



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104471394 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201380027520.5

专利权人 纽若库斯特有限公司

(22)申请日 2013.03.21

(72)发明人 M·艾森巴赫-施瓦兹 E·尤乐思

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104471394 A

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277

(43)申请公布日 2015.03.25

代理人 刘新宇 李茂家

(30)优先权数据

61/615,465 2012.03.26 US

(51)Int.Cl.

G01N 33/53(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.25

(56)对比文件

WO 2011111043 A1, 2011.09.15,

CN 1427726 A, 2003.07.02,

CN 102186504 A, 2011.09.14,

CN 1617736 A, 2005.05.18,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2013/050277 2013.03.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/144957 EN 2013.10.03

审查员 周洋

(73)专利权人 耶达研究及发展有限公司

地址 以色列雷霍沃特

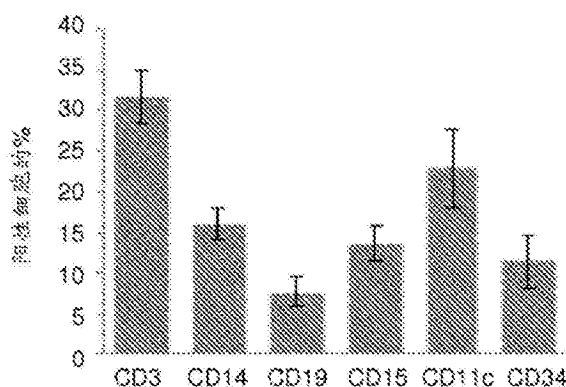
权利要求书2页 说明书25页 附图3页

(54)发明名称

用于诊断阿尔茨海默氏病和用于阿尔茨海默氏病进展的细胞标志物

(57)摘要

本发明提供利用细胞血液标志物用于早期诊断阿尔茨海默氏病和用于测定阿尔茨海默氏病患者中针对阿尔茨海默氏病的治疗的功效(即监测阿尔茨海默氏病进展)的方法;以及用于进行这些方法的试剂盒。



1. 抗体在制备用于诊断测试个体中阿尔茨海默氏病AD的可能性的方法的试剂盒中的用途,

其中所述抗体为针对 $\gamma \delta$ T-细胞的抗体和针对源自骨髓的抑制细胞MDSC的至少一种细胞类型的抗体;

所述方法包括:

(i) 通过使从所述个体获得的外周血样品与所述针对 $\gamma \delta$ T-细胞的抗体和针对源自骨髓的抑制细胞MDSC的至少一种细胞类型的抗体接触来测量从所述个体获得的外周血样品中 $\gamma \delta$ T-细胞和源自骨髓的抑制细胞MDSC的至少一种细胞类型的水平;以及

(ii) 将在 (i) 中测量的所述水平分别与年龄匹配对照的血液样品中所述 $\gamma \delta$ T-细胞和MDSC的所述至少一种细胞类型的参考水平进行比较,从而获得相应地表示相对于所述参考水平 (i) 中测量的所述水平的曲线,

其中 $\gamma \delta$ T-细胞水平的增加;和MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

2. 如权利要求1所述的用途,其中MDSC的所述至少一种细胞类型是CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低或Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺细胞。

3. 如权利要求2所述的用途,其中MDSC的所述至少一种细胞类型是CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的用途,其进一步包括在步骤 (i) 中测量从所述个体获得的所述外周血液样品中促炎单核细胞的水平;以及在步骤 (ii) 中将所述促炎单核细胞的水平与年龄匹配对照的血液样品中促炎单核细胞的参考水平进行比较,

其中所述 $\gamma \delta$ T-细胞水平的增加;MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化;和所述促炎单核细胞的水平的增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

5. 如权利要求4所述的用途,其中所述促炎单核细胞是CD14⁺/CD16⁺细胞。

6. 如权利要求4所述的用途,其中 $\gamma \delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的水平在步骤 (i) 中进行测量。

7. 如权利要求6所述的用途,其中从所述个体获得的所述外周血液样品中 $\gamma \delta$ T-细胞的水平高于年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma \delta$ T-细胞的水平至少50%;并且从所述个体获得的所述外周血液样品中CD14⁺/CD16⁺细胞的水平高于年龄匹配对照的血液样品中CD14⁺/CD16⁺细胞的水平至少30%。

8. 抗体在制备用于诊断测试个体中阿尔茨海默氏病的可能性的方法的试剂盒中的用途,

其中所述抗体为针对 $\gamma \delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的抗体;

所述方法包括:

(i) 通过使从所述个体获得的外周血样品与所述针对 $\gamma \delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的抗体接触来测量从所述个体获得的外周血样品中 $\gamma \delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的水平;以及

(ii) 将在(i)中测量的所述水平分别与年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的参考水平进行比较,从而获得相应地表示相对于所述参考水平(i)中测量的所述水平的曲线,

其中 $\gamma\delta$ T-细胞水平的增加;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞的水平无变化;和CD14⁺/CD16⁺细胞水平的增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

9. 抗体在制备用于测定被诊断为患有阿尔茨海默氏病AD的患者中针对阿尔茨海默氏病AD的治疗的功效益的方法的试剂盒中的用途,

其中所述抗体为针对 $\gamma\delta$ T-细胞的抗体;

所述方法包括:

(i) 在两个连续瞬间通过使从所述患者获得的外周血样品与所述针对 $\gamma\delta$ T-细胞的抗体接触来测量从所述患者获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的水平,所述两个连续瞬间中的较早者是在所述治疗之前或过程中,并且所述两个连续瞬间中的较晚者是在所述治疗过程中;以及(ii)将在所述两个连续瞬间针对 $\gamma\delta$ T细胞测量的所述水平进行比较,

其中在所述两个连续瞬间的较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的所述水平相较于在所述两个连续瞬间的较早瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的所述水平的减少与所述治疗的功效益相关。

10. 如权利要求9所述的用途,其进一步包括在步骤(i)中在所述两个连续瞬间测量从所述患者获得的所述外周血液样品中促炎单核细胞的水平;以及在步骤(ii)中将在所述两个连续瞬间针对所述促炎单核细胞测量的所述水平进行比较,

其中在所述两个连续瞬间的较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或所述促炎单核细胞测量的所述水平相较于在所述两个连续瞬间的较早瞬间相应地针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或所述促炎单核细胞测量的水平的减少与所述治疗的功效益相关。

11. 如权利要求10所述的用途,其中所述促炎单核细胞是CD14⁺/CD16⁺细胞。

12. 如权利要求9至11中任一项所述的用途,其中所述两个连续瞬间中的较早者在所述治疗之前或过程中,并且所述两个连续瞬间中的较晚者是比所述两个连续瞬间的较早瞬间晚约1、2、3、4、5、6个月或更多个月。

13. 抗体在制备用于诊断测试个体中阿尔茨海默氏病AD的可能性;或用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效益的试剂盒中的用途,所述试剂盒包括:

(i) 针对 $\gamma\delta$ T-细胞的抗体和针对源自骨髓的抑制细胞MDSC的至少一种细胞类型的抗体;

(ii) 用于检测所述抗体的试剂;

(iii) 年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的参考水平的清单;以及

(iv) 使用说明书。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述抗体进一步包括针对促炎单核细胞的抗体。

15. 如权利要求14所述的用途,其中所述促炎单核细胞是CD14⁺/CD16⁺细胞。

用于诊断阿尔茨海默氏病和用于阿尔茨海默氏病进展的细胞标志物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于早期诊断阿尔茨海默氏病和用于监测阿尔茨海默氏病进展的方法。

背景技术

[0002] 神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)共享导致神经退行性变(包括神经轴索损伤、细胞凋亡和神经胶质增生)的慢性进行性病程。神经退行性疾病的发病机理和病理生理学是非常复杂的并且仅部分地已知。不管差异,年龄是在神经退行性疾病的病理生理学中起重要作用的常见危险因素。此外,存在大量证据表明兴奋性毒性、氧化应激、蛋白质聚集、炎症和细胞凋亡等等是在疾病进展中具有作用的常见病理事件。在全世界科学和药物界超过二十年巨大努力之后并且尽管所积累的知识,神经退行性疾病仍然是无法预防的、无法治愈的并且在很大程度上无法治疗的。此外,对于确定性诊断不存在可供使用的客观测试。诊断通常在疾病的晚期当损伤显著并且延缓疾病进展的潜力较低时使用临床评定来进行。

