

(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
2011 年 5 月 19 日 (19.05.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/057504 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 38/17 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/075165
- (22) 国际申请日: 2010 年 7 月 15 日 (15.07.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910219869.4 2009 年 11 月 13 日 (13.11.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 辽宁师范大学 (LIAONING NORMAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市沙河口区黄河路 850, Liaoning 116000 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李庆伟 (LI, Qingwei) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市沙河口区黄河路 850, Liaoning 116000 (CN)。 吴芬芳 (WU, Fenfang) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市沙河口区黄河路 850, Liaoning 116000 (CN)。
- (74) 代理人: 大连非凡专利事务所 (DALIAN FEIFAN PATENT AGENCY); 中国辽宁省大连市西岗区黄河路 219 外经贸大厦 2212, Liaoning 116000 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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))。

(54) Title: USE OF VARIABLE LYMPHOCYTE RECEPTOR (VLR) OF AGNATHA IN MEDICAMENT PREPARATION

(54) 发明名称: 无颌类脊椎动物可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制药中的应用

(57) Abstract: The invention provides use of variable lymphocyte receptor (VLR) of agnatha for preparing medicament, especially for preparing the medicament for diagnosing or resisting pathogenic microorganism infection and tumor.

(57) 摘要:

本发明提供了无颌脊椎动物可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制备药物中的用途, 尤其是在制造诊断或抵抗致病性微生物感染和肿瘤的药物中的用途。

WO 2011/057504 A1

说明书

发明名称：无颌类脊椎动物可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制药中的应用

[1] 技术领域

[2] 本发明涉及一种物质的用途，即无颌类脊椎动物可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制药中的用途，尤其是在制造抗致病性微生物、抗肿瘤治疗性药物及诊断中的用途。

[3] 背景技术

[4] 抗菌药是临床上使用最多、最广的药物之一，在防治感染性疾病中发挥着重要作用。但随着抗菌药物的大量滥用，致病性微生物对抗菌药物的耐药在蔓延。抗菌药物对感染患者的治疗，时常有病例出现用药无效状况。能够有效的解决这一问题，一方面需要加大力度控制抗菌药物的滥用，另一方面急需新的抗菌药物来补充。

[5] 临床上一般将传统抗肿瘤药物分为植物碱类、抗代谢类、抗生素类、烷化剂类、激素类、抗体类等。目前，常用的抗肿瘤药物已超过 80 种。近年来，单抗类和小分子酪氨酸激酶抑制剂药物推动了抗肿瘤药物的发展，而且新型药物的增速远高于传统药物。但目前我国市场上新型药物占抗肿瘤药物的份额依旧较低，临床上广泛应用的依然是传统药物。

[6] 圆口纲动物又称无颌类脊椎动物，主要包括七鳃鳗和盲鳗 2 大类。可变淋巴细胞受体 (VLR) 是在无颌类脊椎动物中发现的一种新型受体。有颌类脊椎动物通过抗体实现自身的特异性免疫，而无颌类脊椎动物通过可变淋巴细胞受体 (VLR) 实现自身的特异性免疫。可变淋巴细胞受体 (VLR) 是指通过在可变淋巴细胞受体 (VLR) 基因中随机插入富含亮氨酸的重复单元形成多样性的抗原识别受体，特异性识别不同的抗原，实现无颌类脊椎动物的适应性免疫。可变淋巴细胞受体 (VLR) 既可在无颌类脊椎动物类淋巴细胞表面表达，也存在分泌型 VLR，可分泌到血清中。分泌型 VLR 是由 4~5 个二聚体通过二硫键连接而成的四聚体或五聚体，它们分别具有 8~10 个抗原结合位点。在形态学上，与高等哺乳动物

IgM 存在高度相似性。可变淋巴细胞受体 (VLR) 对特异性抗原的亲合力比 IgG 类抗体高十几倍。其独有的特性可望像抗体类药物、甚至优于抗体类药物在抗微生物感染及抗肿瘤诊断及治疗中得到应用。迄今为止, 未见可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制药领域中应用。

[7] 发明内容

[8] 本发明发现 无颌类脊椎动物类淋巴细胞分泌产生的可变淋巴细胞受体 (VLR) 具有潜在的抗致病性微生物感染及抗肿瘤治疗及诊断等方面的应用价值。用外源抗原 (如致病性微生物、肿瘤抗原等) 免疫刺激无颌类脊椎动物, 通过基因工程及蛋白质工程手段获得能够识别并结合特定微生物及肿瘤抗原的高亲合力、高特异性可变淋巴细胞受体 (VLR)。该种受体比高等哺乳动物产生的 IgG 类抗体亲合力高十几倍。因此, 可变淋巴细胞受体 (VLR) 在识别并中和 微生物方面比抗体具更强的特异性及灵敏度, 将在致病性微生物感染诊断及抗微生物治疗中发挥作用, 同时, 在特定肿瘤抗原免疫刺激下, 这种受体对肿瘤抗原 具有的超强亲合力, 使其成为靶向肿瘤治疗及诊断的新型理想工具。

[9] 具体实施方式

[10] 用外源抗原 (如致病性微生物、肿瘤抗原等) 免疫刺激无颌类脊椎动物, 提取免疫后动物类淋巴细胞 cDNA, 从 cDNA 中克隆可变淋巴细胞受体 (VLR) 基因, 可通过酵母细胞或噬菌体表面展示技术筛选能够识别并结合特定微生物或肿瘤抗原的高亲合力、高特异性 VLR 基因, 再利用 DNA 重组技术通过原核细胞或真核细胞蛋白表达系统实现 VLR 及其重组蛋白的大量生产。以满足工业化制药原料的需要。

