

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 9 日 (09.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/140425 A1

- (51) 国际专利分类号:
G01N 33/68 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/097629
- (22) 国际申请日: 2019 年 7 月 25 日 (25.07.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201910008766.7 2019 年 1 月 4 日 (04.01.2019) CN
- (71) 申请人: 深圳大学(SHENZHEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区南海大道 3688 号, Guangdong 518060 (CN)。
- (72) 发明人: 姚芳(YAO, Fang); 中国广东省深圳市南山区南海大道 3688 号, Guangdong 518060 (CN)。
沈立明(SHEN, Liming); 中国广东省深圳市南山区南海大道 3688 号, Guangdong 518060 (CN)。
- (74) 代理人: 深圳市君胜知识产权代理事务所(普通合伙)(JOHNSON INTELLECTUAL PROPERTY

AGENCY (SHENZHEN)); 中国广东省深圳市南山区粤海街道高新区社区高新南七道 20 号深圳国家工程实验室大楼 A503, Guangdong 518000 (CN)。

- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

(54) Title: APPLICATION OF GROUP OF SERUM DIFFERENTIAL PROTEIN COMBINATIONS IN PREPARING REAGENTS FOR DETECTING AUTISM

(54) 发明名称: 一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用

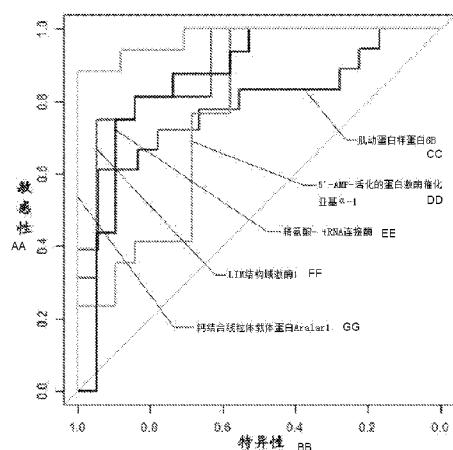


图 8

AA Sensitivity
BB Specificity
CC Actin-like protein 6B
DD 5'-AMP-activated protein kinase catalytic subunit α -1
EE Arginine-tRNA ligase
FF LIM structural domain kinase 1
GG Calcium-bound mitochondria carrier protein Aralar 1

(57) Abstract: An application of a group of serum differential protein combinations in preparing reagents for detecting autism. The serum differential protein combinations are combinations of any three or more than three of proteins of an RARS protein, an ACTL6B protein, a PRKAA1 protein, an SLC25A12 protein, and an LIMK1 protein. The serum differential protein combinations are used for preparing the reagents for detecting the autism, so that the objectivity, specificity, and accuracy of the detection can be improved.

(57) 摘要: 一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用, 该血清差异蛋白组合为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白中的任意 3 种或 3 种以上蛋白的组合。将该血清差异蛋白组合用于制备检测孤独症的试剂, 可提高检测的客观性、特异性和准确性。

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用

技术领域

本发明涉及试剂应用技术领域，尤其涉及一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用。

背景技术

孤独症又称自闭症，是一种复杂的神经系统发育障碍性疾病。其发病率逐年增高，给家庭和社会带来沉重的负担。尽管，遗传和环境被公认为是致病的主要因素，但其确切的病理机制尚未明确。目前，孤独症无特效治疗药物和特异性诊断标志物，但早发现、早干预可明显改善患者的社交沟通，并减少其焦虑和攻击行为。当前孤独症的诊断主要依据神经心理学测试量表、临床症状、患者或家属描述、临床医生的临床经验等，具有一定的主观性，易造成诊断延迟或误诊。因此，寻找快速、有效的检测试剂，对于疾病的早期检测和干预具有重大的意义。

因此，现有技术还有待于改进和发展。

发明内容

鉴于上述现有技术的不足，本发明的目的在于提供一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用，旨在解决现有检测方法具有一定的主观性，易造成检测延迟或误诊的问题。

本发明的技术方案如下：

一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用，其中，所述血清差异蛋白组合为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白中的任意 3 种或 3 种以上蛋白的组合。

所述的应用，其中，采集血清，通过高通量蛋白质组学方法确定血清中是否存在所述的血清差异蛋白组合。

所述的应用，其中，确定血清中存在血清差异蛋白组合还包括：采用酶联免疫技术对血清差异蛋白组合中的各个蛋白进行逐个检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。

所述的应用，其中，确定血清中存在血清差异蛋白组合还包括：采用蛋白芯片技术对血清差异蛋白进行同时检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。

有益效果：本发明确定了可用于检测孤独症的血清差异蛋白组合。将所述血清差异蛋白组合用于制备检测孤独症的试剂，可以提高检测的客观性、特异性和准确性。

附图说明

图 1 为对照组和疾病组中 RARS 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 2 为对照组和疾病组中 ACTL6B 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 3 为对照组和疾病组中 PRKAA1 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 4 为对照组和疾病组中 SLC25A12 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 5 为对照组和疾病组中 LIMK1 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 6 为对照组和疾病组中 POLR3C 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 7 为对照组和疾病组中 ARHGEF4 蛋白的 ELISA 实验结果对比图。

图 8 为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白的受试者工作特征曲线。

具体实施方式

本发明提供一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用，为使本发明的目的、技术方案及效果更加清楚、明确，以下对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。

本发明提供一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用，其中，所述血清差异蛋白组合为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白中的任意 3 种或 3 种以上蛋白的组合。

