



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105734128 B

(45) 授权公告日 2021.05.18

(21) 申请号 201610110030.7

(22) 申请日 2009.02.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105734128 A

(43) 申请公布日 2016.07.06

(30) 优先权数据  
61/025,536 2008.02.01 US  
61/100,293 2008.09.26 US

(62) 分案原申请数据  
200980111107.0 2009.02.02

(73) 专利权人 总医院有限公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 约翰·卡尔·奥洛夫·斯科格  
克桑德拉·O·布莱克费尔德  
丹尼斯·布朗 凯文·C·米兰达  
雷莱塔·M·鲁索

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

代理人 沈敬亭 徐丽华

(51) Int.Cl.  
C12Q 1/6883 (2018.01)  
C12Q 1/6886 (2018.01)  
C12Q 1/6806 (2018.01)  
C12N 15/10 (2006.01)  
G01N 33/68 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2005121369 A2, 2005.12.22  
WO 0136601 A1, 2001.05.25  
US 2007104738 A1, 2007.05.10

审查员 张艳青

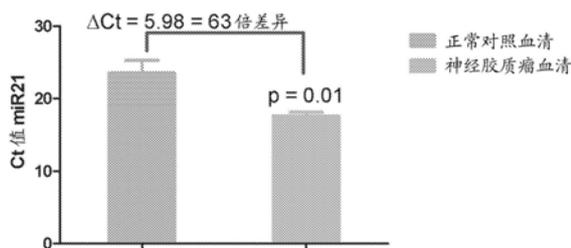
权利要求书1页 说明书118页  
序列表10页 附图24页

## (54) 发明名称

微泡在医学疾病和病况的诊断、预后以及治疗中的用途

## (57) 摘要

本发明提供了微泡在医学疾病和病况的诊断、预后以及治疗中的用途。本发明公开的主题涉及通过检测分离自受试者生物样本的微泡中的生物标志物来辅助诊断、预后、监测和评价该受试者的疾病或其他医学病况的方法。此外，所公开的主题涉及通过确定生物样本内的微泡浓度来诊断、监测疾病的方法；涉及通过给予包含核酸或蛋白质的微泡而将所述核酸或蛋白质都递送到靶标的方法；涉及通过将不含微泡或富含微泡的流体部分引入患者而实施体液输注的方法。



1. 检测信使RNA中是否存在EGFRvIII的试剂在制备用于在受试者中诊断、预后或监测脑肿瘤的药剂中的用途,其中所述试剂用于检测来自来源于所述受试者的血清样本的微泡部分的核酸的提取物,其中预处理所述血清样本以排除蛋白质、脂质、死细胞碎片、以及其他污染物。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,通过超离心、尺寸排阻色谱、密度梯度离心、差速离心、纳米膜超滤、免疫吸附捕获、亲和纯化、基于电荷的亲和纯化、微流体分离、或它们的组合分离所述微泡部分。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,预处理通过经由0.8 $\mu$ m过滤器过滤,或者通过经由0.8 $\mu$ m过滤器过滤接着进行下述的组合来进行:尺寸排阻色谱、密度梯度离心、差速离心、纳米膜超滤、免疫吸附捕获、亲和纯化、基于电荷的亲和纯化、微流体分离、或它们的组合。

## 微泡在医学疾病和病况的诊断、预后以及治疗中的用途

[0001] 本申请是申请日为2009年02月02日,申请号为200980111107.0,发明名称为“微泡在医学疾病和病况的诊断、预后以及治疗中的用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2008年2月1日提交的美国临时申请61/025,536和于2008年9月26日提交的美国临时申请61/100,293的优先权,其中每篇专利申请以其整体通过引用并入本文。

[0004] 政府支持

[0005] 本发明是在由国家癌症研究所(National Cancer Institute)颁发的资助金NCI CA86355和NCI CA69246的政府支持下形成的。政府对本发明具有某些权利。

### 技术领域

[0006] 本发明涉及医学诊断、患者监控、治疗效力评价、核酸和蛋白质递送以及输血等领域。

### 背景技术

[0007] 成胶质细胞瘤是高度恶性的脑肿瘤,尽管进行了大量的研究和临床工作,但是该肿瘤的预后较差(Louis et al.,2007)。这种肿瘤的侵入本性使得不可能完全手术切除,并且平均存活时间仅为约15个月(Stupp et al.,2005)。成胶质细胞瘤细胞以及许多其他肿瘤细胞具有使间质环境转变为对其自身有利的显著能力。肿瘤细胞直接改变周围的正常细胞以有利于肿瘤细胞的生长、侵入、化学抗性、免疫逃避和转移(Mazzocca et al.,2005; Muerkoster et al.,2004; Singer et al.,2007)。肿瘤细胞还抢夺正常脉管系统并刺激迅速形成新的血管从而向肿瘤提供营养(Carmeliet and Jain,2000)。尽管免疫系统初始可以抑制肿瘤生长,但是经常通过免疫抑制途径的肿瘤激活而逐步钝化(Gabrilovich, 2007)。

[0008] 细胞脱落的小微泡称为外来体(Thery et al.,2002)。外来体据报道为具有约30-100nm的直径并且在正常和病理学状况下从许多不同细胞类型上脱落(Thery et al., 2002)。这些微泡最开始被描述为从成熟网织红细胞的细胞表面上弃去转铁蛋白-受体的机制(Pan and Johnstone,1983)。通过(胞)内体膜向内出芽而形成外来体,从而产生了随后与质膜融合的胞内多泡体(MVB),并向外部释放外来体(Thery et al.,2002)。然而,现在有证据表明外来体更直接的释放。据称,某些细胞如Jurkat T细胞直接通过质膜向外出芽而脱落外来体(Booth et al.,2006)。由细胞脱落的所有膜囊在本文中统称为微泡。

[0009] 据称,果蝇(*Drosophila melanogaster*)中的微泡(所谓的阿尔戈体(argosome))含有诸如无翅蛋白的形态发生素并且通过发育中的果蝇胚胎中的成虫盘上皮在较长的距离上移动(Greco et al.,2001)。据称,在精液中发现的微泡(称作前列腺小体)具有广泛的功能,包括促进精子运动、稳定顶体(acrosome)反应、辅助免疫抑制和抑制血管生成(Delves et al.,2007)。另一方面,据称由恶性前列腺细胞释放的前列腺小体促进血管生

成。据称,微泡转移蛋白质 (Mack et al.,2000) 并且近期研究表明从不同细胞系分离的微泡也可以含有信使RNA (mRNA) 和微小RNA (miRNA), 并且可以将mRNA转移到其他细胞类型 (Baj-Krzyworzeka et al.,2006;Valadi et al.,2007)。

[0010] 据称来源于B细胞和树突细胞的微泡具有有效的体内免疫-刺激和抗肿瘤作用并且已经用作抗肿瘤疫苗 (Chaput et al.,2005)。据称树突细胞来源的微泡含有对于T细胞活化所必需的共刺激蛋白,而大多数肿瘤细胞来源的微泡不含有该蛋白 (Wieckowski and Whiteside,2006)。从肿瘤细胞分离的微泡可以起到抑制免疫反应和加速肿瘤生长的作用 (Clayton et al.,2007;Liu et al.,2006a)。乳腺癌微泡可以刺激血管生成,而血小板来源的微泡可以促进肿瘤发展和肺癌细胞转移 (Janowska-Wieczorek et al.,2005; Millimaggi et al.,2007)。

[0011] 通过积累促进无限制细胞生长的遗传改变而引发癌。已表明每个肿瘤平均具有约50-80个在非肿瘤细胞中不存在的突变 (Jones et al.,2008;Parsons et al.,2008;Wood et al.,2007)。目前检测这些突变谱 (曲线,profile) 的技术包括活检样本分析和对在体液 (如血液) 中循环的突变肿瘤DNA片段的非侵入式分析 (Diehl et al.,2008)。前一种方法是侵入性的、复杂的并且可能对受试者造成伤害。而后一种方法由于体液中突变癌DNA拷贝数极低,因而天生缺乏敏感性 (Gormally et al.,2007)。因此,癌诊断所面临的一个挑战是开发可以通过非侵入性方式检测不同阶段肿瘤细胞的诊断方法,并且该方法具有高灵敏度和特异性。还已表明基因表达谱 (编码mRNA或微小RNA) 可以区别癌性和非癌性组织 (Jones et al.,2008;Parsons et al.,2008;Schetter et al.,2008)。然而,目前检测基因表达谱的诊断技术需要组织的侵入性活检。一些活检程序导致高风险并且可能是有害的。此外,在活检程序中,从有限区域获取组织样本并且该组织样品可能产生假阳性或假阴性,特别是在异质肿瘤和/或分散在正常组织内的肿瘤中。因此,高度需要用于检测生物标志物的非侵入性并且灵敏的诊断方法。

## 发明内容

[0012] 一般地,本发明是一种用于检测受试者中是否存在包含在微泡中的各种各样的生物标志物的新型方法,借此辅助诊断、监测和评价与微泡生物标志物有关的疾病、其他医学病况 (病症,condition) 和治疗效力。

[0013] 本发明的一个方面是用于辅助诊断或监测受试者的疾病或其他医学病况的方法,其包括以下步骤:a) 从来自受试者的生物样本中分离微泡部分;和b) 检测该微泡部分内是否存在生物标志物,其中生物标志物与疾病或其他医学病况有关。这些方法可以进一步包括将检测步骤的结果与对照进行比较的步骤或多个步骤 (例如,将样本中检测的一个或多个生物标志物的量与一个或多个对照水平进行比较),其中如果检测步骤的结果与对照相比具有可测量的差异,则将该受试者诊断为患有所述疾病或其他医学病况 (例如,癌)。

[0014] 本发明的另一个方面是一种辅助评价在受试者中的治疗效力的方法,其包括以下步骤:a) 从受试者的生物样本中分离微泡部分 (组分,fraction);和b) 检测该微泡部分内是否存在生物标志物,其中所述生物标志物与疾病或其他医学病况的治疗效力有关。该方法可以进一步包括在一段时间内提供一系列来自受试者的生物样本的步骤。另外,该方法可以进一步包括确定来自所述一系列生物样本每一个中的检测步骤结果的任何可测量变化