[0003] 通过采用细胞网络阵列,免疫系统是用于针对外来实体的宿主防御以及用于组织维持、愈合、再生和针对异常细胞生长的监视(即,肿瘤或转化细胞的识别)的人体天然机制。但是中枢神经系统(CNS)中外周免疫细胞的任何活性长期以来被认为是不希望的。脊椎动物的CNS通过被称为“血脑屏障”的保护机制被独特地保护免受毒素、侵袭病原体、炎性细胞和大分子,所述血脑屏障是CNS内毛细血管处紧密连接的系统,其提供保护性物理屏障。在正常非病理性条件下,血液携带的免疫细胞使用标准组织学方法可能在脑中几乎检测不到。健康CNS薄壁组织中血液携带的免疫细胞的稀缺与CNS是“免疫特许部位”的概念组合促成以下普遍观点:在正常条件下,CNS在不存在任何免疫细胞活性的情况下最有效地起作用。

[0004] 与所述共识相反,最近已经变得明显的是神经和免疫系统参与强双向通信。免疫细胞还被发现在神经发生的不同步骤(包括祖细胞增殖、存活、迁移和分化)中具有作用(Ziv和Schwartz,2008;Ekdahl等人,2008)。

[0005] 活性T细胞显示在正常和病理条件下在所有时间巡视CNS,而丧失活化T细胞的动物显示出减少的记忆能力,所述减少的记忆能力可通过补充T细胞来逆转(Butovsky等人,2006a;Kipnis等人,2004;Ziv等人,2006)。

[0006] 自身反应性T细胞在正常和病理条件下维持脑的正常活动中的积极作用描述于各种出版物中(Schwartz,2001;Schori等人,2001;Mizrahi等人,2002;Nevo等人,2003;Nevo等人,2004)。在非病理条件下,据建议脑活动(如强化学习活动)涉及恢复体内稳态所需的来自自身反应性T细胞的连续支持。这类T细胞位于脑的边界处。在“CNS的边界”处,CNS特异性T细胞变得活化,分泌细胞因子和生长因子并且还直接地影响小胶质细胞以便变得对神经元存活和生长支持性的。

[0007] 在损伤的CNS中,对免疫系统在调控由生长因子分泌、垂死神经元去除和环境解毒引起的神经毒性中的作用的新的了解已经表明情况是复杂的,在免疫系统的有益作用与有害作用之间具有平衡 (Shaked等人,2005;Shaked等人,2004;Ziv等人,2006;Kipnis等人,2004;Ron-Harel和Schwartz,2009)。

[0008] 如进一步显示,响应于急性损伤,需要针对自身抗原的效应T-细胞 (T-eff) (自身免疫性T-细胞) 作为修复应答的一部分 (Rapalino等人,1998;Hauben等人,2000;Hauben等人,2003;Schwartz和Hauben,2002;Moalem等人,1999;Yoles等人,2001;Kipnis等人,2001;Schwartz等人,2003),但这种活性应由调控T细胞 (T-reg) 紧密调控 (Taams和Akbar,2005) 作为控制自身免疫性疾病的机制的一部分 (Kipnis等人,2002;Schwartz和Kipnis,2002;Schwartz和Kipnis,2004;Kipnis和Schwartz,2005)。因此,加强自身免疫性显示在急性或慢性神经退行性病症的动物模型中是有益的。

[0009] 免疫性的年龄依赖性衰退(被称为免疫衰老)与降低的宿主防御相关,体现为对感染性疾病的易感性增加,以及在接种之后发展免疫性的能力降低 (Aw等人,2007)。老年人的免疫力衰退在很大程度上归因于造血干细胞功能及其分化成不同免疫细胞谱系的能力的变化。这符合以下事实:胸腺随着年龄消退,从而使得可供用于对新的外来抗原做出反应的稚细胞的数目也下降。然而,少得多的注意力已致力于免疫系统在组织维持、愈合和再生中的作用。这对于了解脑老化、记忆力衰退和免疫衰老之间的联系来说是特别重要的。

[0010] AD是年龄相关性疾病。在AD的动物模型中,使用醋酸格拉默接种增强获得性免疫应答导致减少的噬斑形成和神经发生诱导 (Butovsky等人,2006b)。这种治疗诱导血液携带的单核细胞募集至患病的脑。从血液消减这些血液携带的单核细胞导致淀粉样蛋白斑块的形成显著增加 (Butovsky等人,2007)。此外,使用相同动物模型,运动显示诱导T-细胞应答,这与晚期病理状态中淀粉样蛋白斑块的减少相一致 (Nichol等人,2008)。显示涉及噬斑形成的免疫细胞另一亚群是天然存在的CD4⁺CD25⁺调控T细胞。通过眼内注射聚集的β-淀粉样蛋白引起的神经元损失在免疫缺陷小鼠中显著大于在正常小鼠中。神经退行性变分别通过消除或添加天然存在的CD4⁺CD25⁺调控T细胞 (Treg) 来减弱或增强 (Avidan等人,2004)。

[0011] 据建议识别位于脑中的自身蛋白的免疫性提供了一种机制,所述机制能够感测并且响应于来自CNS稳态的各种偏差并且维持组织完整性 (Schwartz和Ziv,2008a;Schwartz和Ziv,2008b)。因此,在老年过程中,当对于维持的需要增加时,衰老的免疫系统不能提供所需的支持。神经退行性疾病可在涉及抗自身应答的关键免疫组分的水平/效力达到域值水平时形成。

[0012] WO 2011/111043公开了利用细胞血液标志物用于早期诊断ALS和用于监测ALS进展的方法。在所公开的具体方法中,对测试个体的外周血样品中 γ - δ T细胞、CD11b⁺/CD14⁻细胞、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞进行了测量并且将其与年龄匹配对照的血液样品中这些细胞类型中的每一种的范围水平进行了比较,其中CD14⁺/CD16⁺细胞的水平无变化并且其它细胞类型中的每一种的水平增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有ALS的可能性。

[0013] 发明概述

[0014] 已发现,根据本发明,虽然没有观察到阿尔茨海默氏患者、ALS患者和健康志愿者的血液中的淋巴细胞和单核细胞的数量差异,但在阿尔茨海默氏患者中观察到通常涉及获

得性免疫应答的调控的淋巴细胞和单核细胞的亚群中的显著差异。具体地说,在以下中发现这类差异: $\gamma-\delta$ ($\gamma\delta$)-T细胞的水平,所述T细胞在阿尔茨海默氏患者中相较于健康对照显著升高(虽然小于在ALS患者中);和单核细胞CD14⁺/CD16⁺的促炎细胞子集,所述单核细胞在阿尔茨海默氏患者中显著升高,但在ALS患者中不升高。此外,虽然发现ALS患者的血液中具有标志物CD14⁻/CD11b⁺/CD15⁺(与源自骨髓的抑制细胞(MDSC)相关的一种表型)的单核细胞的百分比的显著升高,但没有发现阿尔茨海默氏患者与健康对照之间这些细胞的百分比的差异。

[0015] 一方面,本发明因此涉及一种用于诊断测试个体中AD的可能性的方法,所述方法包括:

[0016] (i) 测量从所述个体获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和MDSC的至少一种细胞类型的水平;以及

[0017] (ii) 将在(i)中测量的水平与分别代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和MDSC的所述至少一种细胞类型的范围水平的参考水平进行比较,从而获得相应地表示相对于所述参考水平(i)中所测量的水平的曲线,

[0018] 其中 $\gamma\delta$ T-细胞水平的增加;和MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0019] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括在步骤(i)中测量所述血液样品中促炎单核细胞的至少一种细胞类型的水平;以及在步骤(ii)中将促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型的水平与代表年龄匹配对照的血液样品中促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型的范围水平的参考水平进行比较,其中 $\gamma\delta$ T-细胞水平的增加;MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化;和促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种的水平增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0020] 另一方面,本发明涉及一种用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效的方法,所述方法包括:

[0021] (i) 测量在两个连续瞬间从所述患者获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的水平,所述瞬间中的较早者是在所述治疗之前或过程中,并且所述瞬间中的较晚者是在所述治疗过程中;以及

[0022] (ii) 将在所述两个瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的水平进行比较,

[0023] 其中在所述较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的水平相较于在所述较早瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的水平朝向代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的范围水平的参考水平的减少与所述治疗的功效相关。

[0024] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括在步骤(i)中在所述两个瞬间测量所述血液样品中促炎单核细胞的至少一种细胞类型的水平;以及在步骤(ii)中将在所述两个瞬间针对促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型测量的水平进行比较,其中在所述较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种测量的水平相较于在所述较早瞬间相应地针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种测量的水平朝向分别代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的所述至少一种的范围水平的参考水平的减少与所述治疗的功效相关。

[0025] 另一方面,本发明提供一种用于诊断测试个体中AD的可能性;或用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功的试剂盒,所述试剂盒包括:

[0026] (i) 包括 γ δ T-细胞和MDSC的至少一种细胞类型的细胞类型清单;

[0027] (ii) 针对所述细胞类型中的每一种的抗体;

[0028] (iii) 用于检测所述抗体的试剂;

