



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107356741 A

(43)申请公布日 2017. 11. 17

(21)申请号 201710517345.8

(22)申请日 2017.06.29

(71)申请人 北京市神经外科研究所

地址 100050 北京市东城区天坛西里六号

(72)发明人 江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇

(74)专利代理机构 北京英创嘉友知识产权代理

事务所(普通合伙) 11447

代理人 耿超 王浩然

(51) Int. Cl.

G01N 33/531(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

G01N 33/577(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

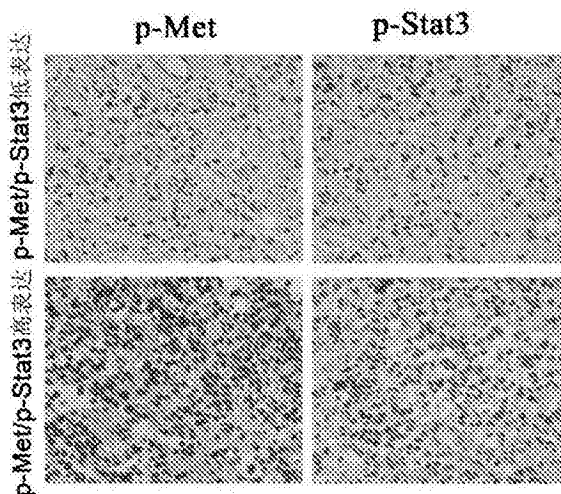
序列表7页 附图3页

(54)发明名称

检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒

(57)摘要

本发明公开了检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒;其中,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂;本公开还提供了使用试剂定量检测如上所述的生物标志物来评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒。通过本公开提供的方法和试剂盒能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼治疗的患者,为患者的治疗提供有效指导。



1. 检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述患者为脑胶质瘤患者。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹法或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述能够定量检测所述生物标志物的试剂为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

5. 一种评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒,其中,所述试剂盒包括检测生物标志物的试剂,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

6. 根据权利要求5所述的试剂盒,其中,所述评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹法或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

7. 根据权利要求6所述的试剂盒,其中,所述试剂盒包括第一单克隆抗体和具有标记的第二单克隆抗体;所述第一单克隆抗体为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

8. 根据权利要求7所述的试剂盒,其中,所述标记选自辣根过氧化物酶、生物素、碱性磷酸酶、荧光染料、荧光蛋白中的至少一种。

9. 根据权利要求7或8所述的试剂盒,其中,所述抗p-Met的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为4033或3077的单克隆抗体,所述抗p-Stat3的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为9145的单克隆抗体。

检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒

技术领域

[0001] 本公开涉及生物技术领域,具体地,涉及检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒。

背景技术

[0002] c-Met是重要的具有酪氨酸激酶活性的高亲和力受体。c-Met的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和肿瘤的转移。临床前研究表明,伯瑞替尼是一个高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂。在100种酪氨酸激酶中,伯瑞替尼只对c-Met激酶具明显的抑制作用。但是不同患者对伯瑞替尼敏感性不同导致治疗效果因人而异,因此亟需筛选出对伯瑞替尼敏感性较好的患者进行治疗以取得好的治疗效果。

发明内容

[0003] 本公开的目的是提供一种伯瑞替尼高敏感患者的筛选方法,使患者得到有效治疗。

[0004] 为了实现上述目的,本公开提供一种检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为p-Met 和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0005] 本公开还提供了一种评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒,其中,所述试剂盒包括检测生物标志物的试剂,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0006] 本公开中所述患者为脑胶质瘤患者,在对脑胶质瘤患者的前期研究中发现,在脑胶质瘤患者中p-Met与p-Stat3表达升高的患者恶性度更高;这一类脑胶质瘤患者由于多种途径导致p-Met蛋白过度激活,而MET通路的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和转移;伯瑞替尼是一种高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂,因此p-Met过度激活的患者对于伯瑞替尼具有较好的敏感性,通过上述生物标志物能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼的患者。p-Met与p-Stat3分别为c-Met 蛋白和Stat3蛋白磷酸化形式,在肿瘤的发展中有多种途径会激活c-Met,最常见的方式是通过HGF和c-Met结合发挥作用,HGF和c-Met结合导致受体自身磷酸化,即p-Met升高,导致肿瘤恶性进展。转录激活因子(Signal Transducer and Activator of Transcription,Stat)蛋白家族可以被不同的细胞因子受体激活,在细胞因子-受体相互作用的过程中充当载体,保持信号在细胞内传递的内在特异性;在Stat蛋白当中,Stat3与肿瘤的关系最为密切,在多种肿瘤中发现其活化,p-Stat3为其活化形式。

[0007] 本公开的其他特征和优点将在随后的具体实施方式部分予以详细说明。

附图说明

[0008] 附图是对本公开的进一步理解,并且构成说明书的一部分,与下面的具体实施方式一起用于解释本公开,但并不构成对本公开的限制。在附图中:

[0009] 图1是免疫组化法测定脑胶质瘤患者肿瘤组织中p-Met和p-Stat3的表达量图。

[0010] 图2是免疫印迹法测定脑胶质瘤患者肿瘤组织p-Met和p-Stat3的表达量电泳图。

[0011] 图3是不同药物处理肿瘤细胞时p-Met与p-Stat3的表达量电泳图。

[0012] 图4是伯瑞替尼治疗11d时的裸鼠皮下肿瘤体积。

[0013] 图5是不同药物治疗19d时的裸鼠皮下肿瘤体积。

具体实施方式

[0014] 以下对本公开的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是,此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本公开,并不用于限制本公开。

[0015] 本公开第一方面提供了一种检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为p-Met和/或 p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0016] 根据本公开第一方面,所述患者为脑胶质瘤患者。在脑胶质瘤患者中 p-Met与p-Stat3表达升高的患者恶性度更高,其中包括具有融合基因 PTPRZ1-MET (ZM融合基因)的患者;这一类脑胶质瘤患者由于多种途径导致p-Met蛋白过度激活,而MET通路的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和转移;伯瑞替尼是一种高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂,因此p-Met过度激活的患者对于伯瑞替尼具有较好的敏感性,同时加入生物标志物p-stat3有助于准确、快速地筛选出适合使用伯瑞替尼的患者。

[0017] 根据本公开第一方面,定量所述生物标志物的方法可以为本领域技术人员常规使用的各种定量蛋白质含量的方法;优选情况下,所述评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒可以为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹法或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

[0018] 根据本公开第一方面,定量检测所述生物标志物的试剂可以为本领域技术人员常规使用的各种定量检测蛋白质含量的试剂;优选情况下,所述采用蛋白质免疫印迹或免疫组化法的试剂盒可以包括第一单克隆抗体和具有标记的第二单克隆抗体;所述第一单克隆抗体为抗p-Met的第一单克隆抗体和 /或抗p-Stat3的第一单克隆抗体;所述能够定量检测所述生物标志物的试剂为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

