



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0711011-1 A2



(22) Data de Depósito: 18/05/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)

(51) Int.CI.:
G01N 33/48 2006.01

(54) Título: MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA PARA UM ESTADO DE DOENÇA, MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UMA TERAPIA DE DROGA COM CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM UM ALVO MOLECULAR E SISTEMA PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA INDIVIDUALIZADA PARA UM ESTADO DE DOENÇA

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2006 US 60/747,645

(73) Titular(es): MOLECULAR PROFILING INSTITUTE, INC.

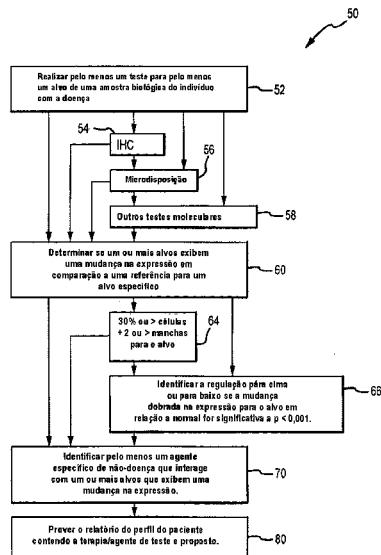
(72) Inventor(es): DANIEL D. VAN HOFF, ROBERT PENNY

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US07069286 de 18/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/137187 de 29/11/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA PARA UM ESTADO DE DOENÇA, MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UMA TERAPIA DE DROGA COM CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM UM ALVO MOLECULAR E SISTEMA PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA INDIVIDUALIZADA PARA UM ESTADO DE DOENÇA Trata-se de um sistema e um método para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular, e especialmente para cânceres, que inclui o perfil molecular de uma amostra biológica do paciente, a determinação se alguma descoberta molecular inclui um ou mais genes, uma ou mais proteínas expressas em genes, um ou mais mecanismos moleculares, e/ou se as combinações de tais exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência, e a identificação de uma terapia ou um agente de doença não-específica com capacidade de interação com os genes, as proteínas expressas em genes, os mecanismos moleculares, ou as combinações de tais descobertas moleculares que exibiram uma mudança na expressão.



P10711011-1

MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA
PARA UM ESTADO DE DOENÇA, MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UMA
TERAPIA DE DROGA COM CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM UM ALVO
MOLECULAR, SISTEMA PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA
5 INDIVIDUALIZADA PARA UM ESTADO DE DOENÇA

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se de maneira geral à aplicação de um perfil molecular para prover um sistema e um método para a determinação da intervenção médica para um estado de doença particular. O sistema e o método podem ser executados em qualquer estágio da doença. Particularmente, a presente invenção refere-se a um sistema e a um método para a determinação da intervenção médica para um paciente gravemente doente, por exemplo, um paciente com câncer que progrediu em pelo menos dois regimes quimioterápicos ou hormonais, em que o método inclui um perfil molecular de uma amostra biológica do paciente, a determinação se alguma descoberta molecular inclui um ou mais genes, proteínas expressas por genes, mecanismos moleculares e/ou se as combinações de tais descobertas moleculares exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência normal, e a identificação de uma terapia medicamentosa capacidade de interação com os genes, as proteínas expressas por genes, os mecanismos moleculares, ou as combinações de tais descobertas moleculares que exibiram uma mudança na expressão.

Antecedentes da Invenção

Os estados de doença nos pacientes são tratados tipicamente com regimes ou terapias de tratamento que são selecionados de acordo com critérios com bases clínicas; isto é, uma terapia ou um regime do tratamento é selecionado para um paciente com base na determinação de que o paciente foi diagnosticado com uma doença particular (cujo diagnóstico foi feito a partir de exames diagnósticos clássicos). Embora os

mecanismos moleculares por trás de vários estados de doença tenham sido temas de estudo há muitos anos, a aplicação específica do perfil molecular de um indivíduo doente na determinação de regimes e terapias de tratamento para esse 5 indivíduo foi para a doença específica e não extensamente almejada.

Alguns regimes de tratamento foram determinados ao utilizar um perfil molecular em combinação com a caracterização clínica de um paciente, tais como as 10 observações feitas por um médico (tal como um código para a Classificação Internacional de Doenças, por exemplo, e as datas em que tais códigos foram determinados), os resultados de testes de laboratório, raios X, os resultados de biópsia, as declarações feitas pelo paciente e quaisquer outras 15 informações médicas tipicamente fundamentais para que um médico faça um diagnóstico de uma doença específica. No entanto, a utilização de uma combinação de material de seleção com base em um perfil molecular e as caracterizações 20 clínicas (tal como o diagnóstico de um tipo particular de câncer) para determinar um regime ou uma terapia de tratamento apresenta um risco de que um regime de tratamento eficaz pode ser negligenciado para um indivíduo particular, uma vez que alguns regimes de tratamento podem funcionar bem 25 para estados de doença diferentes, mesmo que sejam associados com o tratamento de um tipo particular de estado de doença.

Os pacientes com câncer metastático são de interesse particular para os médicos que os acompanham. A maior parte dos pacientes com câncer metastático eventualmente se afasta das opções de tratamento para seus 30 tumores. Estes pacientes têm opções muito limitadas depois que seu tumor progrediu nas terapias de linha de frente e segunda linha padrão (e algumas vezes a terceira linha ou mais). Embora estes pacientes possam participar de

experimentações clínicas para as Fases I e II para novos agentes anticâncer, eles devem geralmente preencher critérios de elegibilidade bastante estritos para proceder dessa maneira. Os estudos mostraram que, quando os pacientes 5 participam destes tipos de experimentação, o novo agente anticâncer pode acarretar taxas de resposta em qualquer lugar de 5% a 10% em média nos ambientes da Fase I a 12% nos ambientes da Fase II. Estes pacientes também têm a opção de decidir por receber o melhor cuidado de suporte para o 10 tratamento dos seus sintomas.

Recentemente, tem havido uma explosão de interesse pelo desenvolvimento de novos agentes anticâncer que sejam direcionados contra um receptor da superfície da célula ou contra um produto de genes até regulado ou amplificado. Esta 15 abordagem foi satisfeita com algum sucesso (por exemplo, Herceptina contra HER2/neu em células de câncer de mama, rituximab contra CD20 em células de linfoma, bevacizumab contra VEGF, Cetuximab contra EGFR, etc.). No entanto, os tumores dos pacientes ainda progridem eventualmente nestas 20 terapias. Se um número maior de alvos ou de descobertas moleculares tais como mecanismos moleculares, genes, proteínas expressas por genes e/ou as combinações de tais for medido no tumor de um paciente, podem ser verificados alvos ou descobertas moleculares adicionais que podem ser 25 explorados ao utilizar agentes terapêuticos específicos. A identificação de múltiplos agentes que podem tratar múltiplos alvos ou mecanismos subjacentes deve propiciar a um paciente com câncer metastático uma alternativa terapêutica viável aos regimes de tratamento que existem atualmente.

30 Conseqüentemente, há uma necessidade quanto a um sistema e um método para a determinação de uma intervenção médica individualizada para um estado de doença com base em um perfil molecular que é utilizado para atingir genes

específicos e/ou proteínas expressas por gene com drogas ou agentes específicos que independem do diagnóstico da linhagem da doença.

Descrição Resumida da Invenção

5 A presente invenção refere-se a um sistema e a um método para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular. Um método exemplificador da presente invenção para a determinação da intervenção médica para um estado de doença
10 inclui as etapas de realização de um teste para um gene e/ou um teste para uma proteína expressa por gene de uma amostra biológica de um indivíduo doente, a determinação de quais genes e/ou proteínas expressas por gene exibiram mudanças na expressão em comparação a uma referência, e a identificação
15 de uma terapia de droga utilizada para a interação com o gene e/ou as proteínas expressas por gene que exibiram uma mudança de expressão que não fica limitada a uma única doença. Em um aspecto desta realização exemplificadora da invenção, a etapa de identificação de uma terapia de droga utilizada para a
20 interação com um gene e/ou proteína expressa por gene que exibiu uma mudança na expressão pode incluir a etapa de identificação de uma terapia de droga a partir de uma revisão automatizada de um banco de dados e/ou de bancos de dados de literatura extensiva gerados a partir das experimentações
25 clínicas.

Em um outro aspecto da realização exemplificadora da presente invenção descrita acima, a etapa de realização de um teste para um gene e/ou um teste para uma proteína expressa por gene pode incluir a etapa de execução de uma análise imuno-histoquímica (IHC) e/ou uma análise de microdisposição. Além disso, a etapa de execução de uma análise de microdisposição pode incluir a etapa de execução de uma análise que utiliza uma microdisposição de expressão,

uma microdisposição hibridização genômica comparativa (CGH), uma microdisposição de polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP), uma hibridização fluorescente in-situ (ISH), uma hibridização in-situ (ISH) e uma disposição proteômica. Além 5 disso, a etapa de execução de uma análise de IHC pode incluir a etapa de execução de uma análise de IHC para uma proteína expressa por gene que inclui pelo menos um dentre Her2/Neu, ER, PR, c-kit, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Ciclina D1, bc12, COX-2, Receptor de androgênio, CD52, PDGFR, AR, CD25 e VEGF.

10 Em um outro aspecto da invenção, a etapa de execução de uma análise de microdisposição no método exemplificador descrito acima para a determinação da intervenção médica para um estado de doença pode incluir a etapa de execução de uma análise de microdisposição para um 15 gene que inclui pelo menos um dentre BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRD1, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF1, VEGF, TOP1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, 20 TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Epiregulina, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, FSHPRH1, receptor de folato, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODC1, PPARG, PPARGC1, VHL, Beta Receptor de Linfotoxina, Myc, 25 TOP2B Topoisomerase II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, caveolina e NFKB1.

Contudo, em um outro aspecto do método exemplificador da presente invenção descrito acima, a etapa de realização de um teste para um gene e/ou um teste para uma 30 proteína expressa por gene de uma amostra biológica de um indivíduo doente pode incluir a etapa de execução de uma análise imuno-histoquímica em um tumor e a etapa de determinação de quais genes e/ou proteínas expressas por gene exibem uma mudança na expressão em comparação a uma

referência pode incluir a etapa de determinação se 30% ou mais das células do tumor estavam tingidas com +2 ou mais para uma proteína expressa por gene particular. Contudo, em um outro aspecto do método exemplificador da presente 5 invenção descrito acima, a etapa de realização de um teste para um gene e/ou um teste para uma proteína expressa por gene de uma amostra biológica de um indivíduo doente pode incluir a etapa de execução de uma análise de microdisposição em um tumor e a etapa de determinação de quais genes e/ou 10 proteínas expressas por gene exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência pode incluir a etapa de identificação de quais genes são regulados para cima ou regulados para baixo mediante a determinação se a mudança completa da expressão para um gene particular relativo a um 15 tecido normal de referência da origem é significativa em $p < 0,001$. Além disso, o método exemplificador da presente invenção descrito acima para a determinação da intervenção médica para um estado de doença também pode incluir a etapa de provisão de um relatório do perfil do paciente que 20 identifica a mudança na expressão para os genes e/ou as proteínas expressas por gene juntamente com uma terapia de droga possível para a interação com cada um dos genes e/ou as proteínas expressas por gene que exibem uma mudança na expressão.

25 Uma outra realização exemplificadora da presente invenção refere-se a um método para a identificação de uma terapia de droga com capacidade de interação com um alvo molecular que inclui as etapas de identificação de um alvo molecular em uma pluralidade de indivíduos doentes que exibem 30 uma mudança na expressão quando comparados a uma referência normal, a administração de uma terapia de droga aos indivíduos doentes que exibem a mudança na expressão do alvo molecular e a determinação todas as mudanças no alvo

molecular dos indivíduos doentes após a terapia de droga. Além disso, em um aspecto desta realização exemplificadora de um método para a identificação de uma terapia de droga com capacidade de interação com o alvo molecular, a etapa de 5 identificação de um alvo molecular em uma pluralidade de indivíduos doentes que exibem uma mudança na expressão quando comparados a uma referência normal pode incluir a etapa de realização de um teste para um gene e/ou um teste para uma proteína expressa por gene de uma amostra biológica do 10 indivíduo doente em que o teste compreende uma análise imuno-histoquímica (IHC) e/ou uma análise de microdisposição.

Contudo, em uma outra realização exemplificadora da presente invenção, é apresentado um sistema para determinar a intervenção médica individualizada para um estado de doença, 15 em que o sistema inclui um servidor hospedeiro, uma interface do usuário para acesso ao servidor hospedeiro de modo a acessar e inserir dados, um processador para processar os dados inseridos, uma memória acoplada ao processador para armazenar os dados e as instruções processados para: a) 20 acessar um perfil molecular tomado de um espécime biológico de um paciente b) determinar se pelo menos um dentre um gene, uma proteína expressa por gene, um mecanismo molecular e outras descobertas moleculares que resultam do perfil molecular exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência normal e c) 25 acessar um banco de dados da terapia de droga para identificar uma ou mais terapias de droga que interagem com um gene, uma proteína expressa por gene, um mecanismo molecular, e uma outra descoberta molecular que exibiu uma mudança na expressão; e um dispositivo de exibição 30 para exibir um gene, uma proteína expressa por gene, um mecanismo molecular, e outras descobertas moleculares que exibem uma mudança na expressão e as terapias de droga que interagem com elas. Com respeito à realização exemplificadora

da presente invenção dirigida ao sistema para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença, o perfil molecular tomado do espécime biológico pode incluir a mesma análise imuno-histoquímica (IHC) e a análise 5 de microdisposição descrita acima com referência à primeira realização exemplificadora da presente invenção. Além disso, os tipos diferentes destas análises juntamente com os genes analisados ao utilizar estas análises podem ser os mesmos que aqueles descritos acima com referência à primeira realização 10 exemplificadora da presente invenção que se refere a um método para a determinação da intervenção médica para um estado de doença.

Uma outra realização exemplificadora da presente invenção refere-se ainda a um método para a determinação da 15 intervenção médica para um estado de doença que inclui as etapas de realização de pelo menos um teste molecular para pelo menos um alvo de uma amostra biológica de um indivíduo doente, a determinação se o alvo exibe uma mudança na expressão em comparação a uma referência e a identificação de 20 pelo menos um agente de doença não-específica que interage com o alvo que exibe uma mudança na expressão. A etapa de identificação de pelo menos um agente de doença não- 25 específica que interage com o alvo pode incluir a etapa de identificação de uma terapia de droga de uma revisão automatizada de uma base de literatura extensiva e/ou de uma revisão automatizada de dados gerados das experimentações clínicas. Além disso, a realização exemplificadora da 30 presente invenção que se refere a um método para a determinação da intervenção médica para um estado de doença também pode incluir a etapa de provisão de um relatório do perfil do paciente que inclui os resultados de teste do paciente para vários alvos e todas as terapias propostas com base naqueles resultados.

A etapa de realização de pelo menos um teste molecular para pelo menos um alvo de uma amostra biológica de um indivíduo doente na realização exemplificadora da presente invenção que se refere a um método para a determinação da intervenção médica para um estado de doença pode incluir todas as análises descritas acima que se referem à análise imuno-histoquímica (IHC) e análise de microdisposição e aos genes analisados ao utilizar essas análises.

Breve Descrição dos Desenhos

10 A Figura 1 ilustra um diagrama de blocos de uma realização exemplificadora de um sistema para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular que utiliza um perfil molecular do espécime biológico de um paciente de doença não-específica.

15 A Figura 2 é um fluxograma de uma realização exemplificadora de um método para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular que utiliza um perfil molecular do espécime biológico de um paciente de doença não-específica.

20 As Figuras 3A a 3D ilustram um relatório do perfil do paciente exemplificador de acordo com a etapa 80 da Figura 2.

25 A Figura 4 é um fluxograma de uma realização exemplificadora de um método para a identificação de uma terapia de droga/agente com capacidade de interação com um alvo.

30 As Figuras 5-14 são fluxogramas e diagramas que ilustram várias partes de um sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações de acordo com a presente invenção.

As Figuras 15-25 são impressões da tela do computador associadas com várias partes do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em

informações mostrado nas Figuras 5-14.

Descrição Detalhada

A descrição detalhada de realizações exemplificadoras da presente invenção faz referência aos desenhos e Figuras, que mostram a realização exemplificadora para ilustração e o seu melhor modo. Embora estas realizações exemplificadoras tenham sido descritas em detalhes suficientes para permitir que os elementos versados na técnica pratiquem a invenção, deve ser compreendido que outras realizações podem ser realizadas e que mudanças lógicas e mecânicas podem ser feitas sem que se desvie do caráter e âmbito da invenção. Desse modo, a descrição detalhada da presente invenção é apresentada para finalidades de ilustração somente e não de limitação. Por exemplo, as etapas citadas em qualquer uma das descrições do método ou do processo podem ser executadas em qualquer ordem e não se limitam à ordem apresentada. Além disso, qualquer uma das funções ou etapas pode ser terceirizada ou executada por terceiros. Além disso, qualquer referência ao singular inclui realizações no plural e qualquer referência a mais de um componente pode incluir uma realização no singular.

Para fins de brevidade, uma rede de dados convencional, o desenvolvimento da aplicação e outros aspectos funcionais dos sistemas (e componentes dos componentes operacionais individuais dos sistemas) podem não ser descritos em detalhes na presente invenção. Além disso, as linhas de conexão mostradas nas várias Figuras contidas na presente invenção se prestam a representar relações funcionais exemplificadoras e/ou acoplamentos físicos entre os vários elementos. Deve ser observado que várias relações funcionais alternativas ou adicionais ou conexões físicas podem estar presentes em um sistema prático.

Os vários componentes do sistema discutidos na

presente invenção podem incluir um ou mais dos seguintes: um servidor hospedeiro ou outros sistemas computacionais incluindo um processador para processamento de dados digitais; uma memória acoplada ao processador para armazenar 5 dados digitais; um digitador de entrada acoplado ao processador para inserir dados digitais; um programa de aplicativo armazenado na memória e acessível pelo processador para direcionar o processamento dos dados digitais pelo processador; um dispositivo de exibição acoplado ao 10 processador e uma memória para exibir as informações derivadas dos dados digitais processadas pelo processador; e uma pluralidade de bancos de dados. Vários bancos de dados utilizados na presente invenção podem incluir: dados sobre os pacientes tais como o histórico de família, a demografia e 15 dados ambientais, dados de amostra biológicos, dados prévios ao tratamento e do protocolo, dados clínicos dos pacientes, dados sobre o perfil molecular de amostras biológicas, dados sobre agentes de droga terapêuticos e/ou drogas sendo investigadas, uma biblioteca de genes, uma biblioteca de 20 doenças, uma biblioteca de drogas, dados sobre o acompanhamento do paciente, dados sobre a administração de arquivos, dados sobre a administração financeira, dados sobre o faturamento e/ou dados similares úteis na operação do sistema. Conforme será apreciado pelos elementos versados na 25 técnica, o computador do usuário pode incluir um sistema operacional (por exemplo, Windows NT, 95/98/2000, OS2, UNIX, Linux, Solaris, MacOS, etc.), bem como vários softwares de suporte convencionais e drivers tipicamente associados com os computadores. O computador pode incluir qualquer computador 30 pessoal apropriado, computador em rede, estação de trabalho, minicomputador, mainframe, ou outros ainda. O computador do usuário pode estar em um ambiente doméstico ou médico/de negócios com acesso a uma rede. Em uma realização

exemplificadora, o acesso ocorre através de uma rede ou da Internet através de um pacote de software Web-browser comercialmente disponível.

Conforme utilizado na presente invenção, o termo "rede" irá incluir qualquer dispositivo de comunicação eletrônico que incorpore componentes de hardware e de software. A comunicação entre as partes pode ser realizada através de qualquer canal de comunicação apropriado, tais como, por exemplo, uma rede telefônica, extranet, intranet, Internet, dispositivo de ponto de interação, assistente digital pessoal (por exemplo, Palm Pilot®, Blackberry®), telefone celular, quiosque, etc.), comunicações on-line, comunicações via satélite, comunicações off-line, comunicações sem fio, comunicações via transponder, rede de área local (LAN), rede de longa distância (WAN), dispositivos em rede ou conectados, teclado, mouse e/ou qualquer comunicação ou modalidade para a inserção de dados apropriada. Além disso, embora o sistema seja descrito normalmente na presente invenção como sendo executado com protocolos de comunicações de TCP/IP, o sistema também pode ser executado ao utilizar IPX, Appletalk, IP-6, NetBIOS, OSI ou o qualquer série de protocolos existentes ou futuros. Se a rede estiver na forma de uma rede pública, tal como a Internet, pode ser vantajoso presumir que a rede não é segura, e que fica aberta a bisbilhoteiros. As informações específicas relacionadas aos protocolos, aos padrões e ao aplicativo de software utilizado em conexão com a Internet são geralmente conhecidas pelos elementos versados na técnica e, como tais, não necessitam ser detalhadas na presente invenção. Vide, por exemplo, DILIP NAIK, INTERNET STANDARDS AND PROTOCOLS (1998); JAVA 2 COMPLETE, vários autores, (Sybex 1999); DEBORAH RAY E ERIC RAY, MASTERING HTML 4.0 (1997); e LOSHIN, TCP/IP CLEARLY EXPLAINED (1997) e DAVID GOURLEY E

BRIAN TUFTY, HTTP, THE DEFINITIVE GUIDE (2002), cujo conteúdo é aqui incorporado a título de referência.

