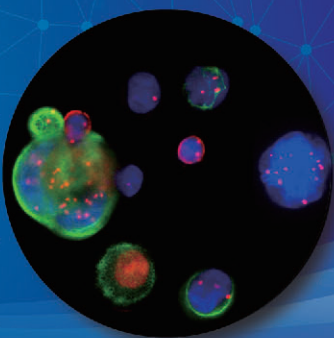




SE-i-FISH[®] 一种全新的整合技术用于
检测与分析 CTC、CTEC 及其亚类细胞



赛特生物医药科技有限公司

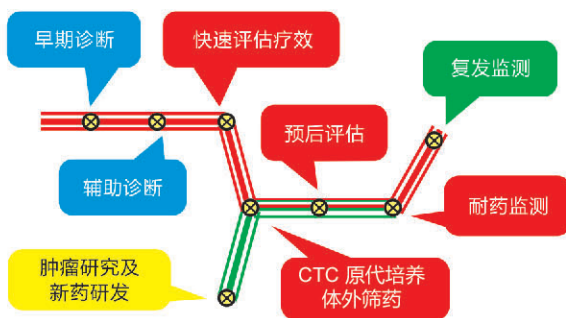
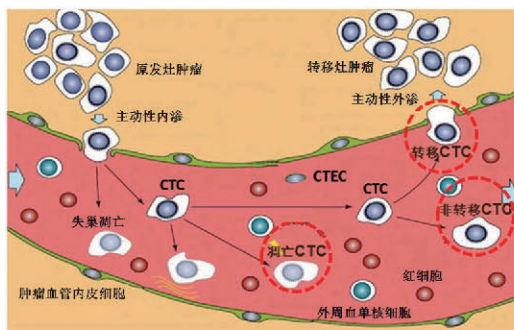




赛特生物 (CytoIntelligen) 长期以来和美国 Cytelligen 公司共同与国内、外多家单位的广大医生和科研人员密切合作, 积极从事与循环肿瘤细胞 (CTC) 相关的新技术开发、临床应用与科学研究。其中, 用于检测各种 CTC 及 CTEC 亚类细胞的 SE-i•FISH® 系列产品以其高灵敏, 高特异的独特技术优势, 已被国内外众多用户广泛采用, 为肿瘤的防治及相关的转化医学研究提供了有力支持。

- **广泛应用** – 国际顶级期刊“科学”杂志已将独特的 SE-i•FISH® 作为具有代表性的 CTC 检测技术向全球读者进行了报道 (Science 2013,341:415), 并被国家肿瘤转化医学服务平台作为唯一的 CTC 检测技术向广大读者推荐
- **多重选择** – 我们既提供包含多种检测指标的 CTC 产品与技术服务供用户选择, 同时, 根据用户的不同需要, 我们也积极帮助开发新的技术与产品
- **知识产权** – 赛特生物 CTC 差相富集及 i•FISH® 检测技术拥有两项国家发明专利, 并已获得国家商标局颁发的商标证书

CTC 与 CTEC



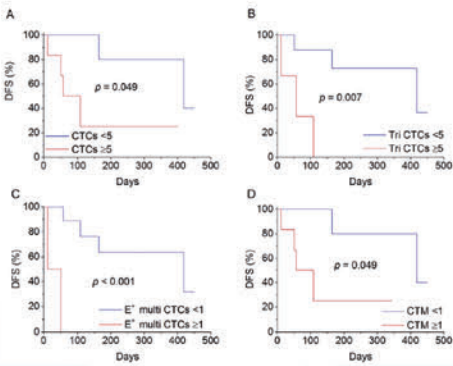
癌症早期, 某些异倍体的“播散型休眠肿瘤细胞” (dormant early disseminated cancer cells, eDCCs) 即已存在于血液中 (Harper et al., 2016 Nature 540:558)。当肿瘤生长到一定时期, 一些肿瘤细胞从实体瘤上脱落入血, 形成循环肿瘤细胞 CTC。与此同时, 具有肿瘤细胞特性的肿瘤血管内皮细胞也会脱落入血, 形成循环肿瘤血管内皮细胞 CTEC。CTC 和 CTEC 可由血液带至远端器官, 形成新的转移灶, 所以 CTC、CTEC 与肿瘤的早期生成及后期的转移、复发等有着极为密切的关系。目前, CTC、CTEC 检测在国内外已被广泛用于肿瘤早期诊断、疗效评估、预后判断, 以及肿瘤耐药与复发的实时监测。

