

(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 10 月 8 日 (08.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/199144 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 14/715 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/081167
- (22) 国际申请日: 2019 年 4 月 3 日 (03.04.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 中国科学院深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518000 (CN)。
- (72) 发明人: 李翔 (LI, Xiang); 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518000 (CN)。 冯博 (FENG, Bo); 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518000 (CN)。 陈瑜 (CHEN, Yu); 中国广东省深圳市南山区深圳大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518000 (CN)。
- (74) 代理人: 深圳中一联合知识产权代理有限公司 (SHENZHEN ZHONGYI UNION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国广东省深圳市福田区园岭街道深南中路 1014 号报春大厦 9 楼 (5 号信箱), Guangdong 518028 (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,

(54) Title: THERAPEUTIC TARGETS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

(54) 发明名称: 阿尔兹海默症治疗靶点

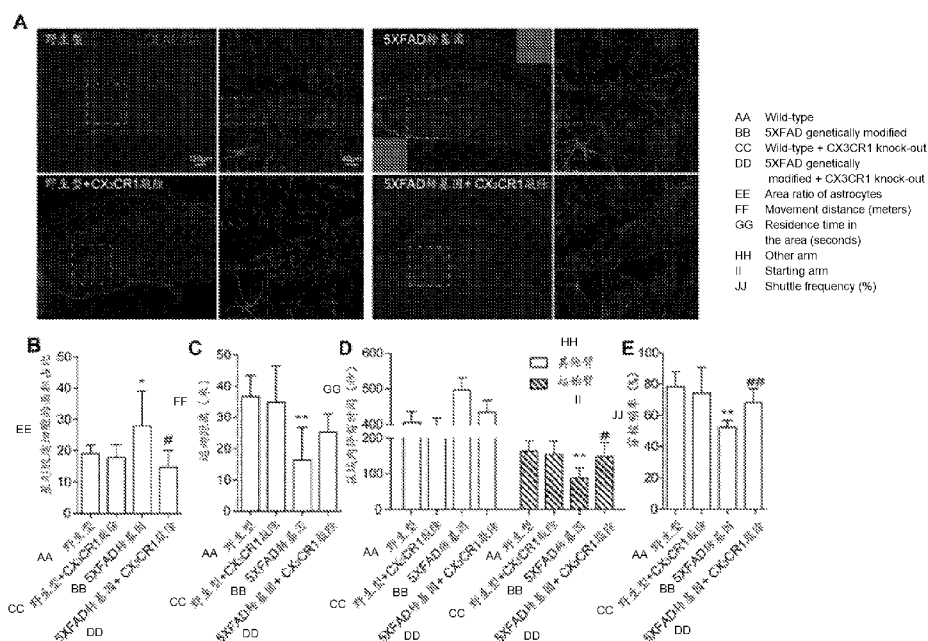


图 2

(57) Abstract: Disclosed are specific receptors for β -amyloid protein oligomers and therapeutic targets for Alzheimer's disease. The specific receptors for β -amyloid protein oligomers and the therapeutic targets for Alzheimer's disease are chemokine receptors comprising at least one of CC receptors, CXC receptors, C receptors and CX3C receptors. Such chemokine receptors can specifically bind to A β oligomers, and after being activated by the A β oligomers, initiate downstream signaling pathways. Use of such chemokine receptors as therapeutic targets for Alzheimer's disease can significantly improve astrocyte activation, spatial memory impairment, and other



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, 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))。

symptoms of Alzheimer's disease.

