



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109790584 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780059126.8

(22)申请日 2017.09.12

(30)优先权数据

62/400,420 2016.09.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/051152 2017.09.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/063792 EN 2018.04.05

(71)申请人 梅奥医学教育及研究基金会

地址 美国明尼苏达

(72)发明人 S·J·皮托克 T·J·克里泽尔

A·加多思 A·麦基翁

V·A·伦农 J·P·弗赖尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 傅宇昌

(51)Int.Cl.

*G12Q 1/6886*(2018.01)

*G01N 33/68*(2006.01)

*G01N 33/53*(2006.01)

*G01N 33/574*(2006.01)

权利要求书2页 说明书16页

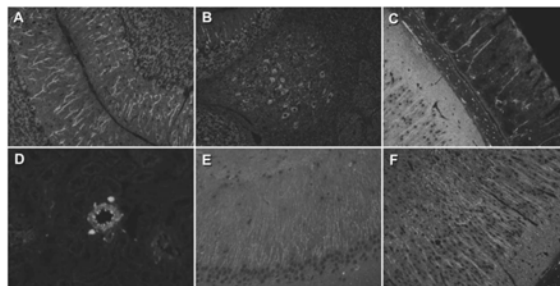
序列表19页 附图16页

(54)发明名称

用于评价和治疗癌症的材料和方法

(57)摘要

本文件提供了用于检测PCA-2-特异性自身抗体的方法和材料,所述PCA-2-特异性自身抗体可能同与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和癌症相关。



1. 用于检测在来自个体的生物学样品中PCA-2-特异性自身抗体的存在或不存在的方法,所述方法包括下列步骤:

使所述生物学样品与MAP1B多肽或其片段相接触,如果所述生物学样品包含所述PCA-2-特异性自身抗体,则形成MAP1B-PCA-2-特异性自身抗体复合物;和

检测所述复合物的存在或不存在。

2. 权利要求1的方法,其中在所述生物学样品中所述PCA-2-特异性自身抗体的存在与在所述个体中的与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症或癌症相关。

3. 权利要求2的方法,其中所述副肿瘤性神经学病症选自由下列各项组成的组:脑炎/脑病、癫痫发作、睡眠障碍、小脑功能障碍/小脑变性/小脑共济失调、视神经病、视网膜病变、运动障碍/非随意运动、眼球运动异常、周围神经病、自主神经功能障碍、神经肌肉连接综合征、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、库欣综合征、抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)、副肿瘤性小脑变性、脑脊髓炎、边缘性脑炎、脑干脑炎、斜视眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征和多肌炎。

4. 权利要求3的方法,其中所述副肿瘤性神经学病症是LEMS。

5. 权利要求2的方法,其中所述癌症选自由下列各项组成的组:小细胞肺癌(SCLC)、肾癌、鳞状细胞皮肤癌、肺外小细胞癌(EPSCC)、前列腺腺癌、原发性肝内胆管癌、尤因肉瘤、鼻咽癌、淋巴瘤、肺大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、垂体肿瘤、甲状腺肿瘤和髓样癌。

6. 权利要求5的方法,其中所述癌症是SCLC。

7. 权利要求1的方法,其中所述方法包括施行Western印迹以检测所述复合物。

8. 权利要求1的方法,其中所述方法包括检测所述复合物的存在。

9. 权利要求1的方法,其中所述方法包括检测所述复合物的不存在。

10. 权利要求1的方法,其中所述生物学样品选自由下列各项组成的组:血清、血浆、脑脊液和血液。

11. 试剂盒,其包含MAP1B多肽或其片段以及关于使用所述MAP1B多肽来检测个体中的PCA-2-特异性自身抗体的使用说明书。

12. 权利要求11的试剂盒,其中所述试剂盒用于诊断在所述个体中与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症或癌症的存在或不存在。

13. 权利要求11的试剂盒,其还包含具有对于MAP1B多肽或其片段的特异性结合亲和力的单克隆抗体。

14. 权利要求11的试剂盒,其还包含PCA-2-特异性自身抗体。

15. 用于治疗具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症的个体的方法,所述方法包括:

将个体鉴定为具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症;和  
向所述个体施用免疫调谐剂。

16. 权利要求15的方法,其中所述将个体鉴定为具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症包括下列步骤:

使来自所述个体的生物学样品与MAP1B多肽或其片段相接触,如果所述生物学样品包含所述PCA-2-特异性自身抗体,则形成MAP1B-PCA-2-特异性自身抗体复合物;和

检测所述复合物的存在。

17. 权利要求15的方法,其中所述免疫调谐剂包括皮质类固醇。

18. 权利要求15的方法,其中所述免疫调谐剂包括环磷酰胺。

19. 权利要求15的方法,其中所述免疫调谐剂包括他克莫司。

## 用于评价和治疗癌症的材料和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年9月27日提交的美国申请系列号62/400,420的优先权。该在先申请的公开内容被认为是本申请的公开内容的一部分,并且以其整体合并入本申请中。

[0003] 背景

### 1. 技术领域

[0004] 本文件涉及用于评价和治疗与2型蒲肯野细胞抗体(PCA-2)-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和癌症的方法和材料。例如,本文件涉及用于使用微管相关蛋白1B(MAP1B)多肽及其片段来检测PCA-2-特异性自身抗体的存在或不存在的方法和材料。

[0005] 2. 背景信息

[0006] 神经限制性自身抗体作为获得性神经学病症(特发性的和副肿瘤性的两者)的血清生物标志物而出现。在2000年,PCA-2被描述为由小细胞肺癌(SCLC)引发的副肿瘤性神经学自身免疫性的IgG生物标志物,其中具有在中枢和周围神经组织以及SCLC细胞中表达的~280-kDa的肿瘤神经胞质抗原(Vernino等人,Ann.Neurol.,47:297-305(2000))。该自身抗体被命名为PCA-2,以区分其与卵巢癌和乳腺癌相关性小脑变性的生物标志物PCA-1(AKA抗-Yo;Greenlee等人,Ann.Neurol.,14:609-13(1983))。

[0007] 概述

[0008] 本文件提供了用于检测与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症的方法和材料,以及用于治疗与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症(例如,神经内分泌肿瘤)的方法和材料。

[0009] 如在本文中所述的,MAP1B是与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症的抗原靶标,所述PCA-2-特异性自身抗体充当小细胞肺癌的强的阳性预测物和关于具有多种多样的神经学表现的副肿瘤性神经学病症的生物标志物。PCA-2-特异性自身抗体(在本文中也称为MAP1B-特异性自身抗体)的检测可以用于支持与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和癌症的诊断。MAP1B在发育中的神经元和神经内分泌肿瘤(例如SCLC)两者中均高度表达,并且可以被靶向以用于治疗副肿瘤性神经学病症。

[0010] 总体而言,本文件的一个方面刻画了用于检测在来自个体的生物样品中PCA-2-特异性自身抗体的存在或不存在的方法。所述方法包括下列步骤或基本上由下列步骤组成:使来自个体的生物样品与MAP1B多肽或其片段相接触,如果所述生物样品包含所述PCA-2-特异性自身抗体,则形成MAP1B-PCA-2-特异性自身抗体复合物;和检测所述复合物的存在或不存在。在所述生物样品中所述PCA-2-特异性自身抗体的存在可能与在所述个体中的与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症或癌症相关。所述副肿瘤性神经学病症可以是脑炎/脑病、癫痫发作、睡眠障碍、小脑功能障碍/小脑变性/小脑共济失调、视神经病、视网膜病变、运动障碍/非随意运动、眼球运动异常、周围神经病、自主神经功能障碍、神经肌肉连接综合征、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、库欣综合征、抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)、副肿瘤性小脑变性、脑脊髓炎、边缘性脑炎、脑干脑炎、斜视眼阵挛-肌阵

挛-共济失调综合征或多肌炎。在一些实施方案中,所述副肿瘤性神经学病症可以是LEMS。所述癌症可以是小细胞肺癌(SCLC)、肾癌、鳞状细胞皮肤癌、肺外小细胞癌(EPSCC)、前列腺腺癌、原发性肝内胆管癌、尤因肉瘤、鼻咽癌、淋巴瘤、肺大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、垂体肿瘤、甲状腺肿瘤或髓样癌。在一些实施方案中,所述癌症可以是SCLC。所述方法还可以包括施行Western印迹以检测所述复合物。所述方法还可以包括检测所述复合物的存在或检测所述复合物的不存在。所述生物学样品可以是血清、血浆、脑脊液或血液。

[0011] 在另一个方面,本文件刻画了试剂盒,其包含MAP1B多肽或其片段以及关于使用所述MAP1B多肽来检测个体中的PCA-2-特异性自身抗体的使用说明书。所述试剂盒可以用于诊断在个体中与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症或癌症的存在或不存在。所述试剂盒还可以包含具有对于MAP1B多肽或其片段的特异性结合亲和力的单克隆抗体。所述试剂盒还可以包含PCA-2-特异性自身抗体。

[0012] 在另一个方面,本文件刻画了用于治疗具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症的个体的方法。所述方法包括下列步骤或基本上由下列步骤组成:将个体鉴定为具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症;和向所述个体施用免疫调谐剂。所述将个体鉴定为具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症的步骤可以包括:使来自所述个体的生物学样品与MAP1B多肽或其片段相接触,如果所述生物学样品包含所述PCA-2-特异性自身抗体,则形成MAP1B-PCA-2-特异性自身抗体复合物;和检测所述复合物的存在。所述免疫调谐剂可以包括皮质类固醇。所述免疫调谐剂可以包括环磷酰胺。所述免疫调谐剂可以包括他克莫司。

[0013] 除非另外定义,在本文中所使用的所有技术和科学术语都具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。在本文中描述了方法和材料以用于在本公开内容中使用;也可以使用本领域中已知的其他合适的方法和材料。所述材料、方法和实例仅是举例说明性的,而并不意在进行限制。在本文中所提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献均通过提及而以其整体合并入本文。在出现冲突的情况下,本说明书(包括定义)将会进行控制。

[0014] 在附图和下面的描述中阐明本发明的一个或多个实施方案的详情。本发明的其他特征、目标和优点将会从所述描述和附图中以及从权利要求书中变得明显。

[0015] 附图描述

[0016] 图1为间接免疫荧光,其显示了来自血清的患者的MAP1B(PCA-2)-特异性IgG(以1:240的稀释度)与小鼠神经系统和其他器官组织的混成体的结合。图版A显示了蒲肯野细胞胞质,并且树突被染成明亮的颜色。还看到分子层(ML)和颗粒层(GL)的突触染色。图版B显示了在小脑齿状神经元的胞质中的强烈的免疫反应性。图版C显示了在胃的平滑肌内在肠肌神经丛和神经纤维内被染成明亮颜色的神经节。在胃粘膜内的神经也被染色。图版D显示了邻近肾血管的自主(交感)神经的强烈的免疫反应性。图版E显示了弥散的“突触”染色和锥体细胞胞质及其树突的染色,在海马的CA-1区域中。图版F显示了在皮质中锥体细胞的树突被染色。弥散的“突触”染色也是明显的。

[0017] 图2A-2B显示,PCA-2 IgG与天然神经蛋白质相结合。A)在患者血清(泳道1和2)中通过IgG(PCA-2)揭示了一个共同的条带(~280kDa,通过参考分子量标准参照物),但是在

对照人血清(泳道3和4)中通过IgG没有揭示出这样的条带。为了验证特异性,将患者IgG在推定的抗原条带和对照条带上进行亲和力纯化。B)将来自推定的抗原条带和对照条带的洗脱物重新施加至混成小鼠组织底基载玻片上,并且与在混成小鼠组织载玻片上全患者血清IgG的原始免疫染色模式进行比较。来自推定的抗原条带的洗脱物揭示出相同的染色模式,如在图1中所显示的。图版A显示,在分子层(ML)和颗粒层(GL)的弥散的“突触”染色的背景上,蒲肯野细胞及其树突被染成明亮的颜色;和图版B显示了在胃的平滑肌内在肠肌神经丛和神经纤维内被染成明亮颜色的神经节。

[0018] 图3A-3B显示,患者IgG与MAP1B免疫反应性在小鼠脑中定位。在一些区域但不是所有区域中还观察到与MAP1A的共定位。A)上排:商购可得的MAP1B自身抗体;中排:患者IgG;和下排:合并的图像。A列显示了小脑蒲肯野细胞和树突,B列显示了在更高的放大倍数下的树突,C列显示了在小脑的齿状核中的神经元细胞,D列显示了邻近肾动脉血管的自主(交感)神经,和E列显示了在胃平滑肌中的具有神经纤维的肠肌神经丛。B)上排:商购可得的MAP1A自身抗体;中排:患者IgG;和下排:合并的图像。图版A显示了肠肌神经丛,其中没有观察到共定位;观察到一些染色,但不是强烈的和弥散的。图版B显示,齿状神经元细胞未被染色。图版C显示了在胃粘膜内的染色。图版D和E显示了分别在小脑蒲肯野细胞和树突中观察到的共定位。

[0019] 图4A-4B显示,在Western印迹中MAP1B自身抗体(A)和患者的IgG(B)与具有相似分子量的蛋白质相结合。小鼠脑蛋白质的Western印迹揭示了商购可得的MAP1B抗体和患者IgG与具有相似分子量的条带的结合以及染色模式。商购可得的针对MAP1A、MAP2和MAP2B的抗体与具有不同分子量的蛋白质相结合。版面A在较低曝光下拍摄以减少信号程度并允许与在版面B中的患者信号相比较。正常对照没有显示出条带。

[0020] 图5A-5B显示了关于与不同Map1B和MAP1A片段的结合而对血清进行的重组Western印迹筛选。A)当在Western印迹上筛选MAP1B片段1重组蛋白时,在患者血清(泳道1、2和3)中通过IgG揭示了一个共同的条带(~110kDa,通过参考分子量标准参照物),但是在对照人血清(泳道4和5)中通过IgG没有揭示出这样的条带。B)用40名个体PCA-2-阳性患者的血清通过Western印迹探测的重组MAP1B和MAP1A蛋白片段。所有的IgG都与MAP1B片段1(多肽1-666)具有反应性;50%与片段2相结合。绿色=阳性;黄色=中等反应性的;橙色=模棱两可地具有反应性的;红色=阴性。用包含MAP1B片段1和MAP1B片段2的重叠区域的合成肽进行的Western印迹揭示,残基540-693构成主要B细胞表位(在40个患者血清中的27个之中结合IgG)。

[0021] 图6显示了通过MAP1B片段1抗原来消除患者IgG。在将患者血清与重组MAP1B一起进行温育后(吸收后,下排),消除了患者IgG的特征性染色模式(吸收前,上排)。图版A显示了小脑蒲肯野细胞和树突。图版B显示了邻近肾动脉血管的自主(交感)神经。图版C显示了在胃平滑肌中的具有神经纤维的肠肌神经丛。图版D显示了在用MAP1B片段1进行吸附后在来自ANNA-1阳性患者的小脑的齿状核中的神经元细胞,没有染色损失。

[0022] 图7显示,SCLC肿瘤表达MAP1B。泳道1-3是用MAP1B商业抗体进行筛选的小细胞肺癌。泳道1,梅奥诊所(Mayo Clinic)小细胞癌细胞系(SCC)-81,阳性;泳道2,SCC-117阴性;泳道3,国立癌症研究所-146(SCLC细胞系)阳性。泳道4为用MAP1B进行筛选的小鼠脑(作为阳性对照)。从中切除了肿瘤的小细胞癌患者的神经学诊断:SCC 2、4、17、18、24(未显

示)-兰-伊肌无力综合征 (LEMS), SCC-21、59 (未显示)-无神经学症状, SCC 81-感觉运动周围神经病, ScC 117-共济失调和感觉神经病, NCI-146-信息不可得。

[0023] 图8显示了人微管相关蛋白1B (MAP1B) 的氨基酸序列 (SEQ ID NO:1)。加有下划线并高亮显示的残基表示片段之间的重叠。高亮显示的残基表示在MAP1B和MAP1A之间的具有8个或更多个氨基酸的同源性区域。

[0024] 图9显示了人微管相关蛋白1A (MAP1A) 的氨基酸序列 (SEQ ID NO:2)。加有下划线并高亮显示的残基表示片段之间的重叠。高亮显示的残基表示在MAP1B和MAP1A之间的具有8个或更多个氨基酸的同源性区域。

[0025] 图10为显示了关于95名患者的临床信息的表格。

[0026] 详细描述

[0027] 在呈现出具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症 (例如, 神经内分泌肿瘤) 的个体的血清中发现特异性IgG自身抗体标志物 (PCA-2)。PCA-2的靶标在本文中鉴定为MAP1B, 其为一种微管相关蛋白, 该微管相关蛋白在中枢和周围神经中遍布存在, 并且在发育中的神经元和神经内分泌肿瘤两者中均高度表达。PCA-2-特异性自身抗体也可以称为MAP1B-特异性自身抗体。

[0028] 本文件提供了用于使用MAP1B多肽或其片段来检测在呈现出具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症的个体中的PCA-2-特异性自身抗体的材料和方法。PCA-2-特异性自身抗体的存在可以用于将所述个体诊断为具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。在本文中还提供了用于治疗呈现出具有与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症的个体的材料和方法。任何适当的个体都可以如在本文中所描述的那样进行诊断或治疗。可以经历在本文中所描述的方法的个体的实例包括 (而非限制): 人、非人灵长类、猴、牛类物种、猪、马、狗和猫。

[0029] 任何适当的与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症都可以通过使用在本文中所描述的方法和材料来进行诊断和/或治疗。副肿瘤性神经学病症涉及在从中枢神经系统至周围神经系统的任何水平上损害神经系统的自身免疫状况或炎症状况。在一些情况下, 与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症可以是与神经内分泌肿瘤相关的神经学病症。与神经内分泌肿瘤相关的副肿瘤性神经学病症包括 (而非限制): 脑炎/脑病、癫痫发作、睡眠障碍、小脑功能障碍/小脑变性/小脑共济失调、视神经病、视网膜病变、运动障碍/非随意运动、眼球运动异常、周围神经病、自主神经功能障碍、神经肌肉连接综合征、兰-伊肌无力综合征 (LEMS)、库欣综合征、抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH)、副肿瘤性小脑变性、脑脊髓炎、边缘性脑炎、脑干脑炎、斜视眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征和多肌炎。例如, 具有LEMS的个体可以通过使用在本文中所描述的方法和材料来进行诊断和/或治疗。在一些情况下, 与PCA-2-特异性自身抗体相关的癌症可以是神经内分泌肿瘤。神经内分泌肿瘤可以在身体的许多不同部位 (例如, 肺、肠、胰腺、胃肠道、胸腺和甲状腺) 中出现。神经内分泌肿瘤的实例包括 (而非限制): SCLC、肾癌、鳞状细胞皮肤癌、肺外小细胞癌 (EPSCC)、前列腺腺癌、原发性肝内胆管癌、尤因肉瘤、鼻咽癌、淋巴瘤、肺大细胞神经内分泌癌 (LCNEC)、胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、垂体肿瘤、甲状腺肿瘤和髓样癌。例如, 具有SCLC的个体可以通过使用在本文中所描述的方法和材料来进行治疗。

