

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013145154/15, 23.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.04.2011 US 61/478,224;
03.10.2011 US 13/252,080;
03.10.2011 US 13/252,072

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.11.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2012/057394 (23.04.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/143561 (26.10.2012)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Дженерал Электрик Компани (US)

(72) Автор(ы):

МАККАЛЛОК Колин Крэйг (US),
ДЖИНТИ Фиона (US),
СЕВИНСКИ Кристофер Джеймс (US)(54) **АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БИОМАРКЕРОВ В КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ КЛАСТЕРОВ**

(57) Формула изобретения

1. Способ анализа характеристик ткани на основе мультиплексированных биометрических изображений, включающий:

сохранение данных профилей клеток, включающих мультиплексированные биометрические изображения, в которых зафиксирована экспрессия множества биомаркеров в отношении поля обзора, в котором отдельные клетки выделены и сегментированы на компартменты;

назначение каждой клетки в поле обзора одному кластеру из множества кластеров сходных клеток в выбранном наборе кластеров, при этом каждый кластер в выбранном наборе кластеров включает клетки, имеющие множество выбранных атрибутов, более сходных с множеством выбранных атрибутов других клеток в этом кластере, чем с множеством выбранных атрибутов клеток в других кластерах упомянутого набора;

наблюдение количественной доли клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, и

анализ упомянутых наблюдаемых количественных долей для определения связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутую связь выводят из известной связи выбранного набора кластеров по меньшей мере с одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента.

2. Способ по п.1, также включающий создание данных профилей клеток.

3. Способ по п.1, также включающий получение образца ткани пациента.
4. Способ по п.1, также включающий выделение отдельных клеток в поле обзора образца ткани на основе данных мультиплексированных биометрических изображений.
5. Способ п.1, также включающий сегментирование клеток в поле обзора образца ткани на компартменты на основе данных мультиплексированных биометрических изображений.
6. Способ по п.1, в котором сходство клеток основано на сравнении по меньшей мере одного атрибута клетки, основанного на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
7. Способ по п.1, в котором упомянутый по меньшей мере один атрибут клетки выбран из четырех атрибутов клетки, включающих медианное значение интенсивности всей клетки, коэффициент интенсивности ядра, коэффициент интенсивности мембраны и коэффициент интенсивности цитоплазмы,
при этом упомянутый коэффициент интенсивности ядра вычисляют путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности ядра;
упомянутый коэффициент интенсивности мембраны вычисляют путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности ядра и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности мембраны, и
упомянутый коэффициент интенсивности цитоплазмы вычисляют путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности ядра из медианного значения интенсивности цитоплазмы.
8. Способ по п.1, в котором сходство клеток основано на сравнении по меньшей мере двух атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
9. Способ по п.1, в котором сходство клеток основано на сравнении по меньшей мере трех атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
10. Способ по п.1, в котором сходство клеток основано на сравнении по меньшей мере четырех атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
11. Способ по п.1, также включающий определение сходства клеток путем применения алгоритма кластеризации с помощью К-средних по меньшей мере к одному атрибуту клетки, основанному на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
12. Способ по п.1, также включающий определение сходства клеток путем применения алгоритма кластеризации с помощью К-средних по меньшей мере к одному атрибуту клетки, основанному на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.
13. Способ по п.1, также включающий анализ упомянутых наблюдаемых количественных долей клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, для определения многомерной связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутую многомерную связь выводят из известной многомерной связи выбранного набора кластеров.
14. Способ по п.1, также включающий анализ упомянутых наблюдаемых количественных долей клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, для определения одномерной связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутую одномерную связь выводят из известной одномерной связи выбранного набора кластеров.
15. Способ по п.1, в котором упомянутая связь с диагнозом или прогнозом

заболевания включает связь со степенью изменения ткани.

16. Способ по п.1, в котором упомянутая связь с прогнозом состояния или заболевания включает связь со временем жизни.

17. Система для анализа характеристик ткани на основе данных мультиплексированных биометрических изображений, включающая:

устройство хранения данных для хранения данных профилей клеток, включающих мультиплексированные биометрические изображения, в которых зафиксирована экспрессия множества биомаркеров в отношении поля обзора, в котором отдельные клетки выделены и сегментированы на компартменты, и

по меньшей мере один процессор для исполнения кода, который обеспечивает выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором следующих шагов:

назначения каждой клетки в поле обзора одному кластеру из множества кластеров сходных клеток в выбранном наборе кластеров, при этом каждый кластер в выбранном наборе кластеров включает клетки, имеющие множество выбранных атрибутов, более сходных с множеством выбранных атрибутов других клеток в этом кластере, чем с множеством выбранных атрибутов клеток в других кластерах упомянутого набора;

наблюдения количественной доли клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, и

анализа упомянутых наблюдаемых количественных долей для определения связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутая связь выводится из известной связи выбранного набора кластеров по меньшей мере с одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента.

