



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102803965 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 28

(21) 申请号 201080030389. 4

代理人 何冲 万志香

(22) 申请日 2010. 05. 05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G01N 33/53 (2006. 01)

61/175, 472 2009. 05. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2010/000361 2010. 05. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02010/128506 EN 2010. 11. 11

(71) 申请人 耶达研究与发展有限公司

地址 以色列雷霍沃特

(72) 发明人 伊伦·R·科恩 伊藤·多曼尼

伊莱·塞哈尔 诺姆·申泰尔

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理

有限公司 44224

权利要求书 9 页 说明书 32 页 附图 10 页

(54) 发明名称

用于识别个人心血管疾病的发生的装置和方法

(57) 摘要

用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生的方法,其中所述方法包括以下步骤:绘制与AMI易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,所述绘制步骤还包括以下步骤:将一系列定义的抗原连接至底物;从个人获得生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;将所述生物流体样本的抗体结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;以及分析所得结果,其中所述复合物的存在是AMI的标志。



1. 用于识别个人急性心肌梗塞过程的发生的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

a. 绘制与急性心肌梗塞易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,该绘制步骤包括以下步骤:

i. 将一系列限定抗原连接至底物;

ii. 从个人获得生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;

iii. 将所述样本的抗体与所述抗原结合,从而形成结合的抗体抗原复合物;以及

iv. 分析所得结果,其中所述复合物的存在是急性心肌梗塞发生的标志。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述绘制步骤还包括获得所述限定抗原的步骤,所述限定抗原的特征在于与多种疾病相关,所述疾病包括炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述绘制步骤还包括从以下各项中选择所述生物流体衍生样本的步骤:血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述绘制步骤还包括从以下各项中选择所述底物的步骤:微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法还包括从以下各项中选择所述抗原的步骤:蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法还包括将所述抗体反应物限定为IgG、IgM、IgA、IgE抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型的步骤。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述获得分析结果的步骤还包括测量所述结合的抗体复合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述测量还包括标记所述结合的抗体复合物的步骤。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述标记还包括从以下各项中选择标记信号的步骤:荧光信号、化学发光信号、吸收性信号、电子信号、放射性信号、顺磁性信号、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

10. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述标记步骤还包括使所述结合的抗体复合物与特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体的标记的混合物发生反应的步骤,从而获得标记的结合的抗体抗原复合物。

11. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述分析步骤还包括以下步骤:a. 扫描由所述结合的抗体复合物产生的信号,以形成反应基质;

b. 测量所述信号的强度;

c. 产生并记录与所述信号的强度有关的数据结果;

d. 将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;

e. 将所述结果与数据库进行比较,从而识别个人急性心肌梗塞过程的发生,所述数据库含有与易受急性心肌梗塞影响的人口的抗体反应物相关的数据。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述测量和扫描步骤选自表面等离子体共振、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

13. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述分析步骤还包括将所述反应限定为与健康对照个人的特异性结合抗体的信号强度相比,特异性结合抗体的相对信号强度的步骤。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述分析步骤还包括将所述反应限定为与曾有过中风事件的个人的特异性结合抗体的信号强度相比,特异性结合抗体的相对信号强度的步骤。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤,与健康对照个人的抗体的反应基质信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤,与曾有过中风事件的个人的抗体的反应基质信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

17. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括以下步骤:

- a. 获得连接至所述底物的所述抗原;
- b. 将连接有抗原的底物打包入试剂盒,所述试剂盒含有说明书;
- c. 进行所述说明书所述的步骤。

18. 用于识别个人中风过程的发生的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

- a. 绘制与中风易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,所述绘制步骤还包括以下步骤:
  - i. 将一系列限定抗原连接至底物;
  - ii. 从个人获得生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;
  - iii. 将所述生物流体衍生样本的抗体与所述抗原结合,从而形成结合的抗体抗原复合物;以及
- b. 分析所得结果,其中所述复合物的存在是个人中风过程发生的标志。

19. 一系列有信息性的抗原,所述抗原用于识别个人急性心肌梗塞过程的发生,所述一系列抗原选自脑 -1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),识别所述有信息性的抗原:

- a. 绘制装置,用于绘制与急性心肌梗塞易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,所述绘制装置还包括:
  - i. 连接装置,用于将一系列限定抗原连接至底物;
  - ii. 个人生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;以及
  - iii. 结合装置,用于将所述生物流体衍生样本的抗体与所述抗原结合,从而形成结合的抗体抗原复合物;以及
- b. 分析装置,用于分析所得结果,

其中所述抗原以其与人类抗体的特异性抗体反应为特征,其中所述人类抗体与急性心肌梗塞易感性相关。

20. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述限定抗原的特征在於多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

21. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述限定抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

22. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述限定抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

23. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述抗原进一步的特征为它们有区分发生急性心肌梗塞过程的个人和健康对照个人的特定能力。

24. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述抗原进一步的特征为它们有区分个人急性心肌梗塞过程与中风过程的发生的特定能力。

25. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述人类抗体来源于生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

26. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述抗体反应物限定为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

27. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

28. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

29. 根据权利要求 28 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

30. 根据权利要求 28 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光信号、化学发光信号、吸收性信号、电子信号、放射性信号、顺磁性信号、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

31. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,进一步分析所述特异性抗体反应物:

- a. 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;
- b. 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;
- c. 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;
- d. 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;和

e. 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,以识别个人急性心肌梗塞过程的发生,所述数据库含有与易受急性心肌梗塞影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

32. 根据权利要求 31 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在於,所述测量和扫描装

置选自表面等离子体共振、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

33. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在于,所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

34. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在于,所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

35. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在于,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

36. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在于,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

37. 根据权利要求 19 所述的一系列有信息性的抗原,其特征在于,所述抗原用作治疗剂或疫苗来抵抗个人急性心肌梗塞和中风疾病中的炎症过程。

38. 一种反应基质,所述反应基质用于识别个人急性心肌梗塞过程的发生,所述反应基质包括至少一种嵌有所述限定抗原的底物,所述限定抗原选自脑 -1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP(脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),其特征在于,所述抗原以其与人类样本发生反应的特异性抗体反应物为特征,所述人类样本含有与急性心肌梗塞易感性相关的抗体。

39. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

40. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

41. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

42. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述抗体反应物限定为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

43. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

44. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

45. 根据权利要求 44 所述的反应基质,其特征在于,所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

46. 根据权利要求 44 所述的反应基质,其特征在于,所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

47. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,进一步分析所述特异性抗体反应物:

- a. 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;
- b. 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;
- c. 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;
- d. 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;
- e. 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受急性心肌梗塞影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

48. 根据权利要求 47 所述的反应基质,其特征在于,所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

49. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

50. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

51. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

52. 根据权利要求 38 所述的反应基质,其特征在于,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

53. 一种系统,所述系统用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述系统包括:

- a. 嵌有抗原的底物;
- b. 生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;
- c. 用于使所述样本与所述底物的表面物理接触的装置;
- d. 用于将所述样本的抗体与嵌入所述底物内的抗原相结合、以形成结合的抗体抗原复合物的装置;
- e. 测量装置,用于量化所述结合抗体的信号强度;
- f. 数据处理器,用于将所述信号强度显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;

其特征在于,所述抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶 1、色氨酸羟化酶 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶

3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂), 其中所述抗原的进一步的特征在于, 这些抗原在限定条件下与样本反应产生特异性反应物, 其中所述样本含有与急性心肌梗塞易感性相关的抗体。

54. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述人类抗体源自生物流体样本, 所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

55. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述抗原连接至底物, 所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

56. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

57. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

58. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

59. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

60. 根据权利要求 59 所述的系统, 其特征不在于, 所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体, 以形成反应基质。

61. 根据权利要求 59 所述的系统, 其特征不在于, 所述标记装置包括标记信号, 所述标记信号选自荧光信号、化学发光信号、吸收性信号、电子信号、放射性信号、顺磁性信号、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

62. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 进一步分析所述特异性抗体反应物:

- a. 使用扫描装置, 用于扫描所述反应基质信号;
- b. 使用测量装置, 用于测量所述信号的强度;
- c. 使用产生和记录装置, 用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;
- d. 使用显示装置, 用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;
- e. 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置, 从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生, 所述数据库含有与易受急性心肌梗塞影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

63. 根据权利要求 62 所述的系统, 其特征不在于, 所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振 (SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

64. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比, 特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

65. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比, 特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

66. 根据权利要求 53 所述的系统, 其特征不在于, 所述反应物进一步定义为一系列有信

息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

67. 根据权利要求 53 所述的系统,其特征在于,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

68. 一种试剂盒,所述试剂盒用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述试剂盒包括:

a. 一系列连接至底物的抗原,所述抗原选自脑 -1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),其特征在于,所述抗原进一步的特征为,它们与人类样本形成结合的抗体抗原反应复合物的特定能力,所述人类样本含有与急性心肌梗塞易感性相关的抗体;

b. 第二标记抗体的混合物,所述第二标记抗体特别用于人类免疫球蛋白类型;

c. 用于使所述抗原与所述样本的抗体发生反应的成分或溶液;

d. 用于使所述抗原抗体复合物与所述第二标记的抗体发生反应的成分或溶液;

e. 说明书,用于使所述抗原与所述成分,以及所述复合物与所述第二抗体在试管内发生反应,从而获得用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的结果。

69. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,所述抗原的特征在于与多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

70. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

71. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

72. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

73. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

74. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

75. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在于,使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

76. 根据权利要求 75 所述的试剂盒,其特征在于,所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

77. 根据权利要求 75 所述的试剂盒,其特征在于,所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光信号、化学发光信号、吸收性信号、电子信号、放射性信号、顺磁性信号、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

78. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在於,进一步分析所述特异性抗体反应物:

- a. 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;
- b. 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;
- c. 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;
- d. 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;和

- e. 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受急性心肌梗塞影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

79. 根据权利要求 78 所述的试剂盒,其特征在於,所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振 (SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

80. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在於,所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

81. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在於,所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

82. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在於,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

83. 根据权利要求 68 所述的试剂盒,其特征在於,所述反应物进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

84. 阻止患者的急性心肌梗塞过程发生的方法,其特征在於,所述方法包括以下步骤:

- a. 绘制与急性心肌梗塞易感性相关的所述特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,所述绘制步骤包括以下步骤:

- i. 将一系列限定抗原连接至底物;
- ii. 从多个个人获得生物流体衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱;
- iii. 将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;

- iv. 分析所得结果;
- b. 确定所述特异性急性心肌梗塞相关抗原,所述抗原与所述个人样本的抗体谱结合;
- c. 设计一种药,所述药包括至少一种所述特异性抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位;
- d. 将所述药给药至患者,从而防止患者急性心肌梗塞过程的发生。

85. 用于筛选候选药的方法,所述候选药用于阻止患者急性心肌梗塞过程的发生,其特征在於,所述方法包括以下步骤:

- a. 绘制与个人急性心肌梗塞易感性相关的所述特异性抗体的谱图,所述绘制步骤还包

括以下步骤：

- i. 将一系列限定抗原连接至底物；
- ii. 从多个人获得生物流体衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱；
- iii. 将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物；
- iv. 分析所得结果；
- b. 确定所述特异性急性心肌梗塞相关抗原,所述抗原被所述个人样本的抗体谱结合；
- c. 视给药情况选择所述候选药,作为阻止个人急性心肌梗塞过程发生的免疫疗法,其中所述候选药包括至少一种所述特异性急性心肌梗塞相关抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位。

86. 用于识别个人心血管疾病(CVD)发生的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤：

- a. 绘制与 CVD 易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,所述绘制步骤还包括以下步骤：
  - i. 将一系列限定抗原连接至底物；
  - ii. 从个人获得生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱；
  - iii. 将所述生物流体衍生样本的抗体与所述抗原结合,从而形成结合的抗体抗原复合物；
  - iv. 分析所得结果,其中所述复合物的存在是发生 CVD 的标志。

## 用于识别个人心血管疾病的发生的装置和方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于识别个人心血管疾病的发生的方法。更具体地,本发明公开了用于识别 CVD 发生的装置和方法,所述 CVD 包括个人急性心肌梗塞(AMI)过程。

### 背景技术

#### [0002] 心血管疾病

心血管疾病指的是涉及心脏或血管(动脉和静脉)的疾病类别。该术语学术上指的是任何影响心血管系统(如 MeSH 中所使用的)的疾病,它通常指的是那些与动脉粥样硬化相关的病(动脉疾病)。这些疾病具有相似的原因、机理和疗法。在实践中,根据所要治疗的器官系统,分别由心内科医生、胸外科医生、血管外科医生、神经科专科医生和介入放射科医生治疗心血管疾病。这些疾病在专业领域上有相当多的重叠,由同一医院中的不同专家进行某些步骤是常见的。

[0003] 大部分的西方国家面临心血管疾病的高增长率。每年,美国人患心脏病死亡的多于患癌症死亡的 [2]。仅心脏病死亡占有所有死亡的 30%,心血管系统的其它疾病将导致更多的死亡和失能。三分之二的心脏死亡在没有任何心血管疾病的诊断的情况下发生 [3]。直至 2008 年,在美国和大部分欧洲国家,心脏病是造成死亡和失能的主要原因。大量的组织学研究(PDAY)表明,血管损伤的积累源自青春期,从童年就有必要进行初级预防 [4][5]。

[0004] 与逐渐形成的血管狭窄相比,心脏病发作(急性心肌梗塞-AMI)或中风的主要原因是易损(动脉粥样硬化的)斑块。易损斑块是粥样斑块,是在特别易于破裂的动脉壁上不稳定的积聚白细胞(原始巨噬细胞)和脂质(包括胆固醇),从而导致突然的血管阻塞和重要问题,例如心脏病发作。研究者已经发现,动脉的炎症导致“柔软”或易损斑块的发生,当过度释放时,这将促进血液凝固。当该炎症与其它压力,例如高血压(每次心跳将增加动脉的机械拉伸和收缩)结合时,会使所述斑块上薄的覆盖物破碎,从而使所述易损斑块的内容溢出进入血液中。动脉壁上的粘性的细胞因子俘获血细胞(主要是血小板),这些血细胞在损伤部位积累起来。当这些细胞一起凝结成块,它们会形成凝块,有时达到可阻塞动脉。易损斑块破裂后的心脏事件的最常见的原因是破裂斑块顶部的血液凝固,该血液凝固阻塞动脉的内腔,从而阻止血液流入动脉所供应的组织。