血液由于采样方便且能较好反映机体病理生理过程而成为疾病标志物的最好来源之一。但要寻找到特异性好和准确性高，且能用于临床检测的血液蛋白标志物，有一定难度。既往研究表明孤独症属于复杂疾病，因此，在寻找其诊断标志物，尤其血液蛋白标志物时，很难寻找到单一的蛋白标志物。因此，本发明提

供上述血清差异蛋白组合用于制备检测孤独症的试剂。该试剂的应用能提高疾病检测的特异性和准确性，同时具有一定的客观性，优于单一疾病标志物。本发明提供的血清差异蛋白（共计 5 个）中的任意 3 种或 3 种以上蛋白组合即可作为孤独症检测标志物。此些标志物在用于检测孤独症时，具有一定的客观性、特异性和准确性。需说明的是，本发明的孤独症检测标志物的来源除血清外，还可以来自血浆。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白组合为 SLC25A12 蛋白、LIMK1 蛋白和 RARS 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时具有较佳的客观性、特异性和准确性。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白组合为 SLC25A12 蛋白、LIMK1 蛋白和 ACTL6B 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时同样具有较佳的客观性、特异性和准确性。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白组合为 PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时同样具有较佳的客观性、特异性和准确性。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白组合为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、LIMK1 蛋白和 SLC25A12 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时同样具有一定的客观性、特异性和准确性。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白为 RARS 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时同样具有一定的客观性、特异性和准确性。

作为本发明优选实施例，本发明上述血清差异蛋白为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白的组合。该组合蛋白用作孤独症检测标志物时同样具有一定的客观性、特异性和准确性。

本发明提供一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用。其中，采集患者血清，通过高通量蛋白质组学方法确定血清中是否存在如上所述的血清差异蛋白组合。

进一步地，确定血清中存在血清差异蛋白的方法还包括：采用酶联免疫技术对血清差异蛋白进行逐个检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。与现有

的孤独症诊断方法相比，本发明根据检测到的血清差异蛋白的浓度变化，可进一步提高检测的特异性、灵敏度和准确性。

进一步地，本发明确定血清中存在差异蛋白的方法还包括：采用蛋白芯片技术对血清差异蛋白进行同时检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。与现有的孤独症诊断方法相比，本发明根据检测到的血清差异蛋白的浓度变化，可进一步提高检测的特异性、灵敏度和准确性。

下面通过具体实施例对本发明进行详细说明。

实施例 1

本发明采用计算预测和实验验证相结合的方法，识别出可用于孤独症诊断的血液蛋白标志物：首先，通过对已有孤独症患者和正常人脑组织的转录组数据进行比较分析，获得孤独症相关的差异表达基因；其次，采用入血蛋白预测程序对孤独症相关基因编码的蛋白进行分泌入血液分析，得到孤独症相关的血液蛋白；然后，通过孤独症相关血液蛋白进行功能分析，挑选潜在的孤独症的血液蛋白标志物；最后，收集孤独症患者和正常人的血液样品，通过酶联免疫技术（ELISA）对这些蛋白进行实验验证。因此，本发明的技术方案在寻找孤独症的血液蛋白标志物方面，较传统的通过蛋白质组学方法灵敏度高、特异性好，符合“多、快、好、省”的原则。

具体来讲，本发明通过比较分析 79 个孤独症患者和正常人脑组织的转录组数据，识别出 364 个孤独症相关的差异表达基因。其中，59 个基因编码的蛋白被预测能够分泌入血液，成为孤独症相关的血液蛋白。之后，通过对孤独症相关血液蛋白进行功能分析，7 个蛋白被挑选出来成为潜在的孤独症血液蛋白标志物，并收集患者和正常人的血液样品进行了 ELISA 实验验证，实验结果详见图 1-图 7。该 7 个蛋白的计算预测与实验验证的结果比较详见表 1。

表 1. 7 个孤独症潜在的血液蛋白标志物的计算预测和实验验证结果

基因名称	Uniprot 检索号	蛋白名称	计算预测结果	实验验证结果
RARS	P54136	精氨酸- tRNA 连接酶	下调	下调
ACTL6B	O94805	肌动蛋白样蛋白 6B	下调	下调

PRKAA1	Q13131	5'-AMP-活化的蛋白激酶催化亚基 α -1	下调	下调
SLC25A12	O75746	钙结合线粒体载体蛋白 Aralar1	下调	下调
LIMK1	P53667	LIM 结构域激酶 1	下调	下调
POLR3C	Q9BUI4	DNA 导向的 RNA 聚合酶 III 亚基 RPC3	下调	不变
ARHGEF4	Q9NR80	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 4	下调	不变

通过统计分析,发现 RARS, ACTL6B, PRKAA1, SLC25A12 和 LIMK1 的蛋白浓度在孤独症患者和正常人的血液之间存在显著差异。进而,通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析发现,SLC25A12 的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.976,敏感性为 100%,特异性为 88.2%,表明其具有很强的区分孤独症患者和正常人的能力。而其他 4 个蛋白 LIMK1、RARS、ACTL6B 和 PRKAA1 的 AUC 分别为 0.898、0.862、0.793 和 0.768,请见图 8。通过采集血清,对这 5 个蛋白逐个进行酶联免疫(ELISA)检测,或者通过蛋白芯片对这 5 个蛋白进行同时检测,根据蛋白表达的变化趋势可以对孤独症患者进行诊断。通过研究发现这 5 种蛋白与孤独症的发生和发展密切相关,其中,SLC25A12 在线粒体功能和 ATP 合成中起重要作用,其单核苷酸多态性对患孤独症风险有显著影响;LIMK1 能够刺激轴突的生长,在神经发育和突触可塑性中起作用,其与孤独症的发生有关;RARS 是一种对 RNA 翻译至关重要的酶,其在髓鞘形成中起着重要作用;ACTL6B 是孤独症的候选危险基因,具有神经元特异性染色质重塑和神经发育功能;PRKAA1 是蛋白激酶 A 的催化亚基,在调节细胞能量代谢中起着关键作用,孤独症的退化与蛋白激酶 A 介导的蛋白磷酸化水平降低和细胞信号异常有关。

