



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0077018
(43) 공개일자 2014년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/15 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0145706
(22) 출원일자 2012년12월13일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
삼성전자주식회사
경기도 수원시 영통구 삼성로 129 (매탄동)
(72) 발명자
이정준
서울 관악구 보라매로3길 29, 803호 (봉천동, 해
태보라매타워)
송상욱
경기 의왕시 덕장로 76, 405동 1204호 (청계동,
휴먼시아청계마을)
이경후
경기 화성시 동탄공원로 21-11, 951동 802호 (능
동, 푸른마을모아미래도아파트)
(74) 대리인
리엔목특허법인

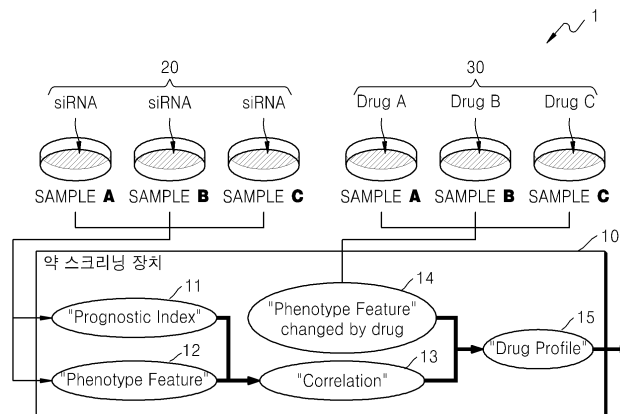
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 약 스크리닝을 수행하는 방법 및 장치

(57) 요약

약 스크리닝을 수행하는 방법 및 장치는 생물학적 샘플들에 대하여 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들에 관한 통계 데이터를 획득하고, 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 획득하고, 획득된 통계 데이터 및 획득된 약 데이터를 이용하여 투여된 약들의 효능을 스크리닝한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

생물학적 샘플들 각각에 대하여, 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획득하는 단계;

상기 획득된 예후 지수들 및 상기 획득된 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하여 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들을 결정하는 단계;

상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 획득하는 단계; 및

상기 분석된 상관 관계 및 상기 획득된 약 데이터를 이용하여 상기 투여된 약들의 효능을 스크리닝하는 단계를 포함하는 약 스크리닝의 수행 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 결정하는 단계는

상기 획득된 통계 데이터를 이용하여 상기 예후 지수들의 분포에 대해 양의 상관 관계(positive correlation) 또는 음의 상관 관계(negative correlation)를 나타내는 발현 레벨들의 분포를 갖는 표현형 피쳐들을 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들로 결정하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 스크리닝하는 단계는

상기 분석된 상관 관계를 이용하여 상기 투여된 약들에 의한 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들의 변화 추이에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 스크리닝하는 단계는

상기 예측된 결과, 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측된 생물학적 샘플에 투여된 약을 상기 효능이 존재하는 약인 것으로 스크리닝하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 스크리닝하는 단계는

양의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들이 감소한 경우 또는 음의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들이 증가한 경우에 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 획득된 약 데이터는

상기 투여된 약들에 의한 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들의 변화 추이를 포함하고,

상기 변화 추이는

위약(placebo)을 기준으로 상기 투여된 약들에 의해 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들이 증가 또는 감소하였는지 여부를 나타내는 정보인 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 약 데이터를 획득하는 단계 및 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 단계는

상기 약들이 투여된 생물학적 샘플들에 대한 이미지 데이터를 이용하여 수행되는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 이미지 데이터는

high content cell imaging 기술, high content screening 기술 및 high throughput screening 기술 중 적어도 하나를 이용하여 획득된 것인 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플들은

비정상 조직을 포함하고, siRNA(small interfering RNA)에 의하여 처리(transfect)됨으로써 서로 다른 유전자 발현 레벨들을 갖는 샘플들인 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플들 각각은

비정상 조직을 포함하는 서로 다른 세포주들(cell lines)에 해당되는 샘플들인 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플들로부터 획득된 유전자 발현 데이터를 이용하여 상기 예측 지수들을 추정하는 단계를 더 포함하고,

상기 획득된 통계 데이터는 상기 추정된 예측 지수들로부터 획득된 데이터이고,

상기 획득된 유전자 발현 데이터는 RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) 및 마이크로어레이 중 적어도 하나를 이용하여 획득된 데이터인 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 예측 지수들은

리커런스 스코어(Recurrence Score), 튜머 그레이트(Tumor Grade) 및 씨-패스 스코어(C-Path score) 중 적어도 하나를 이용한 지수들인 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플들에서 발현된 표현형들이 표시된 이미지 데이터를 이용하여 상기 생물학적 샘플들의 상기 표현형 피쳐들을 분석하는 단계를 더 포함하고,

상기 획득된 통계 데이터는 상기 분석된 표현형 피쳐들로부터 획득된 데이터인 방법.

청구항 14

생물학적 샘플들 각각에 대한 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하는 단계;

상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 데이터를 획득하는 단계; 및

상기 획득된 데이터에서 상기 상관 관계가 존재하는 것으로 분석된 표현형 피쳐들의 변화에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 상기 분석된 상관 관계를 이용하여 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 단계를 포함하는 약 스크리닝의 수행 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 스크리닝하는 단계는

상기 예측된 결과, 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측된 생물학적 샘플에 투여된 약을 상기 효능이 존재하는 약인 것으로 스크리닝하는 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중에 어느 한 항의 방법을 컴퓨터에서 실행시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체.

