7, 및 COL5A1; 혈관신생 모듈: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; 내피 모듈: VEGFA, NOS3, KDR, FLT1, VCAM1, VWF, CDH5, MMRN1, CLEC14A, MMRN2, 및 ECSCR; 저산소증 인자 모듈: LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; 응고 모듈: HPSE, SERPINE1, SERPINB2, F3, 및 ANXA2; 혈액 내피 모듈: VEGFA, NOS3, KDR, FLT1, VCAM1, VWF, CDH5, 및 MMRN1; 림프 내피 모듈: CCL21 및 CXCL12; 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, PRC1, CCNB1, MCM2, MCM6, CDK4, 및 CDK6; 종양유전자 모듈: MDM2, MYC, AKT1, BCL2, MME, 및 SYK; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 모듈: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 모듈: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 모듈: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, 및 ABL1; 성장 인자 모듈: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2; 종양 서프레스 모듈: TP53, MLL2, CREBBP, EP300, ARID1A, HIST1H1, EBF1, IRF4, IKZF3, KLHL6, PRDM1, CDKN2A, RB1, EPHA7, TNFAIP3, TNFRSF14, FAS, SHP1, SOCS1, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 MITF; 전이 시그니처 모듈: ESRP1, HOXA1, SMARCA4, TWIST1, NEDD9, PAPP, CTSL, SNAI2, 및 HPSE; 항전이 인자 모듈: NCAM1, CDH1, KISS1, BRMS1, ADGRG1, TCF21, PCDH10, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 모듈: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL. 특정 실시양태에서, 열거된 모듈의 임의의 조합으로부터의 2개 이상의 유전자는 MF 포트레이트에 포함될 수 있다.

[0133]

일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않음)를 포함할 수 있다: 주조직적합성 복합체 I (MHC I) 모듈: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, 및 TAP2; 주조직적합성 복합체 II (MHC II) 모듈: HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, 및 HLA-DRB6; 공동활성화 분자 모듈: CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, CD28; 이펙터 세포 (또는 이펙터 T 세포) 모듈: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GNLY, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, EOMES, CLIC3, FGFBP2, KLRF1, 및 SH2D1B; T 세포 모듈: TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, TRAT1, CD5, 및 CD28; B 세포 모듈: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, FCRL5, PAX5, 및 STAP1; M1 시그니처 모듈: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3; Th1 시그니처 모듈: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21; 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; 조절성 T 세포 (Treg) 모듈: TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, 및 TNFRSF1B; 골수-유래된 서프레스 세포 (MDSC) 모듈: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, 및 CD33; 호중구 시그니처 모듈: MPO, ELANE, PRTN3, CTSB, FCGR3B, CXCR1, CXCR2, CD177, PI3, FFAR2, 및 PGLYRP1; M2 시그니처 모듈: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R; Th2 시그니처 모듈: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3; 종양 촉진 시토카인 모듈: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, 및 MIF; 보체 억제 모듈: CFD, CF1, CD55, CD46, 및 CR1; 암 연관된 섬유모세포 (CAF) 모듈: COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, COL6A3, FBLN1, LUM, MFAP5, 및 PRELP; 혈관신생 모듈: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, VCAM1, 및 MMRN1; 내피 모듈: VEGFA, NOS3, KDR, FLT1, VCAM1, VWF, CDH5, MMRN1, CLEC14A, MMRN2, 및 ECSCR; 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6, CDK4, 및 CDK6; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 모듈: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 모듈: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 모듈: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, 및 ABL1; 성장 인자 모듈: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2; 종양 서프레스 모듈: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, RB1, 및 MITF; 전이 시그니처 모듈: ESRP1, HOXA1, SMARCA4, TWIST1, NEDD9, PAPP, 및 HPSE; 및 항전이 인자 모듈: NCAM1, CDH1, KISS1, 및 BRMS1. 일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않음)를 추가로 포함할 수 있다: T 세포 트래픽 모듈: CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5; 항종양 시토카인 모듈: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; Treg 트래픽 모듈: CCL17, CXCL12, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; MDSC 및 TAM 트래픽 모듈: CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 트래픽 모듈: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, 및 CCL26; 호산구 시그니처 모듈: PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, 및 PRG3; 비만 세포 시그니처 모듈: CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, 및 SIGLEC8; Th17 시그니처 모듈: IL17A, IL22, IL26, IL17F, IL21, 및 RORC; 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈: FN1, CA9, MMP1, MMP3, MMP12, LGALS9, MMP7, MMP9, COL1A1, COL1A2, COL4A1, 및 COL5A1; 및 저산소증 인자 모듈: LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3. 특정 실시양태에서, 열거된 모듈의 각각으로부터의 2개 이상의 유전자가 포함된다. 모듈의 상기 세트 중 임의의 것은 고형 암 (예를 들어, 흑색종)을 갖는 대상체에 대한 MF 포트레이트에 사용될 수 있다.

[0134]

일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자,

적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않음)를 포함할 수 있다: 이펙터 T 세포 모듈: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; 자연 살해 세포 (NK 세포) 모듈: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 및 KIR2DS5; T 세포 모듈: EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1; 양성 B 세포 모듈: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; 악성 B 세포 마커 모듈: MME, CD70, CD20, CD22, 및 PAX5; M1 시그니처 모듈: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3; Th1 시그니처 모듈: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21; 체크포인트 억제 (또는 체크포인트 분자) 모듈: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, 및 HAVCR2; 여포성 수지상 세포 모듈: CR1, FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C, CR2, FCER2, CXCL13, MADCAM1, ICAM1, VCAM1, BST1, LTBR, 및 TNFRSF1A; 여포성 B 헬퍼 T 세포 모듈: CXCR5, B3GAT1, ICOS, CD40LG, CD84, IL21, BCL6, MAF, 및 SAP; 중앙억진 시토카인 모듈: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, TNFSF13B, IL6, 및 IL7; 조절성 T 세포 (Treg) 모듈: TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF18, 및 TNFR2; 호중구 시그니처 모듈: MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG; M2 시그니처 모듈: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R; Th2 시그니처 모듈: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3; 보체 억제 모듈: CFD, CFI, CD55, CD46, CR1, 및 CD59; 섬유모세포 망상 세포 모듈: DES, VIM, PDGFRA, PDPN, NT5E, THY1, ENG, ACTA2, LTBR, TNFRSF1A, VCAM1, ICAM1, 및 BST1; 혈관신생 모듈: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, 및 CDH5; 혈액 내피 모듈: VEGFA, NOS3, KDR, FLT1, VCAM1, VWF, CDH5, 및 MMRN1; 증식 속도 (또는 종양 증식 속도) 모듈: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; 종양유전자 모듈: MDM2, MYC, AKT1, BCL2, MME, 및 SYK; 및 종양 서프레스 모듈: TP53, MLL2, CREBBP, EP300, ARID1A, HIST1H1, EBF1, IRF4, IKZF3, KLHL6, PRDM1, CDKN2A, RB1, EPHA7, TNFAIP3, TNFRSF14, FAS, SHP1, 및 SOCS1. 일부 실시양태에서, 모듈의 유전자 군은 적어도 2개의 유전자 (예를 들어, 하기 목록에 나타내어진 바와 같은 적어도 2개의 유전자, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 각각의 선택된 군에서의 유전자의 수는 동일하지 않음)를 추가로 포함할 수 있다: 공동활성화 분자 모듈: TNFRSF4 및 CD28; B 세포 트래픽 모듈: CXCL13 및 CXCR5; 항종양 시토카인 모듈: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, FASLG; Treg 트래픽 모듈: CCL17, CCR4, CCL22, 및 CXCL13; 호산구 시그니처 모듈: PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, 및 PRG3; 비만 세포 시그니처 모듈: CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, 및 SIGLEC8; Th17 시그니처 모듈: IL17A, IL22, IL26, IL17F, IL21, 및 RORC; 매트릭스 형성 (또는 매트릭스) 모듈: MMP9, FN1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, CA9, VTN, LGALS7, TIMP1, 및 MMP2; 저산소증 인자 모듈: LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; 응고 모듈: HPSE, SERPINE1, SERPINB2, F3, 및 ANXA2; 및 림프 내피 모듈: CCL21 및 CXCL12. 특정 실시양태에서, 열거된 모듈의 각각으로부터의 2개 이상의 유전자가 포함된다. 상기 세트의 모듈 중 임의의 것은 여포성 림프종을 갖는 대상체에 대한 MF 포트레이트에 사용될 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군 (또는 모듈)은 종양 특성 군이다. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군이다.

[0136] 특정 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다 (예를 들어, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택됨): 종양 특성 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, AKT3, BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, MKNK2, ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, FGF2, TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, RB1, ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, HPSE, KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, MITF, APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR,

NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL. 특정 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다 (예를 들어, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자는 각각의 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부는 각각의 군으로부터 선택됨): 항종양 면역 미세환경 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, CD28, IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, TRAT1, CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 종양-촉진 면역 미세환경 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, VSIR, CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, CCL28, IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, CXCL8, CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1; 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 및 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3. 일부 실시양태에서, 비동등한 수의 유전자는 사용을 위해 열거된 군의 각각으로부터 선택될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부 또는 거의 전부가 사용된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군이다. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 파괴구 군, 및 종양-촉진성 면역 군이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다 (예를 들어, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자는 각각의 군으로부터 선택됨): 증식 속도 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; the PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; the RAS/RAF/MEK 신호전달 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB; 종양 서프레스 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1; 전이 시그니처 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, 및 HPSE; 항-전이 인자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL.

[0139] 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다 (예를 들어, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자는 각각의 군으로부터 선택됨): 암 연관된 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR,

VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; 항원 제시 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28; 세포독성 T 및 NK 세포 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1; B 세포 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; 항종양 미세환경 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 체크포인트 억제 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; Treg 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; MDSC 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG; 종양-촉진성 면역 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1. 일부 실시양태에서, 비동등한 수의 유전자는 사용을 위해 열거된 군의 각각으로부터 선택될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부 또는 거의 전부가 사용된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군이다. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC1 군, MHCII 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다 (예를 들어, 적어도 3개의 유전자, 적어도 4개의 유전자, 적어도 5개의 유전자, 적어도 6개의 유전자, 적어도 7개의 유전자, 적어도 8개의 유전자, 적어도 9개의 유전자, 적어도 10개의 유전자, 또는 10개 초과 유전자는 각각의 군으로부터 선택됨): 증식 속도 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB; 성장 인자 군: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2; 종양 서프레스 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1; 전이 시그니처 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPPA, 및 HPSE; 항-전이 인자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 복수의 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 암 연관된 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; MHC1 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, 및 TAP2; MHCII 군: HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, 및 HLA-DRB6; 공동활성화 분자 군: CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28; 이펙터 세포 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; NK 세포 군: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 및 KIR2DS5; T 세포 트래픽 군: CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5; T 세포 군: EOMES, TBX21,

ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1; B 세포 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; M1 시그니처 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3; Th1 시그니처 군: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21; 항종양 시토카인 군: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 체크포인트 억제 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; Treg 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; MDSC 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG; M2 시그니처 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R; Th2 시그니처 군: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3; 종양 촉진 시토카인 군: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, 및 MIF; 및 보체 억제 군: CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1. 일부 실시양태에서, 비동등한 수의 유전자는 사용을 위해 열거된 군의 각각으로부터 선택될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 열거된 유전자의 전부 또는 거의 전부가 사용된다.

[0142] MF 프로파일은 구별되는 특색 (예를 들어, 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상)을 사용하여 모듈 또는 유전자 군의 강도 (예를 들어, 양)를 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "강도"는 MF 프로파일 내의 유전자 군 발현 수준의 양을 지칭한다. 예를 들어, 제2 MF 프로파일 유형 암은 이러한 암의 높은 증식 속도의 지표인 강한 증식 속도 모듈을 갖는다. 따라서, 제2 MF 프로파일 유형 암에서, 증식 속도 모듈은 이 모듈이 다른 모듈보다 종양이 더 풍부하다는 지시로서 보다 큰 크기로 나타내어진다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 모듈 크기가 모듈 강도의 지표인 다양한 크기의 모듈을 포함한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 증가하는 모듈 크기가 증가하는 모듈 강도의 지표인 증가하는 크기의 모듈을 포함한다.

[0143] MF 프로파일은 구별되는 특색 (예를 들어, 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상)을 사용하여 모듈을 종양-촉진 모듈 또는 항종양 모듈로서 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 하나의 색상 또는 패턴으로서 종양-촉진 모듈 및 또 다른 색상 또는 패턴으로서 항종양 모듈을 포함한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 암적색 또는 그의 음영으로서 종양-촉진 모듈 및 청색 또는 그의 음영으로서 항종양 모듈을 포함한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 교차-마킹이 없는 실선 음영으로서 종양-촉진 모듈 및 교차-마킹을 갖는 음영으로서 항종양 모듈을 포함한다.

[0144] MF 프로파일은 임의의 수의 기능적 모듈을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개, 적어도 24개, 적어도 25개, 적어도 26개, 적어도 27개, 또는 적어도 28개의 모듈을 포함한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하, 6개 이하, 7개 이하, 8개 이하, 9개 이하, 10개 이하, 11개 이하, 12개 이하, 13개 이하, 14개 이하, 15개 이하, 16개 이하, 17개 이하, 18개 이하, 19개 이하, 20개 이하, 21개 이하, 22개 이하, 23개 이하, 24개 이하, 25개 이하, 26개 이하, 27개 이하, 또는 28개 이하의 모듈을 포함한다.

[0145] MF 프로파일 유형

[0146] 본 개시내용은 부분적으로 다양한 암 (예를 들어, 종양)이 암 또는 종양의 특정 특성 (예를 들어, 발현 데이터)에 기반하여 4가지 유형 (즉, 제1 MF 프로파일 유형 또는 "제1 MF 프로파일," 제2 MF 프로파일 유형 또는 "제2 MF 프로파일," 제3 MF 프로파일 유형 또는 "제3 MF 프로파일," 및 제4 MF 프로파일 유형 또는 "제4 MF 프로파일" 암)으로 범주화될 수 있다는 발견에 기반한다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "암 유형", "종양 유형", 또는 "MF 프로파일 유형"은 특정 분자 및 세포 조성물, 및 생물학적 프로세스를 비롯한 특정 특색을 갖는 암 (예를 들어, 종양)을 지칭한다.

[0148] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 종양 내의 및/또는 주위의 면역 세포의 수준과 관련된 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, "염증화된" 또는 "뜨거운" MF 프로파일 유형은 면역 세포에 의해 고도로 침윤된 암 (예를 들어, 종양)을 포함하고, "비-염증화된" 또는 "차가운" MF 프로파일 유형은 면역 세포에 의해 저조하게 침윤된 암 (예를 들어, 종양)을 기재한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것인 암 (예를 들어, 종양)이 염증화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 염증화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서

기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 비-염증화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 비-염증화됨을 지시한다.

[0149] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 종양의 악성 대 비악성 세포의 평균 비 (예를 들어, 종양 순도)와 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, 악성 대 비악성 세포의 평균 비는 MF 프로파일 유형에 따라 증가한다. 예를 들어, 악성 대 비악성 세포의 평균 비에 관하여 제4 MF 프로파일 > 제3 MF 프로파일 > 제2 MF 프로파일 > 제1 MF 프로파일.

[0150] 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 종양이 악성 세포보다 약 2배 (두배) 많은 비악성 세포를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 종양이 0.4 내지 0.6의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 약 0.5의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 악성 세포보다 약 1.5배 많은 비악성 세포를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 0.6 내지 0.7의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 약 0.65의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 악성 세포보다 약 1.3배 많은 비악성 세포를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 0.7 내지 0.8의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 종양이 약 0.8의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 악성 세포보다 약 1.1배 많은 비악성 세포를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 0.8 내지 0.9의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암이 약 0.85의 악성 대 비악성 세포의 평균 비를 가짐을 지시한다.

[0154] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 종양 혈관형성과 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 혈관화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 비-혈관화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 혈관화됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 비-혈관화됨을 지시한다.

[0155] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 종양 내의 및/또는 주위의 암 연관된 섬유모세포 (CAF)의 수준과 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 CAF를 포함함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 CAF가 없음을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 CAF를 포함함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 CAF가 없음을 지시한다.

[0156] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 종양 증식 속도와 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 평균 증식 속도를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 높은 증식 속도를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 평균 증식 속도를 가짐을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 암 (예를 들어, 종양)이 높은 증식 속도를 가짐을 지시한다.

[0157] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 환자 생존율과 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자 생존율은 MF 프로파일 유형에 따라 증가한다. 예를 들어, 환자 생존율에 관하여 제1 MF 프로파일 > 제2 MF 프로파일 > 제3 MF 프로파일 > 제4 MF 프로파일.

[0158] 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 양호한 환자 생존율을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 최적 환자 생존율을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 저조한 환자 생존율을 지시한다. 일부 실시양태에

서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 기재하는 것은 저조한 환자 생존율을 지시한다.

- [0159] MF 프로파일 유형은 일부 실시양태에서, 환자 치료와 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일 유형은 요법의 예상되는 치료 결과와 관련된 정보를 제공한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 구체적인 치료 옵션이 권고됨을 지시한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 구체적인 치료 옵션이 비-치유적임을 지시한다. 일부 실시양태에서, MF 프로파일은 구체적인 치료 옵션이 종양의 특정 특색, 예를 들어, 종양의 돌연변이 상태에 의존함을 지시한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 확인하는 것은 혈관신생 억제제, CAF 억제제, 면역억제 인자 억제제, MDSC 억제제, Treg 억제제, 전이 활성 억제제, 및 면역요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제1 MF 프로파일 유형 암으로서 확인하는 것은 종양의 특정 특색 (예를 들어, 돌연변이 상태)에 따른 성장 인자 억제제를 사용한 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 확인하는 것은 면역억제 인자 억제제, MDSC 억제제, Treg 억제제, 전이 활성 억제제, 체크포인트 억제제, 및 면역요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제2 MF 프로파일 유형 암으로서 확인하는 것은 종양의 특정 특색 (예를 들어, 돌연변이 상태)에 따른 성장 인자 억제제를 사용한 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형으로서 확인하는 것은 혈관신생 억제제, CAF 억제제, 면역억제 인자 억제제, M2 대식세포 억제제, MDSC 억제제, 및 Treg 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제3 MF 프로파일 유형으로서 확인하는 것은 체크포인트 억제제가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형 암으로서 확인하는 것은 혈관신생 억제제 및/또는 면역요법과 같은 치료가 권고되거나 사용되어야 함을 지시한다. 일부 실시양태에서, 암을 제4 MF 프로파일 유형으로서 확인하는 것은 비-치유적 치료 옵션이 키나제 억제제, 방사선요법, 및 화학요법으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있음을 지시한다.
- [0164] *MF 프로파일의 시각화*
- [0165] 일부 실시양태에서, 소프트웨어 프로그램은 상호작용 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)를 사용하여 사용자에게 환자의 MF 프로파일 및/또는 환자의 암과 관련된 다른 정보의 시각적 표시를 제공할 수 있다.
- [0166] 개시되는 것에 반응하여, 상호작용 GUI는 소프트웨어 프로그램의 사용자에게 환자의 암과 관련된 초기 정보를 제공할 수 있다. 후속적으로, 사용자는 GUI와 상호작용하여 환자의 암과 관련된 추가의 및/또는 대안적인 정보를 얻을 수 있다. 도 3-37은 상호작용 그래픽 사용자 인터페이스의 예시적인 스크린샷을 나타내며, 하기에 설명된다.
- [0167] 도 3은 소프트웨어 프로그램의 사용자에게 보여질 수 있는 상이한 유형의 스크린을 예시하는 그래픽이다. 도 3에 예시된 상이한 스크린의 각각은 사용자에게 상이한 유형의 정보를 제시하는데 사용될 수 있다. 소프트웨어 프로그램의 제어 스크린의 스크린샷은 도 3의 중간에 나타내어진다. 제어 스크린은 치료 선택, 종양 특성, 및 치료 효능의 임상적 증거와 관련된 정보를 제시하기 위한 부분을 포함하며, 도 7-37에 관하여 추가로 설명된다.
- [0168] 사용자는 제어 스크린과 상호작용하여 예를 들어, 면역요법 선택, 표적화된 요법 선택, 조합 요법 설계, 종양 특성 및 종양 미세환경, 표적화된 요법 효능의 임상적 증거, 및 면역요법 효능의 임상적 증거에 관한 추가의 정보를 얻을 수 있다. 사용자는 제어 스크린의 부분 (예를 들어, 면역요법 부분)을 선택하여 선택된 부분과 관련된 정보를 제시하는 1개 이상의 추가의 스크린을 볼 수 있다. 도 3에 나타난 바와 같이, 화살표는 선택될 수 있는 제어 스크린의 부분으로부터 선택된 부분과 관련된 추가의 정보를 제시하는 스크린을 향한다.
- [0169] 예를 들어, 사용자는 제어 스크린의 면역요법 선택 부분을 선택하여 다양한 면역요법, 면역요법과 연관된 바이오마커 (예를 들어, 유전적 바이오마커, 세포 바이오마커, 및 발현 바이오마커), 환자의 종양의 면역 세포 특성, 및 임상 시험 (예를 들어, 공개된 임상 시험 및 진행중인 임상 시험으로부터의 및/또는 그에 관한 정보)과 관련된 정보를 제시하는 1개 이상의 스크린을 볼 수 있다.
- [0170] 또 다른 예에서, 사용자는 제어 스크린의 표적화된 요법 선택 부분을 선택하여 다양한 표적화된 요법, 표적화된 요법과 연관된 바이오마커 (예를 들어, 유전적 바이오마커, 세포 바이오마커, 및/또는 발현 바이오마커), 표적

화된 요법과 연관된 환자의 종양의 특성, 및 임상 시험 (예를 들어, 공개된 임상 시험 및 진행 중인 임상 시험)과 관련된 정보를 제시하는 1개 이상의 스크린을 볼 수 있다.

[0171] 또 다른 예에서, 사용자는 제어 스크린의 분자-기능적 포트레이트 (MF 프로파일) 부분을 선택하여 환자의 종양 미세환경과 관련된 정보를 제시하는 1개 이상의 스크린을 볼 수 있다. 이러한 정보는 종양 특성 (예를 들어, 증식 속도), 혈관신생, 전이, 세포 조성, 암 연관된 섬유모세포, 종양-숙진 면역 환경, 및 항종양 면역 환경에 관한 정보를 포함할 수 있다.

[0172] 추가의 또 다른 예에서, 사용자는 제어 스크린의 치료 효능의 임상적 증거 부분을 선택하여 요법 (예를 들어, 면역요법 또는 표적화된 요법)과 관련된 정보를 제시하는 1개 이상의 스크린을 볼 수 있다. 이러한 정보는 요법의 설명, 요법 효능, 잠재적 유해 효과, 관련된 간행물, 치료 레지멘, 및 환자 생존 데이터를 포함할 수 있다.

[0173] 소프트웨어 프로그램의 사용자는 GUI와 상호작용하여 소프트웨어 프로그램에 로그인할 수 있다. 도 4는 소프트웨어 프로그램에 로그인하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제시되는 사용자의 계정 프로파일의 스크린샷이다. 사용자의 계정 프로파일 스크린은 환자 선택 부분 (상부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 1명 이상의 환자에 대한 정보, 예컨대 환자 확인 및 진단 (예를 들어, Hugo27, 흑색종, 병기: IV)을 제공할 수 있다. 사용자의 계정 프로파일 스크린은 또한 리포트 레이아웃 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 소프트웨어 프로그램에 의해 환자의 정보로부터 생성된 리포트를 제공할 수 있다. 리포트 레이아웃 부분은 사용자에게 소프트웨어 프로그램에 의해 이전에 생성된 저장된 리포트를 보기 위한 또는 새로운 리포트를 생성하기 위한 부분을 제공할 수 있다.

[0174] 사용자에게 의한 선택에 반응하여, GUI의 선택된 부분은 시각적으로 강조될 수 있다. 비-제한적 예의 세트로서, "시각적으로 강조된" 요소는 폰트의 차이를 통해 (예를 들어, 이탤릭체, 볼드체, 및/또는 밑줄에 의해), 섹션을 시각적 대상으로 둘러싸으로써 (예를 들어, 박스), 요소를 "튀어나오게" 함으로써 (예를 들어, 그 요소에 대한 줌을 증가시킴으로써), 요소의 색상을 변화시킴으로써, 요소를 음영화함으로써, 요소 내로 움직임을 넣음으로써 (예를 들어, 요소가 움직이도록 함으로써), 요소의 부분 또는 전체에서의 상기의 임의의 조합, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 강조될 수 있다.

[0175] 사용자의 계정 프로파일 스크린이 1명의 환자에 관한 정보를 제공하는 경우, 환자는 환자의 정보를 제시하는 스크린을 보는 사용자에게 의해 선택될 수 있다. 사용자의 계정 프로파일 스크린이 1명 초과 환자에 관한 정보를 제공하는 경우, 환자 중 어느 하나는 선택된 환자의 정보를 제시하는 스크린을 보는 사용자에게 의해 선택될 수 있다. 사용자는 저장된 리포트를 선택하여 선택된 리포트와 관련된 정보를 제시하는 스크린을 볼 수 있다. 사용자는 새로운 리포트 생성 부분을 선택하여 새로운 리포트를 생성하기 위한 스크린을 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 상부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같이 환자 Hugo27을 선택할 수 있다.

[0176] 도 5는 환자를 선택하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 선택된 환자의 정보를 제시하는 스크린샷이다. 환자의 정보의 개관은 환자의 질환의 임상적 특징 (예를 들어, 조직학 리포트)을 비롯한 환자 개관 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제시된다. 전체적 상태, 질환 특징 및 일반적 권고사항을 비롯한 환자 또는 환자의 암에 관한 추가의 정보 (상부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)가 제공된다. 선택된 환자의 시퀀싱 데이터와 관련된 정보는 전체 엑스 시퀀싱 데이터 (WES)를 비롯한 데이터 파일 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제시된다. 사용자는 스크린의 데이터 파일 업로드 부분을 사용하여 환자의 종양 생검 시퀀싱 데이터를 업로드할 수 있다.

[0177] 도 6은 환자의 종양 생검 시퀀싱 데이터가 다운로드되었음 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 제시하는 스크린샷이다. 사용자는 스크린의 개시 분석 부분 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 시작을 선택하여 환자의 시퀀싱 데이터로부터 생성된 리포트 및 환자 또는 환자의 암과 관련된 다른 정보를 볼 수 있다.

[0178] 도 7은 환자의 시퀀싱 데이터, 환자, 및 환자의 암과 관련된 정보를 비롯한 선택된 환자의 리포트를 제시하는 스크린샷이다. 요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)은 이용가능한 요법 (예를 들어, 면역요법 및 표적화된 요법) 및 선택된 환자에서의 그들의 예측된 효능과 관련된 정보를 제시한다. 환자에서의 요법의 효능의 추가의 예측은 기계 예측자 부분 및 추가의 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제공된다. MF 프로파일 부분은 종양 유전학, 종양-숙진 미세환경 인자, 및 항종양 면역 반응 인자를 비롯한 종양의 분자적 특징과 관련된 정보 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시한다. 임상 시험 부분은 임상 시험과 관련된 정보 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제공한다. 단독요법 또는 조합 요법 부분 (중간 패널에 나

타내어진 바와 같음)은 환자에 대한 개인화된 관리를 상호작용적으로 설계하는 사용자에게 의해 선택될 수 있다.

- [0179] 사용자는 스크린의 다양한 부분을 선택하여 추가의 정보를 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 스크린의 면역요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 항-PD1을 선택하여 항-PD1과 연관된 바이오마커 및 항-PD1 치료와 연관된 종양 세포 프로세스를 비롯한 항-PD1 치료와 관련된 정보를 볼 수 있다.
- [0180] 도 8은 스크린의 면역요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 항-PD1 면역요법 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 제공되는 항-PD1 면역요법과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다. 항-PD1 면역요법과 연관된 바이오마커와 관련된 정보는 바이오마커 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제공된다. 바이오마커 부분은 유전적 바이오마커, 세포 바이오마커, 및 발현 바이오마커, 뿐만 아니라 그러한 바이오마커와 관련된 환자 특이적 정보를 제시한다.
- [0181] 사용자는 바이오마커 마커 부분에 제시된 바이오마커 중 어느 하나를 선택하여 선택된 바이오마커에 관한 일반적인 정보, 선택된 바이오마커와 관련된 환자 특이적 정보, 선택된 바이오마커와 연관된 종양 분자 프로세스와 관련된 정보, 및 선택된 바이오마커와 연관된 치료 관련된 정보를 비롯한 그 바이오마커와 관련된 추가의 정보를 볼 수 있다.
- [0182] 사용자에게 의한 선택에 반응하여, 선택된 바이오마커는 강조될 수 있다. 도 9는 돌연변이 부담 바이오마커 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)가 사용자에게 의해 선택되었음을 제시하는 스크린샷이다. 사용자는 돌연변이 부담 바이오마커의 또 다른 부분을 선택하여 돌연변이 부담 바이오마커와 관련된 정보, 예컨대 관련 간행물을 제시하는 스크린을 볼 수 있다.
- [0183] 도 10은 돌연변이 부담 바이오마커를 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 돌연변이 부담 바이오마커와 관련된 정보 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다. 정보는 바이오마커의 설명, 바이오마커가 어떻게 계산되었는지, 다른 환자와 비교된 환자의 특정한 바이오마커 값 (히스토그램에 나타내어진 바와 같음), 및 선택된 바이오마커와 관련된 간행물로부터의 정보를 포함할 수 있다.
- [0184] 바이오마커는 종양 미세환경에서 일어나는 분자 프로세스의 지표이다. 따라서, 환자의 바이오마커는 환자의 종양 미세환경에 특이적인 정보를 제공한다. 시스템은 그것이 종양에서의 분자 프로세스와 관련되기 때문에, 사용자가 바이오마커 정보를 상호작용적으로 보는 것을 허용한다. 특정한 바이오마커와 연관된 종양 분자 프로세스와 관련된 유전자 군은 그 바이오마커를 선택하는 것에 반응하여 강조된다.
- [0185] 도 11-13은 선택된 바이오마커와 연관된 MF 프로파일에 제시된 종양 분자 프로세스 유전자 군이 그 바이오마커를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조됨을 입증하는 스크린샷이다.
- [0186] 예를 들어, 사용자는 종양 미세환경에서 돌연변이 상태 유전자 군 및 신생-항원 로드 유전자 군과 연관된 돌연변이 부담 바이오마커를 선택할 수 있다. 도 11은 MF 프로파일에서의 돌연변이 상태 유전자 군 및 신생-항원 로드 유전자 군이 돌연변이 부담 바이오마커 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조됨을 제시하는 스크린샷이다.
- [0187] 또 다른 예에서, 사용자는 종양 미세환경에서 T 세포 유전자 군과 연관된 CD8 T 세포 바이오마커를 선택할 수 있다. 도 12는 MF 프로파일에서의 T 세포 유전자 군이 CD8 T 세포 바이오마커 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조됨을 제시하는 스크린샷이다.
- [0188] 추가의 또 다른 예에서, 사용자는 종양 미세환경에서 체크포인트 억제 유전자 군과 연관된 PDL1 발현 바이오마커를 선택할 수 있다. 도 13은 MF 프로파일에서의 체크포인트 억제 유전자 군이 PDL1 발현 바이오마커를 선택하는 사용자에게 반응하여 강조됨을 제시하는 스크린샷이다.
- [0189] 사용자는 표적화된 요법을 선택하여 선택된 요법과 연관된 바이오마커 및 선택된 요법과 연관된 종양 세포 프로세스를 비롯한 선택된 표적화된 요법으로의 치료와 관련된 정보를 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 표적화된 요법 수니티닙을 선택할 수 있다.
- [0190] 도 14는 스크린의 표적화된 요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 수니티닙 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 제공되는 수니티닙 요법과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다. 수니티닙 요법과 연관된 바이오마커와 관련된 정보는 바이오마커 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제공된다. 바이오마커 부분은 유전적 바이오마커, 세포 바이오마커, 및 발현 바이오마커, 뿐만 아니라 그러한 바이오마커와 관련된 환자 특이적 정보를 제시한다.

- [0191] 바이오마커는 요법의 효능의 예측자이다. 따라서, 환자의 바이오마커는 요법에 대한 환자의 반응의 예측자이다. 시스템은 그것이 요법에 대한 예측된 반응과 관련되기 때문에, 사용자가 바이오마커 정보를 상호 작용적으로 보는 것을 허용한다. 요법 (예를 들어, 면역요법 또는 표적화된 요법)에 대한 치료 효능의 임상적 증거는 사용자에게 의해 상호작용적으로 보여질 수 있다. 도 15-18은 사용자가 요법을 선택하여 선택된 요법과 관련된 임상 시험 데이터를 제시하는 스크린을 볼 수 있음의 입증하는 스크린샷이다.
- [0192] 예를 들어, 사용자는 항-PD1 면역요법으로의 치료를 선택할 수 있다. 도 15는 항-PD1 면역요법 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 병기 IV 전이성 흑색종을 갖는 환자에서의 항-PD1 요법 유효성과 관련된 임상 시험 데이터 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0193] 또 다른 예에서, 사용자는 항-CTLA4 면역요법으로의 치료를 선택할 수 있다. 도 16은 항-CTLA4 면역요법 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 병기 IV 전이성 흑색종을 갖는 환자에서의 항-CTLA4 요법 유효성과 관련된 임상 시험 데이터 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0194] 특정한 임상 시험을 선택하여 임상 시험과 관련된 추가의 정보, 예컨대 요법 효능, 요법의 유해 효과, 치료 레지멘, 및 공개된 결과를 볼 수 있다. 도 17은 NCT01295827 임상 시험 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항-PD1 치료의 NCT01295827 임상 시험과 관련된 임상 시험 데이터 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0195] 사용자는 임상 시험과 관련된 정보를 상호작용적으로 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 정보의 다양한 부분을 최소화하여 다른 부분에서의 정보를 볼 수 있다. 도 18은 요법 부류 설명 및 약물 설명 부분을 최소화하는 사용자에게 반응하여 제공되는 선택된 임상 데이터의 치료 레지멘을 제시하는 스크린샷이다. 스크린은 또한 진행중인 임상 시험과 관련된 정보 (문자 A로 표시됨)를 제시할 수 있다.
- [0196] 환자의 종양 미세환경과 관련된 정보는 종양 미세환경 내의 유전자의 발현에 기반한다. MF 프로파일은 종양 특성, 종양 프로세스 (예를 들어, 혈관신생), 종양 면역 환경, 및 세포 조성 (예를 들어, 암 연관된 섬유모세포)에 관한 정보를 제공하는 종양 미세환경 내의 유전자 군의 시각적 표시이다. 도 19-37은 사용자가 MF 프로파일의 부분을 선택하여 종양 미세환경과 관련된 정보를 제시하는 스크린을 볼 수 있음을 입증하는 스크린샷이다.
- [0197] 도 19는 환자의 MF 프로파일 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 제시하는 스크린샷이다. MF 프로파일은 임의의 수의 유전자 군을 제시할 수 있다. 비-제한적 예로서, 도 19는 종양 특성 유전자 군, 혈관신생 유전자 군, 암 연관된 섬유모세포 유전자 군 (섬유모세포 군), 종양-촉진 면역 환경 유전자 군 (종양-촉진 면역 미세환경 군), 및 항종양 면역 환경 유전자 군 (항종양 면역 미세환경 군)을 비롯한 5개의 유전자 군을 제시한다. 이들 유전자 군 중 어느 하나를 선택하여 선택된 유전자 군과 연관된 추가의 유전자 군 및 선택된 유전자 군과 관련된 정보를 제시하는 스크린을 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 MF 프로파일의 종양 특성 유전자 군을 선택하여 종양 특성 유전자 군과 연관된 추가의 유전자 군 및 특정한 종양 특성 (예를 들어, 종양 유전학 및 종양 세포 특성)과 관련된 정보를 볼 수 있다.
- [0198] 도 20은 종양 특성 유전자 군을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 종양 특성 유전자 군과 연관된 추가의 유전자 군을 제시하는 스크린샷이다. 이들 유전자 군은 돌연변이 상태 (돌연변이 상태) 유전자 군, 항-전이 (항전이) 인자 유전자 군, 전이 인자 (전이 시그니처) 유전자 군, 종양 성장 인자 (성장 인자) 유전자 군, 종양 서프레스 유전자 군, 종양유전자 유전자 군 (활성화된 신호전달 경로; PI3K/AKT/mTOR 신호전달, RAS/RAF/MEK 신호전달, 및 수용체 티로신 키나제 발현을 포함함), 및 증식 속도 유전자 군을 포함한다. 종양 유전학 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음) 및 종양 세포 특성 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)과 관련된 정보는 종양 특성 유전자 군을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공된다. 추가의 유전자 군의 각각을 선택하여 선택된 유전자 군과 관련된 정보를 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 MF 프로파일에서 증식 속도 유전자 군을 선택할 수 있다.
- [0199] 도 21은 MF 프로파일에서 종양 증식 속도 유전자 군 (강조표시에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 종양 증식 속도와 관련된 정보 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다. 사용자는 또한 환자의 종양의 특성과 관련된 추가의 정보를 볼 수 있다.
- [0200] 사용자는 상이한 종양 특성과 관련된 정보를 제시하는 상이한 스크린, 예컨대 종양 순도 및 종양 클론 진화와 관련된 정보를 제시하는 스크린을 볼 수 있다. 도 22는 종양 순도 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 환자의 종양의 순도와 관련된 정보 및 종양 클론 진화 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)

에서 환자의 종양의 클론 진화와 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.

- [0201] MF 프로파일은 종양-축진 면역 환경 (종양-축진 면역 미세환경), 및 항종양 면역 환경 (항종양 면역 미세환경)과 관련된 정보를 제공한다. 예를 들어, 사용자는 MF 프로파일에서 항종양 면역 환경 (항종양 면역 미세환경) 유전자 군을 선택하여 항종양 면역 환경과 관련된 정보를 볼 수 있고, 사용자는 MF 프로파일에서 종양-축진 면역 환경 (종양-축진 면역 미세환경) 유전자 군을 선택하여 종양-축진 면역 환경 (종양-축진 면역 미세환경)과 관련된 정보를 볼 수 있다.
- [0202] 도 23은 항종양 면역 환경 (항종양 면역 미세환경) 유전자 군을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항종양 면역 환경 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음; 항종양 면역 미세환경)과 관련된 정보 및 종양-축진 면역 환경 (종양-축진 면역 미세환경) 유전자 군을 선택하는 사용자에게 반응하여 종양-축진 면역 환경 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음; 종양-축진 면역 미세환경)과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다. 종양 미세환경과 관련된 추가의 유전자 군은 MF 프로파일에서 항종양 및 종양-축진 면역 환경 (항종양 면역 미세환경 및 종양-축진 면역 미세환경) 유전자 군 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 MF 프로파일에 제시된다.
- [0203] MF 프로파일에서 이들 추가의 유전자 군 중 어느 하나를 선택하여 그 유전자 군과 관련된 정보를 볼 수 있다. 예를 들어, 사용자는 MF 프로파일에서 T 세포 유전자 군을 선택할 수 있다. 도 24는 MF 프로파일에서 T 세포 유전자 군 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 항종양 미세환경 부분 (하부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 종양 내의 T 세포 활성을 결정하는 유전자의 발현과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.
- [0204] 도 25는 MF 프로파일에서 암 연관된 섬유모세포 (섬유모세포) 유전자 군 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 종양-축진 미세환경 (항종양 면역 미세환경) 부분 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 종양 내의 암 연관된 섬유모세포 활성을 결정하는 유전자의 발현과 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다.
- [0205] 사용자는 항종양 면역 환경 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음; 항종양 면역 미세환경) 및 종양-축진 면역 환경 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음; 종양-축진 면역 미세환경)에서의 부분을 선택하여 종양 미세환경 (항종양 면역 미세환경 및 종양-축진 면역 미세환경) 내의 항종양 세포 및 종양-축진 (또는 종양 축진) 세포와 관련된 추가의 정보를 볼 수 있다.
- [0206] 도 26은 항종양 면역 환경 부분 (상부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 종양 침윤물을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 환자의 종양에서의 비-악성 세포의 수와 관련된 정보 (하부 좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0207] 도 27은 종양-축진 면역 환경 부분에서 종양 침윤물 (상부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음; 종양-축진성 면역 침윤물)을 선택하는 사용자에게 반응하여 제공되는 환자의 종양에서의 TCR 레퍼토리와 관련된 정보 (하부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0208] 본원에 개시된 바와 같이, MF 프로파일은 종양 특성 유전자 군, 혈관신생 유전자 군, 암 연관된 섬유모세포 유전자 군 (섬유모세포 군), 종양-축진 면역 환경 유전자 군 (종양-축진 면역 미세환경 군), 및 항종양 면역 환경 유전자 군 (항종양 면역 미세환경 군)을 비롯한 5개의 유전자 군을 제시할 수 있다. 이들 유전자 군의 각각은 연관된 유전자 군을 보는 사용자에게 의해 선택될 수 있다. 이들 유전자 군의 각각이 선택되는 경우, MF 프로파일은 28개의 유전자 군을 제시할 수 있다. 28개의 유전자 군 (또한 본원의 다른 곳에 기재됨)을 제시하는 MF 프로파일을 제시하는 스크린은 도 28에 나타내어진다 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음).
- [0209] "콤보 요법" (또는 "조합 요법") 부분은 1종 이상의 요법에 기반한 조합 요법을 설계하는데 사용될 수 있다. 조합 요법은 MF 프로파일에 제시된 암 (예를 들어, 종양) 특성을 표적화하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 종양-축진 프로세스를 억제하는 치료를 포함하는 조합 요법은 MF 프로파일이 활성 종양-축진 프로세스를 나타낸 환자를 위해 설계될 수 있다.
- [0210] 콤보 요법 부분은 선택된 요법의 설명, 선택된 요법에 의해 표적화되는 유전자 군, 선택된 요법과 관련된 임상 데이터, 및 환자 및 환자의 암과 관련된 정보에 기반한 선택된 요법에 대한 환자의 반응의 예측을 비롯한 선택된 요법과 관련된 정보를 사용자에게 제시할 수 있다. 도 29-37은 사용자가 콤보 요법 부분을 사용하여 조합 요법을 상호작용적으로 설계할 수 있음을 입증하는 스크린샷이다.
- [0211] 도 29는 조합 요법 부분 (중간 패널에 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는

콤보 요법 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)을 제시하는 스크린샷이다.

- [0212] 도 30은 콤보 요법 부분 (상부 우측 패널에 나타내어진 바와 같음) 내로 혼입된 항-PD1 요법을 제시하는 스크린샷이다. MF 프로파일에서 항-PD1 요법에 의해 표적화되는 유전자 군은 화살표로 표시된다. 항-PD1 요법의 생물학적 영향과 관련된 정보는 요법 생물학적 영향 부분 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제시된다.
- [0213] 도 31은 표적화된 요법 바이오마커 부분 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)에서 수니티닙을 선택하는 사용자에게 반응하여 요법 생물학적 영향 부분 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 수니티닙 치료와 관련된 정보를 제시하는 스크린샷이다. 사용자는 선택된 치료가 이 정보에 기반하여 조합 요법 내로 혼입되어야 하는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0214] 도 32는 수니티닙을 선택하는 사용자에게 반응하여 콤보 요법 부분에 수니티닙 혼입을 제시하는 스크린샷이다. 항-PD1 및 수니티닙 조합 요법에 의해 표적화되는 유전자 군은 MF 프로파일에서 화살표로 표시된다. 항-PD1 및 수니티닙 요법의 조합과 관련된 정보는 제안된 유효성 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 및 잠재적 유해 효과 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제시된다. 선택된 조합 요법에 매칭하는 공개된 및 진행 중인 임상 시험과 관련된 정보는 진행 중인 및 종료된 콤보 시험 부분 (우측 패널에 나타내어진 바와 같음)에 제시된다.
- [0215] 조합 요법은 2종 초과 요법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용자는 사용자에게 의해 설계된 항-PD1 및 수니티닙 조합 요법에 백신 요법을 첨가할 수 있다.
- [0216] 도 33은 면역요법 바이오마커 부분 (좌측 패널에 나타내어진 바와 같음)에서 백신을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 잠재적 백신 요법, 예컨대 개인화된 신생-항원 백신 및 기성품 백신을 제시하는 스크린샷이다.
- [0217] 도 34는 개인화된 신생-항원 백신 (강조표시에 의해 나타내어진 바와 같음)을 선택하는 것에 반응하여 사용자에게 제공되는 개인화된 신생-항원 백신으로의 치료와 관련된 정보 (하부 중간 패널에 나타내어진 바와 같음)를 제시하는 스크린샷이다.
- [0218] 도 35는 개인화된 신생-항원 백신을 선택하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 콤보 요법 부분에 개인화된 신생-항원 백신의 혼입을 제시하는 스크린샷이다.
- [0219] 도 36은 콤보 요법 부분 내로 이들 요법의 각각을 혼입하는 사용자에게 반응하여 사용자에게 제공되는 콤보 요법 부분에 개인화된 신생-항원 백신 요법, 항-PD1 요법, 및 수니티닙 요법을 제시하는 스크린샷이다.
- [0220] 조합 요법에서의 요법 중 어느 하나는 상이한 요법에 대해 치환될 수 있다. 그러나, 특정한 조합 요법은 환자에 대해 부적절할 수 있다. 부적절한 조합 요법의 사용자의 설계에 반응하여, 소프트웨어는 설계된 콤보 요법이 환자에 대해 부적절하거나 그럴 수 있음을 지시하는 경고를 사용자에게 제공할 것이다. 사용자는 또한 설계된 요법의 조합이 낮은 유효성 점수를 가질 경우에 경고를 받을 수 있다.
- [0221] 도 37은 베무라페닙 요법으로의 수니티닙 요법의 치환이 환자에 대해 부적절한 조합으로서 소프트웨어에 의해 인식된다는 경고를 제시하는 스크린샷이다.
- [0222] **MF 프로파일을 생성하고, 시각화하고, 분류하는 컴퓨터 실행된 방법**
- [0223] 본원에 기재된 기술의 측면은 암 환자의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 생성하고, 시각화하고, 분류하는 컴퓨터 실행된 방법을 제공한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 소프트웨어 프로그램은 상호작용 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)를 사용하여 사용자에게 환자의 MF 프로파일 및/또는 환자의 암과 관련된 다른 정보의 시각적 표시를 제공할 수 있다. 이러한 소프트웨어 프로그램은 클라우드-컴퓨팅 환경, 사용자와 공동-위치된 디바이스 (예를 들어, 사용자의 랩탑, 데스크탑, 스마트폰 등), 사용자로부터 원거리의 1개 이상의 디바이스 (예를 들어, 1개 이상의 서버) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 컴퓨팅 환경에서 실행할 수 있다.
- [0225] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 기법은 도 2a에 나타내어진 예시적인 환경(200)에서 실행될 수 있다. 도 2a에 나타난 바와 같이, 예시적인 환경(200) 내에서, 환자(202)의 1종 이상의 생물학적 샘플은 실험실(204)에 제공될 수 있다. 실험실(204)은 생물학적 샘플(들)을 프로세싱하여 발현 데이터 (예를 들어, DNA, RNA, 및/또는 단백질 발현 데이터)를 얻고, 이를 네트워크(208)를 통해 환자(202)에 관한 정보를 저장하는 적어도 하나의 데이터베이스(206)에 제공할 수 있다.

- [0226] 네트워크(208)는 광역 네트워크 (예를 들어, 인터넷), 근거리 네트워크 (예를 들어, 회사 인트라넷), 및/또는 임의의 다른 적합한 유형의 네트워크일 수 있다. 도 2a에 나타내어진 디바이스 중 임의의 것은 1개 이상의 유선 링크, 1개 이상의 무선 링크, 및/또는 이들의 임의의 적합한 조합을 사용하여 네트워크(208)에 연결될 수 있다.
- [0227] 도 2a의 예시된 실시양태에서, 적어도 하나의 데이터베이스(206)는 환자에 대한 발현 데이터, 환자에 대한 의학적 병력 데이터, 환자에 대한 시험 결과 데이터, 및/또는 환자(202)에 관한 임의의 다른 적합한 정보를 저장할 수 있다. 저장된 환자에 대한 시험 결과 데이터의 예로는 생검 시험 결과, 영상화 시험 결과 (예를 들어, MRI 결과), 및 혈액 시험 결과를 들 수 있다. 본원에 기재된 기술의 측면은 이 점에 제한되지 않기 때문에, 적어도 하나의 데이터베이스(206)에 저장된 정보는 임의의 적합한 포맷으로 및/또는 임의의 적합한 데이터 구조(들)를 사용하여 저장될 수 있다. 적어도 하나의 데이터베이스(206)는 데이터를 임의의 적합한 방식 (예를 들어, 하나 이상의 데이터베이스, 하나 이상의 파일)으로 저장할 수 있다. 적어도 하나의 데이터베이스(206)는 단일 데이터베이스 또는 다중 데이터베이스일 수 있다.
- [0228] 도 2a에 나타난 바와 같이, 예시적인 환경(200)은 환자(202) 이외의 환자에 대한 정보를 저장할 수 있는 하나 이상의 외부 데이터베이스(216)를 포함한다. 예를 들어, 외부 데이터베이스(216)는 1명 이상의 환자에 대한 (임의의 적합한 유형의) 발현 데이터, 1명 이상의 환자에 대한 의학적 병력 데이터, 1명 이상의 환자에 대한 시험 결과 데이터 (예를 들어, 영상화 결과, 생검 결과, 혈액 시험 결과), 1명 이상의 환자에 대한 인구학적 및/또는 신상 정보, 및/또는 임의의 다른 적합한 유형의 정보를 저장할 수 있다. 일부 실시양태에서, 외부 데이터베이스(들)(216)는 하나 이상의 공개적으로 접속가능한 데이터베이스, 예컨대 TCGA (더 캔서 게놈 아틀라스), 임상 시험 정보의 하나 이상의 데이터베이스, 및/또는 상업적 시퀀싱 공급자에 의해 유지되는 하나 이상의 데이터베이스에서 이용가능한 정보를 저장할 수 있다. 본원에 기재된 기술의 측면은 이 점에 제한되지 않기 때문에, 외부 데이터베이스(들)(216)는 임의의 적합한 하드웨어를 사용하여 임의의 적합한 방식으로 이러한 정보를 저장할 수 있다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 기술의 측면은 이 점에 제한되지 않기 때문에, 적어도 하나의 데이터베이스(206) 및 외부 데이터베이스(들)(216)는 동일한 데이터베이스일 수 있거나, 동일한 데이터베이스 시스템의 일부일 수 있거나, 물리적으로 공동-위치될 수 있다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 환자 정보 데이터베이스(206)에 및/또는 외부 데이터베이스(들)(216)에 저장된 정보는 대상체가 면역 체크포인트 차단 요법에 양성적으로 반응할 가능성이 있는지 또는 양성적으로 반응하지 않을 가능성이 있는지 여부를 결정하는 것과 관련된 본원에 기재된 기법 중 임의의 것을 수행하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보는 네트워크(208)를 통해, 도 39a, 39b, 39c, 39d, 40a 및 40b에 관하여를 비롯한 본원에 기재된 기법 중 어느 하나 이상을 수행하는 서버(들)(210) 상에서 실행하는 소프트웨어에 의해 접속될 수 있다.
- [0231] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 39a를 참조로 기재된 프로세스(3900)를 수행할 수 있다.
- [0232] 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 39b를 참조로 기재된 프로세스(3920)를 수행할 수 있다.
- [0233] 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 적어도 부분적으로 다중 유전자 군에 대한 대상체의 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대해 결정된 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 39c를 참조로 기재된 프로세스(3940)를 수행할 수 있다.
- [0234] 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체를 대상체의 MF 프로파일에 기반하여 생성된 MF 클러스터 중 하나와 연관시키기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 39d를 참조로 기재된 프로세스(3960)를 수행할 수 있다.
- [0235] 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 대상체에 대한 MF 프로파일을 생성하고, 그래픽 사용자 인터페이스에서 MF 프로파일을 시각화하기 위한 MF 포트레이트를 생성하기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는

216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 40a를 참조로 기재된 프로세스(4000)를 수행할 수 있다.

[0236] 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 생성된 개인화된 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)를 사용자에게 제시하기 위해, 데이터베이스(들)(206 및/또는 216)에 저장된 정보에 접속하고, 이 정보를 사용하여 도 40b를 참조로 기재된 프로세스(4020)를 수행할 수 있다.

[0237] 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 하나 또는 다중 컴퓨팅 디바이스를 포함할 수 있다. 서버(들)(210)가 다중 컴퓨팅 디바이스를 포함하는 경우, 디바이스(들)는 물리적으로 공동-위치되거나 (예를 들어, 단일 방에서) 또는 다중-물리적 위치에 걸쳐 분포될 수 있다. 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)는 클라우드 컴퓨팅 기반 구조의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 서버(들)(210)는 의사(214)가 제휴된 실체 (예를 들어, 병원, 연구 기관)에 의해 작동되는 시설에 공동-위치될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 서버(들)(210)가 환자(202)에 대한 사적인 의학적 데이터에 접속하는 것을 허용하는 것은 보다 용이할 수 있다.