通过采集患者血清样品,对这 5 种蛋白逐个进行酶联免疫(ELISA)检测,或者通过蛋白芯片对这 5 种蛋白进行同时检测,根据蛋白表达的变化趋势可以对孤独症患者进行诊断。

综上所述，本发明通过采用计算预测和实验验证相结合的新型研究策略，从孤独症患者脑组织的转录组数据到血液蛋白质组数据进行映射分析，并结合 ELISA 实验，筛选出能够区分孤独症患者与健康对照的一组差异蛋白，所述血清差异蛋白组为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白，此组差异蛋白的任意 3 种或 3 种以上蛋白组合可用于制备检测孤独症的试剂，采取组合标志物的方式，能提高孤独症检测的准确性和特异性。

应当理解的是，本发明的应用不限于上述的举例，对本领域普通技术人员来说，可以根据上述说明加以改进或变换，所有这些改进和变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围。

权利要求书

1. 一组血清差异蛋白组合在制备用于检测孤独症的试剂中的应用，其特征在于，所述血清差异蛋白组合为 RARS 蛋白、ACTL6B 蛋白、PRKAA1 蛋白、SLC25A12 蛋白和 LIMK1 蛋白中的任意 3 种或 3 种以上蛋白的组合。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，采集血清，通过高通量蛋白质组学方法确定血清中是否存在所述的血清差异蛋白组合。

3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，确定血清中存在血清差异蛋白组合还包括：采用酶联免疫技术对血清差异蛋白组合中的各个蛋白进行逐个检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。

4. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，确定血清中存在血清差异蛋白组合还包括：采用蛋白芯片技术对血清差异蛋白进行同时检测，确定检测到的血清差异蛋白的浓度变化。