(57) 摘要: β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体和阿尔兹海默症治疗靶点。所述 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体和阿尔兹海默症治疗靶点为包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。该类型的趋化因子受体能够特异性与A β 寡聚体结合, 并被A β 寡聚体激活后启动下游信号通路, 以该类型的趋化因子受体作为阿尔兹海默症治疗靶点, 可显著性改善阿尔兹海默症星形胶质细胞激活及空间记忆损伤等症状。

阿尔兹海默症治疗靶点

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域，具体的是涉及一种阿尔兹海默症治疗靶点。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的中枢神经系统退行性疾病，以进行性记忆缺失和痴呆为临床特征。AD已成为继心、脑血管病、癌症后的人类第四号杀手，其严重影响着越来越多的老年人。根据2010年阿尔茨海默病国际联合会(Alzheimer's Association)调查报告显示，目前全球AD患者总数已经超过3500万，预计到2050年该数目将增至1.15亿。我国2010年第六次全国人口普查数据显示，中国60岁及以上人口已经达到1.78亿，占全国总人口的13.3%，预计到2050年，老龄化人口将达到4.3亿。如何能够早期发现和诊断该疾病，是有效降低AD发生的关键。

[0003] AD病理特征包括：一是神经元细胞外出现以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)过度聚集形成的老年斑(senile plaques, SP)；二是神经元胞体内出现高度磷酸化TAU蛋白聚集所形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。A β 作为老年斑最为重要的成分，在阿尔茨海默的发生发展中发挥着极为重要的作用。

[0004] A β 是多种细胞的正常产物。在病理状态下， β 淀粉样前体蛋白被 β -和 γ -分泌酶水解产生40个氨基酸残基或42个氨基酸残基的A β 肽段。A β 42形成的寡聚体可直接对神经元产生毒性作用，引起线粒体损伤，诱导神经元凋亡，加速神经纤维缠结的出现，并进一步造成空间记忆缺失。A β 通过作用于血液单核细胞或者脑内胶质细胞上的多种受体，激活星型胶质细胞与小胶质细胞，活化的星型胶质细胞与小胶质细胞产生多种炎症反应补体，炎症细胞因子，诱发脑内炎症反应，加重AD病人的恶化。因此发现A β 42相关的功能性受体对推动AD研究发展具有重要意义。研究报道小胶质细胞，星型胶质细胞或神经元上存在数种内源性A β 受体，如清道夫受体(SR)、糖基化终产物受体(RAGE)、G蛋白偶联受体(FPR2

）等。但是这些受体能否作为检测A β 42寡聚体依旧存在争议，而且临床已发现的这些受体特异性不高，并没有特异性针对有神经毒性的A β 寡聚体。因此，基于已发现的受体治疗不能改善阿尔兹海默症的多种症状。

发明概述

技术问题

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术的上述不足，提供一种 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体，阿尔兹海默症治疗靶点。以解决目前针对A β 受体特别是A β 寡聚体存在争议，特异性不高而导致的技术问题。

问题的解决方案

技术解决方案

[0006] 为了实现上述发明目的，本发明的一方面，提供一种 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体。所述 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体为包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。

[0007] 优选地，所述CC类受体包括CCR2、CCR3、CCR4、CCR1中的至少一种。

[0008] 优选地，所述CXC类受体包括CXCR1、CXCR2中的至少一种。

[0009] 优选地，优选地，所述C类受体包括XCR1。

[0010] 优选地，所述CX3C类受体包括CX3CR1。

[0011] 优选地，所述特异性受体为包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种。

[0012] 本发明的另一方面，提供了一种阿尔兹海默症治疗靶点。所述阿尔兹海默症治疗靶点为包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。

[0013] 优选地，所述特异性受体为包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种。

发明的有益效果

有益效果

[0014] 与现有技术相比，本发明 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体是采用包括CC类受

体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。该类型的趋化因子受体能够特异性与A β 寡聚体结合，并被A β 寡聚体激活后启动下游信号通路。

[0015] 本发明阿尔兹海默症治疗靶点利用包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体具有与A β 寡聚体特异性结合特性，将包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体作为阿尔兹海默症治疗靶点，可显著性改善阿尔兹海默症星形胶质细胞激活及空间记忆损伤等症状。

对附图的简要说明

附图说明

[0016] 下面将结合附图及实施例对本发明作进一步说明，附图中：

[0017] 图1为实施例采用细胞模型筛选A β 寡聚体特异性受体的方法流程示意图；

[0018] 图2为实施例2中以特异性趋化因子受体为靶点改善阿尔兹海默症转基因小鼠星形胶质细胞激活的相关性能柱状图；其中，图2-A为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠海马区域星形胶质细胞形态，图2-B为星形胶质细胞面积所占的百分比，图2-C为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在旷场实验中一定时间内运动的距离，图2-D为在Y迷宫实验中，野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在起始臂和其他臂中的活动时间，图2-E为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在Y迷宫实验中在起始臂的穿梭几率。

