

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01800106.8

[43] 公开日 2002 年 7 月 10 日

[11] 公开号 CN 1358099A

[22] 申请日 2001.1.24 [21] 申请号 01800106.8

[30] 优先权

[32] 2000.1.24 [33] DE [31] 10002820.9

[86] 国际申请 PCT/EP01/00746 2001.1.24

[87] 国际公布 WO01/54707 德 2001.8.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.24

[71] 申请人 马尔泰克多表位配体技术有限公司

地址 德国马格德堡

[72] 发明人 瓦尔特·舒伯特

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 氨基肽酶抑制剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及至少一种氨基肽酶抑制剂在生产治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物制剂中的应用,其中所述至少一种氨基肽酶抑制剂通过改变作为肿瘤和免疫细胞表面的蛋白质网络中的成员的至少一种表面蛋白 CD13 而引起侵入性人或动物肿瘤和/或免疫细胞极化阻断,其中所述蛋白质网络包括来自说明书中所述一组的多达 30 个表面蛋白。本发明还涉及一种药物制剂以及鉴别与至少一种氨基肽酶抑制剂联合作用的至少一种另外的抑制剂的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

# 权 利 要 求 书

---

1、至少一种氨基肽酶抑制剂在生产用于治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物中的应用，其中所述至少一种氨基肽酶抑制剂通过改变作为肿瘤细胞和/或免疫细胞表面的蛋白质网络的成员的至少一种表面蛋白 CD13，而导致侵入性人或动物肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化被阻断，其中所述蛋白质网络包括来自如下一组的多达 30 个表面蛋白：

1. CD4
2. CD8
3. HLA-DR
4. HLA-DQ
5. CD3
6. CD26
7. CD38
8. CD45RA
9. CD16
10. CD57
11. CD56
12. CD7
13. CD54
14. CD58
15. CD138
16. CD13
17. CD62L
18. CD71
19. CD11b
20. CD36
21. CD29
22. CD49d
23. CD18
24. CD49f
25. CD19
26. CD2
27. CD20
28. CD10
29. CD44
30. CD80.

2、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于所述至少一种氨基肽酶抑制剂是高苯邻二甲酰亚胺型氨基肽酶抑制剂和/或放线酰胺素和/或苯丁抑制素和/或抗体，尤其是针对所述表面蛋白的单克隆抗体。

3、前述任一项权利要求的应用，其特征在于所述免疫疾病为自身免疫病或移植器官排斥或过敏反应，尤其是呼吸道过敏反应。

4、前述任一项权利要求的应用，其特征在于为生产所说的药物，使用至少一种另外的抑制剂，其抑制至少一种不是氨基肽酶的表面蛋白。

5、前述任一项权利要求的应用，其特征在于至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂引起所述肿瘤细胞和/或免疫细胞上的至少一种表面蛋白的改变，所述表面蛋白负责与内皮细胞和/或细胞外结构、尤其是器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的粘附。

6、前述任一项权利要求的应用，其特征在于至少一种氨基肽酶

抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂引起内皮细胞的粘附能力改变。

7、前述任一项权利要求的应用，其特征在于至少一种表面蛋白、尤其是粘附分子的表达可被至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂影响。

8、一种药物制剂，其可如权利要求 1-7 利用至少一种氨基肽酶抑制剂或者至少一种氨基肽酶抑制剂和至少一种另外的抑制剂的联合而生产。

9、一种鉴别引起侵入性人或动物肿瘤细胞和/或免疫细胞极化被阻断的至少一种氨基肽酶抑制剂的方法，包括：

a) 检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞的表面的蛋白质网络的表面蛋白组合，其中该蛋白质网络包括来自如下一组的多达 30 个表面蛋白：

- |          |           |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. CD4   | 2. CD8    | 3. HLA-DR | 4. HLA-DQ | 5. CD3    |
| 6. CD26  | 7. CD38   | 8. CD45RA | 9. CD16   | 10. CD57  |
| 11. CD56 | 12. CD7   | 13. CD54  | 14. CD58  | 15. CD138 |
| 16. CD13 | 17. CD62L | 18. CD71  | 19. CD11b | 20. CD36  |
| 21. CD29 | 22. CD49d | 23. CD18  | 24. CD49f | 25. CD19  |
| 26. CD2  | 27. CD20  | 28. CD10  | 29. CD44  | 30. CD80; |

b) 用至少一种氨基肽酶抑制剂处理所述或类似肿瘤细胞和/或免疫细胞；

c) 检测位于处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面的蛋白质网络的所述表面蛋白组合；和

d) 比较步骤 a )和 c) 检测的表面蛋白组合，其中如果 a) 步骤中检测到的表面蛋白组合与 c) 检测到的表面蛋白组合之间存在表面蛋白 CD13 的至少一种改变这样的偏差，则所述至少一种氨基肽酶抑制剂会引起所述肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化阻断。