[0019] 本公开第二方面提供了一种评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒,其中,所述试剂盒包括检测生物标志物的试剂,所述生物标志物为p-Met和/ 或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0020] 根据本公开的第二方面,所述能够定量检测所述生物标志物的方法可以为本领域技术人员常规使用的各种定量蛋白质含量的方法,优选情况下,评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

[0021] 根据本公开第二方面,定量检测所述生物标志物的试剂可以为本领域技术人员常规使用的各种定量检测蛋白质含量的试剂;优选情况下,所述采用蛋白质免疫印迹或免疫组化法的试剂盒可以包括第一单克隆抗体和具有标记的第二单克隆抗体;所述第一单克隆抗体为抗p-Met的第一单克隆抗体和 /或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

[0022] 根据本公开第二方面,所述标记可以为本领域技术人员常规使用的各种能够标记所述单克隆抗体的标记物;优选情况下,所述标记选自辣根过氧化物酶、生物素、碱性磷酸酶、荧光染料、荧光蛋白中的至少一种。

[0023] 根据本公开第二方面,所述抗p-Met的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为4033或3077的单克隆抗体,所述抗p-Stat3的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为9145的单克隆抗体;如上所述的单克隆抗体用于本试剂盒时具有更好的使用效果。

[0024] 通过上述技术方案,本公开提供的生物标志物的用途与试剂盒可以高效、快速地筛选出高伯瑞替尼敏感性的脑胶质瘤患者,为患者的治疗提供可靠地指导,可以节约患者的时间并提高治疗的有效率。

[0025] 下面通过实施例进一步说明本发明,但是本发明并不因此受到任何限制。

[0026] 本公开中所述抗p-Met的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为4033 的单克隆抗体,所述抗p-Stat3的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为 9145的单克隆抗体,辣根过氧化物酶标记的第二单克隆抗体购自中杉金桥公司,其他均为商用试剂。

[0027] 实施例1

[0028] 本实施例为免疫组化法检测肿瘤组织内p-Met、p-Stat3的表达量。

[0029] 所述肿瘤组织来源于脑胶质瘤石蜡切片,首先将肿瘤组织切片脱蜡入水,PBS洗涤三次、每次15分钟;将切片置于新配制的3% H_2O_2 -PBS中,于室温下静置5分钟;PBS洗涤三次,每次5分钟;按说明书配制第一单克隆抗体,滴加适量第一单克隆抗体并完全覆盖标本,4℃条件下置于湿盒过夜;切片在室温复温30分钟,PBS洗涤4次每次5分钟;按说明书配制第二单克隆抗体,滴加适量第二单克隆抗体并完全覆盖标本,置于湿盒中1h, PBS洗涤4次每次5分钟;取蒸馏水1ml,按顺序分别滴加DAB染色液A、B、C液各一滴。滴加显色液,显色3-5分钟,显微镜下观察掌握染色程度,适时终止显色;自来水清洗切片,苏木精复染3分钟,盐酸酒精浸洗2秒。自来水冲洗10-15分钟至干净;常规脱水、透明、封固,进行镜检。具体结果见图1。

[0030] 图1中不同来源的脑胶质瘤切片的比较可以看出,不同的脑胶质瘤细胞中p-Met和p-Stat3的表达量是不同的,图中第一行肿瘤组织免疫组化染色结果为阴性,为正常表达p-Met和p-Stat3的肿瘤组织;第二行肿瘤组织免疫组化染色结果为阳性,为高表达p-Met和p-Stat3的肿瘤组织。

[0031] 实施例2

[0032] 本实施例为免疫印迹法定量p-Met、p-Stat3筛选伯瑞替尼高敏感性肿瘤。

[0033] (1) 肿瘤组织蛋白提取:取液氮中保存的脑胶质瘤组织,置于1×蛋白裂解液中,研磨,并收集在EP管中,置于冰中30分钟,使组织充分裂解,同时预先将离心机设置为4℃。30分钟后12000rpm离心15min,将上清液吸出至新的EP管中。检测蛋白质浓度,并在96孔板中每孔加入300μL考马斯亮蓝溶液,之后再加入10μL蛋白样品,每个蛋白取3个复孔,室温下置于摇床10分钟,用酶标仪检测蛋白浓度。根据结果加适量去离子水调节蛋白浓度在同一水

平,加入上样缓冲液混匀,100℃水浴10分钟,立即置于冰上冷却得到肿瘤组织蛋白。

[0034] (2) 免疫印迹法检测p-Met和c-Met蛋白表达水平

[0035] 在聚丙烯酰胺预制胶上加肿瘤组织蛋白液进行电泳;100v恒压常规电泳,0.45μm孔径PVDF膜常规转膜(恒压100v,100min)。5%脱脂奶粉溶液(溶于1×封闭-洗涤缓冲液)室温摇床封闭1h。封闭后的膜在70KD处切开,70KD以上用1:2000稀释(5%牛奶为稀释液)的c-Met或者p-Met第一单克隆抗体孵育,4℃翻转摇床上孵育过夜。常规洗脱一抗、孵育二抗,洗脱二抗,ECL电化学发光液浸透后曝光。

[0036] 免疫印迹法检测p-Met、p-Stat3表达量的具体结果见图2,其中,泳道 Normal brain tissue 1与Normal brain tissue 2是作为对照的健康脑组织,而其余泳道均为所收集的12名脑胶质瘤患者的脑组织。经图2中检测发现 p-Met和p-Stat3表达量较高的脑胶质瘤患者多为ZM融合基因阳性患者。

[0037] 实施例3

[0038] 本实施例用于研究伯瑞替尼及其他药物对肿瘤细胞中Met、p-Met、Stat3、p-Stat3、Akt、p-Akt、Erk和p-Erk蛋白表达的影响。

[0039] 其中对照组为未转染的U87肿瘤细胞,记为Parental;阴性对照 Vector-GFP肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将GFP基因构建入腺病毒载体(pShuttle-CMV)得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到Vector-GFP肿瘤细胞;Met肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ 1D NO.1所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到Met肿瘤细胞;ZM1-2肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ 1D NO.2所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM1-2肿瘤细胞;ZM2-2肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ 1D NO.3所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM2-2肿瘤细胞。

[0040] 将上述5种肿瘤细胞于完全细胞培养基中培养48h,然后将Met肿瘤细胞、ZM1-2肿瘤细胞和ZM2-2肿瘤细胞分别分为3组,各组分别加入蒸馏水或者30μM的伯瑞替尼(记为“+PLB”)或者3μM的克唑替尼(记为“+Crizotinib”)后继续培养6h;利用免疫印迹法检测所述肿瘤细胞内Met、p-Met、Stat3、p-Stat3、Akt、p-Akt、Erk和p-Erk的蛋白含量,免疫印迹法检测各蛋白表达量的方法参见实施例2。所述免疫印迹法检测结果见图3。

[0041] 图3显示伯瑞替尼与克唑替尼均可以显著抑制p-Met与p-Stat3的表达:

[0042] Met+PLB组与Met组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而Met+Crizotinib组与Met组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制;

[0043] ZM1-2+PLB组与ZM1-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而ZM1-2+Crizotinib组与ZM1-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制;

[0044] ZM2-2+PLB组与ZM2-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而Met+Crizotinib组与ZM2-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制。

[0045] 可见伯瑞替尼可以显著抑制肿瘤细胞中p-met与p-stat3的表达。同时伯瑞替尼对于Akt和Erk信号通路的影响较克唑替尼来说更小,在治疗的同时不会产生更大副作用。

[0046] 实施例4

[0047] 本实施例中MET肿瘤细胞如下步骤制备:将如SEQ 1D NO.1所示的核苷酸序列构建入慢病毒载体 (pLent-RFP-Puro-CMV) 得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的MET肿瘤细胞。所述MET肿瘤细胞用于模拟各种途径导致p-met与p-stat3的表达量较高的脑胶质瘤细胞。

[0048] 本实施例中MET皮下成瘤小鼠通过如下步骤制备:将MET肿瘤细胞复苏后用全细胞培养基进行培养;同时设置转染了U87-慢病毒空载体的U87 肿瘤细胞为对照组;将处于对数生长期的肿瘤细胞收集离心,计数。根据实际细胞数,调整细胞浓度接种于裸鼠右侧腋窝皮下,制备F0代荷瘤种鼠(以此在体内继续传代,记为F1,依次类推)。根据情况可在体内传代1~2次,选择肿瘤生长旺盛且无溃破、健康情况良好的荷瘤动物,无菌条件下取瘤,制备成2~3mm³小瘤块,接种于裸鼠右侧腋窝皮下;接种后观察肿瘤生长情况,并挑选肿瘤体积在85.17~199.75mm³范围内的皮下成瘤裸鼠进行实验, MET组与对照组(U87空载组)分别挑选8只具有皮下成瘤的裸鼠施用 10mg/kg伯瑞替尼(PLB-1001),同时挑选8只具有皮下成瘤的裸鼠注射生理盐水进行治疗(未治疗组)。治疗11d后,断颈处死小鼠并剖出皮下成瘤,11d时裸鼠皮下成瘤的体积对比见图4;皮下成瘤体积(V) = 1/2ab²,其中a 为肿瘤的长径,b 为肿瘤的短径。

[0049] MET组模拟了MET蛋白表达升高,最终p-met与p-stat3表达增高类型的脑胶质瘤,图4显示使用伯瑞替尼治疗后MET组肿瘤生长速度明显小于 MET未治疗组,伯瑞替尼对MET组的肿瘤抑瘤率达到89.13%,与伯瑞替尼治疗的对照组(U87空载-PLB治疗组)58.42%的抑瘤率比较具有显著性(P<0.05)。该结果显示p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤对于伯瑞替尼敏感性优于其他类型的肿瘤,可以明显抑制p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤的生长,具有非常好的治疗效果。

[0050] 实施例5

[0051] 本实施例中ZM2-2肿瘤细胞如下步骤制备:将如SEQ 1D NO.3所示的核苷酸序列构建入慢病毒载体 (pLent-RFP-Puro-CMV) 得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM2-2肿瘤细胞。所述ZM2-2肿瘤细胞用于模拟实施例2中筛选得到的p-met与p-stat3的表达量较高的ZM 融合基因阳性的脑胶质瘤细胞。

[0052] 本实施例中ZM2-2皮下成瘤小鼠通过如下步骤制备:将ZM2-2肿瘤细胞复苏后用全细胞培养基进行培养;将处于对数生长期的肿瘤细胞收集离心,计数。根据实际细胞数,调整细胞浓度接种于裸鼠右侧腋窝皮下,制备 F0代荷瘤种鼠(以此在体内继续传代,记为F1,依次类推)。根据情况可在体内传代1~2次,选择肿瘤生长旺盛且无溃破、健康情况良好的荷瘤动物,无菌条件下取瘤,制备成2~3mm³小瘤块,接种于裸鼠右侧腋窝皮下;接种后观察肿瘤生长情况,并挑选肿瘤体积在85.17~199.75mm³范围内的ZM2-2 皮下成瘤的裸鼠进行实验,每组各8只。

[0053] 以注射灭菌水的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠为对照组,记为组1;按照 3mg/kg施用伯瑞替尼(PLB-1001)的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组2;按照10mg/kg施用伯瑞替尼(PLB-1001)的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组3;按照30mg/kg施用伯瑞替尼(PLB-1001)的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组4;按照60mg/kg施用替莫唑胺的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组5;按照 50mg/kg施用克唑替尼(Crizotinib)的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组6。记录各组给药1d、5d、8d、

12d、15d和19d的肿瘤体积,具体结果见表1;表 1中,与1组比较,*表示 $P \leq 0.05$;与2组比较,#表示 $P \leq 0.05$,与3组比较, Δ 表示 $P \leq 0.05$,与4组比较, \star 表示 $P \leq 0.05$ 。

[0054] 断颈处死小鼠并剖出皮下成瘤,19d时裸鼠皮下成瘤的体积对比见图5。

[0055] 表1

[0056]

组别	1d	5d	8d	12d	15d	19d
1	129.90±17.45	317.06±70.22	612.87±217.02	952.39±398.67	1100.51±670.93	1462.78±733.08
2	130.48±26.59	171.94±34.47*	205.48±65.13*	276.87±147.78*	404.34±234.34*	499.83±259.44*
3	129.57±30.03	136.80±31.18*	111.51±32.51*	92.01±26.99*	99.26±30.39*	113.31±49.97**
4	130.28±41.24	88.76±39.65**	65.60±38.13**	56.24±55.07**	58.13±66.34**	55.62±65.72**
5	131.01±29.46	211.32±86.57* Δ \star	230.93±97.81** \star	205.00±78.50*	245.09±124.75*	242.78±128.37*
6	129.28±29.91	219.27±68.79* Δ \star	301.66±155.04* Δ \star	361.59±273.98* Δ \star	466.57±369.03* Δ \star	572.88±456.60* Δ \star

[0057] 表1与图5显示施用不同浓度伯瑞替尼(PLB-1001)治疗的组2、组3、组4肿瘤生长速度明显低于施用替莫唑胺和克唑替尼的组;与对照组1相比,组2的肿瘤抑瘤率达到64.08%,组3的肿瘤抑瘤率达到91.77%,组4的肿瘤抑瘤率达到96.44%,组5的肿瘤抑瘤率达到84.02%,组6的肿瘤抑瘤率达到61.12%,所述各组与对照组之间的比较差异均具有显著性($P < 0.05$)。

[0058] ZM2-2肿瘤细胞模拟了p-met与p-stat3表达显著增高的脑胶质瘤细胞,该结果显示筛选p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤的患者针对性的给予伯瑞替尼药物治疗可以有效抑制脑胶质瘤的生长。

[0059] 本公开提供的生物标志物p-met与p-stat3结合用于伯瑞替尼高敏感性患者的筛选时,可以高效、准确、快速地筛选出适用于伯瑞替尼进行有效治疗的脑胶质瘤患者,为患者的治疗提供可靠地指导,可以节约患者的时间并提高治疗的有效率。

[0060] 以上详细描述了本公开的优选实施方式,但是,本公开并不限于上述实施方式中的具体细节,在本公开的技术构思范围内,可以对本公开的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本公开的保护范围。

[0061] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合。为了避免不必要的重复,本公开对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0062] 此外,本公开的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本公开的思想,其同样应当视为本公开所公开的内容。

SEQUENCE LISTING

<110> 北京市神经外科研究所

<120> 检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途

<130> 5721BJN1

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4173

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> This sequence is synthesized in lab.