[0029] (iv) 代表年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平的参考水平的清单;以及

[0030] (v) 使用说明书。

[0031] 在某些实施方案中,包括在本发明的试剂盒内的细胞类型清单进一步包括促炎单核细胞的至少一种细胞类型。

[0032] 附图简述

[0033] 图1A至1B示出总的活PBMC上的单个标志物的分布。将健康志愿者的新鲜分离的PBMC用FITC、PE或APC标记的针对CD3、CD14、CD19、CD15、CD11c和CD34的单核抗体进行染色。通过FACS对每种标志物的比例(阳性细胞的%;1A)和表达水平(平均荧光强度;1B)进行分析。所示的数据是来自4至6份不同的血液样品的平均值 $\pm$ 标准误差(SE)。

[0034] 图2A至2B示出淋巴细胞亚群。将健康志愿者的新鲜分离的PBMC用针对CD3的APC标记的单核抗体和针对CD4、CD8、CTLA4或TCRgd的以下FITC或PE标记的单核抗体中的一种进行双重染色。条形代表表达来自CD3阳性细胞群体的标志物中的每种的细胞的百分比(2A)和表达强度(2B)的平均值 $\pm$ 标准误差(SE)。所示的数据来自4个不同的实验。

[0035] 图3示出基于实施例2中描述的研究中所获得的结果分析的 γ δ T-细胞的接受者工作特征曲线(ROC),从而表明来自总淋巴细胞的 γ δ T-细胞和单核细胞的百分比似乎是针对AD诊断高灵敏度的和准确的。

[0036] 发明详述

[0037] 本发明提供一种将年龄相关的外周免疫变化鉴别为AD发展的主要危险因素的新方法。

[0038] 根据本发明进行并且在下文中描述的初步研究已显示阿尔茨海默氏患者的外周血样品中 γ δ T-细胞和促炎单核细胞CD14⁺/CD16⁺细胞的水平相较于年龄相匹配的对照的外周血样品中测量的那些的特异性和一致性变化(更具体地说增加),而在MDSCCD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺的水平中没有观察到改变。这种改变模式大致上不同于如针对ALS指示的在上述W0 2011/111043中所公开的改变模式,其中在ALS患者的外周血样品中清楚地观察到CD14⁺/CD16⁺细胞水平的无变化和多种MDSC水平的增加。这些发现指示,某些T细胞或单核细胞亚群(如以上所提及的那些)的水平的特异性变化可单独或彼此组合或与其它标志物组合用于诊断AD和用于监测AD进展和治疗功的血液标志物。

[0039] 一方面,本发明因此涉及一种用于诊断测试个体中AD的可能性的方法,所述方法包括:

[0040] (i) 测量从所述个体获得的外周血样品中 γ δ T-细胞和MDSC的至少一种细胞类型的水平;以及

[0041] (ii) 将在(i)中测量的水平与分别代表年龄匹配对照的血液样品中 γ δ T-细胞和MDSC的所述至少一种细胞类型的范围水平的参考水平进行比较,从而获得相应地表示相对

于所述参考水平(i)中所测量的水平的曲线,

[0042] 其中 $\gamma\delta$ T-细胞水平的增加;和MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0043] 如本文所用,术语“ $\gamma\delta$ T-细胞”($\gamma\delta$ T-细胞)是指在其表面上具有独特T细胞受体(TCR)的T细胞的小亚群。与其中TCR是由被指定为 α -TCR链和 β -TCR链的两种糖蛋白链组成的大多数T细胞相比, $\gamma\delta$ T细胞中的TCR是由 γ -链和 δ -链组成。这些细胞显示在免疫监视和免疫调控中起作用(Girardi,2006),并且被发现是IL-17的重要来源(Roark等人,2008)并且诱导稳健的CD8⁺细胞毒性T细胞应答(Brandes等人,2009)。

[0044] 如本文所用,术语“源自骨髓的抑制细胞”(MDSC)是指由骨髓祖细胞和未成熟的骨髓细胞(IMC)组成的细胞的异质群体。在健康个体中,在骨髓中快速产生的IMC分化成成熟的粒细胞、巨噬细胞或树突细胞(DC)。干扰IMC分化成成熟的骨髓细胞导致MDSC群体的扩增。累积证据已显示MDSC在癌症和其它疾病过程中导致免疫应答的负调控。在人癌症中,骨髓细胞的亚群被发现具有显著增加的精氨酸酶活性,所述精氨酸酶活性下调T细胞受体链CD3- ξ 的表达;并且抑制T细胞增殖,从而表明这些细胞可介导肿瘤相关的免疫应答(Ochoa等人,2007;Zea等人,2005)。此外,因为据显示IL-13在MDSC抑制活性中起作用(Beers等人,2008),所以MDSC活性涉及在疾病进展中的暗示与显示ALS患者的血液中CD4⁺IL-13⁺T细胞和CD8⁺IL-13⁺T细胞两者的百分比显著高于健康对照的报道一致。CD4⁺IL-13⁺T细胞的比例显示与ALS功能评定量表得分具有显著负相关,并且与疾病进展的速率具有显著正相关(Chiu等人,2008)。

[0045] MDSC的非限制性实例包括CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低以及Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺细胞类型。

[0046] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 $\gamma\delta$ T-细胞和CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低或Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺中的任一种。

[0047] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 $\gamma\delta$ T-细胞和所列举的MDSC中的任何两种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻和CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻和CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻和Lin⁻/DR⁻;CD11b⁺/CD14⁻和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁻and CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺;CD11b⁺/CD14⁻和ARG⁺/CD14⁺;CD11b⁺/CD14⁻和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁻和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/C D11b⁺/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和ARG⁺/CD14⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和ARG⁺/CD14⁺;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺;Lin⁻/DR⁻和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺;Lin⁻/DR⁻和CD34

$^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; Lin^{-}/DR^{-}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; Lin^{-}/DR^{-}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; Lin^{-}/DR^{-}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; Lin^{-}/DR^{-}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+};$ 或 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}$ 。

[0048] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 $\gamma \delta T$ -细胞和所列举的MDSC中的任何三种细胞类型,即, $CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 Lin^{-}/DR^{-} 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $ARG^{+}/CD14^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}$ 、 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低$ 和 $Lin^{-}/HLA-DR^{-}/低/CD11b^{+}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $Lin^{-}/DR^{-}/CD33^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/CD33^{+}/CD13^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $ARG^{+}/CD14^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD34^{+}/Lin^{-}/DR^{-}/CD11b^{+}/CD15^{+}; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$ 和 $CD14^{+}/HLA-DR^{-}/低; CD11b^{+}/CD14^{-}/CD15^{+}$ 、 $CD11b^{+}/CD14^{+}/CD15^{+}$

[illegible]

DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、ARG⁺/CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; 或CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺。

[0049] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和所列举的MDSC中的任何四种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/TDR⁻/CD33⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻and Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和

[illegible]

CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; 或ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺。

[0050] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和所列举的MDSC中的任何五种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和Lin⁻/DR⁻/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和ARG⁺/CD14⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺; CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺和

[illegible]

[0051] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和所列举的MDSC中的任何六种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和ARG⁺/CD14⁺;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/

[illegible]

CD14⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺;或CD11b⁺/CD14⁻、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺。

[0054] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和所列举的MDSC中的任何九种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和CD14⁺/HLA-DR⁻/低;CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺;或CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺。

[0055] 在某些实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和所列举的MDSC的所有十种细胞类型,即,CD11b⁺/CD14⁻、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺、CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺、Lin⁻/DR⁻、Lin⁻/DR⁻/CD33⁺、CD34⁺/CD33⁺/CD13⁺、ARG⁺/CD14⁺、CD34⁺/Lin⁻/DR⁻/CD11b⁺/CD15⁺、CD14⁺/HLA-DR⁻/低和Lin⁻/HLA-DR⁻/低/CD11b⁺/CD33⁺。

[0056] 在具体实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞和CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺。

[0057] 在某些实施方案中,本发明涉及一种如上所定义的用于诊断测试个体中AD的可能性的方法,当进一步包括在步骤(i)中测量所述血液样品中促炎单核细胞的至少一种细胞类型的水平;以及在步骤(ii)中将促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型的水平与代表年龄匹配对照的血液样品中促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型的范围水平的参考水平进行比较,其中 γ δ T-细胞水平的增加;MDSC的所述至少一种细胞类型中的每一种的水平无变化;和促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种的水平的增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0058] 如本文所用,术语“促炎单核细胞”是指以CD14的低水平表达和CD16受体(CD14⁺/CD16⁺单核细胞)的另外共表达为特征的非典型类型的单核细胞,其从CD14⁺⁺单核细胞发展。

[0059] 在具体这类实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞因此是 γ δ T-细胞;以上所列举的MDSC的至少一种细胞类型;和CD14⁺/CD16⁺细胞。更具体的这类实施方案是其中测量MDSC的唯一细胞类型的那些,或其中测量如以上所定义的MDSC的两种、三种、四种、五种、六种或更多种细胞类型的任何组合的那些。