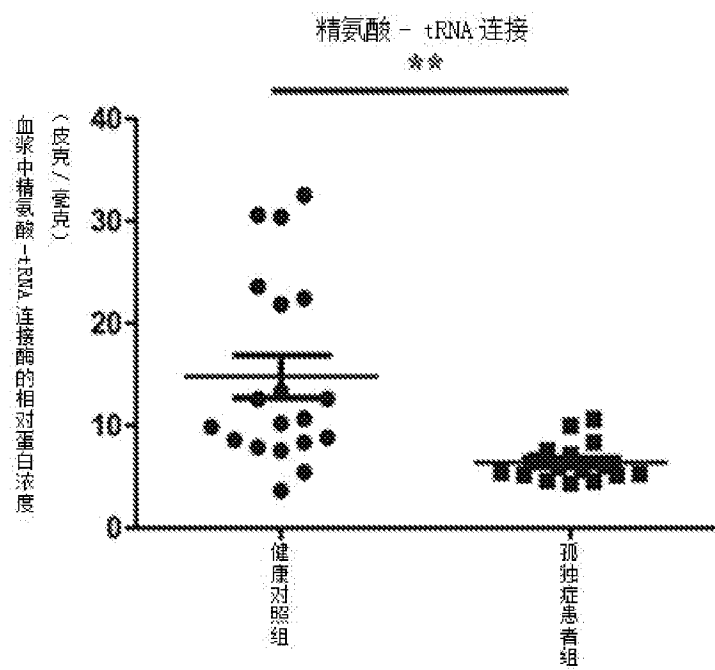


图 1

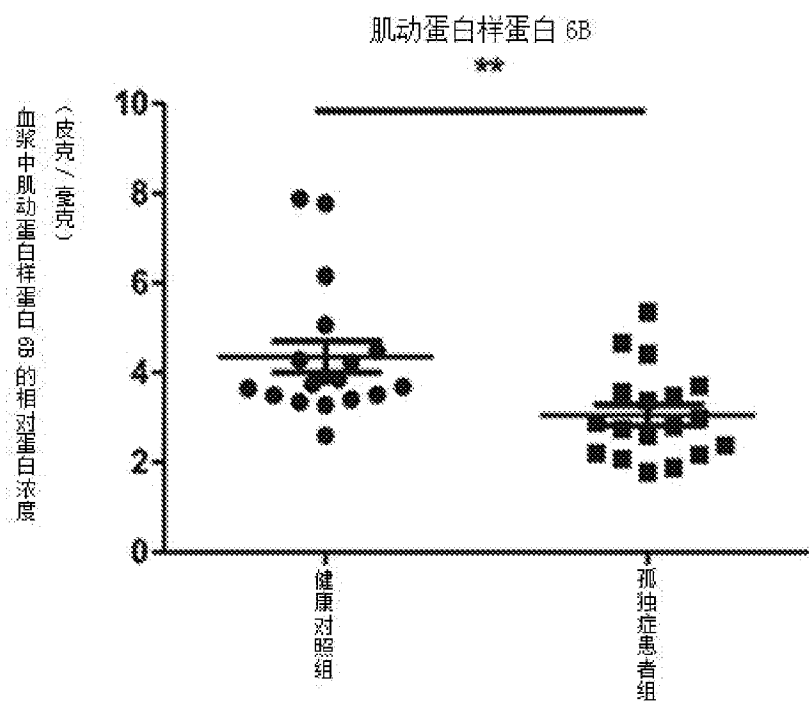


图 2

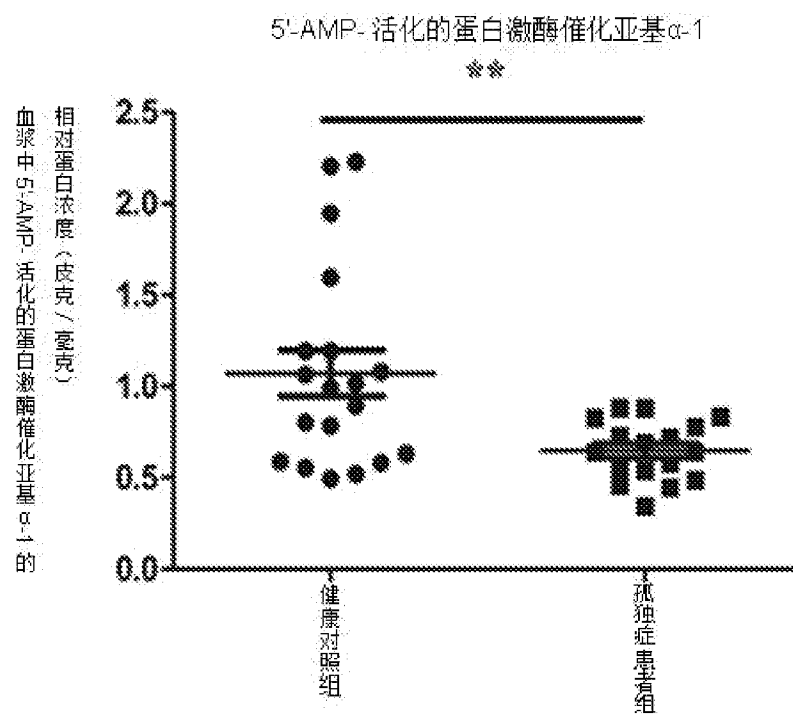


图 3

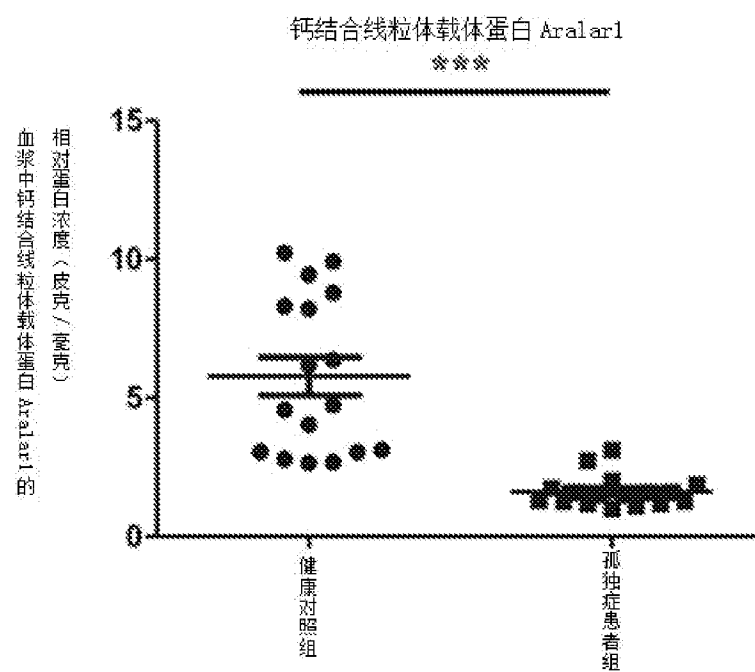


图 4

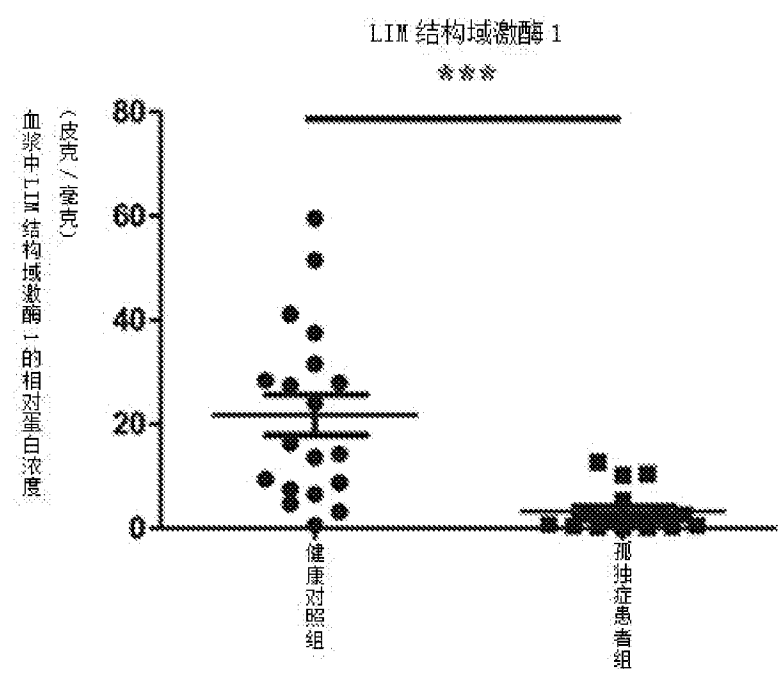


图 5

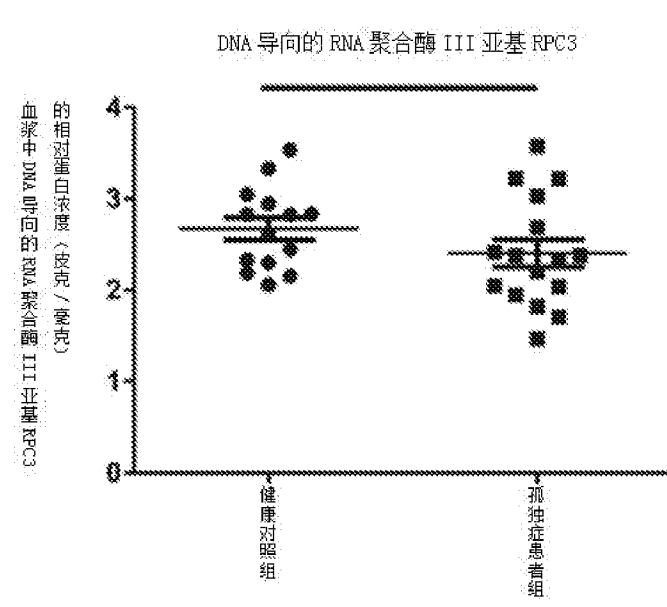


图 6

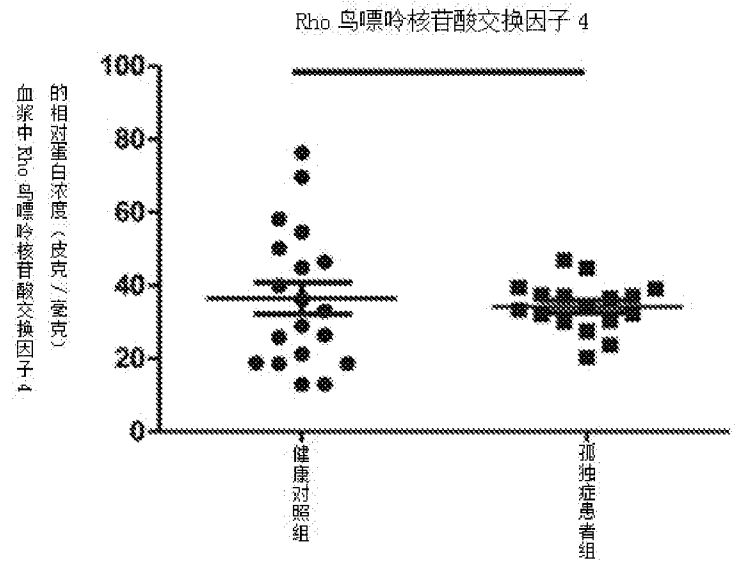


图 7

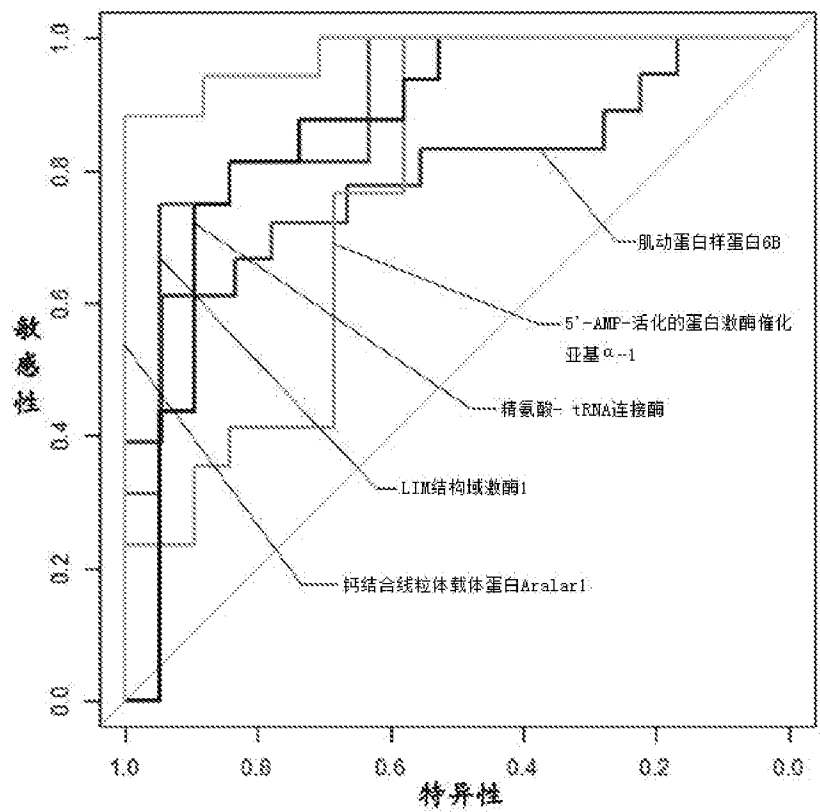


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/097629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N33

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPTXT; USTXT; VEN; WOTXT; CNABS; CNTXT; ISI: PRKAA1, limk1, slc25a12, actl6b, rars, autism, asd, 自闭, 孤独, 孤独症谱系病症, 自闭症谱系障碍

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 109813912 A (SHENZHEN UNIVERSITY) 28 May 2019 (2019-05-28) claims 1-4	1-4
Y	US 2011229883 A1 (SPUR, B. et al.) 22 September 2011 (2011-09-22) description, table 4	1-4
Y	WO 2016083458 A1 (IEO ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA S R L et al.) 02 June 2016 (2016-06-02) description, page 7, lines 1-11	1-4
Y	KRUPP, D.R. et al. "Exonic Mosaic Mutations Contribute Risk for Autism Spectrum Disorder." <i>American Journal of Human Genetics</i> , Vol. 101, No. (3), 07 September 2017 (2017-09-07), page 382, right-hand column	1-4
Y	CN 102918163 A (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA HOLDINGS) 06 February 2013 (2013-02-06) description, page 14, table 1	1-4
A	CN 108474036 A (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA) 31 August 2018 (2018-08-31) entire document	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2019

