

【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】令和1年9月12日(2019.9.12)

【公表番号】特表2018-536387(P2018-536387A)

【公表日】平成30年12月13日(2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-048

【出願番号】特願2018-515957(P2018-515957)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/48 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/34 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6816 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6834 (2018.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/6886 Z N A Z  
 C 1 2 Q 1/06  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 35/02  
 G 0 1 N 33/574 D  
 G 0 1 N 33/48 M  
 G 0 1 N 33/53 M  
 C 1 2 Q 1/34  
 C 1 2 Q 1/6816 Z  
 C 1 2 Q 1/6834 Z  
 C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月31日(2019.7.31)

【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】

確率スコアをびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)を分類するための指標とする方法であって、

対象から得た試料中のCD47、CD86、ENTPD1、FOXP1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSの発現を測定し、それにより、CD47、CD86、ENTPD1、FOXP1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSについての発現値を得るステップと、

各発現値に重み付けし、それにより、重み付き発現値を生成するステップと、  
前記重み付き発現値を合計し、それにより、合計重み付き発現値を生成するステップと

、  
前記合計重み付き発現値を使用して確率スコアを算出するステップと、  
前記確率スコアを閾値と比較するステップと

を含み、

活性化B細胞様（ABC）の範囲内の前記確率スコアの値は、前記DLBCLがABCに分類できることの指標であり、

胚中心B細胞様（GCB）の範囲内の前記確率スコアの値は、前記DLBCLがGCBに分類できることの指標であり、または

未分類の範囲内の前記確率スコアの値は、前記DLBCLが未分類に分類できることの指標である、方法。

【請求項2】

核酸発現を測定する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記核酸が、mRNAおよび/またはmiRNAである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記試料が、固定された試料である、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

発現を測定するステップが、ヌクレアーゼに基づくアッセイを使用して前記試料を分析することを含む、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

発現を測定するステップが、配列決定することを含み、前記発現値が、前記試料中に存在する分子の数を表す計数である、請求項1から5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

発現を測定するステップが、発現を定量化することを含む、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

各発現値に重み付けするステップが、前記発現値に表5に示されている係数を掛けることを含む、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

確率スコアを算出するステップが、式：

【化7】

$$Pr(Y = y|x) = \frac{e^{(\beta_0 + x^T \beta)}}{1 + e^{(\beta_0 + x^T \beta)}} \quad \text{(方程式1)}$$

を使用し、ここで式中、 $\beta_0$ は定数であり、 $\beta$ は、分類指標となる遺伝子に対する重みのベクトルであり、 $x^T$ は、所与の試料についての前記分類指標となる遺伝子の測定値のベクトルである、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

前記閾値が、確率スコア $t$ カットオフである、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

前記確率スコア $t$ カットオフが、ABCについて $< 0.43$ 、GCBについて $> 0.57$ 、未分類について $0.43 \sim 0.57$ である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記対象が、DLBCLを有することが分かっているまたは有する疑いがある、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記試料の6%未満を未分類に分類する、請求項1から12のいずれかに記載の方法。

## 【請求項14】

前記発現値が、

前記試料を、隣接配列を含むヌクレアーゼ保護プローブ(NPPF)と、各NPPFがその標的核酸分子に特異的に結合するのに十分な条件下で接触させること、

前記試料を、前記隣接配列と相補的な配列(CFS)を含む核酸分子と、前記隣接配列が前記CFSに特異的に結合するのに十分な条件下で接触させること、

前記試料を、一本鎖核酸分子に特異的なヌクレアーゼと、結合していない核酸分子を除去するために十分な条件下で接触させ、それにより、前記標的核酸分子および前記CFS(複数可)とハイブリダイズしたNPPFを含む消化された試料を生成すること、

前記消化された試料中のNPPFを、増幅プライマーを用いて増幅し、それにより、NPPFアンプリコンを生成すること、

前記NPPFアンプリコンの少なくとも一部について配列決定すること、ならびに

NPPFアンプリコンの数を計数し、それにより、前記試料中のCD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSについての発現値を決定すること、

によって得られる、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項15】

前記発現値が、

前記試料を、CD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMS標的核酸分子に特異的なNPPFと接触させることであって、

各NPPFが、

5'末端および3'末端、

前記NPPFと前記標的核酸分子との特異的な結合を可能にする、前記CD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMS標的核酸分子の領域と相補的な配列を含み、