[0005] 到发觉心脏问题时,根本原因(动脉粥样硬化)通常已相当先进,已经发展了几十年了。因此,重点更在于通过改变风险因素,例如有益健康的饮食、锻炼和避免吸烟等来防止动脉粥样硬化。确定的心血管风险因素包括血脂异常、吸烟、高血压和糖尿病,这些因素已经加入到用于普通人口的风险评估的算法中 [1], [2] 但是这些特征不能完全解释心血管风险 [3]、[4]、[5],并且人们也在寻找其它因素。

#### [0006] 生物标记物

生物标记物是一种物质或一种测量法,其指示通常为患者的生物有机体的重要事实。客观的测量和评估生物标记物,作为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药学反应的指示物。也就是说,生物标记物可为内科医生提供有用的信息:

1. 个人的生物状态；
2. 疾病的风险；
3. 疾病诊断；
4. 疾病级数；
5. 治疗的选择；
6. 监测对治疗的反应；
7. 评估治疗功效的终点。

[0007] 因此,生物标记物允许内科医生在个人疾病过程中进行预防或治疗的跳跃。

[0008] 例如作为高浓度的“坏”胆固醇的有效的生物标记物,可告诉我们与基因、遗传、新陈代谢、饮食、血管壁以及血管栓塞和梗塞 [3] 相关的复杂事情。总之,虽然可有很多复杂的试剂和过程,但是生物标记物反映和总结所有产生它所需的试剂和过程。当简单的生物标记物为我们指示出现生物标记物的复杂的因素时,该生物标记物是有信息性的。

[0009] 因此很有兴趣使用较新的生物标记物来识别具有发生心血管疾病风险的人以及可被作为用于进行预防措施的人。人们认为一些生物识别标记提供更详细的心血管疾病的风险。然而,这些生物标记物的临床值是值得怀疑的 [6]。很多个人生物标记物与可走动的人的心血管风险有关,这些生物标记物包括 C- 反应蛋白 [7]、[8]、B 型钠尿肽 [9]、纤维蛋白原 [10]、D- 二聚体 [11] 和高半胱氨酸 [12] 的浓度。同时测量几种生物标记物(“多标记”方法)会提高可走动的人的风险分层。Wang (NEJM v. 355. 2631-2639) 等通过测试 10 个预先报道的生物标记物的有效性尝试过上述方法,所述生物标记物用于预测在大量人口中的死亡及主要心血管事件。然而,结果是不好的。

[0010] 现在,可反映较心血管疾病的高风险的生物标记物包括:

- 较高的纤维蛋白原和 PAI-I 血浓度；
- 高半胱氨酸的升高,或者甚至高于正常的一半；
- 不对称精氨酸的血浓度的升高；
- 通过 C 反应蛋白测得的高炎症；
- 脑钠尿肽(也称为 B 型)(BNP)的血浓度的升高 [7]。

[0011] 现在的重点在于标志动脉粥样硬化的低度炎症与其可能的干预之间的联系。C 反应蛋白(CRP)是炎症标记,该标记在有心血管疾病风险的患者的血液中可出现浓度增加。其在预测疾病中的确切作用是讨论的主题。

[0012] 根据上面,很清楚的是,长期需要一种可靠的方法,用于在很早期识别个人心血管疾病的开始。这种方法使迅速行动成为可能,而不需要必须等待实时事件的发生。例如,预测、治疗并监测个人的状态将提高防治将来的心脏病发作或即将发生的中风事件的能力。

## 发明内容

[0013] 因此,本发明的一个目的是提供用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生的方法。所述方法包括以下步骤:绘制与 AMI 易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,并分析所得结果。所述绘制步骤还包括以下步骤:(a)将一系列定义的抗原连接至底物;(b)从个人获得生物流体衍生样本(biological fluid derived specimen),所述样本包括特异性抗体谱;(c)将所述生物流体样本的抗体结合至所述连接的抗原上,从而形

成结合的抗体抗原复合物。

[0014] 本发明的另一个目的是公开上述方法,其中所述绘制步骤还包括获得所述限定抗原的步骤,所述限定抗原的特征在于与多种疾病相关,所述疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0015] 本发明的另一个目的是公开上述方法,其中所述绘制步骤还包括从下组中选择所述生物流体衍生样本的步骤,所述组包括血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0016] 本发明的另一个目的是公开上述方法,其中所述绘制步骤还包括从下组中选择所述底物的步骤,所述组包括微阵列芯片、微阵列晶片(microarray wafers)、微阵列条(microarray strips)、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0017] 本发明的另一个目的是公开上述方法,还包括从下组中选择所述抗原的步骤,所述组包括蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0018] 本发明的另一个目的是公开上述方法,所述方法还包括将所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0019] 本发明的另一个目的是公开上述方法,其中,所述获得分析结果的步骤还包括测量所述结合的抗体复合物的步骤。

[0020] 本发明的另一个目的是公开上述方法,其中,所述测量还包括标记所述结合的抗体复合物的步骤。

[0021] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述标记还包括从下组中选择标记信号的步骤,所述组包括荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0022] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述标记步骤还包括使所述结合的抗体复合物与特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体的标记的混合物发生反应,从而获得标记的结合的抗体抗原复合物。

[0023] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述分析步骤还包括以下步骤:(a)扫描由所述结合的抗体复合物产生的信号,从而形成反应基质;(b)测量所述信号的强度;(c)产生并记录与所述信号的强度有关的数据结果;(d)将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e)将所述结果与含有易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关数据的数据库进行比较,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。

[0024] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述测量和扫描步骤选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0025] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述分析步骤还包括将所述反应物定义为与健康对照个人的特异性结合抗体的信号强度相比,特异性结合抗体的相对信号强度。

[0026] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述分析步骤还包括将所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性结合抗体的信号强度相比,特异性结合抗体的相

对信号强度。

[0027] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤,与健康对照个人的抗体的反应基质信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

[0028] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中,所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤,与曾有过中风事件的个人的抗体的反应基质信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

[0029] 本发明的另一个目的是公开所述方法,其中所述方法还包括以下步骤:(a) 获得连接至所述底物的所述抗原;(b) 将所述连接有抗原的底物打包入试剂盒,该试剂盒含有说明书;(c) 进行说明书所述的步骤。

[0030] 本发明的另一核心目的是提供一系列有信息性的抗原,用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。根据本发明的某些实施例,此处公开的有信息性的抗原为特异性肽。上述一系列抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子(Brain-1 oligodendrocyte transcription factor)、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂)。通过以下装置绘制所述抗体反应物:用于绘制与 AMI 易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的绘制装置,以及用于分析所得结果的分析装置。所述绘制装置还包括:(a) 连接装置,用于将一系列定义的抗原连接至底物;(b) 个人的生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;以及,(c) 结合装置,用于将所述生物流体样本的抗体与所述连接的抗原结合,从而形成结合的抗体抗原复合物。

[0031] 本发明的另一核心方面在于,所述抗原进一步的特征为,它们与人类抗体的特异性抗体反应物,所述人类抗体与 AMI 易感性相关。

[0032] 此外,本发明的另一核心方面在于提供用于区分中风和 AMI 诊断的装置和方法,中风和 AMI 在其抗原芯片特征上的不同的发现是非常新颖的,尽管认为两种疾病都含有相似的动脉粥样硬化过程。此处所提供的用于中风的诊断方法在区分例如脑肿瘤时特别有用,脑肿瘤可展现出相似的最初症状。

[0033] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述限定抗原的特征在于多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0034] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述限定抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0035] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述限定抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0036] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述抗原进一步的特征为它们有区分暗含 AMI 过程发生的个人和健康对照个人的特定能力。

[0037] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述抗原进一步的特征为它们有区分个人 AMI 过程与中风过程发生的特定能力。

[0038] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述人类抗体来源于生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0039] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

[0040] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0041] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0042] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0043] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0044] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:(a)使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b)使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c)使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d)使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e)使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0045] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0046] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0047] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0048] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0049] 本发明的另一个目的是公开所述一系列有信息性的抗原,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0050] 本发明的另一个核心目的是提供反应基质,所述反应基质用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述反应基质至少包括一种嵌有所述限定抗原的底物。

[0051] 根据本发明的某些实施例,此处公开的定义的抗原为特异性肽。所述限定抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),其中所述抗原进一步的特征为,它们与人类样本的特异性抗体反应物,所述人类样本含有与 AMI 易感性相关的抗体。

[0052] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0053] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0054] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0055] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0056] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0057] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0058] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0059] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0060] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:

(a) 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b) 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c) 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d) 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e) 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0061] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0062] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0063] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0064] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0065] 本发明的另一个目的是公开所述反应基质,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0066] 本发明的另一个核心目的是公开一种系统,该系统用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。所述系统包括:(a)嵌有抗原的底物;(b)生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;(c)用于物理性的将所述样本与所述底物的表面相接触的装置;(d)用于将所述样本的抗体结合至嵌入所述底物内的抗原的装置,从而形成结合的抗体抗原复合物;(e)测量装置,用于量化所述结合抗体的信号强度;(f)数据处理器,用于将所述信号强度显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征。根据本发明的某些实施例,此处所公开的抗原为特异性肽。上述的抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),其中所述抗原的进一步的特征在于,当在定义的条件相结合时,它们与所述样本的特异性反应,所述样本含有与 AMI 易感性相关的抗体。

[0067] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0068] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0069] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0070] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0071] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0072] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0073] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0074] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0075] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:

(a) 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b) 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c) 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;

(d) 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;  
(e) 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0076] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0077] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

[0078] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

[0079] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0080] 本发明的另一个目的是公开所述系统,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0081] 本发明的另一个核心目的是公开试剂盒,所述试剂盒用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。上述试剂盒包括:(a)一系列连接至底物的抗原,所述抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP(脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI(GDP 分解抑制剂),其中所述抗原进一步的特征为,它们与人类样本形成结合的抗体抗原反应复合物的特定能力,所述人类样本含有与 AMI 的易感性相关的抗体;(b) 第二标记抗体的混合物,所述第二标记抗体特别用于人类免疫球蛋白类型;(c) 用于使所述抗原与所述样本的抗体发生反应的成分或溶液;(d) 用于使所述抗原抗体复合物与所述第二标记的抗体发生反应的成分或溶液;(e) 说明书,用于使所述抗原与所述成分,以及所述复合物与所述第二抗体在试管内发生反应,从而获得用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的结果。

[0082] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述抗原的特征在于与多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0083] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0084] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0085] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0086] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0087] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0088] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0089] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0090] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0091] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:(a)使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b)使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c)使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d)使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e)使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0092] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0093] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0094] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0095] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0096] 本发明的另一个目的是公开所述试剂盒,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0097] 本发明的另一方面是提供抗原,例如突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP(脑特异性蛋白质),作为治疗剂或疫苗来抵抗 AMI 及中风中的炎症性过程。色氨酸羟化酶是有信息性的抗原的范例,其可用于治疗动脉粥样硬化。为了这个目的使用鼠模型。

[0098] 本发明的另一个核心方面是公开阻止患者的 AMI 过程发生的方法。上述方法包括以下步骤:(a)绘制与 AMI 易感性相关的所述特异性抗体反应物或生物标记物的谱图;(b)确定所述特异性 AMI 相关抗原,所述抗原被所述个人样本的抗体谱结合;(c)设计一种药,所述药包括至少一种所述特异性抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位;(d)将

所述药给药至患者,从而阻止患者 AMI 过程的发生。上述绘制步骤包括以下步骤:(i)将一系列定义的抗原连接至底物;(ii)从多个人获得生物流体衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱;(iii)将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;(iv)分析所得结果。

[0099] 本发明的另一个核心方面是公开用于筛选候选药的方法,所述候选药用于阻止患者 AMI 过程的发生。上述方法包括以下步骤:(a)绘制与个人 AMI 易感性相关的所述特异性抗体反应物的谱图;(b)确定所述特异性 AMI 相关抗原,所述抗原被个人的所述抗体谱结合;(c)视给药情况选择所述候选药,作为阻止个人 AMI 过程发生的免疫疗法,其中所述候选药包括至少一种所述特异性 AMI 相关抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位。所述绘制步骤还包括以下步骤:(i)将一系列定义的抗原连接至底物;(ii)从多个人获得生物流体衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱;(iii)将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;(iv)分析所得结果。

## 附图说明

[0100] 为了理解本发明,以及了解本发明如何应用于实践中,现在参考附图,仅以非限制的方式描述了多个实施例:

图 1 为展示不同阶段的流程图,阐述了本发明的 AMI 有信息性的抗原;

图 2 为色氨酸羟化酶(肽 1)有信息性的抗原在所述三个样本组中的每一组中的抗体反应物水平的图示说明;

图 3A 为色氨酸羟化酶(肽 1)抗原在急性心肌梗塞(AMI)样本组和所述健康对照样本组中的抗体反应物水平的图示说明;

图 3B 为色氨酸羟化酶(肽 1)抗原在急性心肌梗塞(AMI)样本组和所述健康对照样本组中的抗体反应物水平的图示说明;

图 3C 为色氨酸羟化酶肽 1 和肽 2 在急性心肌梗塞(AMI)样本组和所述健康对照样本组中关联的抗体反应物水平的图示说明;

图 3D 为突触结合蛋白 1 抗原在急性心肌梗塞(AMI)样本组和所述健康对照样本组中的抗体反应物水平的图示说明;

图 4A 为色氨酸羟化酶(肽 2)抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应物分布的图示说明;

图 4B 为色氨酸羟化酶(肽 1)抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应物分布的图示说明;

图 4C 为突触结合蛋白 1 抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应物分布的图示说明;

图 4D 为髓鞘相关金属蛋白酶抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应物分布的图示说明;

图 4E 为骨形态发生蛋白 4 (BMP4)抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应物分布的图示说明;