청구항 17

생물학적 샘플들 각각에 대하여 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획득하는 데이터 획득부;

상기 획득된 예후 지수들 및 상기 획득된 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하여 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들을 결정하는 표현형 피쳐 분석부; 및

상기 분석된 상관 관계 및 상기 데이터 획득부에서 추가로 획득된, 상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 이용하여 상기 투여된 약들의 효능을 스크리닝하는 약 스크리닝부를 포함하는 약 스크리닝의 수행 장치.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 표현형 피쳐 분석부는

상기 획득된 통계 데이터를 이용하여 상기 예후 지수들의 분포에 대해 양의 상관 관계(positive correlation) 또는 음의 상관 관계(negative correlation)를 나타내는 발현 레벨들의 분포를 갖는 표현형 피쳐들을 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들로 결정하는 장치.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

상기 약 스크리닝부는

상기 분석된 상관 관계를 이용하여 상기 투여된 약들에 의한 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들의 변화 추이에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 장치.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 약 스크리닝부는

상기 예측된 결과, 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측된 생물학적 샘플에 투여된 약을 상기 효능이 존재하는 약인 것으로 스크리닝하는 장치.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 약 스크리닝부는

양의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들이 감소한 경우 또는 음의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들이 증가한 경우에 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측하는 장치.

청구항 22

제 17 항에 있어서,

상기 데이터 획득부 및 상기 약 스크리닝부는

high content cell imaging 장치, high content screening 장치 및 high throughput screening 장치 중 적어도 하나를 통해 상기 약들이 투여된 생물학적 샘플들로부터 획득된 이미지 데이터를 이용하는 장치.

청구항 23

제 17 항에 있어서,

상기 생물학적 샘플들은

비정상 조직을 포함하고 siRNA(small interfering RNA)에 의하여 처리(transfect)됨으로써 서로 다른 유전자 발현 레벨들을 갖는 샘플들 및 비정상 조직을 포함하는 서로 다른 세포주들(cell lines)에 해당되는 샘플들 중 적어도 하나인 장치.

청구항 24

제 17 항에 있어서,

상기 데이터 획득부는

상기 생물학적 샘플들로부터 획득된 유전자 발현 데이터를 이용하여 상기 예후 지수들을 추정하는 예후 지수 추정부를 포함하고,

상기 획득된 통계 데이터는 상기 추정된 예후 지수들로부터 획득된 데이터이고,

상기 획득된 유전자 발현 데이터는 RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) 및 마이크로레이 중 적어도 하나를 이용하여 획득된 데이터인 장치.

청구항 25

제 17 항에 있어서,

상기 예후 지수들은

리커런스 스코어(Recurrence Score), 튜머 그레이트(Tumor Grade) 및 씨-패스 스코어(C-Path score) 중 적어도 하나를 이용한 지수들인 장치.

청구항 26

제 17 항에 있어서,

상기 데이터 획득부는

상기 생물학적 샘플들에서 발현된 표현형들이 표시된 이미지 데이터를 이용하여 상기 생물학적 샘플들의 상기 표현형 피쳐들을 분석하는 발현 레벨 분석부를 포함하고,

상기 획득된 통계 데이터는 상기 분석된 표현형 피쳐들로부터 획득된 데이터인 장치.

청구항 27

생물학적 샘플들 각각에 대한 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하는 표현형 피쳐 분석부;

상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 및

상기 획득된 데이터에서 상기 상관 관계가 존재하는 것으로 분석된 표현형 피쳐들의 변화에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 상기 분석된 상관 관계를 이용하여 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 약 스크리닝부를 포함하는 약 스크리닝의 수행 장치.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 약 스크리닝부는

상기 예측된 결과, 상기 예후 지수가 감소할 것으로 예측된 생물학적 샘플에 투여된 약을 상기 효능이 존재하는 약인 것으로 스크리닝하는 장치.

명세서

기술 분야

[0001] 특정 질병에 대한 효능을 보이는 약을 스크리닝하기 위한 약 스크리닝을 수행하는 방법 및 장치에 관한다.

배경 기술

[0002] 핵산 물질인 DNA가 발견된 후 환자의 세포 등과 같은 생물학적 샘플의 유전자를 분석하는 기술이 지속적으로 발달하였다. 이에 따라 일반적으로, 생물학적으로 유사한 기능을 지니거나 생물학적 상호 연관성이 높은 유전자들의 경우에는, 다양한 실험 조건하에서의 유전자 발현 패턴이 유사하게 나타난다는 점이 알려져 왔다. 그리고, 이러한 점을 이용하여 여러 실험 조건의 변화에 따른 생물학적 샘플의 유전자의 유전자 발현 수준을 측정함으로써 유전자 발현 프로파일을 획득할 수 있었다.

[0003] 특히, 유전자 발현 프로파일은 신약을 개발하거나, 환자의 질병을 치료할 때 세포의 유전자 발현 수준이나 유전자 발현 패턴을 파악하는데 주로 사용되고 있다. 최근에는, High Throughput Screening 등과 같은 영상화 기술을 이용하여 질병과 관련된 피쳐들(features)을 검사하는 기술이 등장하였으나, 많은 피쳐들 중에서 임상적으로 (clinically) 질병과 관련이 있는 피쳐들을 정확하게 발견하는 기술들은 아직 연구 중에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 적어도 하나의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 약 스크리닝을 수행하는 방법 및 장치를 제공하는 데 있다. 본 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들로 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0005] 일 측면에 따르면, 생물학적 샘플들 각각에 대하여, 약 스크리닝의 수행 방법은 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획득하는 단계; 상기 획득된 예후 지수들 및 상기 획득된 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하여 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들을 결정하는 단계; 상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 획득하는 단계; 및 상기 분석된 상관 관계 및 상기 획득된 약 데이터를 이용하여 상기 투여된 약들의 효능을 스크리닝하는 단계를 포함한다.

[0006] 다른 일 측면에 따르면, 약 스크리닝의 수행 방법은 생물학적 샘플들 각각에 대한 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하는 단계; 상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 데이터를 획득하는 단계; 및 상기 획득된 데이터에서 상기 상관 관계가 존재하는 것으로 분석된 표현형 피쳐들의 변화에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 상기 분석된 상관 관계를 이용하여 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 단계를 포함한다.

[0007] 또 다른 일 측면에 따르면, 상기 약 스크리닝의 수행 방법을 컴퓨터에서 실행시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 제공한다.