前記隣接配列が、前記標的核酸分子と相補的な配列に対して5'側、3'側、またはその両方に位置し、5'隣接配列は前記標的核酸分子と相補的な配列の5'側にあり、3'隣接配列は前記標的核酸分子と相補的な配列の3'側にあり、

前記隣接配列が、前記試料中に存在する核酸分子には見いだされない少なくとも12個の連続したヌクレオチドを含み、

前記NPPFが5'隣接配列を含む場合には、前記試料を、前記5'隣接配列と相補的な配列(5CFS)、5'末端リン酸を含む核酸分子と、前記5'隣接配列が前記5CFSと特異的にハイブリダイズするのに十分な条件下で接触させ、

前記NPPFが3'隣接配列を含む場合には、前記試料を、前記3'隣接配列と相補的な配列(3CFS)を含む核酸分子と、前記3'隣接配列が前記3CFSと特異的にハイブリダイズするのに十分な条件下で接触させ、

前記3CFSおよび前記5CFSの少なくとも一方が、捕捉用部分を含む、接触させること、

前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記3CFSとハイブリダイズした、前記5CFSとハイブリダイズした、または前記3CFSおよび前記5CFSの両方とハイブリダイズしたNPPFを生成すること、

前記試料を、一本鎖核酸分子に特異的なヌクレアーゼと、結合していない核酸分子を除去するために十分な条件下で接触させ、それにより、前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記3CFSとハイブリダイズした、前記5CFSとハイブリダイズした、または前記3CFSおよび前記5CFSの両方とハイブリダイズしたNPPFを含む、消化され

た試料を生成すること、

前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記 3 C F S とハイブリダイズした、前記 5 C F S とハイブリダイズした、または前記 3 C F S および前記 5 C F S の両方とハイブリダイズした前記 N P P F を捕捉すること、

前記 3 C F S の 5 ' リン酸と前記標的核酸分子の 3 ' 末端をライゲーションし、そして前記 5 C F S の 3 ' 末端と前記標的核酸分子の 5 ' 末端をライゲーションし、それにより、ライゲーションした標的核酸分子を生成すること、

前記ライゲーションした標的核酸分子から前記 N P P F を分離し、それにより、一本鎖の N P P F と一本鎖のライゲーションした標的核酸分子とを含む混合物を生成すること、ならびに

前記一本鎖のライゲーションした標的核酸分子の少なくとも一部分の配列決定をして、それにより、前記試料中の前記 C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、R E L、S T A T 3、T N F R S F 8、および T Y M S 標的核酸分子の配列を決定することによって得られる、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 N P P F が少なくとも 1 つの d U T P を含み、前記方法が、変性後かつ配列決定前に、一本鎖の N P P F と一本鎖のライゲーションした標的核酸分子とを含む前記混合物を、ウラシル D N A デグリコシラーゼ ( U D G ) と、前記一本鎖の N P P F を分解するために十分な条件下で接触させるステップをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 D L B C L が G C B に分類されることは、治療有効量の ( 1 ) シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、およびプレドニゾンもしくはプレドニゾロン ( C H O P ) 化学療法、( 2 ) リツキシマブ + C H O P ( R - C H O P ) 化学療法、または ( 3 ) エトポシド + R - C H O P ( R - E P O C H ) 化学療法が前記対象に投与されるべきであることの指標である、請求項 1 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 D L B C L が A B C に分類されることは、治療有効量の、ベンダムスチン、ピキサントロン、ゲムシタピン / オキサリプラチン、リボソームピンクリスチン、抗 C D 2 0 m A b、抗 C D 2 2 m A b、抗 C D 7 4 m A b、抗 C D 4 0 m A b、単鎖二重特異性抗 C D 1 9 および C D 3 m A b 構築物、I - 1 3 1 トシツモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、9 0 Y - エブラツズマブテトラキセタン、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブ、N P I - 0 0 5 2、エベロリムス、テムシロリムス、ポリノスタット、オブリメルセンナトリウム、P F - 3 5 1 2 6 7 6、1 7 - A A G、ベバシズマブ、アフリベルセプト、C A L - 1 0 1、パルプロ酸、ジナシクリブ、ホスタマチニブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、P C I - 3 2 7 6 5、S B 1 5 1 8、ならびにソラフェニブの 1 つまたは複数 が前記対象に投与されるべきであることの指標である、請求項 1 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 9】

