

用于检测鼻咽癌预后的抗体组合、系统及应用

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种用于预测鼻咽癌预后的抗体组合、系统及应用。

背景技术

鼻咽癌是一种独特的头颈部肿瘤，好发于华南地区，也被称之为“广东瘤”。鼻咽癌发病于鼻咽部，起病隐匿，诊断时多为中晚期。

目前鼻咽癌的发病机制尚未完全明确，国内外各项研究均表明鼻咽癌与 EB 病毒感染密切相关。EB 病毒在人群中的感染非常普遍，据报道全球约有 95% 以上的成年人携带有 EB 病毒，多项研究表明 EB 病毒与鼻咽癌、胃癌、恶性淋巴瘤等多种肿瘤相关，为此 WHO 将其归为 I 类致癌物。几乎所有的鼻咽癌患者均为 EB 病毒阳性，EB 病毒感染宿主后，进入潜伏感染期和复制分裂期，其中潜伏感染期主要表达 EB 病毒相关核抗原和潜伏膜蛋白，裂解复制期主要表达病毒壳抗原、早期细胞内抗原、早期膜抗原及晚期相关抗原。在鼻咽癌肿瘤组织内 EB 病毒潜伏在鼻咽癌肿瘤细胞内，从潜伏期被激活进入裂解周期，释放大量的病毒颗粒，可能被周围浆细胞分泌的抗体所识别。因此，鼻咽癌内的抗体既可以识别病毒颗粒，清除 EB 病毒阳性的肿瘤细胞，也具有潜在预测疾病状态的能力。

传统的方法是检测鼻咽癌患者外周血中的 EB 病毒相关抗体滴度，与肿瘤内 EB 病毒的活动状态有所差异，直接检测肿瘤组织中的抗体滴度可能更好地反映疾病状态。

发明内容

针对以上要解决的技术问题，本发明的一个目的是提供一种用于预测鼻咽癌预后的抗体或抗体组合。

本发明的另一个目的是提供一种用于预测鼻咽癌预后的系统。

本发明的再一个目的是提供所述用于预测鼻咽癌预后的抗体组合的应用。

为实现上述目的，本发明提供了一种用于检测鼻咽癌预后的抗体组合，所述抗体组合包括 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 中的至少一种。

上述八种抗体成分，既可以单独用于预测鼻咽癌的预后，也可以多种任意组合用于预测鼻咽癌的预后。

另一方面，本发明还提供了所述的抗体组合在制备鼻咽癌预后确定试剂中的应用。

另一方面，本发明还提供了用于定量本发明所述的抗体组合的试剂在制备鼻咽癌预后确

定试剂中的应用。

优选地，用于定量本发明所述抗体组合的试剂为定量抗体重链 mRNA 或蛋白的试剂。试剂也可以是其他可反映标志物 mRNA 或蛋白表达量的试剂、芯片或其他方法。

另一方面，本发明还提供了一种用于预测鼻咽癌预后的系统，其包括：

- 5 抗体重链定量装置，其用于确定权利要求 1 所述的抗体组合的重链的表达量；
数据分析装置，其基于所述抗体重链的表达量，计算确定鼻咽癌的预后；
结果输出装置，其用于输出计算的预后结果。

优选地，表达量可以是不同方法确定的表达量，优选为无量纲处理后的表达量，方便进行数据分析处理。

- 10 在一些实例中，所述抗体重链定量装置包括定量检测标志物 mRNA 或蛋白表达量的试剂、芯片、检测装置、试剂盒。

在一些实例中，通过定量所述抗体重链的基因 mRNA 或蛋白表达量得到所述抗体重链的表达量。

- 15 在一些实例中，在基因水平上定量检测标志物 mRNA 的试剂包括但不限于表达芯片、mRNA 测序装置、qPCR 基因检测装置以及 Nanostring 技术基因检测装置等。在蛋白水平上定量标志物蛋白的方法包括但不限于酶联免疫反应（ELISA）、放射免疫反应（IRA）、免疫组化染色、蛋白质印迹、电泳、液相色谱-质谱/质谱（LC-MS/MS）等。