Os vários componentes do sistema podem ser independente, separada ou coletivamente acoplados 5 apropriadamente à rede através dos links de dados que incluem, por exemplo, uma conexão a um Provedor de Serviços da Internet (ISP) sobre o circuito local tal como utilizado tipicamente em conexão a uma comunicação de modem padrão, modem a cabo, redes Dish, ISDN, Linha do Assinante Digital 10 (DSL) ou vários métodos de comunicação sem fio, vide, por exemplo, GILBERT HELD, UNDERSTANDING DATA COMMUNICATIONS (1996), que é aqui incorporado a título de referência. Deve ser observado que a rede pode ser implementada como outros tipos de redes, tais como uma rede de televisão interativa 15 (ITV). Além disso, o sistema contempla a utilização, a venda ou a distribuição de quaisquer bens, serviços ou informações em qualquer rede que tenha a funcionalidade similar descrita na presente invenção.

Conforme utilizado na presente invenção, a 20 "transmissão" pode incluir o envio de dados eletrônicos de um componente do sistema a outro sobre uma conexão de rede. Adicionalmente, conforme utilizado na presente invenção, os "dados" podem incluir informações abrangentes tais como comandos, perguntas, arquivos, dados para armazenamento e 25 outros ainda na forma digital ou qualquer outra forma.

O sistema contempla utilizações em associação com serviços da Web, computação de utilidade pública, computação difusa e individualizada, soluções para segurança e identidade, computação autônoma, computação de artigos 30 negociáveis, soluções para mobilidade e sem fio, fonte aberta, biométrica, computação em grade e/ou computação em malha.

Quaisquer bancos de dados discutidos na presente

invenção podem incluir uma estrutura relacional, hierárquica, gráfica ou orientada ao objeto e/ou quaisquer outras configurações do banco de dados. Os produtos comuns do banco de dados que podem ser utilizados para implementar os bancos de dados incluem DB2 da IBM (White Plains, NY), vários produtos de bancos de dados disponíveis junto à Oracle Corporation (Redwood Shore, CA), Microsoft Access ou Microsoft SQL Server da Microsoft Corporation (Redmond, Washington) ou qualquer outro produto apropriado de bancos de dados. Além disso, os bancos de dados podem ser organizados de qualquer maneira apropriada, por exemplo, como tabelas de dados ou tabelas de consulta. Cada registro pode ser um arquivo simples, uma série de arquivos, uma série ligada de campos de dados ou qualquer outra estrutura de dados. A associação de determinados dados pode ser realizada através de qualquer técnica de associação de dados desejada, tais como aquelas conhecidas ou praticadas no estado da técnica. Por exemplo, a associação pode ser realizada manual ou automaticamente. As técnicas de associação automáticas podem incluir, por exemplo, uma busca no banco de dados, uma fusão do banco de dados, GREP, AGREP, SQL, ao utilizar um campo-chave nas tabelas para acelerar as buscas, buscas seqüenciais através de todas as tabelas e arquivos, classificando os registros no arquivo de acordo com uma ordem conhecida para simplificar a procura e/ou similares. A etapa de associação pode ser executada por uma função de fusão do banco de dados, por exemplo, ao utilizar um "campo-chave" em bancos de dados ou em setores de dados pré-selecionados.

Mais particularmente, um "campo-chave" divide o banco de dados de acordo com a classe de objetos de alto nível definida pelo campo-chave. Por exemplo, determinados tipos de dados podem ser designados como um campo-chave em uma pluralidade de tabelas de dados relacionadas, e as

tabelas de dados podem ser então ligadas na base do tipo de dados no campo-chave. Os dados que correspondem ao campo-chave em cada uma das tabelas de dados ligadas são preferivelmente os mesmos ou do mesmo tipo. No entanto,

5 tabelas de dados que têm dados similares, embora não idênticos, nos campos-chave, também podem ser ligadas ao utilizar AGREP, por exemplo. De acordo com uma realização, qualquer técnica de armazenamento de dados apropriada pode ser utilizada para armazenar dados sem um formato padrão. As

10 séries de dados podem ser armazenadas ao utilizar qualquer técnica apropriada, incluindo, por exemplo, o armazenamento de arquivos individuais ao utilizar uma estrutura de arquivo ISO/IEC 7816-4; a implementação de um domínio por meio de que um arquivo dedicado é selecionado, o que expõe um ou mais

15 arquivos elementares que contêm uma ou mais séries de dados; a utilização das séries de dados armazenadas em arquivos individuais ao utilizar um sistema de arquivamento hierárquico; as séries de dados armazenadas como registros em um arquivo único (incluindo compressão, SQL acessível,

20 misturado através de uma ou mais chaves, numérica, alfabética por primeira tupla, etc.); Binary Large Object (BLOB) [Grande Objeto Binário]; armazenados como elementos de dados não-agrupados codificados ao utilizar elementos de dados de ISO/IEC 7816-6; armazenados como elementos de dados não-agrupados codificados ao utilizar ISO/IEC Abstract Syntax

25 Notation (ASN. 1) tal como em ISO/IEC 8824 e 8825; e/ou outras técnicas proprietárias que podem incluir métodos de compressão fractal, métodos de compressão de imagem, etc.

Em uma realização exemplificadora, a capacidade de

30 armazenar uma ampla variedade de informações em formatos diferentes é facilitada pelo armazenamento das informações como um BLOB. Desse modo, quaisquer informações binárias podem ser armazenadas em um espaço para armazenamento

associado com uma série de dados. O método BLOB pode armazenar séries de dados como elementos de dados não-agrupados formatados como um bloco de binário através de um deslocamento da memória fixo ao utilizar alocação de 5 armazenamento fixo, técnicas de filas circulares ou as melhores práticas com respeito ao gerenciamento da memória (por exemplo, memória paginada, menos utilizada recentemente, etc.). Ao utilizar os métodos BLOB, a capacidade de armazenar várias séries de dados que têm formatos diferentes facilita o 10 armazenamento de dados por proprietários múltiplos e não-relacionados das séries de dados. Por exemplo, uma primeira série de dados que pode ser armazenada pode ser provida por uma primeira parte, uma segunda série de dados de que pode ser armazenada pode ser provida por uma segunda parte não- 15 relacionada, e ainda uma terceira série de dados que pode ser armazenada pode ser provida por uma terceira parte não-relacionada a primeira e segunda partes. Cada uma destas três séries de dados exemplificadoras pode conter informações 20 diferentes que são armazenadas ao utilizar formatos e/ou técnicas diferentes de armazenamento de dados. Além disso, cada série de dados pode conter subconjuntos de dados que também podem ser distintos de outros subconjuntos.

Conforme indicado acima, em várias realizações, os dados podem ser armazenados sem consideração a um formato 25 comum. No entanto, em uma realização exemplificadora, a série de dados (por exemplo, BLOB) pode ser anotada de uma maneira padrão quando provida para a manipulação dos dados. A anotação pode compreender um cabeçalho curto, um trailer ou outro indicador apropriado relacionado a cada série de dados 30 que é configurada para transmitir informações úteis para o controle das várias séries de dados. Por exemplo, a anotação pode ser chamada de "cabeçalho de condição", "cabeçalho", "trailer" ou "status", na presente invenção, e pode

compreender uma indicação do status da série de dados, ou pode incluir um identificador correlacionado a um emissor específico ou proprietário dos dados. Os bytes de dados subsequentes podem ser utilizados para indicar, por exemplo, 5 a identidade do emissor ou proprietário dos dados, o usuário, o identificador da conta de transação/associação, ou outros ainda. Cada uma destas anotações de condição é adicionalmente discutida na presente invenção.

A anotação da série de dados também pode ser 10 utilizada para outros tipos de informações de status bem como para várias outras finalidades. Por exemplo, a anotação da série de dados pode incluir informações sobre segurança que estabelecem níveis de acesso. Os níveis de acesso podem, por exemplo, ser configurados para permitir que somente 15 determinados indivíduos, níveis de empregados, companhias ou outras entidades acessem séries de dados, ou para permitir o acesso a séries de dados específicas com base na transação, no emissor ou no proprietário dos dados, no usuário, ou outros ainda. Além disso, as informações sobre segurança 20 podem restringir/permitir apenas determinadas ações tais como o acesso, a modificação e/ou a supressão de séries de dados. Em um exemplo, a anotação da série de dados indica que somente o proprietário ou usuário da série de dados pode suprimir uma série de dados, vários usuários identificados 25 podem acessar a série de dados para leitura, e outros são excluídos completamente do acesso à série de dados. No entanto, outros parâmetros de restrição de acesso também podem ser utilizados para permitir que várias entidades acessem uma série de dados com vários níveis de permissão, 30 conforme apropriado. Os dados, incluindo o cabeçalho ou o trailer, podem ser recebidos por um dispositivo de interação autônomo configurado para adicionar, suprimir, modificar ou aumentar os dados de acordo com o cabeçalho ou o trailer.

O elemento versado na técnica também irá apreciar que, por motivos de segurança, todos os bancos de dados, sistemas, dispositivos, servidores ou outros componentes do sistema podem consistir em qualquer combinação destes em uma 5 única posição ou em múltiplas posições, sendo que cada banco de dados ou sistema inclui qualquer uma de várias características de segurança apropriadas, tais como firewalls, códigos de acesso, encriptação, decriptação, compressão, descompressão e/ou similares.

10 A unidade computacional do cliente da Web pode ser adicionalmente equipada com um browser da Internet conectado à Internet ou a uma Intranet ao utilizar dial-up padrão, cabo, DSL ou qualquer outro protocolo de Internet conhecido no estado da técnica. As transações que se originam em um 15 cliente da Web podem passar através de um firewall a fim de impedir o acesso não-autorizado de usuários de outras redes. Além disso, firewalls adicionais podem ser dispostos entre os vários componentes de CMS para intensificar ainda mais a segurança.

20 O firewall pode incluir qualquer hardware e/ou software configurado apropriadamente para proteger os componentes de CMS e/ou os recursos computacionais da empresa dos usuários de outras redes. Além disso, um firewall pode ser configurado para limitar ou restringir o acesso a vários 25 sistemas e componentes atrás do firewall para os clientes da Web que se conectam através de um servidor da Web. O firewall pode residir em várias configurações incluindo Stateful Inspection, com base em Proxy e Packet Filtering, entre outros. O firewall pode ser integrado dentro de um servidor 30 da Web ou qualquer outro componente de CMS ou pode adicionalmente residir como uma entidade separada.

Os computadores discutidos na presente invenção podem prover um site na Web apropriado ou outra interface

gráfica para o usuário com base na Internet, que é acessível pelos usuários. Em uma realização, o Microsoft Internet Information Server (IIS), o Microsoft Transaction Server (MTS) e o Microsoft SQL Server são utilizados conjuntamente com o sistema operacional da Microsoft, o software do servidor na Web Microsoft NT, um sistema de banco de dados do Microsoft SQL Server e um Microsoft Commerce Server. Adicionalmente, componentes tais como o Access ou o Microsoft SQL Server, Oracle, Sybase, Informix MySQL, Interbase, etc., podem ser utilizados para prover um sistema de gerência de banco de dados compatível com Active Data Object (ADO).

Qualquer um dentre as comunicações, entradas, armazenamento, bancos de dados ou exibições discutidos na presente invenção pode ser facilitado através de um site na Web que tenha páginas da Web. O termo "página da Web", tal como utilizado na presente invenção, não se presta a limitar o tipo de documentos e aplicativos que podem ser utilizados para interagir com o usuário. Por exemplo, um site na Web típico pode incluir, além dos documentos HTML padrão, várias formas, Java applets, Javascript, páginas ativas do servidor (ASP), certificados comuns da interface de roteador (CGI), Extensible Markup Language (XML), HTML dinâmico, folhas de estilo em cascata (CSS), aplicativos de assistentes, plug-ins, e outros ainda. Um servidor pode incluir um serviço da Web que recebe um pedido de um servidor da Web, cujo pedido inclui um URL (<http://yahoo.com/stockquotes/ge>) e um endereço de IP (123.56.789.234). O servidor da Web recupera as páginas da Web apropriadas e envia os dados ou aplicativos para as páginas da Web ao endereço de IP. Os serviços da Web são aplicativos que tem capacidade de interação com outros aplicativos sobre um dispositivo de comunicação, tal como a Internet. Os serviços da Web são tipicamente com base em padrões ou protocolos tais como XML, XSLT, SOAP, WSDL e UDDI.

Os métodos de serviços da Web são bem conhecidos no estado da técnica e são tratados em vários textos-padrão. Vide, por exemplo, ALEX NGHIEM, IT WEB SERVICES: A ROADMAP FOR THE ENTERPRISE (2003), aqui incorporado a título de referência.

5 O banco de dados clínico com base na Web para o sistema e o método da presente invenção tem preferivelmente a capacidade de carregar e armazenar arquivos de dados clínicos em formatos nativos e é acessível em qualquer parâmetro clínico. O banco de dados também é escalável e pode utilizar
10 um modelo de dados de EAV (metadados) para incorporar anotações clínicas de qualquer estudo para fácil integração com outros estudos. Além disso, o banco de dados clínico com base na Web é flexível e pode ser ativado por XML e XSLT para adicionar dinamicamente perguntas padronizadas pelo usuário.
15 Além disso, o banco de dados inclui a exportabilidade a CDISC ODM.

Os elementos versados na técnica também irão apreciar que há uma série de métodos para a exibição de dados dentro de um documento com base em browser. Os dados podem ser representados como texto-padrão ou dentro de uma lista fixa, lista rolável, lista suspensa, campo de texto editável, campo de texto fixo, janela do tipo pop-up, e outros ainda. Do mesmo modo, há uma série de métodos disponíveis para modificar dados em uma página da Web tais como, por exemplo, a entrada de texto livre ao utilizar um teclado, a seleção de itens de menu, caixas de consulta, caixas de opção, e outros ainda.

O sistema e o método podem ser descritos na presente invenção em termos de componentes de bloco funcionais, capturas de tela, seleções opcionais e várias etapas de processamento. Deve ser apreciado que tais blocos funcionais podem ser executados por qualquer número de componentes de hardware e/ou de software configurados para

executar as funções especificadas. Por exemplo, o sistema pode empregar vários componentes de circuito integrado, por exemplo, elementos de memória, elementos de processamento, elementos de lógica, tabelas de consulta, e outros ainda, que

5 podem executar uma variedade de funções sob o controle de um ou mais microprocessadores ou outros dispositivos de controle. Similarmente, os elementos de software do sistema podem ser executados com qualquer linguagem de programação ou extensão, tais como C, C++, Macromedia Cold Fusion, Microsoft

10 Active Server Pages, Java, COBOL, Assembler, PERL, Visual Basic, SQL Stored Procedures, Extensible Markup Language (XML), sendo que os vários algoritmos são executados com qualquer combinação de estruturas de dados, objetos, processos, rotinas ou outros elementos de programação. Além

15 disso, deve ser observado que o sistema pode empregar qualquer número de técnicas convencionais para a transmissão de dados, sinalização, processamento de dados, controle da rede, e outros ainda. Além disso, o sistema poderia ser utilizado para detectar ou impedir problemas de segurança com

20 uma linguagem de extensão do lado do cliente, tal como Javascript, VBScript, ou outros ainda. Para uma introdução básica de criptografia e de segurança da rede, vide qualquer uma das seguintes referências: (1) "Applied Cryptography: Protocols, Algorithms, And Source Code In C", da autoria de

25 Bruce Schneier, publicado pela John Wiley & Sons (segunda edição, 1995); (2) "Java Cryptography", da autoria de Jonathan Knudson, publicado pela O'Reilly & Associates (1998); (3) "Cryptography & Network Security: Principles & Practice", da autoria de William Stallings, publicado pela

30 Prentice Hall; os quais são aqui incorporados a título de referência.

Conforme utilizado na presente invenção, os termos "usuário final", "consumidor", "cliente", "médico

acompanhante", "hospital" ou "negócio" podem ser utilizados intercambiavelmente uns com os outros e cada deles um significa qualquer pessoa, entidade, máquina, hardware, software ou negócio. Cada participante é equipado com um dispositivo computacional a fim de interagir com o sistema e facilitar o acesso de dados on-line e a entrada de dados. O cliente tem uma unidade computacional na forma de um computador pessoal, embora outros tipos de unidades computacionais possam ser utilizados, incluindo laptops, notebooks, computadores portáteis, conversores, telefones celulares, telefones de pulso, e outros ainda. O proprietário/operador do sistema e do método da presente invenção tem uma unidade computacional implementada na forma de um computador-servidor, embora outras implementações sejam contempladas pelo sistema incluindo um centro computacional mostrado como um computador de grande porte, um minicomputador, um servidor de PC, uma rede de computadores localizada na mesma posição de posições geográficas diferentes, ou outros ainda. Além disso, o sistema contempla a utilização, a venda ou a distribuição de quaisquer bens, serviços ou informações em qualquer rede que tenha a funcionalidade similar descrita na presente invenção.

Em uma realização exemplificadora, cada cliente pode receber uma "conta" ou "número de conta". Conforme utilizado na presente invenção, a conta ou o número de conta pode incluir qualquer dispositivo, código, número, letra, símbolo, certificado digital, chip inteligente, sinal digital, sinal analógico, biometria ou outro identificador/marca configurados apropriadamente para permitir que o consumidor acesse, interaja com ou se comunique com o sistema (por exemplo, um ou mais dentre um código de autorização/acesso, um número de identificação pessoal (PIN), um código da Internet, outro código de

identificação e/ou outros ainda). O número de conta pode ser opcionalmente localizado em ou associado com um cartão de recarga, cartão de crédito, cartão de débito, cartão pré-pago, cartão gravado, cartão inteligente, cartão de tira magnética, cartão de código de barra, transponder, cartão de radiofreqüência ou conta associada. O sistema pode incluir ou fazer interface com qualquer um dos cartões ou dispositivos antecedentes ou um fob que tem um transponder e leitor de 5 RFID em uma comunicação de RF com o fob. Embora o sistema possa incluir uma realização fob, a invenção não deve ser limitada dessa maneira. Certamente, o sistema pode incluir 10 qualquer dispositivo que tenha um transponder que seja configurado para se comunicar com o leitor de RFID através de uma comunicação de RF. Os dispositivos típicos podem incluir, 15 por exemplo, um chaveiro, crachá, cartão, telefone celular, relógio de pulso ou uma forma que possa ser apresentada para a interrogação. Além disso, o sistema, a unidade computacional ou o dispositivo discutido na presente invenção 20 pode incluir um "dispositivo computacional difuso" que pode incluir um dispositivo tradicional não-computadorizado que é embutido em uma unidade computacional. O número de conta pode ser distribuído e armazenado em qualquer forma de dispositivo 25 plástico, eletrônico, magnético, de radiofreqüência, sem fio, de áudio e/ou óptico que pode transmitir ou baixar dados dele mesmo para um segundo dispositivo.

Conforme será apreciado por um elemento versado no estado da técnica, o sistema pode ser incorporado como uma padronização de um sistema existente, produto add-on, software atualizado, sistema autônomo, sistema distribuído, 30 método, sistema de processamento de dados, dispositivo para processamento de dados e/ou um produto de programa de computador. Conseqüentemente, o sistema pode assumir a forma de uma realização inteiramente de software, realização

inteiramente de hardware ou uma realização que combina aspectos de software e de hardware. Além disso, o sistema pode assumir a forma de um produto de programa de computador em uma mídia de armazenamento que pode ser lida pelo 5 computador que tem a mídia de código do programa que pode ser lida pelo computador incorporada na mídia de armazenamento. Qualquer mídia de armazenamento que pode ser lida pelo computador apropriada pode ser utilizada, incluindo discos rígidos, CD-ROM, dispositivos de armazenamento ópticos, 10 dispositivos de armazenamento magnéticos e/ou similares.

O sistema e o método são descritos na presente invenção com referência às capturas de tela, diagramas de blocos e ilustrações de fluxograma dos métodos, ao aparelho (por exemplo, sistemas) e aos produtos de programa de 15 computador de acordo com várias realizações. Deve ficar compreendido que cada bloco funcional dos diagramas de blocos e das ilustrações de fluxograma e combinações dos blocos funcionais nos diagramas de blocos e nas ilustrações de fluxograma, respectivamente, pode ser implementado por meio 20 de instruções do programa de computador.

Com referência agora às Figuras 2-25, os fluxos do processo e as capturas de tela descritos são meramente realizações e não se prestam a limitar o âmbito da invenção, tal como aqui descrito. Por exemplo, as etapas citadas em 25 qualquer uma das descrições do método ou do processo podem ser executadas em qualquer ordem e não se limitam à ordem apresentada. Deve ser apreciado que a descrição a seguir faz referências apropriadas não somente às etapas e aos elementos de interface do usuário descritos nas Figuras 2-25, mas 30 também aos vários componentes do sistema tal como descrito acima com referência à Figura 1.

