



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2008146868/15**, 18.05.2007(30) Конвенционный приоритет:
18.05.2006 US 60/747,645(43) Дата публикации заявки: **27.06.2010** Бюл. № 18(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **18.12.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2007/069286 (18.05.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/137187 (29.11.2007)

Адрес для переписки:
**119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.
1, 4-й этаж, Гоулингз Интернэшнл Инк.,
Ю.В.Дементьевой**

(71) Заявитель(и):

**Кэрис МПИ, Инк.445 Норт Фифс Стрит, 3-ий
Флор, Феникс, Аризона 85004, США (US)**

(72) Автор(ы):

**ВАН ХОФФ Др. Дэниел Д. (US),
ПЕННИ Др. Роберт (US)****(54) СИСТЕМА И СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БОЛЕЗНЕННОМ СОСТОЯНИИ****(57) Формула изобретения**

1. Способ определения персонализированного медицинского вмешательства при конкретном состоянии болезни, включающий следующие этапы:

выполнение, по меньшей мере, одного теста на ген или теста на экспрессируемый геном белок из биологического образца больного индивидуума;

определение генов и/или экспрессируемых геном белков, которые показывают изменение экспрессии по сравнению с эталоном, и

определение лекарственной терапии, применяемой для взаимодействия, по меньшей мере, с одним из генов и/или экспрессируемых геном белков, показавших изменение экспрессии, которое не ограничивается одним заболеванием.

2. Способ по п.1, в котором этап определения лекарственной терапии, применяемой для взаимодействия, по меньшей мере, с одним из генов и/или экспрессируемых геном белков, показавших изменение экспрессии, включает этап определения лекарственной терапии, по меньшей мере, из одного автоматизированного обзора обширной литературной базы данных и данных, полученных в результате клинических испытаний.

3. Способ по п.1, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного из тестов, включает этап выполнения, по меньшей мере, одного из анализов:

иммуногистохимический (ИНС) анализ и анализ микроматрицы.

4. Способ по п.3, в котором этап выполнения анализа микроматрицы включает выполнение анализа с применением, по меньшей мере, одной из микроматриц экспрессии: микроматрица сравнительной геномной гибридизации (CGH), микроматрица единичного нуклеотидного полиморфизма (SNP), геннофлуоресцентная гибридизация *in situ* (ISH), гибридизация *in situ* (ISH) и протеомическая матрица.

5. Способ по п.3, в котором этап выполнения ИНС анализа включает этап выполнения ИНС анализа на экспрессируемый геном протеин, который включает, по меньшей мере, один из Hei2/Neu, ER, PR, c-kit, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Циклин D1, bc12, COX-2, андрогеновый рецептор, CD52, PDGFR, AR, CD25 и VEGF.

6. Способ по п.3, в котором этап выполнения анализа микроматрицы включает этап выполнения анализа микроматрицы на ген, включающий, по меньшей мере, один из: BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRD1, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF1, VEGF, TOPI, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Эпирегулин, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, FSHPRH1, фолат рецептор, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODC1, PPARG, PPARGC1, VHL, лимфотоксин бета рецептор, микология, TOP2B топоизомераза II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, кавеоллин и NFKB1.

7. Способ по п.3, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного из тестов включает этап выполнения иммуногистохимического анализа на опухоли, а этап определения генов и/или экспрессируемых геном белков, которые показывают изменение экспрессии по сравнению с эталоном, включает этап определения того, что 30% или более клеток опухоли +2 или более окрашены для конкретного экспрессируемого геном белка.

8. Способ по п.3, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного из тестов включает этап выполнения анализа микроматрицы на опухоли, а этап определения генов и/или экспрессируемых геном белков, которые показывают изменение экспрессии по сравнению с эталоном, включает этап определения генов, которые обладают повышенной или пониженной регуляцией, путем определения достоверности изменения экспрессии складки для конкретной мишени относительно нормальной ткани исходного эталона при $p < 0,001$.

9. Способ по п.1, включающий дополнительно этап составления отчета о профиле пациента, идентифицирующий изменение экспрессии для генов и/или экспрессируемых геном белков наряду с обеспечением возможной лекарственной терапии для взаимодействия с каждым из генов и/или экспрессируемых геном белков, показывающих изменение экспрессии.

