



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105907842 A

(43)申请公布日 2016.08.31

(21)申请号 201610140987.6

(22)申请日 2007.01.03

(30)优先权数据

60/756,585 2006.01.05 US

(62)分案原申请数据

200780005821.2 2007.01.03

(71)申请人 俄亥俄州立大学研究基金会

地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 C·M·克罗斯 G·A·卡林

S·沃林尼亚

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李程达

(51)Int.Cl.

C12Q 1/68(2006.01)

权利要求书2页 说明书72页

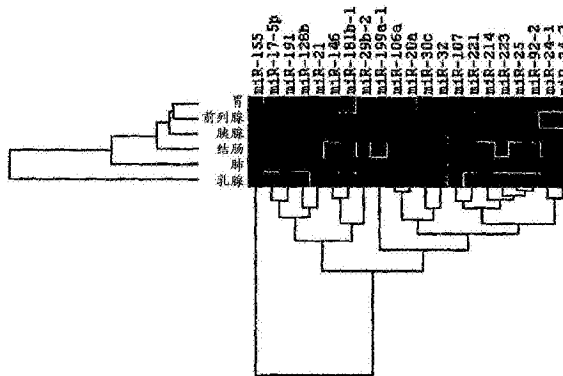
序列表68页 附图7页

(54)发明名称

用于诊断和治疗实体癌的基于微小RNA的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供了用于诊断和治疗实体癌的新的方法和组合物。本发明也提供了鉴定肿瘤发生抑制剂的方法。



1. 诊断受试者是否患有实体癌或处于发生实体癌的风险中的方法,其包括,测量来自受试者的测试样品中至少一种miR基因产物的水平,其中与对照样品中相应的miR基因产物的水平相比,测试样品中所述miR基因产物的水平的改变,指示着受试者患有实体癌或处于发生实体癌的风险中。

2. 权利要求1的方法,其中所述至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-191,miR-17-5p和其组合。

3. 权利要求1的方法,其中所述至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

4. 权利要求1的方法,其中所述实体癌选自:前列腺癌,胃癌,胰腺癌,肺癌,乳腺癌和结肠癌。

5. 权利要求1的方法,其中所述实体癌是乳腺癌或肺癌,且所述至少一种miR基因产物选自:miR-210,miR-213和其组合。

6. 权利要求1的方法,其中所述实体癌是结肠癌,胃癌,前列腺癌,或胰腺癌,且所述至少一种miR基因产物是miR-218-2。

7. 权利要求1的方法,其中所述实体癌是乳腺癌,且所述至少一种miR基因产物选自:miR-125b-1,miR125b-2,miR-145,miR-21和其组合。

8. 权利要求1的方法,其中所述实体癌是胰腺癌,且所述至少一种miR基因产物选自:miR-103-1,miR-103-2,miR-155,miR-204和其组合。

9. 权利要求1的方法,其中所述实体癌和所述至少一种miR基因产物选自:

(i)所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物选自:miR-21,miR-29b-2,miR-146,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-10b,miR-145,miR-181a,miR-140,miR-213,miR-29a prec,miR-181b-1,miR-199b,miR-29b-1,miR-130a,miR-155,let-7a-2,miR-205,miR-29c,miR-224,miR-100,miR-31,miR-30c,miR-17-5p,miR-210,miR-122a,miR-16-2和其组合;

(i i)所述实体癌是结肠癌,且所述miR基因产物选自:miR-24-1,miR-29b-2,miR-20a,miR-10a,miR-32,miR-203,miR-106a,miR-17-5p,miR-30c,miR-223,miR-126\*,miR-128b,miR-21,miR-24-2,miR-99b prec,miR-155,miR-213,miR-150,miR-107,miR-191,miR-221,miR-9-3和其组合;

(i i i)所述实体癌是肺癌,且所述miR基因产物选自:miR-21,miR-205,miR-200b,miR-9-1,miR-210,miR-148,miR-141,miR-132,miR-215,miR-128b,let-7g,miR-16-2,miR-129-1/2prec,miR-126\*,miR-142-as,miR-30d,miR-30a-5p,miR-7-2,miR-199a-1,miR-127,miR-34a prec,miR-34a,miR-136,miR-202,miR-196-2,miR-199a-2,let-7a-2,miR-124a-1,miR-149,miR-17-5p,miR-196-1prec,miR-10a,miR-99b prec,miR-196-1,miR-199b,miR-191,miR-195,miR-155和其组合;

(i v)所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物选自:miR-103-2,miR-103-1,miR-24-2,miR-107,miR-100,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-24-1,miR-191,miR-23a,miR-26a-1,miR-125a,miR-130a,miR-26b,miR-145,miR-221,miR-126\*,miR-16-2,miR-146,miR-214,miR-99b,miR-128b,miR-155,miR-29b-2,miR-29a,miR-25,miR-16-1,miR-99a,miR-224,

miR-30d,miR-92-2,miR-199a-1,miR-223,miR-29c,miR-30b,miR-129-1/2,miR-197,miR-17-5p,miR-30c,miR-7-1,miR-93-1,miR-140,miR-30a-5p,miR-132,miR-181b-1,miR-152prec,miR-23b,miR-20a,miR-222,miR-27a,miR-92-1,miR-21,miR-129-1/2prec,miR-150,miR-32,miR-106a,miR-29b-1和其组合;

(v)所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物选自:let-7d,miR-128a prec,miR-195,miR-203,let-7a-2prec,miR-34a,miR-20a,miR-218-2,miR-29a,miR-25,miR-95,miR-197,miR-135-2,miR-187,miR-196-1,miR-148,miR-191,miR-21,let-7i,miR-198,miR-199a-2,miR-30c,miR-17-5p,miR-92-2,miR-146,miR-181b-1prec,miR-32,miR-206,miR-184prec,miR-29a prec,miR-29b-2,miR-149,miR-181b-1,miR-196-1prec,miR-93-1,miR-223,miR-16-1,miR-101-1,miR-124a-1,miR-26a-1,miR-214,miR-27a,miR-24-1,miR-106a,miR-199a-1和其组合;和

(vi)所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物选自:miR-223,miR-21,miR-218-2,miR-103-2,miR-92-2,miR-25,miR-136,miR-191,miR-221,miR-125b-2,miR-103-1,miR-214,miR-222,miR-212prec,miR-125b-1,miR-100,miR-107,miR-92-1,miR-96,miR-192,miR-23a,miR-215,miR-7-2,miR-138-2,miR-24-1,miR-99b,miR-33b,miR-24-2和其组合。

10. 诊断受试者是否患有实体癌或处于发生实体癌的风险中的方法,其包括:

(1)从获自受试者的测试样品逆转录RNA,以提供一组靶寡脱氧核苷酸;

(2)使所述靶寡脱氧核苷酸与包含miRNA-特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,以提供测试样品的杂交谱;和

(3)对比测试样品杂交谱与从对照样品产生的杂交谱,

其中至少一种miRNA的信号的改变指示着受试者患有实体癌或处于发生实体癌的风险中。

## 用于诊断和治疗实体癌的基于微小RNA的方法和组合物

[0001] 本申请是申请号为201310493368.1、申请日为2007年1月3日、发明名称为“用于诊断和治疗实体癌的基于微小RNA的方法和组合物”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明人:Carlo M.Croce,George A.Calin和Stefano Volinia

[0003] 政府资助

[0004] 本发明全部或部分由来自国立癌症研究所的项目基金P01CA76259,P01CA81534和P30CA56036资助。政府具有本发明的某些权利。

[0005] 发明背景

[0006] 癌症(恶性细胞的不受控生长)是现代医学纪元的一个主要健康问题,也是发达国家主导死因之一。在美国,四分之一的死亡由癌症造成(Jemal,A.等人,CA Cancer J.Clin.52:23-47(2002))。在癌症中,称作实体癌的源自器官和实体组织的癌症(例如结肠癌,肺癌,乳腺癌,胃癌,前列腺癌,胰腺癌)属于最常鉴定的人癌症。

[0007] 例如,前列腺癌是工业化国家男性中最常诊断出的非皮肤恶性肿瘤,在美国,八名男性中有一名会在他的生命中发生前列腺癌(Simard,J.等人,Endocrinology 143(6):2029-40(2002))。在最近的数十年中,前列腺癌的发病率已经急剧增加,前列腺癌现在是美国和西欧的主导死因(Peschel,R.E.和J.W.Colberg,Lancet4:233-41(2003);Nelson,W.G.等人,N.Engl.J.Med.349(4):366-81(2003))。具有前列腺癌的男性的寿命预期平均减少了40%。如果在转移和局部扩散超过包膜之前早期检测到,前列腺癌经常可以治愈(例如使用手术)。但是,如果在从前列腺扩散和转移后诊断出来,前列腺癌通常是具有低治愈率的致命疾病。尽管基于前列腺特异性抗原(PSA)的筛选已经辅助前列腺癌的早期诊断,它既不是高灵敏度的,也不是特异性的(Punglia等人,N.Engl.J.Med.349(4):335-42(2003))。这意味着,该测试伴随着高百分比的假阴性和假阳性诊断。结果是许多情况下癌症被漏诊和对没有癌症的那些人的不必要的随访活检。

[0008] 乳腺癌仍然是妇女中癌症相关性死亡的第二大病因,在美国其每年影响着超过180,000名妇女。对于北美的妇女,一生中患乳腺癌的概率现在为八分之一。尽管BRCA1和BRCA2的发现在鉴定参与乳腺癌的关键遗传因素中是非常重要的步骤,但已逐渐清楚BRCA1和BRCA2的突变只解释部分对乳腺癌的遗传易感性(Nathanson,K.L.,等人,Human Mol.Gen.10(7):715-720(2001);Anglican Breast Cancer Study Group.Br.J.Cancer 83(10):1301-08(2000);和Syrjakoski,K.,等人,J.Natl.Cancer Inst.92:1529-31(2000))。尽管对乳腺癌的治疗进行了大量研究,但乳腺癌仍然难以有效地诊断和治疗,并且在乳腺癌患者中观察到的高死亡率表明该疾病的诊断、治疗和预防需要改进。

[0009] 除皮肤癌,结肠直肠癌是在美国和加拿大第三最常诊断出的癌症(在女性中,位于肺癌和乳腺癌之后,在男性中,位于肺癌和前列腺癌之后)。美国癌症学会估计,在2005年美国将有约145,000例新诊断出的结肠直肠癌病例(Cancer Facts and Figures 2005.Atlanta,GA:American Cancer Society,2005.可从[www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp)获得,2005年12月19日访问)。结肠直肠癌是美国和加拿大男性和女性癌症死亡的第二大原因(次于肺癌)。



[0010] 2004年美国胰腺癌的年发病率几乎等同于年死亡率,分别估计为31,860和31,270 (Cancer Facts and Figures 2004.Atlanta,GA:American Cancer Society,2004.可从www.cancer.org/docroot/STT/stt\_0\_2004.asp获得,2005年8月21日访问)。具有局部进展和转移性胰腺癌的患者具有较差的预后,诊断通常对于治疗性手术或放疗而言发生得太迟 (Burr,H.A.,等人,The Oncologist 10(3):183-190,(2005))。化疗可以为有些晚期胰腺癌患者提供症状的缓解,但是迄今为止它对存活率的影响不大。

[0011] 在美国,每年有超过20,000人被诊断出胃癌。美国癌症学会估计,在2004年美国将有22,710例新诊断出的胃癌病例(Cancer Facts and Figures 2004.Atlanta,GA:American Cancer Society,2004.可从www.cancer.org/docroot/STT/stt\_0\_2004.asp获得,2005年8月21日访问)。因为胃癌可以无症状地发生,到诊断作出时其可能已经是晚期。那时治疗旨在使患者更舒服和提高生命质量。

[0012] 在世界范围内,肺癌造成比任何其它形式的癌症更多的死亡(Goodman,G.E.,Thorax 57:994-999(2002))。在美国,肺癌是男性和女性癌症死亡的主要原因。在2002年,肺癌死亡率估计是134,900例,超过乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的总和。相同出处。肺癌也是所有欧洲国家癌症死亡的主要原因,肺癌-相关死亡的数目在发展中国家也快速增加。

[0013] 无论在诊断时的疾病阶段,所有肺癌患者的五年生存率仅是约13%。这与在该疾病仍然在局部时检测出的病例的46%的五年生存率形成对比。但是,在该疾病已经扩散之前,仅16%的肺癌被发现。早期检测是困难的,因为在该疾病已经达到晚期之前经常观察不到临床症状。尽管对该癌症和其它癌症的治疗进行了研究,肺癌仍然难以有效地诊断和治疗。

[0014] 显然,负责对特定形式的实体癌(例如前列腺癌,乳腺癌,肺癌,胃癌,结肠癌,胰腺癌)的易感性的标记和基因的鉴定,是今天肿瘤学面临的主要挑战之一。需要鉴定早期检测具有对癌症的遗传易感性的个体的方法,以便可以为癌症的早期检测和治疗制定更有力的筛选和干预方案。癌基因也可以揭示可以被操纵的关键分子途径(例如使用小或大分子量药物),且可以导致更有效的治疗,无论在首次诊断出特定癌症时的癌症阶段。

[0015] 微小RNA是通过与信使RNA(mRNA)靶杂交并引发对它的翻译抑制或较不常见地引起其降解来控制基因表达的一类小的非编码RNA。miRNA的发现和研究表明在生物发育和各种细胞过程例如细胞分化、细胞生长和细胞死亡中发挥重要作用的miRNA介导的基因调控机制(Cheng,A.M.,等人,NucleicAcidsRes.33:1290-1297(2005))。近年来的研究表明,特定miRNA的异常表达可参与人的疾病,例如神经障碍(Ishizuka,A.,等人,Genes Dev.16:2497-2508(2002))和癌症。具体地,已在人慢性淋巴细胞性白血病中发现miR-16-1和/或miR-15a的不当表达(Calin,G.A.,等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99:15524-15529(2002))。

[0016] 显然,本领域非常需要改进的检测和治疗实体癌(例如前列腺癌,乳腺癌,肺癌,胃癌,结肠癌,胰腺癌)的方法。本发明提供了用于诊断和治疗实体癌的新的方法和组合物。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明部分地基于在特定实体癌中具有改变的表达水平的特定miRNA的鉴定。

[0019] 因此,本发明包括诊断受试者是否患有实体癌或处于发生实体癌的风险中的方法。根据本发明的方法,将受试者的测试样品中至少一种miR基因产物的水平与对照样品中

的相应的miR基因产物的水平相比较。与对照样品中相应的miR基因产物的水平相比,测试样品中所述miR基因产物的水平的改变(例如增加,降低),指示着受试者患有实体癌或处于发生实体癌的风险中。所述实体癌可以是源自器官和实体组织的任意癌症。在某些实施方案中,所述实体癌是胃癌,乳腺癌,胰腺癌,结肠癌,肺癌或前列腺癌。在具体实施方案中,所述实体癌不是乳腺癌,肺癌,前列腺癌,胰腺癌或胃肠癌。

[0020] 在一个实施方案中,在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-21, miR-191,miR-17-5p和其组合。在另一个实施方案中,在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1, miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2, miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0021] 在一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌或肺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-210,miR-213和其组合。

[0022] 在另一个实施方案中,所述实体癌是结肠癌,胃癌,前列腺癌或胰腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物是miR-218-2。

[0023] 在一个特定实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-125b-1,miR-125b-2,miR-145,miR-21和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且测试样品中的至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-29b-2,miR-146,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-10b,miR-145,miR-181a,miR-140,miR-213,miR-29a prec,miR-181b-1,miR-199b,miR-29b-1,miR-130a,miR-155,let-7a-2,miR-205,miR-29c,miR-224,miR-100,miR-31,miR-30c,miR-17-5p,miR-210,miR-122a,miR-16-2和其组合。

[0024] 在另一个实施方案中,所述实体癌是结肠癌,且测试样品中的至少一种miR基因产物选自:miR-24-1,miR-29b-2,miR-20a,miR-10a,miR-32,miR-203,miR-106a,miR-17-5p, miR-30c,miR-223,miR-126\*,miR-128b,miR-21,miR-24-2,miR-99b prec,miR-155,miR-213,miR-150,miR-107,miR-191,miR-221,miR-9-3和其组合。

[0025] 在另一个实施方案中,所述实体癌是肺癌,且测试样品中的miR基因产物选自:miR-21,miR-205,miR-200b,miR-9-1,miR-210,miR-148,miR-141,miR-132,miR-215,miR-128b,let-7g,miR-16-2,miR-129-1/2prec,miR-126\*,miR-142-as,miR-30d,miR-30a-5p, miR-7-2,miR-199a-1,miR-127,miR-34a prec,miR-34a,miR-136,miR-202,miR-196-2, miR-199a-2,let-7a-2,miR-124a-1,miR-149,miR-17-5p,miR-196-1prec,miR-10a,miR-99b prec,miR-196-1,miR-199b,miR-191,miR-195,miR-155和其组合。

[0026] 在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-103-1,miR-103-2,miR-155,miR-204和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且测试样品中的miR基因产物选自:miR-103-2,miR-103-1,miR-24-2,miR-107,miR-100,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-24-1,miR-191,miR-23a,miR-26a-1,miR-125a,miR-130a,miR-26b,miR-145,miR-221,miR-126\*,miR-16-2,miR-146,miR-214,miR-99b,miR-128b,miR-155,miR-29b-2,miR-29a,miR-25,miR-16-1,miR-99a,miR-224,miR-30d,miR-92-2,miR-199a-1,miR-223,miR-29c,miR-30b,miR-129-1/2,miR-197, miR-17-5p,miR-30c,miR-7-1,miR-93-1,miR-140,miR-30a-5p,miR-132,miR-181b-1,miR-

152prec,miR-23b,miR-20a,miR-222,miR-27a,miR-92-1,miR-21,miR-129-1/2prec,miR-150,miR-32,miR-106a,miR-29b-1和其组合。

[0027] 在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且测试样品中的miR基因产物选自:let-7d,miR-128a prec,miR-195,miR-203,let-7a-2prec,miR-34a,miR-20a,miR-218-2,miR-29a,miR-25,miR-95,miR-197,miR-135-2,miR-187,miR-196-1,miR-148,miR-191,miR-21,let-7i,miR-198,miR-199a-2,miR-30c,miR-17-5p,miR-92-2,miR-146,miR-181b-1prec,miR-32,miR-206,miR-184prec,miR-29a prec,miR-29b-2,miR-149,miR-181b-1,miR-196-1prec,miR-93-1,miR-223,miR-16-1,miR-101-1,miR-124a-1,miR-26a-1,miR-214,miR-27a,miR-24-1,miR-106a,miR-199a-1和其组合。

[0028] 在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且测试样品中的miR基因产物选自:miR-223,miR-21,miR-218-2,miR-103-2,miR-92-2,miR-25,miR-136,miR-191,miR-221,miR-125b-2,miR-103-1,miR-214,miR-222,miR-212prec,miR-125b-1,miR-100,miR-107,miR-92-1,miR-96,miR-192,miR-23a,miR-215,miR-7-2,miR-138-2,miR-24-1,miR-99b,miR-33b,miR-24-2和其组合。

[0029] 使用本领域技术人员众所周知的众多技术(例如,定量或半定量RT-PCR,RNA印迹分析,溶液杂交检测),可以测量至少一种miR基因产物的水平。在一个具体的实施方案中,如下测量至少一种miR基因产物的水平:从获自受试者的测试样品逆转录RNA,以提供一组靶寡脱氧核苷酸,使所述靶寡脱氧核苷酸与一种或多种miRNA-特异性探针寡核苷酸杂交(例如,与包含几种miRNA-特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交),以提供测试样品的杂交谱,并对比测试样品杂交谱与从对照样品产生的杂交谱。测试样品中至少一种miRNA的信号相对于对照样品的变化指示着受试者患有实体癌或处于发生实体癌的风险中。在一个特定实施方案中,使靶寡核苷酸与包含针对选自下述的一种或多种miRNA的miRNA-特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0030] 本发明也包括抑制患有或被怀疑患有实体癌(例如前列腺癌,胃癌,胰腺癌,肺癌,乳腺癌,结肠癌)的受试者的肿瘤发生的方法,其中受试者癌细胞中的至少一种miR基因产物失调(例如,减量调节,增量调节)。当至少一种分离的miR基因产物在癌细胞中减量调节时,该方法包括,施用有效量的分离的miR基因产物、分离的变体或miR基因产物或变体的生物活性片段,从而抑制受试者中癌细胞的增殖。在另一个实施方案中,所述至少一种分离的miR基因产物选自:miR-145,miR-155,miR-218-2和其组合。在一个特定的实施方案中,所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。当至少一种分离的miR基因产物在癌细胞中增量调节时,该方法包括,给受试者施用有效量的至少一种用于抑制所述至少一种miR基因产物的表达的化合物(在本文中称作“抑制miR表达的化合物”),从而抑制受试者中癌细胞的增殖。在一个特定的实施方案中,所述至少一种抑制miR表达的化合物对选自下述的miR基因产物是特异性的:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0031] 在一个相关实施方案中,抑制受试者中肿瘤发生的方法另外包括下述步骤:测定

受试者癌细胞中至少一种miR基因产物的量,并将细胞中miR基因产物的水平与对照细胞中相应的miR基因产物的水平相对比。如果癌细胞中miR基因产物的表达失调(例如,减量调节,增量调节),该方法另外包括,改变在癌细胞中表达的所述至少一种miR基因产物的量。在一个实施方案中,在癌细胞中表达的miR基因产物的量小于在对照细胞(例如多个对照细胞)中表达的miR基因产物的量,并将有效量的减量调节的miR基因产物、分离的变体或miR基因产物或变体的生物活性片段施用给受试者。适用于该实施方案的miR基因产物包括miR-145,miR-155,miR-218-2和其组合,以及其它。在一个特定的实施方案中,所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,在癌细胞中表达的miR基因产物的量大于在对照细胞(例如多个对照细胞)中表达的miR基因产物的量,并将有效量的至少一种用于抑制所述至少一种增量调节的miR基因产物的表达的化合物施用给受试者。适用于抑制所述至少一种miR基因产物的表达的化合物包括、但不限于,抑制miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合的表达的化合物。

[0032] 本发明另外提供了用于治疗实体癌(例如前列腺癌,胃癌,胰腺癌,肺癌,乳腺癌,结肠癌)的药物组合物。在一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种分离的miR基因产物和药学上可接受的载体。在一个特定的实施方案中,所述至少一种miR基因产物对应于在癌细胞中的表达水平比在对照细胞中降低的miR基因产物。在某些实施方案中,所述分离的miR基因产物选自:miR-145,miR-155,miR-218-2和其组合。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种抑制miR表达的化合物和药学上可接受的载体。在一个特定的实施方案中,所述至少一种抑制miR表达的化合物对在癌细胞中的表达大于在对照细胞中的表达的miR基因产物是特异性的。在某些实施方案中,所述抑制miR表达的化合物对选自下述的一种或多种miR基因产物是特异性的:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0034] 本发明也包括鉴定肿瘤发生抑制剂的方法,其包括给细胞提供测试试剂,和测量细胞中至少一种miR基因产物的水平。在一个实施方案中,该方法包括,给细胞提供测试试剂,和测量与实体癌(例如前列腺癌,胃癌,胰腺癌,肺癌,乳腺癌,结肠癌)中降低的表达水平有关的至少一种miR基因产物的水平。与合适的对照细胞相比,所述细胞中所述miR基因产物的水平的增加,指示着测试试剂是肿瘤发生抑制剂。在一个特定的实施方案中,所述与实体癌细胞中降低的表达水平有关的至少一种miR基因产物选自:miR-145,miR-155,miR-218-2和其组合。

[0035] 在其它实施方案中,该方法包括,给细胞提供测试试剂,和测量与实体癌中增加的表达水平有关的至少一种miR基因产物的水平。与合适的对照细胞相比,所述细胞中所述miR基因产物的水平的降低,指示着测试试剂是肿瘤发生抑制剂。在一个特定的实施方案中,所述与实体癌细胞中增加的表达水平有关的至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-

25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0036] 附图简述

[0037] 本专利或申请文件含有至少一幅彩色附图。含有彩色附图的本专利或专利申请公开的拷贝将在提出请求并支付必要的费用后由官方提供。

[0038] 图1描述了代表6种实体癌(顶部)和相应的正常组织的540个样品的聚类分析。在树中包括的miRNA(n=137)代表着其表达水平(减去背景的程度)高于至少50%的分析样品中的阈值(256)的那些。阵列以中位值为中心,并使用Gene Cluster 2.0标准化。使用非中心化的关联度量,进行平均关联聚类。颜色指示着每个样品中的微小RNA的表达水平与中位值的差异。

[0039] 图2描述了微小RNA表达数据的非监督分析。过滤涵盖乳腺、结肠、肺、胰腺、前列腺和胃(正常组织和肿瘤)的540个样品(在图顶部标明)的微小RNA谱,定中心,并对每个特征标准化。在样品(水平方向)和特征(垂直方向)上对数据进行分级聚类,以平均关联和皮尔森关联作为相似性度量。样品名称指示在图的顶部,miRNA名称在左侧。探针ID指示在括号中,因为相同的微小RNA可以用不同的寡核苷酸测量。颜色指示着每个样品中的微小RNA的表达水平与中位值的差异。

[0040] 图3描述了实体癌(顶部)之间差异调节的miRNA的表达。代表了在至少90%的组织实体癌中存在的61种微小RNA(图右侧)。树显示了在 $\log_2$ 转化后每个列出的微小RNA的平均绝对表达值。对来自相同组织或肿瘤组织型的所有样品,计算平均值。以基因的平均值为中心,并使用Gene Cluster 2.0标准化。使用欧几里德距离法,进行平均关联聚类。

[0041] 图4描述了在至少75%的实体癌中存在的miRNA的表达的倍数变化,其中与正常样品相比,在不同癌样品(顶部)中的至少1个肿瘤绝对值高于2。树显示了平均倍数变化(癌症相对于正常)的 $\log_2$ 转化。对来自相同组织或肿瘤组织型的所有样品,计算平均值。以阵列的平均值为中心,并使用Gene Cluster 2.0标准化。使用非中心化的关联度量,进行平均关联聚类。

[0042] 图5描述了在至少50%的实体癌的特征中存在的miRNA的表达的倍数变化(癌症相对于正常样品)。树显示了平均倍数变化(癌症相对于正常)的 $\log_2$ 转化。对来自相同组织或肿瘤组织型的所有样品,计算平均值。以阵列的平均值为中心,并使用Gene Cluster 2.0标准化。使用非中心化的关联度量,进行平均关联聚类。

[0043] 图6A描述的条形图指示了编码癌蛋白的不同基因的3'UTR使得能通过微小RNA实现癌调节。将萤火虫萤光素酶表达的相对阻遏(倍数变化)相对于花虫萤光素酶对照标准化。PLAG1,多形腺瘤基因1;TGFB2,转化生长因子 $\beta$ 受体II;Rb,视网膜母细胞瘤基因。pGL-3(Promega)用作空载体。miR-20a,miR-26a-1和miR-106寡RNA(有义,混杂)用于转染。在下图中显示了使用每个靶mRNA的突变版本(其缺少5' miRNA-末端互补位点(MUT))作为对照的第二个实验。所有实验一式三份地进行2遍(n=6)。

[0044] 图6B描述的蛋白印迹表明,在某些癌症(例如肺癌,乳腺癌,结肠癌,胃癌)中,RB1(Rb)蛋白的水平表现出与miR-106a表达水平的负相关。 $\beta$ -肌动蛋白用作标准化的对照。N1,正常样品;T1和T2,肿瘤样品。

[0045] 图7描述的RNA印迹显示了与正常样品相比乳腺癌样品(P系列和编号系列)中miR-145的减量调节(顶部)和miR-21表达的增量调节(底部)。用U6-特异性的探针进行标准化。

[0046] 图8描述的RNA印迹显示了与正常样品(K系列)相比,不同内分泌胰腺癌样品(WDET,分化良好的胰腺内分泌肿瘤,WDEC,分化良好的胰腺内分泌癌,和ACC,胰腺腺泡细胞癌)中miR-103的增量调节和miR-155的减量调节(顶部)表达,以及与正常样品(K系列)和不分泌的/无功能的(NF-系列)样品相比,胰岛素瘤(F系列)中miR-204(底部)表达的增量调节。使用对5S RNA特异性的探针,进行标准化。

[0047] 发明详述

[0048] 本发明部分地基于,与正常的对照细胞相比,在与不同实体癌如结肠癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌和前列腺癌有关的癌细胞中的表达发生改变的特定miRNA的鉴定。

[0049] 如本文中互换使用的,“miR基因产物,”“微小RNA,”“miR,”或“miRNA”是指来自miR基因的未加工的(例如前体)或加工过的(例如成熟的)RNA转录物。由于miR基因产物不翻译成蛋白,术语“miR基因产物”不包括蛋白。未加工的miR基因转录物也称作“miR前体”或“miR prec”,通常包含长度为约70-100个核苷酸的RNA转录物。miR前体可以用RNA酶(例如,Dicer,Argonaut,或RNA酶III(例如,大肠杆菌RNA酶III))消化加工成有活性的19-25个核苷酸的RNA分子。该有活性的19-25个核苷酸的RNA分子也称作“加工过的”miR基因产物或“成熟的”miRNA。

[0050] 所述有活性的19-25个核苷酸的RNA分子可以通过天然加工途径(例如,使用完整细胞或细胞裂解物)或通过合成加工途径(例如,使用分离的加工酶,例如分离的Dicer,Argonaut,或RNA酶III)从miR前体得到。应当理解,所述有活性的19-25个核苷酸的RNA分子也可以通过生物或化学合成直接生成,不从miR前体加工。当在本文中用名称提及微小RNA时,该名称对应着前体和成熟形式两者,除非另有说明。

[0051] 表1a和1b描述了特定的前体和成熟人微小RNA的核苷酸序列。

[0052] 表1a-人微小RNA前体序列

[0053]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>let-7a-1</i>	CACUGUGGGAUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGGGUCACACCCACCA CUGGGAGAUAAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCUAACGUG	1
<i>let-7a-2</i>	AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAAUACAUCAAGGGAGAUAAAC UGUACAGCCUCCUAGCUUUCU	2
<i>let-7a-3</i>	GGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUGGGGUCUGCCUGCUAUGGGUAU ACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU	3
<i>let-7a-4</i>	GUGACUGCAUGCUCUCCAGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAAUUA CACAAGGGAGAUAAACUGUACAGCCUCCUAGCUUUCUUGGGUCUUGCACU AAACAAC	4

[0054]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>let-7b</i>	GGCGGGGUGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUUUUCAGGGCAGUGAUGUUGCCCC UCGGAAGAUAAACUAUACAACCUACUGCCUCCUG	5
<i>let-7c</i>	GCAUCCGGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUUUAGAGUUACACCCUGGGA GUUAAACUGUACAACCUUCUAGCUUCCUUGGAGC	6
<i>let-7d</i>	CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUUAGGGCAGGGAUUUUGCCCA CAAGGAGGUAAACUAUACGACCUGCUGCCUUCUUAGG	7
<i>let-7d-v1</i>	CUAGGAAGAGGUAGUAGUUUGCAUAGUUUUAGGGCAAAGAUUUUGCCCAC AAGUAGUUAGCUAUACGACCUGCAGCCUUUUGUAG	8
<i>let-7d-v2</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACAUUGCCCGC UGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUAG	9
<i>let-7e</i>	CCCGGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUGAGGAGGACACCCAAGGAGAU CACUAUACGGCCUCCUAGCUUCCCCAGG	10
<i>let-7f-1</i>	UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGUAGUGAUUUUACCCUG UUCAGGAGAUAAACUAUACAUCUAUUGCCUCCUGA	11
<i>let-7f-2-1</i>	CUGUGGGAGGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUGAUUUUACCC UGUUCAGGAGAUAAACUAUACAUCUAUUGCCUCCUGA	12
<i>let-7f-2-2</i>	CUGUGGGAGGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUUUAGGGUCAUACCCCAUCUU GGAGAUAAACUAUACAGUCUACUGUCUUUCCACGG	13
<i>let-7g</i>	UUGCCUGAUUCCAGGCUGAGGUAGUAGUUUGUACAGUUUGAGGGUCUAUG AUACCACCCGGUACAGGAGAUAAACUGUACAGGCCACUGCCUUGCCAGGAA CAGCGCGC	14
<i>let-7i</i>	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACAUUGCCCGC UGUGGAGAUAAACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUAG	15
<i>miR-1b-1-1</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUUGAACAUACAAGC UAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAGGC	16
<i>miR-1b-1-2</i>	CAGCUAAACUAGUAAUACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUAC CCAUUGAACAUACAAGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGU AGGCAAUA	17
<i>miR-1b-2</i>	GCCUGCUUGGGAACAUAUCUUCUUUAUUGCCCAUUGGACCUGCUAAGC UAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCAGGCCGGG	18
<i>miR-1b</i>	UGGGAACAUAUCUUCUUUAUUGCCCAUUGGACCUGCUAAGCUAUGGAA UGUAAAGAAGUAUGUAUCUCA	19
<i>miR-1d</i>	ACCUACUCAGAGUACAUAUCUUCUUUAUGUACCCAUUGAACAUACAAGC UAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAGGC	20
<i>miR-7-1a</i>	UGGAUGUUGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUUUUA GAUAACUAAAUCGACAACAAUACAGUCUGCCAUUGGCACAGGCCAUG CCUCUACA	21
<i>miR-7-1b</i>	UUGGAUGUUGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUUUU AGAUAAACUAAAUCGACAACAAUACAGUCUGCCAUUGGCACAGGCCAU GCCUCUACAG	22
<i>miR-7-2</i>	CUGGAUACAGAGUGGACCGGCUGGCCCAUCUGGAAGACUAGUGAUUUUG UUGUUGUCUUACUGCGCUACAACAACAAUCCAGUCUACCUAUUGGUGCC AGCCAUCGCA	23

[0055]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-7-3</i>	AGAUUAGAGUGGCUGUGGUCUAGUGCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUCACGCCGGCCUCAUAGCGCAGAC UCCCUUCGAC	24
<i>miR-9-1</i>	CGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGGUGGGAGU CUUCAUAAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUAACCCCA	25
<i>miR-9-2</i>	GGAAGCGAGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCU UCAUAAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAACUCCUUA	26
<i>miR-9-3</i>	GGAGGCCCGUUUCUCUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGC CGUCAUAAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAAUGAUUCUCA	27
<i>miR-10a</i>	GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUGUAAGGA AUUUUGGGUCACAAAUCGUUUCUAGGGGAAUAUGUAGUUGACAUAAAC ACUCCGCUCU	28
<i>miR-10b</i>	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUACCCUGUAGAACCGAAUUUGUGU GGUAUCCGUUAGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGAAUAUUGGUCGAUGC AAAAACUUA	29
<i>miR-15a-2</i>	GCGCGAAUGUGUUAUAAAAAAUAAAACCUUGGAGUAAAGUAGCAGCA CAUAAUGGUUUGGAAUUUGAAAAGGUGCAGGCCAUUUGUGCUGCCUC AAAAUAC	30
<i>miR-15a</i>	CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGGAAUUUGAAAAGGUG CAGGCCAUUUGUGCUGCCUCAAAAAUACAAGG	31
<i>miR-15b-1</i>	CUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUAUGCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUU AUUUGCUGCUCUAG	32
<i>miR-15b-2</i>	UUGAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUAUGCUACAGU CAAGAUGCGAAUCAUUAUUGUGCUCUAGAAUUUAAGGAAUUCAU	33
<i>miR-16-1</i>	GUCAGCAGUGCCUAGCAGCAGUAAAUAUUGGCGUUAAGAUCUAAAAU UAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGUUGAC	34
<i>miR-16-2</i>	GUUCCACUCUAGCAGCACGUAUUAUUGGCGUAGUGAAUUAUUAUAAA CACCAAUUAUCUGUGCUGCUUAGUGUGAC	35
<i>miR-16-13</i>	GCAGUGCCUAGCAGCACGUAUUAUUGGCGUUAAGAUCUAAAAUUAUC UCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGU	36
<i>miR-17</i>	GUCAGAAUAUGUCAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUUAGUGCAUCU ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC	37
<i>miR-18</i>	UGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGCAUCUACUG CCCUAAGUGCUCUUCUGGCA	38
<i>miR-18-13</i>	UUUUUGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGCAUCU ACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGGCAUAGAA	39
<i>miR-19a</i>	GCAGUCCUCUGUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAUGUAGUUG UGCAAUCUAGCAAACUGAUGGUGGCCUGC	40
<i>miR-19a-13</i>	CAGUCCUCUGUAGUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAUGUAGUUGU GCAAUCUAGCAAACUGAUGGUGGCCUG	41
<i>miR-19b-1</i>	CACUGUUCUAUGGUUAGUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUUUC UGCUGUGCAAUCCAUGCAAACUGACUGGGUAGUG	42
<i>miR-19b-2</i>	ACAUUGCUCUACAAUUAAGUUUGCAGGUUUGCAUUCAGCGUAUUAU GUUAUUGGUGCUGGCAAUCCAUGCAAACUGAUUGUGAUAAUGU	43