实施该发明的最佳实施例

本发明的最佳实施方式

[0019] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白，以下结合实施例与附表，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。

[0020] 本文中涉及的相关专用名称的解释：

[0021] 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)：是一种起病隐匿的进行性发展的中枢神经系统退行性疾病，以进行性记忆缺失和痴呆为临床特征，又名老年痴呆。

- [0022] β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β): 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 经 β -和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而产生的含有39~43个氨基酸的多肽。
- [0023] A β 寡聚体: 是由A β 蛋白聚集而自发转换形成的, 包括10聚以下的低分子量的寡聚体和聚合度为20-40的高分子量的寡聚体。其与纤维状聚集物都是AD患者脑内主要的病理改变。
- [0024] CC类受体: CC-chemokine Receptor (CCR)。
- [0025] CXC类受体: CXC chemokine receptor (CXCR)。
- [0026] C类受体: C chemokines receptor (CR)。
- [0027] CX3C类受体: CX3C chemokine receptor (CX3CR)。
- [0028] CCR2: CC趋化因子受体2 (CC-chemokine Receptor2 (CCR2)) 。
- [0029] CCR3: CC趋化因子受体3 (CC-chemokine Receptor3 (CCR3)) 。
- [0030] CCR4: CC趋化因子受体4 (CC-chemokine Receptor4 (CCR4)) 。
- [0031] CX3CR1: CX3CR1是Fractalkine的特异性受体, 属于趋化因子受体超家族, 具有7次跨膜G-蛋白偶联结构域。其基因定位于3p21 - 3pter, 临近CCR基因族。CX3CR1主要在细胞毒性效应淋巴细胞(包括NK细胞、细胞毒T淋巴细胞和巨噬细胞)上表达, 是细胞毒性效应淋巴细胞上一种高选择性的趋化因子受体和表面标志, 而这些细胞高表达穿孔素和颗粒酶B等细胞颗粒。
- [0032] 趋化因子受体属于7次跨膜的G蛋白耦联受体超家族, 通常表达于免疫细胞、内皮细胞等细胞膜上, 与趋化因子结合后活化下游效应物参与炎症反应。本发明的发明人基于大量研究发现, 具体的按照图1所示的细胞模型筛选A β 寡聚体特异性受体的方法发现A β 寡聚体作为配体, 其能够与包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体特异性结合。该些趋化因子受体与A β 寡聚体配体结合后, 通过激活下游不同的信号通路, 产生多种生物学功能。其主要的生物学功能包括引起趋化, 产生钙流, 调节炎症反应, 从而造成对中枢神经系统不良刺激。
- [0033] 基于此, 本发明实施例提供 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体。所述 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体为包括CC类受体、CXC类受体、C类受体和CX3C类受

体中的至少一种趋化因子受体。

[0034] 在具体实施例中，所述CC类受体包括CCR1、CCR2、CCR3、CCR4中的至少一种，所述CXC类受体包括CXCR1、CXCR2中的至少一种，所述C类受体包括XCR1，所述CX3C类受体包括CX3CR1。在优选实施例中，所述所述 β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种。

[0035] 上述趋化因子受体与 β -淀粉样蛋白寡聚体特异性结合，并被A β 寡聚体激活后启动下游信号通路，从而产生多种生物学功能，如包括引起趋化，产生钙流，调节炎症反应，具体的如图1所示。具体如免疫细胞如巨噬细胞，树突细胞（这些不同类型的细胞的共同点是表达有趋化因子受体）上的趋化因子受体被激活后，通过激活钙流信号通路，引起内钙的释放，同时激活NF- κ B，Erk 等不同的信号通路，促进巨噬细胞等免疫细胞迁移，调节体内炎症反应，从而导致对中枢神经系统的不利作用。因此，上文所述的趋化因子受体，特别是上文优选的包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1中的至少一种趋化因子受体能够作为A β 寡聚体的特异性受体。基于上文所述的趋化因子受体与A β 寡聚体特异性结合特性，为改善和治疗阿尔兹海默病提供了新的治疗方向，同时也为检测A β 寡聚体提供了一种新的方法。