的步骤或多个步骤(例如,一个或多个检测的生物标志物的量),从而评价所述疾病或其他医学病况的治疗效力。

[0015] 在本发明上述方面的某些优选实施方式中,来自受试者的生物样本为体液样本。特别优选的体液为血液和尿液。

[0016] 在本发明上述方面的某些优选实施方式中,所述方法进一步包括分离来源于特定类型细胞(例如,癌或肿瘤细胞)的选择性微泡部分。另外,选择性微泡部分可以基本由尿液微泡(泌尿微泡,urinary microvesicle)组成。

[0017] 在本发明上述方面的某些实施方式中,与疾病或其他医学病况有关的生物标志物为i)核酸物质;ii)一种或多种核酸的表达水平;iii)核酸变体;或iv)任何前述标志物的组合。这样的生物标志物的优选实施方式包括信使RNA、微小RNA、DNA、单链DNA、互补DNA和非编码DNA。

[0018] 在本发明上述方面的某些实施方式中,疾病或其他医学病况为肿瘤性疾病或病况(例如,成胶质细胞瘤、胰腺癌、乳腺癌、黑素瘤和结直肠癌)、代谢疾病或病况(例如,糖尿病、炎症、围产期病况或与铁代谢有关的疾病或病况)、移植后病况或胎儿病况。

[0019] 本发明的另一个方面是一种辅助诊断或监测受试者的疾病或其他医学病况的方法,其包括以下步骤:a)从受试者获得生物样本;和b)确定该生物样本内的微泡的浓度。

[0020] 本发明的另一个方面是一种用于将核酸或蛋白质递送到个体中的靶细胞的方法,其包括以下步骤:将含有核酸或蛋白质的微泡或将产生这样的微泡的一个或多个细胞给予该个体,以使这些微泡进入所述个体的靶细胞。在本发明这一方面的优选实施方式中,将微泡被递送到脑细胞。

[0021] 本发明的另一个方面是一种用于实施体液(例如,血液、血清或血浆)输注的方法,其包括以下步骤:获得完全不含或基本完全不含微泡的供体体液的部分,或从特定细胞类型(例如,肿瘤细胞)获得完全不含或基本完全不含微泡的部分,并且将不含微泡的部分引入患者。本发明的一个相关方面是物质的组合物,所述物质包括完全不含或基本完全不含微泡的供体体液样本(例如,血液、血清或血浆),或来自特定细胞类型的完全不含或基本完全不含微泡的样本。

[0022] 本发明的另一个方面是一种用于实施体液(例如,血液、血清或血浆)输注的方法,其包括以下步骤:获得供体体液的富含微泡的部分,和将富含微泡的部分引入患者。在优选的实施方式中,所述部分富含来源于特定细胞类型的微泡。本发明的一个相关方面是物质的组合物,所述物质包括富含微泡的体液样本(例如,血液、血清或血浆)。

[0023] 本发明的另一个方面是一种辅助鉴别与疾病或其他医学病况有关的新生物标志物的方法,其包括以下步骤:从受试者获得生物样本;从该样本分离微泡部分;和检测该微泡部分内的核酸物质、它们各自的表达水平或浓度、核酸变体、或它们的组合。

[0024] 现在将详细说明本发明的各个方面和实施方式。应理解在不背离本发明范围的前提下可以对细节进行改变。另外,除非本文另外要求,否则单数术语将包括复数而复数术语将包括单数。

[0025] 出于描述和公开的目的,所有提到的专利、专利申请和出版物均明确地通过引用并入本文,例如,在可以结合本发明使用的出版物中描述的方法。提供这些出版物仅用于它们在本申请的申请日之前的公开内容。在这方面不应解释为承认本发明的发明人没有权利

通过在先发明或出于任何其他原因使本发明提到这样的披露内容之前。所有有关日期的说明或有关这些文献内容的表示均基于申请人可获得的信息并且不构成对这些文献的有关日期或内容的正确性的任何承认。

### 附图说明

[0026] 图1a-e和图1f:成胶质细胞瘤细胞产生含有RNA的微泡。(a) 原代成胶质细胞瘤细胞的扫描电子显微镜图像(图例=10 $\mu$ m)。(b) 高倍放大图显示了细胞表面上的微泡。囊泡的大小不同,其直径在约50nm至约500nm之间(图例=1 $\mu$ m)。(c) 显示了从用RNA酶A处理或未处理的微泡中提取的总RNA的量的曲线。该量用在260nm波长(x轴)的吸光度值(Abs,y轴)表示。实验重复5次,并且示出了代表性曲线。(d) 显示了从原代成胶质细胞瘤细胞提取的总RNA的尺寸分布的生化分析仪数据和(e) 显示了从分离自原代成胶质细胞瘤细胞的微泡提取的总RNA的尺寸分布的生化分析仪数据。25nt峰代表内标。(d) 中的两个主峰(箭头)代表18S(左箭头)和28S(右箭头)核糖体RNA。从微泡提取的RNA中没有核糖体峰(e)。(f) 由原代成胶质细胞瘤细胞分泌的微泡的透射电子显微镜图(图例=100nm)。

[0027] 图2:微泡RNA的分析。图2-(a)和2-(b)为在来自两个不同实验的微泡中的mRNA水平和供体成胶质细胞瘤细胞中mRNA水平的散布图。线性回归显示供体细胞中的mRNA水平相对于微泡的相关性不好。图2-(c)和2-(d)为在两种不同供体细胞或两种不同微泡制备物中的mRNA水平。与图2-(a)和2-(b)相比,线性回归显示供体细胞之间(图2-(c))或微泡(图2-(d))之间的mRNA水平密切相关。

[0028] 图3a-图3i:微泡DNA的分析。

[0029] a) 采用来自在核酸提取前用DNA酶处理的外来体的DNA模板进行GAPDH基因扩增。泳道鉴别如下:

[0030] 1. 100bp MW梯型(ladder)

[0031] 2. 阴性对照

[0032] 3. 来自GBM 20/3细胞的基因组DNA对照

[0033] 4. 来自正常血清外来体的DNA(不含肿瘤细胞的对照)

[0034] 5. 来自正常人成纤维细胞(NHF19)的外来体DNA

[0035] 6. 来自原代髓母细胞瘤细胞(D425)的外来体DNA

[0036] b) 采用来自未用DNA酶预先处理的外来体的DNA模板进行GAPDH基因扩增。泳道鉴别如下:

[0037] 1. 100bp MW梯型

[0038] 2. 来自原代黑素瘤细胞0105的DNA

[0039] 3. 来自黑素瘤0105的外来体DNA

[0040] 4. 阴性对照

[0041] 5. 来自原代GBM 20/3的cDNA(阳性对照)

[0042] c) 人内源性反转录病毒K基因的扩增。泳道鉴别如下:

[0043] 1. 100bp MW梯型

[0044] 2. 来自髓母细胞瘤(medulloblastoma)D425a的外来体DNA

[0045] 3. 来自髓母细胞瘤D425b的外来体DNA

- [0046] 4. 来自正常人成纤维细胞 (NHF19) 的外来体DNA
- [0047] 5. 来自正常人血清的外来体DNA
- [0048] 6. 来自GBM 20/3的基因组DNA
- [0049] 7. 阴性对照
- [0050] d) 腱糖蛋白 (tenascin) C基因的扩增。所列泳道鉴别如下:
- [0051] 1. 100bp MW梯型
- [0052] 2. 来自正常人成纤维细胞 (NHF19) 的外来体
- [0053] 3. 来自血清 (不含肿瘤细胞的个体A) 的外来体
- [0054] 4. 来自血清 (不含肿瘤细胞的个体B) 的外来体
- [0055] 5. 来自原代髓母细胞瘤细胞D425的外来体
- [0056] e) 转座细胞系1 (transposable Line 1) 元件的扩增。泳道鉴别如下:
- [0057] 1. 100bp MW梯型
- [0058] 2. 来自正常人血清的外来体DNA
- [0059] 3. 来自正常人成纤维细胞的外来体DNA
- [0060] 4. 来自髓母细胞瘤D425a的外来体DNA
- [0061] 5. 来自髓母细胞瘤D425b的外来体DNA
- [0062] f) DNA在来自D425髓母细胞瘤细胞的外来体中存在。泳道鉴别如下:
- [0063] 1. 100bp标志物
- [0064] 2. 未用DNA酶处理的D425
- [0065] 3. 采用DNA酶处理的D425
- [0066] 4. 1kb标志物
- [0067] g) 使用RNA皮可芯片 (RNA pico chip) 的单链核酸分析。上图: 未用DNA酶处理的纯化的DNA; 下图: 采用DNA酶处理的纯化的DNA。上图中的箭头指示检测到的核酸。25nt处的峰为内标。
- [0068] h) 来自原代髓母细胞瘤D425的外来体中所包含的核酸的分析。上图: 通过RNA皮级芯片检测的单链核酸。下图: 通过DNA1000芯片检测的双链核酸。上图中的箭头指示检测到的核酸。两个峰 (15和1500bp) 为内标。
- [0069] i) 使用RNA皮可芯片对不同来源的外来体DNA的分析。上图: 从来自成胶质细胞瘤细胞的外来体提取的DNA。下图: 从来自正常人成纤维细胞的外来体提取的DNA。
- [0070] 图4: 当包括血清外来体分离步骤时, 来自血清的胞外RNA提取更有效。a) 来自血清的外来体RNA。b) 直接全血清提取。c) 空孔。箭头指示样本中检测到的RNA。
- [0071] 图5: 微泡和起源细胞之间的基因表达水平的比较。与微泡来源于的细胞相比, 发现微泡中有3426个基因, 差异分布超过了5倍 ( $p$ 值 $<0.01$ )。
- [0072] 图6: 微泡RNA的本体 (ontological) 分析。(a) 饼形图显示了微泡中含量最丰富的500种mRNA物质的生物学过程本体。(b) 显示了属于与肿瘤生长相关的本体的微泡RNA的密度的曲线图。x轴代表本体中存在的mRNA转录本的数目。阵列上的平均强度水平为182。
- [0073] 图7: mRNA水平的聚簇图 (簇状图, clustering diagram)。分析了细胞系中以及从这些细胞系培养基中分离的外来体中mRNA表达谱的微阵列数据并且生成了表达谱的聚簇。RNA物质的标记如下:

