



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102596223 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201080037404. 8

代理人 王兵 俞慧

(22) 申请日 2010. 08. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 38/17 (2006. 01)

61/236, 088 2009. 08. 22 US

A61K 47/48 (2006. 01)

A61K 47/30 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 47/38 (2006. 01)

2012. 02. 22

C07K 14/47 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 35/00 (2006. 01)

PCT/US2010/046356 2010. 08. 23

A61P 31/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02011/028485 EN 2011. 03. 10

(71) 申请人 查尔斯·肯尼萨维奇

地址 美国加利福尼亚州

申请人 罗伯特·希尔维兹

(72) 发明人 查尔斯·肯尼萨维奇

罗伯特·希尔维兹

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公

司 33201

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

杀肿瘤的、杀菌的、或杀病毒的巨噬细胞的激活

(57) 摘要

本发明公开了巨噬细胞的激活以及治疗癌症、细菌病原体和病毒病原体的方法。尤其,在活体内或活体外,维生素 D 结合蛋白质被转化为维生素 D 结合蛋白质-巨噬细胞激活因子 (GcMAF)。GcMAF 激活巨噬细胞,然后巨噬细胞能以癌症细胞、细菌病原体和 / 或病毒病原体为靶标。两者择一地,巨噬细胞通过在活体内或活体外接触 GcMAF 而被激活。视情况需要,在接受本发明的巨噬细胞激活处理的病人中,可以通过将病人的血液与一种固定在一惰性介质上的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体接触使 α -N-乙酰半乳糖胺酶失活。

1. 一种通过体外系统的使用激活巨噬细胞在哺乳动物内诱导杀肿瘤、杀细菌或杀病毒反应的方法,该方法包括使哺乳动物血液的白细胞部分与 (a) GcMAF 或 (b) 一种或多种酶接触,所述的酶由 Gc 蛋白质前体生成内源性 GcMAF。

2. 一种通过体外系统的使用激活巨噬细胞在哺乳动物内诱导杀肿瘤、杀细菌或杀病毒反应的方法,该方法包括:通过在体外系统中引入一种固定在一中惰性介质上的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体来降低哺乳动物血浆的 α -N-乙酰半乳糖胺酶水平。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中 GcMAF 固定在一中惰性介质上且巨噬细胞被暴露给固定化 GcMAF,借以激活巨噬细胞。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中一种或多种酶为 β -半乳糖苷酶、唾液酸酶、 α -甘露糖苷酶或它们的一种组合,且所述酶被固定在一中惰性介质上。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述的惰性介质是一种中空纤维,一种大孔微珠,一种纤维素基纤维,一种合成纤维,一种硅基颗粒,一种合成薄膜,一个覆有一种生理中性物质的表面,一种多聚不饱和磷脂酰胆碱,或一个聚合物表面。

6. 如权利要求 2 所述的方法,其中一种合适的结合配体为一种能与目标物特异性地自然结合的结合配偶体的一个片段,一种单克隆抗体,一种多克隆抗体,一种设计者合成缩氨酸,一种重组产生的单克隆抗体或一种重组产生的多克隆抗体。

7. 一种通过微流控系统的使用激活巨噬细胞在哺乳动物内诱导杀肿瘤、杀细菌或杀病毒反应的方法,该方法包括在哺乳动物内植入一个微流控装置,所述的微流控装置允许白细胞部分接触到 GcMAF 或者一种或多种酶,所述的酶能由 Gc 蛋白质前体生成内源性 GcMAF。

8. 一种通过微流控系统的使用激活巨噬细胞在哺乳动物内诱导杀肿瘤、杀细菌或杀病毒反应的方法,该方法包括在哺乳动物内植入一个微流控装置,所述的微流控装置通过引入一种固定在一中惰性介质上的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体来降低哺乳动物血浆的 α -N-乙酰半乳糖胺酶水平。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中一种合适的结合配体为一种能与目标物特异性地自然结合的结合配偶体的一个片段,一种单克隆抗体,一种多克隆抗体,一种设计者合成缩氨酸,一种重组产生的单克隆抗体或一种重组产生的多克隆抗体。

10. 如权利要求 7 所述的方法,其中 GcMAF 被固定在一中惰性介质上,且巨噬细胞被暴露给固定化 GcMAF。

11. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述的一种或多种酶为 β -半乳糖苷酶、唾液酸酶、 α -甘露糖苷酶或它们的一种组合,且所述酶被固定在一中惰性介质上。