18. Система по п.17, также включающая камеру для формирования цифрового изображения экспрессии множества биомаркеров в отношении поля обзора.

19. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, который обеспечивает выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором выделения отдельных клеток в поле обзора образца ткани на основе упомянутых данных мультиплексированных биометрических изображений.

20. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, который обеспечивает выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором сегментирования клеток в поле обзора образца ткани на компартменты на основе упомянутых данных мультиплексированных биометрических изображений.

21. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также определяет сходство клеток на основе сравнения по меньшей мере одного атрибута клетки, основанного на экспрессии по меньшей мере одного из множества биомаркеров.

22. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один атрибут клетки выбран из четырех атрибутов клетки, включающих медианное значение интенсивности всей клетки, коэффициент интенсивности ядра, коэффициент интенсивности мембраны и коэффициент интенсивности цитоплазмы,

при этом упомянутый коэффициент интенсивности ядра вычисляется путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности ядра;

упомянутый коэффициент интенсивности мембраны вычисляется путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности ядра и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности мембраны, и

упомянутый коэффициент интенсивности цитоплазмы вычисляется путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности ядра из медианного значения цитоплазмы.

23. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор

определяет сходство клеток на основе сравнения по меньшей мере двух атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.

24. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор определяет сходство клеток на основе сравнения по меньшей мере трех атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.

25. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор определяет сходство клеток на основе сравнения по меньшей мере четырех атрибутов клетки, основанных на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.

26. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор определяет сходство клеток путем применения алгоритма кластеризации с помощью K-средних по меньшей мере к одному атрибуту клетки, основанному на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.

27. Система по п.17, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор определяет сходство клеток путем применения алгоритма кластеризации с помощью K-средних по меньшей мере к одному атрибуту клетки, основанному на экспрессии по меньшей мере одного из упомянутого множества биомаркеров.

28. Система по п.17, также включающая анализ упомянутых наблюдаемых количественных долей клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, для определения многомерной связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутая многомерная связь выводится из известной многомерной связи выбранного набора кластеров.

29. Система по п.17, также включающая анализ упомянутых наблюдаемых количественных долей клеток, назначенных каждому кластеру в выбранном наборе кластеров, для определения одномерной связи с диагнозом, прогнозом или реакцией на лечение состояния или заболевания, при этом упомянутая одномерная связь выводится из известной одномерной связи выбранного набора кластеров.

30. Система по п.17, в которой упомянутая связь с диагнозом или прогнозом заболевания включает связь со степенью изменения ткани.

31. Система по п.17, в которой упомянутая связь с прогнозом состояния или заболевания включает связь со временем жизни.

32. Комплект, содержащий моноклональные антитела для NaKATPase и бета-катенина, причем каждое из упомянутых антител имеет прикрепленную к нему обнаруживаемую метку, и инструкции для классификации рака простаты по Глисону в образце ткани на основе анализа мультиплексированного биометрического изображения, в котором зафиксирована экспрессия NaKATPase и бета-катенина в поле обзора упомянутого образца ткани.

33. Комплект по п.32, в котором упомянутые инструкции включают анализ упомянутого мультиплексированного биометрического изображения для вычисления избыточной экспрессии NaKATPase и бета-катенина в ядре, мембране и цитоплазме.

34. Комплект по п.32, в котором упомянутые инструкции включают анализ упомянутого мультиплексированного изображения для вычисления среднеквадратического отклонения экспрессии NaKATPase.

35. Комплект, содержащий моноклональные антитела для NaKATPase, PCAD, S6, кератина, бета-катенина и PI3Kp110a, причем каждое из упомянутых антител имеет прикрепленную к нему обнаруживаемую метку, и инструкции для определения прогноза рака простаты на основе образца ткани, основанные на анализе мультиплексированного биометрического изображения, в котором зафиксирована экспрессия NaKATPase, PCAD,

S6, кератина, бета-катенина и P13Kp110a в поле обзора упомянутого образца ткани.

RU 2013145154 A

RU 2013145154 A