- [0074] 20/3C-1:成胶质细胞瘤20/3细胞RNA,阵列重复(array replicate)1
- [0075] 20/3C-2:成胶质细胞瘤20/3细胞RNA,阵列重复2
- [0076] 11/5C:成胶质细胞瘤11/5细胞RNA
- [0077] 0105C:黑素瘤0105细胞RNA
- [0078] 0664C:黑素瘤0664细胞RNA
- [0079] 0664E-1:黑素瘤0664外来体RNA,阵列重复1
- [0080] 0664E-2:黑素瘤0664外来体RNA,阵列重复2
- [0081] 0105E:黑素瘤0105外来体RNA
- [0082] 20/3E:成胶质细胞瘤20/3外来体RNA
- [0083] 11/5E-1:成胶质细胞瘤11/5外来体,阵列重复1
- [0084] 11/5E-2:成胶质细胞瘤11/5外来体,阵列重复2
- [0085] GBM:成胶质细胞瘤。刻度表示聚簇之间的距离。
- [0086] 图8:来自血清的微泡含有微小RNA。使用定量miRNA RT-PCR分析了从两位不同患者的微泡和成胶质细胞瘤细胞(GBM1和GBM2)中提取的成熟miRNA的水平。循环阈值(Ct)用平均值±SEM表示(n=4)。
- [0087] 图9:微小RNA水平的聚簇图。分析了细胞系中以及从这些细胞系培养基中分离的外来体中微小RNA表达谱的微阵列数据并且生成了表达谱的聚簇。RNA种类的标记如下:
- [0088] 0664C-1:黑素瘤0664细胞RNA,阵列重复1
- [0089] 0664C-2:黑素瘤0664细胞RNA,阵列重复2
- [0090] 0105C-1:黑素瘤0105细胞RNA,阵列重复1
- [0091] 0105C-2:黑素瘤0105细胞RNA,阵列重复2
- [0092] 20/3C-1:成胶质细胞瘤20/3细胞RNA,阵列重复1
- [0093] 20/3C-2:成胶质细胞瘤20/3细胞RNA,阵列重复2
- [0094] 11/5C-1:成胶质细胞瘤11/5细胞RNA,阵列重复1
- [0095] 11/5C-2:成胶质细胞瘤11/5细胞RNA,阵列重复2
- [0096] 11/5E-1:成胶质细胞瘤11/5外来体,阵列重复1
- [0097] 11/5E-2:成胶质细胞瘤11/5外来体,阵列重复2
- [0098] 20/3E-1:成胶质细胞瘤20/3外来体RNA,阵列重复1
- [0099] 20/3E-2:成胶质细胞瘤20/3外来体RNA,阵列重复2
- [0100] 0664E:黑素瘤0664外来体RNA
- [0101] 0105E-1:黑素瘤0105外来体RNA,阵列重复1
- [0102] 0105E-2:黑素瘤0105外来体RNA,阵列重复2
- [0103] GBM:成胶质细胞瘤。刻度表示聚簇之间的距离。
- [0104] 图10:血清微泡中微小RNA-21的表达水平与神经胶质瘤有关。示出了柱状图,其中左侧为正常对照血清,右侧为神经胶质瘤血清。使用定量RT-PCR测量来自成胶质细胞瘤患者血清和正常患者对照血清的外来体中的微小RNA-21(miR-21)的水平。成胶质细胞瘤血清显示Ct值减小了5.4,相当于miR21增加了约40倍( $2^{\Delta Ct}$ )。将每个样本的miR21水平归一化为GAPDH(n=3)。
- [0105] 图11:使用巢式RT-PCR检测肿瘤样本和相应血清外来体中的EGFRvIII mRNA。野生

型EGFR PCR产物在1153bp处显现为条带,而EGFRvIII PCR产物在352bp处显现为条带。包括GAPDH mRNA的RT-PCR作为阳性对照(226bp)。用星号表示认为是EGFRvIII阳性的样本。患者11、12和14在肿瘤样本中仅显示出EGFRvIII的弱扩增,但当加载更多样本时其变得明显。

[0106] 图12:在来自52个正常对照血清的微泡上实施EGFRvIII的巢式RT-PCR。在正常对照血清中从未发现EGFRvIII(352bp)。包括GAPDH(226bp)的PCR作为对照。

[0107] 图13:可以在来自人血清的外来体内检测海帕西啉(肝抗菌肽,hepcidin)mRNA。A)通过Agilent生化分析仪(Agilent Bioanalyzer)产生的假凝胶。B)Agilent生化分析仪对阳性对照(样本1)产生的原始图。C)Agilent生化分析仪对阴性对照(样本2)产生的原始图。D)Agilent生化分析仪对外来体(样本3)产生的原始图。

[0108] 图14a-d和图14e-14h:尿液外来体的分离和尿液外来体内的核酸的鉴别。(a)肾小管细胞中含有许多小“外来体”的多泡体(MVB)的电子显微镜图像。(b)分离的尿液外来体的电子显微镜图像。(c)通过Agilent生化分析仪对尿液外来体中所含的RNA转录本的分析。鉴别出大量的RNA物质,但是没有18S和28S核糖体RNA。(d)通过PCR对尿液外来体中各种RNA转录本的鉴别。由此鉴别的转录本为:水通道蛋白1(Aquaporin 1)(AQP1);水通道蛋白2(AQP2);Cubulin(CUBN);兆蛋白(Megalin)(LRP2);精氨酸血管加压素受体2(arginine vasopressin receptor 2)(AVPR2);钠/氢交换器3(SLC9A3);V-腺苷三磷酸酶B1亚基(ATP6V1B1);去氧肾上腺素(Nephrin)(NPHS1);肾小球足细胞裂隙膜蛋白(Podocin)(NPHS2);和氯离子通道3(CLCN3)。自上而下,分子量(MW)泳道中的五个条带对应于1000、850、650、500、400、300个碱基对片段。(e)来自尿液样本的外来体核酸的生化分析仪图。数字表示人个体的编号。(f)显示使用(e)中的核酸提取物,用不同引物对产生的PCR产物的假凝胶。House(框)表示肌动蛋白基因,而肌动蛋白引物来自Ambion(TX,USA)。+ve对照表示使用来自Ambion(TX,USA)的人肾cDNA作为模板的PCR,而-ve对照表示不使用核酸模板的PCR。(g)假凝胶照片,其显示了在核酸提取前经由使用和不使用DNA酶处理的外来体的PCR对肌动蛋白基因cDNA进行的阳性鉴别。(h)显示从人尿液外来体分离的核酸量的生化分析仪图。

[0109] 图15:尿液外来体中前列腺癌生物标志物的分析。(a)凝胶照片,其显示了TMPRSS2-ERG基因的PCR产物以及该PCR产物的消化片段。P1和P2分别表示来自患者1和患者2的尿液样本。对于每个样品,未消化的产物在左侧泳道而消化的产物在右侧泳道。MWM表示具有MW标志物的泳道。在图的右侧指出了条带的大小(未消化和消化的)。(b)凝胶照片,其显示了PCA3基因的PCR产物和该PCR产物的消化片段。P1、P2、P3和P4分别表示来自患者1、患者2、患者3和患者4的尿液样品。对于每个样品,未消化的产物在左侧泳道而消化的产物在右侧泳道。MWM表示具有MW标志物的泳道。在图的右侧指出了条带的大小(未消化和消化的)。(c)在(a)和(b)中出现的患者信息和数据的总结。TMERG表示TMPRSS2-ERG融合基因。

[0110] 图16:BRAF mRNA包含在由黑素瘤细胞脱落的微泡内。(a)电泳凝胶照片,其显示BRAF基因扩增的RT-PCR产物。(b)电泳凝胶照片,其显示GAPDH基因扩增的RT-PCR产物。泳道以及它们所对应的样本为如下:泳道#1-100bp分子量标志物;泳道#2-YUMEL-01-06exo;泳道#3-YUMEL-01-06细胞;泳道#4-YUMEL-06-64exo;泳道#5.YUMEL-06-64细胞;泳道#6.M34exo;泳道#7-M34细胞;泳道#8-成纤维细胞;泳道#9-阴性对照。参考术语“exo”意思是RNA是从培养基中的外来体提取的。参考术语“细胞”意思是RNA是从培养的细胞提取的。YUMEL后的数字表示特定批次YUMEL细胞系的鉴别。(c)来自YUMEL-01-06exo的PCR产物的测

序结果。来自YUMEL-01-06细胞、YUMEL-06-64exo和YUMEL-06-64细胞的结果与来自YUMEL-01-06exo的结果相同。(d) 来自M34exo的PCR产物的测序结果。来自M34细胞的结果与来自M34exo的结果相同。

[0111] 图17:成胶质细胞瘤微泡可以将功能性RNA递送到HBMVEC。(a) 纯化的微泡用膜染料PKH67 (绿色) 标记并将其加入HBMVEC。在1小时内,将微泡内化到内含体-样结构中。(b) 从稳定表达G1uc的成胶质细胞瘤细胞分离微泡。RNA提取以及G1uc和GAPDH mRNA的RT-PCR表明两者均整合到微泡中。(c) 然后,将微泡加入HBMVEC并培育24小时。在微泡加入后,在0、15和24小时测量培养基中的G1uc活力,并将其归一化为微泡中的G1uc活力。结果表示为平均值 $\pm$ SEM (n=4)。

[0112] 图18:成胶质细胞瘤微泡刺激体外血管生成并且含有血管生成蛋白。(a) 在仅基础培养基 (EBM) 和添加了GBM微泡 (EBM+MV) 或血管生产因子 (EGM) 的基础培养基中的Matrigel™上培养HBMVEC。16小时后测量小管生成,表示为以与EBM中生长的细胞相比较的平均小管长度 $\pm$ SEM (n=6)。(b) 在人血管生成抗体阵列上分析了来自原代成胶质细胞瘤细胞中的总蛋白以及来自这些细胞的微泡 (MV)。(c) 扫描该阵列并用图像J软件 (Image J software) 分析强度 (n=4)。

[0113] 图19:从原代成胶质细胞瘤细胞中分离的微泡促进U87成胶质细胞瘤细胞系的增殖。将100,000个U87细胞接种到24孔板的孔中,并允许在(a) 正常生长培养基 (DMEM-5% FBS) 或(b) 添加了125 $\mu$ g微泡的正常生长培养基中,生长三天。(c) 3天后,未添加微泡的细胞扩大到480,000个,而添加微泡的细胞扩大到810,000个。NC表示在正常对照培养基中生长的细胞,而MV表示在添加了微泡的培养基上生长的细胞。结果表示为平均值 $\pm$ SEM (n=6)。

