

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

(21)(22) Заявка: 2013145151/15, 23.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.04.2011 US 61/478,224;

03.10.2011 US 13/252,069;

03.10.2011 US 13/252,078;

03.10.2011 US 13/252,072;

03.10.2011 US 13/252,80

(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 2012/057390 (23.04.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/143558 (26.10.2012)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Дженерал Электрик Компании (US)

(72) Автор(ы):

МАККАЛЛОК Колин Крэйг (US)

(54) **АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БИОМАРКЕРОВ В КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ МОМЕНТОВ  
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ**

## (57) Формула изобретения

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

сохранение набора данных, содержащего данные профилей клеток, включающие мультиплексированные биометрические изображения, в которых зафиксирована экспрессия множества биомаркеров в отношении множества полей обзора, в которых отдельные клетки выделены и сегментированы на компартменты, при этом упомянутые данные профилей клеток формируют на основе множества образцов ткани, взятых у группы пациентов, имеющих общность, и упомянутый набор данных также включает связь упомянутых данных профилей клеток по меньшей мере с одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью;

вычисление по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из упомянутого множества биомаркеров;

вычисление первого момента распределения для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клеток;

анализ множества комбинаций атрибутов, включающих упомянутые вычисленные

первые моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью, и

выбор одной комбинации из упомянутого множества комбинаций атрибутов, включающей предиктивную комбинацию атрибутов, на основе сравнения эффективности по меньшей мере одной модели упомянутого множества комбинаций атрибутов.

2. Способ по п.1, также включающий, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, нормализацию данных профилей клеток в каждой из множества серий измерений.

3. Способ по п.1, в котором нормализация упомянутых данных профилей клеток включает вычитание медианного значения интенсивности всей клетки для всех клеток в серии измерений из медианного значения интенсивности всей клетки, медианного значения интенсивности ядра, медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы для каждой клетки в серии измерений.

4. Способ по п.1, также включающий, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, исключение подмножества упомянутых данных профилей клеток из дальнейших вычислений в качестве меры контроля качества.

5. Способ п.1, в котором исключение подмножества упомянутых данных профилей клеток включает исключение данных профилей клеток, связанных с клетками, включающими по меньшей мере один компартмент, представленный меньшим, чем пороговое значение, количеством пикселей в упомянутом мультиплексированном изображении.

6. Способ по п.1, в котором вычисление по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из упомянутого множества биомаркеров включает вычисление по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

7. Способ по п.1, также включающий, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, исключение экспрессии каждого из множества морфологических биомаркеров из дальнейших вычислений.

8. Способ по п.1, также включающий вычисление по меньшей мере двух характеристик клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

9. Способ по п.8, также включающий вычисление по меньшей мере двух характеристик клетки, при этом каждую характеристику клетки вычисляют путем сравнения экспрессии в этой клетке биомаркера по меньшей мере в двух компонентах клетки из ядра, мембраны и цитоплазмы для каждого из упомянутого множества биомаркеров.

10. Способ по п.8, также включающий вычисление по меньшей мере трех характеристик клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

11. Способ по п.1, также включающий вычисление характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности ядра, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности экспрессии в ядре клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

12. Способ по п.1, также включающий вычисление характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности мембраны, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности ядра и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности экспрессии в мембране клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

13. Способ по п.1, также включающий вычисление характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности цитоплазмы, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности ядра из медианного значения интенсивности экспрессии в цитоплазме клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

14. Способ по п.1, в котором анализ упомянутого множества комбинаций атрибутов включает анализ вычисленных первых моментов распределения для определения одномерной связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

15. Способ по п.1, в котором анализ упомянутого множества комбинаций атрибутов включает анализ вычисленных первых моментов распределения для определения многомерной связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

16. Способ по п.1, также включающий группирование оценок на уровне поля обзора и анализ упомянутого множества комбинаций атрибутов для определения связи с группированной оценкой на уровне поля обзора, связанной с упомянутой общностью.

17. Способ по п.1, также включающий:  
вычисление второго момента распределения для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клетки и анализ множества комбинаций атрибутов, включающих вычисленные первый и второй моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

18. Способ по п.1, также включающий:  
вычисление третьего момента распределения для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клетки и анализ множества комбинаций атрибутов, включающих вычисленные первый, второй и третий моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

19. Способ по п.1, также включающий выбор предиктивной комбинации атрибутов на основе эффективности упомянутой по меньшей мере одной модели этой комбинации атрибутов, соответствующей согласованности больше порога.

20. Способ по п.1, также включающий определение по меньшей мере одного предиктивного неморфологического маркера на основе модели моментов распределения.