10、如权利要求 9 的方法，其特征在于所述方法在步骤 d) 之后包括一另外的步骤，其中在步骤 d) 中鉴别的至少一种氨基肽酶

抑制剂被加入到至少一种正在极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞中，并检测该至少一种正在极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞的进一步发育。

11、如权利要求 9 或 10 的方法，其特征在于所述方法在步骤之后 d) 包括一另外的步骤，其中检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的任何结合，检测用步骤 d) 鉴别的至少一种氨基肽酶抑制剂处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的任何结合，并比较所检测的结合。

12、一种鉴别至少一种抑制剂的方法，所述抑制剂与至少一种氨基肽酶抑制剂将引起侵入性的人或动物肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化阻断，所述方法包括：

a) 检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面上的蛋白质网络的表面蛋白组合，其中该蛋白质网络包含来自如下一组的多达 30 个表面蛋白：

1. CD4
2. CD8
3. HLA-DR
4. HLA-DQ
5. CD3
6. CD26
7. CD38
8. CD45RA
9. CD16
10. CD57
11. CD56
12. CD7
13. CD54
14. CD58
15. CD138
16. CD13
17. CD62L
18. CD71
19. CD11b
20. CD36
21. CD29
22. CD49d
23. CD18
24. CD49f
25. CD19
26. CD2
27. CD20
28. CD10
29. CD44
30. CD80;

b) 用至少一种不针对氨基肽酶的潜在的抑制剂处理所说的或类似的肿瘤细胞和/或免疫细胞；

c) 检测处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面上的蛋白质网络的表面蛋白组合；和

d) 比较步骤 a) 和 c) 检测的表面蛋白组合，其中如果步骤 a) 检测的表面蛋白组合与步骤 c) 检测的表面蛋白组合之间存在至少一种表面蛋白的改变的偏差，则该至少一种抑制剂可适合用于阻断肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化。

13、如权利要求 12 的方法，其特征在于所述或类似的肿瘤细胞和/或免疫细胞也用步骤 b) 中的至少一种氨基肽酶抑制剂、至少一种抑制剂和至少一种氨基肽酶抑制剂联合处理，如果步骤 a) 测定的表面蛋白组合与 c)测定的表面蛋白组合之间存在表面蛋白 CD13 的至少一种改变这样的偏差，其引起肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化阻断。

14、如权利要求 12 或 13 的方法，其特征在于所述的方法在步骤 d) 后包括一另外的步骤，其中步骤 d) 中鉴别的至少一种氨基肽酶抑制剂或者步骤 d) 中鉴别的至少一种抑制剂和至少一种氨基肽酶抑制剂联合加入到至少一种正在极化肿瘤细胞和/或免疫细胞中，并检测所述至少一种正在极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞的发育。

15、如权利要求 12—14 任一项的方法，其特征在于所述的方法在步骤 d) 后包括一另外的步骤，其中检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和器官特异的细胞外结构的任何结合，检测用步骤 d) 中鉴别的至少一种氨基肽酶抑制剂或者用步骤 d) 中鉴别的至少一种抑制剂和至少一种氨基肽酶抑制剂联合处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和器官特异的细胞外结构的任何结合，并比较所检测到的结合。

# 说明书

---

## 氨基肽酶抑制剂的应用

### 描述

本发明涉及至少一种氨基肽酶抑制剂在生产用于治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物中的应用、相关的药物制剂、鉴定至少一种氨基肽酶抑制剂的方法及鉴定与所述至少一种氨基肽酶抑制剂联合作用的至少一种另外的抑制剂的方法。

氨基肽酶是分解肽的细胞表面酶，它们被不同类型的细胞表达，它们的分子功能是降解生物活性肽等。氨基肽酶的另外的生理功能是（尤其它们的细胞功能）尚未完全证明。最近的研究表明氨基肽酶抑制剂能抑制肿瘤细胞增殖速率和侵入。这种侵入的抑制一般认为是细胞表面相关的氨基酸肽酶的蛋白催化活性的结果，其裂解细胞外基质蛋白，由此肿瘤细胞进入器官，并迁移至其中。一些已知的氨基肽酶抑制剂是放线酰胺素，苯丁抑制素和高苯邻二甲酰亚胺（homophthalimide）型的强抑制剂。