图 4F 为 GDP 分解抑制剂(D4GDI)抗原在所述 AMI 样本组和中风样本组中的抗体反应

物分布的图示说明。

### 具体实施方式

[0101] 在下面的说明书中,将描述本发明的各个方面。出于解释的目的,阐述了具体的形态和细节,从而更透彻地理解本发明。然而,对于本领域普通技术人员,即时没有此处公开的具体细节,也可实施本发明。此外,省略或简化了公知的特征,从而使本发明更加清晰。

[0102] 在此公开了,本发明提供用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程发生的方法。更具体地,本发明公开了一系列有信息性的抗体反应物,所述抗体反应物令人吃惊的和意料之外的能够识别个人AMI过程的发生。

[0103] 本发明公开了一系列有信息性的抗原,所述抗原不可预见地能够区分个人的AMI过程和将发生的中风事件,这在本发明的范围之内。

[0104] 人们知道,当心脏部分的血液供给被阻碍时,将发生急性心肌梗塞(AMI),也称作心脏病发作。这最主要是由于易损动脉粥样硬化斑块破裂后冠动脉的梗塞(阻塞)。所述斑块包括在动脉壁上不稳定的积聚脂质(例如胆固醇)和白细胞(特别是巨噬细胞)。如果在足够的时期内没有处理由此产生的局部缺血(在血液供给上的限制)和氧缺乏,则可造成心脏肌肉组织(心肌)的破损和/或死亡(梗塞)。

[0105] 中风是由于血管向大脑供给血液发生骚乱,而发生的脑功能迅速损伤。这可能是由于血栓或栓塞引起的局部缺血(缺乏血液供给),或者由于溢血引起的。结果,大脑被影响的区域不能起作用,导致不能移动身体一侧的一个或多个肢体,不能理解或表达语言,或者不能看到一侧的视野。中风也称作脑血管事件或CVE。

[0106] 因此,AMI和中风疾病都是急性血管事件,所述血管事件由位于血管系统的不同部位的动脉粥样硬化过程产生。

[0107] 因此,此处所公开的能够区分急性心肌梗塞(AMI)和中风是重要的且意料之外的。本发明可区分各种不同的动脉粥样硬化过程是非常新颖的。

[0108] 此处所使用的术语“自身免疫”、或“自身反应”、或“自身抗体”指的是表达个人遗传天赋和个人生活经验的免疫系统。既有天生的又有适应性的武器的免疫系统可视为生物的健康维持系统类型。由免疫系统进行的健康维持,需要系统至身体生物状态信息的通道。为了这个目的,免疫系统,比如通常的健康维持系统,需要生物标记物。

[0109] 免疫系统必须对身体状态敏感,并密切地对其作出反应,从而自身免疫可建成该系统,并且一定程度的自身免疫必须是生理性的。

[0110] 根据 Prof. Cohen 和 Prof. Sahar 的研究组建议的,在健康的受试者体内检测出的很多天然抗体是自身抗体,该自身抗体结合自身分子 [3, 22]。由这些自身抗体识别的特异性自身分子形成临床定义的特征:一些自身抗体产生一种模式,该模式预示对将来疾病,例如自身免疫性疾病 [3, 22] 的易感性,而不同的自身抗体模式可标志对这种疾病的抵制。

[0111] 已经建议了健康个人的所述天然的自身抗体和自身反应T细胞涉及特异性、限制性的自身分子系列;这种选择性的自身免疫称为免疫人体模型(immunological homunculus)或免疫性(immunculus) — 身体免疫系统的内部代表。免疫人体模型的一个重要功能是创造并检测生物标记物。

[0112] 使用抗原微阵列芯片 [2] 研究在人出生时,就存在于人脐带血中的自身抗体 - 天

生免疫人体模型。调查结合至约 300 个自身抗原的 IgG、IgA 和 IgM 抗体类型。上述研究组发现的这些自身抗体反应物,为免疫系统提供了管理健康炎症程序所需的正确类型的生物标记物信息。

[0113] 因此,所述研究提议所述免疫人体模型通过以下方式帮助维持健康:

天然的自身免疫可帮助身体移除麻烦的废分子和细胞 [23]。

[0114] 天然的自身免疫 T 细胞和 B 细胞以及自身抗体可提供对病原体表达分子的早期免疫反应,病原体表达分子与特异性自身抗原进行交叉反应。

[0115] 还提议天然的自身免疫通过产生调节回路或通过阻碍潜在性病原体进入重要自身抗原,来防止致病性自身免疫 [3]。

[0116] 本发明公开了由 Homuncular 试剂(Homuncular agents)识别的自身抗原作为生物标记物,所述生物标记物通知所述免疫系统局部及全部身体状态。通过研究自身免疫的个人模式,能够了解身体的健康及疾病情况。

[0117] 本发明公开了免疫人体模型,作为用于免疫健康维持的天然生物标记物系统,可作为医学健康维持系统。此外,根据本发明的另一方面,个人生物标记物系统的识别可用于为患者调整正确的药物。

[0118] 如此处所用的,术语“心血管疾病”指的是任何涉及心脏或血管(动脉和静脉)的疾病,更具体地指的是动脉粥样硬化,动脉粥样硬化是一种动脉疾病。心血管疾病的类型包括:动脉瘤、心绞痛、动脉粥样硬化、脑血管意外(中风)、脑血管疾病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病和心肌梗塞(心脏病发作)。这些疾病具有相似的原因、机理和疗法。

[0119] 在此承认本发明公开了用于识别个人心血管疾病(CVD)发生的方法和装置。上述 CVD 由以非限制性的方式在下面列出的全部类型的心血管疾病引起:

动脉瘤、心绞痛、心律不齐、动脉粥样硬化、心肌症、脑血管意外(中风)、脑血管疾病、先天性心脏病、充血性心力衰竭、心肌炎、心脏瓣膜疾病、冠状动脉疾病、扩张型心肌病、舒张功能不全、心内膜炎、高血压(Hypertension)、肥厚型心肌病、二尖瓣脱垂、心肌梗塞(心脏病发作)、静脉缺血性血栓栓塞(Venous Thromboembolism Ischaemic)。

[0120] 急性冠状动脉冠心病:CAD、冠状动脉血栓症、冠状动脉痉挛、冠状动脉动脉瘤、心绞痛(普林兹迈托氏心绞痛)、心肌梗塞(心脏病发作)、心肌破裂、心肌梗塞后综合征、层心包膜心包炎(急性、压缩性)、心包积液、心包压塞、心包积血、心肌心肌炎,心肌症:加宽(由酒精引起的)-肥厚-限制(吕弗勒心内膜炎、心脏淀粉样变性)、致心律失常性右心室发育不良、心内膜/瓣膜心内膜炎(亚急性细菌性心内膜炎、疣状心内膜炎、血栓性心内膜炎)、二尖瓣(回流、脱垂、狭窄)、主动脉(狭窄、机能不全)、三尖瓣(狭窄、机能不全)、肺(狭窄、机能不全)传导/心律不齐。

[0121] 心脏传导阻滞 AV (1°、2°、3°)、束支(左、右)、双束支/三束支、窦房、病(态)窦(房结)综合征、阿斯综合症、预激综合征、Wolff-Parkinson-White 综合症、Lown-Ganong-Levine 综合症。

[0122] 阵发性心动过快、室上性(房室结折返、加速性室性自主心律、静脉窦)、心室的(扭转型(室性)心动过速、儿茶酚胺多形性)、过早收缩新房、心室扑动/原纤化心房扑动、心室扑动、心房纤维性颤动(家族遗传的)、心室纤维性颤动。

[0123] 心脏起搏器移动性起搏点、异位起搏点、并行收缩间期延长综合征、Romano-Ward

综合征、Andersen-Tawil 综合征、Jervell 和 Lange-Nielsen 综合征、心脏骤停猝死、心律停止、其它的心脏扩大症、心室肥大(左、右 / 肺心病)、心力衰竭(心病性哮喘)、风湿热、动脉壁塞性疾病 / 外周血管疾病、动脉硬化:动脉粥样硬化、间歇性跛行、动脉粥样化、动脉中层钙化狭窄(肾动脉狭窄、颈动脉狭窄)、纤维肌性发育不良 - Degos 病 - 主髂动脉闭塞性疾病、雷诺氏现象 / 雷诺氏病、红斑性肢痛症、动脉瘤、主动脉瘤 / 腹部主动脉瘤、脑动脉瘤、冠状动脉瘤、颅内动脉瘤、解剖(大动脉、颈动脉、脊椎)、假动脉瘤、其他动脉炎(主动脉炎)、伯格氏病、动静脉瘘、遗传性出血性毛细血管扩张症(蛛状痣、晕轮痣)。

[0124] 静脉血栓形成 / 静脉炎 / 主要下肢血栓性静脉炎(深部静脉血栓形成)、腹部(May-Thurner 综合症、门静脉血栓形成、肝静脉阻塞综合征、肾静脉血栓形成)、上肢(Paget-Schroette 病)、头(脑静脉窦血栓形成)、血栓形成后综合征、静脉曲张、静脉节瘤、胃静脉曲张、门腔静脉吻合术(痔疮、食管静脉曲张、脐周静脉曲张)、其它的上腔静脉综合征、下腔静脉综合征、静脉性溃疡、动脉或静脉炎、血栓形成、栓塞(肺栓塞、胆固醇栓塞)、血管病(大血管病变、微血管病)、淋巴病、淋巴腺炎、淋巴水肿、淋巴管炎、血压、高血压、高血压性心脏病、高血压性肾病、继发性高血压(肾性高血压)、肺高血压、低血压、体位性低血压、某些始于产期母体因素和并发症的疾病、脐带脱垂、脐带绕颈、绒毛膜羊膜炎、心血管积气、持续胎儿循环、出血和血液的 / 血液学疾病、新生儿出血性疾病、新生儿溶血病、Rh 病、胎儿水肿、高胆红素血症(核黄疸、新生儿黄疸)及其它疾病、脑室周围白质软化、灰色婴儿综合症、肌肉张力(先天性高张力、先天性肌无力)、围产期感染(先天性风疹综合症)、帆状胎盘、脐炎。

[0125] 如此处所用的,术语“抗体反应物”或“自身抗体反应”指的是由给定的抗原引起的特异性抗原 - 抗体的结合。抗体或不同抗体的集合可识别并结合至所述抗原、在抗原上的特异性抗原表位和 / 或抗原的不同结构。可通过结合至不同抗原的多种不同抗体定义个人血浆,每种抗原由不同的抗体或不同系列的抗体识别。在特定的一系列定义的抗原中形成的、与急性心肌梗塞(AMI)或中风的易感性相关的抗体反应物,可以预测个人 AMI 或中风。

[0126] 此处所用的术语“抗体谱”指的是在个人样品中抗体的现在的谱。抗体集合对个人过去的免疫经验的历史进行编码,同时对个人身体的现在状态进行编码。公开了通过绘制个人现在的自身抗体谱的谱图,预测个人对将来 AMI 和 / 或中风疾病的发生的阻止或易感性的方法和装置,这在本发明的范围之内。

[0127] 此处所用的术语“底物”以非限定性的方式指的是微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0128] 此处所用的术语“生物流体”以非限定性的方式指的是血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0129] 此处所用的术语“定义的抗原”指的是与多种疾病相关的至少 740 种身体分子,所述疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0130] 此处所用的术语“有信息性的抗原”指的是参与抗体结合的抗原,可区分 AMI、中风和健康对照血清样品组。

[0131] 此处所用的术语“强度”指的是由扫描、测量或观察抗体 - 抗原结合所产生的信号强度。例如,抗体反应物的收集表现为信号强度,构成任意给定个人的谱图。相对于健康对

照组, 抗体产量水平的增加作为在结果基质中增加的强度。

[0132] 此处所用的术语“易感性”指的是患者患 AMI 和 / 或中风的可能性或概率。

[0133] 此处所用的术语“抗原表位”指的是抗原决定簇, 抗原表位是被免疫系统, 特别是抗体、B 细胞、或 T 细胞所识别的分子的那部分。

[0134] 此处所用的术语“人类免疫球蛋白类型”指的是人类抗体的不同的同种型。

[0135] 此处所用的术语诊断试验的“灵敏度”指的是通过所述诊断试验将具有特定医学疾病的个人进行定义的概率; 例如, 真阳性的试验结果的数目除以测试的所有具有所述疾病的个人的数目。该术语也指用于建立此处所涉及的有用的有信息性的抗原和抗体反应物的研究。

[0136] 此处所用的术语诊断试验的“特异性”指的是通过所述试验将不具有特定医学疾病的个人进行正确定义的概率; 例如, 真阴性测试结果的数目除以测试的对照样本的数目。该术语也指用于建立此处所涉及的有用的有信息性的抗原和抗体反应物的研究。

[0137] 此处所用的术语诊断试验的“准确性”指的是所述试验提供的正确结果的分数。该术语也指用于建立此处所涉及的有用的有信息性的抗原和抗体反应物的研究。

[0138] 此处所用的术语“PPV”指的是具有阳性试验结果的个人真正具有试验指示的医学疾病的概率。

[0139] 此处所用的术语“NPV”指的是具有阴性试验结果的个人真正不具有试验指示的医学疾病的概率。

[0140] 因此, 本发明提供用于识别个人急性心肌梗塞(AMI) 过程发生的方法。上述方法包括以下步骤: 绘制与 AMI 易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图, 并分析所得结果。上述绘制步骤还包括以下步骤: (a) 将定义的一系列抗原连接至底物; (b) 从个人获得生物流体衍生样本, 所述样本包括特异性抗体谱; (c) 将所述生物流体样本的抗体结合至所述连接的抗原上, 从而形成结合的抗体抗原复合物。

[0141] 此外, 本发明提供用于区分中风和 AMI 的诊断的装置和方法。中风和 AMI 在其抗原芯片特征上的不同的发现是非常新颖的, 尽管两种疾病都被认为含有相似的动脉粥样硬化过程。此处所提供的用于中风的诊断方法特别用于区分例如脑肿瘤, 脑肿瘤可展现出与中风相似的最初症状。