## 具体实施方式

[0114] 微泡是由真核细胞脱落到或由质膜出芽到细胞外部的。这些膜囊的尺寸是不均匀的,其直径范围在约10nm至约5000nm。在本领域中,将通过胞内多泡体的胞吐作用释放的小微泡(直径为约10至1000nm,并且更经常为30至200nm)称为“外来体”。本文中所描述的方法和组合物同等地可适用于所有大小的微泡;优选30至800nm;并且更优选30至200nm。

[0115] 在一些文献中,术语“外来体”还表示含有核糖核酸外切酶的蛋白质复合体,该核糖核酸外切酶参与mRNA降解以及小核仁RNA (snoRNA)、小核RNA (snRNA) 和核糖体RNA (rRNA) 的加工处理 (Liu et al.,2006b;van Dijk et al.,2007)。这样的蛋白质复合体不具有膜并且不是如本文所使用那些术语的“微泡”或“外来体”。

[0116] 作为诊断和/或预后工具的外来体

[0117] 本发明的某些方面是基于以下惊人的发现,即可以从成胶质细胞瘤患者的血清中分离成胶质细胞瘤来源的微泡。这来源于脑中细胞的微泡存在于受试者的体液中的首次发现。在该发现之前,还不知道成胶质细胞瘤细胞是否产生微泡或这样的微泡是否可以穿过血脑屏障而进入到身体的其他部分。发现这些微泡含有与肿瘤细胞有关的突变mRNA。这些微泡还含有微小RNA (miRNA),其被发现在成胶质细胞瘤中含量丰富。还发现成胶质细胞瘤来源的微泡有效地促进了培养基中的原代人脑微血管内皮细胞 (HBMVEC) 的血管生成特征。这种血管生成作用至少部分是通过存在于微泡中的血管生成蛋白介导的。这些微泡中发现的核酸以及微泡的其他内含物如管生成蛋白,通过提供遗传谱而可以用作用于肿瘤诊断、

表征和预后的有价值的生物标志物。通过分析在肿瘤发展期间是否获得其他突变以及某些突变的水平是否随时间或随治疗过程而提高或降低,这些微泡内的内含物还可以用于监测肿瘤随时间的发展。

[0118] 本发明的某些方面基于微泡是由肿瘤细胞分泌并在体液中循环的发现。微泡的数目随肿瘤生长而增加。体液中微泡的浓度与相应肿瘤负荷成比例。肿瘤负荷越大,则体液中微泡的浓度越高。

[0119] 本发明的某些方面基于另一惊人的发现,即受试者体液中的大多数胞外RNA包含在微泡中并且因此被保护而不受核糖核酸酶的降解。如实施例3中所证实的,可以从微泡中回收总血清中超过90%的胞外RNA。

[0120] 本发明的一个方面涉及通过确定生物样本中的微泡浓度而用于检测、诊断、监测、治疗或评价受试者的疾病或其他医学病况的方法。可以使用未首先分离微泡的生物样本或通过首先分离微泡的生物样本来实施该确定。

[0121] 本发明的另一个方面涉及用于检测、诊断、监测、治疗或评价受试者的疾病或其他医学病况的方法,其包括以下步骤:从受试者体液中分离外来体,和分析在该外来体中包含的一种或多种核酸。核酸定性和/或定量地进行分析,并将结果与从患有或未患有该疾病或其他医学病况的一位或多位其他受试者预期或获得的结果相比较。如与一位或多位其他个体相比,存在受试者的微泡核酸含量差异,可以指示该受试者中是否存在该疾病或其他医学病况,指示该疾病或其他医学病况的发展(例如,肿瘤尺寸和肿瘤恶性程度的变化)或指示对该疾病或其他医学病况的易患性。

[0122] 事实上,本文所描述的分离方法和技术提供了以下至今未实现的优势:1) 选择性分析疾病或肿瘤-特异性核酸的机会,这可以通过将疾病或肿瘤-特异性微泡与液体样本内其他微泡分离开得以实现;2) 与通过直接从液体样本中提取核酸所获得的得率/完整性相比,核酸物质的得率显著较高,并且序列完整性也较高;3) 可量测性,例如,检测表达水平低的核酸,可以通过从大量血清中使更多微泡成颗粒而提高灵敏度;4) 更纯的核酸,因为在核酸提取步骤前从微泡颗粒中排除了蛋白质和脂质、死细胞碎片以及其他可能的污染物和PCR抑制剂;和5) 由于微泡颗粒的体积比初始血清要小得多,因此核酸提取方法的选择更多,从而有可能使用小体积柱过滤器从这些微泡颗粒中提取核酸。

[0123] 优选从采自受试者体液的样本分离微泡。如本文所使用的,“体液”表示从受试者身体的任何位置,优选地为外周位置分离的液体样本,其包括但不限于,例如,血液、血浆、血清、尿液、痰液、脊髓液、胸膜液、乳头吸出物(nipple aspirate)、淋巴液、呼吸液、肠道液和泌尿生殖道液、泪液、唾液、乳汁、来自淋巴系统的液体、精液、脑脊髓液、器官内系统液、腹水液、肿瘤囊肿液、羊水和它们的组合。

[0124] 术语“受试者”旨在包括表现或预计具有微泡的所有动物。在具体实施方式中,受试者为哺乳动物、人类或非人类的灵长类动物、狗、猫、马、牛、其他家畜或啮齿动物(例如,小鼠、大鼠、豚鼠等)。术语“受试者”和“个体”在本文中可以互换使用。

[0125] 在本领域中,从生物样本中分离微泡的方法是已知的。例如,在Raposo等人(Raposo et al., 1996)的论文中说明了差速离心的方法,并且在本文的实施例部分中详细说明了类似的方法。美国专利No. 6899863和6812023中描述了阴离子交换色谱和/或凝胶渗透色谱的方法。美国专利No. 7198923中描述了蔗糖密度梯度电泳或细胞器电泳的方法。在

(Taylor and Gercel-Taylor, 2008) 中描述了磁力活化细胞分选 (MACS) 的方法。在 (Cheruvanky et al., 2007) 中描述了纳米膜超滤浓缩器的方法。优选地, 可以通过新近开发的使用独特微流体平台的微芯片技术从受试者体液中鉴别和分离微泡, 从而有效并且选择性地分离肿瘤来源的微泡。如在Nagrath等人 (Nagrath et al., 2007) 的论文中所描述的, 可以使用该论文中所教导的捕获和分离的类似原理调整该技术以适于鉴别和分离微泡。以上每篇参考文献对其这些方法的教导通过引用并入本文。

[0126] 在一种实施方式中, 针对来源于特定细胞类型例如: 肺、胰腺、胃、肠、膀胱、肾、卵巢、睾丸、皮肤、结直肠、乳腺、前列腺、脑、食管、肝、胎盘、胎儿细胞的微泡富集从体液分离的微泡。由于微泡经常携带来自其供体细胞的表面分子, 如抗原, 因此可以使用表面分子来鉴别、分离和/或富集来自特定供体细胞类型的微泡 (Al-Nedawi et al., 2008; Taylor and Gercel-Taylor, 2008)。以这种方式, 可以分析来源于不同细胞群体的微泡的核酸内含物。例如, 肿瘤 (恶性和非恶性) 微泡携带肿瘤相关表面抗原并且可以经由这些特异性肿瘤相关表面抗原进行检测、分离和/或富集。在一个实施例中, 所述表面抗原为上皮细胞粘附分子 (EpCAM), 它对来自肺癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌以及肝起源癌的微泡具有特异性, 但是对血液细胞起源的癌症不具有特异性。(Balzar et al., 1999; Went et al., 2004)。在另一个实施例中, 表面抗原为CD24, 它是对尿液微泡特异的糖蛋白 (Keller et al., 2007)。在另一个实施例中, 表面抗原选自CD70分子、癌胚抗原 (CEA)、EGFR、EGFRvIII及其他变体、Fas配基、TRAIL、转铁蛋白受体、p38.5、p97和HSP72的组。另外, 肿瘤特异性微泡可以以缺少表面标志物 (如CD80和CD86) 为特征。

[0127] 可以通过例如, 使用对所期望表面抗原特异的抗体、适体、适体类似物或分子印迹聚合物实现对来自特定细胞类型的微泡的分离。在一种实施方式中, 所述表面抗原对癌类型特异。在另一种实施方式中, 所述表面抗原对不必是癌性的细胞类型特异。在美国专利 No. 7198923 中提供了基于细胞表面抗原的微泡分离方法的一个实例。例如, 如在美国专利 No. 5840867 和 5582981、W0/2003/050290 以及 Johnson 等人的出版物 (Johnson et al., 2008) 中所描述的, 适体以及它们的类似物特异地结合表面分子并且可以用作用于收集细胞类型特异性微泡的分离工具。例如, 如在美国专利 No. 6525154、7332553 和 7384589 以及 Bossi 等人的出版物 (Bossi et al., 2007) 中所描述的, 分子印迹聚合物还特异地识别表面分子并且是用于回收和分离细胞类型特异性微泡的工具。以上每篇参考文献以对这些方法的教导通过引用并入本文。

[0128] 在分析前, 从外来体提取核酸可能是有益的或是另外所希望的。可以使用本领域中熟知的任何数量的程序从微泡中分离核酸分子, 对特定生物样本选择适合的具体分离程序。在本文的实施例部分中提供了提取方法的实例。在一些情况下, 使用一些技术也可能在不从微泡进行提取的情况下进行核酸分析。

[0129] 在一种实施方式中, 在不进行扩增步骤下直接分析提取的核酸, 包括DNA和/或RNA。可以使用不同的方法进行直接分析, 所述方法包括, 但不限于, 纳米弦技术 (nanosting technology)。纳米弦技术通过将颜色编码的荧光报告子连接到各个靶分子上从而使得能够鉴别和定量生物样本中的单个靶分子。该方法与通过扫描条形码测量库存量的概念类似。可以用数百个或甚至数千个不同的代码制定报告子从而允许高度复杂的分析。在Geiss等人的出版物 (Geiss et al., 2008) 中描述了该技术, 并且该教导的内容通过

引用并入本文。

[0130] 在另一种实施方式中,在分析前对微泡的核酸进行扩增可能是有益的或是另外所希望的。核酸扩增的方法是本领域是常用的并且一般是已知的,在本文中描述了核酸扩增方法的多个实例。如果期望,可以进行扩增从而使其为定量的。定量扩增将允许定量确定各种核酸的相对量以生成如下所描述的谱图。