根据 J. Yoneda 等（临床实验肿瘤转移 10, 49-59, 1992），苯丁抑制素能阻止 IV 型胶原降解，因此也阻止肿瘤细胞的侵入。还揭示苯丁抑制素对肿瘤细胞粘附或迁移至细胞外基质没有影响。

在生物药理通报 22, 1010-1012, 1999 中，揭示了利用高苯邻二甲酰亚胺型 PIQ-22 氨基肽酶抑制剂阻止侵入，是由于抑制了细胞伸展的形成，这种抑制的原因尚不明确，而且 PIQ-22 不可能抑制氨基肽酶 N（以下也称 CD13）。根据现有技术，体外实验表明，用非特异基质胶分析系统，2 个氨基肽酶抑制剂放线酰胺素和苯丁抑制素（抑制 CD13）对肿瘤细胞侵入没有影响。对于苯丁抑制素，也未发现在细胞伸展形成中的效果。

特别不利的是目前现有的检测方法不能提供体外状况，这样常常

导致不理想的结果，因此单个氨基肽酶抑制剂的效果无法细致观察。通常，还不清楚是否对氨基肽酶的抑制在体内即在病人中对肿瘤是否有作用，以及是否对于某种肿瘤，氨基肽酶的抑制事实上导致相反的效果，即强化了体内的侵入行为。

而且，氨基肽酶抑制剂的已知效果的效应机制完全未知，因此，没有新的物质可开发或鉴别能够特异行使功能，只是因为它们以已知的方式干扰细胞的功能。例如，尚不能肯定氨基肽酶与那些其他的蛋白质相互作用成为一个复合体，并且这种相互作用如何编码复杂的细胞功能。结果是，尚不知道是否以及基于哪种细胞机制这种相互作用被对氨基肽酶的抑制所特异阻断，以及何种新的提示能作为临床利用这些抑制剂的根据，也不知道从这样的抑制剂中开发的任何物质。

因此，本发明的目的是提供一种氨基肽酶抑制剂，其具有预定的及可控的效果行为，其可用于生产用于治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物。本发明的另一个目的是提供一种相应的药物制剂，一种鉴别至少一种这样的氨基肽酶抑制剂的方法，及鉴别与所述至少一种氨基肽酶抑制剂联合作用的至少一种另外的抑制剂。

这些目的之一通过至少一种氨基肽酶抑制剂在生产用于治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物中的应用而实现，其中所述至少一种氨基肽酶抑制剂引起侵入的人或动物肿瘤细胞和/或免疫细胞极化阻断，所述阻断通过改变作为存在于肿瘤和/或免疫细胞表面的蛋白质网络成员的至少一种表面蛋白 CD13 而进行，所述的蛋白质网络包含来自如下一组的多达 30 个表面蛋白：

1. CD4
2. CD8
3. HLA-DR
4. HLA-DQ
5. CD3
6. CD26
7. CD38
8. CD45RA
9. CD16
10. CD57
11. CD56
12. CD7
13. CD54
14. CD58
15. CD138
16. CD13
17. CD62L
18. CD71
19. CD11b
20. CD36
21. CD29
22. CD49d
23. CD18
24. CD49f
25. CD19

26. CD2 27. CD20 28. CD10 29. CD44 30. CD80.

利用同时检测几个细胞表面蛋白的方法，已经证实氨基肽酶控制细胞表面蛋白，后者不是蛋白催化酶类，但属于粘附分子类，该粘附分子以某种组合和集合阵列对细胞的极化起到决定的作用。结果，氨基肽酶在由 30 个不同的细胞表面蛋白构成的蛋白质网络中表现为超纵坐标控制蛋白质，这些蛋白之间相互作用，控制肿瘤细胞和其他侵入细胞比如免疫细胞的极化。抑制至少一种氨基肽酶导致细胞表面的表面蛋白组合发生可复现的改变，其总是包括 CD13 的改变。利用肿瘤细胞和免疫细胞进行的细胞生物学实验研究表明，表面蛋白结合的抑制和相关改变是肿瘤细胞和免疫细胞完全阻断的结果。极化在这里的含义是指通过不同的中间状态，主要呈球型的细胞转变为椭圆型的，拉长的细胞形状的过程。这个过程包括复杂的蛋白质网络控制的形状的改变，这是细胞迁移的前提，因为只有细胞成为椭圆型时细胞才能迁移。因此极化过程可推动细胞的迁移包括侵入。

