



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202313973 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111122709

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/11 (2006.01)**C12Q1/6886 (2018.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/01

美國

62/382,734

2016/10/28

美國

62/414,601

(71)申請人：美商索元生物醫藥有限責任公司 (美國) DENOVO BIOPHARMA LLC (US)
美國

(72)發明人：羅 文 LUO, WEN (US)；孫 紅 SUN, HONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：84 項 圖式數：5 共 117 頁

(54)名稱

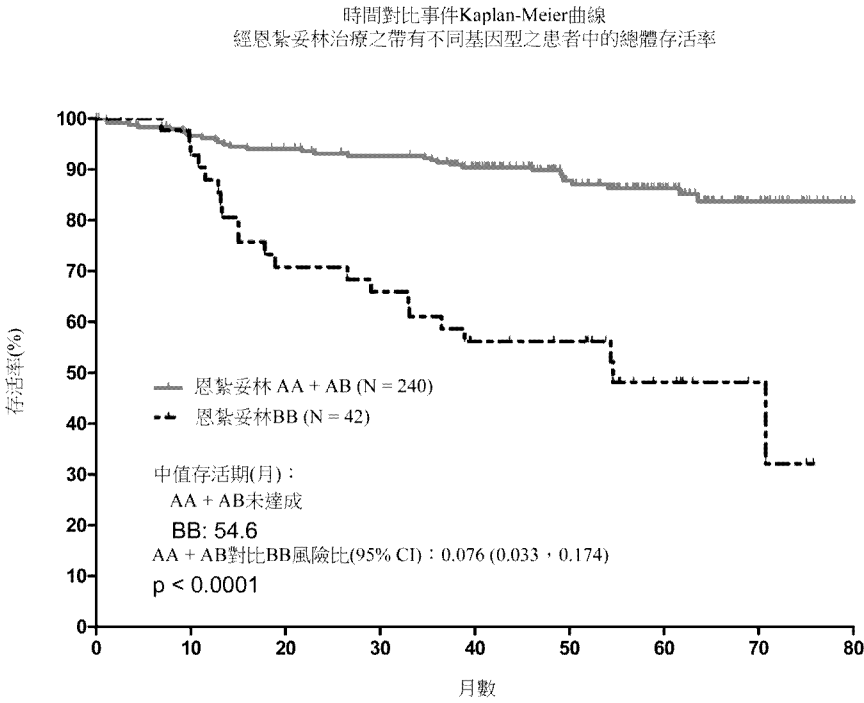
使用藥物基因體學標記的組合物及方法

(57)摘要

本發明描述已發現在治療諸如 DLBCL、GBM 及其他癌症類型之疾病中與對恩紫妥林 (enzastaurin) 之不同個體反應 (例如療效、不良影響及其他評估指標) 相關的生物標記。該等新近發現之生物標記及與其成連鎖不平衡之其他生物標記可用於伴隨診斷測試，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施用至將受益於該治療的人，或排除可能不會受益於該治療的人。

The present invention describes biomarkers that have been discovered to correlate with varied individual responses (e.g., efficacy, adverse effect, and other end points) to enzastaurin, in treating diseases such as, DLBCL, GBM, and other cancer types. The newly discovered biomarkers and others in linkage disequilibrium with them can be used in companion diagnostic tests which can help to predict drug responses and apply drugs only to those who will be benefited, or exclude those who might not be beneficial, by the treatment.

指定代表圖：



【圖2A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用藥物基因體學標記的組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS USING A PHARMACOGENOMICS
MARKER

【中文】

本發明描述已發現在治療諸如DLBCL、GBM及其他癌症類型之疾病中與對恩紮妥林(enzastaurin)之不同個體反應(例如療效、不良影響及其他評估指標)相關的生物標記。該等新近發現之生物標記及與其成連鎖不平衡之其他生物標記可用於伴隨診斷測試，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施用至將受益於該治療的人，或排除可能不會受益於該治療的人。

【英文】

The present invention describes biomarkers that have been discovered to correlate with varied individual responses (*e.g.*, efficacy, adverse effect, and other end points) to enzastaurin, in treating diseases such as, DLBCL, GBM, and other cancer types. The newly discovered biomarkers and others in linkage disequilibrium with them can be used in companion diagnostic tests which can help to predict drug responses and apply drugs only to those who will be benefited, or exclude those who might not be beneficial, by the treatment.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用藥物基因體學標記的組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS USING A PHARMACOGENOMICS
MARKER

【技術領域】

本發明係關於藥物基因體學之領域，其應用一或多種基因體學生物標記及相關診斷方法、裝置、試劑、系統及套組用於預測對治療劑之不同個體反應，諸如療效或不良影響。

【先前技術】

藥物基因體學係對影響個體對藥物治療之反應的可遺傳性狀的研究。區別的藥物治療反應可歸因於影響藥物代謝的基本基因多型性(基因變化形式有時稱作突變)。對個體測試此等基因多型性可有助於預防不利的藥物反應且有助於適當藥物給藥方案。

在臨床配置中，藥物基因體學可使得醫師能夠針對各單獨個體選擇適當藥劑，及此等藥劑之適當劑量。亦即，藥物基因體學可鑑別具有對給定療法起反應之正確基因組成的彼等個體。另外，藥物基因體學可鑑別在控制醫藥化合物代謝之基因中具有基因變化形式之彼等個體，使得可作出適當治療(或不治療)決策，及可投與適當劑量。

癌症係具有大規模不均勻性之疾病。儘管習知組織學及臨床特徵可與癌症預後相關，但腫瘤之相同表觀預後類型在其對療法之反應及所得患者存活期方面廣泛變化。需要將促進針對各患者之療法之個體化的新的預

後及預測性標記，以精確預測患者在臨床中對治療物(諸如小分子或生物分子藥物)之反應。該問題可藉由鑑別可較好預測患者對治療之敏感度的新穎參數來解決。患者樣品之分類係癌症診斷及治療之關鍵態樣。患者對治療之反應與分子及遺傳標記的關聯可為不反應患者中的治療研發提供新的機會，或因療效之較高可信度而在其他治療選擇中區分治療適應症。此外，預選擇可能對藥品、藥物或組合治療反應良好之患者可減少臨床研究所需之患者數目，或加快完成臨床研發程式所需之時間。判定何種患者對抗血管生成療法作出反應或預測患者中藥物敏感度的能力係尤其具有挑戰性的，因為藥物反應不僅反映靶細胞固有之特性，並且反映宿主之代謝特性。使用基因資訊預測或監測藥物反應之成果已主要集中於具有廣泛效果之個別基因，諸如多藥耐受性基因*mdrl*及*mrpl*。

需要新穎及替代組合物及方法以確定患者中之藥物敏感度或監測反應，以允許在分子層級基於患者反應研發針對疾病及病症之個體化治療。藥物基因體學可用以發現及/或研發用於癌症治療及預後之新穎的及改良的組合物及方法。

【發明內容】

本發明內容並不意欲用於限制所主張之標的之範疇。所主張之標的之其他特徵、細節、效用及優勢將自實施方式，包括附圖及隨附申請專利範圍中所揭示之彼等態樣而顯而易見。

在一個態樣中，本發明描述一或多種與接受癌症治療方案(諸如恩紫妥林(enzastaurin))之患者當中之不同反應(例如療效、不良影響及其他評估指標)相關的基因體學生物標記，用於治療疾病，諸如淋巴瘤、神經膠瘤/神經膠母細胞瘤及其他癌症。該或該等生物標記可用於伴隨診斷測試

中，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施用至將受益的人，及/或排除歸因於治療可具有負面結果及/或不利影響的人。

在一個態樣中，本發明提供一組生物標記，其包含選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604及其他SNP，諸如來自表1A至1H及表2之彼等，或其互補序列，及/或與其成連鎖不平衡的序列。在一些實施例中，生物標記可包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之核苷酸序列，例如SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2，或其互補序列，及/或與其成連鎖不平衡的序列。在一些實施例中，生物標記亦可包括色尿症(chromaturia)，其亦與恩紮妥林療效相關。

在另一態樣中，本發明提供用於檢定本文揭示之生物標記之試劑，其可包含一或多種用於檢定SNP之分子。在一些實施例中，該等分子可為寡核苷酸或多肽。在一些實施例中，寡核苷酸可包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之核苷酸序列，例如SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2，或其互補序列。在一些實施例中，SNP可藉由PCR、定序、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸及/或微陣列來檢定。

在一額外態樣中，本發明提供用於檢定一組經分離生物標記之套組，其包含本文揭示之試劑。在一些實施例中，該或該等生物標記包含一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、

rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614 、 rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在一些實施例中，套組可進一步包含說明書，用於使用生物標記進行伴隨診斷測試。

在又一態樣中，本發明提供用於治療之伴隨診斷測試。舉例而言，伴隨診斷測試使用一或多個選自由以下組成之群的標記：rs309605、rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748 、 rs7836309 、 rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、 rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、 rs72675965 、 rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614 、 rs309601、其互補序列及與其成連鎖不平衡的序列。舉例而言，伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的標記的一組經分離生物標記：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補序列及與其成連鎖不平衡的序列。在一些實施例中，伴隨診斷測試可包含：a)自正經歷治療或考慮治療之個體獲得生物樣品；b)自該生物樣品分離基因體DNA；c)檢定一組生物標記；d)基於該組生物標記之檢定結果利用電腦演算法生成輸出；及/或e)確定該個體對該治療之可能反應。在一些實施例中，SNP可藉由PCR、定序、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電

泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸及/或微陣列來檢定。

在一個態樣中，本文揭示與本文揭示之兩個、三個、四個或多於四個SNP (例如rs309605及表1A至1H及表2中之彼等)相關及/或有關之一組經分離生物標記。在另一態樣中，本文揭示使用一或多種與本文揭示之一個、兩個、三個、四個或多於四個SNP (例如rs309605及表1A至1H及表2中之彼等)相關及/或有關之經分離生物標記用於治療的伴隨診斷測試。

進一步提供使用本文揭示之伴隨診斷測試預後個體對疾病治療之反應的方法。在一些實施例中，治療可包含使用恩紮妥林或其他PKC- β 抑制劑之治療方案。在一些實施例中，疾病選自由DLBCL、神經膠母細胞瘤、肺癌、前列腺癌及乳癌組成之群。在一些實施例中，該方法用於選擇可能得益於治療之患者及/或排除可能經受來自治療之不良影響之患者。

在再一態樣中，本發明提供使用本文揭示之該組經分離生物標記檢定新生物標記之方法。在一些實施例中，新生物標記可為DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。本發明進一步提供使用本文揭示之該組經分離生物標記檢定藥物標靶之方法。在一些實施例中，藥物標靶可基於與生物標記有關之生物路徑鑑別，其中生物路徑可選自與受本文揭示之SNP (諸如rs309605或rs309604)影響之基因體區相關的基因或藉由其調節的基因。

在一個態樣中，本文揭示經分離聚核苷酸，其包含、由或主要由選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)組成：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、

rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、 rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614 、 rs309601 、 其互補SNP 及與其成連鎖不平衡的SNP。在一個實施例中，在本發明之經分離聚核苷酸中， SNP 係 rs309605 、 rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748 、 rs7836309 、 rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、 rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、 rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、 rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614或rs309601。在另一實施例中，SNP係rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609或rs309601。在又一實施例中，SNP係rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748或rs7836309。在一個實施例中，SNP係rs309605或rs309604。

在另一態樣中，本文揭示一組經分離聚核苷酸，其包含、由或主要由兩種或多於兩種、三種或多於三種、四種或多於四種、或五種或多於五種如前述實施例中任一項之經分離聚核苷酸組成。在一個實施例中，該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、五個或多於五個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、

rs309614及rs309601。在另一實施例中，該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、五個或多於五個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601。在又一實施例中，該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748及rs7836309。在一個實施例中，該等SNP包含rs309605及/或rs309604。

在前述實施例任一項中，經分離聚核苷酸可包含、由或主要由SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列組成。在一個實施例中，經分離聚核苷酸包含、由或主要由SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列組成。在一個實施例中，經分離聚核苷酸包含、由或主要由SEQ ID NO: 1至5中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列組成。在另一實施例中，經分離聚核苷酸包含、由或主要由SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列組成。

在一個態樣中，本文揭示包含如前述實施例中任一項之經分離聚核苷酸或組的套組，該套組視情況包含使用說明書。

在另一態樣中，本發明提供微陣列，其包含基板及直接或間接固定於基板上之如前述實施例中任一項之經分離聚核苷酸或組。

在又一態樣中，本文揭示用於偵測一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)的試劑：rs309605、rs309604、rs5894240、

rs1494748 、 rs7836309 、 rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、 rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、 rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、 rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614 、 rs309601 、 其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在一個實施例中，該試劑用於偵測一或多個選自由以下組成之群的SNP：rs309605 、 rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748 、 rs7836309 、 rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、 rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、 rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、 rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、 rs309614及rs309601。在一個實施例中，該試劑用於偵測一或多個選自由以下組成之群的SNP：rs309605 、 rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748 、 rs7836309 、 rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、 rs923967 、 rs309606 、 rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609及rs309601。在一個實施例中，該試劑用於偵測一或多個選自由以下組成之群的SNP：rs309605 、 rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748及rs7836309。在一個實施例中，該試劑用於偵測rs309605及/或rs309604。

在前述實施例任一項中，該或該等SNP可包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在一個實施例中，該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在另一實施例中，該或該等

SNP包含SEQ ID NO: 1至5中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在另一實施例中，該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

在前述實施例任一項中，該試劑可包含一或多種用於檢定該或該等SNP之分子。在一個實施例中，該一或多種分子包含寡核苷酸及/或多肽。在一個實施例中，寡核苷酸包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列，或其互補序列。在前述實施例任一項中，寡核苷酸可包含一或多種用於對該或該等SNP基因分型之引子。

在一個態樣中，本文揭示包含如前述實施例中任一項之試劑之套組，該套組視情況包含使用說明書。在另一態樣中，本文揭示包含如前述實施例中任一項之經分離聚核苷酸或組的套組，該套組視情況包含使用說明書。在一個實施例中，經分離聚核苷酸或組包含選自由以下組成之群的SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601，且該試劑能夠偵測該或該等SNP。在另一實施例中，該組包含rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748及/或rs7836309，且該試劑能夠偵測該等SNP。在一個實施例中，該組包含rs309605及/或rs309604，且該試劑能夠偵測該等SNP。

在前述套組實施例任一項中，該試劑可能夠偵測該或該等SNP，且經分離聚核苷酸或組可充當偵測檢定之對照。

在一個態樣中，本文揭示微陣列，其包含基板及直接或間接固定於基板上之如前述實施例中任一項之試劑。在另一態樣中，本文揭示微陣

列，其包含基板及直接或間接固定於基板上之如前述實施例中任一項之經分離聚核苷酸、組或試劑。在一個實施例中，該試劑能夠偵測該或該等 SNP，且經分離聚核苷酸或組用作偵測檢定之對照。

在前述實施例任一項中，套組、試劑或微陣列可用於評估經分離生物標記或一組經分離生物標記。在特定實施例中，該或該等生物標記包含選自由以下組成之群的 SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補 SNP 及與其成連鎖不平衡的 SNP。在一個實施例中，經分離之生物標記或組藉由以下檢定：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性 HPLC 及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自主維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列。視情況，核酸定序選自由以下組成之群：Maxam-Gilbert 定序、鏈封端方法、鳥槍定序、橋式 PCR、單分子即時定序、離子半導體(ion torrent 定序)、藉由合成定序、藉由接合定序(SOLiD 定序)、鏈封端(Sanger 定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、polony 定序、454 焦磷酸定序、Illumina (Solexa) 定序、DNA 奈米球定序、heliscope 單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米

孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交定序、藉由質譜定序、微流體Sanger定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

在前述實施例任一項中，套組、試劑或微陣列可進一步包含說明書，用於使用經分離之生物標記或組進行治療的伴隨診斷測試，該治療係例如癌症治療。在一個態樣中，治療之伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP的一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在一個實施例中，治療之伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP的一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在另一態樣中，治療之伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP的一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

在前述實施例任一項中，治療可為癌症治療。在一些實施例中，癌症係淋巴瘤、白血病、腦癌、多發性骨髓瘤、胰臟癌、肝癌、胃癌、乳癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、食道癌或頭頸癌。在一些實施例中，癌症係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、神經膠瘤/神經膠母細胞瘤(GBM)、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、結腸癌、胰臟癌、腎癌，及其他血

液病腫瘤，諸如皮膚T細胞淋巴瘤慢性淋巴球性白血病、多發性骨髓瘤或非霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤，諸如瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

在前述實施例任一項中，治療可包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物。在一個實施例中，雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物係恩紫妥林或其類似物或衍生物。

在前述實施例任一項中，治療可包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C (PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑。在一個實施例中，蛋白激酶抑制劑係恩紫妥林或其類似物或衍生物。

在前述實施例任一項中，蛋白激酶抑制劑可抑制AKT、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)、p70S6K、核糖體蛋白S6、4EBP1、cAMP反應元件-結合蛋白及/或GSK3 β 之磷酸化，及/或蛋白激酶抑制劑可抑制或減少內皮細胞對血管生成刺激物例如VEGF的反應。

在前述實施例任一項中，套組、試劑或微陣列可進一步包含雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物，及/或蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C (PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑。在一個實施例中，雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物及/或蛋白激酶抑制劑係恩紫妥林或其類似物或衍生物。

在一個態樣中，本文揭示伴隨診斷方法，其包含：

a) 自正經歷治療或考慮治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如分值，以便確定該個體對該治療之可能反應。

在一個態樣中，本文揭示針對治療之合格性對個體進行分類的方法，其包含：

a) 自正經歷治療或考慮治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如分值，以便將個體分類為對於治療或繼續治療合格或不合格。

在一個態樣中，本文揭示針對治療篩選一名個體或一群個體的方法

法，其包含：

a) 自正經歷治療或正考慮治療之一名個體或一群個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如分值，以便判定該個體或該群體是否可能得益於該治療或繼續治療，及/或判定該個體或該群體是否可能經受來自該治療或繼續治療之不良影響。

在一個態樣中，本文揭示用於在治療期間監測個體之方法，其包含：

a) 自正經歷治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、

rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如分值，以便判定該個體是否應接受繼續治療。

在前述實施例任一項中，該方法可進一步包含在治療之前、期間及/或之後獲得個體之色尿症狀態資訊。在一個實施例中，個體之色尿症狀態資訊獲自個體之醫療記錄，及/或藉由自身報導獲得，及/或在治療期間對個體之尿液樣品進行分析而獲得。

在前述實施例任一項中，該或該等SNP檢定輸出及個體之色尿症狀態資訊均可用於引導治療決策。視情況，輸出及資訊產生協同效應。

在前述實施例任一項中，該方法可進一步包含對個體進行治療或使個體繼續治療。

在前述實施例任一項中，該方法可進一步包含不建議對個體進行治療或使個體撤出治療。

在前述方法實施例任一項中，該一或多個SNP選自由以下組成之群：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614及rs309601。在一個實施例中，該一或多個SNP選自由以下組成之群：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、

rs2575911、rs309609及rs309601。在一個態樣中，該一或多個SNP選自由以下組成之群：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748或rs7836309。在另一態樣中，該一或多個SNP選自由rs309605及rs309604組成之群。

在前述方法實施例任一項中，該或該等SNP可包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在一個態樣中，該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在另一態樣中，該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至5中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。在再一態樣中，該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

在前述方法實施例任一項中，該或該等SNP藉由以下檢定：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自主維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列。視情況，核酸定序可選自由以下組成之群：Maxam-Gilbert定序、鏈封端方法、鳥槍定序、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(ion torrent定序)、藉由合成定序、藉由接合定序(SOLiD定序)、鏈封端(Sanger定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、polony定序、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、

奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交定序、藉由質譜定序、微流體Sanger定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

在前述實施例任一項中，治療可為癌症治療。在一個態樣中，癌症係淋巴瘤、白血病、腦癌、多發性骨髓瘤、胰臟癌、肝癌、胃癌、乳癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、食道癌或頭頸癌。在一些實施例中，癌症係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、神經膠瘤/神經膠母細胞瘤(GBM)、非小細胞肺癌(NSCLC)、皮膚T細胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤，諸如瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

在前述方法實施例任一項中，治療可包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物。視情況，該治療可進一步包含另一療法，諸如疾病或病狀之標準護理，例如用於癌症治療之利妥昔單抗-環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及/或潑尼松(R-CHOP)。在一個態樣中，雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物係恩紫妥林或其類似物或衍生物。

在前述實施例任一項中，治療可包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C (PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑。視情況，該治療可進一步包含另一療法，諸如疾病或病狀之標準護理。在一個實施例中，蛋白激酶抑制劑係恩紫妥林或其類似物或衍生物。在前述實施例任一項中，蛋白激酶抑制劑可抑制AKT、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)、p70S6K、核糖體蛋白S6、4EBP1、cAMP反應元件-結合蛋白及/或GSK3 β 之磷酸化。在前述實施例任一項中，蛋白激酶抑制劑

可抑制或減少內皮細胞對血管生成刺激，例如VEGF之反應。

在一個態樣中，本文亦揭示使用一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)鑑別新生物標記的方法：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在一個實施例中，新生物標記係DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。

在一個態樣中，本文亦揭示使用一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)鑑別藥物標靶的方法：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。在一個實施例中，藥物標靶係基於與一或多個SNP有關之生物路徑來鑑別。