Date of mailing of the international search report

09 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/097629**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101802607 A (PHENOMENOME DISCOVERIES INC.) 11 August 2010 (2010-08-11) entire document	1-4
A	CN 102858985 A (SIGMA ALDRICH CO., LLC.) 02 January 2013 (2013-01-02) entire document	1-4
A	US 2015082470 A1 (UNIV ROCKEFELLER) 19 March 2015 (2015-03-19) entire document	1-4
A	CN 105622742 A (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 01 June 2016 (2016-06-01) entire document	1-4
A	WO 2010120526 A2 (UNIV EMORY et al.) 21 October 2010 (2010-10-21) entire document	1-4
A	CN 102597781 A (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HAMAMATSU UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE) 18 July 2012 (2012-07-18) entire document	1-4
A	CN 105738631 A (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 06 July 2016 (2016-07-06) entire document	1-4
A	CN 102576022 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 11 July 2012 (2012-07-11) entire document	1-4
A	CN 105652016 A (SHENZHEN UNIVERSITY) 08 June 2016 (2016-06-08) entire document	1-4
A	US 10107796 B2 (Q STATE BIOSCIENCES INC.) 23 October 2018 (2018-10-23) entire document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/097629

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109813912	A	28 May 2019	None			
US	2011229883	A1	22 September 2011	WO	2008124187	A1	16 October 2008
WO	2016083458	A1	02 June 2016	EP	3224352	A1	04 October 2017
				US	2019022027	A1	24 January 2019
CN	102918163	A	06 February 2013	EP	3135772	A1	01 March 2017
				EP	2475786	B1	30 March 2016
				CA	3047466	A1	17 March 2011
				US	2011166029	A1	07 July 2011
				US	2014186839	A1	03 July 2014
				WO	2011031786	A2	17 March 2011
				CA	2773049	A1	17 March 2011
				WO	2011031786	A3	07 July 2011
				CN	102918163	B	05 October 2016
				US	2018112269	A1	26 April 2018
				US	9834819	B2	05 December 2017
				CA	2773049	C	20 August 2019
				EP	2475786	A2	18 July 2012
				JP	2013503646	A	04 February 2013
				SG	179038	A1	27 April 2012
CN	108474036	A	31 August 2018	EP	3307913	A4	27 March 2019
				CA	2989326	A1	22 December 2016
				WO	2016205348	A1	22 December 2016
				EP	3307913	A1	18 April 2018
				AU	2016278053	A1	04 January 2018
CN	101802607	A	11 August 2010	JP	2010534826	A	11 November 2010
				EP	2183589	A1	12 May 2010
				AU	2008280806	B2	11 December 2014
				US	2012322088	A1	20 December 2012
				US	8273575	B2	25 September 2012
				EP	2183589	A4	16 March 2011
				AU	2008280806	A1	29 January 2009
				SG	182971	A1	30 August 2012
				WO	2009012595	A1	29 January 2009
				US	2011053287	A1	03 March 2011
				JP	5306345	B2	02 October 2013
				CA	2693177	A1	29 January 2009
CN	102858985	A	02 January 2013	None			
US	2015082470	A1	19 March 2015	US	2018155728	A1	07 June 2018
				EP	2265730	A2	29 December 2010
				JP	5670755	B2	18 February 2015
				EP	2265730	A4	21 March 2012
				JP	2011512871	A	28 April 2011
				EP	2265730	B1	06 June 2018
				US	9816096	B2	14 November 2017
				WO	2009114185	A3	07 January 2010
				WO	2009114185	A2	17 September 2009
				EP	3369827	A1	05 September 2018
				US	2011071049	A1	24 March 2011
CN	105622742	A	01 June 2016	CN	105622742	B	18 January 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/097629

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2010120526	A2	21 October 2010	WO	2010120526	A3	31 March 2011
				US	2012028816	A1	02 February 2012
CN	102597781	A	18 July 2012	JP	WO2011045937	A1	04 March 2013
				EP	2490028	A4	10 July 2013
				US	2012231484	A1	13 September 2012
				WO	2011045937	A1	21 April 2011
				EP	2490028	A1	22 August 2012
				JP	5757627	B2	29 July 2015
				US	8518659	B2	27 August 2013
				EP	2490028	B1	30 November 2016
				CN	102597781	B	03 September 2014
CN	105738631	A	06 July 2016	CN	105738631	B	20 October 2017
CN	102576022	A	11 July 2012	DK	2464976	T3	04 March 2019
				EP	2464976	B1	21 November 2018
				US	9529001	B2	27 December 2016
				JP	5823964	B2	25 November 2015
				US	2017191994	A1	06 July 2017
				CN	102576022	B	15 June 2016
				CA	2771102	A1	17 February 2011
				EP	3444613	A1	20 February 2019
				CN	105911275	B	29 June 2018
				JP	2015180897	A	15 October 2015
				EP	2464976	A1	20 June 2012
				CN	105911275	A	31 August 2016
				WO	2011019929	A1	17 February 2011
				JP	2013501942	A	17 January 2013
				JP	6105678	B2	29 March 2017
				US	8383360	B2	26 February 2013
				MX	2012001746	A	21 March 2012
				US	2011038872	A1	17 February 2011
				US	2013210037	A1	15 August 2013
CN	105652016	A	08 June 2016	None			
US	10107796	B2	23 October 2018	EP	3134729	A1	01 March 2017
				EP	3134728	A1	01 March 2017
				WO	2015164363	A1	29 October 2015
				WO	2015164378	A1	29 October 2015
				EP	3134727	A1	01 March 2017
				US	2017115279	A1	27 April 2017
				US	2016282327	A1	29 September 2016
				JP	2017520237	A	27 July 2017
				US	2019025291	A1	24 January 2019
				US	2015301030	A1	22 October 2015
				CA	2946378	A1	29 October 2015
				US	2015301028	A1	22 October 2015
				JP	2017521044	A	03 August 2017
				US	2015301029	A1	22 October 2015
				US	9594075	B2	14 March 2017
				CA	2946385	A1	29 October 2015
				WO	2015164367	A1	29 October 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/097629