因此本发明基于如下的发现，即导致至少作为前述多达 30 个表面蛋白的网络成员的表面蛋白 CD13 改变的氨基肽酶抑制剂，非常特异地抑制侵入的起始也即最重要的步骤，因此适合用来制备非常特异地作用因此非常有效的治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物。

所述至少一种氨基肽酶抑制剂可例如是高苯邻二甲酰亚胺型氨基肽酶抑制剂和/或放线酰胺素和/或苯丁抑制素和/或抗体，尤其是针对表面蛋白的单克隆抗体。苯丁抑制素尤其通过所述的有效机制作用，与上述的设想不同，导致包括前述蛋白的蛋白质网络中的表面蛋白改变。另外，放线酰胺素，RB 3014 和针对 CD13 胞外域的单克隆抗体（SJ1D1 克隆）非常有效。

由于前面提到的氨基肽酶抑制剂，除了可导致肿瘤细胞极化，还有效地辅助抑制免疫细胞的极化，因此利用氨基肽酶抑制剂可制备

有效的治疗自身免疫病或移植器官排斥或过敏疾病的药物，尤其是呼吸道的过敏疾病。

有利的是，至少一种另外的抑制剂可用来制备药物，该抑制剂可改变和/或抑制至少一种不是氨基肽酶的表面蛋白。抑制在这里的意思是指至少一种表面蛋白的功能的一般的抑制，也可以是表达改变。利用抑制剂组合，对极化的阻断可明显增加。例如，针对 CD45RA 的抗体可作为另一个抑制剂。这个抑制剂特异增加上述的氨基肽酶抑制剂的效果，由此通过这种抑制剂组合以特异和非常有效的方式使极化受到抑制。

特别地，除了改变 CD13，至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂可引起至少一种另外的负责粘附到内皮细胞和/或细胞外结构（尤其是器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构）的肿瘤细胞和/或免疫细胞的表面蛋白的改变。至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂也可引起内皮细胞粘附功能的改变。这样，任何肿瘤细胞和/或免疫细胞结合到内皮细胞-这是极化所必需的-可被阻断。为了特异阻断侵入某种器官或在这样的器官中迁移，可使用那些特异阻断任何与器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的结合的氨基肽酶抑制剂或另外的抑制剂。

另外，更有利的是，至少一种表面蛋白（尤其是粘附分子）的表达可被至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂所影响。

前面提到的目的之一通过药物制剂来实现，所述药物制剂可利用至少一种氨基肽酶抑制剂和/或前述的至少一种氨基肽酶抑制剂和至少一种另外的抑制剂的组合而生产。

另外，前述的目的之一通过一种鉴别氨基肽酶抑制剂的方法来实现，所述氨基肽酶抑制剂导致侵入性人或动物肿瘤和/或免疫细胞的极化被阻断，这个方法中首先在未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞上

检测蛋白质网络的表面蛋白组合，其中蛋白质网络包含来自如下一组的多达 30 个表面蛋白：

1. CD4
2. CD8
3. HLA-DR
4. HLA-DQ
5. CD3
6. CD26
7. CD38
8. CD45RA
9. CD16
10. CD57
11. CD56
12. CD7
13. CD54
14. CD58
15. CD138
16. CD13
17. CD62L
18. CD71
19. CD11b
20. CD36
21. CD29
22. CD49d
23. CD18
24. CD49f
25. CD19
26. CD2
27. CD20
28. CD10
29. CD44
30. CD80.

下一步，这些或相似的肿瘤细胞和/或免疫细胞用至少一种氨基肽酶抑制剂处理。随后，检测处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面的蛋白质网络的表面蛋白组合，并与未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面的蛋白质网络的表面蛋白组合相比较。如果其中至少表面蛋白 CD13 发生改变而出现偏离，则所述至少一种氨基肽酶抑制剂引起肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化阻断。

另外一步，至少一种被鉴别的氨基肽酶抑制剂可添加至至少一种极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞中，所述至少一种极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞的进一步发育可被检测，以证明极化确实被阻断。

所述方法可另外包括一个对照步骤，其中检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的结合，检测用至少一种所鉴别的氨基肽酶抑制剂处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或器官特异的细胞外结构的结合，并且比较所检测的结合作用。如果处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞中检测的结合减少，则极化会明显被抑制，因为有效的器官特异的粘附被阻断。