[0131] 在一种实施方式中,提取的核酸为RNA。然后,在进一步扩增前优选地将RNA反转录到互补DNA中。这样的反转录可以单独进行或结合扩增步骤进行。结合反转录和扩增步骤的方法的一个实例为反转录聚合酶链反应(RT-PCR),它可以进一步修改为定量的,例如,如美国专利No.5639606中所描述的定量RT-PCR,其所教导的内容通过引用并入本文。

[0132] 核酸扩增方法包括,但不限于,聚合酶链反应(PCR)(美国专利No.5219727)和它的改变形式,如原位聚合酶链反应(美国专利No.5538871)、定量聚合酶链反应(美国专利No.5219727)、巢式聚合酶链反应(美国专利No.5556773)、自主序列复制和它的改变形式(Guatelli et al.,1990)、转录扩增系统和它的改变形式(Kwoh et al.,1989)、Qb复制酶法和它的改变形式(Miele et al.,1983)、冷-PCR(Li et al.,2008)或任何其他核酸扩增方法,随后使用本领域技术人员熟知的技术检测扩增的分子。如果诸如核酸的分子以极低的数目存在,则设计用于检测核酸分子的那些检测方案是特别有用的。以上参考文献以其对这些方法的教导通过引用并入本文。

[0133] 微泡中存在的核酸的分析为定量的和/或定性的。对于定量分析,使用本领域已知的方法(如下所述)测量微泡内所关心的特异性核酸的相对或绝对量(表达水平)。对于定性分析,使用本领域已知的方法(如下所述)鉴别微泡内所关心的特异性核酸的种类(野生型或变体)。

[0134] 在本文中,使用“遗传畸变”表示微泡内的核酸量以及核酸变体。具体地,遗传畸变包括但不限于基因(例如,致癌基因)或一组基因的过表达、基因(例如,肿瘤抑制基因如p53或RB)或一组基因的欠表达(under-expression)、基因或一组基因拼接变体的替代生产、基因拷贝数变体(CNV)(例如,DNA双微体(double minutes))(Hahn,1993)、核酸修饰(例如,甲基化、乙酰化和磷酸化)、单核苷酸多态性(SNP)、染色体重排(例如,倒转、缺失和重复)以及基因或一组基因的突变(插入、缺失、重复、错义、无义、同义或任何其他核苷酸变化),在许多情况下,这些突变最终影响基因产物的活力和功能,导致产生替代性转录拼接变体和/或基因表达水平变化。

[0135] 可以通过熟练技术人员已知的多种技术确定这些遗传畸变。例如,可以通过微阵列分析(美国专利No.6913879、7364848、7378245、6893837和6004755)和定量PCR确定核酸表达水平、替代性拼接变体、染色体重排和基因拷贝数。尤其是,可以使用Illumina Infinium II全基因组基因分型测定或Agilent人类基因组CGH微阵列检测拷贝数变化(Steemers et al.,2006)。可以通过,例如,美国专利No.7186512和专利公开WO/2003/023065中所描述的方法测定核酸修饰。具体地,可以通过Illumina DNA甲基化OMA003癌板(Illumina DNA Methylation OMA003Cancer Panel)确定甲基化谱。可以通过使用等位基因特异探针的杂交、酶促突变检测、错配异源双链体(heteroduplex)的化学切割(Cotton et al.,1988)、错配碱基的核糖核酸酶切割(Myers et al.,1985)、质谱法(美国专利No.6994960、7074563和7198893)、核酸测序、单链构型多态性(SSCP)(Orita et al.,

1989)、变性梯度凝胶电泳 (DGGE) (Fischer and Lerman,1979a;Fischer and Lerman, 1979b)、温度梯度凝胶电泳 (TGGE) (Fischer and Lerman,1979a;Fischer and Lerman, 1979b)、限制性片段长度多态性 (RFLP) (Kan and Dozy,1978a;Kan and Dozy,1978b)、寡核苷酸连接测定 (OLA)、等位基因特异性PCR (ASPCR) (美国专利No.5639611)、连接链反应 (LCR) 及其改变形式 (Abravaya et al.,1995;Landegren et al.,1988;Nakazawa et al., 1994)、流式细胞异源双链分析 (WO/2006/113590) 以及它们的组合/改变形式来检测SNP和突变。显著地,可以通过基因表达系列分析 (SAGE) 技术确定基因表达水平 (Velculescu et al.,1995)。一般地,在多个出版物中报道了分析遗传畸变的方法,它并不限于本文所引用的那些方法,并且这些方法对熟练专业人员来说是可用的。适当的分析方法将取决于具体的分析目标、患者的病况/病史以及要检测、监测或治疗的特定的癌、疾病或其他医学病况。以上参考文献以其对这些方法的教导通过引用并入本文。

[0136] 已鉴别出导致和/或有助于癌初始产生或发展的各种各样的遗传畸变。在表4(不同类型的癌)和表6(胰腺癌)中提供了通常在癌中上调(即过表达)的基因的实例。表8中提供了在脑肿瘤中上调的微小RNA的实例。在本发明的一种实施方式中,表4和/或表6中所列的基因以及表8中所列的微小RNA的核酸表达水平提高。表5(不同类型的癌)和表7(胰腺癌)中提供了通常在癌中下调(例如,欠表达)的基因的实例。表9中提供了在脑肿瘤中下调的微小RNA的实例。在本发明的一种实施方式中,表5和/或表7中所列的基因以及表9中所列的微小RNA的核酸表达水平降低。在(Furnari et al.,2007)中综述了通常在脑肿瘤中欠表达或过表达的基因的实例,并且该主题内容作为参考并入本文。对于脑肿瘤的发展,RB和p53通常为下调以降低它们的肿瘤抑制活力。因此,在这些实施方式中,可以使用其失调表达水平对癌类型特异的基因和/或微小RNA的核酸表达水平是否提高或降低,来指示受试者中是否存在该类型的癌。

[0137] 同样地,还可以在来自受试者体液的微泡内分析核酸变体,例如,DNA或RNA修饰、单核苷酸多态性 (SNP) 和突变(例如,错义、无义、插入、缺失、重复),其中的受试者包括怀孕的雌性动物,其中来源于胎儿的微泡可以存在于血清以及羊水中。表3提供了非限制性实例。在另一实施方式中,核苷酸变体位于EGFR基因中。在另一实施方式中,核苷酸变体为EGFRvIII突变/变体。在本领域中,术语“EGFR”、“表皮生长因子受体”和“ErbB1”可互换使用,例如,如在Carpenter的论文(Carpenter,1987)中所描述的。对于脑肿瘤的发展,RB、PTEN、p16、p21和p53经常突变以降低它们的肿瘤抑制活力。在Furnari等人的论文(Furnari et al.,2007)中讨论了特定形式脑肿瘤中的特异性突变的实例,并且该主题内容作为参考并入本文。

[0138] 另外,最近已在一些正在进行的研究项目中鉴别出与癌有关的更多的遗传畸变。例如,癌症基因组谱 (Cancer Genome Atlas,TCGA) 计划正在探索与人癌症有关的基因组变化的谱图。该项目以及其他类似研究工作的结果已经发表并且作为参考并入本文 (Jones et al.,2008;McLendon et al.,2008;Parsons et al.,2008;Wood et al.,2007)。具体地,这些研究项目已鉴别了在人成胶质细胞瘤、胰腺癌、乳腺癌和/或结直肠癌中的遗传畸变,如突变(例如,错义、无义、插入、缺失和重复)、基因表达水平变化 (mRNA或微小RNA)、拷贝数变化和核酸修饰(例如,甲基化)。表11和表12(成胶质细胞瘤)、表13(胰腺癌)、表14(乳腺癌)和表15(结直肠癌)中列出了在这些癌中最经常突变的基因。这些基因中的遗传畸变,

以及事实上在癌中含有任何遗传畸变的任何基因,均为可以选择用于通过本文所述方法诊断和/或监测癌的靶标。

[0139] 通过对微泡内的核酸实施核苷酸变体筛选可以实现对一种或多种核苷酸变体的检测。根据熟练专业人员所确定必需或期望的,该筛选可以是宽泛的或狭窄的。它可以是宽泛的筛选(建立该筛选以检测已知与一种或多种癌或疾病状况有关的基因中的所有可能的核苷酸变体)。在怀疑或已知存在一种特定癌或疾病的情况下,则可以将所述筛选特定于该癌或疾病。一个实例为脑肿瘤/脑癌筛选(例如,建立该筛选以检测与脑癌各种临床特定亚型或该癌的已知抗药性或药物敏感性突变有关的基因中的所有可能核苷酸变体)。

[0140] 在一种实施方式中,分析是微泡中存在的特定核酸的量(水平)的谱图,本文中称为微泡的“定量核酸谱”。在另一实施方式中,该分析是微泡(野生型以及变体)中存在的特定核酸种类的谱,本文中称为“核酸种类谱图”。本文中用于提及这些谱图类型的组合的术语为“遗传谱”,其提及对核苷酸物质、变体是否存在以及核酸水平是否提高或降低的确定。

[0141] 一旦产生后,将微泡的这些遗传谱与健康正常个体中预期的或来源健康正常个体其他方面的那些遗传谱进行比较。谱图可以是基因组范围的谱图(建立该谱图以检测所有可能的表达基因或DNA序列)。它也可以是较狭窄的,如癌范围的谱图(建立该谱图以检测所有可能的基因或来源于该基因的核酸,或已知与一种或多种癌有关的基因)。在怀疑或已知存在一种特定癌的情况下,可以将谱图特定于该癌(例如,建立该谱图以检测所有可能的基因或来源于该基因并且与该癌的各种临床特定亚型或该癌已知抗药性或敏感性突变有关的核酸)。

[0142] 可以由熟练专业人员选择要扩增和/或分析的核酸。可以扩增和/或分析外来体的全部核酸内含物或仅扩增和分析特定核酸的亚组,其中的核酸可能或怀疑受到所存在的疾病或其他医学病况(如癌)的影响。对所分析微泡核酸中的核酸畸变的鉴别可以用于诊断受试者是否患有疾病,如与该畸变有关的癌、遗传病或病毒感染。例如,对癌特异性基因的一种或多种核酸变体(例如,EGFRvIII突变)是否存在的分析可以指示该个体中癌的存在性。可替换地或另外地,对核酸针对癌特异性核酸水平的提高或降低的分析可以指示该个体中癌的存在性(例如,EGFR核酸的相对提高,或肿瘤抑制基因如p53的相对降低)。

