

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成27年5月21日(2015.5.21)

【公表番号】特表2014-519813(P2014-519813A)

【公表日】平成26年8月21日(2014.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2014-044

【出願番号】特願2014-508515(P2014-508515)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	37/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 M	1/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	A
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	37/00	1 0 2
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	15/00	F
C 1 2 M	1/00	A
C 1 2 N	9/99	

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月30日(2015.3.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍細胞のEMT状態を決定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、EMT遺伝子シグネチャー(EMTGS)の各遺伝子の相対発現レベルを測定し、ここでEMTGSは、本質的に以下の遺伝子からなる：SERPIN A3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BS

P R Y、C C L 2、C D H 1、C D H 2、C E P 1 7 0、C L D N 3、C L D N 4、C N N 3、C Y P 4 X 1、D N M T 3 A、D S G 3、D S P、E F N B 2、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F L R T 3、F O S B、F O S L 1、F O X C 1、F X Y D 5、G P D 1 L、H M G A 1、H M G A 2、H O P X、I F I 1 6、I G F B P 2、I H H、I K B I P、I L - 1 1、I L - 1 8、I L 6、I L 8、I T G A 5、I T G B 3、L A M B 1、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M M P 9、M P Z L 2、M S L N、M T A 3、M T S S 1、O C L N、P C O L C E 2、P E C A M 1、P L A U R、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、R A S S F 8、S C N N 1 A、S E R P I N B 2、S E R P I N E 1、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S M A D 7、S N A I 1、S N A I 2、S P A R C、S P D E F、S R P X、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、T W I S T 1、V C A N、V I M、V W F、X B P 1、Y B X 1、Z B T B 1 0、Z E B 1、Z E B 2；

共相関 (co-correlated) 遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関する E M T G S インデックススコアを計算し；そして

前記 E M T G S インデックススコアが、参照上皮腫瘍細胞由来の E M T G S インデックススコアに、または参照間葉様腫瘍細胞由来の E M T G S インデックススコアに、より似ているかを決定し、そしてしたがって、サンプル腫瘍細胞の E M T 状態を決定する工程を含む、前記方法。

【請求項 2】

ヒト腫瘍が E G F R キナーゼ阻害剤での治療に反応性である可能性が高いかまたは非反応性である可能性が高いかを同定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、E M T 遺伝子シグネチャー (E M T G S) の各遺伝子の相対発現レベルを測定し、ここで E M T G S は、本質的に以下の遺伝子からなる：S E R P I N A 3、A C T N 1、A G R 2、A K A P 1 2、A L C A M、A P 1 M 2、A X L、B S P R Y、C C L 2、C D H 1、C D H 2、C E P 1 7 0、C L D N 3、C L D N 4、C N N 3、C Y P 4 X 1、D N M T 3 A、D S G 3、D S P、E F N B 2、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F L R T 3、F O S B、F O S L 1、F O X C 1、F X Y D 5、G P D 1 L、H M G A 1、H M G A 2、H O P X、I F I 1 6、I G F B P 2、I H H、I K B I P、I L - 1 1、I L - 1 8、I L 6、I L 8、I T G A 5、I T G B 3、L A M B 1、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M M P 9、M P Z L 2、M S L N、M T A 3、M T S S 1、O C L N、P C O L C E 2、P E C A M 1、P L A U R、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、R A S S F 8、S C N N 1 A、S E R P I N B 2、S E R P I N E 1、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S M A D 7、S N A I 1、S N A I 2、S P A R C、S P D E F、S R P X、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、T W I S T 1、V C A N、V I M、V W F、X B P 1、Y B X 1、Z B T B 1 0、Z E B 1、Z E B 2；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関する E M T G S インデックススコアを計算し；そして該 E M T G S インデックススコアが、腫瘍が E G F R キナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いことを示すと定義された閾値より上であるか、または前記閾値より下であり、そしてしたがって、E G F R キナーゼ阻害剤に対して非反応性である可能性が高いかを決定する

工程を含む、前記方法。

【請求項 3】

ヒト腫瘍が I G F - 1 R キナーゼ阻害剤での治療に反応性である可能性が高いかまたは非反応性である可能性が高いかを同定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、E M T 遺伝子シグネチャー (E M T G S) の各遺伝子の相対発現レベルを測定し、ここで E M T G S は、本質的に以下の遺伝子からなる：S E R P I N A 3、A C T N 1、A G R 2、A K A P 1 2、A L C A M、A P 1 M 2、A X L、B S