以上目的之一通过一种鉴别与至少一种氨基肽酶抑制剂联合作用的导致侵入性人或动物肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化阻断的抑制剂的方法而实现，所述方法中首先检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞的表面上的蛋白质网络中的表面蛋白组合，所述蛋白质网络包括

来自前述一组的多达 30 种表面蛋白。这些或相似的肿瘤细胞和/或免疫细胞用至少一种潜在的抑制剂处理，并检测在处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞表面上的蛋白质网络的表面蛋白组合。然后，比较检测到的表面蛋白组合，如果至少一种表面蛋白发生一种改变而导致偏离，则所述至少一种抑制剂可适合用来阻断肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化。

除了利用所述至少一种抑制剂处理，所述的或同样的肿瘤细胞和/或免疫细胞也可被至少一种氨基肽酶抑制剂处理，而至少一种抑制剂和至少一种氨基肽酶抑制剂的联合将导致肿瘤细胞和/或免疫细胞的极化的阻断，如果在两步骤中检测的至少表面蛋白 CD13 发生了一种改变时，表面蛋白组合发生偏离。

所述方法还可包括另一步骤，其中至少一种鉴别的抑制剂或至少一种鉴别的抑制剂和所述至少一种氨基肽酶抑制剂的联合添加到至少一种极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞中，并检测至少一种极化的肿瘤细胞和/或免疫细胞的进一步发育。

有利的是所述方法包括一个对照步骤，其中检测未处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或到器官特异的细胞外结构的结合，并检测用至少一种被鉴别的抑制剂和/或用至少一种被鉴别的抑制剂和至少一种氨基肽酶抑制剂的联合处理的肿瘤细胞和/或免疫细胞与器官特异的内皮细胞和/或到器官特异的细胞外结构的结合，并比较检测到的结合。

一般地，检测表面蛋白组合可包括根据 DE 197 09384C 的在固体或液体物体中测定分子类别、分子基团或分子部分的自动方法的程序步骤。这些步骤中，表面蛋白可在一个或同一物体如肿瘤细胞和/或免疫细胞样本通过依次施加试剂溶液  $Y_n$  ( $n=1,2,3\dots N$ ) 用自动仪器进行检测和计量，所述程序步骤为：

- I. 从含有试剂溶液 Y1 的容器中取出第一个试剂溶液 Y1，

- II. 将所述试剂溶液 Y1 试剂到所述物体中，该物体是玻片，
- III. 使试剂溶液自动反应一段时间，
- IV. 记录预先用所述第一个试剂溶液 Y1 标记的物体的至少一种单个标记模式，
- V. 通过施加所述第一个试剂溶液 Y1 或第二个试剂溶液 Y2 或 Y1 和 Y2 的混合物重复步骤 I-IV，
- VI. 用另外的试剂溶液 Y<sub>n</sub> (n=2,3,...N) 或其混合物重复 I 到 V，  
其中

在每一次方法循环获得的标记分布模式被转变为物体的复杂分子组合模式以通过计算机图象重叠检查。

从组合模式中，可获得前述的蛋白质的存在的信息，由此如果所用试剂溶液包含针对感兴趣的蛋白质的标记物质，也可检测表面蛋白的组合。

在以上的对照步骤中，检测了是否极化被所述至少一种氨基肽酶抑制剂和/或被所述至少一种另外的抑制剂通过抑制某些分子与特定的结构的结合而阻止。这些对照步骤可采用让免疫细胞（淋巴细胞）和/或肿瘤细胞以持续细胞流的方式在 DE199 158A 所述一个特殊的仪器中通过具有特定结构的一个样本。而如果细胞没有用至少一种氨基肽酶抑制剂和或至少一种另外的抑制剂处理，细胞应结合特定结构，用至少一种氨基肽酶抑制剂和/或至少一种另外的抑制剂处理后，将没有结合，或结合减少。样本可由例如一个器官组织切片组成。

本发明的进一步特点和优势可从下列参考附图描述的测量结果中得知。

唯一的附图显示了未处理和用靶抑制剂处理的正在极化的细胞的时间段的照片图象。

在多次检测中，可鉴别 30 个上述的表面蛋白质，它们属于一个

特殊的蛋白质网络，控制肿瘤细胞和免疫细胞的早期极化。在进一步的检测中，在未处理和用氨基肽酶抑制剂放线酰胺素处理后，Karpas 细胞的蛋白质网络的表面蛋白组合被检测。为此，形成两组 Karpas 细胞 V1 和 V2，V1 组细胞保持未处理，而 V2 组细胞用放线酰胺素处理。表 2 列出存在于放线酰胺素处理和未处理的细胞上的表面蛋白组合。然而，此表和表 3、4 只给出了 30 个蛋白中的 18 个蛋白的例子，检测的蛋白标记为 1 未检测的蛋白标记为 0。