プログラムされたときにそれにより計算処理システムに請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法を実施させるための、コンピューターで実行可能な指示が記憶された 1 つまたは複数のコンピューター可読記憶媒体。

【請求項 2 0】

請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法の実施に適合させた計算処理システム。

【請求項 2 1】

以下：

少なくとも 1 6 種の異なる N P P F および対応する C F S を含む容器であって、前記少なくとも 1 6 種の異なる N P P F が、C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、R E L、S T A T 3、T N F R S F 8、および T Y M S に特異的である、容器、ならびに

、  
 前記少なくとも 16 種の異なる N P P F のアンプリコンに特異的に結合することが可能なビーズを含む容器、  
 一本鎖核酸に特異的なヌクレアーゼを含む容器、  
 溶解緩衝液を含む容器、  
 洗浄緩衝液を含む容器、  
 P C R 用試薬を含む容器、  
 エタノールを含む容器、  
 リガーゼを含む容器、  
 ライゲーション緩衝液を含む容器、  
 変性用油を含む容器、および  
 プロテイナーゼ K を含む容器

の 1 つまたは複数  
 を含む、キット。

【請求項 2 2】

少なくとも 16 種の異なる N P P F および対応する C F S を含む前記容器であって、前記少なくとも 16 種の異なる N P P F が、C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、R E L、S T A T 3、T N F R S F 8、および T Y M S に特異的である、容器、  
 一本鎖核酸に特異的なヌクレアーゼを含む容器、  
 溶解緩衝液を含む容器、ならびに  
 ヌクレアーゼ終結緩衝液を含む容器  
 を含む、請求項 2 1 に記載のキット。

【請求項 2 3】

D L B C L の亜型に対する分類指標を実装する計算処理システムをさらに含む、請求項 2 1 または 2 2 に記載のキット。

【請求項 2 4】

前記計算処理システムが、2 種またはそれより多い D L B C L シグネチャー遺伝子についての発現値を受信し、多数の値を各遺伝子についての対応する閾値に対してスコア化し、試料を前記試料の D L B C L の亜型を示すフレームワーク内に分類するソフトウェアまたはコンピューター可読媒体を含む、請求項 2 3 に記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 9】

本開示の原理を適用することができる多くの可能性のある実施形態を考慮して、例示されている実施形態は単に例であり、本発明の範囲を限定するものとみなされるべきではないことが認識されるべきである。そうではなく、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。したがって、これらの特許請求の範囲の範囲および主旨に入る全てが本発明者らの発明であることを主張する。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目 1)

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 ( D L B C L ) を分類する方法であって、  
対象から得た試料中の C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I  
L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、R E L、S T  
A T 3、T N F R S F 8、および T Y M S の発現を測定し、それにより、C D 4 7、C D  
8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E

、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMS  
Sについての発現値を得るステップと、

各発現値に重み付けし、それにより、重み付き発現値を生成するステップと、

前記重み付き発現値を合計し、それにより、合計重み付き発現値を生成するステップと

、

前記合計重み付き発現値を使用して確率スコアを算出するステップと、

前記確率スコアを閾値と比較するステップと、

前記確率スコアがABCの範囲内の値であれば前記DLBCLを活性化B細胞様(ABC)に分類する、

前記確率スコアがGCBの範囲内の値であれば前記DLBCLを胚中心B細胞様(GCB)に分類する、または

前記確率スコアが未分類の範囲内の値であれば前記DLBCLを未分類に分類するステップと

を含む、方法。

(項目2)

核酸発現を測定する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記核酸が、mRNAおよび/またはmiRNAである、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記試料が、固定された試料である、項目1から3のいずれかに記載の方法。

(項目5)

発現を測定するステップが、ヌクレアーゼに基づくアッセイを使用して前記試料を分析することを含む、項目1から4のいずれかに記載の方法。

(項目6)

発現を測定するステップが、配列決定することを含み、前記発現値が、前記試料中に存在する分子の数を表す計数である、項目1から5のいずれかに記載の方法。

(項目7)

発現を測定するステップが、発現を定量化することを含む、項目1から6のいずれかに記載の方法。

(項目8)

各発現値に重み付けするステップが、前記発現値に表5に示されている係数を掛けることを含む、項目1から7のいずれかに記載の方法。

(項目9)

確率スコアを算出するステップが、式：

【化7】

$$Pr(Y=y|x) = \frac{e^{(\beta_0 + x^T \beta)}}{1 + e^{(\beta_0 + x^T \beta)}} \quad (\text{方程式 } 1)$$