[0143] 在一种实施方式中,通过对微泡中核酸的分析检测了与疾病(如癌)有关的基因突变(例如,经由核苷酸变体,过表达或欠表达),其中的核酸来源于细胞起源中的基因组本身或来源于通过病毒引入的外源基因。由于预期能够产生在疾病诊断和预后中有用的信息,因此该核酸序列可以是完整的或部分的。该序列对实际基因或转录序列可以是正义的或反义的。熟练专业人员将能够根据微泡中可能存在的正义或反义核酸来设计核苷酸差异的检测方法。许多这样的方法包括对核苷酸序列特异性的探针的使用,其中的核苷酸序列为直接侧连或含有核苷酸差异。具有基因序列和该基因内核酸变体位置的知识的熟练专业人员可以设计这样的探针。如本领域和本文中所述的,这样的探针可以用于分离、扩增和/或实际杂交以检测该核酸变体。

[0144] 可以采用各种各样的方式来确定来自受试者的微泡内的核酸中是否存在特定核苷酸变体或多个变体。各种各样的方法可用于该分析,其包括,但不限于,PCR、用等位基因特异性探针的杂交、酶促突变检测、错配的化学切割、质谱法或DNA测序(包括微测序)。在特定的实施方式中,可以两种形式实施用等位基因特异性探针的杂交:1)结合到固相(玻璃、

硅、尼龙膜)的等位基因特异性寡核苷酸和在溶液中的标记样本,如在许多DNA芯片应用中,或2)在溶液中的结合样本(通常为克隆的DNA或PCR扩增的DNA)和标记的寡核苷酸(等位基因特异性或短的以允许通过杂交测序)。诊断性测试可以包括通常在固体载体上的一组差异,其使得能够同时确定多于一个的差异。在另一实施方式中,确定微泡核酸中存在至少一种核酸差异需要单体型分析试验(haplotyping test)。确定单体型的方法是本领域技术人员已知的,例如在W000/04194中。

[0145] 在一种实施方式中,确定是否存在核酸变体涉及通过一些方法确定变体位点或多个位点(序列内的核酸与标准出现差异的确切位置)的序列,其中的方法例如为聚合酶链反应(PCR)、链终止DNA测序(美国专利No.5547859)、微测序(Fiorentino et al.,2003)、寡核苷酸杂交、焦磷酸测序(pyrosequencing)、Illumina基因组分析仪、深度测序、质谱法或其他核酸序列检测方法。用于检测核酸变体的方法是本领域熟知的并且在W0 00/04194中公开,该专利作为参考并入本文。在示例性方法中,诊断测试包括对所期望基因序列中跨过一个或多个已知变体的DNA或RNA(通常在将RNA转换为互补DNA之后)的片段进行扩增。接着,为了鉴别扩增片段中的核苷酸变体,对该扩增片段进行测序和/或进行电泳。

[0146] 在一种实施方式中,本发明提供了一种对在如本文所述的分离的微泡核酸筛选核苷酸变体的方法。这可以通过例如PCR实现,或可替换地,可以在连接链式反应(LCR)中实现(Abravaya et al.,1995;Landegren et al.,1988;Nakazawa et al.,1994)。对于所关心基因中的点突变的检测,LCR可以是特别有用的(Abravaya et al.,1995)。LCR方法包括以下步骤:设计用于扩增靶序列的简并引物,该引物对应于与所关心基因对应的核酸的一个或多个保守区,使用从微泡获得的核酸作为模板用所述引物扩增PCR产物并分析该PCR产物。微泡核酸的PCR产物与对照样本(具有或不具有核苷酸变体)的比较指示该微泡核酸中的变体。根据对照,改变可以是微泡核酸中存在或不存在核苷酸变体。

[0147] 可以使用能够按照扩增产物尺寸对它们进行分离的任何方法实施扩增产物分析,包括自动和手动凝胶电泳、质谱法等。

[0148] 可替换地,可以使用SSCP、DGGE、TGGE、化学切割、OLA、限制性片段长度多态性以及杂交(例如,核酸微阵列),基于序列差异性对扩增产物进行分析。

[0149] 核酸分离、扩增和分析的方法对本领域技术人员来说是常规的,并且可以在,例如Molecular Cloning:A laboratory Manual(3-Volume Set)Ed.Joseph Sambrook,David W.Russel and Joe Sambrook,Cold Spring Harbor Laboratory,3rd edition(January 15,2001),ISBN:0879695773中查找到方案的实例。PCR扩增中所使用方法的特别有用的方案来源是PCR Basics:From Background to Bench by Springer Verlag;1<sup>st</sup> edition(October 15,200),ISBN0387916008。

[0150] 由于已知肿瘤细胞以及一些正常细胞将微泡脱落到体液中并且如本文所证明的,这些微泡内的遗传畸变反映了肿瘤细胞内的畸变,因此可以利用微泡来实施自肿瘤活检样本上进行的多种诊断方法。此外,使用微泡的诊断方法具有直接在肿瘤活检样本上实施的诊断方法所不具有的特征。例如,与肿瘤/癌核酸采样的其他形式不同,微泡核酸分析的一个具体优势是对来源于个体中肿瘤或遗传学非均匀肿瘤所有病灶的肿瘤/癌核酸进行分析的可利用性。活检样本是受限的,因为它们仅提供关于获得的活组织检查的肿瘤的特定病灶的信息。体内或甚至单个肿瘤内发现的不同肿瘤/癌性病灶经常具有不同的遗传谱并且

在标准活组织检查中得不到分析。然而,对来自个体的微泡核酸的分析估计可能提供个体内所有病灶的采样。这提供了有关推荐治疗、治疗有效性、疾病预后和疾病复发分析的重要信息,而简单的活组织检查不能提供这些信息。

[0151] 通过本文所描述的方法,对与特定疾病和/或医学病况有关的遗传畸变的鉴别也可以用于诊断患有疾病或其他医学病况(如癌)的个体的预后和治疗决定。疾病和/或医学病况的遗传基础的鉴别提供了指导治疗该疾病和/或医学病况的有用信息。例如,已证明化学疗法的多种形式对具有特定遗传异常/畸形的癌更有效。一个实例为使用如激酶抑制剂吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)的药物靶向治疗EGFR的有效性。已表明这样的治疗对EGFR基因在EGFR蛋白激酶结构域中具有特定核苷酸突变的癌细胞更有效(美国专利公开20060147959)。换言之,在EGFR核酸信息的激酶结构域中存在至少一个鉴别的核苷酸变体,表明患者可能受益于使用EGFR靶向化合物吉非替尼或厄洛替尼的治疗。由于已经证明从体液中的微泡分离出了肿瘤来源的EGFR转录本,因此可以通过本文所述的方法在微泡中存在的核酸中鉴别这样的核苷酸变体。

[0152] 还发现其他基因中的遗传畸变影响治疗有效性。如在Furnari等人的出版物(Furnari et al.,2007)中所公开的,在各种各样的基因中的突变影响在治疗脑肿瘤的化学疗法中使用的特定药物的有效性。对微泡内核酸中的这些遗传畸变的鉴别将指导适当治疗计划的选择。

[0153] 同样地,本发明的多个方面涉及用于监测受试者的疾病(例如,癌)发展的方法,还涉及用于监测个体的疾病复发的方法。这些方法包括以下步骤:如本文所讨论的从个体体液中分离微泡,并且如本文所讨论的分析微泡内的核酸(例如,形成该微泡的遗传谱)。使用某个遗传畸变/谱的存在性/不存在性来指示如本文所讨论的受试者中该疾病(例如,癌)的存在性/不存在性。随时间周期性地实施该过程并检查结果以监测该疾病的发展或消退,或确定该疾病的复发。换句话说,遗传谱的变化表明受试者的疾病状态的变化。从受试者中采集微泡样本以进行微泡分离和分析之间花费的时间段将取决于受试者的情况并且由熟练的专业人员决定。当分析来自与受试者所进行的疗法有关的基因的核酸时,这样的方法将证明是极其有利的。例如,可以监测该疗法所靶向的基因的突变发展,其中的突变使其对疗法产生耐受性,此时可以相应地改变疗法。所监测的基因还可以是指示对特定疗法产生特定反应的基因。

[0154] 本发明的多个方面还涉及这样的事实,即各种各样的非癌性疾病和/或医学病况也具有遗传联系和/或原因,并且这样的疾病和/或医学病况同样可以通过本文所述的方法进行诊断和/或监测。许多这样的疾病在本质上为代谢性、传染性或退变性的。一种这样的疾病为糖尿病(例如,尿崩症),其中加压素2型受体(V2R)发生改变。另一种这样的疾病为肾纤维化,其中胶原、纤连蛋白和TGF- $\beta$ 的基因的遗传谱发生改变。通过本文所述的方法同样可以检测由于药物滥用(例如,类固醇或药物使用)、病毒和/或细菌感染以及遗传病状态所造成的遗传谱的变化。

[0155] 本文所描述的发明可应用的疾病或其他医学病况包括,但不限于,肾病、尿崩症、I型糖尿病、II型糖尿病、肾病性肾小球肾炎、细菌或病毒性肾小球肾炎、IgA肾病、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein Purpura)、膜性增生性肾小球肾炎、膜性肾病、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、肾病综合征微小病变性疾病、局灶性肾小球硬化症及相关病症、急