[0238] 도 2a에 나타난 바와 같이, 일부 실시양태에서, 서버(들)(210)에 의해 수행된 분석의 결과는 컴퓨팅 디바이스(214) (이는 휴대용 컴퓨팅 디바이스, 예컨대 랩탑 또는 스마트폰, 또는 고정된 컴퓨팅 디바이스, 예컨대 데스크탑 컴퓨터일 수 있음)를 통해 의사(214)에게 제공될 수 있다. 결과는 서면 보고, e-메일, 그래픽 사용자 인터페이스, 및/또는 임의의 다른 적합한 방식으로 제공될 수 있다. 도 2a의 실시양태에서, 결과는 의사에게 제공되지만, 다른 실시양태에서, 분석의 결과는 환자(202) 또는 환자(202)의 관리인, 건강관리 제공자, 예컨대 간호사, 또는 임상 시험과 관련된 사람에게 제공될 수 있음이 인정되어야 한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 결과는 컴퓨팅 디바이스(212)를 통해 의사(214)에게 제시되는 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, GUI는 컴퓨팅 디바이스(212) 상에서 실행하는 웹 브라우저에 의해 표시되는 웹페이지의 일부로서 사용자에게 제시될 수 있다. 일부 실시양태에서, GUI는 컴퓨팅 디바이스(212) 상에서 실행하는 애플리케이션 프로그램 (웹-브라우저와는 상이함)을 사용하여 사용자에게 제시될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 컴퓨팅 디바이스(212)는 모바일 디바이스 (예를 들어, 스마트폰)일 수 있으며, GUI는 모바일 디바이스 상에서 실행하는 애플리케이션 프로그램 (예를 들어, "앱")을 통해 사용자에게 제시될 수 있다.

[0240] 컴퓨팅 디바이스(212) 상에 제시되는 GUI는 콤팩트하고 고도로 정보적인 새로운 방식으로 환자 및 환자의 암 둘 다와 관련된 폭넓은 범위의 종양학적 데이터를 제공한다. 이전에, 종양학적 데이터는 데이터의 다중 공급원으로부터 및 다중 시간에 얻어졌으며, 이는 이러한 정보를 얻는 프로세스를 시간 및 재정적 관점 둘 다에서 비싸게 만들었다. 본원에 예시된 기법 및 그래픽 사용자 인터페이스를 사용하여, 사용자는 사용자에게 대한 더 적은 수요로 및 이러한 정보를 제공하는데 필요한 컴퓨팅 자원에 대한 더 적은 수요로 동시에 동일한 양의 정보에 접속할 수 있다. 사용자에게 대한 낮은 수요는 정보의 다양한 공급원을 검색하는 것과 연관된 임상의 오차를 감소시키는 기능을 한다. 컴퓨팅 자원에 대한 낮은 수요는 프로세서 전력, 네트워크 대역폭, 및 폭넓은 범위의 종양학적 데이터를 제공하는데 필요한 메모리를 감소시키는 기능을 하며, 이는 컴퓨팅 기술의 개선이다.

[0241] 도 2b는 환자(202)에 관한 정보를 함유하는 예시적인 GUI(250)의 블록 다이어그램을 나타낸다. GUI(250)는 환자(202)에 관한 상이한 유형의 정보를 제공하는 별개의 부분을 포함할 수 있다. 예시적인 GUI(150)는 하기 부분을 포함한다: 환자 정보 부분(252), 분자-기능적 (MF) 포트레이트 부분(260), 임상 시험 정보 부분(262), 면역요법 부분(254), 효능 예측자 부분(256), 및 표적화된 요법 선택 부분(258).

[0242] 환자 정보 부분(252)은 환자 및 환자의 암에 관한 일반적 정보를 제공할 수 있다. 환자에 관한 일반적 정보는 환자의 성명 및 출생일, 환자의 보험 제공자, 및 환자에 대한 접촉 정보, 예컨대 주소 및 전화 번호와 같은 정보를 포함할 수 있다. 환자의 암에 관한 일반적 정보는 환자의 진단, 재발 및/또는 완화의 환자의 병력, 및 환자의 암의 병기와 관련된 정보를 포함할 수 있다. 환자 정보 부분(252)은 또한 환자에 대한 잠재적 치료 옵션 및/또는 이전에 투여된 치료와 관련된 정보를 제공할 수 있다.

[0243] 분자-기능적 (MF) 포트레이트 부분(260)은 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 그의 분자 및 세포 조성물, 및 생물학적 프로세스에 관한 종양의 그래픽 묘사를 지칭하는 분자 기능적 종양 포트레이트 (MF 프로파일)를 포함할 수 있다. 환자의 MF 프로파일과 관련된 추가의 측면은 본원에서 제공된다.

[0244] 임상 시험 정보 부분(262)은 환자에게 투여될 수 있고/거나 투여될 요법에 대한 임상 시험과 관련된 정보를 포함할 수 있다. 임상 시험 정보 부분(262)은 진행중인 임상 시험 또는 완료된 임상 시험에 관한 정보를 제공할 수 있다. 임상 시험 정보 부분(262)에서 제공될 수 있는 정보는 임상 시험에 사용된 요법과 관련된 정보, 예컨

대 투여량 및 투여량 레지멘, 임상 시험에 참여하는 환자의 수 및 진단, 및 환자 결과를 포함할 수 있다.

- [0245] 면역요법 부분(254)은 그것이 면역요법과 관련되기 때문에 환자 특이적 정보를 포함할 수 있다. 면역요법 부분(254)은 상이한 면역요법, 예를 들어, 면역 체크포인트 차단 요법, 항암 백신 요법, 및 T 세포 요법에 대한 이러한 정보를 제공할 수 있다. 면역요법과 관련된 환자 특이적 정보는 환자에 관한 정보, 예컨대 면역요법과 연관된 환자의 바이오마커 및/또는 환자의 암에 관한 정보, 예컨대 환자의 종양에서의 면역 세포의 조성을 포함할 수 있다.
- [0246] 효능 예측자 부분(256)은 면역요법 부분(254)에서 제시된 환자 특이적 정보에 기반하여 면역요법에 대한 환자의 예측되는 반응의 지표인 정보를 포함할 수 있다.
- [0247] 표적화된 요법 선택 부분(258)은 그것이 표적화된 요법과 관련되기 때문에 환자 특이적 정보를 포함할 수 있다. 표적화된 요법 선택 부분(258)은 상이한 표적화된 요법, 예를 들어, 키나제 억제제 요법, 화학요법, 및 항암 항체 요법에 대한 이러한 정보를 제공할 수 있다. 표적화된 요법과 관련된 환자 특이적 정보는 환자에 관한 정보, 예컨대 표적화된 요법과 연관된 환자의 바이오마커 및/또는 환자의 암에 관한 정보, 예컨대 돌연변이가 환자의 종양에 존재하는지 여부를 포함할 수 있다.
- [0248] 도 2b의 그래픽 사용자 인터페이스(250)의 예시적인 예는 도 2c의 그래픽 사용자 인터페이스(270)로서 나타내어진다. 도 2c에 나타난 바와 같이, 환자 정보 부분(272)은 상이한 패널, 예를 들어, 전체 상태 패널, 질환 특징 패널, 및 일반적 권고사항 패널에 상이한 정보를 제공할 수 있다. 전체 상태 패널은 일부 실시양태에서, 환자에 관한 일반적 정보, 예컨대 환자 성명 및 환자 연령을 제공할 수 있다. 질환 특징 패널은 일부 실시양태에서, 환자의 암에 관한 정보, 예컨대 암의 유형 및 암의 병기를 제공할 수 있다. 일반적 권고사항 패널은 일부 실시양태에서, 환자에 대한 이전의 치료 및 가능한 치료 옵션을 제공할 수 있다.
- [0249] 임상 시험 정보 부분(282a)은 항-PD1 요법에 대한 임상 시험과 관련된 정보를 제공한다. 임상 시험 정보 부분(282a) (상부 부분에 나타내어진 바와 같음)은 항-PD1 요법 및 다른 요법, 예컨대 백신 또는 IFN α 요법에 대한 환자 전체 반응률 (ORR)을 제공하는 그래프를 나타낸다. 사용자는 임상 시험 정보 부분(282a)의 부분을 선택하여 환자 무진행 생존 (PFS) 및/또는 환자 전체 생존 (OS)과 관련된 정보에 접속할 수 있다. 임상 시험 정보 부분(282a) (하부 부분에 나타내어진 바와 같음)은 임상 시험의 간단한 설명을 비롯한 사용자에게 제시될 수 있는 상이한 임상 시험과 관련된 정보를 제공한다.
- [0250] 임상 시험 정보 부분(282b)은 상이한 표적화된 요법에 대한 임상 시험과 관련된 정보를 제공한다. 임상 시험 정보 부분(282b) (상부 부분에 나타내어진 바와 같음)은 수니티닙 (SU), 이마티닙 (IM), 베무라페닙 (VER) 및 다브라페닙 (DAB)을 비롯한 상이한 표적화된 요법에 대한 환자 전체 반응률 (ORR)을 제공하는 그래프를 나타낸다. 사용자는 임상 시험 정보 부분(282b)의 부분을 선택하여 환자 무진행 생존 (PFS) 및/또는 환자 전체 생존 (OS)과 관련된 정보에 접속할 수 있다. 임상 시험 정보 부분(282b) (하부 부분에 나타내어진 바와 같음)은 임상 시험의 간단한 설명을 비롯한 사용자에게 제시될 수 있는 상이한 임상 시험과 관련된 정보를 제공한다.
- [0251] 면역요법 부분(274)은 면역요법과 연관된 환자 특이적 정보 및 그 면역요법에 대한 환자의 예측되는 반응의 지표인 정보를 제공한다. 면역요법 부분(274)은 항-PD1 요법, 치료 암 백신, IFN α 요법, IL2 요법, 항-CTLA4 요법, 및 항-혈관신생 요법에 대한 이러한 정보를 제공한다. 면역요법 부분(274)에 나타내어진 환자 특이적 정보는 다양한 면역요법과 관련된 환자의 바이오마커 정보 및 그들의 바이오마커로부터 계산된 환자의 요법 점수를 포함한다.
- [0252] 효능 예측자 부분(276a)은 면역요법 부분(274)에 제시된 환자 특이적 정보에 기반하여 항-PD1 요법에 대한 환자의 예측되는 반응의 지표인 정보를 제공한다. 효능 예측자 부분(276b)은 면역요법 부분(274)에 제시된 환자 특이적 정보에 기반하여 항-CTLA4 요법에 대한 환자의 예측되는 반응의 지표인 정보를 제공한다.
- [0253] 표적화된 요법 선택 부분(278)은 표적화된 요법과 연관된 환자 특이적 정보 및 표적화된 요법에 대한 환자의 예측되는 반응의 지표인 정보를 제공한다. 표적화된 요법 선택 부분(278)은 수니티닙 (SU), 이마티닙 (IM), 베무라페닙 (VER), 다브라페닙 (DAB), 트라메티닙, 및 파조파닙에 대한 이러한 정보를 제공한다. 표적화된 요법 선택 부분(278)에 나타내어진 환자 특이적 정보는 다양한 표적화된 요법과 관련된 환자의 바이오마커 정보 및 그들의 바이오마커로부터 계산된 환자의 요법 점수를 포함한다.
- [0254] 본원에 기재된 기술의 실시양태 중 임의의 것과 관련되어 사용될 수 있는 컴퓨터 시스템(3800)의 예시적인 실행을 도 38에 나타낸다. 컴퓨터 시스템(600)은 하나 이상의 컴퓨터 하드웨어 프로세서(3800) 및 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체 (예를 들어, 메모리(3820) 및 하나 이상의 비-휘발성 저장 디바이스(3830))를 포함하

는 하나 이상의 제조품을 포함할 수 있다. 프로세서(들)(3810)는 메모리(3820)에 대한 쓰기 데이터 및 그로부터의 읽기 데이터 및 비-휘발성 저장 디바이스(들)(3830)를 임의의 적합한 방식으로 제어할 수 있다. 본원에 기재된 기능성 중 임의의 것을 수행하기 위해, 프로세서(들)(3810)는 프로세서(들)(3810)에 의한 실행을 위한 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서 기능할 수 있는, 하나 이상의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체 (예를 들어, 메모리(3820))에 저장된 하나 이상의 프로세서-실행가능한 명령을 실행할 수 있다.

[0255] 본원에 기재된 시스템 및 방법은 대상체의 MF 프로파일을 계산하고, MF 프로파일을 기존의 MF 프로파일 클러스터와 연관시키는 것을 제공한다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일을 계산하고, 계산된 MF 프로파일을 기존의 MF 프로파일 클러스터와 연관시키는 컴퓨터-실행된 프로세스는 도 39a 및 39c를 참조로 기재된다.

[0256] 도 39a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 대상체 (예를 들어, 암 환자)에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(3900)의 흐름도이다. 프로세스(3900)는 임의의 적합한 컴퓨팅 디바이스(들)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 랩탑 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터, 1개 이상의 서버에 의해, 클라우드 컴퓨팅 환경에서, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 수행될 수 있다.

[0257] 프로세스(3900)는 작동(3902)에서 시작하며, 여기서 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 데이터가 얻어진다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립토크 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 데이터를 얻는 것은 발현 데이터를 환자로부터의 생물학적 샘플로부터 및/또는 이러한 발현 데이터를 저장하는 데이터베이스로부터 얻는 것을 포함한다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 "발현 데이터를 얻기"라는 표제의 섹션에서 제공된다.

[0258] 다음으로, 프로세스(3900)는 작동(3904)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결합함으로써 결정된다. MF 프로파일은 본원에 기재된 유형 중 임의의 것을 비롯한 임의의 유형의 암을 갖는 대상체에 대해 결정될 수 있다. MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화(GSEA) 점수로서 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 "MF 프로파일"이라는 표제의 섹션에서 제공된다.

[0259] 다음으로, 프로세스(3900)는 작동(3906)으로 진행하며, 여기서 대상체의 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터가 확인된다. 대상체의 MF 프로파일은 본원에 기재된 MF 프로파일 클러스터 유형의 유형 중 임의의 것과 연관될 수 있다. 대상체의 MF 프로파일은 임의의 적합한 방식으로 MF 프로파일 클러스터 중 하나 또는 다수와 연관될 수 있다. 예를 들어, MF 프로파일은 유사성 계량을 사용하여 MF 프로파일 클러스터 중 하나와 연관될 수 있다 (예를 들어, MF 프로파일을 그의 중심이 유사성 계량에 따른 MF 프로파일과 가장 가까운 MF 프로파일 클러스터와 연관시킴으로써). 또 다른 예로서, 통계적 분류자 (예를 들어, k-평균 분류자 또는 임의의 다른 적합한 유형의 통계적 분류자)는 MF 프로파일을 MF 클러스터 중 하나 또는 다수에 속하는 것으로서 분류하도록 훈련될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0260] 임의로, 프로세스(3900)는 작동(3908)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 요법이 확인된 MF 프로파일 클러스터에 기반하여 확인된다. 확인된 요법은 환자의 암 및 그들의 확인된 MF 프로파일 클러스터에 따라 임의의 유형의 항암 요법일 수 있다. 단일 항암 요법 또는 항암 요법의 조합은 작동(3908)에서 확인될 수 있다. MF 프로파일 클러스터에 기반하여 요법을 확인하는 것은 대상체에 대한 적합한 요법을 확인하기 위해 대상체에 비유효하거나 해로울 수 있는 그러한 요법을 배제하는 것을 포함한다. 임상적 목적을 위해 환자의 확인된 MF 프로파일 클러스터를 사용하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "적용"에서 제공된다.

[0261] 대상체의 MF 프로파일은 일부 실시양태에서, MF 프로파일을 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)에서 사용자에게 표시하고, MF 프로파일에 관한 정보를 리포트에 포함시키고, 사용자에게 이메일을 전송함으로써, 및/또는 임의의 다른 적합한 방식으로 사용자에게 출력될 수 있다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일 및 다른 환자 관련된 정보는 도 3-37에 나타내어진 바와 같이 GUI에서 사용자에게 제공될 수 있다.

[0262] 이러한 방식으로, 환자의 MF 프로파일이 확인되고, 암에 대한 치료의 효능을 평가하고/거나, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는 것을 비롯한 다양한 임상적 목적에 사용될 수 있다.

[0263] 도 39c는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 대상체 (예를 들어, 암 환자)에 대한 MF 프로파일을 연

관시키는 기존의 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(3940)의 흐름도이다. 프로세스(3940)는 임의의 적합한 컴퓨팅 디바이스(들)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 랩탑 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터, 1개 이상의 서버에 의해, 클라우드 컴퓨팅 환경에서, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 수행될 수 있다.

[0264] 프로세스(3940)는 작동(3942)에서 시작하며, 여기서 특정한 유형의 암을 갖는 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것은 발현 데이터를 환자로부터의 생물학적 샘플로부터 및/또는 이러한 발현 데이터를 저장하는 데이터베이스로부터 얻는 것을 포함한다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.

[0265] 다음으로, 프로세스(3940)는 작동(3944)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군은 일부 실시양태에서, 종양 특성 유전자 군으로 이루어진다. 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군은 일부 실시양태에서, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진다.

[0266] 작동(3944)은 임의의 수의 암 악성종양 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 사용하여 수행될 수 있음이 인정되어야 한다. 예를 들어, MF 프로파일은 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어지고, 암 미세환경과 연관된 유전자 군이 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어지는 19개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트를 사용하여 결정될 수 있다.

[0267] 또 다른 예에서, MF 프로파일은 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어지고, 암 미세환경과 연관된 유전자 군이 MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어지는 30개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트를 사용하여 결정될 수 있다.

[0268] MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군 (또는 기능적 모듈)을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군은 임의의 수의 유전자를 포함할 수 있으며, 임의의 조성물 및 프로세스와 관련될 수 있다. 유전자 군과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일 모듈"에서 제공된다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로서 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0269] 다음으로, 프로세스(3940)는 작동(3946)으로 진행하며, 여기서 특정한 암 유형에 대한 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보가 접속된다. 상이한 MF 프로파일 클러스터는 상이한 암에 대해 접속된다. 예를 들어, 폐암과 연관된 MF 프로파일 클러스터는 프로세스(3940)가 폐암을 갖는 환자에 대해 수행되는 경우에 접속되고, 흑색종과 연관된 MF 프로파일 클러스터는 프로세스(3940)가 흑색종을 갖는 환자에 대해 수행되는 경우에 접속된다. 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개 또는 적어도 20개를 비롯한 특정한 암에 대한 임의의 수의 MF 프로파일 클러스터가 접속될 수 있다. 접속된 MF 프로파일의 수는 일부 실시양태에서, 2 내지 20개, 2 내지 10개, 또는 15 내지 20개일 수 있다. 접속된 MF 프로파일 클러스터의 수는 MF 프로파일 클러스터가 연관되는 특정한 암에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 5개의 MF 프로파일 클러스터는 특정한 암 유형이 폐암인 경우에 접속될 수 있고, 12개의 MF 프로파일 클러스터는 특정한 암이 흑색종인 경우에 접속될 수 있다. 특정한 암에 대한 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것은 다양한 공급원 및/또는 다양한 데이터베이스로부터의 정보에 접속하는 것을 포함할 수 있다.

[0270] 다음으로, 프로세스(3940)는 작동(3948)으로 진행하며, 여기서 대상체의 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터가 확인된다. 대상체의 MF 프로파일은 본원에 기재된 MF 프로파일 클러스터 유형의 유형 중 임의의 것

과 연관될 수 있다. 대상체의 MF 프로파일은 임의의 적합한 방식으로 MF 프로파일 클러스터 중 하나 또는 다수와 연관될 수 있다. 예를 들어, MF 프로파일은 유사성 계량을 사용하여 MF 프로파일 클러스터 중 하나와 연관될 수 있다 (예를 들어, MF 프로파일을 그의 중심이 유사성 계량에 따른 MF 프로파일과 가장 가까운 MF 프로파일 클러스터와 연관시킴으로써). 또 다른 예로서, 통계적 분류자 (예를 들어, k-평균 분류자 또는 임의의 다른 적합한 유형의 통계적 분류자)는 MF 프로파일을 MF 클러스터 중 하나 또는 다수에 속하는 것으로서 분류하도록 훈련될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0271] 대상체의 MF 프로파일은 일부 실시양태에서, MF 프로파일을 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 사용자에게 표시하고, MF 프로파일에 관한 정보를 리포트에 포함시키고, 사용자에게 이메일을 전송함으로써, 및/또는 임의의 다른 적합한 방식으로 사용자에게 출력될 수 있다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일 및 다른 환자 관련된 정보는 도 3-37에 나타내어진 바와 같이 GUI에서 사용자에게 제공될 수 있다.

[0272] 이러한 방식으로, 환자의 MF 프로파일이 확인되고, 암에 대한 치료의 효능을 평가하고/거나, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는 것을 비롯한 다양한 임상적 목적에 사용될 수 있다.

[0273] 본원에 기재된 시스템 및 방법은 MF 프로파일 클러스터를 생성하고, 환자에 대한 MF 프로파일을 생성하고, MF 프로파일을 생성된 MF 클러스터에 연관시키는 것을 제공한다. 예를 들어, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하는 컴퓨터-실행된 프로세스(3920)는 도 39b를 참조로 기재된다. 또 다른 예로서, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체를 대상체의 MF 프로파일에 기반하여 생성된 MF 클러스터 중 하나와 연관시키는 컴퓨터-실행된 프로세스(3960)는 도 39d를 참조로 기재된다.

[0274] 도 39b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(3920)의 흐름도이다. MF 프로파일 클러스터는 그 유형의 암을 갖는 환자로부터 얻어진 발현 데이터를 사용하여 임의의 암에 대해 생성될 수 있다. 예를 들어, 흑색종과 연관된 MF 프로파일 클러스터는 흑색종 환자로부터의 발현 데이터를 사용하여 생성될 수 있다. 또 다른 예에서, 폐암과 연관된 MF 프로파일 클러스터는 폐암 환자로부터의 발현 데이터를 사용하여 생성될 수 있다.

[0275] 프로세스(3920)는 작동(3922)에서 시작하며, 여기서 특정한 암을 갖는 복수의 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. 발현 데이터가 얻어지는 복수의 대상체는 특정한 암을 갖는 임의의 수의 환자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현 데이터는 복수의 흑색종 환자, 예를 들어, 100명의 흑색종 환자, 1000명의 흑색종 환자, 또는 기술은 그렇게 제한되지 않기 때문에, 임의의 수의 흑색종 환자에 대해 얻어질 수 있다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.

[0276] 다음으로, 프로세스(3920)는 작동(3924)으로 진행하며, 여기서 복수의 대상체에서의 각 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로서 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 "MF 프로파일"이라는 표제의 섹션에서 제공된다.

[0277] 다음으로, 프로세스(3920)는 작동(3926)으로 진행하며, 여기서 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻는다. MF 프로파일은 예를 들어, 커뮤니티 검출 클러스터링, 밀집 클러스터링, k-평균 클러스터링, 또는 계층구조적 클러스터링을 비롯한 본원에 기재된 기법 중 임의의 것을 사용하여 클러스터링될 수 있다. MF 프로파일은 그 유형의 암을 갖는 환자에 대해 생성된 MF 프로파일을 사용하여 임의의 유형의 암에 대해 클러스터링될 수 있다. MF 프로파일 클러스터는 일부 실시양태에서, 제1 MF 프로파일 클러스터, 제2 MF 프로파일 클러스터, 제3 MF 프로파일, 및 제4 MF 프로파일을 포함한다. 제1 - 제4 MF 클러스터의 상대적 크기는 암 유형 중에서 다양할 수 있다. 예를 들어, 제3 MF 프로파일 클러스터 (C로서 나타내어짐)의 크기는 BLCA (방광 요로상피세포 암종)의 그것보다 ACC (부신피질 암종)에 대해 더 컸다. MF 프로파일은 실시예 4에 나타난 바와 같이 상이한 암에 대해 클러스터링되었다. MF 프로파일 클러스터와 관련된 추가의 측면은 "MF 프로파일"이라는 표제의 섹션에서 제공된다.

- [0278] 다음으로, 프로세스(3920)는 작동(3928)으로 진행하며, 여기서 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일들이 저장된다. 본원에 기재된 기술의 측면은 이 점에 제한되지 않기 때문에, MF 프로파일은 임의의 적합한 포맷으로 및/또는 임의의 적합한 데이터 구조(들)를 사용하여 데이터베이스에 저장될 수 있다. 데이터베이스는 데이터를 임의의 적합한 방식으로, 예를 들어 하나 이상의 데이터베이스 및/또는 하나 이상의 파일에 저장할 수 있다. 데이터베이스는 단일 데이터베이스 또는 다중 데이터베이스일 수 있다.
- [0279] 이러한 방식으로, MF 프로파일 클러스터는 환자의 MF 프로파일이 연관될 수 있는 기존의 MF 프로파일 클러스터로서 저장되고, 사용될 수 있다. 기존의 MF 프로파일 클러스터는 일부 실시양태에서, 도 39c를 참조로 기재된 바와 같이 5개의 유전자 군, 19개의 유전자 군, 또는 30개의 유전자 군을 사용하여 생성된 환자의 MF 프로파일과 연관될 수 있다.
- [0280] 도 39d는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터 얻어진 발현 데이터를 사용하여 MF 프로파일 클러스터를 생성하고, 대상체를 대상체의 MF 프로파일에 기반하여 생성된 MF 클러스터 중 하나와 연관시키는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(3960)의 흐름도이다. 프로세스(3960)는 임의의 적합한 컴퓨팅 디바이스(들)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 랩탑 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터, 1개 이상의 서버에 의해, 클라우드 컴퓨팅 환경에서, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 수행될 수 있다.
- [0281] 프로세스(3960)는 작동(3962)에서 시작하며, 여기서 특정한 유형의 암을 갖는 복수의 대상체에서의 각 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것은 발현 데이터를 환자로부터의 생물학적 샘플로부터 및/또는 이러한 발현 데이터를 저장하는 데이터베이스로부터 얻는 것을 포함한다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.
- [0282] 다음으로, 프로세스(3960)는 작동(3964)으로 진행하며, 여기서 복수의 대상체에서의 각 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군 (또는 기능적 모듈)을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군은 임의의 수의 유전자를 포함할 수 있으며, 임의의 조성물 및 프로세스와 관련될 수 있다. 유전자 군과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일 모듈"에서 제공된다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로서 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.
- [0283] 다음으로, 프로세스(3960)는 작동(3966)으로 진행하며, 여기서 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻는다. MF 프로파일은 예를 들어, 커뮤니티 검출 클러스터링, 밀집 클러스터링, k-평균 클러스터링, 또는 계층구조적 클러스터링을 비롯한 본원에 기재된 기법 중 임의의 것을 사용하여 클러스터링될 수 있다. MF 프로파일은 그 유형의 암을 갖는 환자에 대해 생성된 MF 프로파일을 사용하여 임의의 유형의 암에 대해 클러스터링될 수 있다. MF 프로파일 클러스터는 일부 실시양태에서, 제1 MF 프로파일 클러스터, 제2 MF 프로파일 클러스터, 제3 MF 프로파일, 및 제4 MF 프로파일을 포함한다. 제1 - 제4 MF 클러스터의 상대적 크기는 암 유형 중에서 다양할 수 있다. 예를 들어, 제3 MF 프로파일 클러스터 (C로서 나타내어짐)의 크기는 BLCA (방광 요로상피세포 암종)의 그것보다 ACC (부신피질 암종)에 대해 더 컸다. MF 프로파일은 실시예 4에 나타난 바와 같이 상이한 암에 대해 클러스터링되었다. MF 프로파일 클러스터와 관련된 추가의 측면은 "MF 프로파일"이라는 표제의 섹션에서 제공된다.
- [0284] 다음으로, 프로세스(3960)는 작동(3968)으로 진행하며, 여기서 추가의 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. 추가의 대상체에 대한 발현 데이터는 섹션 "발현 데이터를 얻기"에 더 상세히 기재된 바와 같이 임의의 적합한 수단에 의해 얻어질 수 있다. 추가의 대상체에 대한 발현 데이터는 복수의 대상체의 발현 데이터를 얻는데 사용되는 것과 동일한 방식으로 얻어질 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 추가의 대상체에 대한 발현 데이터는 복수의 대상체의 발현 데이터를 얻는데 사용된 것과는 상이한 방식으로 얻어질 수 있다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.
- [0285] 다음으로, 프로세스(3960)는 작동(3970)으로 진행하며, 여기서 추가의 대상체에 대한 MF 프로파일이 추가의 대상체의 발현 데이터를 사용하여 결정된다. 추가의 대상체에 대한 MF 프로파일은 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대

한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군 (또는 기능적 모듈)을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군은 임의의 수의 유전자를 포함할 수 있으며, 임의의 조성물 및 프로세스와 관련될 수 있다. 유전자 군과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일 모듈"에서 제공된다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로서 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0286] 다음으로, 프로세스(3960)는 작동(3972)으로 진행하며, 여기서 대상체의 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터가 확인된다. 대상체의 MF 프로파일은 작동(3966)에서 결정된 MF 프로파일 클러스터의 유형 중 임의의 것과 연관될 수 있다. 대상체의 MF 프로파일은 임의의 적합한 방식으로 MF 프로파일 클러스터 중 하나 또는 다수와 연관될 수 있다. 예를 들어, MF 프로파일은 유사성 계량을 사용하여 MF 프로파일 클러스터 중 하나와 연관될 수 있다 (예를 들어, MF 프로파일을 그의 중심이 유사성 계량에 따른 MF 프로파일과 가장 가까운 MF 프로파일 클러스터와 연관시킴으로써). 또 다른 예로서, 통계적 분류자 (예를 들어, k-평균 분류자 또는 임의의 다른 적합한 유형의 통계적 분류자)는 MF 프로파일을 MF 클러스터 중 하나 또는 다수에 속하는 것으로서 분류하도록 훈련될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0287] 임의로, 프로세스(3960)는 작동(3974)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 요법이 확인된 MF 프로파일 클러스터에 기반하여 확인된다. 확인된 요법은 환자의 암 및 그들의 확인된 MF 프로파일 클러스터에 따라 임의의 유형의 항암 요법일 수 있다. 단일 항암 요법 또는 항암 요법의 조합은 작동(3974)에서 확인될 수 있다. MF 프로파일 클러스터에 기반하여 요법을 확인하는 것은 대상체에 대한 적합한 요법을 확인하기 위해 대상체에 비유효하거나 해로울 수 있는 그러한 요법을 배제하는 것을 포함한다. 임상적 목적을 위해 환자의 확인된 MF 프로파일 클러스터를 사용하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "적용"에서 제공된다.

[0288] 대상체의 MF 프로파일은 일부 실시양태에서, MF 프로파일을 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI)에서 사용자에게 표시하고, MF 프로파일에 관한 정보를 리포트에 포함시키고, 사용자에게 이메일을 전송함으로써, 및/또는 임의의 다른 적합한 방식으로 사용자에게 출력될 수 있다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일 및 다른 환자 관련된 정보는 도 3-37에 나타난 바와 같이 GUI에서 사용자에게 제공될 수 있다.

[0289] 이러한 방식으로, 환자의 MF 프로파일이 확인되고, 암에 대한 치료의 효능을 평가하고/거나, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는 것을 비롯한 다양한 임상적 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0290] 본원에 기재된 시스템 및 방법은 환자에 대한 MF 프로파일을 생성하고, MF 포트레이트로서의 생성된 MF 프로파일의 시각화를 생성하는 것을 제공한다. 예를 들어, MF 프로파일 및 연관된 MF 포트레이트를 생성하는 컴퓨터-실행된 프로세스는 도 40a에 나타내어지고, 5개의 유전자 군을 사용하여 MF 프로파일 및 연관된 MF 포트레이트를 생성하는 컴퓨터-실행된 프로세스는 도 40b에 나타내어진다.

[0291] 도 40a는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, MF 프로파일 및 연관된 MF 포트레이트를 생성하는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(4000)의 흐름도이다. 프로세스(4000)는 임의의 적합한 컴퓨팅 디바이스(들)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 랩탑 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터, 1개 이상의 서버에 의해, 클라우드 컴퓨팅 환경에서, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 수행될 수 있다.

[0292] 프로세스(4000)는 작동(4002)에서 시작하며, 여기서 특정한 유형의 암을 갖는 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것은 발현 데이터를 환자로부터의 생물학적 샘플로부터 및/또는 이러한 발현 데이터를 저장하는 데이터베이스로부터 얻는 것을 포함한다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.

[0293] 다음으로, 프로세스(4000)는 작동(4004)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. MF 프로파일은 본원에 기재된 유형 중 임의의 것을 비롯한 임의의 유형의 암을 갖는 대상체에 대해 결정될 수 있다. MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군 (또는 기능적 모듈)을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로서 계산된다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

- [0294] 다음으로, 프로세스(4000)는 작동(4006)으로 진행하며, 여기서 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트가 결정된다. GUI 요소에 대한 시각적 특징의 예로는 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상을 들 수 있다. 시각적 특징의 세트는 임의의 수의 시각적 특징을 함유할 수 있다. GUI 요소는 예를 들어, 유전자, 유전자 군, 바이오마커, 및 바이오마커 정보를 포함한다. 복수의 GUI 요소는 임의의 수의 GUI 요소를 함유할 수 있다. 시각적 특징 및 GUI 요소의 추가의 측면은 도 3-37에 나타내어지고/거나, 이를 참조로 기재된다.
- [0295] 다음으로, 프로세스(4000)는 작동(4008)으로 진행하며, 여기서 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트가 결정된다. GUI 요소에 대한 시각적 특징의 예로는 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상을 들 수 있다. 시각적 특징의 세트는 임의의 수의 시각적 특징을 함유할 수 있다. GUI 요소는 예를 들어, 유전자, 유전자 군, 바이오마커, 및 바이오마커 정보를 포함한다. 복수의 GUI 요소는 임의의 수의 GUI 요소를 함유할 수 있다. 시각적 특징 및 GUI 요소의 추가의 측면은 도 3-37에 나타내어지고/거나, 이를 참조로 기재된다.
- [0296] 다음으로, 프로세스(4000)는 작동(4010)으로 진행하며, 여기서 제1 GUI 요소를 포함하는 제1 부분 및 제2 GUI 요소를 포함하는 제2 부분을 함유하는 GUI가 생성된다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일 및 다른 환자 관련된 정보는 도 3-37에 나타난 바와 같이 GUI에서 사용자에게 제공될 수 있다. 도 3-37에 나타내어진 GUI와 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일의 시각화"에서 제공된다.
- [0297] 다음으로, 프로세스(4000)는 작동(4012)으로 진행하며, 여기서 생성된 개인화된 GUI는 사용자에게 제시된다. 일부 실시양태에서, GUI는 웹 브라우저에 의해 표시되는 웹페이지의 일부로서 사용자에게 제시될 수 있다. 일부 실시양태에서, GUI는 애플리케이션 프로그램 (웹-브라우저와는 상이함)을 사용하여 사용자에게 제시될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, GUI는 모바일 디바이스 상에서 실행하는 애플리케이션 프로그램 (예를 들어, "앱")을 통해 사용자에게 제시될 수 있다.
- [0298] 도 40b는 본원에 기재된 기술의 일부 실시양태에 따른, 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군을 사용하여 MF 프로파일, 및 연관된 MF 포트레이트를 생성하는 예시적인 컴퓨터-실행된 프로세스(4020)의 흐름도이다. 프로세스(4020)는 임의의 적합한 컴퓨팅 디바이스(들)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 랩탑 컴퓨터, 데스크탑 컴퓨터, 1개 이상의 서버에 의해, 클라우드 컴퓨팅 환경에서, 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 수행될 수 있다.
- [0299] 프로세스(4020)는 작동(4022)에서 시작하며, 여기서 특정한 유형의 암을 갖는 대상체에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터가 얻어진다. RNA 발현 데이터는 관련 기술분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 전체 트랜스크립톰 시퀀싱, 총 RNA 시퀀싱, 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것은 발현 데이터를 환자로부터의 생물학적 샘플로부터 및/또는 이러한 발현 데이터를 저장하는 데이터베이스로부터 얻는 것을 포함한다. 발현 데이터를 얻는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "발현 데이터를 얻기"에서 제공된다.
- [0300] 다음으로, 프로세스(4020)는 작동(4024)으로 진행하며, 여기서 대상체에 대한 MF 프로파일이 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 각각의 세트에 대한 발현 수준의 세트를 결정함으로써 결정된다. 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군은 일부 실시양태에서, 종양 특성 유전자 군으로 이루어진다. 암 미세환경과 연관된 적어도 4개의 유전자 군은 일부 실시양태에서, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진다.
- [0301] 작동(4024)은 임의의 수의 암 악성종양 및 암 미세환경과 연관된 유전자 군을 사용하여 수행될 수 있음이 인정되어야 한다. 예를 들어, MF 프로파일은 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어지고, 암 미세환경과 연관된 유전자 군이 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어지는 19개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0302] 또 다른 예에서, MF 프로파일은 암 악성종양과 연관된 유전자 군이 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군,

항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어지고, 암 미세환경과 연관된 유전자 군이 MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양축진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어지는 30개의 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트를 사용하여 결정될 수 있다.

[0303] MF 프로파일은 대상체의 종양 내에 및/또는 주위에 존재하는 조성물 및 프로세스와 관련된 임의의 수의 유전자 군 (또는 기능적 모듈)을 사용하여 결정될 수 있다. 유전자 군은 임의의 수의 유전자를 포함할 수 있으며, 임의의 조성물 및 프로세스와 관련될 수 있다. 유전자 군과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일 모듈"에서 제공된다. 유전자 군 발현 수준은 일부 실시양태에서, 유전자 군에 대한 유전자 세트 풍부화 (GSEA) 점수로써 계산될 수 있다. MF 프로파일을 결정하는 것과 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일"에서 제공된다.

[0304] 다음으로, 프로세스(4020)는 작동(4026)으로 진행하며, 여기서 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트가 결정된다. GUI 요소에 대한 시각적 특징의 예로는 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상을 들 수 있다. 시각적 특징의 세트는 임의의 수의 시각적 특징을 함유할 수 있다. GUI 요소는 예를 들어, 유전자, 유전자 군, 바이오마커, 및 바이오마커 정보를 포함한다. 복수의 GUI 요소는 임의의 수의 GUI 요소를 함유할 수 있다. 시각적 특징 및 GUI 요소의 추가의 측면은 도 3-37에 나타내어지고/거나, 이를 참조로 기재된다.

[0305] 다음으로, 프로세스(4020)는 작동(4028)으로 진행하며, 여기서 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트가 결정된다. GUI 요소에 대한 시각적 특징의 예로는 색상, 음영 또는 패턴, 크기, 및/또는 형상을 들 수 있다. 시각적 특징의 세트는 임의의 수의 시각적 특징을 함유할 수 있다. GUI 요소는 예를 들어, 유전자, 유전자 군, 바이오마커, 및 바이오마커 정보를 포함한다. 복수의 GUI 요소는 임의의 수의 GUI 요소를 함유할 수 있다. 시각적 특징 및 GUI 요소의 추가의 측면은 도 3-37에 나타내어지고/거나, 이를 참조로 기재된다.

[0306] 다음으로, 프로세스(4020)는 작동(4030)으로 진행하며, 여기서 제1 GUI 요소를 포함하는 제1 부분 및 제2 GUI 요소를 포함하는 제2 부분을 함유하는 GUI가 생성된다. 예를 들어, 대상체의 MF 프로파일 및 다른 환자 관련된 정보는 도 3-37에 나타난 바와 같이 GUI에서 사용자에게 제공될 수 있다. 도 3-37에 나타내어진 GUI와 관련된 추가의 측면은 섹션 "MF 프로파일의 시각화"에서 제공된다.

[0307] 다음으로, 프로세스(4020)는 작동(4032)으로 진행하며, 여기서 생성된 개인화된 GUI는 사용자에게 제시된다. 일부 실시양태에서, GUI는 웹 브라우저에 의해 표시되는 웹페이지의 일부로서 사용자에게 제시될 수 있다. 일부 실시양태에서, GUI는 애플리케이션 프로그램 (웹-브라우저와는 상이함)을 사용하여 사용자에게 제시될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, GUI는 모바일 디바이스 상에서 실행하는 애플리케이션 프로그램 (예를 들어, "앱")을 통해 사용자에게 제시될 수 있다.

[0308] GUI에서 제공된 이러한 MF 포트레이트는 암에 대한 치료의 효능을 평가하고/거나, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는 것을 비롯한 본원에 기재된 다양한 임상적 목적에 사용될 수 있다.

적용

[0310] 본원에 기재된 바와 같은 종양 유형 특징규명을 위한 방법 및 조성물은 대상체에서 암의 진행을 모니터링하는 것, 암에 대한 치료의 효능을 평가하는 것, 특정한 치료에 적합한 환자를 확인하는 것, 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는 것 및/또는 대상체에서 재발을 예측하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 임상적 목적에 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 종양 유형에 기반한 암 치료를 위한 진단 및 예측 방법이 본원에 기재된다.

[0311] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암 유형 (예를 들어, 종양 유형) 및 암 예후 사이의 상관관계를 고려하여, 암 치료의 효능, 예컨대 본원에 기재된 것들을 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 다중 생물학적 샘플, 예컨대 본원에 기재된 것들은 치료가 암 치료 전 및 후에 또는 치료의 과정 동안 수행되는 대상체로부터 수집될 수 있다. 대상체로부터의 생물학적 샘플에서의 암 유형 (예를 들어, 종양 유형)은 본원에 기재된 방법 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 암 유형이 대상체가 저조한 예후를 가짐을 지시하며, 암 유형이 치료 후에 또는 치료의 과정에 걸쳐 바람직한 예후의 지표인 암 유형으로 변화하는 경우에 (예를 들어, 초기에 수집된 샘플에서의 제4 MF 프로파일 암 유형과 비교할 경우, 나중에 수집된 샘플에서의 제1 MF 프로파일 암 유형), 이는 치료가 유효함을 지시한다.

- [0312] 대상체가 암 유형에 기반한 치료에 반응성이지 않은 것으로 확인되는 경우에 (예를 들어, 암 유형의 변화가 치료에 반응하여 확인되지 않음), 항암 치료제의 보다 높은 용량 및/또는 보다 큰 빈도의 투여량이 확인된 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 대안적 치료는 제1 또는 후속 치료에 반응성이지 않은 것으로 밝혀진 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제의 투여량 또는 투여량의 빈도는 치료에 반응성이거나 추가의 치료를 필요로 하지 않는 것으로 확인된 대상체에서 유지되거나, 저하되거나, 중단된다. 특정 실시양태에서, 치료제의 투여량 또는 투여량의 빈도는 치료에 비-반응성인 것으로 확인된 대상체에서 증가된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료제는 중단되고, 새로운 (제2) 치료제가 대상체를 치료하는데 사용되거나; (대안적으로) 추가의 (제2) 치료제는 제1 치료제에 비-반응성인 것으로 확인된 대상체에서 첨가된다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 암 유형은 또한 특이적 항암 치료제 (예를 들어, 화학요법)를 사용하여 치료가 가능할 수 있는 암을 확인하는데 사용될 수 있다. 이 방법을 실시하기 위해, 암을 갖는 대상체로부터 수집된 샘플 (예를 들어, 종양 생검)에서의 암 유형은 본원에 기재된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 암 유형이 항암 치료제로의 치료에 감수성인 것으로 확인되는 경우, 방법은 유효량의 항암 치료제를 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 암 유형 특징규명을 위한 방법 및 조성물은 암에 대한 새로운 치료제의 개발에 의존될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 유형은 새로운 요법의 투여 전에, 동안, 또는 후에 대상체에서 새로운 치료제의 효능 또는 암의 진행을 지시하거나 예측할 수 있다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 암 유형 특징규명을 위한 방법 및 조성물은 임상 시험에 참여하기 위한 환자의 적합성을 평가하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암 유형은 임상 시험에 환자를 포함시키는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 구체화된 암 유형 (예를 들어, 유형 A, 또는 제1 MF 프로파일)을 갖는 환자는 임상 시험에 포함된다. 여기서 암 유형 A-D는 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 유형에 상응한다. 일부 실시양태에서, 2가지 구체화된 암 유형 (예를 들어, 제1 MF 프로파일 또는 제4 MF 프로파일) 중 어느 하나를 갖는 환자는 임상 시험에 포함된다. 일부 실시양태에서, 3가지 구체화된 암 유형 중 어느 하나를 갖는 환자 (예를 들어, 제1 MF 프로파일, 제2 MF 프로파일, 또는 제3 MF 프로파일을 갖는 환자)는 임상 시험에 포함된다. 일부 실시양태에서, 4가지 구체화된 암 유형 중 어느 하나를 갖는 환자 (예를 들어, 제1 MF 프로파일, 제2 MF 프로파일, 제3 MF 프로파일, 또는 제4 MF 프로파일을 갖는 환자)는 임상 시험에 포함된다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 암 유형은 임상 시험에서 환자를 배제하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 구체화된 암 유형 (예를 들어, 제1 MF 프로파일)을 갖는 환자는 임상 시험으로부터 배제된다. 일부 실시양태에서, 2가지 구체화된 암 유형 (예를 들어, 제1 MF 프로파일 또는 제4 MF 프로파일) 중 어느 하나를 갖는 환자는 임상 시험으로부터 배제된다. 일부 실시양태에서, 3가지 구체화된 암 유형 중 어느 하나를 갖는 환자 (예를 들어, 제1 MF 프로파일, 제2 MF 프로파일, 또는 제3 MF 프로파일을 갖는 환자)는 임상 시험으로부터 배제된다. 일부 실시양태에서, 4가지 구체화된 암 유형 중 어느 하나를 갖는 환자 (예를 들어, 제1 MF 프로파일, 제2 MF 프로파일, 제3 MF 프로파일, 또는 제4 MF 프로파일을 갖는 환자)는 임상 시험으로부터 배제된다.
- [0317] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 종양 유형 특징규명을 위한 방법 및 조성물은 예를 들어, 연구 목적을 위해서를 비롯한 비-임상적 용도에 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암 세포 기능을 연구하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 종양 프로세스 (예를 들어, 종양 전이)를 평가하는데 사용될 수 있으며, 이는 평가되는 종양 프로세스를 구체적으로 수행하는 표적을 확인하는 것을 비롯한 다양한 목적에 사용될 수 있다.
- [0318] **치료 방법**
- [0319] 본원에 기재된 특정 방법에서, 본원에 기재된 항암 요법의 유효량은 적합한 경로 (예를 들어, 정맥내 투여)를 통해 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여되거나, 투여를 위해 권고될 수 있다.
- [0320] 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 대상체는 암을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 암에 대한 위험이 있는 인간 환자일 수 있다. 암의 예로는 흑색종, 폐암, 뇌암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 간암, 전립선암, 피부암, 신장암, 방광암, 또는 전립선암을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 대상체는 포유동물일 수 있다 (예를 들어, 인간일 수 있음). 포유동물로는 농장 동물 (예를 들어, 가축), 경기 동물, 실험실 동물, 애완동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스, 및 래트를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0321] 암을 갖는 대상체는 통상적인 의학적 검사, 예를 들어, 실험실 시험, 생검, PET 스캔, CT 스캔, 또는 초음파에

의해 확인될 수 있다. 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체는 장애의 1종 이상의 증상, 예를 들어, 설명되지 않는 체중 감소, 열, 피로, 기침, 통증, 피부 변화, 비정상적인 출혈 또는 분비물, 및/또는 신체의 일부에서의 비후 또는 응어리를 나타낼 수 있다. 암에 대한 위험이 있는 대상체는 그 장애에 대한 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 대상체일 수 있다. 예를 들어, 암과 연관된 위험 인자로는 (a) 바이러스 감염 (예를 들어, 포진 바이러스 감염), (b) 연령, (c) 가족력, (d) 심한 알콜 소비, (e) 비만, 및 (f) 담배 사용을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0322] 본원에 사용된 바와 같은 "유효량"은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 활성제와 조합으로, 대상체에게 치료 효과를 부여하는데 요구되는 각각의 활성제의 양을 지칭한다. 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 바와 같이, 건강 실시자의 지식 및 기술 내에서, 치료되는 특정한 상태, 상태의 중증도, 연령, 신체 상태, 크기, 성별 및 중량을 비롯한 개별적 환자 파라미터, 치료의 지속기간, 공동 요법의 성질 (존재하는 경우), 투여의 구체적 경로 등의 인자에 따라 다양하다. 이들 인자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있으며, 통상적인 실험 이하로 다루어질 수 있다. 일반적으로, 개별적 성분 또는 그의 조합의 최대 용량, 즉, 건전한 의학적 판단에 따라 가장 높은 안전한 용량이 사용되는 것이 바람직하다. 그러나, 환자는 의학적 이유, 정신과적 이유로, 또는 사실상 임의의 다른 이유로 보다 낮은 용량 또는 내성가능한 용량을 주장할 수 있음은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0323] 경험적 고려사항, 예컨대 치료 화합물의 반감기는 일반적으로 투여량의 결정에 기여한다. 예를 들어, 인간 면역계와 혼화성인 항체, 예컨대 인간화 항체 또는 전체 인간 항체는 항체의 반감기를 연장시키고, 항체가 숙주의 면역계에 의해 공격되는 것을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 투여의 빈도는 요법의 과정에 걸쳐 결정되고, 조정될 수 있으며, 일반적으로 (그러나 반드시 그렇지 않은) 암의 치료, 및/또는 억제, 및/또는 개선, 및/또는 지연에 기반한다. 대안적으로, 항암 치료제의 지속된 연속 방출 제형은 적절할 수 있다. 지속된 방출을 달성하기 위한 다양한 제형 및 디바이스는 관련 기술분야에 알려져 있다.

[0324] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항암 치료제의 투여량은 항암 치료제의 1개 이상의 용량이 투여된 개체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개체는 항암 치료제의 증분적 투여량이 투여될 수 있다. 투여된 항암 치료제의 효능을 평가하기 위해, 암의 하나 이상의 측면 (예를 들어, 종양 형성, 종양 성장, 또는 암 또는 종양 유형 A-D)이 분석될 수 있다.

[0325] 일반적으로, 본원에 기재된 항암 항체 중 임의의 것의 투여를 위해, 초기 후보 투여량은 약 2 mg/kg일 수 있다. 본 개시내용의 목적상, 전형적인 일일 투여량은 상기 언급된 인자에 따라, 약 임의의 0.1 μ g/kg 내지 3 μ g/kg 내지 30 μ g/kg 내지 300 μ g/kg 내지 3 mg/kg, 내지 30 mg/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 수 일 이상에 걸친 반복된 투여를 위해, 상태에 따라, 치료는 증상의 바람직한 억제 또는 개선이 일어날 때까지 또는 충분한 치료 수준이 달성되어 암, 또는 그의 1종 이상의 증상을 경감시킬 때까지 지속된다. 예시적인 투약 레지멘은 약 2 mg/kg의 초기 용량, 이어서 항체의 약 1 mg/kg의 매주 유지 용량, 또는 이어서 2주마다 약 1 mg/kg의 유지 용량을 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 다른 투여량 레지멘은 실시자 (예를 들어, 의사)가 달성하기 원하는 약물학적 분해의 패턴에 따라 유용할 수 있다. 예를 들어, 1주에 1-4회의 투여가 고려된다. 일부 실시양태에서, 약 3 μ g/mg 내지 약 2 mg/kg의 범위 (예컨대 약 3 μ g/mg, 약 10 μ g/mg, 약 30 μ g/mg, 약 100 μ g/mg, 약 300 μ g/mg, 약 1 mg/kg, 및 약 2 mg/kg)의 투여가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 매주, 2주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다 1회; 또는 매월, 2개월마다, 또는 3개월마다 1회, 또는 그 초과이다. 이 요법의 진행은 통상적인 기법 및 검정에 의해 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 암 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)을 모니터링함으로써 모니터링될 수 있다. 투약 레지멘 (사용되는 치료제를 포함함)은 시간 경과에 따라 다양할 수 있다.

[0326] 항암 치료제가 항체가 아닌 경우, 이는 1 내지 3개의 용량으로 나누어진 약 0.1 내지 300 mg/환자의 체중의 kg의 속도로, 또는 본원에 개시된 바와 같이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정상 체중의 성인 환자에 대해, 약 0.3 내지 5.00 mg/kg의 범위의 용량이 투여될 수 있다. 특정한 투여량 레지멘, 예를 들어, 용량, 시기, 및/또는 반복은 특정한 대상체 및 그 개체의 의학적 병력, 뿐만 아니라 개별적 작용제의 특성 (예컨대 작용제의 반감기, 및 관련 기술분야에 널리 알려진 다른 고려사항)에 의존할 것이다.

[0327] 본 개시내용의 목적상, 항암 치료제의 적절한 투여량은 채용되는 구체적인 항암 치료제(들) (또는 그의 조성물), 암의 유형 및 중증도, 항암 치료제가 예방적 또는 치료적 목적을 위해 투여되는지 여부, 이전의 요법, 항암 치료제에 대한 환자의 임상적 병력 및 반응, 및 담당 의사의 재량에 의존할 것이다. 전형적으로, 임상적은 항암 치료제, 예컨대 항체를 바람직한 결과를 달성하는 투여량이 도달될 때까지 투여할 것이다.