10. Способ определения лекарственной терапии, способной взаимодействовать с молекулярной мишенью, включающий этапы: идентификация молекулярной мишени у ряда больных индивидуумов, которая показывает изменение экспрессии по сравнению с нормальным эталоном;

назначение лекарственной терапии больным индивидуумам, имеющим показание изменения экспрессии молекулярной мишени; и

определение всех изменений в молекулярной мишени больных индивидуумов после лекарственной терапии.

11. Способ по п.10, в котором этап определения молекулярной мишени у ряда больных индивидуумов, показывающей изменение экспрессии по сравнению с нормальным эталоном, включает этап выполнения, по меньшей мере, одного из

тестов на ген и на экспрессируемый геном белок в биологической пробе больного индивидуума, в котором тест включает, по меньшей мере, один из анализов: иммуногистохимический (ИНС) анализ и анализ микроматрицы.

12. Система для определения персонализированного медицинского вмешательства при состоянии болезни, включающая:

основной сервер;

интерфейс пользователя, обеспечивающий доступ к основному серверу для доступа к данным и для ввода данных;

процессор для обработки введенных данных;

запоминающее устройство, соединенное с процессором для хранения обработанных данных, и инструкции по:

i) доступу к молекулярному профилю, взятому из биологического образца пациента;

ii) определению, показывают ли, по меньшей мере, один или более генов, экспрессируемых геном белков, молекулярный механизм и другие молекулярные данные, полученные из молекулярного профиля, изменение экспрессии по сравнению с нормальным эталоном, и

iii) доступу к базе данных лекарственной терапии для определения одной или более лекарственных терапий, которые взаимодействуют, по меньшей мере, с одним геном, экспрессируемым геном белком, молекулярным механизмом и другими молекулярными показателями, которые показали изменение экспрессии; и

дисплейное устройство для отображения, по меньшей мере, одного гена, экспрессируемого геном белка, молекулярного механизма и других молекулярных показателей, показывающих изменение экспрессии, и лекарственных терапий, взаимодействующих с ними.

13. Система по п.12, в которой молекулярный профиль включает в себя, по меньшей мере, один из анализов - иммуногистохимический (ИНС) анализ и анализ микроматрицы.

14. Система по п.13, в которой анализ микроматрицы включает в себя, по меньшей мере, анализ одной из следующих матриц: микроматрица экспрессии, микроматрица сравнительной геномной гибридизации (CGH), микроматрица единичного нуклеотидного полиморфизма (SNP), флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), гибридизация in situ (ISH) и протеомическая матрица.

15. Система по п.13, в которой ИНС анализ включает ИНС анализ на экспрессируемый геном белок, включающий, по меньшей мере, один из: Her2/Neu, ER, PR, c-kit, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Циклин D1, bc12, COX-2, андрогеновый рецептор, CD52, PDGFR, AR, CD25 и VEGF.

16. Система по п.13, в которой анализ микроматрицы включает анализ микроматрицы на ген, который содержит, по меньшей мере, один из: BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKB1A, MSH2, TXNRD1, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF1, VEGF, TOP1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Epiregulin, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, FSHPRH1, фолат рецептор, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODC1, PPARG, PPARGC1, VHL, лимфотоксин бета рецептор, микология, TOP2B топоизомераза II, TOPO2 B, TXN: VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, кавеолин и NFKB1.

17. Система по п.13, в которой молекулярный профиль включает иммуногистохимический анализ на опухоли, а инструкции по определению, показывают ли, по меньшей мере, один или более: генов, экспрессируемых геном белков, молекулярный механизм и другие молекулярные показатели, полученные из

молекулярного профиля, изменение экспрессии по сравнению с эталоном, и инструкции по определению, 30% или более клеток опухоли +2 или больше окрашены для конкретного ген-экспрессированного белка.