- 20 在一些实例中，通过定量各成分特征基因 mRNA 或蛋白表达量，对各成分全部特征基因的 mRNA 表达量进行单样本基因富集分析(single-sample Gene Set Enrichment Analysis, ssGSEA)，即可计算出各成分的表达量。将不同方法确定的 mRNA 或蛋白表达量归一化。

在一些实例中，所述 IGHM 的表达量低于 182.125 时判定为高风险，高于 182.125 时判定为低风险。

在一些实例中，所述 IGHD 的表达量低于 2.985 时判定为高风险，高于 2.985 判定为低风险。

- 25 在一些实例中，所述 IGHA1 的表达量低于 756.34 时判定为高风险，高于 756.34 判定为低风险。

在一些实例中，所述 IGHA2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 判定为低风险。

- 30 在一些实例中，所述 IGHG1 的表达量低于 9570.435 时判定为高风险，高于 9570.435 判定为低风险。

在一些实例中，所述 IGHG2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 判定

为低风险。

在一些实例中，所述 IGHG3 的表达量低于 558.075 时判定为高风险，高于 558.075 时判定为低风险。

5 在一些实例中，所述 IGHG4 的表达量低于 437.92 时判定为高风险，高于 437.92 时判定为低风险。

在一些实例中，也可以采用其他已知的方法来确定具体的风险阈值。

本发明通过计算八种抗体重链的特征基因或蛋白质的表达量，可以对鼻咽癌患者进行临床预后预测，有助于对患者实行个体化治疗，提高生存获益。

10 附图说明

图 1 示出了根据鼻咽癌患者血浆中 EB 病毒滴度将患者分为高和低两组中肿瘤内的 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 抗体重链表达量（上图，A）；根据鼻咽癌患者肿瘤内 EB 病毒滴度将患者分为高和低两组中肿瘤内的 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 抗体重链表达量（下图，B）。

15 图 2 示出了根据 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 表达量将 NPC 患者划分为高组和低组，Kaplan-Meier（KM）生存曲线分析展示了两组患者的无进展生存的差异；其中，（A）IGHM，（B）IGHD，（C）IGHA1，（D）IGHA2，（E）IGHG1，（F）IGHG2，（G）IGHG3，（H）IGHG4。

20 具体实施方式

为了能够更清楚地理解本发明的上述目的、特征和优点，下面结合附图和具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述。本领域技术人员应该明了，所述实施例仅仅是帮助理解本发明，不应视为对本发明的具体限制；下述实施例中所使用的测序和分析方法如无特殊说明，均为常规方法。

25 下面将结合具体实验进一步阐述本发明，应理解，以下内容仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的保护范围。

实施例

对 59 例于中山大学肿瘤防治中心初治的鼻咽癌患者，在治疗前通过鼻咽镜活检取到鼻咽癌肿瘤组织样本，并对每个样本进行 mRNA 转录组测序，得到每个样本的基因表达谱。同时
30 检测这 59 例患者外周血和肿瘤组织的 EB 病毒拷贝数，分别以 1000 拷贝/mL 和中位值为界限，将患者分为 EB 病毒高和低两组。

图 1 示出了根据鼻咽癌患者血浆中 EB 病毒滴度将患者分为高和低两组中肿瘤内的 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 抗体重链表达量（上图，A）；根据鼻咽癌患者肿瘤内 EB 病毒滴度将患者分为高和低两组中肿瘤内的 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 抗体重链表达量（下图，B）。图中，
5 对于每一种抗体，左侧为 EB 病毒高患者（即，EB 病毒滴度 ≥ 1000 拷贝/mL），右侧为 EB 病毒低患者（即，EB 病毒滴度 < 1000 拷贝/mL），纵坐标为 TPM（Transcripts Per Million）均一化（+0.001）和取对数后的值。