[0036] 基于上文所述的趋化因子受体与A β 寡聚体之间具有的特异性结合关系，本发明实施例提供了阿尔兹海默症治疗新靶点。所述阿尔兹海默症治疗靶点为包括C类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。这样将该些类的趋化因子受体作为阿尔兹海默症治疗新靶点，能够有效避免该些类趋化因子受体与A β 寡聚体发生特异性结合，从而避免被A β 寡聚体激活后启动下游信号通路而产生多种对中枢神经系统不利的如图1所示的生物学功能，以显著性改善阿尔兹海默症星形胶质细胞激活及空间记忆损伤等症状，达到有效改善和治疗AD的效果。在具体实施例中，所述CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体分别如上文中所述的CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体，在优选实施例中，所述趋化因子受体为CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1中的至少一种。

[0037] 现结合具体实例，对本发明进行进一步详细说明。

[0038] 实施例1. 采用细胞模型筛选A β 寡聚体特异性受体的模型（实验方法）：

[0039] （1）实验方法如下：

[0040] 参照图1所示的筛选A β 寡聚体特异性受体的模型，培养小鼠原代小胶质细胞，在培养基中加入A β 寡聚体，实时观察小胶质细胞的运动趋向。分别敲除原代小胶质细胞中的CCR2、CCR3、CCR4或者CX3CR1受体，观察加入A β 寡聚体后小胶质细胞的运动趋向。

[0041] （2）实验检测方法：

[0042] 采用共聚焦显微镜实时动态观察小胶质细胞的形态变化及运动轨迹。

[0043] （3）实验结果：

[0044] 培养基中加入A β 寡聚体后，小胶质细胞形态发生改变：细胞胞体变大，突起回缩，并向A β 寡聚体加入的位置移动。敲除CCR2、CCR3、CCR4或者CX3CR1受体后，小胶质细胞不再趋向A β 寡聚体加入的位置移动。

[0045] 实施例2. 趋化因子受体为阿尔兹海默症治疗靶点的效果实验：

[0046] （1）实验方法如下：

[0047] 1）免疫化学实验：取野生型小鼠、5XFAD转基因小鼠及趋化因子受体敲除的5XFAD转基因小鼠的大脑海马组织进行冰冻切片，使用星形胶质细胞特异性抗体进行免疫组织化学染色，观察星形胶质细胞的形态；

[0048] 2）行为学实验：选取旷场实验、Y迷宫行为学范式，观察野生型小鼠、5XFAD转基因小鼠及趋化因子受体敲除的5XFAD转基因小鼠在上述行为学范式中的运动能力及工作记忆能力。

[0049] （2）实验检测方法：

[0050] 1）免疫化学检测：采用星形胶质细胞特异性抗体GFAP对不同小鼠的海马冰冻切片进行免疫化染色，采用共聚焦显微镜观察星形胶质细胞的形态：细胞胞体大小，突起长短。

[0051] 2）行为学检测：旷场实验中，记录不同小鼠在旷场实验中一定时间内的运动距离。Y迷宫中，记录不同小鼠在Y迷宫起始臂和其他臂中停留的时间，以及在起始臂中穿梭的次数占在各个臂中穿梭次数的百分比。

[0052] (3) 实验结果: 实验结果如图2所示, 其中, 图2-A为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠海马区域星形胶质细胞形态, 图2-B为星形胶质细胞面积所占的百分比, 图2-C为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在旷场实验中一定时间内运动的距离, 图2-D为在Y迷宫实验中, 野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在起始臂和其他臂中的活动时间, 图2-E为野生型小鼠和阿尔兹海默症转基因小鼠在Y迷宫实验中在起始臂的穿梭几率。