肿瘤早期诊断

在癌症早期，外周血中也可以检测出染色体异倍体的肿瘤细胞，将传统体检项目和 CTC 检测完美结合，可用于肿瘤早期诊断

术后肿瘤复发风险评估

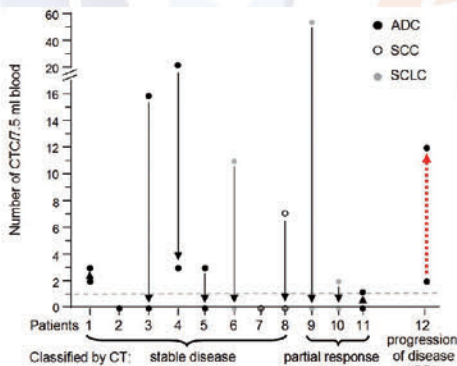
动态监测手术前、后 CTC 数目变化，可以评估术后肿瘤复发风险，并作为化疗方案的参考



肝癌术后 CTC 数目升高与肿瘤快速复发高度相关。其中小细胞 CTC、EpCAM⁺ CTC、癌栓 CTM 等 CTC 亚类细胞与转移复发密切相关 (北京清华长庚、北大肿瘤医院、赛特生物 *Cancer Lett* (2018) 412:99)

患者疗效评估

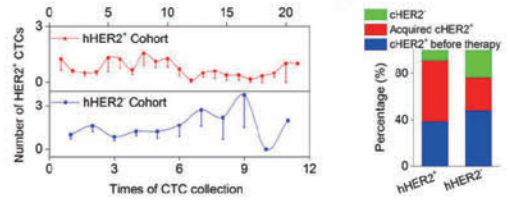
动态监测患者放化疗、靶向、免疫治疗前后 CTC 的数目变化，可以评估治疗效果



肺癌患者第一疗程化疗后 CTC 数目变化与第二疗程后影像学 (CT) 评估有很好的相关性 (北京协和医院肺癌中心、赛特生物 *J.Thorac. Oncol.* (2009) 4:30)

肿瘤个体化用药指导

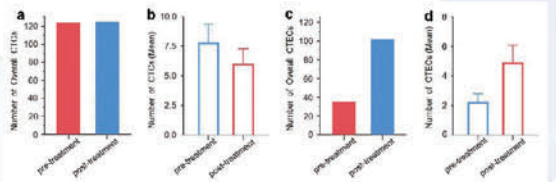
iFISH 动态监测 CTC 表面 HER2、PD-L1 等靶点蛋白表达，指导临床用药



病理穿刺的胃癌组织 HER2 阳性率 12%，动态监测的 CTC HER2 阳性率高达 76%。CTC HER2⁺ 患者采用靶向联合化疗可显著降低 CTC 总数 (北京肿瘤医院、赛特生物 *Clin Cancer Res* (2018) 24(21):5261-5271)