[0060] 在本文所例示的一个具体实施方案中,细胞的水平在本发明的方法的步骤(i)中进行测量的细胞是 γ δ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞,其中 γ δ T-细胞水平的增加;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞的水平无变化;以及CD14⁺/CD16⁺细胞水平的增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0061] 在具体这种方面,本发明因此涉及一种用于诊断测试个体中AD的可能性的方法,所述方法包括:

[0062] (i) 测量从所述个体获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的水平;以及

[0063] (ii) 将在(i)中测量的水平与分别代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的范围水平的参考水平进行比较,从而获得相应地表示相对于所述参考水平(i)中所测量的水平的曲线,

[0064] 其中 $\gamma\delta$ T-细胞水平的增加;CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞的水平无变化;以及CD14⁺/CD16⁺细胞水平的增加指示所述个体具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。

[0065] 在某些实施方案中,本发明涉及一种如上所定义的方法,其中细胞类型的水平在步骤(i)中进行测量的细胞类型是 $\gamma\delta$ T-细胞、CD11b⁺/CD14⁻/CD15⁺细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞,并且在步骤(ii)中获得的表示在步骤(i)中针对所述细胞类型中的每一种所测量的水平和指示测试个体更高的AD可能性的曲线包括所分析的血液样品(即,从测试个体获得的血液样品)中 $\gamma\delta$ T-细胞的水平相较于代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的范围水平的参考水平至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、约100%或更多、优选约100%的增加;和所分析的血液样品中CD14⁺/CD16⁺细胞的水平相较于代表年龄匹配对照的血液样品中CD14⁺/CD16⁺细胞的范围水平的参考水平至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、约50%或更多、优选约50%的增加。

[0066] 在本发明的方法的步骤(i)中分析的外周血样品是通过以下方式来获得:从针对AD的可能性被诊断的个体取得血液样品;并且将所述血液样品与各种类型的抗体相接触,所述抗体各自针对其水平进行测量的细胞类型或亚群中的一种,即, $\gamma\delta$ T-细胞、如上所定义的MDSC的至少一种细胞类型、以及任选地如上所定义的促炎单核细胞的至少一种细胞类型,其中所使用的每种类型的抗体直接地或间接地用例如荧光标志物标记。然后利用本领域已知的任何适合的技术、优选通过如下文中实施例部分中描述的FACS在所述血液样品中测量所述细胞类型或亚群中的每一种的水平。

[0067] 将根据本发明的诊断方法的步骤(i)针对所测试的细胞类型或亚群中的每一种测量的水平与代表年龄匹配对照(即,与测试个体相同年龄组中的一组健康个体)的血液样品中所述细胞类型或亚群的范围水平的参考水平进行比较。这种范围水平(在本文还被称为“正常范围水平”)源自可获得的医学知识并且代表年龄匹配对照的血液样品中测试的特定细胞类型或亚群的正常范围水平。

[0068] 根据所述方法的步骤(ii),在将针对所测试的细胞类型或亚群中的每一种测量的水平与其参考水平(即所述正常范围水平)之后,获得曲线,所述曲线表示相对于年龄匹配对照的血液样品中相应地这些细胞类型或亚群的水平,从测试个体获得的血液样品中所测试的细胞类型或亚群中的每一种的水平。

[0069] 在本发明的诊断方法的步骤(ii)中获得的曲线是相对曲线,从而显示从测试个体获得的血液样品中根据所述方法测量的细胞类型或亚群中的每一种相对于年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型或亚群的参考水平的水平。因为所测量的水平与其相比较的参考水平实际上代表与测试个体相同年龄组中的健康个体的血液样品中所述细胞类型或亚群的范围水平,所以所测试的血液样品中测量的每一个水平可与正常参考的中值或上限水平值、但优选与上限水平值相比较。

[0070] 根据如上所定义的方法的步骤(i),测量 $\gamma\delta$ T-细胞、MDSC的至少一种细胞类型、以

及任选地促炎单核细胞的至少一种细胞类型的水平,并且因此在步骤(ii)中获得的曲线表示至少两种,即两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种或更多种、但优选三种或更多种细胞类型或亚群的水平,如上所定义。

[0071] 所测量的细胞类型或亚群中的每一种的相对水平在所述曲线中由“增加”表示,从而指示所测试的血液样品中所述细胞类型或亚群的水平与其正常范围水平(即年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型或亚群的范围水平)的上限相比增加至少约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%或更多;由“减少”表示,从而指示所测试的血液样品中所述细胞类型或亚群的水平与其正常范围水平的下限相比减少至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更多;或由“无变化”表示,从而指示所测试的血液样品中所述细胞类型或亚群的水平未如上所定义增加或减少,即,在其正常范围水平内或接近所述正常范围水平。

[0072] AD在变得显而易见之前发展持续未知和可变量的时间,并且它可未诊断进展持续多年。此外,AD的早期症状经常错误地被认为是“年龄相关的”关注或应激表现。AD通常基于特征性神经和心理特征的存在和交替条件的不存在在临床上从患者病史、来自亲属的间接病史和临床观察结果进行诊断。以上讨论的方法是针对诊断,更具体地说早期诊断测试个体中AD的可能性,其中经受所述方法的个体是表现出可能与AD相关的某些病征、特别是难以记住最近事件(而不是人一生的旧记忆,还被称为“情景记忆”,学习的事实,即语义记忆,和内隐记忆,即身体的关于如何做事情的记忆,其受影响的程度较小)的那些,其是所述疾病的早期阶段中的最常见的症状。

[0073] 根据本发明的方法被诊断为具有较高AD可能性的个体可被针对随后确诊步骤,或可开始接受针对治疗AD的认知表现的治疗性治疗,例如,乙酰胆碱酯酶抑制剂如他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)和多奈哌齐(donepezil),或N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂如美金刚(memantine),或心理行为干预。当怀疑AD时,诊断通常用评价行为和思维能力的测试、经常接着大脑扫描(还被称为神经成像)(如果可用的话)来进行确认。使用计算机断层摄影(CT)或磁共振成像(MRI)和使用单光子发射计算机断层摄影(SPECT)或正电子发射断层摄影(PET)的高级医学成像可用于排除其它脑病理学或痴呆亚型。是否需要后续确诊步骤或能够提供治疗的决定将由执业医师认为适当的来确定。

[0074] 预期在第一瞬间在患有进行性AD的患者的血液样品中测量的某些细胞类型或亚群的水平中观察到的改变将弱于、即不如在比所述第一瞬间晚约1、2、3、4、5、6个月或更晚的第二瞬间从同一患者取得的血液样品中测量的那些明显。换言之,假定疾病的进展将反映在针对所测试的细胞类型或亚群中的一种或多种所测量的水平中,其中在所述较晚瞬间针对所测试的细胞类型或亚群中的至少一种所测量的水平与所述细胞类型或亚群的正常范围水平之间的差异将会显著大于在所述较早瞬间针对所述细胞类型或亚群所获得的那些。类似地,可能预期在针对AD的有效治疗性治疗被给予所述患者的情况下,将在所述较晚瞬间注意到在所述第一瞬间中所观察到的改变的至少一些的缓和。

[0075] 另一方面,本发明因此涉及一种用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效的方法,所述方法包括:

[0076] (i) 测量在两个连续瞬间从所述患者获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的水平,所述

瞬间中的较早者是在所述治疗之前或过程中,并且所述瞬间中的较晚者是在所述治疗过程中;以及

[0077] (ii) 将在所述两个瞬间针对 $\gamma\delta$ T 细胞测量的水平进行比较,

[0078] 其中在所述较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的水平相较于在所述较早瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞测量的水平朝向代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞的范围水平的参考水平的减少与所述治疗的功效相关。

[0079] 在某些实施方案中,本发明涉及一种如上所定义的用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效的方法,当进一步包括在步骤(i)中测量在所述两个瞬间所述血液样品中促炎单核细胞的至少一种细胞类型的水平;以及在步骤(ii)中将在所述两个瞬间针对促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型测量的水平进行比较,其中在所述较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种测量的水平相较于在所述较早瞬间相应地针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的至少一种测量的水平朝向分别代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和促炎单核细胞的所述至少一种细胞类型中的所述至少一种的范围水平的参考水平的减少与所述治疗的功效相关。

[0080] 在具体这种实施方案中,本发明的方法包括在步骤(i)中测量在两个连续瞬间从所述患者获得的外周血样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的水平,所述瞬间中的较早者是在所述治疗之前或过程中,并且所述瞬间中的较晚者是在所述治疗过程中;以及在步骤(ii)中将在所述两个瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞测量的水平进行比较,其中在所述较晚瞬间针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或CD14⁺/CD16⁺细胞(即针对这些细胞类型中的任一种或两种)测量的水平相较于在所述较早瞬间相应地针对 $\gamma\delta$ T-细胞和/或CD14⁺/CD16⁺细胞测量的水平朝向分别代表年龄匹配对照的血液样品中 $\gamma\delta$ T-细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞的范围水平的参考水平的减少与所述治疗的功效相关。