[0030] MAP1B多肽和抗-PCA-2抗体

[0031] MAP1B多肽(及其片段)可以用于检测PCA-2-特异性自身抗体。MAP1B多肽序列(以及编码此类多肽的核酸)的实例可以在国立生物技术信息中心(NCBI) GenBank中找到。人MAP1B多肽序列的实例包括(而非限制): GenBank登录号AAA18904(版本AAA18904.1; GI: 473431)、CAM06633(版本CAM06633.1; GI: 122703742)、CAM12311(版本CAM12311.1; GI: 122703744)和P46821(版本P46821.2; GI: 317373388)。另外的MAP1B序列可以例如在公共数据库中找到。一个代表性的人MAP1B序列显示在图8(SEQ ID NO:1)中。在一些情况下, MAP1B多肽的片段可以如在本文中所描述的那样用于检测PCA-2-特异性自身抗体。可以用于检测PCA-2-特异性自身抗体的MAP1B片段的实例可以包括(而非限制): SEQ ID NO:1的片段(例如, SEQ ID NO:1的氨基酸1-666, SEQ ID NO:1的氨基酸576-1990, SEQ ID NO:1的氨基酸1111-1690, SEQ ID NO:1的氨基酸1611-2120, 或SEQ ID NO:1的氨基酸2040-2168)。

[0032] MAP1B多肽或其片段可以在任何适当的情景下提供。在一些情况下, MAP1B多肽或其片段可以处于溶液(例如, 细胞裂解物)中。在一些情况下, MAP1B多肽或其片段可以处于固体底基(例如, 组织, 例如脑(例如, 小脑、中脑、大脑皮质或海马)、肾、肠、胃或其他包含周围神经成分的组织)中。

[0033] 在一些情况下, MAP1A多肽(及其片段)可以用于检测PCA-2-特异性自身抗体。一个代表性的人MAP1A序列显示在图9(SEQ ID NO:2)中。可以用于检测PCA-2-特异性自身抗体的MAP1A片段的实例可以包括(而非限制): SEQ ID NO:2的片段(例如, SEQ ID NO:2的氨基酸1-670, SEQ ID NO:2的氨基酸606-1204, SEQ ID NO:2的氨基酸1181-1720, SEQ ID NO:2的氨基酸1661-2200, 或SEQ ID NO:2的氨基酸2141-2803)。

[0034] 本文件还提供了编码在本文中所描述的MAP1B多肽(或其片段)的核酸和构建体。如在本文中所使用的, 核酸(例如, MAP1B核酸)是指RNA或DNA。如在本文中关于核酸进行使用时, “分离的”是指: (i) 编码MAP1B多肽的部分或全部的核酸序列, 但是不含在基因组中通常位于编码MAP1B的核酸序列的一侧或两侧侧翼的编码序列; 或(ii) 掺入到载体中或掺入到生物体的基因组DNA中从而使得所得的分子不与任何天然存在的载体或基因组DNA相同的核酸。

[0035] MAP1B多肽可以具有偏离野生型MAP1B多肽序列(例如, SEQ ID NO:1)的序列, 其有时被称为变体序列。例如, MAP1B多肽序列可以与SEQ ID NO:1具有至少80%的序列同一性。在一些实施方案中, MAP1B多肽序列可以与SEQ ID NO:1具有至少85%的序列同一性、90%的序列同一性、95%的序列同一性或至少99%的序列同一性。序列同一性百分比通过下述方式来计算: 确定在所比对的核酸或多肽序列中相匹配的位置的数目, 将相匹配的位置的数目分别除以所比对的核苷酸或氨基酸的总数目, 并乘以100。相匹配的位置是指这样的位置, 在所述位置中相同的核苷酸或氨基酸出现在所比对的序列中的相同位置处。所比对的核苷酸或氨基酸的总数目是指对于比对第二序列来说所必需的MAP1B核苷酸或氨基酸的最小数目, 并且不包括与非MAP1B序列(例如与MAP1B相融合的那些)的比对(例如, 强制比对)。所比对的核苷酸或氨基酸的总数目可以相应于完整的MAP1B序列, 或者可以相应于在本文中所定义的全长MAP1B序列的片段。

[0036] 序列可以通过使用合并到BLAST(基本局部比对搜索工具)程序(其可在万维网上的ncbi.nlm.nih.gov处得到)中的由Altschul等人(Nucleic Acids Res., 25:3389-3402(1997))所描述的算法来进行比对。可以进行BLAST搜索或比对以通过使用Altschul等人的

算法来确定在MAP1B核酸分子和任何其他序列或其部分之间的序列同一性百分比。BLASTN是用于比对和比较核酸序列之间的同一性的程序，而BLASTP是用于比对和比较氨基酸序列之间的同一性的程序。当采用BLAST程序来计算在MAP1B序列和另一序列之间的同一性百分比时，使用各自程序的默认参数。

[0037] MAP1B多肽可以获得自人、小鼠或其他哺乳动物的神经元组织、神经元细胞系或表达重组MAP1B核酸的经转染的细胞(例如，哺乳动物、大肠杆菌(E.coli)或酵母)，或者MAP1B多肽可以是合成的。多肽可以是经纯化的。“经纯化的”多肽是指构成在组分混合物中的主要组分(例如，以重量计，30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、95%或更多或者99%或更多)的多肽。多肽可以通过包括亲和层析或免疫吸附亲和柱的方法来进行纯化。

[0038] 在给定MAP1B多肽序列(参见，例如SEQ ID NO:1)的情况下，几乎任何的多肽片段可以通过例如多肽的蛋白水解切割或化学合成来产生。MAP1B多肽的片段可以包含一个或多个表位位点(例如，B细胞表位)。在MAP1B多肽内与T-细胞激活和阻抑有关的表位位点(例如，MHC-I和MHC-II结合表位)可以通过直接研究或者通过使用计算机算法来确定。参见，例如Parker等人(J.Immunol.,152:163(1994))和Southwood等人(J.Immunol.,160:3363(1998))。

[0039] 本文件还提供了具有对于MAP1B多肽或其抗原性片段的特异性结合亲和力的抗体，包括单克隆抗体。在本文中所描述的MAP1B多肽可以用于产生具有对于MAP1B多肽的特异性结合亲和力的单克隆或多克隆抗-MAP1B抗体。此类抗体可以通过使用诸如杂交瘤技术和展示技术的技术来产生。如在本文中所使用的，具有对于MAP1B多肽或其片段的“特异性结合亲和力”的抗-MAP1B抗体被定义为优先结合MAP1B多肽或其片段，但不结合非MAP1B多肽或具有非常低的对于非MAP1B多肽的亲和力的那些抗体。尽管在本文中所描述的MAP1B-特异性自身抗体是IgG抗体，但是重组“抗-MAP1B抗体”可以是任何类别的完整抗体(例如，IgG、IgA、IgM)，具有所希望的特异性结合亲和力的完整抗体的部分或片段(例如，Fab或(Fab)<sub>2</sub>片段)，经改造的单链Fv分子，或嵌合分子，例如包含一种抗体(例如，鼠类来源的)的结合特异性和另一种抗体(例如，人来源的)的其余部分的抗体。

[0040] 本文件还提供了包含一种或多种MAP1B多肽或其片段的制品(例如，试剂盒)。在本文中所描述的制品之中所包含的MAP1B多肽或其片段可以提供在细胞之内、在其中它们是可溶的溶液之中，或者所述MAP1B多肽或其片段可以以冻干形式提供。所述试剂盒可以进一步包含第二物质，所述第二物质例如提供可检测的信号。另外，试剂盒可以包含关于使用所述MAP1B多肽的指导 and/或关于实施在本文中所描述的方法(即，检测在生物学样品中的PCA-2-特异性自身抗体)的指导。

[0041] 在一些情况下，试剂盒可以被设计成包含具有对于MAP1B多肽或其片段的结合亲和力的抗-MAP1B抗体。所述试剂盒还可以包含MAP1B多肽或其片段，以用作结合对照或用于产生标准化定量曲线。所述试剂盒可以进一步包含提供可检测的标记的第二物质。试剂盒典型地包含关于使用抗-MAP1B抗体(例如，用于检测或纯化MAP1B多肽)的指导。

[0042] 检测方法

[0043] 本文件还提供了用于检测PCA-2-特异性自身抗体的方法。PCA-2-特异性自身抗体的存在可以用于诊断与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。在

一些情况下,在具有LEMS的患者中PCA-2-特异性自身抗体的检测可以预测SCLC的存在。MAP1B多肽或其片段可以用在各种免疫学技术中以检测PCA-2-特异性自身抗体。例如,MAP1B多肽可以用在免疫测定法中以检测生物学样品中的PCA-2-特异性自身抗体。在免疫测定法中所使用的MAP1B多肽可以处于细胞裂解物(例如,全细胞裂解物或细胞级分)中,或者可以使用经纯化的MAP1B多肽或其片段,条件是至少一个被PCA-2-特异性自身抗体所识别的抗原性位点保持对于结合来说是可用的。取决于样品的性质,可以使用免疫测定法和免疫细胞化学染色技术中的任一种或两者。酶联免疫吸附测定法(ELISA)、Western印迹和放射免疫测定法可以如在本文中所描述的那样用于检测在生物学样品中PCA-2-特异性自身抗体的存在。

[0044] MAP1B多肽或其片段可以具有或不具有修饰地用于检测PCA-2-特异性自身抗体。多肽可以通过将所述多肽与提供可检测的信号的第二物质共价地或非共价地相组合来进行标记。可以使用多种多样的标记物和缀合技术。可以使用的标记物的一些实例包括:放射性同位素、酶、底物、辅因子、抑制剂、荧光剂、化学发光剂、磁性颗粒等。

[0045] 在本文中所使用的“生物学样品”通常是来自个体的样品。生物学样品的非限制性实例包括:血液、血清、血浆或脑脊液。另外,可以使用实体组织,例如脊髓或脑活组织检查物。

[0046] 在本文中所描述的抗-MAP1B抗体可以用在各种免疫学技术中以用于检测MAP1B多肽。取决于样品的性质,可以使用免疫测定法(例如,放射免疫测定法)和/或免疫组织化学/免疫细胞化学染色技术。液相免疫测定法(例如,竞争性抑制放射免疫测定法)或固相免疫测定法(例如,抗原-捕获或Western印迹分析)也可以用于检测MAP1B多肽。另外,酶联免疫吸附测定法(ELISA)可以用于检测MAP1B多肽的存在。

[0047] 抗-MAP1B抗体可以具有或不具有修饰地用于检测MAP1B多肽。抗-MAP1B抗体可以用多种多样的标记物(包括放射性同位素、酶、底物、辅因子、抑制剂、荧光剂、化学发光剂和磁性颗粒)直接地或间接地进行标记。在一些情况下,可以将具有对于MAP1B多肽的特异性结合亲和力的抗-MAP1B抗体缀合至成像剂。合适的成像剂包括但不限于放射性同位素,例如<sup>32</sup>P、<sup>99</sup>Tc、<sup>111</sup>In和<sup>131</sup>I。

[0048] 用于检测MAP1B多肽和/或PCA-2-特异性自身抗体的方法可以包括从个体中列数或分离PCA-2-特异性自身抗体。该方法可以例如用于监测和/或评价个体的免疫应答、疾病状态和/或治疗应答。

[0049] 治疗方法

[0050] 本文件还提供了用于治疗其免疫系统正在产生PCA-2-特异性自身抗体的个体(例如,人)的方法。

[0051] 在一些情况下,MAP1B多肽可以如在本文中所描述的那样用于诊断个体中的与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症,并且可以向所述个体施用免疫疗法来治疗所述与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。免疫疗法的实例包括(而非限制):免疫调谐(例如,激活免疫疗法或阻抑免疫疗法)、抗原特异性耐受诱导策略(例如,MAP1B-特异性耐受诱导策略)和靶向MAP1B-特异性T细胞和/或B细胞的免疫疗法。可以用于阻抑免疫应答的免疫调谐剂的实例包括(而非限制)免疫抑制剂(例如,皮质类固醇、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、他克莫司、环磷酰胺、利妥昔单抗和/或mTOR

抑制剂)。例如,皮质类固醇可以用于治疗与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。可以用于靶向T细胞的免疫调节剂包括(而非限制)环磷酰胺和/或他克莫司。例如,环磷酰胺和/或他克莫司可以用于治疗与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。

[0052] 在一些情况下,在本文中所描述的MAP1B多肽可以用在单采血液成分术中用以治疗与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症。例如,用于治疗与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和/或癌症的单采血液成分术可以用于从个体中去除PCA-2-特异性自身抗体。用于单采血液成分术(即,从个体中抽取血液、从所述血液中去掉组分并且将所述血液或者耗竭了一种或多种组分的血液输回至所述个体的过程)的方法和体外系统可以如在其他地方(参见,例如,美国专利号4,708,713;5,258,503;5,386,734;和6,409,696)所描述的那样进行使用。在一些情况下,单采血液成分术方法可以用于从个体的体液中去掉PCA-2-特异性自身抗体。所述方法可以包括从个体中抽取体液;从所述体液中去掉实质部分的PCA-2-特异性自身抗体;并且将所述体液输回至所述个体。所去除的抗体可以是任何类别的,例如IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgD、IgA或IgE抗体。

[0053] 如在本文中所使用的,“实质部分”意指去除至少20%(例如,至少:20%;30%;40%;50%;60%;65%;70%;75%;80%;85%;90%;93%;95%;96%;97%;98%;99%;99.5%;99.8%;或甚至100%)的在去除之前在体液中存在的PCA-2-特异性自身抗体。所述体液可以是血浆或任何其他体液,例如淋巴或脑脊液。按照在本文中所描述的方法,从具有PCA-2-相关性自身免疫疾病的个体中耗竭PCA-2-特异性自身抗体可以导致症状中的一种或多种症状的减轻或降低。

[0054] PCA-2-特异性自身抗体的去除通常通过使体液与MAP1B多肽或其片段相接触来进行。可以将所述MAP1B多肽或其片段结合至固体支持物。此类固体支持物可以是(而非限制)膜、纤维、球状珠粒或颗粒,并且可以由水不溶的、优选地多孔的、生物相容的材料(例如,有机聚合物例如琼脂糖、葡聚糖和聚丙烯酰胺,或者无机多孔材料例如多孔玻璃或多孔硅胶)制成。此类材料适合于或可以经调整而适合于(例如,用适当的化学基团进行衍生化)附着MAP1B多肽。

[0055] 当所述体液是血液时,可以将血浆和/或白血细胞与红血细胞(例如,红细胞)分开,并且可以将红血细胞输回至所述个体(有或没有白血细胞)。通常,将血细胞与人工血浆而非其原始血浆一起输回至所述个体。在去除所述体液后,可以向所述个体施用“替代液”(例如,生理盐水)。备选地,在单采血液成分术过程中可以选择性地从血浆中去掉PCA-2-特异性自身抗体,并且可以将血细胞与耗竭了PCA-2-特异性自身抗体的血浆相混合和然后作为混合物再输注到所述个体中。

[0056] 所述系统可以是连续的系统,其中例如将血液从血管(例如,动脉或静脉)中泵出并在用MAP1B多肽进行衍生化的固体支持物上经过,并且直接泵回到所述个体的血管中。当在不连续的系统时,可以在使血浆在固体支持物上经过之前将血细胞与血浆分开。

[0057] 本文件还提供了用于对在个体中的表达MAP1B多肽的细胞成像的方法。所述方法可以包括:向所述个体施用有效量的用成像剂(例如, $^{32}\text{P}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 或 $^{131}\text{I}$ )进行标记的具有对于MAP1B多肽的特异性结合亲和力的抗-MAP1B抗体,以结合从细胞中释放出的或在细胞

中可及的MAP1B多肽;和检测任何如此形成的复合物。抗-MAP1B抗体的合适量是对于使细胞成像来说有效的任何量,例如,经标记的抗-MAP1B抗体具有大约0.1mCi至大约50.0mCi。另外,抗-MAP1B抗体的有效量可以为大约0.01mg至大约100mg的量。

[0058] 本发明将会在下面的实施例中进一步进行描述,所述实施例并不限制在权利要求书中所描述的本发明的范围。

## 实施例

[0059] 实施例1:在与小细胞肺癌相关的副肿瘤性神经学病症中PCA-2的靶标和抗原

[0060] 在2000年,2型蒲肯野细胞抗体(PCA-2)被描述为由小细胞肺癌(SCLC)引发的副肿瘤性神经学自身免疫性的IgG生物标志物,其中具有在中枢和周围神经组织以及SCLC细胞中表达的~280-kDa的肿瘤神经胞质抗原。将PCA-2筛选合并到梅奥诊所的关于副肿瘤性神经自身抗体的综合血清学评价中。该实施例将该自身抗原鉴定为微管相关蛋白家族的成员(MAP1B),并且进一步定义了PCA-2的临床、肿瘤学和免疫组织化学特征。

[0061] 患者

[0062] 梅奥诊所机构审查委员会(Mayo Clinic Institutional Review Board)批准了组织获取和患者病史检查。在1993年1月和2016年5月30日之间,梅奥诊所神经免疫学实验室(Mayo Clinic Neuroimmunology Laboratory)在服务基础上测试了大约五十万份提交用于副肿瘤性神经自身抗体评价的血清或脑脊液(CSF)样本。在118名具有以免疫组织化学方式或通过Western印迹证明的PCA-2 IgG的患者中,对于96名患者至少一份存档的冷冻样本是可行的(92名是血清和4名是CSF),和对于95名患者临床信息是可行的,其中22名是通过梅奥诊所的医疗记录和73名是通过与有关医师的交流。对照血清(98份)包括:33名健康受试者(Mayo Clinic Biobank),17名具有各式各样的免疫性疾病的患者(6名具有系统性红斑狼疮[SLE],6名具有舍格伦综合征,5名具有高丙球蛋白血症),15名具有多发硬化的患者,和32名具有与IgG自身抗体相关的神经学自身免疫性的患者,所述IgG自身抗体显著地与小脑蒲肯野细胞的胞质(17份PCA-1阳性的)(Greenlee等人,Ann Neurol 1983,14:609-13)以及与小脑蒲肯野细胞的胞质及其树突两者(16份肌醇三磷酸受体(ITPR)-1阳性的;Jarvis等人,J Neuroinflammation 2014,11:206)具有反应性。