肿瘤耐药监测

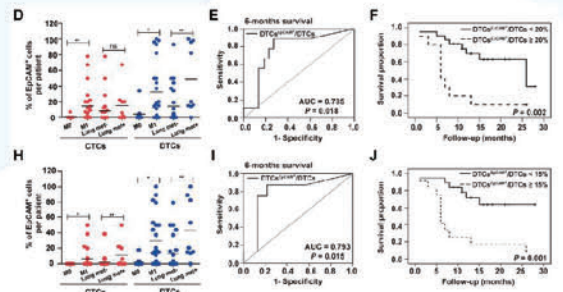
动态监测外周血异倍体 CTC、CTEC 及相关亚类细胞，可实时监测肿瘤耐药



PD-L1⁺ CTEC 具有对免疫治疗 O 药耐药特性。多倍体 (≥4 倍体) PD-L1⁺ CTEC 呈内源性耐药，而三倍体 PD-L1⁺ CTEC 呈诱发性耐药 (北京胸科医院、赛特生物 *Cancer Lett* (2020) 469:355-366)

肿瘤转移与复发监测

通过周期性检测 CTC 的数量及相关亚类细胞，可以监测肿瘤转移、复发

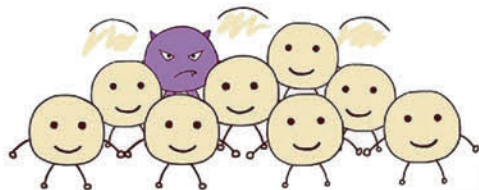


EpCAM⁺ 异倍体小细胞 CTC 与骨髓 DTC 在乳腺癌远端转移中起主要作用，监测这类细胞可有效评估肿瘤远端转移 (上海市第一人民医院、德国慕尼黑大学、赛特生物 *Science Advances* (2019) 5:eaav4275)

赛特生物 SE-i•FISH CTC 检测结果提示

临床肿瘤学未来的发展方向是精准医疗，而精准医疗中非常关键的是如何根据患者个人自身情况指导临床诊断、治疗方案的选择。SE-i•FISH[®]作为一种具有高度可靠性和可重复性的非侵入性新型癌症细胞检测技术，可以高效、特异地监测 CTC 变化

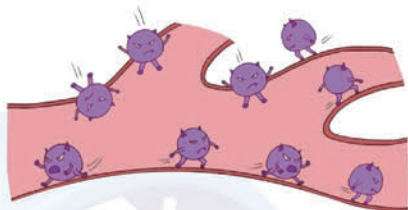
肿瘤早期筛查CAC检测结果提示



- **CAC 检测数目0~2个**：每3~6个月检测一次 CAC
- **CAC 检测数目3~5个**：建议3个月后复查，如果数目持续升高，结合肿瘤相关体检；
- **CAC 检测数目6~10个**：建议1个月后复查，如果数目不下降或持续升高，结合肿瘤、影像学等相关体检；
- **CAC 检测数目10个以上**：肿瘤、影像学等全方面检查，并且持续密切监测 CAC 数目

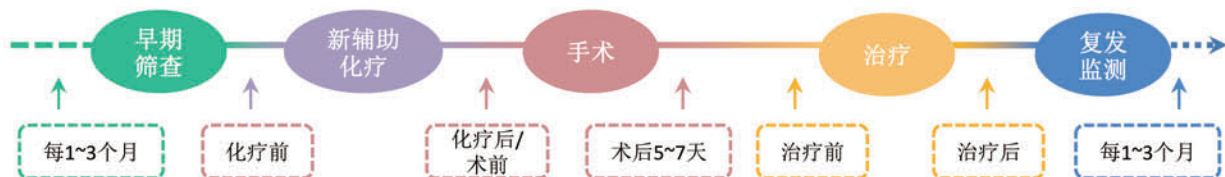
注：如果正常人检测到 CAC 细胞团（ ≥ 2 个 CAC），建议1个月后进行 CAC 复查

肿瘤患者CTC检测结果提示



- **新辅助化疗**：CTC 数目下降，治疗有效；数目上升，参考临床标准评估
- **术后复发转移风险预测**：术后 CTC 数目低于术前，手术效果好；术后 CTC 数目高于术前，数目越高，复发转移风险越高。术后 CTC 数目在5个以内，1个月后复查；数目大于5个，结合临床介入诊疗，并密切监测 CTC
- **疗效评估**：CTC 数目持续下降，治疗有效；数目持续上升，参考临床标准评估
- **肿瘤复发监测**：参照肿瘤早期筛查 CAC 检测结果提示