[0008] 또 다른 일 측면에 따르면, 약 스크리닝의 수행 장치는 생물학적 샘플들 각각에 대하여 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 상기 획득된 예후 지수들 및 상기 획득된 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하여 상기 상관 관계가 존재하는 표현형 피쳐들을 결정하는 표현형 피쳐 분석부; 및 상기 분석된 상관 관계 및 상기 데이터 획득부에서 추가로 획득된, 상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 결정된 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 이용하여 상기 투여된 약들의 효능을 스크리닝하는 약 스크리닝부를 포함한다.

[0009] 또 다른 일 측면에 따르면, 약 스크리닝의 수행 장치는 생물학적 샘플들 각각에 대한 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들 및 표현형 피쳐들의 발현 레벨들 사이의 상관 관계를 분석하는 표현형 피쳐 분석부; 상기 생물학적 샘플들 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된 상기 표현형 피쳐들의 발현 레벨들에 관한 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 및 상기 획득된 데이터에서 상기 상관 관계가 존재하는 것으로 분석된 표현형 피쳐들의 변화에 대응되는 상기 예후 지수들의 변화를 상기 분석된 상관 관계를 이용하여 예측함으로써, 상기 투여된 약들을 스크리닝하는 약 스크리닝부를 포함한다.

발명의 효과

[0010] 상기된 바에 따르면, 환자 개인으로부터 추출된 비정상 조직(암, 종양 등)에 관한 샘플들로부터 획득된 이미지 데이터만으로도 다양한 종류의 약들의 효능을 정확하게 스크리닝해 낼 수 있으므로, 신약을 개발하거나, 질병을 예방하거나, 질병의 초기 단계에서 최적의 치료방법을 환자에게 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0011] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝 시스템(1)을 도시한 도면이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝 장치(10)의 상세 구성도이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 생물학적 샘플들(20)로 이용될 수 있는 세포주를 설명하기 위한 도면이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 발현 레벨 분석부(112)에서 분석된 표현형 피쳐들(12)을 나타내는 표이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 표현형 피쳐 분석부(120)에서 예후 지수들(11)과 표현형 피쳐들(12)과의 상관 관계(13)를 분석하는 방법을 설명하기 위한 도면이다.
- 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라, 생물학적 샘플들(30) 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된, 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 도시한 도면이다.
- 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝을 수행하는 방법을 도시한 흐름도이다.
- 도 8은 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 약 스크리닝을 수행하는 방법을 도시한 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 이하에서는 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명하도록 하겠다.
- [0013] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝 시스템(1)을 도시한 도면이다. 도 1을 참고하면, 약 스크리닝 시스템(1)은 약 스크리닝 장치(10), 약 투여(administration) 전의 생물학적 샘플들(20) 및 약 투여 후의 생물학적 샘플들(30)을 포함한다.
- [0014] 도 1에는 비록 도시되지 않았지만, 약 스크리닝 시스템(1)에는 생물학적 샘플들(20 또는 30)로부터 표현형(phenotype) 또는 유전자 발현 수준(gene expression level) 등을 검출하기 위한 중합효소 연쇄 반응

(polymerase chain reaction, PCR) 장치, 마이크로어레이, High Content Cell Imaging 장치, High Content Screening 장치 또는 High Throughput Screening 장치와 같은 유전자 분석 장치들이 추가로 포함될 수 있음을 당해 기술분야의 통상의 기술자라면 이해할 수 있다.