[0081] 与上述诊断方法相比,其中将从测试个体获得的血液样品中某些细胞类型或亚群的水平与年龄匹配对照的血液样品中那些细胞类型或亚群的水平进行比较,在这一方法中,其中测定阿尔茨海默氏患者中针对AD的治疗的功效,在两个连续瞬间测量从AD患者获得的外周血样品中所述细胞类型或亚群的水平并且然后将其进行比较以便评价疾病的进展或可替代地给予所述患者的AD治疗的功效。

[0082] 如本文相对于年龄匹配对照的血液样品中特定细胞类型或亚群所用的术语“范围水平”是指年龄匹配对照的血液样品中特定细胞类型或亚群的正常范围水平,如上所定义。

[0083] 术语“在所述较晚瞬间针对特定细胞类型或亚群测量的水平相较于在所述较早瞬间针对所述细胞类型或亚群测量的水平朝向代表年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平的参考水平的减少”是指其中在所述较早瞬间针对所述细胞类型或亚群测量的水平与所述细胞类型或亚群的正常范围水平之间的差异显著大于在所述较晚瞬间针对所述细胞类型或亚群所获得的水平当与其正常范围水平相比时的差异的任何情况。在所述较晚瞬间针对某种细胞类型或亚群测量的水平相较于在所述较早瞬间针对所述细胞类型或亚群测量的水平朝向所述细胞类型或亚群的正常范围水平的减少因此可被定义为在其中在所述较早瞬间所述细胞类型或亚群的相对水平初始增加的情况下显著较不明显的增加,如上所定义。

[0084] 根据所述方法,所述瞬间中的较早者在所述治疗之前或过程中并且所述瞬间中的较晚者在所述治疗过程中。因此,在某些实施方案中,所述两个连续瞬间中的较早者在所述治疗之前并且所述瞬间中的较晚者是在所述治疗的约1、2、3、4、5、6个月或更多个月之后。在其它实施方案中,所述两个连续瞬间中的较早者是在所述治疗过程中的任何时间点处并且所述瞬间中的较晚者是在所述两个瞬间中的较早者之后约1、2、3、4、5、6个月或更多个月。

[0085] 如上所描述,与某些神经退行性疾病如ALS相比,在阿尔茨海默氏患者的外周血样品中MDSC $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$ 的水平相较于这些细胞的正常范围水平中没有观察到改变。因此,虽然这些单核细胞的水平可与如上所定义的其它细胞类型或亚群的水平组合用于诊断测试个体中AD的可能性,但这些特定单核细胞的水平在监测所述疾病的进展方面或在测定阿尔茨海默氏患者中针对AD的治疗的功效方面不具有重要性。

[0086] 然而,当进行所述方法并且以便保证在所述两个连续瞬间中的每一个针对所测试的各种细胞类型或亚群所测量的水平不受外部因素如炎症影响并且因此能够被依赖时,推荐阿尔茨海默氏患者中的其水平在其正常范围水平之内,即在年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型或亚群的范围水平内的至少一种细胞类型或亚群(例如,以上所定义的MDSC的任何细胞类型,如 $CD11b^+/CD14^-/CD15^+$)的水平在所述方法的步骤(i)中进一步测量并且用作对照,其中在两个瞬间针对所述至少一种细胞类型或亚群中的每一种所测量的水平应在其正常范围之内。

[0087] 其中测定阿尔茨海默氏患者中针对AD的治疗的功效的本发明的方法使能够评价疾病的进展或可替代地评价所述患者的病状中是否存在由所述治疗产生的改善。假定通过利用所述方法提供的所述患者的病状中的显著改善的指示将伴随所观察到的临床症状中某种程度的改善。然而,可预期在某些情况下,其中提供所述患者的病状中不太显著改善的指示,将没有在临床症状中观察到改善。在任何情况下,即,不管何种指示由本发明的方法提供并且所述指示的显著程度,所述方法的结果由执业医师进行分析并且关于维持或改变给予所述患者的针对AD的治疗的任何决定由所述执业医师进行。

[0088] 另一方面,本发明提供一种用于诊断测试个体中AD的可能性;或用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效的试剂盒,所述试剂盒包括:

[0089] (i) 包括 $\gamma\delta T$ -细胞和M的至少一种,即1、2、3、4、5、6或更多种细胞类型的细胞类型清单;

[0090] (ii) 如上所定义的DSC;

[0091] (iii) 针对所述细胞类型中的每一种的抗体;

[0092] (iv) 用于检测所述抗体的试剂;

[0093] (v) 代表年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平的参考水平的清单;以及

[0094] (vi) 使用说明书。

[0095] 本发明的试剂盒可用于进行上述两种非治疗性方法,即其中诊断测试个体中AD的可能性的方法和其中测定阿尔茨海默氏患者中针对AD的治疗的功效的方法两者。

[0096] 在某些实施方案中,本发明的试剂盒用于诊断测试个体中AD的可能性;或用于测定被诊断为患有AD的患者中针对AD的治疗的功效,如以上所定义,其中所述细胞类型清单

进一步包括如上所定义的促炎单核细胞的至少一种细胞类型。在具体这类实施方案中,所述促炎单核细胞是CD14⁺/CD16⁺细胞。

[0097] 本发明的试剂盒进一步包括针对所述细胞类型中的每一种的抗体以及用于检测那些抗体所需的试剂。所述抗体可以是单克隆或多克隆的,但它们优选地是单克隆抗体。所提供的抗体和试剂两者均用于测量所述血液样品中所列举的细胞类型的水平。

[0098] 如由本发明的两种非治疗性方法所定义,将针对所列举的细胞类型中的每一种所测量的水平与年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平进行比较,以便评价所测量的水平是高于还是在所述细胞类型的正常范围水平(即,年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平)内。将这些数据与进一步包括于所述试剂盒中、表示年龄匹配对照的血液样品中所述细胞类型的范围水平的参考水平进行比较,以便确定所述个体是否具有比所述年龄匹配对照更高的患有AD的可能性。或者,即在从阿尔茨海默氏患者取得的血液样品进行测试的情况下,这些数据可与在之前或稍后瞬间从同一患者获得的数据进行比较,以便确定给予所述患者的针对AD的治疗是否是有效的。

[0099] 本发明现在将通过以下非限制性实施例说明。

实施例

[0100] 材料和方法

[0101] 患者:患者组包括个体(雄性和雌性两者),所述个体已在临床上被诊断为患有AD并且同意签署知情同意书。对照组包括无AD的临床症状的雄性和雌性志愿者,所述志愿者同意签署知情同意书。已经使用简易智力测试对包括在研究中的阿尔茨海默氏患者和对照针对其认知技能进行了检查。取得高达20ml的血液样品并且将其送至实验室以便在排除以下病毒的存在之后针对不同细胞组分进行分析:HCV、HBSAG、HIV、HTLV和TPHA。在自取得血液的时间的18与24小时之间进行血液分析。

[0102] 全血FACS染色:将50μl的全血样品与5μl的每种指定mAb在4℃下一起孵育45分钟。将2ml的FACSllyse (Becton Dickinson, San Jose, CA)添加至每个管,并且然后将所述管在室温下孵育12分钟,接着用2ml PBS洗涤。对于每个样品,通过FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA)获取105个事件并且通过FCS Express V3软件进行分析。

[0103] 所指定的mAb是:CD3、CD4、CD8、CD14、CD15、CD11b、CD16、Lin、HLA-DR、CD33, TCRgd-Becton Dickinson, San Jose, CA. TLR4eBioscience San Diego, CA。

[0104] 实施例1. 健康志愿者中的结果的精确度和稳健性

[0105] 在所述研究中,总的活外周血单核细胞(PBMC)上的单个标志物的分布首先使用来自年轻、健康志愿者的血液进行测试,以便检查测量值的精确度和稳健性,并且然后在比较阿尔茨海默氏患者和匹配的年龄对照的受控制的研究中进行测试。

[0106] 将健康志愿者的新鲜分离的PBMC用针对CD3、CD14、CD19、CD11c、CD34和CD15的异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE)或别藻蓝蛋白(APC)标记的单核抗体进行染色,并且通过荧光活化细胞分选(FACS)对这些标志物中的每一种的比例和表达水平进行分析(图1A至1B)。

[0107] 将健康志愿者的新鲜分离的PBMC用针对CD3的APC标记的单核抗体和针对CD4、CD8、CTLA4或TCRgd的FITC或PE标记的单核抗体进行双重染色,并且测量表达来自CD3阳性

