

权 利 要 求

1. 一种分离的多肽或其变体，其中，所述多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 7 个连续氨基酸残基组成，且包含至少 1 个（例如至少 2 个、至少 3 个、或全部 4 个）选自下列的序列：**BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 5-11 位氨基酸残基、第 16-23 位氨基酸残基、第 31-39 位氨基酸残基、或第 53-60 位氨基酸残基；

其中，所述变体与其所源自的多肽相异仅在于 1 个或几个（例如，1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个或 9 个）氨基酸残基的置换（例如，保守置换或非保守置换），且保留了其所源自的多肽的生物学功能（例如被抗 **EBV** 抗体识别并结合的活性）；

优选地，所述 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白具有如 **SEQ ID NO: 101** 所示的序列。

2. 权利要求 1 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽包含：**BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 53-60 位氨基酸残基、第 5-23 位氨基酸残基、第 16-39 位氨基酸残基、第 31-60 位氨基酸残基、第 5-39 位氨基酸残基、第 16-60 位氨基酸残基、或第 5-60 位氨基酸残基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 8 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 53-60 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 53-61 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 51-65 位氨基酸残基；

优选地，所述第 51-65 位氨基酸残基具有 **SEQ ID NO: 97** 所示的序列；

优选地，所述多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 15 个连续氨基酸残基组成。

4. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 19 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 5-23 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 1-25 位氨基酸残基；

优选地，所述第 1-25 位氨基酸残基具有 **SEQ ID NO: 102** 所示的序列；

优选地，所述多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 25 个连续氨基酸残基组成。

5. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 24 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 16-39 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 14-52 位氨基酸残基；

优选地，所述第 14-52 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO: 88 所示的序列；

优选地，所述多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 39 个连续氨基酸残基组成。

6. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 30 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 31-60 位氨基酸残基；

优选地，所述分离的多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 31-61 位氨基酸残基。

7. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 35 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 5-39 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 1-52 位氨基酸残基；

优选地，所述第 1-52 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO: 91 所示的序列；

优选地，所述多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 53 个连续氨基酸残基组成。

8. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的至少 45 个连续氨基酸残基组成，且包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 16-60 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 16-61 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 **BNLF2b** 基因编码的野生型蛋白的第 14-74 位氨基酸残基、第

11-65 位氨基酸残基、或第 11-74 位氨基酸残基；

优选地，所述第 14-74 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO:90 所示的序列；

优选地，所述第 11-65 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO: 103 所示的序列；

优选地，所述第 11-74 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO: 104 所示的序列；

优选地，所述多肽由 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的至少 61 个、至少 55 个或至少 64 个连续氨基酸残基组成。

9. 权利要求 1 或 2 所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的至少 56 个连续氨基酸残基组成，且包含 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的第 5-60 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的第 5-61 位氨基酸残基；

优选地，所述多肽包含 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的第 1-74 位氨基酸残基；

优选地，所述第 1-74 位氨基酸残基具有 SEQ ID NO: 89 所示的序列；

优选地，所述多肽由 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的至少 74 个连续氨基酸残基组成。

10. 权利要求 1-9 任一项所述的分离的多肽或其变体，其中，所述分离的多肽由选自下列的序列组成：BNLf2b 基因编码的野生型蛋白的第 51-56 位氨基酸残基、第 1-25 位氨基酸残基、第 14-52 位氨基酸残基、第 1-52 位氨基酸残基、第 14-74 位氨基酸残基、第 11-65 位氨基酸残基、第 11-74 位氨基酸残基、或第 1-74 位氨基酸残基。

11. 权利要求 1-10 任一项所述的分离的多肽或其变体，其中，所述变体不包括在相应于如下位置的氨基酸位置中的氨基酸置换，所述如下位置参考由 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白所示的氨基酸位置：6、9、10、11、16、31、33、38、39、53、54、56、57、58、59、95、96、97。