【圖式簡單說明】

圖1A至圖1C.圖1A描繪恩紮妥林階段3先導試驗設計。在階段3維持試驗(先導)中檢測恩紮妥林在DLBCL中之抗腫瘤活性，其中758個患者以2:1比率隨機分組成恩紮妥林治療組對比安慰劑對照組。圖1B展示色尿症

與恩紮妥林療效之相關性。展示經恩紮妥林治療之患者(N = 504)對比經安慰劑對照組治療之患者(N = 254)的總體存活率分析，且恩紮妥林組與安慰劑組之間不存在顯著差異。**圖1C**展示經歷色尿症之患者(N = 96)對比恩紮妥林治療之後不經色尿症之患者(N = 408)，及亦對比對照組(N = 254)的存活率分析。藉由此分析，在恩紮妥林治療之後經歷色尿症之患者呈現比對照組顯著更長的總體存活率(風險比= 0.46且p值= 0.025)。

Kaplan-Meier估計，亦稱為乘積極限估計，係用於自壽命資料估計存活率函數之非參數統計。基於此類估計方法之曲線稱作Kaplan-Meier曲線。Kaplan-Meier技術廣泛用於醫學及臨床研究中，以分析時間對比事件變量，此類總體存活率及無疾病存活率。此等時間對比事件變量通常並不符合底線特異性存活率函數，諸如指數或魏普(Weibull)分佈。因此，Kaplan-Meier技術針對常見時間對比事件變量提供存活率函數之實際及最小偏移估計。

圖2A至圖2C展示藉由基因生物標記rs309605.預測恩紮妥林療效。**圖2A**描繪來自恩紮妥林組之患者之總體存活率分析。存活率曲線展示帶有rs309605基因型AA及AB之患者對比帶有基因型BB之患者。**圖2B**展示來自安慰劑組之患者之總體存活率分析。存活率曲線展示帶有rs309605基因型AA及AB之患者對比帶有基因型BB之患者。**圖2C**展示藉由組合rs309605及色尿症預測恩紮妥林療效之結果。

圖3A至3F展示恩紮妥林階段2 DLBCL 1線誘導試驗中之生物標記分析。**圖3A**展示階段2 DLBCL試驗設計。**圖3B**展示一般患者群體中之總體存活率分析。**圖3C**展示帶有不同rs309605基因型之患者中之存活率分析。**圖3D**展示安慰劑組中之生物標記分析。**圖3E**展示研究S028之

Kaplan-Meier曲線，展示國際預後指數(International Prognostic Index；IPI)分值> 2且帶有基因型AA + AB之患者中之總體存活率。圖3F展示研究S028之Kaplan-Meier曲線，展示IPI分值> 2且帶有基因型AA + AB之患者中之無進展存活率(Progression Free Survival；PFS)。

圖4A至4B展示GBM階段Ⅱ一線試驗中之恩紮妥林中之生物標記分析。圖4A係展示AA + AB組及BB組中時間對比總體存活率之Kaplan-Meier曲線。圖4B係展示色尿症組及無色尿症組中時間對比總體存活率之Kaplan-Meier曲線。

圖5A至5B. 圖5A展示關於rs309605之連鎖不平衡圖譜。在此實例中，rs309605之連鎖不平衡係針對CEU。結果來自千人基因組(1000 GENOMES)階段3資料。CEU表示具有北歐及西歐血統之猶他居民。圖5B展示rs309605及TRPS1基因之詳細分析，指示rs309605在Chr8上之物理位置及其最接近基因TRPS1。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2016年9月1日申請，標題為「使用藥物基因體學標記之組合物及方法(Compositions and Methods Using a Pharmacogenomics Marker)」之美國臨時申請案第62/382,734號及2016年10月28日申請，標題為「使用藥物基因體學標記之組合物及方法(Compositions and Methods Using a Pharmacogenomics Marker)」之美國臨時申請案第62/414,601之優先權，該等申請案之內容出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

以ASCII正文檔案形式提交序列表

以下以ASCII正文檔案形式提交之內容以全文引用之方式併入本文中：序列表之電腦可讀形式(computer readable form；CRF)(檔案名：669602000442SeqList.txt，記錄日期：2017年8月30日，大小：5,903個位元組)。

下文提供所主張之標的之一或多個實施例的實施方式，以及隨附圖式圖解說明所主張之標的之原理。聯繫此類實施例描述所主張之標的，但不限於任何具體實施例。應理解所主張之標的可以各種形式實施，且涵蓋大量替代方案、修改及等效物。因此，本文所揭示之特定細節不應解釋為限制性的，而是作為申請專利範圍之依據及作為教示熟習此項技術者將所主張之標的用於幾乎任何恰當詳細系統、結構或方式中的代表性依據。在以下描述中闡述眾多特定細節以便提供對本發明之透徹理解。出於實例之目的提供此等細節，且可根據申請專利範圍在不存在此等特定細節中之一些或全部的情況下實施所主張的標的。應理解，在不脫離所主張之標的之範疇的情況下，可使用其他實施例，且可進行結構改變。應理解個別實施例中之一或多者中所描述之各種特徵及功能在其適用性方面不限於描述其之具體實施例。其可替代地獨自或以某一組合應用於本發明之其他實施例中之一或多者，無論是否描述此類實施例，且無論此類特徵是否呈現為所描述之實施例的一部分。出於清晰之目的，技術領域中已知關於所主張之標的之技術材料並未詳細地描述，因此並非不必要地遮蔽所主張之標的。

本申請案中參考之所有公開案出於所有目的以其全文引用之方式併入，達到如同各獨立公開案單獨地以引用的方式併入的相同程度。

除非如此指定，否則所有標題係出於讀者便利性目的，且不應用於限制標題後跟隨之文本的意義。

在本發明通篇，所主張之標的的各種態樣均以範圍形式呈現。應瞭解，範圍形式之描述僅為了方便及簡潔起見，且不應解釋為對所主張之標的範疇之僵硬限制。因此，範圍之描述應視為具有特定揭示之所有可能子範圍以及彼範圍內的個別數值。舉例而言，在提供值範圍的情況下，應理解彼範圍之上限與下限之間的各中間值及該所述範圍內的任何其他所述值或中間值均涵蓋於所主張的標的內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於所主張之標的內，在所陳述範圍內受到任何特定排他性限制。在所陳述之範圍包括一個或兩個限値之情況下，排除彼等所包括之限値中之任一者或兩者的範圍亦包括於所主張的標的中。不管範圍之寬度此均適用。舉例而言，對諸如1至6之範圍的描述應視為已具體地揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及彼範圍內之個別數值，例如1、2、3、4、5及6。

A.一般技術

除非另外指明，否則本發明之實施將採用在此項技術內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。此類技術在文獻中充分解釋，諸如「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」,第二版(Sambrook等人, 1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait 編, 1984)；「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney 編, 1987)；「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.)；「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等人編, 1987, 及定期更新)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis等人編, 1994)。

B.定義

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同之意義。本文所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他出版物以其全文引用之方式併入本文中。若此章節中所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中所闡述之定義相反或者不一致，則以此章節中所闡述之定義，而非以引用方式併入本文中的定義為準。

除非另外規定，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。舉例而言，「一種」二聚體包括一或多種二聚體。

如本文所用之術語「生物標記」或「標記」一般係指分子，包括基因、蛋白質、碳水化合物結構或糖脂，該生物標記在哺乳動物組織或細胞中或其上之表現或分泌可藉由已知方法(或本文揭示之方法)偵測，且係預測性的或可用以預測(或輔助預測)哺乳動物細胞或組織對治療方案的敏感度，且在一些實施例預測(或輔助預測)個體對治療方案之反應。

如本文所用，「藥物基因體學生物標記」係與個體中之特定臨床藥物反應或敏感性相關之客觀生物標記(參見例如McLeod等人, *Eur. J. Cancer* (1999) 35:1650-1652)。其可為生物化學生物標記或臨床徵象或症狀。存在藥物基因體學標記或藥物基因體學標記之數量與個體對特定藥物之經預測反應或投與藥物之前藥物的類別有關。藉由評估個體中一或多種藥物基因體學標記之存在或數量，可選擇最適合於個體或經預測具有較大成功度之藥物療法。舉例而言，基於個體中特定腫瘤標記之DNA、RNA或蛋白質之存在或數量，可選擇對於治療可能存在於個體中之特定腫瘤而言最佳化的藥物或治療過程。類似地，存在或不存在特定序列突變或多型性可與藥物反應相關。因此使用藥物基因體學生物標記允許針對各個體施用最適

合之治療而不必投與療法。發現藥物基因體學生物標記之方法已知，舉例而言，如揭示於U.S. 2014/0031242 A1中，其以引用之方式併入本文中。已發現在治療諸如非小細胞肺癌之疾病中與對治療性類視黃素X受體調節劑(諸如貝瑟羅汀(bexarotene))之不同個體反應(例如療效、不良影響及其他評估指標)相關的例示性藥物基因體學生物標記，舉例而言，如揭示於U.S. 2015/0368720 A1中，其以引用之方式併入本文中。

如本文所用，術語「多型性基因座」係指在來自一群個體之相當大數目之核酸樣品中在核酸中觀測到兩個或多於兩個替代核苷酸序列的區。多型性基因座可為兩個或多於兩個核苷酸之核苷酸序列，例如插入核苷酸或核苷酸序列、缺失核苷酸或核苷酸序列、或微衛星。長度為兩個或多於兩個核苷酸之多型性基因座可為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更大、20或更大、30或更大、50或更大、75或更大、100或更大、500或更大、或約1000個核苷酸長度，其中區內之所有或部分核苷酸序列不同。多型性基因座通常係一個核苷酸長度，其在本文中稱作「單核苷酸多型性」或「SNP」。在一些實施例中，可藉由使用SNP進行高密度基因分型。在一些實施例中，可使用約1,000至5,000,000或更多個SNP。在一些實施例中，高密度基因分型可基於陣列。在一些實施例中，可藉由使用定序，諸如高通量定序進行高密度基因分型。

在多型性基因座存在兩個、三個或四個替代核苷酸序列之情況下，各核苷酸序列稱為「多型性變異體」或「核酸變異體」。在存在兩種多型性變異體之情況下，例如在來自群體之少數樣品中展現之多型性變異體有時稱作「次要對偶基因」，且更多地展現的多型性變異體有時稱作「主要對偶基因」。多種生物具有各染色體之複本(例如人類)，且具有兩個主要

對偶基因或兩個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「同種接合」，且具有一個主要對偶基因及一個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「異種接合」。相對於一個對偶基因同種接合之個體有時相比於相對於另一個對偶基因異種接合或同種接合之個體傾向於不同表型。

單核苷酸多型性可處於基因之編碼序列內、基因之非編碼區內或基因間區(基因之間的區)中。編碼序列內之SNP歸因於基因密碼簡併未必改變所生成蛋白質之胺基酸序列。

編碼區中之SNP具有兩種類型，同義及非同義SNP。同義SNP不影響蛋白質序列，而非同義SNP改變蛋白質之胺基酸序列。非同義SNP具有兩種類型：錯義及無義。

不在蛋白質編碼區中之SNP仍可影響基因剪接、轉錄因子結合、信使RNA降解或非編碼RNA之序列。由此類型之SNP影響之基因表現稱為eSNP (表現SNP)且可為基因之上游或下游。

在鑑別一或多種藥物基因體學生物標記之基因分析中，來自在相關表型中具有不同值之個體之樣品通常經確定對偶基因頻率(allelotype)及/或基因分型。如本文所用之術語「確定對偶基因頻率」係指確定來自病例及對照之合併DNA樣品中，及/或來自各獨立個體之獨立DNA樣品中多型性變異體之對偶基因頻率的方法。藉由對來自各組之DNA基因分型，計算各組中各基因座之對偶基因頻率。隨後使此等對偶基因頻率彼此比較。在一些實施例中，使用全基因組SNP陣列，諸如由Affymetrix (Santa Clara, Calif.)及/或Illumina (San Diego, Calif.)製造之彼等，諸如Affymetrix 500K陣列對DNA樣品基因分型。除Affymetrix陣列以外，亦可使用Illumina晶片及Sequenom MassArray。可使用任何適合之基因型

識別演算法。在一些實施例中，使用穩定線性模型利用Mahalanobis距離分類器(RLMM)演算法、具有Bayesian步驟(BRLMM)之RLMM演算法、Axiom™ GT1演算法、使用完美匹配探針之BRLMM (BRLMM-P)演算法或Birdseed演算法產生基因型識別(Rabbee等人, *Bioinformatics* (2006) 22:7-12；Korn等人, *Nat Genet* (2008) 40:1253-60)。

基因型或多型性變異體可依據「單倍型」表現，如本文所用，其係指傾向於遺傳在一起之一組DNA變異或多型性。單倍型可指對偶基因之組合或同一染色體上發現之一組SNP。舉例而言，基因內可存在兩個SNP，其中各SNP位置包括胞嘧啶變異及腺嘌呤變異。群體中之某些個體可攜帶具有在各SNP位置處具有胞嘧啶之基因的一個對偶基因(異種接合)或兩個對偶基因(同種接合)。由於基因中對應於各SNP之兩個胞嘧啶在此等個體中之一個或兩個對偶基因上共同行進，因此該等個體可表徵為在基因中相對於兩個SNP具有胞嘧啶/胞嘧啶單倍型。

有時，在不確定在相當大部分群體中是否展現變異體之情況下在資料庫中報導多型性變異體。由於此等經報導多型性變異體之子集未在統計學上顯著之部分之群體中展現，因此其中之一部分係定序錯誤及/或非生物學相關的。因此，通常未知經報導多型性變異體是否為統計學上顯著的或生物學相關的，直至一群個體中偵測到存在變異體且確定變異體之頻率。若多型性變異體在1%或更多之群體中、有時5%或更多、10%或更多、15%或更多、或20%或更多之群體中、且通常25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、或50%或更多之群體中展現，則多型性變異體係統計學上顯著的(且視情況通常係生物學相關的)。然而，對於某些基因疾病及/或罕見疾病，變異體可在極小百分比之群體

中展現且仍然為生物學相關的。

如本文所用之術語「樣品」係指自所關注之個體獲得或源自所關注之個體的組合物，其含有例如基於物理、生物化學、化學及/或生理特性待特性化及/或鑑別之細胞及/或其他分子實體。舉例而言，片語「臨床樣品」或「疾病樣品」及其變化形式係指任何獲自所關注之個體之樣品，其預期將含有或已知含有待特性化之細胞及/或分子實體。

術語「組織或細胞樣品」係指獲自個體或患者之組織之類似細胞的集合。組織或細胞樣品來源可為如來自新鮮、冷凍及/或保藏之器官或組織樣品或生物檢體或抽出物的固體組織；血液或任何血液組分；體液，諸如大腦脊髓液、羊膜液、腹膜液或間質液；個體妊娠或發育的任何時間的細胞。組織樣品亦可為初級或經培養細胞或細胞株。視情況，組織或細胞樣品獲自疾病組織/器官。組織樣品可含有自然界中不與組織天然互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或其類似物。

本文之生物樣品可為血漿、血清、全血或乾燥血點樣品。如本文所用，「血漿(Plasma/blood plasma)」係指胞外流體(細胞外之所有體液)之血管內流體部分。血漿大部分係水且含有溶解之蛋白質、葡萄糖、凝血因子、礦物離子、激素及二氧化碳(血漿係排泄產物轉運之主要媒介)。血漿藉由使含有抗凝劑之新鮮血液之管在離心機中旋轉，直至血細胞沈降至管底部來製備。隨後傾倒或抽出血漿。「血清」係無血纖維蛋白原或其他凝血因子之血漿(亦即，全血減去細胞及凝血因子兩者)。

如本文中可互換使用，「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷

酸、經修飾之核苷酸或鹼及/或其類似物或任何可藉由DNA或RNA聚合酶併入聚合物中之受質。聚核苷酸可包含修飾核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物組裝之前或之後賦予對核苷酸結構之修飾。核苷酸之序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可進一步在聚合之後諸如藉由與標記組分結合而修飾。其他類型之修飾包括例如「封端」；用類似物取代天然存在之核苷酸中之一或多者；核苷酸間修飾，諸如具有不帶電鍵(例如磷酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及具有帶電鍵(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之修飾，含有諸如蛋白質(例如核酸酶、毒素、抗體、訊號肽、聚-L-離胺酸等)之附掛部分之修飾，具有嵌入劑(例如吡啶、補骨脂素等)之修飾，含有螯合劑(例如金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之修飾，含有烷基化劑之修飾，具有修飾鍵(例如 α -變旋異構核酸等)之修飾以及聚核苷酸之未經修飾之形式。此外，一般存在於糖中之任何羥基可例如藉由磷酸酯基、磷酸酯基置換，藉由標準保護基保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外鍵聯，或可結合至固體支撐物。5'及3'末端OH可經磷酸化或經1至20個碳原子之胺或有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生成標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中一般已知之類似形式之核糖或去氧核糖，包括例如2'-O-甲基-2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、 α -變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)；嘧啶糖、呋喃糖、景天庚酮糖、非環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵可藉由替代性鍵聯基團替換。此等替代性鍵聯基團包括但不限於以下實施例，其中磷酸酯藉由P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、「(O)NR₂(「鹵胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂(「甲縮醛」)替換，其

中各R或R'獨立地係H或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，視情況含有醚(--O--)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳醛基。聚核苷酸中並非所有鍵需要一致。前述描述適用於本文所提及之所有聚核苷酸，包括RNA及DNA。

如本文所用之「寡核苷酸」一般係指短的、一般而言單股、一般而言合成的聚核苷酸，其一般但不一定小於約200個核苷酸長度。術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」並非相互排斥。以上關於聚核苷酸之描述同樣且完全適用於寡核苷酸。

如本文所用之「擴增」一般係指產生所需序列之多個複本的方法。「多個複本」意謂至少2個複本。「複本」不一定意謂與模板序列互補或一致之完美序列。舉例而言，複本可包括核苷酸類似物，諸如脫氧肌苷、有意序列改變(諸如經由包含與模板可雜交但不互補之序列之引子引入的序列改變)，及/或在擴增期間發生之序列誤差。

如本文所用之術語「陣列」或「微陣列」係指可雜交陣列元件在基板上之定序配置，可雜交陣列元件係諸如聚核苷酸探針(例如寡核苷酸)、珠粒或結合試劑(例如抗體)。基板可為固體基板，諸如玻璃或二氧化矽載片，光纖黏合劑，或半固體基板，諸如硝化纖維素膜。核苷酸序列可為DNA、RNA或其任何置換。

如本文所用，術語「表型」係指個體之間可比較的性狀，諸如存在或不存在病狀、個體間形態之肉眼可觀測差異、代謝差異、生理差異、生物分子功能差異及其類似者。表型可為定性的或定量的。表型之一實例係對治療，諸如藥物之反應。

「反應性」可使用表明對患者益處之任何評估指標評估，包括但不

限於(1)在一定程度上疾病進程之抑制，包括減緩及完全抑制；(2)疾病發作及/或症狀數目減少；(3)損害尺寸減小；(4)疾病細胞穿透進入相鄰外周器官及/或組織之抑制(亦即減少、減緩或完全抑制)；(5)疾病擴散之抑制(亦即減少、減緩或完全抑制)；(6)一或多種與病症相關之症狀在一定程度上緩解；(7)治療後展現無疾病持續時間增加；(8)治療後給定時間點死亡率降低；及/或(9)治療後不具有不利影響。反應性亦可使用表明對患者之副作用及/或毒性之任何評估指標評估。

「治療(Treating/treatment)」或「緩解」係指治療性治療，其中若未治癒目標病理性病狀或病症，則減緩(減輕)目標，或預防病狀復發。若在接受治療量之治療劑之後，個體展示特定疾病之一或多種病徵及症狀之可觀測的及/或可量測的減少或消失，則成功「治療」個體。舉例而言，癌細胞數目顯著減少或不存在癌細胞；腫瘤尺寸減小；腫瘤癌轉移之抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳停止)；腫瘤生長在一定程度上抑制；緩解持續時間增加，及/或與特定癌症相關之一或多種症狀在一定程度上緩解；發病率及死亡率降低；及改良生活品質問題。疾病病徵或症狀之減少亦可由患者感知。治療可實現完全反應，定義為所有癌症病徵消失，或局部反應，其中腫瘤尺寸減小，較佳減小多於50%，更佳減小75%。若患者經歷穩定疾病，則亦視為治療患者。在一些實施例中，用治療劑治療可有效地導致患者在治療後3個月無疾病，較佳治療後6個月、更佳一年、甚至更佳2年或多於2年。此等評估成功治療及疾病改善之參數可容易地藉由具有此項技術中適當技能之醫師熟悉的常規程序量測。

術語「預測」或「預後」在本文中用於指患者將對藥物或藥物集合順利地或不利地反應的可能性。在一個實施例中，預測係關於彼等反應之

程度。在一個實施例中，預測係關於在治療(例如用特定治療劑治療)後，患者是否將存活或改善，且持續某一時間段無疾病復發，及/或此等事件之機率。本發明之預測性方法可藉由針對任何特定患者選擇最合適之治療模式在臨床上用於治療決策。若患者可能對治療方案(諸如給定治療方案，包括例如投與給定治療劑或組合、手術干預、類固醇治療等)順利地反應，則本發明之預測性方法係有價值的預測手段。

如本文所用，術語「特異性結合」係指特定結合對之結合特異性。在其他潛在標靶存在下抗體對特定標靶之識別係此類結合之一個特徵。特異性結合涉及兩種不同的分子，其中分子中之一者藉由化學或物理方式與第二種分子特異性結合。兩種分子係相關的，意義在於其彼此結合使得其能夠將其結合搭配物與具有類似特徵的其他檢定組分區分開。結合組分對之成員稱為配位體及受體(反配位體)、特異性結合對(SBP)成員及SBP搭配物，及其類似者。對於分子之聚集體而言，分子亦可為SBP成員；例如抗體聚集抵抗第二抗體之免疫錯合物，且其相對應抗原可視為免疫錯合物之SBP成員。