Estas instruções de programa de computador podem ser carregadas em um computador de finalidade geral,

computador de finalidade especial ou um outro aparelho para o processamento de dados programável para produzir uma máquina, de modo que as instruções que são executadas no computador ou em um outro aparelho de processamento de dados programável 5 criem dispositivos para implementar as funções especificadas no bloco ou blocos de fluxogramas. Estas instruções de programa de computador também podem ser armazenadas em uma memória que pode ser lida pelo computador que pode direcionar um computador ou outro aparelho de processamento de dados 10 programável para que funcione de uma maneira particular, de modo que as instruções armazenadas na memória que pode ser lida pelo computador produzam um artigo de manufatura que inclua o dispositivo de instrução que implementa a função especificada no(s) bloco(s) de fluxograma. As instruções de 15 programa de computador também podem ser carregadas em um computador ou outro aparelho de processamento de dados programável para fazer com que uma série de etapas operacionais seja implementada pelo computador ou um outro aparelho programável para produzir um processo implementado 20 pelo computador de modo que as instruções executadas pelo computador ou outro aparelho programável apresentem as etapas para a implementação das funções especificadas no bloco ou blocos de fluxogramas.

Conseqüentemente, os blocos funcionais dos 25 diagramas de blocos e ilustrações de fluxograma suportam combinações do dispositivo para executar as funções especificadas, combinações das etapas para executar as funções especificadas e dispositivo de instrução de programa para executar as funções especificadas. Também deve ficar 30 compreendido que cada bloco funcional dos diagramas de blocos e das ilustrações de fluxograma e combinações de blocos funcionais nos diagramas de blocos e nas ilustrações de fluxograma pode ser implementado por sistemas

computadorizados com base em hardware com finalidade especial que executam as funções ou etapas especificadas ou combinações de instruções de hardware e de computador com finalidade especial. Além disso, as ilustrações dos fluxos do processo e as descrições destas podem fazer referência às janelas do usuário, páginas da Web, sites na Web, formas da Web, alertas, etc. Os elementos versados na técnica irão apreciar que as etapas ilustradas descritas na presente invenção podem compreender qualquer número de configurações incluindo a utilização de janelas, páginas da Web, formas da Web, janelas do tipo pop-up, alertas, e outros ainda. Deve ser adicionalmente apreciado que etapas múltiplas tal como ilustrado e descrito podem ser combinadas em páginas da Web e/ou janelas simples, mas foram expandidas por uma questão de simplicidade. Em outros casos, as etapas ilustradas e descritas como etapas do processo simples podem ser separadas em páginas da Web e/ou janelas múltiplas, mas foram combinadas para fins de simplicidade.

Os benefícios, outras vantagens e soluções para os problemas foram descritos na presente invenção no que diz respeito às realizações específicas. No entanto, os benefícios, as vantagens, as soluções para os problemas e qualquer elemento que possa causar qualquer benefício, vantagem ou solução que ocorra ou se torne mais pronunciada não devem ser interpretados como características ou elementos críticos, requeridos ou essenciais de nenhuma das reivindicações ou da invenção. Conseqüentemente, o âmbito da invenção não deve ser limitado por nada além das reivindicações em anexo, nas quais a referência a um elemento no singular não se presta a significar "um e somente um", a menos que esteja explicitamente indicado dessa maneira, mas em vez disso "um ou mais". Todos os equivalentes estruturais, químicos e funcionais para os elementos das realizações

exemplificadoras descritas acima que são conhecidos pelos elementos versados na técnica são incorporados expressamente na presente invenção a título de referência e devem ser englobados pelas presentes reivindicações. Além disso, não é 5 necessário que um dispositivo ou método se volte para cada problema que deve ser resolvido pela presente invenção, para que seja englobado pelas presentes reivindicações. Além disso, nenhum elemento, componente ou etapa do método da 10 presente descrição deve ser dedicados ao público, independentemente se o elemento, o componente ou a etapa do método é explicitamente citado nas reivindicações. Nenhum elemento de reivindicação da presente invenção deve ser interpretado sob as disposições do 35 U.S.C. 112, sexto parágrafo, a menos que o elemento seja expressamente citado 15 ao utilizar os termos "dispositivo para". Conforme utilizado na presente invenção, os termos "compreende", "que compreende" ou qualquer outra variação destes se prestam a cobrir uma inclusão não-exclusiva, de modo que um processo, 20 um método, um artigo ou um aparelho que compreenda uma lista de elementos não inclua somente aqueles elementos, mas possa incluir outros elementos não expressamente relacionados ou 25 inerentes a tal processo, método, artigo ou aparelho. Além disso, nenhum elemento descrito na presente invenção é requerido para a prática da invenção a menos que esteja expressamente descrito como "essencial" ou "crítico".

A Figura 1 é um diagrama de blocos de uma realização exemplificadora de um sistema 10 para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular que utiliza um perfil molecular 30 de um espécime biológico de um paciente. O sistema 10 inclui uma interface do usuário 12, um servidor hospedeiro 14 que inclui um processador 16 para o processamento de dados, uma memória 18 acoplada ao processador, um programa de aplicativo

20 armazenado na memória 18 e acessível pelo processador 16 para direcionar o processamento de dados pelo processador 16, uma pluralidade de bancos de dados internos 22 e bancos de dados externos 24, e uma rede de comunicações com fio ou sem
5 fio 26 (tal como a Internet, por exemplo). O sistema 10 também pode incluir um digitador de entrada 28 acoplado ao processador 16 para inserir dados digitais a partir dos dados que são recebidos da interface do usuário 12.

A interface do usuário 12 inclui um dispositivo de
10 entrada 30 e um monitor 32 para inserir dados no sistema 10 e para exibir informações derivadas dos dados processados pelo processador 16. A interface do usuário 12 também pode incluir uma impressora 34 para imprimir as informações derivadas dos dados processados pelo processador 16 tais como os relatórios
15 dos pacientes que podem incluir resultados de testes para alvos e terapias de droga propostas com base nos resultados dos testes.

Os bancos de dados internos 22 podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, informações de amostras/espécimes
20 biológicos e acompanhamento dos pacientes, dados clínicos, dados dos pacientes, acompanhamento dos pacientes, controle de arquivo, protocolos de estudo, resultados de teste de pacientes a partir do perfil molecular e informações sobre faturamento e acompanhamento. Os bancos de dados externos 24 podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, bibliotecas de drogas, bibliotecas de genes, bibliotecas de doenças e bancos de dados públicos e privados tais como UniGene, OMIM, GO, TIGR, GenBank, KEGG e Biocarta.

Vários métodos podem ser utilizados de acordo com o
30 sistema 10. A Figura 2 mostra um fluxograma de uma realização exemplificadora de um método 50 para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular que utiliza um perfil molecular do espécime

biológico de um paciente de doença não-específica. A fim de determinar uma intervenção médica para um estado de doença particular ao utilizar o perfil molecular que é independente do diagnóstico da linhagem da doença (isto é, não restrito a 5 uma única doença), pelo menos um teste é realizado para pelo menos um alvo de uma amostra biológica de um paciente doente na etapa 52. Um alvo é definido como qualquer descoberta molecular que pode ser obtida a partir de testes moleculares. Por exemplo, um alvo pode incluir um ou mais genes, uma ou 10 mais proteínas expressas por genes, um ou mais mecanismos moleculares e/ou as combinações dos mesmos. Os testes para encontrar tais alvos podem incluir, mas sem ficar a elas limitados, uma análise imuno-histoquímica (IHC), uma análise de microdisposição tal como uma microdisposição de 15 hibridização genômica comparativa (CGH), uma microdisposição de polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP), uma hibridização fluorescente in-situ (FISH), uma hibridização in-situ (ISH) e uma disposição proteômica, e outros testes moleculares conhecidos pelos elementos versados na técnica.

20 Conseqüentemente, um ou mais dos seguintes podem ser executados: uma análise de IHC na etapa 54, um microanálise na etapa 56, e outros testes moleculares conhecidos pelos elementos versados na técnica na etapa 58.

As amostras biológicas são obtidas dos pacientes 25 doentes através de uma biópsia de um tumor, realização de uma cirurgia minimamente invasiva se nenhum tumor recente estiver disponível, obtenção de uma amostra de sangue do paciente ou uma amostra de qualquer outro fluido biológico incluindo, mas sem ficar a eles limitado, extratos celulares, extratos 30 nucleares, lisatos celulares ou produtos biológicos ou substâncias de origem biológica tais como excreção, sangue, soro, plasma, urina, escarro, lágrima, fezes, saliva, extratos da membrana, e outros ainda.

Na etapa 60, é determinado se um ou mais dos alvos que foram testados na etapa 52 exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência normal para esse alvo particular. Em um método exemplificador da invenção, uma análise de IHC pode ser executada na etapa 54 e uma determinação se qualquer alvo a partir da análise de IHC exibe uma mudança na expressão é executada na etapa 64 ao determinar se 30% ou mais das células da amostra biológica foram tingidas com +2 ou uma mancha maior para o alvo particular. Deve ser compreendido pelos elementos versados na técnica que irão haver casos em que +1 ou uma mancha maior vai indicar uma mudança na expressão pelo fato de que os resultados da mancha podem variar dependendo do técnico que realiza o teste e do tipo de alvo que está sendo testado. Em uma outra realização exemplificadora da invenção, uma análise de microdisposição pode ser executada na etapa 56 e uma determinação se qualquer alvo a partir da análise de microdisposição exibe uma mudança na expressão é executada na etapa 66 ao identificar quais alvos são regulados para cima ou regulados para baixo mediante a determinação se a mudança multiplicada na expressão para um alvo particular em relação a um tecido normal de referência de origem é significativa a $p < 0,001$. Uma mudança na expressão também pode ser evidenciada por uma ausência de um ou mais genes, proteínas expressas por genes, mecanismos moleculares ou outras descobertas moleculares.

Após a determinação de quais alvos exibem uma mudança na expressão na etapa 60, pelo menos um agente de doença não-específica é identificado, o qual interage com cada alvo que tem uma expressão alterada na etapa 70. Um agente pode ser qualquer droga ou composto que tem um efeito terapêutico. Um agente de doença não-específica é uma droga ou um composto terapêutico não previamente associado com o

tratamento da doença diagnosticada do paciente que tem capacidade de interação com o alvo da amostra biológica do paciente que exibiu uma mudança na expressão. Alguns dos agentes de doença não-específica que foram verificados para 5 interagir com os alvos específicos encontrados em diferentes pacientes com câncer são mostrados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

| Pacientes | Alvo(s) encontrado(s) | Tratamento(s) |
|-------------------------------------|--|---------------------------|
| Câncer pancreático avançado | HER 2/neu (IHC/Disposição) | Herceptin™ |
| Câncer pancreático avançado | EGFR (IHC) HIF 1α | Erbitux™, Rapamycin™ |
| Câncer ovariano avançado | ERCC3 (Disposição) | Irofulvene |
| Carcinoma cístico adenóide avançado | Receptores de vitamina D, receptores de androgênio | Calcitriol™ Flutamide™ |

Finalmente, na etapa 80, um relatório do perfil do paciente pode ser provido, o qual inclui os resultados de 10 teste do paciente para vários alvos e todas as terapias propostas com base nesses resultados. Um relatório do perfil do paciente exemplificador 100 é mostrado nas Figuras 3A-3D. O relatório do perfil do paciente 100 mostrado na Figura 3A identifica os alvos testados 102, os alvos testados que 15 exibiram mudanças significativas na expressão 104 e agentes de doença não-específica propostos para interagir com os alvos 106. O relatório do perfil do paciente 100 mostrado na Figura 3B identifica os resultados 108 da análise imuno-histoquímica para determinadas proteínas expressas por genes 20 110 e se uma proteína expressa por gene é um alvo molecular 112 mediante a determinação se 30% ou mais das células do tumor foram tingidas com +2 ou uma mancha maior. O relatório 100 também identifica os testes imuno-histoquímicos que não 25 foram realizados 114. O relatório do perfil do paciente 100 mostrado na Figura 3C identifica os genes analisados 116 com uma análise de microdisposição e se os genes foram subexpressos ou superexpressos 118 em comparação a uma referência. Finalmente, o relatório do perfil do paciente 100

mostrado na Figura 3D identifica o histórico clínico do paciente 120 e os espécimes que foram submetidos 122 do paciente.

A Figura 4 mostra um fluxograma de uma realização exemplificadora de um método 200 para identificar uma terapia de droga/agente com capacidade de interação com um alvo. Na etapa 202, um alvo molecular é identificado, o qual exibe uma mudança na expressão em uma série de indivíduos doentes. Em seguida, na etapa 204, uma terapia de droga/agente é administrada aos indivíduos doentes. Após a administração da terapia de droga/agente, todas as mudanças no alvo molecular identificado na etapa 202 são identificadas na etapa 206 a fim de determinar se a terapia de droga/agente administrado na etapa 204 interage com os alvos moleculares identificados na etapa 202. Se for determinado que a terapia de droga/agente administrada na etapa 204 interage com um alvo molecular identificado na etapa 202, a terapia de droga/agente pode ser aprovada para o tratamento de pacientes que exibem uma mudança na expressão do alvo molecular identificado em vez de aprovar a terapia de droga/agente para uma doença particular.

As Figuras 5-14 são fluxogramas e diagramas que ilustram várias partes de um sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações de acordo com a presente invenção. A Figura 5 é um diagrama que mostra um sistema de suporte de decisão clínico exemplificador do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado da presente invenção. Os dados obtidos através de pesquisas clínicas e cuidados clínicos, tais como dados experimentais clínicos, dados de imagens biomédicas/moleculares, cura genômica/proteômica/de biblioteca química/de literatura/de peritos, acompanhamento de bioespécime/LIMS, registros de histórico de

família/ambiental e dados clínicos são coletados e armazenados como bancos de dados e subconjuntos de dados dentro de um armazém de dados. A Figura 6 é um diagrama que mostra o fluxo das informações através do sistema de suporte 5 de decisão clínico do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção ao utilizar os serviços da Web. Um usuário interage com o sistema ao inserir dados no sistema através de séries de dados de entrada/carregamento com base na forma, ao 10 formular perguntas e executar trabalhos de análise de dados e ao adquirir e avaliar representações dos dados de saída. O armazém de dados no sistema com base na Web é o lugar onde os dados são extraídos, transformados e carregados a partir de vários sistemas de banco de dados. O armazém de dados também 15 é o lugar onde ocorrem formatos comuns, mapeamento e transformação. O sistema com base na Web também inclui os subconjuntos de dados, que são criados com base nas visualizações dos dados de interesse.

Um fluxograma de um sistema de suporte de decisão 20 clínico exemplificador do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção é mostrado na Figura 7. O sistema de controle clínico de informações inclui o sistema de controle de informações de laboratório e informações médicas contidas 25 nos armazéns de dados, e os bancos de dados incluem bibliotecas sobre informações médicas, tais como bibliotecas de drogas, bibliotecas de genes e bibliotecas de doenças, além de triagem junto a textos de literatura. Os sistemas de controle de informações que se relacionam a pacientes 30 particulares e aos bancos de dados de informações médicas e armazéns de dados vêm juntos em um centro de junção de dados onde as informações de diagnósticos e as opções terapêuticas podem ser obtidas. Um sistema de controle financeiro também

pode ser incorporado no sistema de suporte de decisão clínico do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção.

A Figura 8 é um diagrama que mostra um sistema de acompanhamento e de controle de bioespécime exemplificador que pode ser utilizado como parte do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção. A Figura 8 mostra dois centros médicos hospedeiros que enviam espécimes a um banco de tecido/sangue. Os espécimes podem ser submetidos à análise de laboratório antes do envio. Também podem ser executadas pesquisas sobre as amostras através de microdisposição, genotipificação e análise proteômica. Estas informações podem ser redistribuídas ao banco de tecido/sangue. A Figura 9 ilustra um fluxograma de um sistema de controle e acompanhamento de bioespécime exemplificador que pode ser utilizado com o sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção. O centro médico hospedeiro obtém amostras dos pacientes e então envia as amostras dos pacientes a um laboratório de perfil molecular que também pode executar a isolação e a análise do RNA e do DNA.

Um diagrama que mostra um método para manter um vocabulário clínico padronizado para utilização com o sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção é mostrado na Figura 10. A Figura 10 ilustra como as observações do médico e as informações do paciente associadas com um paciente do médico podem ficar acessíveis a um outro médico para permitir que o outro médico utilize os dados para tomar decisões diagnósticas e terapêuticas para seus pacientes.

A Figura 11 mostra um diagrama esquemático de um banco de expressão de gene de microdisposição que pode ser

utilizado como parte do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção. O banco de dados da expressão de gene de microdisposição inclui bancos de dados externos e bancos de dados internos que podem ser acessados através do sistema com base na Web. Os bancos de dados externos podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, UniGene, GO, TIGR, GenBank, KEGG. Os bancos de dados internos podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, acompanhamento de tecido, LIMS, dados clínicos e acompanhamento do paciente. A Figura 12 mostra um diagrama de um armazém de dados do banco de dados de expressão de gene de microdisposição para ser utilizado como parte do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção.

Os dados de laboratório, os dados clínicos e os dados dos pacientes podem ser colocados no armazém de dados do banco de dados de expressão de gene de microdisposição e os dados podem, por sua vez, ser acessados por meio de liberação pública/privada e ser utilizados pelas ferramentas de análise de dados.

Um outro diagrama esquemático que mostra o fluxo de informações através de um sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção é mostrado na Figura 13. Tal como na Figura 7, o diagrama esquemático inclui o controle das informações clínicas, o controle das informações médicas e da literatura e o controle financeiro do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado da presente invenção. A Figura 14 é um diagrama esquemático que mostra uma rede exemplificadora do sistema e método de descoberta de droga personalizado com base em informações da presente invenção. Os pacientes, os clínicos médicos, os centros médicos hospedeiro e os laboratórios compartilham e trocam uma variedade de

informações a fim de prover a um paciente uma terapia ou agente proposto com base em vários alvos identificados.

As Figuras 15 a 25 são impressões da tela do computador associadas com várias partes do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações das Figuras 5 a 14. As Figuras 15 e 16 mostram telas de computador onde as informações do médico e as informações da companhia de seguro são incorporadas por intermédio de um cliente. As Figuras 17 a 19 mostram telas de computador em que as informações podem ser inseridas para requisição de análises e testes nas amostras dos pacientes.

A Figura 20 é uma tela de computador que mostra resultados da análise de microdisposição de genes específicos testados com as amostras dos pacientes. Estas informações e a tela de computador são similares às informações detalhada no relatório do perfil do paciente mostrado na Figura 3C. A Figura 22 é uma tela de computador que mostra os resultados do teste imuno-histoquímico para um paciente particular para vários genes. Estas informações são similares às informações contidas no relatório do perfil do paciente mostrado na Figura 3B.

A Figura 21 é uma tela de computador que mostra as opções de seleção para encontrar pacientes particulares, requisitar testes e/ou resultados, emitir relatórios dos pacientes e acompanhar casos/pacientes atuais.

A Figura 23 é uma tela de computador que esboça algumas das etapas para criar um relatório do perfil do paciente como mostrado nas Figuras 3A a 3D. A Figura 24 mostra uma tela de computador para a requisição de um teste imuno-histoquímico em uma amostra de um paciente, e a Figura 25 mostra uma tela de computador para inserir informações a respeito de um sítio de tumor primário para a análise de microdisposição. Deve ser compreendido pelos elementos

versados na técnica que qualquer número e variedade de telas de computador podem ser utilizados para inserir as informações necessárias para a utilização do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em 5 informações da presente invenção e para obter as informações que resultam da utilização do sistema e método de descoberta de droga médica personalizado com base em informações da presente invenção.

Também deve ser compreendido que a descrição acima 10 refere-se às realizações exemplificadoras preferidas da invenção e que a invenção não fica limitada às formas específicas mostradas ou descritas na presente invenção. Várias modificações podem ser feitas no desenho, no arranjo e 15 no tipo de elementos descritos na presente invenção, bem como nas etapas de utilização da invenção, sem que se desvie do âmbito da invenção, tal como expresso nas reivindicações em anexo.

PI0711011-1

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA PARA UM ESTADO DE DOENÇA, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

5 realização de pelo menos um dentre um teste para um gene e um teste para uma proteína expressa em gene de uma amostra biológica de um indivíduo doente;

10 determinação de quais genes e/ou proteínas expressas em genes exibir uma mudança na expressão comparada a uma referência; e

 identificação de uma terapia de droga utilizada para interagir com pelo menos um dos genes e/ou das proteínas expressas em genes que exibiram uma mudança na expressão que não é restringida a uma única doença.

15 2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de identificação de uma terapia de droga utilizada para interagir com pelo menos um dos genes e/ou das proteínas expressas em genes que exibiram uma mudança na expressão compreende a etapa de identificação de uma terapia de droga de pelo menos uma dentre uma revisão automatizada de um banco de dados de literatura extensiva e dados gerados de experimentações clínicas.

25 3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de realização de pelo menos um dentre um teste para um gene e um teste para uma proteína expressa em gene compreende a etapa de execução de pelo menos uma dentre uma análise (IHC) imuno-histoquímica e uma análise de microdisposição.