12. 如权利要求 7 所述的方法,其中惰性介质可以是一种中空纤维,一种大孔微珠,一种纤维素基纤维,一种合成纤维,一种硅基颗粒,一种合成薄膜,一个覆有一种生理中性物质的表面,一种多聚不饱和磷脂酰胆碱,或一个聚合物表面。

13. 如权利要求 7 所述的方法,其中微流控装置被植入哺乳动物的血管系统。

14. 如权利要求 7 所述的方法,其中微流控装置连接到一个耐用泵、一个耐用血浆分离器、一个耐用电源,并通过标准导管与血管系统连接,如此以致哺乳动物能充分地走动且不受支撑系统的限制。

15. 一种用于处理病人血浆的体外装置,该装置包含一种固定在一中惰性材料上的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体,因此在病人血液中循环的 α -N-乙酰半乳糖胺酶能与

α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体结合。

16. 一种用于处理病人血液的体外装置,该装置包含固定在一惰性材料上的巨噬细胞激活因子(MAF),因此在病人血液中循环的巨噬细胞被MAF激活。

17. 一种用于处理病人血浆的体外装置,该装置包含固定在一惰性材料上的酶,因此在病人血浆中循环的Gc蛋白质被转化为GcMAF。

18. 如权利要求16所述的体外装置,其中固定在一惰性材料上的酶包括(a)一种 β -半乳糖苷酶和(b)一种唾液酸酶,一种 α -甘露糖苷酶或唾液酸酶和 α -甘露糖苷酶两者。

杀肿瘤的、杀菌的、或杀病毒的巨噬细胞的激活

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 8 月 22 日提交的美国临时申请 61/236,088 的权利,此处通过引用以整体形式并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及巨噬细胞的激活和治疗癌症、细菌病原体 and 病毒病原体的方法。尤其,在活体内或活体外,将维生素 D 结合蛋白(Gc 蛋白质)转化为 Gc- 巨噬细胞激活因子(GcMAF)。GcMAF 激活巨噬细胞,然后激活的巨噬细胞把癌症细胞、细菌病原体和 / 或病毒病原体作为靶标。两者择一地,在活体内或活体外,巨噬细胞通过与 GcMAF 接触而被激活。可选择地,通过将病人血液与一种固定在惰性介质上的 α -N- 乙酰半乳糖胺酶结合配体接触使 α -N- 乙酰半乳糖胺酶(nagalase)失活。

背景技术

[0004] 对传统的治疗模式有抵抗力的转移的不受控生长,是癌症死亡的一个主要原因。转移起因于先前存在于原发性肿瘤中的特异性恶性肿瘤细胞的非随机扩散。这些转移在起源上可以是克隆的,且不同转移能来源于不同祖细胞。此外,与良性非转移性细胞相比,转移性细胞表现出自发突变速率增加。该数据为多发性转移对同种治疗模式显示出不同敏感性的临床观察提供了解释。这些发现暗示播散性转移的成功治疗必须设法克服肿瘤异质性的问题和抵抗力的发展。

[0005] 适当地激活的巨噬细胞能够达到这些苛刻的标准。巨噬细胞激活后,通过与包含免疫调制剂的磷脂囊泡(脂质体)相互作用而变得具有杀肿瘤的性能。杀肿瘤的巨噬细胞可在活体内和活体外识别并破坏肿瘤细胞,而让非肿瘤细胞免受伤害。尽管巨噬细胞辨别致肿瘤细胞和正常细胞的确切机制是未知的,但是它不依赖于肿瘤细胞的特性,如免疫原性、转移潜能和对细胞毒素药物的敏感性。而且,巨噬细胞破坏肿瘤细胞显然与肿瘤细胞抵抗力的发展不相关。

[0006] 此外,激活的巨噬细胞对形成涉及细菌和病毒入侵的免疫反应是必不可少的。由于在三种反应(杀肿瘤,杀细菌,杀病毒)中激活的机制是相同的,因此巨噬细胞的激活在横跨抗肿瘤、细菌和病毒挑战的宿主免疫反应中进行应用。