蛋白连续计数为 1 到 18，名称在表 1 中说明。

表 1

1. CD2	2. CD3	3. CD4	4. CD8	5. CD16	6. CD56
7. CD57	8. CD26	9. CD38	10. CD71	11. HLA-DR	12. HLA-DQ
13. CD11b	14. CD45RA	15. CD7	16. CD62L	17. CD36	18. CD19

表 2 到表 4 中的细胞数指 V1 组和 V2 组所检查的各 1000 个细胞。表 2 列出了总共 203 种不同的蛋白组合。

表 3 列出了只在未处理的 Karpas 细胞上发生的表面蛋白组合，其从未在放线酰胺素处理的 Karpas 细胞上发现。在表 3 中列出的蛋白组合多达 131 种。

最后，表 4 列出了那些仅在放线酰胺素处理的 Karpas 细胞上发生的表面蛋白组合。表 4 包括 60 种不同的蛋白结合。

从表 2 到表 4 可以看出，如果只检测 30 个蛋白中的 18 个蛋白，共有 394 种不同表面蛋白组合出现，其中未处理的细胞有 334 种不同的结合，处理细胞中检测到 263 种不同的结合。检测到的表面蛋白组合的改变导致细胞极化的特异阻断。

进一步的检测参考附图进行解释。(I) 显示了肿瘤细胞极化的正常细胞学过程。利用体外生命成像，记录了肉瘤细胞极化过程，其从一个初期的球型细胞形状，形成 3 个细胞伸展（三极细胞形状）和随后的三个伸展中的一个发生特异的退化（360 分钟时的白箭头）。纵轴的定义是随后的细胞迁移的前提。(II) 利用选择性的靶抑制

剂，此时一个针对 CD13 胞外域的单克隆抗体（黑箭头），完全阻止细胞极化。比较 480 分钟后的被抑制细胞照片图（II）和 480 分钟后（I）的未被抑制细胞照片图（I）可明显看出，细胞成为球型和高度粘附的。

如果放线酰胺素或苯丁抑制素用作靶抑制剂，会获得相似的结果。

表2

蛋白代码	蛋白质(1-18), 二进制																		V1	V2	
	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	于 1/1000	于 1/1000
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	196.4	153.2
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	78.2	91.9
3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	71.9	57.8
4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	40.0	62.2
5	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	50.7	37.9
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	43.0	44.3
7	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	43.0	37.8
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28.5	41.8
9	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	33.2	31.4
10	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	23.5	29.7
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	20.8	29.3
12	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	21.5	24.2
13	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	29.4	15.4
14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	13.2	22.3
15	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	15.1	17.3
16	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	17.1	15.0
17	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	15.7	15.5
18	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	14.6	9.7
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	9.8	13.4
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	14.5
21	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	11.1	6.3
22	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	9.2	6.7
23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7.5	7.4
24	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.6	5.7
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	6.6	7.3
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.1	11.0
27	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	7.5
28	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	8.9
29	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	4.9	7.0
30	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	7.7	4.0
31	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	6.8	2.9
32	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	6.1
33	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4.2	5.3
34	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	6.2	3.2
35	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	4.5	4.8
36	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.0	5.4
37	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4.2	3.9
38	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	3.6	4.3
39	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5.5	2.5

蛋白代码=每行二进制代码

40	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2.6	4.7
41	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	3.2	4.0
42	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6.5	0.8
43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	2.8
44	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.2	3.7
45	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5.7	0.6
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.7	2.5
47	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3.5	2.2
48	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3.0	2.2
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4	2.7
50	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.5	2.4
51	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2.8	2.0
52	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3.5	1.0
53	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3.1	1.0
54	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2.6	1.5
55	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2.2	2.0
56	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.2	1.7
57	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.3	2.4
58	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.7	2.9
59	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2.0	1.5
60	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2.0	1.5
61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1.8	1.6
62	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2.8	0.6
63	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.7	1.6
64	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1.2	2.1
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2.5	0.7
66	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2.2	1.0
67	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.3	1.8
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3.0	0.1
69	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1.9	1.2
70	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1.4	1.5
71	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2.2	0.7
72	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1.8	1.0
73	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1.7	1.2
74	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.4	1.4
75	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1.9	0.8
76	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.1	1.5
77	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1.1	1.4
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1.0	1.5
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2.0	0.3
80	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.7	0.6
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1.1	1.2
82	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0.7	1.4
83	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1.3	0.7
84	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1.2	0.8
85	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1.2	0.7
86	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0.7	1.2