[0053] 1) 5XFAD转基因小鼠海马中星形胶质细胞为激活状态, 表现为细胞胞体变大, 突起回缩, 星形胶质细胞的面积占比增多。趋化因子受体敲除后5XFAD转基因小鼠恢复至静息状态。

[0054] 2) 5XFAD转基因小鼠在旷场实验中一定时间内运动距离较野生型小鼠变短, 趋化因子受体敲除后5XFAD转基因小鼠的运动距离与野生型小鼠相当。在Y迷宫实验中, 5XFAD转基因小鼠在起始臂中停留时间以及在起始臂穿梭次数变短, 表现为工作记忆受损。趋化因子受体敲除后5XFAD转基因小鼠在起始臂中的停留时间以及在起始臂穿梭次数与野生型小鼠相当。

[0055] 结论: 干预A β 寡聚体的特异性受体能够改善5XFAD转基因小鼠的病理改变及行为学损伤。

[0056] 结合上述研究实验结果可知, CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3CR1受体中的至少一种趋化因子受体, 具体为包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种能够与 β -淀粉样蛋白寡聚体特异性结合, 结合后启动下游信号通路, 从而产生对中枢神经系统不利的多种生物学功能。基于此, 将该些类趋化因子受体作为阿尔兹海默症治疗靶点, 能够有效避免该些类趋化因子受体与A β 寡聚体发生特异性结合, 从而避免或降低启动下游信号通路而产生多种对中枢神经系统不利的生物学功能, 以显著性改善阿尔兹海默症星形胶质细胞激活及空间记忆损伤等症状, 达到有效改善和治疗AD的效果。

[0057] 以上所述的实施例仅为本发明的较佳实施例而已, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

- [权利要求 1] β -淀粉样蛋白寡聚体的特异性受体，其特征在于：所述特异性受体为包括CC类受体、CXC类受体、C类受体和CX3C类受体中的至少一种趋化因子受体。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的特异性受体，其特征在于：所述CC类受体包括CCR2、CCR3、CCR4、CCR1中的至少一种。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的特异性受体，其特征在于：所述CXC类受体包括CXCR1、CXCR2中的至少一种。
- [权利要求 4] 根据权利要求1所述的特异性受体，其特征在于：所述C类受体包括XCR1。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的特异性受体，其特征在于：所述CX3C类受体包括CX3CR1。
- [权利要求 6] 根据权利要求1所述的特异性受体，其特征在于：所述特异性受体为包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种。
- [权利要求 7] 阿尔兹海默症治疗靶点，其特征在于：所述阿尔兹海默症治疗靶点为包括CC类受体、CXC类受体、C受体和CX3C受体中的至少一种趋化因子受体。
- [权利要求 8] 根据权利要求7所述的阿尔兹海默症治疗靶点，其特征在于：所述特异性受体为包括CCR2、CCR3、CCR4、CX3CR1趋化因子受体中的至少一种。