P R Y、C C L 2、C D H 1、C D H 2、C E P 1 7 0、C L D N 3、C L D N 4、C N N 3、C Y P 4 X 1、D N M T 3 A、D S G 3、D S P、E F N B 2、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F L R T 3、F O S B、F O S L 1、F O X C 1、F X Y D 5、G P D 1 L、H M G A 1、H M G A 2、H O P X、I F I 1 6、I G F B P 2、I H H、I K B I P、I L - 1 1、I L - 1 8、I L 6、I L 8、I T G A 5、I T G B 3、L A M B 1、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M M P 9、M P Z L 2、M S L N、M T A 3、M T S S 1、O C L N、P C O L C E 2、P E C A M 1、P L A U R、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、R A S S F 8、S C N N 1 A、S E R P I N B 2、S E R P I N E 1、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S M A D 7、S N A I 1、S N A I 2、S P A R C、S P D E F、S R P X、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、T W I S T 1、V C A N、V I M、V W F、X B P 1、Y B X 1、Z B T B 1 0、Z E B 1、Z E B 2；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして該EMTGSインデックススコアが、腫瘍がIGF-1Rキナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いことを示すと定義された閾値より上であるか、または前記閾値より下であり、そしてしたがって、IGF-1Rキナーゼ阻害剤に対して非反応性である可能性が高いかを決定する

工程を含む、前記方法。

【請求項4】

腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ることを阻害する化合物を含む薬学的組成物での治療から利益を受けうる癌患者を同定する方法であつて：

患者から腫瘍細胞サンプルを得て、

該サンプルにおける、S E R P I N A 3、A C T N 1、A G R 2、A K A P 1 2、A L C A M、A P 1 M 2、A X L、B S P R Y、C C L 2、C D H 1、C D H 2、C E P 1 7 0、C L D N 3、C L D N 4、C N N 3、C Y P 4 X 1、D N M T 3 A、D S G 3、D S P、E F N B 2、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F L R T 3、F O S B、F O S L 1、F O X C 1、F X Y D 5、G P D 1 L、H M G A 1、H M G A 2、H O P X、I F I 1 6、I G F B P 2、I H H、I K B I P、I L - 1 1、I L - 1 8、I L 6、I L 8、I T G A 5、I T G B 3、L A M B 1、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M M P 9、M P Z L 2、M S L N、M T A 3、M T S S 1、O C L N、P C O L C E 2、P E C A M 1、P L A U R、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、R A S S F 8、S C N N 1 A、S E R P I N B 2、S E R P I N E 1、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S M A D 7、S N A I 1、S N A I 2、S P A R C、S P D E F、S R P X、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、T W I S T 1、V C A N、V I M、V W F、X B P 1、Y B X 1、Z B T B 1 0、Z E B 1、Z E B 2のRNA転写物、またはその発現産物の発現レベルを測定し；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；

前記EMTGSインデックススコアが、参照上皮腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、または参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、より似ているかを決定し、そして

EMTインデックススコアが間葉表現型の細胞により似ている場合、患者を、腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ることを阻害する化合物を含む薬学的組成物での治療から利益を受けうる患者であると同定する

工程を含む、前記方法。

【請求項5】

EMTGSインデックススコアを引き出すために用いるアルゴリズムが、アルゴリズムAまたはアルゴリズムA¹である、請求項1～4のいずれかの方法。

【請求項6】

腫瘍細胞が、癌患者由来の腫瘍由来である、請求項1～4のいずれかの方法。

【請求項7】

発現レベルを測定する工程の前に、患者腫瘍細胞サンプルを得るさらなる工程を含む、請求項6の方法。

【請求項8】

腫瘍細胞サンプルを腫瘍生検から得る、請求項6の方法。

【請求項9】

腫瘍細胞サンプルを、循環腫瘍細胞を含有する血液細胞から得る、請求項6の方法。

【請求項10】

腫瘍細胞がNSCL癌、乳癌、結腸直腸癌、または膵臓癌腫瘍細胞である、請求項1～4のいずれかの方法。

【請求項11】

癌患者において、腫瘍または腫瘍転移を治療するための方法であって：

請求項1の方法を用いて、腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ているかどうかを評価することによって、EGFRキナーゼ阻害剤に対する患者のありうる反応性を診断し、そして患者の腫瘍細胞がEMTを経ておらず、そしてしたがってEGFRキナーゼ阻害剤による阻害に反応性である可能性が高い場合、前記患者に、療法的有効量のEGFRキナーゼ阻害剤を投与する