[0056]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-19b-13</i>	UUCUAUGGUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUUUCUGCUG UGCAAUCCAUGCAAACUGACUGUGGUAG	44
<i>miR-19b-X</i>	UUACAAUAGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGUAUAUGUGG CUGUGCAAUCCAUGCAAACUGAUUGUGAU	45
<i>miR-20</i> ( <i>miR-20a</i> )	GUAGCACUAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAGUGUUUAGUUAUCUACUGCAU UAUGAGCACUAAAAGUACUGC	46
<i>miR-21</i>	UGUCGGGUAGCUUUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCAUGGCAACA CCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA	47
<i>miR-21-17</i>	ACCUUGUCGGGUAGCUUUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCAUGGC AACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACAUUUUG	48
<i>miR-22</i>	GGCUGAGCCGAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCUGACCCAGC UAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGCCUCUGCC	49
<i>miR-23a</i>	GGCCGGCUGGGUUCUGGGUUGGGAUUUGCUUCCUGUCACAAUUCACA UUGCCAGGGAUUCCAACCGACC	50
<i>miR-23b</i>	CUCAGGUCUCUGGCUGCUUGGGUUCUGGCAUGCUGAUUUGUGACUUA GAUUAUUUACAUUUGCCAGGGAUUACCACGCAACCAGCCUUGGC	51
<i>miR-23-19</i>	CCACGGCCGGCUGGGUUCUGGGUUGGGAUUUGCUUCCUGUCACAAU CACAUUGCCAGGGAUUCCAACCGACCCUGA	52
<i>miR-24-1</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUUACACACUGGCUCA GUUCAGCAGGAACAGGAG	53
<i>miR-24-2</i>	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUGUGUACACU GGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	54
<i>miR-24-19</i>	CCCUGGGCUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUGU GUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGGG	55
<i>miR-24-9</i>	CCCUCGGUGCCUACUGAGCUGAUUUCAGUUCUCAUUUUACACACUGGCU CAGUUCAGCAGGAACAGCAUC	56
<i>miR-25</i>	GGCCAGUUGAGAGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACCGUGCCUGG GCAUUGCACUUGUCUCGGUCUGACAGUGCCGGCC	57
<i>miR-26a</i>	AGGCCGUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCAAU GGCCUAUCUUGGUUACUUGCACGGGGACCGGGCCU	58
<i>miR-26a-1</i>	GUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCAAUUGGGCC UAUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC	59
<i>miR-26a-2</i>	GGCUGUGGCUGGAUUAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUUUCCAUCUGUGAG GCCUAUUCUUGAUUACUUGUUCUGGAGGCAGCU	60
<i>miR-26b</i>	CCGGGACCCAGUUAAGUAAUCCAGGAUAGGUUGUGUGCUGUCCAGCCUG UUCUCCAUAUACUUGGCUCGGGGACCGG	61
<i>miR-27a</i>	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACCAAGUCGUG UUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCAG	62
<i>miR-27b-1</i>	AGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUUCGCUUUGU CACAGUGGCUAAGUUCUGCACCU	63
<i>miR-27b-2</i>	ACCUCUCUAAACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGU UUCGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCUGCACCUAAGAGAAGGUG	64
<i>miR-27-19</i>	CCUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACCAAGUCGU GUUCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCAGG	65

[0057]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCCUC <u>AAGGAGCUCACAGUC</u> AUUGAGUUACCUUUCUGACUU UCCCACUAGAUUGUGAGCUC <u>CCUGGAGGGCAGGCACU</u>	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGACCCCU <u>UAGAGGAUGACUG</u> AUUUUUGGUGUUCAGAGUC AAUAAUUUU <u>CUAGCACCAUCUG</u> AAAUCGGUUAAUAAUGAUUGGGGAAGA GCACCAUG	67
<i>miR-29a</i>	AUGACUGAUUUUUUGGUGUUCAGAGUCA <u>AAUAAUUUU</u> CUAGCACCAU CUGAAAUCGGUAAU	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAAGCUGGUUUC <u>CAU</u> AUGGUGGUUUAGAUUUAAUAGUGAUUGUC UAGCACCAUUUGAA <u>UCAGUGUUCU</u> UGGGGG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUC <u>CAC</u> AUGGUGGUUAGAUUUUCCAUCUUUGU <u>AU</u> CUAGCACCAUUUGAA <u>UCAGUGUUU</u> UAGGAG	70
<i>miR-29c</i>	ACCACUGGCCCAUCUCUUACACAGGCUGACCGAUUUCCUGGUGUUCAG AGUCUGUUUUUG <u>UCUAGCACCAUU</u> UGAAUCGGUUAUGAUGUAGGGGGAA AAGCAGCAGC	71
<i>miR-30a</i>	GGACUGUAAACA <u>UCCUCGACUGGAAGCUG</u> UGAAGCCACAGAUGGGCUUU CAGUCGGAUGUUUGCAGCUGC	72
<i>miR-30b-1</i>	AUGUAAACA <u>UCCUACACUCAGCUG</u> AAUACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGG AUGUUUACGU	73
<i>miR-30b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUC <u>CAUGUAAACA</u> UCCUACACUCAGCUGAAUACAUGGA UUGGCUGGGAGGUGGAUGUUACUUCAGCUGACUUGGA	74
<i>miR-30c</i>	AGAUACUGUAAACA <u>UCCUACACUCUCAGC</u> UGGAAAGUAAGAAAGCUGG GAGAAGGCUGUUACUCUUUCU	75
<i>miR-30d</i>	GUUGUUGUAAACA <u>UCCCCGACUGGAAGCUG</u> UAAGACACAGCUAAGCUUUC AGUCAGAUGUUUGCUGCUAC	76
<i>miR-30e</i>	CUGUAAACA <u>UCCUUGACUGGAAGCUG</u> UAAGGUGUUCAGAGGAGCUUUCAG UCGGAUGUUACAG	77
<i>miR-31</i>	GGAGAGGAGGCAAG <u>AUGCUGGCAUAGCUG</u> UUGAACUGGGAACCUGCUAUG CCAACAUAUUGCCAUCUUUCC	78
<i>miR-32</i>	GGAGAU <u>AUUGCACAUUACUAAGUUGCA</u> UGUUGACACGGCCUCAUUGCAAU UUAGUGUGUGAUUUUUUC	79
<i>miR-33b</i>	GGGGCCGAGAGAGGGCGGGCCCGCGGUGCAUUGCUGUUGCAUUGCA CGUGUGAGGGCGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGCAGCCCGGAGCCGGCCC CUGGCACCAC	80
<i>miR-33b-2</i>	ACCAAGUUUCAGUUC <u>CAUGUAAACA</u> UCCUACACUCAGCUGAAUACAUGGA UUGGCUGGGAGGUGGAUGUUACUUCAGCUGACUUGGA	81
<i>miR-33</i>	CUGUGGUGCAUUG <u>UAGUUGCAUUGCA</u> UGUUCUGGUGGUACCCAUGCAAUG UUUCCACAGUGCAUCACAG	82
<i>miR-34-a</i>	GGCCAGCUGUGAGUGUUUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGC AAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGCACGU UGUGGGGCCC	83
<i>miR-34-b</i>	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUGGUGGUAC AAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAAACAAGGCAC	84

[0058]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-34-c</i>	AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGUACCAAUCA CUAACCCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU	85
<i>miR-91-13</i>	UCAGAAUAAUGUCAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUUGUGCAUCUA CUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGA	86
<i>miR-92-1</i>	CUUUCUACACAGGUUGGGAUCCGUUGCAAUGCUGUGUUUCUGUAUGGUAU UGCACUUGUCCCGGCCUGUUGAGUUUGG	87
<i>miR-92 -2</i>	UCAUCCCUUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUACUUGUGUUCUUAUUAAGUAU UGCACUUGUCCCGGCCUGUGGAAGA	88
<i>miR-93-1</i> ( <i>miR-93-2</i> )	CUGGGGGCUCCAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUACCCAAACCUA CUGCUGAGCUAGCACUUCGCCAGCCCCCGG	89
<i>miR-95-4</i>	AACACAGUGGGCACUCAAAUAAUGUCUGUUGAAUUGAAAUGCGUUAACAU CAACGGGUAAUUUAUUGAGCACCCACUCUGUG	90
<i>miR-96-7</i>	UGGCCGAUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGCUUGUGUCUCUCCGCUCUGAG CAAUCAUGUGCAGUGCCAUAUUGGGAAA	91
<i>miR-97-6</i> ( <i>miR-30*</i> )	GUGAGCGACUGUAAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAAAGCCACAGAUGGG CUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGCCUACU	92
<i>miR-98</i>	GUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGGGUAGGGUAUUAGGCCCAAUU AGAAGUAACUAUACAACUACUACUUCC	93
<i>miR-99b</i>	GGCACCCACCCGUAGAACCGACCUUGCGGGCCUUCGCCGCACACAAGCU CGUGUCUGUGGGUCCGUGUC	94
<i>miR-99a</i>	CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUCCGAUCUUGUGUGAAGUGGACCCGAC AAGCUCGCUUCUAUGGGUCUGUGUCAGUGUG	95
<i>miR-100-1/2</i>	AAGAGAGAAGAUUUGAGGCCUGUUGCCACAACCCGUAGAUCCGAACUU GUGGUAAUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGGUUUGUGUCUGUAGGC AAUCUCAC	96
<i>miR-100-11</i>	CCUGUUGCCACAACCCGUAGAUCCGAACUUGUGGUUUAGUCCGCACAA GCUUGUAUCUAUAGGUUUGUGUCUGUAGG	97
<i>miR-101-1 /2</i>	AGGCUGCCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUAAAGG UACAGUACUGUGAUACUGAAGGAUGGCAGCCAUCUACCUUCCAUCAGA GGAGCCUCAC	98
<i>miR-101</i>	UCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCCAUUCUAAAGGUACAGUACUGUGA UAACUGA	99
<i>miR-101-1</i>	UGCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUAAAGGUACA GUACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCA	100
<i>miR-101-2</i>	ACUGUCCUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUUCUGAAAGGUA CAGUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGUGU	101
<i>miR-101-9</i>	UGUCCUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUUCUGAAAGGUAACA GUACUGUGAUAAACUGAAGAAUGGUG	102
<i>miR-102-1</i>	CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUUGGUGGUUAGAUUUUCCAUUCUUUGUAU CUAGCACCAUUUGAAAUCAGUUGUUUAGGAG	103
<i>miR-102-7.1</i> ( <i>miR-102-7.2</i> )	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUUUGGUGGUUAGAUUUAAAAGUGAUUGUC UAGCACCAUUUGAAAUCAGUUGUUCUUGGGG	104

[0059]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-103-2</i>	UUGUGCUUUCAGCUUCUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUCAGGUCAAGC AACAUUGUACAGGGCUAUGAAAGAACCA	105
<i>miR-103-1</i>	UACUGCCCUCGGCUUCUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUAUGGAUCAAGC AGCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	106
<i>miR-104-17</i>	AAAUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUGUUGCCAUGAGAUUCAACAGUCA CAUCAGUCUGAUAAAGCUACCCGACAAGG	107
<i>miR-105-1</i>	UGUGCAUCGUGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUAUGCACC ACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	108
<i>miR-105-2</i>	UGUGCAUCGUGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUAUGCACC ACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGUGUCUA	109
<i>miR-106-a</i>	CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCUUUUUGAGAUCUAC UGCAAUGUAAGCACUUCUACAUAUACCAUGG	110
<i>miR-106-b</i>	CCUGCCGGGGCUAAAAGUGCUGACAGUGCAGAUAGUGGUCCUCUCGGUGCU ACCGCACUGUGGGUACUUGCUGUCCAGCAGG	111
<i>miR-107</i>	CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUACAGUGUUGCCUUGUGGCAUGGAGUUCAA GCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	112
<i>miR-108-1-小</i>	ACACUGCAAGAACAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUUUGACUGAGUCAGAA AACACAGCUGCCCCUGAAAGUCCCUCAUUUUUCUUGCUGU	113
<i>miR-108-2-小</i>	ACUGCAAAGACAAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUUUGAUAGUGGAAUGGAA ACACAUCUGCCCCAAAAGUCCCUCAUUUU	114
<i>miR-122a-1</i>	CCUAGCAGAGCUGUGGAGUGGACAAUGGUGUUUGUGUCUAAAACUAUCA AACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCUACUGCUAGGC	115
<i>miR-122a-2</i>	AGCUGUGGAGUGGACAAUGGUGUUUGUGUCCAAACUAUCAAAACGCCAUU AUCACACUAAAUAAGCU	116
<i>miR-123</i>	ACAUAUUAUUUUUGGUACGGCGUGGACACUUCAAACUCGUACCGUGAG UAAUAAUGCGC	117
<i>miR-124a-1</i>	AGGCCUCUCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUGUCCAUACA AUUAAGGCACGGGUGAAUGCCAAGAAUGGGGCGUG	118
<i>miR-124a-2</i>	AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAA UGUCAUACAUAUAAAGGCACGGGUGAAUGCCAAGAGCGGAGCCUACGGCU GCACUUGAAG	119
<i>miR-124a-3</i>	UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUGUCUAUACA AUUAAGGCACGGGUGAAUGCCAAGAGAGGGGCCUCC	120
<i>miR-124a</i>	CUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCUAUACAUAUAAAGGCA CGCGGUGAAUGCCAAGAG	121
<i>miR-124b</i>	CUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAUAUAAAGGCAC GCGGUGAAUGCCAAGAG	122
<i>miR-125a-1</i>	UGCCAGUCUCUAGGUCCUGAGACCCUUAACCUGUGAGGACAUCCAGGG UCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGGCUCUGGCC	123
<i>miR-125a-2</i>	GGUCCUGAGACCCUUAACCUGUGAGGACAUCCAGGGUCACAGGUGAGG UUCUUGGGAGCCUGG	124
<i>miR-125b-1</i>	UGCGCUCUCUCAGUCCUGAGACCCUUAACUUGUGAUGUUUACCGUUAA AUCCACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCUGCGAGUCGUGCU	125

[0060]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-125b-2</i>	ACCAGACUUUCCUAGUCCCGAGACCCUAAACUUGUGAGGUUUUUAGUA ACAUCACAAGUCAGGCUCUUGGGACCUAGGCGGAGGGA	126
<i>miR-126-1</i>	CGCUGGCGACGGGACAUUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUUCAAA CUCGUACCGUGAGUAAUAAUGCGCCGUCCACGGCA	127
<i>miR-126-2</i>	ACAUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUUCAAAACUCGUACCGUGAG UAAUAAUGCGC	128
<i>miR-127-1</i>	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAA AGAUCAUCCGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGGAAGUCUCAUCAUC	129
<i>miR-127-2</i>	CCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAAGAUCAUCGGAUCC GUCUGAGCUUGGCUGGUCGG	130
<i>miR-128a</i>	UGAGCUGUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUUCU CACAGUGAACCGGUCUCUUUUACAGCUCUUC	131
<i>miR-128b</i>	GCCCCGACCCACUGUGCAGUGGGAAGGGGGCCGAUACACUGUACGAGA GUGAGUAGCAGGUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUCCUACUGUGUCACA CUCCUAAUGG	132
<i>miR-128</i>	GUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUUCACAGU GAACCGGUCUCUUUUACAGC	133
<i>miR-129-1</i>	UGGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUCCUCUCAACAGUAGUCAGGA AGCCUUUACCCAAAAAGUAUCUA	134
<i>miR-129-2</i>	UGCCCUUCGCGAAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACAUAACUCAAU AGCCGGAAGCCUUACCCAAAAAGCAUUUGCGGAGGGCG	135
<i>miR-130a</i>	UGCUGUGGCCAGAGCUCUUUCACAUUGUCUACUGUCUGCACCUGUCA CUAGCAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAUUGGCCGUGUAGUG	136
<i>miR-131-1</i>	GCCAGAGGGCGGGUUGGUUUUACUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUG GUGUGGAGUCUUCAUAAAGCUAGAUACCGAAAGUAAAAUAACCCCAUA CACUGCCGAG	137
<i>miR-131-3</i>	CACGGCGCGCAGCGGCACUGGCUAAGGGAGGCCCGUUUCUCUCUUUGGU UAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGCCGUCAUAAAGCUAGAUACCGAA AGUAGAAAUG	138
<i>miR-131</i>	GUUGUUUUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCUUCUAAAAG CUAGAUAAACCGAAAGUAAAAAC	139
<i>miR-132-1</i>	CCGCCCCCGCUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUACUGUGGGA ACUGGAGGUAACAGUCUACAGCCAUGGUCGCCCGCAGCACGCCACGGC C	140
<i>miR-132-2</i>	GGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUACUGUGGGAACUGGAGGUAACAGUCU ACAGCCAUGGUCGCCC	141
<i>miR-133a-1</i>	ACAAUGC UUUGCUAGAGCUGGUAUUUUGGAACCAAUCCGCUUCUCAAUG GAUUUGGUCUUUCAACCAGCUGUAGCUAUGCAUUGA	142
<i>miR-133a-2</i>	GGGAGCCAAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAUUUUGGAACCAAUCCGACUGU CCAAUGGAUUUGGUCUUUCAACCAGCUGUAGCUGGCAUUGAUGGCCG CG	143
<i>miR-133</i>	GCUAGAGCUGGUAUUUUGGAACCAAUCCGCUUCUCAAUGGAUUUGGUCC CCUUCAACCAGCUGUAGC	144

[0061]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-133b</i>	CCUCAGAAGAAAGAUGCCCCCUGCUCUGGCUGGUCAAACGGAACCAAGUC CGUCUUCUGAGAGGUUUGGUCCCCUUAACCAGCUACAGCAGGGCUGGC AAUGCCCAGUCCUUGGAGA	145
<i>miR-133b-小</i>	GCCCCUGCUCUGGCUGGUCAAACGGAACCAAGUCCGUCUUCUGAGAGG UUUGGUCCCCUUAACCAGCUACAGCAGGG	146
<i>miR-134-1</i>	CAGGGUGUGACUGGUUAGCCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUCACCCUGU GGCCACCUAGUCACCAACCCUC	147
<i>miR-134-2</i>	AGGGUGUGACUGGUUAGCCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUCACCCUGUG GGCCACCUAGUCACCAACCCU	148
<i>miR-135a-1</i>	AGGCCUCGUGUUCUCUAUGGCUUUUUAUCCUAUGUGAUUCUACUGCUC ACUCAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCGCACGGCGGGGACA	149
<i>miR-135a-2</i> ( <i>miR-135-2</i> )	AGAUAAAUCACUCUAGUGCUUAUGGCUUUUUAUCCUAUGUGAUAGUA AUAAGUCUCAUGUAGGGAUGGAAGCAUGAAAUAACAUGUGAAAAUCA	150
<i>miR-135</i>	CUAUGGCUUUUUAUCCUAUGUGAUUCUACUGCUCACUCAUAUAGGGAU GGAGCCGUGG	151
<i>miR-135b</i>	CACUCUGCUGUGGCCUAUGGCUUUCAUCCUAUGUGAUUGCUGUCCAA ACUCAUGUAGGGCUAAAAGCAUGGGCUACAGUGAGGGGCGAGCUCC	152
<i>miR-136-1</i>	UGAGCCUCGGAGGACUCCAUUUGUUUGAUGAUGGAUUCUUAUGCUCCA UCAUCGUCUCAAUGAGUCUUCAGAGGGUUCU	153
<i>miR-136-2</i>	GAGGACUCCAUUUGUUUGAUGAUGGAUUCUUAUGCUCCAUCAUGGUCUC AAAUGAGUCUUC	154
<i>miR-137</i>	CUUCGGUGACGGGUAUUCUUGGGUGGAUAAUACGGAUUACGUUGUUAUUG CUUAAGAAUACGCGUAGUCGAGG	155
<i>miR-138-1</i>	CCCUGCAUGGUGUGGGGAGCUGGUGUGUGAAUCAGGCCGUGGCC AAUCAGAGAACGGCUACUUCACAACACCAGGGCCACCCACACUACAGG	156
<i>miR-138-2</i>	CGUUGCUGCAGCUGGUGUUGGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCU UACCCGGCUAUUCACGACACCAGGGUUGCAUCA	157
<i>miR-138</i>	CAGCUGGUGUUGGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCUUAACCCGGC UAUUUCACGACACCAGGGUUG	158
<i>miR-139</i>	GUGUAUUCUACAGUGCACGUGUCUCCAGUGUGGCUCGGAGGCUGGAGACG CGGCCUGUUGGAGUAAC	159
<i>miR-140</i>	UGUGUCUCUCUGUGUCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACG UCAUGCUGUUCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGGAUACCGGGGCACC	160
<i>miR-140as</i>	UCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCUUCUGUUCUACCA CAGGGUAGAACCACGGACAGGA	161
<i>miR-140s</i>	CCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCUUCUGUUCUACCAC AGGGUAGAACCACGGACAGG	162
<i>miR-141-1</i>	CGCCCGCCUGGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGU GAAGCUCUUAACACUGUCUGGUAAGAUGGCUCGCCGGGUGGGUUC	163
<i>miR-141-2</i>	GGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUGAAGCUCUAA CACUGUCUGGUAAGAUGGCC	164
<i>miR-142</i>	ACCCAUAAGUAGAAGCACUACUAAACAGCACUGGAGGGUGUAGUGUUUC CUACUUUAUGGAUG	165

[0062]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-143-1</i>	GCGCAGCGCCUGUCUCCAGCCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUGA GUUGGGAGUCUGAGAUGAAGCACUGUAGCUCAGGAAGAGAGAAGUUGUUC UGCAGC	166
<i>miR-143-2</i>	CCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUCAGUUGGGAGUCUGAGAUGAAGC ACUGUAGCUCAGG	167
<i>miR-144-1</i>	UGGGGCCUGGCGGGGAUAUCAUAUACUGUAAGUUUGCGAUGAGACA CUACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUCCGGGCACCCCC	168
<i>miR-144-2</i>	GGCUGGGGAUAUCAUAUACUGUAAGUUUGCGAUGAGACACUACAGUAU AGAUGAUGUACUAGUC	169
<i>miR-145-1</i>	CACCUUGUCCUCACGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUAGAUGCUAAGA UGGGGAUUCUGGAAAUCUGUUCUUGAGGUC AUGGUU	170
<i>miR-145-2</i>	CUCACGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUAGAUGCUAAGAUGGGGAUUC CUGGAAAUCUGUUCUUGAG	171
<i>miR-146-1</i>	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUUUGAGAACUGAAUCCAUGGGUUGUGUCAGU GUCAGACCUCUGAAAUCAGUUCUUCAGCUGGGAAUUCUCUGUCAUCGU	172
<i>miR-146-2</i>	AGCUUUGAGAACUGAAUCCAUGGGUUGUGUCAGUGUCAGACCUGUGAAA UUCAGUUCUUCAGCU	173
<i>miR-147</i>	AAUCUAAAGACAACAUIUCUGCACACACACCAGACUAUGGAAGCCAGUGU GUGGAAAUGCUUCUGCUAGAUI	174
<i>miR-148a</i> ( <i>miR-148</i> )	GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAAGUCAGUGC ACUACAGAACUUGUCUC	175
<i>miR-148b</i>	CAAGCACGAUUAGCAUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCAGGCUGUG GCUCUCUGAAAAGUCAGUGCAUCAAGAACUUGUCUGCAAAGCUUUCUA	176
<i>miR-148b-小</i>	AAGCACGAUUAGCAUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCAGGCUGUGG CUCUCUGAAAAGUCAGUGCAU	177
<i>miR-149-1</i>	GCCGGCGCCGAGCUCUGGCUCGUGUCUACUCCCGUGCUUGUCGAG GAGGGAGGGAGGGACGGGGCUGUGCUGGGGCAGCUGGA	178
<i>miR-149-2</i>	GCUCUGGCUCGUGUCUACUCCCGUGCUUGUCGAGGAGGGAGGGAGG GAC	179
<i>miR-150-1</i>	CUCCCCAUGGCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACC CUGGUACAGGCCUGGGGACAGGACCUGGGGAC	180
<i>miR-150-2</i>	CCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACCUGGUACAGG CCUGGGGACAGGG	181
<i>miR-151</i>	UUUCCUGCCUCGAGGAGCUCACAGUCUAGUAUGUCUCAUCCCUACUAG ACUGAAGCUCCUUGAGGACAGG	182
<i>miR-151-2</i>	CCUGUCCUCAAGGAGCUUCAGUCUAGUAGGGGAUGAGACAUACUAGACUG UGAGCUCCUCGAGGGCAGG	183
<i>miR-152-1</i>	UGUCCCCCGGCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAG CAGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCGAAGGACC	184
<i>miR-152-2</i>	GGCCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAGCAGUCAGUGC AUGACAGAACUUGGGCCCCGG	185
<i>miR-153-1-1</i>	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAUUCACUC CAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGCAGGUGUGGC	186

[0063]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-153-1-2</i>	UCUCUCUCUCCUCACAGCUGCCAGUGUCAUUGUCACAAAAGUGAUCAUU GGCAGGUGUGGCUGCUGCAUG	187
<i>miR-153-2-1</i>	AGCGGUGGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCC AGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGAAACUGUG	188
<i>miR-153-2-2</i>	CAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCCAGUUGCAUA GUCACAAAAGUGAUCAUUG	189
<i>miR-154-1</i>	GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUUAUUUGUGACG AAUCAUACACGGUUGACCUAUUUUUCAGUACCAA	190
<i>miR-154-2</i>	GAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUUAUUUGUGACGAAUCAUACA CGGUUGACCUAUUUUU	191
<i>miR-155</i>	CUGUUAAGCUAAUCGUGAUAGGGUUUUUGCCUCCAACUGACUCCUACA UAUUAGCAUUAACAG	192
<i>miR-156 = miR-157=重 叠 miR-141</i>	CCUAAACACUGUCUGGUAAGAUGGCUCCCGGGUGGGUUCUCUCGGCAGUA ACCUUCAGGGAGCCCUGAAGACCAUGGAGGAC	193
<i>miR-158-小= miR-192</i>	GCCGAGACCCAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGCCAGUGCU CUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUCACAGGUAUGUUCGCCU CAAUGCCAGC	194
<i>miR-159-1- 小</i>	UCCCCCCCCUGUAACAGCAACUCCAUGUGGAAGUGCCACUGGUUCCAG UGGGGUCUGCUUAUCUGGGGCGAGGGCCA	195
<i>miR-161-小</i>	AAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAGGAUGAGGUGACUGGUCUGGGCUAC GCUAUGCUGCGGCGCUCGGG	196
<i>miR-163-1b- 小</i>	CAUUGGCCUCCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCACCCGGGGUAA AGAAAGGCCGAUU	197
<i>miR-163-3- 小</i>	CCUAAGCCAGGGAUUGUGGGUUCGAGUCCACCUGGGUAGAGGUGAAAG UUCUUUUACGGAAUUUUUU	198
<i>miR-162</i>	CAAUGUCAGCAGUGCCUUAAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUAAGAUUCUA AAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGUUGACCAUACUC UACAGUUG	199
<i>miR-175-小 =miR-224</i>	GGGCUUUAAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGUGCAUUGUU UCAAAAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC	200
<i>miR-177-小</i>	ACGCAAGUGUCCUAAGGUGAGCUCAGGGAGCACAGAAACCUCAGUGGAA CAGAAGGGCAAAGCUCAUU	201
<i>miR-180-小</i>	CAUGUGUCACUUCAGGUGGAGUUUCAAGAGUCCUUCUGGUUCACCGU CUCCUUUGCUCUCCACAAC	202
<i>miR-181a</i>	AGAAGGGCUAUCAGGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACAUUCAACGC UGUCGGGAGUUUGGGAUUUGAAAAACCACUGACCGUUGACUGUACCUU GGGUCCUUA	203
<i>miR-181b-1</i>	CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUAAAAGGUCACAAUCAACAUUCAUUGCUGU CGGUGGGUUGAACUGUGGACAAGCUCACUGAACAAUGAAUGCAACUGU GGCCCCGCUU	204
<i>miR-181b-2</i>	CUGAUGGCUGCACUCAACAUUCAUUGCUGCGGUGGGUUUGAGUCUGAAU CAACUCACUGAUCAAUGAAUGCAAACUGCGGACCAAACA	205



[0064]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-181c</i>	CGGAAAAUUUGCCAAGGGUUUGGGGAACAUAACCUUGCGGUGAGUUU GGGCAGCUCAGGCAAACCAUCGACCGUUGAGUGGACCCUGAGGCCUGGAA UUGCCAUCCU	206
<i>miR-182-as</i>	GAGCUGCUUGCCUCCCCCGUUUUGGCAAUGGUAGAACUCACACUGGUG AGGUAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGACUUGCCAACUAUGGGGCGAGGACU CAGCCGGCAC	207
<i>miR-182</i>	UUUUUGGCAAUGGUAGAACUCACACUGGUGAGGUAACAGGAUCCGGUGGU UCUAGACUUGCCAACUAUGG	208
<i>miR-183</i>	CCGCAGAGUGGACUCCUGUUCUGUGUAUGGCACUGGUAGAAUUCACUGU GAACAGUCUCAGUCAGUGAAUUAACCGAAGGGCCAUAAACAGAGCAGAGAC AGAUCACGA	209
<i>miR-184-1</i>	CCAGUCACGUCCCCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGU GUUGGACGGAGAACUGAAUAGGGUAGGUGAUUGA	210
<i>miR-184-2</i>	CCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGUGUUGGACGGAGA ACUGAAUAGGGUAGG	211
<i>miR-185-1</i>	AGGGGGCGAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCCCCUCCCCA GGGGCUGGCUUCCUCUGGUCCUCCUCCCCA	212
<i>miR-185-2</i>	AGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCCCCUCCCCAGGGGCGG CUUCCUCUGGUCCU	213
<i>miR-186-1</i>	UGCUGUAACUUCCAAGAAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUU UAAGCCCAAAGGUGAAUUUUUGGGAAGUUUGAGCU	214
<i>miR-186-2</i>	ACUUUCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUUUAAGCCCA AAGGUGAAUUUUUGGGAAGU	215
<i>miR-187</i>	GGUCGGGUCACCAUGACACAGUGAGACUCGGGCUACAACACAGGACC CGGGGCGCUGCUCUGACCCUCGUGUCUUGUGUUGCAGCCGGAGGGACGC AGGUCCGA	216
<i>miR-188-1</i>	UGCUCUCUCUCACAUCUCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAA CCCCUCCACAUGCAGGGUUUGCAGGAUGGCGAGCC	217
<i>miR-188-2</i>	UCUCACAUCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAACCCUCCCCA CAUGCAGGGUUUGCAGGA	218
<i>miR-189-1</i>	CUGUCGAUUGGACCCGCCUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUCAGUUCUC AUUUUACACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAGUCGAGCCUUGAGC AA	219
<i>miR-189-2</i>	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUCAGUUCUCAUUUUACACACUGGCUCA GUUCAGCAGGAACAGGAG	220
<i>miR-190-1</i>	UGCAGGCCUCUGUGGAUUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUUUUUAAUCCA ACUAUAUAUCAAACAUUCCUACAGUGUCUUGCC	221
<i>miR-190-2</i>	CUGUGGAUUAUGUUUGAUUAUUAGGUUGUUUUUUAAUCCAACUAUAU CAAACAUAUCCUACAG	222
<i>miR-191-1</i>	CGGCUGGACAGCGGCAACGGAAUCCAAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAG CAUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCUCUCCUGCCU	223
<i>miR-191-2</i>	AGCGGGCAACGGAAUCCAAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGCAUCCAGC UGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCU	224

[0065]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-192-2/3</i>	CCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGCCAGUGCUC UCCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAAGGUCACAGGUAUGUUCGCCUC AAUGCCAG	225
<i>miR-192</i>	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGCCAGUGCUC CUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAAGGUCACAGGUAUGUUCGCCUC CAAUGCCAGC	226
<i>miR-193-1</i>	CGAGGAUUGGGAGCUGAGGGCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCG GAUCAACUGGCCUACAAAGUCCAGUUCUCGGCCCCCG	227
<i>miR-193-2</i>	GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCGGAUCAACUGGCCUACAAA GUCCAGU	228
<i>miR-194-1</i>	AUGGUGUUAUCAAGUGUAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUU CCAGUGGAGAUGCUGUUACUUUUGAUGGUUACCAA	229
<i>miR-194-2</i>	GUGUAAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUUCCAGUGGAGAUGC UGUUACUUUUGAU	230
<i>miR-195-1</i>	AGCUUCCUGGCUCUAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUC UGCCAAUAUUGGCUGUCUGUCCAGGCAGGGUGGUG	231
<i>miR-195-2</i>	UAGCAGCACAGAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAAUAUUGGCU GUGCUGCU	232
<i>miR-196-1</i>	CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUAGGUAGUUUCAUGUUGUU GGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAAACCACCCGAUUCACGGCAG UUACUGCUCC	233
<i>miR-196a-1</i>	GUGAAUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAA CAUUAACCACCCGAUUCAC	234
<i>miR-196a-2</i> ( <i>miR-196-2</i> )	UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGCCUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGAUUG AGUUUUGAACUCGGCAACAAGAAACUGCCUGAGUUACAUCAGUCGGUUUU CGUCGAGGGC	235
<i>miR-196</i>	GUGAAUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAA CAUUAACCACCCGAUUCAC	236
<i>miR-196b</i>	ACUGGUCGGUGAUUUAGGUAGUUUCUGUUGUUGGGAUCCACCUUUCUCU CGACAGCACGACACUGCCUUAUUAUUCAGUUG	237
<i>miR-197</i>	GGCUGUGCCGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAGAGCUCUUCACCCUUC ACCACCUUCCACCCAGCAUGGCC	238
<i>miR-197-2</i>	GUGCAUGUGUAUGUAUGUGUGCAUGUGCAUGUGUAUGUGUAUGAGUGCAU GCGUGUGUC	239
<i>miR-198</i>	UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUCCUUCUUCUCUA UAGAAUAAAUGA	240
<i>miR-199a-1</i>	GCCAACCCAGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAUUGUJACAG UAGUCUGCACAUUGGUUAGGC	241
<i>miR-199a-2</i>	AGGAAGCUUCUGGAGAUCUGUCUCCGUCGCCCCAGUGUUCAGACUACCUG UUCAGGACAAUGCCGUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUUAGACUGGGCA AGGGAGAGCA	242
<i>miR-199b</i>	CCAGAGGACACCUCCACUCCGUCUACCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUCAG GACUCCCAAUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUUAGGCUGGGCUGGGUU AGACCCUCGG	243

[0066]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-199s</i>	GCCAACCCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCA <u>AUGUGUACAG</u> UAGUCUGCACAUUGGUUAGGC	244
<i>miR-200a</i>	GCCGUGGCCAUCUUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGUCUCUAAUAC UGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGC</u>	245
<i>miR-200b</i>	CCAGCUCGGGCAGCCUGGCCAUCUUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCA GGUCUCUAAUACUGCCUGGUA <u>AUGAUGACGGCGGAGCCUCGCAG</u>	246
<i>miR-200c</i>	CCCUCGUCUUACCCAGCAGUGUUUGGGUGCGGUUGGGAGUCUCUAAUACU GCCGGGUA <u>AUGAUGGAGG</u>	247
<i>miR-202</i>	GUUCCUUUUUCCUAUGCAUAUACUUCUUUGAGGAUCUGGCCUAAAGAGGU AUAGGGCAUGGGAA <u>AGAUGGAGC</u>	248
<i>miR-203</i>	GUGUUGGGGACUCGCGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUUAACAGUUCAACAGU UCUGUAGCGCAAUUGUGAA <u>UUGUUAGGACCACUAGACCCGGCGGGCGCG</u> GCGACAGCGA	249
<i>miR-204</i>	GGCUACAGUCUUUCUUC <u>AUGUGACUCGUGGACU</u> UCCUUUGUCAUCCU <u>UAU</u> GCCUGAGAAU <u>AUGAAGGAGGCUGGGAAGGCAAAGG</u> ACGUCAAUUGU CAUCACUGGC	250
<i>miR-205</i>	AAAGAUCCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUUCUGCCUUC <u>AUCCACCGGA</u> GUCUGUCU <u>CAUACCCAACCAGAUUCAGUGGAGUGAAGUUCAGGAGGCAU</u> GGAGCUGACA	251
<i>miR-206-1</i>	UGCUUCCCGAGGCCACAUGCUUCUUUAU <u>AUCCCCAU</u> UUGGAUUACU <u>UUGC</u> UAUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUUCGGCAAGUG	252
<i>miR-206-2</i>	AGGCCACAUGCUUCUUUAU <u>AUCCCCAU</u> UUGGAUUACU <u>UUGCUAUGGAAUG</u> UAAGGAAGUGUGUGGUUUU	253
<i>miR-208</i>	UGACGGGGAGCUUUUGGCCCGGUUAUACCUGAUGCUCACGU <u>AUAAGAC</u> GAGCAAAAAGCUUGUUGUCA	254
<i>miR-210</i>	ACCCGGCAGUGCCUCCAGGGCAGGGCAGCC <u>CCUGCCCACCGCACACUGC</u> GCUGCCCAGACCCACUGUGCGUGGACAGCGGCUGAUCUGUGCCUGGGC AGCGCGACCC	255
<i>miR-211</i>	UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCC <u>UUUGUCAUCCUUCGCCUAGG</u> GCUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAGGGGUGCUCAGUUGUCACU <u>UCCCA</u> CAGCACGGAG	256
<i>miR-212</i>	CGGGGCACCCCGCCCGACAGCGCGCCGGCACC <u>UUGGCUCUAGACUGCUU</u> ACUGCCCGGGCCGCCUCAGUAACAGUCUCCAGUCACGGCCACCGACGCC UGGCCCGCC	257
<i>miR-213-2</i>	CCUGUGCAGAGAUUUUUUUAAAGGUCACA <u>UAACAUAU</u> CAUUGCUGU CGGUGGGUUGAACUGUGGACAAGCUCACUGAACAAUGAAUGCAACUGU GGCCCCGCUU	258
<i>miR-213</i>	GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUGUCGGUGAGUUUGGA AUUAAAAUCAAA <u>ACCAUCGACCGUUGAUUGUACCCU</u> AUGGCUAACCAUCA UCUACUCC	259
<i>miR-214</i>	GGCCUGGCUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGCCUGUCUACACUUGCUGUG CAGAA <u>CAUCCGCUCACCUGUACAGCAGGCACAGACAGGCAGUCACAUGAC</u> AACCAGCCU	260