如本文所用，術語「同系物」用以指藉由對天然存在之核酸少量修改而不同於天然存在之核酸(亦即「原型」或「野生型」核酸)，但保持天然存在形式之基本核苷酸結構的核酸。此類修改包括但不限於：改變一個或若干個核苷酸，包括缺失(例如核酸之截短型)插入及/或替代。同系物相比於天然存在之核酸可具有增強的、減少的或大體上類似的特性。同系物可與天然存在之核酸互補或匹配。同系物可使用產生核酸之技術中已知之技術產生，該等技術包括但不限於重組DNA技術、化學合成等。

如本文所用，「互補」或「匹配」意謂兩個核酸序列具有至少50%序

列一致性。較佳地，兩個核酸序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。「互補或匹配」亦意謂兩個核酸序列可在低的、中等及/或高的嚴格度條件下雜交。

如本文所用，「大體上互補或大體上匹配」意謂兩個核酸序列具有至少90%序列一致性。較佳地，兩個核酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。替代地，「大體上互補或大體上匹配」意謂兩個核酸序列可在高嚴格度條件下雜交。

一般而言，雜交之穩定性係離子濃度及溫度之函數。通常，雜交反應在較低嚴格度條件下進行，隨後洗滌，但變成具有較高嚴格度。中等嚴格雜交係指准許諸如探針之核酸分子結合互補核酸分子的條件。雜交核酸分子一般具有至少60%一致性，包括例如至少70%、75%、80%、85%、90%或95%一致性中之任一者。中等嚴格條件係等效於以下之條件：在42℃下在50%甲醯胺、5 × Denhardt氏溶液、5 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在42℃下在0.2 × SSPE、0.2% SDS中洗滌。可例如藉由在42℃下在50%甲醯胺、5 × Denhardt氏溶液、5 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在65℃下在0.1 × SSPE及0.1% SDS中洗滌來提供高嚴格度條件。

低嚴格度雜交係指等效於以下之條件：在22℃下在10%甲醯胺、5 × Denhardt氏溶液、6 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在37℃下在1 × SSPE、0.2% SDS中洗滌。Denhardt氏溶液含有1%聚蔗糖(Ficoll)、1%聚乙烯吡咯啉酮及1%牛血清白蛋白(BSA)。20 × SSPE(氯化鈉、磷酸鈉、乙烯二醯胺四乙酸(EDTA))含有3 M氯化鈉、0.2 M磷酸鈉及0.025 M(EDTA)。其他適合之中等嚴格度及高嚴格度雜交緩衝液及條件係熟習此項技術者熟知的。

如本文所用，術語「輸出」係指由電腦演算法產生之值或分值。輸出可基於使用本文所揭示之生物標記之檢定結果作為對電腦演算法之輸入來產生。「輸出」可為定量的或定性的，且可用於在伴隨診斷測試中確定個體對治療之可能反應。

伴隨診斷測試或方法一般提供安全且有效使用相對應藥物或生物產品所必需的資訊。測試幫助健康護理專業人員判定特定治療性產品對患者之益處是否將勝過任何潛在嚴重副作用或風險。在某些態樣中，本文揭示之伴隨診斷測試可鑑別最可能得益於特定治療劑之患者，治療劑係諸如非環狀雙吡啶基順丁烯二醯亞胺(例如恩紮妥林(LY317615))；鑑別由於用特定治療劑治療而可能處於增加的具有嚴重副作用風險的患者；及/或出於調整治療之目的監測對用特定治療劑治療之反應，以實現改良的安全或效果。伴隨診斷可與一或多種藥物(或組合療法，諸如混合物)共同開發，以幫助針對用該特定藥物治療，基於其生物特性選擇或排除患者組，確定對療法之反應者及非反應者。在一些態樣中，伴隨診斷基於伴隨生物標記開發，生物標記預期幫助預測可能反應或嚴重毒性。在一些實施例中，本發明提供包含一或多個，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個本文所揭示之SNP的伴隨生物標記。

應理解本文所述之本發明之態樣及實施例包括「由」態樣及實施例「組成」及/或「主要由」態樣及實施例「組成」。

本發明之其他目標、優點及特徵將自以下結合附圖之說明書而變得顯而易見。

C.用於預測恩紮妥林反應之生物標記

恩紮妥林(LY317615)，非環狀雙吡啶基順丁烯二醯亞胺，係蛋白激

酶C β (PKC β ；半最大抑制濃度[IC₅₀]大約6 nM)以及其他PKC同功異構物(例如 α 、 γ 、 ε ，IC₅₀ 40至100 nM) (Graff等人2005)及其他AGC家族激酶(包括p90RSK及MSK) (Parsons等人2008)的強力及選擇性抑制劑。在經培養癌細胞(例如結腸、非小細胞肺癌[NSCLC]、神經膠母細胞瘤、瀰漫性大B細胞及皮膚T細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)中，以臨床上恰當濃度之恩紮妥林治療阻斷經由PKC及PI3K/AKT路徑之細胞內傳信，特異性抑制AKT、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白、p70S6K、核糖體蛋白S6、4EBP1、cAMP反應元件-結合蛋白及GSK3 β 之磷酸化。因此，恩紮妥林抑制腫瘤細胞增殖，誘發腫瘤細胞凋亡(亦即漸進式細胞死亡)且抑制腫瘤誘導之血管生成(Graff等人2005；Querfeld等人2006；Rizvi等人2006；Neri等人2008；Parsons等人2008)。藉由阻斷此等傳信路徑，恩紮妥林亦減弱內皮細胞對血管生成刺激(例如VEGF)之反應(McNulty等人2008)。

經口給與恩紮妥林(以達成與人類臨床試驗中之血漿暴露含量類似之彼等)抑制VEGF誘導之小鼠角膜微囊模型中之血管生成。單一藥劑恩紮妥林治療亦抑制多種人類癌症異種移植物之生長，包括結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤(Graff等人2005)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(Rossi等人2005)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症及多發性骨髓瘤(Moreau等人2007；Podar等人2007)。恩紮妥林治療增強射線在胰臟癌(Spalding等人2007)、轉移性乳癌(Dudek等人2008)及顱內植入神經膠母細胞瘤(Tabatabai等人2007)中之活性。類似地，恩紮妥林增強多種靶向藥劑之療效，包括舒尼替尼(sunitinib)在腎細胞癌中(McNulty等人2008)及硼替佐米(bortezomib)在多發性骨髓瘤中(Podar等人2007)。藉由抑制經由AKT路徑之傳信(其常常涉

及化學抗性(West等人2002))，恩紮妥林亦增強溶瘤藥物之活性，諸如替莫唑胺(temozolomide)在神經膠母細胞瘤中(Parsons等人2008)。恩紮妥林之抗腫瘤活性反映多種作用機制：在腫瘤細胞上之直接效果(抑制腫瘤細胞增殖，且誘導腫瘤細胞死亡)，及在腫瘤相關內皮細胞上之間接效果(抑制腫瘤誘導之血管生成)。

已在多於60個包括多種不同類型之腫瘤的臨床研究中測試恩紮妥林，腫瘤係諸如淋巴瘤、白血病、腦癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、結腸癌等。截至2013年9月13日，總共4387個癌症患者及健康個體已參與Eli Lilly及公司贊助之臨床試驗，其中大約3337個體接受恩紮妥林。在接受恩紮妥林之大約3337個體中，3149人係癌症患者且188人係在9個已完成臨床藥理學研究中之健康個體。在2014年，Denovo生物醫藥(Biopharma)LLC (Denovo)完成恩紮妥林所有權之轉移，以使得其能夠進一步用於臨床研發。Denovo正鑑別已對恩紮妥林有利地回應的獨特患者亞群，且將在所選擇更可能對恩紮妥林起反應之患者亞群中繼續恩紮妥林用於治療諸如DLBCL及神經膠瘤/神經膠母細胞瘤之癌症的臨床研發。

在一個態樣中，本發明提供藉由使用由對基因生物標記基因分型產生之結果預測對治療性方案之反應者的方法，該治療性方案包括恩紮妥林及/或其他PKC β 及其他AGC激酶(諸如GSKs、p90RSKs、MSKs、GSK3 β)抑制劑。

恩紮妥林(LY317615)係經口絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，其選擇性靶向PKC β ，抑制經由磷脂醯-肌醇3激酶/蛋白激酶B (PI3K/AKT)路徑之傳信，減少腫瘤增殖，且誘導癌細胞凋亡。基於早期階段臨床資料，恩紮妥林展示為使用每日經口給藥具有良好耐受性。已在大量臨床研究中測試恩

紮妥林之抗腫瘤活性，尤其在DLBCL及神經膠瘤/神經膠母細胞瘤/中樞神經系統(CNS)腫瘤中。

恩紮妥林係PKC β 選擇性抑制劑。恩紮妥林具有化學名稱3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-[1-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮且揭示於美國專利5,668,152中。恩紮妥林之任何醫藥學上可接受之鹽亦在本發明內且可用於本文揭示之組合物及/或方法中。舉例而言，美國專利8,114,901揭示結晶2,5-二酮-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-[1-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯單鹽酸鹽或其水合物。包含恩紮妥林或其鹽之醫藥組合物及醫藥載劑亦在本發明內。

先導試驗係征選在利妥昔單抗-環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松(R-CHOP)之後處於復發高風險之患者的多中心、階段3、隨機化、雙盲、安慰劑對照試驗。具有階段2大體積或階段3至4 DLBCL，診斷時國際預後指數(IPI)風險係數為3或大於3，且在R-CHOP後確認反應(CR)/未確認完全反應(CRu)之七百五十八個患者經2:1分派，以接受每日經口500 mg恩紮妥林或安慰劑持續3年，或直至疾病進展或不可接受的毒性。主要評估指標係在最終患者進入治療3年後之DFS (圖1A)。儘管恩紮妥林未能在整個患者群體中展現統計學上顯著之療效(圖1B)，但本文揭示經歷色尿症之一小類患者在先導試驗中之DLBCL中展現顯著的抗腫瘤活性(圖1C)。藉由此分析，在恩紮妥林治療後經歷色尿症之患者展現比對照組顯著更長的總體存活期(風險比= 0.46且p值= 0.025)。因此，色尿症自身可為預測恩紮妥林療效之生物標記，然而，僅可在患者服用恩紮妥林之後觀測色尿症。可預測恩紮妥林療效之藥物基因體學生物標記將更加合乎需要，因為此等生物標記可用以在服用藥物之前鑑別潛在恩紮妥林反應者。

不同於聚焦於腫瘤細胞中之突變或靶蛋白過度表現之大部分腫瘤學生物標記研究，生殖系基因多型性亦促成不同患者中對相同藥物之不同反應。因此，自參與先導試驗之患者血液中取出之生殖系DNA樣品用於鑑別針對恩紮妥林之藥物基因體學生物標記。在探索階段，使用來自Illumina之全基因組單核苷酸多型性(SNP)陣列對來自恩紮妥林治療組之282個樣品(95個來自具有色尿症之患者且187個來自不具有色尿症之患者)基因分型，該等陣列含有約5百萬個SNP。

已發現位於染色體8上之兩個SNP，參考SNP ID 309605 (rs309605)及參考SNP ID 309604 (rs309604)之特定組態很大程度上與恩紮妥林組中的存活率相關。具有異種接合或同種接合之患者對於在rs309605及rs309604兩者處存在胸苷在恩紮妥林治療組中具有顯著改良的存活率(圖2A)。在一個實施例中，在同一個體中，在rs309605處存在胸苷(同種接合或異種接合)及rs309604處存在胸苷(同種接合或異種接合)將導致個體分類為「生物標記陽性」，且在任一SNP處存在胞嘧啶核苷(同種接合)將導致個體分類為「生物標記陰性」。

經鑑定rs309605及rs309604很大程度上與恩紮妥林抗腫瘤活性相關，因為帶有rs309605及rs309604之A對偶基因(AA + AB基因型)之患者與帶有BB基因型之患者相比展現顯著更長的總體存活期。對於rs309605及rs309604兩者而言，對偶基因A代表T且對偶基因B代表C。在具有事件之患者當中，存在22個帶有BB基因型對比31個帶有AA + AB。在存活之患者當中，存在22個帶有BB基因型之患者對比209個帶有AA + AB基因型之患者，其提供p值 5.75×10^{-9} 。小於 5×10^{-8} 之p值通常視為全基因組顯著性之臨限值。由於rs309605及rs309604成連鎖不平衡，因此此處使用由

rs309605產生之結果作為一實例。使用rs309605預測恩紮妥林對此等DLBCL患者之總體存活率展示於**圖2A**中。

為檢驗rs309605是否僅為預後生物標記，使用Taqman SNP檢定在rs309605處對來自安慰劑對照組之238個患者之DNA樣品基因分型。**圖2B**展示在帶有AA + AB基因型之患者對比帶有BB基因型之患者之間不存在總體存活率的顯著差異。因此，rs309605相關之存活率改良與恩紮妥林治療相關，且rs309605似乎為預測恩紮妥林抗腫瘤活性之藥物基因體學生物標記。

由於rs309605及色尿症兩者與恩紮妥林之抗腫瘤活性相關，隨後檢驗此等兩種生物標記之間的相互作用。**圖2C**展示在rs309605處帶有AA + AB基因型，具有色尿症之患者展現最佳總體存活率，且兩種生物標記之間的相互作用係統計學上顯著的(p 值= 0.017，表3)。在本發明之一些態樣中，如在DLBCL先導試驗中所觀測，當rs309605與色尿症組合時，預測恩紮妥林反應之能力甚至更佳(表3)。另外，對來自不具有色尿症之經恩紮妥林治療患者之177個患者的DNA基因分型，且在帶有AA + AB基因型之患者對比帶有BB基因型之患者之間不存在總體存活率的顯著差異，此結果在某種程度上可藉由此患者亞群中缺乏色尿症來解釋。

隨後在維持模式下檢驗rs309605與恩紮妥林活性之間的關聯性是否為DLBCL患者特有(先導試驗)，使用Taqman檢定在rs309605處對來自參與S028試驗之患者的DNA樣品基因分型，在該等S028試驗中，在結合R-CHOP之1線設置中測試恩紮妥林(**圖3A**)。儘管就一般患者群體而言在恩紮妥林組與對照組之間不存在顯著差異(**圖3B**)，但**圖3C**展示在恩紮妥林治療組中，在rs309605處帶有AA或AB (AA + AB)之患者亦展現比帶有

BB基因型的患者顯著較好的存活率，且當僅投與R-CHOP時，對照組中rs309605基因型對患者總體存活率具有極少影響(圖3D)。在兩個完全不同試驗設計下，此結果確認rs309605作為DLBCL中恩紮妥林活性之藥物基因體學生物標記。在一個態樣中，由於報導僅存在五個患者已經歷色尿症，因此在此階段2 DLBCL試驗中可能未提供檢驗色尿症與rs309605之間的相互作用的有意義的結果。在一個態樣中，此試驗中色尿症之低發生率可歸因於以下報導為色尿症不為初始協定下記錄所需的關鍵臨床結果。在一個態樣中，IPI > 2之患者自恩紮妥林治療經歷較好存活期。因此，使用IPI與rs309605及rs309604兩者進行子組分析。圖3E至3F展示在rs309605及rs309604處帶有AA + AB且IPI > 2之患者在總體存活率(圖3E)及無進展(PFS)存活率(圖3F)兩方面展現優良療效，尤其總體存活率之風險比達至0.28支持恩紮妥林治療組。

為驗證由此等保存之臨床樣品得到之基因型結果，藉由多於一種技術，諸如Illumina SNP陣列、Taqman檢定及定序對樣品中之一部分基因分型，且其大部分產生一致結果。另外，亦在rs309604處對此等DNA樣品基因分型，且觀測到與rs309605處之結果類似的結果。

由於本文鑑別之恩紮妥林之生物標記係生殖系基因多型性而非可能與特定腫瘤類型相關之腫瘤細胞中之突變或標靶過度表現，因而此所述之基因多型性rs309605亦可為其他腫瘤類型中恩紮妥林療效之潛在藥物基因體學生物標記。來自S008試驗中GBM患者血液之DNA樣品用於藉由Taqman檢定rs309605基因分型。圖4A展示在rs309605處帶有AA或AB基因型之患者與帶有BB基因型之患者相比展現較佳的總體存活率。亦檢驗色尿症與恩紮妥林療效之間的相關性。圖4B展示經歷色尿症之GBM患者

對比不具有色尿症之GBM患者具有顯著改良的存活率。

基因體學生物標記之生物學似真性及其潛在機制提供此等效果之進一步考量。最接近rs309605及rs309604之基因係TRPS1，其編碼轉錄抑制子GATA結合1或I型Tricho-Rhino-Phalangeal症候群蛋白質(圖5B)。TRPS1抑制GATA調節之基因且在細胞週期控制及腫瘤發展中發揮主要作用。恩紮妥林係PKC- β 、PI3K及AKT之強力抑制劑，亦已知該等物質涉及細胞週期調整以及與GATA因子直接地及間接地相互作用。然而，此等SNP影響恩紮妥林及其在存活期上之效果的準確機制仍待闡明。

因此，在一個態樣中，本文描述一或多種與激酶抑制劑(諸如恩紮妥林)之活性相關之新基因體學生物標記。此等生物標記可用以鑑別最可能得益於激酶抑制劑(諸如恩紮妥林)治療或由該治療經歷不良影響之患者。

一般而言，經分離之含SNP之核酸分子包含一或多個本發明所揭示之SNP位點，其中在SNP位點任一側上側接核苷酸序列。側接序列可包括自然中與SNP位點相關聯之核苷酸殘基及/或異源核苷酸序列。較佳地側接序列在SNP位點任一側上多達約500、300、100、60、50、30、25、20、15、10、8或4個核苷酸(或之間的任何其他長度)，或與全長基因或整個蛋白質編碼序列(或其任何部分，諸如外顯子)一樣長。

在一個態樣中，本發明之生物標記係rs309605及表1A至1H及表2中提供之彼等，及與其成連鎖不平衡的其他生物標記，及其互補序列。舉例而言，在CEU及CHB群體中，以下SNP之次要對偶基因特指對偶基因B，且主要對偶基因特指對偶基因A。

標記rs309605 (例如，如SEQ ID NO: 1或其互補序列中所示)：

TGGGGAATGTCATTCCATGTTAGGC[A/G]TCATGTTGAAACATATTA
TTTCATA。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/
snp_ref.cgi?rs=309605處獲得。以上序列呈反向定向且正向定向係
TATGAAATAATATGTTTCAACATGA[C/T]GCCTAACATGGAATGACA
TTCCCCA。對偶基因頻率表使用正向定向，其中變異位點係[C/T]。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116129344C>T
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115117115C>T
參考SNP對偶基因：	A/G (反向)	
祖對偶基因：	G	
	C=0.4285/2146	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	C=0.4426/12889	
	(TOPMED)	

標記rs309604（例如，如SEQ ID NO: 2或其互補序列中所示）：
GAAGGAACACTTTCCCTAATGCCCA[C/T]GAAGGAACAAGGATTCT
GATAGCTT。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=309604處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116130309C>T
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115118080C>T
參考SNP對偶基因：	C/T (正向)	
祖對偶基因：	C	
	C=0.4287/2147	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	C=0.4428/12893	
	(TOPMED)	

對於rs309605及rs309604兩者，在SNP位點對偶基因A表示T且對偶
基因B表示C。

標記rs5894240（例如，如SEQ ID NO: 3或其互補序列中所示）：
AAAAGCAAAAAAAAAAATAAAAAAAT[-
/A]AAAAAAAAAAGGCAAAGAGACAGAA。SNP可自NCBI檢索，可

在ncbi.nlm.nih.gov/projects/ SNP/snp_ref.cgi?rs=5894240處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	DIV：	●NC_000008.10:g.116130397缺失A
	缺失/插入變異	●NC_000008.11:g.115118168缺失A
參考SNP對偶基因：	-/A (正向)	
祖對偶基因：	A	
MAF/次要對偶基因	A=0.3644/1825	
計數：	(千人基因組)	

標記rs1494748 (例如，如SEQ ID NO: 4或其互補序列中所示)：

CACCCGTTAAAAAATC[G/T]GTCATAATTGTTCCGG
TTACTATT。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=1494748處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116132779G>T
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115120550G>T
參考SNP對偶基因：	G/T (正向)	
祖對偶基因：	G	
	G=0.4295/2151	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.4433/12909	
	(TOPMED)	

標記rs7836309 (例如，如SEQ ID NO: 5或其互補序列中所示)：

atagcaataggcaacaacaaacta[G/T]caaatatagtgtcaagtacaaaag。SNP可自NCBI
檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7836309處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116154006T>G
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115141777T>G
參考SNP對偶基因：	G/T (正向)	
	G=0.4575/2291	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.4818/14029	
	(TOPMED)	

標記rs309607 (例如，如SEQ ID NO: 6或其互補序列中所示)：

CATTCTCATCATAGTCTGCTTCTCA[C/T]TTGATTCAGTATTGGATGA
AGATCA。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/

SNP/snp_ref.cgi?rs=309607處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116118689G>A ●NC_000008.11:g.115106460G>A
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	C G=0.4393/2200	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.4559/13274 (TOPMED)	