CTC 检测临床取血点建议



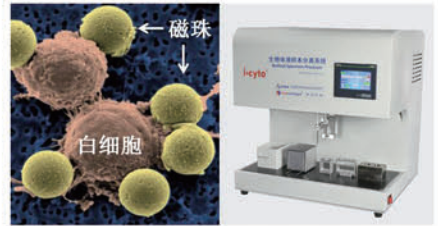
赛特差相富集技术 (Subtraction Enrichment, SE)



独特优势：非依赖、全亚型、高捕获、高活性

应用与白细胞相结合的免疫磁珠及特殊密度的非血源性细胞分离介质，有效地去除白细胞及红细胞，手动或应用 CTC 分选仪自动化富集 CTC

标本来源：血液、胸水、腹水、骨髓、尿液、脑脊液、淋巴穿刺等
标本体积：病人标本 (6ml)；肿瘤动物模型 (50-500μl)



升级版阴性富集

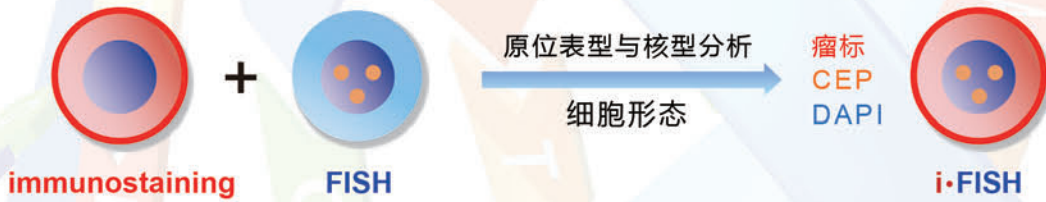
无需低渗裂解红细胞

更优的细胞活性

i•FISH® 方法有效区分、鉴别 CTC 与 CTEC

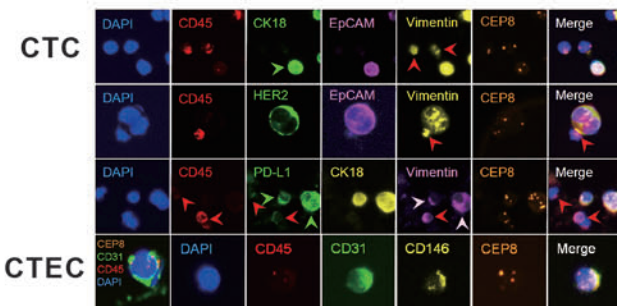


瘤标蛋白、染色体、细胞形态全方位鉴定 CTC、CTEC



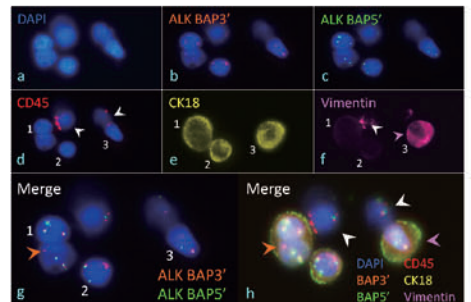
i•FISH® 整体考量细胞生物链三要素 (核酸、蛋白、细胞形态)，同步、原位对同一 CTC、CTEC 细胞进行染色体核型 (karyotyping) 与多种瘤标蛋白表型 (phenotyping) 检测。根据瘤标蛋白表达及染色体倍体将 CTC、CTEC 进行亚类分型，锁定与药敏、耐药、转移、复发相关亚类细胞。目前，成功联合检测的蛋白标志物有30多种，包括 EpCAM, AFP, PSMA, HER2, PD-L1, CD44, Vimentin 等