<400> 1

```

atgaaggecc ccgctgtgct tgcacctggc atcctcgtgc tectgtttac cttggtgcag 60
aggagcaatg gggagtgtaa agaggcacta gcaaagtccg agatgaatgt gaatatgaag 120
tatcagcttc ccaacttcac cgcggaaca cccatccaga atgtcattct acatgagcat 180
cacattttcc ttggtgccac taactacatt tatgttttaa atgaggaaga ctttcagaag 240
gttgctgagt acaagactgg gcctgtgctg gaacaccag attgtttccc atgtcaggac 300
tgcagcagca aagccaatth atcaggaggt gtttgaaag ataacatcaa catggctcta 360
gttgtcgaca cctactatga tgatcaactc attagetgtg gcagcgtcaa cagagggacc 420
tgccagcgac atgtctttcc ccacaatcat actgetgaca tacagtcgga ggttactgc 480
atattctccc cacagataga agagcccagc cagtgtcctg actgtgtggt gagcgccctg 540
ggagccaaag tcctttcacc tgtaaaggac cggttcatca acttctttgt aggcaatacc 600
ataaattctt cttatttccc agatcatcca ttgcattcga tatcagttag aaggctaaag 660
gaaacgaaag atggttttat gtttttgacg gaccagtctt acattgatgt tttacctgag 720
ttcagagatt cttaccccat taagtatgtc catgcctttg aaagcaaca ttttatttac 780
ttcttgacgg tccaaaggga aactctagat gtcagactt ttacacaag aataatcagg 840
ttctgttcca taaactctgg attgcattcc tacatggaaa tgcctctgga gtgtattctc 900
acagaaaaga gaaaaaagag atccacaaag aaggaagtgt ttaatatact tcaggctgag 960
tatgtcagca agcctggggc ccagcttgct agacaaatag gagccagcct gaatgatgac 1020
attcttttcg ggggtgttcgc acaaagcaag ccagattctg ccgaaccaat ggatcgatct 1080
gccatgtgtg cattccctat caaatatgtc aacgaattct tcaacaagat cgtcaacaaa 1140
aacaatgtga gatgtctcca gcatttttac ggacceate atgagcactg ctttaatagg 1200
acacttctga gaaattcacc aggetgtgaa gcgcgccgtg atgaatatcg aacagagttt 1260
accacagctt tgcagcgcgt tgacttatte atgggtcaat tcagcgaagt cctcttaaca 1320
tctatatcca cttcattaa aggagacctc accatagcta atcttgggac atcagagggt 1380
cgcttcatgc aggttgtggt ttctcgatca ggaccatcaa cccctcatgt gaattttctc 1440
ctggactccc atccagtgtc tccagaagtg attgtggagc atacattaaa ccaaatggc 1500

```

tacacactgg ttatcactgg gaagaagatc acgaagatcc cattgaatgg cttgggctgc 1560
 agacatttcc agtcctgcag tcaatgcctc tctgccccac cctttgttca gtgtggctgg 1620
 tgccacgaca aatgtgtgcg atcggaggaa tgcctgagcg ggacatggac tcaacagatc 1680
 tgtctgcctg caatctacaa ggttttccca aatagtgcac cccttgaagg aggacaagg 1740
 ctgaccatat gtggctggga ctttggattt cggaggaata ataaatttga tttaaagaaa 1800
 actagagttc tccttgaaa tgagagctgc acctgactt taagtgagag cacgatgaat 1860
 acattgaaat gcacagttgg tcctgccatg aataagcatt tcaatatgtc cataattatt 1920
 tcaaatggcc acgggacaac acaatacagt acattctct atgtggatcc tgtaataaca 1980
 agtatttctgc cgaaatacgg tcctatggct ggtggcactt tacttacttt aactggaaat 2040
 tacctaaaca gtgggaatc tagacacatt tcaattgggt gaaaaacatg tactttaaaa 2100
 agtgtgtcaa acagtattct tgaatgttat accccagccc aaaccatttc aactgagttt 2160
 gctgttaaat tgaaaattga cttageccaac cgagagacaa gcattctcag ttaccgtgaa 2220
 gatcccattg tctatgaaat tcatccaacc aaatctttta ttagtgggtg gagcacaata 2280
 acaggtgttg ggaaaaacct gaattcagtt agtgtcccga gaatggatc ataatgtgat 2340
 gaagcaggaa ggaactttac agtggcatgt caacatcgtc ctaattcaga gataatctgt 2400
 tgtaccactc ctccctgca acagctgaat ctgcaactcc ccctgaaaac caaagccttt 2460
 ttcatgttag atgggatcct ttccaaatac tttgatctca tttatgtaca taatcctgtg 2520
 tttaaagcctt ttgaaaagcc agtgatgatc tcaatgggca atgaaaatgt actggaaatt 2580
 aagggaaatg atattgacct tgaagcagtt aaaggtgaag tgtttaaagt tggaaataag 2640
 agctgtgaga atatacactt acattctgaa gccgttttat gcacggtccc caatgacctg 2700
 ctgaaattga acagcgagct aaatatagag tggaagcaag caatttcttc aaccgtcctt 2760
 ggaaaagtaa tagttcaacc agatcagaat ttcacaggat tgattgctgg tgttgtctca 2820
 atatcaacag cactgttatt actacttggg ttttctctgt ggctgaaaaa gagaaagcaa 2880
 attaaagatc tgggcagtga attagttcgc tacgatgcaa gactacacac tcctcatttg 2940
 gataggcttg taagtgcccg aagtgtaac ccaactacag aatgggtttc aatgaaatct 3000
 gtagactacc gagctacttt tccagaagat cagtttctca attcatctca gaacggttca 3060
 tgccgacaag tgcagtatcc tctgacagac atgtccccca tccactactg tggggactct 3120
 gatatatcca gtccattact gcaaaatact gtccacattg acctcagtgc tctaaatcca 3180
 gagctgggcc aggcagtgca gcattgtagt attgggcccc gtagcctgat tgtgcatttc 3240
 aatgaagtca taggaagagg gcattttggt tgtgtatata atgggacttt gttggacaat 3300
 gatggcaaga aaattcactg tgetgtgaaa tecttgaaca gaatcactga cataggagaa 3360
 gtttcccaat ttctgaccga gggaatcctc atgaaagatt ttagtctatc caatgtctct 3420
 tcgctcctgg gaatctgcct gcgaagtgaa gggctctccg tggtggtcct accatacatg 3480
 aaacatggag atcttcgaaa tttcattcga aatgagactc ataatacaac tgtaaaagat 3540
 cttattggct ttggtcttca agtagccaaa ggcatgaaat atcttgcaag caaaaagttt 3600
 gtccacagag acttggctgc aagaaactgt atgctggatg aaaaattcac agtcaaggtt 3660
 gctgattttg gtcttgccag agacatgtat gataaagaat actatagtgt acacaacaaa 3720
 acaggtgcaa agctgccagt gaagtggatg gctttgaaa gtctgcaaac tcaaaaagttt 3780
 accaccaagt cagatgtgtg gtcctttggc gtgctctct gggagctgat gacaagagga 3840