性肾衰竭、急性小管间质性肾炎、肾盂肾炎 (pyelonephritis)、泌尿生殖道炎性疾病 (GU tract inflammatory disease)、初期子痫 (Pre-clampsia)、肾移植排斥、麻痺病、反流性肾病 (reflux nephropathy)、肾石病、遗传性肾病、髓质囊性病 (medullar cystic)、髓状海绵病 (medullar sponge)、多囊性肾病、常染色体显性多囊性肾病、常染色体隐性多囊性肾病、结节性硬化、希林二氏病 (von Hippel-Lindau disease)、家族性肾小球薄基底膜病、III型胶原肾小球病、纤连蛋白肾小球病、阿尔波特氏综合征 (Alport's syndrome)、法布里病 (Fabry's disease)、指甲膝盖综合征 (Nail-Patella Syndrome)、先天性泌尿异常、单克隆丙种球蛋白病、多发性骨髓瘤、淀粉样变性病和相关病症、热性疾病、家族性地中海热、HIV 感染-AIDS、炎性疾病、系统性血管炎、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、多动脉炎、坏死性和新月体肾小球肾炎、多肌炎-皮肤肌炎、胰腺炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、痛风、血液病症、镰刀细胞病、血栓性血小板减少性紫癜、范科尼综合征 (Fanconi's syndrome)、移植、急性肾损伤、过敏性肠道综合征、溶血尿毒症综合征、急性肾皮质坏死、肾血栓、创伤和手术、大面积损伤、燃烧、腹部和血管手术、麻醉诱发、药物使用或药物滥用的副作用、循环疾病性心肌梗塞、心力衰竭、周围性血管疾病、高血压、冠心病、非动脉粥样硬化性心血管疾病、动脉粥样硬化性心血管疾病、皮肤病、牛皮癣、系统性硬化病、呼吸道疾病、COPD (慢性阻塞性肺病)、阻塞性睡眠呼吸暂停、高海拔缺氧症或内分泌病、肢端肥大症、糖尿病或尿崩症。

[0156] 根据对多种因素中的一个或多个的分析,由熟练的专业人员对分离微泡的个体进行选择。所考虑的这些因素为受试者是否具有特定疾病(例如,癌)的家族史、是否对该疾病具有遗传易患性、是否由于家族史、遗传易患性、指示易患性的其他疾病或体征或环境原因而具有高患病风险。环境原因包括生活方式、对造成或有助于该疾病的试剂的暴露,如在空气、土地、水或饮食中暴露。另外,之前已患有该疾病、在治疗前或治疗后诊断为该疾病、目前正在治疗该疾病(正在进行疗法)以及正在从该疾病中缓解或恢复都是选择实施所述方法的个体的原因。

[0157] 在分析步骤前,可选地利用选择基因或核酸以进行分析的其他额外步骤实施本文所描述的方法。这种选择可以基于受试者的任何易患性(趋向, predisposition)、或任何之前的暴露或诊断或受试者经历的或同时进行的治疗性治疗。

[0158] 诊断、监测或其他方式测定谱图的癌可以是任何种类的癌。这包括但不限于上皮细胞癌,如肺、卵巢、子宫颈、子宫内膜、乳腺、脑、结肠和前列腺癌。还包括胃肠癌、头颈癌、非小细胞肺癌、神经系统癌、肾癌、视网膜癌、皮肤癌、肝癌、胰癌、生殖泌尿癌和膀胱癌、黑色素瘤和白血病。另外,本发明的方法和组合物同样可应用于个体中非恶性肿瘤的检测、诊断和预后(例如,神经纤维瘤、脑脊膜瘤和许旺氏细胞瘤)。

[0159] 在一种实施方式中,所述癌为脑癌。在本领域中,脑肿瘤和脑癌的类型是熟知的。神经胶质瘤是由脑神经胶质(支持性的)组织引起的肿瘤的通称。神经胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤。星形细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤以及两种或更多种细胞类型混合的肿瘤(称作混合性胶质细胞瘤)是最常见的神经胶质瘤。以下是脑肿瘤的其他常见类型:听神经瘤(神经鞘瘤、许旺氏细胞瘤、神经鞘瘤 (Neurinoma))、腺瘤、星形细胞瘤、低级星形细胞瘤、巨细胞星形细胞瘤、中级和高级星形细胞瘤、再发性肿瘤、脑干神经胶质瘤、脊索瘤、脉络丛乳头状瘤、CNS淋巴瘤(原发性恶性淋巴瘤)、囊肿、皮样囊肿、表皮样囊肿、颅咽管瘤、室

管膜瘤、间变性室管膜瘤、神经节细胞瘤(节细胞神经瘤)、神经节神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、恶性星形细胞瘤、神经胶质瘤、成血管细胞瘤、不宜手术的脑肿瘤、淋巴瘤、髓母细胞瘤(MDL)、脑膜瘤、转移性脑肿瘤、混合性胶质细胞瘤、神经纤维瘤、少突神经胶质瘤、视神经胶质瘤、松果体区肿瘤、垂体腺瘤、PNET(原始神经外胚层瘤)、脊髓肿瘤、亚室管膜瘤和结节性硬化(布尔讷维氏病(Bourneville's Disease))。

[0160] 除鉴别先前已知的核酸畸变(由于与疾病有关)之外,本发明的方法可以用于鉴别先前未鉴别的核酸序列/修饰(例如,转录后修饰),所述核酸序列/修饰的畸变与某种疾病和/或医学病况有关。这是通过以下步骤完成的,例如,分析来自患有指定疾病/医学病况(例如,癌的临床类型和亚型)的一位或多位受试者体液的微泡内的核酸并且与未患有给定疾病/医学病况的一位或多位受试者的微泡内的核酸进行比较以鉴别它们核酸内含物的差异。该差异可以是任何遗传畸变,其包括但不限于,核酸的表达水平、可替换的拼接变体、基因拷贝数变体(CNV)、核酸的修饰、单核苷酸多态性(SNP)和核酸突变(插入、缺失或单核苷酸改变)。一旦对某种疾病鉴别出了特定核酸遗传参数的差异,则可以进行涉及临床和统计显著数目的受试者的进一步研究以建立该特定核酸遗传畸变与该疾病之间的相关性。如熟练专业人员所确定为适当的,可以通过本文所描述的一种或多种方法进行遗传畸变分析。

[0161] 作为递送载体的外来体

[0162] 本发明的多个方面还涉及本文所述的实际微泡。在一种实施方式中,本发明是一种如本文所描述的分离的微泡,其分离自个体。在一种实施方式中,通过个体脑内的细胞(例如,肿瘤或非肿瘤细胞)产生了微泡。在另一实施方式中,如本文所述的,从个体体液分离了微泡。本文描述了分离方法。

[0163] 本发明的另一个方面涉及以下发现,即从人成胶质细胞瘤细胞中分离的微泡含有mRNA、miRNA和血管生成蛋白。原代人脑内皮细胞经由内吞机制吸收这样的成胶质细胞瘤微泡,并且在那些细胞中翻译掺入到该微泡中的报告蛋白mRNA。这表明微泡所传递的信息可以改变靶细胞(吸收微泡的细胞)的遗传和/或翻译谱。所述微泡还含有已知在成胶质细胞瘤中含量富含的miRNA(Krichevsky et al, manuscript in preparation)。因此,来源于成胶质细胞瘤肿瘤的微泡可以作为mRNA、miRNA和蛋白质的递送载体起作用,其可以经由递送特定mRNA物质而改变其他细胞的翻译状态、促进内皮细胞的血管生成并且刺激肿瘤生长。

[0164] 在一种实施方式中,在将供体受试者体液递送到受体受试者前,将微泡从所述体液中消除。供体受试者可以是具有不可检测的肿瘤的受试者,并且体液中的微泡来源于肿瘤。由于微泡中的遗传材料和蛋白质可以促使受体受试者中细胞无限制的生长,因此如果不除去供体体液中的肿瘤微泡,则它们将是有害的。

[0165] 同样,本发明的另一个方面为本文所鉴别的微泡将核酸递送到细胞的应用。在一种实施方式中,细胞位于个体的体内。该方法包括将含有核酸的微泡或产生这样的微泡的细胞给予个体以使微泡接触和/或进入该个体的细胞。将核酸递送至其的细胞称为靶细胞。

[0166] 可以遗传改造微泡以含有其天然不包含的核酸(即,对微泡正常内含物来说是外源的)。这可以通过将核酸物理插入到微泡中来完成。可替换地,可以遗传改造细胞(例如,在培养基中生长的细胞)以将一个或多个特定核酸靶向至外来体中,并且可以从该细胞分离外来体。可替换地,可以将遗传改造的细胞本身给予所述个体。

[0167] 在一种实施方式中,产生用于给予的外来体的细胞与靶细胞在体内具有相同或类

似的来源或位置。也就是说,对于将微泡递送到脑细胞来说,产生微泡的细胞将是脑细胞(例如,在培养基中生长的原代细胞)。在另一实施方式中,产生外来体的细胞与靶细胞相比为不同的细胞类型。在一种实施方式中,产生外来体的细胞为在体内位于靶细胞附近的类型。

[0168] 可以经由外来体被递送至细胞的核酸序列可以是RNA或DNA,并且可以是单链或双链的,并且可以选自包括以下的组:编码所关心蛋白质的核酸、寡核苷酸、核酸类似物,例如,肽-核酸(PNA)、假互补PNA(pc-PNA)、锁核酸(LNA)等。这些核酸序列包括,例如,但是不局限于,编码蛋白质的核酸序列(例如,作为翻译抑制物的蛋白)、反义分子、核糖酶、小抑制性核酸序列、例如,但是不局限于RNAi、shRNA、siRNA、miRNA、反义寡核苷酸和它们的组合。

[0169] 将从细胞类型中分离的微泡递送到受体受试者。所述微泡可能使受体受试者医学上受益。例如,肿瘤外来体的血管生成和前增殖(pro-proliferation)作用可能有助于受体受试者中受损组织的再生。在一种实施方式中,递送方式为通过体液输注,其中在将来自供体受试者的体液递送到受体受试者前,将微泡加入到所述体液中。

[0170] 在另一实施方式中,微泡是适合给予给受试者(例如,本文所述方法中的受试者)的成分(例如,药用制剂中的活性成分)。通常,这包括用于活性成分的药用载体。具体载体将取决于多种因素(例如,给药途径)。

[0171] “药用载体”是指混合靶向递送组合物和/或将其递送至受试者的任何药学上可接受的方式。这包括药用材料、组合物或载体,如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料,涉及将主题试剂从一个器官或身体部分携带或递送到另一个器官或身体部分。每种载体必须是在与制剂其他成分相容的意义上是“可接受的”并且与对受试者(例如,人)给药是兼容的。

[0172] 对受试者的给药可以是系统的或局部的。这包括但不限于,通过将活性化合物递送至受试者中所期望位置的任何适合途径,将活性化合物(例如,药物制剂中的)分散、递送或施加至受试者,包括通过肠胃外或口服途径、肌肉注射、皮下/皮内注射、静脉注射、含服给药、透皮递送以及通过直肠、结肠、阴道、鼻内或者呼吸道途径施用等方式给药。