標記rs2132025 (例如，如SEQ ID NO: 7或其互補序列中所示)：

GCTCTATTTTATAAAAGTCTATTAA[C/T]TTTAAGTGAATCAAAATA
ACTACA。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=2132025處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116146327C>T ●NC_000008.11:g.115134098C>T
參考SNP對偶基因：	C/T (正向)	
祖對偶基因：	T T=0.4511/2259	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.4725/13757 (TOPMED)	

標記rs11990158 (例如，如SEQ ID NO: 8或其互補序列中所示)：

tgaatttcacccaaagccttttctg[G/T]atctatttagataataatgtggttt。SNP可自NCBI檢
索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11990158處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116150758G>T ●NC_000008.11:g.115138529G>T
參考SNP對偶基因：	G/T (正向)	
祖對偶基因：	T T=0.3690/1848	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.3512/10225 (TOPMED)	

標記rs6469570 (例如，如SEQ ID NO: 9或其互補序列中所示)：

atccaaagccttttctggatctatt[G/T]agataataatgtggttttgcctt。SNP可自NCBI檢

索，可在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6469570 處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116150766T>G ●NC_000008.11:g.115138537T>G
參考SNP對偶基因：	G/T (正向)	
祖對偶基因：	G G=0.4551/2279	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.4752/13836 (TOPMED)	

標記rs309603 (例如，如SEQ ID NO: 10或其互補序列中所示)：

CTACAGACCAAGTGAACAACAGAGG[A/C]CTGCTGAATTCATTCAT
TGCATTTT。SNP可自NCBI檢索，可在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=309603 處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116122316T>G ●NC_000008.11:g.115110087T>G
參考SNP對偶基因：	A/C (反向)	
祖對偶基因：	C T=0.3349/1677	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.3430/9988 (TOPMED)	

標記rs923967 (例如，如SEQ ID NO: 11或其互補序列中所示)：

AACTTGGGGCACTCTGCACTACTGC[A/T]TGCCAGCATTTTAAAAA
GTCATCAG。SNP可自NCBI檢索，可在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=923967 處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116153312T>A ●NC_000008.11:g.115141083T>A
參考SNP對偶基因：	A/T (正向)	
祖對偶基因：	T A=0.2730/1367	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.3146/9160 (TOPMED)	

標記rs1494751 (例如，如SEQ ID NO: 12或其互補序列中所示)：

CATACACCAAGAGTTTTATAAATAA[A/G]TTTATTTCAATATGAAGG
TTAAATT 。 SNP 可自 NCBI 檢 索 ， 可 在 [ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=1494751](http://ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1494751)處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116114984A>G ●NC_000008.11:g.115102755A>G
參考SNP對偶基因：	A/G (正向)	
祖對偶基因：	A A=0.4387/2197	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.4584/13349 (TOPMED)	

標記rs2575943 (例如，如SEQ ID NO: 13或其互補序列中所示)：
TTAATCGGAATGCTCCCTGCTCCTC[A/T]CTTTATTCCCTAGATAAAC
GTACAC 。 SNP 可自 NCBI 檢 索 ， 可 在 [ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=2575943](http://ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2575943)處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116114084A>T ●NC_000008.11:g.115101855A>T
參考SNP對偶基因：	A/T (反向)	
祖對偶基因：	T A=0.4411/2209	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.4598/13389 (TOPMED)	

標記rs167446 (例如，如SEQ ID NO: 14或其互補序列中所示)：
atatcatttacattagcaacctcta[A/G]aataaaatatttaggtattagccta 。 SNP可自NCBI
檢 索 ， 可 在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=167446處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116101925T>C ●NC_000008.11:g.115089696T>C
參考SNP對偶基因：	A/G (反向)	
祖對偶基因：	A T=0.4217/2112	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.4350/12665 (TOPMED)	

標記rs309606 (例如，如SEQ ID NO: 15或其互補序列中所示)：

CTATTATTTTCAGAACATTGCTTAA[C/T]ATGTTGGTTGAGTCCGGC
AGACAAA。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=309606處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116126138G>A ●NC_000008.11:g.115113909G>A
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	T G=0.1623/813	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.2037/5930 (TOPMED)	

標記rs72675965 (例如，如SEQ ID NO: 16或其互補序列中所示)：

TTTATTGAAATACTTAAATTTACTA[C/T]TGTAATACTTTTATACTTT
TATAT。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=72675965處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116147352C>T ●NC_000008.11:g.115135123C>T
參考SNP對偶基因：	C/T (正向)	
祖對偶基因：	C T=0.1563/783	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.1909/5558 (TOPMED)	

標記rs309602 (例如，如SEQ ID NO: 17或其互補序列中所示)：

gacctaggagctccccaagccaggg[C/T]tgtgacaccgtctttggggatctct。SNP可自
NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=309602
處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116123220A>G ●NC_000008.11:g.115110991A>G
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	C	

MAF/次要對偶基因 A=0.1577/790
(千人基因組)
計數： A=0.1995/5808
(TOPMED)

標記rs309608 (例如，如SEQ ID NO: 18或其互補序列中所示)：

TCCATTTAAAATTATCACGCTTCTT[C/T]TTCTCTACTCGTCAACATC
CAACAC。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=309608處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116117012G>A
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115104783G>A
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	T	
	G=0.1591/797	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	G=0.2003/5833	
	(TOPMED)	

標記rs309610 (例如，如SEQ ID NO: 19或其互補序列中所示)：

CAGAACCAAGAACTTTTCTGACCTC[C/T]TCCTGTTTCTTCCCCTAA
GTGCCAG。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=309610處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116116608A>G
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115104379A>G
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	C	
	A=0.1587/795	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.1995/5809	
	(TOPMED)	

標記rs2575911 (例如，如SEQ ID NO: 20或其互補序列中所示)：

TCGTTCAACAATTCTACCTTATGACA[A/G]GGTCAGAAACAGAACAT
AGTAGATG。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=2575911處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116121434T>C ●NC_000008.11:g.115109205T>C
參考SNP對偶基因：	A/G (反向)	
祖對偶基因：	G	
	T=0.1573/788	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.1994/5805 (TOPMED)	

標記rs309609 (例如，如SEQ ID NO: 21或其互補序列中所示)：

ATTATTATCTTCCATATTAAATACA[A/G]GTTTCCTTTGTTGGGGCTC
AGAAAA。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=309609處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116116736T>C ●NC_000008.11:g.115104507T>C
參考SNP對偶基因：	A/G (反向)	
祖對偶基因：	G	
	T=0.1575/789	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	T=0.1991/5798 (TOPMED)	

標記rs170132 (例如，如SEQ ID NO: 22或其互補序列中所示)：

gaaaaatccatcactttcctatata[C/T]tagcaataaacatgtggaatttgaa。SNP可自NCBI
檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=170132處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116101988A>G ●NC_000008.11:g.115089759A>G
參考SNP對偶基因：	C/T (反向)	
祖對偶基因：	T	
	A=0.4265/2136	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.4410/12842 (TOPMED)	

標記rs386413735 (例如，如SEQ ID NO: 23或其互補序列中所示)：

GGCAACAAGAGTGAAACTTCATCTC[-
/AA]AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCTGAA。標記可自NCBI檢索，可

在ncbi.nlm.nih.gov/projects/ SNP/snp_ref.cgi?rs=386413735處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	DIV：	●NC_000008.10:g.116120509_116120510缺失AA
	缺失/插入變異	●NC_000008.11:g.115108280_115108281缺失AA
參考SNP對偶基因：		-/AA (正向)
MAF/次要對偶基因		A=0.2360/1182
計數：		(千人基因組)

標記rs2642789 (例如，如SEQ ID NO: 24或其互補序列中所示)：

CACAGGTTGTGGTGAGCCGAGATCC[C/T]TCCATTGTACTCATTGCA
TTCCAGC。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=2642789處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116111293T>C
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115099064T>C
參考SNP對偶基因：		C/T (正向)
祖對偶基因：		C
MAF/次要對偶基因		T=0.1625/814
計數：		(千人基因組)
T=0.2043/5948		(TOPMED)

標記rs2642788 (例如，如SEQ ID NO: 25或其互補序列中所示)：

GCACAGGTTGTGGTGAGCCGAGATC[A/C]TTCCATTGTACTCATTGC
ATTCCAG。SNP可自NCBI檢索，可在ncbi.nlm.nih.gov/projects/
SNP/snp_ref.cgi?rs=2642788處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV：	●NC_000008.10:g.116111292C>A
	單核苷酸變異	●NC_000008.11:g.115099063C>A
參考SNP對偶基因：		A/C (正向)
祖對偶基因：		G
MAF/次要對偶基因		C=0.1625/814
計數：		(千人基因組)
C=0.2044/5952		(TOPMED)

標記rs2575944 (例如，如SEQ ID NO: 26或其互補序列中所示)：

AAAACCAAACCAAAGACTGAGAAAT[G/T]ATTAGAAGCCACTGGA

AGTTTTTTTA 。 SNP 可自 NCBI 檢 索 ， 可 在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2575944處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116110545A>C ●NC_000008.11:g.115098316A>C
參考SNP對偶基因：	G/T (反向)	
祖對偶基因：	G A=0.1567/785	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.2000/5823 (TOPMED)	

標記rs309614（例如，如SEQ ID NO: 27或其互補序列中所示）：

ATTATCCAAATGCCTTTCCATGGC[A/G]TTCAGTGGAGCAAATTCTG
GATTTTTT 。 SNP 可自 NCBI 檢 索 ， 可 在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=309614處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116106473C>T ●NC_000008.11:g.115094244C>T
參考SNP對偶基因：	A/G (反向)	
祖對偶基因：	A C=0.1565/784	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	C=0.2000/5825 (TOPMED)	

標記rs309601（例如，如SEQ ID NO: 28或其互補序列中所示）：

TTTCCATGTAGACAGAAGAATGAGG[A/T]GCTACCCTAGTGTGTCC
CTTAATGA 。 SNP 可自 NCBI 檢 索 ， 可 在 ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=309601處獲得。

對偶基因		HGVS名稱
變異類別：	SNV： 單核苷酸變異	●NC_000008.10:g.116124691T>A ●NC_000008.11:g.115112462T>A
參考SNP對偶基因：	A/T (反向)	
祖對偶基因：	A A=0.4657/2332	
MAF/次要對偶基因	(千人基因組)	
計數：	A=0.4752/13836 (TOPMED)	

本發明包括個別生物標記及生物標記集合。本發明亦包括其他生物標記，例如SNP，其具有與生物標記之高相關性，且其亦可用於預測患者對恩紮妥林之反應。舉例而言，rs309605及rs309604兩者均可在臨床試驗中基因分型或作為伴隨診斷方法，且名稱Denovo基因標記1 (Denovo Genetic Marker 1；DGM1)可涵蓋兩個標記。舉例而言，當個體針對rs309605及rs309604兩者基因分型為AA或AB時，個體分類為DGM1陽性。因此，DGM1陽性個體可包括具有以下基因型之彼等：(1)rs309605處基因型AA及rs309604處AA；(2)rs309605處基因型AB及rs309604處AA；(3)rs309605處基因型AA及rs309604處AB；及(4)rs309605處基因型AB及rs309604處AB。DGM1陰性個體可包括具有以下基因型之彼等：(1)rs309605處基因型BB及rs309604處AA；(2)rs309605處基因型BB及rs309604處AB；(3)rs309605處基因型AA及rs309604處BB；及(4)rs309605處基因型AB及rs309604處BB。

在臨床試驗中使用多於一種標記(例如在DGM1之情況下使用rs309605及rs309604兩者)可幫助鑑別錯誤之影響且使其降至最低，錯誤係諸如定序錯誤及/或基因分型錯誤。然而，對於本文揭示之伴隨診斷方法未必需要使用多於一種標記。本文揭示之標記中之任一者對於方法而言係足夠的。舉例而言，圖2至4展示使用rs309605作為獨立於其他SNP之標記觀測之結果。使用rs309604作為獨立於其他SNP之標記獲得類似結果。因此，在一個實施例中，僅rs309605用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。在另一實施例中，僅rs309604用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。

另外，CEU群體中與rs309605成連鎖不平衡之例示性SNP提供於表1A中。連鎖不平衡在不同種族族群間變化，例如中國人中與rs309605成連鎖不平衡之SNP展示於表1B中。英格蘭及蘇格蘭之英國群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1C中。東京之日本群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1D中。意大利之圖西卡尼(Toscani)群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1E中。尼日利亞伊巴丹(Ibadan, Nigeria)之約魯巴(Yoruba)群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1F中。洛杉磯之墨西哥血統群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1G中。孟加拉國之孟加拉(Bengali)群體中與rs309605成連鎖不平衡之SNP提供於表1H中。

因此，在一個態樣中，在來自不同種族族群之患者中可使用不同SNP，以預測恩紮妥林活性及/或反應。額外預測SNP可能存在於與表1A至1H中所列之標記的基因有關且與表2有關的基因上。成連鎖不平衡之SNP可發現於各種公開資料庫中，例如HapMap及千人基因組計劃。千人基因組計劃資源，包括基因型、序列及基因組映射資料可在全球資訊網地址 1000genomes.org 處獲得，或藉由NCBI瀏覽器地址 ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes。HapMap資料可經由FTP自ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap獲得。

在一個實施例中，展現與rs309605之相關性之標記用作伴隨標記。在特定實施例中，標記與rs309605之間的 r^2 值等於或大於約0.800，諸如等於或大於約0.808、等於或大於約0.809、等於或大於約0.827、等於或大於約0.840、等於或大於約0.850、等於或大於約0.852、等於或大於約0.854、等於或大於約0.874、等於或大於約0.894、等於或大於約0.913、

等於或大於約0.915、等於或大於約0.957或等於或大於約0.978，或 r^2 值係約1.000。在特定實施例中，標記與rs309605之間的 r^2 值等於或大於約表1A至1H中之任一者中所列的 r^2 值。

在一個實施例中，與rs309605成連鎖不平衡之標記用作伴隨標記。在特定實施例中，標記之連鎖平衡之 D' 值等於或大於約0.900，諸如等於或大於約0.951、等於或大於約0.953、等於或大於約0.954、等於或大於約0.956或等於或大於約0.973，或連鎖平衡之 D' 值係約1.000。在特定實施例中，標記之連鎖平衡之 D' 值等於或大於約表1A至1H中之任一者中所列的 D' 值。

在一些實施例中，表1A至1H中之任一者中所列的標記中的任一者用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。在一特定實施例中，rs5894240用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。在另一實施例中，rs1494748用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。在又一實施例中，rs7836309用作伴隨標記，且基因分型為AA或AB之個體係標記陽性，而基因分型為BB之個體係標記陰性。來自由rs309605及表1A至1H中所列之彼等組成之群的標記中的任何兩者或多於兩者可組合使用。在一個特定實施例中，當針對所有兩個或多於兩個SNP，個體經基因分型為AA或AB時，個體分類為陽性。

新近發現的生物標記及與其成連鎖不平衡的其他生物標記可用於伴隨診斷測試，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施用至將受益的彼等，或排除經由治療可能具有不利影響的彼等。

rs309605在各種群體中之頻率報導展示於表2中。群體係個體之族群(通常大族群)。人類群體樣品對應於選自由例如種族(起源族群)及地理界定之群體的樣品。舉例而言，群體樣品可選自不同種族族群，諸如非洲人、非洲-美洲人、高加索人、亞洲人、亞洲-美洲人、中國人、中國-美國人，且亦視地理而定：例如來自夏威夷之中國-美國人。替代地，人類群體樣品可選自實驗群體，諸如患病群體中之個體，或當投與藥物且與諸如健康個體之對照群體相比時以特定方式反應的個體。

表1A：在千人基因組：階段__3：CEU中與rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	一對基因座之間的相關性.R2	連鎖平衡之D'值
rs309604	8:115118080	965	1	1
rs5894240	8:115118168	1053	1	1
rs1494748	8:115120550	3435	1	1
rs7836309	8:115141777	24662	1	1
rs309607	8:115106460	10655	0.978	1
rs2132025	8:115134098	16983	0.978	1
rs11990158	8:115138529	21414	0.978	1
rs6469570	8:115138537	21422	0.978	1
rs309603	8:115110087	7028	0.957	1
rs923967	8:115141083	23968	0.915	1
rs1494751	8:115102755	14360	0.913	0.956
rs2575943	8:115101855	15260	0.913	0.956
rs167446	8:115089696	27419	0.913	0.956
rs309606	8:115113909	3206	0.894	1
rs72675965	8:115135123	18008	0.894	1
rs309602	8:115110991	6124	0.874	1
rs309608	8:115104783	12332	0.874	1
rs309610	8:115104379	12736	0.874	1
rs2575911	8:115109205	7910	0.854	1
rs309609	8:115104507	12608	0.854	1
rs170132	8:115089759	27356	0.852	0.954
rs386413735	8:115108280-115108281	8835	0.85	0.953
rs2642789	8:115099064	18051	0.809	0.951
rs2642788	8:115099063	18052	0.809	0.951
rs2575944	8:115098316	18799	0.809	0.951
rs309614	8:115094244	22871	0.809	0.951
rs309601	8:115112462	4653	0.808	1

表1B：在千人基因組：階段__3：CHB，中國北京之漢族中國人中與

rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:115118080	965	1.000	1.000
rs1494748	8:115120550	3435	1.000	1.000
rs2132025	8:115134098	16983	0.840	0.973
rs11990158	8:115138529	21414	0.840	0.973
rs6469570	8:115138537	21422	0.840	0.973
rs7836309	8:115141777	24662	0.840	0.973
rs309603	8:115110087	7028	0.827	1.000
rs309607	8:115106460	10655	0.827	1.000
rs1494751	8:115102755	14360	0.827	1.000
rs2575943	8:115101855	15260	0.827	1.000

表1C：在千人基因組：階段__3：GBR (英格蘭及蘇格蘭之英國人)中與

rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	1	1
rs5894240	8:116130397	1053	0.977	1
rs309603	8:116122316	7028	0.977	1
rs309607	8:116118689	10655	0.977	1
rs1494751	8:116114984	14360	0.977	1
rs2575943	8:116114084	15260	0.977	1
rs167446	8:116101925	27419	0.977	1
rs7836309	8:116154006	24662	0.955	1
rs2132025	8:116146327	16983	0.954	1
rs11990158	8:116150758	21414	0.954	1
rs6469570	8:116150766	21422	0.931	0.976
rs386413735	8:116120509-116120510	8835	0.889	1
rs170132	8:116101988	27356	0.888	0.976
rs923967	8:116153312	23968	0.865	0.975
rs309601	8:116124691	4653	0.847	0.975
rs218361	8:116110725	18619	0.847	0.975
rs218362	8:116110213	19131	0.847	0.975
rs309616	8:116104040	25304	0.847	0.975
rs309618	8:116099632	29712	0.847	0.975
rs309606	8:116126138	3206	0.827	1
rs2575911	8:116121434	7910	0.827	1
rs309608	8:116117012	12332	0.827	1
rs309609	8:116116736	12608	0.827	1
rs309610	8:116116608	12736	0.827	1
rs2642789	8:116111293	18051	0.827	1
rs2642788	8:116111292	18052	0.827	1
rs2575944	8:116110545	18799	0.827	1

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309614	8:116106473	22871	0.827	1
rs309617	8:116102742	26602	0.827	1
rs309602	8:116123220	6124	0.807	1
rs72675965	8:116147352	18008	0.802	0.973

表1D：在千人基因組：階段__3：JPT中與rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	1	1
rs6469570	8:116150766	21422	0.827	0.945
rs7836309	8:116154006	24662	0.827	0.945
rs309607	8:116118689	10655	0.818	1

表1E：在千人基因組：階段__3：TSI（意大利之圖西卡尼人）中與rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	0.98	1
rs5894240	8:116130397	1053	0.98	1
rs309607	8:116118689	10655	0.96	1
rs309606	8:116126138	3206	0.94	1
rs7836309	8:116154006	24662	0.939	0.979
rs923967	8:116153312	23968	0.919	0.959
rs309603	8:116122316	7028	0.901	1
rs309608	8:116117012	12332	0.901	1
rs309602	8:116123220	6124	0.882	1
rs2575911	8:116121434	7910	0.882	1
rs309609	8:116116736	12608	0.882	1
rs309610	8:116116608	12736	0.882	1
rs1494751	8:116114984	14360	0.88	0.978
rs2575943	8:116114084	15260	0.88	0.978
rs167446	8:116101925	27419	0.88	0.978
rs11990158	8:116150758	21414	0.879	0.957
rs6469570	8:116150766	21422	0.879	0.957
rs2132025	8:116146327	16983	0.863	1
rs2642789	8:116111293	18051	0.861	0.977
rs2642788	8:116111292	18052	0.861	0.977
rs2575944	8:116110545	18799	0.861	0.977
rs309614	8:116106473	22871	0.861	0.977
rs309617	8:116102742	26602	0.861	0.977
rs72675965	8:116147352	18008	0.845	1
rs386413735	8:116120509-116120510	8835	0.84	0.955
rs79927251	8:116098007-116098008	31337	0.84	0.955

表1F：在千人基因組：階段__3：YRI（尼日利亞伊巴丹之約魯巴人）中與rs309605連接的變異體

rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	0.98	1

表1G：在千人基因組：階段__3：MXL（洛杉磯之墨西哥血統）中與

rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	1	1
rs2132025	8:116146327	16983	0.965	1
rs11990158	8:116150758	21414	0.965	1
rs6469570	8:116150766	21422	0.965	1
rs7836309	8:116154006	24662	0.965	1
rs309607	8:116118689	10655	0.964	1
rs309603	8:116122316	7028	0.929	1
rs1494751	8:116114984	14360	0.929	1
rs2575943	8:116114084	15260	0.929	1
rs167446	8:116101925	27419	0.929	1
rs170132	8:116101988	27356	0.892	0.962