附图

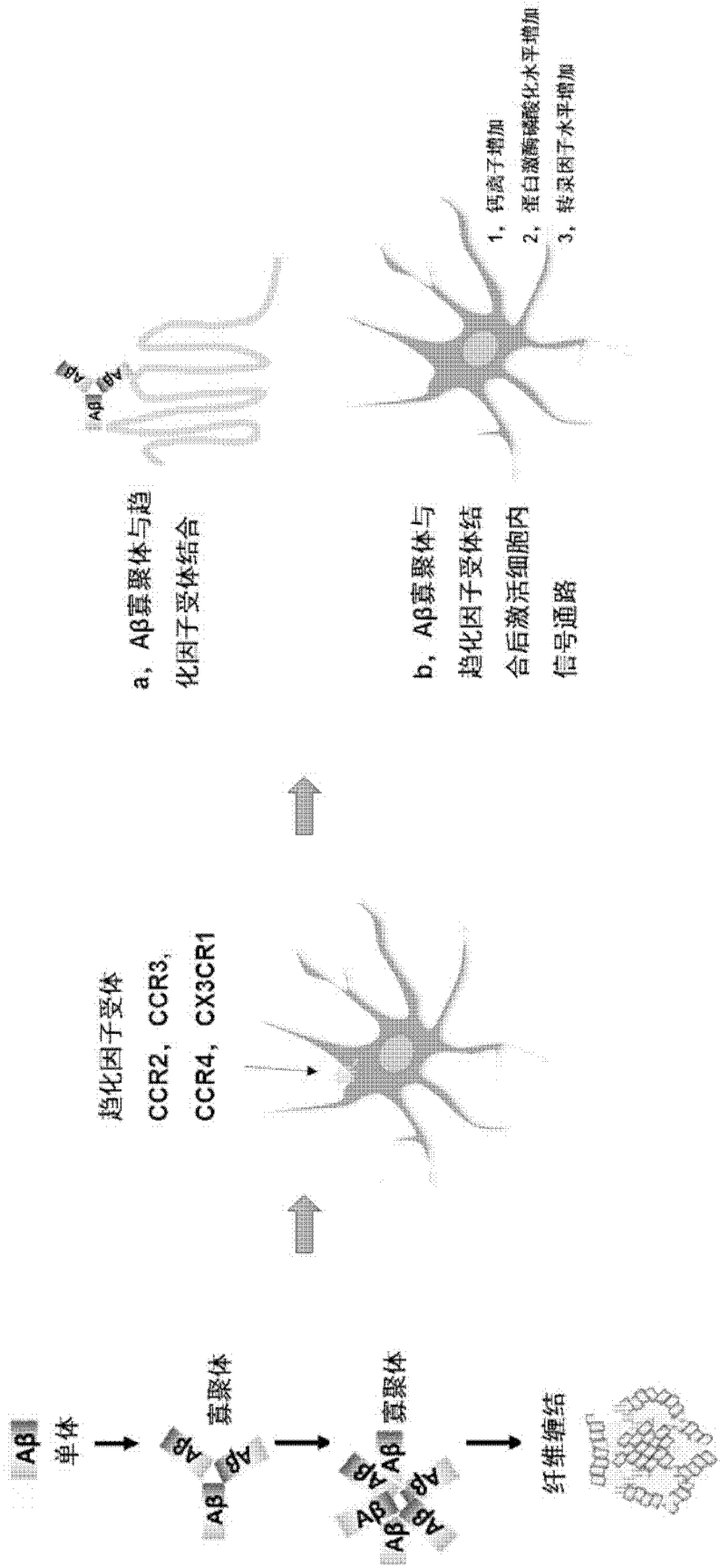


图 1

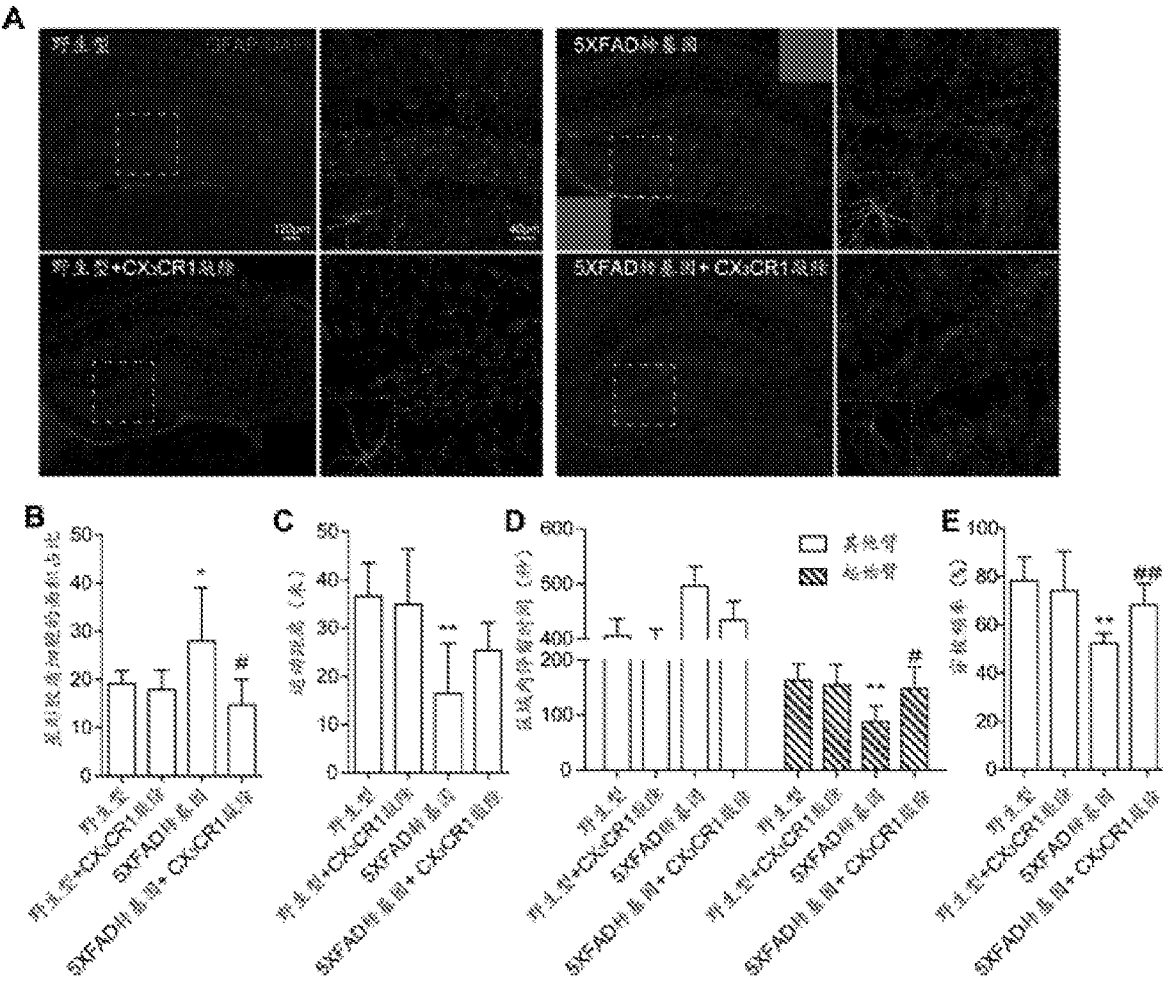


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/081167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 14/715(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61P 25/28(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)

C07K; C12N; A61K; A61P

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)

CNABS, CPRS, DWPI, SIPOABS, CNKI, NCBI, ISI WEB OF SCIENCE: 趋化因子, 受体, 阿尔兹海默, chemokine, receptor, Alzheimer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Meng Qi Xia, et al. "Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease" <i>Journal of NeuroVirology</i> , Vol. 5, 31 December 1999 (1999-12-31), entire document, especially abstract, tables 1 and 2, and reference document titles	1-8



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

09 May 2019

Date of mailing of the international search report

24 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088**
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/081167

A. 主题的分类 C07K 14/715(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61P 25/28(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) C07K; C12N; A61K; A61P 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)) CNABS、CPRS、DWPI、SIP0ABS、CNKI、NCBI、ISI Web of Science: 趋化因子, 受体, 阿尔兹海默, chemokine, receptor, Alzheimer								
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>X</td> <td>MengQi Xia, 等. "Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease" Journal of NeuroVirology, 第5卷, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), 全文, 尤其是摘要、表1、表2和参考文献的标题</td> <td>1-8</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	X	MengQi Xia, 等. "Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease" Journal of NeuroVirology, 第5卷, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), 全文, 尤其是摘要、表1、表2和参考文献的标题	1-8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求						
X	MengQi Xia, 等. "Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease" Journal of NeuroVirology, 第5卷, 1999年 12月 31日 (1999 - 12 - 31), 全文, 尤其是摘要、表1、表2和参考文献的标题	1-8						
☐ 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 5月 9日		国际检索报告邮寄日期 2019年 5月 24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 吴永庆 电话号码 +86-10-62089161						