从图 1 中可以看出，在鼻咽癌患者血浆和肿瘤组织内，相较于 EB 病毒高患者，IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 抗体重链在 EB 病毒低患者中表
10 达显著下降（ < 0.05 ）。

结合已发表的 88 例鼻咽癌患者的转录组数据（GSE102349），对 147 例鼻咽癌患者（来自中山大学肿瘤防治中心）的八种抗体重链基因的表达进行分析，利用接受者操作特性（receiver operating characteristic, ROC）曲线寻找每个抗体重链基因表达量的最优解作为界值，将八种抗体 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 重链
15 基因分成高表达组与低表达组，并进行生存分析，探索八种抗体重链基因高表达组对比于低表达组的无进展生存（progression-free survival, PFS）情况。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制，cox 检验统计学意义。

结果如图 2 所示，八种抗体重链的基因高表达时，鼻咽癌患者的预后相比于低表达组患者要更好（ $P < 0.05$ ）。

20 综合上述结果可以看出，八种抗体重链 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 能够作为鼻咽癌患者的预后因素，具有良好的预后判断的价值。

在判定高风险时，可采用以下标准：IGHM 的表达量低于 182.125 时判定为高风险，高于 182.125 时判定为低风险；IGHD 的表达量低于 2.985 时判定为高风险，高于 2.985 判定为低风险；IGHA1 的表达量低于 756.34 时判定为高风险，高于 756.34 时判定为低风险；IGHA2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 时判定为低风险；IGHG1 的表达量低于 9570.435 时判定为高风险，高于 9570.435 时判定为低风险；IGHG2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 时判定为低风险；IGHG3 的表达量低于 558.075 时判定为高风险，高于 558.075 时判定为低风险；IGHG4 的表达量低于 437.92 时判定为高风险，高于 437.92 时判定为低风险。

30 也可以采用其他已知的方法来确定具体的风险阈值。

以上实施例仅是范例性的，并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理

解的是，在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换，但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

权 利 要 求 书

1. 一种用于检测鼻咽癌预后的抗体组合，其特征在于，所述抗体组合包括 IGHM、IGHD、IGHA1、IGHA2、IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHG4 中的至少一种。
2. 权利要求 1 所述的抗体组合在制备鼻咽癌预后确定试剂中的应用。
3. 用于定量权利要求 1 所述的抗体组合的试剂在制备鼻咽癌预后确定试剂中的应用。
- 5 4. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于，用于定量所述抗体组合的试剂为定量抗体重链 mRNA 或蛋白的试剂。
5. 一种用于预测鼻咽癌预后的系统，其包括：
抗体重链定量装置，其用于确定权利要求 1 所述的抗体组合的重链的表达量；
数据分析装置，其基于所述抗体重链的表达量，计算确定鼻咽癌的预后；
10 结果输出装置，其用于输出计算的预后结果。
6. 根据权利要求 5 所述的系统，其特征在于，所述抗体重链定量装置包括定量检测标志物 mRNA 或蛋白表达量的试剂、芯片、检测装置、试剂盒。
7. 根据权利要求 6 所述的系统，其特征在于，通过定量所述抗体重链的基因 mRNA 或蛋白表达量得到所述抗体重链的表达量。
- 15 8. 根据权利要求 6 所述的系统，其特征在于，所述 IGHM 的表达量低于 182.125 时判定为高风险，高于 182.125 时判定为低风险；所述 IGHG 的表达量低于 2.985 时判定为高风险，高于 2.985 判定为低风险；所述 IGHA1 的表达量低于 756.34 时判定为高风险，高于 756.34 时判定为低风险；所述 IGHA2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 时判定为低风险；所述 IGHG1 的表达量低于 9570.435 时判定为高风险，高于 9570.435 时判定为低风险；所述 IGHG2 的表达量低于 560.23 时判定为高风险，高于 560.23 时判定为低风险；所述 IGHG3 的表达量低于 558.075 时判定为高风险，高于 558.075 时判定为低风险；所述 IGHG4 的表达量低于 437.92 时判定为高风险，高于 437.92 时判定为低风险。
- 20
- 25