- [0328] 항암 치료제의 투여는 예를 들어, 수혜자의 생리학적 상태, 투여의 목적이 치료적 또는 예방적인지 여부, 및 숙련된 실시자에게 알려진 다른 인자에 따라 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 항암 치료제 (예를 들어, 항암 항체)의 투여는 본질적으로 미리 선택된 기간에 걸쳐 연속적일 수 있거나, 예를 들어, 암을 발달시키기 전에, 동안, 또는 후에 일련의 이격된 용량으로일 수 있다.
- [0329] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하는"은 암 또는 암의 1종 이상의 증상, 또는 암에 대한 소인을 치유하거나, 낮게 하거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 변경시키거나, 구제하거나, 호전시키거나, 개선시키거나, 이에 영향을 미치는 목적으로, 암, 암의 증상, 또는 암에 대한 소인을 갖는 대상체체의 1종 이상의 활성제를 포함하는 조성물의 적용 또는 투여를 지칭한다.
- [0330] 암을 경감시키는 것은 질환의 발달 또는 진행을 지연시키거나, 질환 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. 질환을 경감시키는 것은 반드시 치유적 결과를 요구하지는 않는다. 본원에 사용된 바와 같은, 질환 (예를 들어, 암)의 발달을 "지연시키는"은 질환의 진행을 연기시키고/거나, 방해하고/거나, 감속시키고/거나, 지연시키고/거나, 안정화시키고/거나, 지체시키는 것을 의미한다. 이 지연은 질환의 병력 및/또는 치료되는 개체에 따라 다양한 길이의 시간의 것일 수 있다. 질환의 발달을 "지연시키거나" 경감시키거나, 질환의 발병을 지연시키는 방법은 방법을 사용하지 않는 것과 비교할 경우, 주어진 기간에 질환의 1종 이상의 증상의 발달의 가능성을 감소시키고/거나, 주어진 기간에 증상의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 전형적으로 통계적으로 유의한 결과를 제공하기에 충분한 다수의 대상체를 사용한 임상 연구에 기반한다.
- [0331] 질환의 "발달" 또는 "진행"은 초기 징후 및/또는 질환의 뒤이은 진행을 의미한다. 질환의 발달은 관련 기술분야에 알려진 임상적 기법을 사용하여 검출되고, 평가될 수 있다. 대안적으로 또는 관련 기술분야에 알려진 임상적 기법에 추가로, 질환의 발달은 본원에 기재된 암 유형 (제1-제4 MF 프로파일 유형)에 기반하여 검출가능하고, 평가될 수 있다. 그러나, 발달은 또한 비검출가능할 수 있는 진행을 지칭한다. 이 개시내용의 목적상, 발달 또는 진행은 증상의 생물학적 과정을 지칭한다. "발달"은 발생, 재발, 및 발병을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 암의 "발병" 또는 "발생"은 초기 발병 및/또는 재발을 포함한다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항암 치료제 (예를 들어, 항체)는 암 (예를 들어, 종양) 성장을 적어도 10% (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소시키는데 충분한 양으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항암 치료제 (예를 들어, 항체)는 암 세포 수 또는 종양 크기를 적어도 10% (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소시키는데 충분한 양으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 항암 치료제는 암 유형을 변경시키는 (예를 들어, 암 유형 D에서 암 유형 A로) 데 유효한 양으로 투여된다. 대안적으로, 항암 치료제는 종양 형성 또는 전이를 감소시키는데 유효한 양으로 투여된다.
- [0333] 의학의 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 통상적인 방법은 치료되는 질환의 유형 또는 질환의 부위에 따라 대상체에게 항암 치료제를 투여하는데 사용될 수 있다. 항암 치료제는 또한 다른 통상적인 경로를 통해 투여될, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비내로, 혈측으로, 질내로 또는 삽입된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 피부내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 윤활막내, 흉골내, 경막내, 병변내, 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 또한, 항암 치료제는 예컨대 1-, 3-, 또는 6-개월 데포 주사가능한 또는 생체분해가능한 물질 및 방법을 사용하여 주사가능한 데포 투여 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0334] 주사가능한 조성물은 다양한 담체, 예컨대 식물성 오일, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 에틸 락테이트, 에틸 카르보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올, 및 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)을 함유할 수 있다. 정맥내 주사를 위해, 수용성 항암 치료제는 항체 및 생리학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 제약 제형이 주입되는 드립 방법에 의해 투여될 수 있다. 생리학적으로 허용되는 부형제는 예를 들어, 5% 텍스트로스, 0.9% 염수, 링거 용액, 및/또는 다른 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제제, 예를 들어, 항암 치료제의 적합한 가용성 염 형태의 멸균 제형은 제약 부형제, 예컨대 주사용수, 0.9% 염수, 및/또는 5% 글루코스 용액에 용해되고, 투여될 수 있다.
- [0335] 한 실시양태에서, 항암 치료제는 부위-특이적 또는 표적화된 국소 전달 기법을 통해 투여된다. 부위-특이적 또는 표적화된 국소 전달 기법의 예로는 작용제의 다양한 삽입가능한 데포 공급원 또는 국소 전달 카테터, 예컨대 주입 카테터, 유치 카테터, 또는 바늘 카테터, 합성 이식편, 외막 랩, 셉트 또는 스텐트 또는 다른 삽입가능한 디바이스, 부위 특이적 운반체, 직접 주사, 또는 직접 적용을 들 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 제WO 00/53211

호 및 미국 특허 제5,981,568호를 참조하며, 이들의 각각의 내용은 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

- [0336] 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 발현 벡터, 또는 서브게놈 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 치료 조성물의 표적화된 전달은 또한 사용될 수 있다. 수용체-매개된 DNA 전달 기법은 예를 들어, 문헌 [Findeis *et al.*, Trends Biotechnol. (1993) 11:202]; [Chiou *et al.*, *Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer* (J. A. Wolff, ed.) (1994)]; [Wu *et al.*, J. Biol. Chem. (1988) 263:621]; [Wu *et al.*, J. Biol. Chem. (1994) 269:542]; [Zenke *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:3655]; [Wu *et al.*, J. Biol. Chem. (1991) 266:338]에 기재되어 있다. 상기의 각각의 내용은 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0337] 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 치료 조성물은 유전자 요법 프로토콜에서 국부 투여를 위해 약 100 ng 내지 약 200 mg의 DNA의 범위로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 500 ng 내지 약 50 mg, 약 1 μ g 내지 약 2 mg, 약 5 μ g 내지 약 500 μ g, 및 약 20 μ g 내지 약 100 μ g의 DNA 이상의 농도 범위가 또한 유전자 요법 프로토콜 동안 사용될 수 있다.
- [0338] 치료 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩티드는 유전자 전달 비히클을 사용하여 전달될 수 있다. 유전자 전달 비히클은 바이러스 또는 비-바이러스 기원의 것일 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 1:51]; [Kimura, Human Gene Therapy (1994) 5:845]; [Connelly, Human Gene Therapy (1995) 1:185]; 및 [Kaplitt, Nature Genetics (1994) 6:148]). 상기의 각각의 내용은 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다. 이러한 코딩 서열의 발현은 내인성 포유동물 또는 이중 프로모터 및/또는 인핸서를 사용하여 유도될 수 있다. 코딩 서열의 발현은 구성적이거나 조절될 수 있다.
- [0339] 바람직한 폴리뉴클레오타이드의 전달 및 바람직한 세포에서의 발현을 위한 바이러스-기재 벡터는 관련 기술분야에 널리 알려져 있다. 예시적인 바이러스-기재 비히클로는 재조합 레트로바이러스 (예를 들어, PCT 공개 제WO 90/07936호; 제WO 94/03622호; 제WO 93/25698호; 제WO 93/25234호; 제WO 93/11230호; 제WO 93/10218호; 제WO 91/02805호; 미국 특허 제5,219,740호 및 제4,777,127호; 영국 특허 제2,200,651호; 및 유럽 특허 제0 345 242 호 참조), 알파바이러스-기재 벡터 (예를 들어, 신드비스 바이러스 벡터, 썸리키 삼립 바이러스 (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), 로스강 바이러스 (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) 및 베네수엘라 말 뇌염 바이러스 (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532)), 및 아데노-연관된 바이러스 (AAV) 벡터 (예를 들어, PCT 공개 제WO 94/12649호, 제WO 93/03769호; 제WO 93/19191호; 제WO 94/28938호; 제WO 95/11984호 및 제WO 95/00655호 참조)를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 문헌 [Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147]에 기재된 바와 같은 사멸된 아데노바이러스에 연결된 DNA의 투여는 또한 채용될 수 있다. 상기의 각각의 내용은 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0340] 단독으로 사멸된 아데노바이러스에 연결되거나 비연결된 다가양이온 축합된 DNA (예를 들어, 문헌 [Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3:147] 참조); 리간드-연결된 DNA (예를 들어, 문헌 [Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264:16985] 참조); 진핵생물 세포 전달 비히클 세포 (예를 들어, 미국 특허 제5,814,482호; PCT 공개 제WO 95/07994호; 제WO 96/17072호; 제WO 95/30763호; 및 제WO 97/42338호 참조) 및 세포막과의 핵 전하 중성화 또는 융합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-바이러스 전달 비히클 및 방법은 또한 채용될 수 있다. 네이키드 DNA는 또한 채용될 수 있다. 예시적인 네이키드 DNA 도입 방법은 PCT 공개 제WO 90/11092호 및 미국 특허 제5,580,859호에 기재되어 있다. 유전자 전달 비히클로서 작용할 수 있는 리포솜은 미국 특허 제5,422,120호; PCT 공개 제WO 95/13796호; 제WO 94/23697호; 제WO 91/14445호; 및 유럽 특허 제0524968호에 기재되어 있다. 추가의 접근법은 문헌 [Philip, Mol. Cell. Biol. (1994) 14:2411]에, 및 [Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 91:1581]에 기재되어 있다. 상기의 각각의 내용은 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0341] 또한, 발현 벡터는 단백질-기재 항암 치료제 (예를 들어, 항암 항체) 중 임의의 것의 직접 발현에 사용될 수 있음이 명백하다. 예를 들어, 생물학적 활성을 유발하는 암을 차단 (부분적 내지 전체적 차단)할 수 있는 펩티드 억제제는 관련 기술분야에 알려져 있다.
- [0342] 일부 실시양태에서, 1종 초과인 항암 치료제, 예컨대 항체 및 소분자 억제성 화합물은 치료를 필요로 하는 대상 체에게 투여될 수 있다. 작용제는 서로 동일한 유형 또는 상이한 유형의 것일 수 있다. 적어도 1종, 적어도 2종, 적어도 3종, 적어도 4종, 또는 적어도 5종의 상이한 작용제는 공동-투여될 수 있다. 일반적으로, 투여를 위한 항암제는 서로 유해하게 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는다. 항암 치료제는 또한 작용제의 유효성을 향상시키고/거나 보완하도록 기능하는 다른 작용제와 함께 사용될 수 있다.
- [0343] 치료 효능은 관련 기술분야에 널리 알려진 방법, 예를 들어, 치료의 대상이 되는 환자에서 종양 성장 또는 형성

을 모니터링함으로써 평가될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 치료 효능은 치료의 과정에 걸쳐 (예를 들어, 치료 전에, 동안, 및 후에) 종양 유형을 모니터링함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 하기 실시예 5를 참조한다.

[0344] **조합 요법**

[0345] 단독요법과 비교 시, 치료 접근법의 조합은 많은 연구에서 보다 높은 효능을 나타내었지만, 조합되는 처방의 선택 및 조합 요법 레지멘의 설계는 추측적으로 남아 있다. 가능한 조합의 수는 현재 극도로 높음을 고려하여, 특정한 환자에 관한 객관적 정보에 기반하여 약물 및 처방의 조합을 선택하는 것을 도울 도구에 대한 큰 필요가 있다. 구체적 조합 요법을 설계하거나 선택하기 위한 암 MF 프로파일의 사용은 제제의 최적 조합을 선택하기 위한 과학적 기반을 확립한다.

[0346] 조합 요법을 설계하기 위해 MF 프로파일을 사용하는 경우, 합리적 수준의 포트레이트 상세사항을 정의할 수 있다. 알려진 치료 이펙터를 갖는 모듈의 포트레이트를 생성하는 것은 권할 만한 반면, 현재 의학적 접근법을 사용하여 영향을 받지 않을 수 있는 모듈은 배제될 수 있다. 동시에, 약물 또는 다른 요법 (예를 들어, 방사선, 세포 요법, 종양용해성 바이러스 등)에서 구현되는 이펙터를 갖지 않는, 질환의 결과에 중요한 모듈이 있을 수 있다. 이러한 모듈은 과학적인 가치를 가질 수 있으며, 그들의 보존은 연구 작업에 의도되는 포트레이트에 타당하다.

[0347] 상기 언급된 바와 같이, 또한, 항암 치료제 또는 1종 이상의 항암 치료제 또는 1종 이상의 추가의 요법 (예를 들어, 수술 및/또는 방사선요법)의 임의의 조합을 사용하여 암을 치료하거나 암을 치료하는 것을 권고하는 방법이 본원에서 제공된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 조합 요법은 순차적 방식으로의, 즉, 각각의 치료제가 상이한 시간에 투여되는 1종 초과 치료 (예를 들어, 항체 및 소분자 또는 항체 및 방사선요법)의 투여, 뿐만 아니라 실질적으로 동시적 방식으로의 이들 치료제, 또는 작용제 또는 요법 중 적어도 2종의 투여를 포함한다.

[0348] 각각의 작용제 또는 요법의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내, 피하 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해 영향을 받을 수 있다. 작용제 또는 요법은 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 작용제 (예를 들어, 소분자)는 경구로 투여될 수 있고, 제2 작용제 (예를 들어, 항체)는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0349] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "순차적"은 달리 명시되지 않는다면, 규칙적 순차 또는 순서를 특징으로 하는 것을 의미하며, 예를 들어, 투여 레지멘이 항체 및 소분자의 투여를 포함하는 경우, 순차적 투여 레지멘은 소분자의 투여 전에, 동시에, 실질적으로 동시에, 또는 후에 항체의 투여를 포함할 수 있지만, 둘 다의 작용제는 규칙적 순차 또는 순서로 투여될 것이다. 용어 "별개의"는 달리 명시되지 않는다면, 하나를 다른 것으로부터 떨어지게 유지하는 것을 의미한다. 용어 "동시에"는 달리 명시되지 않는다면, 동시에 일어나거나 수행됨을 의미하며, 즉, 본 발명의 작용제는 동시에 투여된다. 용어 "실질적으로 동시에"는 작용제가 서로의 수 분 내에 (예를 들어, 서로의 10분 내에) 투여되는 것을 의미하며, 합동 투여 뿐만 아니라 연속적 투여를 포함하는 것으로 의도되지만, 투여가 연속적인 경우, 이는 단지 짧은 기간 (예를 들어, 그것이 의학적 실시자가 2가지 작용제를 별개로 투여하는데 걸리는 시간) 동안 시간에 있어서 분리된다. 본원에 사용된 바와 같은 공동 투여 및 실질적으로 동시 투여는 상호교환가능하게 사용된다. 순차적 투여는 본원에 기재된 작용제 또는 요법의 시간적으로 분리된 투여를 지칭한다.

[0350] 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 (예를 들어, 비타민) 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선요법)과 추가의 조합으로의 항암 치료제 (예를 들어, 항체)의 투여를 포함할 수 있다.

[0351] 항암 치료제의 임의의 조합은 암을 치료하기 위해 임의의 순차로 사용될 수 있음이 인정되어야 한다. 본원에 기재된 조합은 확인된 종양 유형 (예를 들어, 유형 A-D)을 변경시키고/거나, 종양 형성 또는 종양 성장을 감소시키고/거나, 암과 연관된 적어도 1종의 증상을 경감시키는 것의 유효성, 또는 조합의 또 다른 작용제의 부작용을 완화시키기 위한 유효성을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자에 기반하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공된 바와 같은 조합된 요법은 조합의 각각의 개별적 구성원과 연관된 부작용, 예를 들어, 투여되는 항암제와 연관된 부작용 중 임의의 것을 감소시킬 수 있다.

[0352] 일부 실시양태에서, 항암 치료제는 항체, 면역요법, 방사선 요법, 외과적 요법, 및/또는 화학요법이다.

[0353] 항체 항암제의 예로는 알렘투주맙 (캄파트), 트라스투주맙 (헤르셉틴), 이브리투모맙 티옥세탄 (제발린), 브렌투시맙 베도틴 (아드세트리스), 아도-트라스투주맙 엠탄신 (카드실라), 블리나투모맙 (블린시토), 베바시주맙

(아바스틴), 세톡시맵 (에르비투스), 이필리무맵 (에르보이), 니볼루맵 (옵디보), 켈브롤리주맵 (키트루다), 아테졸리주맵 (테센트릭), 아벨루맵 (바벤시오), 두르발루맵 (임핀지), 및 파니투무맵 (벡티빅스)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0354] 면역요법의 예로는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, CTLA-4 억제제, 입양 세포 전달, 치료 암 백신, 종양용해성 바이러스 요법, T-세포 요법, 및 면역 체크포인트 억제제를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0355] 방사선 요법의 예로는 이온화 방사선, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법, 전신 방사능 동위원소, 및 방사선민감제를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0356] 외과적 요법의 예로는 치유적 수술 (예를 들어, 종양 제거 수술), 예방적 수술, 복강경 수술, 및 레이저 수술을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0357] 화학치료제의 예로는 카르보플라틴 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 겐시타빈, 나브-파클리탁셀, 파클리탁셀, 페메트렉시드, 및 비노렐빈을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0358] 화학요법의 추가의 예로는 백금화제, 예컨대 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴, 테트라니트레이트, 피코플라틴, 프롤린단, 아로플라틴 및 다른 유도체; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸, 벨로테칸, 및 다른 유도체; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드 (VP-16), 다우노루비신, 독소루비신제 (예를 들어, 독소루비신, 독소루비신 히드로클로라이드, 독소루비신 유사체, 또는 리포솜 중 독소루비신 및 그의 염 또는 유사체), 미토크산트론, 아클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 암사크린, 피라루비신, 발루비신, 조루비신, 테니포시드 및 다른 유도체; 항대사물, 예컨대 엽산 패밀리 (메토틱렉세이트, 페메트렉시드, 칼티트렉시드, 아미노프테린, 및 그의 친족체 또는 유사체); 퓨린 길항제 (티오구아닌, 플루다라빈, 클라드리빈, 6-메르캅토피리딘, 펜토스타틴, 클로파라빈, 및 그의 친족체 또는 유도체) 및 피리미딘 길항제 (시타라빈, 플록수리딘, 아자시티딘, 테가푸르, 카프모푸르, 카파시타빈, 겐시타빈, 히드록시우레아, 5-플루오로우라실 (5FU), 및 그의 친족체 또는 유도체); 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 (예를 들어, 시클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 메클로레타민, 이포스파미드, 메클로레타민, 트로포스파미드, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 및 그의 친족체 또는 유도체); 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 및 그의 친족체 또는 유도체); 트리아젠 (예를 들어, 다카르바진, 알트레타민, 테모졸로미드, 및 그의 친족체 또는 유도체); 알킬 술포네이트 (예를 들어, 부술판, 만노술판, 트레오술판, 및 그의 친족체 또는 유도체); 프로카르바진; 미토브로니톨, 및 아지리딘 (예를 들어, 카르보쿰온, 트리아지쿰온, 티오테파, 트리에틸렌말라민, 및 그의 친족체 또는 유도체); 항생제, 예컨대 히드록시우레아, 안트라시클린 (예를 들어, 독소루비신제, 다우노루비신, 에피루비신 및 그의 친족체 또는 유도체); 안트라센디온 (예를 들어, 미토크산트론 및 그의 친족체 또는 유도체); 스트렙토미세스 패밀리 항생제 (예를 들어, 블레오마이신, 미토마이신 C, 악티노마이신, 및 플리카마이신); 및 자외광을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0359] **실시예**

[0360] 본원에 기재된 발명이 보다 충분히 이해될 수 있기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이 출원에 기재된 실시예는 본원에서 제공된 방법, 조성물, 및 시스템을 예시하기 위해 제공되며, 그들의 범위를 어떠한 식으로도 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 한다.

[0361] **실시예 1: 방법**

[0362] **분자 및 임상 데이터**

[0363] 더 캔서 게놈 아틀라스 (TCGA)로부터의 23가지 고형 종양에 대한 게놈, 전사체 및 임상 데이터를 TCGA 데이터 포털 (<https://tcga-data.nci.nih.gov>)을 통해 다운로드하였다. 돌연변이를 상응하는 TCGA MAF 파일로부터 얻었다. RNA-시퀀싱 데이터를 다운로드하고, FPKM 단위로 프로세싱하였다. 종양 샘플을 사용하였다.

[0364] **종양 미세환경에서 프로세스를 평가하기 위한 생물학적 관련 유전자 세트를 생성하기**

[0365] 환자의 종양 미세환경의 조성물 및 종양 내에서 발생하는 면역계 프로세스를 시각화하기 위해, 시그니처 유전자 목록의 분석에 기반한 접근법을 사용하였다. 분석은 표적 유전자 발현을 생물학적 프로세스 및/또는 세포 기능과 연관시키는 것을 요구하였다. 분석에 사용된 시그니처는 다양한 세트의 적응 및 선천 면역 세포 유형, 뿐만 아니라 종양 조직 기능화 및 성장 연관된 프로세스를 포함하였다. 후자는 미세환경의 종양-지지 성분을 포함하였다: 암-연관된 섬유모세포, 종양 맥관구조 풍부도 및 혈관신생-유도 프로세스. 종양에서의 악성 세포의 백분

율을 지시하는 종양 순도 (세포충실성)는 또한 악성 구획의 크기를 나타내기 위해 환자의 암-면역 포트레이트의 시각화에 포함되었다. 면역-관련된 유전자 발현 시그니처는 327개의 유전자를 포함하였다. 이들이 기재하는 기능적 프로세스에 고도로 특이적인 유전자를 선택하였다.

[0366] 유전자 세트 주석의 목록을 표 2에 나타낸다. 생성된 유전자 세트를 주석된 유전자 세트의 공개적으로 이용가능한 컬렉션인 분자 시그니처 데이터베이스 (Molecular Signatures Database) (MSigDB)와 비교하였다. 제안된 유전자 세트 및 MSigDB 컬렉션 사이의 유사성을 초기화 검정을 사용하여 계산하였다 ($FDR < 0.05$). 각각의 유전자는 그것이 지정된 프로세스에 대한 그의 진정한 영향을 나타내는 것으로 과학적으로 입증되었다. 유전자 주석을 과학 간행물을 사용하여 확인하였다.

[0367] **표 2.** 유전자 세트 주석의 목록.

수준 1	수준 2	수준 3	GMT		
항종양 면역 침윤물	항원 제시	MHC I	HLA-A	HLA-C	TAP1
			HLA-B	B2M	TAP2
		MHC II	HLA-DRA	HLA-DOA	HLA-DQA1
			HLA-DRB1	HLA-DPA1	HLA-DRB5
			HLA-DOB	HLA-DPB1	HLA-DQA2
			HLA-DPB2	HLA-DMB	HLA-DQB2
			HLA-DMA	HLA-DQB1	HLA-DRB6
		공동활성화 분자	CD80	TNFRSF4	CD83
			CD40		COSLG
			CD28	CD86	
		세포독성 T 및 NK 세포	IFNG	LCK	FASLG
			PRF1		TBX21
			ZAP70	GNLY	TBX21
			GZMA	GZMB	CD8A
			EOMES	GZMK	CD8B
			NKG7	KIR2DS1	GNLY
			KLK1		KIR2DS3
			KIR2DL4	CD244	KIR2DS3
			CD160	GZMH	KLRC2
			CD226	KIR2DS2	IFNG
	T 세포 트래픽	NK 세포	KIR2DS5	NCR1	KIR2DS4
			CXCL9	CCR7	CCL3
			CXCL10	CXCL11	CCL4
			CXCR3	CCL21	CCL5
			CX3CL1	CCL2	
			EOMES	CD3G	UBASH3A
		T 세포	CD3E	LCK	CD3D
			TRBC2	ITK	TRBC1
			TBX21	TRAC	TRAT1
			CD19	CR2	CD79B
	B 세포	B 세포	CD24	CD79A	CD27
			CD22	TNFRSF13C	NFRSF13B
			MS4A1	TNFRSF17	BLK

[0368]

종양-촉진 면역 침윤물	항종양 미세환경	M1 시그니처	NOS2	TNF IL12A	IL23A
			IL12B		IL1B
			SOCS3		
		Th1 시그니처	IFNG	CD27 IL2	IL15
			CD40LG		TBX21
			LTA		
		항종양 시토카인	HMGB1	TNF IFNA2	NFSF10
			IFNB1		FASLG
			CCL3		
	체크포인트 억제	체크포인트 억제	PDCD1	CD274 LAG3	HAVCR2
			CTLA4		VSIR
			PDCD1LG2		
	Treg	Treg	CXCL12	IL10 TNFRSF1B	CCL1
			TGFB1		CCL2
			TGFB2	CCL17	CCL5
			TGFB3	CXCR4	CXCL13
			FOXP3	CCR4	CCL28
			CTLA4	CCL22	
			IDO1	NOS2	CCL4
			ARG1	CYBB	CCL8
			IL4R	CXCR4	CCR2
			IL10	CD33	CCL3
	MDSC	MDSC	TGFB1	CXCL1	CCL5
			TGFB2	CXCL5	CSF1
			TGFB3	CCL2	CXCL8
			CXCL8	PRG2	MS4A2
			CXCL2	EPX	CPA3
			CXCL1	RNASE2	IL4
			CCL11	RNASE3	IL5
			CCL24	IL5RA	IL13
			KITLG	GATA1	SIGLEC8
			CCL5	SIGLEC8	MPO
		과립구	CXCL5	PRG3	ELANE
			CCR3	CMA1	PRTN3
			CCL26	TPSAB1	CTSG
	종양- 촉진	M2 시그니처	IL10	MRC1	MSR1
			VEGFA	CSF1	CD163

[0369]

섬유모세포	CAF	CAF	TGFB1	LRP1	CSF1R	
			IDO1	ARG1	PTGS1	
			PTGES			
			Th2 시그니처	IL4	IL13	IL25
				IL5	IL10	GATA3
			종양축진	IL10	TGFB2	IL22
			시토카인	TGFB1	TGFB3	MIF
			보체 억제	CFD	CD55	CR1
				CFI	CD46	
				LGALS1		
				COL1A1	TGFB1	FAP
				COL1A2	TGFB2	LRP1
				COL4A1	TGFB3	CD248
				COL5A1	ACTA2	COL6A1
				COL6A3	FGF2	COL6A2
				VEGFA	KDR	MMRN1
				VEGFB	ANGPT1	LDHA
			혈관신생	혈관신생	혈관신생	VEGFC
PDGFC	TEK	EPAS1				
CXCL8	VWF	CA9				
CXCR2	CDH5	SPP1				
FLT1	NOS3	LOX				
PIGF	KDR	SLC2A1				
CXCL5	VCAM1	LAMP3				
MKI67	AURKA	MYBL2				
ESCO2	AURKB	BUB1				
종양 특성	증식 속도	증식 속도				CETN3
			CDK2	CDK6	CCNB1	
			CCND1	PRC1	MCM2	
			CCNE1	E2F1	MCM6	
				PIK3CA	AKT1	PRKCA
				PIK3CB	MTOR	AKT2
	활성화된 신호전달 경로	PI3K/AKT/mTOR 신호전달	PIK3CG	PTEN	AKT3	
			PIK3CD			
				BRAF	MAP2K1	MKNK1
				FNTA	MAP2K2	MKNK2
			FNTB			
		RAS/RAF/MEK 신호전달				
			수용체 티로신 키나제 발현	ALK	MET	ERBB4
			AXL	NTRK1	ERBB3	

[0370]

	성장 인자	종양 세포	종양 세포	KIT	FGFR1	BCR-ABL						
				EGFR	FGFR2	PDGFRA						
				ERBB2	FGFR3	PDGFRB						
				FLT3								
				NGF	FGF7	IL7						
				CSF3	IGF1	FGF2						
				CSF2	IGF2							
				TP53	DCN	AIM2						
				SIK1	MTAP	RB1						
				PTEN								
전이 시그니처	전이 시그니처			ESRP1	SMARCA4	NEDD9						
				CTSL	SNAI2	PAPPA						
				HOXA1	TWIST1	HPSE						
항전이 인자	항전이 인자			KISS1	TCF21	NCAM1						
				ADGRG1	CDH1	MITF						
				BRMS1	PCDH10							
돌연변이 상태		돌연변이 상태		주요 재발성 돌연변이								
추가적 모듈												
악성 세포												
비-악성												
미세환경												

[0371]

[0372]

프로세스 강도의 정량화

[0373]

ssGSEA 풍부화 점수 (ES)를 디폴트 파라미터 (유형에 따른 gsea 방법 = "ssgsea"; 정규화 = True)를 갖는 GSVA R 패키지를 사용하여 계산하였다. 그 후, ES를 z-점수로 변환하고, 각각의 데이터셋에서의 각각의 기능적 프로세스에 대해 범위 [-4, 4]로 클립하였다.

[0374]

종양 순도 추정을 위해, 문헌 [Aran *et al.* Systematic pan-cancer analysis of tumour purity. Nat Commun. Nature Publishing Group; 2015;6:8971]으로부터 얻어진 CPE 계량 값을 사용하였다. 종양 침윤 세포 수 (비악성 세포 수)를 1 - 종양 순도로써 계산하였다.

[0375]

"돌연변이 상태" 노트에 대한 드라이버 돌연변이의 존재 및 비동의 돌연변이의 총 수를 비롯한 돌연변이 데이터를 TCGA MAF 파일로부터 얻었다.

[0376]

디콘볼루션 방법을 사용한 종양 미세환경의 정량화

[0377]

세포 유형 디콘볼루션을 유전자 발현에 따른 조직-침윤 면역 및 기질 세포 집단의 풍부도를 추정할 수 있는 LM22 매트릭스 및 MCP-카운터를 갖는 CIBERSORT를 사용하여 수행하였다. 또한, 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA)의 연장인 단일-샘플 GSEA (ssGSEA)를 면역 침윤물의 폭넓게 사용되는 유전자 시그니처에 대해 수행하였다.

[0378]

프로세스의 계층구조적 조직화

[0379]

종양 미세환경 및 종양 프로세스를 기재하는 생물학적 특성을 그들의 연관된 생물학에 따라 계층구조적으로 조직화하였다. 클러스터링된 그래프 구조를 유전자, 고-수준 및 저-수준 프로세스를 비롯한 생물학적 프로세스, 및 생물학적 범주를 비롯한 최고 내지 최저 입도로부터의 설명으로부터 생성하였다. 고-수준 프로세스를 하기와 같이 선택하였다: 종양 (종양 부담 또는 종양 순도로써), 혈관신생 모듈, 암-연관된 섬유모세포, 종양-촉진, 및 항종양 면역 침윤물로 구성된 종양 비악성 미세환경. 비-제한적 예로서, CD80 유전자를 "공동-활성화 분자" 프로세스의 일부로서 제정하였으며, 이는 "항원 제시" 프로세스의 일부였고, 이는 다시 "항종양 면역 침윤" 모듈의 일부였다. 각각의 고- 또는 저-수준 프로세스에 대한 유전자 주석을 표 2에 제시한다. 종양 프로세스의 결정된 계층구조적 조직화를 사용하여, 암-면역 포트레이트를 상이한 수준의 상세사항에서 시각화하였다.

[0380]

암-면역 포트레이트의 시각화

[0381]

포트레이트를 매트매티카 11 표준 패키지 (울프람 리서치(Wolfram Research), 미국)를 사용하여 그래프 기재 구조로서 시각화하였다. 특정한 환자에서 프로세스의 강도를 기재한 노트 크기를 프로세스 강도에 대해 계산된

정규화된 점수에 따라 취하였다. 각각의 프로세스에 대한 ssGSEA 풍부화 점수의 분포를 상응하는 TCGA 코호트 내의 누적 분포 함수 (CDF)에 의해, (0,1)의 범위로 매핑하였다. 치료 및 예측 결과에 영향을 미치는 드라이버 돌연변이를 환자 종양에서 발견된 비동의 돌연변이의 총 수를 나타내는 "돌연변이 상태" 노드로서 종양 특성 군에 나타낸 반면, 이 노드로부터 발생하는 상부 유전자는 재발성 돌연변이를 입증하였다. "돌연변이 상태" 노드 크기를 또한 상응하는 코호트 분포로부터 CDF에 의해 (0,1)의 범위로 변환하였다.

[0382] 모든 프로세스를 항종양 또는 종양-촉진 중 어느 하나로 표시하였다. 항종양 프로세스를 청색 구배로 색상화하고, 종양-촉진 프로세스를 암적색 구배로 색상화하였다. 강도 (즉, 음영 또는 어두움/밝음의 강도)는 프로세스 강도를 나타내었다. 유전자 노드를 프로세스와 동일한 방법을 사용하여 고정된 크기 및 색상에 부합시켰다. "악성 세포", 뿐만 아니라 "비-악성 미세환경" 노드의 크기를 종양 순도에 기반하여 시각화하였다. 동일한 시각화 원리를 상이한 수준의 상세사항을 갖는 분자 기능적 포트레이트에 적용하였다.

[0383] 생존 분석

[0384] 생존 곡선을 카플란-마이어 방법에 따라 계산하고, 곡선 사이의 차이를 로그-순위 검정을 사용하여 평가하였다.

[0385] 밀집 클러스터링

[0386] < 40% 샘플 상관관계를 나타내는 엷지를 제거하여 <1% 노드 연결성 (범-암 및 SKCM에 대해 약 0.6%)을 갖는 연결된 그래프를 얻었다. 노드 연결성을 네트워크X 파이썬 패키지를 사용하여 계산하였다. 가중치 > 50을 갖는 모든 엷지를 제거하여, 그래프 연결성 파괴를 초래하였다.

[0387] 종양 샘플의 유사성을 프로세스 강도 (ssGSEA 풍부화 점수) 사이의 피어슨 상관관계 [-1, 1]를 사용하여 측정하였다. 28개의 프로세스의 공간의 유사성을 파이썬 판다 및 SciPy를 사용하여 계산하였다. 거리 매트릭스를 하기와 같이 네트워크X 그래프로 전환하였다: 각각의 샘플은 노드를 형성하였고; 2개의 노드는 그들의 피어슨 상관관계와 동등한 가중치를 갖는 엷지를 형성하였다. 가중치 < 0.4를 갖는 나중의 엷지를 제거하였다. 류벤 (Louvain) 커뮤니티 검출 알고리즘을 적용하여 디폴트 파라미터를 갖는 파이썬-류벤을 사용하여 클러스터로의 그래프 분할을 계산하였다. 최종 분할을 유형 A - D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로서 표시하였다.

[0388] 밀집 클러스터를 시토스케이프(Cytoscape) (v3.4.0)에서 시각화하였다. 노드를 "프리뷰즈 강제 지정 레이아웃" (디폴트 스프링 계수=1e-5, 반복의 수=100)을 사용하여 조직화하였다. 노드 크기는 그의 이웃 (인접한 엷지)의 수를 나타낸다. 노드 색상은 달리 명시되지 않는다면 종양 하위유형 (A - D)에 상응한다.

[0389] K-평균 클러스터링

[0390] 28개의 기능적 프로세스를 거리 계량으로서 피어슨 상관관계를 사용하여 20,000 반복을 갖는 GENE-E k-평균 알고리즘을 사용하여 4개의 클러스터로 조직화하였다.

[0391] 프로세스 값에 의한 클러스터의 비교

[0392] 클러스터 쌍 사이의 각각의 프로세스 활성의 비교를 t-검정에 의해 수행하였다. 유도자 유전자에서의 돌연변이의 클러스터당 우세 및 결핍을 피쳐 정확성 검정에 의해 분석하였다.

[0393] 열지도

[0394] 파이썬-맷플롯립 (v1.5.1) 또는 파이썬-시본 (v0.7.1) 또는 GENE-E를 사용하여 열지도를 생성하였다. 피어슨 상관관계를 상관관계 매트릭스에 대한 디폴트 유사성 계량으로서 사용하였다 (달리 언급되지 않는다면). 계층 구조적 클러스터링을 상관관계 매트릭스 클러스터링에 대한 완전 연관 및 유클리드 거리를 사용하여 수행하였다.

[0395] tSNE

[0396] tSNE 분석을 R에서 Rtsne (v0.13) 패키지에 의해 수행하고, R 플롯 함수에 의해 시각화하였다.

[0397] 암의 우세한 (우성) 분자-기능적 유형을 입증하기

[0398] 암 조직화의 제안된 분자-기능적 유형을 입증하기 위해, 추가의 분석을 수행하였다. 추가의 분석은 20가지 상피 암에서 MF 프로파일의 우성 클러스터를 나타내었다. 추가의 분석은 또한 기능적 프로세스 점수에 의한 정량화된 흑색종 미세환경 활성은 명시적 클러스터를 형성하였지만, 10,000개의 가장 발현된 유전자의 기저의 발현은 다수의 불필요하고 비관련된 유전자의 첨가로부터 생성된 증가된 잡음으로 인해 그렇지 않았음을 나타내었다. 그러한 점에서, 기능적 프로세스를 구성하는 298개의 유전자의 발현 프로파일은 기능적 프로세스

점수의 발현 프로파일보다 덜 분명한 클러스터를 갖는 보다 흐릿한 구조를 나타내었다. 범-암 환자 상관관계 분석은 또한 암 분자-기능적 포트레이트의 분명한 유형의 형성을 확인시켜 주었다.

[0399] **우세한 유형 분석**

[0400] MCP-카운터, CIBERSORT, 및 세포 디콘볼루션 알고리즘을 470명의 흑색종 환자의 RNA-Seq 데이터에 적용하였다. 이 분석은 유형 A, B, C 및 D 클러스터 (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)가 CIBERSORT로가 아니라 MCP-카운터를 사용하여 분리되었음을 입증하였다. 특히, MCP-카운터는 백혈구 및 림프구, 종양-연관된 섬유모세포, 및 내피 세포의 주요 유형을 밝혀내었다.

[0401] LM22 매트릭스를 갖는 CIBERSORT는 백혈구/림프구 침윤물의 조성을 제공하였지만, 내피 세포 및 CAF를 고려하지 않았다. 그러나, 우성 CD8 T 세포를 나타내는 유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 MF 프로파일 클러스터) 흑색종은 CIBERSORT/LM22를 사용하여 우성 종양-연관된 대식세포 (예를 들어, M2 대식세포)를 나타내는 유형 C 및 D (각각 제3 및 제4 MF 프로파일 클러스터)로부터 분리되었다.

[0402] 센바바오글루(Senbabaoglu) 등에 의해 제안된 유전자 세트에 기반한 디콘볼루션 방법을 분석하였다. 이 목적을 위해 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Senbabaoglu *et al.* Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures; Genome Biology (2016) 17:231]을 참조한다. 그러나, 이 분석은 유형 A - D에 상응하는 4가지 종양 세포 클러스터 (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터) 사이를 구별할 수 없었다.

[0403] 드라이버 돌연변이는 종양형성의 핵심 인자인 것으로 생각된다. 드라이버 돌연변이가 흑색종의 우세한 4가지 유형 중 임의의 것과 연관되는지 여부를 분석하기 위해, 클러스터에서의 그들의 풍부화 또는 결핍과 함께 각각의 클러스터에서의 이러한 돌연변이의 풍부도를 계산하였다. 피서 정확성 검정을 사용하여 임의의 주어진 유전자에서 돌연변이를 함유하는 샘플로 클러스터의 풍부화를 평가하였다. 그러나, 다중 검정을 위한 교정 후, 어느 드라이버 유전자도 유의한 ($FDR < 0.05$) 풍부화를 나타내지 않았다. APC 유전자 ($FDR = 0.084$)는 유형 D 흑색종에서 과표시된 것으로서 (발생 비 2.38) 유의한 컷오프에 거의 도달하였다.

[0404] 상이한 흑색종 유형에서 발견되는 38개의 드라이버 돌연변이에 대한 결과를 표 3에 제공한다. 단일 검정에서 통계적으로 유의한 값 (p -값 < 0.05)이 표시된다. 돌연변이-풍부 흑색종 유형 (밑줄)은 1.0 초과와 상대 풍부도를 가졌고, 돌연변이-결핍 흑색종 유형 (볼드체)은 1.0 미만의 상대 풍부도를 가졌다.

[0405] 표 3. 흑색종 코호트 (470명의 환자)에서 지시된 돌연변이를 갖는 환자의 퍼센트 및 이들 돌연변이의 상대 풍부도.

	주어진 흑색종 유형에서 지시된 돌연변이를 갖는 환자				전체 흑색종 코호트와 비교된 돌연변이의 상대 풍부도			
	A	B	C	D	A	B	C	D
APC	5.1%	8.6%	2.9%	<u>17.7%</u>	0.68	1.16	0.39	<u>2.38</u>
ARID1A	2.2%	5.2%	5.8%	3.8%	0.51	1.22	1.37	0.89
ATM	3.6%	5.2%	5.8%	3.8%	0.78	1.11	1.24	0.81
ATRX	4.3%	6.0%	7.2%	2.5%	0.82	1.14	1.37	0.48
BAP1	0.7%	2.6%	0.7%	2.5%	0.49	1.74	0.49	1.70
BRAF	50.7%	50.0%	<u>57.2%</u>	32.9%	1.03	1.01	<u>1.16</u>	0.67
BRCA2	5.1%	4.3%	8.0%	7.6%	0.82	0.70	1.29	1.23
CDH1	0.0%	1.7%	2.2%	2.5%	0.00	1.16	1.46	1.70
CDKN2A	6.5%	12.1%	7.2%	11.4%	0.73	1.35	0.81	1.28
CTCF	0.0%	0.0%	1.4%	1.3%	0.00	0.00	2.28	1.99
CTNNB1	4.3%	5.2%	4.3%	5.1%	0.93	1.11	0.93	1.08
DNMT3	2.2%	3.4%	1.4%	3.8%	0.85	1.35	0.57	1.49
EGFR	7.2%	1.7%	3.6%	<u>13.9%</u>	1.22	0.29	0.61	<u>2.34</u>
FBXW7	1.4%	1.7%	4.3%	5.1%	0.49	0.58	1.46	1.70
FLT3	4.3%	12.9%	8.0%	11.4%	0.50	1.49	0.92	1.31
GATA3	1.4%	2.6%	0.0%	<u>6.3%</u>	0.68	1.22	0.00	<u>2.98</u>
HRAS	0.7%	1.7%	1.4%	0.0%	0.68	1.62	1.37	0.00
IDH1	3.6%	6.9%	2.2%	6.3%	0.81	1.55	0.49	1.42
KRAS	1.4%	2.6%	2.2%	2.5%	0.68	1.22	1.02	1.19
MAP3K1	1.4%	0.9%	0.7%	0.0%	1.71	1.02	0.85	0.00
MTOR	3.6%	6.9%	5.1%	7.6%	0.66	1.25	0.92	1.38

[0406]

NAV3	5.1%	12.9%	12.3%	11.4%	0.50	1.27	1.21	1.12
NCOR1	0.7%	4.3%	7.2%	<u>12.7%</u>	0.13	0.78	1.31	<u>2.29</u>
NF1	7.2%	13.8%	8.7%	<u>20.3%</u>	0.63	1.20	0.76	<u>1.77</u>
NOTCH1	2.2%	2.6%	2.2%	5.1%	0.79	0.94	0.79	1.83
NPM1	0.0%	0.9%	1.4%	1.3%	0.00	1.02	1.71	1.49
NRAS	18.1%	30.2%	23.9%	<u>41.8%</u>	0.68	1.13	0.89	<u>1.56</u>
PBRM1	3.6%	4.3%	4.3%	6.3%	0.81	0.97	0.98	1.42
PIK3CA	2.2%	1.7%	2.2%	2.5%	1.02	0.81	1.02	1.19
PIK3R1	2.2%	0.9%	1.4%	0.0%	1.71	0.68	1.14	0.00
PTEN	2.9%	6.9%	<u>8.7%</u>	1.3%	0.55	1.30	<u>1.64</u>	0.24
RB1	2.9%	2.6%	1.4%	1.3%	1.37	1.22	0.68	0.60
RUNX1	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	3.41	0.00	0.00	0.00
SETD2	1.4%	<u>9.5%</u>	3.6%	7.6%	0.28	<u>1.86</u>	0.71	1.49
STAG2	0.7%	3.4%	2.2%	0.0%	0.43	2.03	1.28	0.00
TAF1	0.7%	6.0%	2.2%	3.8%	0.24	2.03	0.73	1.28
TP53	10.1%	14.7%	7.2%	17.7%	0.87	1.26	0.62	1.52
VHL	0.0%	0.0%	0.7%	1.3%	0.00	0.00	1.71	2.98

[0407]

[0408]

우세한 흑색종 유형은 드라이버 돌연변이의 별개의 세트에서 풍부화되거나 결핍되는 것으로 나타났다. 핵심 MAPK 경로 유전자는 4가지 흑색종 유형 중에서 돌연변이율에 따라 다양한 것으로 나타났다. 또한, 단일 인자는 특이적 돌연변이에 대한 흑색종 유형을 명백하게 정의하지 않았다. 함께 취해져, 이들 결과는 돌연변이가 이들 암의 분자-기능적 유형 (즉, 암 유형 A-D; 각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)과 연관되지만, 이를 결정하지 않음을 시사하였다.

[0409]

4가지 우세한 유형으로의 종양 조직화의 분류

[0410]

하기 절차를 TCGA로부터의 사전프로세싱 데이터에 사용하였다:

[0411]

1) ssGSEA를 사용하여 TCGA X 암 코호트 프로세스 값을 계산하였다. 각각의 프로세스의 평균 및 표준을 계산하였다. TCGA X 암 코호트의 Z-점수를 얻었다.

[0412]

$$Z \text{ 점수화된 샘플 프로세스}_x = \frac{\text{샘플 프로세스}_x - \text{평균}(\text{TCGA 코호트 프로세스}_x)}{\text{std}(\text{TCGA 코호트 프로세스}_x)}$$

[0413]

2) ssGSEA를 사용하여 환자의 프로세스 값을 계산하였다. 이전의 단계 암 코호트로부터의 평균 및 표준을 사용하여 환자 프로세스 값의 Z-점수를 얻었다.

[0414]

$$Z \text{ 점수화된 환자 프로세스}_x = \frac{\text{환자 프로세스}_x - \text{평균}(\text{TCGA 코호트 프로세스}_x)}{\text{std}(\text{TCGA 코호트 프로세스}_x)}$$

[0415]

3) 환자의 샘플을 환자의 프로세스 z-점수화된 벡터로부터 MFP 암 코호트 중심까지의 가장 가까운 (최소) 거리를 갖는 MF 프로파일 유형에 따라 분류하였다.

[0416]

4) 거리를 z-점수화된 프로세스 공간 또는 (1-피어슨/스피어맨 상관관계)에서의 유클리드 거리로서 계산하였다.

[0417]

5) MF 프로파일 유형의 각각까지의 1-거리를 중간 케이스의 경우에 (예를 들어, 환자의 샘플이 둘 다의 유형으

로부터의 혼합된 특색을 초래하는 2가지 우세한 유형에 매우 가까운 경우) 유사성 척도로서 처리하였다.

- [0418] 하기 절차를 다른 데이터 유형 (예를 들어, DNA 마이크로어레이로부터의 데이터, 다른 참조물, 2-dimm 공간 내로의 TCGA X 암 코호트 PCA 투사로부터의 외부 환자 데이터)을 사전프로세싱하는데 사용하였다:
- [0419] 1) ssGSEA를 사용하여 TCGA X 암 코호트 프로세스 값, TCGA X 암 코호트의 Z-점수를 계산하였다.
- [0420] 2) X 암을 갖는 환자의 코호트A를 얻고, 이들을 환자와 유사하게 프로세싱하였다 (>40 샘플). ssGSEA를 사용하여 코호트A 프로세스 값을 계산하였다.
- [0421] 3) ssGSEA를 사용하여 환자의 프로세스 값을 계산하였다. 조합된 코호트A 및 환자에 대한 Z-점수를 얻었다.
- [0422] 4) z-점수화된 TCGA X 암 코호트 및 z-점수화된 코호트A가 조합된 PCA 2-dimm 투사 상으로 혼합된 경우, 절차를 본원에 기재된 단계 3으로 계속하였다.

[0423] **실시예 2: 종양의 분자 기능적 (MF) 포트레이트를 생성하기**

[0424] 종양 특성 (예를 들어, 악성 특성, 비-악성 특성)을 결정하고, 분자 기능적 포트레이트 (MF 프로파일)에서 종양 특성을 나타내기 위해 생물정보학 파이프라인을 구축하였다. MF 프로파일을 종양 세포 조성 및 기능적 활성을 나타내고, 암 요법에서의 이러한 정보의 실제적 사용을 용이하게 하도록 설계하였다. 종양 포트레이트를 구축하기 위한 예시적인 생물정보학 파이프라인을 도 1a에 나타낸다. 예시적인 MF 프로파일을 도 1b에 나타낸다.

[0425] 간략하게, 생물정보학 파이프라인을 사용하여 (i) 종양 세포의 내재적 특성, 예컨대 종양형성 경로, 증식 속도, 상피-중간엽 이행 (EMT), 및 전이 능력을 평가하고; (ii) 종양 미세환경의 포괄적인 면역, 기질 및 혈관 네트워크를 재구축하고; (iii) 상이한 종양 연관된 세포 유형의 기능적 활성을 정량화하고; (iv) 집합적으로 진행성 종양 성장을 자극하거나 억제하는 프로세스의 강도를 결정하였다.

[0426] 종양 세포 조성을 종양 순도를 추론하는 인 실리코 방법을 사용하여 및 침윤 조혈 세포 및 기질 세포 둘 다의 기능적 하위세트를 평가하기 위한 발현 프로파일의 디콘볼루션을 통해 종양 및 정상 조직의 RNA-Seq 및 Exome-Seq 데이터로부터 재구축하였다. RNA-Seq 데이터는 또한 상이한 세포 유형 중에 분포된 한정된 생물학적 기능, 예컨대 항원 제시, 전이 및 염증과 연관된 특이적 유전자 시그니처의 발현에 기반한 특정 세포 프로세스의 척도를 제공하였다.

[0427] 포괄적인 암 모델을 373개 초과 of 간행물의 분석에 의해 수립하고, 표 2에 열거된 28개의 기능적 모듈을 생성하였다. "돌연변이 상태" 모듈의 강도를 38개의 드라이버 유전자에서의 돌연변이를 정량화하는 것을 통해 평가하였다. 나머지 27개의 모듈의 강도를 주문 제작 시그니처 상의 유전자 세트 풍부화 분석 (ssGSEA)에 의해 평가하였으며, 이는 상이한 종양내 프로세스의 활성의 추정을 가능하게 하였다. 함께 취해져, 이들 모듈은 내재적으로 종양 조직에서의 주요 세포 유형의 상대 함량을 반영하였다.

[0428] 28개의 기능적 모듈에서의 프로세스의 강도로서의 정성적 및 정량적 기능적 특성을 도 1b에 그래픽적으로 나타내었다. 모듈 크기는 동일한 TCGA 코호트 내에서 정규화된 그의 ssGSEA 풍부화 점수 (또는 돌연변이 카운트)에 상응한다. 색상은 모듈 암-촉진 또는 항암 활성을 반영한다. 교차-마킹이 없는 실선 음영은 종양 성장을 촉진시키는 모듈에 할당된 반면, 교차-마킹을 갖는 음영은 항암 활성을 갖는 것들에 할당되었다. 모듈의 색상화는 또한 ssGSEA 점수에 의존하였다.

[0429] **실시예 3: MF 프로파일을 통해 밝혀진 그들의 구조적-기능적 조직화에 따른 흑색종의 우세한 유형**

[0430] 본원에 기재된 시각화 방법은 사용자가 특정한 환자의 종양의 구조적 및 기능적 조성을 연구하는 것, 뿐만 아니라 상이한 환자로부터의 종양을 비교하는 것을 가능하게 한다. 470가지 환자 인간 피부 흑색종 (SKCM) 종양에 대한 MF 프로파일을 TCGA로부터 이용가능한 데이터를 사용하여 구축하였다. 각각의 특정한 환자 종양의 MF 프로파일은 고유하였지만, 모델은 상이한 환자 중에서 종양 MF 프로파일의 유사성을 명백하게 밝혀내었다 (도 41a).

[0431] 흑색종 종양의 우세한 유형을 환자의 상관관계 그래프 내의 유사한 환자의 긴밀하게 연결된 네트워크의 검출에 기반한 무감독 밀집 클러스터링 분석을 사용하여 추가로 밝혀내었다 (도 41b). 이 분석은 그래프가 4가지 별개의 밀집 하위집단을 함유하였음을 밝혀내었다 (도 41c). 이들 4가지 종양 유형을 유형 A, B, C 및 D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)로서 표지하였다. 종양 유형 풍부도의 분석은 유형 A, B, C, 및 D 종양이 각각 흑색종 환자의 22%, 28%, 24%, 및 24%에 존재하였음을 입증하였다. 다시 말해서, 흑색종 환자의 98%는 4가지 우세한 종양 유형 중 하나를 갖는 것으로 결정될 수 있었다.