12. 权利要求 1-11 任一项所述的分离的多肽或其变体，其中，所述变体在相应于如下位置的氨基酸位置中的一处或多处（例如 1 处，2 处，3 处或 4 处）包含氨基酸置换，所述如下位置参考由 BNLf2b 基因编码的野生型蛋白所示氨基酸位置：5、7、8、12、13、14、15、19、22、24、25、32、34、35、36、37、40、41、42、52、55、60、61、89、

91、93 或 98;

优选地, 所述变体在相应于如下位置的氨基酸位置中的一处或多处(例如 1 处, 2 处, 3 处或 4 处)包含氨基酸置换, 所述如下位置参考由 BNL2b 基因编码的野生型蛋白所示氨基酸位置: 5、7、8、12、13、14、22、25、32、34、35、36、40、41、42、52、55、60、61、89、91、93 或 98。

13. 权利要求 1-11 任一项所述的分离的多肽或其变体, 其中, 所述变体包含选自下列的 1 个或几个(例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个)氨基酸置换: 在相应于位置 5 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 7 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 8 的位置上的氨基酸置换为 G, 在相应于位置 12 的位置上的氨基酸置换为 G、T、D 或 S, 在相应于位置 13 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 14 的位置上的氨基酸置换为 G, 在相应于位置 15 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 22 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 24 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 25 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 32 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 34 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 35 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 36 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 37 的位置上的氨基酸置换为 A、N、Q、S 或 R, 在相应于位置 40 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 41 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 42 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 52 的位置上的氨基酸置换为 K、H、A、S 或 D, 在相应于位置 55 的位置上的氨基酸置换为 S, 在相应于位置 60 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 61 的位置上的氨基酸置换为 K、H、S 或 A, 在相应于位置 89 的位置上的氨基酸置换为 A 或 T, 在相应于位置 91 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 93 的位置上的氨基酸置换为 Q, 在相应于位置 98 的位置上的氨基酸置换为 A;

优选地, 所述变体包含选自下列的 1 个或几个(例如, 1 个、2 个、3 个或 4 个)氨基酸置换: 在相应于位置 5 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 7 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 8 的位置上的氨基酸置换为 G, 在相应于位置 12 的位置上的氨基酸置换为 G、T、D 或 S, 在相应于位置 13 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 14 的位置上的氨基酸置换为 G, 在在相应于位置 22 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 25 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 32 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 34 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 35 的位置上的氨基酸置换为

A, 在相应于位置 36 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 40 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 41 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 42 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 52 的位置上的氨基酸置换为 K、H、A、S 或 D, 在相应于位置 55 的位置上的氨基酸置换为 S, 在相应于位置 60 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 61 的位置上的氨基酸置换为 K、H、S 或 A, 在相应于位置 89 的位置上的氨基酸置换为 A 或 T, 在相应于位置 91 的位置上的氨基酸置换为 A, 在相应于位置 93 的位置上的氨基酸置换为 Q, 在相应于位置 98 的位置上的氨基酸置换为 A。

14. 权利要求 1-13 任一项所述的分离的多肽或其变体, 其中, 所述分离的多肽由 BNL2b 基因编码的野生型蛋白的不多于 97 个 (例如, 不多于 96 个, 不多于 95 个, 不多于 94 个, 不多于 93 个, 不多于 92 个, 不多于 91 个, 不多于 90 个, 不多于 89 个, 不多于 88 个, 不多于 87 个, 不多于 86 个, 不多于 85 个, 不多于 84 个, 不多于 83 个, 不多于 82 个, 不多于 81 个, 不多于 80 个, 不多于 79 个, 不多于 78 个, 不多于 76 个, 不多于 75 个, 或不多于 74 个) 的连续氨基酸残基组成。

15. 权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体, 其中, 所述分离的多肽或其变体连接于固相载体表面, 或者带有可与固相载体连接的修饰基团;

优选地, 所述修饰基团是生物素或亲和素;

优选地, 所述固相载体选自磁珠或微量滴定板 (例如微孔板或酶标板)。

16. 权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体, 其中, 所述分离的多肽或其变体带有可检测的标记;

优选地, 所述可检测的标记选自酶 (例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)、化学发光试剂 (例如吖啶酯类化合物)、荧光染料或生物素。