[0063] 免疫组织化学染色

[0064] 间接免疫荧光测定法(IFA):在经冷冻切片的成年小鼠组织混成体(4 $\mu$ m)上进行使用患者血清和CSF以及商业的单克隆和多克隆抗体的筛选:小脑、中脑、大脑皮质、海马、肾和肠。切片用4%低聚甲醛固定1分钟,用在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的0.5%3-[ (3-胆酰胺丙基)二甲基铵]-1-丙磺酸盐(CHAPS)渗透化1分钟,用正常的山羊血清(在PBS中10%)封闭1小时。用PBS漂洗后,施加患者样本(用牛肝粉预吸收的血清,1:240稀释;未吸收的CSF,1:2稀释),或者具有下述特异性的商业IgG:MAP1A,兔多克隆,Santa Cruz Biotechnology Inc.(Dallas,TX,USA);MAP1B,小鼠单克隆,BD Transduction Laboratories,San Jose,CA,USA;MAP1B,兔多克隆,Protein Tech(Rosemont,IL,USA)。在40分钟和PBS洗涤后,施加物种特异性抗-IgG(缀合有FITC或TRITC;Southern Biotechnology Associates,Inc.(Birmingham,AL,USA)),并且使用ProLong Gold防褪色介质(含有DAPI;Molecular Probes ThermoFisher Scientific,USA)来封固盖玻片。使用装配有Olympus DP73高性能Peltier

冷却17.28兆像素相机的Olympus BX51偏振光显微镜来捕获荧光图像。对产生阳性结果的患者样本以双倍稀释法进行滴定以确定自身抗体检测的终点。

[0065] 通过共聚焦显微术的双重染色:共定位研究采用了患者血清和对于MAP1A或MAP1B特异的商业IgG。山羊IgG二抗是缀合有TRITC或FITC的并且特异于兔或小鼠IgG (Southern Biotechnology Associates, Inc. (Birmingham, AL, USA)), 山羊抗人IgG是缀合有alexa fluor 594的 (Molecular Probes ThermoFisher Scientific, USA)。使用Zeiss LSM780显微镜 (63X或40X水浸透镜) 来捕获共聚焦图像。

[0066] 蛋白纯化和测序

[0067] 抗原制备:所有步骤都在4°C下进行。将成年小鼠小脑和SCLC肿瘤异种移植物 (Lennon等人, The Journal of clinical investigation 2003, 111:907-13; Yu等人, Ann Neurol 2001, 49:146-54) 通过使用组织匀浆器进行匀浆, 其中使用缓冲液, 3mL/g (10mM HEPES pH 7.4, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA和完全蛋白酶抑制剂混合物 [Roche Indianapolis, IN, USA])。通过离心 (150,000g, 30分钟) 来使匀浆物澄清, 并且将上清液贮存于-80°C。

[0068] 抗体纯化:将小脑蛋白质在5%聚丙烯酰胺凝胶 (PAGE) 中以电泳方式分开, 然后以电泳方式转移至硝酸纤维素膜, 并且在包含10%奶粉的缓冲液 (20mM Tris, pH 7.6, 137mM 氯化钠, 0.1% Tween-20) 中进行封闭。从硝酸纤维素上切下纵向边缘条 (0.5cm), 并且用患者IgG进行探测以定位免疫反应性条带 (~280kDa)。将包含处于大约280kDa处的反应性条带 (9.5X 0.8cm) 的硝酸纤维素的其余未曝光的中心区域水平地切下 (并且还有来自非反应性区域的对照条)。将患者血清 (以1:500稀释) 施加至切下的硝酸纤维素条1小时, 并且在彻底洗涤后, 将结合的人IgG在100mM乙酸中洗脱, 中和, 逆PBS进行透析, 并浓缩。为了确证PCA-2特异性, 在小鼠组织切片上通过IFA来测试洗脱出的IgG。

[0069] 蛋白纯化和测序:将患者的经亲和力纯化的IgG复合至G蛋白磁珠 (Dynabeads, Invitrogen ThermoFisher Scientific, USA)。在洗涤后, 添加小脑蛋白质提取物 (1小时), 重复进行洗涤, 并且将珠粒在2x样品缓冲液中煮沸5分钟。将洗脱出的样品在5% (PAGE) 中进行电泳, 并且通过考马斯G-250 (Bio-Rad, Hercules, California, USA) 染色和通过Western印迹来定位蛋白质。从经染色的凝胶上切下免疫反应性条带, 还原, 用碘乙酰胺进行烷基化, 并且用胰蛋白酶进行消化。通过使用毫微高压液相色谱法电喷雾串联质谱法 (nano-LC-ESI-MS/MS) 来分析在经消化的样品中的肽。

[0070] 构建体:将编码全长MAP1A和MAP1B蛋白 (Genecopoeia Clone#H0C23132和H0C23292) 的cDNA用作用于使用Pfx (Invitrogen) 或AmpliTaq (Applied Biosystems) DNA聚合酶的扩增反应的模板。将这两种基因的编码区扩增为五个单独的片段 (表1), 并且克隆到pET102D细菌表达载体 (Invitrogen) 中。选择克隆, 并且通过Sanger测序来验证序列完整性。将BL-21细胞 (Invitrogen) 用质粒DNA进行转化, 在抗生素选择下进行生长, 并且在0.5-0.8的光密度时, 用IPTG (400mM) 进行诱导。在37°C下额外的2.5小时后, 使细胞形成粒状沉淀, 并且通过提取 (50mM NaPO<sub>4</sub>, 400mM NaCl, 100mM KCl, 10%甘油, 0.5% Triton X-100, 10mM咪唑) 和Western印迹 (马的缀合有辣根过氧化物酶的V5表位标签-特异性IgG [Invitrogen]) 来验证蛋白质表达。

[0071] 用MAP1B进行的患者血清的吸收

[0072] 在与牛肝粉末一起进行温育后, 将来自2名MAP1B (PCA-2) IgG-阳性患者 (患者74、

82,表2)和1名阳性ANNA-1(抗-Hu)患者的50 $\mu$ L血清与10 $\mu$ L的重组MAP1B蛋白片段1一起温育过夜。在温育后,在小鼠组织切片上通过IFA来检测血清。

[0073] 结果

[0074] 自身抗体的表征

[0075] 神经抗原的免疫组织化学分布:PCA-2抗原的免疫组织化学分布的最初报告记录了小脑蒲肯野神经元核周质和树突(图1a)、齿状神经元(图1b)、延伸到胃粘膜中的肠肌神经节和肠神经(图1c)和神经支配肾的交感神经(图1d)的引人注目的细胞质染色。对在延伸的小鼠组织底基中所呈现的另外的CNS区域进行的检查揭示了在大脑皮质和海马的富含突触的区域上的弥散的发光(图1e、f)以及海马锥体神经元(主要为CA-1)和大脑皮质的树突的染色(图1e、1f)。

[0076] 自身抗原的免疫化学表征

[0077] PCA-2 IgG与 $\sim$ 280kDa的天然神经蛋白质相结合:用患者IgG进行的小鼠脑蛋白质的Western印迹探测确证了一个共同的免疫反应性条带, $\sim$ 280kDa;对照人IgG是非反应性的(图2A)。从硝酸纤维素的免疫反应性区域(而非从对照区域)洗脱出的IgG复制了原始患者血清IgG免疫染色模式,当施加至小鼠组织切片时(图2B;与图1相比较)。由洗脱出的IgG(当固定在磁珠上时)所捕获的蛋白质的质谱法分析鉴定出三种 $\sim$ 280kDa质量的候选蛋白质:MAP 1B(270kDa)、MAP1A(326kDa)和MAP2(199kDa)(Sato-Yoshitake等人,Neuron 1989, 3:229-38;Lim等人,J Biol Chem 2000,275(27):20578-87)。

[0078] 共聚焦显微术支持MAP1B为首要抗原靶标。对于MAP1B特异的商业IgG在小鼠组织上产生与患者IgG相同的染色模式(图3A)。MAP1A-特异性IgG在一些而非所有神经系统区域中产生类似的模式(图3B)。由MAP2 IgG所产生的染色模式不与患者IgG相似(未显示)。

[0079] 抗原的Western印迹表征:Western印迹分析揭示,重组MAP1B具有与由患者IgG所鉴定出的天然蛋白质相同的电泳迁移率(图4);MAP1A和MAP2两者都是不同的,如由它们的已知特性所预测的那样(Sato-Yoshitake等人,Neuron 1989,3:229-38)。

[0080] MAP1B的片段1(包括残基1-666)包含被PCA-2所识别的主要抗原性区域:MAP1B和MAP1A基因两者的编码区均被扩增为五个独立的片段(表1),它们重叠大约60-70个残基(图8)。对于所有10个片段(MAP1A#1-5,MAP1B#1-5),就多肽反应性IgG通过Western印迹来测试来自40名PCA-2 IgG-阳性患者的血清(以1:500稀释)或CSF(以1:50稀释)。在40份样本中的40份之中的IgG与MAP1B#1相结合(图5);在少数患者中的另外的IgG与其他MAP片段相结合(图5)。通过Western印迹,在其余57份PCA-2 IgG阳性血清中的55份之中的IgG与MAP1B片段1相结合。

[0081] 表1. 编码全长MAP1A和MAP1B蛋白的cDNA充当用于PCR扩增反应的模板。每个基因的编码区被扩增为五个独立的片段,并且被克隆到细菌表达载体中。

[0082]

	片段号	所包括的氨基酸	在片段中的氨基酸的数目	与前一片段重叠的残基的数目
<b>MAP1A</b>	<b>1</b>	<b>1-670</b>	<b>670</b>	<b>N/A</b>
	<b>2</b>	<b>606-1240</b>	<b>635</b>	<b>65</b>
	<b>3</b>	<b>1181-1720</b>	<b>540</b>	<b>60</b>
	<b>4</b>	<b>1661-2200</b>	<b>540</b>	<b>60</b>
	<b>5</b>	<b>2141-2803</b>	<b>663</b>	<b>60</b>
<b>MAP1B</b>	<b>1</b>	<b>1-666</b>	<b>666</b>	<b>N/A</b>
	<b>2</b>	<b>576-1190</b>	<b>615</b>	<b>91</b>
	<b>3</b>	<b>1111-1690</b>	<b>580</b>	<b>80</b>
	<b>4</b>	<b>1611-2120</b>	<b>510</b>	<b>80</b>
	<b>5</b>	<b>2040-2468</b>	<b>428</b>	<b>80</b>

[0083] 微管相关蛋白1A和1B[智人(Homo sapiens)]

[0084] 重组MAP1B蛋白取消由患者IgG进行的组织结合：两名PCA-2阳性患者的血清与MAP1B片段1一起的预温育废除了PCA-2 IgG染色模式(图6A-C)。该预温育没有减少在具有SCLC-相关的副肿瘤性神经学自身免疫性的对照患者的血清中的ANNA-1(抗-Hu) IgG的免疫染色强度(图6D)。

[0085] MAP1B自身免疫性的多样的神经学伴随物

[0086] 对于95名患者临床信息是可得的(表3,图10)。在神经学症状发作时的中值年龄为68岁(22-89岁);55名患者(47%)为女性,和82%(55/67)具有烟草使用史。神经学展现有不同,并且在大多数的病例中,症状和征候在发作时是亚急性的(61%)。

[0087] 表2.在MAP1B-IgG(PCA-2)阳性患者中的主要神经学表现、MRI发现和共存的神经抗体。

[0088]

所涉及的水平	患者数目 (%) (在 95 名患者 中可得的数据)	神经学表现	
大脑皮质	30 (30%)	脑病/认知减退 (26), 边缘性脑炎 (7), 继发性全面性癫痫发作 (3), 复杂性部分癫痫发作 (7), 嗜睡 (5), 幻觉 (3), 人格改变 (3), 妄想狂 (2)	
间脑	6 (6%)	睡眠障碍: 失眠症 (5), 睡眠过度 (1)	
小脑	36 (38%)	仅共济失调 (30)	
视神经/视网膜	8 (8%)	视神经病 (4 名, 2 名在 MRI 上具有 ON 增强) - 3 名具有 CRMP5-IgG, 视网膜累及 (5) - 2 名具有 CRMP5-IgG 累及	
脑干/ 基底神经节		5 名帕金森综合征/肌张力失常/舞蹈病 (所有 3 名具有舞蹈病的患者具有 CRMP-5 IgG, 2 名具有肌张力失常的患者中的 1 名具有双载蛋白 IgG), 7 名复视和眼球运动异常 (7 名, 3 名具有 CRMP-5 和 1 名具有 ANNA-1), 恶心和呕吐 (1)	
周围神经	50 (53%)	感觉异常 (22), 疼痛/烧灼感/感觉迟钝 (9), 肌无力 (13)	
躯体神经	43 (45%)		
自主神经	14 (15%)	直立姿势 (2), GI 能动力障碍 (8),	
神经肌肉连接	5 (5%)	兰-伊综合征	
多病灶展现	45 (47%)		
共存的神经营自身抗体的频率 (118 名患者中可得的本样本)			
抗体特异性	患者数目 (%)	Ab	患者数目 (%)
CRMP5	30 (25%)	ANNA-1	15 (13%)
VGCC P/Q 型	24 (20%)	GAD 65	18 (15%)
VGKC 复合物*	8 (7%)	$\alpha 3$	7 (6%)
ARBi	4 (3%)	GABA-B	3 (3%)
双载蛋白	2 (2%)	VGCC N 型	2 (2%)

[0089]

<b>AMPA</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>AGNA-1 (Sox-1)</b>	<b>2 (2%)</b>
<b>&gt;1 种共存的</b>	<b>10 (8%)</b>		
<b>MRI 发现 (在 44 名患者中可得的 MRI 扫描)</b>			
<b>发现</b>	<b>患者数目 (%)</b>	<b>共存的神经自身抗体</b>	<b>神经学表现</b>
<b>正常 Mri</b>	<b>15 (35)</b>		
<b>非特异性变化</b>	<b>8 (18)</b>		
<b>脊柱累及</b>	<b>5 (11)</b>	<b>ANNA-1 (1)</b>	<b>感觉神经病 (2), 小脑的 (2), 边缘性脑炎 (1), 脊髓病 (2)</b>
<b>脑萎缩</b>	<b>4 (9)</b>	<b>CRMP-5 (2), ANNA-1 (1)</b>	<b>小脑的 (4), 神经病 (1), 边缘性脑炎 (1)</b>
<b>小脑萎缩</b>	<b>3 (7)</b>	<b>ANNA-1 (1), CRMP-5 (1)</b>	<b>小脑的 (3)</b>
<b>弥漫性白质损伤</b>	<b>3 (7)</b>		<b>脊髓病 (1), 小脑的 (1)</b>
<b>视神经累及</b>	<b>2 (5)</b>	<b>CRMP-5 (1)</b>	<b>视神经病/神经炎</b>
<b>脑膜增强</b>	<b>2 (5)</b>		<b>脑病 (1), 小脑的 (1), 神经病 (1)</b>
<b>颞叶累及</b>	<b>2 (5)</b>	<b>ANNA-1 (2), CRMP-5 (1)</b>	<b>边缘性脑炎 (2)</b>
<b>尾状核萎缩</b>	<b>1 (2)</b>		<b>不随意运动</b>
<b>臂丛</b>	<b>1 (2)</b>		<b>臂丛炎 (双侧)</b>

[0090] \*96份可得的血清中没有一份是对于抗富亮氨酸神经胶质瘤失活1 (LGI1) 或接触蛋白相关蛋白样2 (CASPR2) 抗体来说阳性的。

[0091] 在50名患者中报告了周围神经病(最常见的展现) (53%); 44名具有感觉运动神经病(在16名中通过EMG确证); 14名具有自主神经功能异常; 和在34名患者中神经系统的其他水平受到影响。在36名患者中报告了小脑功能障碍(38%)。皮质/皮质下累及也是常常遇到的; 在26名患者中报告了脑病/认知减退(27%), 其中5名具有癫痫发作。

[0092] 十名患者具有可归因于前视觉系统的症状。下述发现记录在医学/实验室记录中: 3名中盘水肿, 4名中视神经累及(3名具有CRMP-5 IgG), 2名中在MRI上的视神经增强(1名具有CRMP-5 IgG), 5名中视网膜病变(3名具有CRMP-5 IgG)。

[0093] 在118名患者中的79名之中(67%) 检测到共存的神经抗体(表2)。两种最常见的为CRMP5-IgG(25%) 和电压门控钙通道抗体(22%)。

[0094] 在44名患者中, 对于检查, MRI脑报告是可得的: 15名(35%) 是正常的, 8名(18%)

在脑中具有非特异性的白质变化,和20名患者(45%)在MRI上具有实质变化(表2)。最常见的疾病相关的发现是脊髓累及(5名具有T2超高强度,3名具有增强)、大脑萎缩(4名)、视神经累及(2名,1名具有增强)和颞叶累及(2名)。

[0095] 在5名具有脊髓累及的患者中的4名、2名具有脑膜增强的患者中的2名和2名具有视神经累及的患者中的1名之中检测到单独的MAP1B-IgG(其他患者具有共存的CRMP-5 IgG)。超过一半的具有小脑或大脑萎缩和颞累及的患者具有另外的抗体,包括CRMP5-IgG和ANNA-1。

[0096] 对于29名患者,CSF检查的结果是可得的:15名(52%)具有多形性白细胞增多(中值白细胞计数,20个,范围6-162个,正常参考范围 $\leq$ 5个/高倍视野);21名(74%)具有升高的蛋白质(中值60mg/dL,范围37-203,正常 $\leq$ 35mg/dL)。