表1H：在千人基因組：階段__3：BEB（孟加拉國之孟加拉人）中與

rs309605連接的變異體

變異體	位置	距離(bp)	r2	D'
rs309604	8:116130309	965	1	1
rs1494748	8:116132779	3435	1	1
rs309607	8:116118689	10655	0.977	1
rs1494751	8:116114984	14360	0.977	1
rs2575943	8:116114084	15260	0.977	1
rs170132	8:116101988	27356	0.977	1
rs167446	8:116101925	27419	0.977	1
rs2132025	8:116146327	16983	0.907	0.953
rs11990158	8:116150758	21414	0.907	0.953
rs6469570	8:116150766	21422	0.907	0.953
rs5894240	8:116130397	1053	0.868	1
rs7836309	8:116154006	24662	0.863	0.951

表2

SNP資訊： dbSNP b126 (dbSNP報導全SNP檢視)中具有對偶基因A/G之參考SNP rs309605
基因組位置： chr8:116198520..116198520。相對於人類參考序列之(+)股
頻率報導： 基因型頻率 對偶基因頻率

群體	參考對偶基因										其他對偶基因							
	基因型	頻率	計數	基因型	頻率	計數	基因型	頻率	計數	總計	對偶基因	頻率	計數	對偶基因	頻率	計數	總計	
ASW (A)	C/C	0.321	17	C/T	0.415	22	T/T	0.264	14	53	C	0.528	56	T	0.472	50	106	檢索基因型
CEU (C)	C/C	0.116	13	C/T	0.491	55	T/T	0.393	44	112	C	0.362	81	T	0.638	143	224	檢索基因型
CHB (H)	C/C	0.048	4	C/T	0.440	37	T/T	0.512	43	84	C	0.268	45	T	0.732	123	168	檢索基因型
CHD (D)	C/C	0.047	4	C/T	0.353	30	T/T	0.600	51	85	C	0.224	38	T	0.776	132	170	檢索基因型
GIH (G)	C/C	0.261	23	C/T	0.420	37	T/T	0.318	28	88	C	0.472	83	T	0.528	93	176	檢索基因型
JPT (J)	C/C	0.058	5	C/T	0.349	30	T/T	0.593	51	86	C	0.233	40	T	0.767	132	172	檢索基因型
LWK (L)	C/C	0.333	30	C/T	0.522	47	T/T	0.144	13	90	C	0.594	107	T	0.406	73	180	檢索基因型
MEX (M)	C/C	0.040	2	C/T	0.540	27	T/T	0.420	21	50	C	0.310	31	T	0.690	69	100	檢索基因型
MKK (K)	C/C	0.280	40	C/T	0.517	74	T/T	0.203	29	143	C	0.538	154	T	0.462	132	286	檢索基因型
TSI(T)	C/C	0.102	9	C/T	0.489	43	T/T	0.409	36	88	C	0.347	61	T	0.653	115	176	檢索基因型
YRI (Y)	C/C	0.363	41	C/T	0.513	58	T/T	0.124	14	113	C	0.619	140	T	0.381	86	226	檢索基因型

註釋：『參考』對偶基因係在參考基因組序列此位置觀測之基礎

群體描述符：

- ASW (A)：美國西南部之非洲血統
- CEU (C)：來自CEPH集合之具有北歐及西歐血統之猶他居民
- CHB (H)：中國北京之漢族中國人
- CHD (D)：科羅拉多州都會丹佛之中國人
- GIH (G)：德克薩斯州休斯頓之古吉特拉(Gujarati)印第安人
- JPT (J)：日本東京之日本人
- LWK (L)：肯尼亞威布耶(Webuye, Kenya)之Luhva人
- MEX (M)：加利福尼亞州洛杉磯之墨西哥血統
- MKK (K)：肯尼亞Kmyawa之馬賽人(Maasai)
- TSI(T)：意大利之托斯卡納人(Tuscan)

表3：在恩紮妥林治療之患者中色尿症對比無色尿症與基因型AA + AB (rs309605)在總體存活率方面(OS)的潛在協同效應

	AA + AB		所有類型(AA、AB、BB)	
	色尿症	無色尿症	色尿症	無色尿症
N	82	158	95	187
事件數目	3	27	10	41
總人月(person-month)	4593.7	7324.2	5094.5	8492.4
每1000個人月之事件	0.65	3.69	1.96	4.83
相對於色尿症之風險比(95% CI)，Cox 回歸	0.18 (0.05, 0.59)		0.41 (0.20, 0.81)	
對於色尿症子組與基因型相互作用， <i>P</i> =0.017，Cox回歸				

隨著單核苷酸多型性(諸如藉由SNP聯盟及新穎基因分型方法鑑別之彼等)數目增加，將增加DNA變異體與疾病之間的相關性研究。由於其他連鎖方法之侷限性，連鎖不平衡映射已變成藉由全基因組映射複雜疾病的選定策略。

在一個態樣中，LD係指兩個或多於兩個基因座處對偶基因中之群體相關性。其為群體中對偶基因共隔離之量測。連鎖不平衡或對偶基因相關性係特定對偶基因或具有特異性對偶基因之遺傳標記，或處於比群體中任何特定對偶基因頻率之機率所預期更加頻繁的鄰近染色體位置的遺傳標記的較佳相關性。舉例而言，若基因座X具有同等機率出現之對偶基因a及b，且連鎖基因座Y具有同等機率出現之對偶基因c及d，則有人將預期組合ac以0.25頻率出現。若ac更加頻繁地出現，則對偶基因a及c成連鎖不平衡。連鎖不平衡可由對偶基因之某一組合之天然選擇產生，或由於對偶基因已引入至過於頻繁以致不能達成連鎖對偶基因平衡之群體中。

成連鎖不平衡之標記可尤其適用於偵測疾病(或其他表型)之易感性。標記可或可能不會造成疾病。舉例而言，可偵測自身不為可導致疾病之元件，但與作為可導致表型之元件的基因(包括調節序列)(Y)成連鎖不平衡的標記(X)，以在可能未鑑別或可能不易於偵測基因Y之環境中指示疾病易感性。在一個態樣中，術語對偶基因頻率對應於具有給定對偶基因之個體數目相較於所測試群體中對偶基因總數的分數。

在一些實施例中，連鎖不平衡(LD)係指以大於給定群體中各對偶基因出現之單獨頻率所預期之頻率處於兩個或多於兩個不同SNP位點的對偶基因(例如替代性核苷酸)的共遺傳。單獨遺傳之兩個對偶基因同現之預期頻率係第一對偶基因之頻率乘以第二對偶基因之頻率。以預期頻率同出現

之對偶基因稱為成「連鎖平衡」。相反，LD係指兩個或多於兩個不同SNP位點處對偶基因之間的任何非隨機基因相關性，其一般歸因於兩個基因座沿染色體之物理接近性。參見例如U.S. 2008/0299125，其以引用之方式併入本文中。

連鎖不平衡受多個因素影響，包括選擇、重組率、突變率、基因偏移、配對系統、群體結構及基因連鎖等。因此，基因組中連鎖不平衡之型式係正建構該型式之群體基因過程之強有力信號。不管其名稱如何，連鎖不平衡可存在於其間無任何基因連鎖之不同基因座處的對偶基因之間，且無關對偶基因頻率是否處於平衡(不隨時間改變)。假設在形成於有性生殖群體中之配子當中，對偶基因A在一個基因座處以頻率 p_A 出現(亦即 p_A 係彼基因座處具有A之配子之比例)，而在不同基因座處對偶基因B以頻率 p_B 出現。類似地，假設 p_{AB} 係A及B兩者在同一配子處共同出現之頻率(亦即 p_{AB} 係AB單倍型之頻率)。當一者之出現不影響另一者之出現時，對偶基因A與B之間的相關性可視為完全隨機，在此情況下A及B兩者共同出現之機率由機率之乘積 $p_A \times p_B$ 給出。出於任何原因，每當 p_{AB} 不同於 $p_A \times p_B$ 時，兩個對偶基因之間存在連鎖不平衡。

A與B之間連鎖不平衡度可藉由連鎖不平衡係數 D_{AB} 定量，該係數定義為 $D_{AB} = p_{AB} - p_A \times p_B$ ，其限制條件為 p_A 及 p_B 兩者均大於零。連鎖不平衡係數 D_{AB} 並非始終係連鎖不平衡之方便的量測，因為其可能值之範圍視其涉及之對偶基因的頻率而定。 D_{AB} 可藉由使其除以所觀測對偶基因頻率與所預期對偶基因頻率之間的理論最大偏差而標準化，以計算 D' 值：

已知，例如，如揭示於U.S. 2004/0072217中。用於分析及/或模擬LD之軟體之實例包括PLINK (zzz.bwh.harvard.edu/plink)、LDHat (ldhat.sourceforge.net)、Haploview (www.broadinstitute.org/haploview/haploview)、LdCompare (參見例如 Hao 等人, LdCompare: rapid computation of single- and multiple-marker r^2 and genetic coverage, *Bioinformatics* 2007, 23(2):252-4)、SNP 及 變異 程式 組 (SNP and Variation Suite)(goldenhelix.com/products/SNP_Variation/index.html)、GOLD (csg.sph.umich.edu/abecasis/GOLD/index.html)、TASSEL (www.maizegenetics.net/tassel)、rAggr (raggr.usc.edu)、SNeP (sourceforge.net/projects/snepnetrends)及 Haploid (haploid.nongnu.org)，其所有以引用之方式併入本文中。

D.生物標記之應用

由本文所述之基因體學生物標記產生之資訊可用以確定用於患有諸如GBM及DLBCL之癌症之個體的合適劑量及/或治療方案。當應用於給藥或藥物選擇時，此知識可避免不利反應或治療失效，且因此提高當投與諸如恩紮妥林之治療性組合物時之治療效率。

本文揭示之生物標記及其相關SNP或基因亦可用以預測患者對治療除GBM及DLBCL以外之其他疾病或病狀的反應。此等疾病包括但不限於淋巴瘤、肺癌、前列腺癌、乳癌、癌症預防。

藥物基因體學涉及根據個體之基因型調適對個體之治療，因為特定治療方案視個體之基因型而定可發揮不同效果。舉例而言，根據預後測試之結果，臨床師或醫師可將切合的資訊及預防性或治療性治療靶向將由該資訊或治療受益的個體，且避免將此類資訊及治療引入至將不會受益的個

體(例如治療不具有治療性效果及/或個體經歷不利副作用)。使用本文所述之方法由藥物基因體學生物標記產生之資訊可用以確定對個體之合適劑量及治療方案。當應用於給藥或藥物選擇時，此知識可避免不利反應或治療失效且因此提高當投與治療性組合物時之治療效率。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用以研發伴隨診斷測試。

因此，在另一態樣中，本發明提供使用本文揭示之生物標記之伴隨診斷測試。舉例而言，在一個實施例中，當判定是否將醫藥組合物投與個體時，醫師或臨床師可考慮應用使用本文所述之方法在生物標記中獲得之知識。在另一實施例中，當確定投與患者之治療之劑量(例如每次治療的量)或治療頻率時，醫師或臨床師可考慮應用此類知識。

本發明提供用於評估或輔助評估個體對治療之反應的方法。本發明亦提供用於預測反應或監測個體中之治療/對治療之反應的方法。本發明提供用於針對治療選擇個體及治療該個體之方法。在一些實施例中，該等方法包含評估獲自個體之樣品中的一或多種藥物基因體學生物標記；及基於該一或多種藥物基因體學生物標記之基因型預測、評估或輔助評估個體對治療之反應。在一些實施例中，反應性係藉由使用諸如支援向量機(support vector machine；SVM)、邏輯回歸(logistic regression)或K最近相鄰法分析(K-nearest neighbors analysis)之演算法對個體進行分類來預測或評估。

以下係藥物基因體學實施例之實例。特定治療方案視個體(例如在一個或兩個對偶基因處)之基因型而定可發揮不同效果。在候選治療展現與主要對偶基因之顯著相互作用及與次要對偶基因之相對弱的相互作用(例如相互作用之數量級或更大的差異)的情況下，該治療通常將不會投與針

對次要對偶基因基因分型為同種接合的個體，且有時不會投與針對次要對偶基因基因分型為異種接合的個體。舉例而言，當藥劑之治療效果與主要對偶基因(例如對偶基因A)相關且不與次要對偶基因(例如對偶基因B)相關，或與次要對偶基因相比更大程度與主要對偶基因相關時，該治療劑通常將投與針對主要對偶基因基因分型為同種接合或異種接合(AA或AB)的個體，且將不會投與針對次要對偶基因基因分型為同種接合(BB)的個體。在另一實例中，當藥劑之治療效果與主要對偶基因(例如對偶基因A)相關且不與次要對偶基因(例如對偶基因B)相關，或與次要對偶基因相比更大程度與主要對偶基因相關時，該治療劑可投與針對主要對偶基因基因分型為同種接合(AA)的個體，但不會投與針對次要對偶基因基因分型為異種接合或同種接合(AB或BB)的個體。在另一實例中，藥劑之治療效果可與基因型(AA、AB或BB)相關聯，而非存在主要或次要對偶基因。舉例而言，治療效果可在不同程度上與基因型AA、AB及BB相關聯，且具有三種不同基因型之個體可用不同劑量之藥劑治療及/或持續不同持續時間。

或不良影響(諸如毒性)

在另一實例中，在投與針對主要對偶基因為同種接合之個體時候選治療並不顯著具有毒性，但在投與針對次要對偶基因為異種接合或同種接合之個體時相對具有毒性的情況下，候選治療通常不投與相對於次要對偶基因基因分型為異種接合或同種接合之個體。

本文所描述之方法適用於預防、緩解或治療諸如代謝障礙、心血管病、癌症等之病症的藥物基因體學方法。舉例而言，可對來自個體之核酸樣品進行本文所述之預後測試。在個體中鑑別出一或多種與增加的病狀、

病症或疾病(諸如癌症)的風險有關的多型性變異的情況下，則用於預防或治療病狀、病症或疾病之資訊，及/或關於病狀、病症或疾病之一或多種治療方案之安全及/或功效的資訊可開處至彼個體。

在某些實施例中，治療方案特異性開處及/或投與至基於藉由本文所描述之方法評估之個體對治療方案作出反應之可能性將最大程度得益於該治療方案的個體。因此，提供用於鑑別具有高的對治療方案作出反應的可能性的個體，且隨後將此類治療方案開處至鑑別為具有高的反應可能性的個體的方法。因此，某些實施例係關於用於治療個體之方法，其包含：在來自個體之核酸樣品中本文所闡述之核苷酸序列中偵測存在或不存在與對治療方案之反應相關的藥物基因體學生物標記，且向在核苷酸序列中偵測出存在與對治療方案之反應相關的藥物基因體學生物標記，得出樣品的個體開處或投與治療方案。

治療有時係預防性的(例如開處或投與以減小疾病病狀出現或進展之機率)，有時係治療性的，且有時延緩、緩解或停止疾病病狀進展。可開處及/或投與用於緩解或預防病症出現之任何已知預防性或治療性治療。

藥物基因體學方法亦可用以分析及預測對藥物之反應。舉例而言，若藥物基因體學分析指示個體將對用特定藥物治療積極地反應的可能性，則藥物可投與該個體。相反，若分析指示個體可能對用特定藥物治療不利地反應，則可開處替代治療過程。可在先前技術研究中預測對治療性治療之反應，其中以下群體中之任一者中之個體經基因分型：對治療方案有利地反應的群體、對治療方案不顯著反應的群體及對治療方案不利地反應(例如展現一或多種副作用)的群體。提供此等群體作為實例且可分析其他群體及亞群。基於此等分析之結果，對個體基因分型以預測他或她是否將

對治療方案有利地反應、對治療方案不顯著反應或對治療方案不利地反應。

使用檢驗及/或複製資料集可開發分類/預測演算法。可使用基於基因分型多型性基因座當中之LD可取代遺漏資料中之一部分的設算演算法。在SNP用於基因分型之實施例中，諸如Hapmap之SNP資料庫可用於設算演算法。為開發分類/預測演算法，檢驗資料集可用作訓練資料集。在已開發分類/預測演算法時，複製資料集可用於測試演算法。

在一些實施例中，本發明之方法包含使用基於來自具有已知類別之個體及參考樣品之樣品中藥物基因體學生物標記之基因型的K最近相鄰法分析將個體分類為反應性或非反應性個體。在一些實施例中，使用K最近相鄰法分析對個體進行分類藉由以下進行：(1)確定參數K（亦即最近相鄰者之數目）；(2)計算待分類之新樣品中所量測之標記基因表現量與各參考樣品中各標記基因之表現量之間的差異；(3)藉由選擇在新樣品與參考樣品之間具有最小絕對差加權平均值(weighted average of the absolute differences；WARD)之彼等樣品來確定最近參考樣品；及(4)基於K最近參考樣品之已知類別確定新樣品之類別。使用具有已知類別之臨床試驗樣品之交叉驗證確定權值及/或參數K。舉例而言，5倍(諸如5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)至N倍交叉驗證可用以使加權K最近相鄰法分類誤差降至最低，其中N係樣品之規模。在一些實施例中，K係4與13之間的整數(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12及13)。在一些實施例中，最近參考樣品(最近相鄰者)係具有最小的針對藥物基因體學生物標記中的每一者待分類的新樣品的表現量與各參考樣品的表現量之間的絕對差加權平均值的彼等。

用於預測、評估或輔助評估之比較及/或計算可以任何適於待裁決之藥物基因體學生物標記之量測值及/或參考值的類型的便利方式進行。比較或計算之方法可為手動的或其可為自動的(諸如藉由包括電腦類機器之機器)。如熟習此項技術者將清楚，對於藥物基因體學生物標記可採取複製基因分型。

本發明亦提供使用本文揭示之伴隨診斷測試預後個體對治療之反應的方法。本文所述之測試亦適用於臨床藥物試驗。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用以針對臨床試驗區分或選擇一群個體。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用以區分對治療可展現毒性反應之個體與將不會展現毒性反應的個體。在其他實施例中，藥物基因體學生物標記可用以分別將為不反應者之彼等與將為反應者之彼等。本文所述之藥物基因體學生物標記可用於基於藥物基因體學之設計中及管理臨床試驗之執行。

可鑑別指示對治療劑之反應或對治療劑之副作用的一或多種藥物基因體學生物標記。其後，可篩查此藥劑之臨床試驗中之潛在參與者以鑑別最可能對藥物有利地反應的彼等個體且排除可能經歷副作用的個體。以該方式，可在對藥物積極地反應的個體中量測藥物治療的效果，不會由於研究中包括不大可能積極地反應的個體而降低量測值，且無非所需安全問題的風險。

因此，另一實施例係選擇用於包括於治療或藥物之臨床試驗中之個體的方法，其包含以下步驟：(a)自個體獲得核酸樣品；(b)確定核酸樣品中與對治療或藥物之積極反應相關之多型性變異之身分，或至少一種與對治療或藥物之負面反應相關之多型性變異之身分，及(c)若核酸樣品含有與對治療或藥物之積極反應相關之該多型性變異，或若核酸樣品缺乏與對

治療或藥物之負面反應相關之該多型性變異，則在臨床試驗中包括該個體。另外，本文所描述之用於選擇用於包括於治療或藥物之臨床試驗中之個體的方法涵蓋具有本發明中所描述的任何其他侷限性的方法，或之後單獨指定或呈任何組合的方法。包括步驟(c)視情況包含：若核酸樣品含有與對治療或藥物之積極反應相關之多型性變異，且核酸樣品缺乏與對治療或藥物之負面反應相關之該雙對偶基因標記，則向個體投與藥物或治療。

E.其他生物標記或藥物靶向

本發明亦提供用於鑑別接近本文揭示之生物標記之多型性變異體的方法。在一些實施例中，所鑑別之接近的多型性變異體有時係公開揭示的多型性變異體，其例如有時在公開可用之資料庫中公開。在其他實施例中，所鑑別之多型性變異體並非公開揭示，且係使用已知方法發現，該已知方法包括但不限於在一組核酸樣品中定序圍繞所鑑別之藥物基因體學生物標記的區。因此，使用此方法鑑別多種接近生物標記之多型性變異體。

接近的多型性變異體通常在圍繞生物標記之區中鑑別。在某些實施例中，此圍繞區係位於生物標記側方約50 kb(例如第一多型性變異體之約50 kb 5'及第一多型性變異體之約50 kb 3')，及該區有時包含較短側接序列，諸如生物標記之約40 kb、約30 kb、約25 kb、約20 kb、約15 kb、約10 kb、約7 kb、約5 kb或約2 kb 5'及3'之側接序列。在其他實施例中，該區包含較長側接序列，諸如生物標記之約75 kb、約150 kb、約300 kb、約600 kb、約1,200 kb、約2,000 kb、約4,000 kb、約或約10,000 kb 5'及3'之側接序列。