[0142] 如上面详述的, 连接至所述底物的定义的抗原特征在于它们与多种疾病有关, 所述疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合, 这在本发明的范围之内。

[0143] 提供抗原, 例如突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质), 作为治疗剂或疫苗来抵抗 AMI 及中风中的炎症性过程, 这在本发明的范围之内。色氨酸羟化酶是有信息性的抗原的范例, 其可用于治疗动脉粥样硬化。为了这个目的使用鼠模型。包括附录 I 的参考文献的全部内容。

## 实施例

[0144] 为了理解本发明, 以及了解如何在实践中实施本发明, 现参考以下实施例, 仅通过非限制性例子的方式, 描述了多个优选实施例。

[0145] 实施例 1

识别自身抗体反应物,区分 AMI 和健康对照血清样本

参考附图 1,展示了下面详细论述的研究的不同阶段的流程图。该研究目的是阐明与个人 AMI 过程的发生有关的有信息性的抗原。如图 1 所描述的,本研究包括以下阶段:

#### 1. 初始阶段

##### I 目的

此处所总结的本研究的基本原理是为了提供分类器或算法,该分类器或算法可区分健康个人和具有 AMI 过程发生高风险的个人。此外,本研究目的是找到生物标记物,该生物标记物可区分患有 AMI 过程的个人和患有中风事件的个人。上述研究测试抗原微阵列芯片在空白试验中区分三组血清样本的能力,三组血清样本为:急性心肌梗塞(AMI)样本和中风样本,以及健康对照组样本。所述结果作为本发明的公开,以及作为本发明方法的进一步变更和改进的基础。

##### [0146] II 材料和方法

样本:三组血清样本,每组含有 15 个样本。在急性事件之后,收集 1 至 4 个月的患者样本。

[0147] a. 15 名近期患有急性心肌梗塞(AMI)的患者 - 第 4 组

b. 15 名近期患有中风的患者 - 第 2 组

c. 15 名健康对照个人 - 第 0 组

将上述样本编号(标记“0”、“2”、“4”),从而在测试过程和结果分析时,实验员不能识别每个样本组。

[0148] 使用抗原微阵列芯片(I-芯片),承受与多种疾病相关的高于 740 种的身体分子(此处即抗原),多种疾病为免疫调节、炎症、血管生成、细胞凋亡等。

[0149] 参考 Quintana et al., 2004[1],该文献描述了抗原微阵列芯片的制备和图像和数据分析方法,用于识别与老鼠的诱导性糖尿病相关的预测性的抗体谱。

[0150] 此处公开了抗原微阵列芯片的生产,以及对样本进行测试,如 Quintana et al., 2004 所描述的 [1]。

##### [0151] 数据分析:

实验的输出为 45 个(3 组,每组 15 个样本)扫描的玻片图像的系列。由激光扫描所得的每个微阵列玻片的图像,经自动的预处理,从而量化在所述阵列上的每个抗原斑点的抗体结合信号,并产生反应基质。在所述基质中(i, j)项目与在 j 样本中的 i 抗体的反应相对应。

[0152] 该基质用于建立分类器,该分类器能预测看不见的样本的类别特征。为了验证分类器的这种性能,我们应用 N 倍交叉验证,即保留 - 一个 - 在外面(Leave-One-Out, L00)的步骤。在该步骤中,将一个样本置于一旁,而其它的样本用于建立分类器,该分类器随后用于测试保留在外面的样本。在所有样本上重复该方法,出错的总数,即 L00 出错用于评估分类器的性能。

[0153] 在每个 L00 实例中建立一个单独的分类器。更具体地,首先在留在内部的样本进行特征选择;这需要选择适合区分上述类别的抗原的特征,然后基于这些抗原建立分类器。在目前的情况下,根据共有的信息标准,通过对不同抗原进行分类来进行特征选择。分类基于所述选择的抗原,使用近邻分类器,或线性支持向量机。

[0154] 为了对研究结果的统计意义进行评估,进行了排列检定。不同样本重复的分配随机标签,然后进行 L00 步骤。对于每个系列的随机标签,我们评估 L00 出错,并将其与基于正确的标签的 L00 出错进行比较。随后基于这样的随机排列的数目,计算出大概的 P 值,所述随机排列的 L00 出错低于或等于正确标签的 L00 出错。

[0155] III. 结果

每组中的个人样本以成对的方式进行比较:

a. AMI 组(“4”)与健康对照组(“0”)。

[0156] b. 中风组(“2”)与健康对照组(“0”)。

[0157] c. 中风组(“2”)与 AMI 组(“4”)。

AMI 组(“4”)与健康对照组(“0”):

现在参考表 1, 该表中展示了对抗原微阵列芯片的分析。

[0158] 表 1:AMI (“4”)与健康对照 (“0”)组

		临床定义		
		4	0	
I-芯片	4	14	2	16
	0	1	13	14
		15	15	30
灵敏度		93.3		
特异性		86.7		
PPV		87.5		
NPV		92.9		

表中提供的数字表示抗原微阵列芯片提供“4”或“0”结果的总次数。这用于计算预测值(阳性 & 阴性)。

[0159] 中风组与健康对照组以及中风组与 AMI 组的比较结果的分析在实施例 2 中有说明。

[0160] 最有信息性的抗原:

有趣的是,得到的结果显示了色氨酸羟化酶(TPH)的肽(肽 2)在所述三组中自身能够很大程度的分离。图 2 展示了色氨酸羟化酶抗原在三个样本组“0”、“2”和“4”中的抗体反应物水平。

[0161] 如图所示,色氨酸羟化酶(TPH)抗原的反应水平在 AMI 组(“4”)中最明显,其次是中风组(“2”),在健康对照组(“0”)几乎没有检测到反应。因此,根据所描述的结果,色氨酸羟化酶抗原的抗体反应物水平可有效地区分 AMI 与健康对照样本,在 L00 试验中仅有 3 个出错;可有效地区分中风组与健康对照组,仅有 6 个出错。

[0162] IV. 结论

使用 740 个微阵列芯片抗原的非监督的分析检测了有信息性的抗原的高度相关的子组,所述有信息性的抗原形成于 3 组中的每组中的样本上。

[0163] AMI (“4”)和中风组(“2”)都可从健康对照组(“0”)中区分出,灵敏度和特异性约 90%。

[0164] 所述最有信息性的抗原为色氨酸羟化酶的肽,相对于健康对照组,AMI 患者表现出对色氨酸羟化酶的肽的抗原的抗体产量水平的升高。

## [0165] 2. 验证阶段

此处所述研究的目的是验证在初始阶段获得的结果,该验证阶段通过测试代表 AMI 和健康对照组的额外的新的 62 个血清样本,使用初始阶段描述的相同的分类器来进行。

[0166] 自身抗体反应模式的分析肯定了这种新的发现,即色氨酸羟化酶肽 1 可起到作为动脉粥样硬化疾病的有信息性的抗原或生物标记物的作用,并可用于从健康对照中区分 AMI 患者(图 3A),如初始阶段所发现的。

[0167] 3 种额外的抗原也具有信息性,这 3 种抗原在 AMI 患者体内都具有更高的抗体反应物:

色氨酸羟化酶的第二肽(肽 2),如图 3B 所示;

突触结合蛋白 1 的肽,如图 3D 所示;以及,

脑 -1 的肽,少突胶质细胞转录因子。

[0168] 基于这四种抗原的分类器在 LOO 试验中提供以下性能:

灵敏度 :93%

特异性 :87%

PPV :88%

NPV :91%

因此,色氨酸羟化酶两种不同的肽(肽 1 和 2)可高度准确性地从健康对照组中区分 AMI 组,如图 3A 和 3B 所示。

[0169] 参考图 3C,展示了 TPH 肽 1 和 2 的反应水平的对比。如图所示,在健康对照受试者的范围内,大部分 AMI 受试者强烈响应上述抗原的一种或两种,仅有少数 AMI 受试者低响应。这些低 - 反应 AMI 受试者可能具有使他们分开的混杂因素。例如,用红圈标记的样本将对肽 1 为阴性(从而产生假阴性结果),但是与肽 2 反应为阳性。因此,一种肽的一些低响应者对另一种肽具有较高的响应。因此,同时使用两种肽会有更少的假阴性。

[0170] 与健康对照组相比,在 AMI 组中显示出反应增加的其它抗原为突触结合蛋白 1(见图 3D)以及一种少突胶质细胞转录因子 - 脑 -1 的肽。上述两种抗原与心血管疾病关联是新颖的。

[0171] 因此,特异性分子的自身抗体的存在与这些分子性能的表达,以及这些分子的功能之间的关联是这些实验的重要结果。

[0172] 对少数抗原,例如色氨酸羟化酶反应的明显增加的发现表明,能够基于这些反应而不是基于聚类来构思一种分类方法。色氨酸羟化酶在血管病理生理学和心血管疾病中的重要性是公知的。本发明的新颖性在于免疫系统使用色氨酸羟化酶作为免疫生物标记物。

## [0173] 3. 训练阶段

### I. 介绍

该研究的目的是使用免疫阵列抗原芯片微阵列,在 AMI 和健康对照组的自身抗体反应模式的基础上完善分类算法。为了该目的,在验证阶段分析的 62 个样本与初始阶段的 30 个样本结合,从而产生 AMI 和健康对照样本的新的训练集。将所有 92 个样本作为一个整体分析,扩展训练组,从而识别额外的有信息性的抗体反应物,并获得完善的分类规则。

### [0174] II. 结果

对 92 个样本(50 个 AMI 和 42 个健康对照)的组合集进行分析,以寻找额外的抗原,并

完善分类方法。除了“验证阶段”定义的 4 种抗原,还发现了 5 种抗原,以具有统计意义地区分 AMI 患者和健康对照(FDR>0.05)。这些抗原中的一些诱导 IgG 和 IgM 的产生,提供了总共 14 种有信息性的抗体反应物,这定义了 9 种不同的有信息性的抗原,如下表 2 中所列。

[0175] 表 2:AMI 与健康对照组的有信息性的抗体反应物

名称	抗原类型	GI 登录号 或参考文献	免疫球蛋白 白类型	在 AMI 内的 抗体水平	肽序列
脑-1, 少突胶质细胞转录因子	肽	2760445	IgG, IgM	上升	DPSSVKMVQSDFMQGAMAA
突触结合蛋白 1	肽	1351176	IgG, IgM	上升	NESFSFEVPFEQIQKVQVVV
色氨酸羟化酶肽 1	肽	136122	IgG, IgM	上升	PLLKSHTTVLSVDSPDQLP
色氨酸羟化酶肽 2	肽	136122	IgG, IgM	上升	KSITSAMNELRHDLDDVVND
BSP (脑特异性蛋白质、髓鞘相关糖蛋白)	肽	206781	IgG, IgM	上升	TVSILCSTQSNPDPILTIF
纤连蛋白	整个分子	Sigma-Ald rich cat # F0895	IgG	上升	不适用的
半胱天冬酶 3	肽	Sigma-Ald rich cat # C1224	IgM	下降	MACHKIPVEADFLYAYSTAP
髓鞘相关金属蛋白酶	整个分子	Sigma-Ald rich cat # A9975	IgM	上升	不适用的
CD68	整个分子	Prospect cat # PRO-293	IgM	上升	不适用的

将所述样本进行分类,具有以下性能:

灵敏度 :87%

特异性 :82%

准确性 :84%。

#### [0176] IV. 总结 & 讨论

上述初始阶段、验证阶段以及训练阶段的完成发现了新颖的 14 中抗体反应物,这些抗体反应物识别了 9 种有信息性的抗原。这些反应成为患者近期急性心肌梗塞(AMI)的特征,从而可识别个人 AMI 过程的发生。可得出如下结论:

1. 在空白试验中验证所发现的用于从健康对照组中区分 AMI 患者的自身抗体反应物,该空白试验在测试集样本的独立组中完成。

[0177] 2. 扩大的训练集使识别额外的抗原反应成为可能,并产生改善的分类器,该分类器的灵敏度和特异性都高于 80%。

[0178] 3. 尽管已知一些抗原在血管生理学中起作用,但是还没有报道过所述有信息性的抗原反应在免疫学上包含在所述疾病的致病机理中。因此,发现它们对血管疾病有信息性是最重要的。此外,免疫系统将这些分子作为免疫生物标记物有生物学上的原因。

#### [0179] 实施例 2

识别与中风相关的有信息性的自身抗体反应。

[0180] 通过分析所述抗原微阵列芯片结果,将实施例 1 的初始阶段的 15 个中风样本的抗体反应物谱图与健康对照抗体反应物谱图,以及与 AMI 样本组进行比较。进行的数据分析如实施例 1 所描述的。

[0181] a. 中分组(“2”)与健康对照组(“0”)

将中风组从健康对照组中分离出的一系列抗原列于表 3 中,在 L00 试验中有 5 个出错(83%的准确性)。

[0182] 表 3 :中风组与健康对照组

抗原名称	抗原全称	抗原类型	序列	免疫球蛋白类型	上升 / 下降调整
NOGO	Nogo-66 (1-40) 拮抗肽 (Signacat#N7161)	肽		IgM	下降
P53	p53	肽	CTYSPPLNKLFCQLVKTCPV	IgM	下降
MAZ	MYC 相关锌指蛋白 (嘌呤结合转录因子)	肽	IRHEAIIHTHLNSHVRQVHS	IgG	下降
GAD	谷氨酸脱羧酶	肽	GTDSVILIKQKGFVPLVSA	IgM	下降
CP450	细胞色素 CP450	整个分子	不适用的	IgG	下降
P53	p53 突变体	整个分子	不适用的	IgM	下降
原肌球蛋白	原肌球蛋白	整个分子	不适用的	IgG	下降
ERK	细胞外信号调节 MAP 激酶	肽	AAEPLQSVLWVKQRCAVSL	IgG	上升

## b. 中风组(“2”)与AMI组(“4”)

表4列出了区分AMI受试者与中风受试者的6种抗原。

[0183] 表4:中风组(“2”)与AMI组(“4”)