[0097] MAP1B-IgG (PCA-2)的肿瘤学关联

[0098] 在84名具有足够的肿瘤学评价信息的患者中,在66名中发现了癌症(79%;表3)。在44名异乎寻常地为血清阳性的患者中检测频率更高(89%)。肺癌是最常见的(所有癌症的80%)。小细胞癌以3倍的程度比非小细胞肺癌更常见(46%和17%, $P<0.01$ )。在55%的病例中,癌症诊断遵循神经学展现。对于39名具有SCLC和足够的随访信息的患者中的14名,中值存活为54个月(范围为3-164个月)。

[0099] 表3.在具有足够的肿瘤学评价的PCA-2 IgG-阳性的患者中检测到的癌症的数目(%频率)和类型。

[0100]

癌症类型 (n/%)		PCA-2 IgG (具有或没有 其他神经 自身抗体) n = 85	仅 PCA-2 IgG n = 45	癌症诊断遵 循神经学展 现 n (%)	存活, 患者数目† 月数; 中值 (范围)	
					在最后一次 随访时活着	在最后一次 随访时已故
均为恶性肿瘤		67 (79%) **	40 (88.8%)	36 (53.7%)	6; 43 (2.5-86)	16; 20.5 (3-164)
肺	SCLC	39 (46%)	18 (40%)	26 (38.8%)	3; 84 (60-86)	11; 22 (3-164)
	NSCLC	14 (16%)	11 (24.4%)	6 (9%)	1; 4	4; 15 (3-42)
乳腺		5 (6%) ***	3 (6.7%)	0	NA	NA
其他恶性肿瘤*		9 (11%)	8 (17.8%)	3 (4.5%)	N=2, 14.25 (2.5-26)	n=1, 23

[0101] \*肾癌(1),鳞状细胞皮肤癌(1),肺外小细胞癌-胰腺(1),前列腺腺癌(2),原发性肝内胆管癌(1),尤因肉瘤(1),鼻咽癌(1),淋巴瘤(1)。

[0102] \*\*65名经组织学证实,2名基于PET/成像

[0103] \*\*\*均为女性

[0104] † 对于仅22名患者可得的关于存活的长期随访数据

[0105] NA=没有可得的数据

[0106] 用商业的MAP1B-特异性IgG对从10个SCLC肿瘤细胞系中提取的蛋白质进行的

Western印迹分析确证了在6个SCLC肿瘤细胞系中的MAP1B蛋白表达(图7)。

[0107] 对于仅26名患者,关于对免疫疗法的应答的数据是可得的:14名具有医师报告的来自免疫抑制的受益(神经学症状得到稳定或改善);16名中的8名具有有益的对皮质类固醇的应答,4名中的3名具有有益的对血浆去除术的应答,2名中的2名具有有益的对环磷酰胺的应答,和2名中的0名具有有益的对高剂量IV免疫球蛋白的应答。在用于癌症的化学疗法后,在15名患者中的11名之中报告了一些神经学益处。

[0108] 这些结果证明,MAP1B(即,PCA-2自身抗原)代表了在副肿瘤性神经学病症中的新型靶标,其具有高的关于SCLC的预测值。相比于其他认可的副肿瘤性神经自身抗体而言,它的相对高的盛行证明在综合副肿瘤性神经自身抗体评价中对其进行测试是正确的。

[0109] 其他实施方案

[0110] 应当理解,尽管本公开内容已经结合其详细描述进行了描绘,但是前面的描述旨在举例说明,而非限制本公开内容的范围,本公开内容的范围由所附的权利要求书的范围来限定。其他方面、优点和修饰在下面的权利要求书的范围之内。

## 序列表

<110> Mayo Foundation for Medical Education and Research

<120> 用于评价和治疗癌症的材料和方法

<130> 07039-1596W01

<150> US 62/400,420

<151> 2016-09-27

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2468

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

```

Met Ala Thr Val Val Val Glu Ala Thr Glu Pro Glu Pro Ser Gly Ser
1           5           10           15
Ile Ala Asn Pro Ala Ala Ser Thr Ser Pro Ser Leu Ser His Arg Phe
           20           25           30
Leu Asp Ser Lys Phe Tyr Leu Leu Val Val Val Gly Glu Ile Val Thr
           35           40           45
Glu Glu His Leu Arg Arg Ala Ile Gly Asn Ile Glu Leu Gly Ile Arg
           50           55           60
Ser Trp Asp Thr Asn Leu Ile Glu Cys Asn Leu Asp Gln Glu Leu Lys
65           70           75           80
Leu Phe Val Ser Arg His Ser Ala Arg Phe Ser Pro Glu Val Pro Gly
           85           90           95
Gln Lys Ile Leu His His Arg Ser Asp Val Leu Glu Thr Val Val Leu
           100          105          110
Ile Asn Pro Ser Asp Glu Ala Val Ser Thr Glu Val Arg Leu Met Ile
           115          120          125
Thr Asp Ala Ala Arg His Lys Leu Leu Val Leu Thr Gly Gln Cys Phe
           130          135          140
Glu Asn Thr Gly Glu Leu Ile Leu Gln Ser Gly Ser Phe Ser Phe Gln
145          150          155          160
Asn Phe Ile Glu Ile Phe Thr Asp Gln Glu Ile Gly Glu Leu Leu Ser
           165          170          175
Thr Thr His Pro Ala Asn Lys Ala Ser Leu Thr Leu Phe Cys Pro Glu
           180          185          190
Glu Gly Asp Trp Lys Asn Ser Asn Leu Asp Arg His Asn Leu Gln Asp

```

195	200	205
Phe Ile Asn Ile Lys Leu Asn Ser Ala Ser Ile Leu Pro Glu Met Glu		
210	215	220
Gly Leu Ser Glu Phe Thr Glu Tyr Leu Ser Glu Ser Val Glu Val Pro		
225	230	235
Ser Pro Phe Asp Ile Leu Glu Pro Pro Thr Ser Gly Gly Phe Leu Lys		
245	250	255
Leu Ser Lys Pro Cys Cys Tyr Ile Phe Pro Gly Gly Arg Gly Asp Ser		
260	265	270
Ala Leu Phe Ala Val Asn Gly Phe Asn Met Leu Ile Asn Gly Gly Ser		
275	280	285
Glu Arg Lys Ser Cys Phe Trp Lys Leu Ile Arg His Leu Asp Arg Val		
290	295	300
Asp Ser Ile Leu Leu Thr His Ile Gly Asp Asp Asn Leu Pro Gly Ile		
305	310	315
Asn Ser Met Leu Gln Arg Lys Ile Ala Glu Leu Glu Glu Gln Ser		
325	330	335
Gln Gly Ser Thr Thr Asn Ser Asp Trp Met Lys Asn Leu Ile Ser Pro		
340	345	350
Asp Leu Gly Val Val Phe Leu Asn Val Pro Glu Asn Leu Lys Asn Pro		
355	360	365
Glu Pro Asn Ile Lys Met Lys Arg Ser Ile Glu Glu Ala Cys Phe Thr		
370	375	380
Leu Gln Tyr Leu Asn Lys Leu Ser Met Lys Pro Glu Pro Leu Phe Arg		
385	390	395
Ser Val Gly Asn Thr Ile Asp Pro Val Ile Leu Phe Gln Lys Met Gly		
405	410	415
Val Gly Lys Leu Glu Met Tyr Val Leu Asn Pro Val Lys Ser Ser Lys		
420	425	430
Glu Met Gln Tyr Phe Met Gln Gln Trp Thr Gly Thr Asn Lys Asp Lys		
435	440	445
Ala Glu Phe Ile Leu Pro Asn Gly Gln Glu Val Asp Leu Pro Ile Ser		
450	455	460
Tyr Leu Thr Ser Val Ser Ser Leu Ile Val Trp His Pro Ala Asn Pro		
465	470	475
Ala Glu Lys Ile Ile Arg Val Leu Phe Pro Gly Asn Ser Thr Gln Tyr		
485	490	495
Asn Ile Leu Glu Gly Leu Glu Lys Leu Lys His Leu Asp Phe Leu Lys		
500	505	510

Gln Pro Leu Ala Thr Gln Lys Asp Leu Thr Gly Gln Val Pro Thr Pro  
 515 520 525  
 Val Val Lys Gln Thr Lys Leu Lys Gln Arg Ala Asp Ser Arg Glu Ser  
 530 535 540  
 Leu Lys Pro Ala Ala Lys Pro Leu Pro Ser Lys Ser Val Arg Lys Glu  
 545 550 555 560  
 Ser Lys Glu Glu Thr Pro Glu Val Thr Lys Val Asn His Val Glu Lys  
 565 570 575  
 Pro Pro Lys Val Glu Ser Lys Glu Lys Val Met Val Lys Lys Asp Lys  
 580 585 590  
 Pro Ile Lys Thr Glu Thr Lys Pro Ser Val Thr Glu Lys Glu Val Pro  
 595 600 605  
 Ser Lys Glu Glu Pro Ser Pro Val Lys Ala Glu Val Ala Glu Lys Gln  
 610 615 620  
 Ala Thr Asp Val Lys Pro Lys Ala Ala Lys Glu Lys Thr Val Lys Lys  
 625 630 635 640  
 Glu Thr Lys Val Lys Pro Glu Asp Lys Lys Glu Glu Lys Glu Lys Pro  
 645 650 655  
 Lys Lys Glu Val Ala Lys Lys Glu Asp Lys Thr Pro Ile Lys Lys Glu  
 660 665 670  
 Glu Lys Pro Lys Lys Glu Glu Val Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Ile  
 675 680 685  
 Lys Lys Glu Glu Lys Lys Glu Pro Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Thr  
 690 695 700  
 Pro Pro Lys Glu Val Lys Lys Glu Val Lys Lys Glu Glu Lys Lys Glu  
 705 710 715 720  
 Val Lys Lys Glu Glu Lys Glu Pro Lys Lys Glu Ile Lys Lys Leu Pro  
 725 730 735  
 Lys Asp Ala Lys Lys Ser Ser Thr Pro Leu Ser Glu Ala Lys Lys Pro  
 740 745 750  
 Ala Ala Leu Lys Pro Lys Val Pro Lys Lys Glu Glu Ser Val Lys Lys  
 755 760 765  
 Asp Ser Val Ala Ala Gly Lys Pro Lys Glu Lys Gly Lys Ile Lys Val  
 770 775 780  
 Ile Lys Lys Glu Gly Lys Ala Ala Glu Ala Val Ala Ala Ala Val Gly  
 785 790 795 800  
 Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Val Met Ala Ala Ala Gly Ile Ala Ala  
 805 810 815  
 Ile Gly Pro Ala Lys Glu Leu Glu Ala Glu Arg Ser Leu Met Ser Ser

820	825	830
Pro Glu Asp Leu Thr Lys Asp Phe	Glu Glu Leu Lys Ala Glu Glu Val	
835	840	845
Asp Val Thr Lys Asp Ile Lys Pro Gln	Leu Glu Leu Ile Glu Asp Glu	
850	855	860
Glu Lys Leu Lys Glu Thr Glu Pro Val	Glu Ala Tyr Val Ile Gln Lys	
865	870	875
880		
Glu Arg Glu Val Thr Lys Gly Pro Ala	Glu Ser Pro Asp Glu Gly Ile	
885	890	895
Thr Thr Thr Glu Gly Glu Gly Glu Cys	Glu Gln Thr Pro Glu Glu Leu	
900	905	910
Glu Pro Val Glu Lys Gln Gly Val Asp	Asp Ile Glu Lys Phe Glu Asp	
915	920	925
Glu Gly Ala Gly Phe Glu Glu Ser Ser	Glu Thr Gly Asp Tyr Glu Glu	
930	935	940
Lys Ala Glu Thr Glu Glu Ala Glu Glu	Pro Glu Glu Asp Gly Glu Glu	
945	950	955
960		
His Val Cys Val Ser Ala Ser Lys His	Ser Pro Thr Glu Asp Glu Glu	
965	970	975
Ser Ala Lys Ala Glu Ala Asp Ala Tyr	Ile Arg Glu Lys Arg Glu Ser	
980	985	990
Val Ala Ser Gly Asp Asp Arg Ala Glu	Glu Asp Met Asp Glu Ala Ile	
995	1000	1005
Glu Lys Gly Glu Ala Glu Gln Ser Glu	Glu Glu Ala Asp Glu Glu	
1010	1015	1020
Asp Lys Ala Glu Asp Ala Arg Glu Glu	Glu Tyr Glu Pro Glu Lys	
1025	1030	1035
Met Glu Ala Glu Asp Tyr Val Met Ala	Val Val Asp Lys Ala Ala	
1040	1045	1050
Glu Ala Gly Gly Ala Glu Glu Gln Tyr	Gly Phe Leu Thr Thr Pro	
1055	1060	1065
Thr Lys Gln Leu Gly Ala Gln Ser Pro	Gly Arg Glu Pro Ala Ser	
1070	1075	1080
Ser Ile His Asp Glu Thr Leu Pro Gly	Gly Ser Glu Ser Glu Ala	
1085	1090	1095
Thr Ala Ser Asp Glu Glu Asn Arg Glu	Asp Gln Pro Glu Glu Phe	
1100	1105	1110
Thr Ala Thr Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	Thr Ile Glu Ile Ser Ser	
1115	1120	1125

Glu Pro Thr Pro Met Asp	Glu Met Ser Thr Pro	Arg Asp Val Met
1130	1135	1140
Ser Asp Glu Thr Asn Asn	Glu Glu Thr Glu Ser	Pro Ser Gln Glu
1145	1150	1155
Phe Val Asn Ile Thr Lys	Tyr Glu Ser Ser Leu	Tyr Ser Gln Glu
1160	1165	1170
Tyr Ser Lys Pro Ala Asp	Val Thr Pro Leu Asn	Gly Phe Ser Glu
1175	1180	1185
Gly Ser Lys Thr Asp Ala	Thr Asp Gly Lys Asp	Tyr Asn Ala Ser
1190	1195	1200
Ala Ser Thr Ile Ser Pro	Pro Ser Ser Met Glu	Glu Asp Lys Phe
1205	1210	1215
Ser Arg Ser Ala Leu Arg	Asp Ala Tyr Cys Ser	Glu Val Lys Ala
1220	1225	1230
Ser Thr Thr Leu Asp Ile	Lys Asp Ser Ile Ser	Ala Val Ser Ser
1235	1240	1245
Glu Lys Val Ser Pro Ser	Lys Ser Pro Ser Leu	Ser Pro Ser Pro
1250	1255	1260
Pro Ser Pro Leu Glu Lys	Thr Pro Leu Gly Glu	Arg Ser Val Asn
1265	1270	1275
Phe Ser Leu Thr Pro Asn	Glu Ile Lys Val Ser	Ala Glu Ala Glu
1280	1285	1290
Val Ala Pro Val Ser Pro	Glu Val Thr Gln Glu	Val Val Glu Glu
1295	1300	1305
His Cys Ala Ser Pro Glu	Asp Lys Thr Leu Glu	Val Val Ser Pro
1310	1315	1320
Ser Gln Ser Val Thr Gly	Ser Ala Gly His Thr	Pro Tyr Tyr Gln
1325	1330	1335
Ser Pro Thr Asp Glu Lys	Ser Ser His Leu Pro	Thr Glu Val Ile
1340	1345	1350
Glu Lys Pro Pro Ala Val	Pro Val Ser Phe Glu	Phe Ser Asp Ala
1355	1360	1365
Lys Asp Glu Asn Glu Arg	Ala Ser Val Ser Pro	Met Asp Glu Pro
1370	1375	1380
Val Pro Asp Ser Glu Ser	Pro Ile Glu Lys Val	Leu Ser Pro Leu
1385	1390	1395
Arg Ser Pro Pro Leu Ile	Gly Ser Glu Ser Ala	Tyr Glu Ser Phe
1400	1405	1410
Leu Ser Ala Asp Asp Lys	Ala Ser Gly Arg Gly	Ala Glu Ser Pro

1415	1420	1425
Phe Glu Glu Lys Ser Gly	Lys Gln Gly Ser Pro	Asp Gln Val Ser
1430	1435	1440
Pro Val Ser Glu Met Thr	Ser Thr Ser Leu Tyr	Gln Asp Lys Gln
1445	1450	1455
Glu Gly Lys Ser Thr Asp	Phe Ala Pro Ile Lys	Glu Asp Phe Gly
1460	1465	1470
Gln Glu Lys Lys Thr Asp	Asp Val Glu Ala Met	Ser Ser Gln Pro
1475	1480	1485
Ala Leu Ala Leu Asp Glu	Arg Lys Leu Gly Asp	Val Ser Pro Thr
1490	1495	1500
Gln Ile Asp Val Ser Gln	Phe Gly Ser Phe Lys	Glu Asp Thr Lys
1505	1510	1515
Met Ser Ile Ser Glu Gly	Thr Val Ser Asp Lys	Ser Ala Thr Pro
1520	1525	1530
Val Asp Glu Gly Val Ala	Glu Asp Thr Tyr Ser	His Met Glu Gly
1535	1540	1545
Val Ala Ser Val Ser Thr	Ala Ser Val Ala Thr	Ser Ser Phe Pro
1550	1555	1560
Glu Pro Thr Thr Asp Asp	Val Ser Pro Ser Leu	His Ala Glu Val
1565	1570	1575
Gly Ser Pro His Ser Thr	Glu Val Asp Asp Ser	Leu Ser Val Ser
1580	1585	1590
Val Val Gln Thr Pro Thr	Thr Phe Gln Glu Thr	Glu Met Ser Pro
1595	1600	1605
Ser Lys Glu Glu Cys Pro	Arg Pro Met Ser Ile	Ser Pro Pro Asp
1610	1615	1620
Phe Ser Pro Lys Thr Ala	Lys Ser Arg Thr Pro	Val Gln Asp His
1625	1630	1635
Arg Ser Glu Gln Ser Ser	Met Ser Ile Glu Phe	Gly Gln Glu Ser
1640	1645	1650
Pro Glu Gln Ser Leu Ala	Met Asp Phe Ser Arg	Gln Ser Pro Asp
1655	1660	1665
His Pro Thr Val Gly Ala	Gly Val Leu His Ile	Thr Glu Asn Gly
1670	1675	1680
Pro Thr Glu Val Asp Tyr	Ser Pro Ser Asp Met	Gln Asp Ser Ser
1685	1690	1695
Leu Ser His Lys Ile Pro	Pro Met Glu Glu Pro	Ser Tyr Thr Gln
1700	1705	1710