30 4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de uma análise de microdisposição compreende a etapa de execução de uma análise ao utilizar pelo menos uma dentre uma

microdisposição de expressão, uma microdisposição de hibridização genômica comparativa (CGH), uma microdisposição de polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP), uma hibridização in-situ fluorescente (PEIXE), uma hibridização 5 in-situ (ISH), e uma disposição proteômica.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de uma análise de IHC compreende a etapa de execução de uma análise de IHC para uma proteína expressa em gene que inclui pelo 10 menos um dentre Her2/Neu, ER, PR, c-kit, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Ciclina D1, bc12, COX-2, receptor de androgênio, CD52, PDGFR, AR, CD25, e VEGF.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de uma 15 análise de microdisposição compreende a etapa de execução de uma análise de microdisposição para um gene que inclui pelo menos um dentre BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRD1, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF 1, 20 VEGF, ALTO 1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Epiregulina, FOLR1, GNRH1, GNRHRI, FSHB, FSHR, FSHPRH1, receptor de folato, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODCI, PPARG, 25 PPARGC1, VHL, beta receptor de linfotoxina, Myc, TOP2B Topoisomerase II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, caveolina, e NFKB1.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de realização de pelo 30 menos um dentre um teste para um gene e um teste para uma proteína expressa em gene de uma amostra biológica de um indivíduo doente compreende a etapa de execução de uma análise imuno-histoquímica em um tumor, e a etapa de

determinação de quais genes e/ou proteínas expressas em genes exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência compreende a etapa de determinação se 30% ou mais das células do tumor estavam manchadas com +2 ou mais para 5 uma proteína expressa em gene particular.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de realização de pelo menos um dentre um teste para um gene e um teste para uma proteína expressa em gene de uma amostra biológica de um 10 indivíduo doente compreende a etapa de execução de uma análise de microdisposição em um tumor, e a etapa de determinação de quais genes e/ou proteínas expressas em genes exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência compreende a etapa de identificação de quais genes 15 são regulados para cima ou regulados para baixo mediante a determinação se a mudança multiplicada na expressão para um gene particular em relação a um tecido normal de referência de origem é significativa a $p < 0,001$.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, 20 caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de provisão de um relatório do perfil do paciente que identifica a mudança na expressão para os genes e/ou as proteínas expressas em genes juntamente com uma terapia de droga possível para a interação com cada um dos genes e/ou 25 das proteínas expressas em genes que exibem uma mudança na expressão.

10. MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UMA TERAPIA DE DROGA COM CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM UM ALVO MOLECULAR, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

30 identificação de um alvo molecular em uma amostra biológica de uma pluralidade de indivíduos doentes que exibem uma mudança na expressão quando comparados a uma referência normal;

administração de uma terapia de droga à amostra biológica dos indivíduos doentes que exibem a mudança na expressão do alvo molecular; e

5 determinação de quaisquer mudanças no alvo molecular da amostra biológica dos indivíduos doentes após a terapia de droga.

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a etapa de identificação de um alvo molecular em uma amostra biológica de uma pluralidade de 10 indivíduos doentes que exibem a mudança na expressão quando comparados a uma referência normal compreende a etapa de execução de menos de um teste para um gene e um teste para uma proteína expressa em gene de uma amostra biológica do indivíduo doente em que o teste compreende pelo menos uma 15 dentre uma análise (IHC) imuno-histoquímica e uma análise de microdisposição.

12. SISTEMA PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA INDIVIDUALIZADA PARA UM ESTADO DE DOENÇA, caracterizado pelo fato de compreender:

20 um servidor host;

uma interface do usuário para acessar o servidor host de modo a cessar e inserir dados;

um processador para processar os dados inseridos;

25 uma memória acoplada ao processador para armazenar os dados processados e as instruções para:

i) acessar um perfil molecular tomado de um espécime biológico de um paciente;

ii) determinar se pelo menos um ou mais dentre um 30 gene, uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e outras descobertas moleculares que resultam do perfil molecular exibem uma mudança na expressão em comparação a uma referência normal; e

iii) acessar um banco de dados da terapia de droga

para identificar uma ou mais terapias de droga que interagem com pelo menos um gene, uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e uma outra descoberta molecular que exibiu uma mudança na expressão; e

5 um dispositivo de exibição para exibir pelo menos um gene, uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e outras descobertas moleculares que exibem uma mudança na expressão e as terapias de droga que interagem com elas.

10 13. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o perfil molecular compreende pelo menos uma dentre uma análise (IHC) imuno-histoquímica e uma análise de microdisposição.

15 14. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a análise de microdisposição compreende pelo menos uma dentre uma microdisposição de expressão, uma microdisposição de hibridização genômica comparativa (CGH), uma microdisposição de polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP), uma hibridização in-situ fluorescente (FISH), uma hibridização in-situ (ISH), e uma disposição proteômica.

20 15. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a análise de IHC compreende uma análise de IHC para uma proteína expressa em gene que inclui pelo menos um dentre Her2/Neu, ER, PR, c-KIT, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Ciclina D1, bcl2, CO-2, receptor de androgênio, CD52, PDGFR, AR, CD25, e VEGF.

25 16. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a análise de microdisposição compreende uma análise de microdisposição para um gene que inclui pelo menos um dentre BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRDI, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF,

ERCC3, RAF1, VEGF, TOP1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Epiregulina, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, 5 FSHPRH1, receptor de folato, HGF, HIG1, IL13RA1, LTB, ODC1, PPARG, PPARGC1, VHL, beta receptor de linfotoxina, Myc, TOP2B Topoisomerase II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, caveolina, e NFKB1.

17. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 13, 10 caracterizado pelo fato de que o perfil molecular compreende uma análise imuno-histoquímica em um tumor e as instruções para determinar se pelo menos um ou mais dentre um gene, uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e outra descoberta molecular resultante do perfil molecular que exibe 15 uma mudança na expressão em comparação a uma referência inclui instruções para determinar se 30% mais das células do tumor estavam manchadas com +2 ou mais para uma proteína expressa em gene particular.

18. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 13, 20 caracterizado pelo fato de que o perfil molecular compreende uma análise de microdisposição em um tumor e instruções para determinar se pelo menos uma ou mais dentre um gene, uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e outra descoberta molecular resultante do perfil molecular que exibe 25 uma mudança na expressão em comparação a uma referência normal inclui instruções para identificar quais genes são regulados para cima ou regulados para baixo mediante a determinação se a mudança multiplicada na expressão para um gene particular em relação a um tecido normal de referência 30 de origem era significativa a $p < 0,001$.

19. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de exibição inclui um relatório do perfil do paciente impresso.

20. SISTEMA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que as instruções para acessar um banco de dados de terapia de droga para identificar uma ou mais terapias de droga que interagem com pelo menos um gene, 5 uma proteína expressa em gene, um mecanismo molecular, e uma outra descoberta molecular que exibem uma mudança na expressão compreende instruções para realizar uma revisão automatizada de um banco de dados de literatura extensivo que inclui interações de terapia de droga correlacionadas com a 10 literatura com genes e/ou proteínas expressas em genes.

21. MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA PARA UM ESTADO DE DOENÇA, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

execução de pelo menos um teste molecular para pelo 15 menos um alvo de uma amostra biológica de um indivíduo doente;

determinação se pelo menos um dito alvo exibe uma mudança na expressão em comparação a uma referência; e

identificação de pelo menos um agente específico 20 que não de doença que interage com pelo menos um dito alvo que exibe uma mudança na expressão.

22. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a etapa de identificação de pelo menos um agente específico que não de doença que 25 interage com pelo menos um dito alvo compreende a etapa de identificação de uma terapia de droga de pelo menos uma dentre uma revisão automatizada de um banco de dados de literatura extensiva e dados gerados de experimentações clínicas.

30 23. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de pelo menos um teste molecular para pelo menos um alvo compreende a etapa de execução de pelo menos uma dentre uma análise (IHC)

imuno-histoquímica e uma análise de microdisposição.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de uma análise de microdisposição compreende a etapa de execução de uma análise ao utilizar pelo menos uma dentre uma microdisposição de expressão, uma microdisposição de hibridização genômica comparativa (CGH), uma microdisposição de polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP), uma hibridização in-situ fluorescente (FISH), uma hibridização in-situ (ISH), e uma disposição proteômica.

25. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de pelo menos uma de uma análise de IHC compreende a etapa de execução de uma análise de IHC para uma proteína expressa em gene que inclui pelo menos um dentre Her2/Neu, ER, PR, c-KIT, EGFR, MLH1, MSH2, CD20, p53, Ciclina D1, bc12, CO-2, receptor de androgênio, CD52, PDGFR, AR, CD25, e VEGF.

26. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de pelo menos uma de uma análise de microdisposição compreende a etapa de execução de uma análise de microdisposição para um gene que inclui pelo menos um dentre BCL2, HIF1A, AR, ESR1, PDGFRA, KIT, PDGFRB, CDW52, ZAP70, PGR, SPARC, GART, GSTP1, NFKBIA, MSH2, TXNRDI, HDAC1, PDGFC, PTEN, CD33, TYMS, RXRB, ADA, TNF, ERCC3, RAF1, VEGF, TOP1, TOP2A, BRCA2, TK1, FOLR2, TOP2B, MLH1, IL2RA, DNMT1, HSPCA, ERBR2, ERBB2, SSTR1, VHL, VDR, PTGS2, POLA, CES2, EGFR, OGFR, ASNS, NFKB2, RARA, MS4A1, DCK, DNMT3A, EREG, Epiregulina, FOLR1, GNRH1, GNRHR1, FSHB, FSHR, FSHPRH 1, receptor de folato, HGF, HIG 1, IL 13RA 1, LTB, ODC 1, PPARG, PPARGC 1, VHL, beta receptor de linfotoxina, Myc, TOP2B Topoisomerase II, TOPO2B, TXN, VEGFC, ACE2, ADH1C, ADH4, AGT, AREG, CA2, CDK2, caveolina, e NFKB 1.

27. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23,

caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de pelo menos um teste molecular para pelo menos um alvo de uma amostra biológica de um indivíduo doente compreende a etapa de execução de uma análise imuno-histoquímica em um tumor, e

5 a etapa de determinação se pelo menos um dito alvo exibe uma mudança na expressão em comparação a uma referência compreende a etapa de determinação se 30% ou mais das células do tumor estavam manchadas com +2 ou mais para uma proteína expressa em gene particular.

10 28. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a etapa de execução de pelo menos um teste molecular para pelo menos um alvo de uma amostra biológica de um indivíduo doente compreende a etapa de execução de uma análise de microdisposição em um tumor, e

15 a etapa de determinação se pelo menos um dito alvo exibe uma mudança na expressão em comparação a uma referência compreende a etapa de identificação de quais genes são regulados para cima ou regulados para baixo mediante a determinação se a mudança multiplicada na expressão para um

20 gene particular em relação a um tecido normal de referência de origem é significativa a $p < 0,001$.

29. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de provisão de um relatório do perfil do paciente que inclui

25 os resultados de teste do paciente para vários alvos e todas as terapias propostas com base nesses resultados.

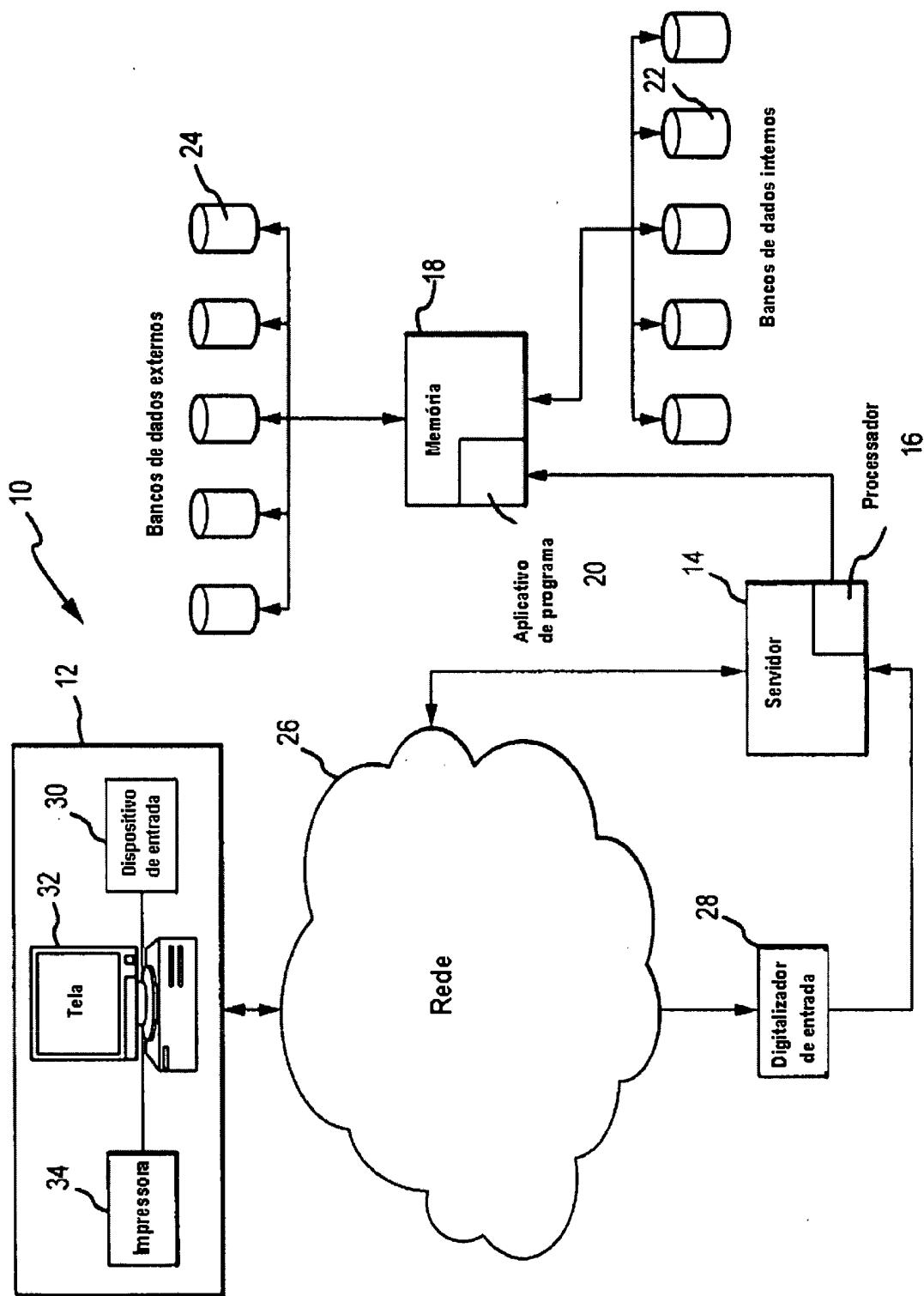


Fig. 01

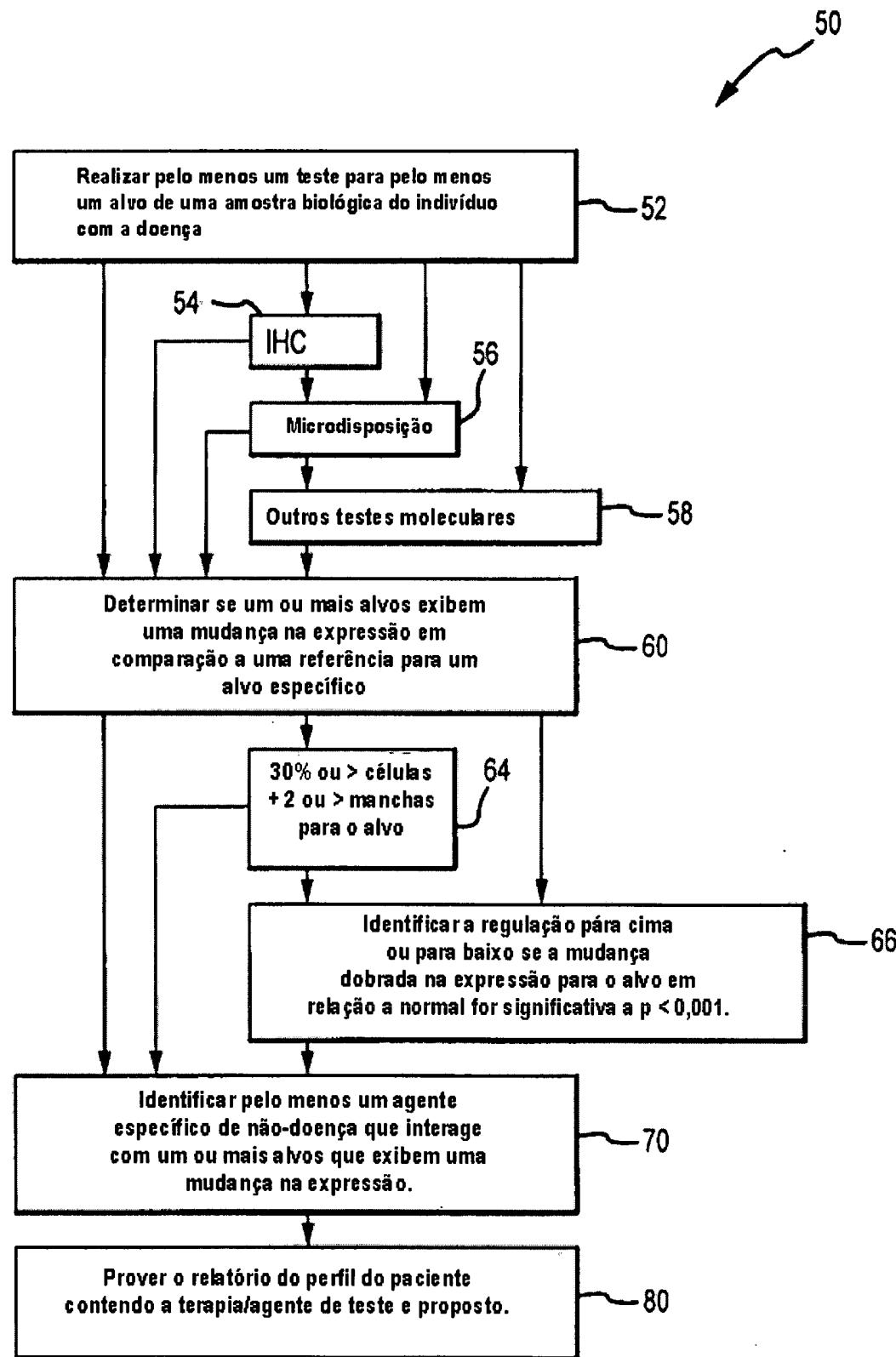


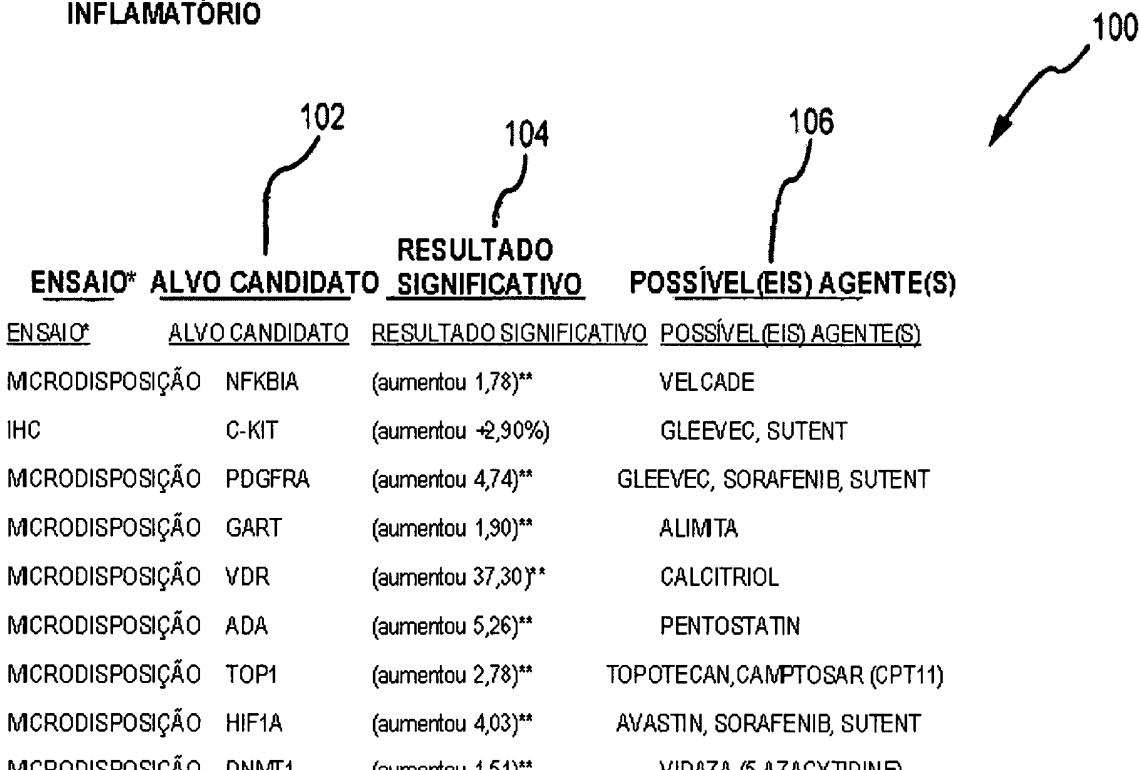
Fig. 02

| | | |
|---|---|--|
| MOLECULAR PROFILING INSTITUTE | INFORMAÇÕES SOBRE O PACIENTE | INFORMAÇÕES SOBRE O MÉDICO |
| | Nome: Paciente de amostra Sexo: Feminino Data de nascimento: 01/06/1974 Nº. Segur. Soc.: 123-45-6789 | Algum Médico, MD. 1234 E. South St Tucson, AZ 12345 |
| Informações sobre o relatório VER 1.6.2:4-25-06 DATA DE RECEBIMENTO DO ESPÉCIME: 01/02/2006 DATA RELATADA: 09/02/2006 CASO NÚMERO: MP-TN06-05040 DATA DE COLETA DO ESPÉCIME NO CENTRO MÉDICO HOSPEDEIRO: 24/01/2006 | | |
| ESTUDOS ESPECIAIS RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO | | |

INTERPRETAÇÃO:

REVISÃO DE SLIDES PATOLÓGICOS: (RECEBIDOS DO MAIN HOSPITAL, TUCSON, AZ, UM BLOCO DE PARAFINA ETIQUETADO M01-123 E TECIDO CONGELADO)

TUMOR PÉLVICO E ETROPERITONEAL: TUMOR MIOFIBROLÁSTICO INFLAMATÓRIO

**Fig. 3A**

| | | |
|--|--|---|
| MOLECULAR PROFILING INSTITUTE | INFORMAÇÕES SOBRE O PACIENTE | INFORMAÇÕES SOBRE O MÉDICO |
| | NO ME: PACIENTE DE AMOSTRA SEXO: FEMININO DATA DE NASCIMENTO: 01/06/1974 Nº. SEGUR. SOC.: 123-45-6789 | ALGUM MÉDICO, M.D. 1234 E. SOUTH ST. TUCSON, AZ 12345 480-123-4567 |
| | INFORMAÇÕES SOBRE O RELATÓRIO VER 1.6.24-25-06 DATA DE RECEBIMENTO DO ESPECÍMEO: 01/02/2006 DATA RELATADA: 09/02/2006 CASO NÚMERO: MP-TN06-04040 DATA DE COLETADO ESPECÍMEO NO CENTRO MÉDICO HOSPEDEIRO: 24/01/2006 | |

| |
|-----------------------------------|
| ESTUDOS ESPECIAIS |
| RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO |

ANÁLISE IMUNOHISTOQUÍMICA AVANÇADA:

| PROTEÍNA EXPRESSA POR GENE | CONCLUSÃO | ESPECIFICID. INTENSIDADE | N | STATUS DO ALVO* |
|----------------------------|-----------|--------------------------|---|-----------------|
| <u>HER2/NEU</u> | NEGATIVA | | | |
| <u>ER</u> | NEGATIVA | | | |
| <u>PR</u> | NEGATIVA | | | |
| <u>C-KIT</u> | POSITIVA | ESPECÍFICA | 2 | 90 ALVO |
| <u>EGFR</u> | NEGATIVA | | | |
| <u>COX-2</u> | NEGATIVA | | | |
| RECEPTOR DE ANDROGÊNIO | NEGATIVA | | | |
| <u>CD52</u> | NEGATIVA | | | |
| <u>PDGFR</u> | NEGATIVA | NÃO-ESPECÍFICA | | |
| <u>CD25</u> | NEGATIVA | | | |

110

108

100

112

*2+ IHC EM MAIS DE 30% DAS CÉLULAS DE TUMOR FOI ESCOLHIDO COMO UM PONTO DE DIVISÃO CONSERVADOR PARA RELATAR UM ALVO POTENCIAL COMO POSITIVO PARA AJUDAR A AUMENTAR A EFICÁCIA FARMACOLÓGICA.