上升/下降调整	类型	抗原名称
上升	IgG	色氨酸羟化酶(肽1)
上升	IgG	色氨酸羟化酶(肽2)
上升	IgG	突触结合蛋白1(肽)
上升	IgG	髓鞘相关金属蛋白酶
上升	IgM	骨形态发生蛋白4
上升	IgG	D4GDI, GDP解离抑制因子

参考图4,展示了每种抗原的抗体反应物水平的相应图。可以看出,色氨酸羟化酶的二种肽(肽1和肽2)很明显,突触结合蛋白1也很明显。

[0184] 因此,上述结果从740种微阵列芯片抗原中识别出两种抗原,这两种抗原可正确地对所有组的30个样本中的28个进行分类(在L00试验中有两个出错)。这两种抗原为:

1. TPH, 2. 突触结合蛋白1。

[0185] 参考表5。表中所提供的数字表明抗原微阵列芯片提供“4”或“2”结果的总次数。这用于计算预测值(阳性&阴性)。

[0186] 表5:中风组(“2”)与AMI组(“4”)

		临床定义		
		2	4	
I-芯片	2	14	1	15
	4	1	14	15
		15	15	30

灵敏度 93.3

特异性 93.3

PPV 93.3

NPV 93.3

进行500次的排列检定。随机化的平均出错率为所预期的0.5,所得的L00出错的最低数为6,因此实际结果的相应p值为 $p < 0.002$ 。

[0187] AMI与中风在这些反应中明显不同,这是令人吃惊和意外的。这些结果意味着这些抗原为AMI的特异性生物标记物,因此通过比较AMI前的血清与发作时的血清,可预测急性AMI的发作。在发作当天IgG抗体的存在意味着,在急性发作之前,受试者已经形成了这些抗体,因此可认为这些抗体是AMI受试者的生物标记物。

## [0188] IV. 结论

使用全部的740个微阵列芯片抗原的非监督的分析检测了有信息性的抗原的高度相关的子组,所述有信息性的抗原形成于3组中的每组中的样本上。

[0189] AMI(“4”)和中风组(“2”)都可从健康对照组(“0”)中区分出,灵敏度和特异性约90%。

[0190] 这些结果通过免疫阵列的抗原微阵列芯片获得。

[0191] AMI与中风的区分明显,因为虽然二者都是由动脉粥样硬化过程产生的疾病,但是

产生于血管系统的不同部位。

[0192] 因此,抗原芯片结果可区分动脉粥样硬化的不同改变是令人意外的和非常新颖的。

[0193] 既然自身抗体为 IgG,那么很可能 T 细胞对这些抗原的反应也是一个要素。

[0194] 在此承认,关于受试者的其它信息,例如性别、受试者年龄、年龄范围;事件与血清样本采集之间的时间;进一步增强了本方法的功效,这也在本发明的范围之内。

[0195] 实施例 3

在此承认,本发明的一些实施例中使用了下面介绍的流式荧光检测复用技术(Luminex xMAP Multiplexing Technology)。药物发现和蛋白质研究知识库的快速增长对研究者造成更大的压力,以更快速度理解蛋白质相互作用、细胞信号通路和代谢过程的标记。逐渐的,使用传统的“单重”蛋白检测方法,例如蛋白质印迹法,来获得这些信息是困难的或不现实的。因此,引入了一些新兴技术,这些技术通过单一生物样本提供对蛋白质的“多重”检测。

[0196] MILLIPLEX MAP 是基于流式荧光检测技术(Luminex xMAP technology) - 一种发展最快的、最重要的复用技术,该复用技术应用于生命科学,包括临床诊断学领域。

[0197] 使用 xMAP 技术的系统进行各种生物测试,包括在称为微球的荧光编码微球的表面进行免疫测定,然后在小型分析仪中读出。使用两个激光和高速电子信号处理器的分析仪读出在每个个人微球颗粒上的信号。向每个样本加入多个结合微球的能力导致从每个样本获得多个结果的能力。开放式 xMAP 技术使很多类型的生物测试的复用成为可能,比传统方法减少了时间、劳动力和成本。

[0198] 在此承认本发明的一些实施例中还包括下面所描述的表面等离子体共振成像 (SPRI) 的使用。

[0199] 由光激发的表面等离子体命名为用于平面表面的表面等离子体共振 (SPR) 或者用于纳米金属结构的局部表面等离子体共振 (LSPR)。

[0200] 这种现象是很多标准工具的基础,这些工具用于测量平面金属(通常为金和银)表面或金属纳米粒子表面上的材料的吸收。它落后于很多颜色生物传感器应用和不同的芯片实验室传感器。本发明的一个方面是使用 SPRI 技术扫描抗原 - 抗体反应物结果,然而也可使用本领域普通技术人员公知的任何扫描方法。

[0201] 实施例 4

用于通过个人血清样本绘制与 AMI 易感性相关的自身抗体反应的谱图,并分析所得结果的方法。

[0202] 此处公开了一种优选的方法,该方法通过个人血清或血浆样本,绘制与 AMI 易感性相关的 AMI 易感性生物标记物的自身抗体反应的谱图:

- 将上述一系列选择的抗原点放至芯片表面,每个抗原处于一个离散位置(地址)。抗原可被吸收或共价连接至芯片表面。

[0203] • 获得血清或血浆样本。

[0204] • 使样本与携带有抗原的表面接触。将几微升样本滴在表面上,并用盖玻片盖在表面上,从而使血清分散在整个表面上。

[0205] • 在结合条件下的孵育期进行 1 小时,随后进行几次洗涤。通过离心作用进行干

燥。

[0206] • 测量自身抗体结合的结果。测量每个抗原斑点的抗体结合量。通过通常的夹心免疫检测技术进行,使用荧光标记的第二抗体将抗体的结合量传递至荧光信号,所述第二抗体特别适用于人类免疫球蛋白类型(IgG、IgM 等)。这在血清孵育期进行(使用盖玻片、孵育、冲洗)。

[0207] • 在产生芯片表面的荧光图像的系统扫描芯片。在一些实施例中使用激光扫描器。在其它实施例中使用照相机基础的系统。

[0208] • 然后分析所述图像。

[0209] 参考所公开的方法,该方法用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,其中该方法包括以下步骤:(a)绘制与AMI易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图,并(b)分析所得结果。所述绘制步骤还包括以下步骤:(i)将一系列定义的抗原连接至底物;(ii)从个人获得生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;(iii)将所述生物流体样本的抗体结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物。

[0210] 现在参考上述方法,其中所述绘制步骤还包括获得所述限定抗原的步骤,所述限定抗原的特征在于与多种疾病相关,所述疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0211] 现在参考上述方法,其中所述绘制步骤还包括从下组中选择所述生物流体衍生样本的步骤,所述组包括血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0212] 现在参考上述方法,其中所述绘制步骤还包括从下组中选择所述底物的步骤,所述组包括微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0213] 此处进一步公开,上述方法还包括从下组中选择所述抗原的步骤,所述组包括蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0214] 此处进一步公开,所述方法还包括将所述抗体反应物定义为IgG、IgM、IgA、IgE抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型的步骤。

[0215] 现在参考上述方法,其中所述分析结果的获得还包括测量所述结合的抗体复合物。

[0216] 现在参考上述方法,其中所述测量步骤还包括标记所述结合的抗体复合物的步骤。

[0217] 现在参考上述方法,其中所述标记还包括从下组中选择标记信号的步骤,所述组包括荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0218] 参考上述方法,其中,所述标记步骤还包括使所述结合的抗体复合物与特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体的标记的混合物接触的步骤,从而获得标记的结合的抗体抗原复合物。

[0219] 现在参考上述方法,其中,所述分析步骤还包括以下步骤:(a)扫描由所述结合的抗体复合物产生的信号,从而形成反应基质;(b)测量所述信号的强度;(c)产生并记录与

所述信号的强度有关的数据结果；(d) 将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征；(e) 将所述结果与数据库进行比较，从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生，所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0220] 现在参考上述方法，其中，所述测量和扫描步骤选自表面等离子体共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0221] 现在参考上述方法，其中，所述分析步骤还包括将所述反应物定义为与健康对照个人的特异性结合抗体的信号强度相比，特异性结合抗体的相对信号强度的步骤。

[0222] 现在参考上述方法，其中，所述分析步骤还包括将所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性结合抗体的信号强度相比，特异性结合抗体的相对信号强度的步骤。

[0223] 现在参考上述方法，其中，所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤，与健康对照个人的抗体的反应基质信号强度相比，所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

[0224] 现在参考上述方法，其中，所述分析步骤还包括识别一系列有信息性的抗原的步骤，与曾有过中风事件的个人的抗体的反应基质信号强度相比，所述抗原具有较高或较低的反应基质信号强度。

[0225] 现在参考上述方法，其中所述方法还包括以下步骤：(a) 获得连接至所述底物的所述抗原；(b) 将所述连接有抗原的底物打包入试剂盒，该试剂盒含有说明书；(c) 进行所述说明书所述的步骤。

[0226] 本发明还公开了一系列有信息性的抗原，用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。根据本发明的某些实施例，此处公开的有信息性的抗原中的一些为特异性肽。上述一系列抗原选自脑 -1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂)。绘制所述抗体反应物的谱图：(a) 绘制装置，用于绘制与 AMI 易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图，以及 (b) 分析装置，用于分析所得结果的。所述绘制装置还包括：(i) 连接装置，用于将一系列定义的抗原连接至底物；(ii) 个人的生物流体衍生样本，所述样本包括特异性抗体谱；(iii) 结合装置，用于将所述生物流体样本的抗体与所述连接的抗原结合，从而形成结合的抗体抗原复合物。

[0227] 本发明的核心在于，所述抗原进一步的特征为，它们与人类抗体的特异性抗体反应物，所述人类抗体与 AMI 易感性相关。

[0228] 现在参考上述一系列有信息性的抗原，其中所述限定抗原的特征在于与多种疾病有关，所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0229] 现在参考上述一系列有信息性的抗原，其中所述限定抗原连接至底物，所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0230] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述限定抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0231] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述抗原进一步的特征为它们有区分发生 AMI 过程的个人和健康对照个人的特定能力。

[0232] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述抗原进一步的特征为它们有区分个人 AMI 过程与中风过程的发生的特定能力。

[0233] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述人类抗体来源于生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0234] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

[0235] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0236] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0237] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0238] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0239] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中进一步分析所述特异性抗体反应物: (a) 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号; (b) 使用测量装置,用于测量所述信号的强度; (c) 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果; (d) 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征; (e) 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞 (AMI) 过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0240] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子共振 (SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0241] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0242] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0243] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0244] 现在参考上述一系列有信息性的抗原,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较

低的反应信号强度。

[0245] 本发明还公开了反应基质,所述反应基质用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述反应基质至少包括一种嵌有所述限定抗原的底物。根据本发明的某些实施例,此处公开的定义的抗原中的一些为特异性肽。上述抗原选自脑-1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂),其中所述抗原进一步的特征为,它们与人类样本的特异性抗体反应物,所述人类样本含有与 AMI 易感性相关的抗体。

[0246] 现在参考上述反应基质,其中所述抗原的特征在于与多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0247] 现在参考上述反应基质,其中所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0248] 现在参考上述反应基质,其中所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0249] 现在参考上述反应基质,其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0250] 现在参考上述反应基质,其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0251] 现在参考上述反应基质,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0252] 现在参考上述反应基质,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0253] 现在参考上述反应基质,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0254] 现在参考上述反应基质,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0255] 现在参考上述反应基质,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:(a) 使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b) 使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c) 使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d) 使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e) 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0256] 现在参考上述反应基质,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0257] 现在参考上述反应基质,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0258] 现在参考上述反应基质,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异

性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0259] 现在参考上述反应基质,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0260] 现在参考上述反应基质,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0261] 本发明还包括公开一种系统,该系统用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。所述系统包括:(a)嵌有抗原的底物;(b)生物流体衍生样本,所述样本包括特异性抗体谱;(c)用于物理性的将所述样本与所述底物的表面相接触的装置;(d)用于将所述样本的抗体结合至嵌入所述底物内的抗原的装置,从而形成结合的抗体抗原复合物;(e)测量装置,用于量化所述结合抗体的信号强度;(f)数据处理器,用于将所述信号强度显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征。本发明的核心是,此处所公开的抗原中的一些为特异性肽。上述抗原选自脑-1少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白1、色氨酸羟化酶肽1、色氨酸羟化酶肽2、BSP(脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白4以及D4GDI(GDP分解抑制剂),其中所述抗原的进一步的特征在于,当在定义的条件结合时,它们与所述样本的特异性反应,所述样本含有与AMI易感性相关的抗体。

[0262] 现在参考上述系统,其中所述抗原的特征在于与多种疾病有关,所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0263] 现在参考上述系统,其中所述人类抗体源自生物流体样本,所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0264] 现在参考上述系统,其中所述抗原连接至底物,所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0265] 现在参考上述系统,其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0266] 现在参考上述系统,其中所述抗体反应物定义为IgG、IgM、IgA、IgE抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚-同种型。

[0267] 现在参考上述系统,其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0268] 现在参考上述系统,其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0269] 现在参考上述系统,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0270] 现在参考上述系统,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0271] 现在参考上述系统,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:(a)使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b)使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c)使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d)使用显示装置,用于将

所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征；(e) 使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置，从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生，所述数据库含有与易受 AMI 影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0272] 现在参考上述系统，其中所述测量和扫描装置选自表面等离子共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0273] 现在参考上述系统，其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比，特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

[0274] 现在参考上述系统，其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比，特异性抗体结合抗原的相对信号强度。