Asp Asn Asp Leu Ser Glu Leu Ile Ser Val Ser Gln Val Glu Ala	1715	1720	1725
Ser Pro Ser Thr Ser Ser Ala His Thr Pro Ser Gln Ile Ala Ser	1730	1735	1740
Pro Leu Gln Glu Asp Thr Leu Ser Asp Val Ala Pro Pro Arg Asp	1745	1750	1755
Met Ser Leu Tyr Ala Ser Leu Thr Ser Glu Lys Val Gln Ser Leu	1760	1765	1770
Glu Gly Glu Lys Leu Ser Pro Lys Ser Asp Ile Ser Pro Leu Thr	1775	1780	1785
Pro Arg Glu Ser Ser Pro Leu Tyr Ser Pro Thr Phe Ser Asp Ser	1790	1795	1800
Thr Ser Ala Val Lys Glu Lys Thr Ala Thr Cys His Ser Ser Ser	1805	1810	1815
Ser Pro Pro Ile Asp Ala Ala Ser Ala Glu Pro Tyr Gly Phe Arg	1820	1825	1830
Ala Ser Val Leu Phe Asp Thr Met Gln His His Leu Ala Leu Asn	1835	1840	1845
Arg Asp Leu Ser Thr Pro Gly Leu Glu Lys Asp Ser Gly Gly Lys	1850	1855	1860
Thr Pro Gly Asp Phe Ser Tyr Ala Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Thr	1865	1870	1875
Thr Arg Ser Pro Asp Glu Glu Asp Tyr Asp Tyr Glu Ser Tyr Glu	1880	1885	1890
Lys Thr Thr Arg Thr Ser Asp Val Gly Gly Tyr Tyr Tyr Glu Lys	1895	1900	1905
Ile Glu Arg Thr Thr Lys Ser Pro Ser Asp Ser Gly Tyr Ser Tyr	1910	1915	1920
Glu Thr Ile Gly Lys Thr Thr Lys Thr Pro Glu Asp Gly Asp Tyr	1925	1930	1935
Ser Tyr Glu Ile Ile Glu Lys Thr Thr Arg Thr Pro Glu Glu Gly	1940	1945	1950
Gly Tyr Ser Tyr Asp Ile Ser Glu Lys Thr Thr Ser Pro Pro Glu	1955	1960	1965
Val Ser Gly Tyr Ser Tyr Glu Lys Thr Glu Arg Ser Arg Arg Leu	1970	1975	1980
Leu Asp Asp Ile Ser Asn Gly Tyr Asp Asp Ser Glu Asp Gly Gly	1985	1990	1995
His Thr Leu Gly Asp Pro Ser Tyr Ser Tyr Glu Thr Thr Glu Lys			

2000	2005	2010
Ile Thr Ser Phe Pro Glu	Ser Glu Gly Tyr Ser	Tyr Glu Thr Ser
2015	2020	2025
Thr Lys Thr Thr Arg Thr	Pro Asp Thr Ser Thr	Tyr Cys Tyr Glu
2030	2035	2040
Thr Ala Glu Lys Ile Thr	Arg Thr Pro Gln Ala	Ser Thr Tyr Ser
2045	2050	2055
Tyr Glu Thr Ser Asp Leu	Cys Tyr Thr Ala Glu	Lys Lys Ser Pro
2060	2065	2070
Ser Glu Ala Arg Gln Asp	Val Asp Leu Cys Leu	Val Ser Ser Cys
2075	2080	2085
Glu Tyr Lys His Pro Lys	Thr Glu Leu Ser Pro	Ser Phe Ile Asn
2090	2095	2100
Pro Asn Pro Leu Glu Trp	Phe Ala Ser Glu Glu	Pro Thr Glu Glu
2105	2110	2115
Ser Glu Lys Pro Leu Thr	Gln Ser Gly Gly Ala	Pro Pro Pro Pro
2120	2125	2130
Gly Gly Lys Gln Gln Gly	Arg Gln Cys Asp Glu	Thr Pro Pro Thr
2135	2140	2145
Ser Val Ser Glu Ser Ala	Pro Ser Gln Thr Asp	Ser Asp Val Pro
2150	2155	2160
Pro Glu Thr Glu Glu Cys	Pro Ser Ile Thr Ala	Asp Ala Asn Ile
2165	2170	2175
Asp Ser Glu Asp Glu Ser	Glu Thr Ile Pro Thr	Asp Lys Thr Val
2180	2185	2190
Thr Tyr Lys His Met Asp	Pro Pro Pro Ala Pro	Val Gln Asp Arg
2195	2200	2205
Ser Pro Ser Pro Arg His	Pro Asp Val Ser Met	Val Asp Pro Glu
2210	2215	2220
Ala Leu Ala Ile Glu Gln	Asn Leu Gly Lys Ala	Leu Lys Lys Asp
2225	2230	2235
Leu Lys Glu Lys Thr Lys	Thr Lys Lys Pro Gly	Thr Lys Thr Lys
2240	2245	2250
Ser Ser Ser Pro Val Lys	Lys Ser Asp Gly Lys	Ser Lys Pro Leu
2255	2260	2265
Ala Ala Ser Pro Lys Pro	Ala Gly Leu Lys Glu	Ser Ser Asp Lys
2270	2275	2280
Val Ser Arg Val Ala Ser	Pro Lys Lys Lys Glu	Ser Val Glu Lys
2285	2290	2295

Ala Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Glu Val Lys Ala Ala Arg Gly  
 2300 2305 2310

Glu Glu Lys Asp Lys Glu Thr Lys Asn Ala Ala Asn Ala Ser Ala  
 2315 2320 2325

Ser Lys Ser Ala Lys Thr Ala Thr Ala Gly Pro Gly Thr Thr Lys  
 2330 2335 2340

Thr Thr Lys Ser Ser Ala Val Pro Pro Gly Leu Pro Val Tyr Leu  
 2345 2350 2355

Asp Leu Cys Tyr Ile Pro Asn His Ser Asn Ser Lys Asn Val Asp  
 2360 2365 2370

Val Glu Phe Phe Lys Arg Val Arg Ser Ser Tyr Tyr Val Val Ser  
 2375 2380 2385

Gly Asn Asp Pro Ala Ala Glu Glu Pro Ser Arg Ala Val Leu Asp  
 2390 2395 2400

Ala Leu Leu Glu Gly Lys Ala Gln Trp Gly Ser Asn Met Gln Val  
 2405 2410 2415

Thr Leu Ile Pro Thr His Asp Ser Glu Val Met Arg Glu Trp Tyr  
 2420 2425 2430

Gln Glu Thr His Glu Lys Gln Gln Asp Leu Asn Ile Met Val Leu  
 2435 2440 2445

Ala Ser Ser Ser Thr Val Val Met Gln Asp Glu Ser Phe Pro Ala  
 2450 2455 2460

Cys Lys Ile Glu Leu  
 2465

<210> 2  
 <211> 2803  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 2

Met Asp Gly Val Ala Glu Phe Ser Glu Tyr Val Ser Glu Thr Val Asp  
 1 5 10 15

Val Pro Ser Pro Phe Asp Leu Leu Glu Pro Pro Thr Ser Gly Gly Phe  
 20 25 30

Leu Lys Leu Ser Lys Pro Cys Cys Tyr Ile Phe Pro Gly Gly Arg Gly  
 35 40 45

Asp Ser Ala Leu Phe Ala Val Asn Gly Phe Asn Ile Leu Val Asp Gly  
 50 55 60

Gly Ser Asp Arg Lys Ser Cys Phe Trp Lys Leu Val Arg His Leu Asp  
 65 70 75 80

Arg Ile Asp Ser Val Leu Leu Thr His Ile Gly Ala Asp Asn Leu Pro  
 85 90 95  
 Gly Ile Asn Gly Leu Leu Gln Arg Lys Val Ala Glu Leu Glu Glu  
 100 105 110  
 Gln Ser Gln Gly Ser Ser Ser Tyr Ser Asp Trp Val Lys Asn Leu Ile  
 115 120 125  
 Ser Pro Glu Leu Gly Val Val Phe Phe Asn Val Pro Glu Lys Leu Arg  
 130 135 140  
 Leu Pro Asp Ala Ser Arg Lys Ala Lys Arg Ser Ile Glu Glu Ala Cys  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Leu Gln His Leu Asn Arg Leu Gly Ile Gln Ala Glu Pro Leu  
 165 170 175  
 Tyr Arg Val Val Ser Asn Thr Ile Glu Pro Leu Thr Leu Phe His Lys  
 180 185 190  
 Met Gly Val Gly Arg Leu Asp Met Tyr Val Leu Asn Pro Val Lys Asp  
 195 200 205  
 Ser Lys Glu Met Gln Phe Leu Met Gln Lys Trp Ala Gly Asn Ser Lys  
 210 215 220  
 Ala Lys Thr Gly Ile Val Leu Pro Asn Gly Lys Glu Ala Glu Ile Ser  
 225 230 235 240  
 Val Pro Tyr Leu Thr Ser Ile Thr Ala Leu Val Val Trp Leu Pro Ala  
 245 250 255  
 Asn Pro Thr Glu Lys Ile Val Arg Val Leu Phe Pro Gly Asn Ala Pro  
 260 265 270  
 Gln Asn Lys Ile Leu Glu Gly Leu Glu Lys Leu Arg His Leu Asp Phe  
 275 280 285  
 Leu Arg Tyr Pro Val Ala Thr Gln Lys Asp Leu Ala Ser Gly Ala Val  
 290 295 300  
 Pro Thr Asn Leu Lys Pro Ser Lys Ile Lys Gln Arg Ala Asp Ser Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Ser Leu Lys Ala Thr Thr Lys Thr Ala Val Ser Lys Leu Ala Lys  
 325 330 335  
 Arg Glu Glu Val Val Glu Glu Gly Ala Lys Glu Ala Arg Ser Glu Leu  
 340 345 350  
 Ala Lys Glu Leu Ala Lys Thr Glu Lys Lys Ala Lys Glu Ser Ser Glu  
 355 360 365  
 Lys Pro Pro Glu Lys Pro Ala Lys Pro Glu Arg Val Lys Thr Glu Ser  
 370 375 380  
 Ser Glu Ala Leu Lys Ala Glu Lys Arg Lys Leu Ile Lys Asp Lys Val

385	390	395	400
Gly Lys Lys His Leu Lys Glu Lys Ile Ser Lys Leu Glu Glu Lys Lys			
	405	410	415
Asp Lys Glu Lys Lys Glu Ile Lys Lys Glu Arg Lys Glu Leu Lys Lys			
	420	425	430
Asp Glu Gly Arg Lys Glu Glu Lys Lys Asp Ala Lys Lys Glu Glu Lys			
	435	440	445
Arg Lys Asp Thr Lys Pro Glu Leu Lys Lys Ile Ser Lys Pro Asp Leu			
	450	455	460
Lys Pro Phe Thr Pro Glu Val Arg Lys Thr Leu Tyr Lys Ala Lys Val			
465	470	475	480
Pro Gly Arg Val Lys Ile Asp Arg Ser Arg Ala Ile Arg Gly Glu Lys			
	485	490	495
Glu Leu Ser Ser Glu Pro Gln Thr Pro Pro Ala Gln Lys Gly Thr Val			
	500	505	510
Pro Leu Pro Thr Ile Ser Gly His Arg Glu Leu Val Leu Ser Ser Pro			
	515	520	525
Glu Asp Leu Thr Gln Asp Phe Glu Glu Met Lys Arg Glu Glu Arg Ala			
	530	535	540
Leu Leu Ala Glu Gln Arg Asp Thr Gly Leu Gly Asp Lys Pro Phe Pro			
545	550	555	560
Leu Asp Thr Ala Glu Glu Gly Pro Pro Ser Thr Ala Ile Gln Gly Thr			
	565	570	575
Pro Pro Ser Val Pro Gly Leu Gly Gln Glu Glu His Val Met Lys Glu			
	580	585	590
Lys Glu Leu Val Pro Glu Val Pro Glu Glu Gln Gly Ser Lys Asp Arg			
	595	600	605
Gly Leu Asp Ser Gly Ala Glu Thr Glu Glu Glu Lys Asp Thr Trp Glu			
	610	615	620
Glu Lys Lys Gln Arg Glu Ala Glu Arg Leu Pro Asp Arg Thr Glu Ala			
625	630	635	640
Arg Glu Glu Ser Glu Pro Glu Val Lys Glu Asp Val Ile Glu Lys Ala			
	645	650	655
Glu Leu Glu Glu Met Glu Glu Val His Pro Ser Asp Glu Glu Glu Glu			
	660	665	670
Asp Ala Thr Lys Ala Glu Gly Phe Tyr Gln Lys His Met Gln Glu Pro			
	675	680	685
Leu Lys Val Thr Pro Arg Ser Arg Glu Ala Phe Gly Gly Arg Glu Leu			
690	695	700	



1010	1015	1020
Phe Gln Glu Ala Asp Ser Trp Gly Asp Thr Lys Arg Thr Pro Gly		
1025	1030	1035
Val Gly Lys Glu Asp Ala Ala Glu Glu Thr Val Lys Pro Gly Pro		
1040	1045	1050
Glu Glu Gly Thr Leu Glu Lys Glu Glu Lys Val Pro Pro Pro Arg		
1055	1060	1065
Ser Pro Gln Ala Gln Glu Ala Pro Val Asn Ile Asp Glu Gly Leu		
1070	1075	1080
Thr Gly Cys Thr Ile Gln Leu Leu Pro Ala Gln Asp Lys Ala Ile		
1085	1090	1095
Val Phe Glu Ile Met Glu Ala Gly Glu Pro Thr Gly Pro Ile Leu		
1100	1105	1110
Gly Ala Glu Ala Leu Pro Gly Gly Leu Arg Thr Leu Pro Gln Glu		
1115	1120	1125
Pro Gly Lys Pro Gln Lys Asp Glu Val Leu Arg Tyr Pro Asp Arg		
1130	1135	1140
Ser Leu Ser Pro Glu Asp Ala Glu Ser Leu Ser Val Leu Ser Val		
1145	1150	1155
Pro Ser Pro Asp Thr Ala Asn Gln Glu Pro Thr Pro Lys Ser Pro		
1160	1165	1170
Cys Gly Leu Thr Glu Gln Tyr Leu His Lys Asp Arg Trp Pro Glu		
1175	1180	1185
Val Ser Pro Glu Asp Thr Gln Ser Leu Ser Leu Ser Glu Glu Ser		
1190	1195	1200
Pro Ser Lys Glu Thr Ser Leu Asp Val Ser Ser Lys Gln Leu Ser		
1205	1210	1215
Pro Glu Ser Leu Gly Thr Leu Gln Phe Gly Glu Leu Asn Leu Gly		
1220	1225	1230
Lys Glu Glu Met Gly His Leu Met Gln Ala Glu Asp Thr Ser His		
1235	1240	1245
His Thr Ala Pro Met Ser Val Pro Glu Pro His Ala Ala Thr Ala		
1250	1255	1260
Ser Pro Pro Thr Asp Gly Thr Thr Arg Tyr Ser Ala Gln Thr Asp		
1265	1270	1275
Ile Thr Asp Asp Ser Leu Asp Arg Lys Ser Pro Ala Ser Ser Phe		
1280	1285	1290
Ser His Ser Thr Pro Ser Gly Asn Gly Lys Tyr Leu Pro Gly Ala		
1295	1300	1305

Ile Thr Ser Pro Asp Glu His Ile Leu Thr Pro Asp Ser Ser Phe		
1310	1315	1320
Ser Lys Ser Pro Glu Ser Leu Pro Gly Pro Ala Leu Glu Asp Ile		
1325	1330	1335
Ala Ile Lys Trp Glu Asp Lys Val Pro Gly Leu Lys Asp Arg Thr		
1340	1345	1350
Ser Glu Gln Lys Lys Glu Pro Glu Pro Lys Asp Glu Val Leu Gln		
1355	1360	1365
Gln Lys Asp Lys Thr Leu Glu His Lys Glu Val Val Glu Pro Lys		
1370	1375	1380
Asp Thr Ala Ile Tyr Gln Lys Asp Glu Ala Leu His Val Lys Asn		
1385	1390	1395
Glu Ala Val Lys Gln Gln Asp Lys Ala Leu Glu Gln Lys Gly Arg		
1400	1405	1410
Asp Leu Glu Gln Lys Asp Thr Ala Leu Glu Gln Lys Asp Lys Ala		
1415	1420	1425
Leu Glu Pro Lys Asp Lys Asp Leu Glu Glu Lys Asp Lys Ala Leu		
1430	1435	1440
Glu Gln Lys Asp Lys Ile Pro Glu Glu Lys Asp Lys Ala Leu Glu		
1445	1450	1455
Gln Lys Asp Thr Ala Leu Glu Gln Lys Asp Lys Ala Leu Glu Pro		
1460	1465	1470
Lys Asp Lys Asp Leu Glu Gln Lys Asp Arg Val Leu Glu Gln Lys		
1475	1480	1485
Glu Lys Ile Pro Glu Glu Lys Asp Lys Ala Leu Asp Gln Lys Val		
1490	1495	1500
Arg Ser Val Glu His Lys Ala Pro Glu Asp Thr Val Ala Glu Met		
1505	1510	1515
Lys Asp Arg Asp Leu Glu Gln Thr Asp Lys Ala Pro Glu Gln Lys		
1520	1525	1530
His Gln Ala Gln Glu Gln Lys Asp Lys Val Ser Glu Lys Lys Asp		
1535	1540	1545
Gln Ala Leu Glu Gln Lys Tyr Trp Ala Leu Gly Gln Lys Asp Glu		
1550	1555	1560
Ala Leu Glu Gln Asn Ile Gln Ala Leu Glu Glu Asn His Gln Thr		
1565	1570	1575
Gln Glu Gln Glu Ser Leu Val Gln Glu Asp Lys Thr Arg Lys Pro		
1580	1585	1590
Lys Met Leu Glu Glu Lys Ser Pro Glu Lys Val Lys Ala Met Glu		