114

TESTES IMUNOHISTOQUÍMICOS NÃO REALIZADOS

| | | |
|----------------------|-----------------------------|-----------|
| IL-2 | TOPOISOMERASE I | MLH1 |
| NF-KAPPA BETA | TOPOISOMERASE II | MSH2 |
| TIMIDILATO SINTASE | RECEPTOR DE ÁCIDO RETINÓICO | CD20 |
| ERCC3 (HELICASE) | RXR | P53 |
| TIMIDINA FOSFORILASE | ORNITINA DECARBOXILASE | CYCLIN D1 |
| NGF | SOMATOSTATINA | BCL-2 |
| MTAP | RAS (MUTADO) | VEGF |
| PROTEÍNA MAP QUINASE | ASPARAGINA SINTETASE | |
| XANTINA OXIDASE | | |

Fig. 3B

| MOLECULAR PROFILING INSTITUTE | INFORMAÇÕES SOBRE O PACIENTE | | INFORMAÇÕES SOBRE O MÉDICO | | | | | | |
|---|---|---------------------------------|---|---------------------------------|--|--|--|--|--|
| | NOME: PACIENTE DE AMOSTRA SEXO: FEMININO DATA DE NASCIMENTO: 01/06/1974 Nº. SEGUR. SOC.: 123-45-6789 | | ALGUM MÉDICO, M.D. 1234 E. SOUTH ST. TUCSON, AZ 12345 480-123-4567 | | | | | | |
| INFORMAÇÕES SOBRE O RELATÓRIO | | VER 1.6.2:4-25-06 | | | | | | | |
| DATA DE RECEBIMENTO DO ESPÉCIME: 01/02/2006 DATA RELATADA: 09/02/2006 CASO NÚMERO: MP-TN06-08040 DATA DE COLETA DO ESPÉCIME NO CENTRO MÉDICO HOSPEDEIRO: 24/01/2006 | | | | | | | | | |
| ESTUDOS ESPECIAIS | | | | | | | | | |
| RESULTADOS DA MICRODISPOSIÇÃO | | | | | | | | | |
| 116 ANÁLISE DA MICRODISPOSIÇÃO | 118 | 116 | 118 | 116 118 100 | | | | | |
| GENE RAZÃO ANÁLISE DA EXPRESSÃO | GENE RAZÃO ANÁLISE DA EXPRESSÃO | GENE RAZÃO ANÁLISE DA EXPRESSÃO | GENE RAZÃO ANÁLISE DA EXPRESSÃO | GENE RAZÃO ANÁLISE DA EXPRESSÃO | | | | | |
| AR 0.02 SUB-EXPRESSO | EGFR 1.16 INALTERADO | ZAP70 3.00 INALTERADO | ZAP70 3.02 INALTERADO | ZAP70 3.05 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| ESR1 0.09 SUB-EXPRESSO | OGFR 1.17 INALTERADO | ZAP70 3.06 INALTERADO | ZAP70 3.13 INALTERADO | ZAP70 3.18 INALTERADO | | | | | |
| PGR 0.10 SUB-EXPRESSO | MLH1 1.19 INALTERADO | ZAP70 3.40 INALTERADO | ZAP70 3.40 INALTERADO | CD33 3.52 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| VEGF 0.33 SUB-EXPRESSO | VHL 1.22 INALTERADO | HIF1A 3.84 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 3.85 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 3.88 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| KIT 0.51 SUB-EXPRESSO | TNF 1.29 INALTERADO | HIF1A 3.90 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 3.91 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 3.91 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| PDGFC 0.53 SUB-EXPRESSO | RARA 1.38 INALTERADO | HIF1A 3.94 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 3.97 SUPER-EXPRESSO | HIF1A 4.01 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| RXRB 0.62 INALTERADO | HSPCA 1.42 INALTERADO | ZAP70 4.03 SUPER-EXPRESSO | PDGFRA 4.74 SUPER-EXPRESSO | IL2RA 5.07 INALTERADO | | | | | |
| TOP2B 0.62 SUB-EXPRESSO | TXNRD1 1.42 INALTERADO | ZAP70 4.74 SUPER-EXPRESSO | TK1 4.94 SUPER-EXPRESSO | ADA 5.26 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| RAF1 0.68 INALTERADO | ASNS 1.44 INALTERADO | TOP1 5.34 SUPER-EXPRESSO | TOP2A 9.34 INALTERADO | TYMS 22.95 SUPER-EXPRESSO | | | | | |
| ERBB2 0.69 INALTERADO | DNMT1 1.51 SUPER-EXPRESSO | MS4A1 2.86 INALTERADO | VDR 37.30 SUPER-EXPRESSO | | | | | | |
| ERCC3 0.71 INALTERADO | NFKB2 1.74 INALTERADO | ZAP70 2.76 INALTERADO | | | | | | | |
| BCL2 0.71 INALTERADO | NFKBIA 1.78 SUPER-EXPRESSO | TOP1 2.78 SUPER-EXPRESSO | | | | | | | |
| PDGFRB 0.78 INALTERADO | PTGS2 1.81 INALTERADO | MS4A1 2.86 INALTERADO | | | | | | | |
| BCL2 0.80 INALTERADO | BRCA2 1.83 INALTERADO | ZAP70 2.86 INALTERADO | | | | | | | |
| GSTP1 0.85 INALTERADO | GART 1.90 SUPER-EXPRESSO | ZAP70 2.92 INALTERADO | | | | | | | |
| SPARC 0.92 INALTERADO | CDW52 2.15 SUPER-EXPRESSO | | | | | | | | |
| HDAC1 0.95 INALTERADO | ZAP70 2.18 INALTERADO | | | | | | | | |
| POLA 0.98 INALTERADO | FOLR2 2.21 SUPER-EXPRESSO | | | | | | | | |
| MSH2 0.98 INALTERADO | ZAP70 2.76 INALTERADO | | | | | | | | |
| CES2 1.05 INALTERADO | TOP1 2.78 SUPER-EXPRESSO | | | | | | | | |
| VEGF 1.09 INALTERADO | MS4A1 2.86 INALTERADO | | | | | | | | |
| SSTR1 1.11 INALTERADO | ZAP70 2.86 INALTERADO | | | | | | | | |
| PTEN 1.11 INALTERADO | ZAP70 2.92 INALTERADO | | | | | | | | |

"SEM ALTERAÇÃO" INDICA QUE NÃO HÁ NENHUMA DIFERENÇA NA EXPRESSÃO PARA ESTE GENE ENTRE OS TECIDOS DE TUMOR E DE CONTROLE A UM NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DE $P \leq 0,001$. UM NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DE $P \leq 0,001$ FOI ESCOLHIDO, UMA VEZ QUE OS GENES QUE PASSAM POR ESTE LIMITE PODEM SER VALIDADOS COMO EXPRESSOS DIFERENCIALMENTE POR MÉTODOS ALTERNATIVOS EM APROXIMADAMENTE 95% DO TEMPO.

Fig.3C

100

PACIENTE: PACIENTE DE AMOSTRA

CASO NÚMERO: MP-TN06-05040

DATA RELATADA: 09/02/2006

INFORMAÇÕES CLÍNICAS**HISTÓRICO CLÍNICO**

120 ESTA PACIENTE FOI DIAGNOSTICADA COM TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATÓRIO EM FEVEREIRO DE 2004. NESSA OCASIÃO, UMA GRANDE MASSA FOI REMOVIDA DE SEU ABDÔMEN. A PACIENTE TEM AGORA MASSAS RECORRENTES EM SEU QUADRANTE SUPERIOR ESQUERDO E NA PELVE. SEGUNDO O GRÁFICO DA PACIENTE, O DR. SOME REVISOU ESTE CASO COM O DR. VON HOFF E ELES CONCORDARAM QUE A EXECUÇÃO DE MICRODISPOSIÇÃO DE DNA E A REALIZAÇÃO DE TESTE IHC NESSA PACIENTE PODEM PROPICIAR UM DISCERNIMENTO QUANTO A OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO.

122

ESPÉCIMES APRESENTADOS

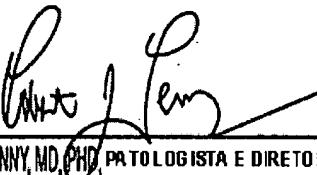
122 RECEBIDOS DO TUCSON HOSPITAL, TUCSON, AZ, UM BLOCO DE PARAFINA ETIQUETADO COM M01-123 E TECIDO CONGELADO COM O RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA CORRESPONDENTE.

RENÚNCIA

ESTES TESTES FORAM DESENVOLVIDOS POR PERfil MOLECULAR E AS SUAS CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO FORAM DETERMINADAS POR PERfil MOLECULAR. NÃO FORAM LIBERADOS NEM APROVADOS PELO U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). ESTES TESTES SÃO PERMITIDOS PARA FINALIDADES CLÍNICAS E NÃO DEVEM SER CONSIDERADOS COMO PURAMENTE INVESTIGATIVOS OU PARA PESQUISA. O PERfil MOLECULAR É CERTIFICADO SOB AS CLINICAL LABORATORY IMPROVEMENT AMENDMENTS DE 1988 (CLIA) COMO QUALIFICADO PARA A REALIZAÇÃO DE TESTES CLÍNICOS DE ALTA COMPLEXIDADE.

AS DECISÕES RELATIVAS AOS CUIDADOS E AO TRATAMENTO NÃO DEVEM SER BASEADAS EM UM TESTE SIMPLES TAL COMO ESTE TESTE. AO INVÉS DISTO, AS DECISÕES SOBRE OS CUIDADOS E O TRATAMENTO DEVEM SER BASEADAS NO JULGAMENTO MÉDICO INDEPENDENTE DO MÉDICO DO TRATAMENTO LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO TODAS AS INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS RELACIONADAS COM A CONDIÇÃO DO PACIENTE, INCLUINDO OUTROS TESTES DE LABORATÓRIO, DE ACORDO COM O PADRÃO DOS CUIDADOS EM UMA DETERMINADA COMUNIDADE.

A DESCOBERTA DE UM ALVO NÃO INDICA NECESSARIAMENTE UMA EFICÁCIA FARMACOLÓGICA.



ROBERT J. PENNY, MD, PhD, PATOLOGISTA E DIRETOR MÉDICO DATA
2/9/2006

Fig.3D

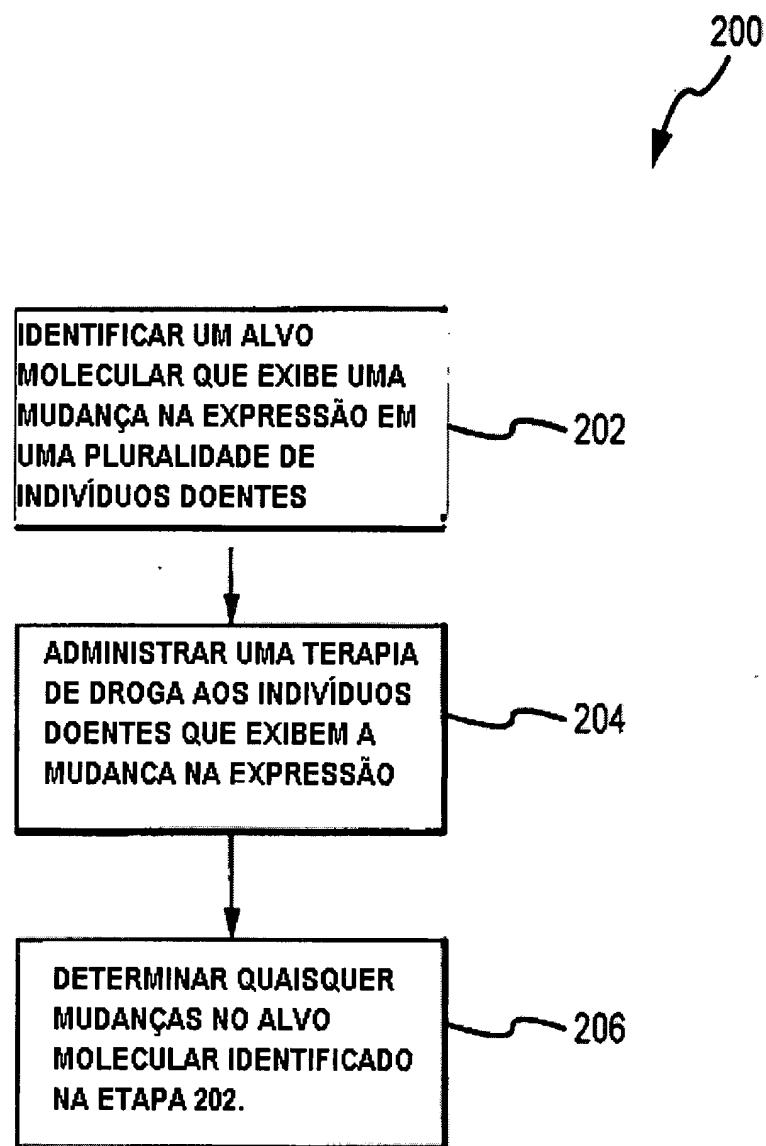


Fig. 04

SISTEMA DE SUPORTE DE DECISÕES CLÍNICAS

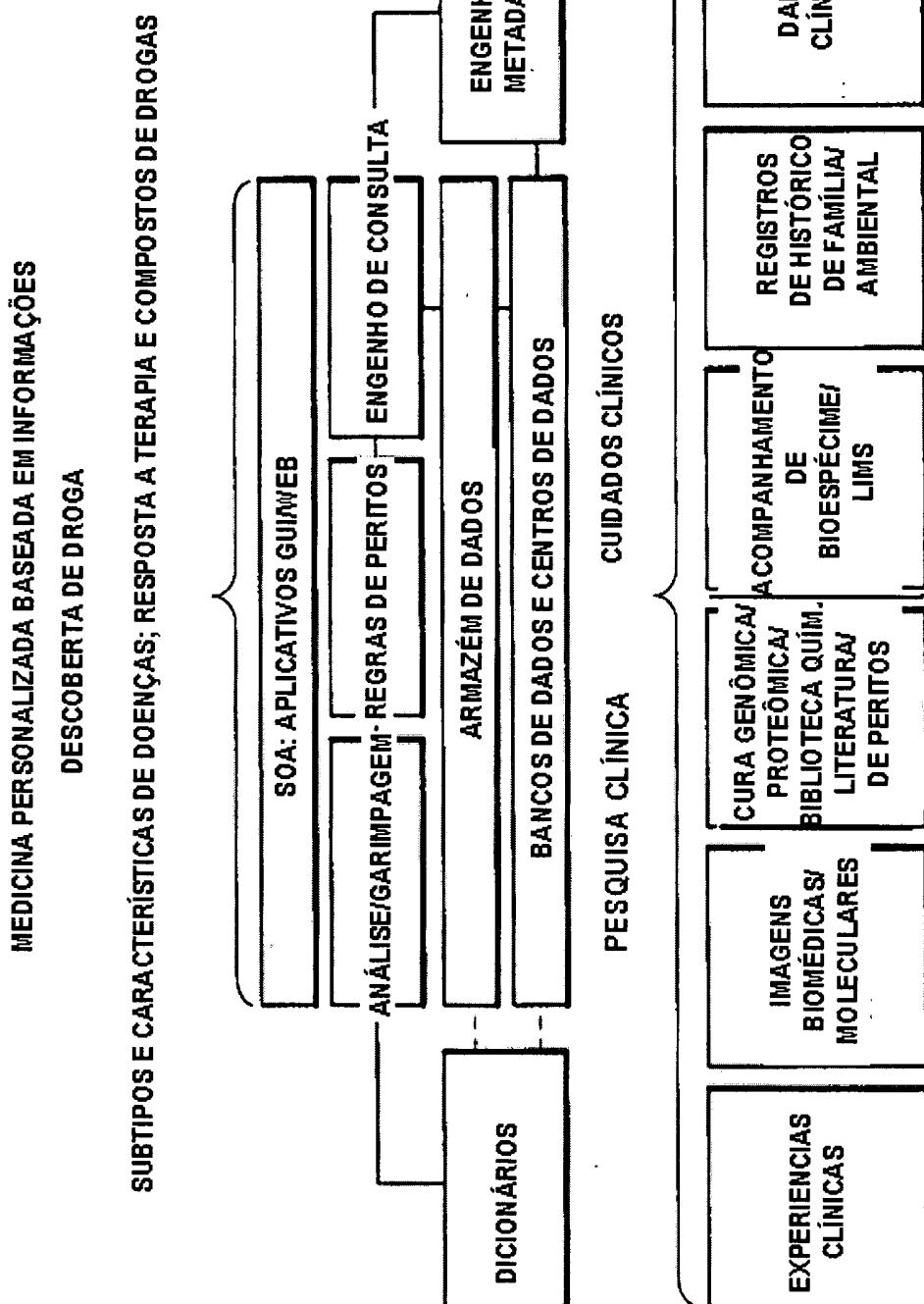
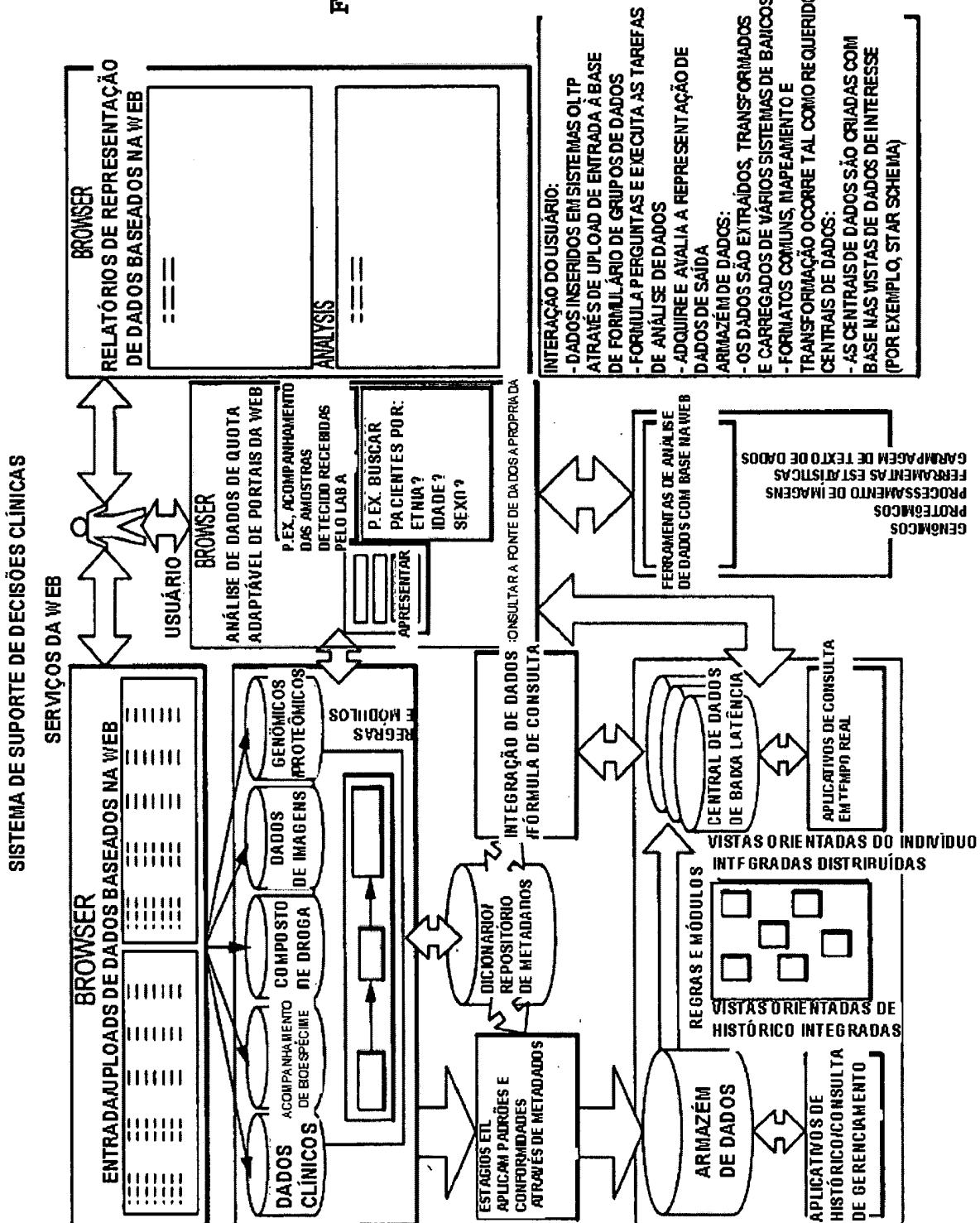