细胞群体的这些标志物中的每种的细胞的百分比以及表达强度(表1;图2A至2B)。

[0108] 图1至图2中所示的结果指示可监测到在不同血液样品之间具有相对较小偏差的标志物。表1中呈现的结果显示外周血单核细胞上CD14和CD16的分布可被分成三个不同的亚群:CD14的高、弱和负表达,各自代表不同的细胞表型。

[0109] 表1:单核细胞的亚群

	CD14 ⁺ CD40 ⁺	CD14高 CD16 ⁺	CD14高 CD16 ⁺	CD14弱 CD16 ⁺	CD14 ⁺ CD15 ⁺ CD11b ⁺
[0110] 阳性细胞的%	40.27 (4.72) n=4	75.23 (4.16) n=4	10.38 (3.71) n=4	4.44 (0.62) n=4	15.82 (2.81) n=4
平均荧光强度	213.38 (17.45)	247.29 (44.64)	167.42 (27.99)	32.64 (1.78)	78.05 (20.97)

[0111] 实施例2.阿尔茨海默氏患者显示相较于健康对照PBMC中的 $\gamma\delta$ -T细胞和CD14⁺/CD16⁺细胞两者的水平升高。

[0112] 本文所描述的研究是使用约32份血液样品进行,所述血液样品中约一半从阿尔茨海默氏患者获得并且所述血液样品中一半从年龄匹配的健康志愿者获得。此外,对肌萎缩性侧索硬化症(ALS)患者(另一种神经退行性疾病)的7份血液样品进行了分析。将所有血液样品进行编码,并且对所述结果的分析是以盲方式进行。

[0113] 表2:外周单核细胞的分类计数(总PBMC的%)

		平均值	标准偏差	最小值	中值	最大值	n
[0114] 单核细胞 CD14	健康	16.6	6.28	9.1	16.2	29.8	14
	AD	19.1	4.95	11.6	18.5	29.9	15
	ALS	18.9	4.3	13.4	17.3	25.7	7
T细胞 CD3	健康	53.9	11.95	27.7	57.6	69.7	14
	AD	57.5	9.39	40.4	56.5	73.2	16
	ALS	49.4	8.4	38.3	48	63.1	7
B细胞 CD19	健康	8.2	3.42	2.8	8.0	17.0	14
	AD	7.2	3.44	2.9	5.7	13.0	16
	ALS	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0115] 如通过流式细胞术测量的PBMC群体的比例(单核细胞-CD14、T细胞-CD13和B细胞-CD19)呈现于表2中,从而指示在所述患者与所述健康对照之间无显著差异。

[0116] 在所述患者和健康对照的血液中使用流式细胞术方法来测量总T细胞(CD3阳性细胞)中T辅助细胞(CD4阳性细胞)和细胞毒性T细胞(CD8阳性细胞)的百分比以及这两种细胞群体之间的比率。在这两组之间未发现差异(表3)。

[0117] 表3:白细胞亚群

[0118]

		平均值	标准偏差	最小值	中值	最大值	n
单核细胞 CD14	健康	64.3	17.13	20.9	68.4	86.9	14
	AD	63.5	16.37	33.6	66.1	87.1	16
	ALS	65.5	5.2	59.3	65.2	75.4	7
T细胞CD3	健康	31.7	16.47	11.7	29.3	78.2	14
	AD	30.5	14.59	11.3	29.7	56.6	16
	ALS	27.9	7.8	16.1	31.5	34.9	7
B细胞CD19	健康	2.8	1.96	0.3	2.3	8.1	14
	AD	3.0	2.15	0.6	2.2	7.7	16
	ALS	2.6	1.1	1.7	2.0	4.3	7

[0119] 虽然在AD患者、ALS和健康志愿者的血液中的淋巴细胞和单核细胞的量方面未发现差异,如以上所示,但发现了淋巴细胞和单核细胞的亚群的显著差异,如表4中所示。这些细胞类型通常涉及如以下所描述的获得新免疫应答的调控。

[0120] 表4:相应地总淋巴细胞和单核细胞中的亚群的百分比

[0121]

		平均值	标准偏差	最小值	中值	最大值	n
$\gamma\delta$ -T-细胞	健康	2.6	1.96	0.7	1.9	7.3	14
	AD	6.0	2.87	2.3	5.0	12.8	16
	ALS	12.9	8.1	1.8	11.8	26.8	7
CD14 ⁺ /CD16 ⁺	健康	10.5	5.78	2.4	9.7	20.4	14
	AD	16.3	8.70	3.2	17.4	34.9	16
	ALS	7.8	3.9	2.5	8.1	14.7	7
MDSC	健康	1.9	2.0	0.04	1.05	6.94	14
	AD	1.7	1.8	0.2	0.9	5.8	16
	ALS	11.0	10.5	1.4	9.2	32.6	7

[0122] $\gamma-\delta$ ($\gamma\delta$)-T细胞被发现在AD患者中相较于健康对照显著升高,但小于在ALS患者中。这组细胞具有复杂的行为;它们显示充当“第一线防御”、“调控细胞”以及作为“先天性和获得新应答之间的桥梁”。其在AD的病理学级联中的准确作用应进行进一步研究。然而,初步结果表明它们可用于以相对高的精确度诊断AD。

[0123] 在AD患者中发现单核细胞的促炎亚群(CD14⁺/CD16⁺)的升高的水平,但在ALS患者中未发现。更具体地说,虽然在健康供体中这些细胞占有单核细胞的约10%,但在AD患者中它们占有单核细胞的约16%。CD14⁺/CD16⁺细胞已显示有效地产生促炎细胞因子TNF α ,而它们不产生或产生很少抗炎细胞因子IL-10 (Belge等人,2002)。这可指示朝向Th1类型的应答而不是有益的Th2应答的获得新免疫应答的表型。因此重要的是检查所述细胞的水平与所述疾病的严重程度之间的相关性。

[0124] 在单核细胞群体内,虽然发现具有ALS的患者的血液中具有标志物CD14⁺/CD11b⁺/CD15⁺(与源自骨髓的抑制细胞(MDSC)相关的一种表型)的细胞的百分比的显著升高,但没有发现AD患者与健康对照之间这些细胞的百分比的差异。这些细胞构成具有有效免疫抑制功能的未成熟的骨髓细胞的群体。

[0125] 相较于年龄匹配对照和ALS患者,AD患者的白血细胞曲线中的上述显著差异可用于准确诊断AD。

[0126] 进行分析以便评价本文所描述的发现用作准确诊断AD的生物标志物的潜力。所述分析包括与用于数据处理的复杂分析算法结合来评价上述独立免疫系统抗原以便清楚地

界定这些抗原的分子关系和所述测试在AD诊断方面的性能。在此阶段并且为了评价单独标志物的潜力,按照上述标志物中每种,基于精确度水平确定了有意义的结果。具体地说,检查了灵敏度和特异性的最大和与接受者操作特征曲线下面积(ROC的AUC)。AUC是测试的精确度的总体量度。除例外的情况外,作为一般规则,AUC应在标志物被认为是可行的之前是在约0.8或更高。

[0127] $\gamma\delta$ -T-细胞的ROC曲线在图3中示出。所述标志物似乎对于AD诊断高度敏感和准确的,如表5中所示。可预期所述标志物与另外标志物的组合将促进所述测试的灵敏度、选择性和特异性。此外,据显示这些细胞的水平还可与疾病严重程度相关。

[0128] 表5:所发现的生物标志物用于诊断AD的灵敏度和特异性

[0129]

	灵敏度	特异行	AUC	P
$\gamma\delta$ -T-细胞	87%	85%	0.87	<0.001
CD14 ⁺ /CD16 ⁺	60%	85%	0.70	0.064

[0130] 参考文献

[0131] Avidan H.,Kipnis J.,Butovsky O.,Caspi R.R.,Schwartz M.,Vaccination with autoantigen protects against aggregated beta-amyloid and glutamate toxicity by controlling microglia:effect of CD4⁺CD25⁺T cells.Eur J Immunol., 2004,34(12),3434-3445

[0132] Aw D.,Silva A.B.,Palmer D.B.,Immunosenescence:emerging challenges for an ageing population.Immunology,2007,120(4),435-446

[0133] Beers D.R.,Henkel J.S.,Zhao W.,Wang J.,Appel S.H.,CD4⁺T cells support glial neuroprotection,slow disease progression,and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS,Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(40),15558-15563

[0134] Belge K.U.,Dayyani F.,Horelt A.,Siedlar M.,Frankenberger M.,Frankenberger B.,Espevik T.,Ziegler Heitbrock L.,The proinflammatory CD14⁺CD16⁺DR⁺⁺ monocytes are a major source of TNF.J Immunol.,2002,168(7),3536-3542