- [0015] 즉, 도 1에 도시된 약 스크리닝 시스템(1)은 본 실시예의 특징이 흐려지는 것을 방지하기 위하여 본 실시예에 관련된 구성요소들만이 도시되어 있으나, 도 1에 도시된 구성요소들 외에 다른 범용적인 구성요소들이 더 포함될 수 있다.
- [0016] 한편, 도 1에서 생물학적 샘플들(20) 및 생물학적 샘플들(30)은 단지 약이 투여되기 전과 후를 구분하기 위하여 별개로 도시되었을 뿐, 동일한 것들이다. 그리고, 생물학적 샘플들(20)의 개수는 본 실시예의 설명의 편의를 위하여 3개로 도시하였을 뿐 이들의 개수는 본 시스템(1)의 사용 환경에 따라 달라질 수 있다.
- [0017] 개체의 DNA(DeoxyriboNucleic Acid)와 같은 핵산은 개체의 유전 정보를 포함하는 유전 물질, 즉 유전자에 해당된다. 이와 같은 핵산의 염기서열은 개체를 구성하는 세포, 조직 등에 대한 정보를 포함한다. 따라서, 개인의 완전한 핵산 서열의 정보에 대한 연구는 생명 현상을 이해하고, 신약의 개발, 질병의 진단 및 예방이나, 인간의 유전 연구 등과 같은 많은 분야에서 많이 수행되고 있다.
- [0018] 이러한 다양한 질병(예를 들어, 암, 종양 등)을 치료하기 위한 치료제로서 사용되는 약물(drugs)과 같은 화합물은 유전자 발현 수준의 일부 또는 전부에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 유전자의 발현 수준에 미치는 영향을 정확하게 분석할 수 있다면, 약물 같은 치료제의 효능을 정확하게 모니터링하거나 예측할 수 있다.
- [0019] 본 실시예에 따른, 약 스크리닝 장치(10)는 생물학적 샘플들(20)에 대하여 약물, 예를 들어 Drug A, Drug B, Drug C 등을 투여한 후 그 중에서 효능을 보이는 약을 스크리닝하는 장치이다. 여기서, 생물학적 샘플들(20) 및 생물학적 샘플들(30)은 환자로부터 추출된 암, 종양 등과 같은 비정상 조직을 포함하는 샘플들로서, 예를 들어 세포, 조직, 혈청 샘플 등을 포함한다. 이하에서는 약 스크리닝 장치(10)에 관한 도 2를 함께 참고하여 약 스크리닝 시스템(1)의 전체 동작에 대해 상세하게 설명하도록 하겠다.
- [0020] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝 장치(10)의 상세 구성도이다. 도 2를 참고하면, 약 스크리닝 장치(10)는 데이터 획득부(110), 표현형 피쳐 분석부(120) 및 약 스크리닝부(130)를 포함한다. 데이터 획득부(110)는 예후 지수 추정부(111) 및 발현 레벨 분석부(112)를 포함한다.
- [0021] 약 스크리닝 장치(10)는 일반적으로 사용되는 프로세서들로 구현될 수 있다. 즉, 약 스크리닝 장치(10)는 다수의 논리 게이트들의 어레이로 구현될 수 있고, 범용적인 마이크로프로세서와 이 마이크로프로세서에서 실행될 수 있는 프로그램이 저장된 메모리의 조합으로 구현될 수도 있다. 또한, 약 스크리닝 장치(10)는 응용 프로그램의 모듈 형태로 구현될 수도 있다. 나아가서, 약 스크리닝 장치(10)는 본 실시예에서 설명할 동작들을 구현할 수 있는 다른 형태의 하드웨어로도 구현될 수 있음을 본 실시예가 속하는 기술분야의 통상의 기술자라면 이해할 수 있다.
- [0022] 데이터 획득부(110)는 생물학적 샘플들(20) 각각에 대한 예후 지수들(11) 및 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획득한다.
- [0023] 예후 지수 추정부(111)는 생물학적 샘플들(20)로부터 획득된 유전자 발현 데이터를 이용하여 질병의 재발 가능성(recurrence likelihood)을 나타내는 예후 지수들(prognostic indices)(11)을 추정한다.
- [0024] 생물학적 샘플들(20) 각각으로부터 유전자 발현 데이터를 획득하는 방법에는, RT-PCR(Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) 또는 마이크로어레이를 이용하는 방법이 있고, 이 밖에도 여러 방법들이 알려져 있다. 유전자 발현 데이터를 획득하는 방법에 대해서는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 자명하므로, 자세한 설명은 생략하도록 하겠다.
- [0025] 예후 지수 추정부(111)에서 추정되는 예후 지수(11)로는, 리커런스 스코어(Recurrence Score[®]), 튜머 그레이트(Tumor Grade) 및 씨-패스 스코어(C-Path score) 등이 이용될 수 있다.
- [0026] 리커런스 스코어(Recurrence Score)는 유방암 조직에서 21개의 서로 다른 유전자를 분석하여 유방암을 진단하는 온코타입 DX(Oncotype DX[®])의 검사 결과로부터 얻어지는 0부터 100 사이의 값으로서, 유방암이 재발할 가능성과 화학 요법(chemotherapy)이 얼마나 효과가 있을지를 알려주는 지수이다. 리커런스 스코어가 높을수록 유방암의 재발 가능성이 높다고 알려져 있다.
- [0027] 튜머 그레이트(Tumor Grade)와 씨-패스 스코어(C-Path score) 또한 유방암 조직의 생검(biopsy)을 통해 암의

재발율(recurrence rate)을 예측하는 지수이다.

- [0028] 당해 기술분야에서는 이 밖에도 암, 종양 등과 같은 질병의 재발 가능성을 예측하는 다양한 방법들이 공지되어 있으나, 일반적으로 리커런스 스코어가 비교적 정확한 결과를 갖는 예후 지수(11)로 알려져 있다. 본 실시예에서는 리커런스 스코어를 예로 들어 설명하도록 하겠으나, 본 실시예는 이에 한정되지 않는다. 즉, 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수(11)라면 어느 예후 지수라도 이용될 수 있음을 당해 기술분야의 통상의 기술자라면 이해할 수 있다.
- [0029] 약 투여 전의 생물학적 샘플들(20)인 SAMPLE A, SAMPLE B 및 SAMPLE C는 siRNA(small interfering RNA)에 의하여 처리(transfect)됨으로써 서로 다른 유전자 발현 레벨들을 갖는 샘플들에 해당될 수 있다.
- [0030] 특히, 리커런스 스코어가 이용되는 경우, 생물학적 샘플들(20)은 리커런스 스코어에 의해 고위험군(high risk group)으로 분류되는 세포주에 해당될 수 있다. 하지만, 생물학적 샘플들(20)로서 반드시 고위험군의 세포주가 이용되어야 하는 것은 아니다.
- [0031] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 생물학적 샘플들(20)로 이용될 수 있는 세포주를 설명하기 위한 도면이다.
- [0032] 도 3을 참고하면, 인간의 유방암에 관한 6가지의 세포주들에 관한 데이터가 도시되어 있다. 리커런스 스코어에 관한 유방암 조직의 21가지 유전자의 유전자 발현 레벨을 구한 결과, BT474와 MCF7의 세포주들이 고위험군에 속해 있으면서 ER +ve임을 알 수 있다. 따라서, 적절한 생물학적 샘플들(20)로서 BT474와 MCF7가 이용될 수 있는 것으로 결정될 수 있다.
- [0033] 한편, 생물학적 샘플들(20)인 SAMPLE A, SAMPLE B 및 SAMPLE C 각각은 서로 다른 세포주들(cell lines)의 샘플들에 해당될 수도 있다. 즉, 생물학적 샘플들(20) 각각은 도 3에서 설명한, 유방암 조직에서 추출된 서로 다른 세포주들에 해당될 수도 있다. 하지만, 서로 다른 세포주들을 이용하는 이유는 결국 생물학적 샘플들(20) 각각이 서로 다른 유전자 발현 레벨을 갖도록 하기 위함일 뿐이므로, 앞서 설명된 생물학적 샘플들(20)이 siRNA에 의하여 처리(transfect)된 것과 마찬가지로 유사한 결과를 얻을 수 있다.
- [0034] 다시 도 2를 참고하면, 예후 지수 추정부(111)는 생물학적 샘플들(20) 각각에 대한 리커런스 스코어를 추정한다. 앞서 설명한 바와 같이, 생물학적 샘플들(20) 각각에는 siRNA로 처리되었으므로, 생물학적 샘플들(20) 각각은 서로 다른 유전자 발현 레벨을 갖는다. 따라서, 생물학적 샘플들(20) 각각은 동일하지 않은 리커런스 스코어들을 가질 수 있다.
- [0035] 발현 레벨 분석부(112)는 생물학적 샘플들(20)에서 발현된 표현형들이 표시된 이미지 데이터를 이용하여 생물학적 샘플들(20)의 표현형 피쳐들(12)을 분석한다.
- [0036] 보다 상세하게 설명하면, 발현 레벨 분석부(112)는 High Content Cell Imaging 장치, High Content Screening 장치 또는 High Throughput Screening 장치와 같은 이미징 장치들로부터 생물학적 샘플들(20)의 표현형들에 관한 이미지 데이터들을 획득한 후, 획득된 이미지 데이터로부터 표현형 피쳐들(12)을 분석한다. 여기서, 이미지 데이터들을 획득하기 전, 먼저 생물학적 샘플들(20)에는 형광 염료들로 표지(label)시키는 과정이 수행될 수 있다. 한편, High Content Cell Imaging 장치, High Content Screening 장치 또는 High Throughput Screening 장치와 같은 이미징 장치들로부터 이미지 데이터를 획득하는 과정은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 자명하므로, 자세한 설명은 생략하도록 하겠다.
- [0037] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 발현 레벨 분석부(112)에서 분석된 표현형 피쳐들(12)을 나타내는 표이다.
- [0038] 도 4를 참고하면, 각각의 생물학적 샘플들(20)마다 적어도 하나 이상의 표현형들이 발현되고, 그에 따른 상대적 수치들이 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들로서 분석되어 있다. 보다 상세하게 설명하면, 생물학적 샘플들(20)의 표현형들은 이미지 데이터에서, 형광 염료들의 혼성화(hybridization) 결과에 따른 밝기의 강도(intensity), 또는 혼성화된 영역의 모양(shape) 등의 다양한 종류로 표현될 수 있다. 발현 레벨 분석부(112)는 표현형 피쳐들(12) 각각의 상대적 기여도(relative contribution)를 산출함으로써 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들을 분석한다.
- [0039] 결국, 발현 레벨 분석부(112)는 생물학적 샘플들(20) 각각마다 여러 표현형 피쳐들(12) 각각에 대한 발현 레벨들을 분석함으로써 통계 데이터를 획득한다.
- [0040] 다시 도 2를 참고하면, 표현형 피쳐 분석부(120)는 생물학적 샘플들(20) 각각에 대한 예후 지수들(11) 및 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들 사이의 상관 관계(13)를 분석한다. 그리고 나서, 표현형 피쳐 분석부(120)는 분석