工程を含む、前記方法。

【請求項12】

癌患者において、腫瘍または腫瘍転移を治療するための方法であって：

請求項1の方法を用いて、腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ているかどうかを評価することによって、IGF-1Rキナーゼ阻害剤に対する患者のありうる反応性を診断し、そして患者の腫瘍細胞がEMTを経ておらず、そしてしたがってIGF-1Rキナーゼ阻害剤による阻害に反応性である可能性が高い場合、前記患者に、療法的有効量のIGF-1Rキナーゼ阻害剤を投与する

工程を含む、前記方法。

【請求項13】

癌患者において、腫瘍または腫瘍転移を治療するための方法であって：

請求項4の方法を用いて、EMTの阻害剤での治療から利益を受けうる患者であると同定し、そして

前記患者に、腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ることを阻害する化合物を含む薬学的組成物の療法的有効量を投与する

工程を含む、前記方法。

【請求項14】

癌患者を治療する方法であって：

請求項2の方法を用いて、患者がEGFRキナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いかどうかを決定し、そして

患者がEGFRキナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量のEGFRキナーゼ阻害剤を投与する

工程を含む、前記方法。

【請求項15】

癌患者を治療する方法であって：

請求項2の方法を用いて、患者がEGFRキナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量のEGFRキナーゼ阻害剤を投与する

工程を含む、前記方法。

【請求項16】

EGFRキナーゼ阻害剤がエルロチニブを含む、請求項11、14または15のいずれかの方法。

【請求項17】

癌患者を治療する方法であって：

請求項3の方法を用いて、患者がIGF-1Rキナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いかどうかを決定し、そして

患者がIGF-1Rキナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量のIGF-1Rキナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項18】

癌患者を治療する方法であって：

請求項3の方法を用いて、患者がIGF-1Rキナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量のIGF-1Rキナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項19】

IGF-1Rキナーゼ阻害剤がOSI-906を含む、請求項12、17または18のいずれかの方法。

【請求項20】

以下の遺伝子：SERPINA3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BSPRY、CCL2、CDH1、CDH2、CEP170、CLDN3、CLDN4、CNN3、CYP4X1、DNMT3A、DSG3、DSP、EFNB2、EHF、ELF3、ELF5、ERBB3、ETV5、FLRT3、FOSB、FOSL1、FOXC1、FXYD5、GPD1L、HMGA1、HMGA2、HOPX、IFI16、IGFBP2、IHH、IKBIP、IL-11、IL-18、IL6、IL8、ITGA5、ITGB3、LAMB1、LCN2、MAP7、MB、MMP7、MMP9、MPZL2、MSLN、MTA3、MTSS1、OCLN、PCOLCE2、PECAM1、PLAUR、PLXNB1、PPL、PPP1R9A、RASSF8、SCNN1A、SERPINB2、SERPINE1、SFRP1、SH3YL1、SLC27A2、SMAD7、SNAI1、SNAI2、SPARC、SPDEF、SRPX、STAT5A、TBX2、TJP3、TMEM125、TMEM45B、TWIST1、VCAN、VIM、VWF、XBP1、YBX1、ZBTB10、ZEB1、およびZEB2の各々に対するプライマー対からなるPCRプライマーセット。