[0007] 维生素 D 结合蛋白,也称为 DBP 或 Gc 蛋白质,是动物内一种进化中保守的糖蛋白(Cooke 和 Haddad, Endocrine Rev. 10 :2941989)。动物 DBP 与人 DBP 在血清学上交叉反应(Ogata 等等, Comp. Bioch. Physiol. 90B :193, 1988)。在一些物种中,动物 DBP 是一种遗传上多态的血浆蛋白质,其相对分子质量约 52,000。在动物中,它通常构成约 0.5% 的血浆蛋白质。血浆浓度通常为约 260 μ g/ml。人 DBP(又称为“组特异性成分”(group specific component)或“Gc 蛋白质”)的多态性可以通过凝胶电泳分析确认,该分析揭示两种主要的表型:Gc1 和 Gc2(Hirschfeld 等等, Nature 185 :931, 1960)。Gc1 和 Gc2 基因的全部核苷酸编码序列和预测的氨基酸序列已被报道(Cooke 等等, J. Clin. Invest. 76 :2420, 1985; Yang

等等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 :7994, 1985)。Gc1 被进一步分成 Gc1f 和 Gc1s 亚型, 两种亚型电泳迁移形成两条条带, “快”和“慢”(Svasti 等等, Biochem. 18 :1611, 1979)。

[0008] 巨噬细胞的激活由随之增强的吞噬活性表征, 其是在宿主抵抗癌症以及细菌和病毒病原体的免疫防御机制的第一个主要步骤。巨噬细胞激活需要 B 和 T 淋巴细胞作用, 其逐步改变 DBP/Gc 蛋白质, 以得到 GcMAF。图 1 中的反应“a”显示 Gc 蛋白质如何与 B- 细胞表达的 β - 半乳糖苷酶反应以形成一种 Gc 蛋白质中间产物, 该产物然后与 T- 细胞表达的唾液酸酶反应形成 GcMAF。

[0009] Nagalase (α -N- 乙酰半乳糖胺酶) 阻断图 1 中反应 (b) 所示的 Gc 蛋白质到 Gc-MAF 的转化。Nagalase 与 Gc 蛋白质反应生成一种去糖基的 Gc 蛋白质产物, 该产物阻止 GcMAF 的形成和随之发生的巨噬细胞的激活。Nagalase 由多种癌细胞和一些细菌和病毒病原体产生, 且是一种癌细胞和其它病原体借以逃避宿主免疫系统的机制。血液中 Nagalase 测量被用作一种诊断工具, 比如, 例如在癌症诊断和治疗期间诊断癌症和监测肿瘤负荷。

[0010] GcMAF 应当与 T- 细胞淋巴因子巨噬细胞激活因子 (也称为 γ - 干扰素) 进行区分, T 细胞淋巴因子巨噬细胞激活因子由产淋巴因子 T 细胞少量产生, 或在药品级水平由基因工程获得。

[0011] Yamamoto 在 US 5, 177, 001 ; 5, 177, 002 ; 5, 326, 749 和 6, 410, 269 中公开了由 Gc 蛋白质生成 GcMAF 的方法以及生成 CdMAF 的 Gc 蛋白质的较小结构域。由 Yamamoto 制备的巨噬细胞激活因子 (MAF) 产物然后被注射到病人中治疗癌症和其它病原性疾病。本发明提供一种新的处理方法, 即通过在活体内或活体外处理激活病人自身巨噬细胞, 其中巨噬细胞与 MAF 接触或 Gc 蛋白质与产 GcMAF 的酶接触。病人血液富含白细胞的部分与 MAF 和 / 或酶接触, 该酶被固定化在一种惰性载体 / 介质上, 比如, 单采血成分 (apheretic) 装置或微流控装置内的聚合物微珠或薄膜。此外, 通过将一种 α -N- 乙酰半乳糖胺酶配体固定到一种固体载体上并使血液与固定化 α -N- 乙酰半乳糖胺酶配体接触, 可从病人血液中去除 α -N- 乙酰半乳糖胺酶。

发明内容

[0012] 根据本发明制备和使用的 GcMAF 是在活体内和 / 或活体外由 DBP/Gc 蛋白质在治疗中产生, DBP/Gc 蛋白质在哺乳动物血液的血浆中循环。此外, 根据本发明 α -N- 乙酰半乳糖胺酶可从病人血液中去掉, 从而降低 α -N- 乙酰半乳糖胺酶在体内 GcMAF 生产上的抑制效应。