된 상관 관계(13)에 기초하여, 발현 레벨 분석부(112)에서 분석된 모든 표현형 피쳐들(12) 중에서 상관 관계(13)가 존재하는 표현형 피쳐들(14)을 결정한다.

- [0041] 보다 상세하게 설명하면, 표현형 피쳐 분석부(120)는 획득된 통계 데이터를 이용하여 예후 지수들(11)의 분포에 대해 양의 상관 관계(positive correlation) 또는 음의 상관 관계(negative correlation)를 나타내는 발현 레벨들의 분포를 갖는 표현형 피쳐들(14)을, 상관 관계(13)가 존재하는 표현형 피쳐들(14)로서 결정한다.
- [0042] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 표현형 피쳐 분석부(120)에서 예후 지수들(11)과 표현형 피쳐들(12)과의 상관 관계(13)를 분석하는 방법을 설명하기 위한 도면이다. 도 5를 참고하면, 예후 지수들(12)(리커런스 스코어)의 분포에 대하여, 표현형 피쳐들(12)인 Phenotype Feature 1, Phenotype Feature 2 및 Phenotype Feature 3의 발현 레벨들의 분포가 도시되어 있다.
- [0043] Phenotype Feature 1에 대하여 살펴보면, 리커런스 스코어가 증가할 수록 Phenotype Feature 1의 발현 레벨은 증가하고 있으므로, 표현형 피쳐 분석부(120)는 리커런스 스코어와 Phenotype Feature 1은 비례 관계이고 양의 상관 관계가 존재하는 것으로 분석한다.
- [0044] Phenotype Feature 2에 대하여 살펴보면, 리커런스 스코어가 증가할 수록 Phenotype Feature 2의 발현 레벨은 감소하고 있으므로, 표현형 피쳐 분석부(120)는 리커런스 스코어와 Phenotype Feature 2는 반비례 관계이고 음의 상관 관계가 존재하는 것으로 분석한다.
- [0045] Phenotype Feature 3에 대하여 살펴보면, 리커런스 스코어의 변화와 관계 없이 Phenotype Feature 3의 발현 레벨이 변화하므로, 표현형 피쳐 분석부(120)는 리커런스 스코어와 Phenotype Feature 3은 아무런 상관 관계(13)가 존재하지 않는 것으로 분석한다.
- [0046] 결국, 표현형 피쳐 분석부(120)는 생물학적 샘플들(20)이 갖는 다양한 표현형 피쳐들(12) 중에서, 이와 같은 양의 상관 관계 또는 음의 상관 관계를 갖는 표현형 피쳐들(14)(Phenotype Features 1 및 2)을 결정한다.
- [0047] 다시 도 2를 참고하면, 다음으로 생물학적 샘플들(20)에는 약 스크리닝을 위한 다양한 종류의 약물 Drug A, Drug B 및 Drug C가 투여된다. 앞서 설명한 바와 같이, 각각의 약들은 생물학적 샘플들(20)의 유전자 발현 레벨들을 억제시키거나 증가시키는 반응을 일으킬 수 있고, 또한 아무런 반응도 일으키지 않을 수 있다. 본 실시예에서는 약 투여 전의 생물학적 샘플들(20)과 달리, 약 투여 후에는 생물학적 샘플들(30)로 지칭하여 설명하도록 하겠다.
- [0048] 발현 레벨 분석부(112)는 생물학적 샘플들(30) 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써, 변화된 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 추가적으로 획득한다.
- [0049] 생물학적 샘플들(30)에서 약들의 투여에 따라 변화된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들을 관찰하기 위해서는 앞서 설명된, High Content Cell Imaging 장치, High Content Screening 장치 또는 High Throughput Screening 장치와 같은 이미징 장치들이 이용된다.
- [0050] 여기서, 관찰하고자 하는 표현형 피쳐들(14)은 표현형 피쳐 분석부(120)에서 상관 관계(13)가 존재하는 것으로 결정된 피쳐들에 해당된다. 즉, 결정된 표현형 피쳐들(14)은 예후 지수들(11)(리커런스 스코어)과 관련이 있다고 분석되었으므로, 약성 종양과 관련이 있을 것이라고 간주된 피쳐들이다.
- [0051] 한편, 종래에는 High Content Cell Imaging 장치, High Content Screening 장치 또는 High Throughput Screening 장치 등을 이용하여 이미지 데이터를 획득한다 할지라도, 그 이미지 데이터에 담긴 의미, 예를 들어 각각의 피쳐들의 변화가 나타내는 의미 또는 약의 투여에 의한 약의 효능(efficacy)을 정확하게 분석하기 어려웠다. 다시 말하면, 이미지 데이터에 포함된 많은 피쳐들 중에서 질병과 임상적으로(clinically) 관련이 있는 피쳐들을 정확하게 분석하기 어려웠다.
- [0052] 하지만, 본 실시예에 따른 도 1의 약 스크리닝 시스템(1)에 의하면, 생물학적 샘플들(14)에서 질병의 재발 가능성과 높은 관련이 있는 표현형 피쳐들(14)을 선별하여 분석하므로, 약성 종양에 관한 표현형 피쳐들(14)에 집중하여 분석할 수 있다. 그러므로, 환자로부터 추출된 비정상 조직 샘플에 포함된 약성 종양의 비율에 따라 실험 결과가 크게 영향을 받지 않을 수 있다.
- [0053] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라, 생물학적 샘플들(30) 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된, 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 도시한 도면이다. 도 6의 약 데이터는 발현 레벨 분석부(112)에서 획득된 이미지 데이터에 기초하여 분석된 결과이다.