【請求項21】

固相表面およびプローブセットからなるDNAマイクロアレイチップであって、前記プローブセットが、以下の遺伝子：SERPINA3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BSPRY、CCL2、CDH1、CDH2、CEP170、CLDN3、CLDN4、CNN3、CYP4X1、DNMT3A、DSG3、DSP、EFNB2、EHF、ELF3、ELF5、ERBB3、ETV5、FLRT3、FOSB、FOSL1、FOXC1、FXYD5、GPD1L、HMGA1、HMGA2、HOPX、IFI16、IGFBP2、IHH、IKBIP、IL-11、IL-18、IL6、IL8、ITGA5、ITGB3、LAMB1、LCN2、MAP7、MB、MMP7、MMP9、MPZL2、MSLN、MTA3、MTSS1、OCLN、PCOLCE2、PECAM1、PLAUR、PLXNB1、PPL、PPP1R9A、RASSF8、SCNN1A、SERPINB2、SERPINE1、SFRP1、SH3YL1、SLC27A2、SMAD7、SNAI1、SNAI2、SPARC、SPDEF、SRPX、STAT5A、TBX2、TJP3、TMEM125、TMEM45B、TWIST1、VCAN、VIM、VWF、XBP1、YBX1、ZBTB10、ZEB1、およびZEB2の各々に特異的なプローブからなる、前記DNAマイクロアレイチップ。

【請求項22】

複数の腫瘍細胞サンプル各々における、腫瘍細胞のEMT状態を決定する方法であって：

腫瘍細胞サンプル各々において、EMT遺伝子シグネチャー(EMTGS)の各遺伝子の

相対発現レベルを測定し、ここでEMTGSは、本質的に以下の遺伝子からなる：SERPIN A3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BSPRY、CCL2、CDH1、CDH2、CEP170、CLDN3、CLDN4、CNN3、CYP4X1、DNMT3A、DSG3、DSP、EFNB2、EHF、ELF3、ELF5、ERBB3、ETV5、FLRT3、FOSB、FOSL1、FOXC1、FXYD5、GPD1L、HMGA1、HMGA2、HOPX、IFI16、IGFBP2、IHH、IKBIP、IL-11、IL-18、IL6、IL8、ITGA5、ITGB3、LAMB1、LCN2、MAP7、MB、MMMP7、MMMP9、MPZL2、MSLN、MTA3、MTSS1、OCLN、PCOLCE2、PECAM1、PLAUR、PLXNB1、PPL、PPP1R9A、RASSF8、SCNN1A、SERPINB2、SERPINE1、SFRP1、SH3YL1、SLC27A2、SMAD7、SNAI1、SNAI2、SPARC、SPDEF、SRPX、STAT5A、TBX2、TJP3、TMEM125、TMEM45B、TWIST1、VCAN、VIM、VWF、XBP1、YBX1、ZBTB10、ZEB1、ZEB2；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、各腫瘍細胞試料に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして腫瘍細胞サンプル各々について、前記EMTGSインデックススコアが、参照上皮腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、または参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、より似ているかを決定し、そしてしたがって、各腫瘍細胞サンプルのEMT状態を決定する

工程を含む、前記方法。

【請求項23】

腫瘍増殖が、EGFRキナーゼ阻害剤およびIGF-1Rキナーゼ阻害剤の組み合わせによって相乗的に阻害されるかどうかを予測する方法であつて：

腫瘍細胞サンプルにおいて、EMT遺伝子シグネチャ（EMTGS）の各遺伝子の相対発現レベルを測定し、ここでEMTGSは、本質的に以下の遺伝子からなる：SERPIN A3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BSPRY、CCL2、CDH1、CDH2、CEP170、CLDN3、CLDN4、CNN3、CYP4X1、DNMT3A、DSG3、DSP、EFNB2、EHF、ELF3、ELF5、ERBB3、ETV5、FLRT3、FOSB、FOSL1、FOXC1、FXYD5、GPD1L、HMGA1、HMGA2、HOPX、IFI16、IGFBP2、IHH、IKBIP、IL-11、IL-18、IL6、IL8、ITGA5、ITGB3、LAMB1、LCN2、MAP7、MB、MMMP7、MMMP9、MPZL2、MSLN、MTA3、MTSS1、OCLN、PCOLCE2、PECAM1、PLAUR、PLXNB1、PPL、PPP1R9A、RASSF8、SCNN1A、SERPINB2、SERPINE1、SFRP1、SH3YL1、SLC27A2、SMAD7、SNAI1、SNAI2、SPARC、SPDEF、SRPX、STAT5A、TBX2、TJP3、TMEM125、TMEM45B、TWIST1、VCAN、VIM、VWF、XBP1、YBX1、ZBTB10、ZEB1、ZEB2；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして前記EMTGSインデックススコアが、EGFRキナーゼ阻害剤およびIGF-1Rキナーゼ阻害剤の組み合わせによって相乗的に阻害される参照上皮腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、またはEGFRキナーゼ阻害剤およびIGF-1Rキナーゼ阻害剤の組み合わせによって相乗的に阻害されない参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、より似ているかを決定し、そしてしたがって、腫瘍増殖がEGFRキナーゼ阻害剤およびIGF-1Rキナーゼ阻害剤の組み合わせによって相乗的に阻害されるかどうかを予測する