gccccacctt atcctgacgt aaacaccttt gatataactg tttacttggt gcaagggaga 3900
 agactcctac aaccgaata ctgccagac cccttatatg aagtaatgct aaaatgctgg 3960
 caccctaaag ccgaaatgcg cccatccttt tctgaactgg tgtcccggat atcagcgatc 4020
 ttctctactt tcattgggga gcactatgtc catgtgaacg ctacttatgt gaacgtaaaa 4080
 tgtgtcgtc cgtatccttc tctgttgca tcagaagata acgctgatga tgaggtggac 4140
 acacgaccag cctccttctg ggagacatca tag 4173

<210> 2

<211> 4245

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> This sequence is synthesized in lab.

<400> 2

atgcgaatcc taaagcgttt cctcgettgc attcagetcc tctgtgtttg ccgcctggat 60
 aaacctctca taatgaagge ccccgetgtg cttgeacctg gcatcctegt gctcctgttt 120
 accttgggtgc agaggagcaa tggggagtgt aaagaggcac tagcaaagtc cgagatgaat 180
 gtgaatatga agtatcaget tcccaacttc accgcggaaa cacccatcca gaatgtcatt 240
 ctacatgagc atcacatfff ccttgggtgcc actaactaca tttatgtfff aaatgaggaa 300
 gaccttcaga aggttgcaga gtacaagact gggcctgtgc tggaacacce agattgtttc 360
 ccatgtcagg actgcagcag caaagccaat ttatcaggag gtgtttggaa agataacatc 420
 aacatggctc tagttgtcga cacctactat gatgatcaac tcattagctg tggcagcgtc 480
 aacagaggga cctgccagcg acatgtcttt cccacaate atactgctga catacagtcg 540
 gaggttcaact gcatattctc cccacagata gaagagecca gccagtgtcc tgactgtgtg 600
 gtgagcgcgc tgggagccaa agtcctttca tctgtaaagg accggttcat caacttcttt 660
 gtaggcaata ccataaattc ttcttatttc ccagatcacc cattgcattc gatatcagtg 720
 agaaggctaa aggaaacgaa agatggtttt atgtttttga cggaccagtc ctacattgat 780
 gttttacctg agttcagaga ttcttaccce attaagtatg tccatgcctt tgaaagcaac 840
 aatftttattt acttcttgac ggtccaaagg gaaactctag atgctcagac ttttcacaca 900
 agaataatca ggttctgttc cataaactct ggattgcatt cctacatgga aatgcctctg 960
 gagtgtattc tcacagaaaa gagaaaaaag agatccacaa agaaggaagt gtttaataata 1020
 cttcaggctg cgtatgtcag caagcctggg gccagcttg ctagacaaat aggagccagc 1080
 ctgaatgatg acattctttt cgggggtgttc gcacaaagca agccagatc tgccgaacca 1140
 atggatcgat ctgccatgtg tgcattccct atcaaatatg tcaacgactt cttcaacaag 1200
 atcgtcaaca aaaacaatgt gagatgtctc cagcattttt acggaccaa tcatgagcac 1260
 tgetttaata ggacacttct gagaaattca tcaggctgtg aagcgcgccg tgatgaatat 1320
 cgaacagagt ttaccacage tttgcagcgc gttgacttat tcatgggtca attcagcgaa 1380
 gtccctctaa catctatate caccttcatt aaaggagacc tcaccatagc taatcttggg 1440
 acatcagagg gtcgcttcat gcaggtttgt gtttctcgat caggaccate aaccctcat 1500
 gtgaattttc tcttggaact ccatccagtg tctccagaag tgattgtgga gcatacatta 1560

aacaaaaatg gctacacact ggttatcact gggaagaaga tcacgaagat cccattgaat 1620
ggcttgggct gcagacattt ccagtcctgc agtcaatgcc tctctgcccc accctttggt 1680
cagtgtggct ggtgccacga caaatgtgtg cgatcggagg aatgcctgag cgggacatgg 1740
actcaacaga tctgtctgcc tgcaatctac aaggttttcc caaatagtgc accccttgaa 1800
ggagggacaa ggctgacat atgtggctgg gactttggat ttcggaggaa taataaattt 1860
gatttaaaga aaactagagt tctccttgga aatgagagct gcaccttgac tttaaagtga 1920
agcacgatga atacattgaa atgcacagtt ggtcctgcca tgaataagca tttcaatatg 1980
tccataatta tttcaaatgg ccacgggaca acacaataca gtacattctc ctatgtggat 2040
cctgtaataa caagtatttc gccgaaatac ggtcctatgg ctggtggcac tttacttact 2100
ttaactggaa attacctaaa cagtgggaat tctagacaca tttcaattgg tggaaaaaca 2160
tgtactttaa aaagtgtgtc aaacagtatt ctgaaatgtt ataccceagc ccaaaccatt 2220
tcaactgagt ttgctgttaa attgaaaatt gaactagcca accgagagac aagcatcttc 2280
agttaccgtg aagatcccat tgtctatgaa attcatccaa ccaaactctt tattagtggg 2340
gggagcacia taacaggtgt tgggaaaaac ctgaattcag ttagtgtccc gagaatggtc 2400
ataaatgtgc atgaagcagg aaggaacttt acagtggcat gtcaacatcg ctctaattca 2460
gagataatct gttgtaccac tccttcctg caacagctga atctgcaact cccctgaaa 2520
accaaagcct ttttcatggt agatgggatc ctttccaaat actttgatct catttatgta 2580
cataatcctg tgtttaagcc ttttgaaaag ccagtgatga tctcaatggg caatgaaaat 2640
gtactggaaa ttaagggaaa tgatattgac cctgaagcag ttaaaggtga agtgttaaaa 2700
gttggaaata agagctgtga gaataacac ttacattctg aagccgtttt atgcacggtc 2760
cccaatgacc tgctgaaatt gaacagcag ctaaataatag agtggaagca agcaatttct 2820
tcaaccgtcc ttggaaaagt aatagttcaa ccagatcaga atttcacagg attgattgct 2880
ggtgttgtct caatatcaac agcactgtta ttactacttg ggtttttcct gtggctgaaa 2940
aagagaaagc aaattaaaga tctgggcagt gaattagttc gctacgatgc aagagtacac 3000
actcctcatt tggataggct tgtaagtgcc cgaagtgtaa gcccactac agaaatgggt 3060
tcaaatgaat ctgtagacta ccgagctact tttccagaag atcagtttcc taattcatct 3120
cagaacgggt catgccgaca agtgcagtat cctctgacag acatgtcccc catcctaact 3180
agtggggact ctgatatatc cagtccatta ctgcaaaata ctgtccacat tgacctcagt 3240
gctctaaatc cagagctggt ccaggcagtg cagcatgtag tgattgggcc cagtagcctg 3300
attgtgcatt tcaatgaagt cataggaaga gggcattttg gttgtgtata tcatgggact 3360
ttgttggaca atgatggcaa gaaaattcac tgtgtgtgta aatccttgaa cagaatcact 3420
gacataggag aagtttccca atttctgacc gagggaaatca tcatgaaaga ttttagtcat 3480
cccaatgtcc tctcgtcctt gggaatctgc ctgcgaagtg aagggtctcc gctgggtggtc 3540
ctaccataca tgaaacatgg agatcttcca aatttcattc gaaatgagac tcataatcca 3600
actgtaaaaag atcttattgg ctttggctct caagtagcca aaggcatgaa atatcttgca 3660
agcaaaaagt ttgtccacag agacttggct gcaagaaact gtatgctgga tgaaaaattc 3720
acagtcaagg ttgctgattt tggctctgcc agagacatgt atgataaaga atactatagt 3780
gtacacaaca aaacaggtgc aaagctgcca gtgaagtgga tggctttgga aagtctgcaa 3840
actcaaaagt ttaccaccaa gtcagatgtg tggctctttg gcgtgctcct ctgggagctg 3900