1595	1600	1605
Glu Lys Leu Glu Ala Leu	Leu Glu Lys Thr Lys Ala Leu Gly Leu	
1610	1615	1620
Glu Glu Ser Leu Val Gln	Glu Gly Arg Ala Arg Glu Gln Glu Glu	
1625	1630	1635
Lys Tyr Trp Arg Gly Gln	Asp Val Val Gln Glu Trp Gln Glu Thr	
1640	1645	1650
Ser Pro Thr Arg Glu Glu	Pro Ala Gly Glu Gln Lys Glu Leu Ala	
1655	1660	1665
Pro Ala Trp Glu Asp Thr	Ser Pro Glu Gln Asp Asn Arg Tyr Trp	
1670	1675	1680
Arg Gly Arg Glu Asp Val	Ala Leu Glu Gln Asp Thr Tyr Trp Arg	
1685	1690	1695
Glu Leu Ser Cys Glu Arg	Lys Val Trp Phe Pro His Glu Leu Asp	
1700	1705	1710
Gly Gln Gly Ala Arg Pro	His Tyr Thr Glu Glu Arg Glu Ser Thr	
1715	1720	1725
Phe Leu Asp Glu Gly Pro	Asp Asp Glu Gln Glu Val Pro Leu Arg	
1730	1735	1740
Glu His Ala Thr Arg Ser	Pro Trp Ala Ser Asp Phe Lys Asp Phe	
1745	1750	1755
Gln Glu Ser Ser Pro Gln	Lys Gly Leu Glu Val Glu Arg Trp Leu	
1760	1765	1770
Ala Glu Ser Pro Val Gly	Leu Pro Pro Glu Glu Glu Asp Lys Leu	
1775	1780	1785
Thr Arg Ser Pro Phe Glu	Ile Ile Ser Pro Pro Ala Ser Pro Pro	
1790	1795	1800
Glu Met Val Gly Gln Arg	Val Pro Ser Ala Pro Gly Gln Glu Ser	
1805	1810	1815
Pro Ile Pro Asp Pro Lys	Leu Met Pro His Met Lys Asn Glu Pro	
1820	1825	1830
Thr Thr Pro Ser Trp Leu	Ala Asp Ile Pro Pro Trp Val Pro Lys	
1835	1840	1845
Asp Arg Pro Leu Pro Pro	Ala Pro Leu Ser Pro Ala Pro Gly Pro	
1850	1855	1860
Pro Thr Pro Ala Pro Glu	Ser His Thr Pro Ala Pro Phe Ser Trp	
1865	1870	1875
Gly Thr Ala Glu Tyr Asp	Ser Val Val Ala Ala Val Gln Glu Gly	
1880	1885	1890

Ala Ala Glu Leu Glu Gly Gly Pro Tyr Ser Pro Leu Gly Lys Asp 1895	1900	1905
Tyr Arg Lys Ala Glu Gly Glu Arg Glu Glu Glu Gly Arg Ala Glu 1910	1915	1920
Ala Pro Asp Lys Ser Ser His Ser Ser Lys Val Pro Glu Ala Ser 1925	1930	1935
Lys Ser His Ala Thr Thr Glu Pro Glu Gln Thr Glu Pro Glu Gln 1940	1945	1950
Arg Glu Pro Thr Pro Tyr Pro Asp Glu Arg Ser Phe Gln Tyr Ala 1955	1960	1965
Asp Ile Tyr Glu Gln Met Met Leu Thr Gly Leu Gly Pro Ala Cys 1970	1975	1980
Pro Thr Arg Glu Pro Pro Leu Gly Ala Ala Gly Asp Trp Pro Pro 1985	1990	1995
Cys Leu Ser Thr Lys Glu Ala Ala Ala Gly Arg Asn Thr Ser Ala 2000	2005	2010
Glu Lys Glu Leu Ser Ser Pro Ile Ser Pro Lys Ser Leu Gln Ser 2015	2020	2025
Asp Thr Pro Thr Phe Ser Tyr Ala Ala Leu Ala Gly Pro Thr Val 2030	2035	2040
Pro Pro Arg Pro Glu Pro Gly Pro Ser Met Glu Pro Ser Leu Thr 2045	2050	2055
Pro Pro Ala Val Pro Pro Arg Ala Pro Ile Leu Ser Lys Gly Pro 2060	2065	2070
Ser Pro Pro Leu Asn Gly Asn Ile Leu Ser Cys Ser Pro Asp Arg 2075	2080	2085
Arg Ser Pro Ser Pro Lys Glu Ser Gly Arg Ser His Trp Asp Asp 2090	2095	2100
Ser Thr Ser Asp Ser Glu Leu Glu Lys Gly Ala Arg Glu Gln Pro 2105	2110	2115
Glu Lys Glu Ala Gln Ser Pro Ser Pro Pro His Pro Ile Pro Met 2120	2125	2130
Gly Ser Pro Thr Leu Trp Pro Glu Thr Glu Ala His Val Ser Pro 2135	2140	2145
Pro Leu Asp Ser His Leu Gly Pro Ala Arg Pro Ser Leu Asp Phe 2150	2155	2160
Pro Ala Ser Ala Phe Gly Phe Ser Ser Leu Gln Pro Ala Pro Pro 2165	2170	2175
Gln Leu Pro Ser Pro Ala Glu Pro Arg Ser Ala Pro Cys Gly Ser		

2180	2185	2190
Leu Ala Phe Ser Gly Asp	Arg Ala Leu Ala Leu	Ala Pro Gly Pro
2195	2200	2205
Pro Thr Arg Thr Arg His	Asp Glu Tyr Leu Glu	Val Thr Lys Ala
2210	2215	2220
Pro Ser Leu Asp Ser Ser	Leu Pro Gln Leu Pro	Ser Pro Ser Ser
2225	2230	2235
Pro Gly Ala Pro Leu Leu	Ser Asn Leu Pro Arg	Pro Ala Ser Pro
2240	2245	2250
Ala Leu Ser Glu Gly Ser	Ser Ser Glu Ala Thr	Thr Pro Val Ile
2255	2260	2265
Ser Ser Val Ala Glu Arg	Phe Ser Pro Ser Leu	Glu Ala Ala Glu
2270	2275	2280
Gln Glu Ser Gly Glu Leu	Asp Pro Gly Met Glu	Pro Ala Ala His
2285	2290	2295
Ser Leu Trp Asp Leu Thr	Pro Leu Ser Pro Ala	Pro Pro Ala Ser
2300	2305	2310
Leu Asp Leu Ala Leu Ala	Pro Ala Pro Ser Leu	Pro Gly Asp Met
2315	2320	2325
Gly Asp Gly Ile Leu Pro	Cys His Leu Glu Cys	Ser Glu Ala Ala
2330	2335	2340
Thr Glu Lys Pro Ser Pro	Phe Gln Val Pro Ser	Glu Asp Cys Ala
2345	2350	2355
Ala Asn Gly Pro Thr Glu	Thr Ser Pro Asn Pro	Pro Gly Pro Ala
2360	2365	2370
Pro Ala Lys Ala Glu Asn	Glu Glu Ala Ala Ala	Cys Pro Ala Trp
2375	2380	2385
Glu Arg Gly Ala Trp Pro	Glu Gly Ala Glu Arg	Ser Ser Arg Pro
2390	2395	2400
Asp Thr Leu Leu Ser Pro	Glu Gln Pro Val Cys	Pro Ala Gly Gly
2405	2410	2415
Ser Gly Gly Pro Pro Ser	Ser Ala Ser Pro Glu	Val Glu Ala Gly
2420	2425	2430
Pro Gln Gly Cys Ala Thr	Glu Pro Arg Pro His	Arg Gly Glu Leu
2435	2440	2445
Ser Pro Ser Phe Leu Asn	Pro Pro Leu Pro Pro	Ser Ile Asp Asp
2450	2455	2460
Arg Asp Leu Ser Thr Glu	Glu Val Arg Leu Val	Gly Arg Gly Gly
2465	2470	2475

Arg Arg Arg Val Gly Gly Pro Gly Thr Thr Gly Gly Pro Cys Pro	2480	2485	2490
Val Thr Asp Glu Thr Pro Pro Thr Ser Ala Ser Asp Ser Gly Ser	2495	2500	2505
Ser Gln Ser Asp Ser Asp Val Pro Pro Glu Thr Glu Glu Cys Pro	2510	2515	2520
Ser Ile Thr Ala Glu Ala Ala Leu Asp Ser Asp Glu Asp Gly Asp	2525	2530	2535
Phe Leu Pro Val Asp Lys Ala Gly Gly Val Ser Gly Thr His His	2540	2545	2550
Pro Arg Pro Gly His Asp Pro Pro Pro Leu Pro Gln Pro Asp Pro	2555	2560	2565
Arg Pro Ser Pro Pro Arg Pro Asp Val Cys Met Ala Asp Pro Glu	2570	2575	2580
Gly Leu Ser Ser Glu Ser Gly Arg Val Glu Arg Leu Arg Glu Lys	2585	2590	2595
Glu Lys Val Gln Gly Arg Val Gly Arg Arg Ala Pro Gly Lys Ala	2600	2605	2610
Lys Pro Ala Ser Pro Ala Arg Arg Leu Asp Leu Arg Gly Lys Arg	2615	2620	2625
Ser Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Ala Asp Arg Ala Ser Arg Ala	2630	2635	2640
Pro Pro Arg Pro Arg Ser Thr Thr Ser Gln Val Thr Pro Ala Glu	2645	2650	2655
Glu Lys Asp Gly His Ser Pro Met Ser Lys Gly Leu Val Asn Gly	2660	2665	2670
Leu Lys Ala Gly Pro Met Ala Leu Ser Ser Lys Gly Ser Ser Gly	2675	2680	2685
Ala Pro Val Tyr Val Asp Leu Ala Tyr Ile Pro Asn His Cys Ser	2690	2695	2700
Gly Lys Thr Ala Asp Leu Asp Phe Phe Arg Arg Val Arg Ala Ser	2705	2710	2715
Tyr Tyr Val Val Ser Gly Asn Asp Pro Ala Asn Gly Glu Pro Ser	2720	2725	2730
Arg Ala Val Leu Asp Ala Leu Leu Glu Gly Lys Ala Gln Trp Gly	2735	2740	2745
Glu Asn Leu Gln Val Thr Leu Ile Pro Thr His Asp Thr Glu Val	2750	2755	2760
Thr Arg Glu Trp Tyr Gln Gln Thr His Glu Gln Gln Gln Gln Leu			

---

2765	2770	2775
Asn Val Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Thr Val Val Met Gln Asp		
2780	2785	2790
Glu Ser Phe Pro Ala Cys Lys Ile Glu Phe		
2795	2800	