- [0432] 대안적인 접근법으로서, k -평균 클러스터링을 적용하였으며, 이는 무감독 밀집 클러스터링 접근법과 거의 동일한 환자의 클러스터를 발생시켰다 (도 41d). 이들 클러스터는 또한 MCP-카운터 세포를 사용한 종양 절개 (도 41e), CIBERSORT 디콘볼루션 알고리즘 (도 41e)에 의해, 및 표현형-특이적 유전자 시그니처에 기반한 절개 (도 41f)에 의해 지지되었다.
- [0433] 이들 4가지 유형의 MF 프로파일은 28개의 기능적 모듈의 활성화에 따라 유의하게 상이하다. 클러스터내 분석은 클러스터 사이의 차이가 그들의 기저의 프로세스의 활성화에 있음을 밝혀내었다 (도 41g). 클러스터 쌍 사이의 프로세스 활성을 t -검정을 사용하여 비교하였다. 클러스터의 각각의 쌍은 p -값 $<10^{-7}$ 을 갖는 적어도 6개의 프로세스의 활성화에 의해 상이하였다 (도 41h).
- [0434] 4가지 종양 유형을 드라이버 돌연변이의 환자 예후 및 풍부도의 관점에서 특징구명하였다. 유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 MF 프로파일 클러스터) 흑색종을 갖는 환자는 유형 C 및 D 흑색종 (각각 제3 및 제4 MF 프로파일 클러스터)을 갖는 환자들과 비교 시 유의하게 더 긴 생존 시간을 가졌다 (도 41i 및 41j). 4가지 우세한 흑색종 유형은 드라이버 돌연변이의 별개의 세트에서 풍부화되거나 결핍된 것으로 나타났지만, 돌연변이는 연관되지만, 흑색종 종양의 분자-기능적 유형을 결정하지 않음이 밝혀졌다 (도 41k).
- [0435] 유형 A-D 흑색종 (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)에 대해 대표적인 상세한 MF 프로파일을 도 42a-42d에 나타낸다. 유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 MF 프로파일 클러스터)는 "염증화된" 종양으로서 특징구명되고, 유형 C 및 D (각각 제3 및 제4 MF 프로파일 클러스터)는 "비염증화된" 종양으로서 특징구명되었다. "염증화된" 종양은 면역 세포로의 과도한 침윤을 특징으로 한다. "비염증화된" 종양은 조혈 세포에 의해 저조하게 침윤된다.
- [0436] MF 프로파일 유형 A로서 특징구명된 인간 피부 흑색종은 면역 세포의 풍부한 침윤 및 T 세포에의 항원 제시에 필요한 인자의 존재 및 그들의 활성화 (예를 들어, MHC 부류 I 및 II, CD80, CD86, CD40 등)를 특징으로 한다. 이 유형의 흑색종에서의 악성 대 비악성 세포의 평균 비 (종양 순도)는 0.57이었다. 유형 A 암은 항암 이펙터 활성을 갖는 것으로 알려진 면역 세포 (예를 들어, 세포독성 T, NK 세포, Th1 및 M1 세포)에 의한 종양 침윤의 현저한 징후를 갖는다. 항암 (예를 들어, 항종양) 프로세스에 대해 균형화되어, 유형 A 종양은 또한 체크포인트 억제제 분자의 발현 및 서프레서 세포 (예를 들어, MDSC 및 Treg), 뿐만 아니라 종양 성장을 지지하는 다른 유형의 세포 (예를 들어, M2 및 Th2)의 동원을 입증하였다. 유형 A 종양은 혈관의 매우 발달된 네트워크 및 암-연관된 섬유모세포의 증가된 농도를 가졌으며, 이는 상피-중간엽 이행 및 악성 세포 전이 확산을 촉진시킨다. 함께 취해져, 분석은 유형 A 종양이 항암 및 암-촉진 면역 프로세스 둘 다의 높은 강도를 특징으로 함을 밝혀내었다.
- [0437] 유형 B 흑색종 종양은 유형 B 종양이 종양 면역/염증성 침윤의 보다 낮은 강도를 입증하였고, 광범위한 혈관신생 및 CAF 네트워크가 결여된 점을 제외하고는 유형 A 흑색종 종양과 유사한 특색을 가졌다. 유형 B 흑색종 종양은 평균적으로 0.64 종양 순도를 가졌다.
- [0438] 유형 C 흑색종 종양 및 유형 D 흑색종 종양은 백혈구/림프구 침윤이 저조하거나 전혀 없음이 입증되었다. 유형 C 흑색종 종양은 광범위한 혈관형성 및 증가된 수준의 CAF를 가졌다. 대조적으로, 과도한 혈관신생 및 CAF 네트워크는 유형 D 흑색종 종양에서 발견되지 않았다. 유형 C 흑색종 종양 및 유형 D 흑색종 종양에 대한 평균 종양 순도는 각각 0.81 및 0.85였으며, 이는 악성 세포의 우세함을 반영한다.
- [0439] 유형 B 흑색종 종양 및 유형 D 흑색종 종양은 높은 종양 증식 속도, 및 집중적인 혈관신생 및 CAF 네트워크의 결여를 특징으로 하였다.
- [0440] 요컨대, 흑색종 환자의 대규모 코호트 ($n=470$)에서 밝혀진 매우 우세한 MF 프로파일은 흑색종 종양이 항종양 면역 미세환경과의 동적 평형에 있는 종양-촉진 미세환경을 포함하는 그들의 기능적 조직화의 관점에서 제한된 수의 주요한 변이체를 포함함을 시사하였다.
- [0441] 흑색종 종양 유형 A-D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)의 특징은 4가지 흑색종 MF 프로파일의 간단한 설명을 제공하는 환자 생존, 세포 침윤의 강도 (예를 들어, 면역 세포, 기질 세포, 및 염증성 세포), 및 종양 혈관형성과 상관되었다. 치료 관점 (예를 들어, 양호, 최적, 저조) 및 세포 침윤물 (예를 들어, 면역, 혈관, 섬유화)의 관점에서 확인된 MF 프로파일의 간단한 설명은 하기였다.
- [0442] A - 양호 (면역, 혈관, 섬유화);
- [0443] B - 최적 (면역);

- [0444] C - 저조 (면역억제, 혈관, 섬유화); 및
- [0445] D - 저조 (면역 "결핍")
- [0446] **실시예 4: MF 프로파일의 4가지 일반적 유형은 상이한 암 전반에 걸쳐 밝혀졌다**
- [0447] MF 프로파일 분류 방법이 조직-특이성을 나타내었는지 여부를 결정하기 위해, t-분포된 추계적 이웃 임베딩 (tSNE) 분석을 프로세스 활성 값 (ES 점수)에 걸쳐 20가지 상피 암 (n=7920, TCGA)에 대해 수행하였다. 이 분석은 프로세스 활성 값이 별개의 기원의 조직 특이적 샘플 하위세트를 형성하였음을 나타내었다 (도 43a). 결장 (COAD) 및 직장 (READ) 암에 대한 공통적인 클러스터는 이들이 유사한 분자 및 세포 기원을 갖는다는 현재의 관점과 일관되었다. 암 특이성을 최소화하기 위해, 프로세스 활성 값을 각각의 암 유형 내의 Z-점수 변환에 의해 정규화하였다. 이러한 정규화 후에, MF 프로파일은 tSNE 분석에서 균일한 단일 세트를 형성하였다 (도 43b).
- [0448] 본원에 기재된 바와 같은 종양 MF 프로파일을 수립하는 방법은 상이한 조직 기원의 암종에 적용되었다. TCGA로부터 이용가능한 암 환자의 NGS 데이터를 사용하여, 무감독 밀집 하위그래프 클러스터링 분석을 수행하고, 20가지 상이한 상피 암을 갖는 7920명의 환자에 대한 종양 MF 프로파일을 재구성하였다. 연구된 상이한 암종 환자 중에서, 흑색종에 대한 MF 프로파일의 조직화와 현저하게 유사한 분자-기능적 조직화의 4가지 우세한 유형을 확인하였다. A, B, C 및 D 클러스터의 상대적 크기는 암 유형 중에서 다양하였다 (도 43c). 4가지 MF 프로파일 유형은 또한 20가지 암 유형의 조합된 데이터세트의 분석에서 명백하게 분명하였다 (도 43e). 유사한 결과는 k-평균 범-암 클러스터링 알고리즘에 의해 얻어졌다 (도 44a-44g).
- [0449] 상이한 암에 대한 MF 프로파일 유형 및 환자 생존을 평가하였다. 암종 환자의 유형 C (예를 들어, 면역억제, 혈관, 섬유화) 클러스터는 가장 저조한 전체 생존과 연결된 반면, 유형 B (예를 들어, 면역) 클러스터는 가장 양호한 예후를 가졌다 (도 43f). 이들 결과는 흑색종 코호트에서 나타난 것과 유사하였다.
- [0450] 육종, 교모세포종 및 교종을 비롯한 비-상피 신생물의 분자-기능적 조직화를 분석하였다. 이 분석은 교모세포종 및 교종 (도 45a-45b), 및 육종 (도 45c-45d) 유형이 암종과 유사한 방식으로 분류될 수 있음을 밝혀내었다. 그러나, 분석된 비-상피 암의 유형 A - D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)는 한 유형을 또 다른 것과 구별하는 별개의 분자 프로세스의 세트를 입증하였다 (도 45b 및 45d).
- [0451] **실시예 5: 면역에 대한 반응 및 표적화된 요법에 대한 기반으로서의 종양 유형**
- [0452] 환자의 종양 미세환경의 개인화된 사진인 MF 프로파일을 생성하였다. 따라서, 이는 상이한 요법의 효능에 대한 미세환경의 영향을 이해하는 기반으로서 사용될 수 있었다.
- [0453] 종양 조직화의 4가지 우세한 유형이 특정 요법에 대한 환자의 반응의 지표인지 여부를 조사하기 위해, 환자의 MF 프로파일 및 요법에 대한 반응 사이의 연관성을 분석하였다.
- [0454] 면역 체크포인트 차단 요법 (예를 들어, 항-CTLA-4 및 항-PD-1)의 효능은 종양 미세환경에서의 활성 면역 침윤물의 양 및 종양 항원성에 의존한다. 면역 체크포인트 억제제 분자의 발현 수준은 단독으로 체크포인트 차단 요법의 효능을 예측할 수 없다. 항-CTLA-4로 치료된 환자의 연관된 데이터세트 상에서 (Nathanson *et al.*, 2016; Van Allen *et al.*, 2015), 높은 종양내 면역 함량 및 높은 돌연변이 부담을 갖는 종양 MF-유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 MF 프로파일 클러스터)를 갖는 환자는 요법에 반응할 가능성이 보다 많았음이 결정되었다 (도 46a). 그러나, 면역 억제성 섬유화 MF-유형 C 종양 (제3 MF 프로파일 클러스터)을 갖는 환자는 그들의 종양에서의 돌연변이 로드와 무관하게 완전히 비-반응성인 것으로 나타났다. 문헌 [Nathanson T *et al.* Somatic Mutations and Neopeptide Homology in Melanomas Treated with CTLA-4 Blockade. Cancer Immunol Res. 2017 Jan;5(1):84-91]을 참조한다. 또한, 문헌 [Van Allen EM *et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. Science. 2015 Oct 9;350(6257):207-211]을 참조한다. 상기 참고문헌의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0455] 항-PD1에 의해 치료된 환자의 코호트의 분석 (Hugo *et al.*)은 유사한 결과를 생성하였다. 문헌 [Hugo W *et al.* Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. Cell. 2016 Mar 24;165(1):35-44]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 종양 유형 C를 갖는 환자는 요법에 반응하지 않았다 (도 46b). MF 프로파일 B 환자는 그들의 종양 돌연변이 상태와 독립적으로 면역요법에 반응하였으며 (도 46b), 이는 낮은 수준의 종양-축진 혈관신생 및 섬유화 활성을 갖는 것으로서 유형 B 종양의 특징규명과 일치한다. 그러나, 분석은 면역 및 섬유화 프로세스 둘 다의 증가된 수준을 갖는 유형 A 종양은 반

응의 가능성을 증가시키는 높은 돌연변이 부담을 가질 필요가 있음을 밝혀내었다. 높은 면역 함량을 갖는 종양 (예를 들어, 유형 A)은 또한 T-세포 체크포인트 억제 메커니즘과 독립적으로 T 세포 활성화를 억제하는 많은 매우 억제성 암-연관된 섬유모세포를 함유할 수 있음이 결정된다.

[0456] 항-CTLA-4 및 항-PD-1 요법으로 치료된 환자의 데이터셋에 대한 MF 프로파일의 적용은 각각 반응 예측을 위한 0.72 및 0.76 AUC 점수를 초래하였다 (도 46f). 치료에 대한 반응에 관하여, 유형 B 종양을 갖는 환자는 가장 바람직한 생존율을 나타내었으며, 유형 C 종양을 갖는 환자는 비바람직한 생존율을 나타내었다 (도 46g-46h).

[0457] 치료 MAGEA3-백신 사용의 효능은 종양 MF-유형에 의존하였다 (도 46f; 0.72의 AUC 점수). 체크포인트 억제제 요법에 대해 유사하게 결정된 바와 같이, 유형 B 종양은 백신접종에 대한 증가된 반응과 연관된다 (도 46c). 비-반응자는 "면역 결핍" 유형 D 종양을 가졌으며, 이는 항종양 면역 반응을 유도하는 면역 침윤을 갖지 않는다 (도 46c).

[0458] MF 프로파일은 또한 표적화된 요법 결과와 연관되었다. 개별적 환자의 돌연변이 상태는 적절한 표적화된 요법을 선택하는 경우에 가장 중요한 특징인 것으로 보였지만, 일부 표적화된 요법은 또한 종양 미세환경에 영향을 미쳤으며, 따라서 그들에 대한 반응은 종양 조직화에 강하게 의존하는 것으로 밝혀졌다.

[0459] 2개의 독립적 코호트 (GSE5851, GSE65021)로부터의 세특시탐 (EGFR 억제제)으로 치료된 환자를 종양 유형에 의해 최대 면역 내지 최소 면역 (B, A, D, C)으로 배열하고, EGFR 발현 상태에 의해 계층화하였다. 종양 유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 MF 프로파일 클러스터)를 갖는 환자는 항-EGFR 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 적었다 (도 46d). 반대로, 종양 유형 C 및 D (각각 제3 및 제4 MF 프로파일 클러스터)를 갖는 환자 중에서, 반응자의 수는 보다 높았다 (도 46d). 이들 종양 유형은 EGFR을 통해 작용하는 성장 인자의 활성화에 강하게 의존하는 것으로 보였다. 사실, 종양 MF-유형 분류와 EGFR-발현 상태의 조합 (유형 D 및 C)은 반응 예측을 환자의 80%까지 증가시켰으며, 0.8의 전체 AUC 점수를 가졌다 (도 46d 및 46f).

[0460] 상기 예는 종양 유형을 돌연변이 부담 또는 EGFR 발현 상태와 같은 특성과 조합함으로써 환자 종양 MF 프로파일의 추가의 개인화는 상이한 암에서의 포트레이트를 사용하고 다양한 요법에 대한 반응의 예측을 위한 가능성을 초래한다.

[0461] 대안적으로, 종양 MF 프로파일에 포함된 프로세스 중 단지 하나는 특정 요법 유효성의 핵심적 예측자로서 기능할 수 있다. 예를 들어, 범-티로신 키나제 억제제인 수니티닙의 치료 효능은 단지 MF 프로파일의 단일 프로세스를 구성하는 종양 증식 속도 (AUC 점수 0.91)에 의존하였다 (도 46e-46f 및 도 46i).

[0462] **실시예 6: 종양 MF 프로파일의 동적 진화는 면역 체크포인트 억제제에 대한 반응을 예측한다**

[0463] 그의 종양이 치료 전 및 후에 측정된 항-PD1 요법으로 치료된 3명의 비-반응자 및 2명의 반응자 흑색종 환자의 데이터셋을 얻었다. 각각의 환자의 종양의 역학을 470명의 흑색종 환자 (TCGA)를 사용하여 생성된 지도 상에 플롯팅하였다.

[0464] 3명의 비-반응 환자에 대한 치료전 종양을 그들의 MF 프로파일에 따라 유형 C (Pt3, Pt4) 및 유형 A (Pt5) 종양으로서 분류하였다. 이들 종양 유형은 낮은 돌연변이 부담과 연관되었으며, 이는 문헌 [Hugo et al.] 데이터셋의 분석에 따르면 반응의 부재와 연관되었다. 비-반응자 종양의 진화는 PCA 상에 플롯팅되고, MF 프로파일 유형에 따라 색상화된 흑색종 환자의 지도 상에서 명백하게 볼 수 있다 (도 47a). 비-반응 환자 (Pt3, Pt4, Pt5)는 문헌 [Hugo et al.] 데이터셋의 분석에 따라 비-반응자의 "나쁜" 구역을 구성하는 유형 C 종양 내로 깊게 이동한다 (도 47a-47b).

[0465] 대안적으로, 반응자 종양을 치료 전에 높은 및 중간 수의 돌연변이를 갖는 면역 풍부화된 유형 B (Pt2) 및 면역 결핍 유형 D (Pt1)로서 분류하였다. 치료 후, 반응자 종양은 종양 유형 B (Pt1) 및 A (Pt2)의 "가장 양호한 반응자"의 구역으로 훨씬 더 이동하였다 (도 47a). 유형 D 환자 (Pt1)에서, 면역 세포의 수는 증가되었으며, 환자의 종양은 유형 B가 되었다 (도 47b). AUC 점수로의 치료 후의 종양 분류에 기반한 요법 반응 예측에 대한 수신기 작동 특징을 결정하였다 (도 47c).

[0466] **실시예 7: 개인화된 조합 요법 설계를 위한 종양 MF 프로파일의 적용**

[0467] 종양 분자-기능적 포트레이트 (MF 프로파일)는 조합 요법의 개발을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, MDSC를 갖는 가시적 종양 침윤이 없는 경우, MDSC에 대해 지정된 처방을 사용할 이유가 없다. 반대로, 과다발현된 혈관 네트워크의 종양에서의 명백한 징후가 있는 경우, 이는 치료 동안 적용되는 항-혈관신생제에 대한 타당한 수요를 지시한다. 또한, 기능적 모듈이 실질적인 경우, 그 기능적 모듈을 조절하는 것에 지정된 요법이 선택될

수 있다. 또 다른 예에서, 종양 모듈이 부재하는 경우, 요법은 적절한 유도자가 존재하는 경우, 모듈의 출현을 유도하도록 선택될 수 있다.

[0468] 구체적 조합 요법의 개발을 용이하게 하기 위해, MF 프로파일은 특정한 기능적 모듈에 대해 지정된 알려진 제약 화합물의 목록으로 보완되었다 (도 48a-48d). MF 프로파일은 사용자가 어느 기능적 모듈을 표적화하는 지를 구체화하는 것을 가능하게 하였다. 궁극적으로, 특정한 옵션을 사용할지 여부, 및 그럴 경우, 어떻게 그것을 사용하는 지는 임상주의 결정이다. 도 48a-48d에 나타내어진 개략도는 사용자가 치료 개입의 기존의 방식에 대한 1차 분자 및 세포 표적의 존재 또는 부재에 대한 환자의 종양을 객관적으로 평가하는 것을 허용하기 위해 생성된 인터페이스의 표시이다. 중요하게는, 개략도는 이들 처방이 지정되는 기능적 모듈의 부재 때문에 이 환자와 무관할 것인 그러한 처방을 용이하게 폐기한다.

[0469] 유형 A - D (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터) 종양에 대한 우세한 MF 프로파일은 이들 4가지 종양 유형의 각각과 관련된 치료 프로토콜을 설계하기 위한 기반을 형성한다. 유형 A, B, C 및 D의 MF 프로파일 (각각 제1 - 제4 MF 프로파일 클러스터)을 갖는 종양에 대한 사전-편집된 조합 요법 설계가 본원에 기재되며, 이는 가장 단순한 분자-기능적 조직화를 갖는 것으로서 후자로 시작한다.

[0470] 유형 D 종양 (제4 MF 프로파일 클러스터)은 임의의 모듈이 거의 없지만, 암 신호전달 경로의 증가된 발현 및 악성 세포의 높은 증식 활성을 갖는 가장 단순한 MF 프로파일을 나타낸다 (도 42d). 유형 D 종양을 갖는 환자에 대해, 세포 분열을 차단하기 위해 화학치료 레지멘, 방사선요법, 표적화된 티로신 키나제, 또는 시클린-의존성 키나제 억제제를 적용할 수 있지만, 가장 가능하게는 이들 표준 관리 요법 중 어느 것도 치유적이지 않을 것이며, 종양은 재발할 가능성이 있을 것이다. 이러한 환자에서, 통상적인 요법을 벗어날 수 있는 종양 세포 변이체를 파괴하는 방법으로서 면역계를 환기시킬 필요가 있다. 세포독성 T 세포, Th1, 및 NK 세포를 종양 내로 효과적으로 유인할 치료 옵션은 이러한 "비-염증화된" 암에 유용할 수 있다.

[0471] 유형 C 종양은 또한 "비염증화된" 또는 "비-염증화된" 것으로 확인되었다 (도 42c). 동시에, 이들은 암 신호전달 경로의 증가된 발현 및/또는 전이 능력을 갖는다. 유형 C 종양은 또한 종양-촉진 CAF의 현저성을 특징으로 하며, 종양 맥관구조의 네트워크, 및 종양-촉진 시토키인의 증가된 발현을 광범위하게 발달시켰다. 또한, 종양 진행을 크게 촉진시키는 골수 계통 구획 (MDSC, 과립구, M2 대식세포)은 유형 C 종양에서 두드러진다. 따라서, 유형 C 종양 환자에 대한 조합 요법을 설계하는 경우에 (도 48b), 개선된 암-신호전달 경로, 뿐만 아니라 이들 세포에 의해 생산되는 혈관신생의 억제제, CAF 및/또는 면역억제 인자 (예를 들어, TGF β)를 간섭하는 요법이 사용될 가능성이 있다. 또한, M2 대식세포 및 MDSC 재프로그래밍이 가능한 처방은 유형 C 종양을 갖는 환자에 대한 조합 요법에 유용할 가능성이 있다.

[0472] "염증화된" 종양에 대한 치료 전략은 보다 다채롭다. 유형 B 종양 (도 48c)을 갖는 환자에 대해, Treg, MDSC 및 면역억제성 (예를 들어, TGF β , IDO-1) 인자의 차단제와 조합으로의 체크포인트 억제제가 사용될 수 있다. 유형 B (제2 유형) 종양과 비교 시, 유형 A (제1 유형) 종양 (도 42a)은 혈관신생 및 CAF 억제제의 첨가를 요구한다. 침윤 T 세포 구획은 유형 A 및 B (각각 제1 및 제2 유형 종양) 종양에서 잘 발현되기 때문에, 이들은 개인화된 백신 또는 공유된 종양-특이적 항원에 기반한 백신 중 어느 하나, 또는 둘 다의 적용에 의해 충분히 이용될 수 있다. 또한, 유형 A 및 B 종양 (각각 제1 및 제2 유형)의 치료를 위해, 악성 세포의 전이 또는 성장-신호전달 활성을 억제하는 요법, 또는 이들이 특정한 환자의 MF 프로파일에서 두드러지게 발현되는 경우에 종양 성장 인자의 작용을 차단하는 요법과 참조 요법의 조합이 사용될 수 있다.

[0473] 유형 A, B, C 및 D 종양 (각각 제1 - 제4 유형 종양)에 대해 편집된 치료 조합은 특정한 환자에 대해 개조될 수 있다. 확인되고 기재된 암 MF 프로파일은 치료 성분의 기능적으로 관련된 조합을 선택하기 위한 객관적 기반을 제공한다. 유형 A - D (각각 제1 - 제4 유형) 종양에 대한 요법의 구체적 조합 ("치료 표준")은 사전-설계되고, 환자의 종양의 고유한 특징에 기반하여 특정 처방을 첨가하거나 배제함으로써 조정될 수 있다.

[0474] 표적화된 억제제의 효율 및 폭넓은 적용을 고려하여, MF 프로파일은 가장 중요한 재발 및 종양유전자에서의 요법 관련 돌연변이를 나타낸 돌연변이 상태 모듈을 포함하도록 더 확장되었다. 이들 돌연변이의 존재는 표적화된 억제제를 선택하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, MF 프로파일은 흑색종 환자의 종양에서 발견된 드라이버 돌연변이 (KIT)와 관련된, 표적화된 억제제를 포함한 조합 요법을 설계하도록 변형되었다 (도 48d). 확인된 돌연변이는 또한 개인화된 신생항원 백신의 설계를 위한 유용한 정보를 제공할 수 있다.

[0475] **실시예 8: MF 프로파일 복잡성**

[0476] MF 프로파일의 상세사항의 정도는 관련된 기능적 프로세스를 붕괴시킴으로써 28개의 모듈 (도 49a)에서 19개의

모듈 (도 49b) 또는 5개의 모듈 (도 49c)로 감소되었다. 모델 복잡성의 감소는 내재적으로 관련된 모듈을 병합함으로써 달성되었다. 예를 들어, T 세포, T 세포 트래픽 및 세포독성 T 세포 모듈은 조합된 이펙터 T 및 NK 세포 모듈에서 NK 세포 모듈과 병합되었다. 유사하게, Th2 세포, M2 대식세포 및 종양-촉진 시토카인은 종양-촉진 면역 침윤물 모듈 내에서 결합되었다.

[0477] 상세사항의 수준은 작업에 따라 선택될 수 있다. 예를 들어, 가장 단순화된 MF 프로파일은 종양 주요 유형, 예를 들어, "비-염증화된" 또는 "염증화된", 또는 광범위한 혈관신생을 갖는, 또는 과량의 암-연관된 섬유모세포를 함유하는, 또는 서프레스 세포의 비대를 나타내는을 분류하는 기능을 할 수 있다. 보다 세련된 MF 프로파일은 종양 기능적 조직화의 개량된 분석에, 구체적으로 침윤 면역 세포의 조성, 항암 세포독성 메카니즘의 강도, 면역억제성 세포 및 분자의 유형, CAF의 수, 분화 단계 및 활성, 및 마지막으로 암성 세포의 악성종양 상세사항을 확인하기 위해 채용될 수 있다.

[0478] 실시예 9: 기능적 모듈 사이의 관계의 분석

[0479] 유형 A - D 종양 (각각 제1 - 제4 유형 종양)의 MF 프로파일은 28개의 기능적 모듈에 할당된 프로세스의 강도에 의해 상이하다. 이들 프로세스는 특정 세포 유형 - 다양한 분화 계통의 악성, 내피, 섬유모세포, 뿐만 아니라 백혈구/림프구의 존재 및 기능적 활성을 반영한다. 각각의 세포 유형의 존재 및 기능적 상태는 종양 미세환경에서의 다른 세포 유형의 존재 및 기능에 영향을 미치며, 이는 다시 전자의 세포 유형의 존재 및 기능에 영향을 미친다.

[0480] 세포 유형 중에서 상호 상호작용의 3가지 주요 변이체가 발생하며, 따라서 기능적 모듈 사이의 상호작용에 영향을 미친다. 제1 변이체는 2가지 특정한 세포 유형 또는 2개의 기능적 모듈의 상승작용적 작용이며, 이는 한 모듈의 활성화가 다른 것의 활성화를 촉진시킴을 의미한다. 제2 변이체는 한 모듈의 활성화가 다른 모듈을 억제하는 경우, 2가지 특정한 세포 유형 또는 2개의 기능적 모듈의 길항작용이다. 제3 변이체는 서로에 대한 2개의 모듈의 임의의 상호 영향의 부재이다.

[0481] 양성 관계의 경우, 기능적으로 연결된 모듈은 공동-활성화되거나 공동-소멸될 (예를 들어, 활성화되지 않을) 수 있다. 길항작용 기능적 모듈의 강도는 반대일 것이다 - 하나는 활성화이고, 다른 것은 그렇지 않다. 상호 영향의 부재 하에서, 모듈은 연결의 징후 없이 포트레이트로부터 포트레이트까지 무작위로 다양할 것이다.

[0482] 28개의 기능적 모듈 중 임의의 2개 사이의 관계의 피어슨 상관관계 분석은 양성 상관관계에 의해 결합된 모듈의 2개의 군을 밝혀내었다 (도 50a-50c). 양성 관계를 갖는 제1 군에서의 모듈은 T 세포 시그니처, T 세포 트래픽, Th1 세포, 이펙터 T 세포, NK 세포, MHC 부류 II 발현 뿐만 아니라 체크포인트 억제 및 Treg 모듈을 포함하였다. 보다 낮은 양성 상관관계 계수로, MHC 부류 I, 공동-활성화 분자, 항종양 시토카인 및 B 세포 모듈은 이 군의 모듈에 인접하였다. 이 제1 군의 모듈은 일반적으로 유효한 항종양 반응과 관련되었다. 특히, 이들 모듈은 종양 악성종양 모듈, 예컨대 종양 증식 속도 및 암 신호전달 (RAS/RAF/MEK) 모듈과의 음성 상관관계를 가졌다. 다시 말해서, 종양의 악성종양이 보다 나쁠 수록, 종양 내에서 면역 반응이 덜 발달되었다. 반대로, 종양이 두드러진 악성종양 징후를 갖지 않은 경우, 집중적인 면역 반응이 관찰되었다.

[0483] 길항작용 관계를 갖는 제2 군에서의 모듈은 CAF, 혈관신생 및 종양-촉진 성장 인자, 뿐만 아니라 종양-촉진 시토카인, M2 대식세포, 과립구 및 MDSC 모듈을 포함하였다. 이 제2 군의 모듈은 종양 과성장을 제어하는 면역 반응을 억제하면서, 종양 성장, 생존 및 전이를 촉진시키는 기능을 한다. 또한, 이 제2 군의 모듈은 암 신호전달 (RAS/RAF/MEK) 및 증식 모듈과 음성적으로 상관되었다.

[0484] 함께 취해져, 모듈 사이의 관계는 드라이버 돌연변이 및/또는 높은 증식 속도를 포함하는 종양이 종양 면역 방어 및 종양-촉진 모듈 (예를 들어, CAF, 혈관신생, M2, MDSC)이 없었음을 시사하였다. 따라서, 특정 세포의 악성종양은 "비-염증화된" 종양의 발달을 위한 기반을 형성하며, 여기서 미세환경의 활성화는 최소로 감소된다.

[0485] 예 실시양태

[0486] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또

는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행 가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0487] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0488] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 얻어진 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 종양 특성 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일은 종양 특성 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군의 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 하기 군으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 종양 특성 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, AKT3, BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2,

MKNK1, MKNK2, ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, FGF2, TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, RB1, ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, HPSE, KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, MITF, APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL.

[0490]

일부 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 종양 특성 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양 특성 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 항종양 면역 미세환경 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, CD28, IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, TRAT1, CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 종양-촉진 면역 미세환경 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, VSIR, CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, CCL28, IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, CXCL8, CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, CTSB, IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1; 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; and 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3. 일부 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 항종양 면역 미세환경 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항종양 면역 미세환경 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 종양-촉진 면역 미세환경 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양-촉진 면역 미세환경 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 섬유모세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 섬유모세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 혈관신생 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 혈관신생 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군의 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군의 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0491]

특정 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 증식 속도 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1,

FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB; 종양 서프레스 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1; 전이 시그니처 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPPA, 및 HPSE; 항-전이 인자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL. 특정 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 증식 속도 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 증식 속도 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RAS/RAF/MEK 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 RAS/RAF/MEK 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 수용체 티로신 키나제 발현 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 수용체 티로신 키나제 발현 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 종양 서프레스 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양 서프레스 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 전이 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 전이 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항-전이 인자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항-전이 인자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 돌연변이 상태 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 돌연변이 상태 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각 으로부터 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 암 연관된 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, ACTA2, FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; 항원 제시 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, HLA-DRB6, CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28; 세포독성 T 및 NK 세포 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B, NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1; B 세포 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; 항종양 미세환경 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, SOCS3, IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, IL21, HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 체크포인트 억제 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; Treg 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; MDSC 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG; 종양-촉진성 면역 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, GATA3, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1. 특정 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 암 연관된 섬유모세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 암 연관된 섬유모세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 혈관신생 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 혈관신생 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항원 제시 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항원 제시 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 세포독성 T 및 NK 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 세포독성 T 및 NK 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; B 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 B 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항종양 미세환경 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항종양 미세환경 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 체크포인트 억제 군에서의 적어도 3개의 유전자

에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 체크포인트 억제 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; Treg 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 Treg 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; MDSC 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 MDSC 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 과립구 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 과립구 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 종양-촉진성 면역 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양-촉진성 면역 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0492]

일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군의 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC1 군, MHC2 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군이고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC1 군, MHC2 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군의 각각에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 증식 속도 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB; 성장 인자 군: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2; 종양 서프레스 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1; 전이 시그니처 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPP, 및 HPSE; 항-전이 인자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL. 특정 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 증식 속도 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 증식 속도 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RAS/RAF/MEK 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 RAS/RAF/MEK 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 수용체 티로신 키나제 발현 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 수용체 티로신 키나제 발현 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 성장 인자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 성장 인자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 종양 서프레스 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양 서프레스 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 전이 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 전이 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항-전이 인자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항-전이 인자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 돌연변이 상태 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 돌연변이 상태 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0493]

일부 실시양태에서, 암 미세환경과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 암 연관된 섬유모세포 군: LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL5A1, TGFBI, TGFBI2, TGFBI3, ACTA2,

FGF2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, 및 COL6A3; 혈관신생 군: VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PIGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5, NOS3, KDR, VCAM1, MMRN1, LDHA, HIF1A, EPAS1, CA9, SPP1, LOX, SLC2A1, 및 LAMP3; MHC I 군: HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, 및 TAP2; MHC II 군: HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DOB, HLA-DPB2, HLA-DMA, HLA-DOA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB5, HLA-DQA2, HLA-DQB2, 및 HLA-DRB6; 공동활성화 분자 군: CD80, CD86, CD40, CD83, TNFRSF4, ICOSLG, 및 CD28; 이펙터 세포 군: IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, LCK, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, 및 CD8B; NK 세포 군: NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, 및 KIR2DS5; T 세포 트래픽 군: CXCL9, CXCL10, CXCR3, CX3CL1, CCR7, CXCL11, CCL21, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5; T 세포 군: EOMES, TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, LCK, UBASH3A, 및 TRAT1; B 세포 군: CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CD27, CD24, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, 및 BLK; M1 시그니처 군: NOS2, IL12A, IL12B, IL23A, TNF, IL1B, 및 SOCS3; Th1 시그니처 군: IFNG, IL2, CD40LG, IL15, CD27, TBX21, LTA, 및 IL21; 항종양 시토카인 군: HMGB1, TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, 및 FASLG; 체크포인트 억제 군: PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, 및 VSIR; Treg 군: CXCL12, TGFB1, TGFB2, TGFB3, FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF1B, CCL17, CXCR4, CCR4, CCL22, CCL1, CCL2, CCL5, CXCL13, 및 CCL28; MDSC 군: IDO1, ARG1, IL4R, IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, NOS2, CYBB, CXCR4, CD33, CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL4, CCL8, CCR2, CCL3, CCL5, CSF1, 및 CXCL8; 과립구 군: CXCL8, CXCL2, CXCL1, CCL11, CCL24, KITLG, CCL5, CXCL5, CCR3, CCL26, PRG2, EPX, RNASE2, RNASE3, IL5RA, GATA1, SIGLEC8, PRG3, CMA1, TPSAB1, MS4A2, CPA3, IL4, IL5, IL13, SIGLEC8, MPO, ELANE, PRTN3, 및 CTSG; M2 시그니처 군: IL10, VEGFA, TGFB1, IDO1, PTGES, MRC1, CSF1, LRP1, ARG1, PTGS1, MSR1, CD163, 및 CSF1R; Th2 시그니처 군: IL4, IL5, IL13, IL10, IL25, 및 GATA3; 종양촉진 시토카인 군: IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, 및 MIF; 및 보체 억제 군: CFD, CFI, CD55, CD46, 및 CR1. 특정 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 암 연관된 섬유모세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 암 연관된 섬유모세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 혈관신생 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 혈관신생 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; MHC I 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 MHC I 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; MHC II 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 MHC II 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 공동활성화 분자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 공동활성화 분자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 이펙터 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 이펙터 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; NK 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 NK 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; T 세포 트래픽 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 T 세포 트래픽 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; T 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 T 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; B 세포 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 B 세포 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; M1 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 M1 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; Th1 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 Th1 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항종양 시토카인 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항종양 시토카인 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 체크포인트 억제 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 체크포인트 억제 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; Treg 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 Treg 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; MDSC 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 MDSC 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 과립구 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 과립구 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; M2 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 M2 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; Th2 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 Th2 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 종양촉진 시토카인 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데

이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양촉진 시토카인 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 보체 억제 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 보체 억제 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0494] 일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 확인된 MF 프로파일 클러스터에 기반하여 대상체에 대한 적어도 1종의 제1 요법을 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 제1 요법을 확인하는 것은 단일 요법을 확인하는 것으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 제1 요법을 확인하는 것은 2종 이상의 요법을 확인하는 것으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 화학요법, 항체 약물 접합체, 호르몬 요법, 바이러스 요법, 유전자 요법, 비-면역 단백질 요법, 항혈관신생제, 항암 백신, 방사선요법, 가용성 수용체 요법, 세포 기반 요법, 면역요법, 및 표적화된 요법으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, CXCR4 억제제, DPP-4 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, LPR1 억제제, CD25 억제제, G1TR 억제제, PD1 억제제, CTLA1 억제제, PDL1 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제, 백신, PRIMA-1 유사체, CD40 효능제, ICOS 효능제, OX40 효능제, Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, 범-티로신 키나제 억제제, CDK4/6 억제제, 오로라 A 억제제, 백신, LAG3 억제제, 및 임의의 항체-약물 접합체로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, CXCR4 억제제, CD25 억제제, G1TR 억제제, PD1 억제제, CTLA1 억제제, PDL1 억제제, LAG3 억제제, TIM3 억제제, 및 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 HGFR 억제제, EGFR 억제제, PRIMA-1 유사체, TGF-베타 억제제, IL22 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, LPR1 억제제, CXCR4 억제제, CD25 억제제, G1TR 억제제, CD40 효능제, ICOS 효능제, OX40 효능제, 및 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, PRIMA-1 유사체, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL5 억제제, IL4 억제제, IL13 억제제, CSF1R 억제제, IDO 억제제, CXCR4 억제제, 및 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다.

[0495] 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 항체-약물 접합체, HGFR 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, CXCR2 억제제, 갈락틴 억제제, 항섬유화제, LPR1 억제제, TGF-베타 억제제, IL22 억제제, 및 CXCL10 붕괴 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 요법을 확인하는 것은 Bcl-2 억제제, AKT 억제제, MYC-표적화 siRNA, 화학요법, 범-티로신 키나제 억제제, CDK4/6 억제제, 오로라 A 억제제, 및 DPP-4 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 요법을 확인하는 것을 포함한다.

[0496] 일부 실시양태에서, RNA 발현 데이터를 얻는 것은 전체 트랜스크립톰 시퀀싱 또는 mRNA 시퀀싱을 사용하여 수행된다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플의 각각은 암성 세포를 갖는 것으로 알려진 또는 의심되는 종양 또는 조직으로부터의 것이다.

[0497] 일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 MF 프로파일 클러스터를 생성하는 것을 추가로 포함하며, 생성하는 것은 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 MF 프로파일을 결정하는 것 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하는 것은 k-평균 클러스터링 기법을 사용함으로써 수행된다.

[0498] 일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소의 적어도 하나의 시각적 특징 및 암 미세환경과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 부분; 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 부분으로서, 제1 부분과는 상이한 제2 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI

를 사용자에게 제시하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것은 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 크기를 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것은 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 색상을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 부분은 암 악성종양과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제1 복수의 GUI 요소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 부분은 암 미세환경과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제2 복수의 GUI 요소를 포함한다.

[0499] 일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 적어도 1종의 제1 요법의 투여에 후속하여 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 추가의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 1종의 요법의 투여에 후속하여 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 추가의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 사용하여, 대상체에 대한 제2 MF 프로파일을 결정하는 것 - 여기서 제2 MF 프로파일은 적어도 부분적으로, 적어도 1종의 요법의 투여에 후속하여 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 추가의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 결정되며, 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 추가로 포함한다.

[0500] 특정 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 적어도 1종의 제1 요법이 대상체를 유효하게 치료함을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 적어도 1종의 제1 요법이 대상체를 유효하게 치료하지 않음을 결정하는 것; 및 제2 MF 프로파일 클러스터에 기반하여 대상체에 대한 적어도 1종의 제2 요법을 확인하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0501] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 돌연변이 카운트 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 돌연변이 카운트 기법을 사용하여 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, WES 데이터는 중앙 부담 (순도)을 정량화하고/거나, 특이적 돌연변이를 확인하고/거나, 신생항원의 수를 계산하는데 사용된다.

[0502] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0503] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학

적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0504]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것 - 대상체의 적어도 일부는 특정한 유형의 암을 가짐 -; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 및 특정한 암 유형을 확인하는 정보와 연관시킨 복수의 MF 프로파일을 저장하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0505]

일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 추가의 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 추가의 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 추가의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 사용하여, 추가의 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것 - 여기서 추가의 대상체에 대한 MF 프로파일은 적어도 부분적으로, 추가의 대상체로부터 얻어진 적어도 1종의 추가의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 결정되며, 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 추가의 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 추가로 포함한다.

[0506]

일부 실시양태에서, 시스템, 방법, 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체는 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소의 적어도 하나의 시각적 특징 및 암 미세환경과 연관된 적어도 하나의 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 적어도 하나의 시각적 특징을 결정하는 것; 추가의 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 부분; 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 부분으로서, 제1 부분과는 상이한 제2 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 추가로 포함한다.

[0507]

특정 실시양태에서, 제1 부분은 암 악성종양과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제1 복수의 GUI 요소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 부분은 암 미세환경과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제2 복수의 GUI 요소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것은 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것은 돌연변이 카운트 기법을 사용하여 수행된다. 특정 실시양태에서, 클러스터링은 커뮤니티 검출 클러스터링 기법을 사용하여 수행된다. 특정 실시양태에서, 클러스터링은 k-평균 클러스터링 기법을 사용하여 수행된다.

[0508]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에

대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0509] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0510] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 유전자 군은 상이하며, 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것, 및 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함함 -; 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것; 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - GUI는 암 악성종양과 연관되고, 제1 시각적 특징을 갖는 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분, 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 시각적 특징을 갖는 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 제1 GUI 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것은 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 크기를 결정하는 것을 포함하고; 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것은 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 크기를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 GUI 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것은 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 색상 및/또는 패턴을 결정하는 것을 포함하고; 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것은 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 색상 및/또는 패턴을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 GUI 요소에 대한 제1 시각적 특징을 결정하는 것은 제1 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 GUI 요소의 형상을 결정하는 것을 포함하고; 제2 GUI 요소에 대한 제2 시각적 특징을 결정하는 것은 제2 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 GUI 요소의 형상을 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 GUI 요소의 사용자 선택에 반응하여, GUI는 암 악성종양과 연관된 적어도 하나의 추가의 유전자 군에 관한 정보를 제시하도록 구성된다. 특정 실시양태에서, 제2 GUI 요소의 사용자 선택에 반응하여, GUI는 암 미세환경과 연관된 적어도 하나의 추가의 유전자 군에 관한 정보를 제시하도록 구성된다.

[0512] 일부 실시양태에서, 개인화된 GUI를 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 제1 GUI 요소를 함유하는 제1 부분; 및 암 미세환경과 연관되고, 제2 GUI 요소를 함유하는 제2 부분을 포함하는 GUI를 생성하는 것을 포함하며, 제2 부분은 제1 부분과는 상이하다.

[0513] 일부 실시양태에서, 제1 부분은 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 각각에 대한 GUI 요소를 포함하는 제1 복수

의 GUI 요소를 포함하며, 제1 복수의 GUI 요소는 제1 GUI 요소를 포함하고; 제2 부분은 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 각각에 대한 GUI 요소를 포함하는 제2 복수의 GUI 요소를 포함하며, 제2 복수의 GUI 요소는 제2 GUI 요소를 포함한다.

[0514]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0515]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0516]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 종양 특성 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써; 및 RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한

분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0517]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0518]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된

생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0519]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0520]

한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템

로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 시스템이 본원에서 제공된다.

[0521] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 방법이 본원에서 제공된다.

[0522] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 특정한 유형의 암을 갖는 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 악성종양과 연관되고, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 유전자 군의 제1 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RNA 발현 데이터 및 참조 RNA 발현 데이터를 사용하여, 암 미세환경과 연관되고, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 유전자 군의 제2 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 특정한 암 유형에 대한 다중 MF 프로파일 클러스터를 구체화하는 정보에 접속하는 것; 다중 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것 - MF 프로파일 클러스터는 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함함 -을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체로서, 여기서 MF 프로파일 클러스터는 참조 RNA 발현 데이터 및 복수의 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터의 RNA 발현 데이터를 사용하여 각각의 복수의 대상체에 대한 복수의 MF 프로파일을 결정함으로써 - 복수의 MF 프로파일의 각각은 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군

에 대한 유전자 군 발현 수준을 함유함 -; 및 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 MF 프로파일 클러스터를 얻음으로써 생성된 것인 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0523] 일부 실시양태에서, 암 악성종양과 연관된 유전자 군은 하기 군의 각각으로부터의 적어도 3개의 유전자를 포함한다: 증식 속도 군: MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, CDK4, CDK6, PRC1, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, 및 MCM6; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군: PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, AKT1, MTOR, PTEN, PRKCA, AKT2, 및 AKT3; RAS/RAF/MEK 신호전달 군: BRAF, FNTA, FNTB, MAP2K1, MAP2K2, MKNK1, 및 MKNK2; 수용체 티로신 키나제 발현 군: ALK, AXL, KIT, EGFR, ERBB2, FLT3, MET, NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ERBB4, ERBB3, BCR-ABL, PDGFRA, 및 PDGFRB; 성장 인자 군: NGF, CSF3, CSF2, FGF7, IGF1, IGF2, IL7, 및 FGF2; 종양 서프레스 군: TP53, SIK1, PTEN, DCN, MTAP, AIM2, 및 RB1; 전이 시그니처 군: ESRP1, CTSL, HOXA1, SMARCA4, SNAI2, TWIST1, NEDD9, PAPPA, 및 HPSE; 항-전이 인자 군: KISS1, ADGRG1, BRMS1, TCF21, CDH1, PCDH10, NCAM1, 및 MITF; 및 돌연변이 상태 군: APC, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA2, CDH1, CDKN2A, CTCF, CTNNB1, DNMT3A, EGFR, FBXW7, FLT3, GATA3, HRAS, IDH1, KRAS, MAP3K1, MTOR, NAV3, NCOR1, NF1, NOTCH1, NPM1, NRAS, PBRM1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, RB1, RUNX1, SETD2, STAG2, TAF1, TP53, 및 VHL.

[0524] 일부 실시양태에서, MF 포트레이트를 결정하는 것은 증식 속도 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 증식 속도 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; RAS/RAF/MEK 신호전달 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 RAS/RAF/MEK 신호전달 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 수용체 티로신 키나제 발현 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 수용체 티로신 키나제 발현 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 성장 인자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 성장 인자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 종양 서프레스 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 종양 서프레스 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 전이 시그니처 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 전이 시그니처 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 항-전이 인자 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 항-전이 인자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 돌연변이 상태 군에서의 적어도 3개의 유전자에 대한 RNA 서열 데이터로부터 얻어진 유전자 발현 수준을 사용하여 돌연변이 상태 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0525] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 세트의 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 세트의 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0526] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 돌연변이 카운트 기법을 사용하여 암 악성종양과 연관된 유전자 군의 제1 세트의 제1 유전자 군에 대한 제1 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것; 및 돌연변이 카운트 기법을 사용하여 암 미세환경과 연관된 유전자 군의 제2 세트의 제2 유전자 군에 대한 제2 유전자 군 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0527] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된

제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0528] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑스 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0529] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 복수의 대상체로부터의 생물학적 샘플로부터 제1 RNA 발현 데이터 및/또는 제1 전체 엑스 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 복수의 대상체의 각각에 대해, 제1 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 각각의 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 복수의 대상체에 대한 각각의 복수의 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것 - 유전자 군의 세트는 암 악성종양과 연관된 유전자 군 및 암 미세환경과 연관된 상이한 유전자 군을 포함함 -; 복수의 MF 프로파일을 클러스터링하여 염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제1 MF 프로파일 클러스터, 염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제2 MF 프로파일 클러스터, 비-염증화되고 혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제3 MF 프로파일 클러스터, 및 비-염증화되고 비-혈관화된 생물학적 샘플 및/또는 비-염증화되고 비-섬유모세포-풍부화된 생물학적 샘플과 연관된 제4 MF 프로파일 클러스터를 포함하는 MF 프로파일 클러스터를 얻는 것; 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 제2 RNA 발현 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, 제2 RNA 발현 데이터를 사용하여, 유전자 군의 세트에서의 각각의 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 및 MF 프로파일 클러스터 중에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 연관시키는 특정한 MF 프로파일 클러스터를 확인하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0530] 일부 실시양태에서, 제1 부분은 암 악성종양과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제1 복수의 GUI 요소를 포함하고; 제2 부분은 암 미세환경과 연관된 각각의 복수의 유전자 군을 나타내는 제2 복수의 GUI 요소를 포함한다.

[0531] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑스 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에

대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0532] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0533] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 종양 특성 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 종양-촉진 면역 미세환경 군, 항종양 면역 미세환경 군, 혈관신생 군, 및 섬유모세포 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하고, 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0534] 일부 실시양태에서, 제1 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것은 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 GUI 요소의 각각에 대한 크기를 결정하는 것을 포함하고; 제1 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것은 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소의 각각에 대한 크기를 결정하는 것을 포함한다.

[0535] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 제1 유전자 군의 각각에 대한 유전자 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고; 대상체에 대한 MF 프로파일을 결정하는 것은 유전자 세트 풍부화 분석 (GSEA) 기법을 사용하여 제2 유전자 군의 각각에 대한 유전자 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0536] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프테서 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결

정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0537] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0538] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, 항원 제시 군, 세포독성 T 및 NK 세포 군, B 세포 군, 항종양 미세환경 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, 및 종양-촉진성 면역 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소에 대한 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0539] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서; 및 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자

자 인터페이스 (GUI) 요소의 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 포함하는 시스템이 본원에서 제공된다.

[0540] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서를 사용하여, 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소의 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0541] 한 측면에서, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서에 의해 실행되는 경우에, 적어도 하나의 컴퓨터 하드웨어 프로세서가 대상체로부터의 생물학적 샘플에 대한 RNA 발현 데이터 및/또는 전체 엑솜 시퀀싱 (WES) 데이터를 얻는 것; 적어도 부분적으로, RNA 발현 데이터를 사용하여, 증식 속도 군, PI3K/AKT/mTOR 신호전달 군, RAS/RAF/MEK 신호전달 군, 수용체 티로신 키나제 발현 군, 성장 인자 군, 종양 서프레스 군, 전이 시그니처 군, 항-전이 인자 군, 및 돌연변이 상태 군으로 이루어진 암 악성종양과 연관된 제1 유전자 군; 및 암 연관된 섬유모세포 군, 혈관신생 군, MHC I 군, MHC II 군, 공동활성화 분자 군, 이펙터 세포 군, NK 세포 군, T 세포 트래픽 군, T 세포 군, B 세포 군, M1 시그니처 군, Th1 시그니처 군, 항종양 시토카인 군, 체크포인트 억제 군, Treg 군, MDSC 군, 과립구 군, M2 시그니처 군, Th2 시그니처 군, 종양촉진 시토카인 군, 및 보체 억제 군으로 이루어진 암 미세환경과 연관된 제2 유전자 군을 포함하는 유전자 군의 세트에서의 각각의 유전자 군에 대한 유전자 군 발현 수준을 결정함으로써 대상체에 대한 분자-기능적 (MF) 프로파일을 결정하는 것; 제1 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제1 복수의 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 요소의 시각적 특징의 제1 세트를 결정하는 것; 제2 유전자 군에 대해 결정된 유전자 군 발현 수준을 사용하여 제2 복수의 GUI 요소에 대한 시각적 특징의 제2 세트를 결정하는 것; 대상체에 대해 개인화되어진 개인화된 GUI를 생성하는 것 - 생성하는 것은 암 악성종양과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제1 세트를 갖는 제1 복수의 GUI 요소를 함유하는 제1 GUI 부분을 생성하는 것; 및 암 미세환경과 연관되고, 결정된 시각적 특징의 제2 세트를 갖는 제2 복수의 GUI 요소를 함유하는 제2 GUI 부분을 생성하는 것을 포함함 -; 및 생성된 개인화된 GUI를 사용자에게 제시하는 것을 수행하도록 하는 프로세서-실행가능한 명령을 저장하는 적어도 하나의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 본원에서 제공된다.

[0542] **등가물 및 범위**

[0543] 용어 "프로그램" 또는 "소프트웨어"는 상기 논의된 바와 같은 실시양태의 다양한 측면을 실행하기 위한 컴퓨터 또는 다른 프로세서 (물리적 또는 가상적)를 프로그래밍하는데 채용될 수 있는 임의의 유형의 컴퓨터 코드 또는 프로세서-실행가능한 명령의 세트를 지칭하기 위해 본원에서 포괄적 의미로 사용된다. 추가적으로, 한 측면에 따르면, 실행되는 경우에 본원에 기재된 기술의 방법을 수행하는 하나 이상의 컴퓨터 프로그램은 단일 컴퓨터 또는 프로세서 상에 있을 필요는 없지만, 본원에 기재된 기술의 다양한 측면을 실행하는 상이한 컴퓨터 또는 프로세서 중에서 모듈 방식으로 분포될 수 있다.

[0544] 프로세서-실행가능한 명령은 많은 형태, 예컨대 하나 이상의 컴퓨터 또는 다른 디바이스에 의해 실행되는 프로

그럼 모듈일 수 있다. 일반적으로, 프로그램 모듈은 특정한 과제를 수행하거나 특정한 추상적 데이터 유형을 실행하는 루틴, 프로그램, 객체, 성분, 데이터 구조 등을 포함한다. 전형적으로, 프로그램 모듈의 기능성은 조합되거나 분포될 수 있다.

[0545] 또한, 데이터 구조는 임의의 적합한 형태로 하나 이상의 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 저장 매체에 저장될 수 있다. 예시의 단순성을 위해, 데이터 구조는 데이터 구조에서의 위치를 통해 관련되는 필드를 갖는 것으로 나타날 수 있다. 이러한 관계는 마찬가지로 필드 사이의 관계를 전달하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 매체에서의 위치를 갖는 필드에 대한 저장을 할당함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 데이터 요소 중에서의 관계를 확립하는 포인터, 태그 또는 다른 메카니즘의 사용을 통해서를 비롯한 임의의 적합한 메카니즘은 데이터 구조의 필드에서의 정보 중에서의 관계를 확립하는데 사용될 수 있다.