を使用し、ここで式中、 $\beta_0$ は定数であり、 $\beta$ は、分類指標となる遺伝子に対する重みのベクトルであり、 $x^T$ は、所与の試料についての前記分類指標となる遺伝子の測定値のベクトルである、項目1から8のいずれかに記載の方法。

(項目10)

前記閾値が、確率スコアtカットオフである、項目1から9のいずれかに記載の方法。

(項目11)

前記確率スコアtカットオフが、ABCについて $< 0.43$ 、GCBについて $> 0.57$ 、未分類について $0.43 \sim 0.57$ である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記対象が、DLBCLを有することが分かっているまたは有する疑いがある、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記試料の6%未満を未分類に分類する、項目1から12のいずれかに記載の方法。

(項目14)

前記発現値が、

前記試料を、隣接配列を含むヌクレアーゼ保護プローブ(NPPF)と、各NPPFがその標的核酸分子に特異的に結合するのに十分な条件下で接触させること、

前記試料を、前記隣接配列と相補的な配列(CFS)を含む核酸分子と、前記隣接配列が前記CFSに特異的に結合するのに十分な条件下で接触させること、

前記試料を、一本鎖核酸分子に特異的なヌクレアーゼと、結合していない核酸分子を除去するために十分な条件下で接触させ、それにより、前記標的核酸分子および前記CFS(複数可)とハイブリダイズしたNPPFを含む消化された試料を生成すること、

前記消化された試料中のNPPFを、増幅プライマーを用いて増幅し、それにより、NPPFアンプリコンを生成すること、

前記NPPFアンプリコンの少なくとも一部について配列決定すること、ならびに

NPPFアンプリコンの数を計数し、それにより、前記試料中のCD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSについての発現値を決定すること、

によって得られる、項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記発現値が、

前記試料を、CD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMS標的核酸分子に特異的なNPPFと接触させることであって、

各NPPFが、

5'末端および3'末端、

前記NPPFと前記標的核酸分子との特異的な結合を可能にする、前記CD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMS標的核酸分子の領域と相補的な配列

を含み、

前記隣接配列が、前記標的核酸分子と相補的な配列に対して5'側、3'側、またはその両方に位置し、5'隣接配列は前記標的核酸分子と相補的な配列の5'側にあり、3'隣接配列は前記標的核酸分子と相補的な配列の3'側にあり、

前記隣接配列が、前記試料中に存在する核酸分子には見いだされない少なくとも12個の連続したヌクレオチドを含み、

前記NPPFが5'隣接配列を含む場合には、前記試料を、前記5'隣接配列と相補的な配列(5CFS)、5'末端リン酸を含む核酸分子と、前記5'隣接配列が前記5CFSと特異的にハイブリダイズするのに十分な条件下で接触させ、

前記NPPFが3'隣接配列を含む場合には、前記試料を、前記3'隣接配列と相補的な配列(3CFS)を含む核酸分子と、前記3'隣接配列が前記3CFSと特異的にハイブリダイズするのに十分な条件下で接触させ、

前記3CFSおよび前記5CFSの少なくとも一方が、捕捉用部分を含む、接触させること、

前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記3CFSとハイブリダイズした、前記5CFSとハイブリダイズした、または前記3CFSおよび前記5CFSの両方とハイブリダイズしたNPPFを生成すること、

前記試料を、一本鎖核酸分子に特異的なヌクレアーゼと、結合していない核酸分子を除去するために十分な条件下で接触させ、それにより、前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記3CFSとハイブリダイズした、前記5CFSとハイブリダイズした、または

前記 3 C F S および前記 5 C F S の両方とハイブリダイズした N P P F を含む、消化された試料を生成すること、

前記標的核酸分子とハイブリダイズした、前記 3 C F S とハイブリダイズした、前記 5 C F S とハイブリダイズした、または前記 3 C F S および前記 5 C F S の両方とハイブリダイズした前記 N P P F を捕捉すること、

前記 3 C F S の 5 ' リン酸と前記標的核酸分子の 3 ' 末端をライゲーションし、そして前記 5 C F S の 3 ' 末端と前記標的核酸分子の 5 ' 末端をライゲーションし、それにより、ライゲーションした標的核酸分子を生成すること、

前記ライゲーションした標的核酸分子から前記 N P P F を分離し、それにより、一本鎖の N P P F と一本鎖のライゲーションした標的核酸分子とを含む混合物を生成すること、ならびに