Fig. 05

Fig. 06



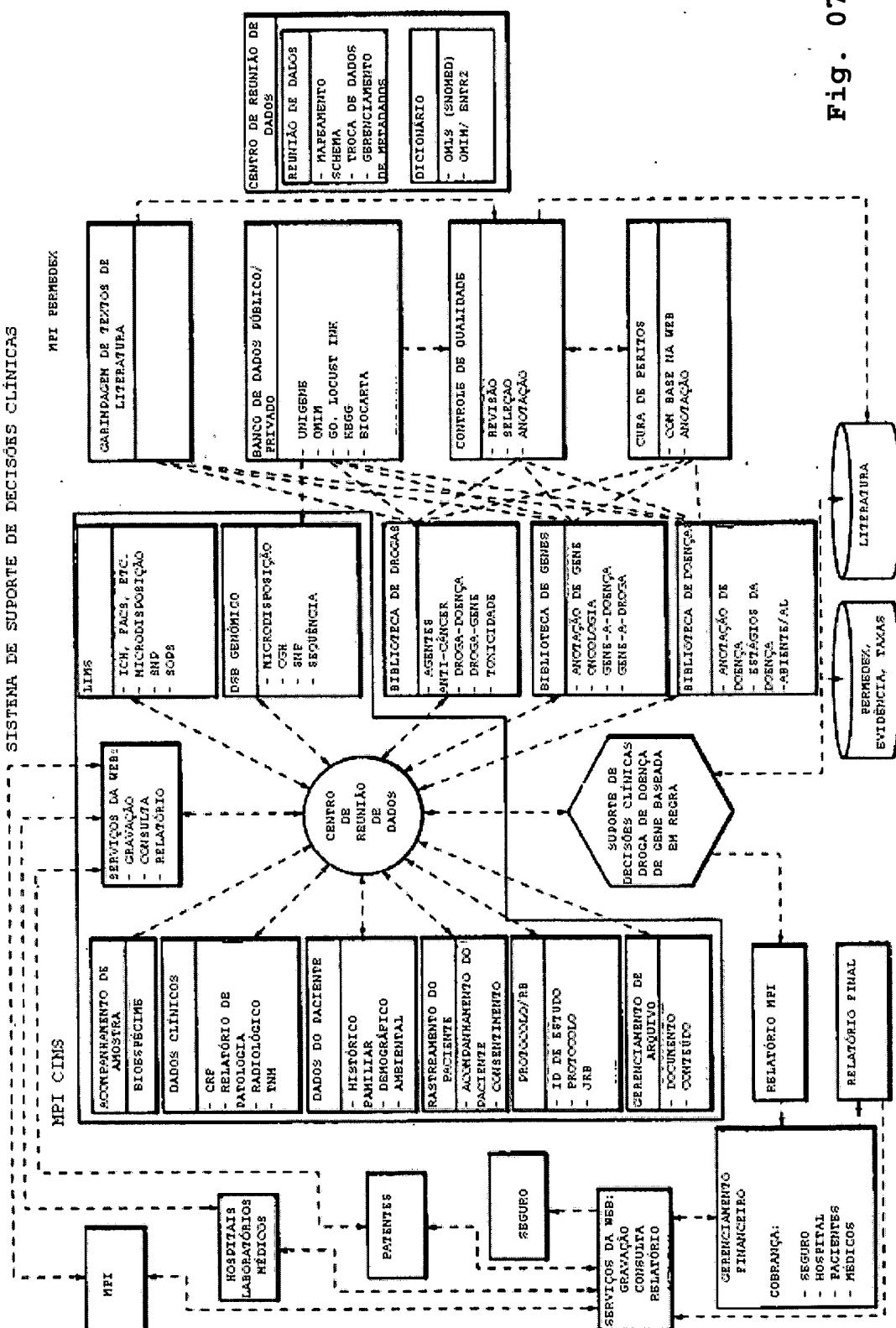


Fig. 07

SISTEMA DE ACOMPANHAMENTO E
GERENCIAMENTO DE BIOESPECIMES

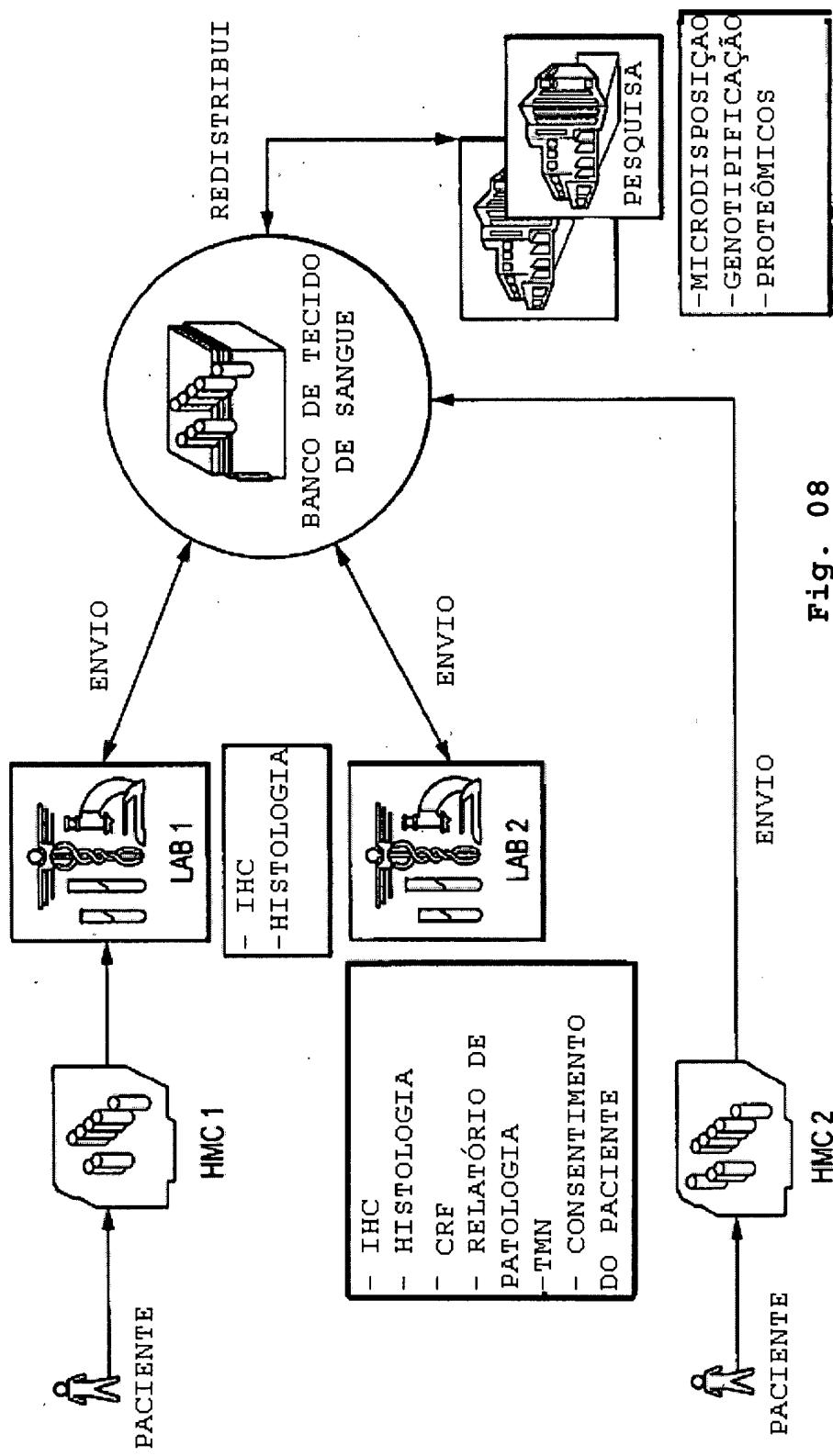


Fig. 08

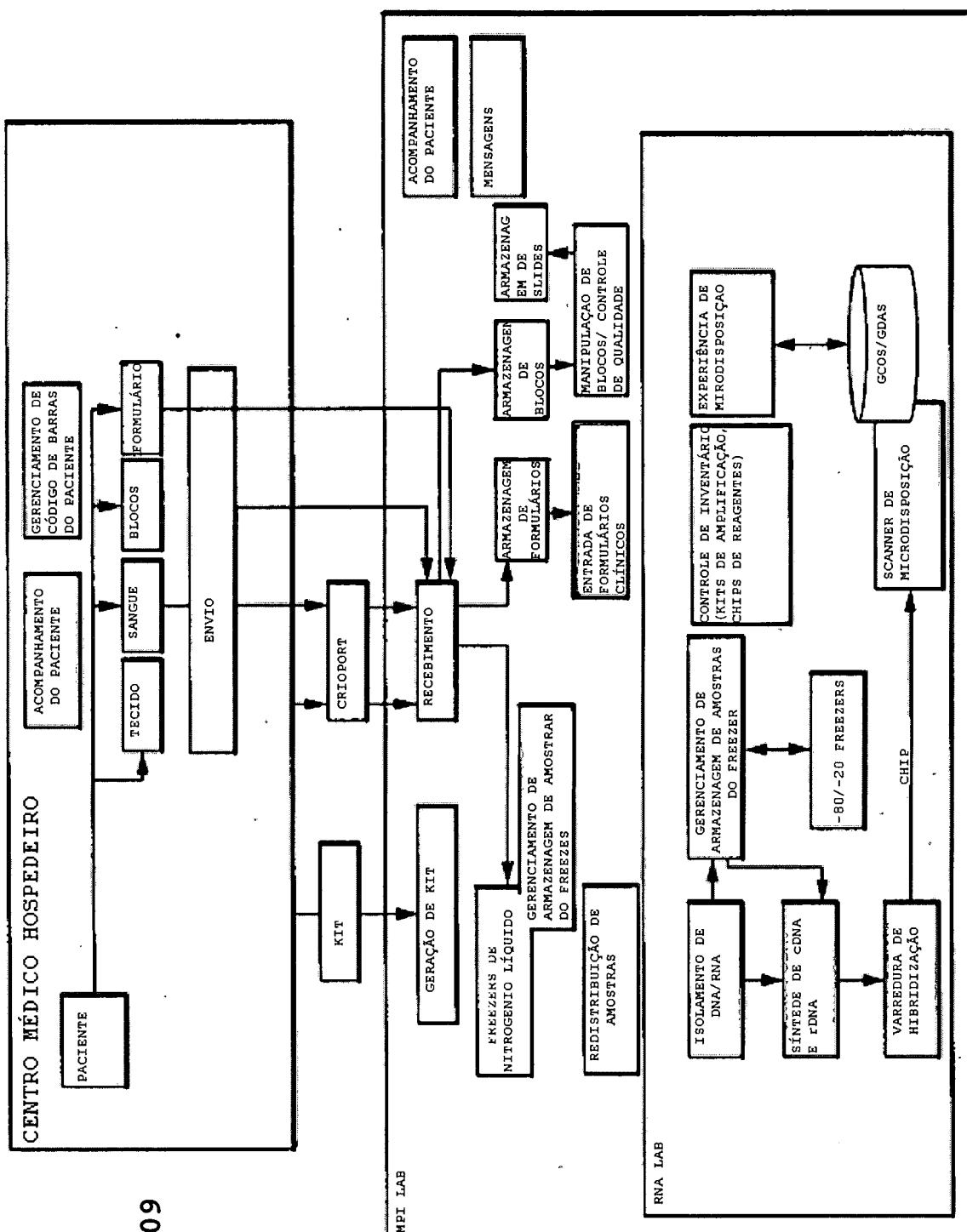


Fig. 09

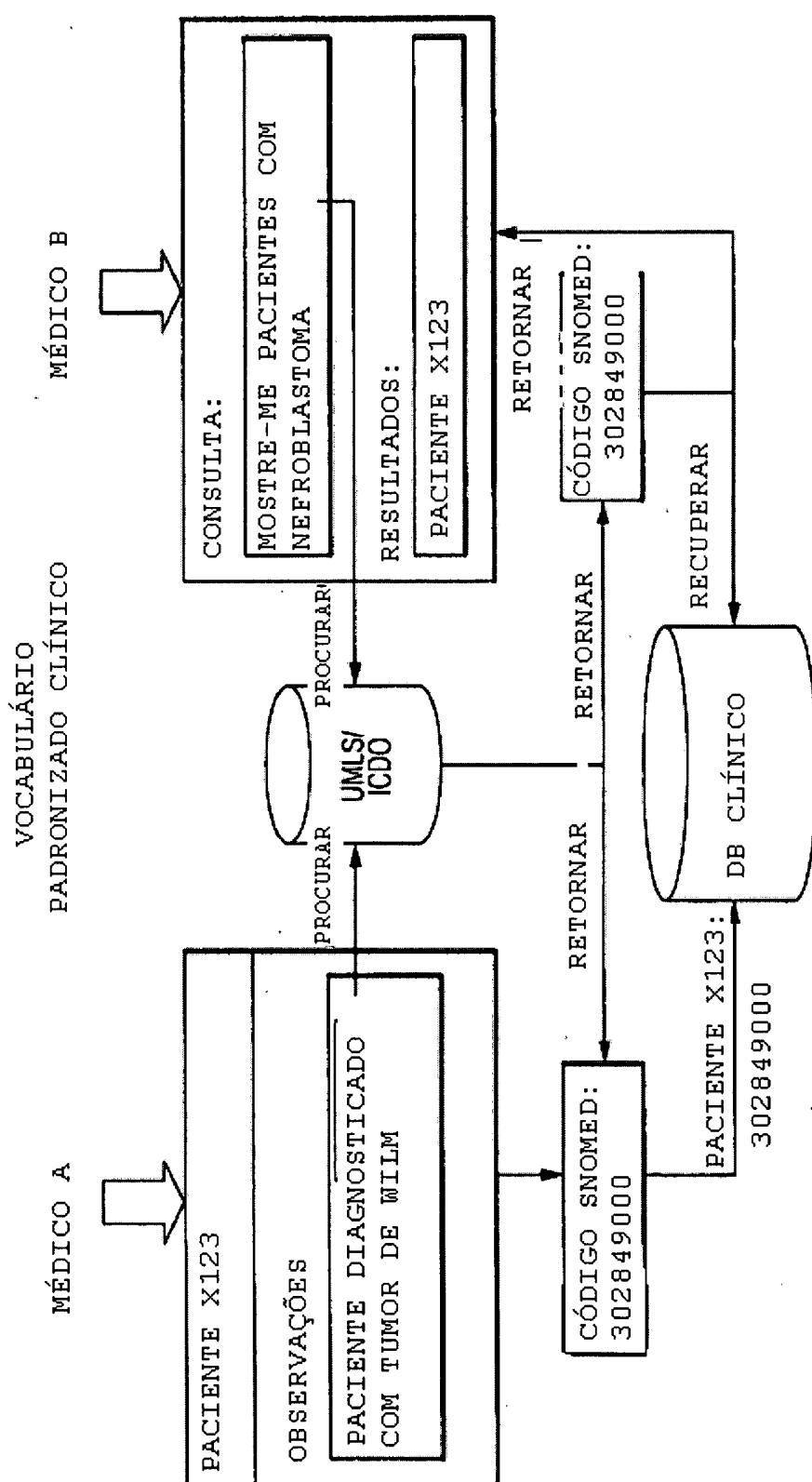


Fig. 10

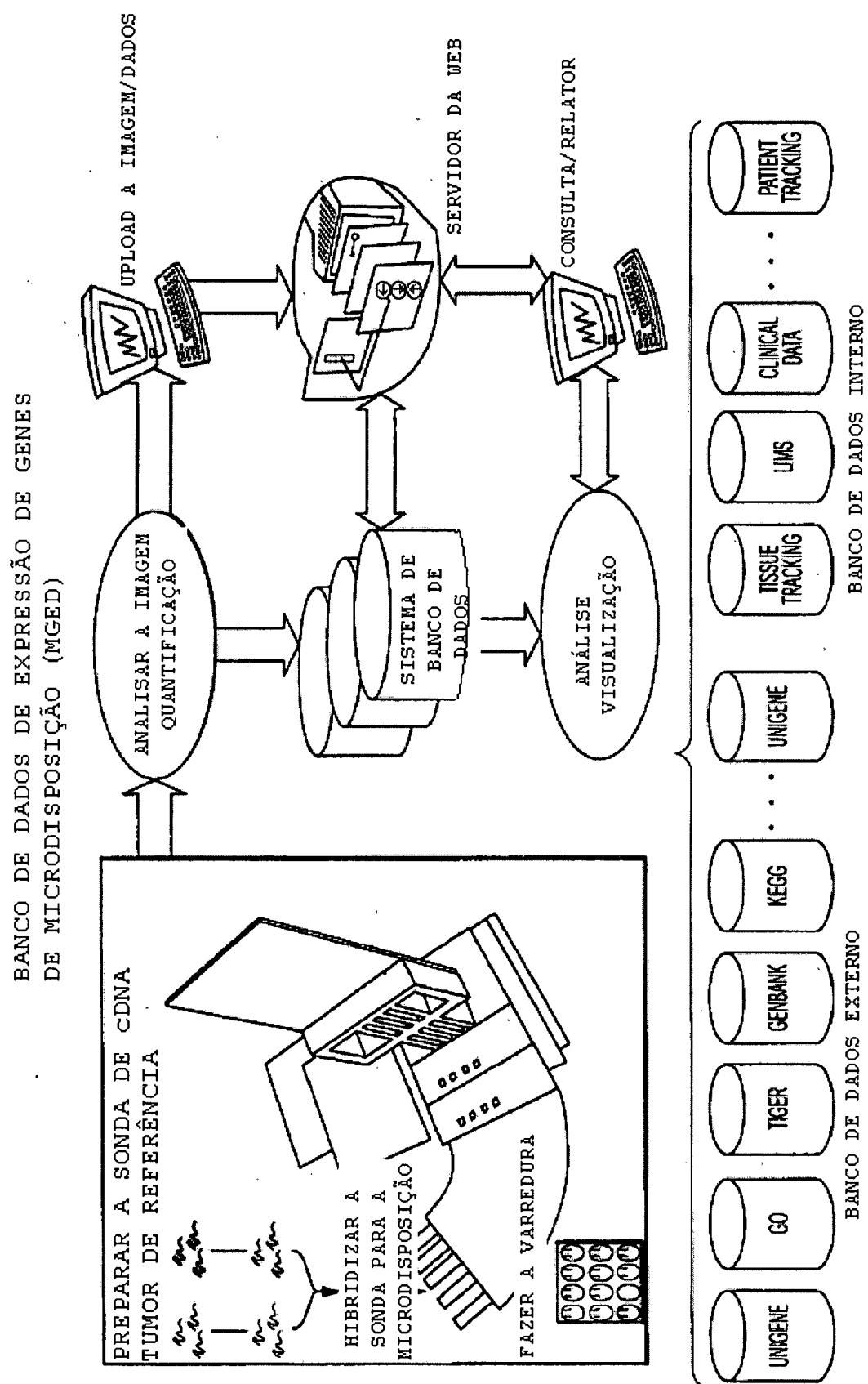


Fig. 11

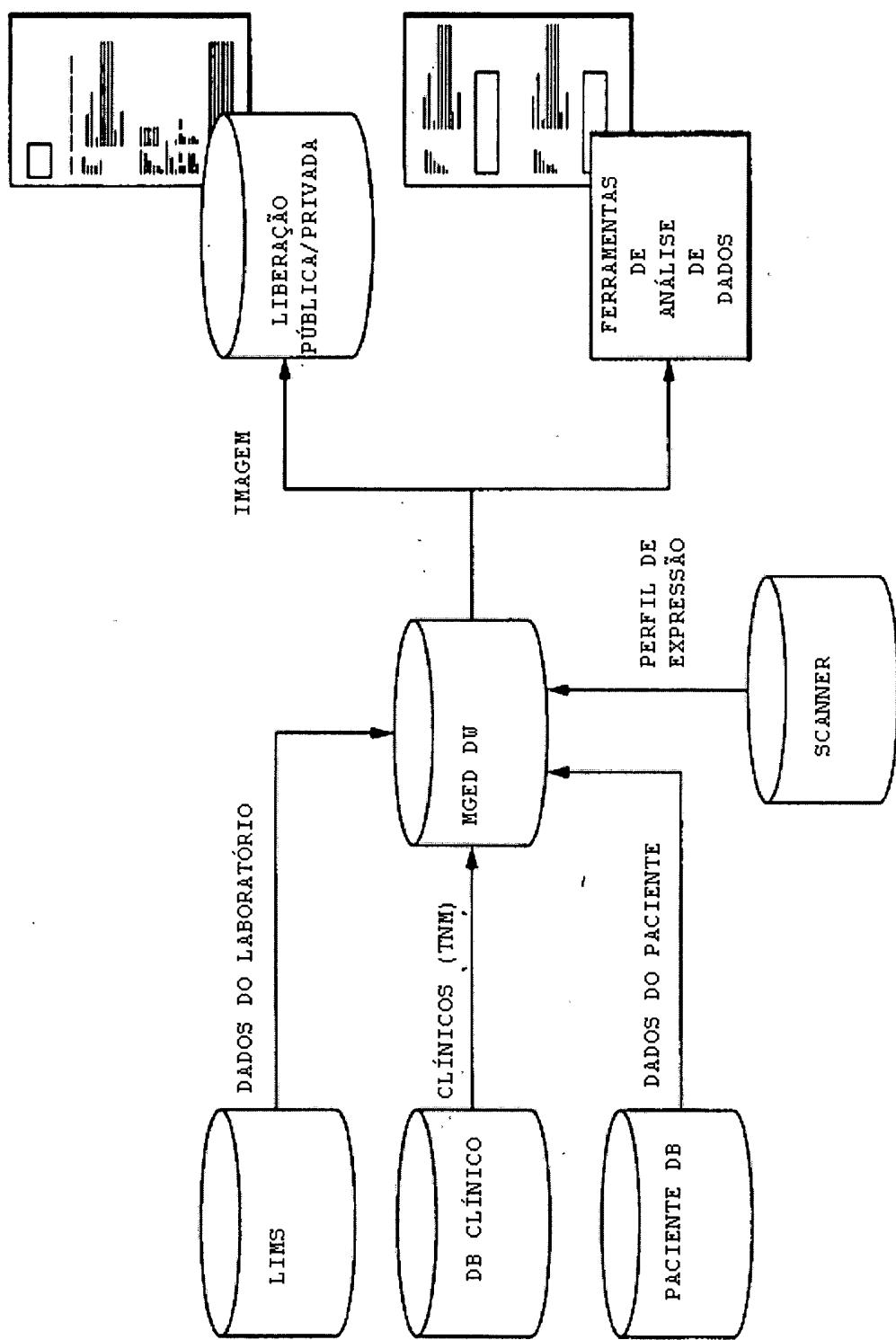


Fig. 12

SISTEMA PERMEDEX BASEADO NA WEB (CONT.)

MPU PLUS PERMEDEX

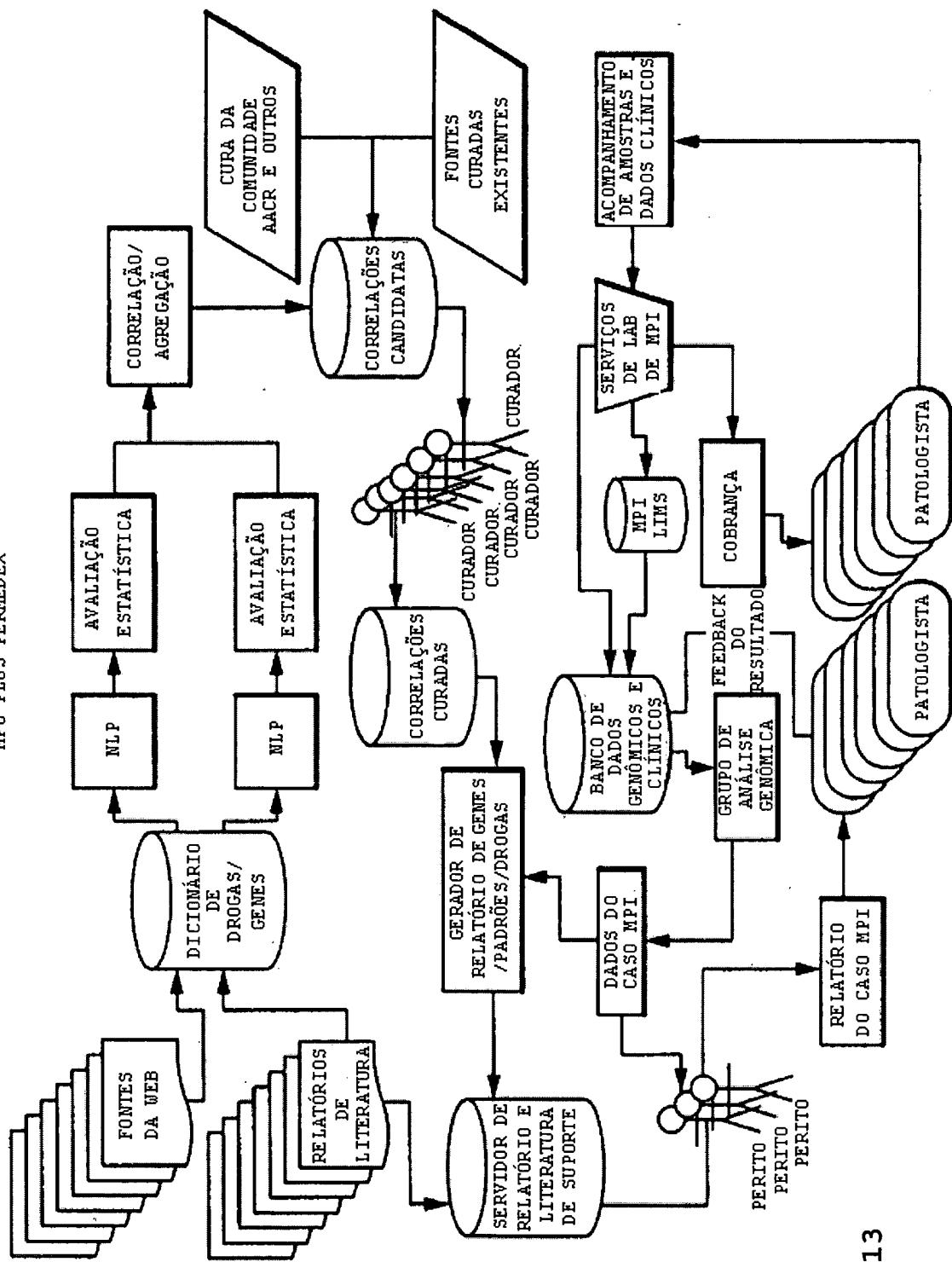


Fig. 13

REDE DE MEDICINA PERSONALIZADA
BASEADA EM INFORMAÇÕES

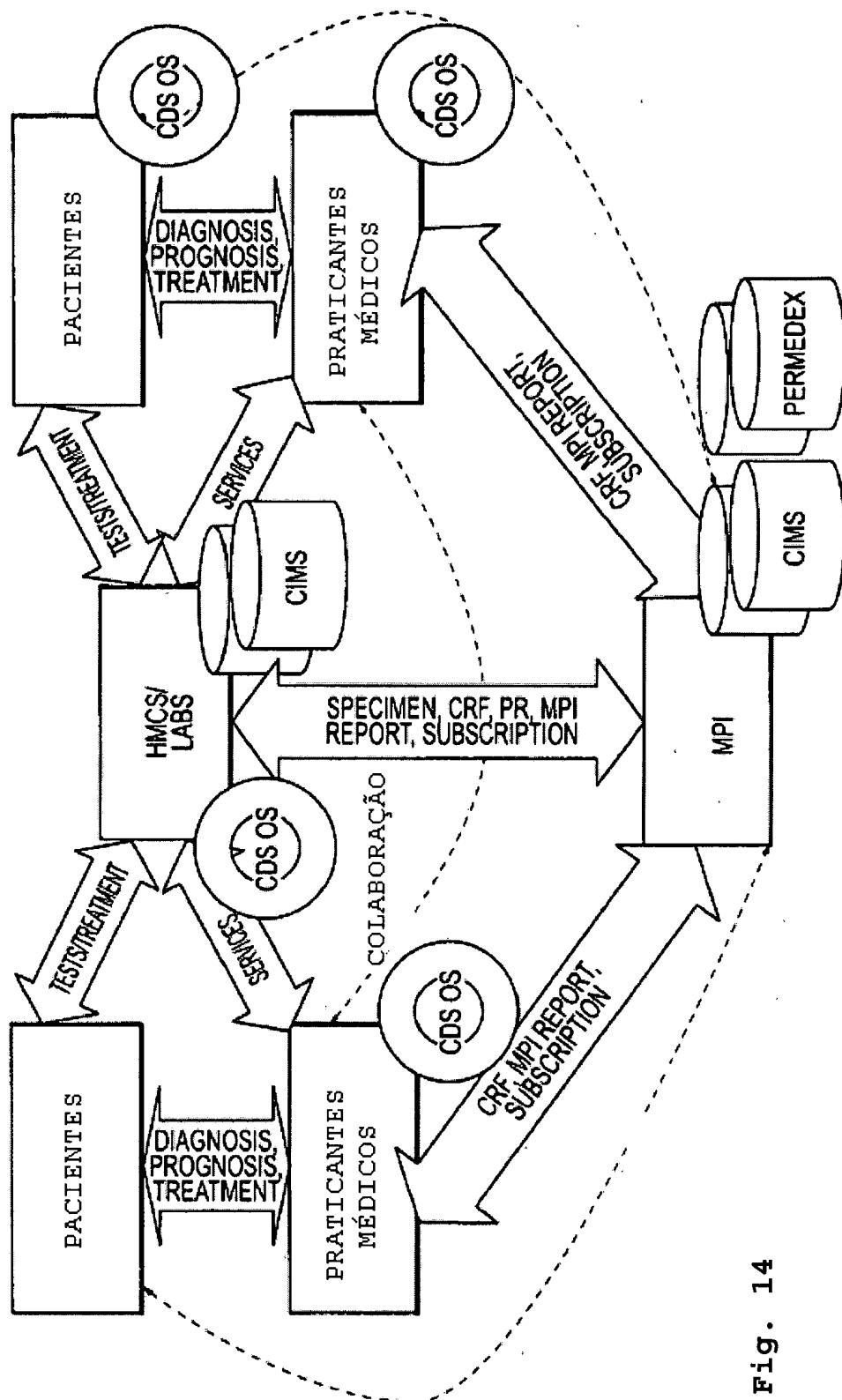


Fig. 14

FILEMAKER PRO - MPI DATABASE 7-29-04.FPS

ARQUIVAR EDITAR VISUALIZAR INSERIR FORMATAR REGISTRO MANUSCRITO JANELA AJUDA

MOLECULAR PROFILING INSTITUTE

CASO N° MP-TN06-05186 ID AGENDA
PACIENTE: AMOSTRA, PACIENTE
TESTES
REALIZADOS-IHC-MICRODISPOSIÇÃO

REGISTROS: 428
REGISTRO N°: 1
ENCONTRADO: 1

ENFERMEIRA DE ADMISSÃO: _____ DATA DE CHAMADA: _____

INFORMAÇÕES DO MÉDICO SOLICITANTE

| | |
|--------------------|-------|
| NOME: | CCW01 |
| ORGANIZAÇÃO: | |
| ORGANIZAÇÃO 2: | |
| CONTATO COMERCIAL: | |
| TELEFONE: | |
| FAX: | |
| E-MAIL: | |
| END POSTAL: | |
| CIDADE: | |
| ESTADO: | |
| CÓDIGO POSTAL: | |

| | |
|--------------------|-------|
| NOME: | CCW02 |
| ORGANIZAÇÃO: | |
| ORGANIZAÇÃO 2: | |
| CONTATO COMERCIAL: | |
| TELEFONE: | |
| FAX: | |
| E-MAIL: | |
| END POSTAL: | |
| CIDADE: | |
| ESTADO: | |
| CÓDIGO POSTAL: | |

| | |
|--------------------|-------|
| NOME: | CCW03 |
| ORGANIZAÇÃO: | |
| ORGANIZAÇÃO 2: | |
| CONTATO COMERCIAL: | |
| TELEFONE: | |
| FAX: | |
| E-MAIL: | |
| END POSTAL: | |
| CIDADE: | |
| ESTADO: | |
| CÓDIGO POSTAL: | |

100 BROWSE
FOR HELP PRESS F1

Fig. 15

FILEMAKER PRO - [MPI DATABASE 7-29-04.FP5]

ARQUIVAR EDITAR VISUALIZAR INSERIR FORMATAR REGISTROS MANUSCRITOS JANELA AJUDA

MOLECULAR
PROFILING
INSTITUTE

CASO N° MP-TN06-05186 ID AGENDA
PACIENTE: AMOSTRA, PACIENTE
TESTES
REALIZADOS-IHC-MICRODISPOSIÇÃO

REGISTRO
REGISTROS
ENCONTRADO

| COMP. DE SEGUROS PRINCIPAL | COMPANHIA DE SEGURO SECUNDÁRIA |
|----------------------------|--------------------------------|
| TITULAR DA APÓLICE | |
| RELAÇÃO COM PACIENTE | |
| SEGURIDADE SOCIAL | |
| DATA DE NASCIMENTO | |
| SEXO DO TITULAR | |
| COMPANHIA DE SEGUROS | |
| EMPREGADOR DO TITULAR | |
| GRUPO# | |
| APÓLICE# | |
| ENDERECO DO SEGURO | |
| ESTADO DA COMP DE SEG | |
| CÓDIGO POSTAL DA COMP | |
| TELEFONE DA COMPANHIA | |
| AUTORIZAÇÃO DE SEGURO | |