87	0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0	1.6	0.2
88	0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0	0.6	1.2
89	0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0	0.4	1.4
90	0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0	1.6	0.1
91	0 0 1 0 0 0 0 1 1 1 0 1 0 1 1 0 0 0	1.2	0.3
92	0 0 1 0 0 0 0 1 1 0 0 1 0 0 1 0 0 0	1.0	0.6
93	0 1 1 1 0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 0	0.8	0.7
94	0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0.5	1.0
95	0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0 0 0 0	0.1	1.4
96	0 0 1 1 0 0 0 1 1 1 0 1 0 1 1 0 0 0	1.1	0.3
97	0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 1 0 0	0.7	0.7
98	0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 1 1 0 0	0.5	0.9
99	0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 0	0.5	0.9
100	0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0	1.0	0.3
101	0 1 0 0 0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 0 0 0 0	0.8	0.5
102	0 0 1 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 0	0.7	0.6
103	0 1 1 0 0 0 0 1 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0	0.6	0.7
104	0 0 1 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0	0.5	0.8
105	0 0 0 0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 0 0 0 0	0.4	0.9
106	0 0 1 1 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 1 1 0 0	0.2	1.0
107	0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0	1.0	0.2
108	0 0 1 0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 1 1 0 0	0.6	0.6
109	0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0.6	0.6
110	0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1 1 0 0 1 0 0 0	0.4	0.8
111	0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0	0.4	0.8
112	1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 1 0 0 0	0.8	0.2
113	0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1 1 0 1 1 0 0 0	0.8	0.2
114	0 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0	0.8	0.2
115	0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 1 1 0 0 1 0 0 0	0.7	0.3
116	1 0 1 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 0	0.5	0.6
117	1 0 1 1 0 0 0 1 0 0 1 1 0 1 1 0 0 0	0.5	0.6
118	1 0 1 1 0 0 1 1 0 1 1 1 0 1 1 1 0 0	0.4	0.7
119	0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0	0.8	0.1
120	0 1 1 1 0 0 0 1 1 1 1 1 0 1 1 0 0 0	0.7	0.2
121	0 0 1 0 0 0 0 1 1 0 1 1 0 0 1 0 0 0	0.7	0.2
122	0 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 1 0 0	0.6	0.3
123	0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 1 0 0 0	0.6	0.3
124	1 1 0 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 1 1 0 0	0.5	0.5
125	0 1 0 0 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 1 0 0 0	0.5	0.5
126	0 0 1 0 0 0 1 1 0 1 1 1 0 1 1 0 0 0	0.5	0.5
127	0 0 1 0 0 0 0 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0	0.5	0.5
128	1 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 0 0 0 1 1 0 0	0.2	0.7
129	0 1 1 0 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 1 0 0 0	0.2	0.7
130	1 0 1 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 0	0.6	0.2
131	1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 0	0.5	0.3
132	0 1 1 1 0 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 1 0 0	0.5	0.3
133	0 0 1 0 0 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0 0 0 0	0.5	0.3

134	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
135	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.5
136	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
137	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.5
138	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.6
139	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0.1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.6	0.1
141	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.2
142	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.2
143	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
144	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0.3
145	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
146	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.5
147	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
148	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
149	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.1
150	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.1
151	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
152	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
153	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.2
154	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
155	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.3
156	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.3
157	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.2	0.3
158	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
159	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5
160	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.5
161	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
162	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.1
163	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.1
164	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.1
165	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.1
166	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.2
167	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.2
168	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
169	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
170	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
171	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
172	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.2
173	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.3
174	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.1
175	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
176	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
177	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
178	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
179	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
180	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2

181	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
182	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
183	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.2
184	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2
185	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
186	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.2
187	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
188	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
189	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
190	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
191	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
192	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.1
193	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
194	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
195	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
196	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
197	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.1
198	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
199	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
200	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.1
201	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
202	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.1
203	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.1
																		总计	971.3	990.9