- [0054] 도 6을 참고하면, 약들 Drugs A 및 B의 투여에 의해 앞서 결정된 표현형 피쳐들(14) Phenotype Features 1 및 2의 발현 레벨들의 변화 추이가 도시되어 있다. 이와 같은 변화 추이는 위약(placebo)을 기준으로 투여된 약들 Drugs A 및 B에 의해 결정된 표현형 피쳐들(14) Phenotype Features 1 및 2의 발현 레벨들이 증가 또는 감소하였는지 여부를 나타내는 정보이다.
- [0055] 다시 도 2를 참고하면, 약 스크리닝부(130)는 앞서 표현형 피쳐 분석부(120)에서 분석된 상관 관계(13) 및 발현 레벨 분석부(112)에서 획득된 약 데이터를 이용하여 투여된 약들 Drugs A 및 B의 효능을 스크리닝한다.
- [0056] 보다 상세하게 설명하면, 약 스크리닝부(130)는 분석된 상관 관계(13)를 이용하여, 투여된 약들 Drugs A 및 B에 의한 결정된 표현형 피쳐들(14) Phenotype Features 1 및 2의 발현 레벨들의 변화 추이에 대응되는 예후 지수들(11)(리커런스 스코어)의 변화를 예측함으로써, 투여된 약들 Drugs A 및 B를 스크리닝한다.
- [0057] 약 스크리닝부(130)는 예측된 결과, 예후 지수(11)(리커런스 스코어)가 감소할 것으로 예측된 생물학적 샘플에 투여된 약을, 효능이 존재하는 약인 것으로 스크리닝한다.
- [0058] 즉, 약 스크리닝부(130)는 양의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들이 감소한 경우, 또는 음의 상관 관계를 갖는 것으로 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들이 증가한 경우에 예후 지수(11)(리커런스 스코어)가 감소할 것으로 예측할 수 있다. 이해를 돕기 위하여 도 6을 참고하여 설명하면 다음과 같다.
- [0059] 도 6의 약 데이터를 참고하면, SAMPLE A에 Drug A가 투여된 결과, Placebo에 비해 Phenotype Feature 1은 증가하였으나, Phenotype Feature 2는 감소한 것으로 분석되었다. 앞서 표현형 피쳐 분석부(120)에서 분석된 상관 관계(13)에 따르면, Phenotype Feature 1은 리커런스 스코어와 양의 상관 관계를 갖는 것으로 분석되었고, Phenotype Feature 2은 리커런스 스코어와 음의 상관 관계를 갖는 것으로 분석되었다.
- [0060] 결국, 이와 같이 분석된 상관 관계(13)를 이용하면, 약 스크리닝부(130)는 Drug A는 Placebo에 비해 리커런스 스코어를 증가시킨다고 분석해 낼 수 있다.
- [0061] 다시 도 6의 약 데이터를 참고하면, SAMPLE B에 Drug B가 투여된 결과, Placebo에 비해 Phenotype Feature 1은 감소하였으나, Phenotype Feature 2는 증가한 것으로 분석되었다. 앞서 표현형 피쳐 분석부(120)에서 분석된 상관 관계(13)에 따르면, Phenotype Feature 1은 리커런스 스코어와 양의 상관 관계를 갖는 것으로 분석되었고, Phenotype Feature 2은 리커런스 스코어와 음의 상관 관계를 갖는 것으로 분석되었다.
- [0062] 결국, 이와 같이 분석된 상관 관계(13)를 이용하면, 약 스크리닝부(130)는 Drug B는 Placebo에 비해 리커런스 스코어를 감소시킨다고 분석해 낼 수 있다.
- [0063] 한편, 리커런스 스코어가 높을수록 질병(유방암)의 재발 가능성이 높다고 알려져 있다. 따라서, 약 스크리닝부(130)는 위와 같은 결과들에 기초하여 Drug A의 투여는 리커런스 스코어를 증가시킨다고 예측할 수 있으므로, Drug A는 항암제로서의 효능이 없는 약이라고 스크리닝해 낼 수 있다. 그러나, 약 스크리닝부(130)는 위와 같은 결과들에 기초하여 Drug B의 투여는 리커런스 스코어를 감소시킨다고 예측할 수 있으므로, Drug B는 항암제로서의 효능이 존재하는 약이라고 스크리닝해 낼 수 있다.
- [0064] 약 스크리닝부(130)는 위와 같은 방법을 사용하여, 투여된 약들 Drug A, Drug B, Drug C 등의 약들의 효능을 스크리닝함으로써, 투여된 약들 Drug A, Drug B, Drug C 등의 효능에 관한 약 프로파일(15)(Drug Profile)을 생성한다.
- [0065] 그러므로, 도 1의 약 스크리닝 시스템(1)에 의하면, 환자 개인으로부터 추출된 비정상 조직(암, 종양 등)에 관한 샘플들로부터 획득된 이미지 데이터만으로도 다양한 종류의 약들의 효능을 정확하게 스크리닝해 낼 수 있으므로, 신약을 개발하거나, 질병을 예방하거나, 질병의 초기 단계에서 최적의 치료방법을 환자에게 제공할 수 있다.
- [0066] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 약 스크리닝을 수행하는 방법을 도시한 흐름도이다. 도 7을 참고하면, 본 실시예에 따른 약 스크리닝의 수행 방법은 도 1 및 2에 도시된 약 스크리닝 시스템(1) 및 약 스크리닝 장치(10)에서 시계열적으로 처리되는 단계들로 구성된다. 따라서, 이하 생략된 내용이라 하더라도 도 1 및 2에 관하여 이상에서 기술된 내용은 본 실시예에 따른 약 스크리닝의 수행 방법에도 적용된다.
- [0067] 701 단계에서, 데이터 획득부(110)는 생물학적 샘플들(20) 각각에 대하여, 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들(11)(리커런스 스코어, 튜머 그레이트 등) 및 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들에 관한 통계 데이터를 획