6通道三瘤标 i•FISH®



Lin et al., 2017 Sci Rep 7:9789

ALK-i•FISH® 检测 ALK 融合基因及多重瘤标表达



Lin 2018, Diagnostics 8 (26):1-13

一网打尽 CTC 与 CTEC

更高的灵敏性与特异性

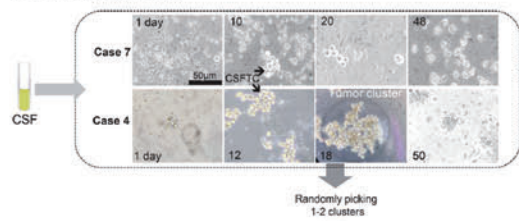
CTC 全自动图像扫描、单细胞挑取及二代测序



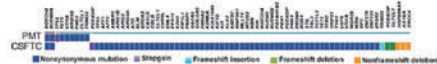
- 全自动、高通量，有效检测染色体倍体 FISH 信号及多重肿瘤标志物蛋白表达
- 定量统计各种 CTC、CTEC 亚类细胞并自动生成检测报告
- 赛特生物非激光单细胞挑取系统 (non-laser microscopic single cell manipulator, NMSCM) 分离完整 CTC、CTEC 单细胞
- CTC 及 CTEC 单细胞全基因组扩增、二代测序：
 - * 实体瘤50基因热点区域突变检测
 - * 肿瘤化疗用药指导基因检测
 - * 肺癌、结直肠癌、卵巢癌个体化治疗基因检测
 - * 胃癌、食管癌 GIST 个体化治疗基因检测
 - * 乳腺癌个体化治疗基因检测，BRCA1/2基因检测
 - * EGFR、KRAS 基因突变检测

CTC 原代细胞培养及建立肿瘤动物模型(CDX)

B EX vivo culture of CSFTCs



C Case 4: Next generation sequencing



利用差相富集技术对血液、胸腹水、骨髓、尿液、脑脊液等体液中的肿瘤细胞进行分离，并在 Cytelligen 原代肿瘤细胞培养液中进行培养。培养的多克隆或单克隆 CTC 可用于体外筛药或肿瘤动物模型的建立 (Polyclonal or monoclonal CDX) (Krebs, et al., 2014 Nat. Rev. Clin. Oncol. 11:129)

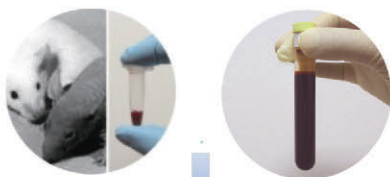
专利、商标与产品注册证



作为最新一代 CTC 差相富集技术和 i•FISH® 技术的发明单位，赛特生物与美国 Cytelligen 公司在中国共同拥有中国国家知识产权局颁发的 CTC 差相富集技术和 i•FISH® 技术的2项发明专利证书及国家商标局颁发的 i•FISH®、i•Cyto® 等商标证书

赛特生物体液脱落细胞富集、荧光染色-荧光原位杂交 (iFISH) 检测相关产品已在市场监督管理局注册，获得市场准入

应用赛特 SE-i•FISH® 技术分离、检测及分析 CTC、CTEC 流程图



样本采集

- 人外周血: 任何体积 - 常规 6.0 ml
- 人其它体液: 任何体积的胸腹水、骨髓、尿液、脑脊液等
- 肿瘤动物模型 (鼠): 50-500 μ l



差相富集法 (SE) 或超纯净 SE 富集 CTC、CTEC

- 非低渗溶破法去除红细胞及免疫磁珠法去除白细胞
- 应用非血源性细胞分离介质快速离心分离肿瘤细胞
- 手动或自动化富集, 1小时内完成实验



CTC 原代细胞培养

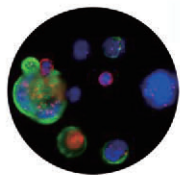
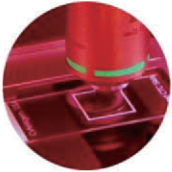
- 单克隆或多克隆 CTC 肿瘤细胞原代培养
- 建立单克隆或多克隆 CTC 细胞系
- 构建 CTC 细胞标本库