[0275] 现在参考上述系统，其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原，与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比，所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0276] 现在参考上述系统，其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原，与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比，所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0277] 本发明还公开了试剂盒，所述试剂盒用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生。上述试剂盒包括：(a) 一系列连接至底物的抗原，所述抗原选自脑 -1 少突胶质细胞转录因子、突触结合蛋白 1、色氨酸羟化酶肽 1、色氨酸羟化酶肽 2、BSP (脑特异性蛋白质)、髓鞘相关糖蛋白、纤连蛋白、半胱天冬酶 3、髓鞘相关金属蛋白酶、CD68、骨形态发生蛋白 4 以及 D4GDI (GDP 分解抑制剂)，其中所述抗原进一步的特征为，它们与人类样本形成结合的抗体抗原反应复合物的特定能力，所述人类样本含有与 AMI 的易感性相关的抗体；(b) 第二标记抗体的混合物，所述第二标记抗体特别用于人类免疫球蛋白类型；(c) 用于使所述抗原与所述样本的抗体发生反应的成分或溶液；(d) 用于使所述抗原抗体复合物与所述第二标记的抗体发生反应的成分或溶液；(e) 说明书，用于使所述抗原与所述成分，以及所述复合物与所述第二抗体在试管内发生反应，从而获得用于识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的结果。

[0278] 现在参考上述试剂盒，其中所述抗原的特征在于与多种疾病有关，所述多种疾病选自炎症、血管生成、细胞凋亡或其它任何包括免疫调节的疾病或上述疾病的任意组合。

[0279] 现在参考上述试剂盒，其中所述人类抗体源自生物流体样本，所述生物流体样本选自血浆、血清、血液、脑脊髓液、滑液、痰、唾液、眼泪、淋巴样本、或本领域所知的任何其它生物流体。

[0280] 现在参考上述试剂盒，其中所述抗原连接至底物，所述底物选自微阵列芯片、微阵列晶片、微阵列条、ELISA 微孔膜、多重微球、以及相关领域已知的任何底物。

[0281] 现在参考上述试剂盒，其中所述抗原选自蛋白质、多肽、肽、核酸、脂质、糖化分子、改性的多肽、多糖、或本领域所知的任何其它生物分子。

[0282] 现在参考上述试剂盒，其中所述抗体反应物定义为 IgG、IgM、IgA、IgE 抗体同种型或者所述抗体的更具体的亚 - 同种型。

[0283] 现在参考上述试剂盒，其中使用测量装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0284] 现在参考上述试剂盒，其中使用标记装置可分析所述特异性抗体反应物。

[0285] 现在参考上述试剂盒,其中所述标记装置适合标记具有特别用于人类免疫球蛋白类型的第二抗体混合物的人类抗体,以形成反应基质。

[0286] 现在参考上述试剂盒,其中所述标记装置包括标记信号,所述标记信号选自荧光的、化学发光的、吸收性的、电子的、放射性的、顺磁性的、或本领域所知的任何标记信号、或上述标记信号的组合。

[0287] 现在参考上述试剂盒,其中进一步分析所述特异性抗体反应物:(a)使用扫描装置,用于扫描所述反应基质信号;(b)使用测量装置,用于测量所述信号的强度;(c)使用产生和记录装置,用于产生并记录与所述反应基质信号相关的结果;(d)使用显示装置,用于将所述结果显示为所述个人的签名、图形、姿态、式样或矩阵特征;(e)使用用于将所述结果与数据库进行比较的装置,从而识别个人急性心肌梗塞(AMI)过程的发生,所述数据库含有与易受AMI影响的人口的所述抗体反应物相关的数据。

[0288] 现在参考上述试剂盒,其中所述测量和扫描装置选自表面等离子共振(SPR)、椭圆光度法、激光扫描、光检测、通过光子倍增的光子检测、使用数码相机系统或录像系统进行拍照、辐射计数、荧光检测、电子的、磁检测或本领域所知任何其它技术、或上述技术的组合。

[0289] 现在参考上述试剂盒,其中所述反应物定义为与健康对照个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0290] 现在参考上述试剂盒,其中所述反应物定义为与曾有过中风事件的个人的特异性抗体结合抗原的信号强度相比,特异性抗体结合抗原的相对强度。

[0291] 现在参考上述试剂盒,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与所述健康对照个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0292] 现在参考上述试剂盒,其中所述反应进一步定义为一系列有信息性的抗原,与曾有过中风事件的个人的抗原的反应信号强度相比,所述抗原具有较高或较低的反应信号强度。

[0293] 本发明还包括公开阻止患者的AMI过程发生的方法,其中所述方法包括以下步骤:(a)绘制与AMI易感性相关的所述特异性抗体反应物或生物标记物的谱图;(b)确定所述特异性AMI相关抗原,所述抗原被所述个人样本的抗体谱结合;(c)设计一种药,所述药包括至少一种所述特异性抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位;(d)将所述药给药至患者,从而阻止患者AMI过程的发生。

[0294] 在本发明的范围内,所述绘制步骤包括以下步骤:(i)将一系列定义的抗原连接至底物;(ii)从多个人获得生物流体衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱;(iii)将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;(iv)分析所得结果。

[0295] 本发明还包括公开用于筛选候选药的方法,所述候选药用于阻止患者AMI过程的发生。上述方法包括以下步骤:(a)绘制与个人AMI易感性相关的所述特异性抗体反应物的谱图;(b)确定所述特异性AMI相关抗原,所述抗原被所述个人的抗体谱结合;(c)视给药情况选择所述候选药,作为阻止个人AMI过程发生的免疫疗法,其中所述候选药包括至少一种所述特异性AMI相关抗原,或者至少一种所述特异性抗原的抗原表位。所述绘制步骤还包括以下步骤:(i)将一系列定义的抗原连接至底物;(ii)从多个人获得生物流体

衍生样本,所述样本中的每一个都包括其特异性抗体谱;(iii)将每个所述样本的抗体谱结合至所述连接的抗原上,从而形成结合的抗体抗原复合物;(iv)分析所得结果。

[0296]

#### 参考文献

1. Quintana FJ, Hagedorn PH, Elizur G, Merbl Y, Domany E and Cohen IR. Functional immunomics: Microarray analysis of IgG autoantibody repertoires predicts the future response of mice to induced diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101 Suppl 2:14615-21.

2. Merbl Y, Zucker-Toledano M, Quintana FJ, Cohen IR. Newborn humans manifest autoantibodies to defined self molecules detected by antigen microarray informatics. J Clin Invest. 2007 Mar; 117(3):712-8.

3. Cohen IR. (2007). Biomarkers, self-antigens and the immunological homunculus. J Autoimmun., 2007 Dec; 29(4):246-9.

4. Cohen IR. Real and artificial immune systems: computing the state of the body. Nat Rev Immunol. 2007 Jul;7 (7):569-74.

5. Maton, Anthea (1993). Human Biology and Health. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall. ISBN 0-13-98 1176-1.

6. United States (1999). "Chronic Disease Overview". United States Government. Retrieved on 2007-02-07.

7. Informational page on cardiovascular disease at Itamar Medical.

8. Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, Scheer WD, Roheim PS, McGill HC Jr, Strong JP. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. Arterioscler Thromb Vase Biol. 1999; 19: 753-61.

9. McGill, HC, Jr., McMahan, CA, Zieske, AW et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2000; 20: 1998-2004.

10. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS (2006). "Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death". N. Engl. J. Med. 355 (25): 2631-9. doi:10.1056/NEJMoa055373. PMID 17182988.

11. Ramachandran Vasan, et al. " ". N. Engl. J. Lack Energy? Maybe It's Your Magnesium Level 12. Comparison of Mechanism and Functional Effects of Magnesium and Statin Pharmaceuticals Andrea Rosanoff, PhD, Mildred S. Seelig, MD. Journal of the American College of Nutrition, Vol. 23, No. 5, 501S-505S (2004).

13. Franco, O, Bonneux, L, de Laet. C, Steyerberg, E, Mackenbach, J (2004).

"Franco, O, Bonneux, L, de Laet. C, Steyerberg, E, Mackenbach, J". BMJ. 329: 1447-1450. doi:10.1136/bmj.329.7480.1447. PMID 15604180.

14. Studer M, Briel M, Liemenstoll B, Blass TR, Bucher HC. "Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review." Arch. Intern. Med. 2005; 165(7): 725-730.

15. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. (2007). "Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)". Br Med J 334: 885. doi:10.1136/bmj.39147.604896.55. PMID 17449506.

16. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. (1996). "Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group". Br Med J 312 (7041): 1249-53. PMID 8634612.

17. Godlee F (2007). "Editor's Choice: Time to talk salt". Br Med J 334 (7599): 0. doi:10.1136/bmj.39196.679537.47.

18. Oral Hygiene and Cardiovascular Disease American Heart Association

19. Real connection between oral health and heart disease University of Michigan Jan. 22, 1999.

20. Vanhecke TE, Miller WM, Franklin BA, Weber JE, McCullough PA. Awareness, knowledge, and perception of heart disease among adolescents. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. October, 2006; 13(5): 718-723. ISSN 1741-8267.

21. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease. JAMA 2005 ;293:2641-7. PMID 15928286.

22. Quintana FJ, Merbl Y, Sahar E, Domany E, Cohen IR. Antigen-chip technology for accessing global information about the state of the body. Lupus. 2006;15(7):428-30.

23. Grabar P. "Self and "not-self in immunology. Lancet. 1974 Jun 29;1(7870):1320-2.

#### 附录 I

1. Elias D, Markovits D, Reshef T, van der Zee R, Cohen IR. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD/Lt) mouse by a 65-kDa heat shock protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87(4): 1576-80.

2. Elias D, Reshef T, Birk OS, van der Zee R, Walker MD, Cohen IR. Vaccination against autoimmune mouse diabetes with a T-cell epitope of the human 65-kDa heat shock protein. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88(8):3088-91.

3. Cohen IR. Peptide therapy for Type 1 diabetes: the immunological homunculus and the rationale for vaccination. Diabetologia. 2002 Oct;45(10):

1468-74.

4. Raz I, Elias D, Avron A, Tamir M, Metzger M, Cohen IR. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2001; 358(9295): 1749-53.

5. Huurman VA, van der Meide PE, Duinkerken G, Willemsen S, Cohen IR, Elias D, Roep BO. Immunological efficacy of heat shock protein 60 peptide DiaPep277 therapy in clinical type I diabetes. *Chn Exp Immunol*. 2008 Jun;152(3):488-97.

6. 2009年1月2日, Andromeda Biotech 公司宣称其主导产品—用于1型糖尿病的 DiaPep277 的成功的第三阶段中期结果。

[0297] 7. Andromeda Biotech 公司是 Clal 生物技术产业(CBI)的一个子公司,致力于自身免疫性糖尿病的创新疗法的开发,在该公司主导产品—用于1型糖尿病的 DiaPep277 的第三阶段的中期分析之后,其宣布了积极的结果。

[0298] 独立数据监查委员会(IDMC)仔细评估了用于长期治疗的药物的安全性和功效,并重新评估了在研究完成时证明统计学上显著功效所需的样本量。

[0299] 该委员会审查了至少完成12个月治疗的233名患者的结果,并建议没有任何设计上的改变地继续进行该研究,并继续按计划登记患者。

[0300] 结果表明没有报道明显与药物相关的不良事件或严重不良事件,因此可没有安全顾虑地继续该研究。此外,观察到在人口的不同子组中有明确的疗效。建议将子组分析(年龄、胰岛素摄入量、HLA和C-肽的基准水平)列入最终报告中,已确认所观察的效果。委员会总结目前计划招募到该研究中的患者数目足以在试验结束时获得如中期分析一样的统计学上显著的效果。

[0301] “中期分析代表了使用 DiaPep 277 的一种新型和有效的治疗和防止1型糖尿病的发展的重要里程碑”, Prof. Itamar Raz 说,他是哈达萨大学医院、糖尿病单位的领导,主持研究督导委员会(study Steering Committee)。“这是最大的国际性研究,用于使用产物干预新确诊的1型糖尿病,满足了了的临床需求”