工程を含む、前記方法。

【請求項24】

腫瘍細胞のEMT状態を決定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、EMT遺伝子シグネチャー(EMTGS)の各遺伝子の相対発現レベルを測定し；ここでEMTGSは、EMT中に協調して制御されると決定されている遺伝子群からなる；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして前記EMTGSインデックススコアが、参照上皮腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、または参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、より似ているかを決定し、そしてしたがって、サンプル腫瘍細胞のEMT状態を決定する工程を含む、前記方法。

【請求項25】

腫瘍細胞のEMT状態を決定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、EMT遺伝子シグネチャー(EMTGS)の各遺伝子の相対発現レベルを測定し；ここでEMTGSは、(a)EMTの多数の腫瘍細胞モデルにおいて協調して制御される遺伝子の最初の群の選択；および(b)多数のヒト腫瘍データセットにおいて発現が共相関される遺伝子の数を最大にするような、遺伝子の反復付加または前記群からの遺伝子の反復除去の工程を含むプロセスによって、EMT中に協調して制御されると決定されている遺伝子群からなる；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして前記EMTGSインデックススコアが、参照上皮腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、または参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに、より似ているかを決定し、そしてしたがって、サンプル腫瘍細胞のEMT状態を決定する工程を含む、前記方法。

【請求項26】

腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ることを阻害する化合物を同定する方法であって、スクリーニングしようとする試験化合物と、上皮腫瘍細胞株の細胞サンプルを接触させ、腫瘍細胞において上皮間葉転換を誘導する剤とサンプルを接触させ、サンプル腫瘍細胞のEMT状態を、試験化合物と接触させていない腫瘍細胞の同一サンプルにおけるEMT状態と比較することによって、サンプル中の腫瘍細胞が上皮間葉転換を経るのを阻害するかどうかを決定し、ここで腫瘍細胞のEMT状態を請求項1の方法によって決定する、そしてしたがって、試験化合物が、腫瘍細胞が上皮間葉転換を経ることを阻害する化合物であるかどうかを決定する

工程を含む、前記方法。

【請求項27】

試験化合物が、PAK1、PAK2、オーロラA、TNK2、SRC、TAK1、MET；ヒストンデアセチラーゼ；LPA受容体、SHHシグナル伝達経路、WNTシグナル伝達経路、TGF-ベータ受容体；TNF-アルファ受容体；またはOSM受容体の阻害剤である、請求項26の方法。

【請求項28】

阻害剤化合物での治療に対するヒト腫瘍の反応性を監視して、阻害剤が腫瘍細胞におけるEMTを阻害するのに有効かどうかを決定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、前記治療の前および後の両方で、特定の生物学的機構を通じて作用するEMT阻害剤化合物によってEMTが阻害された際に協調して制御されると決定されており、そしてその機構を通じた阻害に特徴的である遺伝子群からなる、EMT遺伝子シグネチャー(EMTGS)の各遺伝子の相対発現レベルを測定し；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、治療の前および後の両方で、前記腫瘍細胞に関するEMTGSインデックススコアを計算し；そして

参照上皮腫瘍細胞および参照間葉様腫瘍細胞由来のEMTGSインデックススコアに比較

した、前記治療の前および後の両方の、EMTGSインデックススコアにおける相違の度合いから、阻害剤化合物での治療が腫瘍細胞中のEMTを阻害するのに有効であるかどうかを決定する。

工程を含む、前記方法。

【請求項29】

阻害剤化合物が、METキナーゼ阻害剤であり、そしてEMTGSが以下の遺伝子：CYPA4X1、FOSB、MMP9、VIM、CLDN3、EHF、ELF3、ERBB3、HOPX、MMP7、OCLN、PLXNB1、SCNN1A、TJP3、TMEM125、TMEM45B、およびVWFから本質的になる、請求項28の方法。