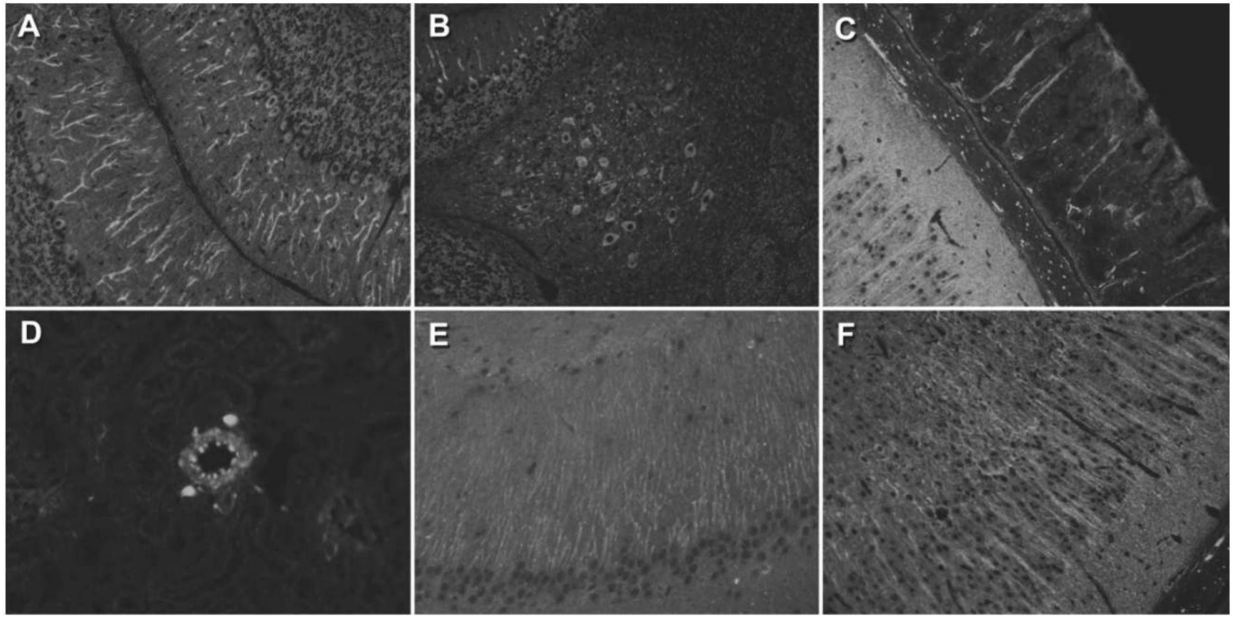


图1

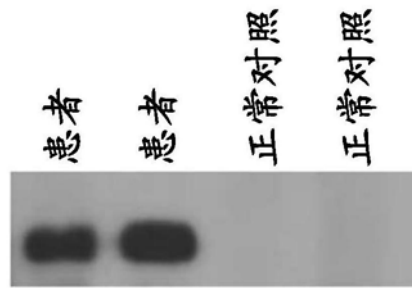


图2A

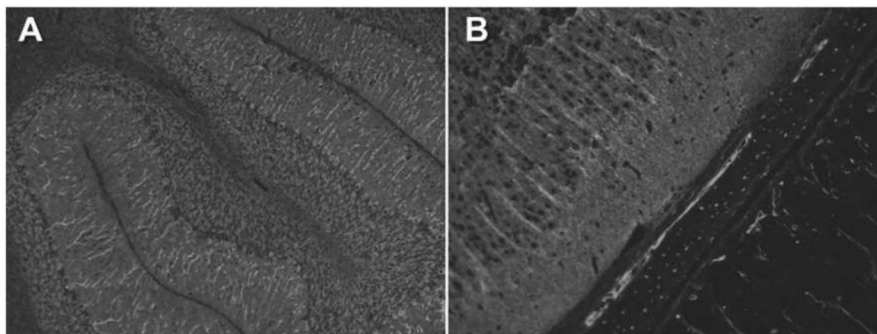


图2B

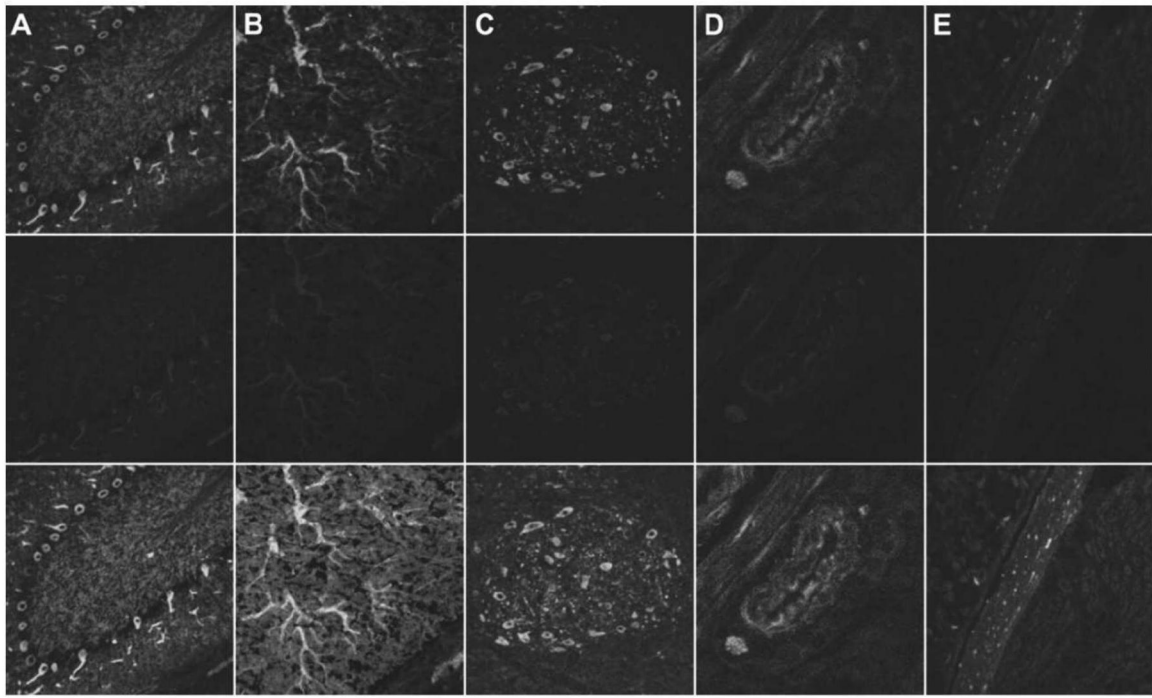


图3A

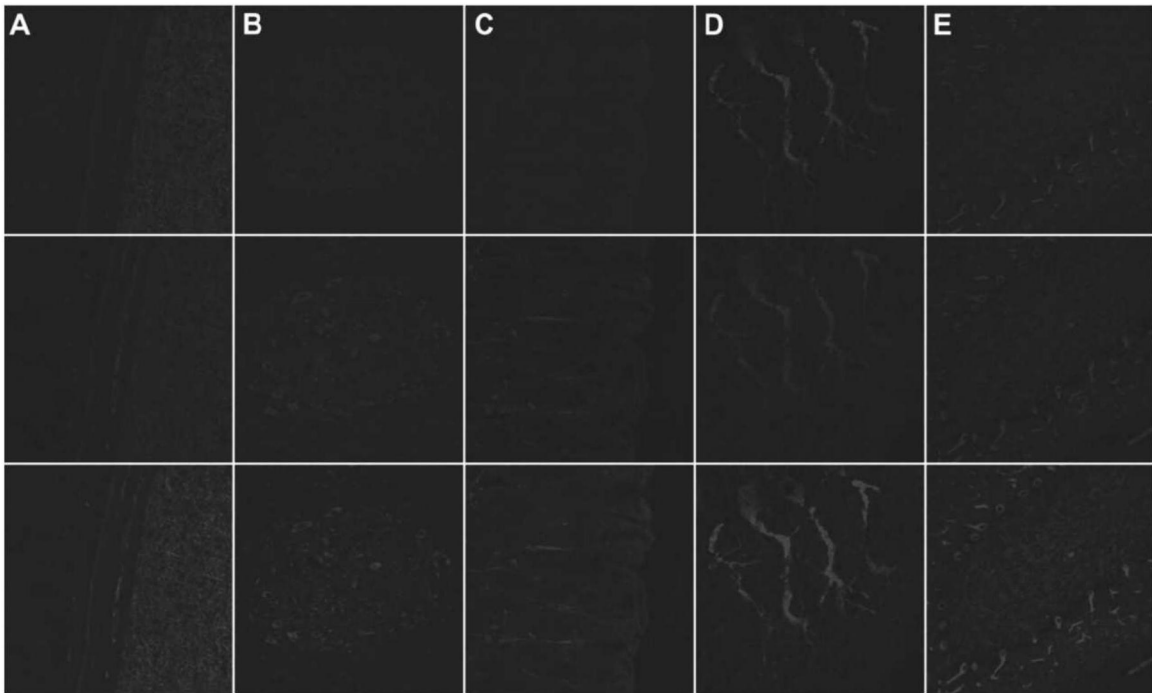


图3B

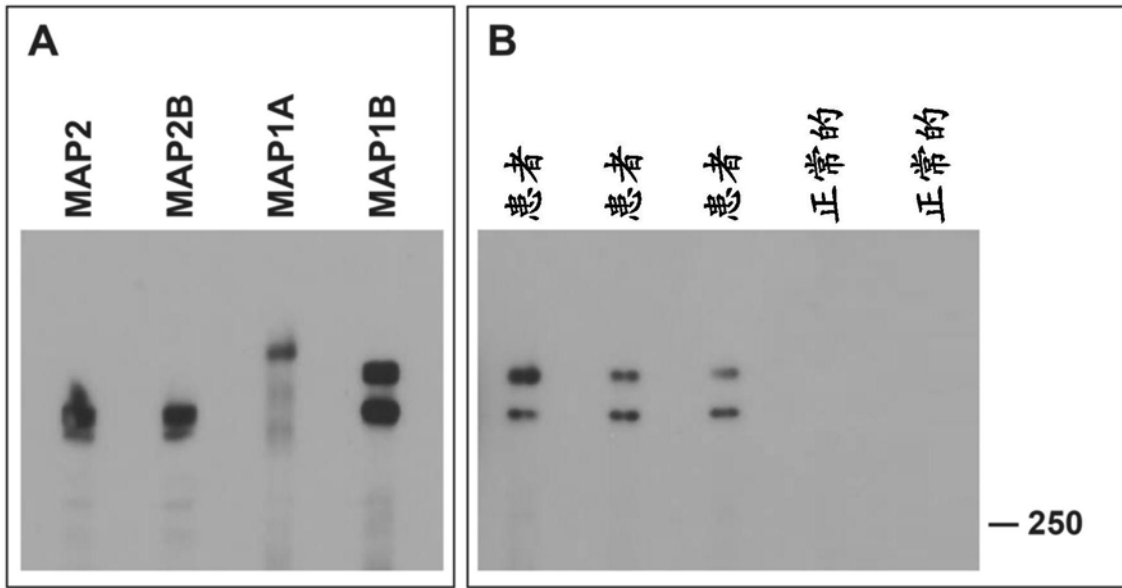


图4

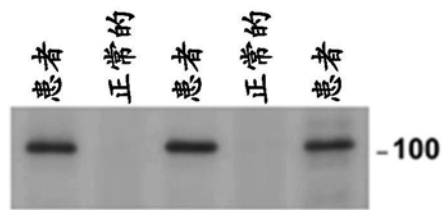


图5A

患者	map 1b-1	map 1b-2	跌 540-693	map 1b-3	map 1b-4	map 1b-5	map 1a-1	map 1a-2	map 1a-3	map 1a-4	map 1a-5
1	pos	pos	pos	neg	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg
2	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
3	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
4	pos	pos	neg	neg	neg	*+/-	neg	neg	neg	neg	neg
5	pos	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
6	pos	pos	pos	pos	neg	*+/-	neg	neg	neg	neg	pos
7	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
8	pos	pos	pos	neg	pos	neg	*+/-	neg	neg	neg	neg
9	pos	pos	pos	neg	*+/-	*+/-+!	neg	neg	neg	neg	neg
10	pos	neg	pos	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg
11	pos	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
12	pos	pos	pos	neg	pos	neg	neg	neg	nrg	neg	neg
13	pos	pos	pos	neg	neg	pos	*+/-	neg	neg	neg	neg
14	pos	neg	pos	neg	*+/-	neg	*+/-	neg	neg	neg	neg
15	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
16	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
17	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
18	pos	*+/-	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
19	pos	*+/-	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
20	pos	*+/-	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
21	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg	pos
22	pos	neg	pos	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg
23	pos	pos	pos	neg	neg	*+/-	*+/-	neg	neg	neg	neg
24	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
25	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
26	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
27	pos	pos	pos	neg	pos	*+/-	neg	neg	neg	neg	neg
28	pos	pos	pos	neg	neg	neg	*+/-	neg	neg	neg	neg
29	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	*+/-	*+/-	neg
30	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
31	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
32	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
33	pos	pos	pos	neg	neg	neg	*+/-	neg	*+/-+!	neg	neg
34	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	*+/-	pos	pos	neg
35	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
36	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
37	pos	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
38	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
39	pos	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
40	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

图5B

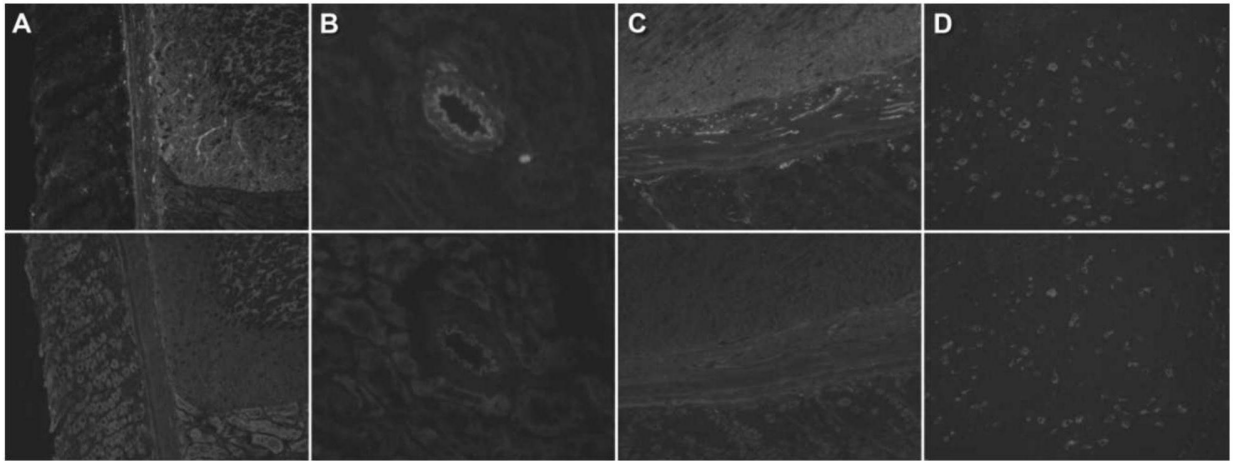


图6

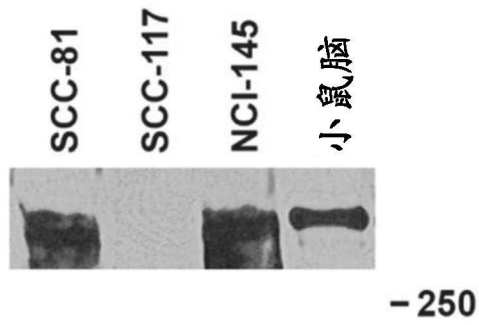


图7

微管相关蛋白 1B [智人 (Homo sapiens)]

MATVVVEATEPEPSGSIANPAASTSPSLSHRFLDSKFYLLVVVGEIVTEEHLRRAIGNIELGIRSWDTN  
 LIECNLDQELKLFVSRHSARFSPEVPGQKILHHRSDVLETVVLINPSDEAVSTEVRMLITDAARHKLIV  
 LTGQCFENTGELILQSGSFSFQNFIEIFTDQEI GELLSTTHPANKASLTLFCPEEGDWKNSNLDRHNLQ  
 DFINIKLNSASILPEMEGLSEFTEYLSESVVEVPSPFDI LEPPTSGGFLKLSKPCCYIFPGGRGDSALFA  
VNGFNMLINGGSEKRSKCFWKLIRHLDRVDSILLTHIGDDNLPGINSMLQRKI AELEEEQSQGSTTNSDW  
 MKNLISPDLGVVFLNVPENLKNPEPNIKM KRSIEEACFTLQYLNKLSMKPEPLFRSVGNTIDPVILFQK  
 MGVGKLE MYVLNPVKSSKEMQYFMQQTGTNKDKAEFILPNGQEVLDLPI SYLTSVSSLI VWH PANPAEK  
 IIRVLFPGNSTQYNI LEGLEKLKHLDFLKQPLATQKDLTGQVPTPVVKQTKLKQRADSRESLKPAAKPL  
 PSKSVRKESKEETPEVTKVNHVEK PPKVESKEKVMVKKDKPIKTETKPSVTEKEVPSKEEPSVKAEVA  
EKQATDVKPKAAKEKTVKKEKTKVKPEDKKEEKEKPKKEVAKKEDKTPIKKEEKPKKEEVKKEVKEIKK  
 EEKKEPKKEVKKETPPKEVKKEVKKEEKKEVKKEEKEPKKEIKKLPKDAKSSSTPLSEAKKPAALKPKV  
 PKKEESVKKDSVAAGKPKKEGKIKVIKKEGKAAEAVAAVGTGATTAAVMAAAGIAAIGPAKELEAERS  
 LMSSPEDLTKDFEELKAEVDVTKDIKPQLELIEDEEKLKETEPVEAYVIQKEREVTKGPAESPDEGIT  
 TTEGEGECEQTPEELEPVEKQGVDDIEKFEDEGAGFEESSETGDYEEKAETEEAEEPEEDGEEHVCVSA  
 SKHSPTEDDEESAKAEADAYIREKRESVASGDDRAEEDMDEAIEKGEAEQSEEEADEEDKAEDAREEEYE  
 PEKMEAEDYMAVVDKAAEAGGAEQYGLTTPTKQLGAQSPGREPASSIHDETLPGGSESEATASDEE  
 NREDQPEEFTATSQYQSTIEISSSETPMDEMSTPRDVMSDETNNEETESPSQEFVNITKYESSLYSQE  
YSKPADVTPLNGFSEGS KTDATDGKYNASASTISPPSSMEEDKFSRSALRDAYCSEVKASTTLDIKDS  
 ISAVSSEKVSPPSKSPLSPSPSPLEKTPLGERSVNFSLTPNEIKVSAEAEVAPVSPEVTQEVVEEHC  
 SPEDKTLEVVSQSQSVTGSAGHTPYYSPTDEKSSHLPTVEIEKPPAVPVSFESDAKDENERASVSPM  
 DEPVPDSESPIEKVLSPLRSPPLIGSESAYESFLSADDKASGRGAESPFEKSGKQGSQVSPVSEMT  
 STSLYQDKQEGKSTDFAPIKEDFGQEKTDVVEAMSSQPALALDERKLGDVSPQIDVDSQFGSFKEDTK  
 MSISEGTVSDKSATPVDEGVAEDTYSHMEGVASVSTASVATSSFPPEPTDDVSPSLHAEVGSHPHSTEVD  
 DLSVSVVQTPPTTFQETEMSPSK EECPRPMSISPPDFSPKTAKSRTPVODHRSEQSSMSIEFGQESPEQ  
SLAMDFSRSQSPDHPTVGAGVLHITENGPTEVDYS PSDMQDSSLSHKIPPMEEPSYTDNDLSELISVSQ  
 VEASPSTSSAHTPSQIASPLQEDTLDVAPPDMSLYASLTSEKVQSLEGEKLSPKSDISPLTPRESSP  
 LYSPTFSDSTSAVKEKTATCHSSSSPIDAASAEPYGFRAVSLFDTMQHHLALNRDLSTPGLEKDSGGK  
 TPGDFSYAYQKPEETTRSPDEEDYDYESYEKTRTSDVGGYYEYKIERTTKSPSDSGYSYETIGKTTKT  
 PEDGDYSYEIEKTRTPPEGGYSYDISEKTTSPPEVSGYSYEKTERSRRLLDDISNGYDSEDGGHTL  
 GDPSYSYETTEKITSFPESEGYSYETSTKTRTPDTSTYCYETAEKITRTPOASTYSYETSDLCYTAEK  
KSPSEARQDVLDCLVSSCEYKHPKTELSPSFINPNLEWFASEEPTEESE KPLTQSGGAPPPPGGKQQG  
 RQCDETPPTS SVSEAPSQT DSDVPPETECCPSITA DANIDSEDESETIPTDKTVTYKHMDPPPAPVQDR  
 SPSRHPDVSMDPEALAEQNLGKALKKDLKEKTKTKKPGTKTKSSSPVKKSDGKSKPLAASPKPAGL  
 KESSDKVSRVASPKKESVEKAAKPTTTPVKAARGEKDKETKNAANASASKSAKTATAGP GTTKTKTK  
 SSAVPPGLPVYLDLCYIPNHSNSKNVDVEFFKRVRS SYVVVSGNDPAE EPSRAVL DALLEGKAQWGSN  
 MQVTLIPTH SEVMREWYQETHEKQQDLNIM VLASSSTVVMQDESFPACKIEL

图8

微管相关蛋白 1A [智人]

MDGVAEFSEYVSETVDVPSPFDLLEPPTSGGFLKLSKPCCYIFPGGRGDSALFAVNGFNILVDGGSDRK  
SCFWKLVRHLDRIDSVLLTHIGADNLPINGLLQQRKVAELEEEQSQGSSSYSYSDWVKNLISPELGVVFFN  
VPEKLRRLPDASRKA~~KRSIEEAC~~LTQLHLNRLGIQAEPLYRVVSN~~TIEPLTLFHKMGVGRLD~~MYVLNPVK  
DSKEMQFLMQKWAGNSKAKTGIVLPNGKEAEISVPYLTSITALVVWLPANPTEKIVRVLFPGNAPQNKI  
LEGLEKLRHLDFLRYPVATQKDLASGAVPTNLKPSKIKQRADSKESLKATTKTAVSKLAKREEVVEEGA  
KEARSELAKELAKTEKKAKESSEKPPKPAKPERVKTESSEALKAEKRLIKDKVGGKHLKEKISKLEE  
KKDKKEKEIKKERKELKKDEGRKEEKDAKKEEKRKDTKPELKKISKPDLPFTPEVRKTLYKAKVGR  
VKIDRSRAIRGEKELSSEPPQTPPAQKGTVPPLPTISGHRELVLSSPEDLTQDFEEMKREERALLAEQRDT  
GLGDKPFPPLDTAEEGPPSTAIQGTPPSVPGLGQEEHVMKEKELVPEVP~~EEQGS~~KDRGLDSGAETEEEEKD  
TWEEKKQREAERLPDRTEAREESEPEVKEDVIEKAELEEMEEVHPSDEEEEDATKAEGFYQKHMQEPLK  
VTPRSREAFGGRELGLQKKAPEKETSFLSSLTTPAGATEHVS~~YIQDETI~~PGYSETEQ~~TISDEE~~IHDEP  
EERPAPPRFHTSTYDLPGPEGAGPFEASQPADSAPVATSGKVYGTPE~~TELTYPTNIVAAPL~~AE~~EEHVSS~~  
ATSITECDKLSSFATSVAEDQSVASLTAPQTEETGKSSLLD~~TVTSIPSSRTEATQGLDYVPSAGTISP~~  
TSSLEEDKGFKSPCEDFSVTGESEKRG~~EII~~GKGLSGERAVEEEEEETANVEMSEKLC~~SQYGT~~PVFSAP  
GHALHPGEPALGEAEERCLSPDDSTVKMASPPPSGPPSATH~~TPFHQSPVEEKSEPQDFQ~~EADSWGDTKR  
TPGVGKEDAAEETVKPGPEEGTLEKEEKVPPRSPQAQ~~EAPVNI~~DEGLTGCTIQLLPAQDKAIVFEIME  
AGEPTGPILGAEALPGGLR~~TL~~PQEPGKPKQDEVLRYPDRSLSPEDAESLSVLSVPS~~PD~~TANQEPTPKSP  
CGLTEQY~~LHKDRWPEVSPEDTQSLSLSEESPSKETS~~LDVSSKQLSPESLGT~~LQF~~GELNLGKEEMGHLMQ  
AEDTSHHTAPMSVPEPHAATASPTDGTTRYSAQTDITD~~SLDRKSPASSFSHSTPSGNGKYLPGAITS~~  
PDEHILTPDSSFSKSPESLPGPALEDIAIKWEDKVPGLKDR~~TSEQKKEPEPKDEV~~LQQDKTLEHKEVV  
EPKDTAIYQKDEALHVKNEAVKQQDKALEQKGRDLEQKDTALEQKDKALEPKDKDLEEKDKALEQKDKI  
PEEKDKALEQKDTALEQKDKALEPKDKDLEQKDRVLEQKEKIPEEKDKALDQK~~VRSVEHKAPEDTVAEM~~  
KDRDLEQTDKAPEQKHQAQEQKDKVSEKDKQALEQKYWALGQKDEALEQNIQALEENHQTQE~~QESLVQE~~  
DKTRKPKMLEEKSPKVKAMEEKLEALLEKTKALGLEESLVQEG~~RAREQEEKYWRGQDVVQEWQETSPT~~  
REEPAGEOKELAPAWEDTSPEODNRYWRGREDVALEODTYWRELSCERK~~VWFPHEL~~DGOGARPHYTEER  
ESTFLDEGPDDEQEVPLREHATRSPWASDFKDFQESSPQKGL~~EVERWLAESPVGLPPEEEDKLTRSPFE~~  
IISPPASPP~~EMVGRVPSAPGQESPI~~PDPKLMPHMKNEPTTPSWLADIP~~PWVPKDRPLPPAPLSPAPGP~~  
PTPAPESH~~TPAPFSWGTA~~EYDSVVAAVQEGAAELEG~~GPYSPLGKDYRKAEGERE~~EEGRAEAPDKSSHSS  
KVPEASKSHATTEPEQTEPEQREPTYPDERSFYADIYE~~QMLTGLGPACPTREPLGAAGDWPPCLS~~  
TKEAAAGRNTSAEKELSSPISPKSLQSDTPTFSYAALAGPTV~~PPRPEPGPSMEPSLTPPAVPPRAPILS~~  
KGPSPPLNGNILSCSPDRRSPSPKESGRSHWDDSTSDSELEK~~GAREQPEKEAQSPSPPHPI~~PMGSPTLW  
PETEAHVSPPLD~~SHLGP~~PARPSLDFPASAFGFSSLQ~~PAPPQLPSP~~AEPR~~SAPCGSLAFSGDR~~ALALAPGP  
PTRTRHDEYLEVTKAPSLDSSLPQLPSPSSPGAPLLSNL~~PRPAS~~PALSEGSSSEATTPVISSVAERFSP  
SLEAAEQESGELDPGMEPAHSLWDLTPLSPAPPASLDLALAP~~PSLPGDMGDGILPCHLECSEAATEK~~  
PSPFQVPS~~EDCAANGPTETS~~PNPPGPAPAKAENEEAACPA~~WERGAWPEGAERS~~SRPDTLLSPEQPVCP  
AGGSGGPPSSASPEVEAGPQGCATEPRPHRGELSPSFLN~~PPLPPS~~IDDRDLSTEEVRLVGRGRRRVGG  
PGTTGGPCPVTD~~ETPPTSASDSGSSQS~~DSDVPPETE~~ECP~~SITAEALDSDE~~DGDFLPVDKAGGVS~~GTHH  
PRPGHDPPLPQDPDRPSPPRPDVC~~MADPEGLSSES~~GRVERLREKEKVQGRVGRRAPGKAKPASPARRL  
DLRGKRSPTPGKGPADRASAPPRPRSTTSQVT~~PAEEKDGHS~~PMSKGLVNLKAGPMALSSK~~GSSGAPV~~  
YVDLAYIPNHCSGKTADLDFFRVRA~~SYVVVSGNDPANG~~EPSRAVL~~DALLEGKAQWGENL~~QVTLIPTH~~D~~  
TEVTREWYQQTHEQQQLNVL~~V~~ASSSTVVMQDESFPACKIEF