atgacaagag gagccccacc ttatcctgac gtaaacacct ttgatataac tgtttacttg 3960
 ttgcaagga gaagactcct acaaccgaa tactgcccag accccttata tgaagtaatg 4020
 ctaaaatgct ggcaccctaa agccgaaatg cgcccactct tttctgaact ggtgtcccgg 4080
 atatcagcga tcttctctac tttcattggg gagcactatg tccatgtgaa cgctacttat 4140
 gtgaacgtaa aatgtgtcgc tccgtatcct tctctgttgt catcagaaga taacgctgat 4200
 gatgagggtg acacacgacc agcctccttc tgggagacat catag 4245

<210> 3

<211> 4311

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> This sequence is synthesized in lab.

<400> 3

atgcgaatcc taaagcggtt cctcgettgc attcagetcc tctgtgtttg ccgcctggat 60
 tgggctaata gatactacag acaacagaga aaacttgttg aagagattgg ctggctctat 120
 acagataaac ctctcataat gaaggcccc gctgtgcttg cacctggcat cctcgtgctc 180
 ctgtttacct tgggtcagag gagcaatggg gagtgtaaag aggcactagc aaagtccgag 240
 atgaatgtga atatgaagta tcagettccc aacttcaccg cggaaacacc catccagaat 300
 gtcattctac atgagcatca cttttcctt ggtgccacta actacattta tgttttaaat 360
 gaggaagacc ttcagaaggt tgctgagtac aagactgggc ctgtgctgga acaccagat 420
 tgtttcccat gtcaggactg cagcagcaaa gccaatat caggaggtgt ttgaaagat 480
 aacatcaaca tggctctagt tgtcgacacc tactatgatg atcaactcat tagctgtggc 540
 agcgtcaaca gagggacctg ccagcgacat gtctttcccc acaatcatac tgctgacata 600
 cagtcggagg ttcactgcat attctcccc cagatagaag agcccagcca gtgtcctgac 660
 tgtgtggtga gcgccctggg agccaaagtc ctttcatctg taaaggaccg gttcatcaac 720
 ttctttgtag gcaataccat aaattcttct tatttccag atcatccatt gcattcgata 780
 tcagtgagaa ggctaaagga aacgaaagat ggtttatgt ttttgacgga ccagtcctac 840
 attgatgttt tacctgagtt cagagattct taccaccata agtatgtcca tgcctttgaa 900
 agcaacaatt ttatttactt cttgacggtc caaagggaaa ctctagatgc tcagactttt 960
 cacacaagaa taatcaggtt ctgttcata aactctggat tgcattccta catggaaatg 1020
 cctctggagt gtattctcac agaaaagaga aaaaagagat ccacaaagaa ggaagtgttt 1080
 aatatacttc aggtgcgta tgtcagcaag cctggggccc agcttgctag acaaatagga 1140
 gccagcctga atgatgacat tcttttcggg gtgttcgcac aaagcaagcc agattctgcc 1200
 gaaccaatgg atcgatctgc catgtgtgca ttcctatca aatatgtcaa cgacttcttc 1260
 aacaagatcg tcaacaaaaa caatgtgaga tgtctccagc atttttacgg acccaatcat 1320
 gagcactgct ttaataggac acttctgaga aattcatcag gctgtgaagc gcgccgtgat 1380
 gaatatcgaa cagagtttac cacagctttg cagcgcgttg acttattcat gggtaattc 1440
 agcgaagtcc tcttaacatc tatatccacc ttcattaaag gagacctcac catagctaat 1500
 cttgggacat cagagggtcg cttcatgcag gttgtggttt ctcgatcagg accatcaacc 1560