[0013] 此处我们详述在活体内和活体外依靠装置采用不同的处理全血和血浆的策略激活巨噬细胞的方法, 所述的不同的处理全血和血浆的策略都是基于本领域普通技术人员公知的标准的单采血液成分 (apheretic) 和 / 或微流控原则。关于这一点本发明包括一种体外处理方法, 其中病人的血液和 / 或血浆在体外进行处理, 并返回病人的血管系统。两者择一地, 一种微流控装置可被植入身体中以处理巨噬细胞和 / 或血浆。

[0014] 策略 #1 : 实施标准白细胞除去法从哺乳动物中去除 500cc 富含白细胞的血浆。然后使富含白细胞的血浆通过一个包含固定化 GcMAF 或 α -N- 乙酰半乳糖胺酶结合配体或两者的表面。作为直接接触固定化 GcMAF 的一种副作用, 巨噬细胞将被激活。利用 α -N- 乙

酰半乳糖胺酶结合配体将 α -N-乙酰半乳糖胺酶从血浆中去除， α -N-乙酰半乳糖胺酶对巨噬细胞激活的任意更长期的抑制效应将得到减轻。如此处理过的富含白细胞的血浆被重新输回到哺乳动物以治疗细菌感染、病毒感染（比如丙型肝炎）或恶性肿瘤。

[0015] 策略 #2：哺乳动物的血液通过一个单采血液成分过滤器 (apheretic filter)，所述的单采血液成分过滤器包含一个流化床，该流化床由 (a) 与 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体结合的微珠，(b) 与 β -半乳糖苷酶结合的微珠，(c) 与唾液酸酶或 α -甘露糖苷酶结合的微珠，或 (a)、(b) 和 (c) 的组合组成。当与 β -半乳糖苷酶和唾液酸酶结合的微珠将用于使哺乳动物自身的 Gc 蛋白质转化为 GcMAF 以用于巨噬细胞的激活时，免疫抑制的 α -N-乙酰半乳糖胺酶将被结合在过滤器中以降低其系统效应。然后如此处理过的血液被重新输回到哺乳动物（病人）以治疗细菌感染、病毒感染（比如丙型肝炎）或恶性肿瘤。

[0016] 策略 #3：在一个微流控装置中有一个表面，该表面含有固定化 GcMAF，该表面通常被呈现给白细胞，因此巨噬细胞被激活。两者择一地，使血浆通过含固定化 β -半乳糖苷酶和固定化唾液酸酶的表面，以将病人自身的血浆 Gc 蛋白质转化为 GcMAF。此外，相同表面还可以呈现 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体，以减少其系统抑制剂的效应。