[0067]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-215</i>	AUCAUUCAGAAAUGGUAUACAGGAAAUGACCUAUGAAUUGACAGACAAU AUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAAU <u>UUCUGUAUGACUGU</u> GCUACUCAA	261
<i>miR-216</i>	GAUGGCUGUGAGUUGGCUAAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGAUGUUCAUA CAAUCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUU <u>AUGCUAAACAGAGCAAUUCCUA</u> GCCUCACGA	262
<i>miR-217</i>	AGUAUAAUUUAUACAUAGUUUUGAUGUCGCAGAUACUGCAUCAGGAACU GAUUGGAUAAAGAAUCAGUCACCAUCAGU <u>UCCUAAUGCAUUGCCUUCAGCA</u> UCUAAACAAG	263
<i>miR-218-1</i>	GUGAUAAUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGUUG CGAGGUAUGAGUAAAA <u>CAUGGUCCGUC</u> AAGCACCAUGGAACGUCACGCA GCUUUCUACA	264
<i>miR-218-2</i>	GACCAGUCGCUGCGGGCUUCCUUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGGG AACGAUGGAAACGGAACAUGGUUCUGUCAAGCACCGCGGAAAGCACCGUG CUCUCCUGCA	265
<i>miR-219</i>	CCGCCCGGGCCGCGGCUCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUGAGUCU <u>AU</u> GGCUCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACG <u>UCCCGAGCCGCGCCCCAAAC</u> CUCGAGCGGG	266
<i>miR-219-1</i>	CCGCCCGGGCCGCGGCUCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUGAGUCU <u>AU</u> GGCUCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACG <u>UCCCGAGCCGCGCCCCAAAC</u> CUCGAGCGGG	267
<i>miR-219-2</i>	ACUCAGGGGCUUCGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGUACGAGUCU GCGGCCAAACCGAGAAUUGUGGCGGACAUCUGUGGCGAGCUCGGG	268
<i>miR-220</i>	GACAGUGUGGCAUUGUAGGGCUCACACCGUAUCUGACAUUUGGGCGAG GGCACC <u>AUGCUGAAGGUGU</u> CAUGAUGCGGUCUGGGAACUCCUCACGGAU CUUACUGAUG	269
<i>miR-221</i>	UGAACAUCCAGGUCUGGGCAUGAACCGCAUACA <u>UAGAUUUCUGU</u> GUUCGUUAGGCAACAGCUACA <u>UUGUCUGCGGGUUCAGGCU</u> ACCUGGAA ACAUGUUCUC	270
<i>miR-222</i>	GCUGCUGGAAGGUGUAGGUACCCUCA <u>UAGGCU</u> CAGUAGCCAGUGUAGAUC CUGUCUUUCGAA <u>UACAGCAGCU</u> ACAUCUGGCUACUGGGUCUCUGAUGGCA UCUUCUAGCU	271
<i>miR-223</i>	CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUCCGUGUAUUUGACAAGCUGAGUUGGA CACUCCAUGUGGUAGAGUGCAGUUUGCAA <u>AAUACCCCAAGUGCGGCACA</u> UGC <u>UACCAG</u>	272
<i>miR-224</i>	GGGCUUUC <u>AAGUCACU</u> AGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGGCAUUGUU UCAAA <u>UAGGUGCCCU</u> AGUGACUACAAAGCCC	273

[0068]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-294-1</i> ( <i>chr16</i> )	CAAUCUCCUUUAUCAUGGUAUUGAUUUUUCAGUGCUUCCUUUUGUGUGAGAG AAGUAU	274
<i>miR-296</i>	AGGACCCUCCAGAGGGCCCCCUCAAUCCUGUUGUGCCUAAUUCAGAGGGUU GGGUGGAGGCUCUCCUGAAGGGCUCU	275
<i>miR-299</i>	AAGAAAUGGUUUACCGUCCCAUAACAUUUGAAUAUGUAUGUGGGAUUGUAAA CCGCUUCU	276
<i>miR-301</i>	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUUAUUGCACUACUGUACUUACAGCUAGCAGU GCAAUAGUAUUGUCAAGCAUCUGAAAGCAGG	277
<i>miR-302a</i>	CCACCACUUAACGUGGAUGUACUUGCUUUGAAACUAAAGAAGUAAGUGCUUCC AUGUUUUGGUGAUGG	278
<i>miR-302b</i>	GCUCCCUCAACUUUAACAUGGAAGUGCUUUCUGUGACUUUAAAAGUAAGUGCU UCCAUGUUUAGUAGGAGU	279
<i>miR-302c</i>	CCUUUGCUUUAACAUGGGGUACCUGCUGUGUAAAACAAAAGUAAGUGCUUCCA UGUUUCAGUGGAGG	280
<i>miR-302d</i>	CCUCUACUUUAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACAAAAUAAGUGCUUCC AUGUUUGAGUGUGG	281
<i>miR-320</i>	GCUUCGCUCCCUCCGCCUUCUCUCCCGGUUCUCCCGGAGUCGGGAAAAGCU GGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGU	282
<i>miR-321</i>	UUGGCCUCCUAAAGCCAGGAUUGUGGGUUCGAGUCCACCCGGGUAAAGAAAG GCCGA	283
<i>miR-323</i>	UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGCCGUGGCGCGUUCGCUUUAUUUAUGGCGCACA UUACACGGUCGACCUCUUGCAGUAUCUAAUC	284
<i>miR-324</i>	CUGACUAUGCCUCCCGCAUCCCUAAGGGCAUUGGUGUAAAGCUGGAGACCCAC UGCCCCAGGUGCUGCUGGGGUUGUAGUC	285
<i>miR-325</i>	AUACAGUCUUGGUUCCUAGUAGGUGCCAGUAAGUGUUUGACAUAAUUUGU UUAUUGAGGACCUCUAUCAUAAGCACUGUGCUAGGCUCUGG	286
<i>miR-326</i>	CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUGUGAAGGCGGGUGUGCUCA GAUCGCCUCUGGGCCUUCUCCAGCCCCGAGCGGAUUA	287
<i>miR-328</i>	UGGAGUGGGGGGGCAGGAGGGCUCAGGGAGAAAGUGCAUACAGCCCUGGCC UCUCUGCCCUCUCCGUCCCUG	288
<i>miR-330</i>	CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGGCCUGUGUCUAGGCUCUGCAAGAUCAACC GAGCAAAGCACACGGCCUGCAGAGAGGCAGGCUCUGCCC	289
<i>miR-331</i>	GAGUUUGUUUUUGUUUGGUUUUGUUCUAGGU AUGGUCCAGGGAUCCAGAUCA AACCAGGCCCUUGGGCCUAUCCUAGAACCAACCUAAGCUC	290
<i>miR-335</i>	UGUUUUGAGCGGGGUCAAGAGCAAUAACGAAAAUGUUUGUCAUAAACCGUUU UUCAUUAUUGCUCUGACCUCUCUCAUUGCUAUUAUCA	291
<i>miR-337</i>	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGUUGAUGCACAGUU AUCCAGCUCCUUAUUGAUGCCUUUCUUAUCCCUUCA	292
<i>miR-338</i>	UCUCCAACAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGCGACUCCAGCAUCAGUG AUUUUGUUGAAGA	293
<i>miR-339</i>	CGGGGCGCCGCUCUCCUGUCCUCCAGGAGCUCACGUGGCCUGCCUGUGAGC GCCUCGACGACAGAGCCGGCCUGCCCCAGUGUCUGCGC	294

[0069]

前体名称	序列 (5' 至 3')*	SEQ ID NO.
<i>miR-340</i>	UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAUAUGUCGUUUGUG GGAUCCGUCUCAGUUACUUAUAGCCAUACCUGGUAUCUUA	295
<i>miR-342</i>	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGGACAUGGUAAUG GAAUUGUCUCACACAGAAUUGCCACCCGUCACCUUGGCCUACUUA	296
<i>miR-345</i>	ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUGAUGGCUGGUGGG CCCUGAACGAGGGGUCUGGAGGCCUGGGUUGAAUAUCGACAGC	297
<i>miR-346</i>	GUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGAGGCAGGGGUGG GCCUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGGCUCUCCUGC	298
<i>miR-367</i>	CCAUUACUGUUGCUAAUUGCAACUCUGUUGAAUAUAAUUGGAAUUGCACUUU AGCAAUGGUGAUGG	299
<i>miR-368</i>	AAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUAUGUUUUAUGGUAAACAUAGAGGAA AUUCCACGUUUU	300
<i>miR-369</i>	UGAAGGGAGAUCCAGCCGUGUUAUUAUCGCUUAUUGACUUCGAAUAAUACAUG GUUGAUCUUUUCUCAG	301
<i>miR-370</i>	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUACACAGCUCACGAGUGCCUGCU GGGUGGAACCUGGUCUGUCU	302
<i>miR-371</i>	GUGGCACUCAAAACUGUGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCCAUC UUUUGAGUGUAC	303
<i>miR-372</i>	GUGGGCCUCAAAUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGAC AUUUGAGCGUCAC	304
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAAAAUGGGGGCGUUUCCUUUUUGUCUGUACUGGGAAGUCUUCG AUUUUGGGGUGUCCC	305
<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCAUUAUAUAACAACCUGAUAGUGUUUAAGCACUUAUCAGAUUGU AUUGUAAUUGUCUGUGUA	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUGCUCACCCUGUGGGCCUCAAAUGUGGAGGAACUAUUCUGAUGUCCA AGUGGAAAGUGCUGCGACAUUUGAGCGUCACCGGUGACGCCCAUAUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCUCAGCCUGUGGCACUCAAAACUGUGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGU GAAAGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUACCGCUUGAGAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUCUAUCUGGGAUACUCAAAAUGGGGGCGUUUCCUUUUUGUCUGUU ACUGGGAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUGUCCCUGUUUGAGUAGGGCAUC	309

[0070] \*前体序列中加下划线的序列对应着成熟的加工过的miR转录物(参见表1b)。有些前体序列具有2个加下划线的序列,它们表示源自相同前体的2种不同的成熟miR。所有序列都是人的。

[0071] 表1b-人成熟微小RNA序列

[0072]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguuauaguu	310	<i>let-7a-1</i> ; <i>let-7a-2</i> ; <i>let-7a-3</i> ; <i>let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguagguuguguguu	311	<i>let-7b</i>

[0073]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguaugguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguagguugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-v1</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguuguaugu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguagauguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaauguaaagaaguaugua	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuaguguuuuuuuu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuauacuagcuguauga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaacgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccuguaagaccgaaauugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccuguaagaccgaaauugu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaaugguuuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucaugguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaaauuuggcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucaugugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcaggua	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuauacagacugauguga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccaguugaagaacugu	334	<i>miR-22</i>

[0074]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcaggaacag	337	<i>miR-24-1</i> ; <i>miR-24-2</i> ; <i>miR-24-19</i> ; <i>miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggucuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucaaguaauccaggauaggcu	339	<i>miR-26a</i> ; <i>miR-26a-1</i> ; <i>miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucaaguaauccaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuaaguuccgcc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaaguucug	342	<i>miR-27b-1</i> ; <i>miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuaauugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccaucugaaaucgguu	344	<i>miR-29a-2</i> ; <i>miR-29a</i>
<i>miR-29b</i>	uagcaccuuugaaaucagu	345	<i>miR-29b-1</i> ; <i>miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcaccuuugaaaucgguua	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	uguaaacauccucgacuggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggauuuugcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	uguaaacauccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1</i> ; <i>miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	uguaaacauccuacacucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	uguaaacaucuccgacuggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	uguaaacauccuugacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaagaugcuggcuaugcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugcacauuacuaaguugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gugcauuguaguugcauug	355	<i>miR-33</i> ; <i>miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcagugucuuagcugguugu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcagugucuuagcugauug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcaguguaguugcugauug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugcacuuguccggccugu	359	<i>miR-92-2</i> ; <i>miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaagugcuguucgucagguag	360	<i>miR-93-1</i> ; <i>miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaacggguauuuauugagca	361	<i>miR-95</i>



[0075]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-96</i>	uuuggcacuagcacauuuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugagguaguaaguuguaunguu	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aacccguagaucggaucuuugug	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	cacccguagaaccgaccuugcg	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacaguacuguguaaacugaag	366	<i>miR-100</i>
<i>miR-101</i>	uacaguacuguguaaacugaag	367	<i>miR-101-1</i> ; <i>miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcagcauuguacagggcuauga	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	ucaaaugcucagacuccugu	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaagugcuuacagugcagguagc	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaagugcugacagugcagau	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcagcauuguacagggcuauca	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggagugugacaaugguguuugu	373	<i>miR-122a-1</i> ; <i>miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uuaggcacgcggugaaugcca	374	<i>miR-124a-1</i> ; <i>miR-124a-2</i> ; <i>miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagaccuuuaaccugug	375	<i>miR-125a-1</i> ; <i>miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagaccuaacuuguga	376	<i>miR-125b-1</i> ; <i>miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauuuuacuuiuugguacgcg	377	<i>miR-126-1</i> ; <i>miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugaguaauaugc	378	<i>miR-126-1</i> ; <i>miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugagcuuggcu	379	<i>miR-127-1</i> ; <i>miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacagugaaccggucucuuuu	380	<i>miR-128</i> ; <i>miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacagugaaccggucucuuuc	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuuugcggucugggcuugc	382	<i>miR-129-1</i> ; <i>miR-129-2</i>
<i>miR-130a</i>	cagugcaauguuaaaaggc	383	<i>miR-130a</i>

[0076]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-130b</i>	cagugcaaugaugaaagggcau	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucucacagccauggucg	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uugguccecucaaccagcugu	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uugguccecucaaccagcua	387	<i>miR-133b</i>
<i>miR-134</i>	ugugacugguugaccagaggg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uauggcuuuuuauuccuauguga	389	<i>miR-135a; miR-135a-2</i> ( <i>miR-135-2</i> )
<i>miR-135b</i>	uauggcuuuucauuccuaugug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuguuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaaucgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguugugaauc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucuacagugcacgugucu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuaccuaugguag	395	<i>miR-140; miR-140as;</i> <i>miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuuccuacuuuaugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacuguagcuca	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauguacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuccaggaaucceuu	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaaauccauggguu	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>
<i>miR-147</i>	guguguggaaaugcuucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaacuugu	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcaucaagaacuugu	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucuggcuccgugucuucacucc	406	<i>miR-149</i>

[0077]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-150</i>	ucucccaacccuuguaccagug	407	<i>miR-150-1</i> ; <i>miR-150-2</i>
<i>miR-151</i>	acuagacugaagcuccuugagg	408	<i>miR-151</i>
<i>miR-152</i>	ucagugcaugacagaacuugg	409	<i>miR-152-1</i> ; <i>miR-152-2</i>
<i>miR-153</i>	uugcauagucacaaaaguga	410	<i>miR-153-1-1</i> ; <i>miR-153-1-2</i> ; <i>miR-153-2-1</i> ; <i>miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuaucgguguugccuucg	411	<i>miR-154-1</i> ; <i>miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucauacacggugaccuauu	412	<i>miR-154-1</i> ; <i>miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuaaugcuaaucugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugagu	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucggugguu	415	<i>miR-181b-1</i> ; <i>miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugucggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcaaugguagaacucaca	417	<i>miR-182</i> ; <i>miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguucuagacuugccaacua	418	<i>miR-182</i> ; <i>miR-182as</i>
<i>miR-183</i>	uauggcacugguagaauucacug	419	<i>miR-183</i>
<i>miR-184</i>	uggacggagaacugauaagggg	420	<i>miR-184-1</i> ; <i>miR-184-2</i>
<i>miR-185</i>	uggagagaaaggcaguuc	421	<i>miR-185-1</i> ; <i>miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaaucuccuuuugggcuu	422	<i>miR-186-1</i> ; <i>miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuuguguugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	caucccuugcaugguggagggg	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1</i> ; <i>miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugaauauuaggu	426	<i>miR-190-1</i> ; <i>miR-190-2</i>
<i>miR-191</i>	caacggaaucacaaaagcagcu	427	<i>miR-191-1</i> ; <i>miR-191-2</i>

[0078]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-192</i>	cugaccuauugaauugacagcc	428	<i>miR-192</i>
<i>miR-193</i>	aacuggccuacaaaguccag	429	<i>miR-193-1</i> ; <i>miR-193-2</i>
<i>miR-194</i>	uguaacagcaacuccaugugga	430	<i>miR-194-1</i> ; <i>miR-194-2</i>
<i>miR-195</i>	uagcagcacagaaauuuggc	431	<i>miR-195-1</i> ; <i>miR-195-2</i>
<i>miR-196a</i>	uagguaguuucauguuguugg	432	<i>miR-196a</i> ; <i>miR-196a-2</i> ( <i>miR196-2</i> )
<i>miR-196b</i>	uagguaguuuuccuguuguugg	433	<i>miR-196b</i>
<i>miR-197</i>	uuccaccuccuuccaccagc	434	<i>miR-197</i>
<i>miR-198</i>	gguccagagggagauagg	435	<i>miR-198</i>
<i>miR-199a</i>	cccaguguucagacuaccguuc	436	<i>miR-199a-1</i> ; <i>miR-199a-2</i>
<i>miR-199a*</i>	uacaguagucugcacaauugguu	437	<i>miR-199a-1</i> ; <i>miR-199a-2</i> ; <i>miR-199s</i> ; <i>miR-199b</i>
<i>miR-199b</i>	cccaguguuuagacuucguuc	438	<i>miR-199b</i>
<i>miR-200a</i>	uaacacugucugguaacgaugu	439	<i>miR-200a</i>
<i>miR-200b</i>	cucuaauacugccugguaaugaug	440	<i>miR-200b</i>
<i>miR-200c</i>	aaucugccgguaaugaugga	441	<i>miR-200c</i>
<i>miR-202</i>	agagguaauagggcaugggaaga	442	<i>miR-202</i>
<i>miR-203</i>	gugaaauguuuaggaccacuag	443	<i>miR-203</i>
<i>miR-204</i>	uuccuuugucauccuugccu	444	<i>miR-204</i>
<i>miR-205</i>	uccuucuuuccaccggagucug	445	<i>miR-205</i>
<i>miR-206</i>	uggaauguaaggaagugugugg	446	<i>miR-206-1</i> ; <i>miR-206-2</i>
<i>miR-208</i>	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	<i>miR-208</i>
<i>miR-210</i>	cugugcgugugacagcgug	448	<i>miR-210</i>
<i>miR-211</i>	uuccuuugucauccuugccu	449	<i>miR-211</i>

[0079]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-212</i>	uaacagucuccagucacggcc	450	<i>miR-212</i>
<i>miR-213</i>	accaucgaccguugauuguacc	451	<i>miR-213</i>
<i>miR-214</i>	acagcaggcacagacaggcag	452	<i>miR-214</i>
<i>miR-215</i>	augaccuaugaaugacagac	453	<i>miR-215</i>
<i>miR-216</i>	uaaucucagcuggcaacugug	454	<i>miR-216</i>
<i>miR-217</i>	uacugcaucaggaaucgauuggau	455	<i>miR-217</i>
<i>miR-218</i>	uugugcuugaucuaaccaugu	456	<i>miR-218-1</i> ; <i>miR-218-2</i>
<i>miR-219</i>	ugauuguccaaacgcaauucu	457	<i>miR-219</i> ; <i>miR-219-1</i> ; <i>miR-219-2</i>
<i>miR-220</i>	ccacaccguaucugacacuuu	458	<i>miR-220</i>
<i>miR-221</i>	agcuacauugucugcugguuuc	459	<i>miR-221</i>
<i>miR-222</i>	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	<i>miR-222</i>
<i>miR-223</i>	ugucaguuuugucaaaauacccc	461	<i>miR-223</i>
<i>miR-224</i>	caagucacuagguuccguuuu	462	<i>miR-224</i>
<i>miR-296</i>	agggccccccucaauccugu	463	<i>miR-296</i>
<i>miR-299</i>	ugguuuaccgucaccacauacau	464	<i>miR-299</i>
<i>miR-301</i>	cagugcaauaguaauugcaaacgc	465	<i>miR-301</i>
<i>miR-302a</i>	uaagugcuuccauguuuugguga	466	<i>miR-302a</i>
<i>miR-302b*</i>	acuuuaacauggaagugcuuucu	467	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302b</i>	uaagugcuuccauguuuaguag	468	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302c*</i>	uuuaacauggggguaccugcug	469	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302c</i>	uaagugcuuccauguuucagugg	470	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302d</i>	uaagugcuuccauguuugagugu	471	<i>miR-302d</i>
<i>miR-320</i>	aaaagcuggguugagaggcgaa	472	<i>miR-320</i>
<i>miR-321</i>	uaagccagggaauuggguuc	473	<i>miR-321</i>
<i>miR-323</i>	gcacauuacacggucgaccucu	474	<i>miR-323</i>
<i>miR-324-5p</i>	cgcaucccuaggcgaauuggugu	475	<i>miR-324</i>
<i>miR-324-3p</i>	ccacugccccaggucugcugg	476	<i>miR-324</i>
<i>miR-325</i>	ccuaguagguguccaguaagu	477	<i>miR-325</i>
<i>miR-326</i>	ccucugggcccuccuccag	478	<i>miR-326</i>
<i>miR-328</i>	cuggcccucucugccuuccgu	479	<i>miR-328</i>

[0080]

成熟 miRNA 名称	成熟 miRNA 序列 (5' 至 3')	SEQ ID NO.	相应的前体微小 RNA; 参见表 1a
<i>miR-330</i>	gcaaagcacacggccugcagaga	480	<i>miR-330</i>
<i>miR-331</i>	gccccugggccuauccuagaa	481	<i>miR-331</i>
<i>miR-335</i>	ucaagagcaauaacgaaaaugu	482	<i>miR-335</i>
<i>miR-337</i>	uccaguccuauaugaugccuuu	483	<i>miR-337</i>
<i>miR-338</i>	uccagcaucagugauuuuguuga	484	<i>miR-338</i>
<i>miR-339</i>	ucccuguccuccaggagcuca	485	<i>miR-339</i>
<i>miR-340</i>	uccgucucaguuacuuuauagcc	486	<i>miR-340</i>
<i>miR-342</i>	ucucacacagaaaucgcaccgcguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugucugcccgcgaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aaauugcacuuuagcaauagguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagaggaaauccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aaauaaucaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcuggggguggaaccugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgccaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>
<i>miR-372</i>	aaagucugcgacauuugagcgu	495	<i>miR-372</i>
<i>miR-373*</i>	acucaaaauggggcgcuucc	496	<i>miR-373</i>
<i>miR-373</i>	gaagucuuugcauuuuggggugu	497	<i>miR-373</i>
<i>miR-374</i>	uuauaaacaaccugauaagug	498	<i>miR-374</i>

[0081] 本发明包括诊断受试者是否患有实体癌或处于发生实体癌的风险中的方法,该方法包括测量来自受试者的测试样品中的至少一种miR基因产物的水平,并将测试样品中的miR基因产物的水平与对照样品中相应的miR基因产物的水平进行比较。如本文所用的,“受试者”可以是患有或怀疑患有实体癌的任何哺乳动物。在一个优选的实施方案中,受试者是患有或怀疑患有实体癌的人。

[0082] 在一个实施方案中,在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-21, miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2, miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c, miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。在一个特定的实施方案中,所述miR基因产物是miR-21,miR-191或miR-17-5p。在另一个实施方案中,

[0083] 所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s, miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b, miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或 miR-32。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-139,let-7a, let-7f,或let-7d。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-15a,miR-16-1,miR-

182,miR-181,miR-30,miR-15a,miR-16-1,miR-15b,miR-16-2,miR-195,miR-34,miR-153,miR-21,miR-217,miR-205,miR-204,miR-211,miR-143,miR-96,miR-103,miR-107,miR-129,miR-9,miR-137,miR-217,miR-186。

[0084] 所述实体癌可以是源自器官和实体组织的任意癌症。这样的癌症通常伴随肿瘤块的形成和/或存在,可以是癌、肉瘤和淋巴瘤。要通过本发明的方法诊断的实体癌的特定实例包括、但不限于,结肠癌,直肠癌,胃癌,胰腺癌,乳腺癌,肺癌,前列腺癌,支气管癌,睾丸癌,卵巢癌,子宫癌,阴茎癌,黑素瘤和其它皮肤癌,肝癌,食道癌,口腔和咽癌(例如舌癌,口腔癌),消化系统癌(例如肠癌,胆囊癌),骨和关节癌,内分泌系统癌(例如甲状腺癌),脑癌,眼癌,泌尿系统癌(例如肾癌,膀胱癌),霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。在具体实施方案中,所述实体癌不是下述的一种或多种:乳腺癌,肺癌,前列腺癌,胰腺癌或胃肠癌。

[0085] 在一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌或肺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-210,miR-213和其组合。

[0086] 在另一个实施方案中,所述实体癌是结肠癌,胃癌,前列腺癌或胰腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物是miR-218-2。

[0087] 在本发明的一个特定实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-125b-1,miR-125b-2,miR-145,miR-21和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且测试样品中的至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-29b-2,miR-146,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-10b,miR-145,miR-181a,miR-140,miR-213,miR-29a prec,miR-181b-1,miR-199b,miR-29b-1,miR-130a,miR-155,let-7a-2,miR-205,miR-29c,miR-224,miR-100,miR-31,miR-30c,miR-17-5p,miR-210,miR-122a,miR-16-2和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述至少一种miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述至少一种miR基因产物不是miR-145,miR-21,miR-155,miR-10b,miR-125b-1,miR-125b-2,let7a-2,let7a-3,let-7d,miR-122a,miR-191,miR-206,miR-210,let-7i,miR-009-1(miR131-1),miR-34(miR-170),miR-102(miR-29b),miR-123(miR-126),miR-140-as,miR-125a,miR-194,miR-204,miR-213,let-7f-2,miR-101,miR-128b,miR-136,miR-143,miR-149,miR-191,miR-196-1,miR-196-2,miR-202,miR-103-1,或miR-30c。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-125b-1,let-7a-2,let-7i,miR-100,let-7g,miR-31,miR-32a-1,miR-33b,miR-34a-2,miR-101-1,miR-135-1,miR-142as,miR-142s,miR-144,miR-301,miR-29c,miR-30c,miR-106a,或miR-29b-1。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b,miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或miR-32。在另一个实施方案中,所述实体癌是乳腺癌,且所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-

139, let-7a, let-7f, 或 let-7d。在另一个实施方案中, 所述实体癌是乳腺癌, 且所述miR基因产物不是miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9或miR-137。

[0088] 在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且测试样品中的至少一种miR基因产物选自: miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3和其组合。在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且所述miR基因产物不是miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1, 或miR-175。在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且所述miR基因产物不是miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215, 或miR-32。在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且所述miR基因产物不是miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f, 或 let-7d。在另一个实施方案中, 所述实体癌是结肠癌, 且所述miR基因产物不是miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9或miR-137。

[0089] 在另一个实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且测试样品中的miR基因产物选自: miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202, miR-196-2, miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155和其组合。在一个相关实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且所述至少一种miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且所述至少一种miR基因产物不是miR-21, miR-191, miR-126\*, miR-210, miR-155, miR-143, miR-205, miR-126, miR-30a-5p, miR-140, miR-214, miR-218-2, miR-145, miR-106a, miR-192, miR-203, miR-150, miR-220, miR-192, miR-224, miR-24-2, miR-212, miR-9, miR-17, miR-124a-1, miR-95, miR-198, miR-216, miR-219-1, miR-197, miR-125a, miR-26a-1, miR-146, miR-199b, let7a-2, miR-27b, miR-32, miR-29b-2, miR-33, miR-181c, miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1或let7f-1。在另一个实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且所述至少一种miR基因产物不是miR-21, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-143, miR-205, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-137, miR-186, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-217, miR-204, miR-211, miR-9, miR-217, let-7a-2或miR-32。在另一个实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且所述miR基因产物不是let-7c, let-7g, miR-7-3, miR-210, miR-31, miR-34a-1, miR-a-2, miR-99a, miR-100, miR-125b-2, miR-132, miR-135-1, miR-195, miR-34, miR-123, miR-203。在另一个实施方案中, 所述实体癌是肺癌, 且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中, 所述实体



癌是肺癌,且所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b,miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述实体癌是肺癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或miR-32。在另一个实施方案中,所述实体癌是肺癌,且所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-139,let-7a,let-7f,或let-7d。在另一个实施方案中,所述实体癌是肺癌,且所述miR基因产物不是miR-181b,miR-181c,miR-181d,miR-30,miR-15b,miR-16-2,miR-153-1,miR-217,miR-205,miR-204,miR-103,miR-107,miR-129-2,miR-9或miR-137。

[0090] 在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且在测试样品中测量的至少一种miR基因产物选自:miR-103-1,miR-103-2,miR-155,miR-204和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且测试样品中的miR基因产物选自:miR-103-2,miR-103-1,miR-24-2,miR-107,miR-100,miR-125b-2,miR-125b-1,miR-24-1,miR-191,miR-23a,miR-26a-1,miR-125a,miR-130a,miR-26b,miR-145,miR-221,miR-126\*,miR-16-2,miR-146,miR-214,miR-99b,miR-128b,miR-155,miR-29b-2,miR-29a,miR-25,miR-16-1,miR-99a,miR-224,miR-30d,miR-92-2,miR-199a-1,miR-223,miR-29c,miR-30b,miR-129-1/2,miR-197,miR-17-5p,miR-30c,miR-7-1,miR-93-1,miR-140,miR-30a-5p,miR-132,miR-181b-1,miR-152prec,miR-23b,miR-20a,miR-222,miR-27a,miR-92-1,miR-21,miR-129-1/2prec,miR-150,miR-32,miR-106a,miR-29b-1和其组合。在一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b,miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或miR-32。在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-139,let-7a,let-7f,或let-7d。在另一个实施方案中,所述实体癌是胰腺癌,且所述miR基因产物不是miR-181b,miR-181c,miR-181d,miR-30,miR-15b,miR-16-2,miR-153-1,miR-217,miR-205,miR-204,miR-103,miR-107,miR-129-2,miR-9或miR-137。

[0091] 在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且测试样品中的miR基因产物选自:let-7d,miR-128a prec,miR-195,miR-203,let-7a-2prec,miR-34a,miR-20a,miR-218-2,miR-29a,miR-25,miR-95,miR-197,miR-135-2,miR-187,miR-196-1,miR-148,miR-191,miR-21,let-7i,miR-198,miR-199a-2,miR-30c,miR-17-5p,miR-92-2,miR-146,miR-181b-1prec,miR-32,miR-206,miR-184prec,miR-29a prec,miR-29b-2,miR-149,miR-181b-1,

miR-196-1prec,miR-93-1,miR-223,miR-16-1,miR-101-1,miR-124a-1,miR-26a-1,miR-214,miR-27a,miR-24-1,miR-106a,miR-199a-1和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b,miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或miR-32。在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-139,let-7a,let-7f,或let-7d。在另一个实施方案中,所述实体癌是前列腺癌,且所述miR基因产物不是miR-181b,miR-181c,miR-181d,miR-30,miR-15b,miR-16-2,miR-153-1,miR-217,miR-205,miR-204,miR-103,miR-107,miR-129-2,miR-9或miR-137。

[0092] 在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且测试样品中的miR基因产物选自:miR-223,miR-21,miR-218-2,miR-103-2,miR-92-2,miR-25,miR-136,miR-191,miR-221,miR-125b-2,miR-103-1,miR-214,miR-222,miR-212prec,miR-125b-1,miR-100,miR-107,miR-92-1,miR-96,miR-192,miR-23a,miR-215,miR-7-2,miR-138-2,miR-24-1,miR-99b,miR-33b,miR-24-2和其组合。在一个相关实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-1,let-7a-1,let-7d,let-7f-1,miR-23b,miR-24-1,miR-27b,miR-32,miR-159-1,miR-192,miR-125b-1,let-7a-2,miR-100,miR-196-2,miR-148b,miR-190,miR-21,miR-301,miR-142s,miR-142as,miR-105-1,或miR-175。在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-21,miR-301,miR-142as,miR-142s,miR-194,miR-215,或miR-32。在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-148,miR-10a,miR-196-1,miR-152,miR-196-2,miR-148b,miR-10b,miR-129-1,miR-153-2,miR-202,miR-139,let-7a,let-7f,或let-7d。在另一个实施方案中,所述实体癌是胃癌,且所述miR基因产物不是miR-181b,miR-181c,miR-181d,miR-30,miR-15b,miR-16-2,miR-153-1,miR-217,miR-205,miR-204,miR-103,miR-107,miR-129-2,miR-9或miR-137。

[0093] 可以测量从受试者得到的生物样品(例如细胞,组织)中的至少一种miR基因产物的水平。例如,通过常规活组织检查技术,可以从被怀疑患有实体癌的受试者取出组织样品(例如来自肿瘤)。在另一个实施方案中,可以从受试者取出血液样品,并可通过标准技术,分离血细胞(例如白细胞)用于DNA提取。优选地,在放疗、化疗或其它治疗性处理开始之前,从受试者得到血液或组织样品。相应的对照组织或血液样品可以从受试者的未受影响的组织、从正常人个体或正常个体的群体、或从与受试者样品中大多数细胞相对应的培养细胞

得到。然后与来自受试者的样品一起,加工处理对照组织或血液样品,从而可以将来自受试者样品的细胞中从给定miR基因产生的miR基因产物的水平与来自对照样品的细胞的相应miR基因产物水平相对比。也可以将生物样品的参照miR表达标准用作对照。

[0094] 与对照样品中的相应的miR基因产物的水平相比,从受试者得到的样品中miR基因产物的水平的改变(即,增加或降低),指示着在受试者中存在实体癌。在一个实施方案中,测试样品中至少一种miR基因产物的水平大于对照样品中的相应的miR基因产物的水平(即,miR基因产物的表达被“增量调节”)。如本文使用的,当来自受试者的细胞或组织样品中miR基因产物的量大于对照细胞或组织样品中相同基因产物的量时,该miR基因产物的表达被“增量调节”。在另一个实施方案中,测试样品中至少一种miR基因产物的水平小于对照样品中的相应的miR基因产物的水平(即,miR基因产物的表达被“减量调节”)。如本文使用的,当从来自受试者的细胞或组织样品的基因产生的miR基因产物的量小于从对照细胞或组织样品中相同基因产生的量时,该miR基因产物的表达被“减量调节”。可以想对于一种或多种RNA表达标准,测定对照和正常样品中的相对miR基因表达。所述标准包含,例如,零miR基因表达水平,标准细胞系中的miR基因表达水平,受试者的未受影响的组织中miR基因表达水平,或以前对正常人对照群体得到的miR基因表达的平均水平。

[0095] 使用适用于检测生物样品中的RNA表达水平的任意技术,可以测量样品中miR基因产物的水平。用于测定生物样品(例如,细胞,组织)中RNA表达水平的合适技术(例如,RNA印迹分析,RT-PCR,原位杂交)是本领域技术人员众所周知的。在一个具体的实施方案中,使用RNA印迹分析,检测至少一种miR基因产物的水平。例如,可以如下从细胞纯化总细胞RNA:在有核酸提取缓冲液存在下匀浆,随后离心。沉淀核酸,通过用DNA酶处理和沉淀,去除DNA。然后根据标准技术,通过琼脂糖凝胶上的凝胶电泳分离RNA分子,并转移至硝酸纤维素滤膜。然后通过加热,将RNA固定化在滤膜上。使用与目标RNA互补的适当标记的DNA或RNA探针,进行对特定RNA的检测和定量。参见,例如,Molecular Cloning:A Laboratory Manual, J.Sambrook等人编,第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1989,Chapter7,其所有公开内容通过参考引用并入本文。

[0096] 从表1a和表1b中提供的核酸序列,可以生成用于给定miR基因产物的RNA印迹杂交的合适探针,包括、但不限于,与目标miR基因产物具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或完全互补性的探针。标记的DNA和RNA探针的制备方法,和其与靶核苷酸序列的杂交的条件,描述在Molecular Cloning:A Laboratory Manual, J.Sambrook等人编,第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1989,Chapters 10和11,其所有公开内容都通过参考引用并入本文。

[0097] 例如,核酸探针用下述物质标记,例如,放射性核素,例如 $^3\text{H}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,或 $^{35}\text{S}$ ;重金属;能起到标记配体的特异性结合对成员功能的配体(例如,生物素,抗生物素蛋白或抗体);荧光分子;化学发光分子;酶等。