图9

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳 性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
1/f/69	LES、脑干脑炎、 恶心、呕吐、自主 神经功能异常	CCN, CCPQ	是	否	SCLC/在 前	NA	NA	NA	NA
2/f/82	感觉运动神经病和 共济失调	ARBi, GAD-65	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3/f/72	感觉运动神经病、 共济失调和 LES	CCPQ	是	否	SCLC/在 后	NA	NA	NA	类固醇/NA
4/f/60	边缘性脑炎、癫痫 发作和脊髓炎	CCPQ, $\alpha$ 3, GAD 65	是	否	SCLC/在 后	HC 损伤	NA	NA	NA
5/f/62	共济失调	GAD 65, CCN, CCPQ	是	否	NSCLC/在 后	NL	NA	NA	NA
6/m/66	感觉神经病、共济 失调和手肌张力失 常	双载蛋白	NA	NA	肾*/在前	NA	NA	NL	化学/NA
7/f/68	小脑的		NA	NA	SCLC/在 后	NA	NA	淋巴细胞增多**	化学/是
8/f/73	共济失调和感觉神 经病		是	否	乳腺*/在后	SVD	NL	1/37/1/12	CTX/是
9/f/68	疼痛性神经病		NA	NA	皮肤 SQ/在 前	NA	NA	NA	NA
10/f/74	弥漫性痛	$\alpha$ -3	NA	NA	SCLC/在 前	NA	NL	NL*	化学/NA
11/f/49	疼痛性周围神经病	CRMP-5, GAD-65, CCN	NA	NA	胰腺 SCC/ 在后	NA	NA	NA	Res/NA
12/f/76	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13/m/44	共济失调和自主神 经功能障碍	CRMP-5, $\alpha$ -3	NA	NA	SCLC/在 后	NA	NA	NA	NA
14/f/74	周围神经病、 LEMS 和脑病	CCPQ, GAD-65	是	否	SCLC/在 后	NA	NA	NA	NA

图10

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B阳性	另外的MAP阳性	癌症/诊断时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/IgG I	治疗/应答
15/m/77	感觉运动周围神经病和构音困难	CRMP-5, GAD-65, CCPQ, CCN	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	18/97/NA/I**	化学/是
16/f/39	脊髓病	GAD-65	NA	NA	乳腺*/在前	脱髓鞘	NA	0/NL/3/I**	化学+res/NA
17/m/77	脑病、小脑的和自主神经的	GAD-65	是	NA	前列腺*/在前	脑膜增强	NL	75/203/2/1.29	类固醇/是
18/m/80	边缘性脑炎、运动无力	CRMP-5, STR, GAD-65, VGKC	是	NA	NA	NA	NA	I**/I**/NA/NA	NA
19/m/88	LEMS 和脑病	CCPQ, CCN	是	MAP1B-2	SCLC/同时	NA	NA	NA	NA
20/f/61	NA	CCPQ, GAD-65	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21/m/73	边缘性脑炎		是	否	SCLC/在前	NA	NA	NA	NA
22/m/70	左肢无力和感觉异常		是	NA	NSCLC/同时	NA	NA	NA	放射/N.A
23/f/72	双侧视神经病和周围神经病	CRMP-5	是	NA	SCLC/在前	视神经的增强	NA	162/84/NA/NA	类固醇/是
24/m/72	疑似 LEMS	CCPQ, GAD-65	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
25/f/64	疼痛性感觉神经病	VGKC, Amphi	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
26/m/59	小脑共济失调构音困难和视力模糊	CCPQ	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA

图10(续)

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
27/m/72	复视和具有无力的 周围神经病		是	否	SCLC/同时	NL	NA	NA	化学/NA
28/m/62	周围神经病	CCN, CCPQ	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
29/f/64	全小脑的	CRMP-5	是	NA	SCLC/在前	小脑萎 缩	NA	NA	化学+放射/ 否
30/m/75	边缘性脑炎	ANNA-1, CRMP-5	是	NA	NSCLC/在 后	颞叶和 顶叶信 号异常	NA	1/58/1/1	NA
31/m/77	共济失调	GAD-65, VGKC	是	NA	肺 SQ/同时	NA	NA	NA	化学+放射 /NA
32/f/81	嗜睡和全身性无力		否		SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
33/m/62	NA	ANNA-1, CCPQ, VGKC	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34/m/66	NA	CRMP-5, CCPQ	是	MAP1B-2	NA	NA	NA	NA	NA
35/f/66	边缘性脑炎、共济 失调、感觉神经 病、舞蹈病、视力 下降	CRMP-5, Amphi	是	NA	SCLC/在后	在基底 神经节 中的 T2 超高强 度	NA	6/39/NA/NA	化学+类固 醇/稳定†
36/f/66	感觉神经病和痉挛	ANNA-1	是	NA	无	NL	NA	NA	类固醇/否
37/m/69	共济失调和复视、 异常眼球运动	ANNA-1, GAD-65	是	NA	SCLC/在后	SVD	NA	NA	否/NA

图10(续)

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
38/f/65	感觉运动多发性 神经病	CRMP-5	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
39/m/71	共济失调 + 感觉 运动周围神经病	CRMP-5	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	10/NA/NA/NA	NA
40/f/61	癫痫发作和横贯 性脊髓炎		是	NA	无	NL	NA	1*/NA/1*/NA	NA
41/f/64	共济失调	STR, ANNA-1, CRMP-5	是	NA	SCLC/在前	NA	NA	NA	化学+放射 /NA
42/m/75	共济失调和双侧 视神经炎	CRMP-5, ANNA-1, CCN	是	NA	SCLC/同时	SVD	NA	4/83/1/NA	化学, 类固醇, CTX/是
43/m/70	遍布性痛		NA	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	化学/是
44/f/79	边缘性脑炎	ANNA-1	是	NA	无	颞超高 强度和 海马萎 缩	NA	1/54/NA/NA	否
45/m/73	共济失调 + 视力 模糊	GAD-65	是	NA	SCLC/NA	NL	NA	否	NA
46/f/73	上睑下垂和眼睛 偏斜		NA	NA	NA	NA	NA	NA	类固醇, IVIG, PLX/ 否
47/m/75	胃肠能动力异常		NA	NA	NCSLC	NA	NA	NA	NA
48/f/57	癫痫发作和失语	CCPQ, AGNA-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
49/f/65	共济失调、构音 困难和复视	CRMP-5	是	NA	SCLC/在后	萎缩	NA	2/60/3/0.6	化学, 类固醇/稳定†
50/f/59	共济失调	ANNA-1	是	NA	SCLC/同时	NA	NA	NA	化学, 类固醇/否
51/m/80	感觉运动周围神 经病		是	MAP1B-2	肺*/在后	NA	NA	NA	NA

图10(续)

患者编号/ 性别/年龄	临床症状	另外的 抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳 性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应 答
52/m/63	周围运动神经病、 视觉障碍和感觉水 平	CRMP- 5, CCPQ, CCN	是	NA	SCLC/在 前	NA	NA	NA	PLX/否
53/m/74	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
54/f/81	感觉运动神经病/神 经根病、共济失 调、癫痫发作		是	MAP1B- 2, 4, 5, MAP1A- 1	无	NOS/SVD	NA	6/66/7/0.65	CTX/类 固醇/是
55/f/57	NA	VGKC	是	否	NA	NA	NA	NA	NA
56/f/68	精神错乱和妄想狂	ANNA-1	是	NA	SCLC/NA	弥漫性白质 异常	NA	NL/NL/NA/NA	化学/是
57/m/53	小脑的	CRMP-5	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
58/m/52	共济失调和感觉神 经病	CRMP-5	是	NA	无	轻微萎缩	具有增强 的超高强 度损伤	4/54/1/NA	类固醇/ 是
59/m/73	边缘性脑炎、步态 不稳	ANNA-1	是	NA	SCLC/在 后	萎缩和散布 的 T2 白质超 高强度	在胸廓下 脊柱中的 轻微造影 突出	8/112/NA/NA	化学, 类 固醇/是
60/m/69	共济失调、横贯性 脊髓炎		是	MAP1B- 2, 4, 5, MAP1A- 3, 5	SCLC/NA	NA	在脊髓上 的精细变 化	NA	NA
61/f/84	亚急性性认知减退	ANNA- 1, Amphi, VGKC	NA	NA	无	NA	NA	NA	NA

图10(续)

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
62/f/51	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
63/m/74	NA	CCN, CCPQ,	是	MAP1B-2, 4	NA	NA	NA	NA	NA
64/f/53	小脑共济失调和脑 病	GAD-65	是	MAP1A-2	SCLC/在 后	NA	NA	NA	化学疗法/稳 定†
65/m/41	具有小脑累及的感 觉共济失调	GABA-B, CCN	是	NA	无	NA	NA	NA	NA
66/f/63	NA	α-3	是	MAP1B-2	NA	NA	NA	NA	NA
67/f/82	周围神经病		是	否	无	NA	NA	NA	NA
68/f/67	运动轴突神经病	CRMP-5	是	NA	SCLC/在 后	NA	NL	NA	NA
69/f/32	NA		NA	NA	无	多重损 伤	NA	NA	NA
70/m/61	感觉运动周围神经 病、手笨拙和共济 失调	CCPQ, VGKC	NA	NA	SCLC/在 后	NOS	具有增强 的增加的 T2 信号 的斑驳区 域, 脑膜 增强	22/102/3/1.45	化学+放射/ 是
71/m/67	LEMS	CCPQ, ARBi	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
72/m/74	下肢无力和全身无 力		是	MAP1B-2, 5	肺 SQ/同 时	NA	NA	NA	化学+放射 /NA
73/m/65	脱髓鞘性感 觉运动 周围神经病	CCPQ	是	否	SCLC/在 前	NA	NA	NA	NA
74/m/68	NA	CRMP-5, ANNA-1	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
75/m/74	视力丧失 - 视网 膜 病变		是	否	肝腺癌/在 后	NA	NA	NA	化学/否

图10(续)

患者编号/性别/年龄	临床症状	另外的抗体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
76/m/57	NA	CCPQ, CCN	是	MAP1B-2, 4	NA	NA	NA	NA	NA
77/m/75	NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
78/m/66	步态共济失调和腿 无力	CRMP-5, GAD-65	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
79/m/73	NA	CCPQ, CCN	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
80/m/64	NA	ANNA-1	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
81/m/69	NA		是	MAP1B-5	NA	NA	NA	NA	NA
82/m/62	感觉运动周围神经 病、认知减退、幻 觉		是	NA	肺*/在后	SVD	NA	NL/NL/II/NA	PLX, CPT/ 是
83/f/67	自主神经功能异常	CRMP-5	是	NA	乳腺*, 卵巢 */在前	NA	NA	NA	NA
84/m/71	NA		是	MAP1B-2	NA	NA	NA	NA	NA
85/m/57	感觉异常、细纤维 神经病、舞蹈病	CRMP-5, $\alpha$ -3	是	NA	SCLC/在后	NL	NA	NL/NL/NL/NA	化学, 类固醇 /是
86/m/83	精神错乱和谵妄		是	MAP1B-2, MAP1A-3	前列腺*/在 后	萎缩	NA	149/II/NA/NA	Res/最小 $\neq$
87/f/74	NA	CRMP-5, CCN	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
88/f/71	NA		是	MAP1B-2	NA	NA	NA	NA	NA
89/m/82	感觉运动周围神经 病	GAD-65	是	MAP1B-2	肺*/NA	NA	NA	NA	化学, PLX/ 稳定 $\dagger$
90/m/27	视力丧失 - 视网膜 病变	GAD-65, $\alpha$ -3, CCN, VGKC	是	NA	尤因肉瘤/ 在后	NA	NA	NA	RTX+类固醇
91/m/49	共济失调和手笨拙	VGKC, $\alpha$ - 3, CCN	NA	NA	NSCLC/在 后	NA	NA	NA	NA
92/m/89	亚急性脊髓病、步 态障碍	STR	是	MAP1B-2, MAP1A-3	鼻咽腺癌/ 同时	非增强 性损伤	NA	NA	类固醇/是

图10(续)

患者编号 /性别/年 龄	临床症状	另外的抗 体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
93/m/72	进行性无力		是	MAP1B-2, MAP1A-3, 4	无	NA	NA	NA	NA
94/f/72	周围神经病和共 济失调	ANNA-1, CRMP-5, CCPQ	是	NA	SCLC/NA	小脑萎 缩	NA	NA	NA
95/f/50	僵硬和全身性痛		是	否	肺腺癌/在 前	NL	转移	NA	化学, 类固 醇/否
96/f/24	假性梗阻	ANNA-1, CRMP-5, STR	是	MAP1B-2	无	NA	NA	NA	NA
97/m/58	炎性肌病	STR, ARBi	是	否	无	NA	胸廓脊柱 损伤- T10-11 坏的盘膨 出	NA	类固醇/是
98/m/70	边缘性脑炎		NA	NA	SCLC/在后	NA	NA	NA	NA
99/m/76	共济失调和振动 幻觉	CRMP-5, STR, ARBi	是	NA	SCLC/在后	NA	NA	74/86/NA/NA	NA
100/m/68	感觉运动周围神 经病		是	否	无	SVD	NL	2/50/NA/NA	NA
101/f/67	边缘性脑炎、癲 痫发作	GABA-B, AMPA, CCN	是	NA	肺*/NA	NA	NA	NA	化学/NA
102/f/60	NA	CCN, CCPQ, GABA-B	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
103/f/79	记忆力减退和头 痛		是	MAP1B-2	无	NL	NA	NA	NA
104/f/75	NA	GAD-65	是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
105/f/81	复视和上睑下垂		是	MAP1B-2, 4	SCLC/在后 €	NA	NA	NA	NA
106/f/57	双侧视神经炎和 葡萄膜炎、四肢 麻木		是	MAP1B-2, 5	SCLC/在后	视神经 肿胀	NA	NA	化学/是

图10(续)

患者编号 /性别/年 龄	临床症状	另外的抗 体	MAP1B 阳性	另外的 MAP 阳性	癌症/诊断 时刻	MRI 脑	MRI 脊 柱	CSF WCC*/Pro/OCB/ IgG I	治疗/应答
107/f/63	记忆力减退	AGNA-1, CCPQ	是	NA	胸腺瘤	NL	NA	NA	NA
108/f/70	NA		否		NA	NA	NA	NA	NA
109/m/32	NA		是	NA	NA	NA	NA	NA	NA
110/m/74	NA		是	MAP1B-2, 5	NA	NA	NA	NA	NA
111/f/62	偏侧舞蹈病	CRMP-5, STR, ARBi, AMPA	NA	NA	胸腺瘤	NL	NA	NA	NA
112/f/22	手臂中的感觉异 常		NA	NA	大细胞退 行发育性 淋巴瘤/在 前	NL	NL*(臂 丛炎)	NA	NA
113/m/69	共济失调和在所 有四肢和嘴中的 不随意运动	CCN	是	否	肺*/在后中	尾状核 萎缩	NA	NA	类固醇, PLX/是
114/f/63	脊髓病、感觉神 经病和视觉障碍	CRMP-5	是	NA	肺*/NA 中	轻微体 积损失	NL	NL/I/NA/NA	类固醇, PLX, IVIG/ 否
115/m/74	软弱无力、复视 和抑郁	CRMP-5	是	NA	无*	NL	NL	33/43/NA/NA	PLX, IVIG/ 否
116/m/65	精神错乱、改变 的精神状态和复 视	ANNA-1, CRMP-5, GAD-65	是	NA	无*£	在水管 周围的一 些 T2 变化	NL	10/47//NA/NL	IVIG/否
117/m/71	共济失调、在所 有四肢中的麻木		是	NA	无*	NOS	NA	NA	NA
118/m/70	改变的精神状态		是	NA	NSCLC/同 时	NL	NA	NA	化学/NA

图10(续)

专利名称(译)	用于评价和治疗癌症的材料和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN109790584A</a>	公开(公告)日	2019-05-21
申请号	CN201780059126.8	申请日	2017-09-12
[标]发明人	TJ克里泽尔		
发明人	S·J·皮托克 T·J·克里泽尔 A·加多思 A·麦基翁 V·A·伦农 J·P·弗赖尔		
IPC分类号	C12Q1/6886 G01N33/68 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	A61K31/436 A61K31/573 A61K31/675 G01N33/564 G01N33/57488 G01N2800/28 G01N33/57423		
优先权	62/400420 2016-09-27 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本文件提供了用于检测PCA-2-特异性自身抗体的方法和材料，所述PCA-2-特异性自身抗体可能同与PCA-2-特异性自身抗体相关的副肿瘤性神经学病症和癌症相关。