[0546] 다양한 발명적 개념은 하나 이상의 프로세스로서 구현될 수 있으며, 그의 예는 제공되었다. 각각의 프로세스의 일부로서 수행되는 작동은 임의의 적합한 방식으로 정돈될 수 있다. 따라서, 작동이 예시된 것과는 상이한 순서로 수행되는 실시양태가 구축될 수 있으며, 이는 예시적인 실시양태에서 순차적 작동으로서 나타내어지더라도, 일부 작동을 동시에 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0547] 하나 이상의 요소의 목록에 관하여 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 어구 "적어도 하나"는 요소의 목록에서의 요소 중 임의의 하나 이상으로부터 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 반드시 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 포함하지는 않으며, 요소의 목록에서의 요소의 임의의 조합을 배제하지는 않는다. 이 정의는 또한 구체적으로 확인된 그러한 요소와 관련되든지 비관련되든지, 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 구체적으로 확인된 요소 이외의 요소가 임의로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 예를 들어, "A 및 B 중 적어도 하나" (또는, 등가적으로, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 등가적으로 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 한 실시양태에서, B가 존재하지 않는 하나 초과 A를 임의로 포함하는 (및 B 이외의 요소를 임의로 포함하는) 적어도 하나의 A를 지칭할 수 있고; 또 다른 실시양태에서, A가 존재하지 않는 하나 초과 B를 임의로 포함하는 (및 A 이외의 요소를 임의로 포함하는) 적어도 하나의 B를 지칭할 수 있고; 추가의 또 다른 실시양태에서, 하나 초과 A를 임의로 포함하는 적어도 하나의 A, 및 하나 초과 B를 임의로 포함하는 (및 다른 요소를 임의로 포함하는) 적어도 하나의 B를 지칭할 수 있는 등이다.

[0548] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소, 즉, 일부의 경우에 결합적으로 존재하고, 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소 중 "어느 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"과 함께 열거된 다수의 요소는 동일한 방식으로, 즉, 그렇게 결합된 요소의 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 확인된 요소 이외의 다른 요소는, 구체적으로 확인된 그러한 요소와 관련되든지 비관련되든지 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 예로서, 개방-말단 언어, 예컨대 "포함하는"과 함께 사용되는 경우에 "A 및/또는 B"에 대한 언급은 한 실시양태에서, 단지 A (B 이외의 요소를 임의로 포함함)를; 또 다른 실시양태에서, 단지 B (A 이외의 요소를 임의로 포함함)를; 추가의 또 다른 실시양태에서, A 및 B 둘 다 (다른 요소를 임의로 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0549] 청구범위에서, 단수형은 반대로 지시되거나, 다르게는 맥락으로부터 명백하지 않다면 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 반대로 지시되거나, 다르게는 맥락으로부터 명백하지 않다면, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 그에 채용되거나, 다르게는 그와 관련되는 경우에 만족되는 것으로 간주된다. 본 개시내용은 군 중 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 그에 채용되거나, 다르게는 그와 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 프로세스에 존재하거나, 그에 채용되거나, 그와 관련되는 실시양태를 포함한다.

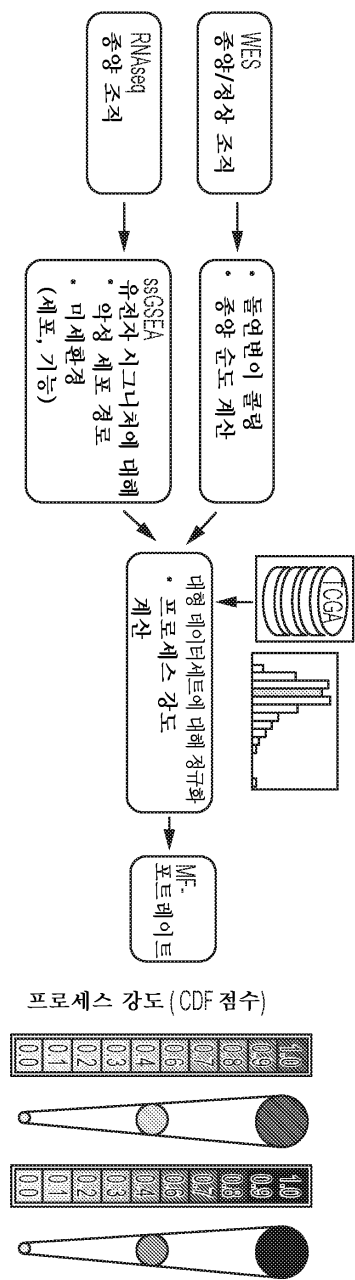
[0550] 더욱이, 기재된 방법 및 시스템은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절, 및 설명적 용어가 또 다른 청구항 내로 도입되는 모든 변형, 조합, 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속되는 임의의 청구항은 동일한 기초 청구항에 종속되는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서 존재하는 경우, 예를 들어, 마쿠시 군 형식에서, 요소의 각각의 하위군은 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 시스템 및 방법 (또는 그의 측면)이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로서 언급되는 경우, 시스템 및 방법 또는 그의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어짐이 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 그러한 실시양태는 본원에서 글자 그대로 구체적으로 제시되지

않았다.

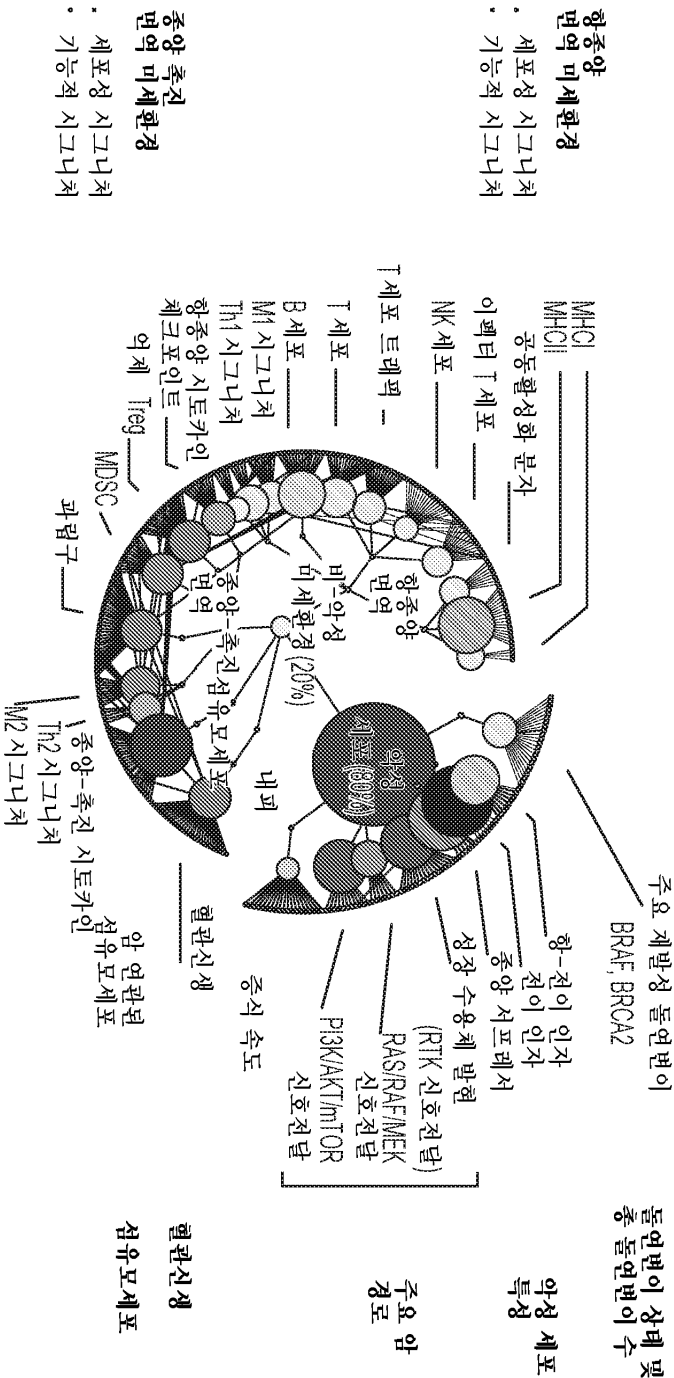
- [0551] 또한, 용어 "포함한", "포함하는", "갖는", "함유하는", "수반하는"은 개방적인 것으로 의도되며, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다. 범위가 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 더욱이, 달리 지시되거나, 다르게는 맥락 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않다면, 범위로서 표현된 값은 맥락이 명백하게 달리 나타내지 않는다면, 범위의 하한의 단위의 1/10까지, 기재된 시스템 및 방법의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를 상정할 수 있다.
- [0552] 청구항 요소를 변형하기 위한 청구항에서의 서수적 용어, 예컨대 "제1", "제2", "제3" 등의 사용은 그 자체로 방법의 작동이 수행되는 또 다른 또는 시간적 순서에 비해 한 청구항 요소의 임의의 우선성, 선행성, 또는 순서를 내포하지 않는다. 이러한 용어는 단지 특정 명칭을 갖는 한 청구항 요소를 동일한 명칭을 갖는 또 다른 요소 (그러나, 서수적 용어의 사용에 대해)를 구별하기 위한 표지로서 사용된다.
- [0553] 추가적으로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자" 및 "대상체"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 이러한 용어는 인간 대상체 또는 환자를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 용어는 또한 비-인간 영장류 또는 다른 동물을 포함할 수 있다.
- [0554] 이 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문, 및 다른 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 임의의 것 및 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 지배할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 해당하는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 임의의 하나 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 이들은 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본원에 기재된 시스템 및 방법의 임의의 특정한 실시양태는 종래 기술의 존재와 관련되든지 그렇지 않든지, 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0555] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통상적인 실험 이하를 사용하여 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범위는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 개시내용의 정신 또는 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형을 인정할 것이다.

도면

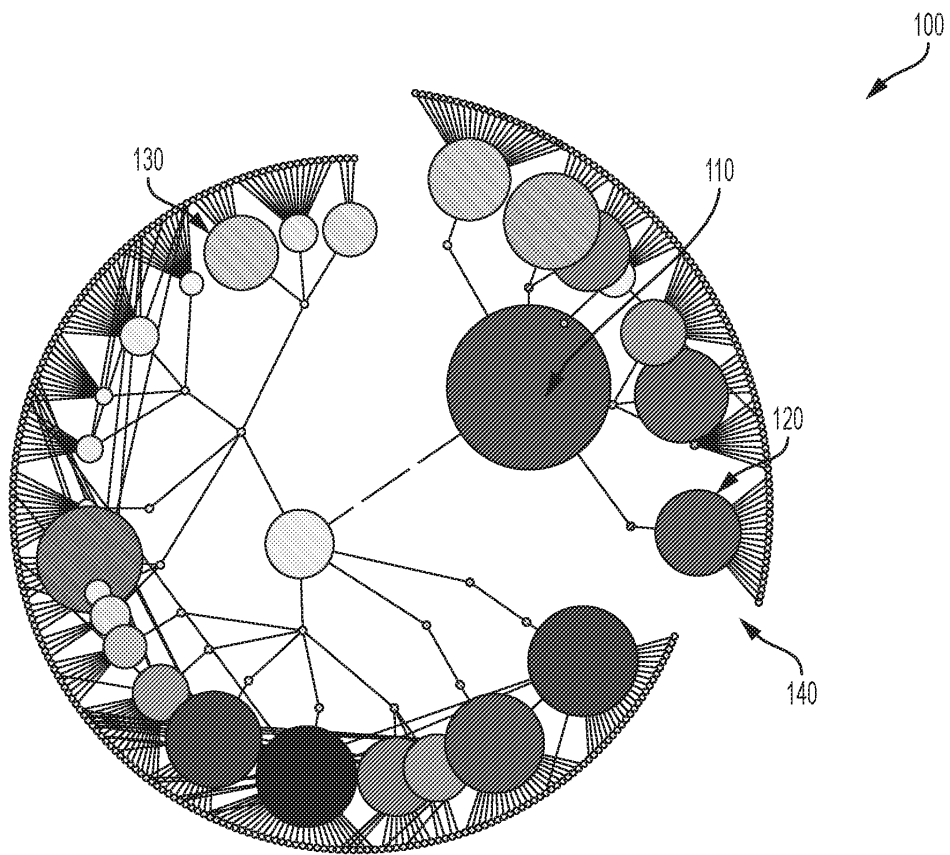
도면1a



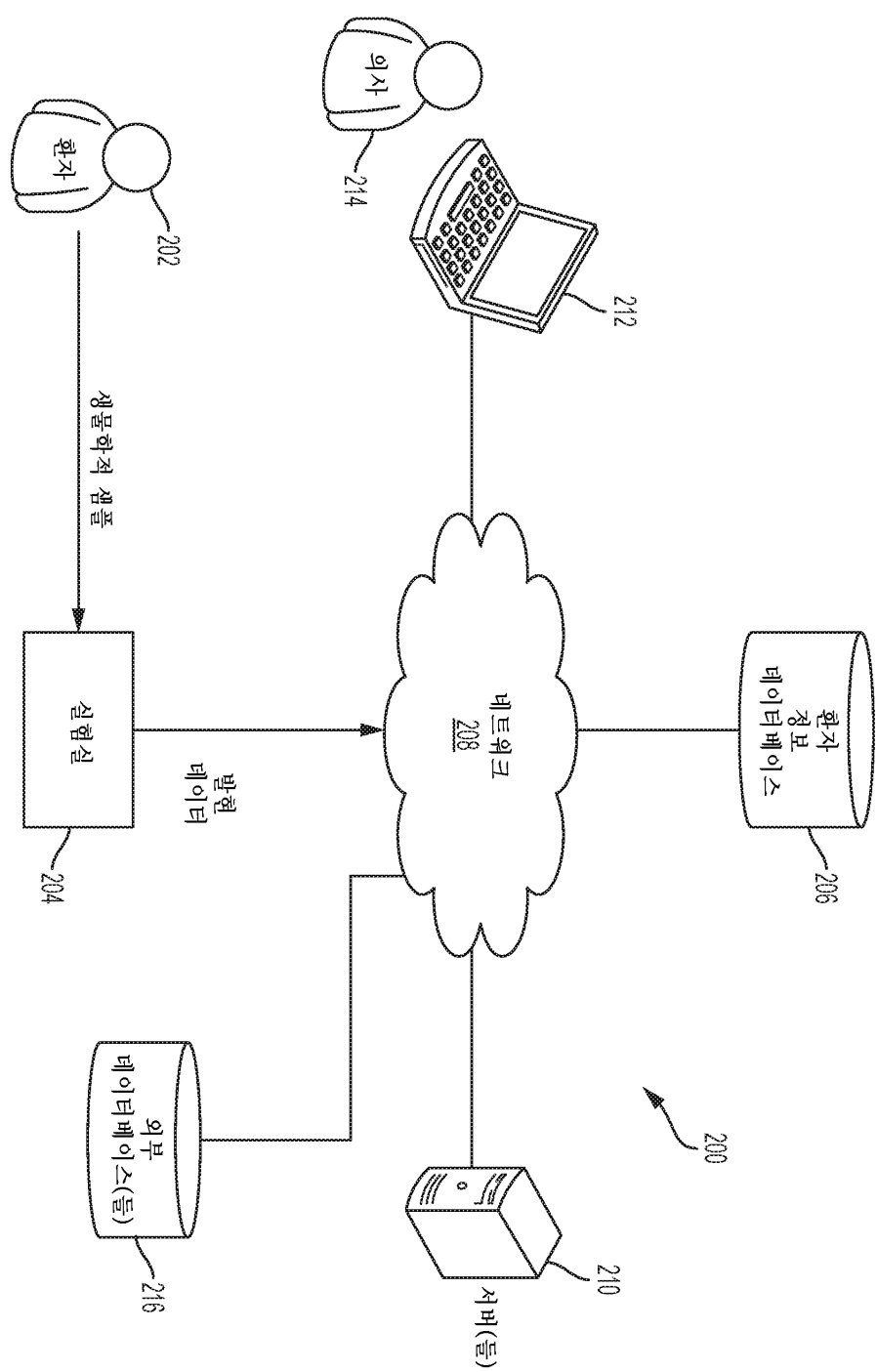
도면1b



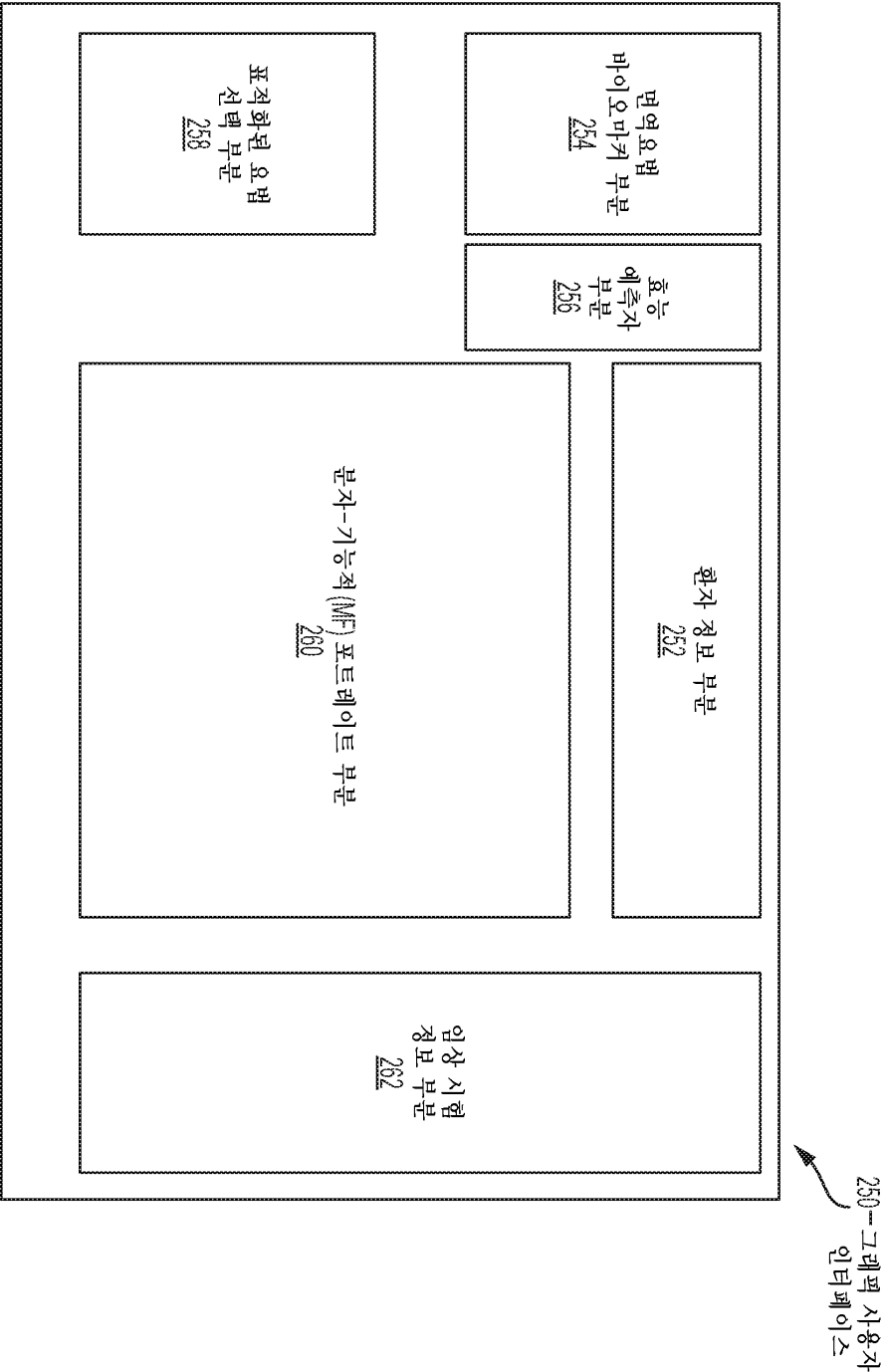
도면1c



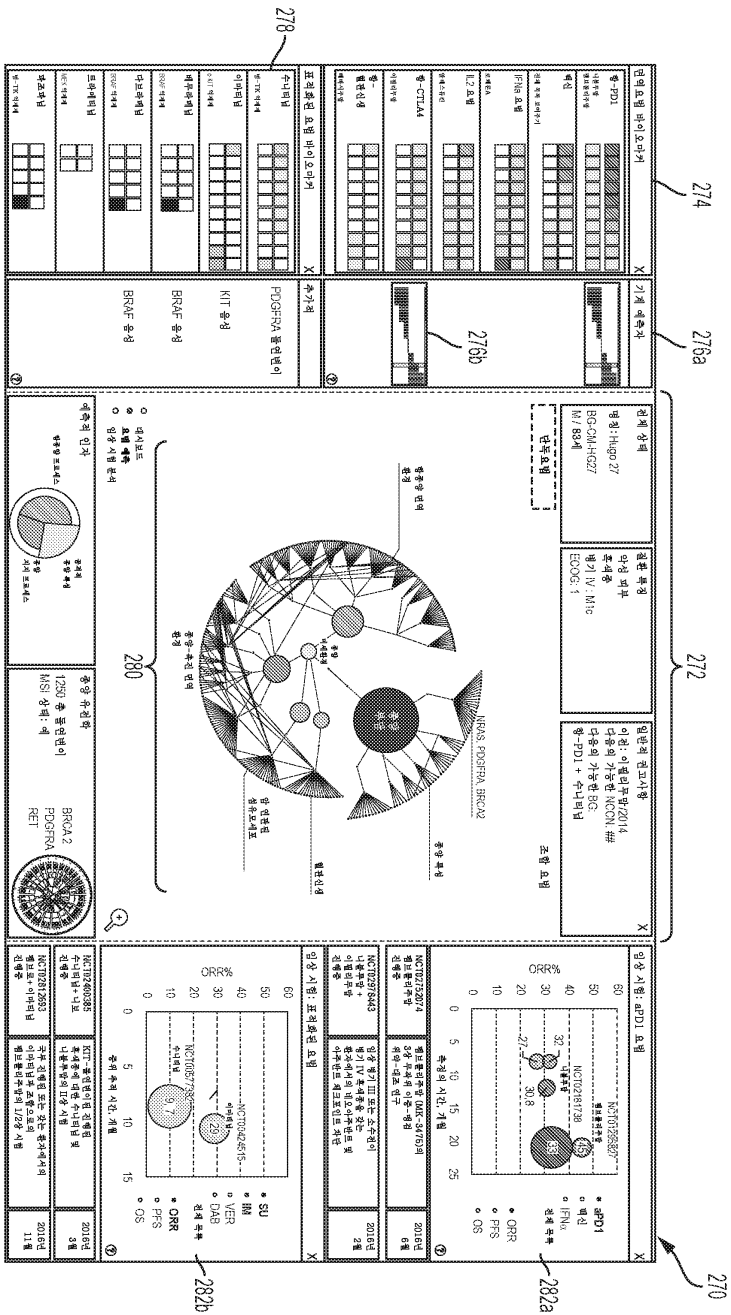
도면2a



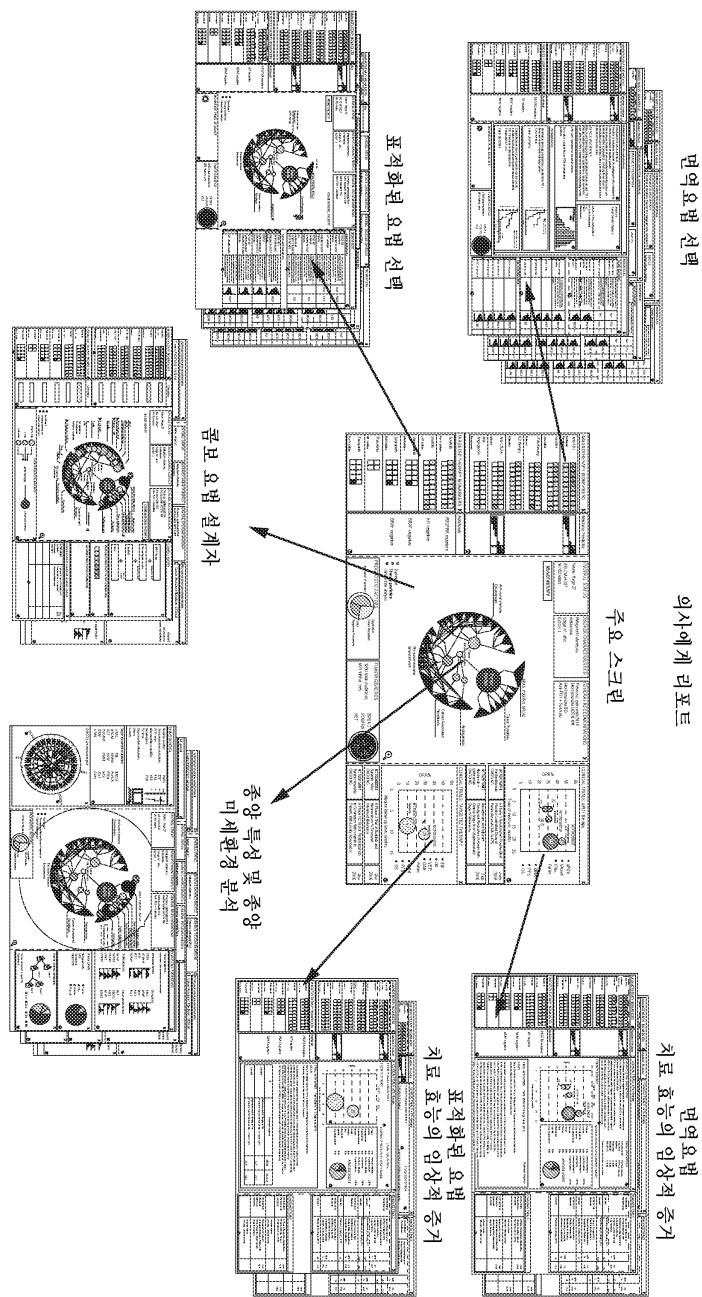
도면2b



도면2c



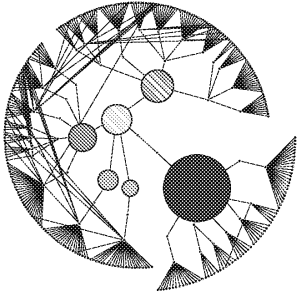
도면3



도면4

환자 신별		X
HUGO27		X
환자명	TAKUMIC EOCG1	보기
HUGO15		X
환자명	TAKUMIC EOCG1	보기
F1-12-34		X
여포상 랩프중		보기
F1-14-38		X
여포상 랩프중		보기
+		
⑦		

제정 프로파일	X
Mr. John Anderson	
M.D. PhD	
UPENN	
⑧	
진료	X
제정 설정	
보안 리포트	
드롭다운	
⑨	



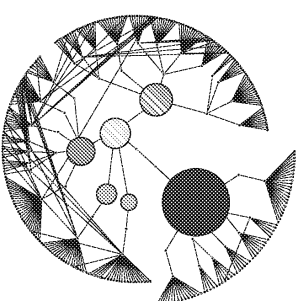
보스톤

리포트 확인	X
6403/2017 리포트	
보안 리포트	보기
제정된 리포트 설정	
+	
⑩	

도면5

환자 개관	Hugo27 X
병기 IV T4NM1c EOG-1 • 원격 전이성 질환 • 무신전이 • 뇌 전이 없음	X 
조직학	⑦
영상 상해 : .. 브레슬로우 두께: 6mm 클립크 수준: 4	X 
연결됨	⑩
원래 분석 EHR 연결됨	X ⑨
MRI	X ⑧
EHR 연결됨	X ⑦
BRAF 음성 EHR 연결됨	X ⑥
+ 	

분석 개시
시간



보스톤진

분석 개시
시간

전체 상해 BG-CHHG27	명칭 : Hugo 27 M / 83세
원발 조직 원발 병부 병기 IV: M1c EOG-1	
임상적 고사향 이름: 이영민 YOUNGMIN 다문화 가능함 NOCN #	X

개념 시퀀싱 WES (J2839) (전체 엑소 시퀀싱) 염두미나	염두미나
업로드일: 11/11/2016제4월	⑦
아퍼테트릭스 생성 분석 55500개 유전자서 카운팅됨	⑩ 아퍼테트릭스 POTENTIAL
업로드일: 01/12/2016	⑨
+ 업로드 데이터파일 - WES - RNAseq - 마이크로어레이 - IHC - 혈액 분석 - 기타	

병원 라인
식별

병원 라인
식별

도면6

[illegible]

면역 요법 바이오마커

면역 요법 바이오마커	가	개	대	출	자
PD-1					
CTLA-4					
CD27					
CD137					
CD138					
CD139					
CD140					
CD141					
CD142					
CD143					
CD144					
CD145					
CD146					
CD147					
CD148					
CD149					
CD150					
CD151					
CD152					
CD153					
CD154					
CD155					
CD156					
CD157					
CD158					
CD159					
CD160					
CD161					
CD162					
CD163					
CD164					
CD165					
CD166					
CD167					
CD168					
CD169					
CD170					
CD171					
CD172					
CD173					
CD174					
CD175					
CD176					
CD177					
CD178					
CD179					

도면8

[illegible]

도면9

[illegible]

도면10

면역요법 바이오마커		X	
항-CTLA4		기타 연속자	
항-PD-1			
항-CD137			
항-CD138			
항-CD139			
항-CD140			
항-CD141			
항-CD142			
항-CD143			
항-CD144			
항-CD145			
항-CD146			
항-CD147			
항-CD148			
항-CD149			
항-CD150			
항-CD151			
항-CD152			
항-CD153			
항-CD154			
항-CD155			
항-CD156			
항-CD157			
항-CD158			
항-CD159			
항-CD160			
항-CD161			
항-CD162			
항-CD163			
항-CD164			
항-CD165			
항-CD166			
항-CD167			
항-CD168			
항-CD169			
항-CD170			
항-CD171			
항-CD172			
항-CD173			
항-CD174			
항-CD175			
항-CD176			
항-CD177			
항-CD178			
항-CD179			
항-CD180			
항-CD181			
항-CD182			
항-CD183			
항-CD184			
항-CD185			
항-CD186			
항-CD187			
항-CD188			
항-CD189			
항-CD190			
항-CD191			
항-CD192			
항-CD193			
항-CD194			
항-CD195			
항-CD196			
항-CD197			
항-CD198			
항-CD199			
항-CD200			
항-CD201			
항-CD202			
항-CD203			
항-CD204			
항-CD205			
항-CD206			
항-CD207			
항-CD208			
항-CD209			
항-CD210			
항-CD211			
항-CD212			
항-CD213			
항-CD214			
항-CD215			
항-CD216			
항-CD217			
항-CD218			
항-CD219			
항-CD220			
항-CD221			
항-CD222			
항-CD223			
항-CD224			
항-CD225			
항-CD226			
항-CD227			
항-CD228			
항-CD229			
항-CD230			
항-CD231			
항-CD232			
항-CD233			
항-CD234			
항-CD235			
항-CD236			
항-CD237			
항-CD238			
항-CD239			
항-CD240			
항-CD241			
항-CD242			
항-CD243			
항-CD244			
항-CD245			
항-CD246			
항-CD247			
항-CD248			
항-CD249			
항-CD250			
항-CD251			
항-CD252			
항-CD253			
항-CD254			
항-CD255			
항-CD256			
항-CD257			
항-CD258			
항-CD259			
항-CD260			
항-CD261			
항-CD262			
항-CD263			
항-CD264			
항-CD265			
항-CD266			
항-CD267			
항-CD268			
항-CD269			
항-CD270			
항-CD271			
항-CD272			
항-CD273			
항-CD274			
항-CD275			
항-CD276			
항-CD277			
항-CD278			
항-CD279			
항-CD280			
항-CD281			
항-CD282			
항-CD283			
항-CD284			
항-CD285			
항-CD286			
항-CD287			
항-CD288			
항-CD289			
항-CD290			
항-CD291			
항-CD292			
항-CD293			
항-CD294			
항-CD295			
항-CD296			
항-CD297			
항-CD298			
항-CD299			
항-CD300			
항-CD301			
항-CD302			
항-CD303			
항-CD304			
항-CD305			
항-CD306			
항-CD307			
항-CD308			
항-CD309			
항-CD310			
항-CD311			
항-CD312			
항-CD313			
항-CD314			
항-CD315			
항-CD316			
항-CD317			
항-CD318			
항-CD319			
항-CD320			
항-CD321			
항-CD322			
항-CD323			
항-CD324			
항-CD325			
항-CD326			
항-CD327			
항-CD328			
항-CD329			
항-CD330			
항-CD331			
항-CD332			
항-CD333			
항-CD334			
항-CD335			
항-CD336			
항-CD337			
항-CD338			
항-CD339			
항-CD340			
항-CD341			
항-CD342			
항-CD343			
항-CD344			
항-CD345			
항-CD346			
항-CD347			
항-CD348			
항-CD349			
항-CD350			
항-CD351			
항-CD352			
항-CD353			
항-CD354			
항-CD355			
항-CD356			
항-CD357			
항-CD358			
항-CD359			
항-CD360			
항-CD361			
항-CD362			
항-CD363			
항-CD364			
항-CD365			
항-CD366			
항-CD367			
항-CD368			
항-CD369			
항-CD370			
항-CD371			
항-CD372			
항-CD373			
항-CD374			
항-CD375			
항-CD376			
항-CD377			
항-CD378			
항-CD379			
항-CD380			
항-CD381			
항-CD382			
항-CD383			
항-CD384			
항-CD385			
항-CD386			
항-CD387			
항-CD388			
항-CD389			
항-CD390			
항-CD391			
항-CD392			
항-CD393			
항-CD394			
항-CD395			
항-CD396			
항-CD397			
항-CD398			
항-CD399			
항-CD400			
항-CD401			
항-CD402			
항-CD403			
항-CD404			
항-CD405			
항-CD406			
항-CD407			
항-CD408			
항-CD409			
항-CD410			
항-CD411			
항-CD412			
항-CD413			
항-CD414			
항-CD415			
항-CD416			
항-CD417			
항-CD418			
항-CD419			

도면11

[illegible]

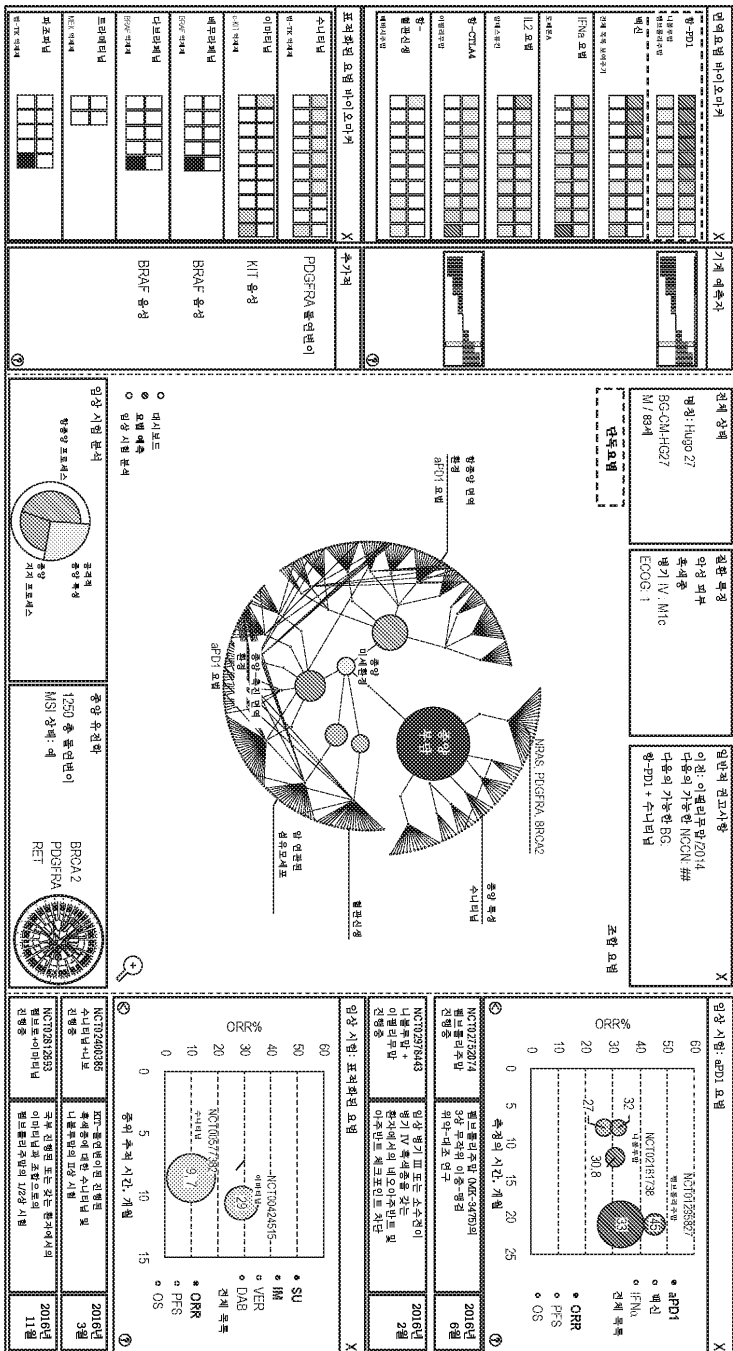
도면 12

[illegible]

도면14

[illegible]

도면15



도면 16

발현 요인별 바이오마커

바이오마커	발현 요인
BRCA1	BRCA1 발현
BRCA2	BRCA2 발현
BRCA3	BRCA3 발현
BRCA4	BRCA4 발현
BRCA5	BRCA5 발현
BRCA6	BRCA6 발현
BRCA7	BRCA7 발현
BRCA8	BRCA8 발현
BRCA9	BRCA9 발현
BRCA10	BRCA10 발현
BRCA11	BRCA11 발현
BRCA12	BRCA12 발현
BRCA13	BRCA13 발현
BRCA14	BRCA14 발현
BRCA15	BRCA15 발현
BRCA16	BRCA16 발현
BRCA17	BRCA17 발현
BRCA18	BRCA18 발현
BRCA19	BRCA19 발현
BRCA20	BRCA20 발현
BRCA21	BRCA21 발현
BRCA22	BRCA22 발현
BRCA23	BRCA23 발현
BRCA24	BRCA24 발현
BRCA25	BRCA25 발현
BRCA26	BRCA26 발현
BRCA27	BRCA27 발현
BRCA28	BRCA28 발현
BRCA29	BRCA29 발현
BRCA30	BRCA30 발현
BRCA31	BRCA31 발현
BRCA32	BRCA32 발현
BRCA33	BRCA33 발현
BRCA34	BRCA34 발현
BRCA35	BRCA35 발현
BRCA36	BRCA36 발현
BRCA37	BRCA37 발현
BRCA38	BRCA38 발현
BRCA39	BRCA39 발현
BRCA40	BRCA40 발현
BRCA41	BRCA41 발현
BRCA42	BRCA42 발현
BRCA43	BRCA43 발현
BRCA44	BRCA44 발현
BRCA45	BRCA45 발현
BRCA46	BRCA46 발현
BRCA47	BRCA47 발현
BRCA48	BRCA48 발현
BRCA49	BRCA49 발현
BRCA50	BRCA50 발현
BRCA51	BRCA51 발현
BRCA52	BRCA52 발현
BRCA53	BRCA53 발현
BRCA54	BRCA54 발현
BRCA55	BRCA55 발현
BRCA56	BRCA56 발현
BRCA57	BRCA57 발현
BRCA58	BRCA58 발현
BRCA59	BRCA59 발현
BRCA60	BRCA60 발현
BRCA61	BRCA61 발현
BRCA62	BRCA62 발현
BRCA63	BRCA63 발현
BRCA64	BRCA64 발현
BRCA65	BRCA65 발현
BRCA66	BRCA66 발현
BRCA67	BRCA67 발현
BRCA68	BRCA68 발현
BRCA69	BRCA69 발현
BRCA70	BRCA70 발현
BRCA71	BRCA71 발현
BRCA72	BRCA72 발현
BRCA73	BRCA73 발현
BRCA74	BRCA74 발현
BRCA75	BRCA75 발현
BRCA76	BRCA76 발현
BRCA77	BRCA77 발현
BRCA78	BRCA78 발현
BRCA79	BRCA79 발현
BRCA80	BRCA80 발현
BRCA81	BRCA81 발현
BRCA82	BRCA82 발현
BRCA83	BRCA83 발현
BRCA84	BRCA84 발현
BRCA85	BRCA85 발현
BRCA86	BRCA86 발현
BRCA87	BRCA87 발현
BRCA88	BRCA88 발현
BRCA89	BRCA89 발현
BRCA90	BRCA90 발현
BRCA91	BRCA91 발현
BRCA92	BRCA92 발현
BRCA93	BRCA93 발현
BRCA94	BRCA94 발현
BRCA95	BRCA95 발현
BRCA96	BRCA96 발현
BRCA97	BRCA97 발현
BRCA98	BRCA98 발현
BRCA99	BRCA99 발현
BRCA100	BRCA100 발현

표적화된 바이오마커

바이오마커	표적화 여부
BRCA1	표적화
BRCA2	표적화
BRCA3	표적화
BRCA4	표적화
BRCA5	표적화
BRCA6	표적화
BRCA7	표적화
BRCA8	표적화
BRCA9	표적화
BRCA10	표적화
BRCA11	표적화
BRCA12	표적화
BRCA13	표적화
BRCA14	표적화
BRCA15	표적화
BRCA16	표적화
BRCA17	표적화
BRCA18	표적화
BRCA19	표적화
BRCA20	표적화
BRCA21	표적화
BRCA22	표적화
BRCA23	표적화
BRCA24	표적화
BRCA25	표적화
BRCA26	표적화
BRCA27	표적화
BRCA28	표적화
BRCA29	표적화
BRCA30	표적화
BRCA31	표적화
BRCA32	표적화
BRCA33	표적화
BRCA34	표적화
BRCA35	표적화
BRCA36	표적화
BRCA37	표적화
BRCA38	표적화
BRCA39	표적화
BRCA40	표적화
BRCA41	표적화

도면17

[illegible]

도면 18

유전자형

유전자형 (Genotype) profile showing genomic profiles for various chromosomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, X, Y) and a '기타 대조군' (Other Control) group. The profile shows a '유전자형' (Genotype) profile for '유전자형' (Genotype) and '진행암인 사람' (Advanced Cancer) groups.

진행암인 사람

진행암인 사람 (Advanced Cancer) profile showing genomic profiles for various chromosomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, X, Y) and a '유전자형' (Genotype) group. The profile shows a '진행암인 사람' (Advanced Cancer) profile for '유전자형' (Genotype) and '진행암인 사람' (Advanced Cancer) groups.

유전자형

유전자형 (Genotype) profile showing genomic profiles for various chromosomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, X, Y) and a '진행암인 사람' (Advanced Cancer) group. The profile shows a '유전자형' (Genotype) profile for '유전자형' (Genotype) and '진행암인 사람' (Advanced Cancer) groups.

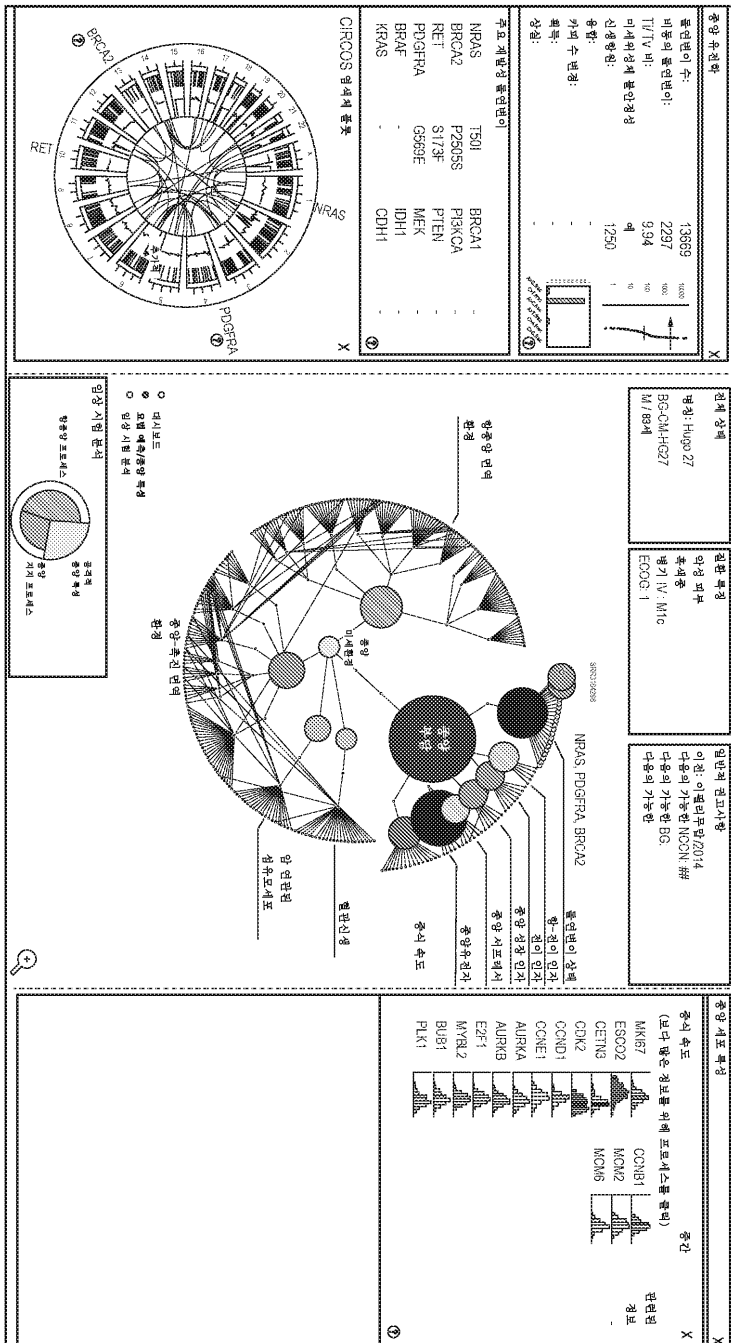
진행암인 사람

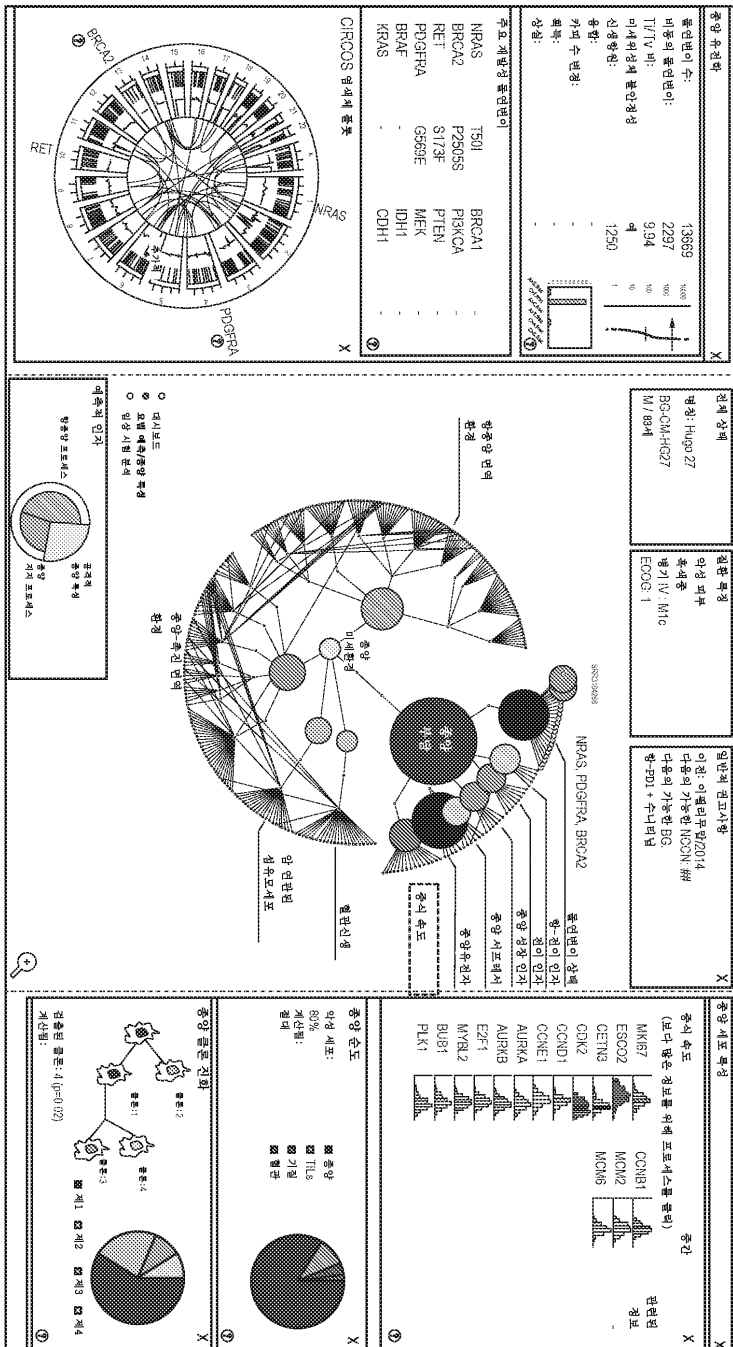
진행암인 사람 (Advanced Cancer) profile showing genomic profiles for various chromosomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, X, Y) and a '유전자형' (Genotype) group. The profile shows a '진행암인 사람' (Advanced Cancer) profile for '유전자형' (Genotype) and '진행암인 사람' (Advanced Cancer) groups.