在某些實施例中，多型性變異體經反覆鑑別。舉例而言，使用上文所述之方法鑑別第一接近的多型性變異體，且隨後鑑別另一種與第一接近

的多型性變異體接近的多型性變異體(例如經公開揭示或發現)，且判定一或多種與第一接近的多型性變異體接近的其他多型性變異體存在或不存在關聯。

本文所描述之方法適用於鑑別或發現可用以進一步表徵與病狀、疾病或病症相關之基因、區或基因座的其他多型性變異體。舉例而言，來自其他多型性變異體之確定對偶基因頻率或基因分型資料可用以鑑別功能性突變或連鎖不平衡之區。在某些實施例中，經鑑別或發現位於包含生物標記之區內之多型性變異體經基因分型，且可判定彼等多型性變異體是否與生物標記成連鎖不平衡。與生物標記成連鎖不平衡之區的大小亦可使用此等基因分型方法評估。因此，本發明提供用於判定多型性變異體是否與生物標記成連鎖不平衡之方法，且此類資訊可用於本文所述之預後/診斷方法。

另外，可鑑別與生物標記接近之基因，且分析其功能。具有直接或間接與相關表型相關之功能之基因，或在同一細胞路徑中之其他基因可為用於進一步分析相關表型的靶向物，且可鑑別新的生物標記。

本發明進一步提供使用本文揭示之生物標記研發新穎治療劑及/或鑑別新穎藥物靶向之方法。在一些實施例中，生物標記及其相關SNP或基因可獲得對基本生物路徑或所研究表型之基本機制的洞察，表型係諸如療效、不良影響或其他評估指標。

F.試劑及套組

本發明涵蓋製備根據本發明供使用之套組、晶片、裝置或檢定。該檢定、晶片、裝置或套組可包含複數個引子或探針以偵測諸如rs309605之SNP及表1A至1H及表2中所列之SNP的基因簽名。此類方法可包括個體可

使用之儀器及說明書，以在無健康護理提供者幫助的情況下獲得樣品，例如頰內細胞或血液之樣品。

本發明亦涵蓋研發電腦演算法，其將使由基因體生物標記之量測產生之測試結果轉化成分值，該分值將用於判定個別是否應接受本發明之治療，諸如恩紮妥林治療。

可研發基於上文所述之生物標記之診斷套組，且其可用以預測個體對相對應藥物之反應。此類測試套組可包括個體可使用之裝置及說明書，以在無健康護理提供者幫助的情況下獲得樣品，例如頰內細胞或血液之樣品。

為用於上文所描述或提出之應用中，本發明亦提供套組或製品。此類套組可包含至少一種對本文所述之生物標記基因分型具有特異性之試劑，且可進一步包括用於進行本文所述之方法之說明書。

在一些實施例中，本發明提供包含引子及引子對之組合物及套組，其允許本發明之聚核苷酸或其任何特異性部分，及選擇性或特異性雜交至本發明之核酸分子或其任何部分之探針特異性擴增。可用可偵測標記標記探針，諸如，放射性同位素、螢光化合物、生物發光化合物、化學發光化合物、金屬螯合劑或酶。此類探針及引子可用以偵測樣品中聚核苷酸之存在，且作為用於偵測表現由聚核苷酸編碼之蛋白質之細胞的方式。如熟習此項技術者將理解，可基於本發明提供之序列製備多種不同引子及探針且有效地使用，以擴增、選殖及/或確定基因體DNA之存在及/或基因體DNA的含量。

在一些實施例中，套組可包含用於偵測多肽存在之試劑。此類試劑可為抗體或其他特異性結合於多肽之結合分子。在一些實施例中，此類抗

體或結合分子可能夠由於多型性區分多肽之結構變異，且因此可用於基因分型。抗體或結合分子可用可偵測標記標記，諸如，放射性同位素、螢光化合物、生物發光化合物、化學發光化合物、金屬螯合劑或酶。其他用於進行結合檢定之試劑可包括於套組中，諸如ELISA。

在一些實施例中，套組包含用於對至少兩個、至少三個、至少五個、至少十個或更多個生物標記基因分型之試劑。在一些實施例中，套組可進一步包含表面或基板(諸如微陣列)，用於捕獲用於偵測所擴增核酸之探針。

套組可進一步包含經分區之載體工具，以緊密限制容納一或多個容器工具，諸如小瓶、管及其類似物，容器工具中之每一者包含用於該方法之獨立元件中的一者。舉例而言，容器工具中之一者可包含作為可偵測標記或可為可偵測標記之探針。此類探針可為對生物標記具有特異性之聚核苷酸。在套組利用核酸雜交偵測靶核酸之情況下，套組亦可具有含有用於擴增靶核酸序列之核苷酸的容器，及/或包含報導子-工具之容器，該等報導子-工具係諸如生物素結合蛋白，諸如抗生素蛋白或抗生蛋白鏈菌素，結合至報導子分子，諸如酶、螢光或放射性同位素標籤。

本發明之套組將通常包含上文所述之容器及一或多個包含出於商業及使用者觀點合乎需要之材料的其他容器，該等材料包括緩衝液、稀釋劑、過濾器、針、注射器及具有使用說明書之封裝插入物。容器上可存在標籤以指示組合物係用於特定療法或非治療性應用，且亦可指示用於活體內或活體外用途(諸如上文所述之彼等)之說明。

套組可進一步包含一組用於製備組織或細胞樣品及自樣品製備核酸(諸如基因體DNA)之說明書及材料。

本發明提供多種適用於進行本發明之方法之組合物，其可用於套組中。舉例而言，本發明提供可用於此類方法中之表面，諸如陣列。在一些實施例中，本發明之陣列包含適用於偵測本發明之藥物基因體學生物標記之個別核酸分子或核酸分子之集合。舉例而言，本發明之陣列可包含一系列分開置放之個別核酸寡核苷酸或核酸寡核苷酸組合之集合，其可雜交至包含靶核酸之樣品，因而此類雜交係本發明之藥物基因體學生物標記之基因型之指示。

在此項技術中已熟知若干用於將核酸附接至諸如玻璃載片之固體基板的技術。一種方法係將含有能夠附接至固體基板之部分(諸如胺基、胺基衍生物或另一種具有正電荷之基團)的經改質鹼或類似物併入至所合成的核酸分子中。所合成產物隨後與固體基板(諸如玻璃載片)接觸，該固體基板塗佈有醛或另一種將與所擴增產物上之反應性基團形成共價鍵聯的反應性基團，且該擴增產物變得共價連接至玻璃載片。此項技術中亦已知其他方法，諸如使用胺基丙基二氧化矽表面化學之方法，如揭示於全球資訊網 cmt.corning.com 及 cmgm.stanford.edu/pbrown1。

使用此項技術中已知之方法亦可能將基團附接至寡核苷酸，該等基團可隨後轉化為反應基。對寡核苷酸之核苷酸之任何附接將變成寡核苷酸的一部分，其可隨後附接至微陣列之固體表面。視需要及/或由所用技術准許，在附接至固體基板之前或之後可進一步修飾所擴增核酸，諸如藉由裂解成片段或藉由附接可偵測標籤。

【序列表】

<110> 美商索元生物醫藥有限責任公司(DENOVO BIOPHARMA LLC)

<120> 使用藥物基因體學標記的組合物及方法

<130> TW 106129838

<150> US 62/382,734

<151> 2016-09-01

<150> US 62/414,601

<151> 2016-10-28

<160> 28

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> 26

<223> n = a或g

<400> 1

tggggaatgt cattccatgt taggcntcat gttgaaacat attatttcat a 51

<210> 2

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> 26

<223> n = c或t

<400> 2

gaaggaacac tttccctaatt gcccangaag gaacaaggat tctgatagct t 51

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = 零或a

<400> 3
aaaagcaaaa aaaaaataaa aaaatnaaaa aaaaaaggca aagagacaga a 51

<210> 4
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = g或t

<400> 4
cacccgttaa aaaaaaaaaa aaatcngtca ctaattgttc cggttactat t 51

<210> 5
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = g或t

<400> 5
atagcaatag gcaacaaaca aactancaaa tatagtgtca agtaccaaaa g 51

<210> 6
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = c或t

<400> 6
cattctcadc atagtctgct tctcanttga ttcagtattg gatgaagatc a 51

<210> 7
<211> 51
<212> DNA

<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = c或t	
<400> 7	
gctctatttt ataaaagtct attaanitta actgaaatca aaataactac a	51
<210> 8	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = g或t	
<400> 8	
tgaatttcac ccaaagcctt ttctgnatct atttagataa taatgtggtt t	51
<210> 9	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = g或t	
<400> 9	
atccaaagcc ttttctggat ctattnagat aataatgtgg tttttgtctt t	51
<210> 10	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = a或c	
<400> 10	
ctacagacca agtgaacaac agaggnetgc tgaattcatt cattgcattt t	51
<210> 11	

<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或t

<400> 11
aacttggggc actctgcact actgcntgcc agcattttaa aaagtcatca g 51

<210> 12
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或g

<400> 12
catacaccaa gagttttata aataanttta tttcaatatg aaggttaaat t 51

<210> 13
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或t

<400> 13
ttaatcggaa tgctccctgc tectcncittt attccctaga taaacgtaca c 51

<210> 14
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或g

<400> 14
atatcattta cattagcaac ctctanaata aaatatttag gtattagcct a 51

<210> 15<211> 51<212> DNA<213> 智人

<220><221> misc_feature<222> 26<223> n = c或t

<400> 15ctattatttt cagaacattg cttaanatgt tggttgagtc cggcagacaa a51

<210> 16<211> 51<212> DNA<213> 智人

<220><221> misc_feature<222> 26<223> n = c或t

<400> 16tttattgaaa tacttaaatt tactantgta aatactttta tacttttata t51

<210> 17<211> 51<212> DNA<213> 智人

<220><221> misc_feature<222> 26<223> n = c或t

<400> 17gacctaggag ctccccaagc cagggntgtg acaccgtctt tggggatctc t51

<210> 18<211> 51<212> DNA<213> 智人

<220><221> misc_feature<222> 26<223> n = c或t

<400> 18
tccatttaaa attatcacgc ttcttnttct ctactctgca acatccaaca c 51

<210> 19
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = c或t

<400> 19
cagaaccaag aacttttctg acctcttctt gtttcttccc ctaagtcca g 51

<210> 20
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或g

<400> 20
tcgttcacaa ttctacctta tgacanggtc agaaacagaa catagtagat g 51

<210> 21
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或g

<400> 21
attattatct tccatattaa atacangttt cctttgttgg ggctcagaaa a 51

<210> 22
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26

<223> n = c或t	
<400> 22	
gaaaaatcca tcactttcct atatanTAGc aataaacatg tggaatttga a	51
<210> 23	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = 零或a	
<400> 23	
ggcaacaaga gtgaaacttc atctcnaaaa aaaaaaaaaa aaaaagctga a	51
<210> 24	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = c或t	
<400> 24	
cacaggttgt ggtgagccga gatcctcca ttgtactcat tgcattccag c	51
<210> 25	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> 26	
<223> n = a或c	
<400> 25	
gcacaggttg tggtgagccg agatccttcc attgtactca ttgcattcca g	51
<210> 26	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<220>	

<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = g或t

<400> 26
aaaaccaaac caagactga gaaatnatta gaagccactg gaagtttttt a 51

<210> 27
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或g

<400> 27
atttatccaa atgcctttcc atggcnttca ctgagcaaat tctggatttt t 51

<210> 28
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> 26
<223> n = a或t

<400> 28
tttccatgta gacagaagaa tgaggngcta ccctagtgtg tcccttaatg a 51

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離聚核苷酸，其包含、由或主要由選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)組成：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項2】

如請求項1之經分離聚核苷酸，其中該SNP係rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614或rs309601。

【請求項3】

如請求項2之經分離聚核苷酸，其中該SNP係rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609或rs309601。

【請求項4】

如請求項3之經分離聚核苷酸，其中該SNP係rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748或rs7836309。

【請求項5】

如請求項4之經分離聚核苷酸，其中該SNP係rs309605或rs309604。

【請求項6】

一組經分離聚核苷酸，其包含、由或主要由兩種或多於兩種、三種或多於三種、四種或多於四種、或五種或多於五種如請求項1至5中任一項之經分離聚核苷酸組成。

【請求項7】

如請求項6之組，其中該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、五個或多於五個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614及rs309601。

【請求項8】

如請求項7之組，其中該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、五個或多於五個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、

rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601。

【請求項9】

如請求項8之組，其中該等SNP包含以下兩個或多於兩個、三個或多於三個、四個或多於四個、或所有：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748及rs7836309。

【請求項10】

如請求項9之組，其中該等SNP包含rs309605及/或rs309604。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之經分離聚核苷酸或如請求項6至10中任一項之組，其中該經分離聚核苷酸包含、由或主要由以下組成：SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項12】

如請求項11之經分離聚核苷酸或組，其中該經分離聚核苷酸包含、由或主要由以下組成：SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項13】

如請求項12之經分離聚核苷酸或組，其中該經分離聚核苷酸包含、由或主要由以下組成：SEQ ID NO: 1至5中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項14】

如請求項13之經分離聚核苷酸或組，其中該經分離聚核苷酸包含、由或主要由以下組成：SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或

與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項15】

一種套組，其包含如請求項1至14中任一項之經分離聚核苷酸或組，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項16】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之如請求項1至14中任一項之經分離聚核苷酸或組。

【請求項17】

一種試劑，其用於偵測一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性 (SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項18】

如請求項17之試劑，其用於偵測一或多個選自由以下組成之群的SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614及rs309601。

【請求項19】

如請求項18之試劑，其用於偵測一或多個選自由以下組成之群的 SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601。

【請求項20】

如請求項19之試劑，其用於偵測一或多個選自由以下組成之群的 SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748及rs7836309。

【請求項21】

如請求項20之試劑，其用於偵測rs309605及/或rs309604。

【請求項22】

如請求項17至21中任一項之試劑，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項23】

如請求項22之試劑，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項24】

如請求項23之試劑，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至5中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項25】

如請求項24之試劑，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項26】

如請求項17至25中任一項之試劑，其包含一或多種分子用於檢定該或該等SNP。

【請求項27】

如請求項26之試劑，其中該一或多種分子包含寡核苷酸及/或多肽。

【請求項28】

如請求項27之試劑，其中該寡核苷酸包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列或其互補序列。

【請求項29】

如請求項27或28之試劑，其中該寡核苷酸包含一或多種引子用於對該或該等SNP基因分型。

【請求項30】

一種包含如請求項17至29中任一項之試劑之套組，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項31】

一種包含如請求項1至14中任一項之經分離聚核苷酸或組及如請求項17至29中任一項之試劑的套組，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項32】

如請求項31之套組，其中該經分離聚核苷酸或組包含選自由以下組成之群的SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601，且該試劑能夠偵測該或該

等SNP。

【請求項33】

如請求項32之套組，其中該組包含rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748及/或rs7836309，且該試劑能夠偵測該等SNP。

【請求項34】

如請求項33之套組，其中該組包含rs309605及/或rs309604，且該試劑能夠偵測該等SNP。

【請求項35】

如請求項31至34中任一項之套組，其中該試劑能夠偵測該或該等SNP，且該經分離聚核苷酸或組用作偵測檢定的對照。

【請求項36】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之如請求項17至29中任一項之試劑。

【請求項37】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之如請求項1至14中任一項之經分離聚核苷酸或組及如請求項17至29中任一項之試劑。

【請求項38】

如請求項37之微陣列，其中該試劑能夠偵測該或該等SNP且該經分離聚核苷酸或組用作偵測檢定的對照。

【請求項39】

如請求項15至38中任一項之套組、試劑或微陣列，其用於評估一種經分離生物標記或一組經分離生物標記，其中該或該等生物標記包含選自

由以下組成之群的SNP：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項40】

如請求項39之套組、試劑或微陣列，其中該經分離之生物標記或組藉由以下檢定：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自主維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列，

視情況其中該核酸定序選自由以下組成之群：Maxam-Gilbert定序、鏈封端方法、鳥槍定序、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(ion torrent定序)、藉由合成定序、藉由接合定序(SOLiD定序)、鏈封端(Sanger定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、polony定序、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交定序、藉由質譜定序、微流體Sanger定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

【請求項41】

如請求項39或40之套組、試劑或微陣列，其進一步包含說明書用於使用該經分離之生物標記或組進行針對治療之伴隨診斷測試，該治療係例如癌症治療。

【請求項42】

如請求項41之套組、試劑或微陣列，其中針對該治療之該伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP之一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項43】

如請求項42之套組、試劑或微陣列，其中針對該治療之該伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP之一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項44】

如請求項43之套組、試劑或微陣列，其中針對該治療之該伴隨診斷測試使用包含一或多個選自由以下組成之群的SNP之一組經分離生物標記進行：rs309605、rs309604、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項45】

如請求項41至44中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該治療係癌

症治療。

【請求項46】

如請求項45之套組、試劑或微陣列，其中該癌症係淋巴瘤、白血病、腦癌、多發性骨髓瘤、胰臟癌、肝癌、胃癌、乳癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、食道癌或頭頸癌。

【請求項47】

如請求項46之套組、試劑或微陣列，其中該癌症係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、神經膠瘤/神經膠母細胞瘤(GBM)、非小細胞肺癌(NSCLC)、皮膚T細胞淋巴瘤或非霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤，諸如瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

【請求項48】

如請求項41至47中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該治療包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物。

【請求項49】

如請求項48之套組、試劑或微陣列，其中該雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物係恩紫妥林(enzastaurin)或其類似物或衍生物。

【請求項50】

如請求項41至49中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該治療包含向有需要之個體投與醫藥學上有效量之蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C(PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑。

【請求項51】

如請求項50之套組、試劑或微陣列，其中該蛋白激酶抑制劑係恩紮妥林或其類似物或衍生物。

【請求項52】

如請求項50或51之套組、試劑或微陣列，其中該蛋白激酶抑制劑抑制AKT、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、p70S6K、核糖體蛋白S6、4EBP1、cAMP反應元件結合蛋白及/或GSK3 β 之磷酸化，及/或

其中該蛋白激酶抑制劑抑制或減少內皮細胞對血管生成刺激物例如VEGF的反應。

【請求項53】

如請求項15至52中任一項之套組、試劑或微陣列，其進一步包含雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物，及/或蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C (PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑。

【請求項54】

如請求項53之套組、試劑或微陣列，其中該雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物及/或該蛋白激酶抑制劑係恩紮妥林或其類似物或衍生物。

【請求項55】

一種伴隨診斷方法，其包含：

a) 自正經歷治療或考慮治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、

rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、
rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、
rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、
rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、
rs309614 、 rs309601 、 其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如
分值，以便確定該個體對該治療之可能反應。

【請求項56】

一種針對治療之合格性對個體進行分類的方法，其包含：

a) 自正經歷治療或考慮治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生
物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型
性(SNP)：rs309605 、 rs309604 、 rs5894240 、 rs1494748 、 rs7836309 、
rs309607 、 rs2132025 、 rs11990158 、 rs6469570 、 rs309603 、
rs923967 、 rs1494751 、 rs2575943 、 rs167446 、 rs309606 、
rs72675965 、 rs309602 、 rs309608 、 rs309610 、 rs2575911 、 rs309609 、
rs170132 、 rs386413735 、 rs2642789 、 rs2642788 、 rs2575944 、
rs309614 、 rs309601 、 其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如
分值，以便將該個體分類為對於該治療或繼續治療合格或不合格。

【請求項57】

一種用於針對治療篩選一名個體或一群個體的方法，其包含：

a) 自正經歷治療或正考慮治療之一名個體或一群個體獲得生物樣

品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如分值，以便判定該個體或該群體是否可能得益於該治療或繼續治療，及/或判定該個體或該群體是否可能經受來自該治療或繼續治療之不良影響。

【請求項58】

一種用於在治療期間監測個體之方法，其包含：

a) 自正經歷治療之個體獲得生物樣品，且視情況自該生物樣品分離基因體DNA；

b) 檢定該生物樣品之一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP；及/或

c) 例如用電腦演算法基於該或該等SNP之檢定結果生成輸出，例如

分值，以便判定該個體是否應接受繼續治療。

【請求項59】

如請求項55至58中任一項之方法，其進一步包含在該治療之前、期間及/或之後獲得該個體之色尿症狀態資訊。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中該個體之色尿症狀態之該資訊獲自該個體之醫療記錄，及/或藉由自身報導獲得，及/或在該治療期間對該個體之尿液樣品進行分析而獲得。

【請求項61】

如請求項59或60之方法，其中該或該等SNP檢定輸出及該個體之色尿症狀態之該資訊均用於引導治療決策，其中視情況該輸出及該資訊產生協同效應。

【請求項62】

如請求項55至61中任一項之方法，其進一步包含對該個體進行該治療或使該個體繼續該治療。

【請求項63】

如請求項55至61中任一項之方法，其進一步包含不建議對該個體進行該治療或使該個體撤出該治療。

【請求項64】

如請求項55至63中任一項之方法，其中該一或多個SNP選自由以下組成之群：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、

rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614及rs309601。

【請求項65】

如請求項64之方法，其中該一或多個SNP選自由以下組成之群：
rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609及rs309601。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該一或多個SNP選自由以下組成之群：
rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748或rs7836309。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該一或多個SNP選自由rs309605及rs309604組成之群。

【請求項68】

如請求項55至67中任一項之方法，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至11、15至21及28中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至5中所列

舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該或該等SNP包含SEQ ID NO: 1至2中所列舉之序列、其互補序列或與其成連鎖不平衡的序列。

【請求項72】

如請求項55至71中任一項之方法，其中該或該等SNP藉由以下檢定：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自主維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列，

視情況其中該核酸定序選自由以下組成之群：Maxam-Gilbert定序、鏈封端方法、鳥槍定序、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(ion torrent定序)、藉由合成定序、藉由接合定序(SOLiD定序)、鏈封端(Sanger定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、polony定序、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交定序、藉由質譜定序、微流體Sanger定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