【請求項30】

阻害剤化合物が、FAKキナーゼ阻害剤であり、そしてEMTGSが以下の遺伝子：AP1M2、BSPRY、CDH1、CLDN3、EHF、ELF3、ERBB3、MPZL2、MAP7、OCLN、PPL、PPP1R9A、SCNN1A、SLC27A2、SPDEF、TJP3、TMEM125、およびTMEM45Bから本質的になる、請求項28の方法。

【請求項31】

阻害剤化合物が、TAK1キナーゼ阻害剤であり、そしてEMTGSが以下の遺伝子：FOSB、IL8、ITGB3、MMP9、MSLN、SERPINE1、SNAI2、PPL、PPP1R9A、SCNN1A、TJP3、およびXBP1から本質的になる、請求項28の方法。

【請求項32】

EMTGSインデックススコアを引き出すために用いるアルゴリズムが、アルゴリズムAまたはアルゴリズムA¹である、請求項28～31のいずれかの方法。

【請求項33】

腫瘍細胞が癌患者由来の腫瘍由来である、請求項28～31のいずれかの方法。

【請求項34】

腫瘍細胞サンプルを腫瘍生検から得る、請求項28～31のいずれかの方法。

【請求項35】

腫瘍細胞サンプルを、循環腫瘍細胞を含有する血液サンプルから得る、請求項28～31のいずれかの方法。

【請求項36】

腫瘍細胞がNSCL癌、乳癌、結腸直腸癌、または膵臓癌腫瘍細胞である、請求項28～31のいずれかの方法。

【請求項37】

ヒト腫瘍を、EGFRまたはIGF-1Rキナーゼ阻害剤での治療に反応性であるかまたは非反応性である可能性が高いと同定する方法であって：

腫瘍細胞サンプルにおいて、EMT遺伝子シグネチャー（EMTGS）の各遺伝子の相対発現レベルを測定し、

ここでEMTGSは、以下の遺伝子：AGR2、AKAP12、AP1M2、BSPRY、CDH1、CLDN3、CLDN4、DNMT3A、DSG3、DSP、EHF、ELF3、ELF5、ERBB3、ETV5、FOXC1、GPD1L、HOPX、IGFBP2、IHH、LCN2、MAP7、MB、MMP7、MPZL2、MTA3、MTSS1、OCLN、PLXNB1、PPL、PPP1R9A、SCNN1A、SF1RP1、SH3YL1、SLC27A2、SPDEF、STAT5A、TBX2、TJP3、TMEM125、TMEM45B、VWF、XBP1、ZBTB10から本質的になるか、

またはEMTGSは、以下の遺伝子：AGR2、CDH1、CLDN4、ELF3、ERBB3、IKBIP、OCLN、SH3YL1から本質的になるか；

またはEMTGSは、以下の遺伝子：SERPINA3、ACTN1、AGR2、AKAP12、ALCAM、AP1M2、AXL、BSPRY、CCL2、CDH1、CDH2、CEP170、CLDN3、CLDN4、CNN3、CYP4X1、DNMT3A、D

S G 3、D S P、E F N B 2、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F L R T 3、F O S B、F O S L 1、F O X C 1、F X Y D 5、G P D 1 L、H M G A 1、H M G A 2、H O P X、I F I 1 6、I G F B P 2、I H H、I K B I P、I L - 1 1、I L - 1 8、I L 6、I L 8、I T G A 5、I T G B 3、L A M B 1、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M M P 9、M P Z L 2、M S L N、M T S S 1、O C L N、P C O L C E 2、P E C A M 1、P L A U R、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、R A S S F 8、S C N N 1 A、S E R P I N B 2、S E R P I N E 1、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S M A D 7、S N A I 1、S N A I 2、S P A R C、S P D E F、S R P X、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、T W I S T 1、V C A N、V I M、V W F、X B P 1、Y B X 1、Z B T B 1 0、Z E B 1、Z E B 2 の少なくとも 5 4 を含むか；