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

устройство хранения данных для хранения набора данных, содержащего данные профилей клеток, включающие мультиплексированные биометрические изображения, в которых зафиксирована экспрессия множества биомаркеров в отношении множества полей обзора, в которых отдельные клетки выделены и сегментированы на компартменты, при этом упомянутые данные профилей клеток сформированы на основе множества образцов ткани, взятых у группы пациентов, имеющих общность, и упомянутый набор данных включает также связь упомянутых данных профилей клеток по меньшей мере с одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью;

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

вычисления по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из упомянутого множества биомаркеров;

вычисления первого момента распределения для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клеток и

анализа множества комбинаций атрибутов, включающих упомянутые вычисленные первые моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью, и

устройство визуального отображения, которое обеспечивает возможность выбора одной комбинации из упомянутого множества комбинаций атрибутов, включающей предиктивную комбинацию атрибутов, на основе сравнения эффективности по меньшей мере одной модели множества комбинаций атрибутов.

22. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, нормализации упомянутых данных профилей клеток в каждой из множества серий измерений.

23. Система по п.21, в которой нормализация упомянутых данных профилей клеток включает вычитание медианного значения интенсивности всей клетки для всех клеток в серии измерений из медианного значения интенсивности всей клетки, медианного значения интенсивности ядра, медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы для каждой клетки в серии измерений.

24. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, исключения подмножества упомянутых данных профилей клеток из дальнейших вычислений в качестве меры контроля качества.

25. Система по п.21, в которой исключение подмножества упомянутых данных профилей клеток включает также исключение данных профилей клеток, связанных с клетками, включающими по меньшей мере один компартмент, представленный меньшим, чем пороговое значение, количеством пикселей в упомянутом мультиплексированном изображении.

26. Система по п.21, в которой вычисление по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из упомянутого множества биомаркеров включает вычисление по меньшей мере одной характеристики клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

27. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором, перед вычислением по меньшей мере одной характеристики клетки, исключения экспрессии каждого из множества морфологических биомаркеров из дальнейших вычислений.

28. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления по меньшей мере двух характеристик клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

29. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления по меньшей мере двух характеристик клетки, при этом каждая характеристика клетки вычисляется путем сравнения экспрессии в этой клетке биомаркера по меньшей мере в двух компонентах клетки из ядра, мембраны и

цитоплазмы для каждого из упомянутого множества биомаркеров.

30. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления по меньшей мере трех характеристик клетки на основе экспрессии в этой клетке каждого из множества неморфологических биомаркеров.

31. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности ядра, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности экспрессии в ядре клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

32. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности мембраны, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности ядра и медианного значения интенсивности цитоплазмы из медианного значения интенсивности экспрессии в мембране клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

33. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором вычисления характеристики клетки, включающей коэффициент интенсивности цитоплазмы, определяемый путем вычитания полусуммы медианного значения интенсивности мембраны и медианного значения интенсивности ядра из медианного значения интенсивности экспрессии в цитоплазме клетки по меньшей мере одного биомаркера из упомянутого множества биомаркеров.

34. Система по п.21, в которой анализ упомянутого множества комбинаций атрибутов включает анализ вычисленных первых моментов распределения для определения одномерной связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

35. Система по п.21, в которой анализ упомянутого множества комбинаций атрибутов включает анализ вычисленных первых моментов распределения для определения многомерной связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

36. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором группирования оценок на уровне поля обзора и анализа упомянутого множества комбинаций атрибутов для определения связи с группированной оценкой на уровне поля обзора, связанной с упомянутой общностью.

37. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором следующих шагов:

вычисления второго момента для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клетки и

анализа множества комбинаций атрибутов, включающих вычисленные первый и второй моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

38. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором следующих шагов:

вычисления третьего момента распределения для каждого из упомянутого множества полей обзора на основе каждой из по меньшей мере одной характеристики клетки и анализа множества комбинаций атрибутов, включающих вычисленные первый, второй и третий моменты распределения, для определения связи с упомянутым по меньшей мере одним элементом метаинформации, включающим оценку на уровне поля обзора или оценку на уровне пациента, связанную с упомянутой общностью.

39. Система по п.21, в которой упомянутое устройство визуального отображения обеспечивает также возможность выбора предиктивной комбинации атрибутов на основе эффективности упомянутой по меньшей мере одной модели этой комбинации атрибутов, соответствующей согласованности больше порога.

40. Система по п.21, в которой упомянутый по меньшей мере один процессор также исполняет код, обеспечивающий выполнение упомянутым по меньшей мере одним процессором определения по меньшей мере одного предиктивного неморфологического маркера на основе модели упомянутых моментов распределения.