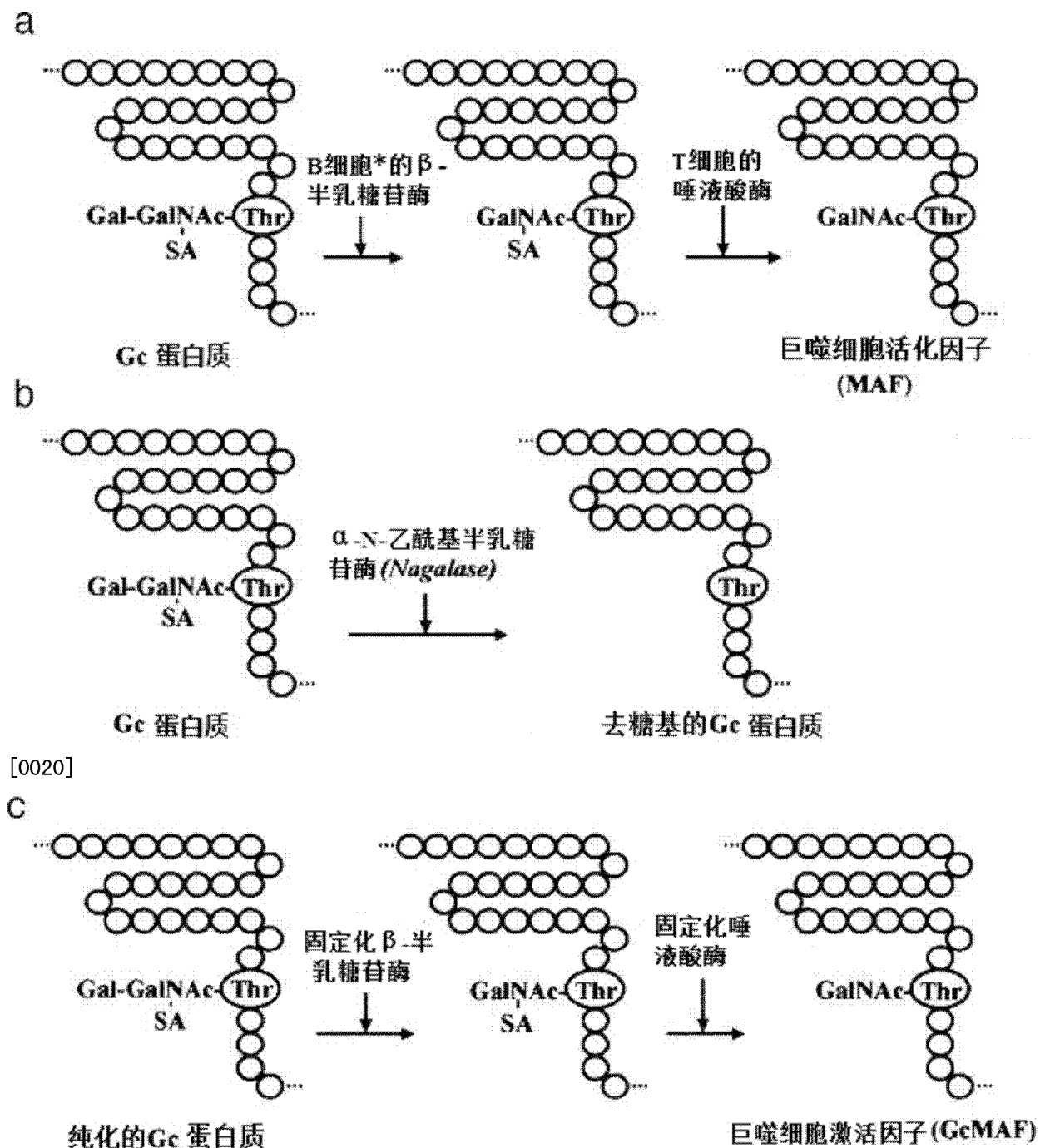
附图说明

[0017] 图 1 显示 (a) Gc 蛋白质与 B-细胞和 T-细胞产生的酶反应，得到巨噬细胞激活因子 (MAF)，(b) Gc 蛋白质在 α -N-乙酰半乳糖胺酶作用下的去糖基化反应，和 (c) Gc 蛋白质与固定化酶的反应。

[0018] 图 2 是一种流程图，描述借助一种微流控设备对哺乳动物血液进行的各种处理。

具体实施方式

[0019]



[0020]

[0021] 此处以引用方式将Yamamoto, N. 的关于在哺乳动物活体内由Gc蛋白质形成GcMAF的美国专利 US 5, 177, 001 和 5, 177, 002 并入本发明。本发明通过直接活体内或活体外实施但将白细胞实时暴露给 GcMAF, 或者直接活体内或活体外实施但由循环的 Gc 蛋白质实时产生内源性 GcMAF 来与其他现有技术相区分。

[0022] 贯穿说明书的涉及“一种实施方式”或类似语言是指描述的与该实施方式有关的一个特定的特征、结构或特性包含在本发明至少一种实施方式中。因此, 贯穿本说明书, 短语“在一种实施方式中”和类似语言的出现可能, 但未必都是指同一种实施方式。

[0023] 此处使用的术语“体外装置”是指用于一种程序的任意装置: 从病人的循环中取出血液, 在血液中加入或去除化合物或细胞或两者, 然后血液回到病人的循环。合适的体外装置包括, 但不限于: 微流控装置, 单采血液成分装置, 白细胞除去装置和血浆除去装置。

[0024] 在本发明实施中,一个病人经受活体内或活体外治疗,其中病人的巨噬细胞被激活,且可选择地 α -N-乙酰半乳糖胺酶的抑制效应被降低。病人巨噬细胞的激活可以通过(a)使病人血液富含巨噬细胞的部分与固定在一个惰性介质或固体载体上的 GcMAF 接触,由此 GcMAF 与巨噬细胞反应导致巨噬细胞的激活,和(b)使病人富含 Gc 蛋白质的血浆与能将 Gc 蛋白质转化为 GcMAF 的酶接触,当处理后的血浆被重新引回病人血管系统时,GcMAF 能激活巨噬细胞。一种 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体固定到一种惰性介质中,也能被用于降低 α -N-乙酰半乳糖胺酶对免疫系统,尤其是对 Gc 蛋白质的去糖基化的抑制效应。