Shlomo Dagan 博士, Andromeda 的 CEO 评论说“该报道使我们在临床开发过程中的成就,我们期待在2009年上半年完成患者招募”。

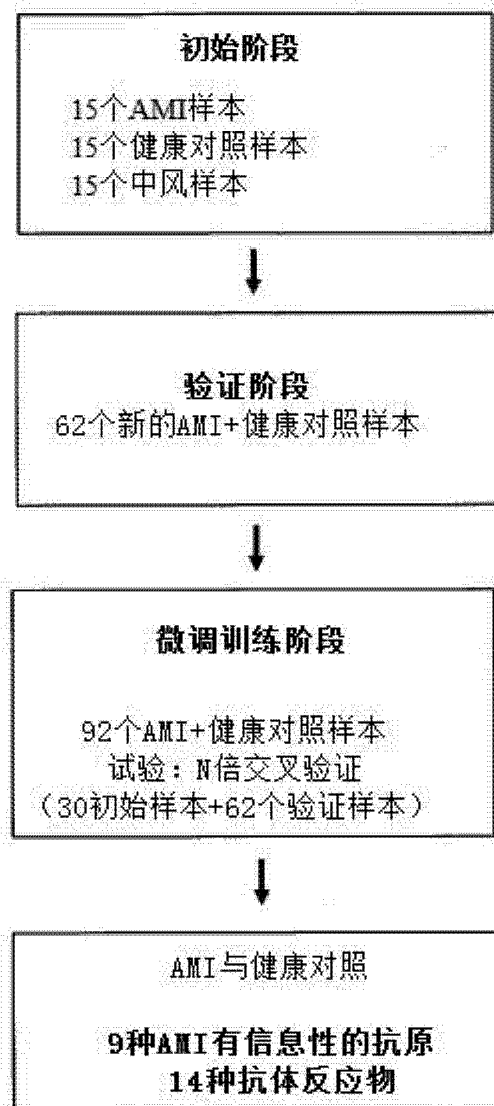


图 1

IgG-TPH p-1

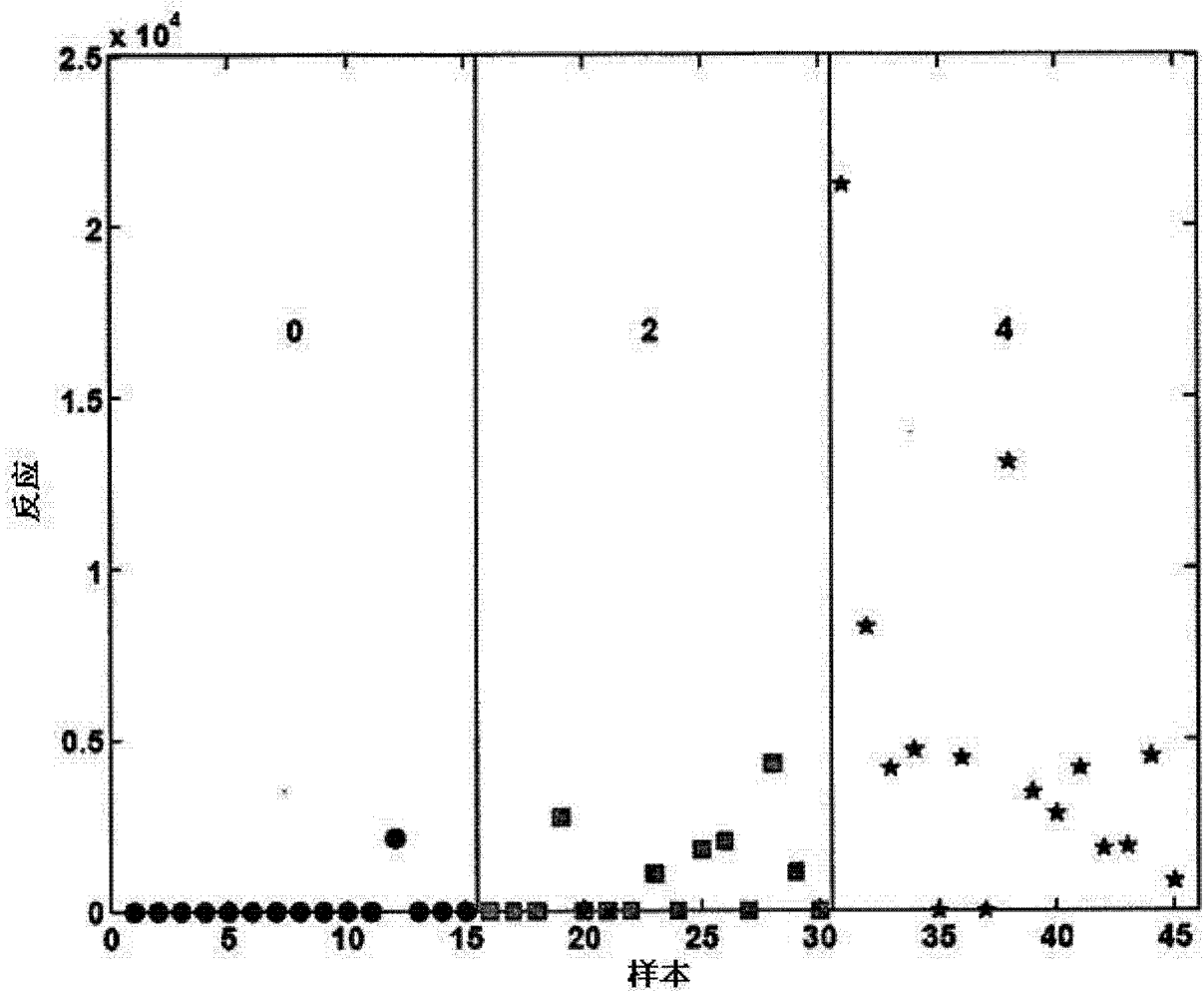


图 2

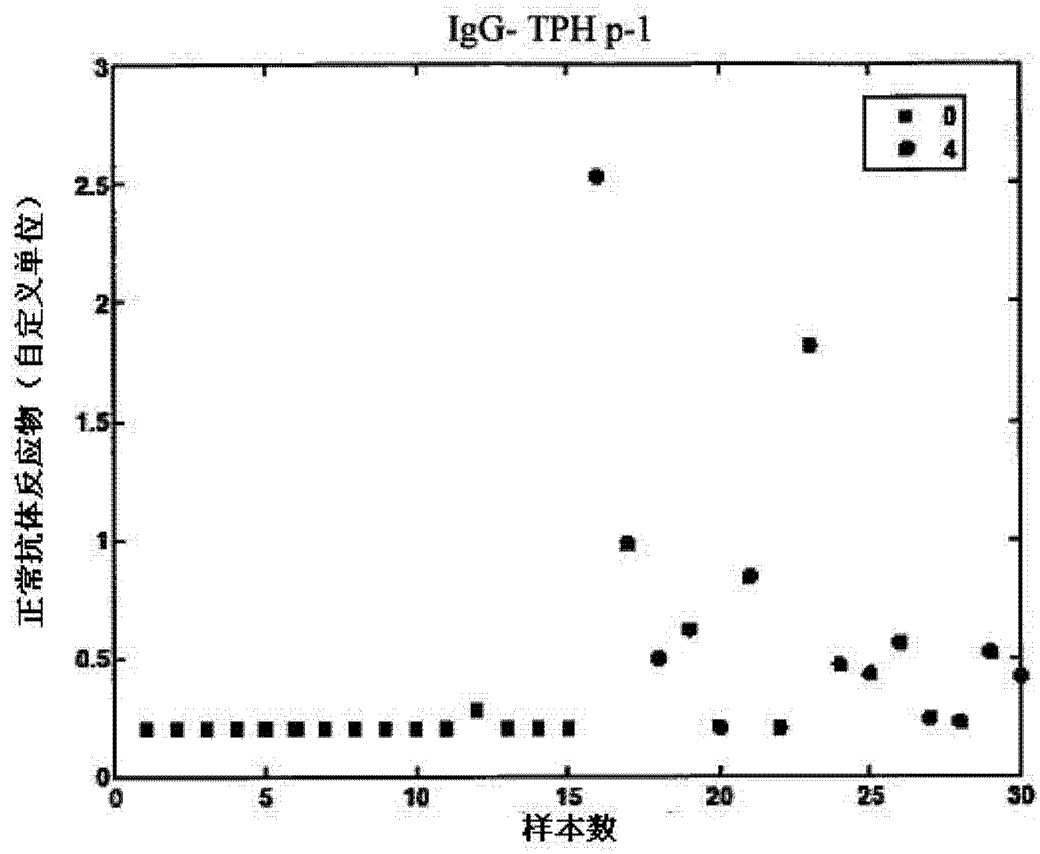


图 3A

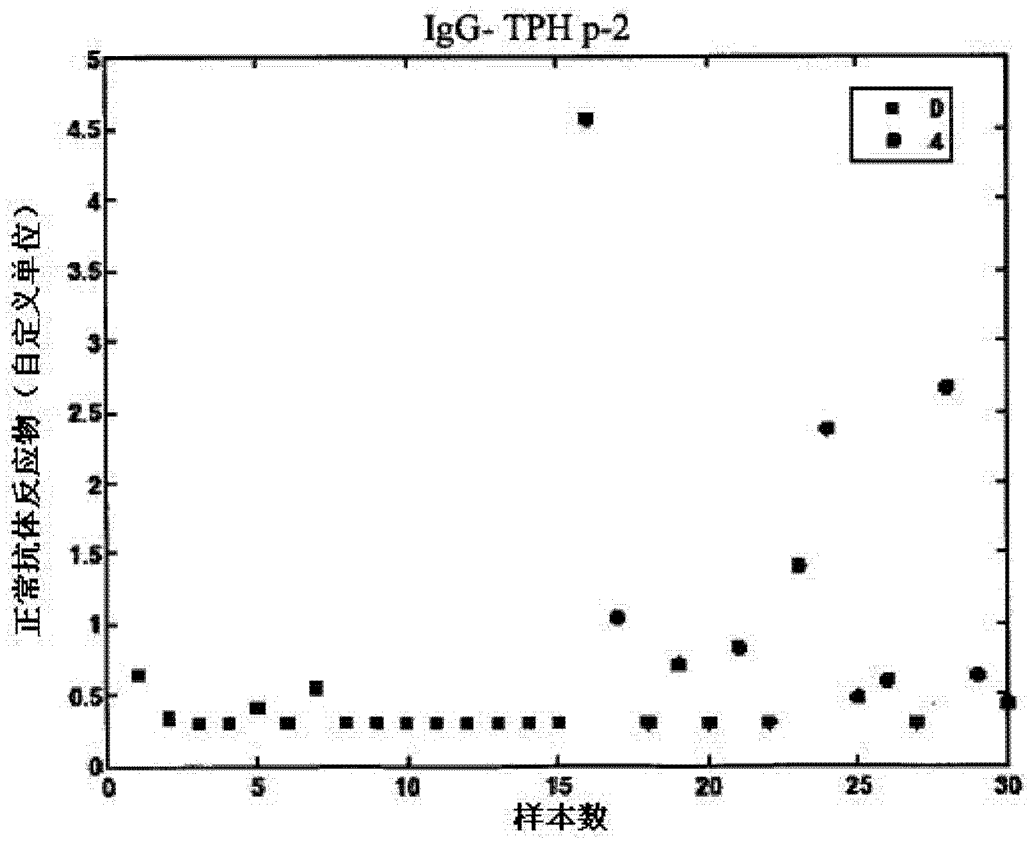


图 3B

色氨酸羟化酶肽1与肽2

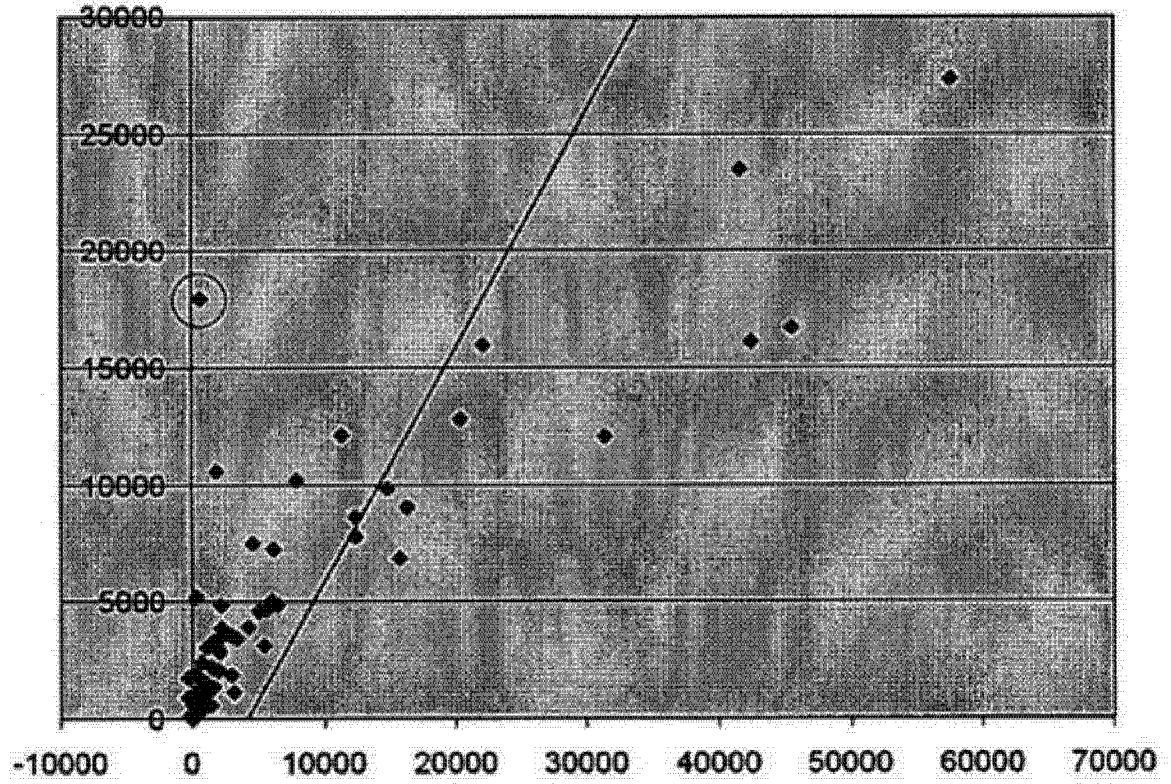


图 3C

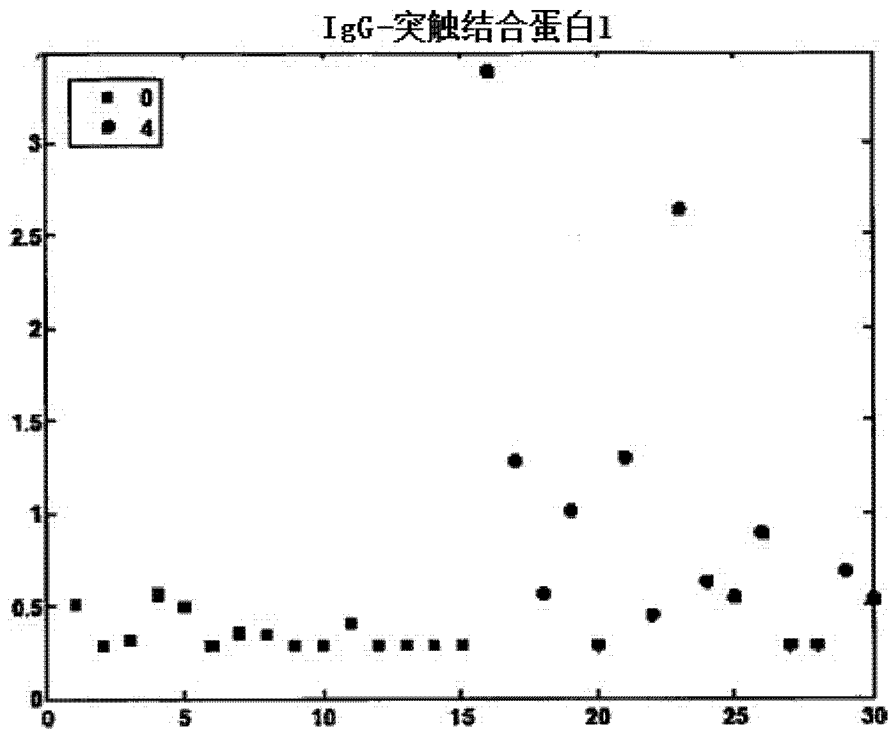


图 3D

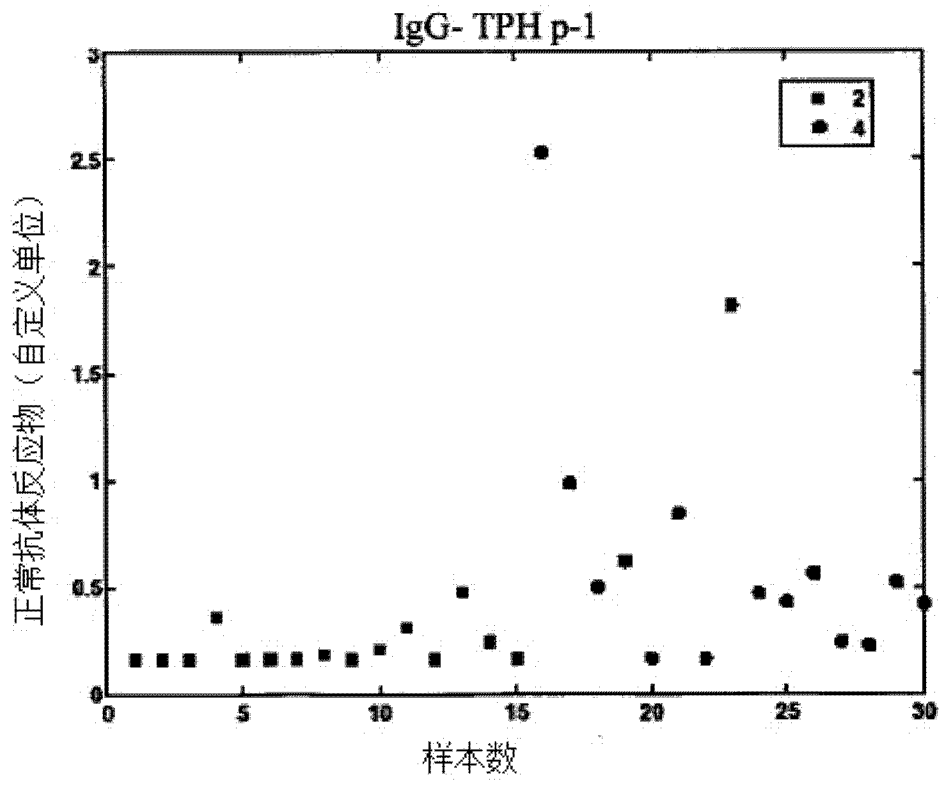


图 4A

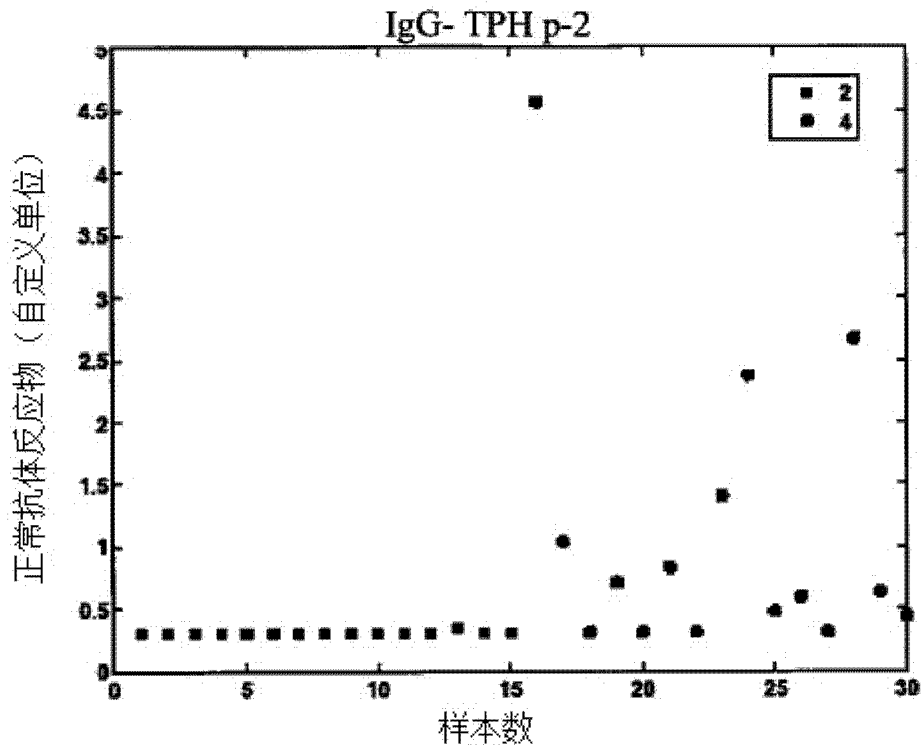


图 4B

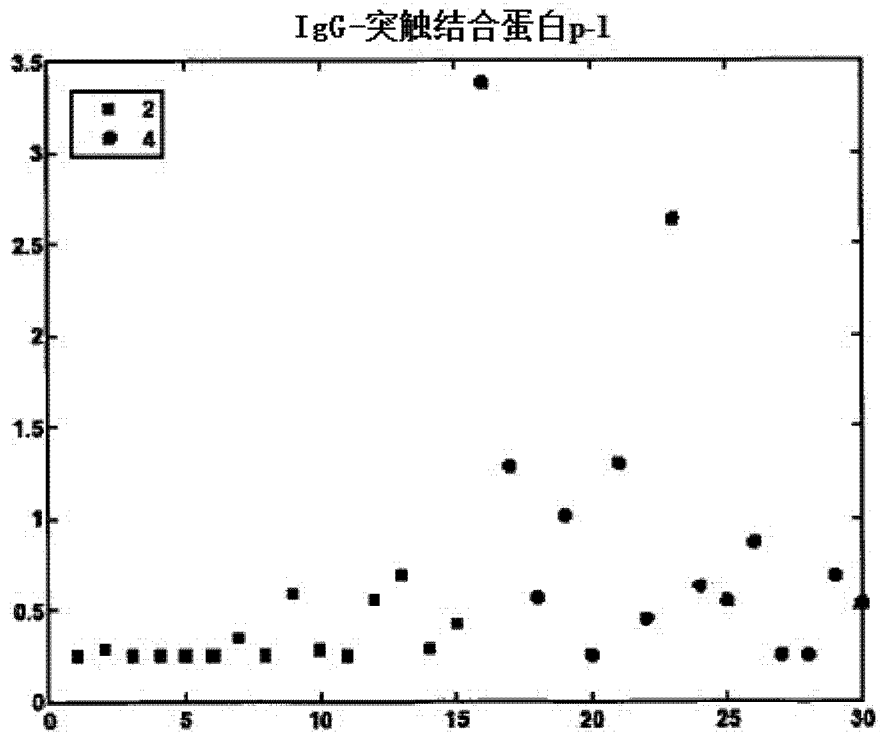


图 4C

IgG-髓鞘相关金属蛋白酶

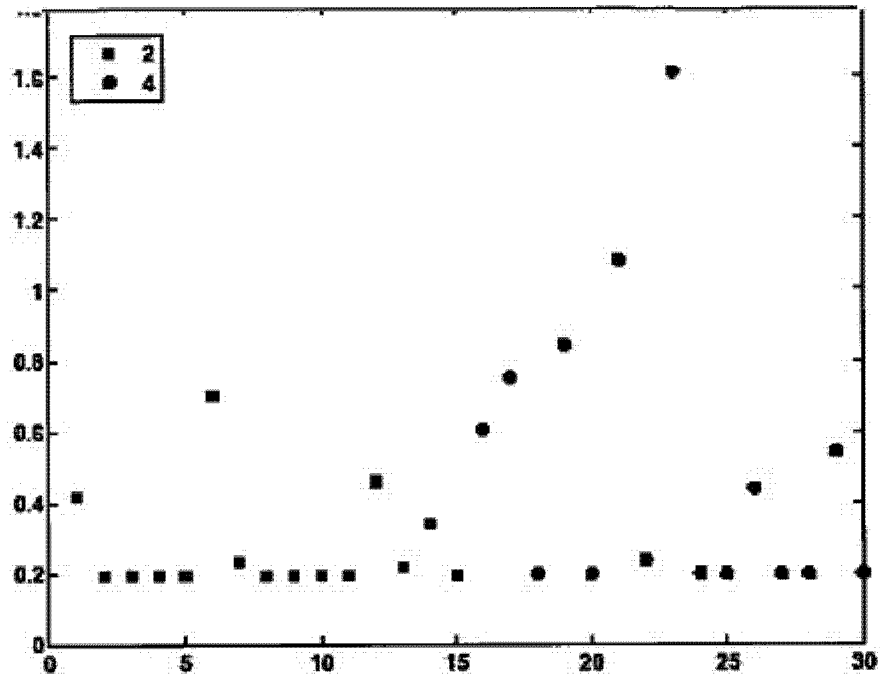


图 4D

IgM-骨形态发生蛋白4-009

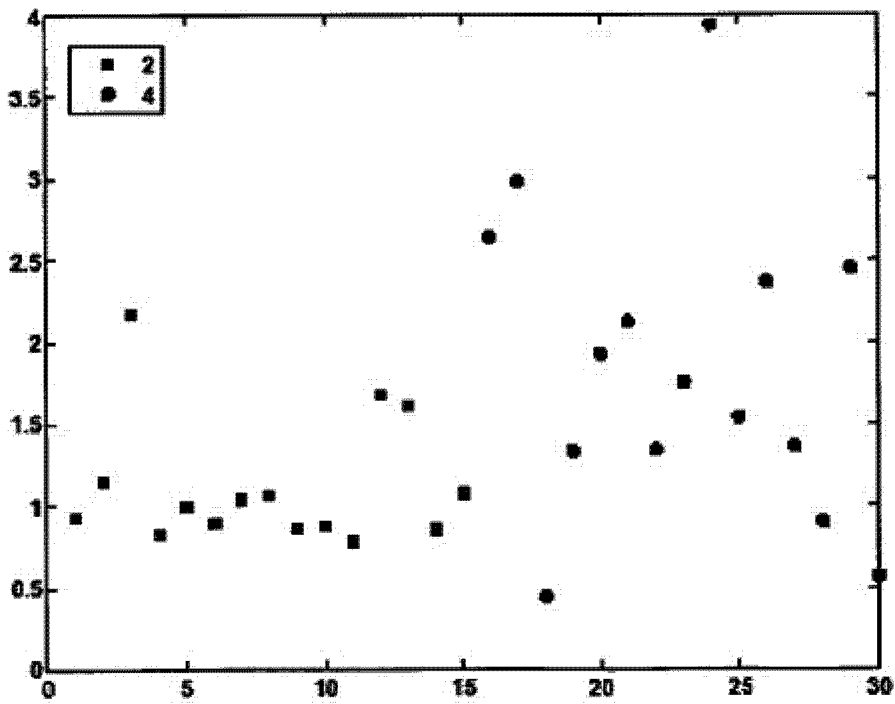


图 4E

IgG-GDP分解抑制剂-00125(D4GDI)

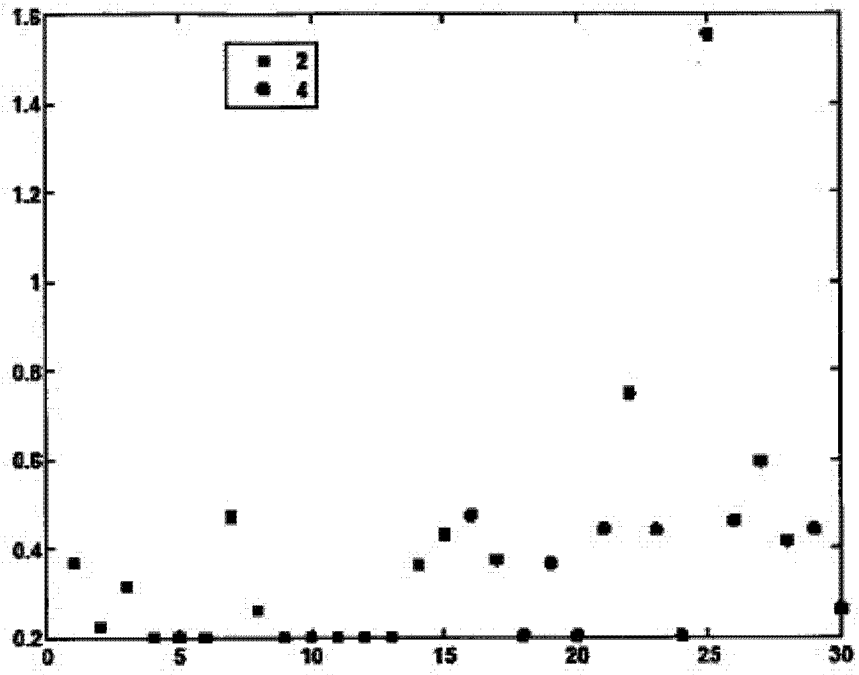


图 4F