도면 19

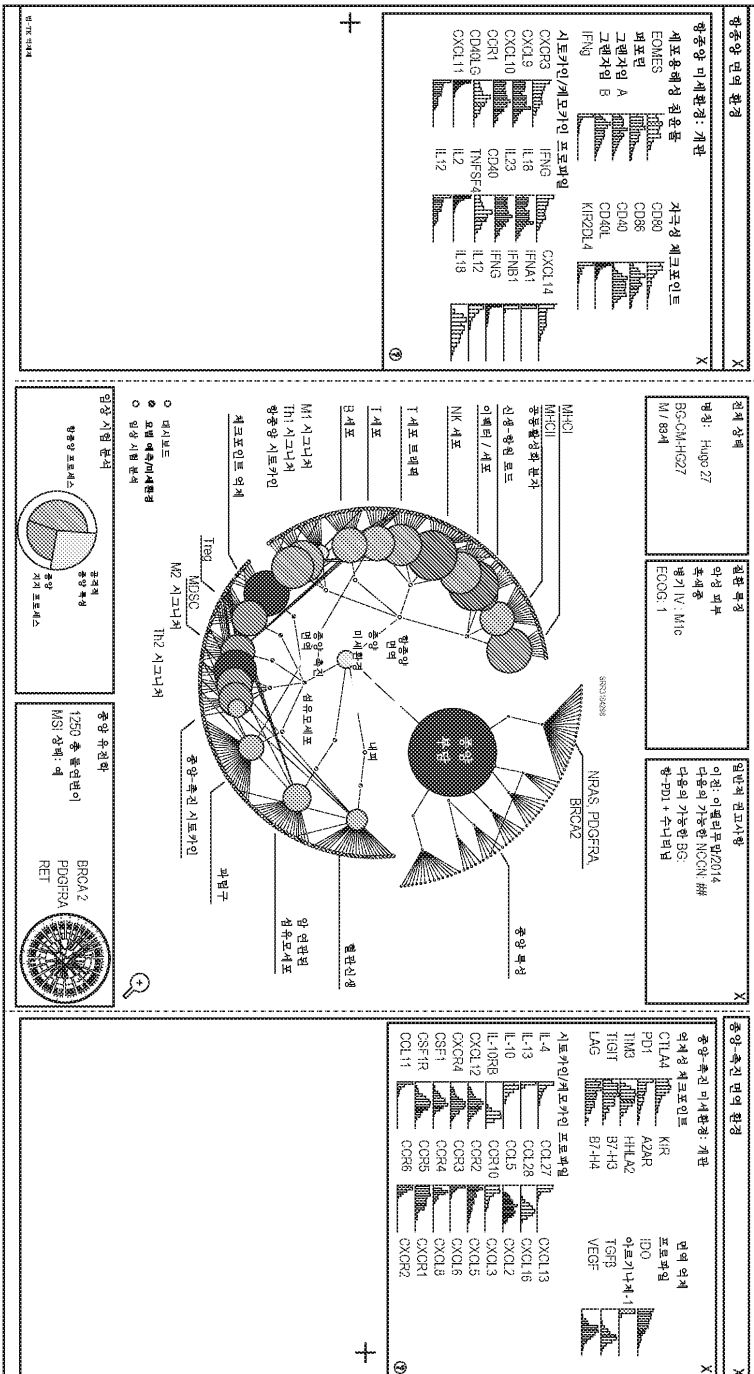
[illegible]

도면21

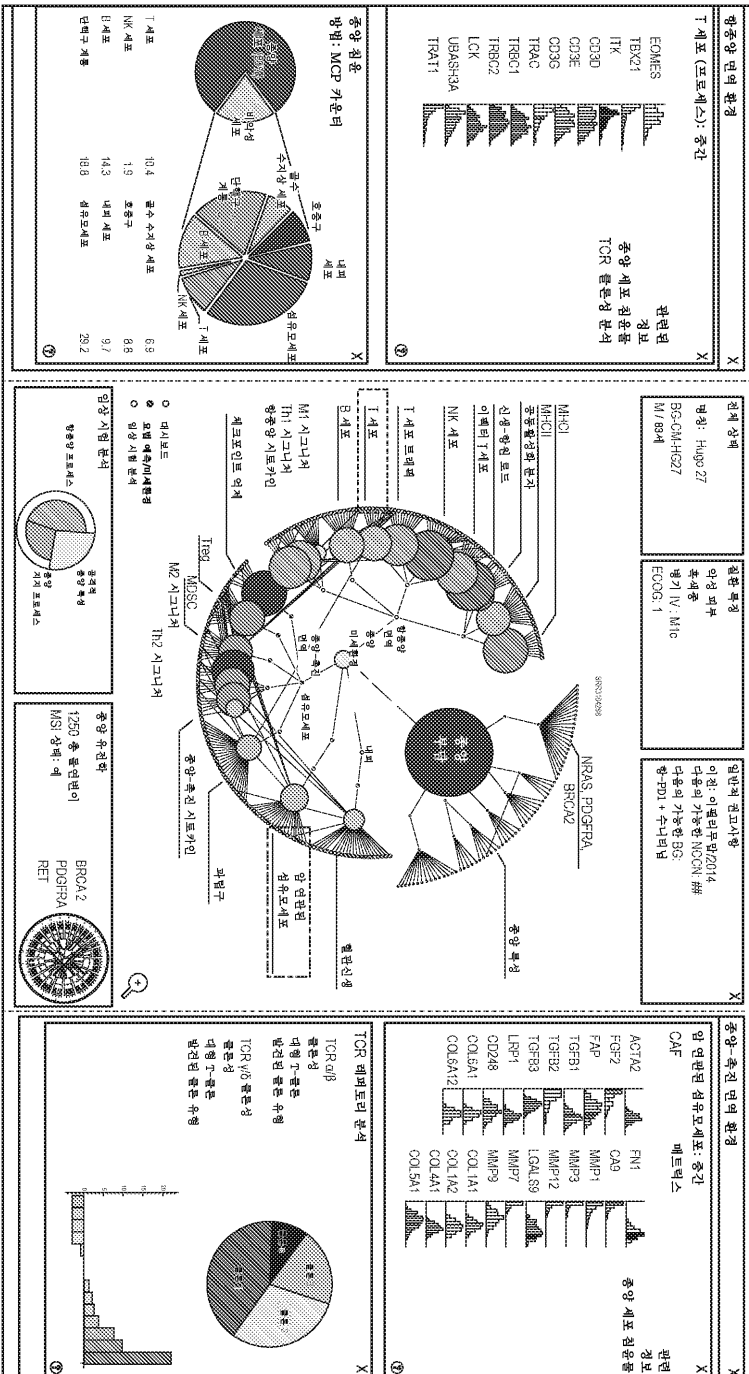




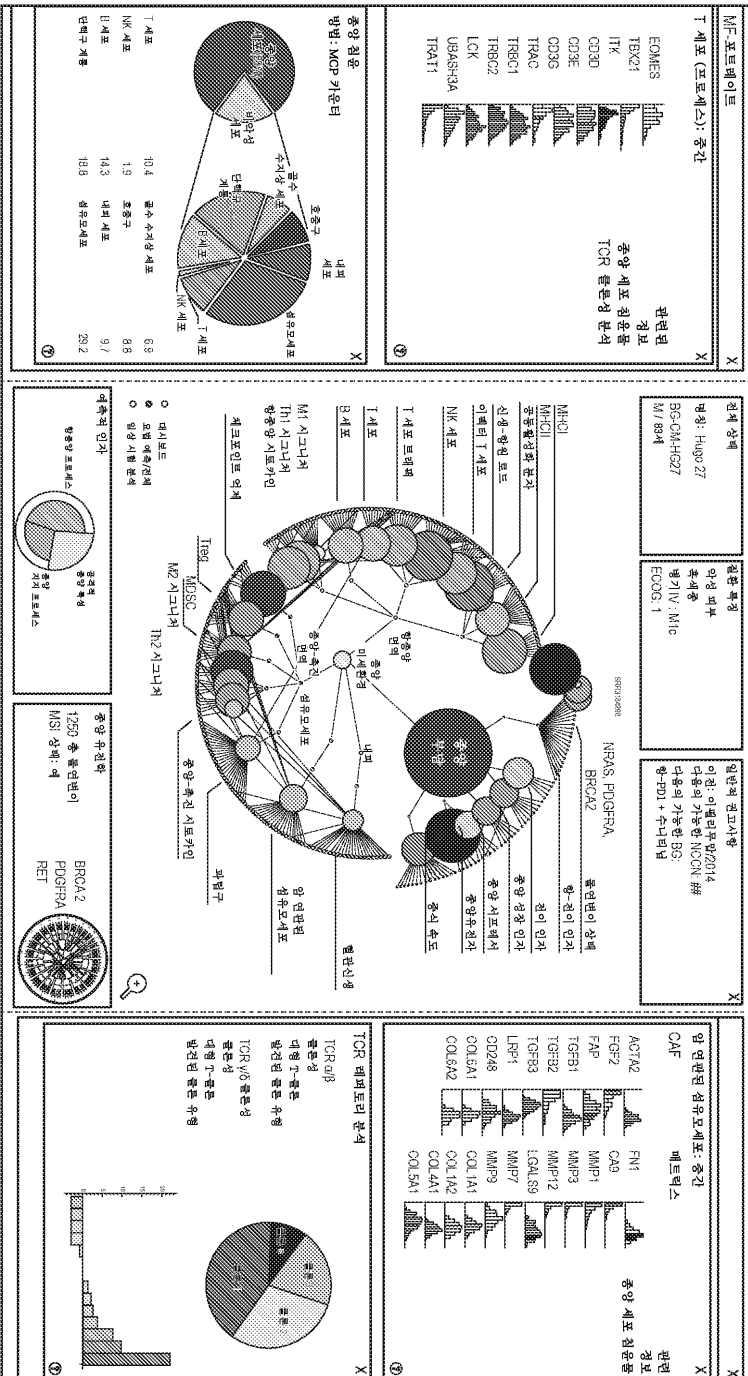
도면23



도면27



도면28



도면 29

[illegible]

도면 30

연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	진단 상태 병상: Hsp27 BG-CA-HG27 M / BG-CA ③	질환 배경 유전적 특징 BRCA1, BRCA2 MTC EOG.1 ④	임상적 접근 사항 이전: 아테리보우(BRCA1, BRCA2) 다중의 기능성 BRCA Hsp27 + 유전자 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법 ③	질환 배경 ④	임상적 접근 사항 ⑤
연구요법 바이오마커 ①	체크박스 ②	연구요법</		

도면31

[illegible]

도면32

[illegible]

도면33

[illegible]

도면34

[illegible]

도면35

세포 주기 조절 메커니즘

세포 주기는 세포가 성장하고 분열하는 과정으로, G1, S, G2, M 단계로 나뉩니다. 이 과정은 다양한 단백질과 효소의 조절을 받으며, 특히 사이클린과 CDK의 복합체 형성이 중요합니다.

세포 주기 조절 단백질

주요 조절 단백질로는 사이클린, CDK, p53, Rb 등이 있습니다. 이들은 세포의 성장, 분열, 그리고 DNA 손상에 대한 반응을 조절합니다.

세포 주기 조절 실험 결과

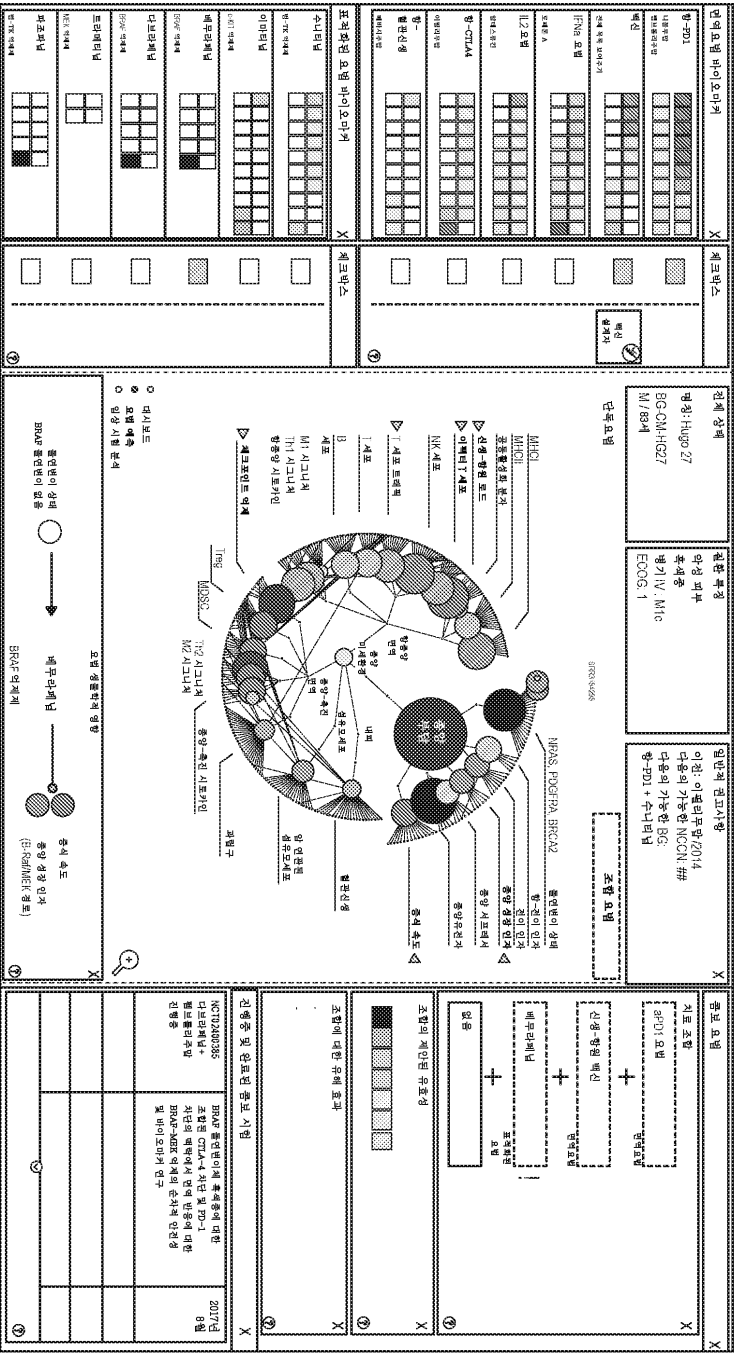
실험 결과, 세포 주기는 다양한 조건에서 조절될 수 있으며, 이는 세포의 생존과 증식에 영향을 미칩니다. 예를 들어, DNA 손상 시 p53 단백질은 세포 주기를 정지시키고 DNA 수리를 유도합니다.

세포 주기	주요 조절 단백질	세포 주기 시간 (시간)	세포 주기 길이 (시간)
G1	Cyclin D, CDK4	~12	~12
S	Cyclin E, CDK2	~8	~8
G2	Cyclin B, CDK1	~10	~10
M	Cyclin A, CDK1	~2	~2

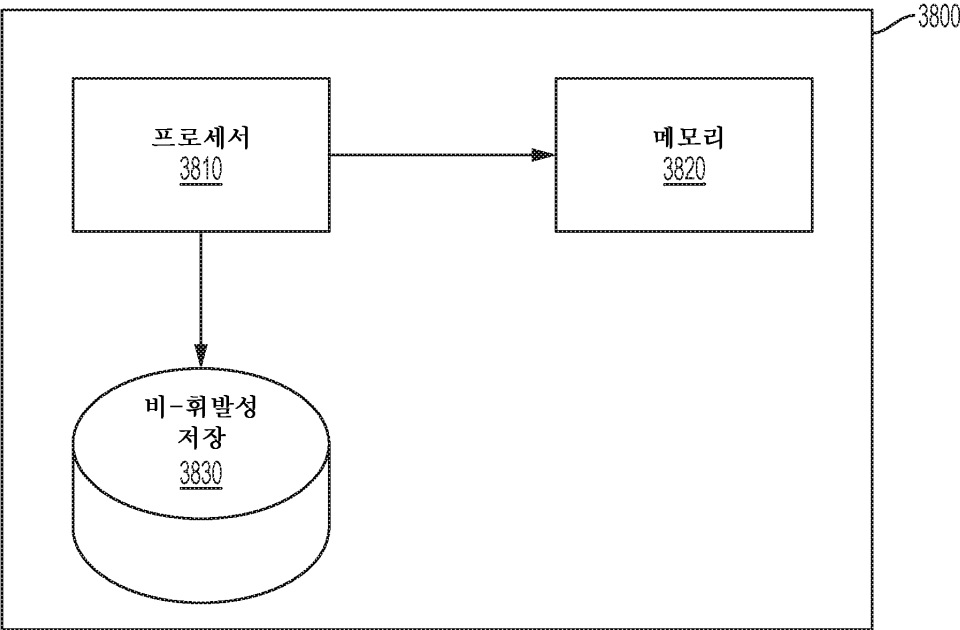
도면 36

[illegible]