[11] 关于 无颌类脊椎动物可变淋巴细胞受体 (VLR) 在制药中的应用主要包括以下几方面:

[12] 1、结合生物标记技术, 此种 VLR 受体可用于装配体外诊断试剂盒, 用于致病性微生物感染诊断及针对肿瘤标志物的肿瘤发现、疗效及预后诊断, 因其对抗原的亲合力比抗体类分子高十几倍, 所以它将比传统的基于抗体类诊断试剂盒具有更高的灵敏度和检测特异性。

[13] 2、VLR 及其重组蛋白能够与微生物高特异性、高亲合力结合, 对微生物具有

中和作用，可防止微生物入侵并促进其降解及清除，从而达到治病作用。

- [14] 3、VLR 及其重组蛋白对肿瘤细胞有高度特异结合力。将 VLR 与药物、酶或放射性同位素配合在一起，借助 VLR 自动导向作用，在生物体内与特定肿瘤细胞或组织结合，并由其携带的药物产生治疗作用。VLR 比单克隆抗体具有更好的亲和力和专一性，能精确地瞄准和捕获靶细胞，特异性地与靶目标发生反应，将起到生物导弹的作用，发挥其他药物无法达到的独特和卓越效能。

权利要求书

[权利要求 1]

1. 无颌类脊椎动物可变淋巴细胞受体（VLR）在制药中的应用，其特征在于，包括 VLR 及其重组蛋白在制药中的应用。
2. 根据权利要求 1 所述的可变淋巴细胞受体（VLR）在制药中的应用，其特征在于，可变淋巴细胞受体（VLR）在致病性微生物感染诊断及制造抗致病性微生物药物中的应用。
3. 根据权利要求 1 所述的可变淋巴细胞受体（VLR）在制药中的应用，其特征在于，可变淋巴细胞受体（VLR）在肿瘤疾病诊断及制造抗肿瘤药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/075165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC: 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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge: agnatha, jawless vertebrate, variable lymphocyte receptor, VLR, drug, medline, infection, tumor, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101721680A (UNIV LIAONING NORMAL) 09 June 2010 (09.06.2010) See claims 1-3	1-3
X	WO2006083275A2 (UAB RES FOUND) 10 Aug. 2006 (10.08.2006) See pages 1-2, 13-14, 21-22, 32-33, 43	1-3
X	Brantley R. Herrin et al., Structure and specificity of lamprey monoclonal antibodies, PNAS, 12 Feb. 2008 (12.02.2008), Vol. 105, No. 6, pages 2041-2045	1-3

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 13 Oct. 2010 (13.10.2010)	Date of mailing of the international search report 28 Oct. 2010 (28.10.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer TIAN, Tian Telephone No. (86-10)62411042

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/075165

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Satoshi Tasumi et al., High-affinity lamprey VLRA and VLRB monoclonal antibodies, PNAS, 04 Aug. 2009 (04.08.2009), Vol. 106, No. 31, pages 12981-12896.	1-3
X	Max D. Cooper, A Life of Adventure in Immunobiology, Annual Review of Immunology, 16 Oct. 2009 (16.10.2009), Vol. 28, pages 1-19.	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/075165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101721680A	09.06.2010	None	
WO2006083275A2	10.08.2006	AU 2005326817 A1	10.08.2006
		EP 1773872 A2	18.04.2007
		JP 2008500064T	10.01.2008
		NZ 550772 A	30.10.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/075165

Continuation of :

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/17 (2006.01) i

A61P31/00 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/075165

A. 主题的分类

见附加页

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)

IPC: 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))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge: 无颌脊椎动物, 可变淋巴细胞受体, 药物, 感染, 肿瘤, 癌, agnatha, jawless vertebrate, variable lymphocyte receptor, VLR, drug, medline, infection, tumor, cancer

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
PX	CN101721680A (辽宁师范大学) 09. 6 月 2010 (09.06.2010) 参见权利要求 1-3	1-3
X	WO2006083275A2 (UAB RES FOUND) 10.8 月 2006 (10.08.2006) 参见说明书第 1-2、13-14、21-22、32-33、43 页。	1-3
X	Brantley R. Herrin 等, Structure and specificity of lamprey monoclonal antibodies, PNAS, 12. 2月2008 (12.02.2008), 第105卷第6期, 第2041-2045 页	1-3
X	Satoshi Tasumi 等, High-affinity lamprey VLRA and VLRB monoclonal antibodies, PNAS, 04.8 月 2009 (04.08.2009), 第 106 卷第 31 期, 第 12891-12896 页。	1-3

☒ 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
13. 10 月 2010 (13.10.2010)

国际检索报告邮寄日期
28.10 月 2010 (28.10.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

田甜
电话号码: (86-10) **62411042**

C(续). 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
X	Max D. Cooper, A Life of Adventure in Immunobiology, Annual Review of Immunology, 16.10月2009 (16.10.2009), 第28卷, 第1-19页。	1-3

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/075165

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101721680A	09.06.2010	无	
WO 2006083275 A2	10.08.2006	AU 2005326817 A1	10.08.2006
		EP 1773872 A2	18.04.2007
		JP 2008500064T	10.01.2008
		NZ 550772 A	30.10.2009

续:

A. 主题的分类

A61K38/17 (2006.01) i

A61P31/00 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i