[0025] 此处使用的微流控和微流控装置是指一种层流装置,进行细胞分选或者在一个含有固定化结合试剂或催化试剂的生物相容性表面提供血浆。微流体装置可以带有一个小泵置于身体之外,或者不含泵可植入身体内利用压降驱动它。微流体装置是公知的,并能从 Micronics 公司(美国华盛顿西雅图)商业上获得。类似地,白细胞去除法和血浆去除法系统是本领域普通技术人员所公知的,并能从多种来源商业上获得。

[0026] 在本发明一种实施方式中,巨噬细胞在一个白细胞去除过程中被激活,其中血液的白细胞部分(富含巨噬细胞)被分离,并在一个生物相容性表面上与固定化 MAF 接触。白细胞部分中的被激活的巨噬细胞返回到病人,巨噬细胞能发挥它们在控制癌症、病毒病原体 and 细菌病原体中的免疫作用。巨噬细胞激活还能在一个血管内的微流控分选构件中实施,使巨噬细胞和单核细胞以少数 ml/min 的速度通过一个 MAF 固定化表面,这将导致在仅仅 7 天之后所有已知巨噬细胞前体几乎 100%暴露给 MAF。然后巨噬细胞能发挥它们在控制癌症、病毒病原体 and 细菌病原体中的免疫作用。

[0027] 在另一种实施方式中,病人血液通过血浆去除法去除血浆中的 α -N-乙酰半乳糖胺酶,并使血浆与固定化的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体接触,其中 α -N-乙酰半乳糖胺酶被配体结合并被电泳仪捕获。处理后的血浆没有结合的 α -N-乙酰半乳糖胺酶,返回到病人,这降低了 α -N-乙酰半乳糖胺酶在血液中循环时通常会导致的免疫抑制。一种类似方法使用一种微流控装置完成,其中血浆与固定于微流控装置中的 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体接触。

[0028] 在另一种实施方式中,通过单采血液成分或血浆去除法制备 GcMAF,其中血浆从全血中被分离并使之通过 β -半乳糖苷酶和唾液酸酶或者与 β -半乳糖苷酶和唾液酸酶接触,所述酶固定在一个生物相容性固体载体上,比如微珠或薄膜。 β -半乳糖苷酶和唾液酸酶将 Gc 蛋白质转化为 GcMAF,见图 1。在血浆中产生的 GcMAF 然后被重新引回到病人体内,GcMAF 能激活循环的巨噬细胞。在一种优选的实施方式中,血浆还与一种 α -N-乙酰半乳糖胺酶结合配体接触以降低 α -N-乙酰半乳糖胺酶的浓度。 α -N-乙酰半乳糖胺酶浓度的降低使得 GcMAF 在重新引入病人的血管系统时能更好地在巨噬细胞的激活中相互作用。

[0029] 图 1 是一种流程图,显示通过一种微流控装置对哺乳动物血液进行的各种处理。病人血液流入微流控装置,其中分离器 10 从血液细胞(红细胞(RBC),白细胞(WBC),血小板)中分离血浆。一部分血浆用于诊断分析 11,该诊断分析通过测量电解质 11a、细胞因子 11b、细胞因子受体 11c、癌症特异性生物标记物 11d、神经节苷脂 11e、 α -N-乙酰半乳糖胺酶 11f、Gc 蛋白质 11g、总流量 11h 或其它需要的指示疾病或上述缺乏的化合物的存在/缺乏来进行。然后使剩余的血浆或全部的血浆(没有进行诊断测验的情况下)与固定化配体接触以从血浆 12,13 中特异性去除目标化合物,比如,与一种 α -N-乙酰半乳糖胺酶结