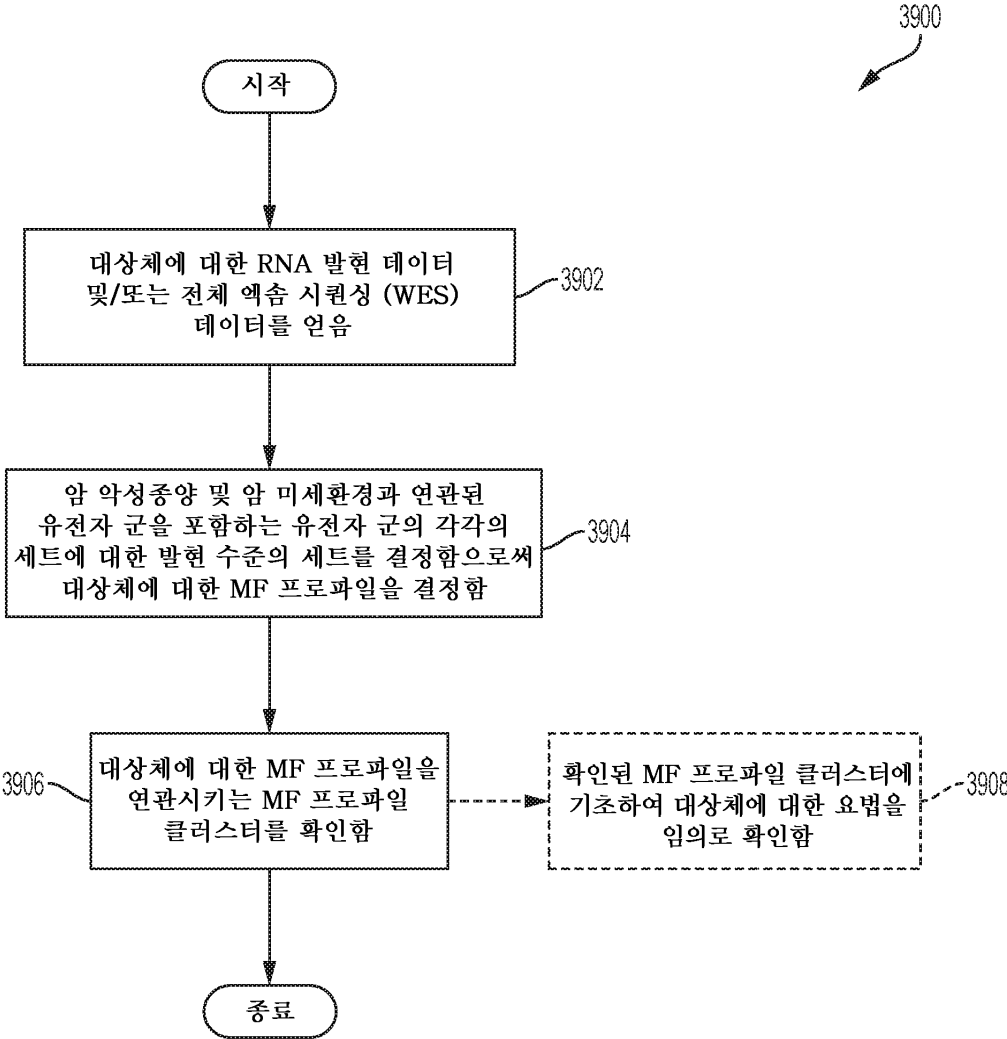
도면37



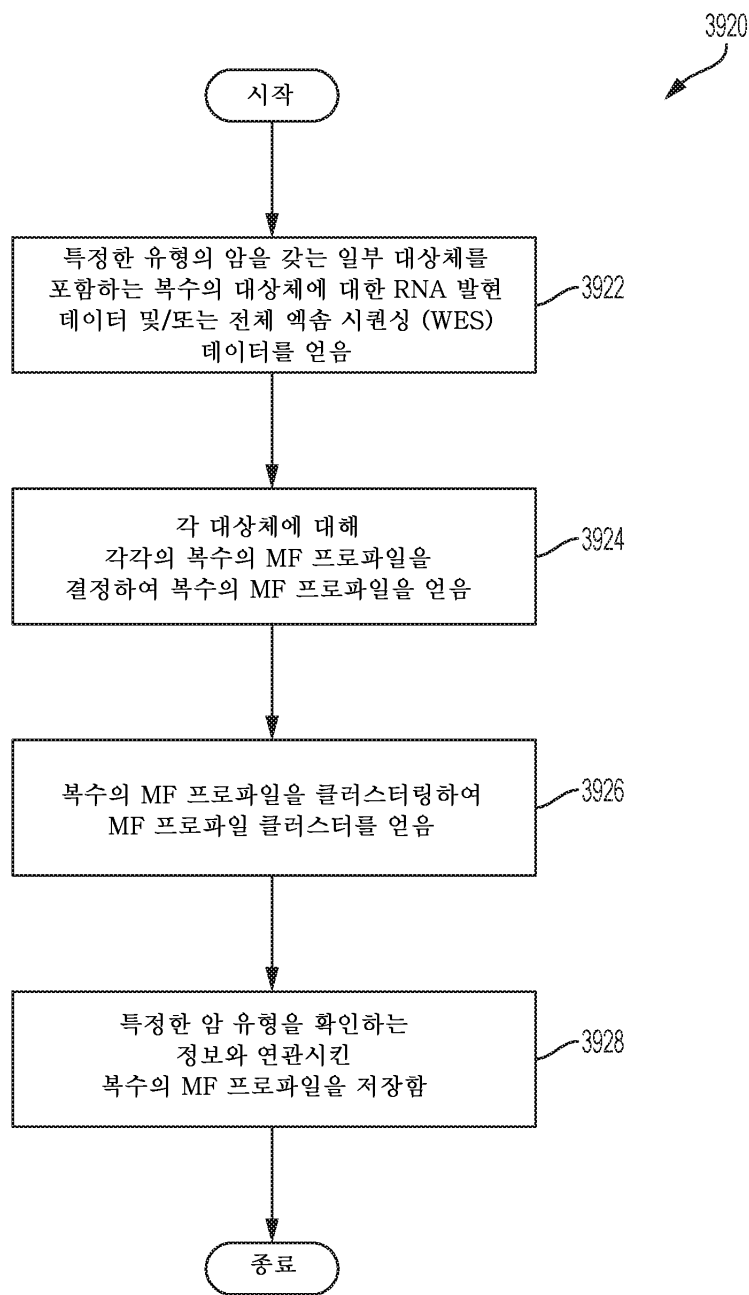
도면38



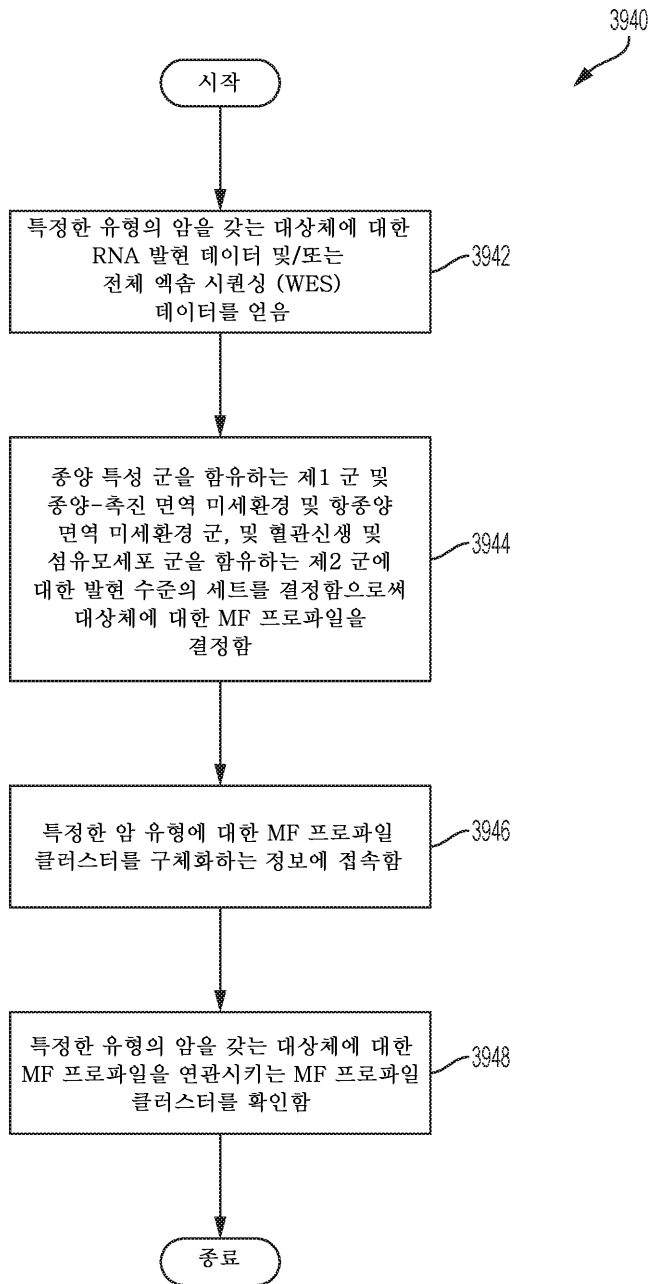
도면39a



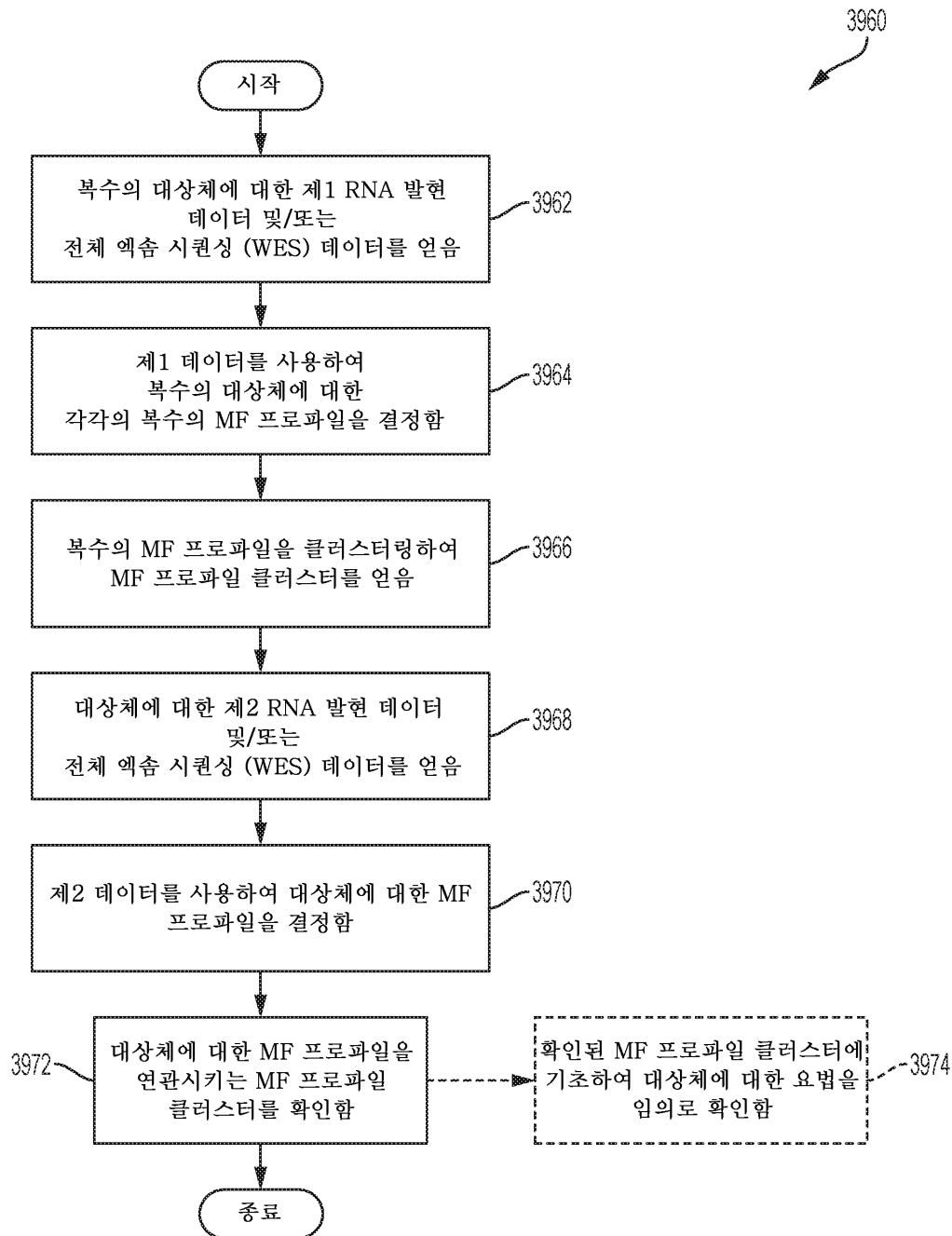
도면39b



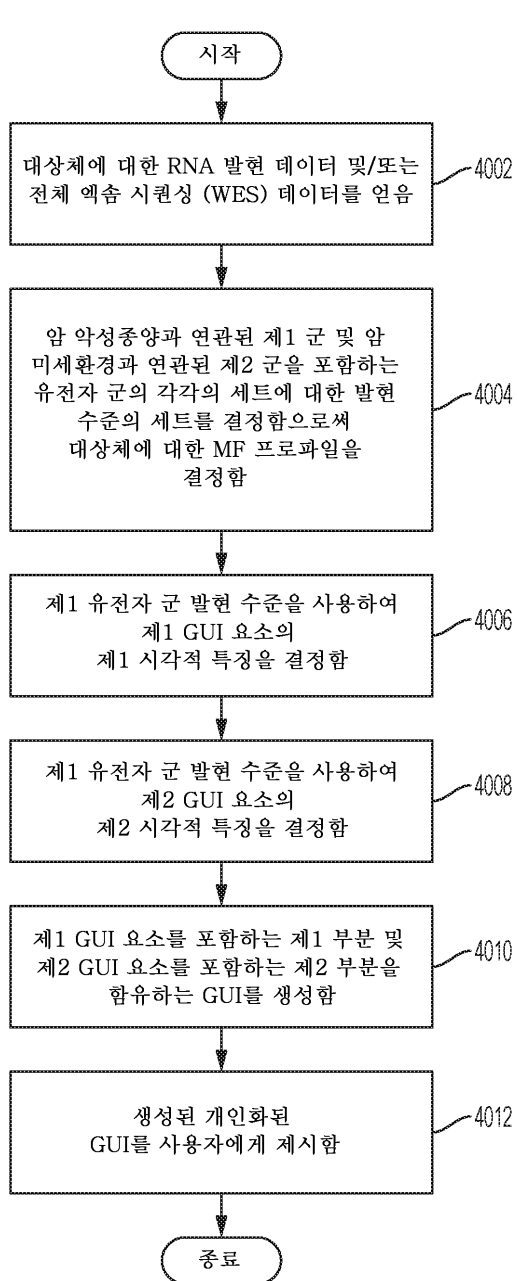
도면39c



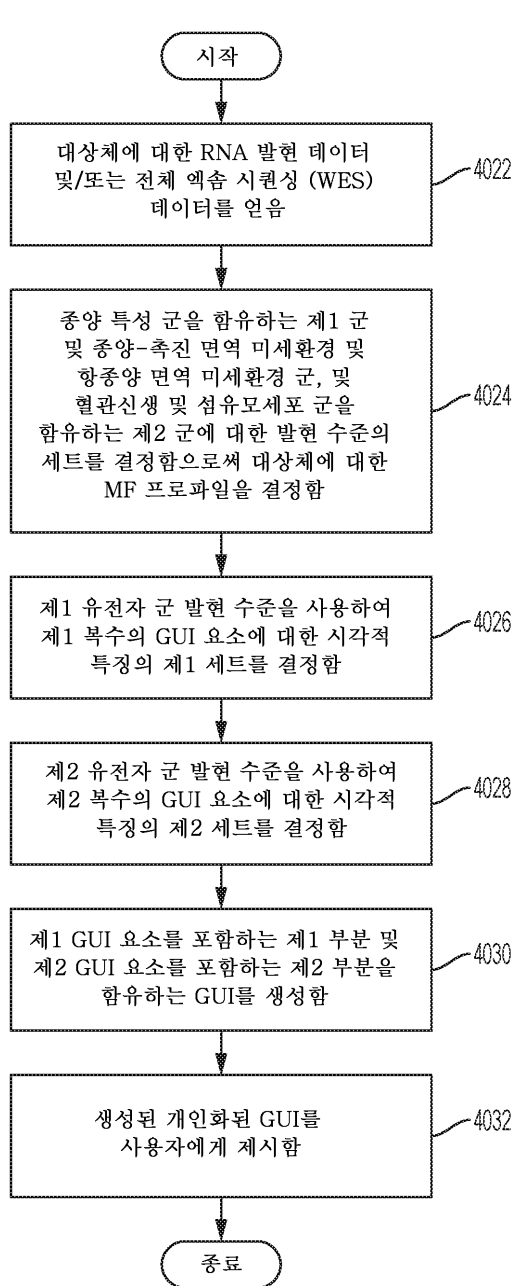
도면39d



도면40a



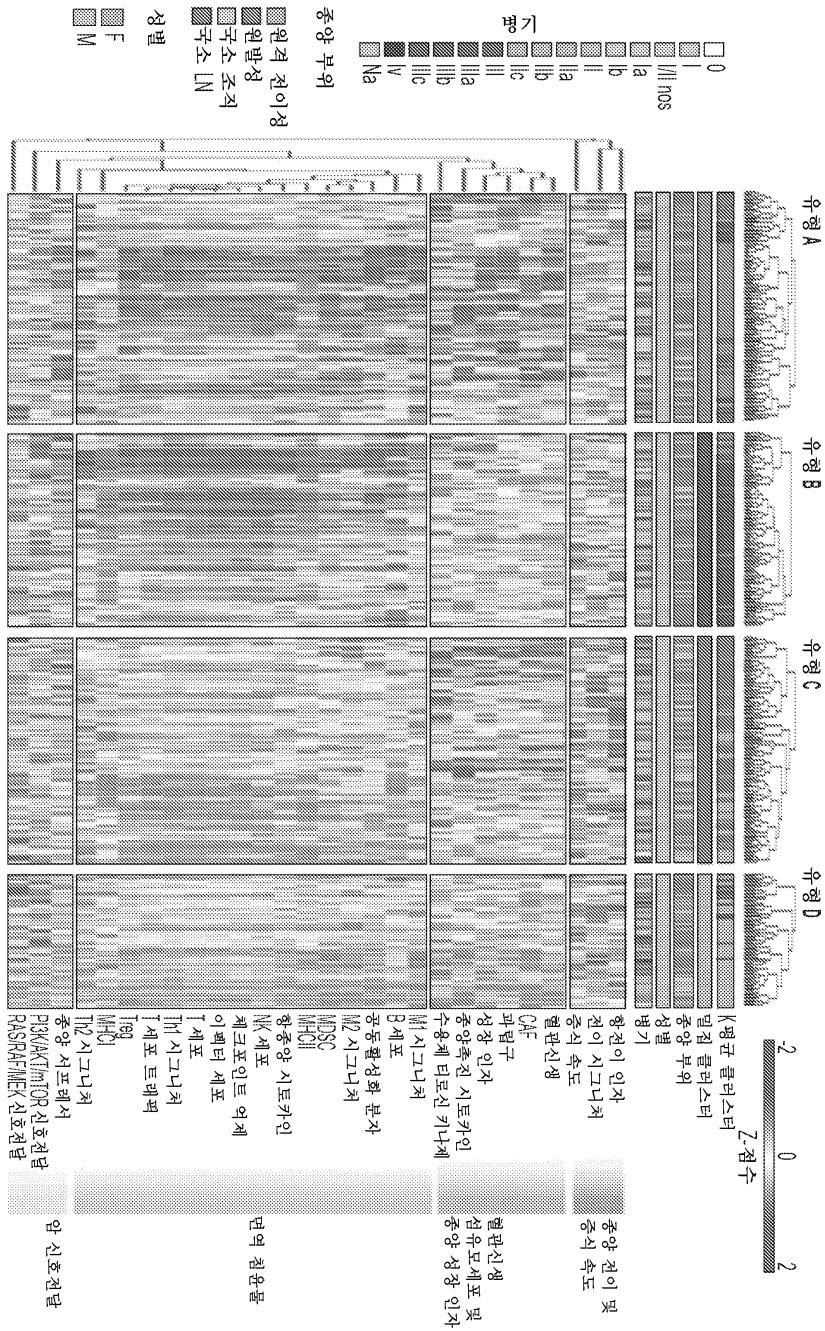
도면40b



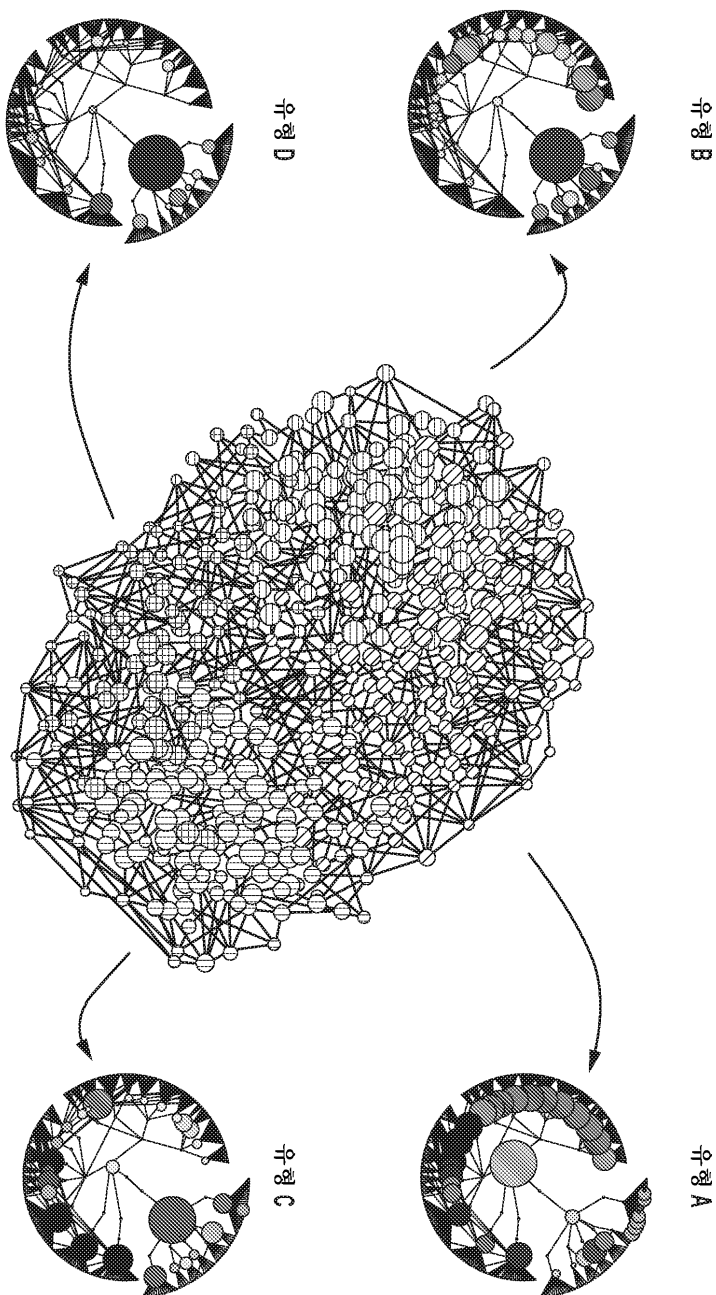
도면41a



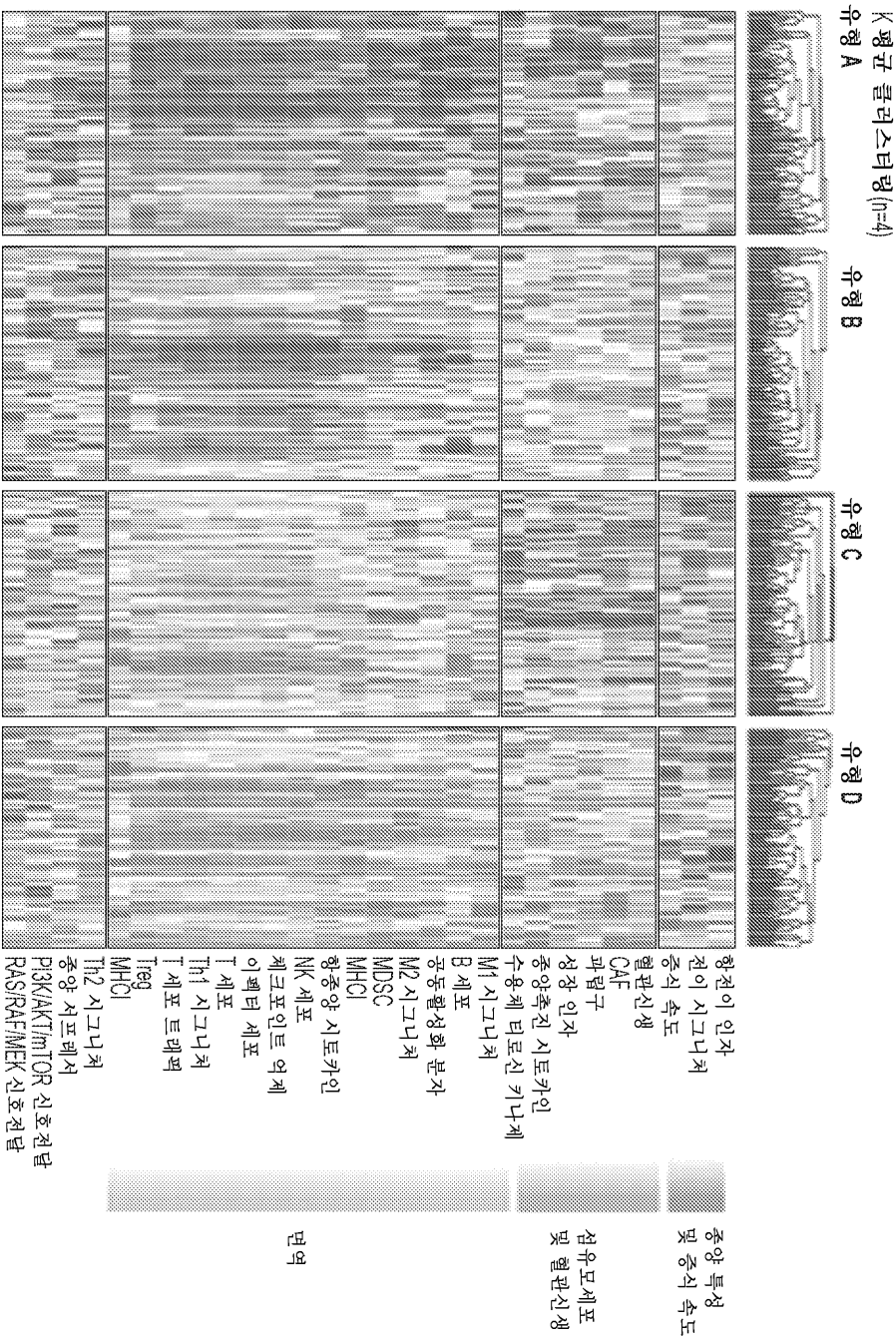
도면41b



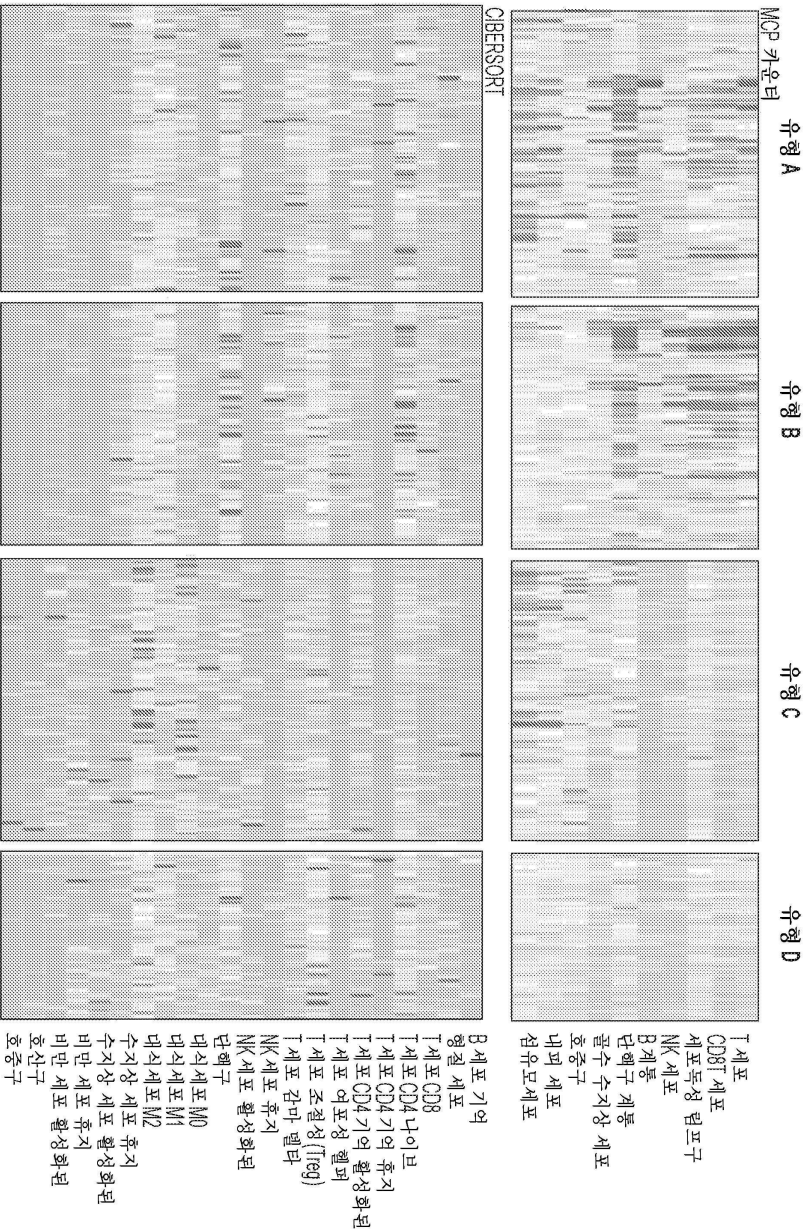
도면41c



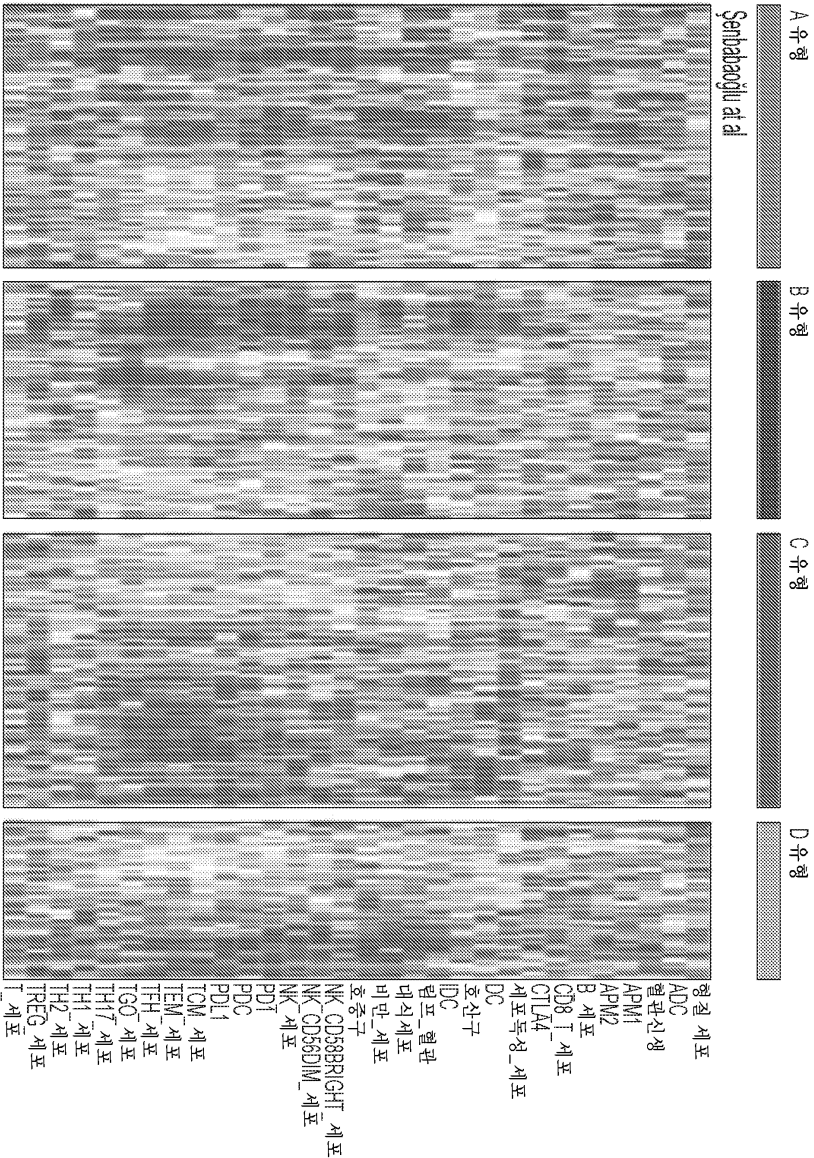
도면41d



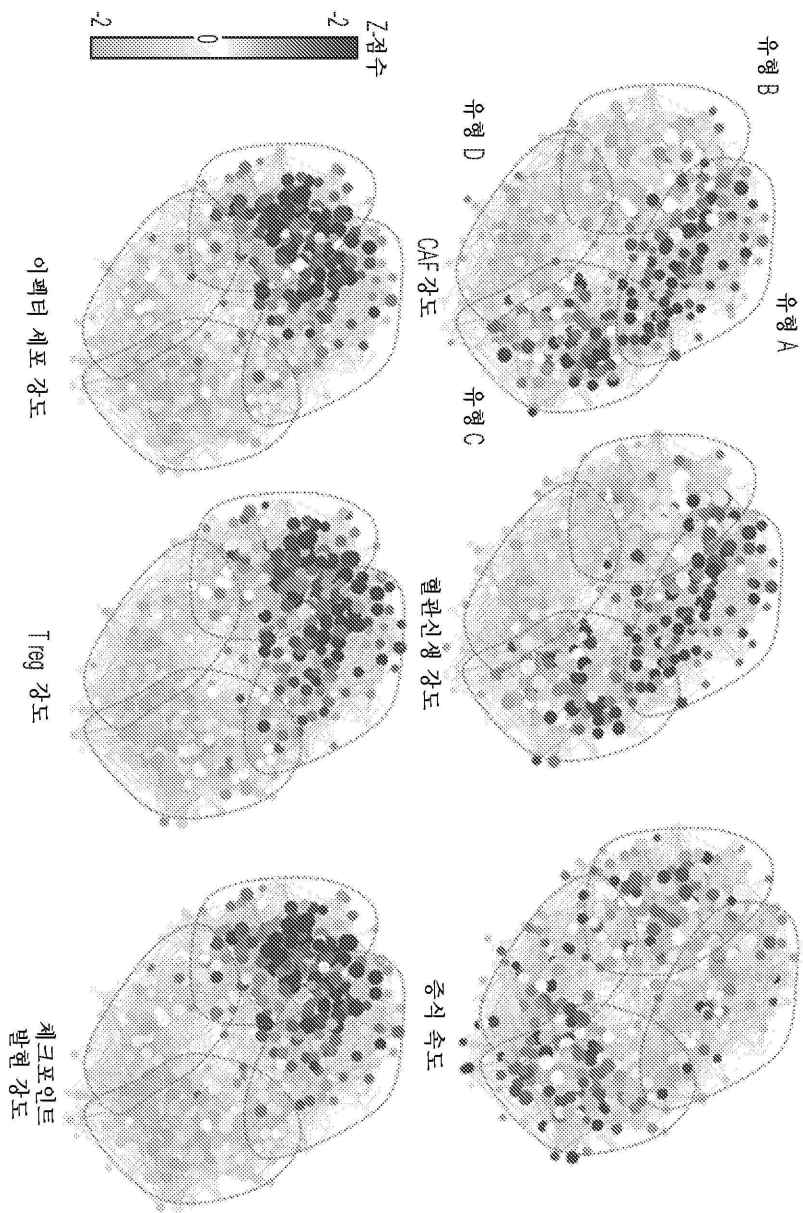
도면41e



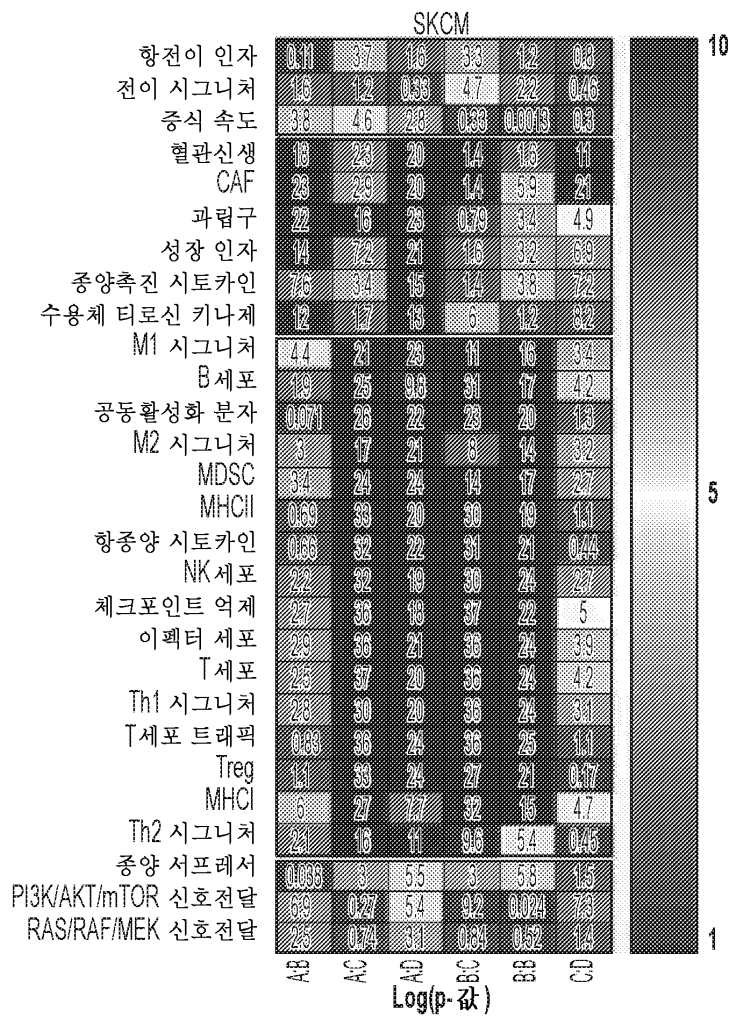
도면41f



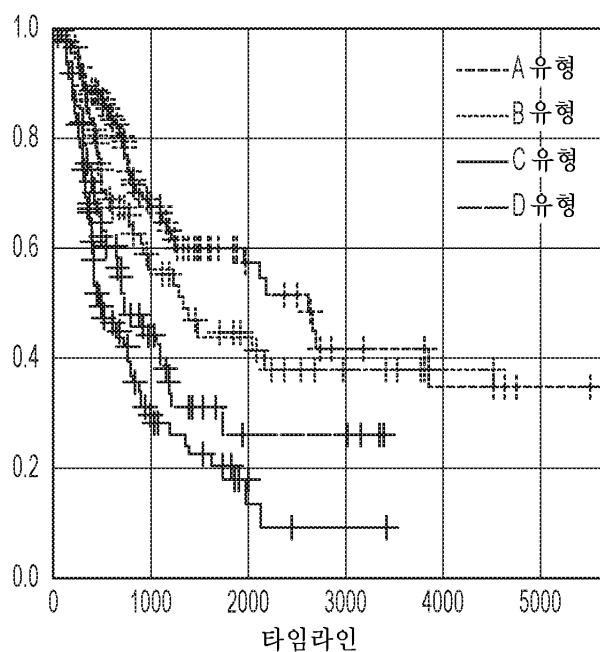
도면41g



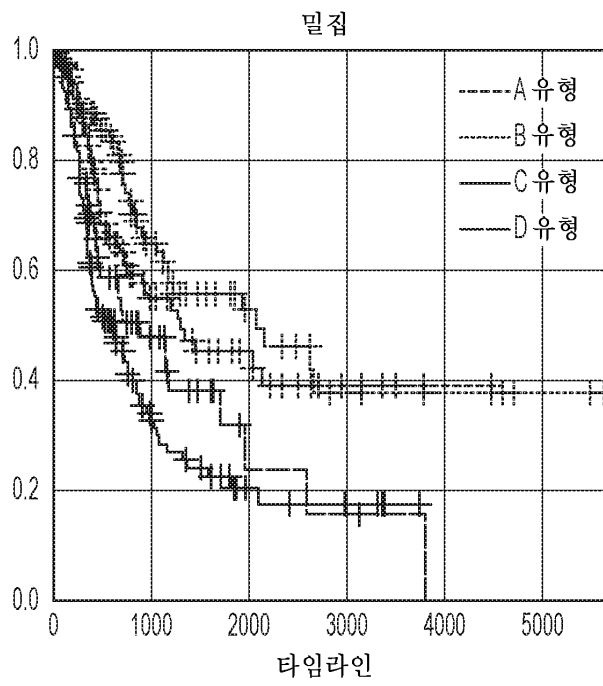
도면41h



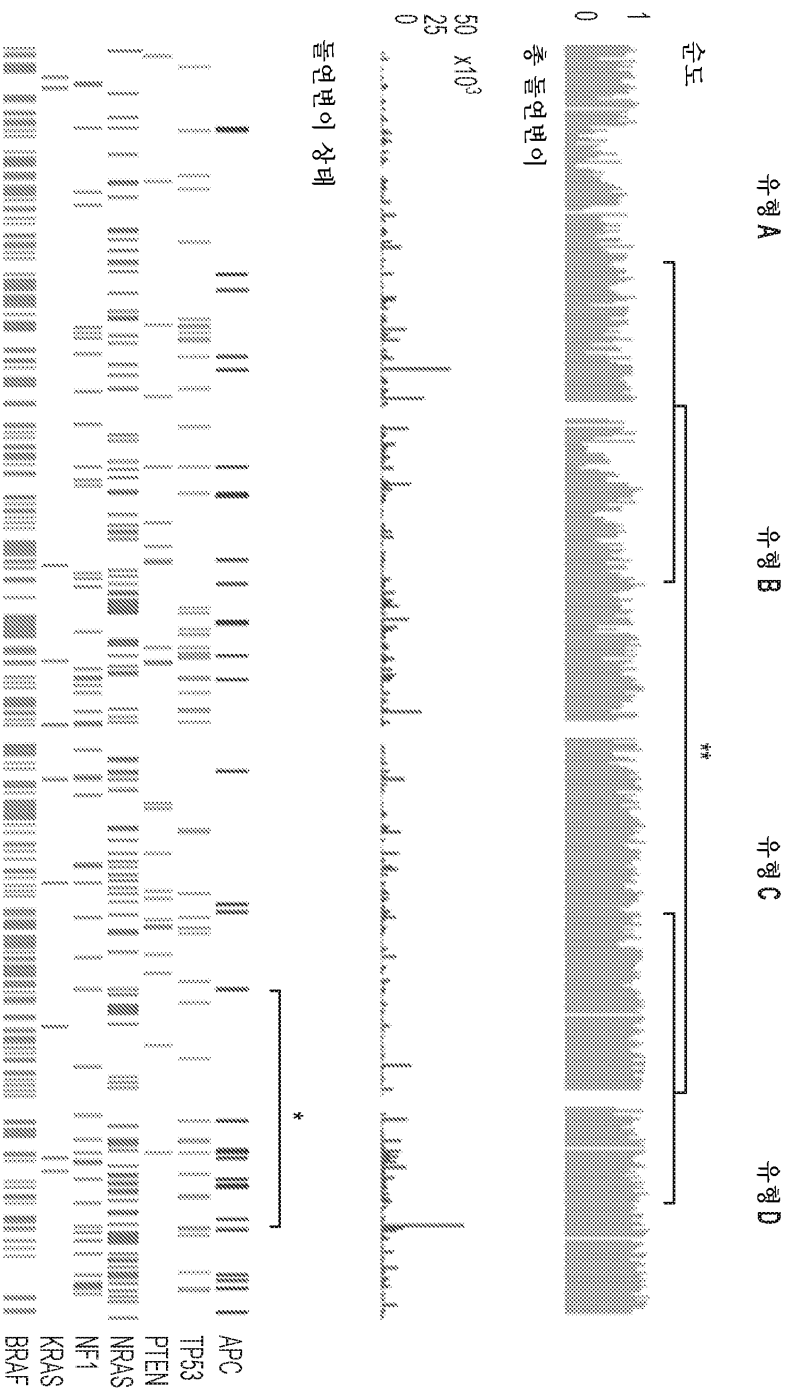
도면41i



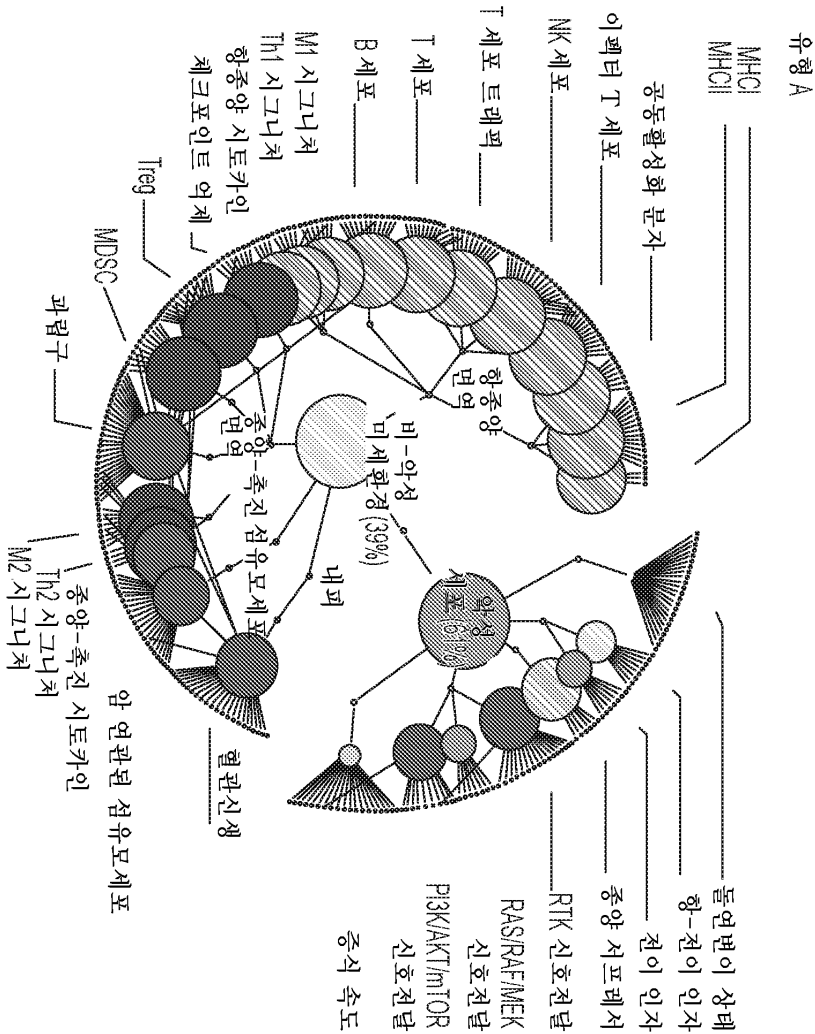
도면41j



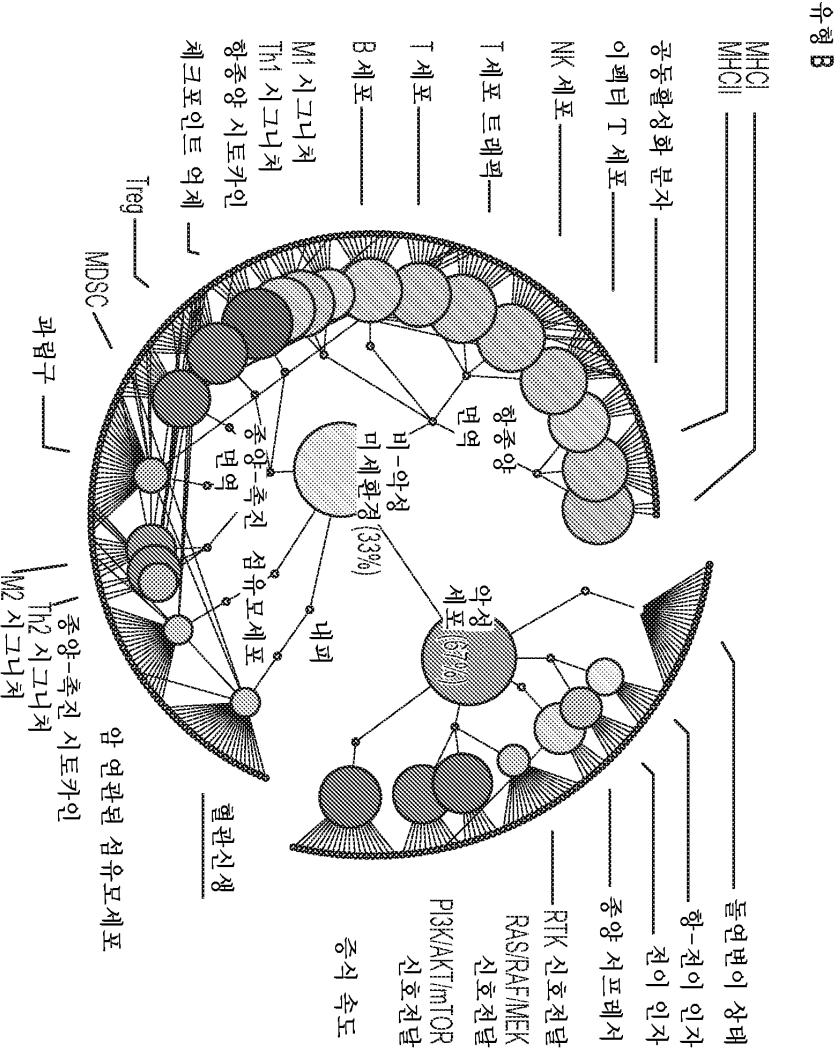
도면41k



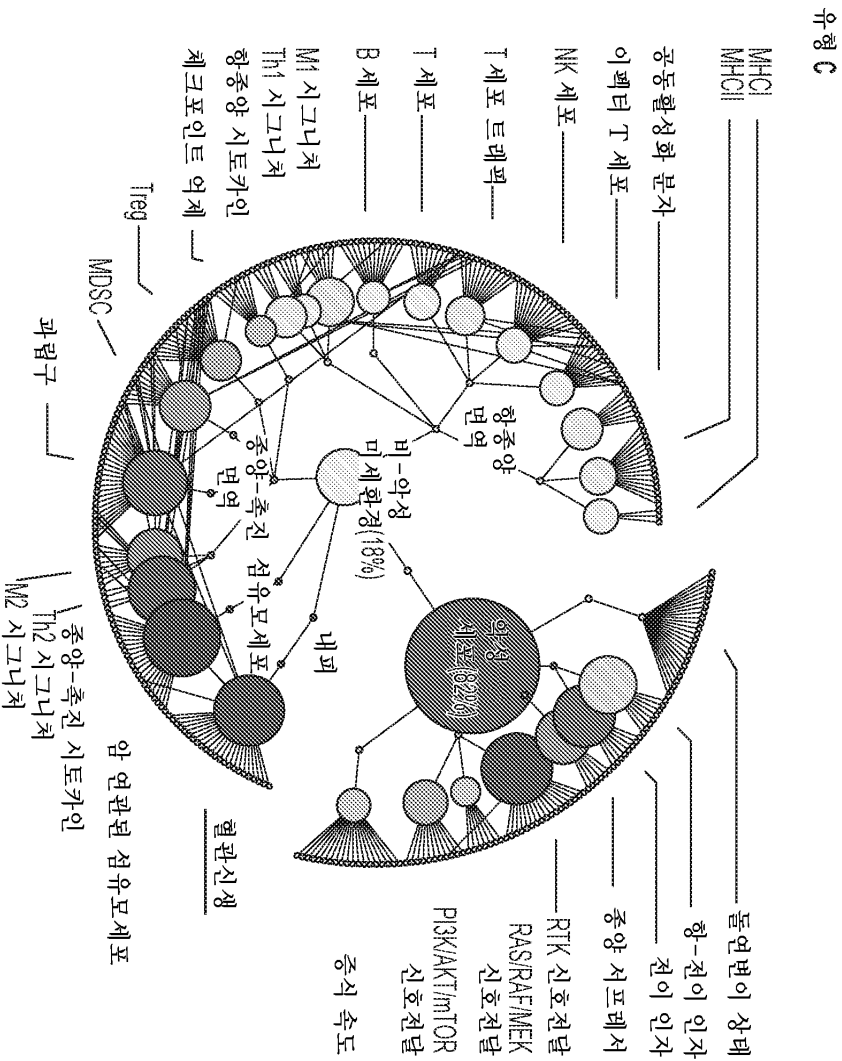
도면42a



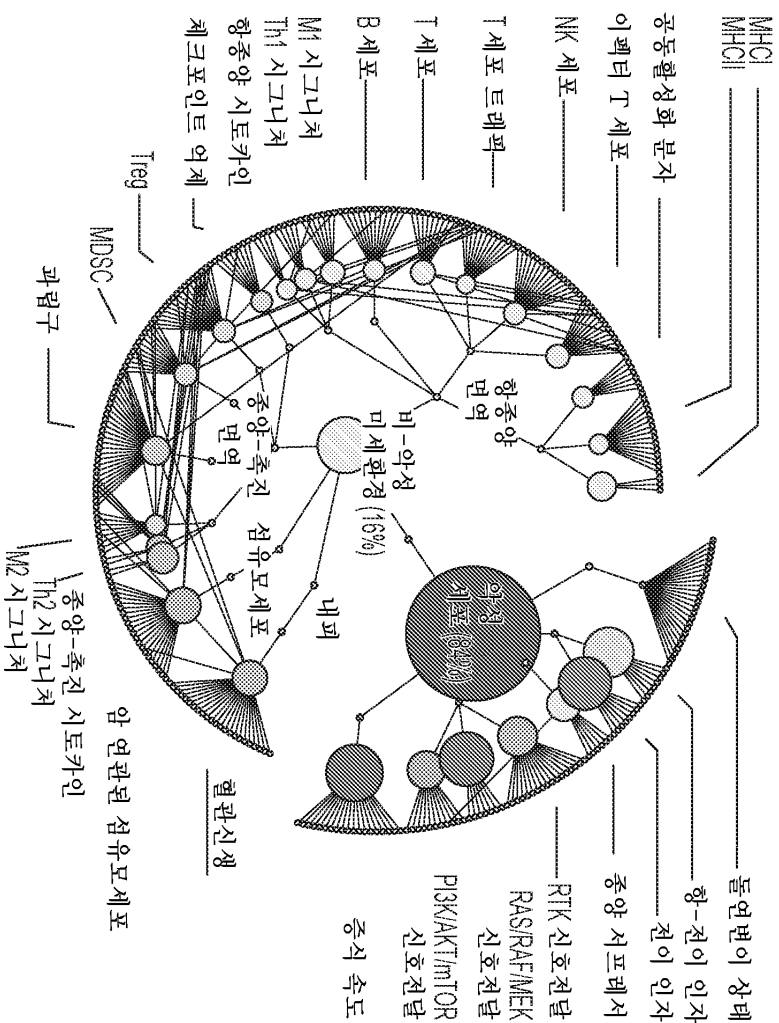
도면42b



도면42c

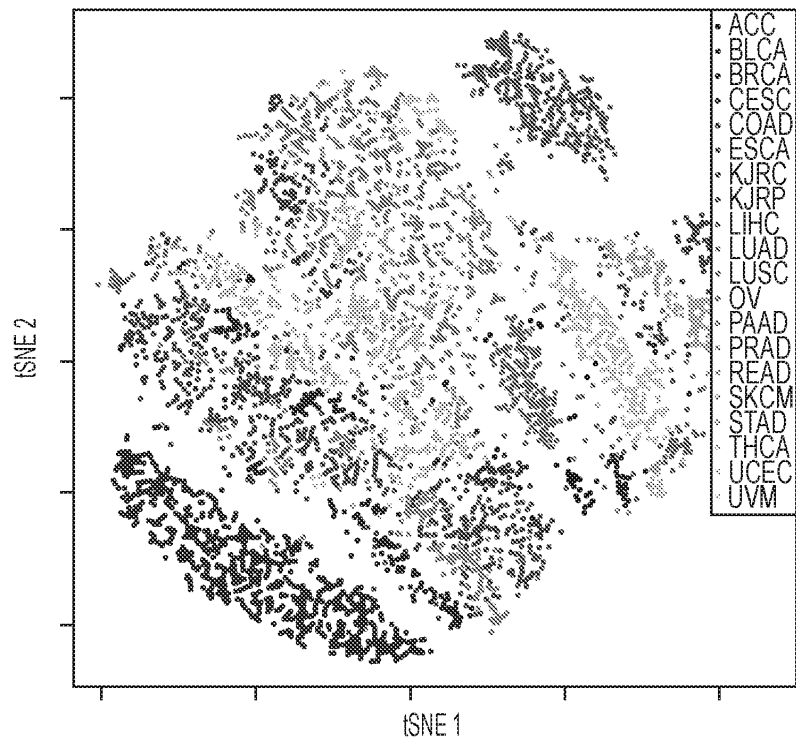


유형 D

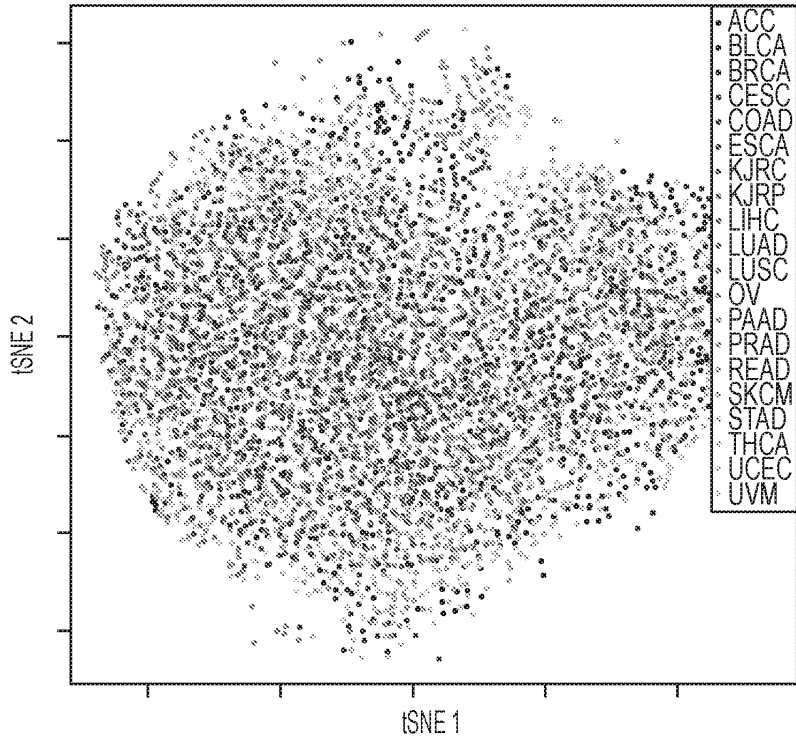


도면42d

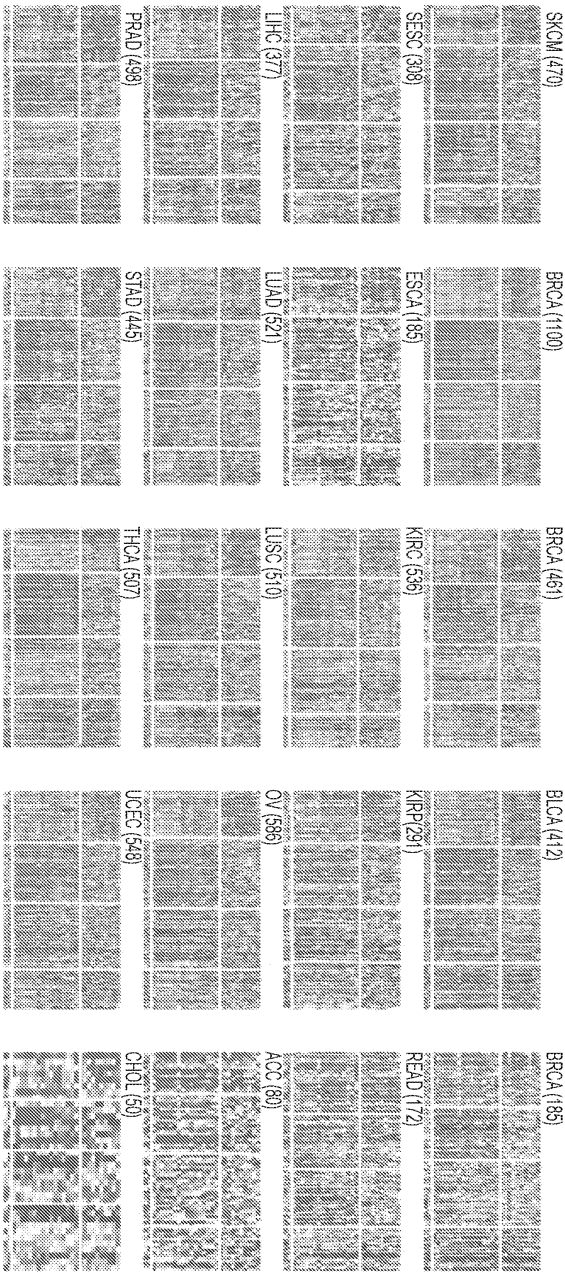
도면43a



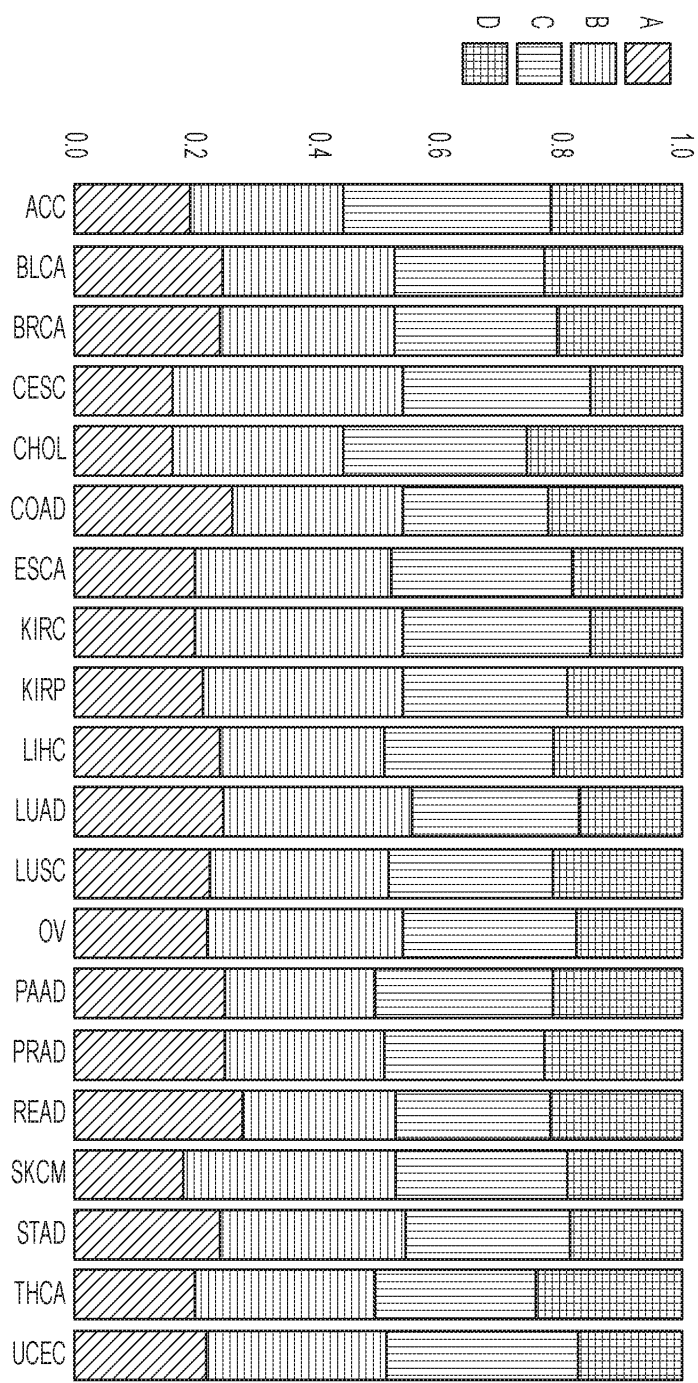
도면43b



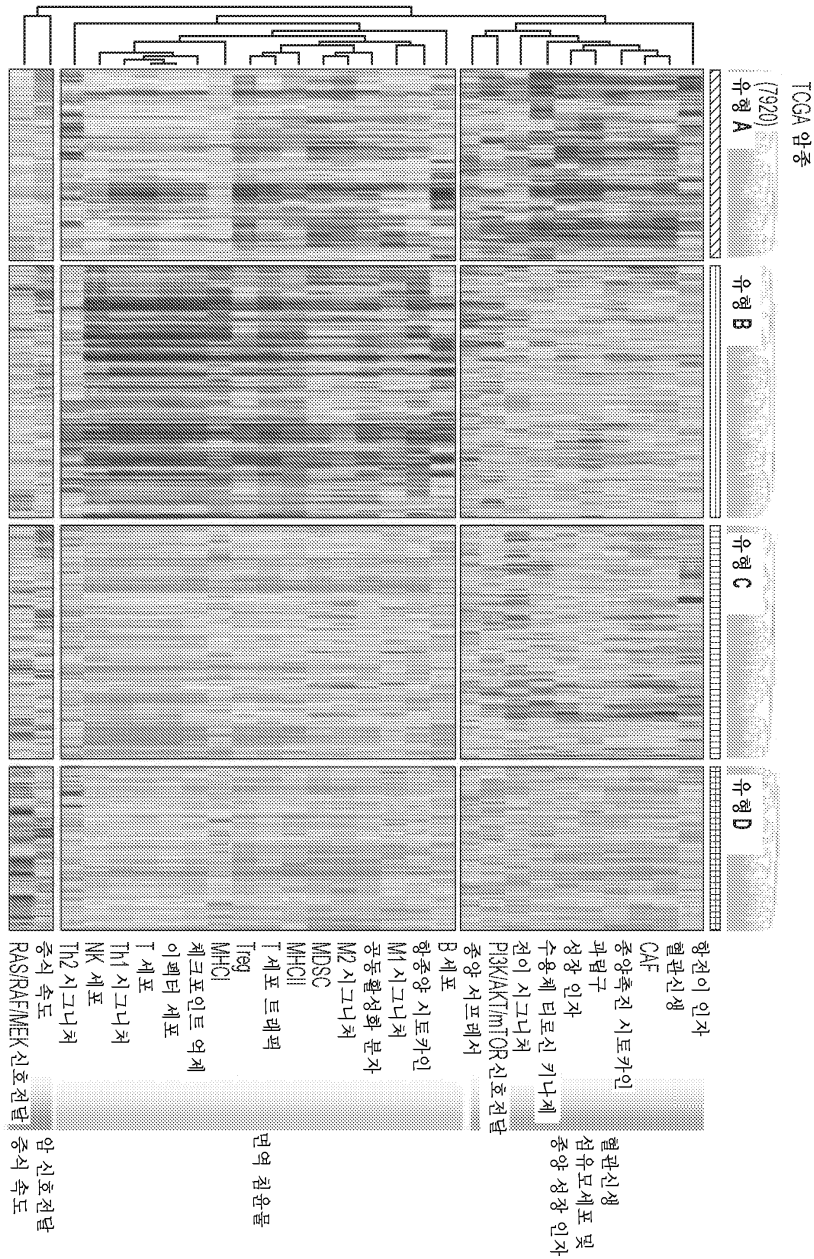
도면43c



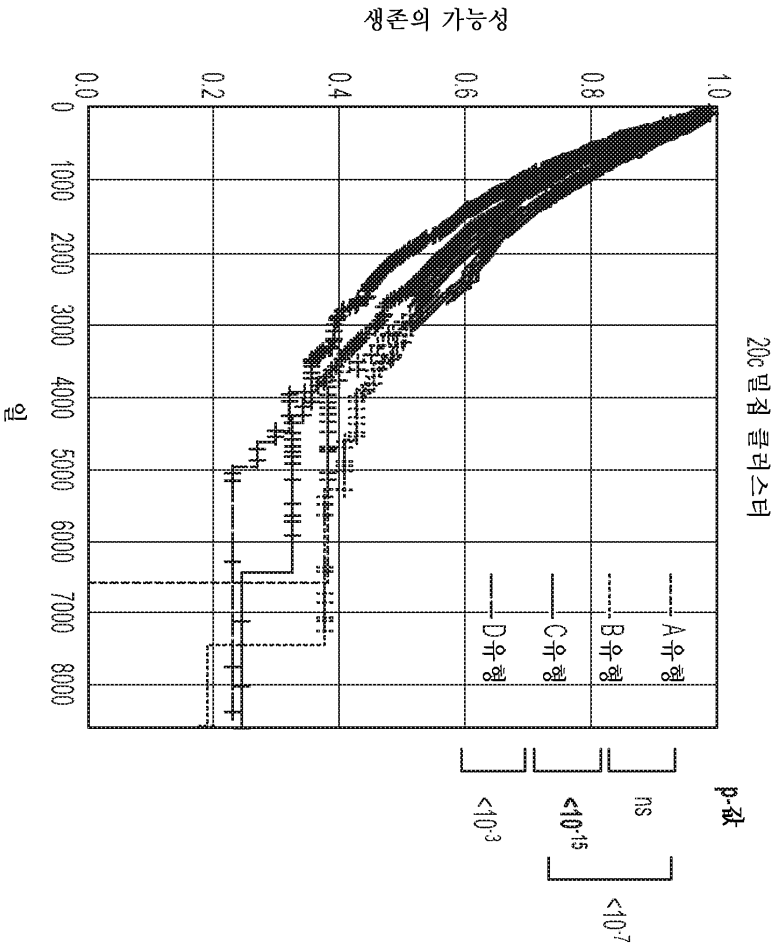
도면43d



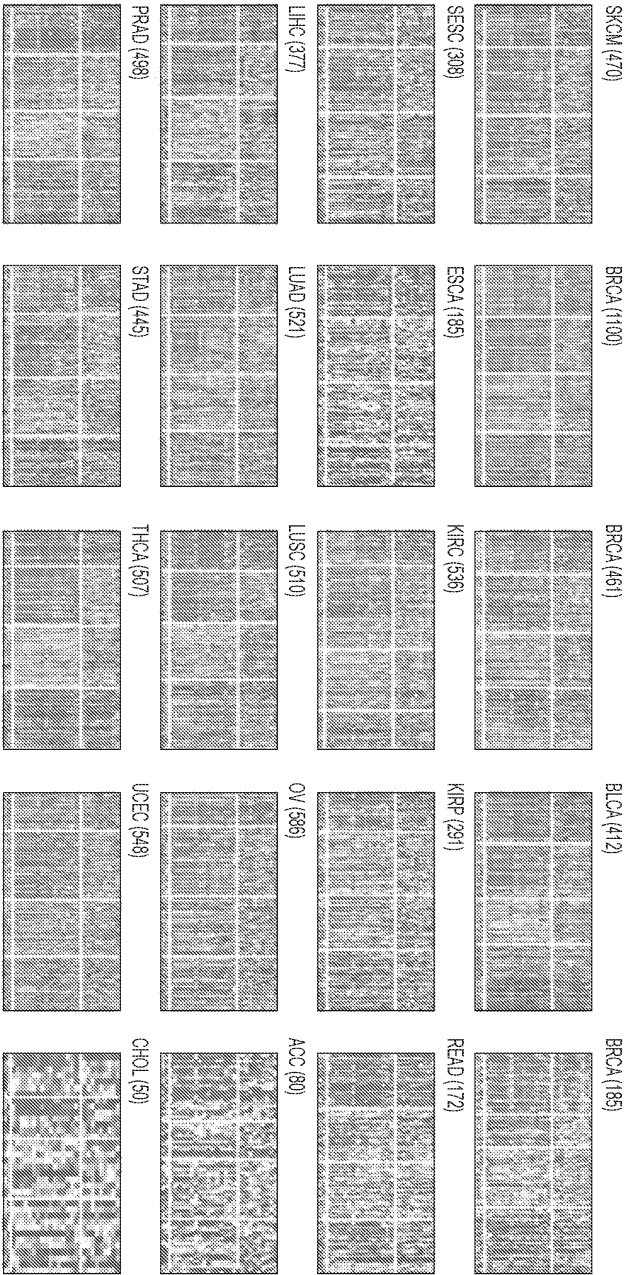
도면43e



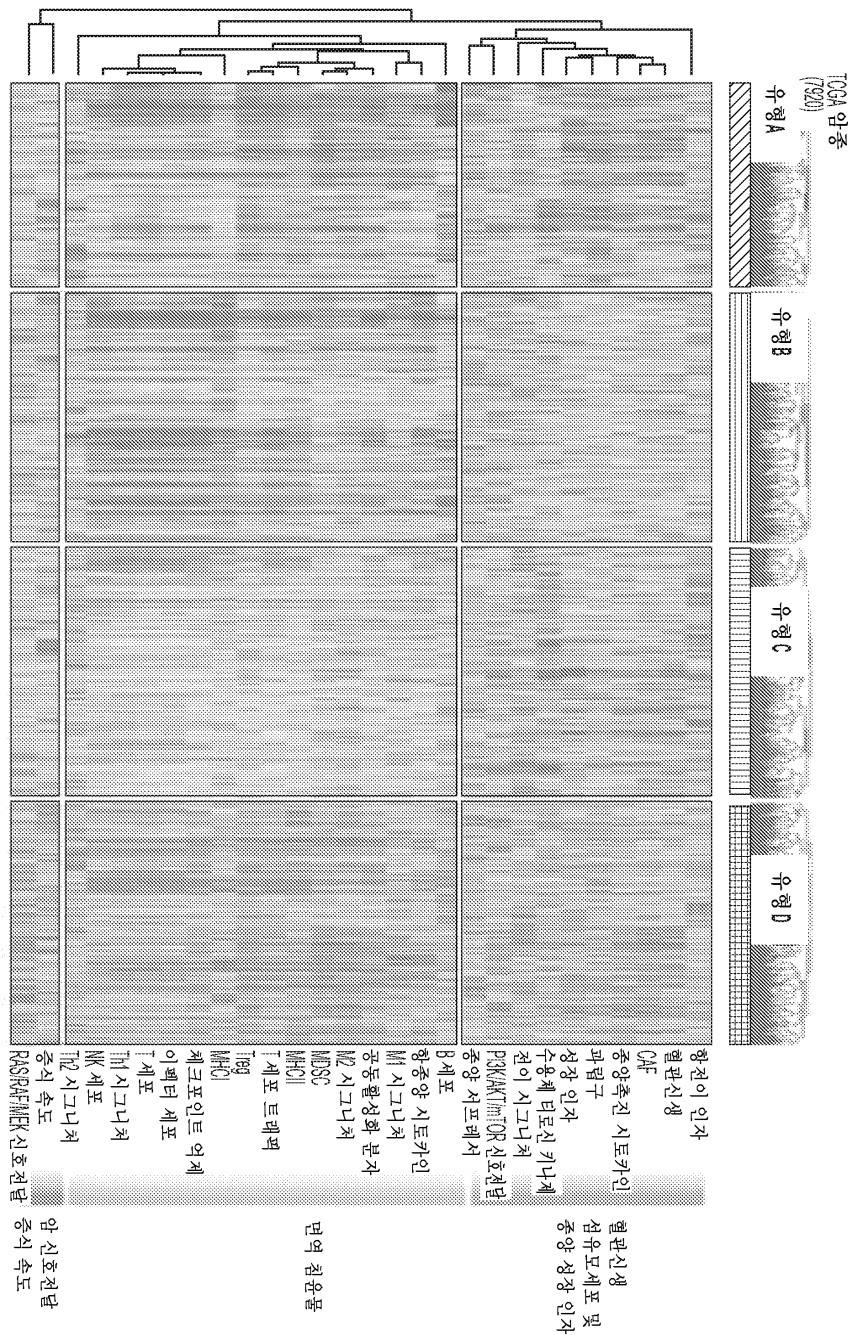
도면43f



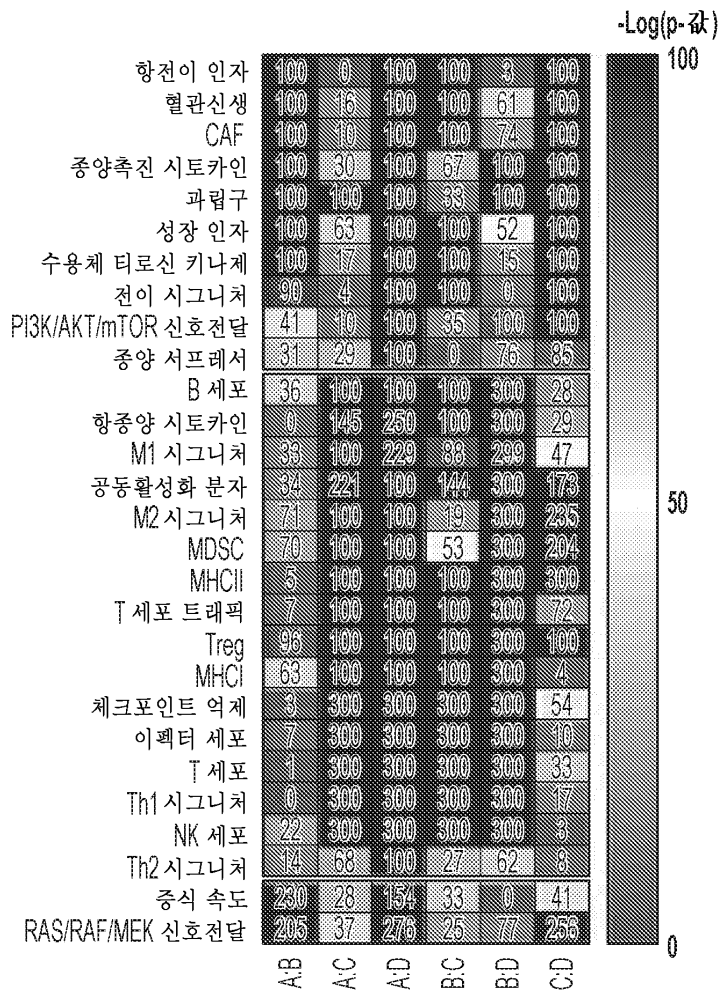