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2946514 A1	29 October 2015
		JP 2017518738 A	13 July 2017
		WO 2015164383 A1	29 October 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/097629

A. 主题的分类 G01N 33/68 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) G01N33 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) EPTXT;USTXT;VEN;WOTXT;CNABS;CNTXT;ISI: PRKAA1, link1, slc25a12, actl6b, rars, autism, asd, 自闭, 孤独, 孤独症谱系病症, 自闭症谱系障碍																							
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 109813912 A (深圳大学) 2019年 5月 28日 (2019 - 05 - 28) 权利要求1-4</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2011229883 A1 (SPUR BERND 等) 2011年 9月 22日 (2011 - 09 - 22) 说明书表4</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2016083458 A1 (IEO ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA S R L等) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 说明书第7页第1-11行</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Krupp, Deidre R. 等. "Exonic Mosaic Mutations Contribute Risk for Autism Spectrum Disorder." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 第101卷, 第3期, 2017年 9月 7日 (2017 - 09 - 07), 第382页右栏</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102918163 A (美国控股实验室公司) 2013年 2月 6日 (2013 - 02 - 06) 说明书第14页表1</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108474036 A (费城儿童医院) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 全文</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 109813912 A (深圳大学) 2019年 5月 28日 (2019 - 05 - 28) 权利要求1-4	1-4	Y	US 2011229883 A1 (SPUR BERND 等) 2011年 9月 22日 (2011 - 09 - 22) 说明书表4	1-4	Y	WO 2016083458 A1 (IEO ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA S R L等) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 说明书第7页第1-11行	1-4	Y	Krupp, Deidre R. 等. "Exonic Mosaic Mutations Contribute Risk for Autism Spectrum Disorder." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 第101卷, 第3期, 2017年 9月 7日 (2017 - 09 - 07), 第382页右栏	1-4	Y	CN 102918163 A (美国控股实验室公司) 2013年 2月 6日 (2013 - 02 - 06) 说明书第14页表1	1-4	A	CN 108474036 A (费城儿童医院) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 全文	1-4
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	CN 109813912 A (深圳大学) 2019年 5月 28日 (2019 - 05 - 28) 权利要求1-4	1-4																					
Y	US 2011229883 A1 (SPUR BERND 等) 2011年 9月 22日 (2011 - 09 - 22) 说明书表4	1-4																					
Y	WO 2016083458 A1 (IEO ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA S R L等) 2016年 6月 2日 (2016 - 06 - 02) 说明书第7页第1-11行	1-4																					
Y	Krupp, Deidre R. 等. "Exonic Mosaic Mutations Contribute Risk for Autism Spectrum Disorder." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 第101卷, 第3期, 2017年 9月 7日 (2017 - 09 - 07), 第382页右栏	1-4																					
Y	CN 102918163 A (美国控股实验室公司) 2013年 2月 6日 (2013 - 02 - 06) 说明书第14页表1	1-4																					
A	CN 108474036 A (费城儿童医院) 2018年 8月 31日 (2018 - 08 - 31) 全文	1-4																					
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																							
国际检索实际完成的日期 2019年 9月 26日		国际检索报告邮寄日期 2019年 10月 9日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 王晓媛 电话号码 86-(010)-62085241																					

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101802607 A (菲诺梅诺米发现公司) 2010年 8月 11日 (2010 - 08 - 11) 全文	1-4
A	CN 102858985 A (西格马-奥尔德里奇有限责任公司) 2013年 1月 2日 (2013 - 01 - 02) 全文	1-4
A	US 2015082470 A1 (UNIV ROCKEFELLER) 2015年 3月 19日 (2015 - 03 - 19) 全文	1-4
A	CN 105622742 A (西安交通大学) 2016年 6月 1日 (2016 - 06 - 01) 全文	1-4
A	WO 2010120526 A2 (UNIV EMORY 等) 2010年 10月 21日 (2010 - 10 - 21) 全文	1-4
A	CN 102597781 A (国立大学法人浜松医科大学) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-4
A	CN 105738631 A (西安交通大学) 2016年 7月 6日 (2016 - 07 - 06) 全文	1-4
A	CN 102576022 A (加利福尼亚大学董事会) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 全文	1-4
A	CN 105652016 A (深圳大学) 2016年 6月 8日 (2016 - 06 - 08) 全文	1-4
A	US 10107796 B2 (Q STATE BIOSCIENCES INC) 2018年 10月 23日 (2018 - 10 - 23) 全文	1-4