득한다.

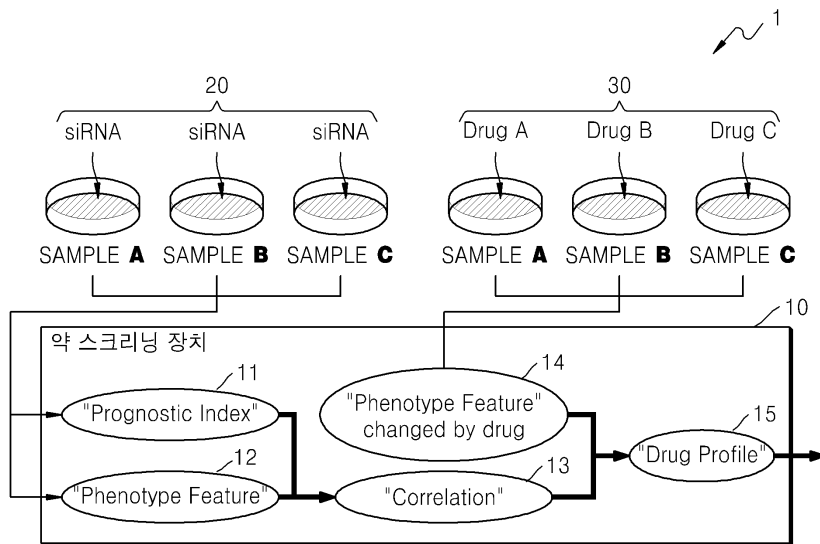
- [0068] 702 단계에서, 표현형 피쳐 분석부(120)는 획득된 예후 지수들(11) 및 획득된 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들 사이의 상관 관계(13)를 분석하여, 상관 관계(13)가 존재하는 표현형 피쳐들(14)을 결정한다.
- [0069] 703 단계에서, 데이터 획득부(110)는 생물학적 샘플들(30) 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된, 결정된 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들에 관한 약 데이터를 추가적으로 획득한다.
- [0070] 704 단계에서, 약 스크리닝부(130)는 분석된 상관 관계(13) 및 획득된 약 데이터를 이용하여 투여된 약들의 효능을 스크리닝한다.
- [0071] 도 8은 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 약 스크리닝을 수행하는 방법을 도시한 흐름도이다. 도 8을 참고하면, 본 실시예에 따른 약 스크리닝의 수행 방법은 도 1 및 2에 도시된 약 스크리닝 시스템(1) 및 약 스크리닝 장치(10)에서 시계열적으로 처리되는 단계들로 구성된다. 따라서, 이하 생략된 내용이라 하더라도 도 1 및 2에 관하여 이상에서 기술된 내용은 본 실시예에 따른 약 스크리닝의 수행 방법에도 적용된다.
- [0072] 801 단계에서, 표현형 피쳐 분석부(120)는 생물학적 샘플들(20) 각각에 대한 질병의 재발 가능성을 나타내는 예후 지수들(11)(리커런스 스코어, 튜머 그레이트 등) 및 표현형 피쳐들(12)의 발현 레벨들 사이의 상관 관계(13)를 분석한다.
- [0073] 802 단계에서, 데이터 획득부(110)는 생물학적 샘플들(30) 각각에 서로 다른 종류의 약들이 투여됨으로써 변화된, 표현형 피쳐들(14)의 발현 레벨들에 관한 데이터를 획득한다.
- [0074] 803 단계에서, 약 스크리닝부(130)는 획득된 데이터에서 상관 관계(13)가 존재하는 것으로 분석된 표현형 피쳐들(14)의 변화에 대응되는 예후 지수들(11)의 변화를 분석된 상관 관계(13)를 이용하여 예측함으로써, 투여된 약들을 스크리닝한다.
- [0075] 한편, 상술한 본 발명의 실시예들은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 또한, 상술한 본 발명의 실시예에서 사용된 데이터의 구조는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 여러 수단을 통하여 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체는 마그네틱 저장매체(예를 들면, 롬, 플로피 디스크, 하드 디스크 등), 광학적 판독 매체(예를 들면, 시디롬, 디브이디 등)와 같은 저장매체를 포함한다.
- [0076] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