도면44a



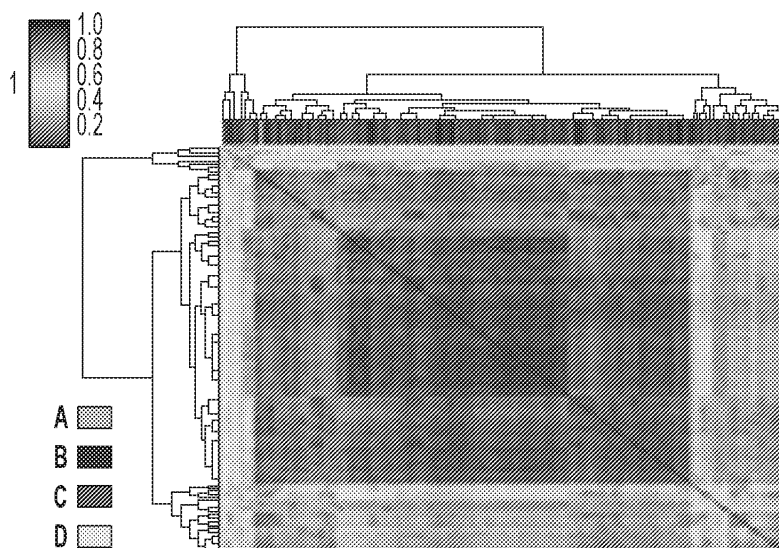
도면44b



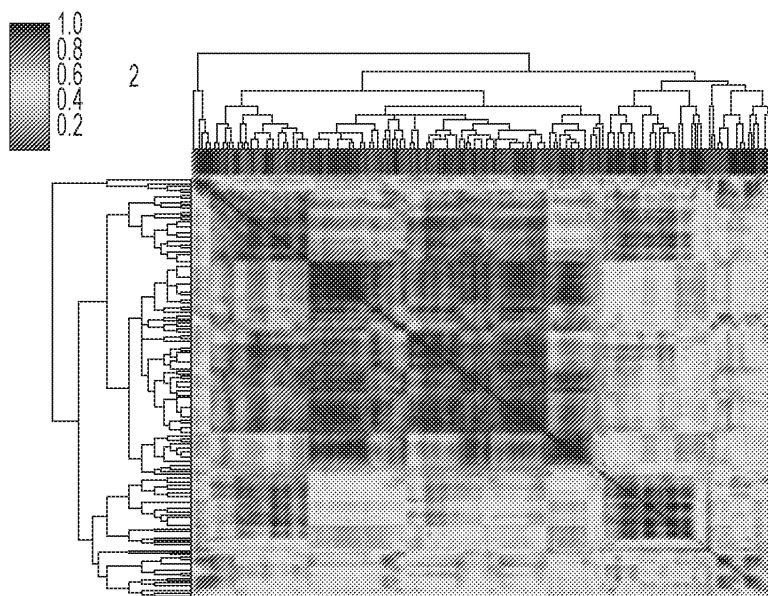
도면44c



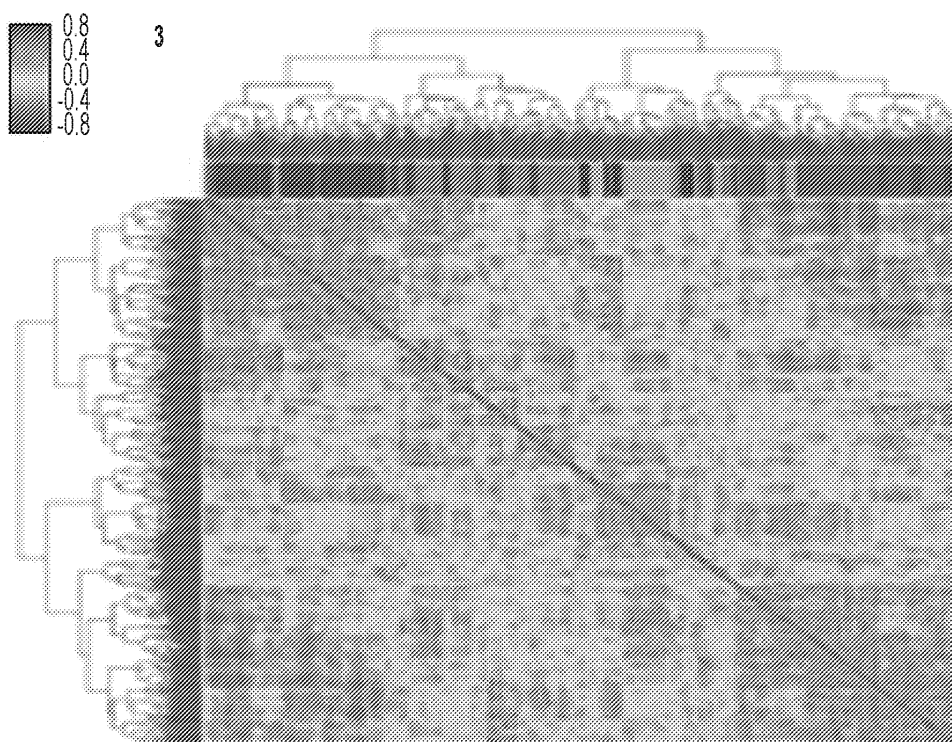
도면44d



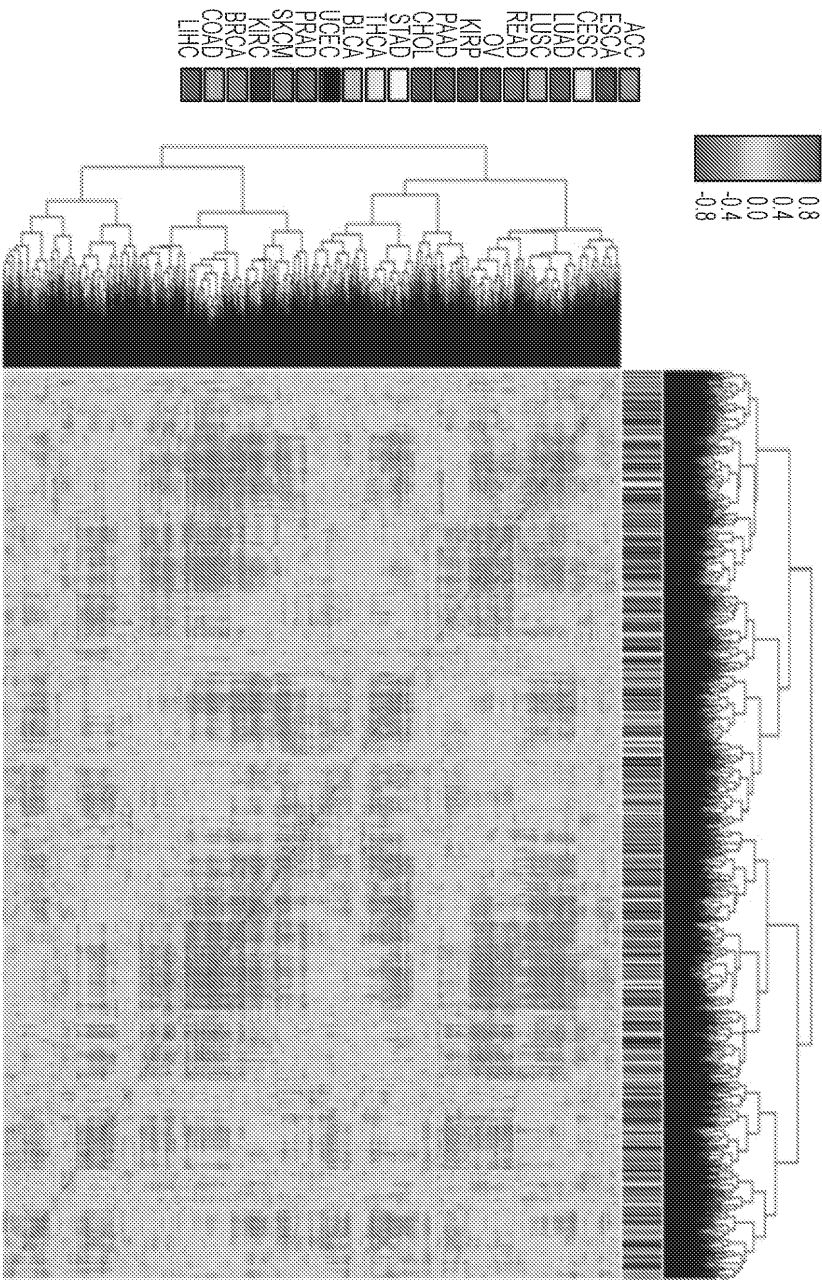
도면44e



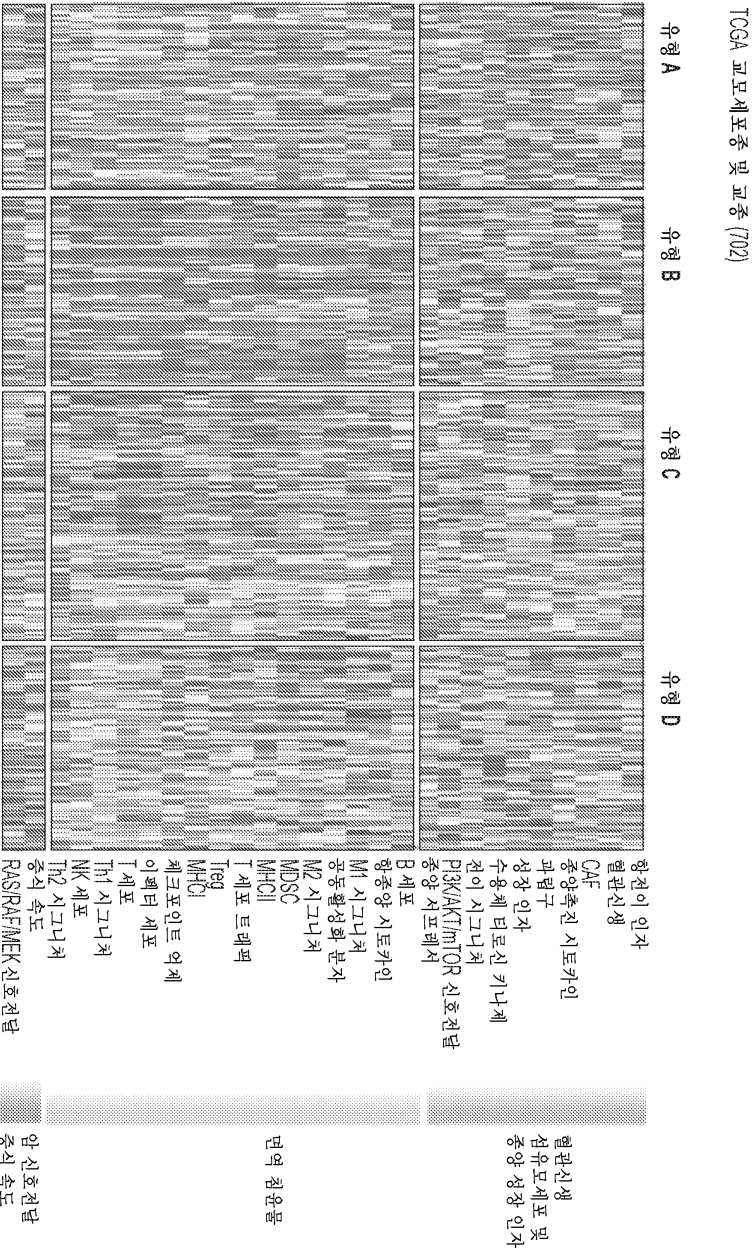
도면44f



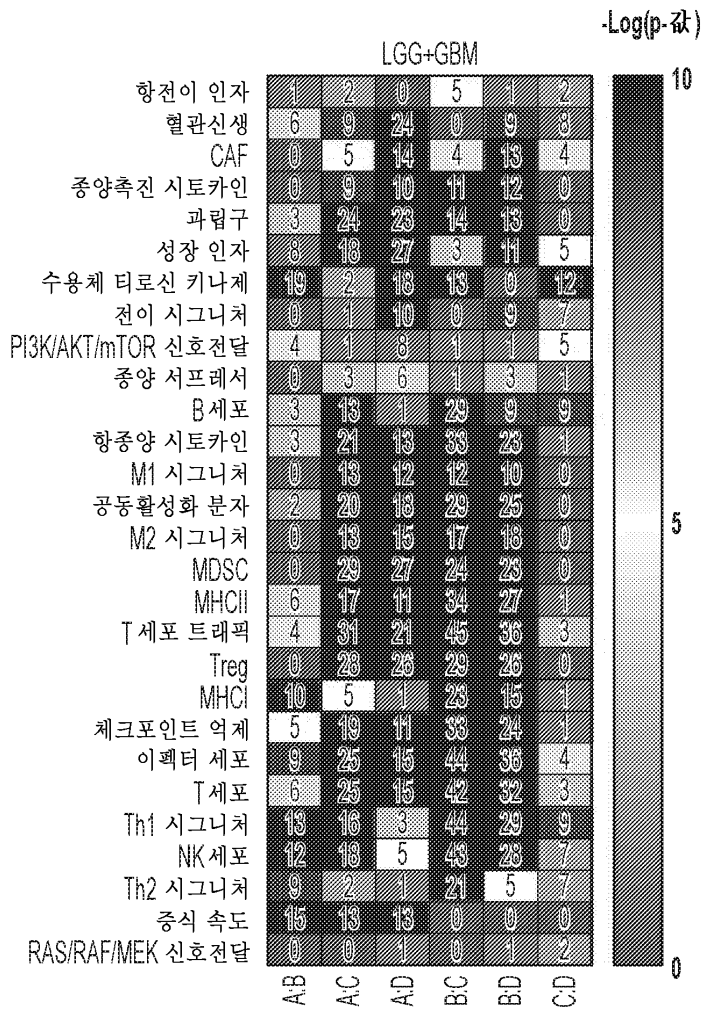
도면44g



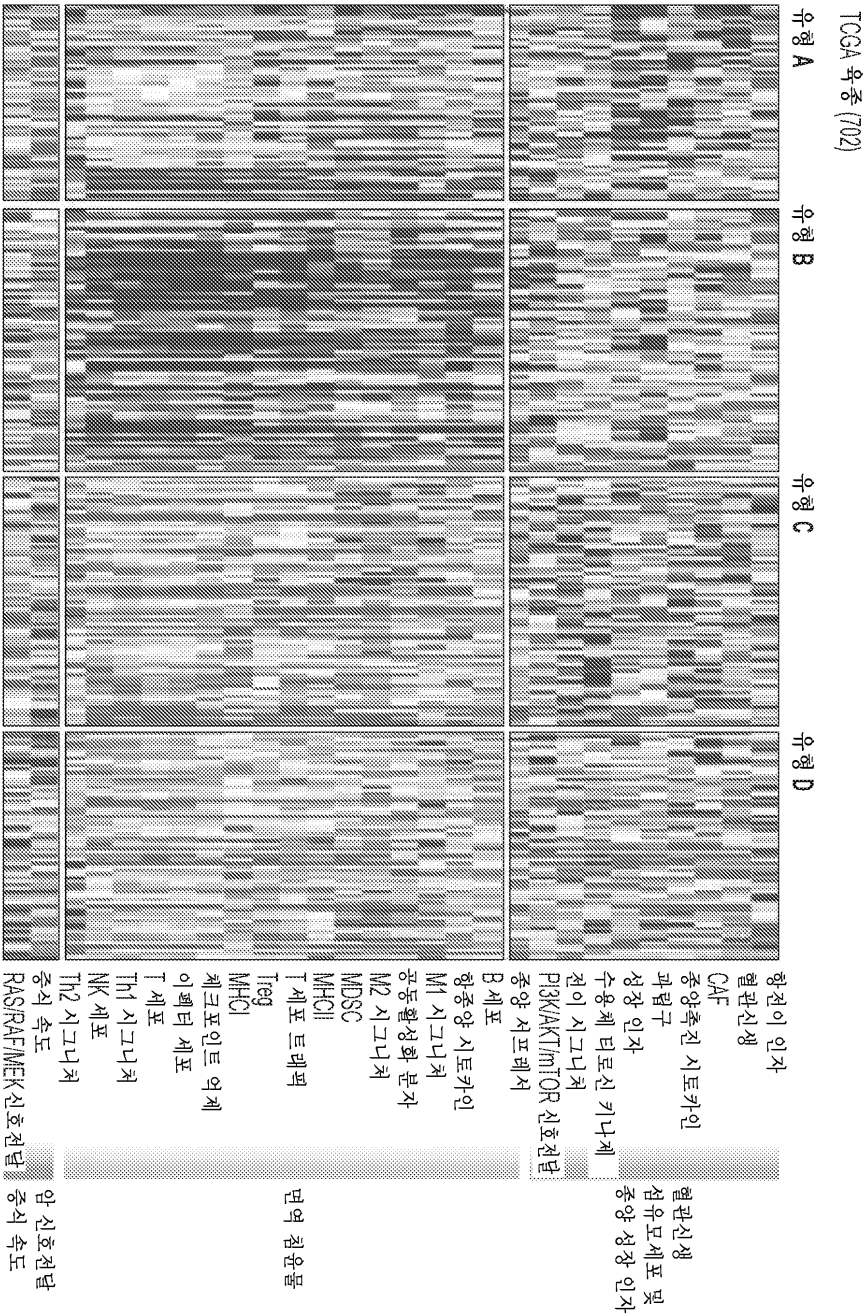
도면45a



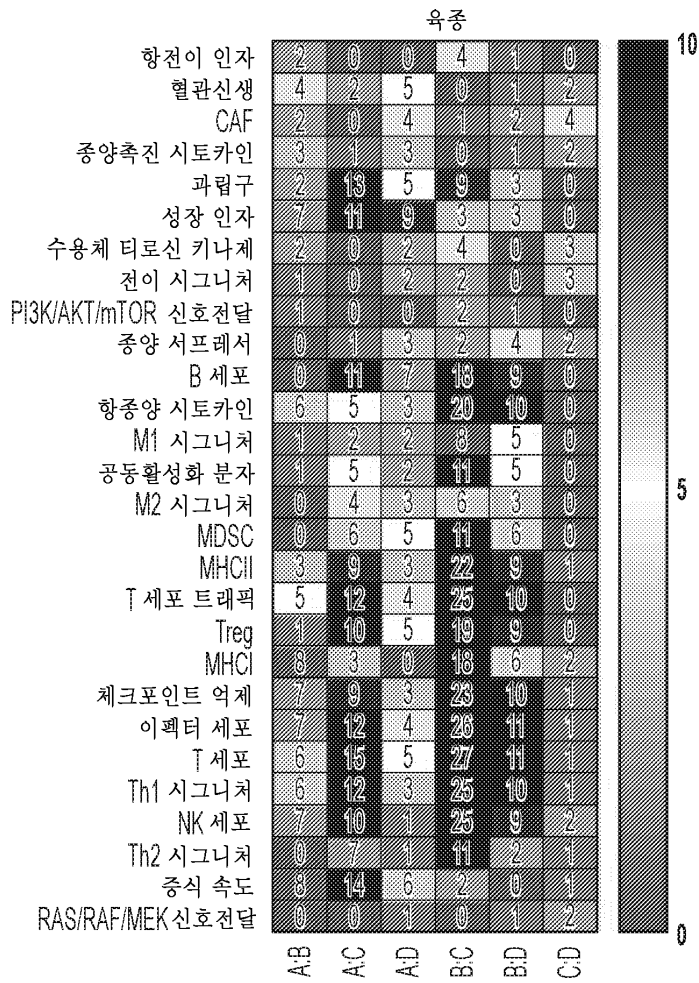
도면45b



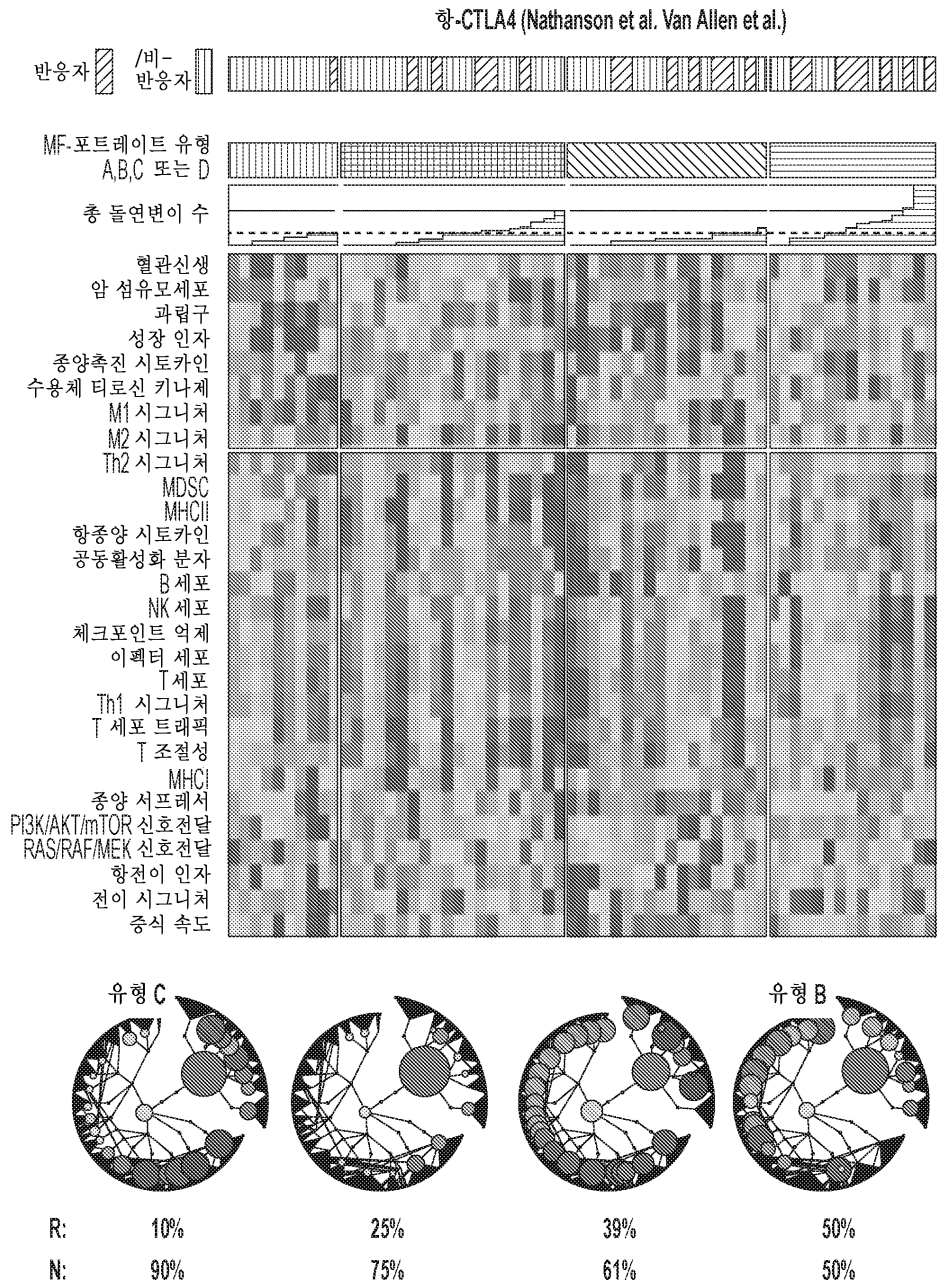
도면45c



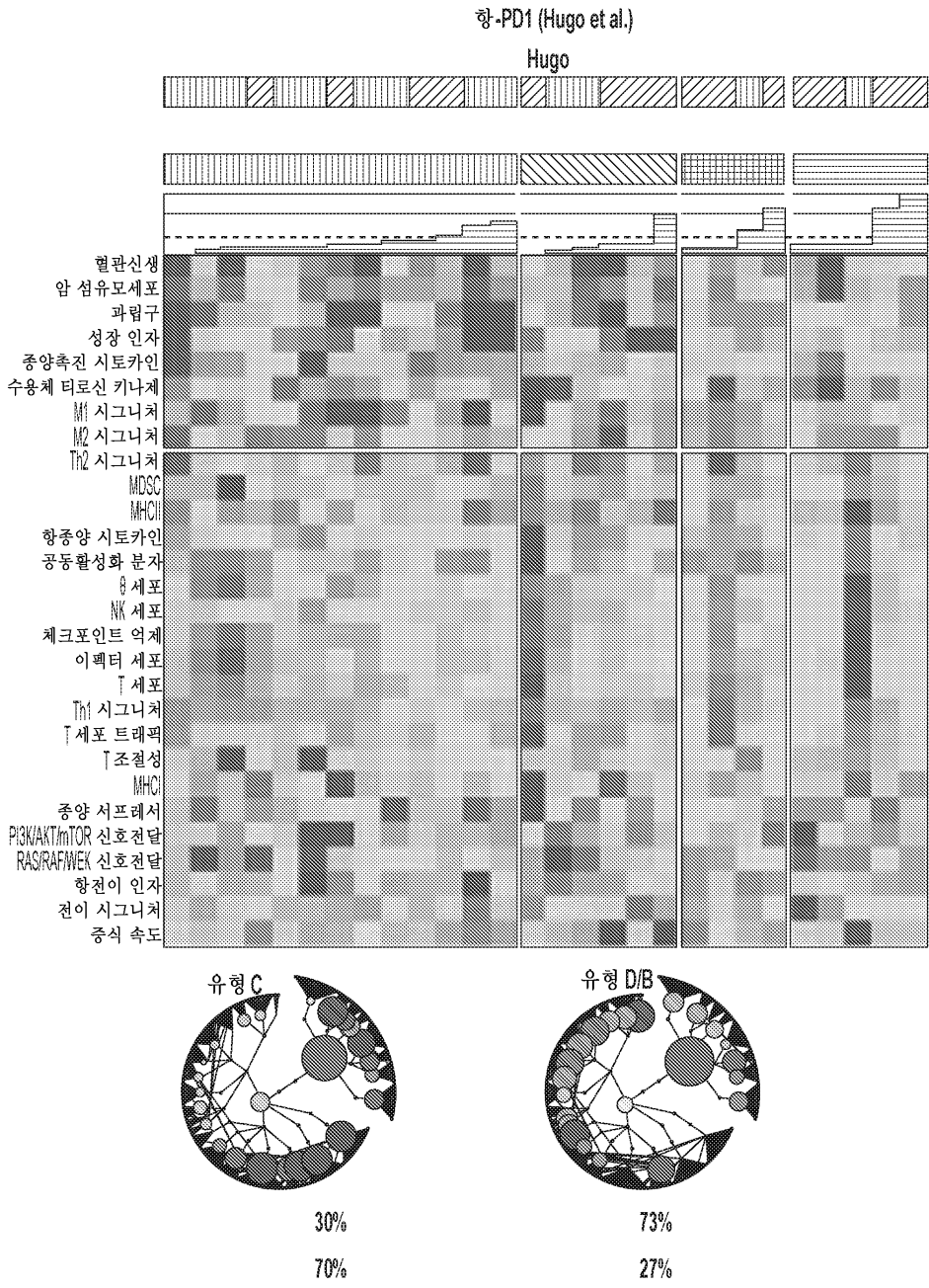
도면45d



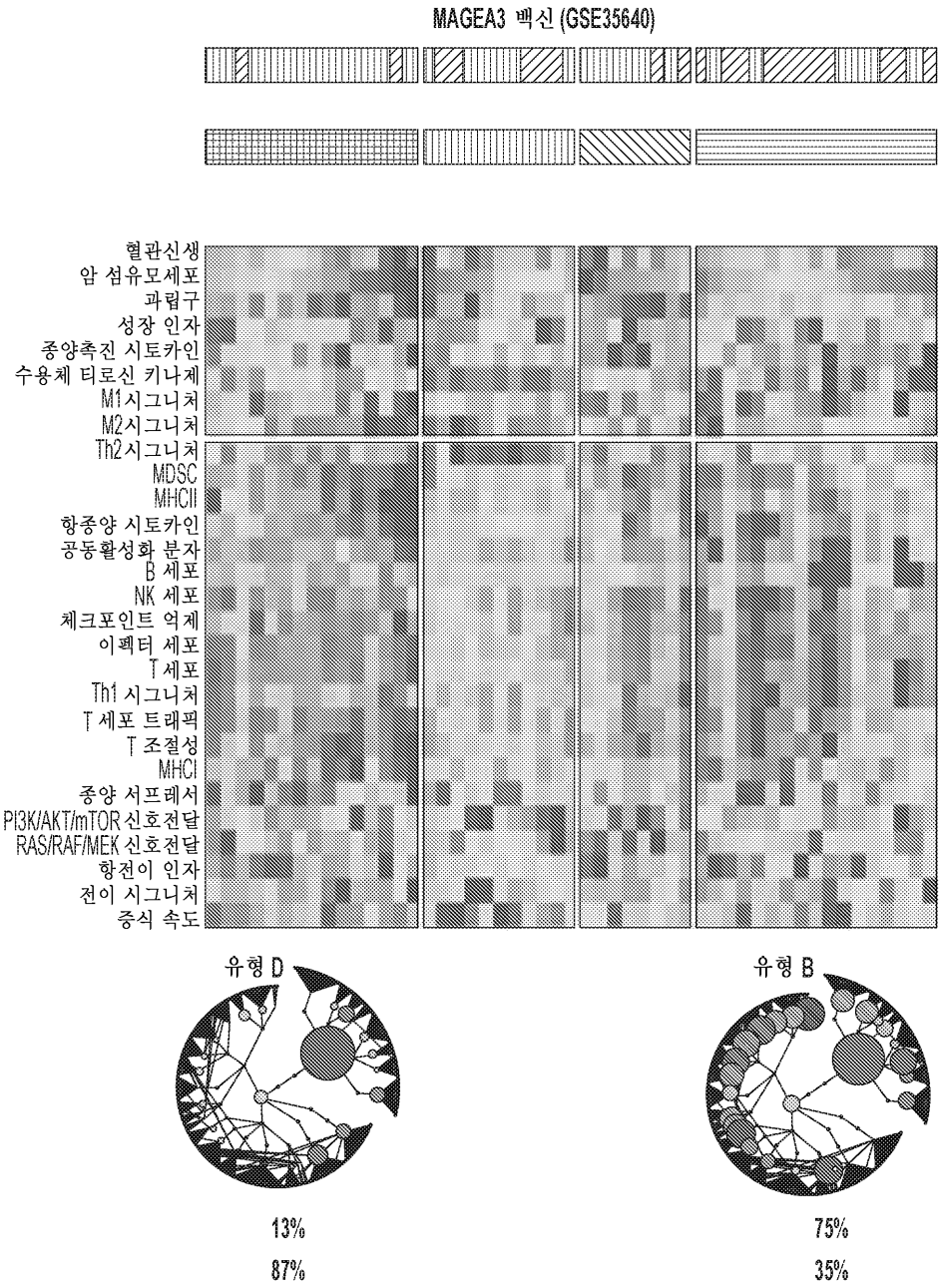
도면46a



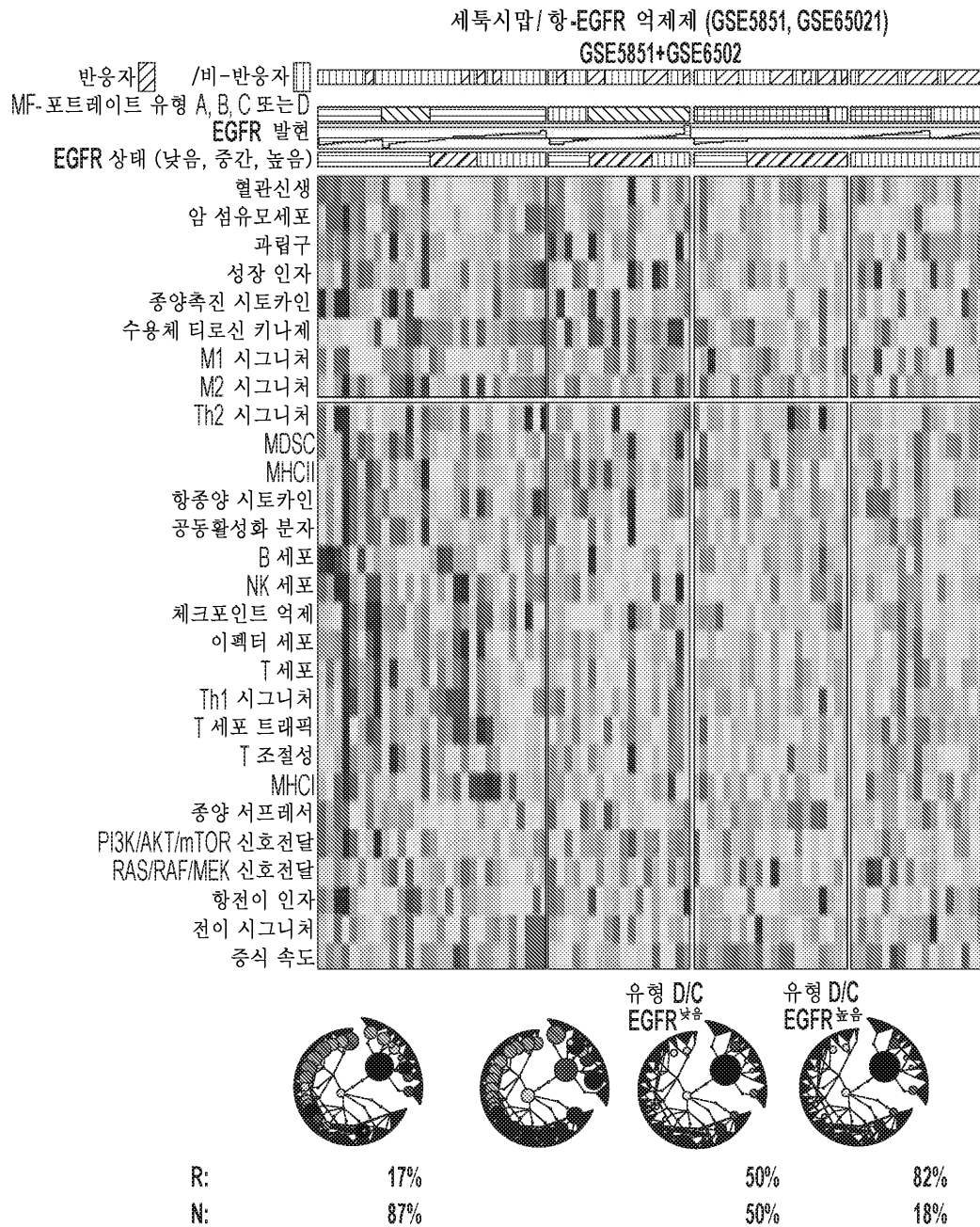
도면46b



도면46c

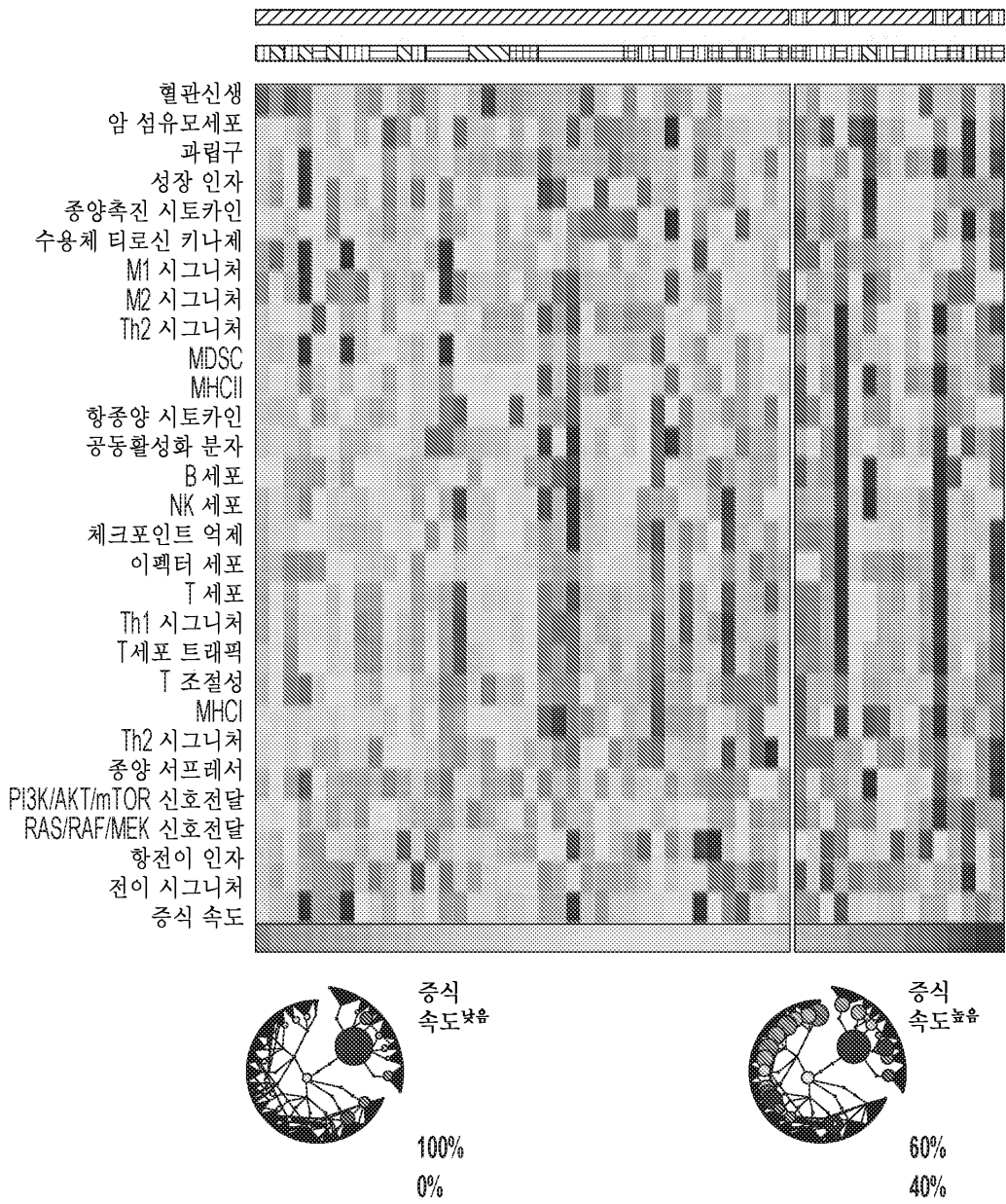


도면46d

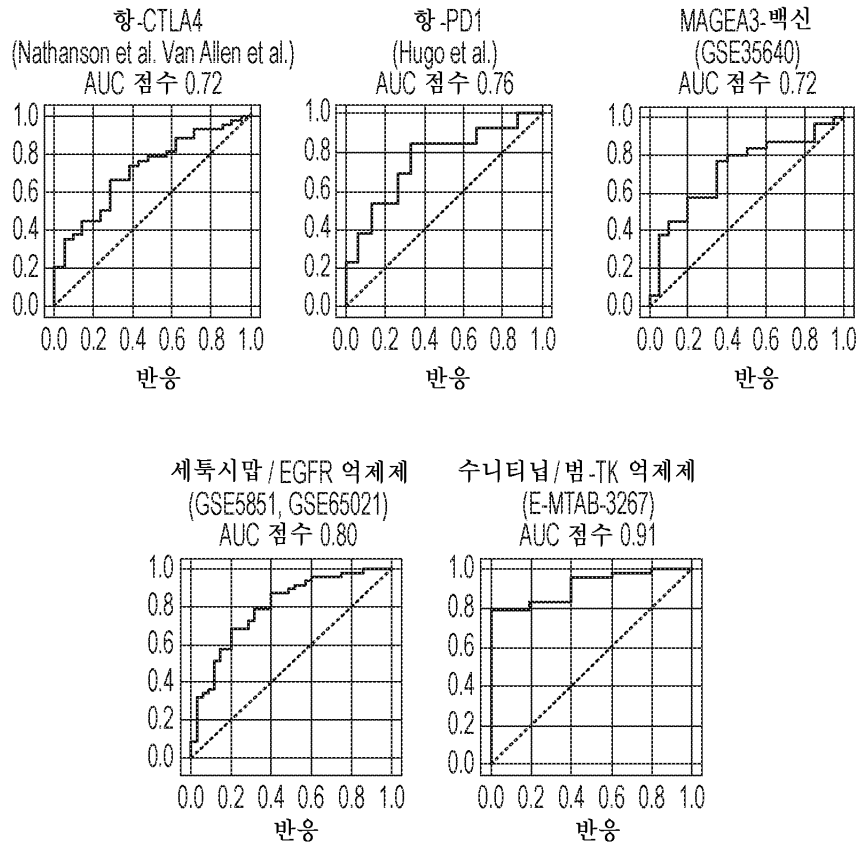


도면46e

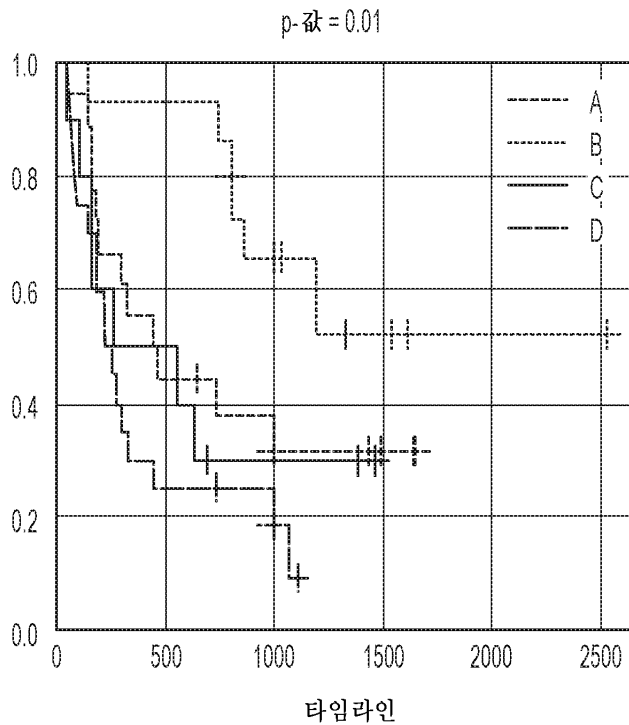
수니티닙/범-TK 억제제(E-MTAB-3267)



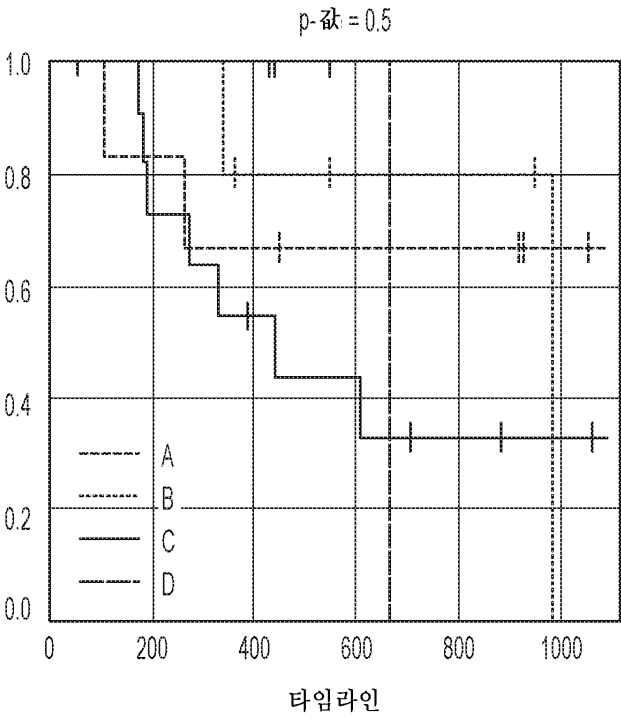
도면46f



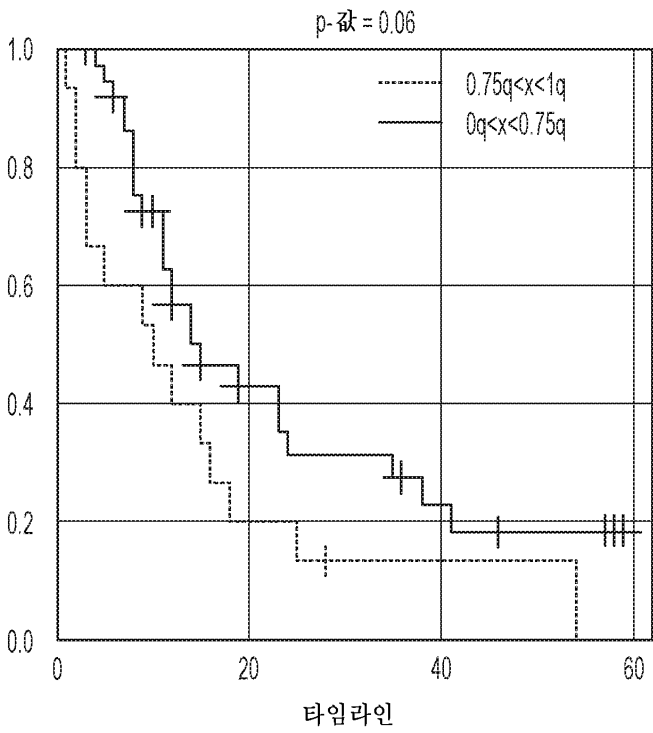
도면46g



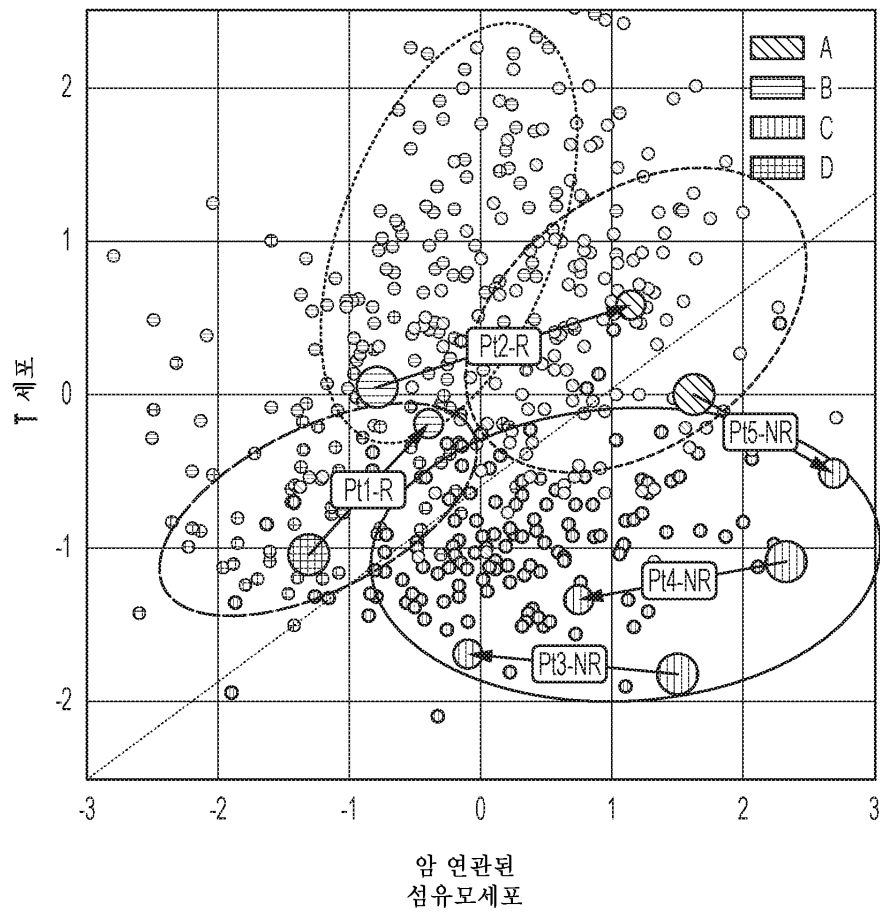
도면46h



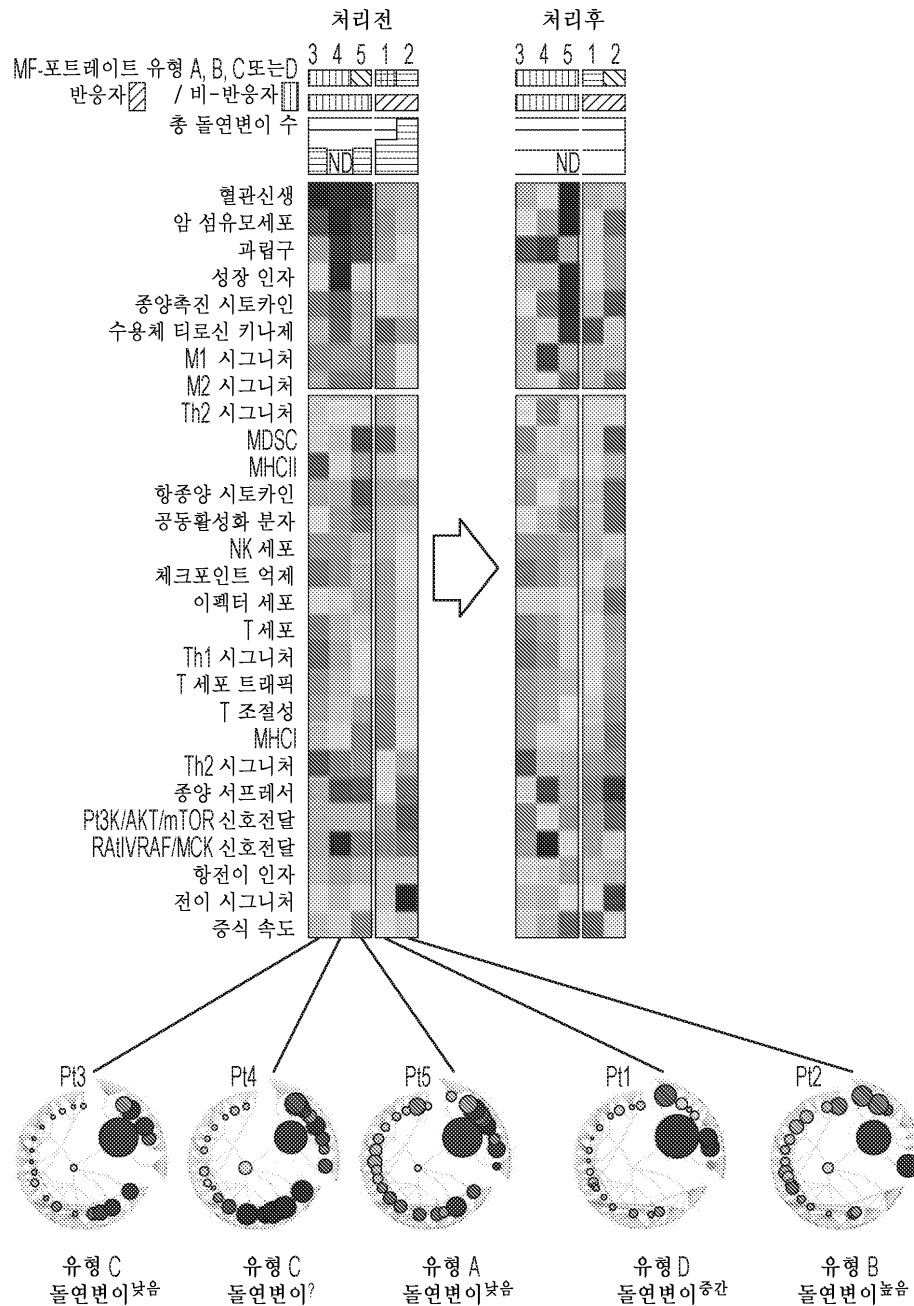
도면46i



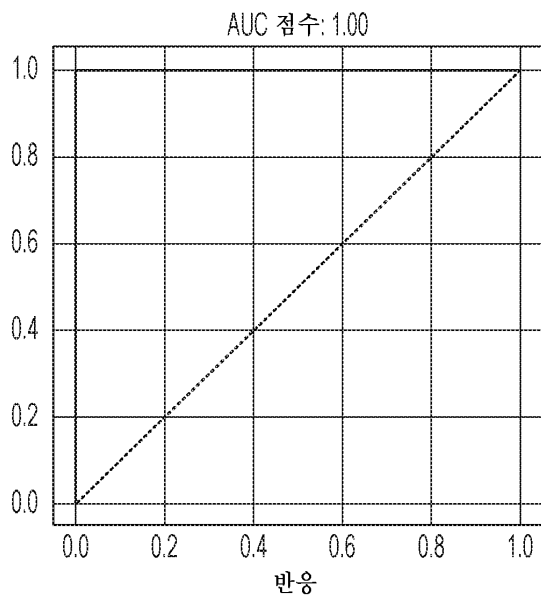
도면47a



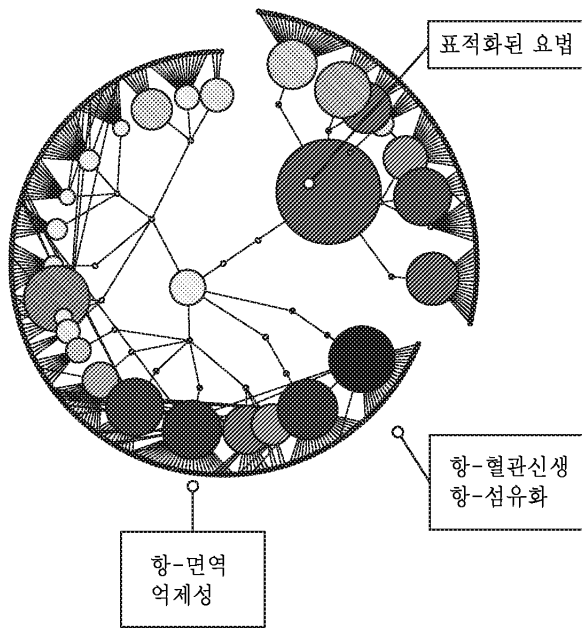
도면47b



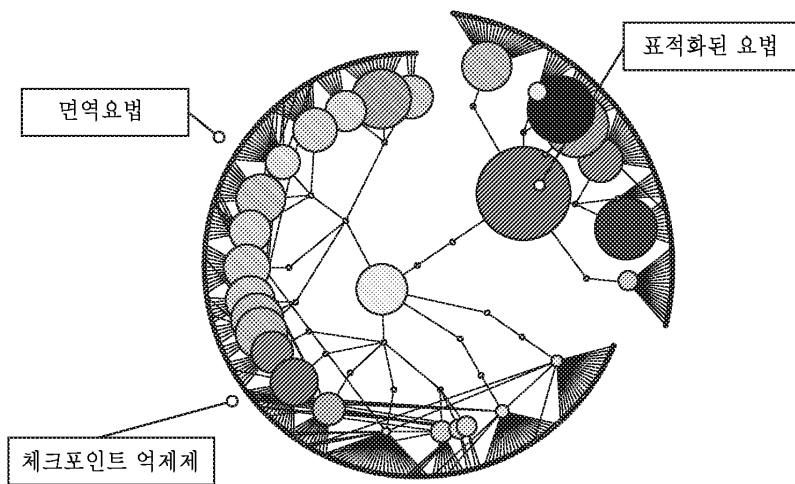
도면47c



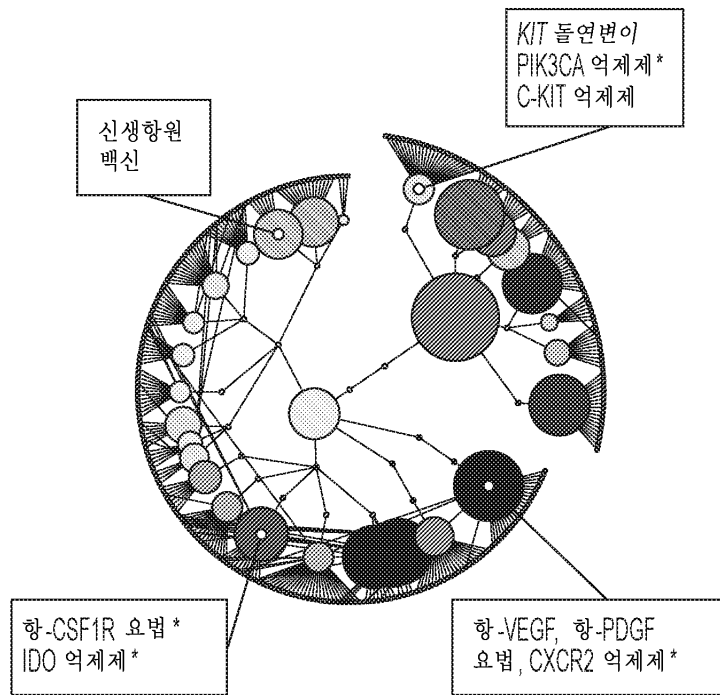
도면48b



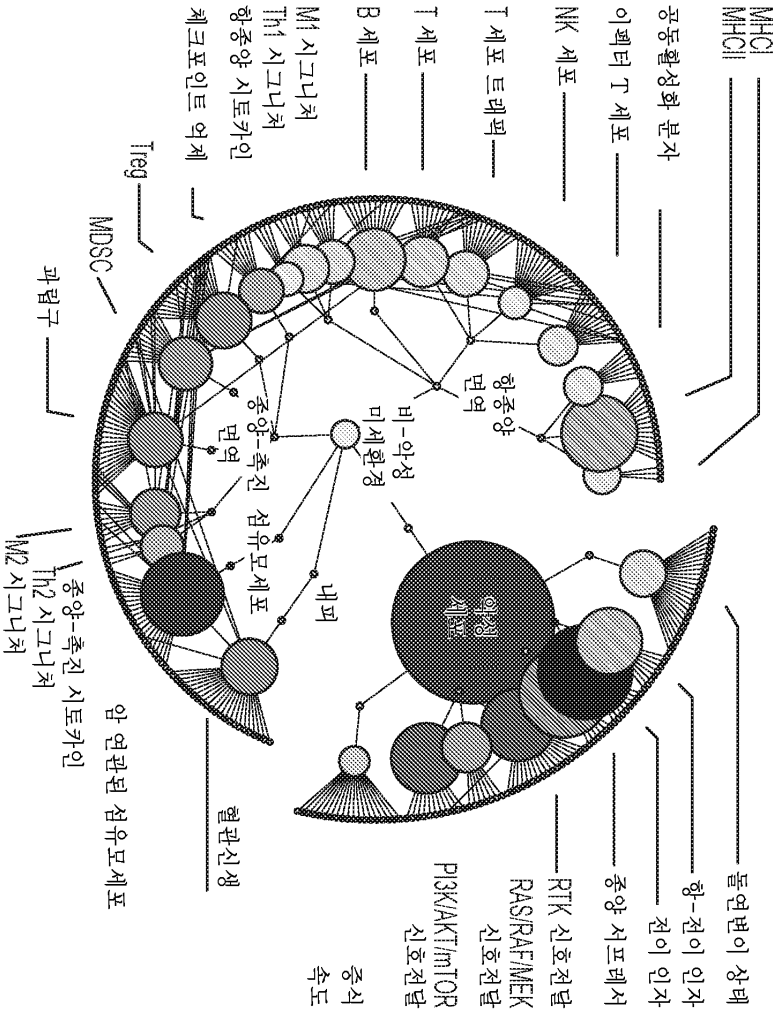
도면48c



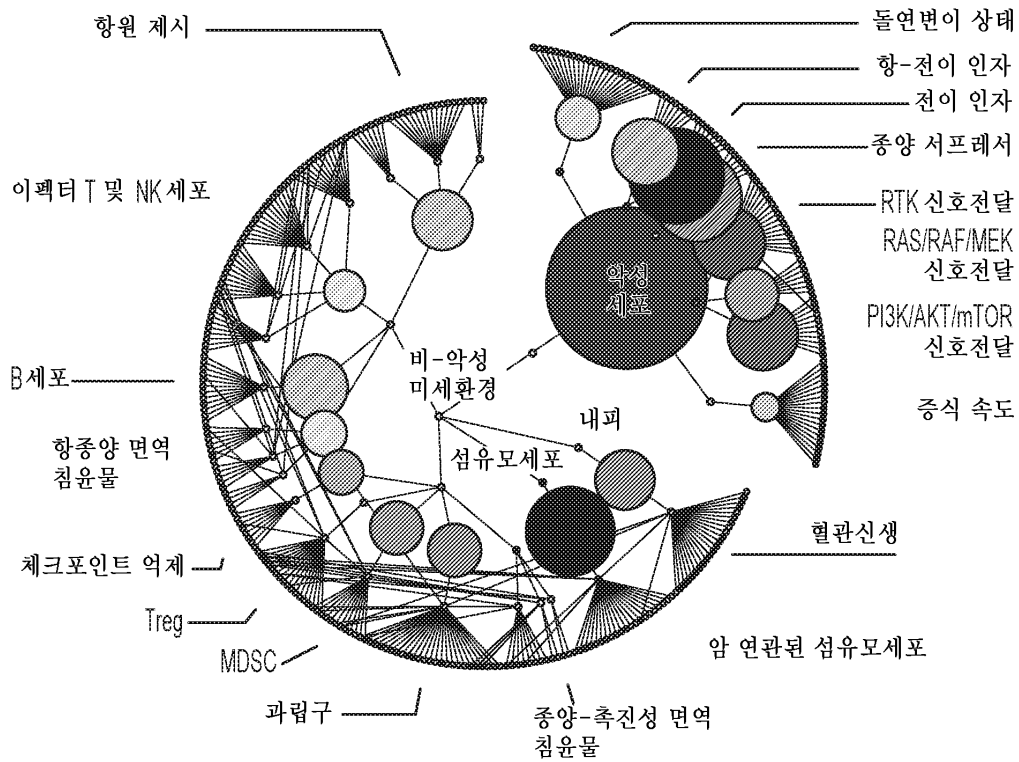
도면48d



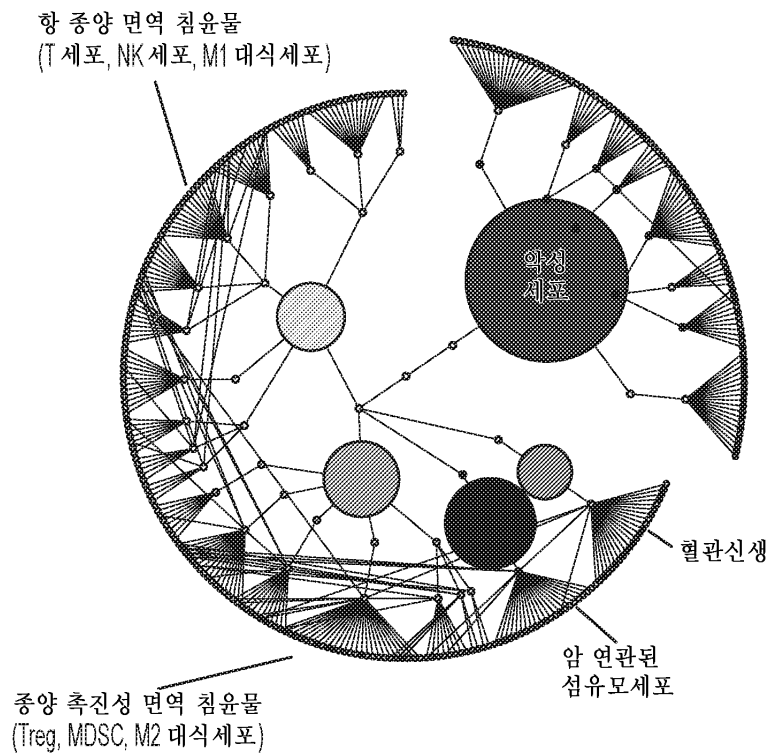
도면49a



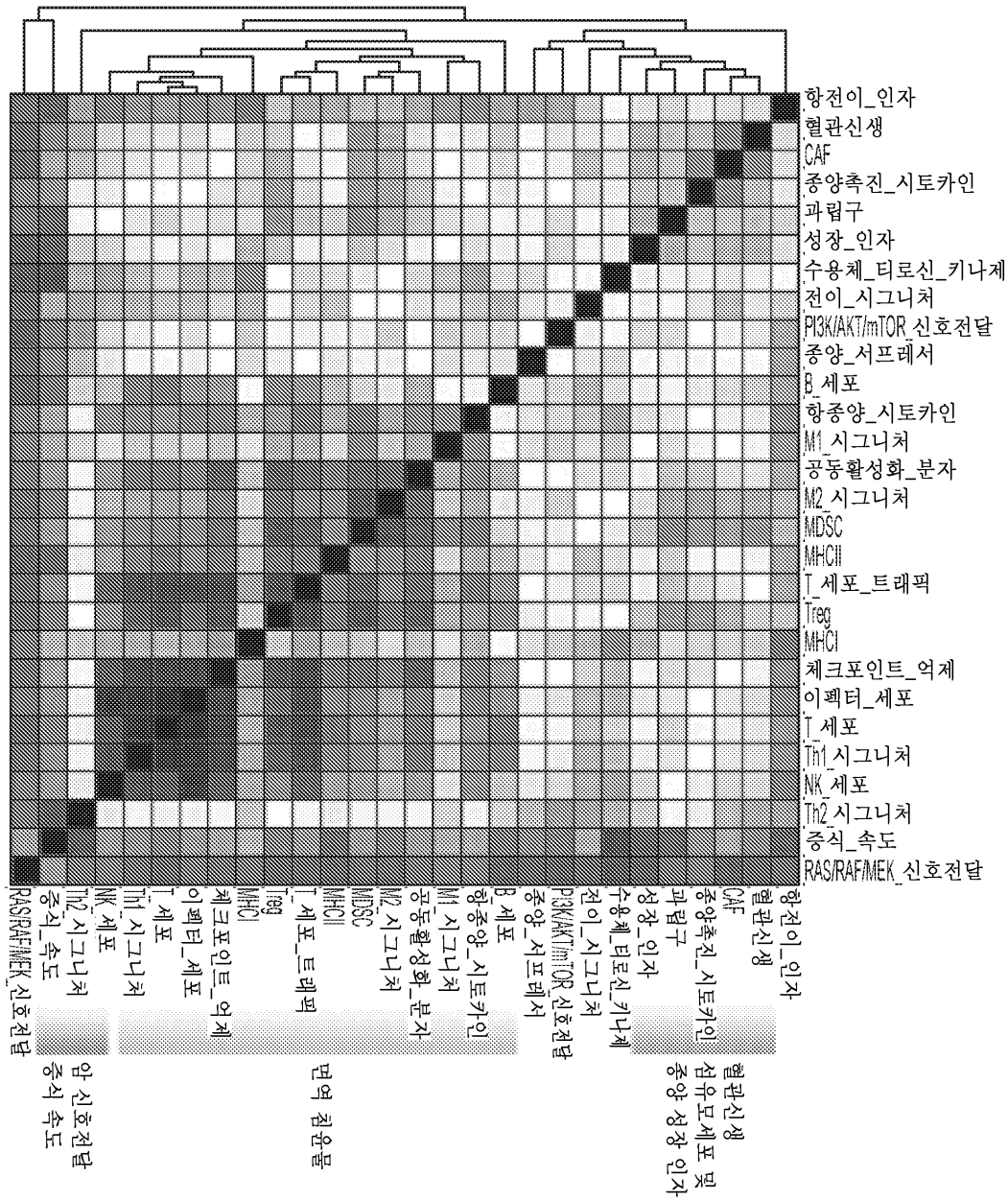
도면49b



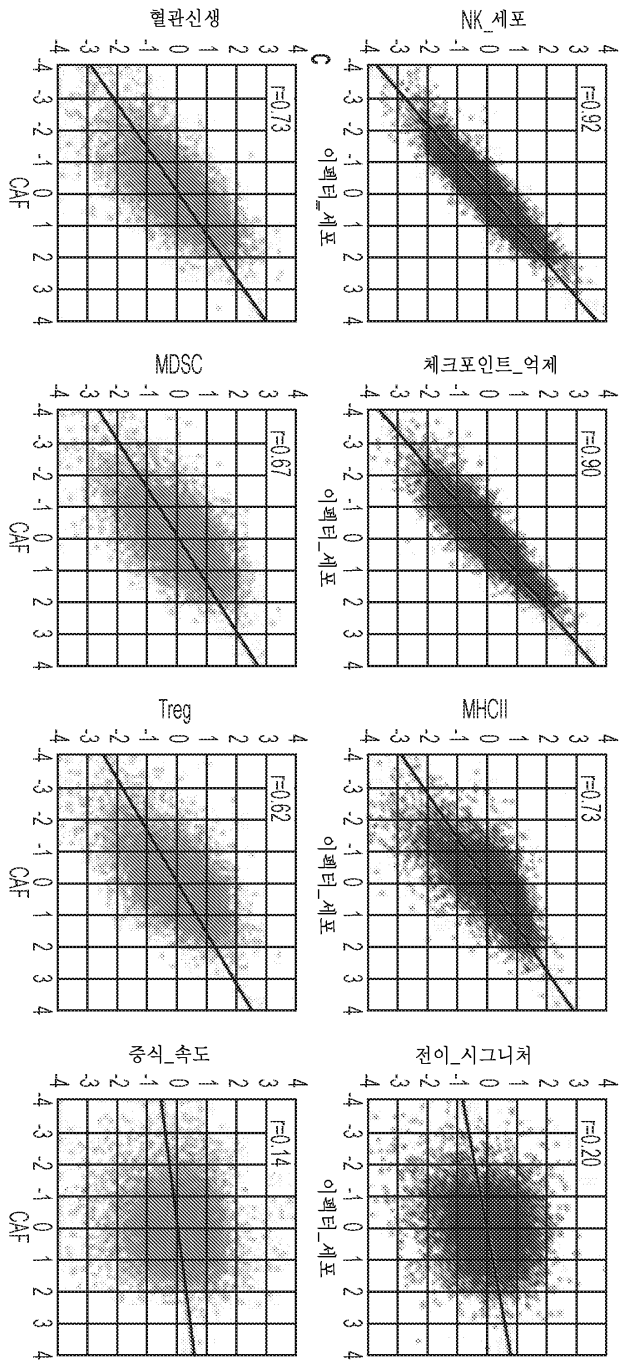
도면49c



도면50a



도면50b



도면50c