17. 一种分离的核酸分子, 其包含编码权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体的核苷酸序列。

18. 一种载体, 其包含权利要求 17 所述的分离的核酸分子。

19. 一种宿主细胞，其包含权利要求 17 所述的分离的核酸分子或权利要求 18 所述的载体。

20. 一种试剂盒，其包含捕获试剂，所述捕获试剂选自权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体；

优选地，所述试剂盒还包含使用所述分离的多肽或其变体作为捕获试剂来测定来自受试者的样品中对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平，并任选地确定所述受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中的说明书；

优选地，所述捕获试剂选自权利要求 15 所述的分离的多肽或其变体；

优选地，所述受试者是哺乳动物，例如人。

21. 权利要求 20 所述的试剂盒，其还包含检测试剂，其中，所述检测试剂选自权利要求 16 所述的分离的多肽或其变体。

22. 权利要求 20 所述的试剂盒，其还包含检测试剂，其中，所述检测试剂选自带有可检测的标记的二级抗体；

优选地，所述可检测的标记选自酶（例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶）、化学发光试剂（例如吖啶酯类化合物）、荧光染料或生物素；

优选地，所述二级抗体对待测抗体所来自的物种（例如人）的抗体是特异的；

优选地，所述二级抗体是抗-免疫球蛋白抗体；

优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体选自抗 **IgG** 抗体、抗 **IgM** 抗体、抗 **IgA** 抗体。

23. 权利要求 20-22 任一项所述的试剂盒，其中，所述试剂盒还包含一种或多种选自下列的试剂或装置：(i)用于收集或贮存来自受试者的样品的装置（例如采血装置）；(ii)用于进行所述测定所需的其他试剂(例如缓冲液，稀释液，封闭液，和/或标准品)。

24. 用于确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中的方法，其包括：

(1) 测定来自所述受试者的样品中对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平；
和，

(2) 将所述水平与参考值比较；

优选地，如果所述水平高于参考值的话，则判断所述受试者患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中；

优选地，通过免疫学测定来测定所述样品中对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平；

优选地，所述免疫学测定选自酶免疫测定法（例如 **ELISA**）、化学发光免疫分析法、荧光免疫分析法或放射免疫测定法。

25. 权利要求 24 所述的方法，其中，所述测定包括使用权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体作为捕获试剂；

优选地，所述捕获试剂选自权利要求 15 所述的分离的多肽或其变体。

26. 权利要求 25 所述的方法，其中，步骤(1)包括以下步骤：

(1a) 将来自所述受试者的样品与捕获试剂接触，以获得抗原-抗体免疫复合物；所述捕获试剂选自权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体；

(1b) 测定步骤(1a)获得的抗原-抗体免疫复合物的量；

优选地，在步骤(1b)中，通过免疫学检测来测定所述免疫复合物的量；

优选地，所述免疫学检测选自酶免疫测定法（例如 **ELISA**）、化学发光免疫分析法、荧光免疫分析法或放射免疫测定法；

优选地，所述捕获试剂选自权利要求 15 所述的分离的多肽或其变体。

27. 权利要求 26 所述的方法，其中，在步骤(1b)中，使用检测试剂来检测所述免疫复合物的量，所述检测试剂选自权利要求 16 所述的分离的多肽或其变体。

28. 权利要求 26 所述的方法，其中，在步骤(1b)中，使用检测试剂来检测所述免疫复合物的量，所述检测试剂选自带有可检测的标记的二级抗体；

优选地，所述可检测的标记选自酶（例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶）、化学发光试剂（例如吖啶酯类化合物）、荧光染料或生物素；

优选地，所述二级抗体对待测抗体所来自的物种（例如人）的抗体是特异的；

优选地，所述二级抗体是抗-免疫球蛋白抗体；

优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体选自抗 **IgG** 抗体、抗 **IgM** 抗体或抗 **IgA** 抗体；优选