[0098] 通过Rigby等人(1977),J.Mol.Biol.113:237-251的切口平移方法,或通过Fienberg等人(1983),Anal.Biochem.132:6-13的随机引物法,可以将探针标记成高比放射性,所述文献的所有公开内容都通过参考引用并入本文。后者是从单链DNA或从RNA模板合成高比放射性的 $^{32}\text{P}$ -标记的探针的选择方法。例如,通过根据切口平移方法用高放射性的核苷酸替换现有的核苷酸,可以制备比放射性大大超过 $10^8\text{cpm/微克}$ 的 $^{32}\text{P}$ -标记的核酸探针。

然后通过使杂交的滤膜曝光于照相胶片,可以进行杂交的放射自显影检测。对杂交的滤膜曝光的照相胶片的光密度扫描,会提供miR基因转录物水平的精确测量。使用另一个方案,通过计算机化成像系统,例如可从Amersham Biosciences,Piscataway,NJ得到的Molecular Dynamics 400-B 2D磷光计,可以定量miR基因转录物水平。

[0099] 当DNA或RNA探针的放射性核素标记不可行时,随机-引物方法可以用于将类似物例如dTTP类似物5-(N-(N-生物素基-ε-氨基己酰基)-3-氨基烯丙基)脱氧尿苷三磷酸掺入探针分子中。通过与生物素-结合蛋白(例如抗生物素蛋白、链霉抗生物素和抗体(例如,抗-生物素抗体),其偶联到荧光染料或产生颜色反应的酶上)的反应,可以检测生物素化的探针寡核苷酸。

[0100] 除了RNA印迹和其它RNA杂交技术以外,使用原位杂交技术,可以测定RNA转录物的水平。该技术需要比RNA印迹技术更少的细胞,包括将整个细胞放置在显微镜盖玻片上,用含有放射性的或其它标记的核酸(例如,cDNA或RNA)探针的溶液探测细胞的核酸内容物。该技术特别适用于分析来自受试者的组织活检样品。原位杂交技术的实践更详细地描述在美国专利号5,427,916,其全部公开内容通过参考引用并入本文。从表1a和表1b中提供的核酸序列,可以生成适用于给定miR基因产物的原位杂交的探针,包括、但不限于,与目标miR基因产物具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或完全互补性的探针,如上所述。

[0101] 通过逆转录miR基因转录物,随后通过聚合酶链式反应(RT-PCR)扩增逆转录的转录物,也可以测定细胞中miR基因转录物的相对数目。可通过与内部标准例如来自存在于相同样品中的“管家”基因的mRNA的水平比较,来定量miR基因转录物的水平。用作内部标准的合适的“管家”基因包括例如肌球蛋白或甘油醛-3-磷酸脱氢酶(G3PDH)。用于定量和半-定量RT-PCR的方法和其变化形式,是本领域技术人员众所周知的。

[0102] 在一些情况下,可能希望同时测定样品中许多不同miR基因产物的表达水平。在其它情况下,可能希望测定所有已知的与癌症相关的miR基因的转录物的表达水平。评估数百个miR基因或基因产物的癌症特异性表达水平是非常耗时的,并且需要大量总RNA(对于每个RNA印迹至少20μg)和需要放射性同位素的放射自显影技术。

[0103] 为克服这些限制,可构建微芯片形式(即,微阵列)的寡物文库,其包含对于一组miR基因特异性的一组寡核苷酸(例如,寡脱氧核苷酸)探针。通过使用该微阵列,可通过逆转录RNA以产生一组靶寡脱氧核苷酸,然后使其与微阵列上的探针寡脱氧核苷酸杂交,从而产生杂交或表达谱,来测定生物样品中多种微小RNA的表达水平。然后可将测试样品的杂交谱与对照样品进行比较,以确定在实体癌细胞中具有改变的表达水平的微小RNA。如本文所用的,“探针寡核苷酸”或“探针寡脱氧核苷酸”是指能够与靶寡核苷酸杂交的寡核苷酸。“靶寡核苷酸”或“靶寡脱氧核苷酸”是指待检测(例如通过杂交)的分子。“miR-特异性的探针寡核苷酸”或“对miR特异性的探针寡核苷酸”是指具有经选择与特定miR基因产物杂交或与该特定miR基因产物的逆转录物杂交的序列的探针寡核苷酸。

[0104] 特定样品的“表达谱”(expression profile)或“杂交谱”(hybridization profile)基本上是样品的状态指纹图谱;尽管两种状态可具有相似表达的任何特定基因,但同时评估多个基因可允许产生对于细胞状态独特的基因表达谱。即,正常组织可与癌(例如肿瘤)组织区别,并且在癌组织内,可确定不同的预后状态(例如,良好的或较差的长

期存活希望)。通过比较不同状态中的实体癌组织的表达谱,可获得关于哪些基因在这些状态每一种中是重要的(包括基因的增量调节和减量调节)信息。在实体癌组织中差异表达的序列的鉴定以及导致不同的预后结果的差异表达的鉴定,允许以许多方式使用该信息。例如,可评价特定的治疗方案(例如,以确定化疗药物是否起着改善特定患者的长期预后的作用)。类似地,可通过将患者的样品与已知的表达谱比较来进行或确认诊断。此外,这些基因表达谱(或个别基因)允许筛选抑制实体癌表达谱或将不良预后谱转变成更好的预后谱的药物候选品。

[0105] 因此,本发明提供了诊断受试者是否患有实体癌或处于发生实体癌的风险中的方法,其包括从获自受试者的测试样品逆转录RNA,以提供一组靶寡脱氧核苷酸,使所述靶寡脱氧核苷酸与包含miRNA-特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,以提供测试样品的杂交谱,并对比测试样品杂交谱与从对照样品或参照标准产生的杂交谱,其中至少一种miRNA的信号的改变指示着受试者患有实体癌或处于发生实体癌的风险中。在一个实施方案中,所述微阵列包含针对所有已知人miRNA的实质部分的miRNA-特异性探针寡核苷酸。在一个特定的实施方案中,所述微阵列包含针对选自下述的一种或多种miRNA的miRNA-特异性探针寡核苷酸:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0106] 可以从由已知的miRNA序列产生的基因特异性寡核苷酸探针制备微阵列。微阵列可包含对于每种miRNA的两种不同的寡核苷酸探针,一种包含活性的成熟序列,另一种对于该miRNA的前体是特异性的。微阵列还可以包含对照,例如一个或多个与人直系同源物相异仅少数碱基的小鼠序列,该序列可用作杂交严格性条件的对照。还可将来自两个物种的tRNA和其它RNA(例如,rRNA,mRNA)印在微芯片上,为特异性杂交提供内部的、相对稳定的阳性对照。还可在微芯片上包含非特异性杂交的一个或多个合适的对照。为此,基于与任何已知的miRNA不存在任何同源性来选择序列。

[0107] 可使用本领域内已知的技术制造微阵列。例如,在位置C6上对合适长度例如40个核苷酸的探针寡核苷酸进行5'-胺修饰,然后使用可商购获得的微阵列系统例如GeneMachine OmniGrid™ 100Microarrayer和Amersham CodeLink™活化载玻片进行印制。通过用标记的引物逆转录靶RNA来制备相应于靶RNA的标记的cDNA寡物。在第一链合成后,使RNA/DNA杂交体变性以降解RNA模板。然后将所制备的标记的靶cDNA在杂交条件下与微阵列芯片杂交,所述条件是例如在25℃下在6X SSPE/30%甲酰胺中进行18小时,然后在37℃下在0.75X TNT(Tris HCl/NaCl/吐温20)中洗涤40分钟。杂交在阵列上在固定的探针DNA识别样品中的互补靶cDNA的位置上发生。标记的靶cDNA标记了阵列上发生结合的确切位置,从而允许自动检测和定量。输出由一系列杂交事件组成,其显示了特定cDNA序列的相对丰度,从而显示患者样品中相应的互补miR的相对丰度。根据一个实施方案,标记的cDNA寡物是从生物素标记的引物制备的生物素标记的cDNA。然后通过使用例如链霉抗生物素-Alexa647缀合物直接检测含生物素的转录物来处理微阵列和使用常规的扫描方法扫描微阵列。阵列上各点的图像强度与患者样品中相应的miR的丰度成比例。

[0108] 阵列的使用对于miRNA表达检测具有几个有利方面。第一,可在一个时间点相同的样品中鉴定数百个基因的整体表达。第二,通过对寡核苷酸探针的仔细设计,可鉴定成熟

和前体分子的表达。第三,与RNA印迹分析相比,芯片需要少量的RNA,并且使用2.5 $\mu$ g的总RNA可提供可重复的结果。相对有限数量的miRNA(每个物种数百个)允许构建几个物种的共同微阵列,对于各物种具有不同的寡核苷酸探针。该工具允许对多种不同条件下各已知miR的跨物种表达进行分析。

[0109] 除了用于特定miR的定量表达水平测定外,包含相应于相当大部分的miRNome(优选整个miRNome)的miRNA特异性探针寡核苷酸的微芯片可用于确定miR基因表达谱,从而进行miR表达模式的分析。不同的miR特征谱可与已建立的疾病标记或直接与疾病状态相关联。

[0110] 根据本文描述的表达谱确定分析法,定量逆转录来自获自怀疑具有癌症(例如,实体癌)的受试者的样品的总RNA,以提供一组与样品中的RNA互补的标记的靶寡脱氧核苷酸。然后使所述靶寡脱氧核苷酸与包含miRNA特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,从而提供样品的杂交谱。结果是展示样品中miRNA的表达模式的样品的杂交谱。杂交谱包含来自样品的靶寡脱氧核苷酸与微阵列中的miRNA特异性探针寡核苷酸结合产生的信号。该谱可记录为结合的存在或不存在(信号相对于零信号)。更优选,记录的谱包括来自各杂交的信号的程度。将谱与从正常即非癌性的对样品产生的杂交谱进行比较。信号的改变指示着受试者中存在癌症或发生癌症的倾向。

[0111] 用于测量miR基因表达的其它技术也在本领域技术人员的技能范围之内,并且包括用于测量RNA转录和降解的速率的各种技术。

[0112] 本发明也提供了确定患有实体癌的受试者的预后的方法,其包括测量来自受试者的测试样品中与实体癌的特定预后(例如,好的或积极的预后,差的或不良的预后)有关的至少一种miR基因产物的水平。根据这些方法,与对样品中相应的miR基因产物的水平相比,测试样品中与特定预后有关的miR基因产物的水平的改变,指示着受试者患有具有特定预后的实体癌。在一个实施方案中,所述miR基因产物与不良(即,差)预后有关。不良预后的实例包括、但不限于,低生存率和快速疾病进展。在某些实施方案中,如下测量至少一种miR基因产物的水平:从获自受试者的测试样品逆转录RNA,以提供一组靶寡脱氧核苷酸,使所述靶寡脱氧核苷酸与包含miRNA-特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,以提供测试样品的杂交谱,并对比测试样品杂交谱与从对样品产生的杂交谱。

[0113] 不希望受任何一种理论的束缚,认为细胞中一种或多种miR基因产物的水平的变化可导致这些miR的一个或多个目标靶失调,这可导致实体癌的形成。因此,改变miR基因产物的水平(例如,通过减少在实体癌细胞中被增量调节的miR基因产物的水平,通过增加在实体癌细胞中被减量调节的miR基因产物的水平)可成功地治疗实体癌。

[0114] 因此,本发明包括抑制患有或被怀疑患有实体癌的受试者的肿瘤发生的方法,其中在受试者的癌细胞中至少一种miR基因产物失调(例如,减量调节,增量调节)。当癌细胞中的至少一种分离的miR基因产物被减量调节(例如miR-145,miR-155,miR-218-2)时,该方法包括,施用有效量的所述至少一种分离的miR基因产物、或其分离的变体或生物活性片段,从而抑制受试者中癌细胞的增殖。在一个实施方案中,施用的分离的miR基因产物不是miR-15a或miR-16-1。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-159-1或miR-192。在另一个实施方案中,所述miR基因产物不是miR-186,miR-101-1,miR-194,miR-215,miR-106b,miR-25,miR-93,miR-29b,miR-29a,miR-96,miR-182s,miR-182as,miR-183,miR-129-

1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1, 或 miR-175。在另一个实施方案中, 所述miR基因产物不是miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215, 或 miR-32。在另一个实施方案中, 所述miR基因产物不是miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f, 或 let-7d。在另一个实施方案中, 所述miR基因产物不是miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-9, 和 miR-137。在另一个实施方案中, 所述miR基因产物不是miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1(miR131-1), miR-34(miR-170), miR-102(miR-29b), miR-123(miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1, 或 miR-30c。在另一个实施方案中, 所述miR基因产物不是miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a, 或 miR-29b-1。

[0115] 例如, 当受试者癌细胞中的miR基因产物被减量调节时, 给受试者施用有效量的分离的miR基因产物可以抑制癌细胞的增殖。施用给受试者的分离的miR基因产物可以与在癌细胞中减量调节的内源野生型miR基因产物(例如, 表1a或表1b所示的miR基因产物)相同, 或可以是其变体或生物活性片段。如本文所定义的, miR基因产物的“变体”是指与相应的野生型miR基因产物具有小于100%同一性、且具有相应的野生型miR基因产物的一种或多种生物活性的miRNA。这样的生物活性的实例包括、但不限于, 抑制靶RNA分子的表达(例如, 抑制靶RNA分子的翻译, 调控靶RNA分子的稳定性, 抑制靶RNA分子的加工)和抑制与实体癌有关的细胞过程(例如, 细胞分化, 细胞生长, 细胞死亡)。这些变体包括物种变体和作为miR基因中的一个或多个突变(例如, 置换, 缺失, 插入)的结果的变体。在某些实施方案中, 所述变体与相应的野生型miR基因产物至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%相同。

[0116] 如本文所定义的, miR基因产物的“生物活性片段”是指具有相应的野生型miR基因产物的一种或多种生物活性的miR基因产物的RNA片段。如上所述, 这样的生物活性的实例包括、但不限于, 抑制靶RNA分子的表达和抑制与实体癌有关的细胞过程。在某些实施方案中, 所述生物活性片段的长度是至少约5, 7, 10, 12, 15, 或17个核苷酸。在一个具体的实施方案中, 可以与一种或多种其它的抗癌治疗相组合, 将分离的miR基因产物施用给受试者。合适的抗癌治疗包括、但不限于, 化疗, 放疗和其组合(例如, 放化疗)。

[0117] 当至少一种分离的miR基因产物在癌细胞中增量调节时, 该方法包括, 给受试者施用有效量的至少一种抑制所述至少一种miR基因产物的表达的化合物(在本文中称作抑制miR基因表达的化合物), 从而抑制实体癌细胞的增殖。在一个特定的实施方案中, 所述至少一种抑制miR表达的化合物对选自下述的miR基因产物是特异性的: miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-

221, miR-106a和其组合。抑制miR基因表达的化合物可以与一种或多种其它抗癌治疗组合施用给受试者。合适的抗癌治疗包括、但不限于,化疗,放疗和其组合(例如,放化疗)。

[0118] 如本文所用的,术语“治疗”、“医治”和“医疗”是指改善与疾病或病症例如实体癌相关的症状,包括阻止或延迟疾病症状的发作和/或减少疾病或病症的症状的严重度或频率。术语“受试者”、“患者”和“个体”在本文定义为包括动物例如哺乳动物,包括但不限于,灵长类动物、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔子、豚鼠、大鼠、小鼠或其它牛族动物、羊科动物、马科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物或鼠类物种。在优选实施方案中,动物是人。

[0119] 如本文所用的,分离的miR基因产物的“有效量”是足以抑制罹患实体癌的受试者中癌细胞增殖的量。通过考虑诸如受试者的身材大小和体重、疾病侵入的程度、受试者的年龄、健康和性别、给药途径以及给药是局部的还是全身性的等因素,本领域技术人员可容易地确定对给定受试者施用的miR基因产物的有效量。

[0120] 例如,分离的miR基因产物的有效量可基于被治疗的肿瘤块的近似重量。可通过计算团块的近似体积确定肿瘤块的近似重量,其中1立方厘米的体积大致相当于1克。基于肿瘤块的重量分离的miR基因产物的有效量可以在约10-500微克/克的肿瘤块的范围内。在某些实施方案中,肿瘤块可以是至少约10微克/克的肿瘤块,至少约60微克/克的肿瘤块或至少约100微克/克的肿瘤块。

[0121] 分离的miR基因产物的有效量还可基于被治疗的受试者的近似或估计的体重。优选,如本文所描述的,通过胃肠外或肠内给药施用该有效量。例如,对受试者施用的分离的miR基因产物的有效量可在约5至3000微克/kg的体重,约700至1000微克/kg的体重的范围内变动,或大于约1000微克/kg的体重。

[0122] 本领域技术人员也可容易地确定对给定的受试者施用分离的miR基因产物的合适的给药方案。例如,可对受试者施用miR基因产物一次(例如,作为单次注射或沉积(deposition))。或者,可每天对受试者施用miR基因产物1次或2次,进行约3至约28天,更特别地约7至约10天的时期。在特定的给药方案中,每天1次施用miR基因产物,进行7天。当给药方案包括多次施用时,要理解对受试者施用的miR基因产物的有效量可包括在整个给药方案中施用的基因产物的总量。

[0123] 如本文所用的,“分离的”miR基因产物是合成的或通过人干预从天然状态改变的或取出的产物。例如,合成的miR基因产物或部分地或完全地与其天然状态的共存材料分离的miR基因产物被认为是“分离的”。分离的miR基因产物可以基本上纯化的形式存在,或可存在于已递送了该miR基因产物的细胞中。因此,有意递送至细胞或有意在细胞中表达的miR基因产物被认为是“分离的”miR基因产物。在细胞内从miR前体分子产生的miR基因产物也被认为是“分离的”分子。根据本发明,本文所述的分离的miR基因产物可以用于生产治疗受试者(例如,人)的实体癌的药物。

[0124] 可使用许多标准技术获得分离的miR基因产物。例如,可使用本领域内已知的方法化学合成或重组产生miR基因产物。在一个实施方案中,使用适当保护的核糖核苷亚磷酸胺和常规的DNA/RNA合成仪,化学合成miR基因产物。合成的RNA分子或合成试剂的商业提供商包括例如Proligo(Hamburg, Germany)、Dharmacon Research(Lafayette, CO, U.S.A.)、Pierce Chemical(part of Perbio Science, Rockford, IL, U.S.A.)、Glen Research(Sterling, VA, U.S.A.)、ChemGenes(Ashland, MA, U.S.A.)和Cruachem(Glasgow, UK)。



[0125] 或者,可使用任何合适的启动子从重组环状或线性DNA质粒表达miR基因产物。用于从质粒表达RNA的合适的启动子包括例如U6或H1RNA pol III启动子序列或巨细胞病毒启动子。其它合适的启动子的选择在本领域技术人员的技能范围之内。本发明的重组质粒还可包含用于在癌细胞中表达miR基因产物的诱导型或调控型启动子。

[0126] 可通过标准技术从培养细胞表达系统分离从重组质粒表达的miR基因产物。也可将从重组质粒表达的miR基因产物递送至和直接在癌细胞中表达。下面更详细地讨论重组质粒用于将miR基因产物递送至癌细胞的用途。

[0127] 可从分开的重组质粒表达miR基因产物,或可从相同的重组质粒表达它们。在一个实施方案中,miR基因产物从单个质粒表达为RNA前体分子,然后前体分子通过合适的加工系统(包括但不限于存在于癌细胞内的加工系统)加工成功能性miR基因产物。其它合适的加工系统包括,例如,体外果蝇细胞裂解物系统(lysate system)(例如,如属于Tuschl等人的美国公开专利申请号2002/0086356中描述的,其全部公开内容通过参考引用并入本文)和大肠杆菌RNA酶III系统(例如,如属于Yang等人的美国公开专利申请号2004/0014113中描述的,其全部公开内容通过参考引用并入本文)。

[0128] 适合用于表达miR基因产物的质粒的选择,用于将核酸序列插入质粒以表达基因产物的方法和将重组质粒递送入目的细胞的方法在本领域技术人员的技能范围之内。参见,例如,Zeng等人(2002),Molecular Cell 9:1327-1333;Tuschl(2002),Nat.Biotechnol,20:446-448;Brummelkamp等人(2002),Science 296:550-553;Miyagishi等人(2002),Nat.Biotechnol.20:497-500;Paddison等人(2002),Genes Dev.16:948-958;Lee等人(2002),Nat.Biotechnol.20:500-505;和Paul等人(2002),Nat.Biotechnol.20:505-508,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0129] 在一个实施方案中,表达miR基因产物的质粒包含在CMV即早期启动子控制之下的编码miR前体RNA的序列。如本文所用的,“在启动子控制之下”意指编码miR基因产物的核酸序列位于启动子的3',这样启动子可起始编码miR基因产物的序列的转录。

[0130] 也可从重组病毒载体表达miR基因产物。可从两个分开的重组病毒载体或从相同的病毒载体表达miR基因产物。可通过标准技术从培养细胞表达系统分离从重组病毒载体表达的RNA,或可在癌细胞中直接表达它。下面更详细地描述重组病毒载体将miR基因产物递送至癌细胞的用途。

[0131] 本发明的重组病毒载体包含编码miR基因产物的序列和用于表达RNA序列的任何合适的启动子。合适的启动子包括、但不限于例如U6或H1RNA pol III启动子序列或巨细胞病毒启动子。其它合适的启动子的选择在本领域技术人员的技能范围之内。本发明的重组病毒载体还可包含用于在癌细胞中表达miR基因产物的诱导型或调控型启动子。

[0132] 可使用能够接受miR基因产物的编码序列的任何病毒载体;例如来源于腺病毒(AV)、腺伴随病毒(AAV)、逆转录病毒(例如,慢病毒(LV)、杆状病毒、鼠白血病病毒)、疱疹病毒等的载体。适当时,可通过用包膜蛋白和来自其它病毒的其它表面蛋白假型化载体或通过置换不同的病毒衣壳蛋白来改变病毒载体的向性。

[0133] 例如,可用来自水泡性口膜炎病毒(VSV)、狂犬病毒病毒、埃博拉病毒、莫科拉病等的表面蛋白假型化本发明的慢病毒载体。通过对载体进行基因工程改造以表达不同的衣壳蛋白血清型来产生本发明的AAV载体,从而使其靶向不同的细胞。例如,在血清2型基因组上

表达血清2型衣壳的AAV载体称为AAV 2/2。可用血清5型衣壳蛋白基因取代AAV2/2载体中的该血清2型衣壳蛋白基因以产生AAV 2/5载体。用于构建表达不同的衣壳蛋白血清型的AAV载体的技术在本领域技术人员的技术范围之内；参见，例如，Rabinowitz, J.E., 等人(2002), *J. Virol.* 76:791-801, 其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0134] 适合用于本发明的重组病毒载体的选择、用于将表达RNA的核酸序列插入载体的方法、将病毒载体递送至目的细胞的方法以及表达的RNA产物的回收在本领域技术人员的技术范围之内。参见，例如，Dornburg(1995), *Gene Therap.* 2:301-310; Eglitis(1988), *Biotechniques* 6:608-614; Miller(1990), *Hum. Gene Therap.* 1:5-14; 和Anderson(1998), *Nature* 392:25-30, 其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0135] 特别合适的病毒载体是来源于AV和AAV的载体。用于表达本发明的miR基因产物的合适的AV载体、用于构建重组AV载体的方法以及将载体递送入靶细胞的方法描述于Xia等人(2002), *Nat. Biotech.* 20:1006-1010中, 其全部公开内容通过参考引用并入本文。用于表达miR基因产物的合适的AAV载体、用于构建重组AAV载体的方法以及将载体递送入靶细胞的方法描述于Samulski等人(1987), *J. Virol.* 61:3096-3101; Fisher等人(1996), *J. Virol.*, 70:520-532; Samulski等人(1989), *J. Virol.* 63:3822-3826; 美国专利号5,252,479; 美国专利号5,139,941; 国际专利申请号W0 94/13788; 和国际专利申请号W0 93/24641, 其全部公开内容通过参考引用并入本文。在一个实施方案中, 从包含CMV立即早期启动子的单个重组AAV载体表达miR基因产物。

[0136] 在某一实施方案中, 本发明的重组AAV病毒载体包含在人U6RNA的控制下、与polyT终止序列可操作连接的编码miR前体RNA的核酸序列。如本文所用的, “与polyT终止序列可操作连接”是指编码有义或反义链的核酸序列以5'方向与polyT终止信号直接相邻。在从载体转录miR序列的过程中, polyT终止信号起着终止转录的作用。

[0137] 在本发明的治疗方法的其它实施方案中, 可对受试者施用有效量的至少一种抑制miR表达的化合物。如本文所用的, “抑制miR表达”是指在治疗后miR基因产物的前体和/或活性、成熟形式的产量比治疗前产生的量低。通过使用例如上文关于诊断方法讨论的测定miR转录物水平的技术, 本领域技术人员可容易地确定miR表达在癌细胞中是否已被抑制。抑制可在基因表达的水平上发生(即, 通过抑制编码miR基因产物的miR基因的转录)或在加工水平上发生(例如, 通过抑制miR前体加工成成熟的、活性miR)。

[0138] 如本文所用的, 抑制miR表达的化合物的“有效量”是足以在罹患癌症(例如, 实体癌)的受试者中抑制癌细胞的增殖的量。通过考虑诸如受试者的身材大小和体重、疾病侵入的程度、受试者的年龄、健康和性别、给药途径和给药是局部的还是全身性的等因素, 本领域技术人员可容易地确定抑制miR表达的化合物的有效量。

[0139] 例如, 抑制表达的化合物的有效量可基于待治疗的肿瘤块的近似重量, 如本文所述。抑制miR表达的化合物的有效量也可基于待治疗的受试者的近似或估计重量, 如本文所述。

[0140] 本领域技术人员也可容易地确定对给定的受试者施用抑制miR表达的化合物的合适的给药方案。

[0141] 用于抑制miR基因表达的合适的化合物包括双链RNA(例如短的或小的干扰RNA或“siRNA”)、反义核酸和酶RNA分子例如核酶。此类化合物中的各化合物可靶向给定的miR基

因产物和干扰靶miR基因产物的表达(例如,通过抑制翻译,通过诱导切割和/或降解)。

[0142] 例如,通过用与miR基因产物的至少一部分具有至少90%、例如至少95%、至少98%、至少99%、或100%序列同源性的分离的双链RNA(“dsRNA”)分子诱导对miR基因的RNA干扰,可以抑制给定miR基因的表达。在一个具体的实施方案中,dsRNA分子是“短的或小的干扰RNA”或“siRNA”。

[0143] 用于本方法的siRNA包含长度为约17个核苷酸至约29个核苷酸,优选长度为约19至约25个核苷酸的短的双链RNA。siRNA包含根据标准的Watson-Crick碱基配对相互作用(以下称“碱基配对”)退火在一起的有义RNA链和互补反义RNA链。有义链包含基本上与靶miR基因产物内包含的核酸序列一致的核酸序列。

[0144] 如本文所用的,siRNA中与靶mRNA中包含的靶序列“基本上一致”的核酸序列是与靶序列一致或与靶序列相异1个或2个核苷酸的核酸序列。siRNA的有义和反义链可包含两个互补的单链RNA分子,或可包含其中两个互补部分是碱基配对的并且通过单链“发夹”区域共价连接的单链分子。

[0145] siRNA可以是与天然存在的RNA不同在于一个或多个核苷酸的添加、缺失、置换和/或改变的改变的RNA。此类改变可包括非核苷酸材料的添加,例如添加至siRNA的末端或添加至siRNA的一个或多个内部核苷酸,或使siRNA对核酸酶降解具有抗性的修饰或用脱氧核糖核苷酸对siRNA中的一个或多个核苷酸的置换。

[0146] siRNA的一条或两条链还可包含3'突出端。如本文所用的,“3'突出端”是指从双链RNA链的3'末端延伸的至少一个未配对的核苷酸。因此,在某些实施方案中,siRNA包含长度为1个至约6个核苷酸(其包括核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸)、长度为1至约5个核苷酸、长度为1至约4个核苷酸或长度为约2至约4个核苷酸的至少一个3'突出端。在一个具体的实施方案中,3'突出端存在于siRNA的两条链上,且长度为2个核苷酸。例如,siRNA的各链包含二胸腺嘧啶脱氧核苷酸(dithymidylic acid)(“TT”)或二尿苷酸(“uu”)的3'突出端。

[0147] siRNA可通过化学或生物学的方法产生,或如上面关于分离的miR基因产物所描述的,可从重组质粒或病毒载体表达。用于产生和检测dsRNA或siRNA分子的示例性方法描述于属于Gewirtz的美国公开专利申请号2002/0173478和属于Reich等人的美国公开专利申请号2004/0018176,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0148] 还可通过反义核酸来抑制给定的miR基因的表达。如本文所用的,“反义核酸”是指通过RNA-RNA或RNA-DNA或RNA-肽核酸相互作用结合至靶RNA的核酸分子,其可改变靶RNA的活性。适合用于本发明的方法的反义核酸是通常包含与miR基因产物中的连续核酸序列互补的核酸序列的单链核酸(例如,RNA、DNA、RNA-DNA嵌合体、肽核酸(PNA))。反义核酸可包含与miR基因产物中的连续核酸序列50-100%互补、75-100%互补或95-100%互补的核酸序列。表1a和1b中提供了miR基因产物的核酸序列。不希望受限于任何理论,认为反义核酸激活RNA酶H或消化miR基因产物/反义核酸双链体的另一种细胞核酸酶。

[0149] 反义核酸还可包含对核酸主链的修饰或对糖和碱基部分(或其等同物)的修饰,以增强靶特异性、对核酸酶的抗性、与分子的功效相关的递送或其它性质。此类修饰包括胆固醇部分、双链体插入剂(例如吡啶)或一种或多种抗核酸酶基团。

[0150] 反义核酸可通过化学或生物学方法产生,或如上面关于分离的miR基因产物所描述的,可从重组质粒或病毒载体表达。用于产生和检测的示例性方法在本领域技术人员的

技能范围之内;参见,例如,Stein和Cheng(1993),*Science* 261:1004和Woolf等人的美国专利号5,849,902,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0151] 还可用酶核酸抑制给定的miR基因的表达。如本文所用的,“酶核酸”是指包含具有与miR基因产物的连续核酸序列的互补性的底物结合区的核酸,其能够特异性切割miR基因产物。酶核酸底物结合区可以与miR基因产物中的连续核酸序列例如50-100%互补、75-100%互补或95-100%互补。酶核酸还可包含在碱基、糖和/或磷酸基团上的修饰。用于本发明的方法的示例性酶核酸是核酶。

[0152] 酶核酸可通过化学或生物学方法产生,或如上面关于分离的miR基因产物所描述的,可从重组质粒或病毒载体表达。用于产生和检测dsRNA或siRNA分子的示例性方法描述于Werner和Uhlenbeck(1995),*Nucleic Acids Res.*23:2092-96;Hamann等人(1999),*Antisense and Nucleic Acid Drug Dev.*9:25-31;和属于Cech等人的美国专利号4,987,071,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0153] 至少一种miR基因产物或至少一种抑制miR表达的化合物的施用,将抑制患有实体癌的受试者中的癌细胞的增殖。如本文所用的,“抑制癌细胞的增殖”是指杀死细胞或永久性地或临时性地阻止或减缓细胞的生长。如果在施用miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物后,受试者中癌细胞的数目保持恒定或减少,那么可推断此类细胞的增殖被抑制。如果癌细胞的绝对数目增加但肿瘤生长速率减小也可推断癌细胞的增殖被抑制。

[0154] 可通过直接测量或通过从原发性或转移肿瘤块的大小估计来确定受试者体内的癌细胞的数目。例如,可通过免疫组织学方法、流式细胞计量术或设计用于检测癌细胞的特征性表面标记的其它技术测量受试者中的癌细胞数目。

[0155] 可通过直接目视观察或通过诊断性影像学方法例如X射线、磁共振显像、超声和闪烁照相术确定肿瘤块的大小。如本领域内已知的,可在存在或不存在造影剂的情况下使用用于确定肿瘤块的大小的诊断性影像学法。还可使用物理方法例如组织块的触诊或使用测量仪器例如测径器测量组织块来确定肿瘤块的大小。

[0156] 可通过适合将这些化合物递送至受试者的癌细胞的任何方法对受试者施用miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物。例如,可通过适合于用这些化合物或用包含编码这些化合物的序列的核酸转染受试者的细胞的方法来施用miR基因产物或抑制miR表达的化合物。在一个实施方案中,用包含编码至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物的序列的质粒或病毒载体转染细胞。

[0157] 用于真核细胞的转染方法在本领域内熟知,包括例如核酸至细胞的细胞核或前核的直接注射、电穿孔、脂质体转移或通过亲脂材料介导的转移、受体介导的核酸递送、bioballistic或粒子加速;磷酸钙沉淀和通过病毒载体介导的转染。

[0158] 例如,可用脂质体转移化合物DOTAP(甲基硫酸N-[1-(2,3-二油酰氧)丙基]-N,N,N-三甲基-铵,Boehringer-Mannheim)或等同物例如LIPOFECTIN转染细胞。使用的核酸的量对于本发明的实践不是至关重要的;可用0.1-100微克的核酸/ $10^5$ 个细胞获得可接受的结果。例如,可使用每 $10^5$ 个细胞约0.5微克质粒于3微克DOTAP中的比率。

[0159] 还可通过任何合适的肠内或胃肠外给药途径对受试者施用miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物。用于本方法的合适的肠内给药途径包括例如口服、直肠或鼻内递送。合适的胃肠外给药途径包括例如血管内给药(例如,至脉管系统的静脉内快速注射、静

脉输注、动脉内快速浓注、动脉内输注和导管滴注);组织外周和组织内注射(例如,瘤周和瘤内注射、视网膜内注射或视网膜下注射);皮下注射或沉积,包括皮下输注(例如通过渗透泵);对目的组织的直接施用,例如通过导管或其它安置装置(例如,视网膜弹丸剂或栓剂或包含多孔、无孔或凝胶状材料的植入体);以及吸入。特别适合的给药途径是注射、输注和直接至肿瘤的注射。

[0160] 在本方法中,可将miR基因产物或抑制miR基因产物的表达的化合物作为裸RNA与递送试剂一起或作为核酸(例如,重组质粒或病毒载体)给受试者施用,所述核酸包含表达miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物的序列。合适的递送试剂包括例如Mirus Transit TKO亲脂试剂、lipofectin、lipofectamine、cellfectin、聚阳离子(例如,多聚赖氨酸)和脂质体。

[0161] 包含表达miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物的序列的重组质粒和病毒载体以及用于递送此类质粒和载体至癌细胞的技术在本文讨论,和/或是本领域众所周知的。

[0162] 在一个具体的实施方案中,脂质体用于将miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或包含编码它们的序列的核酸)递送至受试者。脂质体也可以增加基因产物或核酸的血液半衰期。可从标准的形成小囊泡的脂质(其通常包括中性或带负电荷的磷脂和固醇例如胆固醇)形成用于本发明的合适的脂质体。通常通过考虑诸如想要的脂质体大小和血流中脂质体的半衰期等因素,指导脂质的选择。用于制备脂质体的许多方法是已知的,例如,如在Szoka等人(1980),Ann.Rev.Biophys.Bioeng.9:467;和美国专利号4,235,871、4,501,728、4,837,028和5,019,369(其全部公开内容通过参考引用并入本文)中描述。

[0163] 用于本方法的脂质体可包含将脂质体靶向癌细胞的配体分子。结合癌细胞中普遍存在的受体的配体例如结合肿瘤细胞抗原的单克隆抗体是优选的。

[0164] 还可对用于本方法的脂质体进行修饰,以避免被单核巨噬细胞系统("MMS")和网状内皮系统("RES")清除。此类经修饰的脂质体具有存在于表面上或整合入脂质体结构中的调理作用抑制部分。在特别优选实施方案中,本发明的脂质体可包含调理作用抑制部分和配体两者。

[0165] 用于制备本发明的脂质体的调理作用抑制部分通常是结合至脂质体膜的大的亲水聚合物。如本文所用的,当其例如通过脂溶性锚嵌入膜本身中或通过膜脂质的活性基团直接结合而被化学地或物理地附着至膜时,调理作用抑制部分"结合"至脂质体膜。这些调理作用抑制性亲水聚合物形成了显著减少脂质体被MMS和RES摄取的保护表面层;例如,如美国专利号4,920,016中所描述的,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0166] 适合用于修饰脂质体的调理作用抑制部分优选是具有约500至约40,000道尔顿和优选约2,000至约20,000道尔顿的数量平均分子量的水溶性聚合物。此类聚合物包括聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇(PPG)衍生物;例如甲氧基PEG或PPG,和PEG或PPG硬脂酸酯;合成聚合物,例如聚丙烯酰胺或聚N-乙基吡咯酮;线性的、分支的或树状聚酰胺-胺(polyamidoamines);聚丙烯酸;多元醇,例如羧基或氨基化学连接至其的聚乙烯醇和聚木糖醇,以及神经节苷脂例如神经节苷脂GM1。PEG、甲氧基PEG或甲氧基PPG或其衍生物的共聚物也是合适的。此外,调理作用抑制性聚合物可以是PEG与多聚氨基酸、多糖、聚酰胺-胺、聚乙烯胺或多核苷酸的嵌段共聚物。调理作用抑制性聚合物也可以是包含氨基酸或羧酸例如半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸、甘露糖醛酸、透明质酸、果胶酸、神经氨酸、海藻酸、角叉菜胶的天然