VOLTAR PAG. INICIAL

PARA AJUDA, PRESSIONE F1

Fig. 16

FILEMAKER PRO - MPI DATABASE 7-29-04.FPS

ARQUIVAR EDITAR VISUALIZAR INSERIR FORMATAR REGISTROS MANUSCRITOS JANELA AJUDA

MOLECULAR PROFILING INSTITUTE

CASO N° MP-TN06-05186
PACIENTE: AMOSTRA, PACIENTE
TESTES REALIZADOS -IHC-
MICRODISPOSIÇÃO

REGISTROS: 428
REGISTRO N° 1
ENCONTRADO: 1

| | | | |
|---------------------------|--|--------------------|--|
| INFO. SOBRE O PATOLOGISTA | | Descrição do Tumor | |
| NOME: | | TUMOR PRINCIPAL | |
| ORGANIZAÇÃO: | | DATA DO DX PRINC | |
| CONTATO COMERCIAL: | | LOCAL ENCONTRADO | |
| TELEFONE: | | DATA ENCONTRADA | |
| FAX: | | LOCAL ENCONTRADO | |
| E-MAIL: | | DATA ENCONTRADO | |
| ENDERECO POSTAL: | | LOCAL ENCONTRADO | |
| CIDADE: | | | |
| ESTADO: | | | |
| CÓDIGO POSTAL: | | | |

EDITAR LIMPAR

HISTÓRICO RESUMIDO

ANTERIOR PÁG INICIAL

BROWSE FOR HELP, PRESS F1

Fig. 17

FILEMAKER PRO - (MPI) DATABASE 7-29-04.FP5

ARQUIVAR EDITAR VISUALIZAR INSERIR FORMATAR REGISTROS MANUSCRITOS JANELA AJUDA

MOLECULAR PROFILING INSTITUTE

| INFORMAÇÕES DE REGISTRO | |
|--|---|
| <input type="button" value="ADICIONAR NOVO"/> | CASO NÚMERO: MP-TN06-05186 |
| NÚMERO ID AGENDIA: | |
| COORDENADOR: | |
| <input type="button" value="CRIAR REG.REVERSO"/> | TESTES REALIZADOS: <input checked="" type="checkbox"/> HCG <input checked="" type="checkbox"/> MICRODIS ^T OMANNA ^R PI ^I TT ^O PCAS |
| DATA P/CHAMAR: | |
| <input type="button" value="INFORMAÇÕES SOBRE A AMOSTRA"/> | |
| CÓDIGO DE BARRAS AMOSTRA | |
| CÓDIGO DE BARRAS REQUISIÇÃO | |
| ID PACIENTE DA ESPECIALIDADE: | |
| INFORMAÇÕES SOBRE O PACIENTE | |
| SOBRENOME | AMOSTRA |
| PRIMEIRO NOME | PACIENTE |
| TELEFONE | |
| ENDERECO | 1234 NORTH ST |
| CIDADE | PHOENIX |
| ESTADO | AZ |
| CÓDIGO POSTAL | 12345 |
| DATA DE NASCIMENTO | 07/04/1945 |
| SEXO | |
| SEGURIDADE SOCIAL | 123-45-6789 |
| PACIENTE INTERNO/EXTERNO <input checked="" type="radio"/> INTERNO <input type="radio"/> EXTERNO | |
| PRIVADO/MEDICARE.MEDICAID <input checked="" type="radio"/> PRIVADO <input type="radio"/> MEDICARE <input type="radio"/> MEDICAID <input type="radio"/> OUTRO | |
| <input type="button" value="EDITAR"/> <input type="button" value="LIMPAR"/> <input type="button" value="ADD MAIS MÉDICOS"/> <input type="button" value="EDITAR SEGURO"/> | |
| TUMOR DX | |
| <input type="button" value="« HOME"/> <input type="button" value="PRÓXIMA »"/> | |
| <input type="button" value="NAVEGAR"/> <input type="checkbox"/> | |
| PARA AJUDA, PRESSIONE F1 | |