[0135] Brandes M.,Willilmann K.,Bioley G.,Lévy N.,Eberl M.,Luo M.,Tampé R.,Lévy F.,Romero P.,Moser B.,Cross-presenting human gammadelta T cells induce robust CD8⁺alphabeta T cell responses,Proc Nail Acad Sci USA,2009,106(7),2307-2312

[0136] Butovsky O.,Ziv Y.,Schwartz A.,Landa G.,Talpalari A.E.,Pluchino S.,Martino G.,Schwartz M.,Mol Cell Neurosci.,2006a,31(1),149-160 3

[0137] Butovsky O.,Koronyo-Hamaoui M.,Kunis G.,Ophir E.,Landa G.,Cohen H.,Schwartz M.,Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1.Proc Natl Acad Sci USA.,2006b,103(31) 29

[0138] Butovsky O.,Kunis G.,Koronyo-Hamaoui M.,Schwartz M.,Selective ablation of bone marrow-derived dendritic cells increases amyloid plaques in

a mouse Alzheimer's disease model. *Eur J Neurosci.*, 2007, 26 (2) .413-416

[0139] Chiu I.M., Chen A., Zheng Y., Kosaras B., Tsiftoglou S.A., Vartanian T.K., Brown R.H. Jr, Carroll M.C., T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105 (46) , 17913-17918

[0140] Ekdahl C.T., Kokaia Z., Lindvall O., Brain inflammation and adult neurogenesis: The dual role of microglia. *Neuroscience*, 2009, 158 (3) , 1021-1029. Epub 2008

[0141] Girardi M., Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells, *J Invest Dermatol.*, 2006, 126 (1) , 25-31

[0142] Hauben E., Nevo U., Yoles E., Moalem G., Agranov E., Mor F., Akselrod S., Neeman M., Cohen I.R., Schwartz M., *Lancet*, 2000, 355 (9200) , 286-287

[0143] Hauben E., Gothilf A., Cohen A., Butovdky O., Nevo U., Smirnov I., Yoles E., Akselrod S., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2003, 23 (25) , 8808-8819

[0144] Kipnis J., Yoles E., Schori H., Hauben E., Shaked I., Schwartz M., *J Neurosci.*, 2001, 21 (13) , 4564-4571

[0145] Kipnis J., Mizrahi T., Hauben E., Shaked I., Shevach E., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (24) , 15620-15625

[0146] Kipnis J., Cohen H., Cardon M., Ziv Y., Schwartz M., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (21) , 8180-8185

[0147] Kipnis J., Schwartz M., Controlled autoimmunity in CNS maintenance and repair: naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T-Cells at the crossroads of health and disease. *Neuromolecular Med.*, 2005, 7 (3) , 197-206

[0148] Mizrahi T., Hauben E., Schwartz M., The tissue-specific self-pathogen is the protective self-antigen: the case of uveitis., *J Immunol.*, 2002, 169 (10) , 5971-5977

[0149] Moalem G., Leibowitz-Amit R., Yoles E., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M., *Nat Med.*, 1999, 5 (1) , 49-55

[0150] Nevo U., Kipnis J., Golding I., Shaked I., Neumann A., Akselrod S., Schwartz M., Autoimmunity as a special case of immunity: removing threats from within. *Trends Mol Med.*, 2003, 9 (3) , 88-93

[0151] Nevo U., Golding I., Neumann A.U., Schwartz M., Akselrod S., Autoimmunity as an immune defense against degenerative processes: a primary mathematical model illustrating the bright side of autoimmunity. *J Theor Biol.*, 2004, 227 (4) , 583-592

[0152] Nichol K.E., Pooh W.W., Parachikova A.I., Cribbs D.H., Glabe C.G., Cotman C.W., Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*, 2008, 5, 13

- [0153] Ochoa A.C.,Zea A.H.,Hernandez C.,Rodriguez P.C.,Arginase, prostaglandins,and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma, Clin Cancer Res.,2007,13 (2Pt 2),721s-726s
- [0154] Rapalino O.,Lazarov-Spiegler O.,Agranov E.,Velan G.J.,Yoles E.,Fraidakis M.,Solomon A.,Gepstein R.,Katz A.,Belkin M.,Hadani M.,Schwartz M., Nat Med.,1998,4 (7),814-821
- [0155] Roark C.L.,Simonian P.L.,Fontenot A.P.,Born W.K.,O'Brien R.L., Gammadelta T cells:an important source of IL-17,Curr Opin Immunol.,2008,20 (3),353-357
- [0156] Ron-Harel N.,Schwartz M.,Immune senescence and brain aging:can rejuvenation of immunity reverse memory loss?Trends Neurosci.,2009,32 (7),367-375
- [0157] Schori H.,Yoles E.,Schwartz M.,T-cell-based immunity counteracts the potential toxicity of glutamate in the central nervous system.J Neuroimmunol.,2001,119 (2),199-204
- [0158] Schwartz M.,Physiological approaches to neuroprotection.boosting of protective autoimmunity.Surv Ophthalmol.,2001,45Suppl 3,S256-60
- [0159] Schwartz M.,Hauben E.,Differing views on spinal cord repair.Science, 2002,296 (5572),1400
- [0160] Schwartz M.,Kipnis J.,Autoimmunity on alert:naturally occurring regulatory CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾T cells as part of the evolutionary compromise between a 'need' and a 'risk'.Trends Immunol.,2002,23 (11),530-534
- [0161] Schwartz M.,Shaked I.,Fisher J.,Mizrahi T.,Schori H.,Trends Neurosci., 2003,26 (6),297-302
- [0162] Schwartz M.,Kipnis J.,Self and non-self discrimination is needed for the existence rather than deletion of autoimmunity:the role of regulatory T cells in protective autoimmunity.Cell Mol Life Sci.,2004,61 (18),2285-2289
- [0163] Schwartz M.,Ziv Y.,Immunity to self and self-maintenance:a unified theory of brain pathologies.Trends Immunol.,2008a,29 (5),211-219
- [0164] Schwartz M.,Ziv Y.,Immunity to self and self-maintenance:what can tumor immunology teach us about ALS and Alzheimer's disease?Trends Pharmacol Sci.,2008b,29 (6),287-293
- [0165] Shaked I.,Porat Z.,Gersner R.,Kipnis J.,Schwartz M.,J Neuroimmunol., 2004,146 (1-2),84-93
- [0166] Shaked I.,Tchoresh D.,Gersner R.,Meiri G.,Mordechai S.,Xiao X.,Hart R.P.,Schwartz M.,J Neurochem.,2005,92 (5),997-1009
- [0167] Taams L.S.,Akbar A.N.,Curr Top Microbiol Immunol.,2005,293,115-131
- [0168] Yoles E.,Hauben E.,Palgi O.,Agranov E.,Gothilf A.,Cohen A.,Kuchroo V.,Cohen I.R.,Weiner H.,Schwartz M.,Protective autoimmunity is a

physiological response to CNS trauma. *J Neurosci.*, 2001, 21 (11), 3740–3748

[0169] Zea A.H., Rodriguez P.C., Atkins M.B., Hernandez C., Signoretti S., Zabaleta J., McDermott D., Quiceno D., Youmans A., O'Neill A., Mier J., Ochoa A.C., Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion, *Cancer Res.*, 2005, 65 (8), 3044–3048

[0170] Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M., Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci.*, 2006, 9 (2), 268–275

[0171] Ziv Y., Schwartz M., Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immun.*, 2008, 22 (2), 167–176