または E M T G S は、以下の遺伝子：A G R 2、A K A P 1 2、A P 1 M 2、B S P R Y、C D H 1、C L D N 3、C L D N 4、D N M T 3 A、D S G 3、D S P、E H F、E L F 3、E L F 5、E R B B 3、E T V 5、F O X C 1、G P D 1 L、H O P X、I G F B P 2、I H H、L C N 2、M A P 7、M B、M M P 7、M P Z L 2、M T S S 1、O C L N、P L X N B 1、P P L、P P P 1 R 9 A、S C N N 1 A、S F R P 1、S H 3 Y L 1、S L C 2 7 A 2、S P D E F、S T A T 5 A、T B X 2、T J P 3、T M E M 1 2 5、T M E M 4 5 B、V W F、X B P 1、Z B T B 1 0 の少なくとも 2 4 を含む；

共相関遺伝子の寄与を取り込むアルゴリズムを、測定された発現レベル値に適用することによって、前記腫瘍細胞に関する E M T G S インデックススコアを計算し；そして該 E M T G S インデックススコアが、腫瘍が E G F R または I G F - 1 R キナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いことを示すと定義された閾値より上であるか、または前記閾値より下であり、そしてしたがって、E G F R または I G F - 1 R キナーゼ阻害剤に対して非反応性である可能性が高いかを決定する工程を含む、前記方法。

【請求項 3 8】

E M T G S インデックススコアを引き出すために用いるアルゴリズムが、アルゴリズム A またはアルゴリズム A¹ である、請求項 3 7 の方法。

【請求項 3 9】

腫瘍細胞が癌患者由来の腫瘍由来である、請求項 3 7 の方法。

【請求項 4 0】

発現レベルを測定する工程の前に、患者腫瘍細胞サンプルを得るさらなる工程を含む、請求項 3 9 の方法。

【請求項 4 1】

腫瘍細胞サンプルを腫瘍生検から得る、請求項 3 9 の方法。

【請求項 4 2】

腫瘍細胞サンプルを、循環腫瘍細胞を含有する血液細胞から得る、請求項 3 9 の方法。

【請求項 4 3】

腫瘍細胞がN S C L 癌、乳癌、結腸直腸癌、または膵臓癌腫瘍細胞である、請求項 3 7 の方法。

【請求項 4 4】

癌患者を治療する方法であって：

請求項 3 7 の方法を用いて、患者が E G F R キナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いかどうかを決定し、そして

患者が E G F R キナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量の E G F R キナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 4 5】

癌患者を治療する方法であって：

請求項 3 7 の方法を用いて、患者が E G F R キナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測

される場合、前記患者に、療法的有効量の E G F R キナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 4 6】

E G F R キナーゼ阻害剤がエルロチニブを含む、請求項 1 4 または 1 5 の方法。

【請求項 4 7】

癌患者を治療する方法であって：

請求項 3 7 の方法を用いて、患者が I G F - 1 R キナーゼ阻害剤に対して反応性である可能性が高いかどうかを決定し、そして

患者が I G F - 1 R キナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量の I G F - 1 R キナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 4 8】

癌患者を治療する方法であって：

請求項 3 7 の方法を用いて、患者が I G F - 1 R キナーゼ阻害剤に対して反応性であると予測される場合、前記患者に、療法的有効量の I G F - 1 R キナーゼ阻害剤を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 4 9】

I G F - 1 R キナーゼ阻害剤が O S I - 9 0 6 を含む、請求項 4 7 または 4 8 のいずれかの方法。

【請求項 5 0】

遺伝子リスト (A) およびデータセット (B) に関するインデックススコアを計算するために適用するアルゴリズムが、以下の工程を行う、請求項 1 ~ 4 、 2 2 ~ 2 5 、 2 8 、または 3 7 のいずれかの方法：

1) Bにおいて、Aに関する相関に基づくアンカー遺伝子 (A G) を：

a) Bにおけるすべてのサンプルに渡って、Aにおけるすべての遺伝子 - 遺伝子対に関する遺伝子発現のピアソンまたはスピアマン相関を計算し；そして

b) A B に関する A G は、以下：

【化 1】

$$AG_{AB} = \frac{\sum |R|}{n}$$

式中、A G_{A B} はデータセット B における遺伝子リスト A に関するアンカー遺伝子であり、N × は遺伝子 x を含むすべての遺伝子 - 遺伝子対のセットであり、n は N × 中の遺伝子 - 遺伝子対の数であり、そして | R | は、B におけるすべてのサンプルに渡る各遺伝子 - 遺伝子対に関するピアソンまたはスピアマン相関係数の絶対値である