Fig. 18

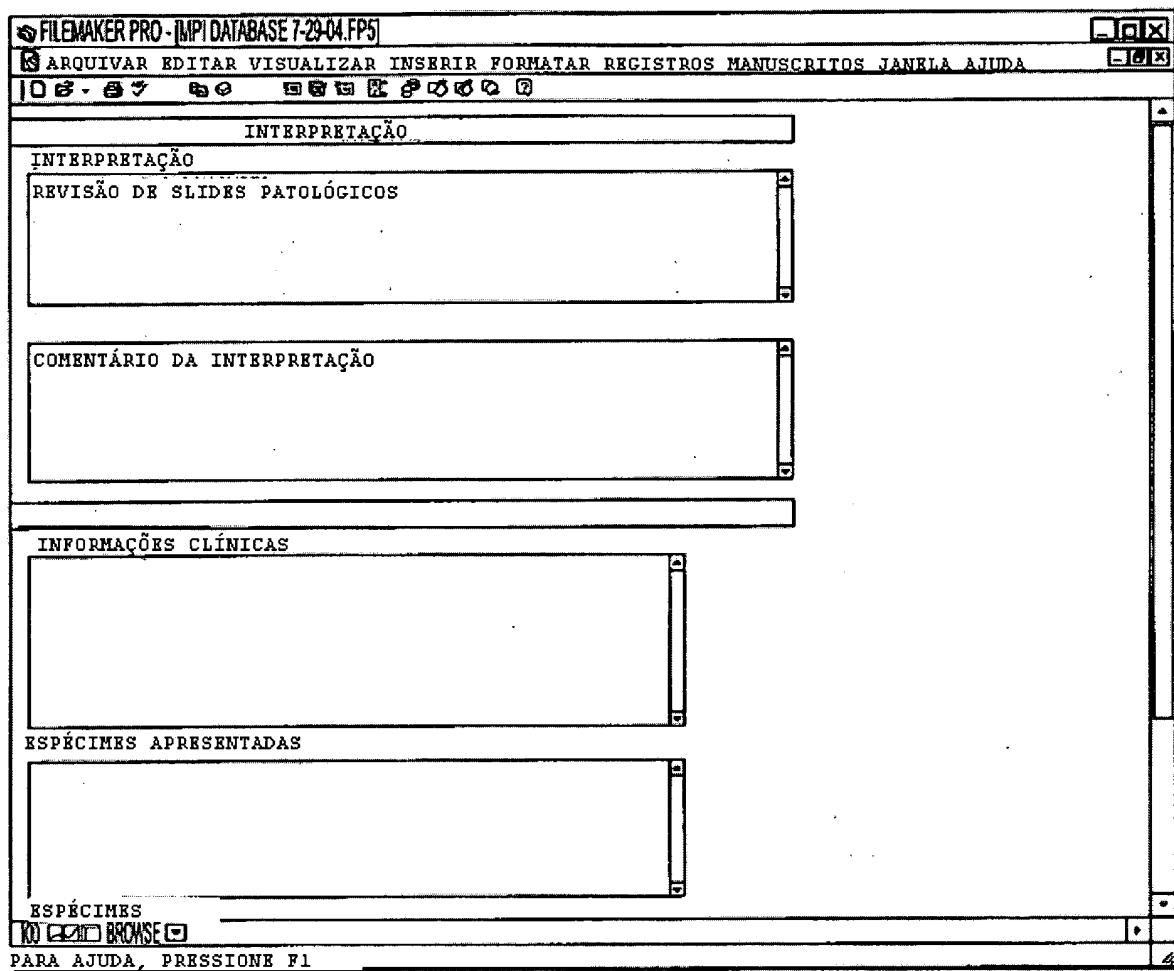


Fig 19

FILEMAKER PRO - MPI DATABASE 7-29-04.FP5

ARQUIVAR EDITAR VISUALIZAR INSERIR FORMATAR REGISTROS MANUSCRITO

PAGE 3 OF 4

| | | | | | | |
|--|------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|---------------|
| MOLECULAR PROFILING INSTITUTE | SOBRE O PACIENTE | | SOBRE O MÉDICO | | | |
| | NOME: | QUALQUER MÉDICO | | | | |
| | SEXO: | 123 E. NORTH ST. | | | | |
| | DATA DE NASC: | FARGO, NC 12345 | | | | |
| | Nº SEGURODADE SOCIAL | 333-456-7890 | | | | |
| | INFO SOBRE O RELATÓRIO | VER162456 | | | | |
| DADOS DE AUTO PREENCHIMENTO | | | | | | |
| DATA DE RECEBIMENTO DO ESPÉCIME: | | | | | | |
| DATA REGISTRADA: CASO N°: MP-TN06-05186 | | | | | | |
| SPECIAL STUDIES | | | | | | |
| MICROARRAY RESULTS | | | | | | |
| RESULTADOS DA MICRODISPOSIÇÃO: | | | | | | |
| GENE RATIO EXPRESSION ANALYSIS | | GENE RATIO EXPRESSION ANALYSIS | | GENE RATIO EXPRESSION ANALYSIS | | |
| NAME | RATIO | NAME | RATIO | NAME | | |
| ESR1 | 1.071 | NOCHNE | | BCL2 | 1.119 | NOCHNE |
| TNF | 1.051 | NOCHNE | | ZAP70 | 1.122 | NOCHNE |
| ST3R1 | 1.01 | NOCHNE | | EGFR | 1.124 | NOCHNE |
| PGKFC | 1.01 | NOCHNE | | RARA | 1.125 | NOCHNE |
| VBSF | 1.04 | NOCHNE | | ZAP70 | 1.129 | NOCHNE |
| PTEN | 1.05 | NOCHNE | | C0132 | 1.130 | NOCHNE |
| ZAP70 | 1.05 | NOCHNE | | HSB1 | 1.131 | NOCHNE |
| ZAP70 | 1.05 | NOCHNE | | AB | 1.131 | NOCHNE |
| ZCP28 | 1.06 | NOCHNE | | ZAP70 | 1.136 | NOCHNE |
| C013 | 1.06 | NOCHNE | | ZAP70 | 1.40 | NOCHNE |
| HIF1A | 1.06 | NOCHNE | | KIT | 1.46 | NOCHNE |
| CES2 | 1.06 | NOCHNE | | CSFR | 1.47 | NOCHNE |
| ZAP70 | 1.06 | NOCHNE | | ADA | 1.49 | NOCHNE |
| RORB | 1.07 | NOCHNE | | ERBB1 | 1.68 | OVEREXPRESSED |
| C033 | 1.09 | NOCHNE | | CRA | 1.75 | NOCHNE |
| ZAP70 | 1.12 | NOCHNE | | MIL | 1.76 | OVEREXPRESSED |
| ERCC3 | 1.12 | NOCHNE | | LSH2 | 1.85 | OVEREXPRESSED |
| VDR | 1.13 | NOCHNE | | ASNS | 2.12 | OVEREXPRESSED |
| ZAP70 | 1.13 | NOCHNE | | PIGFR | 2.16 | OVEREXPRESSED |
| NFKB2 | 1.15 | NOCHNE | | BRCA2 | 2.22 | NOCHNE |
| CSE | 1.15 | NOCHNE | | DNMT1 | 2.65 | OVEREXPRESSED |
| ZAP70 | 1.17 | NOCHNE | | TKI | 1.28 | OVEREXPRESSED |
| GST1 | 1.18 | NOCHNE | | SPARC | 1.40 | OVEREXPRESSED |
| | | | | TOP2A | 1.43 | NOCHNE |
| | | | | TRAS | RESONDEREXPRESSAO | |

"SEM ALTERAÇÃO" INDICA QUE NÃO HÁ NENHUMA DIFERENÇA NA EXPRESSÃO PARA ESTE GENE ENTRE OS TECIDOS DE TUMOR E DE UM CONTROLE A UM NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DE $\alpha \leq 0,001$ FOI ESCOLHIDO, UMA VEZ QUE OS GENES QUE PASSAM POR ESTE LIMITE PODEM SER VALIDADOS COM EXPRESSOS DIFERENCIALMENTE POR MÉTODOS ALTERNATIVOS EM APROX. 95% DO TEMPO

PARA AJUDA, PRESSIONE F1

GENES: 171

FEITO

Fig. 20

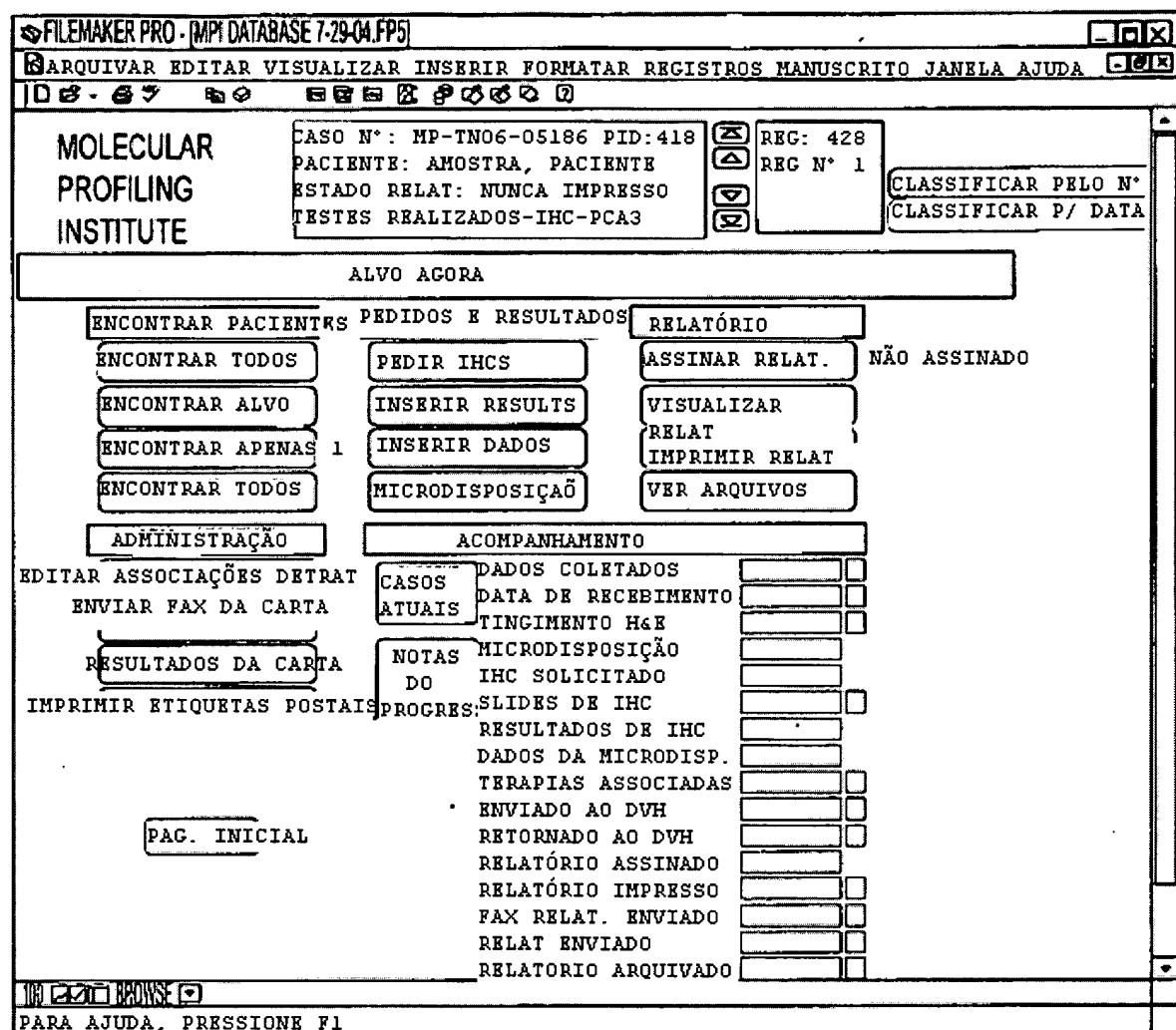


Fig. 21

Fig. 22

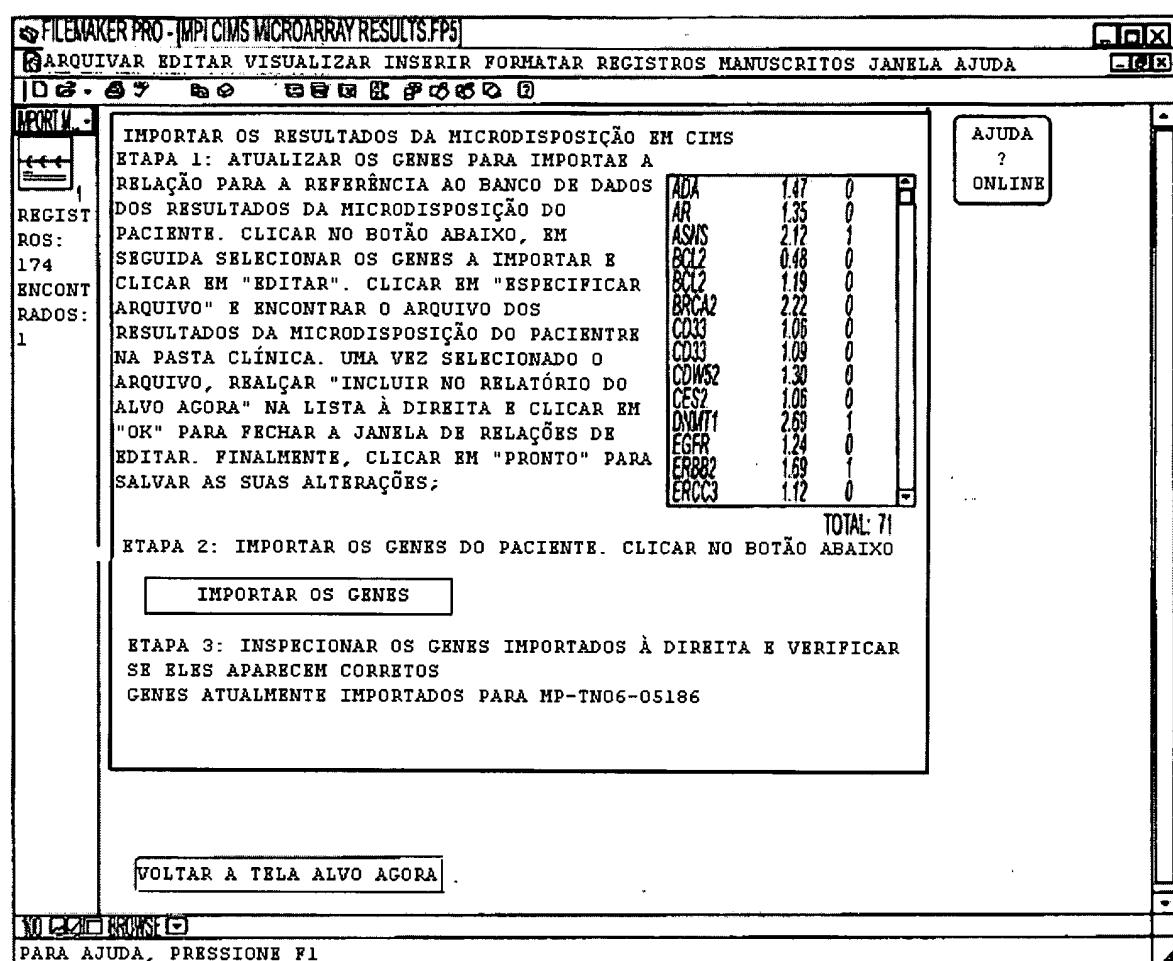


Fig. 23

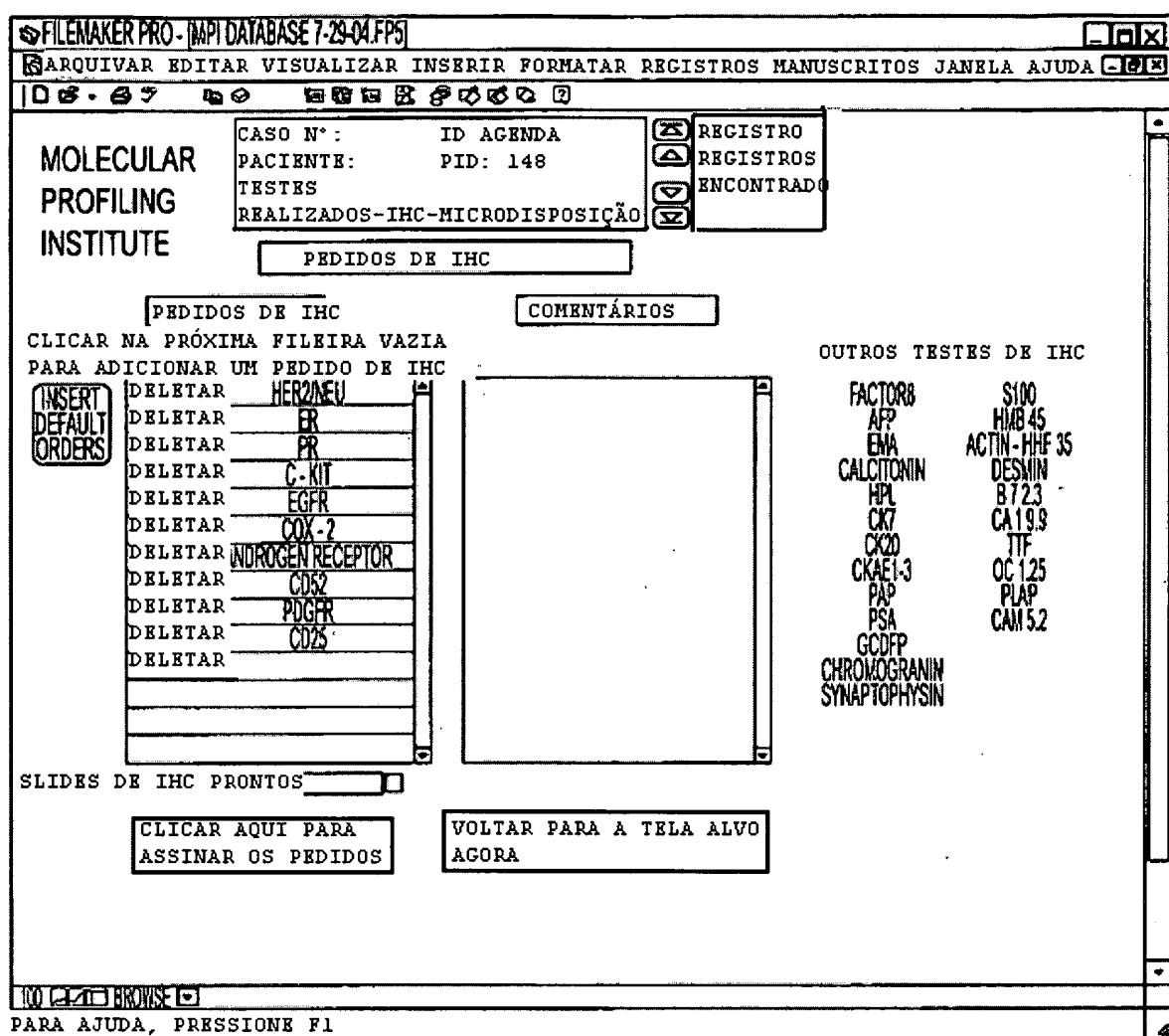


Fig. 24

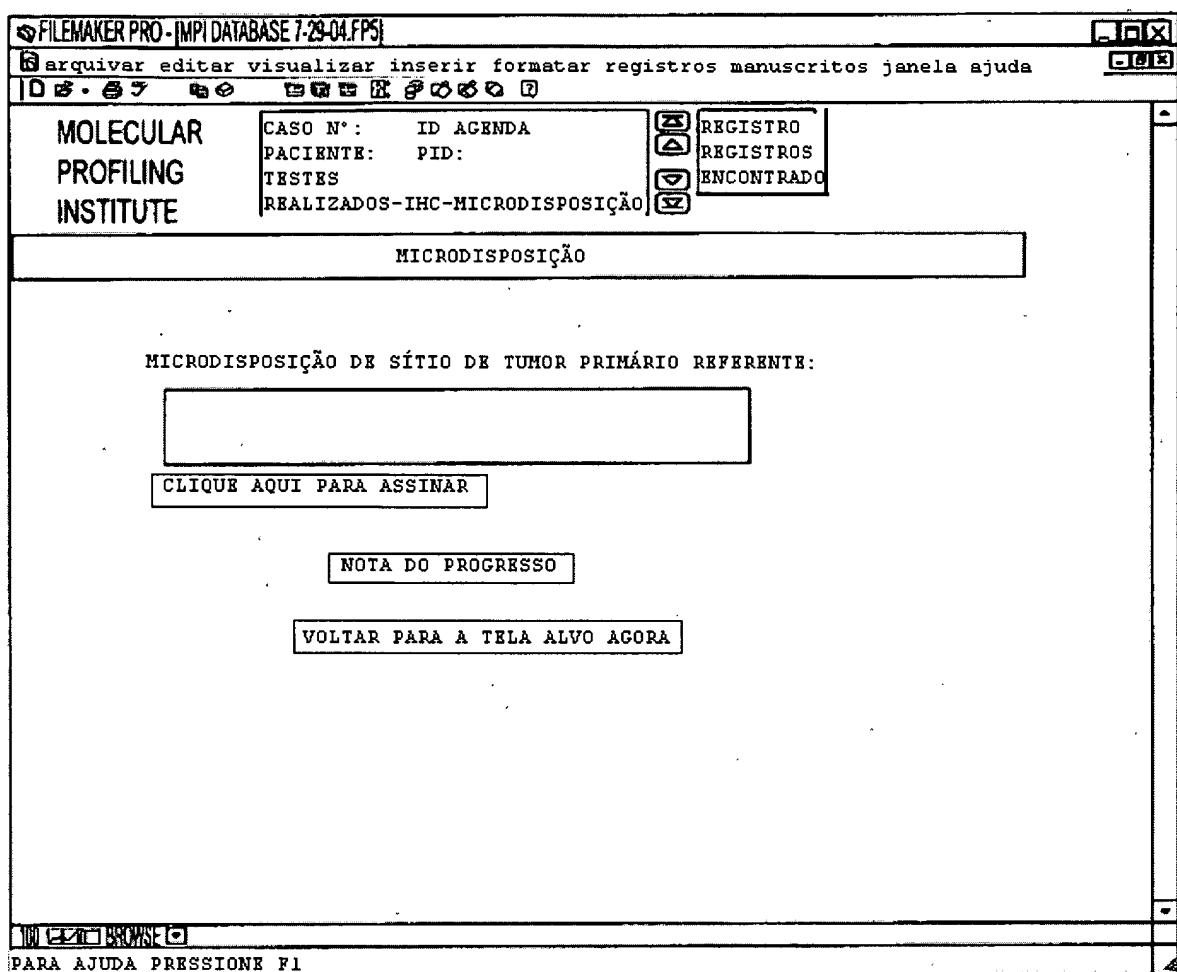


Fig. 25

RESUMO

MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA
PARA UM ESTADO DE DOENÇA, MÉTODO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UMA
TERAPIA DE DROGA COM CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM UM ALVO
5 MOLECULAR E SISTEMA PARA A DETERMINAÇÃO DA INTERVENÇÃO MÉDICA
INDIVIDUALIZADA PARA UM ESTADO DE DOENÇA

Trata-se de um sistema e um método para a determinação da intervenção médica individualizada para um estado de doença particular, e especialmente para cânceres,
10 que inclui o perfil molecular de uma amostra biológica do paciente, a determinação se alguma descoberta molecular inclui um ou mais genes, uma ou mais proteínas expressas em genes, um ou mais mecanismos moleculares, e/ou se as combinações de tais exibem uma mudança na expressão em
15 comparação a uma referência, e a identificação de uma terapia ou um agente de doença não-específica com capacidade de interação com os genes, as proteínas expressas em genes, os mecanismos moleculares, ou as combinações de tais descobertas moleculares que exibiram uma mudança na expressão.