合配体 12a 接触以去除 α -N-乙酰半乳糖胺酶,与可溶性抑制剂的配体 13a 接触以去除免疫系统的特异性可溶性抑制剂。免疫系统的可溶性抑制剂 13b 的一个列表包括:神经节苷脂(gangliosides);所有已知的生长因子,特别是肿瘤坏死因子- α (TNF- α),转化生长因子- β (TGF- β) 及其变体,血小板衍生生长因子(PDGF),表皮生长因子(EGF),胰岛素样生长因子(IGF)及其变体,成纤维细胞生长因子(FGF)及其变体和血管内皮生长因子(VEGF);所有已知的炎症性细胞因子受体,特别是 TNF- α 家族——肿瘤坏死因子受体 1(TNF-R1),肿瘤坏死因子受体 2(TNF-R2),肿瘤坏死因子相关激活蛋白(CD40L),神经生长因子受体(NGFR),肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)及其变体,Fas 配体(FASL),白细胞介素 1-受体 1(IL-1R1),白细胞介素 1-受体 2(IL-1R2),白细胞介素 2-受体(IL-2R),白细胞介素 3-受体(IL-3R),白细胞介素 5-受体(IL-5R),白细胞介素 6-受体(IL-6R),白细胞介素 7-受体(IL-7R),粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体(GM-CSFR),白细胞介素 9-受体(IL-9R),白细胞介素 12-受体(IL-12R),和红细胞生成素受体。血浆还能与固定化酶 14 接触以在血浆中生成新的化合物,比如,与酶(β -半乳糖苷酶,唾液酸酶, α -甘露糖苷酶)接触以将 Gc 蛋白质转化成 Gc-巨噬细胞激活因子(GcMAF) 14a。可选择地,为了增加希望得到的化合物的产量,可以将前体化合物(生物的或重组的)添加到血浆中。就生产 GcMAF 来说,在血浆与固定化酶 14 接触之前,在血浆中添加 Gc 蛋白质 14b。在血浆用固定化酶处理来制备化合物或配体以去除化合物之后,一部分血浆可以在一个后血浆处理诊断测试 15 中进行分析,来测量血浆处理的效力。尔后,在 10 中,处理过的血浆在与 10 中被分离的血细胞结合或不结合的情况下返回到病人血管系统。

[0030] 在 10 中分离的红细胞(RBCs)、白细胞(WBCs)和血小板也可进行处理。在一种实施方式中,将白细胞与红细胞和血小板 17 分离,以形成一股高浓度白细胞流 18。巨噬细胞 19 的进一步分离使得巨噬细胞可以通过与一个巨噬细胞激活表面 20(例如固定化 GcMAF)接触或者通过与一种抗原接触诱导一种疫苗 21 而被激活。处理过的巨噬细胞可被分离 22 并被施用于病人,或与病人的血浆 23 和其它血细胞重新结合返回到病人的血管系统 2。两者择一地,疫苗诱导的巨噬细胞 23 可视情况需要保留在存储器 24 中,然后重新与富含 T 细胞、B 细胞和粒细胞 25 的白细胞结合,再返回到病人的血管系统 26。

[0031] 本发明在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,可以以其它特定形式被体现。从所有方面来说,所描述的实施方式都应看成仅仅是作为解释说明且非限制。因此,本发明的范围由附加的权利要求而非由上文描述来表明。在与权利要求等价的含义和范围内的所有改变均被认为是在它们的范围内。