を最大にする遺伝子 x である

によって定義し；

2) 遺伝子リスト (A_{A G}) から：

a) A G に対する相関の P 値に基づいて、すべての遺伝子を順位付けし；そして

b) A_{A G} を、B に渡って A G と相關する A における遺伝子サブセットと定義し、ここで P 値 c であり、式中、c は、ユーザーが規定する有意性カットオフである

によって、A G と有意に相關する遺伝子サブセットを選択し；そして

3) B における各サンプル s に関して：

a) I_{A B s} を：

【化2】

$$\sum_{\substack{AAG \\ SX}} e'$$

$$I_{ABs} = m$$

式中、 A_{AG} は、アンカー遺伝子 AG と有意に相関する A における遺伝子サブセットであり、m は、 A_{AG} における遺伝子の数であり、そして e_{sx}' は、以下のように、データセット B のサンプル s における遺伝子 x (サブセット A_{AG} 由来) の発現と定義される：

【化3】

$$R_x > 0 \text{ ならば } e_{sx}' = e_{sx}$$

または

$$R_x < 0 \text{ ならば } e_{sx}' = 2\mu_{Bx} - e_{sx}$$

{ 式中、 e_{sx} は、サンプル s における遺伝子 x の発現であり、 μ_{Bx} はデータセット B における遺伝子 x の平均発現であり、そして R_x は、アンカー遺伝子 AG と遺伝子 x の相関係数である }

と定義する

によって、遺伝子リスト A に関する相関に基づく発現インデックススコア (I) を計算する。

【請求項 5 1】

遺伝子リスト (A) およびデータセット (B) に関するインデックススコアを計算するために適用するアルゴリズムが、以下の工程を行う、請求項 1 ~ 4、22 ~ 25、28、または 37 のいずれかの方法：

1) Bにおいて、Aに関する相関に基づくアンカー遺伝子 (AG) を：

a) Bにおけるすべてのサンプルに渡って、Aにおけるすべての遺伝子 - 遺伝子対に関する遺伝子発現のピアソンまたはスピアマン相関を計算し；そして

b) A B に関する AG は、以下：

【化4】

$$AG_{AB} = \frac{\sum |R|}{n}$$

式中、 AG_{AB} はデータセット B における遺伝子リスト A に関するアンカー遺伝子であり、 N_x は遺伝子 x を含むすべての遺伝子 - 遺伝子対のセットであり、n は N_x 中の遺伝子 - 遺伝子対の数であり、そして $|R|$ は、B におけるすべてのサンプルに渡る各遺伝子 - 遺伝子対に関するピアソンまたはスピアマン相関係数の絶対値である

を最大にする遺伝子 x である

によって定義し；

2) 遺伝子リスト (A_{AG}) から：

a) AG に対する相関の P 値に基づいて、すべての遺伝子を順位付けし；そして

b) A_{AG} を、B に渡って AG と相関する A における遺伝子サブセットと定義し、ここで P 値 c であり、式中、c は、ユーザーが規定する有意性カットオフである

によって、AG と有意に相関する遺伝子サブセットを選択し；そして

3) B における各サンプル s に関して：

a) I_{ABs} を：

【化5】

$$\sum_{\substack{AAG \\ SX}} e'$$

$$I_{Abs} = m$$

式中、 A_{AG} は、アンカー遺伝子 AG と有意に相関する A における遺伝子サブセットであり、m は、 A_{AG} における遺伝子の数であり、そして e_{sx}' は、以下のように、データセット B のサンプル s における遺伝子 x (サブセット A_{AG} 由来) の発現と定義される：

【化6】

$$R_x > 0 \text{ ならば } e_{sx}' = e_{sx}$$

または

$$R_x < 0 \text{ ならば } e_{sx}' = \mu_{Bx} - e_{sx}$$

{ 式中、 e_{sx} は、サンプル s における遺伝子 x の発現であり、 μ_{Bx} はデータセット B における遺伝子 x の平均発現であり、そして R_x は、アンカー遺伝子 AG と遺伝子 x の相関係数である }

と定義する

によって、遺伝子リスト A に関する相関に基づく発現インデックススコア (I) を計算する。