18. Система по п.13, в которой молекулярный профиль включает анализ микроматрицы на опухоли, а инструкции по определению, показывают, по меньшей мере, один или более: экспрессируемых геном белков, молекулярный механизм и другие молекулярные показатели, полученные из молекулярного профиля, изменение экспрессии по сравнению с нормальным эталоном, и инструкции по определению генов, которые обладают повышенной или пониженной регуляцией путем определения достоверности изменения экспрессии складки для конкретного гена относительно нормальной ткани исходного эталона при $p < 0,001$.

19. Система по п.12, в которой дисплейное устройство включает в себя распечатку отчета профиля пациента.

20. Система по п.12, в которой инструкции по доступу к базе данных лекарственной терапии для определения одной или более лекарственных терапий, взаимодействующих, по меньшей мере, с одним геном, экспрессируемым геном белком, молекулярным механизмом и другими молекулярными показателями, которые показали изменение экспрессии, включают в себя инструкции по выполнению автоматизированного обзора литературной базы данных, содержащей литературу, относящуюся к взаимодействию лекарственной терапии с генами и/или экспрессируемыми геном белками.

21. Способ определения медицинского вмешательства при состоянии болезни, включающий следующие этапы:

выполнение, по меньшей мере, одного молекулярного теста для хотя бы одной мишени из биологической пробы больного индивидуума;

определение, показывает ли, по меньшей мере, одна мишень изменение экспрессии по сравнению с эталоном; и

идентификация, по меньшей мере, одного специального средства «неболезни», взаимодействующего с упомянутой, по меньшей одной, мишенью, которая показывает изменение экспрессии.

22. Способ по п.21, в котором этап определения, по меньшей мере, одного специального средства «неболезни», взаимодействующего с, по меньшей одной, мишенью, включает этап определения лекарственной терапии, по меньшей мере, из автоматизированного обзора обширной литературной базы данных или из данных, полученных при клинических исследованиях.

23. Способ по п.21, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного молекулярного теста для, как минимум, одной мишени включает этап выполнения, по меньшей мере, одного из анализов: иммуногистохимический (ИНС) анализ и анализ микроматрицы.

24. Способ по п.23, в котором этап выполнения анализа микроматрицы включает этап выполнения анализа с использованием, по меньшей мере, одной из микроматриц: микроматрица экспрессии, микроматрица сравнительной геномной гибридизации (CGH), микроматрица единичного нуклеотидного полиморфизма (SNP), флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и гибридизация in situ (ISH), и протеомическая матрица.

25. Способ по п.23, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного из ИНС анализа включает этап выполнения ИНС анализа на экспрессируемый геном белок, включающий, по меньшей мере, один из: Her2/Neu, ER, PR, c-kit, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Циклин D1, bcl2, COX-2, Андрогеновый рецептор, CD52, PDGFR, AR, CD25 и VEGF.

26. Способ по п.23, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного из анализа микроматрицы включает этап выполнения анализа микроматрицы на ген, включающий, по меньшей мере, один из: BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRD1, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF1, VEGF, TOP1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Эпирегулин, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, FSHPRH1, фолат рецептор, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODC1, PPARG, PPARGC1, VHL, лимфотоксин бета рецептор, микология, TOP2B топоизомераза II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, кавеолин и NFKB1.

27. Способ по п.23, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного молекулярного теста для, как минимум, одной мишени из биологической пробы больного индивидуума включает в себя этап выполнения иммуногистохимического анализа на опухоли, а этап определения, показывает ли, по меньшей мере, одна мишень изменение экспрессии по сравнению с эталоном включает в себя этап определения, 30% или более клеток опухоли были +2 или больше окрашены для конкретного экспрессируемого геном белка.

28. Способ по п.23, в котором этап выполнения, по меньшей мере, одного молекулярного теста для, как минимум, одной мишени из биологической пробы больного индивидуума включает в себя этап выполнения анализа микроматрицы на опухоли, а этап определения, показывает ли, по меньшей мере, одна мишень изменение экспрессии по сравнению с эталоном, включает в себя этап определения, какие гены являются повышенной или пониженной регуляции путем определения достоверности изменения экспрессии складки для конкретного гена относительно нормальной ткани исходного эталона при $p < 0,001$.

29. Способ по п.21, включающий дополнительно этап составления отчета профиля пациента, содержащего результаты теста пациента на разные мишени и все предложенные терапии на основе этих результатов.