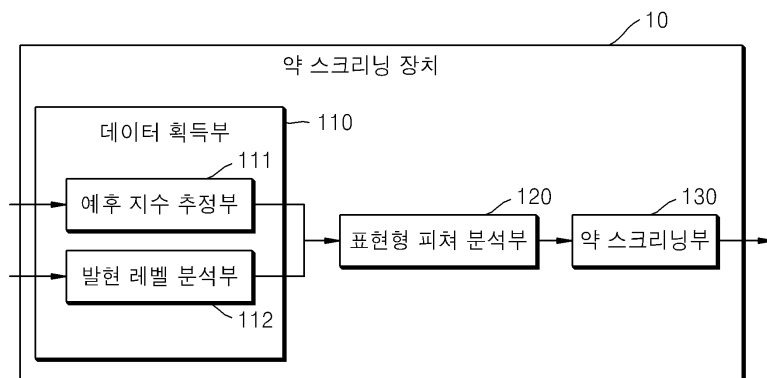
- [0077]
- | | | | |
|------|------------------|------|------------------|
| 1: | 약 스크리닝 시스템 | | |
| 10: | 약 스크리닝 장치 | 11: | 예후 지수 |
| 12: | 표현형 피쳐 | 13: | 상관 관계 |
| 14: | 약에 의해 변화된 표현형 피쳐 | 15: | 약 프로파일 |
| 20: | 약 투여 전의 생물학적 샘플들 | 30: | 약 투여 후의 생물학적 샘플들 |
| 110: | 데이터 획득부 | 111: | 예후 지수 추정부 |
| 112: | 발현 레벨 분석부 | 120: | 표현형 피쳐 분석부 |
| 130: | 약 스크리닝부 | | |

도면

도면1



도면2



도면3

<6 Breast cancer cell lines>

Cell Line	Gene Cluster	ER	PR	HER2	TP53
BT474	Lu	+	+	+	+
MCF7	Lu	+	[+]		+/-WT
MDAMB453	Lu	-	-		-WT
HCC1954d	BaA	-	-	+	[+/-]
MDAMB157	BaB	-	-		-
MDAMB231	BaB	-	-		++

<BT 474 and MCF7 shows high RS>

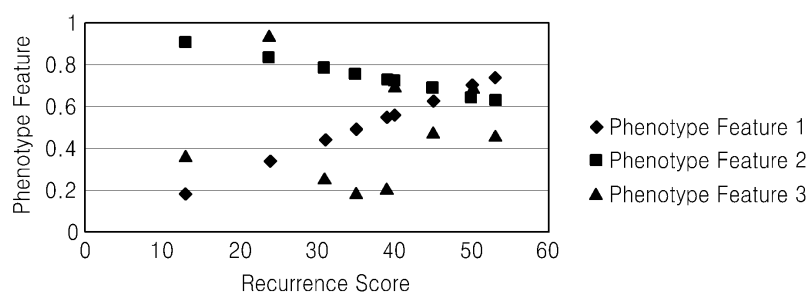
Cell Line	Recurrence Score	ER	PR	HER2
BT474	58.4	22.6	17.5	18.6
MCF7	52.6	19.9	21.3	22.9
MDAMB453	16.1	28.6	26.9	19.9
HCC1954d	1.0	27.6	28.9	16.5
MDAMB157	4.89	28.5	27.2	22.9
MDAMB231	14.4	29.8	27.3	23.6

RS < 18 Low
18 < RS < 31 Intermediate
RS > 31 High

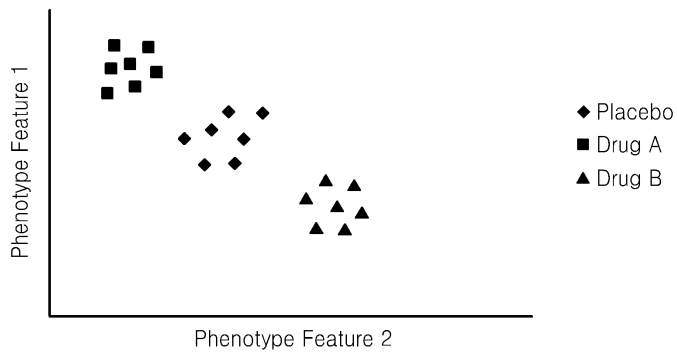
도면4

SAMPLE	Feature 1	Feature 2	Feature 3	...	Feature N
sample A	0.242	0.722	0.765	...	0.526
sample B	0.425	0.642	0.152	...	0.631
sample C	0.631	0.419	0.112	...	0.124
...	...	...	...	...	...
sample N	0.857	0.054	0.724	...	0.175

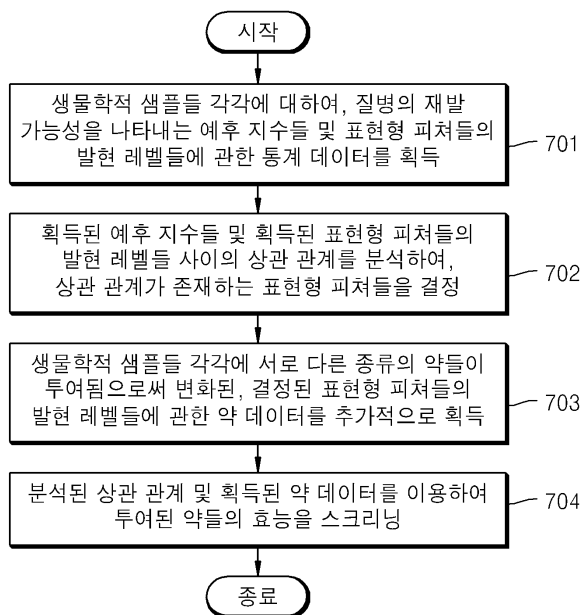
도면5



도면6



도면7



도면8