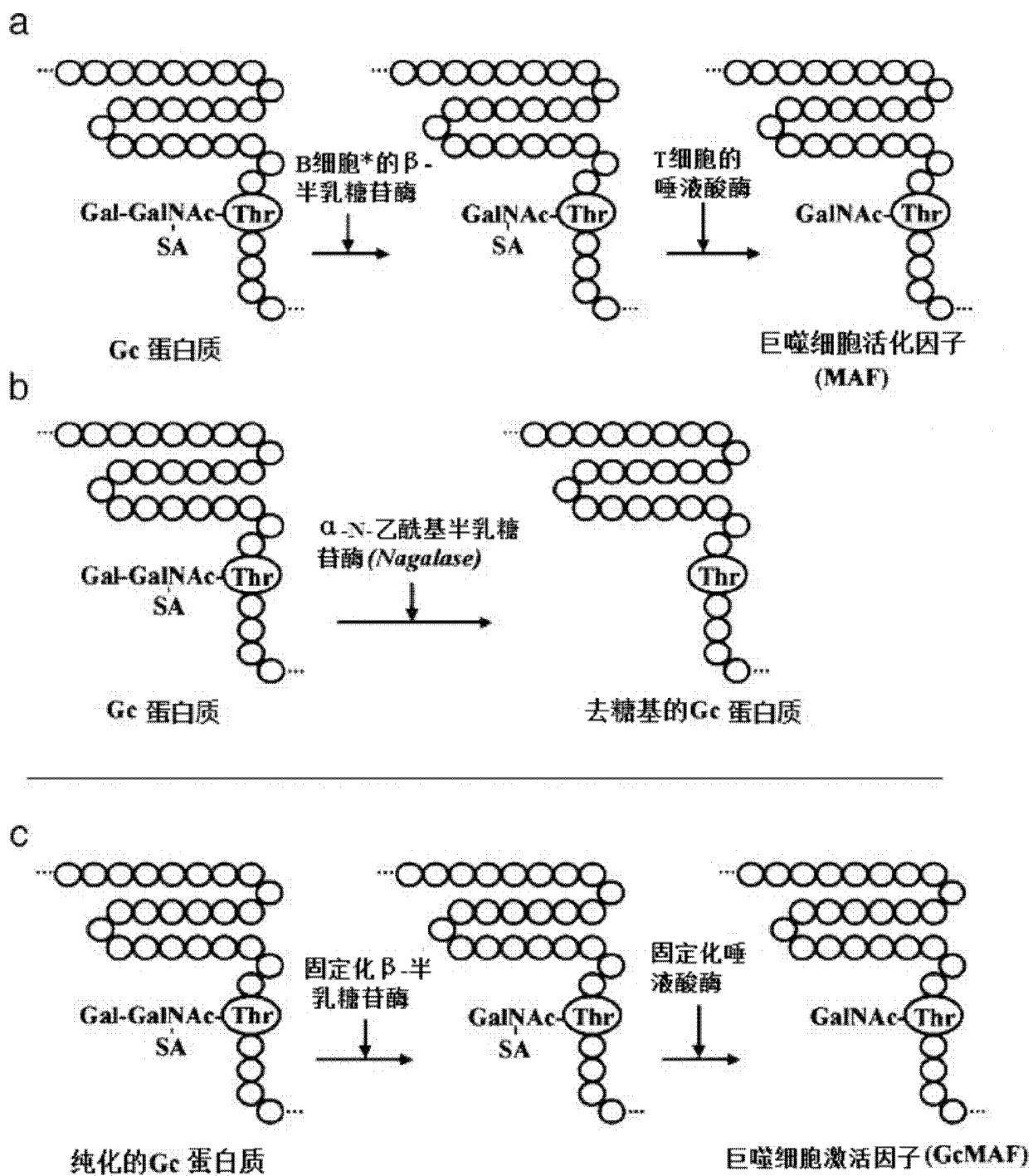


图 1

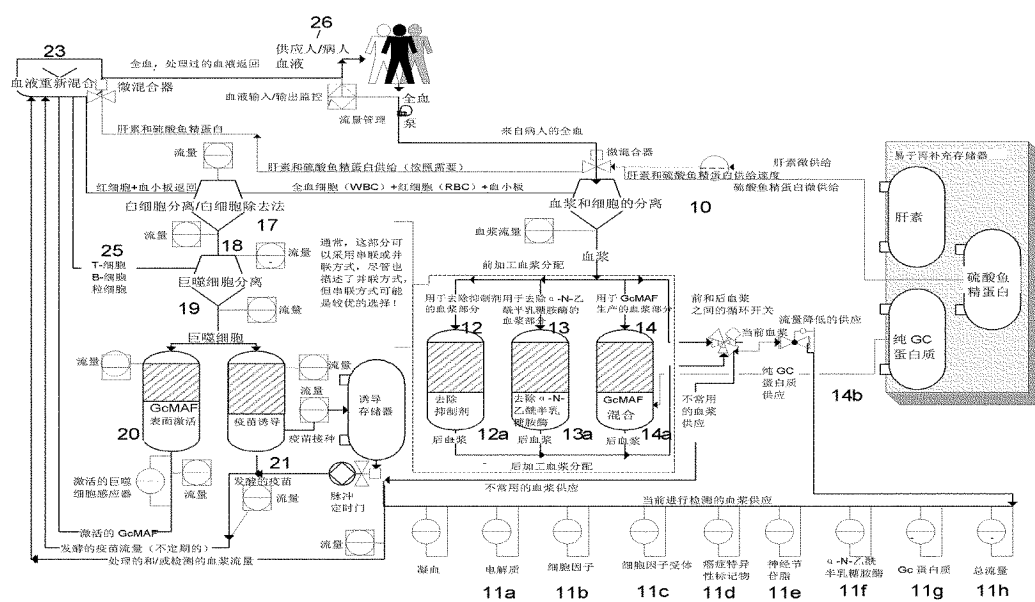


图 2