cctcatgtga attttctcct ggactcccat ccagtgctc cagaagtgat tgtggagcat 1620
 acattaaacc aaaatggcta cacactgggt atcactggga agaagatcac gaagatccca 1680
 ttgaatggct tgggctgcag acatttcag tcctgcagtc aatgcctctc tgccccacc 1740
 tttgttcagt gtggctgggt ccacgacaaa tgtgtgcat cggaggaatg cctgagcggg 1800
 acatggactc aacagatctg tctgcctgca atctacaagg tttcccaaa tagtgcacc 1860
 cttgaaggag ggacaaggct gaccatatgt ggctgggact ttggatttcg gaggaataat 1920
 aaatttgatt taaagaaaac tagagtctc cttggaaatg agagctgcac cttgacttta 1980
 agtgagagca cgatgaatac attgaaatgc acagttggtc ctgcatgaa taagcatttc 2040
 aatatgtcca taattatttc aaatggccac gggacaacac aatacagtac attctctat 2100
 gtggatcctg taataacaag tatttcgccg aaatacggtc ctatggctgg tggcacttta 2160
 cttactttaa ctggaaatta cctaaacagt gggaattcta gacacatttc aattgggtgga 2220
 aaaacatgta ctttaaaaag tgtgtcaaac agtattcttg aatgttatac cccagccca 2280
 accatttcaa ctgagtttgc tgttaaattg aaaattgact tagccaaccg agagacaagc 2340
 atcttcagtt accgtgaaga tcccattgtc tatgaaatc atccaacca atcttttatt 2400
 agtggtgagg gcacaataac aggtgttggg aaaaacctga attcagttag tgtcccgaga 2460
 atggtcataa atgtgcatga agcaggaagg aactttacag tggcatgtca acatcgtct 2520
 aattcagaga taatctgtt taccactcct tcctgcaac agctgaatc gcaactcccc 2580
 ctgaaaacca aagcctttt catgttagat gggatcctt ccaaatactt tgatctcatt 2640
 tatgtacata atcctgtgtt taagcctttt gaaaagccag tgatgatctc aatgggcaat 2700
 gaaaatgtac tggaaattaa gggaaatgat attgacctg aagcagttaa aggtgaagtg 2760
 taaaagtgtg gaaataagag ctgtgagaat atacacttac attctgaagc cgttttatgc 2820
 acggtcccca atgacctgct gaaattgaac agcgagctaa atatagagtg gaagcaagca 2880
 atttcttcaa cgcctcttg aaaagtaata gttcaaccag atcagaattt cacaggattg 2940
 attgctgggt ttgtctcaat atcaacagca ctgttattac tacttgggtt tttcctgtgg 3000
 ctgaaaaaga gaaagcaaat taaagatctg ggcagtgaat tagttcgcta cgatgcaaga 3060
 gtacacactc ctcaattgga taggcttgta agtgccgaa gtgtaagccc aactacagaa 3120
 atggtttcaa atgaatctgt agactaccga gctactttc cagaagatca gtttcctaat 3180
 tcactcaga acggttcag ccgacaagtg cagtatctc tgacagacat gtccccatc 3240
 ctaactagtg gggactctga tataatccag ccattactgc aaaatactgt ccacattgac 3300
 ctcaagtctc taaatccaga gctgttccag gcagtgcagc atgtagtgat tgggccagc 3360
 agcctgattg tgcatttcaa tgaagtcata ggaagagggc attttggtt tgtatatcat 3420
 gggactttgt tggacaatga tggcaagaaa attcactgt ctgtgaaatc cttgaacaga 3480
 atcactgaca taggagaagt ttccaattt ctgaccgagg gaatcatcat gaaagatttt 3540
 agtcatcca atgtcctctc gctcctggga atctgctgc gaagtgaagg gtctccgctg 3600
 gtggtcctac catacatgaa acatggagat ctctgaaatt tcattcgaaa tgagactcat 3660
 aatccaactg taaaagatct tattggettt ggtcttcaag tagccaaagg catgaaatat 3720
 cttgcaagca aaaagtttgc ccacagagac ttggctgcaa gaaactgtat gctggatgaa 3780
 aaattcacag tcaaggttgc tgattttggt cttgccagag acatgtatga taaagaatac 3840
 tatagtgtac acaacaaaac aggtgcaaag ctgccagtga agtggatggc tttggaagt 3900

ctgcaaactc aaaagtttac caccaagtca gatgtgtggt cctttggegt gctcctctgg 3960
gagctgatga caagaggagc cccacettat cctgacgtaa acacctttga tataactgtt 4020
tacttggtgc aagggagaag actcctacaa cccgaatact gccagaccc cttatatgaa 4080
gtaatgctaa aatgctggca ccctaaagcc gaaatgcgcc catccttttc tgaactggtg 4140
tcccggatat cagcgatctt ctctactttc attggggagc actatgtcca tgtgaacgct 4200
acttatgtga acgtaaaatg tgcgctccg tatccttctc tgttgcatac agaagataac 4260
gctgatgatg aggtggacac acgaccagcc tccttctggg agacatcata g 4311