【請求項73】

如請求項55至72中任一項之方法，其中該治療係癌症治療。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中該癌症係淋巴瘤、白血病、腦癌、多發性骨髓瘤、胰臟癌、肝癌、胃癌、乳癌、腎癌、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、食道癌或頭頸癌。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該癌症係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、神經膠瘤/神經膠母細胞瘤(GBM)、非小細胞肺癌(NSCLC)、皮膚T細胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤，諸如瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

【請求項76】

如請求項55至75中任一項之方法，其中該治療包含向有需要之該個體投與醫藥學上有效量之雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或其類似物或衍生物，

其中該治療視情況進一步包含另一療法，諸如疾病或病況之標準護理，例如用於癌症治療之利妥昔單抗(rituximab)-環磷醯胺、小紅莓(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)及/或潑尼松(prednisone) (R-CHOP)。

【請求項77】

如請求項76之方法，其中該雙吡啶基順丁烯二醯亞胺或類似物或衍生物係恩紮妥林或其類似物或衍生物。

【請求項78】

如請求項55至77中任一項之方法，其中該治療包含向有需要之該個體投與醫藥學上有效量之蛋白激酶抑制劑，諸如蛋白激酶C (PKC)抑制劑，例如PKC β 抑制劑，

其中該治療視情況進一步包含另一療法，諸如該疾病或病況之標準

護理。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該蛋白激酶抑制劑係恩紮妥林或其類似物或衍生物。

【請求項80】

如請求項78或79之方法，其中該蛋白激酶抑制劑抑制AKT、哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)、p70S6K、核糖體蛋白S6、4EBP1、cAMP反應元件結合蛋白及/或GSK3 β 之磷酸化，及/或

其中該蛋白激酶抑制劑抑制或減少內皮細胞對血管生成刺激物例如VEGF的反應。

【請求項81】

一種鑑別新生物標記之方法，其使用一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該新生物標記係DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。

【請求項83】

一種鑑別藥物標靶之方法，其使用一或多個選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs309605、rs309604、rs5894240、rs1494748、rs7836309、rs309607、rs2132025、rs11990158、rs6469570、rs309603、rs923967、rs1494751、rs2575943、rs167446、rs309606、rs72675965、rs309602、rs309608、rs309610、rs2575911、rs309609、rs170132、rs386413735、rs2642789、rs2642788、rs2575944、rs309614、rs309601、其互補SNP及與其成連鎖不平衡的SNP。

【請求項84】

如請求項83之方法，其中該藥物標靶係基於與該一或多個SNP有關之生物路徑來鑑別。

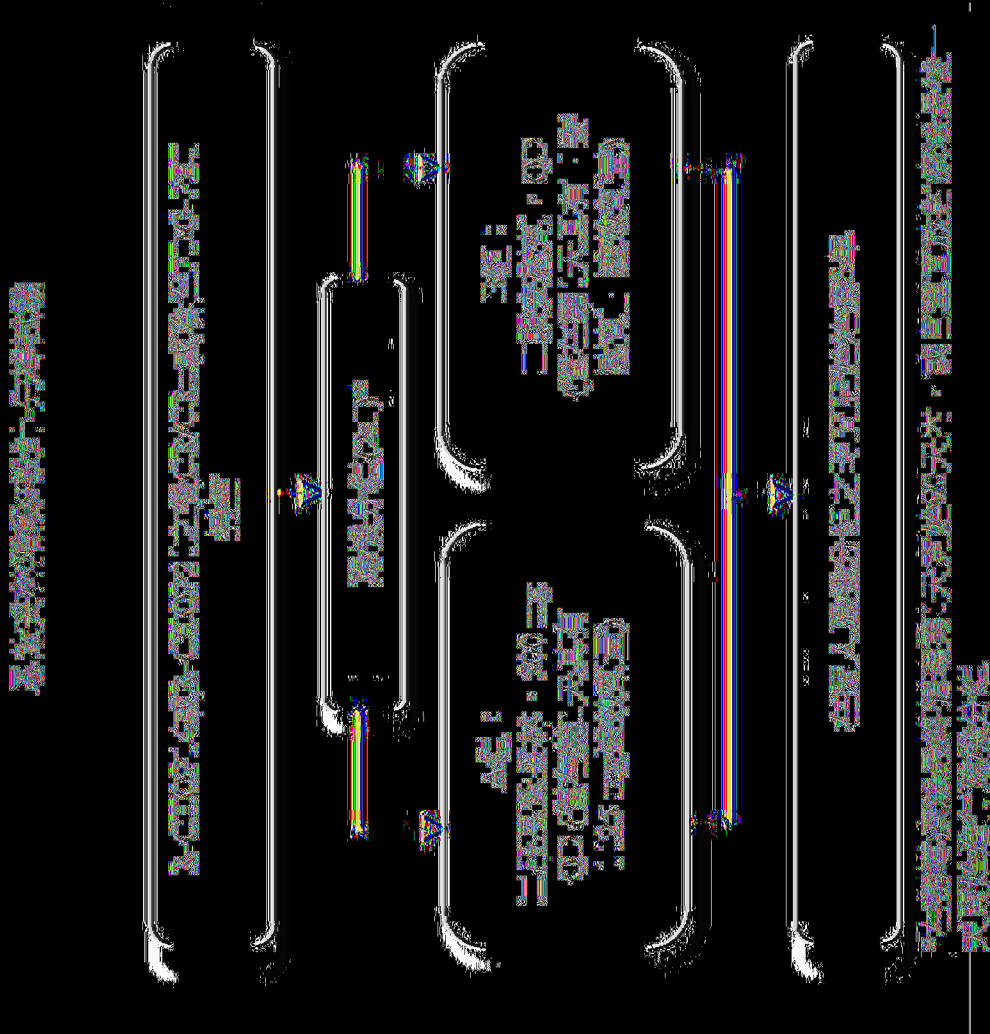
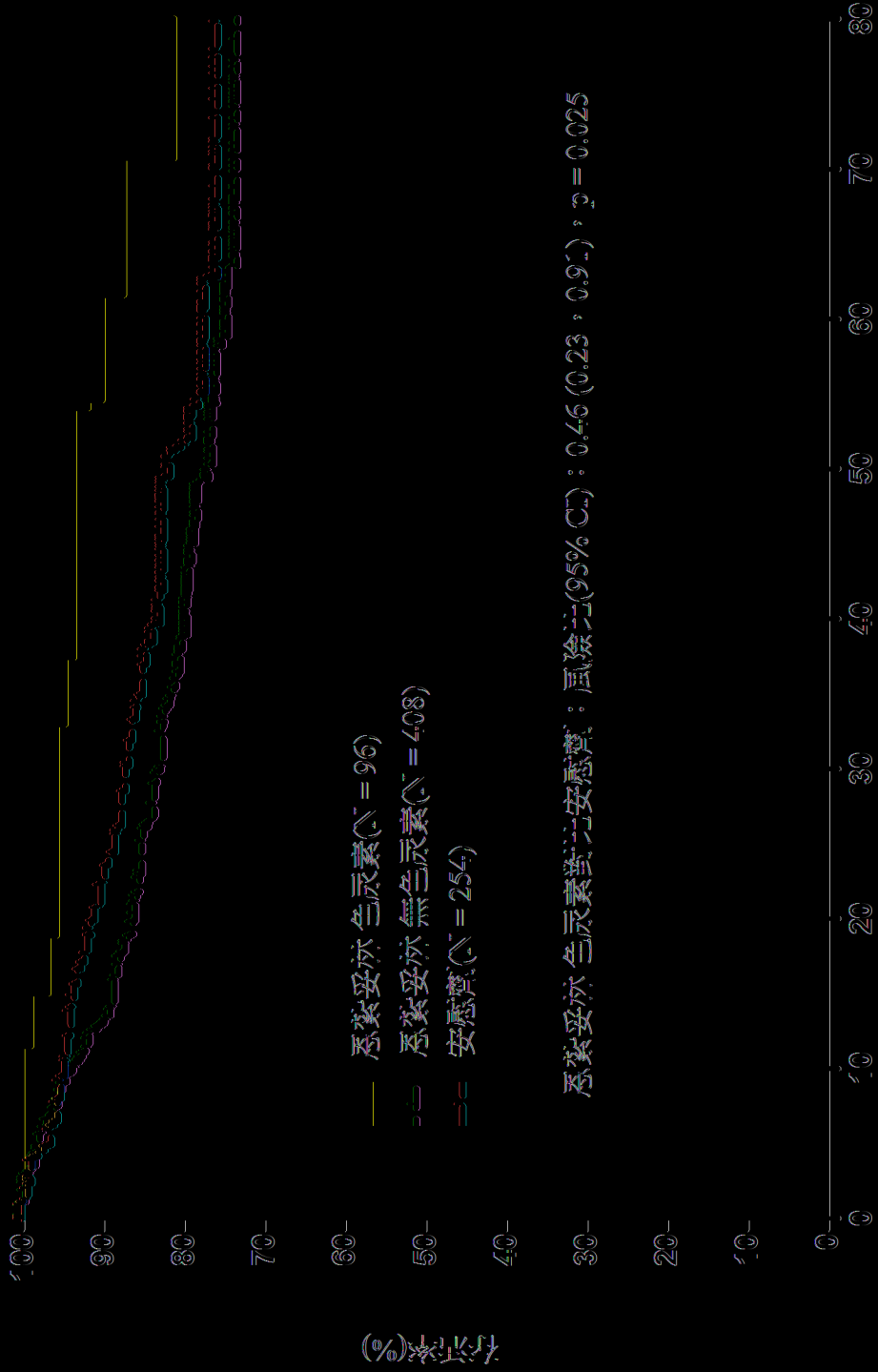


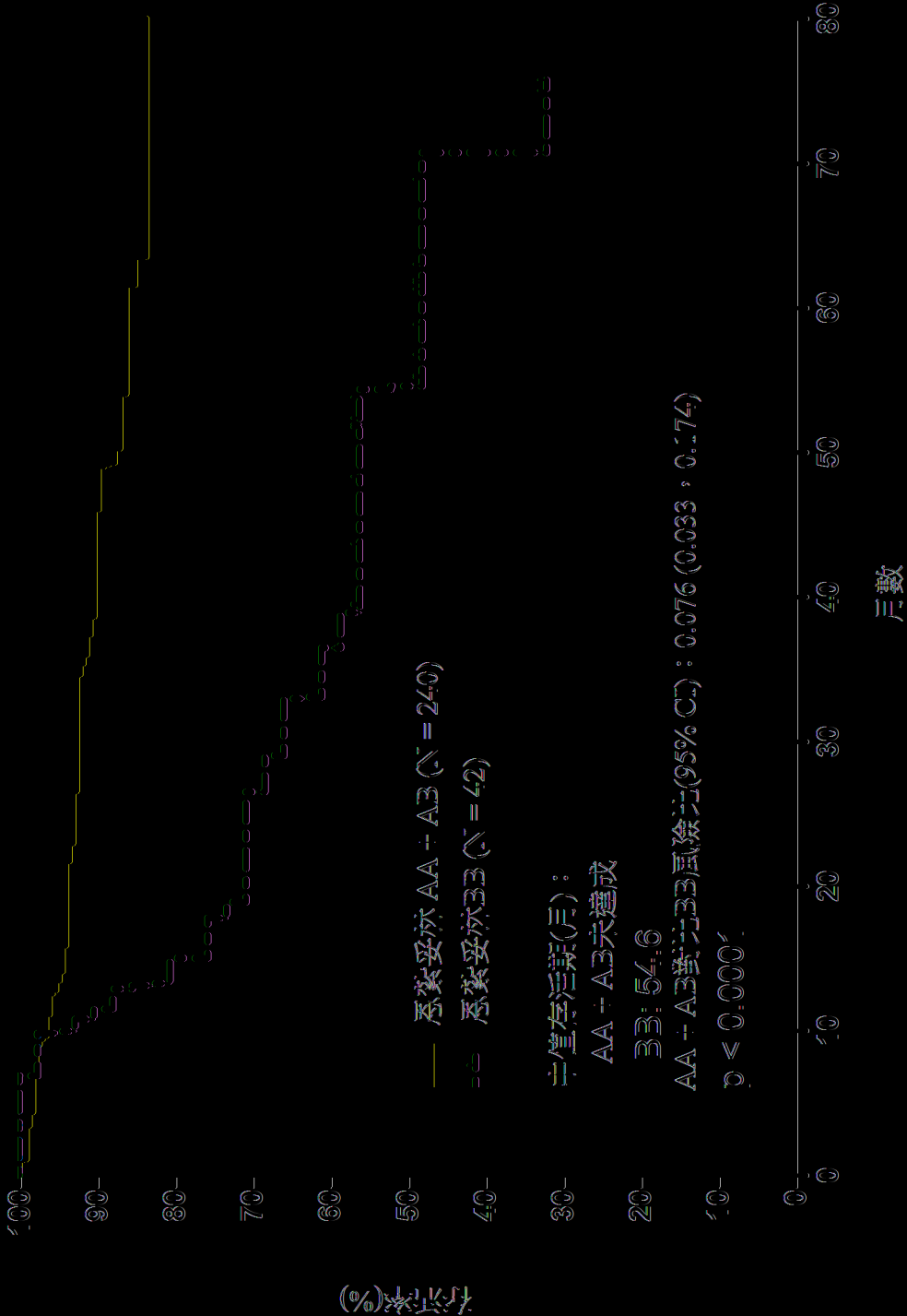
圖 1

時點對連續體存活率Kaplan-Meier曲線



[圖1C]

經系統妥仿治療之患者之Kaplan-Meier三級
事件發生率之比較



[圖2A]

經安惠寶治療之帶有不同基因型之患者之持續存活率

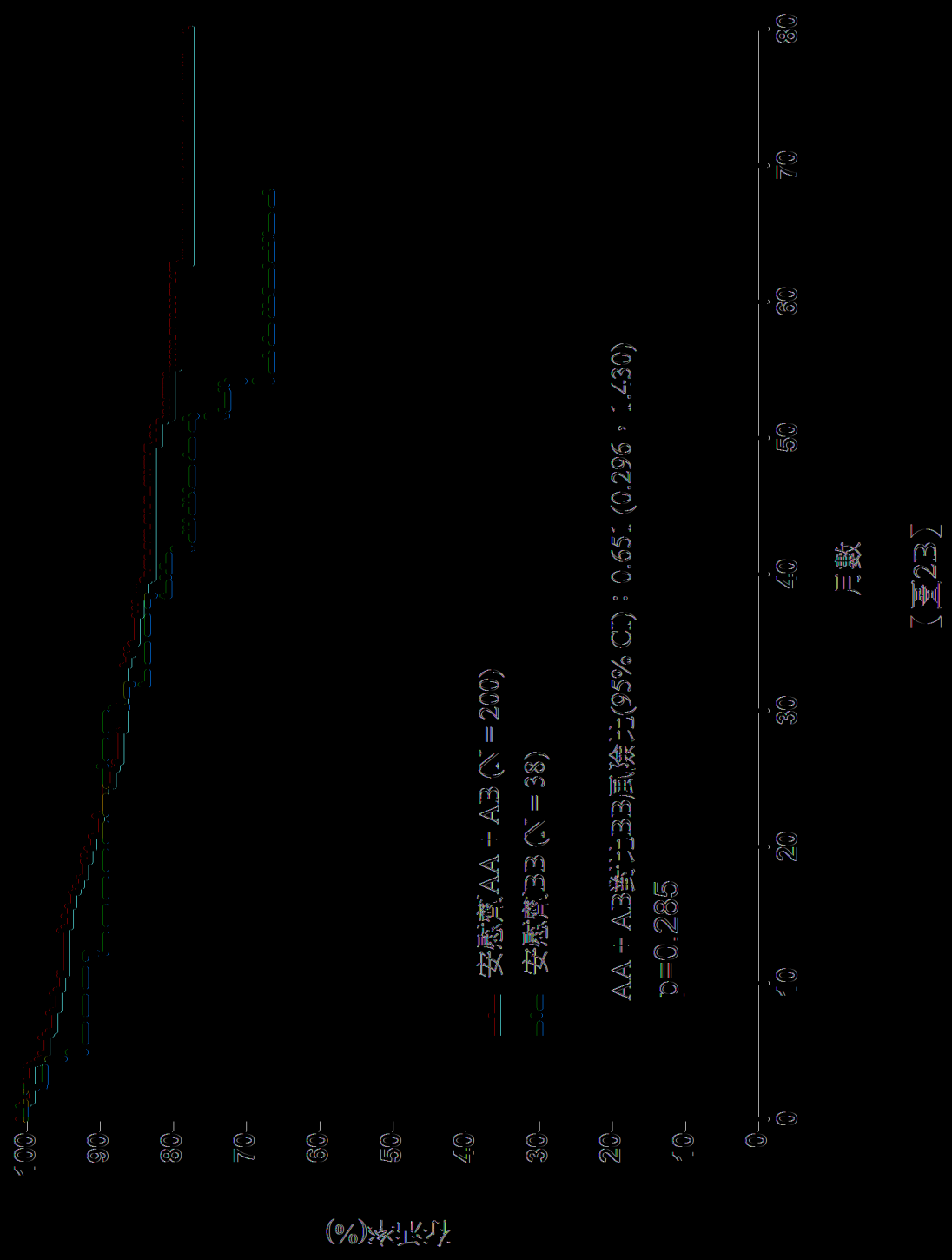
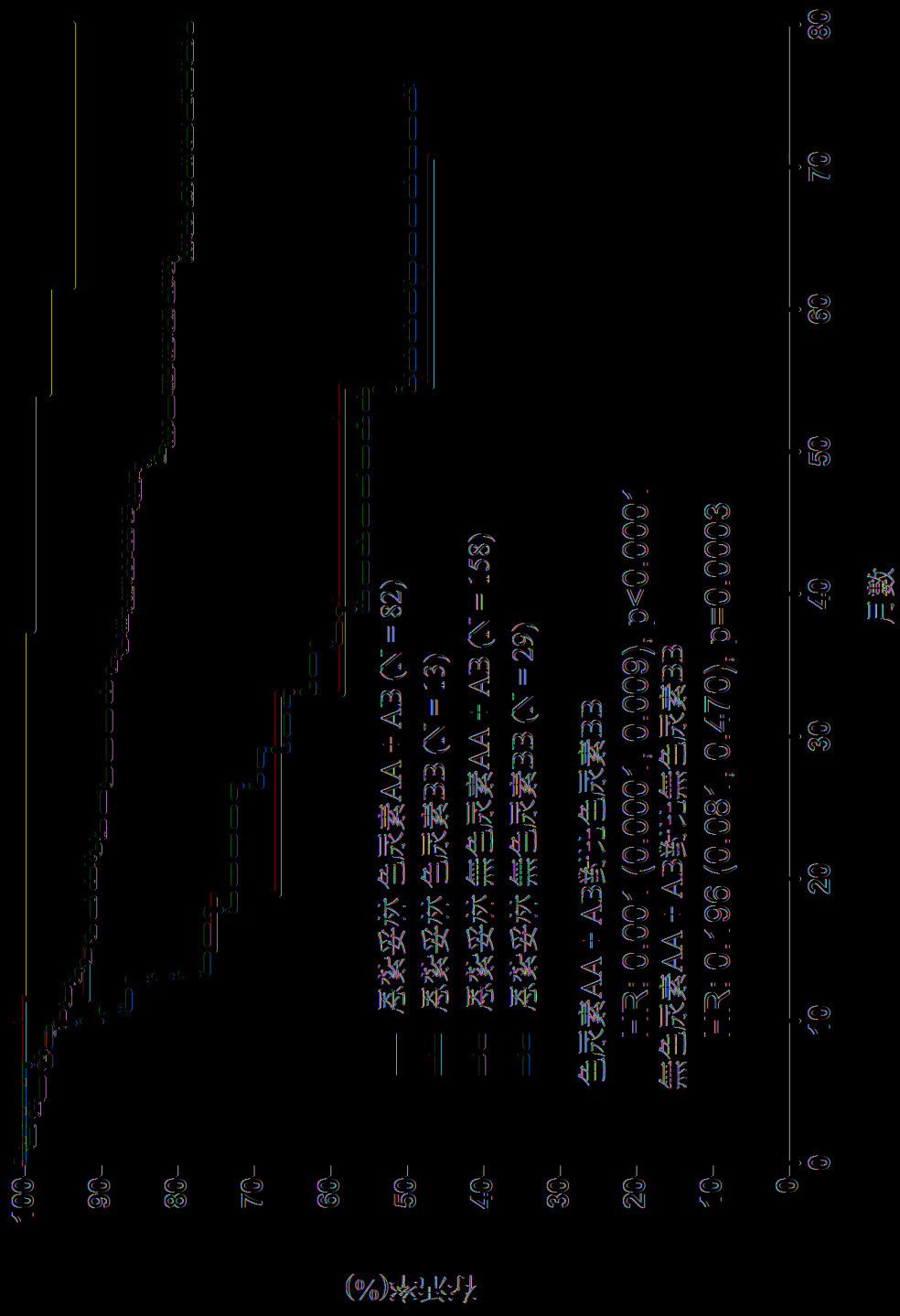