表3

蛋白代码 <sup>2</sup>	蛋白质[1-18], 二进制																		V1	V2
																			细胞数	细胞数
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	干	干
																			1/1000	1/1000
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1.7	0.0
2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1.2	0.0
3	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.8	0.0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.7	0.0
7	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.6	0.0
8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.6	0.0
9	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.0
10	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0
12	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
13	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
14	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
15	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
16	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
17	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
19	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
20	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.0
21	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
22	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
23	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
24	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.4	0.0
26	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.4	0.0
28	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
29	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
30	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
31	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.0
32	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
33	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
34	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
35	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
36	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0
37	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
38	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
39	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0

<sup>2</sup>蛋白代码=每行二进制代码

40	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
41	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
42	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
43	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
45	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
46	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
47	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.1	0.0
48	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
49	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
50	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
51	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
52	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
53	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
54	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
55	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
56	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
57	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
58	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
59	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
60	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
61	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
62	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
63	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
64	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
65	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
66	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
67	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
68	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
69	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
70	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
71	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
73	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
74	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
75	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
76	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
77	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
78	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
79	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
80	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
81	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
82	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
83	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
84	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
85	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
86	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0

87	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
88	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
89	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
90	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
91	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
92	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0			
93	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
94	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0			
95	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
96	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0			
97	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0			
98	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0			
99	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
100	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
101	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
102	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
103	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0			
104	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
105	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
106	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
107	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
108	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
109	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
110	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0			
111	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0			
112	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
113	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
114	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
115	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
116	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
117	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
118	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
119	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
120	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
121	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
122	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
123	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
124	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
125	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0			
126	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
127	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0			
128	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
129	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0			
130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0			
131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0			
																					总计	28.7	0

表4

蛋白代码 <sup>1</sup>	蛋白质 [1-18], 二进制																		V1	V2
	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	细胞数 于 1/1000
1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.6
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.8
3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.3
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.3
5	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.2
6	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
7	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.2
8	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.2
12	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
13	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
14	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
15	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
16	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
17	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
18	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
19	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
20	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
21	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
22	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
23	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
24	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
27	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
28	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
29	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
30	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
31	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
32	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
33	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
34	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0.0	0.1
35	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
36	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
37	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
38	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
39	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1

<sup>1</sup> 蛋白代码=每行二进制代码

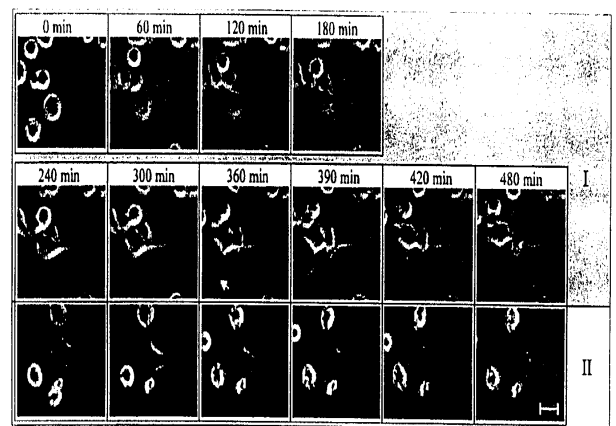
40	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
41	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
42	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
43	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
44	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
45	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
47	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
48	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
50	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
51	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
52	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
53	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
54	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
55	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
56	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
57	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
58	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
59	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
总计																		0.0	9.1	



专利名称(译)	氨基肽酶抑制剂的应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN1358099A</a>	公开(公告)日	2002-07-10
申请号	CN01800106.8	申请日	2001-01-24
[标]发明人	瓦尔特舒伯特		
发明人	瓦尔特·舒伯特		
IPC分类号	A61K31/00 A61K31/40 A61K39/395 A61K45/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 A61P37/08 C12Q1/37 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574 A61K38/00		
CPC分类号	A61K31/00 G01N33/5011 G01N33/57492 G01N33/5047 A61K31/40 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 A61P37/08		
代理人(译)	林晓红		
优先权	10002820 2000-01-24 DE		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及至少一种氨基肽酶抑制剂在生产治疗肿瘤疾病和/或免疫疾病的药物制剂中的应用,其中所述至少一种氨基肽酶抑制剂通过改变作为肿瘤和免疫细胞表面的蛋白质网络中的成员的至少一种表面蛋白CD13而引起侵入性人或动物肿瘤和/或免疫细胞极化阻断,其中所述蛋白质网络包括来自说明书中所述一组的多达30个表面蛋白。本发明还涉及一种药物制剂以及鉴别与至少一种氨基肽酶抑制剂联合作用的至少一种另外的抑制剂的方法。



靶抑制剂的应用