专利名称(译)	用于识别个人心血管疾病的发生的装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN102803965A</a>	公开(公告)日	2012-11-28
申请号	CN201080030389.4	申请日	2010-05-05
[标]申请(专利权)人(译)	耶达研究及发展有限公司		
申请(专利权)人(译)	耶达研究与发展有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	耶达研究与发展有限公司		
[标]发明人	伊伦R科恩 伊藤多曼尼 伊莱塞哈尔 诺姆申泰尔		
发明人	伊伦· R· 科恩 伊藤· 多曼尼 伊莱· 塞哈尔 诺姆· 申泰尔		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N2500/04 G01N2800/324 G01N33/6893 G01N33/564 G01N2333/47		
代理人(译)	何冲		
优先权	61/175472 2009-05-05 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

用于识别个人急性心肌梗塞 (AMI) 过程的发生的方法, 其中所述方法包括以下步骤: 绘制与AMI易感性相关的特异性抗体反应物或生物标记物的谱图, 所述绘制步骤还包括以下步骤: 将一系列定义的抗原连接至底物; 从个人获得生物流体衍生样本, 所述样本包括特异性抗体谱; 将所述生物流体样本的抗体结合至所述连接的抗原上, 从而形成结合的抗体抗原复合物; 以及分析所得结果, 其中所述复合物的存在是AMI的标志。