多糖;氨基多糖或寡糖(线性或分支的);或羧化多糖或低聚糖,例如与碳酸的衍生物反应,获得羧基的连接。优选,调理作用抑制部分是PEG、PPG或其衍生物。用PEG或PEG衍生物修饰的脂质体有时称为“PEG化脂质体”。

[0167] 可通过许多熟知的技术中的任一种将调理作用抑制部分与脂质体膜结合。例如,可将PEG的N-羟基琥珀酰亚胺酯结合至磷脂酰乙醇胺脂溶性锚,然后再将其结合至膜。类似地,可使用Na(CN)BH<sub>3</sub>和溶剂混合物(例如以30:12比例的四氢呋喃和水)在60℃下通过还原氨化作用用硬脂酰胺脂溶性锚衍生葡聚糖聚合物。

[0168] 用调理作用抑制部分修饰的脂质体在循环中比未修饰的脂质体保持长得多的时间。因此,这样的脂质体有时称为“秘密(stealth)”脂质体。已知秘密脂质体在由多孔的或“渗漏的”微血管滋养的组织中积累。因此,特征在于该微血管缺陷的组织例如实体瘤将有效率地积累这些脂质体;参见Gabizon,等人(1988),*Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 18: 6949-53。此外,减少的由RES进行的吸收通过防止脂质体在肝和脾中大量积累而降低了秘密脂质体的毒性。因此,用调理作用抑制部分修饰的脂质体特别适合将miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或包含编码它们的序列的核酸)递送至肿瘤细胞。

[0169] 按照本领域内已知的技术,在给受试者施用之前,可将miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物配制为药物组合物,有时称为“药物”。因此,本发明包括用于治疗实体癌的药物组合物。在一个实施方案中,药物组合物包含至少一种分离的miR基因产物、或其分离的变体或生物活性片段,和药学上可接受的载体。在一个具体实施方案中,所述至少一种miR基因产物对应于这样的miR基因产物,即相对于合适的对照细胞,该miR基因产物在实体癌细胞中具有降低的表达水平。在某些实施方案中,所述分离的miR基因产物选自:miR-145,miR-155,miR-218-2其组合。

[0170] 在其它实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种抑制miR表达的化合物。在一个特定的实施方案中,所述至少一种抑制miR表达的化合物对在实体癌细胞中的表达大于对照细胞的miR基因是特异性的。在某些实施方案中,所述抑制miR表达的化合物对一种或多种选自下述的miR基因产物是特异性的:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a和其组合。

[0171] 本发明的药物组合物的特征在于是至少无菌的和无热原的。如本文所用的,“药物组合物”包括用于人和兽医用途的制剂。用于制备本发明的药物组合物的方法在本领域技术人员的技能范围之内,例如,如Remington's Pharmaceutical Science,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.(1985)中所描述的,其全部公开内容通过参考引用并入本文。

[0172] 本发明的药物组合物包含与药学上可接受的载体相混合的至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸)(例如,0.1-90%重量)或其生理上可接受的盐。在某些实施方案中,本发明的药物组合物另外包含一种或多种抗癌剂(例如,化疗剂)。本发明的药物制剂也可以包含由脂质体包封的至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸),和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物组合物包含不是miR-15和/或miR-16的miR基因或基因产物。

[0173] 特别合适的药学上可接受的载体是水、缓冲水溶液、生理盐水、0.4%的盐水、0.3%甘氨酸、透明质酸等。

[0174] 在一个具体实施方案中,本发明的药物组合物包含对核酸酶的降解具有抗性的至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸)。本领域技术人员可容易地合成对核酸酶具有抗性的核酸,例如通过将一个或多个在2'位置被修饰的核糖核苷酸掺入miR基因产物。合适的2'-修饰的核糖核苷酸包括在2'位置用氟、氨基、烷基、烷氧基和O-烯丙基修饰的核糖核苷酸。

[0175] 本发明的药物组合物还可包含常规药物赋形剂和/或添加剂。合适的药物赋形剂包括稳定剂、抗氧化剂、渗透压调节剂(osmolality adjusting agent)、缓冲剂和pH调节剂。合适的添加剂包括例如生理生物相容性缓冲剂(例如,盐酸氨丁三醇(tromethamine hydrochloride))、螯合剂(例如,DTPA或DTPA-双酰胺)或钙螯合物(例如,DTPA钙、CaNaDTPA-双酰胺)的加入,或任意地,钙或钠盐(例如,氯化钙、抗坏血酸钙、葡萄糖酸钙或乳酸钙)的加入。可包装本发明的药物组合物以使其以液体形式使用或可将其冻干。

[0176] 对于本发明的固体药物组合物,可使用常规的无毒性固体药学上可接受的载体例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。

[0177] 例如,用于口服给药的固体药物组合物可包含上列的任何载体和赋形剂和10-95%,优选25%-75%的至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸)。用于气雾剂(吸入)给药的药物组合物可包含封装在上述脂质体中的按重量计算0.01-20%、优选按重量计算1%-10%的至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸)和喷射剂。当需要时也可包含载体;例如用于鼻内递送的卵磷脂。

[0178] 本发明的药物组合物可以进一步包含一种或多种抗癌剂。在一个具体的实施方案中,组合物包含至少一种miR基因产物或抑制miR基因表达的化合物(或至少一种包含编码它们的序列的核酸)和至少一种化疗剂。适用于本发明的方法的化疗剂,包括、但不限于,DNA-烷化剂,抗肿瘤抗生素剂,抗代谢剂,微管蛋白稳定剂,微管蛋白去稳定剂,激素拮抗剂,拓扑异构酶抑制剂,蛋白激酶抑制剂,HMG-CoA抑制剂,CDK抑制剂,细胞周期蛋白抑制剂,胱天蛋白酶抑制剂,金属蛋白酶抑制剂,反义核酸,三链螺旋DNA,核酸适体,和分子修饰的病毒、细菌和外毒素试剂。适用于本发明的组合物的试剂的实例包括、但不限于,阿糖胞苷,甲氨蝶呤,长春新碱,依托泊苷(VP-16),多柔比星(阿霉素),顺铂(CDDP),地塞米松, arglabin,环磷酰胺,沙可来新,甲基亚硝基脲,氟尿嘧啶,5-氟尿嘧啶(5FU),长春碱,喜树碱,放线菌素-D,丝裂霉素C,过氧化氢,奥沙利铂,伊立替康,托泊替康,亚叶酸,卡莫司汀,链佐星,CPT-11,泰素,他莫昔芬,达卡巴嗪,利妥昔单抗,柔红霉素,1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶,伊马替尼,氟达拉滨,多西他赛和FOLF0X4。

[0179] 本发明也包括鉴定肿瘤发生抑制剂的方法,其包括给细胞提供测试试剂,和测量细胞中至少一种miR基因产物的水平。在一个实施方案中,该方法包括,给细胞提供测试试剂,和测量与癌细胞中降低的表达水平有关的至少一种miR基因产物的水平。相对于合适的对照细胞(例如,没有提供试剂),在提供试剂后细胞中所述miR基因产物的水平的增加指示着测试试剂是肿瘤发生抑制剂。在一个特定的实施方案中,与癌细胞中降低的表达水平有

关的至少一种miR基因产物选自:miR-145,miR-155,miR-218-2和其组合。

[0180] 在其它实施方案中,该方法包括,给细胞提供测试试剂,和测量与癌细胞中增加的表达水平有关的至少一种miR基因产物的水平。相对于合适的对照细胞(例如,没有提供试剂),在提供试剂后细胞中所述miR基因产物的水平的降低指示着测试试剂是肿瘤发生抑制剂。在一个特定的实施方案中,与癌细胞中增加的表达水平有关的至少一种miR基因产物选自:miR-21,miR-17-5p,miR-191,miR-29b-2,miR-223,miR-128b,miR-199a-1,miR-24-1,miR-24-2,miR-146,miR-155,miR-181b-1,miR-20a,miR-107,miR-32,miR-92-2,miR-214,miR-30c,miR-25,miR-221,miR-106a。

[0181] 合适的试剂包括但不限于药物(例如,小分子、肽),和生物大分子(例如,蛋白质、核酸)。可通过重组、合成方法产生该试剂,或其可从天然来源分离(即,纯化)。用于对细胞提供此类试剂的各种方法(例如,转染)在本领域内是熟知的,上文中描述了几种这样的方法。用于检测至少一种miR基因产物的表达的方法(例如,RNA印迹法、原位杂交法、RT-PCR、表达谱分析)在本领域内也是熟知的。上文中也描述了这些方法中的几种方法。

[0182] 现在通过下列非限制性实施例解释本发明。

## 实施例

[0183] 在实施例中使用下述的材料和方法:

[0184] 样品

[0185] 在该研究中使用了共540个样品,包括363个原发肿瘤样品和177个正常组织(表2)。下述的实体癌为例:肺癌,乳腺癌,前列腺癌,胃癌,结肠癌和胰腺内分泌肿瘤。所有样品在征得每位患者知情同意后获得,并在组织学上证实。将正常样品与来自患肺癌和胃癌的个体的样品配对,其它组织来自正常个体。通过合并5个不相关的正常组织,得到所有正常乳腺样品。根据生产商的说明书,使用TRIzol™试剂(Invitrogen),从组织分离总RNA。

[0186] 微小RNA微阵列

[0187] 如前所述进行微阵列分析(Liu,C.-G.,等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101:11755-11760(2004))。简而言之,将5μg总RNA用于在miRNA微阵列芯片上的杂交。这些芯片含有基因-特异性的40-聚体寡核苷酸探针,它们通过接触技术来点印,并共价结合到聚合基质上。微阵列在25℃在6×SSPE(0.9M NaCl/60mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O/8mM EDTA,pH 7.4)/30%甲酰胺中杂交18小时,在37℃在0.75×TNT(Tris·HCl/NaCl/吐温20)中洗涤40min,通过链霉抗生物素-Alexa647(Molecular Probes)缀合物,使用生物素-标记的转录物的直接检测进行处理。使用微阵列扫描仪(GenePix Pro,Axon)扫描处理过的载玻片,激光设定在635nm,在固定的PMT设置,扫描分辨率是10mm。如所述(Calin,G.A.,等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA101:11755-11760(2004);Iorio,M.V.,等人,Cancer Res.65:7065-7070(2005))通过RNA印迹来证实数据。

[0188] 表2.在研究中使用的样品(肿瘤和相应的正常样品)。



	肿瘤类型	癌症样品	正常样品
	肺癌	123	123
	乳腺癌	79	6*
[0189]	结肠癌	46	8
	胃癌	20	21
	内分泌腺腺肿瘤	39	12
	前列腺癌	56	7
	所有组织 (527)	363	177

[0190] \*每个样品5个不相关的正常乳腺组织的集合(总共30个不相关的个体)。

[0191] 计算分析。

[0192] 使用GenePix Pro(Axon)分析微阵列图像。对每个miRNA的重复点的平均值减去背景,标准化,并进行进一步分析。使用中位值阵列作为参照,通过使用每个芯片中位值标准化方法进行标准化。最后,选择测量在数据集合的2个类别中的至少最小类别中存在的miRNA。在统计分析之前,将呼叫缺失(Absent call)的阈值设定为4.5。该水平是在实验中检测到的平均最小强度水平。微小RNA命名是根据Genome Browser([www.genome.ucsc.edu](http://www.genome.ucsc.edu))和在Sanger Center的微小RNA数据库(Griffiths-Jones, S., Nucleic Acids Res 32: D109-11(2004));在不符合的情况下,我们按照微小RNA数据库。在微阵列的显著性分析(SAM)内,使用t检验方法,鉴定差异表达的微小RNA(Tusher, V.G., 等人, Proc Natl Acad Sci USA 98: 5116-21(2001)。在相对于所有测量的标准偏差的表达变化的基础上, SAM计算每个基因的评分。在SAM内,使用t检验。使用最近萎缩图心方法,确定微小RNA特征(signature)。该方法鉴定出将每种实体癌与它各自的正常对应物最佳表征区分开的基因亚群。借助于10-倍交叉验证,计算预测误差,对于每种癌症,我们得到产生最小预测误差的miR特征。通过随机置换分析进行再取样检验,以计算共有特征的p-值。

[0193] 实施例1:人实体癌中微小RNA表达特征的鉴定

[0194] 统计学

[0195] 使用减少数目的肺样品(80个癌症和40个正常样品),进行组合的癌症/正常组织对比,以便在数字上平衡不同的组织,产生共404个样品。对于统计分析,从测量的228个miR中保留137个miR,它们的表达值在至少50%的样品中超过256(阈值)。T检验用于鉴定差异表达的微小RNA(表3)。为多个检验程序校正T检验的p-值,以控制I型误差率。通过用500,000个置换进行再取样,得到经调节后的p值(Jung, S.H., 等人 Biostatistics 6:157-69(2005))。使用与Lu等人(Lu, J., 等人, Nature 435:834-8(2005))相同的方法,进行该分析,以便评价结果。

[0196] 作为T检验的一个替代方案,使用微阵列的显著性分析(SAM)来鉴定差异表达的微小RNA。该方法允许控制假检出率(FDR)。选择 $\delta$ ,以产生小于或等于0.01的FDR。然后使用如在PAM(微阵列的预测分析)中实施的最近萎缩图心方法,鉴定出产生最佳肿瘤分类的微小RNA子集(即,它们最佳地预测这2个类别(癌症和正常))。借助于10-倍交叉验证的平均值,计算预测误差。选择在交叉验证后产生最小错分类误差的微小RNA。

[0197] 结果

[0198] 通过T-检验,得到43种差异表达的miR,经调节后的p-值低于0.05(表3)。当6种实体癌(乳腺,结肠,肺,胰腺,前列腺,胃)分组在一起时,与相应的正常组织相比,26种miR过

表达,17种表达不足。这些结果表明,在实体癌中表达的miRNA的谱非常不同于正常细胞(43/137的miRNA,31%)。使用SAM,将49种miRNA鉴定为差异表达的,其中34种是增量调节的(表4)。使用PAM,将36种在癌症中过表达的miRNA(由正癌症评分指示)和21种减量调节的miR(由负癌症评分指示)鉴定为差异表达的(表5)。但是,这些分析不适于鉴定始终一致地导致转化的miR表达改变,因为miR表达是高度组织特异性的(He,L.,等人Nature 435:828-833(2005);也参见图1和图2)。

[0199] 在图1中显示了使用228个miR,基于源自363个实体癌和177个正常样品的表达谱的miR聚类。使用在至少50%的研究用样品中表达的137个不同miRNA,构建出显示不同组织之间非常好的区分的树。表3.相对于正常组织在6种实体癌类型中差异调节的miR(T检验统计学)\*.

[0200]

miR	ID	癌症 平均值	正常 平均值	Test stat	粗P	调节后 的p
miR-21	#47	11.538663	9.648338	7.861136	2.00E-06	2.00E-06
miR-141	#137	9.024091	7.905398	6.238014	2.00E-06	2.00E-06
miR-212	#208	13.540651	14.33617	-6.57942	2.00E-06	2.00E-06
miR-128a prec	#113	12.32588	13.922678	-6.76388	2.00E-06	2.00E-06
miR-138-2	#133	11.739557	13.144746	-7.01204	2.00E-06	2.00E-06
miR-218-2	#221	11.279787	12.539366	-7.40557	2.00E-06	2.00E-06
miR-23b	#51	14.169748	15.949736	-8.37744	2.00E-06	2.00E-06
miR-195	#184	10.343991	9.172985	5.763262	2.00E-06	1.00E-05
miR-212 prec	#209	12.686966	13.661763	-5.83132	4.00E-06	1.00E-05
miR-29b-2	#95	11.27556	9.940731	5.660854	2.00E-06	1.40E-05
miR-199a-1	#191	10.032008	8.920183	5.528849	2.00E-06	3.00E-05
miR-9-3	#28	11.461922	12.570412	-5.43006	2.00E-06	4.60E-05
miR-128a	#114	13.024235	13.856624	-5.35102	6.00E-06	7.20E-05
let-7a-1	#1	12.616569	13.485246	-5.35346	2.00E-06	7.20E-05
let-7b	#5	13.42636	14.068521	-5.17701	1.00E-05	0.000146
miR-16-2	#39	10.460707	9.305895	5.048375	4.00E-06	0.000224
miR-199a-2	#192	9.714225	8.759237	4.862553	1.00E-05	0.000494
miR-152 prec	#151	11.388676	12.357529	-4.83716	2.00E-06	0.00053
miR-16-1	#38	10.443169	9.338182	4.755258	1.00E-05	0.00071
miR-30d	#72	13.982017	14.775206	-4.5707	1.20E-05	0.001476
miR-34a	#78	10.675566	9.63769	4.467301	2.60E-05	0.00217
miR-17-5p	#41	11.567244	10.281468	4.341834	3.80E-05	0.0034
miR-128b	#115	10.930395	9.947746	4.304764	3.80E-05	0.003912
miR-20a	#46	11.409852	10.19284	4.304678	3.20E-05	0.003912
miR-181b-1 prec	#211	9.577504	8.804294	4.285968	4.80E-05	0.004126
miR-132	#121	9.599947	8.775966	4.284737	5.60E-05	0.004126
miR-200b	#195	9.475221	8.527243	4.221511	4.00E-05	0.0052
let-7a-3	#4	10.436089	9.511546	4.08952	0.000104	0.008242
miR-138-1	#132	8.299613	9.200253	-4.05204	5.60E-05	0.00931
miR-29c	#65	11.291005	10.326912	4.019385	0.000144	0.010312
miR-29a	#62	11.381359	10.461075	4.013697	0.00015	0.010398
miR-95	#86	11.37218	12.136636	-3.94825	0.000138	0.012962
miR-191	#177	13.498207	12.729872	3.817228	0.000158	0.02015
miR-27a	#59	10.399338	9.548582	3.715048	0.000344	0.028096
let-7g	#15	10.819688	10.01157	3.653239	0.000426	0.033874
miR-9-1	#24	10.102819	9.212988	3.651886	0.000388	0.033874
miR-125a	#107	10.960998	10.005312	3.651356	0.000452	0.033874
miR-95	#84	9.435733	8.751331	3.59406	0.000478	0.039594
miR-155	#157	12.505359	13.231221	-3.58369	0.000614	0.040394
miR-199b	#194	9.755066	9.082751	3.55934	0.000588	0.04314
miR-24-2	#54	12.611696	11.612557	3.518774	0.00087	0.048278
let-7e	#11	12.497795	13.055093	-3.51589	0.00054	0.048354
miR-92-1	#81	16.081074	16.592426	-3.50446	0.000928	0.049828

[0201] \*—43种miR具有低于0.05的调节后p-值。在乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌中,26种miR过表达,17种减量调节。表4.相对于正常组织在6种实体癌类型中差异调节的miR(SAM,微阵列的显著性分析)\*。

miR	ID	d. 值	标准差	p-值	q-值	倍数
miR-21	#47	3.156		0	0	2.593
miR-23b	#51	-3.117	0.212	0	0	0.443
miR-138-2	#133	-2.514	0.2	0	0	0.402
miR-218-2	#221	-2.383	0.17	0	0	0.384
miR-296-2	#95	2.246	0.236	0	0	1.868
miR-128a prec	#113	-2.235	0.177	0	0	0.368
miR-195	#184	2.083	0.203	0	0	1.693
miR-141	#137	2.08	0.179	0	0	2.459
miR-199a-1	#191	1.987	0.201	0	0	1.945
miR-9-3	#28	-1.97	0.204	0	0	0.433
miR-16-2	#39	1.966	0.229	0	0	1.788
miR-17-5p	#41	1.964	0.296	0	0	0.725
miR-20a	#46	1.898	0.283	0	0	0.969
miR-16-1	#38	1.87	0.232	0	0	1.447
miR-212 prec	#209	-1.834	0.167	0	0	0.309
miR-34a	#78	1.736	0.232	0	0	1.219
miR-152 prec	#151	-1.734	0.2	0	0	0.46
miR-199a-2	#192	1.721	0.196	0	0	1.838
miR-128b	#115	1.674	0.228	0	0	1.266
miR-212	#208	-1.659	0.121	0	0	0.627
let-7a-1	#1	-1.628	0.157	0	0	0.461
miR-200b	#195	1.626	0.225	0	0	1.432
miR-128a	#114	-1.619	0.156	0	0	0.511
miR-25c	#65	1.611	0.24	0	0	1.225
let-7a-3	#4	1.581	0.226	0	0	1.109
miR-29a	#62	1.565	0.229	0	0	1.706
miR-24-2	#54	1.555	0.284	0	0	0.831
miR-138-1	#132	-1.551	0.222	0	0	0.432
miR-125a	#107	1.541	0.262	0	0	1.164
miR-106a	#99	1.514	0.275	0	0	0.952
miR-132	#121	1.496	0.192	0	0	2.138
miR-363	#72	-1.491	0.174	0	0	0.424
miR-9-1	#24	1.478	0.244	0	0	0.763
miR-27a	#58	1.448	0.229	0	0	1.174
miR-181b-1 prec	#211	1.435	0.18	0	0	1.525
let-7g	#15	1.394	0.221	0	0	1.072
miR-96	#86	-1.384	0.194	0	0	0.519
miR-191	#177	1.372	0.201	0	0	1.165
miR-93-1	#83	1.363	0.266	0	0	0.773
miR-136	#130	-1.355	0.267	0	0	0.364
miR-205	#201	1.343	0.309	0	0	1.281
miR-185	#170	1.287	0.222	0.001	0.001	0.609
miR-125b-1	#109	1.262	0.283	0.001	0.001	1.215
miR-10a	#30	1.252	0.227	0.001	0.001	1.643
miR-95	#84	1.247	0.19	0.001	0.001	1.509
miR-199b	#194	1.228	0.189	0.001	0.001	1.246
miR-19b	#32	1.219	0.232	0.002	0.001	1.342
let-7f	#10	1.216	0.203	0.002	0.001	1.026
miR-210	#205	1.213	0.237	0.002	0.001	1.088

[0203] \*-在乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌中,35种miR过表达,14种减量调节( $\delta=0.9, FDR=0.001$ )。

[0204] 表5.通过PAM(微阵列的预测分析)选择的微小RNA,6种实体癌类型相对于正常组织中\*

	miR	ID	实体癌评分	正常组织评分
	miR-21	#47	0.0801	-0.2643
	miR-138-2	#133	-0.055	0.1815
	miR-218-2	#221	-0.0533	0.1765
	miR-23b	#51	-0.0516	0.17
	miR-128a prec	#113	-0.0498	0.1642
	miR-29b-2	#95	0.0457	-0.1508
	miR-195	#184	0.0404	-0.1333
	miR-17-5p	#41	0.0383	-0.1263
	miR-9-3	#28	-0.0357	0.1176
	miR-212 prec	#209	-0.0342	0.1129
	miR-30a	#46	0.0322	-0.1061
	miR-141	#137	0.0322	-0.1061
	miR-199a-1	#191	0.0319	-0.1053
	miR-16-2	#39	0.0315	-0.1037
	miR-152 prec	#151	-0.0283	0.0933
	miR-16-1	#38	0.0277	-0.0913
	miR-34a	#78	0.0269	-0.0886
	miR-212	#208	-0.0265	0.0875
	let-7a-1	#1	-0.0264	0.0872
	miR-128a	#114	-0.0259	0.0855
	miR-128b	#115	0.0254	-0.0839
[0205]	miR-34-2	#54	0.0244	-0.0803
	miR-29c	#65	0.0224	-0.0738
	miR-199a-2	#192	0.0223	-0.0736
	let-7a-3	#4	0.0221	-0.073
	miR-191	#177	0.0188	-0.062
	miR-125a	#107	0.0186	-0.0613
	miR-30d	#72	-0.0185	0.061
	miR-29a	#62	0.0184	-0.0608
	miR-106a	#99	0.0177	-0.0584
	miR-93-1	#83	0.0163	-0.0537
	miR-200b	#195	0.0159	-0.0524
	let-7g	#15	0.0158	-0.0521
	miR-27a	#59	0.0157	-0.0518
	miR-96	#86	-0.0156	0.0514
	let-7b	#5	-0.0152	0.0501
	miR-138-1	#132	-0.0151	0.0499
	miR-9-1	#24	0.0136	-0.0448
	miR-181b-1 prec	#211	0.0134	-0.0442
	miR-155	#157	-0.0128	0.0423
	miR-132	#121	0.0127	-0.0418
	miR-136	#130	-0.0112	0.037
	let-7i	#10	0.0103	-0.034
	miR-210	#205	0.0074	-0.0245
	miR-205	#201	0.0073	-0.024
	miR-185	#170	0.0071	-0.0234
	miR-34-1	#52	0.007	-0.023
	miR-199b	#194	0.0064	-0.021
	miR-125b-1	#109	0.006	-0.0199
	miR-206 prec	#203	-0.005	0.0166
	miR-10a	#30	0.0045	-0.015
[0206]	miR-95	#84	0.0045	-0.0149
	let-7e	#11	-0.0039	0.013
	miR-124a-3	#106	-0.0028	0.0091
	miR-10b	#32	0.002	-0.0066
	miR-185 prec	#171	-0.0014	0.0047
	miR-92-1	#81	-2.00E-04	5.00E-04

[0207] \* $T=1.5$ , 误分类误差=0.176。正癌症评分指示36种在癌症中过表达的miR; 负癌症评分指示21种减量调节的miR。

[0208] 实施例2: 与不同人实体癌有关的微小RNA表达特征的鉴定

[0209] 结果

[0210] 为了鉴定预示与实体癌有关的癌症状态的微小RNA, 而不招致由于组织特异性的偏倚, 使用了一个替代方案。首先, 通过进行独立的PAM检验(总结在表6和7中), 得到6种组织-特异性的特征, 每种对应一种癌症组织型。在表8-13中显示了每种癌症的特异性特征: 例如, 乳腺癌-表8; 结肠癌-表9; 肺癌-表10; 胰腺癌-表11; 前列腺癌-表12; 胃癌-表13。使用这些数据, 鉴定出在不同组织型miRNA特征之间共有的失调的微小RNA(表14)。为了计算用于该对比分析的p-值, 进行对miRNA身份的1,000,000个随机置换的再取样检验。将p-值定义为超过实际评分的模拟评分的相对频率。鉴定出至少3类实体癌共有的21种错误调节的微小RNA( $p\text{-值}=2.5 \times 10^{-3}$ )(表14)。表6. 用于区分人癌症和正常组织的微小RNA\*。

[0211]

癌症	增量调节的 miR	减量调节的 miR	10 倍交叉验证后的 错误分类误差
乳腺癌	15	12	0.08
结肠癌	21	1	0.09
肺癌	35	3	0.31
胰腺癌	55	2	0.02
前列腺癌	39	6	0.11
胃癌	22	6	0.19

[0212] \*-进行中位值标准化, 使用最近萎缩图心方法来选择预测性的miRNA.

[0213] 表7. 在实体普通癌中失调的微小RNA\*。

[0214]

---

癌症	PAM增量调节的	SAM增量调节的	PAM减量调节的	SAM减量调节的
乳腺癌	15	3 (FDR=0.33)	12	47
结肠癌	21	42 (FDR<=0.06)	1	5
肺癌	35	38 (FDR<=0.01)	3	3
胰腺癌	55	50 (FDR<=0.01)	2	8
胃癌	22	22 (FDR=0.06)	6	4
前列腺癌	39	49 (FDR=0.06)	6	3

[0215] \*-微阵列的预测分析(PAM)鉴定出了最佳表征癌症和正常组织的那些基因,同时微阵列的显著性分析(SAM)鉴定出了在2类中具有差异表达的所有基因。在括号中标出了在SAM中计算的误检率(FDR)。

[0216] 表8.通过微阵列的预测分析(PAM)在乳腺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*.

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-21 (#47)	0.0331	-0.4364
miR-29b-2 (#95)	0.0263	-0.3467
miR-146 (#144)	0.0182	-0.2391
miR-125b-2 (#111)	-0.0174	0.2286
miR-125b-1 (#109)	-0.0169	0.222
miR-10b (#32)	-0.0164	0.2166
miR-145 (#143)	-0.0158	0.2076
miR-181a (#158)	0.0153	-0.201
miR-140 (#136)	-0.0122	0.1613
miR-213 (#160)	0.0116	-0.1527
miR-29a prec (#63)	0.0109	-0.1441
miR-181b-1 (#210)	0.0098	-0.1284
[0217] miR-199b (#194)	0.0089	-0.1172
miR-29b-1 (#64)	0.0084	-0.1111
miR-130a (#120)	-0.0076	0.1001
miR-155 (#157)	0.0072	-0.0951
let-7a-2 (#3)	-0.0042	0.0554
miR-205 (#201)	-0.004	0.0533
miR-29c (#65)	0.0032	-0.0423
miR-224 (#228)	-0.003	0.0399
miR-100 (#91)	-0.0021	0.0283
miR-31 (#73)	0.0017	-0.022
miR-30c (#70)	-7.00E-04	0.009
miR-17-5p (#41)	7.00E-04	-0.0089
miR-210 (#205)	4.00E-04	-0.0057
miR-122a (#101)	4.00E-04	-0.005
miR-16-2 (#39)	-1.00E-04	0.0013

[0218] \*27种选择的miR,在交叉验证后误分类误差为0.008。正癌症评分指示17种在癌症中过表达的miR;负癌症评分指示12种减量调节的miR。

[0219] 表9.通过微阵列的预测分析(PAM)在结肠癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*.

[0220]

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-24-1 (#52)	0.0972	-0.5589
miR-29b-2 (#95)	0.0669	-0.3845
miR-20a (#46)	0.0596	-0.3424
miR-10a (#30)	0.0511	-0.2938
miR-32 (#75)	0.0401	-0.2306
miR-203 (#197)	0.0391	-0.2251
miR-106a (#99)	0.0364	-0.2094
miR-17-5p (#41)	0.0349	-0.2005
miR-30c (#70)	0.0328	-0.1888
miR-223 (#227)	0.0302	-0.1736
miR-126* (#102)	0.0199	-0.1144
miR-128b (#115)	0.0177	-0.102
miR-21 (#47)	0.0162	-0.0929
miR-24-2 (#54)	0.0145	-0.0835
miR-99b prec (#88)	0.0125	-0.0721
miR-155 (#157)	0.0092	-0.0528
miR-213 (#160)	0.0091	-0.0522
miR-150 (#148)	0.0042	-0.0243
miR-107 (#100)	0.003	-0.0173
miR-191 (#177)	0.0028	-0.0159
miR-221 (#224)	0.002	-0.0116
miR-9-3 (#28)	-0.0014	0.0083

[0221] \*22种选择的miR,在交叉验证后误分类误差为0.09。正癌症评分指示21种在癌症中过表达的miR;负癌症评分指示1种减量调节的miR。

[0222] 表10.通过微阵列的预测分析(PAM)在肺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。



miR	癌症评分	正常组织评分
miR-21 (#47)	0.175	-0.175
miR-205 (#201)	0.1317	-0.1317
miR-200b (#195)	0.1127	-0.1127
miR-9-1 (#24)	0.1014	-0.1014
miR-210 (#205)	0.0994	-0.0994
miR-148 (#146)	0.0737	-0.0737
miR-141 (#137)	0.0631	-0.0631
miR-132 (#121)	0.0566	-0.0566
miR-215 (#213)	0.0575	-0.0575
miR-128b (#115)	0.0559	-0.0559
let-7g (#15)	0.0557	-0.0557
miR-16-2 (#39)	0.0547	-0.0547
miR-129-1/2 prec (#118)	0.0515	-0.0515
miR-126* (#102)	-0.0406	0.0406
miR-142-as (#139)	0.0366	-0.0366
miR-30d (#72)	-0.0313	0.0313
miR-30a-5p (#66)	-0.0297	0.0297
miR-7-2 (#21)	0.0273	-0.0273
[0223] miR-199a-1 (#191)	0.0256	-0.0256
miR-127 (#112)	0.0254	-0.0254
miR-34a prec (#79)	0.0214	-0.0214
miR-34a (#78)	0.0188	-0.0188
miR-136 (#130)	0.0174	-0.0174
miR-202 (#196)	0.0165	-0.0165
miR-196-2 (#168)	0.0134	-0.0134
miR-199a-2 (#192)	0.0126	-0.0126
let-7a-2 (#3)	0.0109	-0.0109
miR-124a-1 (#104)	0.0081	-0.0081
miR-149 (#147)	0.0079	-0.0079
miR-17-5p (#41)	0.0061	-0.0061
miR-196-1 prec (#186)	0.0053	-0.0053
miR-10a (#30)	0.0049	-0.0049
miR-99b prec (#88)	0.0045	-0.0045
miR-196-1 (#185)	0.0044	-0.0044
miR-199b (#194)	0.0039	-0.0039
miR-191 (#177)	0.0032	-0.0032
miR-195 (#184)	7.00E-04	-7.00E-04
miR-155 (#157)	7.00E-04	-7.00E-04

[0224] \*38种选择的miR,在交叉验证后误分类误差为0.31。正癌症评分指示35种在癌症中过表达的miR;负癌症评分指示3种减量调节的miR。

[0225] 表11.通过微阵列的预测分析(PAM)在胰腺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。

[0226]

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-103-2 (#96)	0.4746	-1.582
miR-103-1 (#97)	0.4089	-1.3631
miR-24-2 (#54)	0.4059	-1.3529
miR-107 (#100)	0.3701	-1.2336
miR-100 (#91)	0.3546	-1.182
miR-125b-2 (#111)	0.3147	-1.0489
miR-125b-1 (#109)	0.3071	-1.0237
miR-24-1 (#52)	0.2846	-0.9488
miR-181 (#177)	0.2661	-0.887
miR-23a (#50)	0.2586	-0.8619
miR-26a-1 (#56)	0.2081	-0.6937
miR-125a (#107)	0.1932	-0.644
miR-130a (#120)	0.1891	-0.6303
miR-26b (#58)	0.1861	-0.6203
miR-145 (#143)	0.1847	-0.6158
miR-221 (#224)	0.177	-0.59
miR-128* (#102)	0.1732	-0.5772
miR-16-2 (#39)	0.1698	-0.5659
miR-146 (#144)	0.1656	-0.552
miR-214 (#212)	0.1642	-0.5472
miR-99b (#89)	0.1636	-0.5454
miR-128b (#115)	0.1536	-0.512
miR-155 (#157)	-0.1529	0.5098
miR-29b-2 (#95)	0.1487	-0.4956
miR-29a (#62)	0.1454	-0.4848

[0227] 表11(续).通过微阵列的预测分析(PAM)在胰腺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。

[0228]

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-25 (#55)	0.1432	-0.4775
miR-16-1 (#38)	0.1424	-0.4746
miR-99a (#90)	0.1374	-0.4581
miR-224 (#228)	0.1365	-0.4549
miR-30d (#72)	0.1301	-0.4336
miR-92-2 (#82)	0.116	-0.3865
miR-199a-1 (#191)	0.1158	-0.3861
miR-223 (#227)	0.1141	-0.3803
miR-29c (#65)	0.113	-0.3768
miR-30b (#68)	0.1008	-0.3361
miR-129-1/2 (#117)	0.1001	-0.3337
miR-197 (#189)	0.0975	-0.325
miR-17-5p (#41)	0.0955	-0.3185
miR-30c (#70)	0.0948	-0.316
miR-7-1 (#19)	0.0933	-0.311
miR-93-1 (#83)	0.0918	-0.3081
miR-140 (#136)	0.0904	-0.3015
miR-30a-5p (#66)	0.077	-0.2568
miR-132 (#121)	0.0654	-0.2179
miR-181b-1 (#210)	0.0576	-0.1918
miR-152 prec (#151)	-0.0477	0.1591
miR-23b (#51)	0.0469	-0.1562
miR-20a (#46)	0.0452	-0.1507
miR-222 (#225)	0.0416	-0.1385
miR-27a (#59)	0.0405	-0.1351
miR-92-1 (#81)	0.0332	-0.1106
miR-21 (#47)	0.0288	-0.0959
miR-129-1/2 prec (#118)	0.0282	-0.0939
miR-150 (#148)	0.0173	-0.0578
miR-32 (#75)	0.0167	-0.0558
miR-106a (#99)	0.0142	-0.0473
miR-29b-1 (#64)	0.0084	-0.028

[0229] \*57种选择的miR,在交叉验证后误分类误差为0.02。癌症中57种miR过表达和2种miR减量调节(分别由正评分和负评分指示)。

[0230] 表12.通过微阵列的预测分析(PAM)在前列腺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。