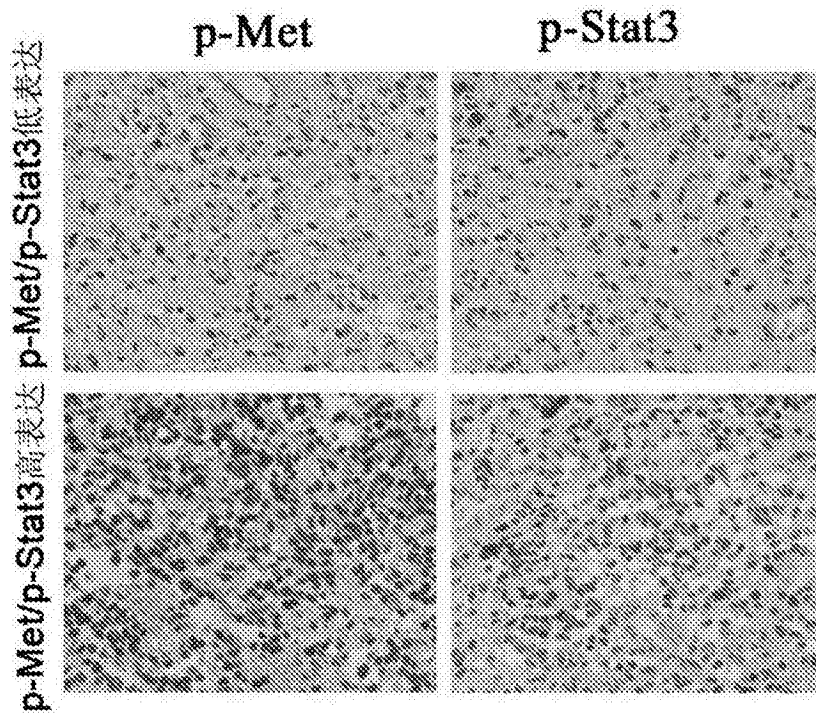


图1

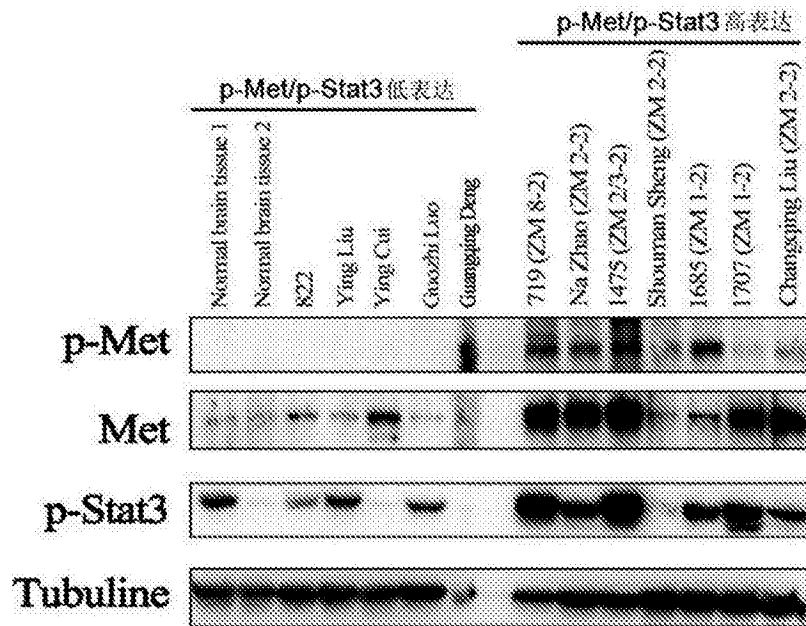


图2

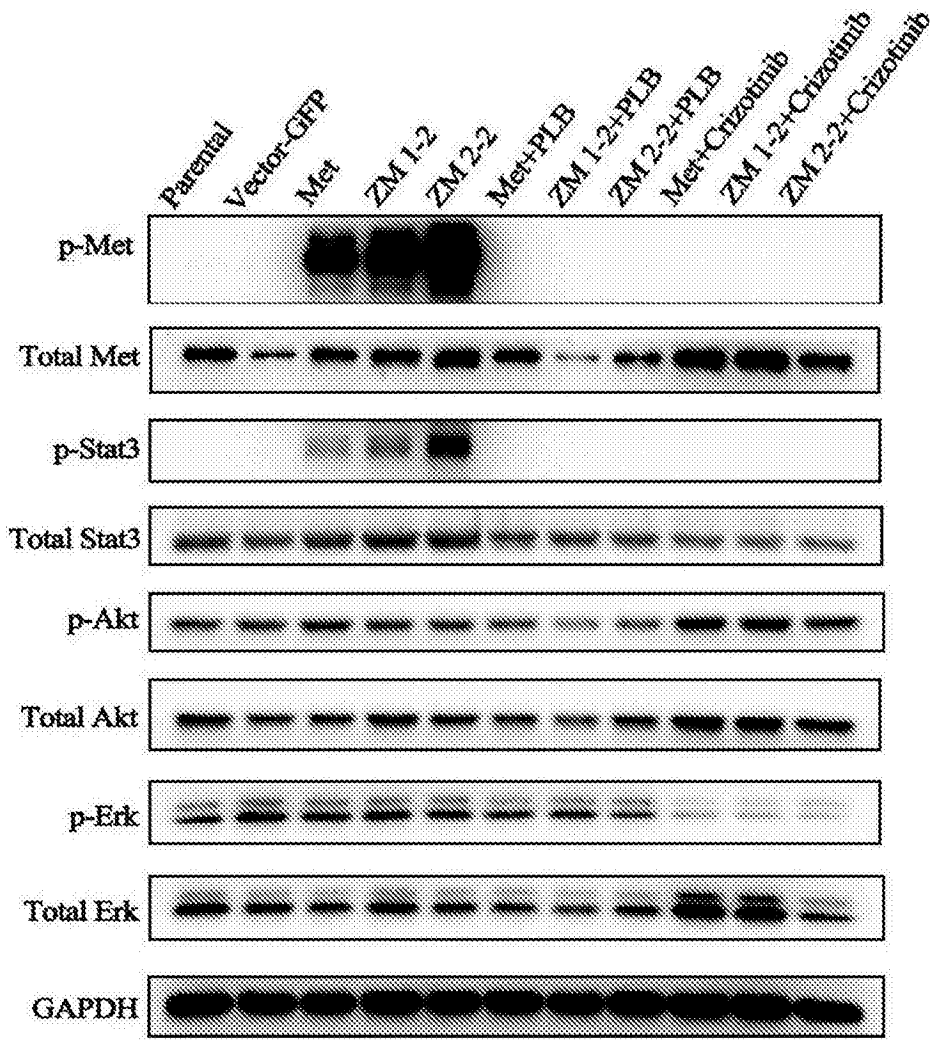


图3

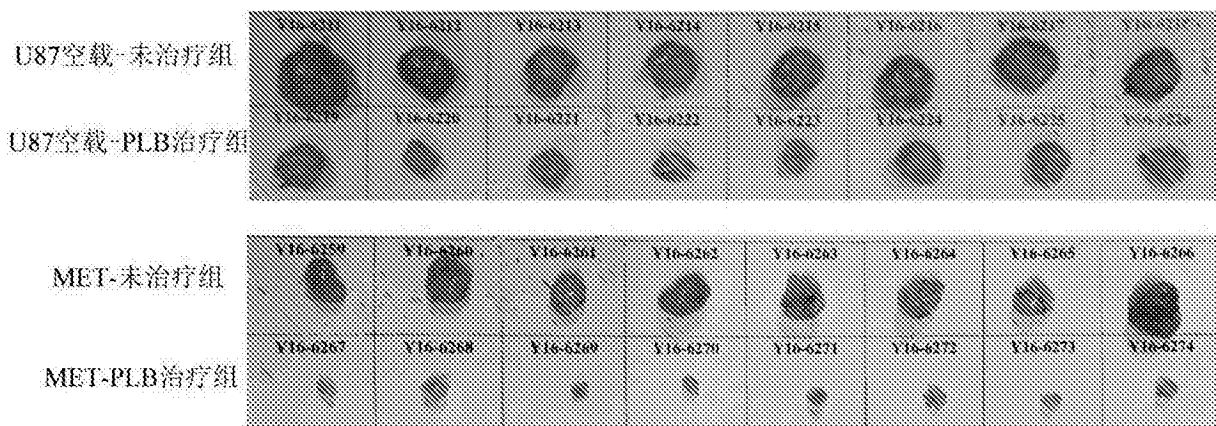


图4

组别	动物号							
1	Y16-6307	Y16-6308	Y16-6309	Y16-6310	Y16-6311	Y16-6312	Y16-6313	Y16-6314
2	Y16-6315	Y16-6316	Y16-6317	Y16-6318	Y16-6319	Y16-6320	Y16-6321	Y16-6322
3	Y16-6323	Y16-6324	Y16-6325	Y16-6326	Y16-6327	Y16-6328	Y16-6329	Y16-6330
4	Y16-6331	Y16-6332	Y16-6333	Y16-6334	Y16-6335	Y16-6336	Y16-6337	Y16-6338
5	Y16-6339	Y16-6340	Y16-6341	Y16-6342	Y16-6343	Y16-6344	Y16-6345	Y16-6346
6	Y16-6347	Y16-6348	Y16-6349	Y16-6350	Y16-6351	Y16-6352	Y16-6353	Y16-6354

图5

专利名称(译)	检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒		
公开(公告)号	CN107356741A	公开(公告)日	2017-11-17
申请号	CN201710517345.8	申请日	2017-06-29
[标]申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
当前申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
[标]发明人	江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇		
发明人	江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇		
IPC分类号	G01N33/531 G01N33/574 G01N33/577		
CPC分类号	G01N33/531 G01N33/57484 G01N33/577		
代理人(译)	耿超 王浩然		
其他公开文献	CN107356741B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒；其中，所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3，所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂；本公开还提供了使用试剂定量检测如上所述的生物标志物来评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒。通过本公开提供的方法和试剂盒能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼治疗的患者，为患者的治疗提供有效指导。