前記一本鎖のライゲーションした標的核酸分子の少なくとも一部分の配列決定をして、それにより、前記試料中の前記 C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、R E L、S T A T 3、T N F R S F 8、および T Y M S 標的核酸分子の配列を決定することによって得られる、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記 N P P F が少なくとも 1 つの d U T P を含み、前記方法が、変性後かつ配列決定前に、一本鎖の N P P F と一本鎖のライゲーションした標的核酸分子とを含む前記混合物を、ウラシル D N A デグリコシラーゼ ( U D G ) と、前記一本鎖の N P P F を分解するために十分な条件下で接触させるステップをさらに含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 D L B C L が G C B に分類される場合に、前記対象に、治療有効量の ( 1 ) シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾンもしくはプレドニゾロン ( C H O P ) 化学療法、( 2 ) リツキシマブ + C H O P ( R - C H O P ) 化学療法、または ( 3 ) エトポシド + R - C H O P ( R - E P O C H ) 化学療法を投与するステップをさらに含む、項目 1 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 8)

前記 D L B C L が A B C に分類される場合に、前記対象に、治療有効量の、ベンダムスチン、ピキサントロン、ゲムシタピン / オキサリプラチン、リポソームビンクリスチン、抗 C D 2 0 m A b、抗 C D 2 2 m A b、抗 C D 7 4 m A b、抗 C D 4 0 m A b、単鎖二重特異性抗 C D 1 9 および C D 3 m A b 構築物、I - 1 3 1 トシツモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、9 0 Y - エブラツズマブテトラキセタン、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブ、N P I - 0 0 5 2、エベロリムス、テムシロリムス、ポリノスタット、オブリメルセンナトリウム、P F - 3 5 1 2 6 7 6、1 7 - A A G、ペバシズマブ、アフリベルセプト、C A L - 1 0 1、パルプロ酸、ジナシクリブ、ホスタマチニブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、P C I - 3 2 7 6 5、S B 1 5 1 8、ならびにソラフェニブの 1 つまたは複数投与するステップをさらに含む、項目 1 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 9)

プログラムされたときにそれにより計算処理システムに項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法を実施させるための、コンピューターで実行可能な指示が記憶された 1 つまたは複数のコンピューター可読記憶媒体。

(項目 2 0)

項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法の実施に適合させた計算処理システム。

(項目 2 1)

以下：

少なくとも 1 6 種の異なる N P P F および対応する C F S を含む容器であって、前記少なくとも 1 6 種の異なる N P P F が、C D 4 7、C D 8 6、E N T P D 1、F O X P 1、F U T 8、I L 1 6、I T P K B、L R M P、M M E、N F 2、P I M 1、P T P R C、

REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSに特異的である、容器、ならびに

、前記少なくとも16種の異なるNPPFのアンプリコンに特異的に結合することが可能なビーズを含む容器、

一本鎖核酸に特異的なヌクレアーゼを含む容器、

溶解緩衝液を含む容器、

洗浄緩衝液を含む容器、

PCR用試薬を含む容器、

エタノールを含む容器、

リガーゼを含む容器、

ライゲーション緩衝液を含む容器、

変性用油を含む容器、および

プロテイナーゼKを含む容器

の1つまたは複数

を含む、キット。

(項目22)

少なくとも16種の異なるNPPFおよび対応するCFSを含む前記容器であって、前記少なくとも16種の異なるNPPFが、CD47、CD86、ENTPD1、FOX P1、FUT8、IL16、ITPKB、LRMP、MME、NF2、PIM1、PTPRC、REL、STAT3、TNFRSF8、およびTYMSに特異的である、容器、

一本鎖核酸に特異的なヌクレアーゼを含む容器、

溶解緩衝液を含む容器、ならびに

ヌクレアーゼ終結緩衝液を含む容器

を含む、項目21に記載のキット。

(項目23)

DLBCLの亜型に対する分類指標を実装する計算処理システムをさらに含む、項目21または22に記載のキット。

(項目24)

前記計算処理システムが、2種またはそれより多いDLBCLシグネチャー遺伝子についての発現値を受信し、多数の値を各遺伝子についての対応する閾値に対してスコア化し、試料を前記試料のDLBCLの亜型を示すフレームワーク内に分類するソフトウェアまたはコンピューター可読媒体を含む、項目23に記載のキット。