[0231]

miR	癌症评分	正常组织评分
let-7d (#8)	0.0528	-0.4227
miR-128a prec (#113)	-0.0412	0.3298
miR-195 (#184)	0.04	-0.3199
miR-203 (#197)	0.0356	-0.2851
let-7a-2 prec (#2)	-0.0313	0.2504
miR-34a (#78)	0.0303	-0.2428
miR-20a (#46)	0.029	-0.2319
miR-218-2 (#221)	-0.0252	0.2018
miR-29a (#62)	0.0247	-0.1978
miR-25 (#55)	0.0233	-0.1861
miR-95 (#84)	0.0233	-0.1861
miR-197 (#189)	0.0198	-0.1587
miR-135-2 (#128)	0.0198	-0.1582
miR-187 (#173)	0.0192	-0.1535
miR-196-1 (#185)	0.0178	-0.1411
miR-148 (#146)	0.0175	-0.1401
miR-191 (#177)	0.017	-0.136
miR-21 (#47)	0.0169	-0.1351
let-7i (#10)	0.0163	-0.1303
miR-198 (#190)	0.0145	-0.1161
miR-199a-2 (#192)	0.0136	-0.1088
miR-30c (#70)	0.0133	-0.1062
miR-17-5p (#41)	0.0132	-0.1053
miR-92-2 (#82)	0.012	-0.0961
miR-146 (#144)	0.0113	-0.0908
miR-181b-1 prec (#211)	0.011	-0.0878
miR-32 (#75)	0.0109	-0.0873

[0232] 表12(续).通过微阵列的预测分析(PAM)在前列腺癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。

[0233]

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-206 (#202)	0.0104	-0.083
miR-184 prec (#169)	0.0096	-0.0764
miR-29a prec (#63)	-0.0095	0.076
miR-29b-2 (#95)	0.0092	-0.0739
miR-149 (#147)	-0.0084	0.0676
miR-181b-1 (#210)	0.0049	-0.0392
miR-196-1 prec (#186)	0.0042	-0.0335
miR-93-1 (#83)	0.0039	-0.0312
miR-223 (#227)	0.0038	-0.0308
miR-16-1 (#38)	0.0028	-0.0226
miR-101-1 prec (#92)	0.0015	-0.0123
miR-124a-1 (#104)	0.0015	-0.0119
miR-26a-1 (#56)	0.0015	-0.0119
miR-214 (#212)	0.0013	-0.0105
miR-27a (#59)	0.0011	-0.0091
miR-24-1 (#53)	-8.00E-04	0.0067
miR-106a (#99)	7.00E-04	-0.0057
miR-199a-1 (#191)	4.00E-04	-0.0029

[0234] \* $-T=1$ , 45种选择的miR, 在交叉验证后误分类误差为0.11。正癌症评分指示39种在癌症中过表达的miR; 负癌症评分指示6种减量调节的miR。

[0235] 表13. 通过微阵列的预测分析(PAM)在胃癌中选择的微小RNA(癌症相对于正常组织)\*。

[0236]

miR	癌症评分	正常组织评分
miR-223 (#227)	0.1896	-0.1806
miR-21 (#47)	0.1872	-0.1783
miR-218-2 (#221)	-0.1552	0.1478
miR-103-2 (#96)	0.1206	-0.1148
miR-92-2 (#82)	0.1142	-0.1088
miR-25 (#55)	0.1097	-0.1045
miR-136 (#130)	-0.1097	0.1045
miR-191 (#177)	0.0946	-0.0901
miR-221 (#224)	0.0919	-0.0876
miR-125b-2 (#111)	0.0913	-0.0869
miR-103-1 (#97)	0.0837	-0.0797
miR-214 (#212)	0.0749	-0.0713
miR-222 (#225)	0.0749	-0.0713
miR-212 prec (#209)	-0.054	0.0514
miR-125b-1 (#109)	0.0528	-0.0503
miR-100 (#91)	0.0526	-0.0501
miR-107 (#100)	0.0388	-0.0369
miR-92-1 (#81)	0.0369	-0.0351
miR-96 (#86)	-0.0306	0.0291
miR-192 (#178)	0.0236	-0.0224
miR-23a (#50)	0.022	-0.021
miR-215 (#213)	0.0204	-0.0194
miR-7-2 (#21)	0.0189	-0.018
miR-138-2 (#133)	-0.0185	0.0176
miR-24-1 (#52)	0.0151	-0.0144
miR-99b (#89)	0.0098	-0.0093
miR-33b (#76)	-0.0049	0.0046
miR-24-2 (#54)	0.0041	-0.0039

[0237] \* $-T=1$ , 28种选择的miR, 在交叉验证后误分类误差为0.19。正癌症评分指示22种在癌症中过表达的miR; 负癌症评分指示6种减量调节的miR。

[0238] 表14. 6种实体癌的特征共有的微小RNA\*。

miR	数量	肿瘤类型
miR-21	6	乳腺 结肠 肺 胰腺 前列腺 胃
miR-17-5p	5	乳腺 结肠 肺 胰腺 前列腺
miR-191	5	结肠 肺 胰腺 前列腺 胃
miR-29b-2	4	乳腺 结肠 胰腺 前列腺
miR-223	4	结肠 胰腺 前列腺 胃
miR-128b	3	结肠 肺 胰腺
miR-199a-1	3	肺 胰腺 前列腺
miR-24-1	3	结肠 胰腺 胃
miR-24-2	3	结肠 胰腺 胃
miR-146	3	乳腺 胰腺 前列腺
miR-155	3	乳腺 结肠 肺
miR-181b-1	3	乳腺 胰腺 前列腺
miR-20a	3	结肠 胰腺 前列腺
miR-107	3	结肠 胰腺 胃
miR-32	3	结肠 胰腺 前列腺
miR-92-2	3	胰腺 前列腺 胃
miR-214	3	胰腺 前列腺 胃
miR-30c	3	结肠 胰腺 前列腺
miR-25	3	胰腺 前列腺 胃
miR-221	3	结肠 胰腺 胃
miR-106a	3	结肠 胰腺 前列腺

[0240] \*-列表包括3或多种(N)实体癌类型中的21种共同增量调节的微小RNA( $p$ -值 =  $2.5 \times 10^{-3}$ )。

[0241] 为了最简洁,计算了6个癌症/正常对的失调miR的平均绝对表达水平。使用综合子集中的miR的表达水平,正确地分类不同的组织,无论疾病状态(图3)。

[0242] 图4显示了相对于正常组织,不同肿瘤组织之间共同微小RNA的差异表达。树显示了根据miRNA子集中倍数变化的不同癌症类型。其中前列腺、结肠、胃和胰腺组织最相似,而肺和乳腺组织由相当不同的特征代表(图4)。该树清楚地显示了哪些miRNA与特定癌症组织型有关。

[0243] 引入注目的是,miR-21,miR-191和miR-17-5p在所有(或5/6)考虑的肿瘤类型中显著过表达。据报道,miR-21在成胶质细胞瘤中过表达且具有抗细胞凋亡性质(Chan, J.A., 等人, *Cancer Res.* 65:6029-6033(2005))。肺癌与乳腺癌共有它的特征的一部分,且与其它实体瘤共有一部分,包括miR-17/20/92,所有这三者都是活跃地与c-Myc协作以加速淋巴瘤生成的微小RNA簇的成员(He, L., 等人, *Nature* 435:828-833(2005))。这些微小RNA过表达的鉴定,是对我们的方案的非常好的证实。激活的第二个miRNA组包括miR-210和miR-213,以及miR-155,后者已经报道在大细胞淋巴瘤(Eis, P.S., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:3627-3632(2005))、具有伯基特淋巴瘤的儿童(Metzler, M., 等人, *Genes Chromosomes*

Cancer 39:167-169(2004))和多种B细胞淋巴瘤(Kluiver, J, 等人, J. Pathol., 在线电子版, July 22, 2005)中扩增。这些微小RNA是在乳腺癌和肺癌中仅有的增量调节的。miR-218-2在结肠癌、胃癌、前列腺癌和胰腺癌中一致地减量调节,但是在肺癌和乳腺癌中则不然。

[0244] 几个观察结果强化了这些结果。首先,在该研究中,测定大多数基因的前体前-miRNA和成熟miRNA的表达水平。注意到,除了miR-212和miR-128a以外,在所有其它的情况下,异常表达的区域是与有活性的基因产物相对应的区域。其次,如图3所示,综合子集中miRNA的表达变化在不同类型的癌症之间经常是单一的(即,减量或增量调节),这暗示着在人肿瘤发生中的共同机制。第三,通过12个乳腺样品(miR-125b, miR-145和miR-21; Iorio, M.V., 等人, Cancer Res. 65:7065-7070(2005))和17个内分泌腺和正常样品(miR-103, miR-155和miR-204; 数据未显示)的溶液杂交,验证了微阵列数据,这强烈证实了微阵列数据的准确性。

[0245] 实施例3:在实体瘤中失调的微小RNA的预测靶的鉴定

[0246] 材料和方法:

[0247] 肿瘤抑制基因和癌基因靶预测

[0248] 使用最近的TargetScan预测(2005年4月)来鉴定推定的微小RNA靶。它们主要包括Lewis等人报道的3'UTR靶(Lewis, B.P., 等人, Cell 120:15-20(2005)),其中的几个变化源自2005年4月UCSC Genome Browser更新的基因边界定义,所述UCSC Genome Browser将RefSeq mRNA作图到hg17人基因组集合。在推定的靶中,根据它们在可以在因特网站www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/得到或由OMIM报道在www.ncbi.nlm.nih.gov的Cancer Gene Census中的鉴定,标明已知的癌症基因(肿瘤抑制基因和癌基因)。

[0249] 靶体外试验

[0250] 对于萤光素酶报道分子测定,通过PCR,从人基因组DNA扩增预测与特定的癌症相关微小RNA相互作用的Rb1、TGFB2和Plag1的3'UTR区段,并使用在紧邻萤光素酶终止密码子下游的XbaI位点,插入pGL3对照载体(Promega)。在37°C、在5%CO<sub>2</sub>的控湿气氛下,使人巨核细胞系MEG-01生长在于RPMI培养基1640中的10%FBS中,其中添加了1x非必需氨基酸和1mmol丙酮酸钠。根据生产商的手册,使用siPORT neoFX(Ambion, Austin, TX),使用0.4μg的萤火虫萤光素酶报道载体和0.08μg的含有花虫萤光素酶的对照载体pRL-TK(Promega),将细胞共转染进12-孔平板。对于每个孔,使用浓度为10nM的微小RNA寡核苷酸(Dharmacon Research, Lafayette, CO)和反义或混杂的寡核苷酸(Ambion)。使用双-萤光素酶测定(Promega),在转染后24小时,连续测量萤火虫和花虫萤光素酶活性。

[0251] RB1的蛋白印迹

[0252] 使用蛋白印迹的标准方法,使用小鼠单克隆抗-RB1抗体(Santa Cruz, CA),定量RB1蛋白的水平。用小鼠单克隆抗-肌动蛋白抗体(Sigma)进行标准化。

[0253] 结果

[0254] 需要理解微小RNA失调在癌症中的功能意义。在实体瘤中,最常见的微小RNA事件似乎是表达的获得,而在癌症中表达的丧失是一种更有限的事件,且是更组织特异性的。我们使用了一个下述次序的三步骤因果方案:首先是靶的“计算机(INSILICO)”预测,然后是癌症相关靶的初次验证的萤光素酶测定,最后是特定miRNA:mRNA相互作用物对的miRNA表达(通过微阵列)和靶蛋白表达(通过蛋白印迹)之间的离体肿瘤关联。癌症miRNA的相关靶



可以是隐性的(例如肿瘤抑制基因)或显性的(例如癌基因)癌症基因。为了测试下述假说,即在实体瘤中失调的微小RNA靶向已知的癌基因或肿瘤抑制基因,使用TargetScan,即保守的3'UTR微小RNA靶的数据库,确定这些miRNA的预测靶(Lewis, B.P., 等人, *Cell* 120:15-20 (2005))。TargetScan在共22,402个预测中含有在实体瘤中失调的18种miRNA的5,121个预测(26.5%)。115/263个(44%)众所周知的癌症基因被预测为这18种miRNA的靶(表15)。因为高百分比的癌症基因被在实体瘤中失调的miRNA靶向,这些预测不可能是由于偶然(在Fisher精确检验中,  $P < 0.0001$ )。

[0255] 通过体外测定,实验证实了3种不同癌症基因—视网膜母细胞瘤(Rb)、TGF- $\beta$ -2受体(TGFR2)和多形腺瘤基因1(PLG1)的计算机预测。使用萤光素酶报告分子测定,在转染的MEG-01细胞中与混杂的对照寡RNA相比,测试的3种微小RNA(miR-106a, miR-20a和miR-26a-1)造成了蛋白翻译的显著降低(图6)。例如,发现视网膜母细胞瘤3'UTR在功能上与miR-106a相互作用。以前的报道表明,Rb1基因在结肠癌中正常转录,而多个部分的细胞不表达Rb1蛋白,这强化了该miRNA:mRNA相互作用的生物学重要性(Alì, A.A., 等人, *FASEB J.* 7:931-937(1993))。该发现暗示着调节Rb1的转录后机制的存在,这可以通过结肠癌中伴随的miR-106a过表达来解释(图4)。此外,miR-20a在乳腺癌中减量调节(图4),TGFR2蛋白在乳腺癌细胞上皮中表达(Buck, M.B., 等人, *Clin. Cancer Res.* 10:491-498(2004))。反之,miR-20a在结肠癌中的过表达可以代表除了突变失活以外的减量调节TGFR2的新颖机制(Biswas, S., 等人, *Cancer Res.* 64:687-692(2004))。

[0256] 最后,测试了一组患者样品,以验证RB1蛋白表达是否与miR-106a表达相关联(图5和图6B)。如预期的,在胃、前列腺和肺肿瘤样品中,RB1减量调节(相对于配对的正常样品),且发现miR-106a过表达;而在乳腺肿瘤样品中,miR-106a轻微减量调节(图5和图6B),且RB1以比配对的正常对照略高的水平表达。

[0257] 这些实验证据强化了下述假说,即实体瘤中的关键癌症基因由miRNA的异常表达调节。这些数据为如以前由Johnson等人(Johnson, S.M., 等人, *Cell* 120:635-647(2005)) (关于let-7:Ras相互作用)、O'Donnell等人(O'Donnell, K.A., 等人, *Nature* 435:839-843(2005)) (关于miR-17-5p:cMyc相互作用)和Cimmino等人(Cimmino, A., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:13944-13949(2005)) (关于miR-16:Bcl2相互作用)所示的具有重要癌症基因靶的微小RNA列表增加了新的实例。值得注意的是,miR-17-5p和miR-16是本文所述的miRNA实体瘤特征的成员。

[0258] 表15. 由综合癌症子集通过TargetScanS预测为微小RNA的靶的癌基因和肿瘤抑制基因。\*

[0259]

miRNA 基因	基因名称	基因描述
miR-26a, miR-146	ABL2	v-abl Abelson 鼠白血病病毒癌基因同系物 2 (arg. Abelson-相关基因)
miR-107	AF5q31	来自5q31的ALL1融合基因
miR-20, miR-125b miR-26a, miR-155 miR-125b	AKT3 APC	v-akt鼠胸腺瘤病毒癌基因同系物3 腺癌结肠息肉病
miR-26a, miR-218	ARHGEF12	RHO鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)12 (LARG)
miR-107, miR-221	ARNT	芳香烃受体核转位分子
miR-192	ATF1	激活转录因子1
miR-26a	ATM	运动失调性毛细血管扩张症突变的(包括互补组A、C和D)
miR-24 miR-26a, miR-107, miR-146, miR-155 miR-138, miR-92	AXL BCL11A	AXL受体酪氨酸激酶 B-细胞CLL/淋巴瘤 11A
miR-20	BCL11B	B-细胞CLL/淋巴瘤 11B (CTIP2)
miR-21	BCL2	B-细胞CLL/淋巴瘤 2
miR-26a, miR-26a miR-20	BCL6	B-细胞CLL/淋巴瘤 6(转指蛋白51)
miR-92	BCL9	B-细胞CLL/淋巴瘤 9
miR-26a, miR-223 miR-221, miR-125b	CBFB	核-结合因子, $\beta$ 亚基
miR-218	CCDC6	含有卷曲螺旋结构域的6
miR-20	CCND1	细胞周期蛋白D1 (PRAD1; 甲状腺腺癌1)
miR-26a, miR-20	CCND2	细胞周期蛋白D2
miR-26a, miR-107, miR-92	CDK6	细胞周期蛋白-依赖性的激酶6

[0260]

miR-20	CDKN1A	细胞周期蛋白-依赖性的激酶抑制剂1A (p21, Cip1)
miR-221, miR-92	CDKN1C	细胞周期蛋白-依赖性的激酶抑制剂1C (p57, Kip2)
miR-24	CDX2	尾型同源盒转录因子2
miR-92	CEBPA	CCAAT增强子结合蛋白 (C/EBP), $\alpha$
miR-26a	CLTC	网格蛋白, 重多肽 (Hc)
miR-218	COL1A1	胶原, I型, $\alpha 1$
miR-26a	CREBBP	CREB结合蛋白 (CBP)
miR-20	CRK	v- <i>crk</i> 禽肉瘤病毒CT10癌基因同系物
miR-20	CSF1	集落刺激因子1 (巨噬细胞)
miR-221, miR-192	DDX6	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) 盒多肽6 (RNA 螺旋酶, 54kD)
miR-138	DEK	DEK癌基因 (DNA结合)
miR-20	E2F1	E2F 转录因子1
miR-20	ELK3	ELK3, ETS- 结构域蛋白 (SRF辅助蛋白2)
miR-24	ELL	ELL基因 (11-19赖氨酸-富集的白血病基因)
miR-26a, miR-138	ERBB4	v- <i>erb-a</i> 禽成红细胞白血病病毒癌基因同系物-样4
miR-221, miR-155, miR-125b	ETS1	v- <i>ets</i> 禽成红细胞增多症病毒p26癌基因同系物1
miR-20	ETV1	<i>ets</i> 变体基因 1
miR-125b	ETV6	<i>ets</i> 变体基因 6 (TEL癌基因)
miR-223	FAT	FAT肿瘤抑制基因 (果蝇) 同系物
miR-223, miR-125b, miR-218	FGFR2	成纤维细胞生长因子受体2
miR-92	FLI1	弗罗德白血病病毒整合1
miR-24, miR-20	FLT1	<i>fms</i> -相关的酪氨酸激酶1 (血管内皮生长因子/血管渗透性因子受体)
miR-221	FOS	v- <i>fos</i> FEJ 鼠骨肉瘤病毒癌基因同系物

[0261]

miR-92	FOXG1B	叉头盒 G1B
miR-223	FOXO3A	叉头盒 O3A
miR-125b	GOLGA5	高尔基自身抗原, 高尔基亚家族a, 5 (PTCS)
miR-138	GPHN	gephyrin (GPH)
miR-107, miR-223, miR-20, miR-218	HLF	肝白血病因子
miR-26a, miR-107	HMGA1	高迁移率组AT-钩1
miR-20	HOXA13	同源框 A13
miR-92	HOXA9	同源框 A9
miR-125b	IRF4	干扰素调节因子4
miR-146, miR-20, miR-138	JAZF1	与另一个锌指基因1并列的
miR-92	JUN	v-jun 禽肉瘤病毒17癌基因同系物
miR-155	KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤2病毒癌基因同系物
miR-218	LASP1	LIM和SH2蛋白1
miR-218	LHFP	脂肪瘤BMOIC融合伴侣
miR-125b, miR-218	LIFR	白血病抑制因子受体
miR-223	LMO2	LIM 结构域仅 2 (rhombotin-样 1) (RBTN2)
miR-223, miR-155, miR- 125b, miR-92	MAF	v-maf 肌腱膜纤维肉瘤(禽)癌基因同系物
miR-92	MAP2K4	丝裂原-激活的蛋白激酶激酶 4
miR-146, miR-20	MAP3K8	丝裂原-激活的蛋白激酶激酶 8
miR-125b	MAX	MAX 蛋白
miR-218	MCC	在结直肠癌中突变的
miR-24	MEN1	多发性内分泌腺瘤综合征I 骨髓的/淋巴的或混合性白血病
miR-138	MLLT6	(trithorax 同系物, Drosophila); 移位至 (AF17) 9

[0262]

miR-192	MSN	膜突蛋白
miR-24	MYB	$\gamma$ -myb禽成髓细胞白血病病毒癌基因同系物
miR-107, miR-223, miR-146, miR-221, miR-155, miR-218	MYBL1	$\gamma$ -myb禽成髓细胞白血病病毒癌基因同系物-样1
miR-107, miR-20	MYCN	$\gamma$ -myc禽髓细胞瘤病毒相关的癌基因, 成神经细胞瘤衍生的
miR-107, miR-92	MYH9	肌球蛋白, 重多肽9, 非肌肉的
miR-24	MYST4	MYST组蛋白乙酰转移酶(单核细胞性白血病)4 (MORF)
miR-20	NBL1	成神经细胞瘤, 肿瘤发生的抑制1
miR-125b	NIN	ninein (GSK3B 相互作用蛋白)
miR-26a, miR-107	NKTR	自然杀伤-肿瘤识别序列
miR-92	NOTCH1	凹口同系物1, 移位相关的(果蝇)(TAN1)
miR-24	NTRK3	神经营养性酪氨酸激酶, 受体, 类型3
miR-125b	PCSK7	前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/keyin类型7
miR-24, miR-146	PER1	周期同系物1(果蝇)
miR-146, miR-125b, miR-138,	PHOX2B	配对的-样同源框2b
miR-155	PICALM	磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白(CALN)
miR-24, miR-26a	PIM1	pim-1 癌基因
miR-24, miR-26a, miR-21, miR-107, miR-20, miR-155	PLAG1	多形腺瘤基因1
miR-218	RAB8A	RAB8A, 成员RAS癌基因家族
miR-24, miR-221	RALA	$\gamma$ -ral鼠白血病病毒癌基因同系物A (ras相关的)
miR-138	RARA	维甲酸受体, $\alpha$
miR-20, miR-192	RB1	视网膜母细胞瘤1(包括骨肉瘤)
miR-20,	RBL1	视网膜母细胞瘤-样1(p107)
miR-20	RBL2	视网膜母细胞瘤-样2(p130)

[0263]

miR-155, miR-138	REL	v-rel禽网状内皮组织增殖病毒癌基因同系物
miR-20, miR-138	RHOC	ras同系物基因家族, 成员C
miR-20, miR-192	RUNX1	runt-相关的转录因子1 (AML1)
miR-107, miR-223	SEPT6	septin 6
miR-146, miR-20, miR-125b	SET	SET 移位
miR-21, miR-20, miR-155, miR-218	SKI	v-ski禽肉瘤病毒癌基因同系物
miR-26a, miR-146	SMAD4	SMAD, 抗DPP同系物4的母本 (果蝇)
miR-155	SP11	脾焦点形成病毒 (SFV) 原病毒整合癌基因sp11
miR-125b	SS18	滑液肉瘤移位, 染色体18
miR-107, miR-155	SUFU	融合的同系物的抑制基因 (果蝇)
miR-92	TAF15	TAF15 RNA聚合酶II, TATA盒结合蛋白 (TBP) - 相关的因子, 68kDa
miR-26a, miR-221, miR-138	TCF12	转录因子12 (HTF4, 螺旋-环-螺旋转录因子4)
miR-21, miR-20	TGFBR2	转化生长因子, $\beta$ 受体II (70-80kD)
miR-24, miR-26a, miR-92	TOP1	拓扑异构酶 (DNA) I
miR-138	TPM4	原肌球蛋白4
miR-20	TRIP11	甲状腺激素受体相互作用因子11
miR-92	TSC1	结节性硬化症1
miR-20	TSG101	肿瘤易感基因101
miR-20	TUSC2	肿瘤抑制基因候选物2
miR-24	VAV1	vav 1 癌基因
miR-125b	VAV2	vav 2 癌基因
miR-107	WHSC1	Wolf-Hirschhorn综合征候选物1 (MNS1)
miR-138	WHSC1L1	Wolf-Hirschhorn综合征候选物1-样1 (NSD3)

[0264]

miR-26a	WNT5A	无翅型 MMTV整合位点家族, 成员5A
miR-26a, miR-20, miR-125b	YES1	y-yes-1 yamaguchi肉瘤病毒癌基因同系物1
miR-107, miR-221	ZNF198	锌指蛋白198
miR-218	ZNFN1A1	锌指蛋白, 亚家族 1A. 1 (Ikaros)

[0265] \*—已知的癌症基因(例如肿瘤抑制基因, 癌基因)包含在www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/或由OMIM报道在www.ncbi.nlm.nih.gov的Cancer Gene Census中鉴定的那些。

[0266] 未明确通过参考引用并入的本文引述的所有出版物的相关教导整体通过参考引用并入本文。尽管参考其优选实施方案已具体地显示和描述了本发明, 但本领域技术人员将理解其中可进行形式和细节上的多种不同变化, 而不偏离所附权利要求包括的本发明的范围。

## 序列表

	<110> CROCE, CARLO M. CALIN, GEORGE A. VOLINIA, STEFANO	
	<120> 用于诊断和治疗实体癌的基于微小RNA的方法和组合物	
	<130> I-28349	
	<140> I2/160,061	
	<141> 2008-01-03	
	<150> PCT/US07/000159	
	<151> 2007-01-03	
	<150> 60/756,585	
	<151> 2006-01-05	
	<160> 498	
	<170> PatentIn version 3.5	
	<210> 1	
	<211> 90	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 1	
	cacuguggga ugagguagua gguuguauag uuuuaggguac acacccacca cugggagaua	60
	acuauacaau cuacugucuu uccuaacgug	90
	<210> 2	
	<211> 72	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 2	
	agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucaa gggagauaac uguacagccu	60
	ccuagcuuuc cu	72
	<210> 3	
	<211> 74	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 3	
	gggugaggua guagguagua uaguuuuggg cucugccug cuauaggaua acuauacaau	60
	cuacugucuu uccu	74
	<210> 4	
	<211> 107	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 4	
	gugacugcau geucccaggu ugagguagua gguuguauag uuugaauua cacaagggag	60
	auaacuguaac agccuccuag cuuuuccuugg gucuugcaci aaacaac	107
	<210> 5	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 5	
	ggcggguga gguaguaggu uguguguuu cagggcagug auuuugccc ucggaagaua	60
	acuauacaac cuacugccuu cecug	85

[0001]



	<210> 6	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 6	
	gc <u>a</u> uccgggu ugagguagua ggu <u>u</u> guaugg uu <u>u</u> agaguua cacc <u>c</u> uggga gu <u>a</u> aacugua	60
	ca <u>a</u> ccuucua gcu <u>u</u> ccuug gagc	84
	<210> 7	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 7	
	ccuaggaaga gguaguaggu ugcauaguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua	60
	acuauacgac cugcugccuu ucuuagg	87
	<210> 8	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 8	
	cuaggaagag guaguaguuu gc <u>a</u> uaguuuu agggca <u>a</u> aga uu <u>u</u> ugccca <u>c</u> aguaguuag	60
	cuauacgacc ugcagccuuu uguag	85
[0002]	<210> 9	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 9	
	cugcugagg uaguaguuug ugc <u>u</u> guuggu cggguuguga cauugcccg uguggagau	60
	acugcgcaag cuacugccuu gcuag	85
	<210> 10	
	<211> 79	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 10	
	cccgggcuga gguaggaggu uguauaguug agggagcac ccaaggagau cacuauacgg	60
	ccuccuagcu uu <u>u</u> cccagg	79
	<210> 11	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 11	
	ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuacc <u>c</u> ug uucaggagau	60
	aacuaua <u>c</u> aa ucuauugccu u <u>u</u> ccuga	87
	<210> 12	
	<211> 89	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 12	
	cuguggg <u>a</u> ug agguaguaga uuguauaguu guggguagu gauuuuacc <u>c</u> uguucaggag	60

	auaacuaaac aaucuaauugc cuucccuga	89
	<210> 13	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 13	
	cugugggaug agguaguaga uuguauaguü uuagggücaü accccaucüü ggagauaacu	60
	auacagucua cugucuuucc cacgg	85
	<210> 14	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 14	
	uugccugauü ccaggcugag guaguaguüü guacaguüüü agggücauüü auaccaccg	60
	guacaggaga uaacüguaca ggccacügcc uugccaggaa cagcgcgc	108
	<210> 15	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 15	
	cuggcugagg uaguaguüüü ügcugüüüüü cgguüüüüü cauügccgcg ügüggagaua	60
	acugcgcaag cuacugccuü gcuag	85
[0003]	<210> 16	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 16	
	accuacucag aguacauacu ucuüuauüüü cccauüüüü cauücaauüüc uüüüüüüüü	60
	aaagaaguau guüüüüüüüüg uaggg	85
	<210> 17	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 17	
	cagcuüaücaü cuuaguüüüü cücuacucaga guacauücäu cuüüüüüüüüc ccäuüüüüüüüc	60
	auücaüüüüüc uüüüüüüüüüü aüüüüüüüüüü uüüüüüüüüüü ügüüüüüüüüü	108
	<210> 18	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 18	
	güccüüüüüüüüg gaaücauücäu ucuüüüüüüüü cccäuüüüüüüüü ccüüüüüüüüüc uüüüüüüüüüü	60
	aaagaaguau guüüüüüüüüüg ccggg	85
	<210> 19	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 19	
	üggüüüüüüüüü cäuüüüüüüüüüü ügücccauüüüü ggaccüüüüüüüüü agcäuüüüüüüüüü ügüüüüüüüüüü	60

	uauguaucuc a	71
	<210> 20	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 20	
	accuacucag aguacauacu ucuuuaugua cccauaugaa cauacaauugc uauggaauug	60
	aaagaaguuu guuuuuuugg uaggc	85
	<210> 21	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 21	
	uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuua gaaacuaaaa	60
	ucgacaacaa aucacagucu gccauauggc acaggccauug ccucuaca	108
	<210> 22	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 22	
	uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuuuuuuu agauaacuaa	60
	aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugc cacaggccau gccucuacag	110
[0004]	<210> 23	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 23	
	cuggauacag aguggaccgg cuggcccau cuggaagacu agugauuuug uuuuugucu	60
	acugcgcua acaacaaauc ccagucuaac uaauggugcc agccauugca	110
	<210> 24	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 24	
	agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua guguuuuugu uguucugaug	60
	uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac	110
	<210> 25	
	<211> 89	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 25	
	cggguuggu uguuuuuuuu gguuuuuuag cuguuugagu gguguggagu cuucauuuag	60
	cuaguuuacc gaaaguuuuu auuacccca	89
	<210> 26	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 26	



<400> 33	
uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga	60
aucuuuuuuu gcugcucuag aaauuuhaagg aaauuceau	98
<210> 34	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 34	
gucagcagug ccuagcagc acguaaaauu uggcguaaag auucuaaaa uaucuccagu	60
auuaacugug cugcugaagu aagguugac	89
<210> 35	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 35	
guccacucu agcagcagcu aaauuuuggc guagugaaa auuuuuuuuu caccauuuu	60
acugugcugc uuuuaguguga c	81
<210> 36	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 36	
gcagugccuu agcagcagcu aaauuuuggc guuaagauuc uaaaauuuuc uccaguauua	60
acugugcugc ugaaguaagg u	81
[0006]	
<210> 37	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 37	
gucagaauaa ugucaaaugc cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga	60
agccacuugu agcauuuagg ugac	84
<210> 38	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 38	
uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagaua gcaucuacug ccuaagugc	60
uccuucuggc a	71
<210> 39	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 39	
uuuuuguucu aaggugcauc uagugcagau agugaaguag auuagcaucu acugcccuua	60
gugcuccuuc uggcauaaga a	81
<210> 40	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 智人	

<400> 40		
gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua	60	
ugcaaaaacug augguggccu gc	82	
<210> 41		
<211> 80		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 41		
caguccucug uuaguuuuge auaguugcac uacaagaaga auguaguugu gcaaaucua	60	
gcaaaacuga ugguggcug	80	
<210> 42		
<211> 87		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 42		
cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa	60	
auccaugcaa aacugacugu gguagug	87	
<210> 43		
<211> 96		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 43		
acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg	60	
cugugcaaau ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu	96	
[0007]		
<210> 44		
<211> 80		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 44		
uucauugguu aguuuugcag guuugcaucc agcuguguga uauucugcug ugcaaaucca	60	
ugcaaaaacug acugugguag	80	
<210> 45		
<211> 81		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 45		
uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg cugugcaaa	60	
ccaugcaaaa cugauuguga u	81	
<210> 46		
<211> 71		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 46		
guagcacuaa agugcuuuaa gucagguag uguuuaguua ucuacugcau uauggcacu	60	
uaaaguacug c	71	
<210> 47		
<211> 72		
<212> RNA		

	<210> 智人	
	<400> 47	
	ugucggguag cuuaucaaac ugauguugac uguugaauuc cauggcaaca ccagucgaug	60
	ggcugucuga ca	72
	<210> 48	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 48	
	accuugucgg guagcuuauc agacugaugu ugacuguuga aucucauggc aacaccaguc	60
	gaugggcugu cugacuuuu g	81
	<210> 49	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 49	
	ggcugagccg caguaguuuc ucaguggcaa gcuuuauugc cugaccacgc uaaagcugcc	60
	aguugaagaa cuguugccu cugcc	85
	<210> 50	
	<211> 73	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0008]	<400> 50	
	ggccggcugg gguuccugg gaugggauuu gcuuccugc acaaucaac uugccaggga	60
	uuuccaacg acc	73
	<210> 51	
	<211> 97	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 51	
	cucagugcu cuggcugcu ggguuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuuuuuuc	60
	acaaugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuugc	97
	<210> 52	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 52	
	ccacggccgg cugggguucc uggggauggg auuugcuucc ugucacaaau cacauugcca	60
	gggauuucca accgaccug a	81
	<210> 53	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 53	
	cuccgggccc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60
	aacaggag	68
	<210> 54	
	<211> 73	

	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 54	
	cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc	60
	agcaggaaca ggg	73
	<210> 55	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 55	
	cccugggcuc ugccucccg ugcucacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc	60
	ucaguucagc aggaacaggg g	81
	<210> 56	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 56	
	cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucuuuuu cacacuggc caguucagca	60
	ggaacagcau c	71
	<210> 57	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0009]	<400> 57	
	ggccaguguu gagaggcggg gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu	60
	ugucucgguc ugacagugcc ggcc	84
	<210> 58	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 58	
	aggccuggc cucguucaag uaauccagga uaggcugugc aggucccau ggcuaucuu	60
	gguuacuugc acggggacgc gggccu	86
	<210> 59	
	<211> 77	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 59	
	guggccucgu ucaaguzauc caggauaggc ugugcagguc ccaauaggcc uauucuuggu	60
	uacuugcacg gggacgc	77
	<210> 60	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 60	
	ggcuguggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuaucuu	60
	gauuacuugu uucuggaggc agcu	84
	<210> 61	



	<211> 77		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 61		
	ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua	60	
	cuuggcucgg ggaccgg	77	
	<210> 62		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 62		
	cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaaguocug uucacagugg	60	
	cuaaguuccg cccccag	78	
	<210> 63		
	<211> 73		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 63		
	aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu	60	
	aaguucugca ccu	73	
	<210> 64		
	<211> 97		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0010]	<400> 64		
	accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug	60	
	uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug	97	
	<210> 65		
	<211> 80		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 65		
	ccugaggagc agggcuuagc ugcuuugugag caggguccac accaagucgu guucacagug	60	
	gcuaaguucc gccccccagg	80	
	<210> 66		
	<211> 86		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 66		
	gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuaac uuucugacuu ucccacuaga	60	
	uugugagcuc cuggagggca ggcacu	86	
	<210> 67		
	<211> 108		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 67		
	ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aauauaauuu	60	
	ucuagcacca ucugaaaucg guuauaauaga uuggggaaga gcaccaug	108	

	<210> 68	
	<211> 64	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 68	
	augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auuuuuuuu cuagcaccuu cugaaauegg	60
	uuau	64
	<210> 69	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 69	
	cuucaggaag cugguuucau auggugguuu aguuuuuuu agugauuguc uagcaccuu	60
	ugaaucagu guucuugggg g	81
	<210> 70	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 70	
	cuucuggaag cugguuucac auggugguuu aguuuuuuu auuuuuuuu cuagcaccuu	60
	uugaaucag uguuuuagga g	81
	<210> 71	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0011]	<400> 71	
	accacuggcc caucuuuac acaggcugac cgauuuucuc ugguguucag agucuuuuu	60
	ugucuagcac cauuuuaauu cgguuuugau guagggggaa aagcagcagc	110
	<210> 72	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 72	
	gcgacuguaa acauccuca cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggau	60
	uuugcagcug c	71
	<210> 73	
	<211> 60	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 73	
	auguaaaca ucuacacuca gcuguaauac auggauuggc ugggaggugg auuuuuacgu	60
	<210> 74	
	<211> 88	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 74	
	accaaguuc agucaugua acauccuac acucagcugu auuacaugga uugcuggga	60
	gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88
	<210> 75	

	<211> 72		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 75		
	agauacugua acaucecuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug	60	
	uuuacucuuu cu	72	
	<210> 76		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 76		
	guuguuguaa acauccccga cuggaagcug uaagacacag cuaagcuuuc agucagaugu	60	
	uugcugcuac	70	
	<210> 77		
	<211> 64		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 77		
	cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucag ucggauguuu	60	
	acag	64	
	<210> 78		
	<211> 71		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0012]	<400> 78		
	ggagaggagg caaugcug gcauagcugu ugaacuggga accugcuatg ccaacauuu	60	
	gccaucuuuc c	71	
	<210> 79		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 79		
	ggagauauug cacauuacta aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug	60	
	ugauuuuuuc	70	
	<210> 80		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 80		
	gggggccgag agagcgggc gccccgcgg ugcuuugcug uugcauugca cgugugugag	60	
	gcgggucag ugccucggca gucagcccg gagccggccc cuggcaccac	110	
	<210> 81		
	<211> 88		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 81		
	accaaguuuu aguucaugua acauccuac acucagcugu aaucaugga uggcuggga	60	
	gguggauguu uacuucagcu gacuugga	88	