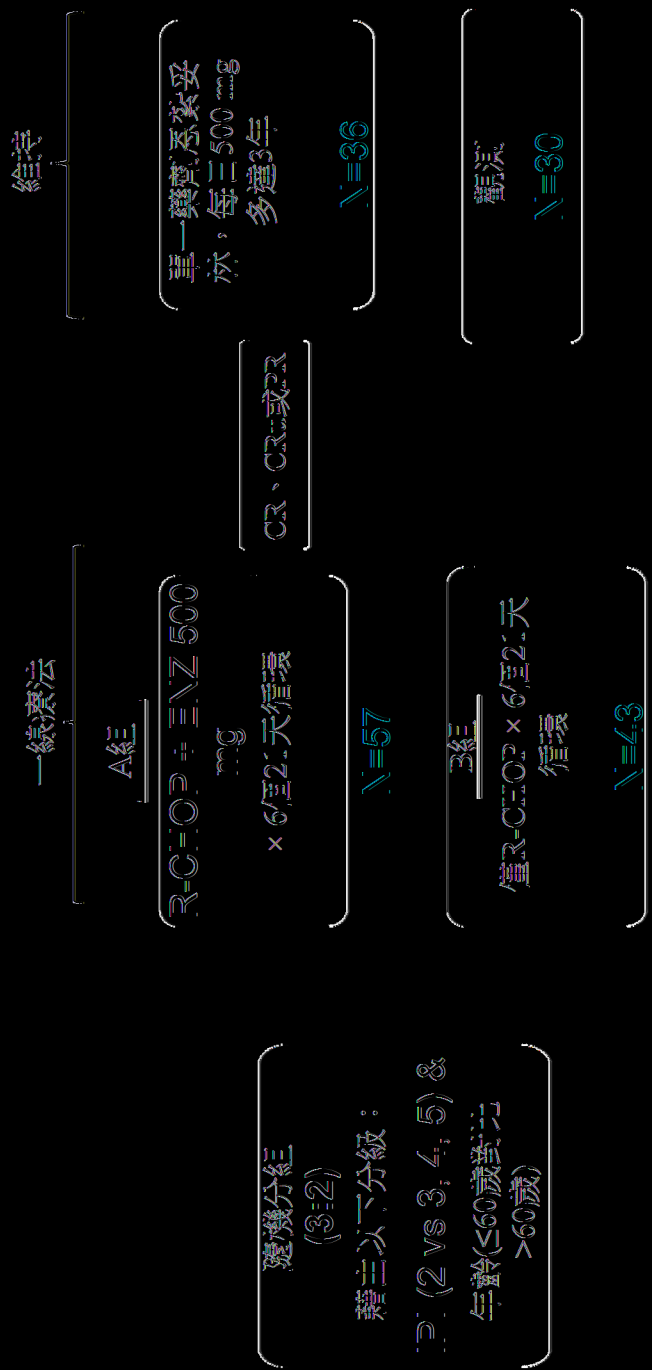
表 1 試驗之綠體存活率Kaplan-Meier主線
色尿素與s309605之交互作用



註釋：子組比較之實無多樣性調整。
RR =風險比；p = Logrank測試。

[圖2C]

中度及高度風除DLC中階段二：續RCFOP + 惡劣受林對：RCFOP

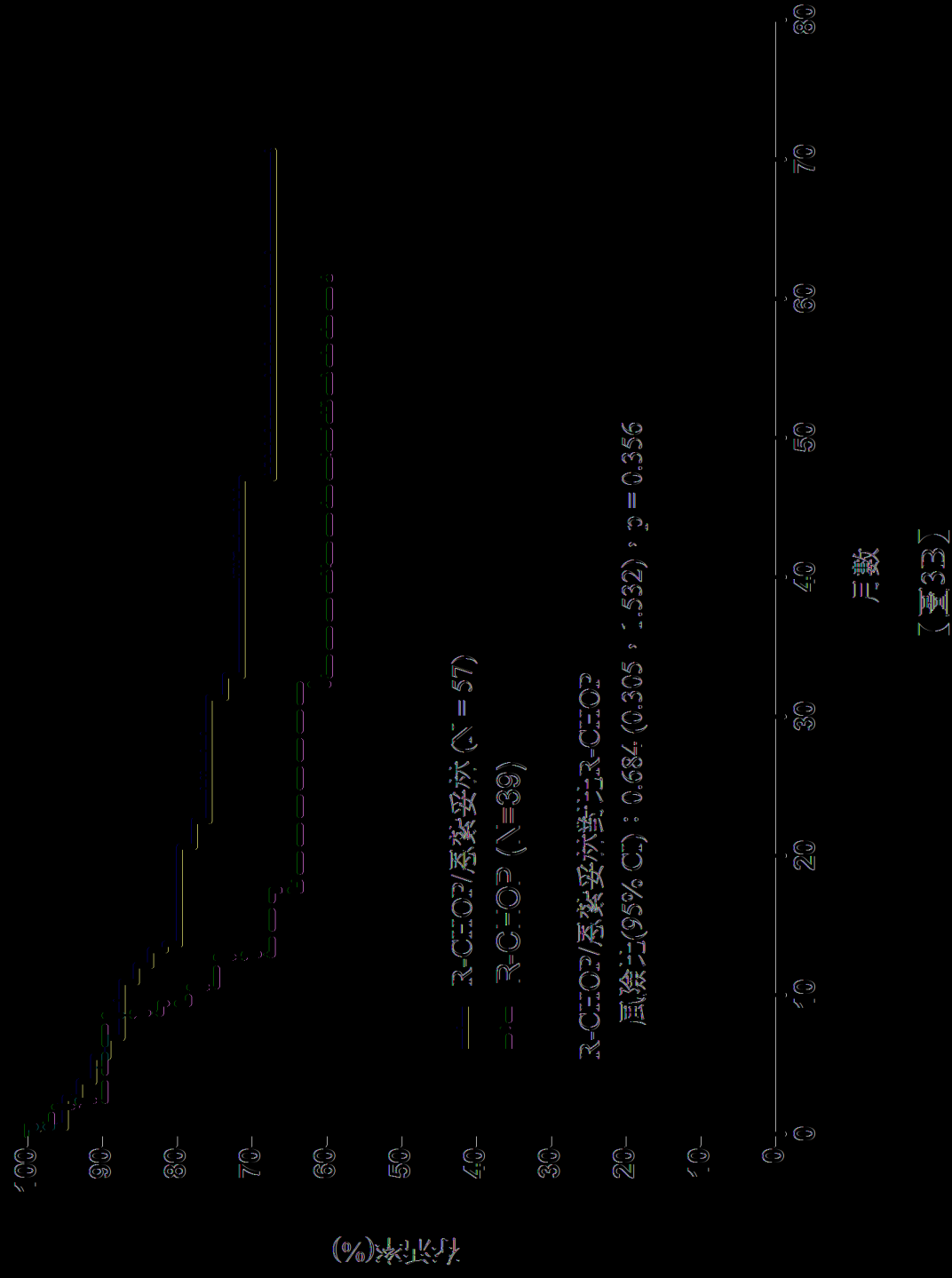


。 左第6循環結束時進行完全再分類，三根據觀察二作組(WGC)準則，999對反應進行分類。

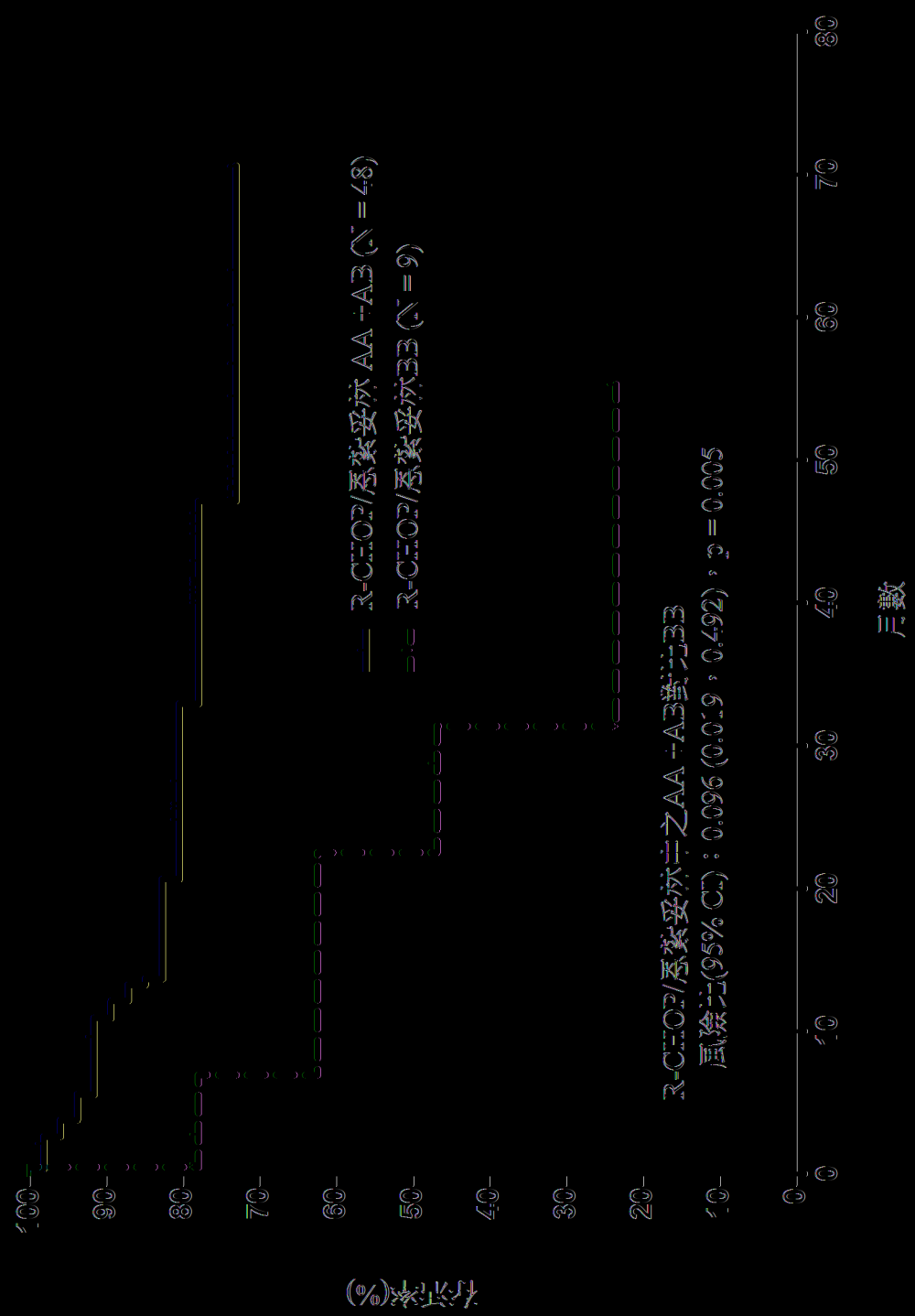
。 左A組中繼續維持療法，三每8週評估反應。

[圖3A]

S028一續
Zepem-Veier時具裝止事信三級總置左活率

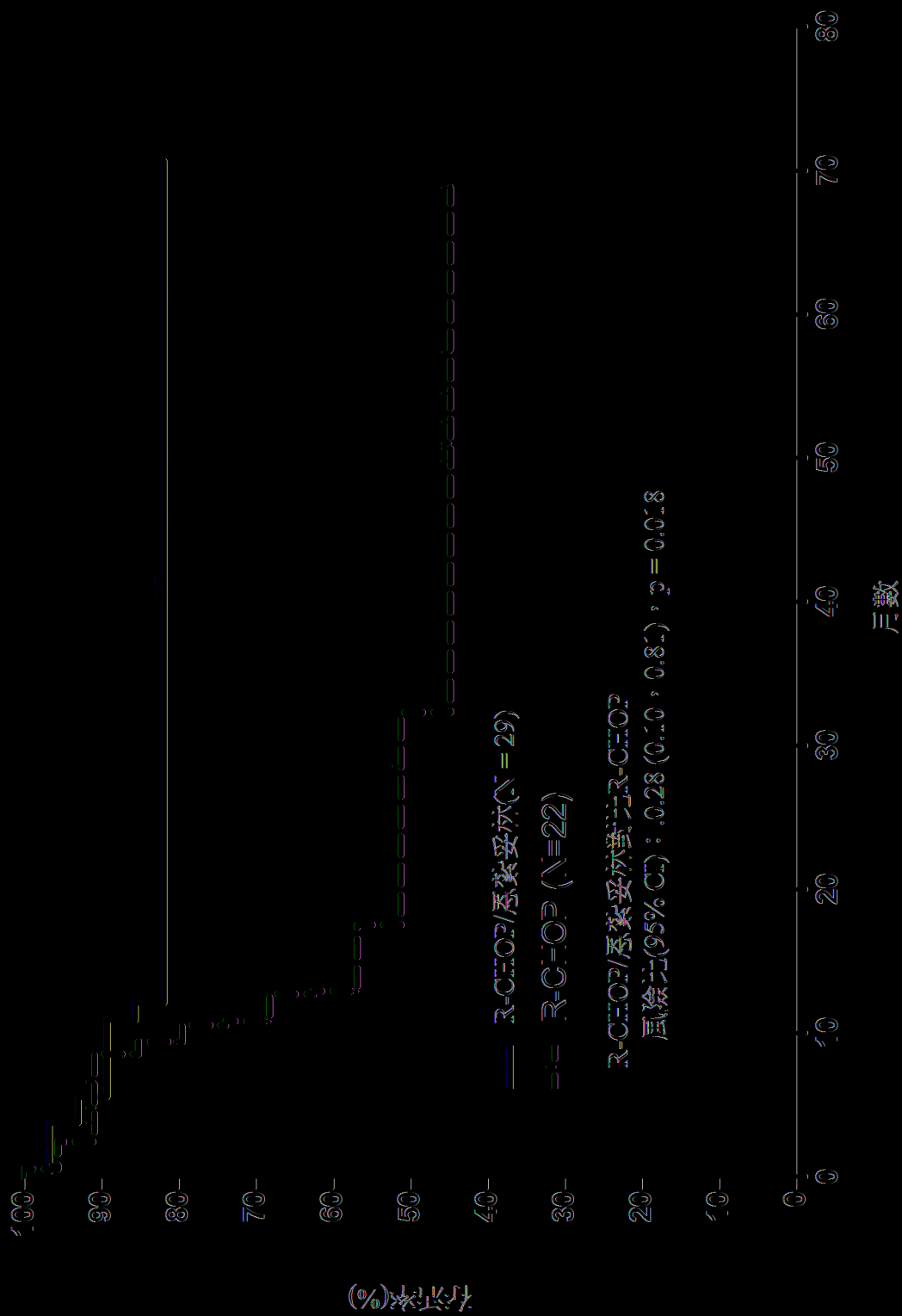


S028一續
經系受於R-CHOP治療之帶有不同基因型之患者中的總體存活率



[圖3C]

研究S028 Kaplan-Meier生存曲線圖分層>2三基五亞為AA + AB之患者中之總體存活率

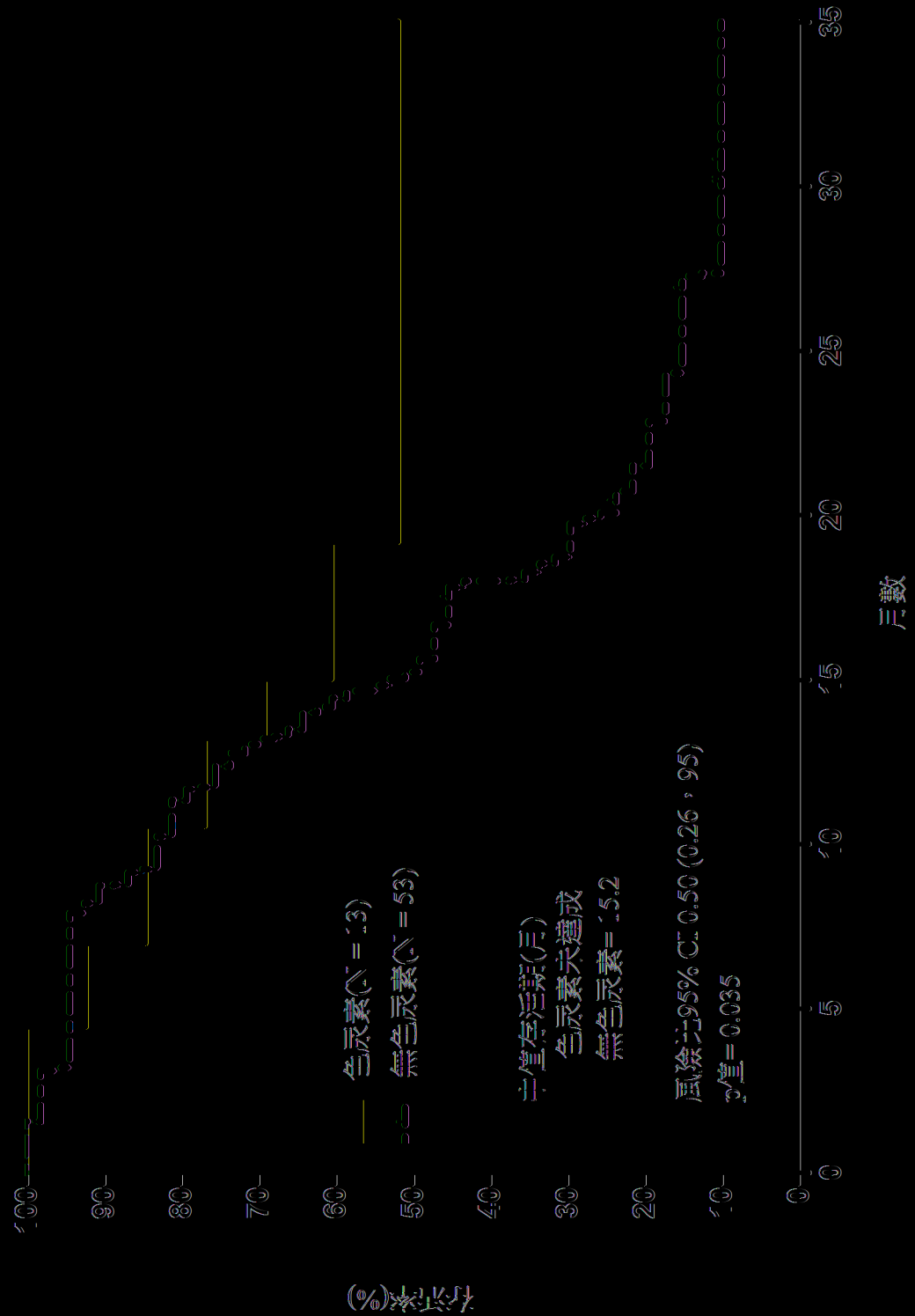


[圖3E]

研究S028 Kaplan-Meier 三級累積分佈 >2 三級五級為AA + AB之患者中之DFS



Kaplan-Meier 曲線，展示色尿素組及無色尿素組中之時腎對之總體存活率



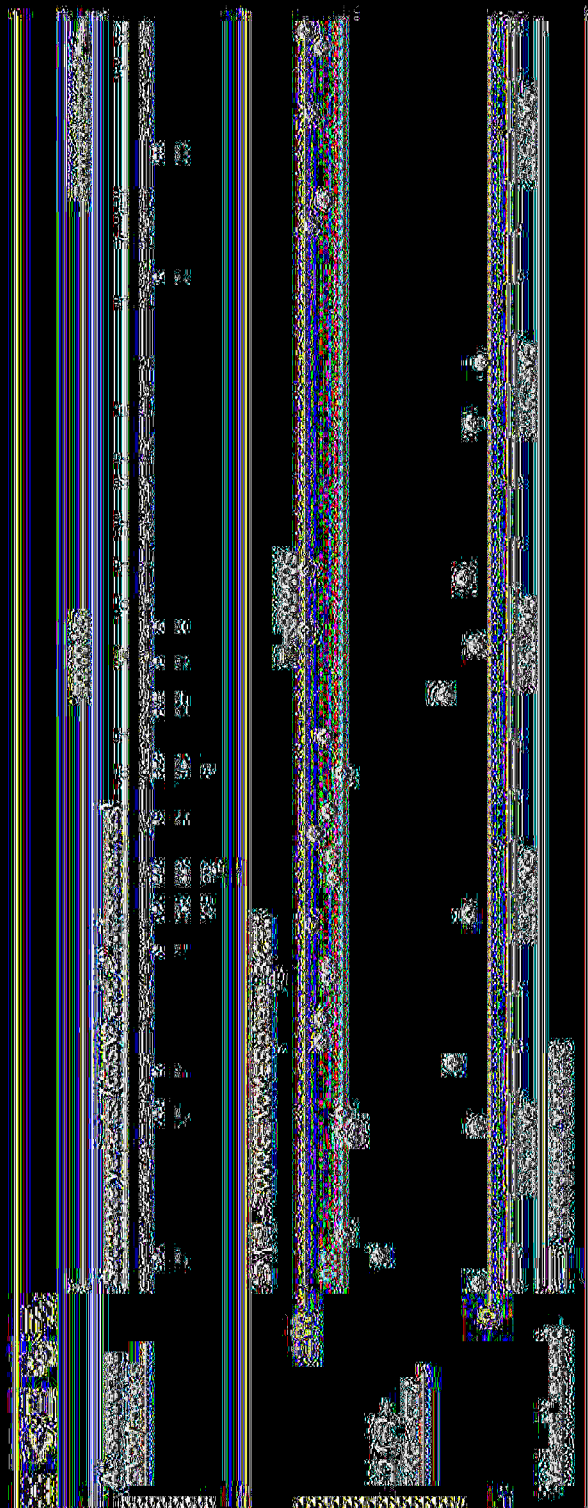
色尿素經總體「尿液變色」。

[圖 4.3]

[illegible]

三民主義及三民主義之統一

三才圖會 卷三 雜考 三 五〇三 人



CEAI

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477	1478	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486	1487	1488	1489	1490	1491
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------