地，所述抗-免疫球蛋白抗体是抗 IgG 抗体。

29. 权利要求 24-28 任一项所述的方法，其中，所述样品是血液样品，例如全血、血浆或血清。

30. 权利要求 24-29 任一项所述的方法，其中，所述受试者是人。

31. 权利要求 24-30 任一项所述的方法，其还包括：

在步骤(1)之前，提供来自所述受试者的样品；和/或

在步骤(2)之后，给被判断为患有鼻咽癌或处于鼻咽癌的风险中的受试者施用治疗有效量的可治疗鼻咽癌的抗肿瘤疗法（例如，化学疗法、放射疗法和/或免疫疗法）。

32. 能够测定对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平的试剂在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中；

优选地，所述试剂能够通过免疫学测定来测定对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平；优选地，所述免疫学测定选自酶免疫测定法（例如 **ELISA**）、化学发光免疫分析法、荧光免疫分析法或放射免疫测定法；

优选地，所述受试者是人；

优选地，所述样品是血液样品，例如全血、血浆或血清；

优选地，所述试剂盒通过权利要求 24 所述的方法来确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中。

33. 权利要求 32 所述的用途，其中，所述能够测定对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平的试剂包含捕获试剂，所述捕获试剂选自权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体；

优选地，所述捕获试剂选自权利要求 15 所述的分离的多肽或其变体；

优选地，所述试剂盒通过权利要求 25 或 26 所述的方法来确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中。

34. 权利要求 33 所述的用途，其中，所述能够测定对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异

性的抗体的水平的试剂还包含检测试剂，所述检测试剂选自权利要求 16 所述的分离的多肽或其变体；

优选地，所述试剂盒通过权利要求 27 所述的方法来确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中。

35. 权利要求 33 所述的用途，其中，所述能够测定对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的水平的试剂还包含检测试剂，所述检测试剂选自带有可检测的标记的二级抗体；

优选地，所述可检测的标记选自酶（例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶）、化学发光试剂（例如吖啶酯类化合物）、荧光染料或生物素；

优选地，所述二级抗体对待测抗体所来自的物种（例如人）的抗体是特异的；

优选地，所述二级抗体是抗-免疫球蛋白抗体；

优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体选自抗 **IgG** 抗体、抗 **IgM** 抗体或抗 **IgA** 抗体；优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体是抗 **IgG** 抗体；

优选地，所述试剂盒通过权利要求 28 所述的方法来确定受试者是否患有鼻咽癌或是否处于鼻咽癌的风险中。

36. 用于检测样品中的对 **BNLF2b** 基因编码的蛋白特异性的抗体的方法，其包括以下步骤：

(1) 将所述样品与捕获试剂接触，以获得抗原-抗体免疫复合物；所述捕获试剂选自权利要求 1-14 任一项所述的分离的多肽或其变体；

(2) 测定步骤(1)获得的抗原-抗体免疫复合物的量；

优选地，在步骤(2)中，通过免疫学检测来测定所述免疫复合物的量；

优选地，所述免疫学检测选自酶免疫测定法（例如 **ELISA**）、化学发光免疫分析法、荧光免疫分析法或放射免疫测定法；

优选地，所述捕获试剂选自权利要求 15 所述的分离的多肽或其变体。

37. 权利要求 36 所述的方法，其中，在步骤(2)中，使用检测试剂来检测所述免疫复合物的量，所述检测试剂选自权利要求 16 所述的分离的多肽或其变体。

38. 权利要求 36 所述的方法，其中，在步骤(2)中，使用检测试剂来检测所述免疫复合物的量，所述检测试剂选自带有可检测的标记的二级抗体；

优选地，所述可检测的标记选自酶（例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶）、化学发光试剂（例如吖啶酯类化合物）、荧光染料或生物素；

优选地，所述二级抗体对待测抗体所来自的物种（例如人）的抗体是特异的；

优选地，所述二级抗体是抗-免疫球蛋白抗体；

优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体选自抗 IgG 抗体、抗 IgM 抗体或抗 IgA 抗体；优选地，所述抗-免疫球蛋白抗体是抗 IgG 抗体。

39. 权利要求 1-16 任一项所述的分离的多肽或其变体在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于检测样品中的对 BNL2b 基因编码的蛋白特异性的抗体。