	<210> 82		
	<211> 69		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 82		
	cuguggugca uiguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu	60	
	geaucacag	69	
	<210> 83		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 83		
	ggccagcugu gaguguuucu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauguaagg	60	
	aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc	110	
	<210> 84		
	<211> 84		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 84		
	gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauugucug uggugguuac aaucacuaac	60	
	uccacugcca ucaaaacaag gcac	84	
	<210> 85		
	<211> 77		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0013]	<400> 85		
	agucuaгуua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaаua гуaccaauca cuaaccacac	60	
	ggccagguaa aaagauu	77	
	<210> 86		
	<211> 82		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 86		
	ucagaauаau gucaaaгugc uuacagugca gguagugaua ugugcaucua eugcagugaa	60	
	ggcacuugua gcauuuggu ga	82	
	<210> 87		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 87		
	cuuucacac agguugggau cgguugcaau gcuguguuuc uguauгguau ugcacuuгuc	60	
	ccggccuguu gaguuгg	78	
	<210> 88		
	<211> 75		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 88		
	ucaucccugg guggggauuu гуugcauuac unguuuena uauaaгnau ugcacuuгuc	60	
	ccggccugug gaaga	75	

	<210> 89		
	<211> 80		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 89		
	cugggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acceaaccua cugcugagcu	60	
	agcacuuccc gagccccgg	80	
	<210> 90		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 90		
	aacacagugg gcaucuaua aaugucuguu gaauugaaau gcguuacauu caacggguau	60	
	uuauugagca cccacucugu g	81	
	<210> 91		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 91		
	uggccgauuu uggcacuagc acauuuuugc uugugucucu ccgcucugag caaucaugug	60	
	cagugccaau augggaaa	78	
	<210> 92		
	<211> 80		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0014]	<400> 92		
	gugagcgacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg	60	
	gauguuugca gcugccuacu	80	
	<210> 93		
	<211> 80		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 93		
	gugagguagu aaguuuuaau guugugggu agggauuuu ggccccauu agaagauac	60	
	uauacaacuu acuacuuucc	80	
	<210> 94		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 94		
	ggcaccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgcg cacacaagcu cgugucugug	60	
	gguccguguc	70	
	<210> 95		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 95		
	cccattggca uaaaccgua gauccgaucu ugugugaag uggaccgcac aagcucgcuu	60	
	cuaugggucu gugucagugu g	81	

	<210> 96	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 96	
	aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaaccguag auccgaacuu gugguauuag	60
	uccgcacaag cuuguauucia uagguaugug ucuguuaggc aaucucac	108
	<210> 97	
	<211> 80	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 97	
	ccuguugcca caaaccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu	60
	auagguaugu gucuguuagg	80
	<210> 98	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 98	
	aggcugcccu ggcucaguua ucacagugcu gaugcugucu auucuaaagg uacaguacug	60
	ugauaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuccaucaga ggagccucac	110
	<210> 99	
	<211> 57	
	<212> RNA	
[0015]	<213> 智人	
	<400> 99	
	ucaguuauca cagugcugau gcuguccauu cuaaagguac aguacuguga uaacuga	57
	<210> 100	
	<211> 75	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 100	
	ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauuc uaaagguaca guacugugau	60
	aacugaagga uggca	75
	<210> 101	
	<211> 79	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 101	
	acuguccuuu uucgguuauc augguaccga ugcuguauau eugaaaggua caguacugug	60
	auaacugaag aaugguggu	79
	<210> 102	
	<211> 75	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 102	
	uguccuuuuu cgguuaucau gguaccgaug cuguauauuc gaaagguaca guacugugau	60
	aacugaagaa uggug	75

	<210> 103		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 103		
	cuucuggaag cugguuucac augguggeuu agauuuuuucc aucuuuguau cuagcaccuu	60	
	uugaaaucag uguuuuagga g	81	
	<210> 104		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 104		
	cuucaggaag cugguuucuu auggugguuu agauuuuuuuu agugauuguc uagcaccuuu	60	
	ugaaaucagu guucuuugggg g	81	
	<210> 105		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 105		
	uuugucuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac	60	
	agggcuauga aagaacca	78	
	<210> 106		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0016]	<400> 106		
	uacugccuc ggcuuuuua cagugcugcc uuguugcauu uggaucaagc agcauguac	60	
	agggcuauga aggcauug	78	
	<210> 107		
	<211> 78		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 107		
	aaaugcaga cagcccaucg acugguguug ccaugagauu caacagucua caucagucug	60	
	auaagcuacc cgacaagg	78	
	<210> 108		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 108		
	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuecu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu	60	
	gagcaugugc uacggugucu a	81	
	<210> 109		
	<211> 81		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 109		
	ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuecu gugguggcug cuuaugcacc acggauguuu	60	
	gagcaugugc uauuggucucu a	81	

	<210> 110	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 110	
	ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa	60
	geacuucuaa cauuaccaug g	81
	<210> 111	
	<211> 82	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 111	
	ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auagugguac ucucegugcu accgcacugu	60
	ggguacuugc ugcuccagca gg	82
	<210> 112	
	<211> 81	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 112	
	cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguug ccuuguggca uggaguucua gcagcauugu	60
	acagggcuau caaagcacag a	81
[0017]	<210> 113	
	<211> 90	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 113	
	acacugcaag aacaauaagg auuuuuaggg gcauuugac ugagucagaa aacacagcug	60
	ccccugaaag ucccucuuu uucuugcugu	90
	<210> 114	
	<211> 80	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 114	
	acugcaagag caauaaggau uuuuaggggc auuauagauag uggaauaggaa acacaucugc	60
	ccccaaaagu ccucuuuuu	80
	<210> 115	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 115	
	ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuugugc uaaacuauc aacgccauua	60
	ueacacuaaa uagcuacugc uaggc	85
	<210> 116	
	<211> 66	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 116	
	agcuguggag ugugacaauug guuuuugugu ccaaacuauc aaacgccauu aucacacuaa	60



	auagcu	66
	<210> 117	
	<211> 61	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 117	
	acauuauuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uaauaaugcg	60
	c	61
	<210> 118	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 118	
	aggccucucuc cuccguguuc acagcggacc uugauuuuaa uguccauaca auuaaggcac	60
	gcggugaaug ccaagaauagg ggcug	85
	<210> 119	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 119	
	aucagauua gaggcucugc ucuceguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuuaca	60
	uuuaggcacg cggugaaugc caagagcgga gccuacggcu gcacuugaag	110
[0018]	<210> 120	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 120	
	ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuuaca auuaaggcac	60
	gcggugaaug ccaagagagg cgcucuc	87
	<210> 121	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 121	
	cucugcgugu ucacagcgga ccuugauuuu augucuuac auuaaggca cgcggugaa	60
	gccaaagag	68
	<210> 122	
	<211> 67	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 122	
	cucuccgugu ucacagcgga ccuugauuuu augucuuaca auuaaggcac gggugaaug	60
	ccaagag	67
	<210> 123	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 123	
	ugccagucuc uagguccug agaccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga	60

	.gguucuuggg agccuggcgu cuggcc	86
	<210> 124 <211> 65 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 124 ggueccugag acccuuaac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uucuugggag	60
	ccugg	65
	<210> 125 <211> 88 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 125 ugcguccuc ucaguccug agaccuaac uugugaugu uaccguuaa auccacggg	60
	uaggcucuug ggagcugca gucgucu	88
	<210> 126 <211> 89 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 126 accagacuuu uccuaguacc ugagaccua acuuugagg uauuuagua acaucacaag	60
	ucaggcucu ggaccuagg cggagggga	89
[0019]	<210> 127 <211> 85 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 127 cguggcgac gggacuuau uacuuuggu acgcgugug acatucaaa cucguaccgu	60
	gaguaaauu gcgcgucca cggca	85
	<210> 128 <211> 61 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 128 acuuuuuac uuuugguacg cgcugugacn cuucaaacuc guaccgugag uauuuuugc	60
	e	61
	<210> 129 <211> 97 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 129 ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugauucagaa agaucaucgg	60
	auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc	97
	<210> 130 <211> 70 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 130	

ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu	60
ggcuggucgg	70
<210> 131	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 131	
ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuuu cacagugaac	60
cggucucuuu uucagcugcu uc	82
<210> 132	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 132	
gcccggcagc cacugucagc uggaaggagg gcccgauaca cuguacgaga gugaguagca	60
ggucucacag ugaaccgguc ucuuuuccua cugugucaca cuccaaugg	110
<210> 133	
<211> 70	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 133	
guuggauucg gggccguage acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu	60
cuuuuucage	70
[0020]	
<210> 134	
<211> 74	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 134	
uggaucuuuu ugcggucugg gcuugcuguu ccucuaaca guagucagga agcccuuacc	60
ccaaaaagua ucua	74
<210> 135	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 135	
ugcccuucgc gaaucuuuuu gggucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc	60
ccuudaccca aaaagcauuu gcgagggcg	90
<210> 136	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 136	
ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcaguc	60
aauguuuuuu gggcauuggc cguguagug	89
<210> 137	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 智人	

<400> 137		
gccaggaggc gggguugguu guuaucuuug guuaucuaagc uguaugagag guguggaguc	60	
uucauaaagc uagauaacccg aaaguaaaa uaaccccaua cacugcgcag	110	
<210> 138		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 138		
cacggcgcgg cagcggcacti ggcuaaggga ggcccguuuc ucucuuuggu uaucuagcug	60	
uaugagugcc acagagccgu cauaaagcua gauaacccgaa aguagaaaug	110	
<210> 139		
<211> 72		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 139		
guuguuaucu uugguuauuc agcuguauga guguaauuggu cuucauaaag cuagauaacc	60	
gaaaguaaaa ac	72	
<210> 140		
<211> 101		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 140		
ccgccccgcg gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua	60	
acagucuaca gccaugcug ccccgagca cggccacgcg c	101	
[0021]		
<210> 141		
<211> 66		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 141		
ggcgaaccgu ggcuuucgau uguuacugug ggaacuggag gaaacagucu acagccaugg	60	
ucgccc	66	
<210> 142		
<211> 88		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 142		
acaaugcuuu gcuagagcug guaaaugga accaaaucgc cucuucaaug gauuuggucc	60	
cuucaacca gcuguagcua ugcuuuga	88	
<210> 143		
<211> 102		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 143		
gggagccaaa ugcuuugcua ggcugguua aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu	60	
ugguccccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg	102	
<210> 144		
<211> 68		
<212> RNA		
<213> 智人		

<400> 144		
gcuaagagcug guaaaaugga accaaaaucgc cucuucaaug gauuuggucc ccuucaacca	60	
gcuguagc		68
<210> 145		
<211> 119		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 145		
ccucagaaga aagaugcecc cugcucuggc uggucaaaacg gaaccaaguc cgucluecug	60	
agagguuugg uccccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga		119
<210> 146		
<211> 80		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 146		
gccccugcu cuggcuguc aaacggaacc aaguccgucu uccugagagg uuugucccc	60	
uucaaccagc uacagcaggg		80
<210> 147		
<211> 73		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 147		
cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcaaugug uucaccugui gggccaecua	60	
gucaccaacc cuc		73
[0022]		
<210> 148		
<211> 71		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 148		
agggugugug acugguugac cagaggggca ugcacugigu ucaccugug ggcaccuag	60	
ucaccaaccc u		71
<210> 149		
<211> 90		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 149		
aggccucgu guucucuug gcuuuuuuu ccuaugugau ucuaucguc acucauuag	60	
ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca		90
<210> 150		
<211> 100		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 150		
agauaaauc acucuaguc uuuauggeuu uuuauccua ugugauagua auaagucuc	60	
auguagggau ggaagccaug aaauacauug ugaaaauca		100
<210> 151		
<211> 60		
<212> RNA		

<213> 智人	
<400> 151	
cuaugccuuu uuauuecuau gugauucua cgcucacuca uauagggau ggagccgugg	60
<210> 152	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 152	
cacucugcug ugcccuau ggcuuucau cuauugauu gcuguccaa acucauguag	60
ggcuaaaagc caugggcua agugaggggc ggcucc	97
<210> 153	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 153	
ugagccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauu uuaugcucca ucaucgucuc	60
aaaugagucu ucagaggguu cu	82
<210> 154	
<211> 62	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 154	
gaggacucca uuuguuuuga ugauggauu uuaugcucca ucaucgucuc aaaugagucu	60
uc	62
[0023]	
<210> 155	
<211> 73	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 155	
cuucggugac ggguuuuuu ggugggaua uacggauuac guuguuuug cuuaagaaua	60
cgcguagucg agg	73
<210> 156	
<211> 99	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 156	
cccuggcaug guugggugg gcagcuggug uugugaauca ggccguugcc aaucagagaa	60
cggcuacuu cacaacaccag ggccacacca cacuacagg	99
<210> 157	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 157	
eguugcuga gcuggugug ugaauccagg cgaagcag cgcauccucu uaccggcua	60
uuucacgaca ccagguugc aua	84
<210> 158	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 智人	

<400> 158 cagcuggugu ugugaaucag gccgacgagc agcgcauccu cuuaccceggc uauuuacagc	60
caccaggguu g	71
<210> 159 <211> 68 <212> RNA <213> 智人	
<400> 159 guguauucua cagugcaccg gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu	60
ggaguaac	68
<210> 160 <211> 100 <212> RNA <213> 智人	
<400> 160 ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuaeccuaug guagguuacg ucaugcuguu	60
cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua ccggggcacc	100
<210> 161 <211> 72 <212> RNA <213> 智人	
<400> 161 uccugcagug gguuuuaccc uauugguaggu uacgucaugc uguucuaacca caggguaaga	60
ccacggacag ga	72
[0024]	
<210> 162 <211> 70 <212> RNA <213> 智人	
<400> 162 ccugccagug guuuuacccu augguagguu acgucaugcu guucuaaccac aggguaagaac	60
cacggacagg	70
<210> 163 <211> 95 <212> RNA <213> 智人	
<400> 163 eggccggccc uggguccauc uuccaguaca guguuuggaug gucuaauugu gaagcuccua	60
acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc	95
<210> 164 <211> 72 <212> RNA <213> 智人	
<400> 164 gguccaucu uccaguacag uguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg	60
uaaagauggc cc	72
<210> 165 <211> 64 <212> RNA	

	<213> 智人	
	<400> 165	
	acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggagggg guaguguuuc cuacuuuaug	60
	gaug	64
	<210> 166	
	<211> 106	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 166	
	gcgcagcccc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc	60
	ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc	106
	<210> 167	
	<211> 63	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 167	
	ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc	60
	agg	63
	<210> 168	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0025]	<400> 168	
	uggggcccug gcugggauu caucauauac uguuaguuug cgaugagaca cuacaguaua	60
	gaugauguac uaguccgggc aacccc	86
	<210> 169	
	<211> 66	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 169	
	ggcugggaua ucaucauaua cuguuaguuu gccaugagac acuaacaguau agaugaugua	60
	cuaguc	66
	<210> 170	
	<211> 88	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 170	
	caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc	60
	uggaaaauacu guucuugagg ucaugguu	88
	<210> 171	
	<211> 70	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 171	
	cucacggucc aguuuuccca ggaaucccuu agaugcuaag auggggauuc cuggaaaauac	60
	uguucuugag	70
	<210> 172	
	<211> 99	



	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 172	
	ccgaguguga uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc	60
	ugaaaauucag uueuucagcu gggauaucuc ugucaucgu	99
	<210> 173	
	<211> 65	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 173	
	agcuuugaga acugaaaucc auggguugug ucagugucag accugugaaa uucaguucuu	60
	cagcu	65
	<210> 174	
	<211> 72	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 174	
	aaucuaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc	60
	uucugcuaga uu	72
	<210> 175	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0026]	<400> 175	
	gaggcaaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acucacagaac	60
	uuugucuc	68
	<210> 176	
	<211> 99	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 176	
	caagcaegau uagcauuuga ggugaaguuc uguuuuacac ucaggcugug gcucucugaa	60
	agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua	99
	<210> 177	
	<211> 70	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 177	
	aagcacgaau agcauuugag gugaaguucuu guuuuacacu caggcugugg cucucugaaa	60
	gucagugcau	70
	<210> 178	
	<211> 89	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 178	
	gccggcgccc gaggcuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gagggaggga	60
	gggacggggg cugugcuggg gcagcugga	89
	<210> 179	

	<211> 53	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 179	
	gcucuggcuc cgugucuca cucccgugcu uguccgagga gggagggagg gac	53
	<210> 180	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 180	
	cuccccaugg ccugucucc caaccuuuu accagugcug ggcucagacc cugguacagg	60
	ccugggggac agggaccugg ggac	84
	<210> 181	
	<211> 64	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 181	
	ccugucucc caaccuuuu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccugggggac	60
	aggg	64
	<210> 182	
	<211> 72	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0027]	<400> 182	
	uuuccugccc ucgaggagcu cacagueuag uaugucucuu cccuacuag acugaugcuc	60
	cuuaggaca gg	72
	<210> 183	
	<211> 69	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 183	
	ccugucucca aggagcuca gcuaguagg ggaugagaca uacuagacug ugagcuccuc	60
	gagggcagg	69
	<210> 184	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 184	
	ugucccccc ggccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucaguc	60
	augacagaac uugggcccg aaggacc	87
	<210> 185	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 185	
	ggccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucaguc augacagaac	60
	uugggcccg g	71
	<210> 186	
	<211> 90	

	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 186	
	cucacagcug ccagugtcuu uuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua	60
	gucacaaaag ugaucuuugg cagguguggc	90
	<210> 187	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 187	
	ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucuu ggcaggugug	60
	gcugcugcau g	71
	<210> 188	
	<211> 87	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 188	
	agcgguggcc agugucuuu uuugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag	60
	ucacaaaagu gaucuuugga aacugug	87
	<210> 189	
	<211> 69	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0028]	<400> 189	
	cagugucuu uuugaugu ugcagcuagu auaugagcc caguugcaua gucacaaaag	60
	ugaucuuug	69
	<210> 190	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 190	
	gugguacuug aagauaggu auccguguug ccuucguuu auuugagac aaucuuacac	60
	gguugaccua uuuucagua ccaa	84
	<210> 191	
	<211> 66	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 191	
	gaaganaggu uaaccguguu gccuucguu auuugagac gaucuuaca cgguugaccu	60
	auuuuu	66
	<210> 192	
	<211> 65	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 192	
	cuguuaaugc uaucugau aggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcau	60
	aacag	65
	<210> 193	

	<211> 82		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 193		
	ccuaacacug ucugguaaag auggcucccg gguggguucu cucggcagua accuucaggg	60	
	agcccuagaag accauggagg ac	82	
	<210> 194		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 194		
	gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaauugac agccagugcu cucgucuccc	60	
	cucuggcugc caauuccaau ggucacaggu auguucgccu caaugccagc	110	
	<210> 195		
	<211> 80		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 195		
	ucccgcccc uguaacagca acuecaugug gaagugccea cugguuccag uggggcugcu	60	
	guuaucuggg gcgagggcca	80	
	<210> 196		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0029]	<400> 196		
	aaagcugggu ugagaggcgc aaaaaggaug aggugacugg ucugggcuac gcuaugcugc	60	
	ggcgcucggg	70	
	<210> 197		
	<211> 64		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 197		
	cauuggccuc cuaagccagg gauugugggu ucgaguccca cccgggguaa agaaaggccg	60	
	aaau	64	
	<210> 198		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 198		
	ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gaggugaaag uuccuuuuac	60	
	ggauuuuuuu	70	
	<210> 199		
	<211> 108		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 199		
	caaugcagc agugccuag cagcacguaa auuuuggcu uaagauuca aaauuuucuc	60	
	caguuuuac ugucugcug aaguagguu gaccuacuc uacaguug	108	

[0030]

<210> 200		
<211> 81		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 200	gggcuuucaaa gucacuagug guuccguuaa guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu	60
	gcccuaguga cuacaaagcc c	81
<210> 201		
<211> 70		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 201	acgcnauguu ccuaagguga gcucagggag cacagaaacc uccaguggaa cagaagggca	60
	aaagcucauu	70
<210> 202		
<211> 70		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 202	caugugucac uuucagugg aguuucaaga gucccuuccu gguucaaccu cuccuuugcu	60
	cuuccacaac	70
<210> 203		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 203	agaagggcua ucaggccage cuucagagga cuccaaggaa cauucaaccg ugucggugag	60
	uuugggauuu gaaaaacca cugaaccguug acuguaaccu gggguccuuu	110
<210> 204		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 204	ccugugcaga gaaauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug	60
	aacugugugg acaagcucac ugaacauga augcaacugu ggccccguu	110
<210> 205		
<211> 89		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 205	cugaugcug cacucaacau ucauugeugu cgguggguuu gagucugaau caacucaaug	60
	aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca	89
<210> 206		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 206	cggaaaauuu gccaaagguu ugagggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca	60
	ggcaaaccau cgaccguuga guggaccug aggcuggaa uugccauccu	110

[0031]

<210> 207		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 207		
gagcugcuug ccucccccg uuuuuggcaa ugguaagaacu cacacuggug agguaacagg		60
auccgguggu ucuagacuug ccaacuauagg ggcgaggacu cagecggcac		110
<210> 208		
<211> 70		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 208		
uuuuuggcaa ugguaagaacu cacacuggug agguaacagg auccgguggu ucuagacuug		60
ccaacuauagg		70
<210> 209		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 209		
ccgcagagug ugaucuccugu ucuguguaug gcacugguag aauiucacugu gaacagucuc		60
agucagugaa uuaccgaagg gccauaaca ggcagagac agauccaega		110
<210> 210		
<211> 84		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 210		
ccagucacgu cccuuauca cuuuuccagc ccagcuuugu gacuguaagu guuggacgga		60
gaacugauaa ggguaagguga uuga		84
<210> 211		
<211> 65		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 211		
ccuuaucaeu uuuccagccc ageuuuguga cuguaagugu uggacggaga acugauaagg		60
guagg		65
<210> 212		
<211> 82		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 212		
aggggcagcgg ggaauaggaga gaaaggcagu uccugauugu cccucuccca ggggeuggcu		60
uuuccucuggu ccuucccucc ca		82
<210> 213		
<211> 66		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 213		
agggauugga gagaaaggca guuccugaug gucccuccc caggggcugg cuuucucug		60
guccuu		66

	<210> 214	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 214	
	ugcuuguuac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuuuuu uaagcccaaa	60
	ggugaauuuu uugggaaguu ugagcu	86
	<210> 215	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 215	
	acuuuccaaa gaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuau uuuuagccca aaggugaaau	60
	uuuugggaag u	71
	<210> 216	
	<211> 109	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 216	
	ggucggguc accaugacac agugugagac ucgggcuaca acacaggacc cggggcgug	60
	cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggagc agguccgea	109
	<210> 217	
	<211> 86	
	<212> RNA	
[0032]	<213> 智人	
	<400> 217	
	ugcuccuucu cucacaucc uuugcauggug gaggugagc uuucugaaaa cccucccac	60
	augcaggguu ugcaggaugg cgagcc	86
	<210> 218	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 218	
	ucucacaucc cuugcauggu ggagggugag cuuucugaaa accccuccca caugcaggu	60
	uugcagga	68
	<210> 219	
	<211> 102	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 219	
	cugucgauug gaccggcccu ccggugccua cugagcugau aucaguucuc auuuuacaca	60
	cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuugagc aa	102
	<210> 220	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 220	
	cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60

	aacaggag	68
	<210> 221	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 221	
	ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguuguu auuuaucca acuaauauuc	60
	aaacauauuc cuacnguguc uugcc	85
	<210> 222	
	<211> 67	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 222	
	cugugugaua uguuugauau auuagguugu uuuuuauucc aacuaauauu caaacauauu	60
	ccuacag	67
	<210> 223	
	<211> 92	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 223	
	cgcuggcaca gcgggcaacg gaauccaaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu	60
	gcgcuuggau uuugucuccu gcucuccugc cu	92
[0033]	<210> 224	
	<211> 74	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 224	
	agcgggcaac ggauuccaa aagcagcugu ugucuccaga gcauuccagc ugcgcuugga	60
	uuugucuccu ugcu	74
	<210> 225	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 225	
	ccgagaccga gugcacaggg cucugaccua ugaauugaca gccagugcuc ucgucucccc	60
	ucuggcugcc aaauccauag gucacagguu uguucgccuc aaugccag	108
	<210> 226	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 226	
	gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaatugac agccagugcu cugcucuccc	60
	cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc	110
	<210> 227	
	<211> 88	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 227	
	cgaggauagg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gaggugucg gaucaacugg	60



	ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg	88
	<210> 228	
	<211> 58	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 228	
	gcugggucuu ugcgggcgag augagggugu cggaucaacu ggccuacaaa gucccagu	58
	<210> 229	
	<211> 85	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 229	
	augguguuuu caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccauuuu ccaguggaga	60
	ugcuguuacu uuugaugguu accaa	85
	<210> 230	
	<211> 63	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 230	
	guguaacagc aacuccaugu ggaucugua ccauuuucca guggagauc uguuacuuuu	60
	gau	63
	<210> 231	
	<211> 87	
[0034]	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 231	
	agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uuggcacagg gaagcgaguc ugccaauuuu	60
	ggcugugcug cuccaggcag gguggug	87
	<210> 232	
	<211> 58	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 232	
	uagcagcaca gaaauuuigg cacaggaag cgagucugcc aauuuuggcu gugcugcu	58
	<210> 233	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 233	
	cuagagcuug aauggaacu gcugagugaa uuagguagu ucauguuguu ggccugggu	60
	uucugaacac aacaacuuu aaccacccga uucacggcag uuacugucc	110
	<210> 234	
	<211> 70	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 234	
	gugaauuagg uaguucaug uuuuuggcc uggguucug aacacaaca cauuuaccca	60
	ccgauucac	70

	<210> 235	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 235	
	ugcucgcuca gcugaucugu gccuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac	60
	ucggcaacaa gaaacugccu gaguuacauc agucgguuuu cgucgagggc	110
	<210> 236	
	<211> 70	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 236	
	gugaaauagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuuaacca	60
	cccgaaucac	70
	<210> 237	
	<211> 84	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 237	
	acuggucggg gauuuaggua guuuccuguu guugggaucc accuuucucu egacagcacg	60
	acacugccuu cauuacuca guug	84
[0035]	<210> 238	
	<211> 75	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 238	
	ggcugugccg gguagagagg gcagugggag gaaagagcuc uucacccuuc accaccuucu	60
	ccaccagca uggcc	75
	<210> 239	
	<211> 60	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 239	
	gugcaugugu auguaugugu gcaugugcau guguaugugu augagugcau gcguguguc	60
	<210> 240	
	<211> 62	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 240	
	ucauuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuucc uuuuucucua uagaauaaau	60
	ga	62
	<210> 241	
	<211> 71	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 241	
	gccaaaccag uguucagacu accuguucag gaggeucuca auguguacag uagucugcac	60
	auugguuagg c	71

	<210> 242		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 242		
	aggaagcuuc uggagaucuu geuecguccg cccaguguuc agacuaccug uucaggacaa	60	
	ugccguugua caguagucug cacauugguu agacugggca agggagagca	110	
	<210> 243		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 243		
	ccagaggaca ccuuccacucc gucuaccacg uguuuagacu aucuguucag gacucccaaa	60	
	uuguacagua gucugcacau ugguuaggcu gggcuggguu agaccucugg	110	
	<210> 244		
	<211> 71		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 244		
	gccaaccacg uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac	60	
	auugguuagg c	71	
	<210> 245		
	<211> 70		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0036]	<400> 245		
	gccguggcca ucuuacuggg cagcauugga uggagucagg ucucuaauac ugccugguaa	60	
	ugaugacggc	70	
	<210> 246		
	<211> 95		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 246		
	ccagcucggg cagccguggc caucuuacug ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau	60	
	acugccuggu aaugaugacg gggagaccuu gcacg	95	
	<210> 247		
	<211> 68		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 247		
	cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguaau	60	
	gauggagg	68	
	<210> 248		
	<211> 72		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 248		
	guuccuuuuu ccuaugcaua uacuucuuug aggaucuggc cuaaaaggu auaggcaug	60	
	ggaagaugga gc	72	

	<210> 249		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 249		
	guguugggga cucggcgcgc gguccagug guucuaaaca guucaacagu ucuguagcgc	60	
	aaauugaaaa uguuuaggac cacuagacce ggcggcgcgc gcgacagcga	110	
	<210> 250		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 250		
	ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuucccuuu gucauccuau gccugagaau	60	
	auaugaagga ggcugggaag gcaaggagc guucaauugu caucacuggc	110	
	<210> 251		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 251		
	aaagaucuc agaaaaucca ugugcuucuc uuugccuua uuccaccgga gucugucua	60	
	uaccaacca gauuucagug gagugaaguu caggaggcau ggagcugaca	110	
	<210> 252		
	<211> 86		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
[0037]	<400> 252		
	ugcuuccga ggcacaugc uucuuuauu ccccauugg auaacuugc uauggaangu	60	
	aaggaagugu gugguuucgg caagug	86	
	<210> 253		
	<211> 69		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 253		
	agccacaug cuucuuuaa ucccacaug gauuacuuug cuauggaug uaaggaagug	60	
	ugugguuuu	69	
	<210> 254		
	<211> 71		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 254		
	ugacggcga gcuuuugcc cggguuauac cugaucua cguuaagac gagcaaaaag	60	
	cuuguuguc a	71	
	<210> 255		
	<211> 110		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 255		
	accggcagu gccuccagc gcaggcagc ccuugcccac cgcacacugc gcugcccag	60	
	accacugug cgugugacag cggcugaucu gugccuggc agcgcgacce	110	

	<210> 256	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 256	
	ucaccuggcc augugacuug ugggcuucc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca	60
	gggcagggac agcaaagggg ugcucaguug ucacuuccca cagcacggag	110
	<210> 257	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 257	
	cggggcacc cgcceggaca ggcgcgggc accuuggeuc uagacugeuu acugcccggg	60
	ccgccucag uaacagucuc cagucacggc caccgaagcc uggcccggc	110
	<210> 258	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 258	
	ccugugcaga gauuuuuuu uaaaagguca caaucaacu ucauugcugu cgguggguug	60
	aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgeuu	110
[0038]	<210> 259	
	<211> 108	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 259	
	gaguuuugag guugcuucag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuuugga auuuuuuauca	60
	aaaccauca ccguugauug uaccuuagg cuaaccauca ucuacucc	108
	<210> 260	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 260	
	ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacaucc	60
	gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aaccagccu	110
	<210> 261	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 261	
	aucauucaga aaugguauac aggaauuuga ccuaugaauu gacagacaau auagcugagu	60
	uuugucugua uuucuuuagg ccauuuuucu guaugacugu gcuaacucaa	110
	<210> 262	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 262	
	gauggcugug aguuggcuua aucucagcug gcaacuguga gauguucaua caauccuca	60

	caguggucuc ugggauuaug cuaaacagag caauuuccua gccucacga	110
	<210> 263	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 263	
	aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauucugc aucaggaacu gauuggauaa	60
	gaauacaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccucacga ucuaaacaag	110
	<210> 264	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 264	
	gugauaaugu agcgagauuu ucuguuguc uugaucuaac caugugguug cgagguauga	60
	guaaaacaug guuccgucua gcaccaugga acgucacga gcuuucuaa	110
	<210> 265	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 265	
	gaccagucgc ugcgggcuu uccuuuguc uugaucuaac cauguggug aacgaugaa	60
	acggaacaug guucugucua gcaccgcca aagcaccgug cucuccugca	110
[0039]	<210> 266	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 266	
	ccgcccggg ccgcgucuc ugaugucca aacgcaauuc ucagucuaa ggcuccggc	60
	gagaguugag ucuggacguc ccgagccgc gcccccaaac cucgagcggg	110
	<210> 267	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 267	
	ccgcccggg ccgcgucuc ugaugucca aacgcaauuc ucagucuaa ggcuccggc	60
	gagaguugag ucuggacguc ccgagccgc gcccccaaac cucgagcggg	110
	<210> 268	
	<211> 97	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 268	
	acucaggggc uucgacacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gggccaacc	60
	gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg	97
	<210> 269	
	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 269	
	gacaguggg cauuguaggg cuccacaccg uaucugacac uuuggcgag ggccaucg	60

	ugaagguguu caugaugcgg ucugggaacu ccucacggau cuuacugaug	110
	<210> 270 <211> 110 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 270 ugaacaacca ggucuggggc augaaccugg cauacaaugu agauuucugu guucguuagg	60
	caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc	110
	<210> 271 <211> 110 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 271 gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagec aguguagauc cugucuuucg	60
	uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuuucugcu	110
	<210> 272 <211> 110 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 272 ccugccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu	60
	gguagagugu caguuuugua aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag	110
[0040]	<210> 273 <211> 81 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 273 ggcuuucaa gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu	60
	gcccuaguga cuacaagcc c	81
	<210> 274 <211> 60 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 274 caaucuucc uuaucauggu auugauuuu cagugcuucc cuuuugugug agagaagaua	60
	<210> 275 <211> 80 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 275 aggaccuuc cagagggccc ccccucauc cuguuguce uaaucagag gguugggugg	60
	aggcucucc gaaggcucu	80
	<210> 276 <211> 63 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 276 aagaauggu uuaccgucc acauacauu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu	60

	cuu	63
	<210> 277	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 277	
	acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua	60
	guauugucna agcaucugna agcagg	86
	<210> 278	
	<211> 69	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 278	
	ccaccacuaa aacguggaug uaccugcuuu gaaacuaaag aaguaagugc uuccauguuu	60
	uggugaugg	69
	<210> 279	
	<211> 73	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 279	
	gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuuccaug	60
	uuuuaguagg agu	73
[0041]	<210> 280	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 280	
	ccuuugcuuu aacauggggg uaccugcugu gugaacaaa aguaagugcu uccauguuuc	60
	aguggagg	68
	<210> 281	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 281	
	ccucucuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaaaagugc uuccauguuu	60
	gagugugg	68
	<210> 282	
	<211> 82	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 282	
	gcuuugucc ccucggccuu cucuueccgg uucuucccgg agucgggaaa agcuggguug	60
	agagggcgaa aaaggauag gu	82
	<210> 283	
	<211> 59	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 283	
	uuggccuccu aagccagga uugugguuc gaguccacc cggguaaag aaaggccga	59



	<210> 284	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 284	
	uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuuu auuuauugcg cacauuacac	60
	ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc	86
	<210> 285	
	<211> 83	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 285	
	cugacuaugc cuclecgcau ecccuagggc auugguguaa agcuggagac ccacugcccc	60
	aggucugcu gggguugua guc	83
	<210> 286	
	<211> 98	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 286	
	auacagugcu ugguuccuag uaggugucca gaaaguguuu gugacauaau uuguuuauug	60
	aggaccuccu aucaaucaag cacugucua ggcucugg	98
	<210> 287	
	<211> 95	
	<212> RNA	
[0042]	<213> 智人	
	<400> 287	
	cucaucuguc uguugggucg gaggcaggcg cuuugugaag gcggguggug cucagaucgc	60
	cucugggccc uuccuccagc cccgagggcg auuca	95
	<210> 288	
	<211> 75	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 288	
	uggagugggg gggcaggagg ggcucaggga gaaagugcau acagccccug gccucucug	60
	cccuuccguc ccug	75
	<210> 289	
	<211> 94	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 289	
	cuuugcgau cacugccucu cugggccugu gucuauaggcu cugcaagauc aaccgagcaa	60
	agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gcc	94
	<210> 290	
	<211> 94	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 290	
	gaguugguu uuguuugggu uuguucuagg uauggucca gggauccag aucaaacag	60

	gceccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc	94
	<210> 291	
	<211> 94	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 291	
	uguuuuigagc gggggucaag agcaauaacg aaaaauguuu gūcauaaaccc guuuuucauu	60
	auugcuccug accuccucuc auuugcuaua uuca	94
	<210> 292	
	<211> 93	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 292	
	guagucagua guuggggggu gggāacggcu ucauacagga guugaugcac aguuauccag	60
	cuccuauaug augccuuucu ucaucccuuū caa	93
	<210> 293	
	<211> 67	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 293	
	ucuccaaca uauccuggug cugagugaug acucaggcga cuccagcauc agugauuuug	60
	uugaaga	67
[0043]	<210> 294	
	<211> 94	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 294	
	cggggcggcc gcucuccug uccuccagga gcucacgugu gcuugccugu gagegccucg	60
	acgacagagc cggcgcucg cccagugucu ggc	94
	<210> 295	
	<211> 95	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 295	
	uuguaccugg ugugauuaa aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc	60
	gucucaguua cuuuauagcc auāccuggūā ucūua	95
	<210> 296	
	<211> 99	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 296	
	gaaacugggc ucaaggūgag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaaauug	60
	ucucacacag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuaa	99
	<210> 297	
	<211> 98	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 297	
	acccaaaccc uaggucgcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggcccuga	60

	acgagggguc uggaggccug gguuugaaua ucgacagc	98
	<210> 298	
	<211> 86	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 298	
	gucugucugc ccgcaugccu gccucucugu ugucucugaag gaggcagggg cugggccugc	60
	agcugccugg gcagagcggc ucclugc	86
	<210> 299	
	<211> 68	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 299	
	ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauuaaaau uggaauugca cuuuagcaau	60
	ggugaugg	68
	<210> 300	
	<211> 66	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 300	
	aaaaggugga uauuceuucu auguuuangu uauuuuggu uaaacauaga ggaaauucca	60
	cguuuu	66
[0044]	<210> 301	
	<211> 70	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 301	
	uugaaggag aücagccug uuauuuucg uuuuugacu ucgaauaaua caugguugau	60
	cuuuucucag	70
	<210> 302	
	<211> 75	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 302	
	agacagaga gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ügcüggggug	60
	gaaccugguc uguuu	75
	<210> 303	
	<211> 67	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 303	
	guggcacuca aacuguggg gcacuuucg cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga	60
	guguuac	67
	<210> 304	
	<211> 67	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 304	

gugggccuca aauguggagc acuaaucuga uguccaagug gaaagugcug cgacauuuga	60
gcgucac	67
<210> 305	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 305	
gggaaucuca aaaugggggc gcuuuceuuu uugucuguac uggaagugc uucgauuuug	60
ggguguccc	69
<210> 306	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 306	
uacaucggcc auuaauaac aaccugauaa guguuauagc acuuauacaga uuguauuuga	60
auugucugug ua	72
<210> 307	
<211> 102	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 307	
auggagcugc ucaccucugg gccucaaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga	60
aagugcugcg acuuuugagc gucaccggug acgcccuaau ca	102
[0045]	
<210> 308	
<211> 101	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 308	
gcuaucuccuc agccugigge acucaaacug uggggcacuu uucugcucuc uggugaaagu	60
gccgccaucu uuugaguguu accgcuugag aagacucaac c	101
<210> 309	
<211> 102	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 309	
cgaggagcuc auacugggau acucaaaaug ggggcccuuu cccuuuuuguc uguuacuggg	60
aagugcuucg auuuugggu gucccuuuu gaguaggcca uc	102
<210> 310	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 310	
ugagguagua gguuguauag uu	22
<210> 311	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 311	
ugagguagua gguugugug uu	22