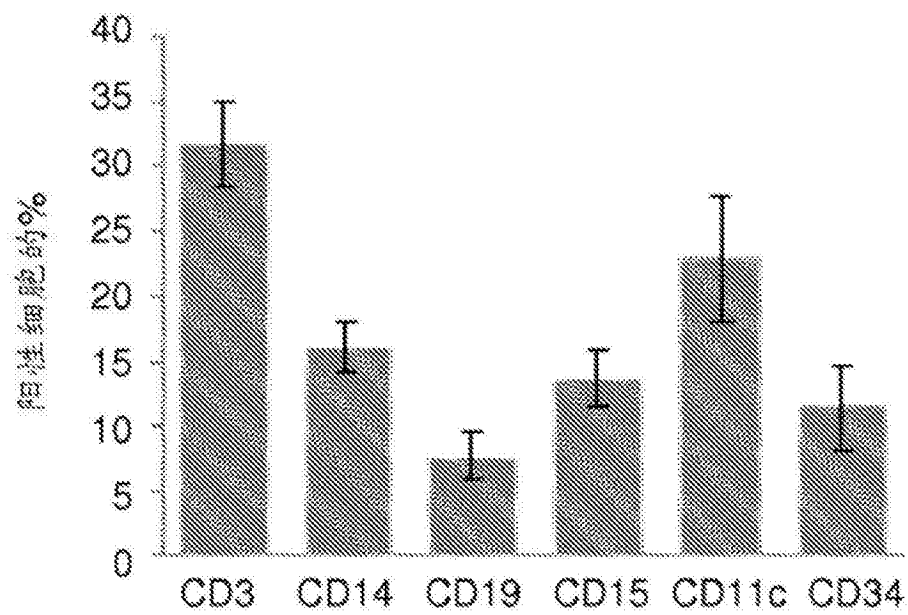


图1A

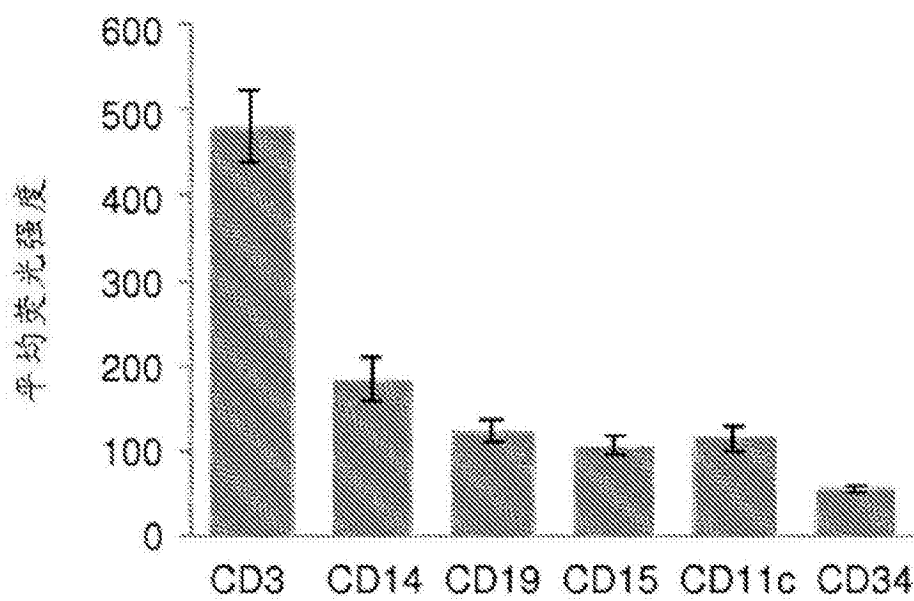


图1B

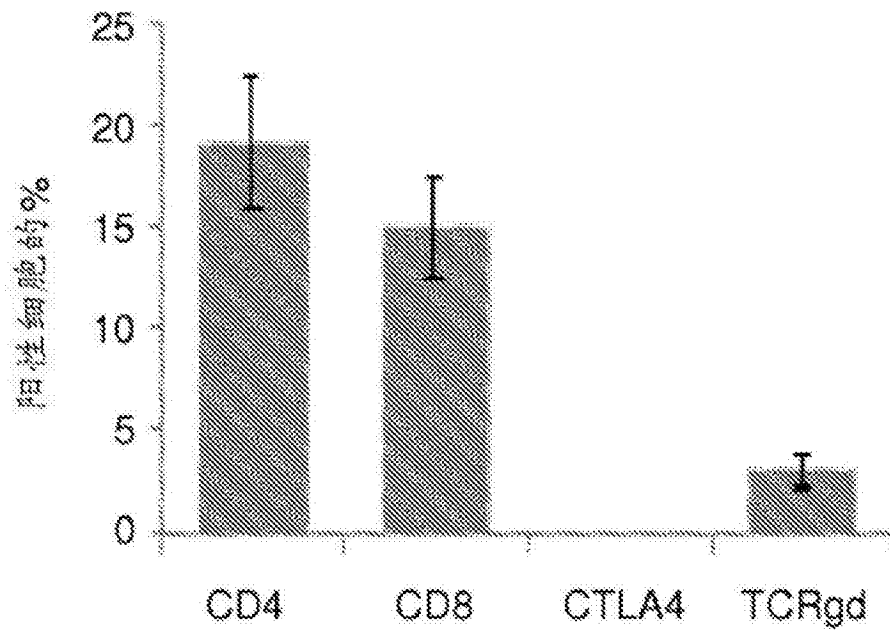


图2A

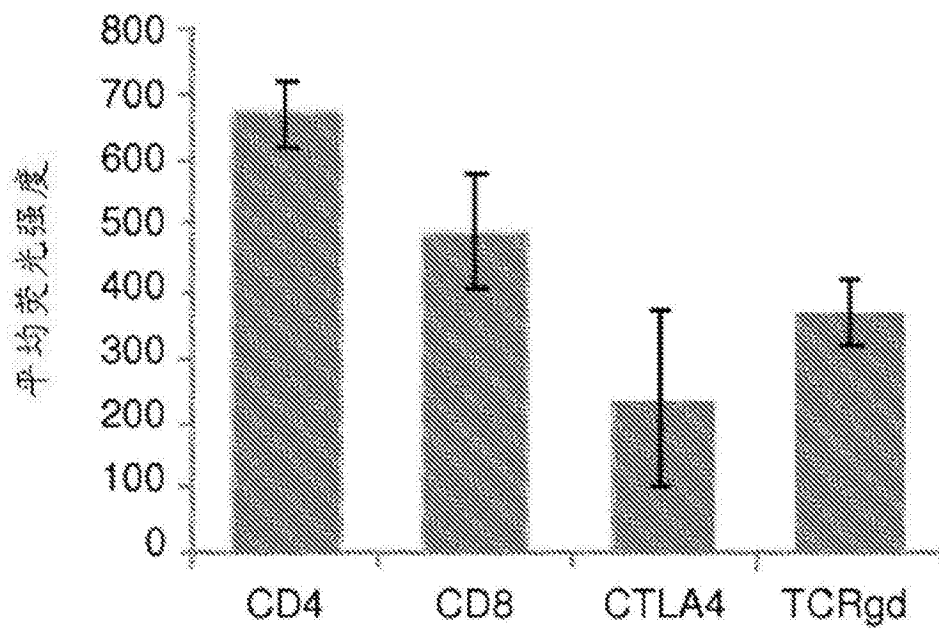


图2B

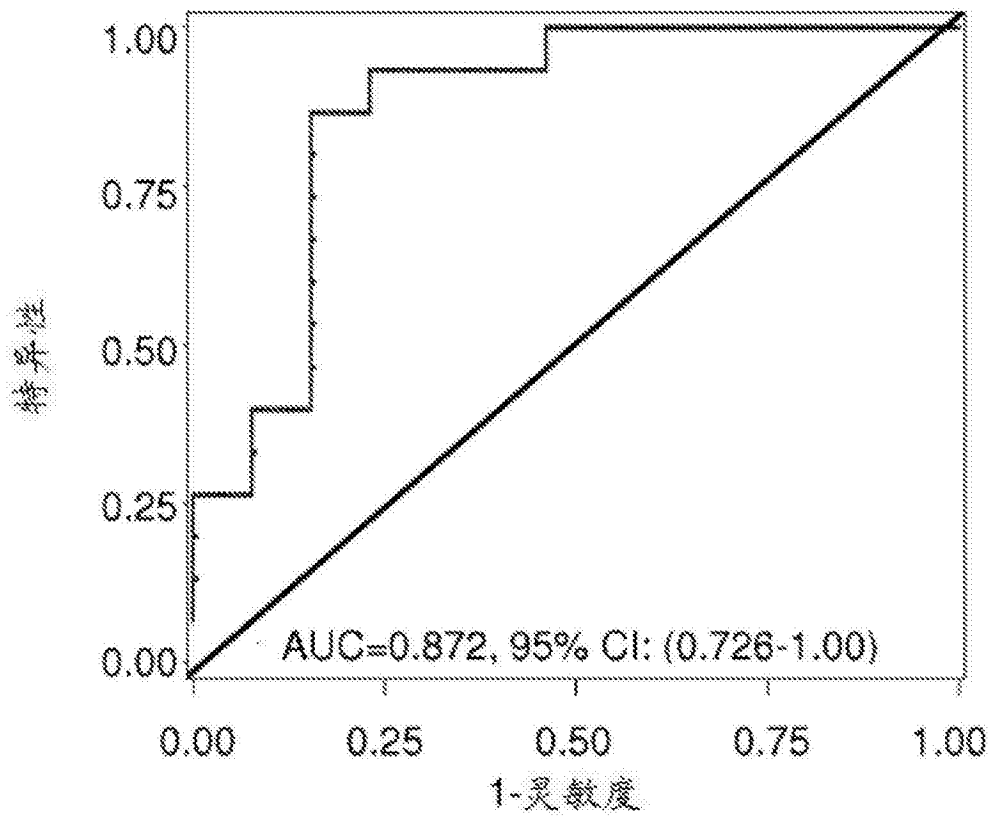


图3