应用培养的 CTC 构建肿瘤动物模型

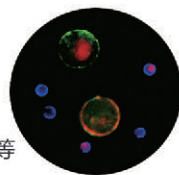
- 使用培养的单克隆或多克隆不同亚类的 CTC 构建 CDX 肿瘤动物模型

CTC、CTEC 鉴别与分析



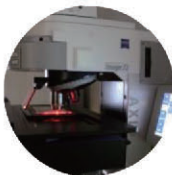
瘤标 i•FISH® 同位检测 CTC、CTEC

- 检测 CTC、CTEC 染色体异倍体及融合基因
- 检测瘤标表达: 在相同 CTC、CTEC 上同位检测角蛋白 (CK), EpCAM, HER2, CD133 等
- 4小时内完成实验



免疫荧光染色鉴别 CTC、CTEC

- 固态染色或液态染色各种瘤标
- 便捷
- 2小时内完成实验



CTC、CTEC 图像采集

- 识别 CTC、CTEC 瘤标免疫荧光染色
- 识别异常数目染色体和融合基因
- 镜下手动采集, 或全自动采集

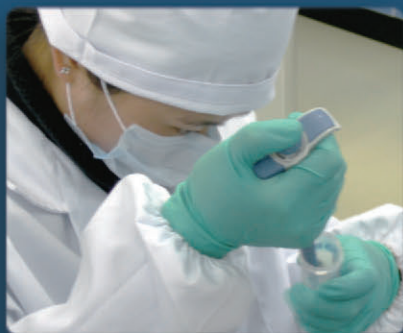
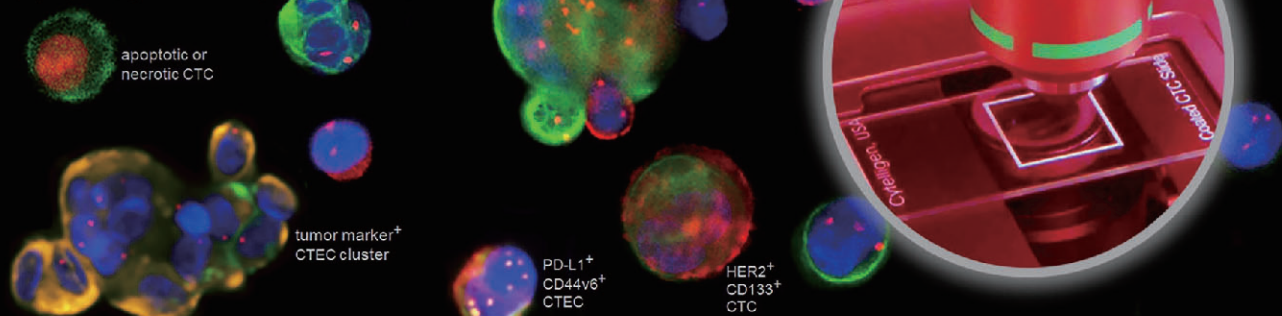


CTC、CTEC 单细胞挑取与二代测序

- 使用赛特非激光单细胞挑取系统 (NMSCM) 分离单个 CTC、CTEC
- 用于后续单细胞全基因组扩增及测序分析 (基因突变, 全基因组分析等)

Exploring the legendary path
to discover circulating tumor cells...

探寻揭秘CTC的传奇之路...



可靠、创新、精益求精，是我们的承诺！



服务热线：(0523) 8216-0035
电子传真：(0523) 8216-0030
邮箱：support@cytointelligen.com
网页：www.cytointelligen.com
地址：江苏泰州，中国医药城 G116 楼