	<210> 312	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 312	
	ugagguagua gguuguauug uu	22
	<210> 313	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 313	
	agagguagua gguugcauag u	21
	<210> 314	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 314	
	ugagguagga gguuguauag u	21
	<210> 315	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 315	
	ugagguagua gauuguauag uu	22
[0046]	<210> 316	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 316	
	ugagguagua guuuguacag u	21
	<210> 317	
	<211> 19	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 317	
	ugagguagua guuugugcu	19
	<210> 318	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 318	
	uggaauguaa agaaguangu a	21
	<210> 319	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 319	
	uggaagacua gugauuuugu u	21
	<210> 320	
	<211> 23	

	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 320	
	ucuuugguuu ucuagcugua uga	23
	<210> 321	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 321	
	uaaagcuaga uaaccgaaag u	21
	<210> 322	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 322	
	uaaccuguaa auccgaaauu gug	23
	<210> 323	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 323	
	uaaccuguaa aaccgaaauu gu	22
	<210> 324	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0047]	<400> 324	
	uagcagcaca uaauguuug ug	22
	<210> 325	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 325	
	uagcagcaca ucauguuua ca	22
	<210> 326	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 326	
	uagcagcacg uaaaauugg cg	22
	<210> 327	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 327	
	caaagucuu acagucagg uagu	24
	<210> 328	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 328	

	acugcaguga aggcacuugu	20
	<210> 329	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 329	
	uaaggugcau cuagugcaga ua	22
	<210> 330	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 330	
	ugugcaaauc uaugcaaac uga	23
	<210> 331	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 331	
	ugugcaaauc caugcaaac uga	23
	<210> 332	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 332	
	uaaagugcuu auagugcagg ua	22
[0048]	<210> 333	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 333	
	uagcuuauc gacugaugu ga	22
	<210> 334	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 334	
	aagcugccag uugaagaacu gu	22
	<210> 335	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 335	
	aucacauugc caggauuuc c	21
	<210> 336	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 336	
	aucacauugc caggauuac cac	23
	<210> 337	

	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 337		
	uggcucaguu cagcaggaac ag	22	
	<210> 338		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 338		
	cauugcacuu gucucggucu ga	22	
	<210> 339		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 339		
	uucaaguaau ccaggauagg cu	22	
	<210> 340		
	<211> 21		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 340		
	uucaaguaau ucaggauagg u	21	
[0049]	<210> 341		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 341		
	uucacagugg cuaaguuceg ec	22	
	<210> 342		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 342		
	uucacagugg cuaaguucug	20	
	<210> 343		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 343		
	aaggagcuca cagucuauug ag	22	
	<210> 344		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 344		
	cuagcaccuu cugaaaucgg uu	22	
	<210> 345		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 智人		



	<400> 345 uagcaccauu ugaaaucagu	20
	<210> 346 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 346 uagcaccauu ugaaaucggu ua	22
	<210> 347 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 347 uguaaacauc cucgacugga agc	23
	<210> 348 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 348 cuuucagucg gauguuugca gc	22
	<210> 349 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
[0050]	<400> 349 uguaaacauc cuacacucag c	21
	<210> 350 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 350 uguaaacauc cuacacucuc agc	23
	<210> 351 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 351 uguaaacauc cccgacugga ag	22
	<210> 352 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 352 uguaaacauc cuugacugga	20
	<210> 353 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 353 ggcaagaugc uggcauagcu g	21

	<210> 354	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 354	
	uauugcacau uacuaaguug c	21
	<210> 355	
	<211> 19	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 355	
	gugcauugua guugcauug	19
	<210> 356	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 356	
	uggcaguguc uuagcugguu gu	22
	<210> 357	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 357	
	aggcaguguc auuagcugau ug	22
[0051]	<210> 358	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 358	
	aggcagugua guuagcugau ug	22
	<210> 359	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 359	
	uauugcacuu gucccggccu gu	22
	<210> 360	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 360	
	aaagugcugu ucgugcaggu ag	22
	<210> 361	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 361	
	uncaacgggu auuuauugag ca	22
	<210> 362	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	

	<400> 362 uuuggcacua gcacauuuuu gc	22
	<210> 363 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 363 ugagguagua aguuguauug uu	22
	<210> 364 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 364 aaacccguaga uccgaucuuug ug	22
	<210> 365 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 365 caacccguaga accgaccuuug cg	22
	<210> 366 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
[0052]	<400> 366 uacaguacug ugauaacuga ag	22
	<210> 367 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 367 uacaguacug ugauaacuga ag	22
	<210> 368 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 368 agcagcauug uacagggcua uga	23
	<210> 369 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 369 ucaaaugcuc agacuccugu	20
	<210> 370 <211> 24 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 370 aaaagucuu acagugcagg uagc	24

	<210> 371	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 371	
	uaaaagugcug acagugcaga u	21
	<210> 372	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 372	
	agcagcauug uacagggcua uca	23
	<210> 373	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 373	
	uggaguguga caaugguguu ugu	23
	<210> 374	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 374	
	uuaaggcacg cggugaaugc ca	22
[0053]	<210> 375	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 375	
	ucccugagac ccubuaaccu gug	23
	<210> 376	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 376	
	ucccugagac ccuaacuugu ga	22
	<210> 377	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 377	
	cauuuuuacu uuugguacgc g	21
	<210> 378	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 378	
	ucguaccgug aguauaaug c	21
	<210> 379	
	<211> 22	
	<212> RNA	

	<213> 智人	
	<400> 379	
	ucggauccgu cugagcuugg cu	22
	<210> 380	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 380	
	ucacagugaa ccggucucuu uu	22
	<210> 381	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 381	
	ucacagugaa ccggucucuu uc	22
	<210> 382	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 382	
	cuuuuugcgg ucugggcuu g c	21
	<210> 383	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0054]	<400> 383	
	cagugcaaug uuaaaagggc	20
	<210> 384	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 384	
	cagugcaaug auggaaaggc au	22
	<210> 385	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 385	
	uaacagucua cagccauggu cg	22
	<210> 386	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 386	
	uuggucuccu ucaaccagcu gu	22
	<210> 387	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 387	
	uuggucuccu ucaaccagcu a	21

	<210> 388	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 388	
	ngugacuggu ugaccagagg g	21
	<210> 389	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 389	
	uauggcuuuu uauuccuaug uga	23
	<210> 390	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 390	
	uauggcuuuu cauuccuaug ug	22
	<210> 391	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 391	
	acuccauuug uuuugaugau gga	23
[0055]	<210> 392	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 392	
	uaauugcuuaa gaauacgcgu ag	22
	<210> 393	
	<211> 17	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 393	
	agcugguguu gugaauc	17
	<210> 394	
	<211> 18	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 394	
	ucuacagugc acgugucu	18
	<210> 395	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 395	
	agugguunua cccuauggua g	21
	<210> 396	
	<211> 21	

	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 396	
	aacacugucu gguaaagaug g	21
	<210> 397	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 397	
	uguaguguuu ccuacuuuu gga	23
	<210> 398	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 398	
	cauaaaguag aaagcacuac	20
	<210> 399	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 399	
	ugagaugaag cacuguagcu ca	22
	<210> 400	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0056]	<400> 400	
	uacaguauag augauguacu ag	22
	<210> 401	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 401	
	guccaguuuu cccaggauc ccuu	24
	<210> 402	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 402	
	ugagaacuga auuccauggg uu	22
	<210> 403	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 403	
	guguguggaa augcuucugc	20
	<210> 404	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 404	

	ucagugcacu acagaacuuu gu	22
	<210> 405	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 405	
	ucagugcauc acagaacuuu gu	22
	<210> 406	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 406	
	ucuggcuceg ugucuucacu cc	22
	<210> 407	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 407	
	ucucccaacc cuuguaccag ug	22
	<210> 408	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 408	
	acuagacuga agcuccuuga gg	22
[0057]	<210> 409	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 409	
	ucagugcaug acagaacuug g	21
	<210> 410	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 410	
	uugcauaguc aaaaaguga	20
	<210> 411	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 411	
	uagguuaucc guguugccuu cg	22
	<210> 412	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 412	
	aaucuuacac gguugaccua uu	22
	<210> 413	



	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 413	
	uuaaugcuaa ucgugauagg gg	22
	<210> 414	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 414	
	aacauucaac gcugucggug agu	23
	<210> 415	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 415	
	aacauucauu gcugucggug gguu	24
	<210> 416	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 416	
	aacauucaac cugucgguga gu	22
[0058]	<210> 417	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 417	
	uuuggcaaug guagaacuca ca	22
	<210> 418	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 418	
	ugguucuaga cuugccaacu a	21
	<210> 419	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 419	
	uauggcacug guagaauuca cug	23
	<210> 420	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 420	
	uggacggaga acugauaagg gu	22
	<210> 421	
	<211> 18	
	<212> RNA	
	<213> 智人	

	<400> 421 uggagagaaa ggcaguuc	18
	<210> 422 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 422 caaagaauuc uccuuuuggg cuu	23
	<210> 423 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 423 ucgugucuug uguugcagcc g	21
	<210> 424 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 424 caucccuugc augguggagg gu	22
	<210> 425 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
[0059]	<400> 425 gugccuacug agcugauauc agu	23
	<210> 426 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 426 ugauauguuu gauauauuag gu	22
	<210> 427 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 427 caacggauuc ccaaaagcag cu	22
	<210> 428 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 428 cugaccuauug aauugacagc c	21
	<210> 429 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 429 aacuggccua caaagucca g	21

	<210> 430	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 430	
	uguaacagca acuccaugug ga	22
	<210> 431	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 431	
	uagcagcaca gaaauauugg c	21
	<210> 432	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 432	
	uagguaguuu cauguuguug g	21
	<210> 433	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 433	
	uagguaguuu ccuguuguug g	21
[0060]	<210> 434	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 434	
	uucaccaccu ucuccaccca ge	22
	<210> 435	
	<211> 19	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 435	
	gguccagagg ggagauagg	19
	<210> 436	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 436	
	cccaguguuc agacuaccug uuuc	23
	<210> 437	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 437	
	uacaguaguc ugcacauugg uu	22
	<210> 438	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	

	<400> 438 cccaguguuu agacuaucug uuc	23
	<210> 439 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 439 uaacacuguc ugguaacgau gu	22
	<210> 440 <211> 24 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 440 cucuaauacu gccugguaau gaug	24
	<210> 441 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 441 aauacugccg gguaaugaug ga	22
	<210> 442 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
[0061]	<400> 442 agagguauag ggcaugggaa ga	22
	<210> 443 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 443 gugaaauguu uaggaccacu ag	22
	<210> 444 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 444 uucccuuugu cauccuauge cu	22
	<210> 445 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 445 uccuucuuuc caccggaguc ug	22
	<210> 446 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 446 uggaauuuuaa ggaagugugu gg	22

	<210> 447	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 447	
	auaagacgag caaaaagcuu gu	22
	<210> 448	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 448	
	cugugcgugu gacagcggcu g	21
	<210> 449	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 449	
	uuccuuugu cauccuuegc cu	22
	<210> 450	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 450	
	uaacagucuc cagucacggc c	21
[0062]	<210> 451	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 451	
	accaucgacc guugauugua cc	22
	<210> 452	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 452	
	acagcaggca cagacaggca g	21
	<210> 453	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 453	
	augaccuaug aaugacaga c	21
	<210> 454	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 454	
	uaaucucagc uggcaacugu g	21
	<210> 455	
	<211> 24	
	<212> RNA	

	<213> 智人	
	<400> 455 uacugcauca ggaacugauu ggau	24
	<210> 456 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 456 uugugcuuga ucuaaccaug u	21
	<210> 457 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 457 ugauugucca aacgcaauuc u	21
	<210> 458 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 458 ccacaccgua ucugacacuu u	21
	<210> 459 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
[0063]	<400> 459 agcuacaauug ucugcugggu uuc	23
	<210> 460 <211> 24 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 460 agcuacaucü ggcuaucuggg ucuc	24
	<210> 461 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 461 ugucaguuug ucaaauacce c	21
	<210> 462 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 462 caagucacua gugguuccgu uua	23
	<210> 463 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 463 agggccccc cucaauccug u	21

	<210> 464	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 464	
	ngguuuaccg ucceacanae au	22
	<210> 465	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 465	
	cagugcaaua guauugucaa agc	23
	<210> 466	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 466	
	uaagugcuuc cauguuuugg uga	23
	<210> 467	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 467	
	acuuuaacau ggaagugcuu ucu	23
[0064]	<210> 468	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 468	
	uaagugcuuc cauguuuuag uag	23
	<210> 469	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 469	
	uuuaacaugg ggguaccugc ug	22
	<210> 470	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 470	
	uaagugcuuc cauguuucag ugg	23
	<210> 471	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 471	
	uaagugcuuc cauguuugag ugu	23
	<210> 472	
	<211> 23	

	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 472	
	aaaagctuggg uugagagggc gaa	23
	<210> 473	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 473	
	uaagccaggg auuguggguu c	21
	<210> 474	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 474	
	gcacuuaca eggucaccu cu	22
	<210> 475	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 475	
	cgeaucccu agggcaugg ugu	23
	<210> 476	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
[0065]	<400> 476	
	ccacugccc aggugcugcu gg	22
	<210> 477	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 477	
	ccuaguaggu guccaguaag u	21
	<210> 478	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 478	
	ccucugggc cuuccuccag	20
	<210> 479	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 479	
	cuggcccuu cugcccuucc gu	22
	<210> 480	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 480	



	gcaaagcaca cggccucgag aga	23
	<210> 481	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 481	
	gccccugggc cuauccuaga a	21
	<210> 482	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 482	
	ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu	23
	<210> 483	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 483	
	uccagcuccu auaugaugcc uuU	23
	<210> 484	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 484	
	uccagcauca gugauuuugu uga	23
[0066]	<210> 485	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 485	
	ueccuguccu ccaggagcuc a	21
	<210> 486	
	<211> 23	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 486	
	uccgucucag uuacuuuaa gcc	23
	<210> 487	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 487	
	ucucacacag aaaucgcacc cguc	24
	<210> 488	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> 智人	
	<400> 488	
	ugcugacucc uaguccaggg c	21
	<210> 489	

	<211> 23		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 489		
	ugucugcccg caugccugcc ucu	23	
	<210> 490		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 490		
	aaauccacuu uagcaaugu ga	22	
	<210> 491		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 491		
	acauagagga aauiiccaegu uu	22	
	<210> 492		
	<211> 21		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 492		
	aaauaaacau gguugaucuu u	21	
[0067]	<210> 493		
	<211> 21		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 493		
	gccugcuggg guugaaccug g	21	
	<210> 494		
	<211> 21		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 494		
	gugccgccau cuuuugagug u	21	
	<210> 495		
	<211> 23		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 495		
	aaagugcugc gacauuugag cgu	23	
	<210> 496		
	<211> 22		
	<212> RNA		
	<213> 智人		
	<400> 496		
	acucaaaaug gggcgcuuu cc	22	
	<210> 497		
	<211> 23		
	<212> RNA		
	<213> 智人		

---

	<400> 497 gaagugcuuc gauuuugggg ugu	23
[0068]	<210> 498 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
	<400> 498 uuauuuaca accugauaag ug	22

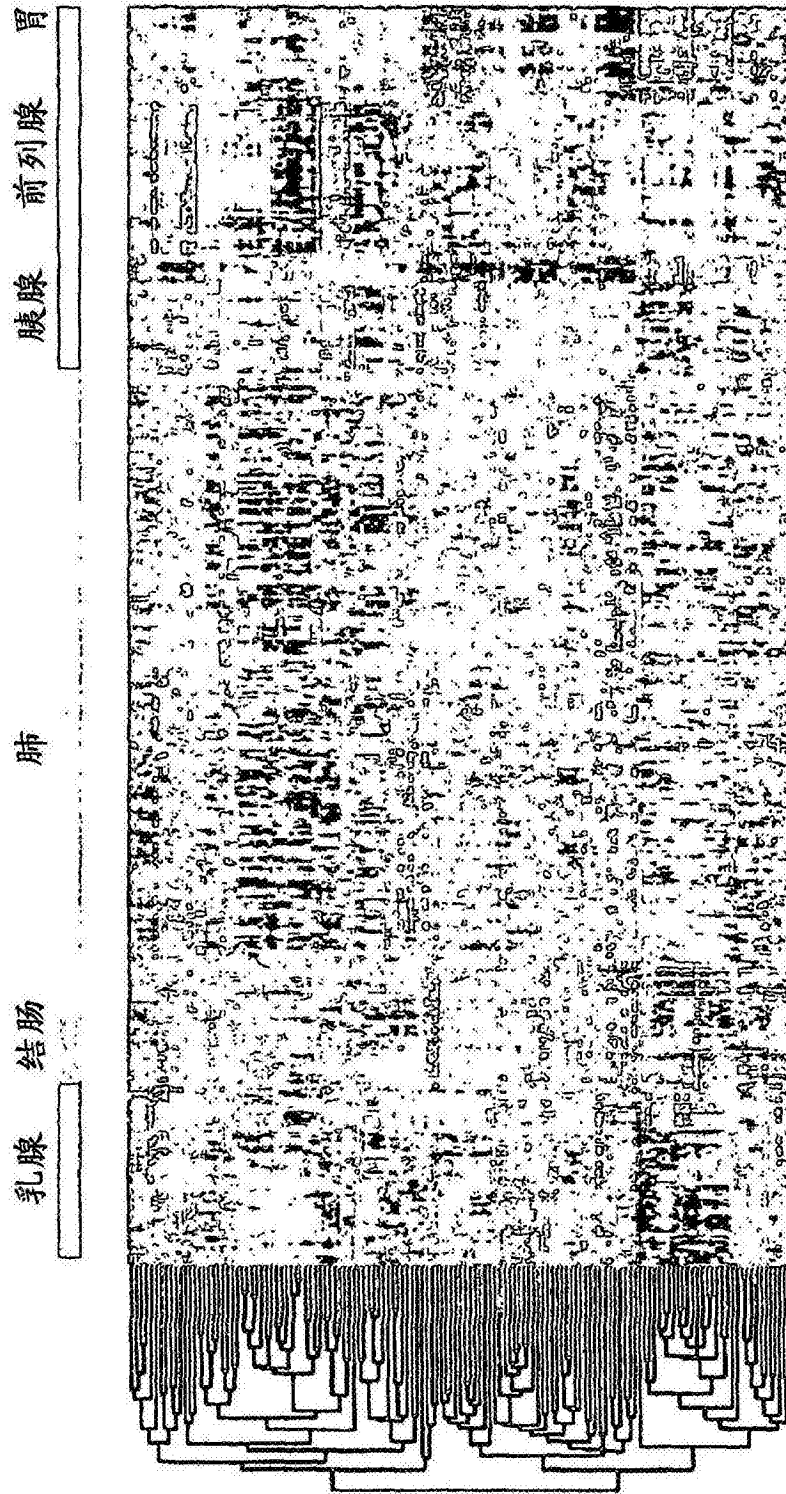


图1

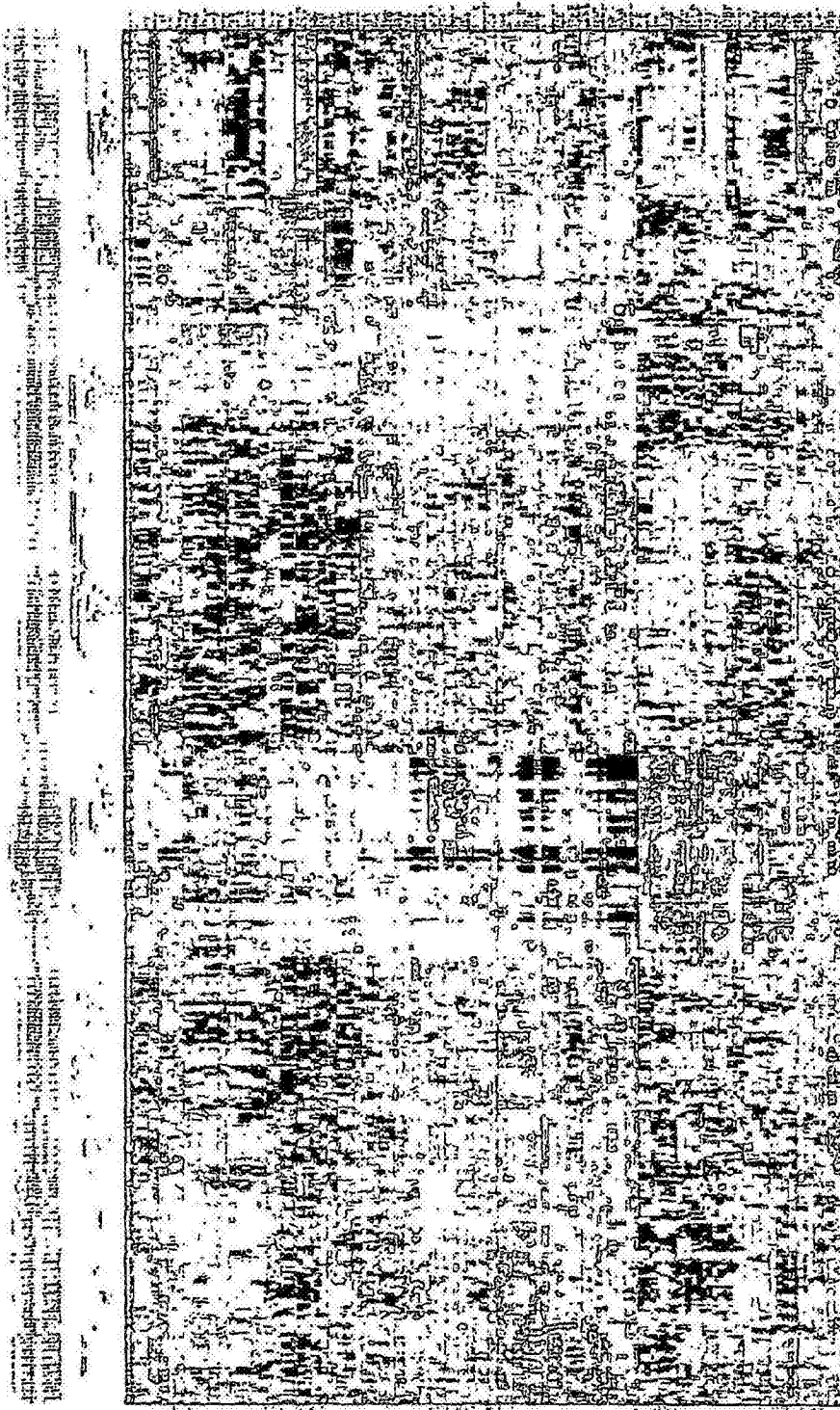


图2





图4

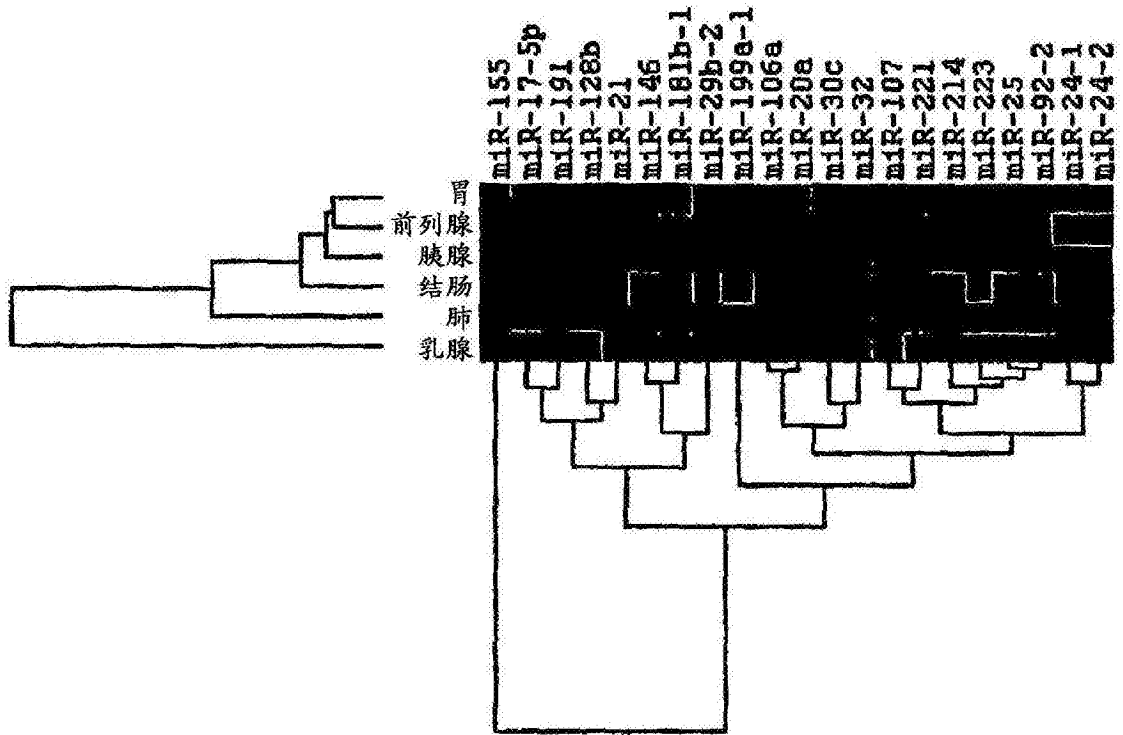


图5

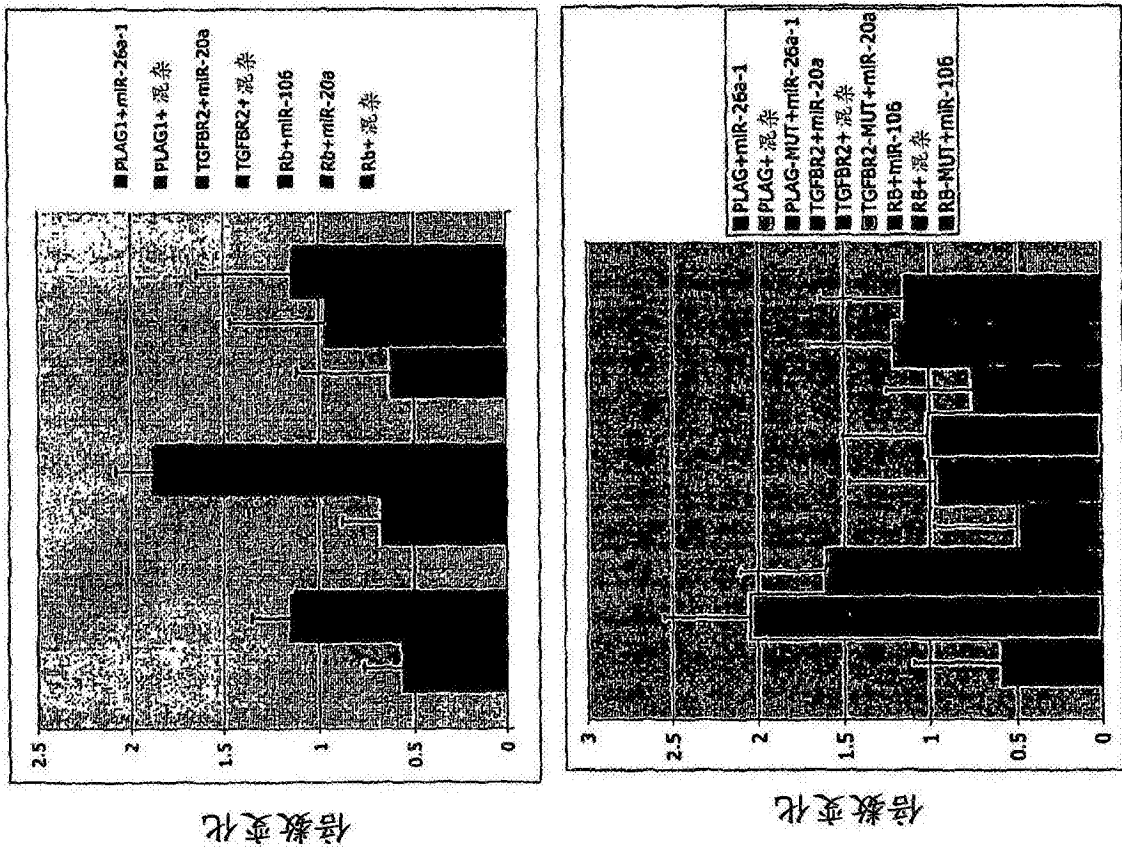


图6A



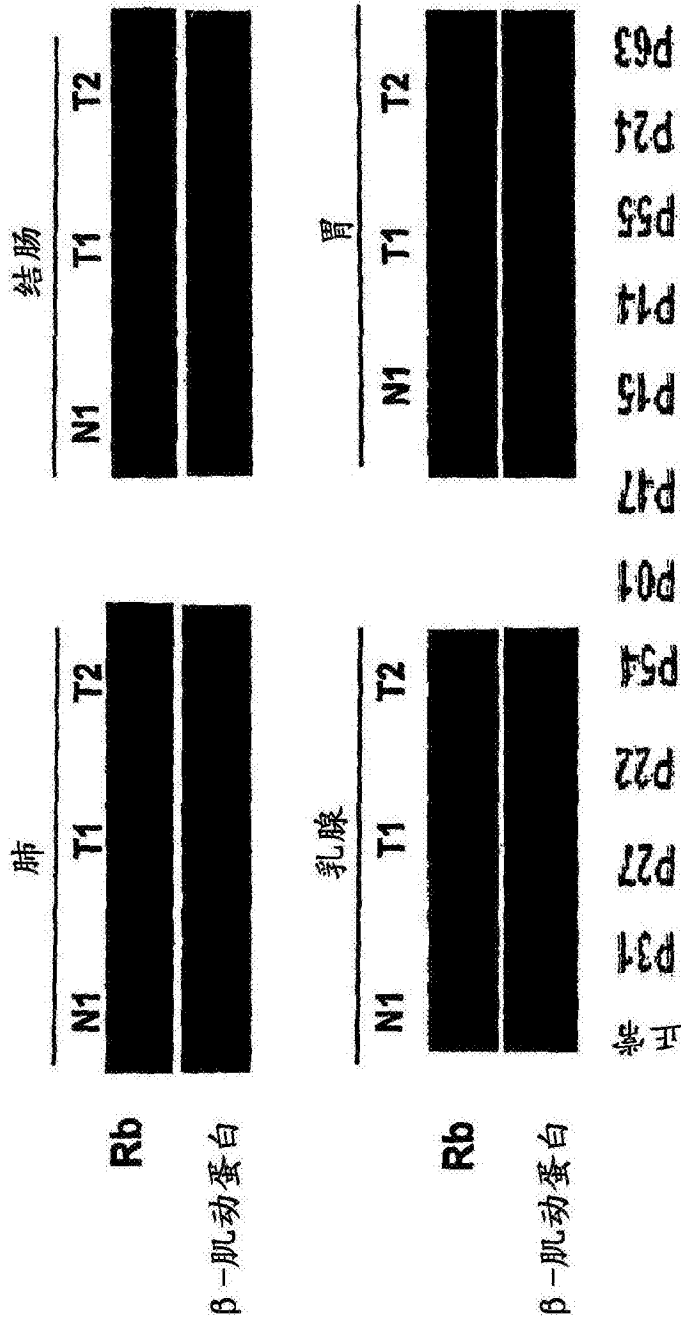


图6B



图7

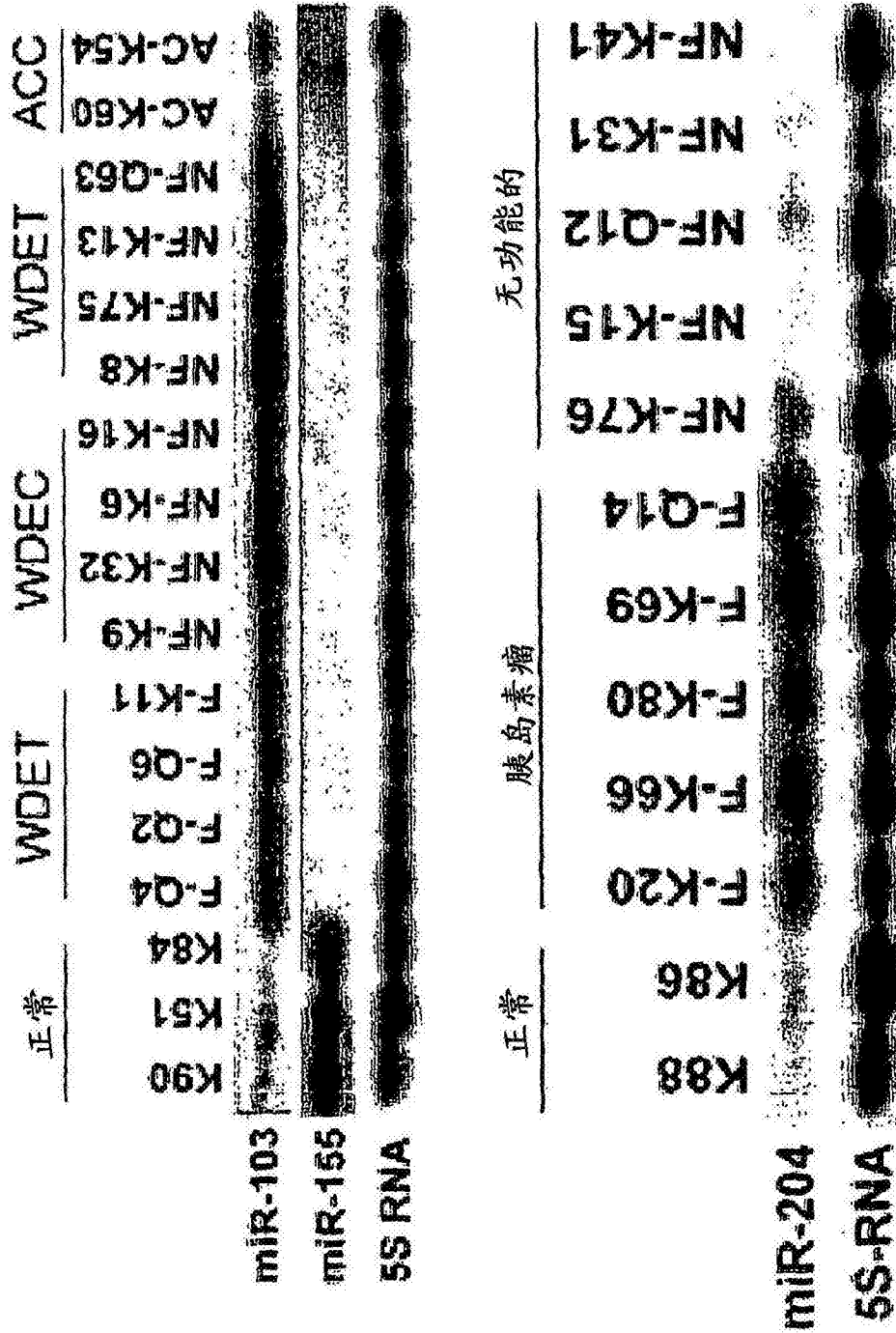


图8