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/097629

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109813912	A	2019年 5月 28日	无			
US	2011229883	A1	2011年 9月 22日	WO	2008124187	A1	2008年 10月 16日
WO	2016083458	A1	2016年 6月 2日	EP	3224352	A1	2017年 10月 4日
				US	2019022027	A1	2019年 1月 24日
CN	102918163	A	2013年 2月 6日	EP	3135772	A1	2017年 3月 1日
				EP	2475786	B1	2016年 3月 30日
				CA	3047466	A1	2011年 3月 17日
				US	2011166029	A1	2011年 7月 7日
				US	2014186839	A1	2014年 7月 3日
				WO	2011031786	A2	2011年 3月 17日
				CA	2773049	A1	2011年 3月 17日
				WO	2011031786	A3	2011年 7月 7日
				CN	102918163	B	2016年 10月 5日
				US	2018112269	A1	2018年 4月 26日
				US	9834819	B2	2017年 12月 5日
				CA	2773049	C	2019年 8月 20日
				EP	2475786	A2	2012年 7月 18日
				JP	2013503646	A	2013年 2月 4日
				SG	179038	A1	2012年 4月 27日
CN	108474036	A	2018年 8月 31日	EP	3307913	A4	2019年 3月 27日
				CA	2989326	A1	2016年 12月 22日
				WO	2016205348	A1	2016年 12月 22日
				EP	3307913	A1	2018年 4月 18日
				AU	2016278053	A1	2018年 1月 4日
CN	101802607	A	2010年 8月 11日	JP	2010534826	A	2010年 11月 11日
				EP	2183589	A1	2010年 5月 12日
				AU	2008280806	B2	2014年 12月 11日
				US	2012322088	A1	2012年 12月 20日
				US	8273575	B2	2012年 9月 25日
				EP	2183589	A4	2011年 3月 16日
				AU	2008280806	A1	2009年 1月 29日
				SG	182971	A1	2012年 8月 30日
				WO	2009012595	A1	2009年 1月 29日
				US	2011053287	A1	2011年 3月 3日
				JP	5306345	B2	2013年 10月 2日
				CA	2693177	A1	2009年 1月 29日
CN	102858985	A	2013年 1月 2日	无			
US	2015082470	A1	2015年 3月 19日	US	2018155728	A1	2018年 6月 7日
				EP	2265730	A2	2010年 12月 29日
				JP	5670755	B2	2015年 2月 18日
				EP	2265730	A4	2012年 3月 21日
				JP	2011512871	A	2011年 4月 28日
				EP	2265730	B1	2018年 6月 6日
				US	9816096	B2	2017年 11月 14日
				WO	2009114185	A3	2010年 1月 7日
				WO	2009114185	A2	2009年 9月 17日
				EP	3369827	A1	2018年 9月 5日
				US	2011071049	A1	2011年 3月 24日
CN	105622742	A	2016年 6月 1日	CN	105622742	B	2019年 1月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/097629

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2010120526	A2	2010年 10月 21日	WO	2010120526	A3	2011年 3月 31日
				US	2012028816	A1	2012年 2月 2日
CN	102597781	A	2012年 7月 18日	JP	W02011045937	A1	2013年 3月 4日
				EP	2490028	A4	2013年 7月 10日
				US	2012231484	A1	2012年 9月 13日
				WO	2011045937	A1	2011年 4月 21日
				EP	2490028	A1	2012年 8月 22日
				JP	5757627	B2	2015年 7月 29日
				US	8518659	B2	2013年 8月 27日
				EP	2490028	B1	2016年 11月 30日
				CN	102597781	B	2014年 9月 3日
CN	105738631	A	2016年 7月 6日	CN	105738631	B	2017年 10月 20日
CN	102576022	A	2012年 7月 11日	DK	2464976	T3	2019年 3月 4日
				EP	2464976	B1	2018年 11月 21日
				US	9529001	B2	2016年 12月 27日
				JP	5823964	B2	2015年 11月 25日
				US	2017191994	A1	2017年 7月 6日
				CN	102576022	B	2016年 6月 15日
				CA	2771102	A1	2011年 2月 17日
				EP	3444613	A1	2019年 2月 20日
				CN	105911275	B	2018年 6月 29日
				JP	2015180897	A	2015年 10月 15日
				EP	2464976	A1	2012年 6月 20日
				CN	105911275	A	2016年 8月 31日
				WO	2011019929	A1	2011年 2月 17日
				JP	2013501942	A	2013年 1月 17日
				JP	6105678	B2	2017年 3月 29日
				US	8383360	B2	2013年 2月 26日
				MX	2012001746	A	2012年 3月 21日
				US	2011038872	A1	2011年 2月 17日
				US	2013210037	A1	2013年 8月 15日
CN	105652016	A	2016年 6月 8日	无			
US	10107796	B2	2018年 10月 23日	EP	3134729	A1	2017年 3月 1日
				EP	3134728	A1	2017年 3月 1日
				WO	2015164363	A1	2015年 10月 29日
				WO	2015164378	A1	2015年 10月 29日
				EP	3134727	A1	2017年 3月 1日
				US	2017115279	A1	2017年 4月 27日
				US	2016282327	A1	2016年 9月 29日
				JP	2017520237	A	2017年 7月 27日
				US	2019025291	A1	2019年 1月 24日
				US	2015301030	A1	2015年 10月 22日
				CA	2946378	A1	2015年 10月 29日
				US	2015301028	A1	2015年 10月 22日
				JP	2017521044	A	2017年 8月 3日
				US	2015301029	A1	2015年 10月 22日
				US	9594075	B2	2017年 3月 14日
				CA	2946385	A1	2015年 10月 29日
				WO	2015164367	A1	2015年 10月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/097629

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CA 2946514 A1	2015年 10月 29日
		JP 2017518738 A	2017年 7月 13日
		WO 2015164383 A1	2015年 10月 29日