[0173] 应理解,本发明不局限于本文中所描述的特定方法、方案和试剂,并且同样可以改变。本文中所使用的术语仅用于描述具体实施方式的目的,而不用于限制本发明的范围,该范围仅由本发明的权利要求限定。

[0174] 在一个方面,本发明涉及本文中所描述的组合物、方法及其各自的成分,它们对本发明是必要的,但是对未指明元件(组分,element)的包括是开放的,必要或不必要的(“包括”)。在一些实施方式中,要包括在所述组合物、方法或它们各自成分的描述中的其他元件限于不实质性地影响本发明的基本和新颖特征的那些元件(“基本由...组成”)。这同样适用于所描述的方法的步骤以及其中的组合物和成分。在其他实施方式中,本文中所描述的发明、组合物、方法和它们各自的成分用来排除认为不是该成分、组合物或方法的必要要素的任何元件(“由...组成”)。

[0175] 实施例

[0176] 实施例1-7:肿瘤细胞脱落的微泡,其含有RNA,包括mRNA和微小RNA,并且这些微泡含有体液中超过90%的胞外RNA。

[0177] 实施例1:从原代人成胶质细胞瘤细胞脱落的微泡。

[0178] 通过手术切除术获得成胶质细胞瘤组织,解离肿瘤细胞并进行单层培养。具体地,直接从手术中取得来自神经病理学家诊断为多形性成胶质细胞瘤的患者的脑肿瘤试样并将其置于冷的无菌神经基础培养基(Invitrogen,Carlsbad,CA,USA)。在手术后1小时内使用神经组织解离试剂盒(Miltenyi Biotech,Berisch Gladbach,Germany)将该试样解离成单细胞并在添加了青霉素-链霉素(分别为 $10\text{IU mL}^{-1}$ 和 $10\mu\text{g mL}^{-1}$ ,Sigma-Aldrich,St Louis,MO,USA)的DMEM 5% dFBS上铺板。由于在通常用于培养细胞的胎儿牛血清(FBS)中可以找到微泡并且这些微泡含有相当大量的mRNA和miRNA,因此使肿瘤细胞在含有除去了微泡的FBS(dFBS)的培养基中生长是重要的。发现培养的获自三种成胶质细胞瘤肿瘤的原代细胞在早期传代和晚期传代产生微泡(传代是根据细胞分裂所定义的细胞代,它是常见的细胞培养技术并且是保持细胞存活所必需的)。通过扫描电子显微镜(图1a和1b)以及透射电子显微镜(图1f)能够检测微泡。简要地说,将人成胶质细胞瘤细胞置于鸟氨酸涂敷的盖片上,并用 $0.5\times$ Karnovskys固定剂固定,然后用PBS清洗 $2\times 5$ 分钟(清洗两次,每次5分钟)。细胞在35%EtOH  $2\times 10\text{min}$ 、50%EtOH  $2\times 10\text{min}$ 、70%EtOH  $2\times 10\text{min}$ 、95%EtOH  $2\times 10\text{min}$ 、以及100%EtOH  $4\times 10\text{min}$ 中脱水。然后将这些细胞转移到Tousimis SAMDR1-795半自动临界点干燥器中进行临界点干燥(critical point drying),接着在GATAN 618型高分辨离子束涂布器中用铬涂覆。如图1a和1b所示,用尺寸在约50-500nm变化的微泡覆盖肿瘤细胞。

[0179] 实施例2:成胶质细胞瘤微泡含有RNA。

[0180] 为了分离微泡,将第1-15代的成胶质细胞瘤细胞在不含微泡的培养基(含有5% dFBS的DMEM,其中dFBS是通过在 $110,000\times g$ 超离心16小时以除去牛微泡制备的)中培养。48小时后,收获了来自4000万细胞的条件培养基。通过差速离心纯化微泡。具体地,将成胶质细胞瘤条件培养基在 $300\times g$ 离心10分钟以消除任何细胞污染物。将上清液在 $16500\times g$ 进一步离心20分钟,并通过 $0.22\mu\text{m}$ 过滤器(或滤膜)过滤。接着,以 $110,000\times g$ 超离心70分钟使微泡成颗粒(或沉淀)。将微泡颗粒在13ml的PBS中清洗,再次成粒并重新悬浮于PBS中。

[0181] 使用DC蛋白质测定(Bio-Rad,Hercules,CA,USA)测量分离的微泡的总蛋白质含量。

[0182] 对于RNA从微泡中的提取来说,将最终浓度为 $100\mu\text{g/ml}$ 的RNA酶A(Fermentas,Glen Burnie,MD,USA)加入微泡悬液并在 $37^\circ\text{C}$ 培育15分钟以除去微泡外部的RNA,从而确保所提取的RNA来自微泡的内部。接着,根据生产商的规程使用MirVana RNA分离试剂盒(Ambion,Austin TX,USA)从微泡提取总RNA。根据生产商的规程用DNA酶处理后,使用纳滴(nanodrop)ND-1000仪(Thermo Fischer Scientific,Wilmington,DE,USA)对总RNA进行定量。

[0183] 发现成胶质细胞瘤微泡含有RNA和蛋白质,其比值为约1:80( $\mu\text{gRNA}:\mu\text{g蛋白质}$ )。在培养的48小时时间后,从微泡中分离的蛋白质和RNA的平均得率为约 $4\mu\text{g}$ 蛋白质和 $50\text{ngRNA}$ /百万细胞。

[0184] 为了证实RNA包含在微泡内部,将微泡暴露于RNA酶A或在RNA提取前进行模拟处理(图1c)。用RNA酶处理后,RNA含量的减少从未超过7%。因此,看起来几乎所有来自培养基的胞外RNA都包含在微泡内,并因而通过周围的液胞膜而保护所述RNA不受外部RNA酶的作用。

[0185] 使用生化分析仪(Bioanalyzer)分析来自微泡及其供体细胞的总RNA,表明微泡包含与各种各样的mRNA和miRNA相一致的宽范围的RNA尺寸,但是缺乏18S和28S(细胞RNA的核

糖体RNA特征峰) (图1d和1e)。

[0186] 实施例3:微泡含有DNA。

[0187] 为了测试微泡是否还含有DNA,如实施例2所提到的,分离外来体,然后在细胞溶解以释放内含物前用DNA酶进行处理。DNA酶处理步骤是为了除去外来体外部的DNA以使只提取存在于该外来体内部的DNA。具体地,使用购自Ambion的不含DNA的试剂盒按照生产商的建议(产品号#AM1906)进行DNA酶处理。对于DNA纯化步骤,将分离外来体的等分试样在作为MirVana RNA分离试剂盒(Ambion)一部分的300 $\mu$ l溶胞缓冲液中溶解,并且按照生产商的建议使用DNA纯化试剂盒(Qiagen)从细胞溶解混合物中纯化DNA。

[0188] 为了检查所提取的DNA中是否含有常见的基因,使用对GAPDH、人内源性反转录病毒K、腱糖蛋白-c和系-1(Line-1)特异的引物对进行PCR。对于GAPDH基因,使用下列引物:正向3GAPDH新(Forw3GAPDHnew)(SEQ ID NO:1)和反向3GAPDH新(Rev3GAPDHnew)(SEQ ID NO:2)。如果模板为拼接GAPDH cDNA,则该引物对扩增112bp的扩增子,如果模板为未拼接基因组GAPDH DNA,则该引物对扩增216bp的扩增子。在一个实验中,在细胞溶解以进行DNA提取前,用DNA酶处理分离的外来体(图3a)。如所预期的,从来自肿瘤血清(参见图3a中的泳道4)和原代肿瘤细胞(参见图3a中的泳道6)的外来体扩增了所述112bp片段,但是未来自正常人成纤维细胞的外来体(参见图3a中的泳道5)扩增。不能从所有三种来源的外来体扩增所述216bp片段。但是,当使用从成胶质细胞瘤细胞分离的基因组DNA作为模板时,112bp和216bp片段均得到扩增(参见图3a中的泳道3)。因此,拼接的GAPDH DNA存在于分离自肿瘤细胞的外来体内,但是不存在于分离自正常成纤维细胞的外来体内。

[0189] 相反,在另一实验中,在细胞溶解以进行DNA提取前,分离的外来体没有用DNA酶处理(图3b)。从分离自原代黑素瘤细胞的外来体不但扩增了所述112bp片段,而且也扩增了所述216bp片段(参见图3b中的泳道3),表明外来体外部存在已经被反转录的非拼接GAPDH DNA或部分拼接的cDNA。

[0190] 对于人内源性反转录病毒K(HERV-K)基因,使用下列引物:HERVK\_6正向(HERVK\_6Forw)(SEQ ID NO:3)和HERVK\_6反向(HERVK\_6Rev)(SEQ ID NO:4)。引物对扩增172bp扩增子。从被分离并用DNA酶处理的外来体提取DNA,并将其用作用于PCR扩增的模板。如图3c所示,在所有肿瘤和正常人血清外来体中扩增了172bp片段,但是未在正常人成纤维细胞的外来体中扩增。这些数据表明与来自正常人成纤维细胞的外来体不同,肿瘤和正常人血清外来体含有内源性反转录病毒DNA序列。为了检查肿瘤外来体是否还含有转座元件,使用下列细胞系-1特异性引物进行PCR扩增:细胞系1\_正向(Line1\_Forw)(SEQ ID NO:5)和细胞系1\_反向(Line1\_Rev)(SEQ ID NO:6)。由于每种引物含有等量的两种不同的寡核苷酸,因此这两种引物被设计用于检测所有物质中的细胞系-1。对于细胞系1\_正向引物,在用“s”表示的位置处,一个寡核苷酸包含C而另一个寡核苷酸包含G。对于细胞系1\_反向引物,在用“r”表示的位置处,一个寡核苷酸包含A而另一个寡核苷酸包含G。该引物对扩增290bp扩增子。模板为从用DNA酶(如上所述)处理的外来体中提取的DNA。如图3e所示,可以从来自肿瘤细胞和正常人血清的外来体扩增290bp的细胞系-1片段,但是不能从来自正常人成纤维细胞的外来体中扩增。

[0191] 为了测试外来体是否还含有腱糖蛋白-C DNA,使用下列引物对进行PCR:腱糖蛋白C正向(Forw)(SEQ ID NO:7)和腱糖蛋白C反向(Rev)(SEQ ID NO:8)。该引物对扩增197bp扩

增子。模板为从被分离并接着在细胞溶解前用DNA酶处理的外来体中提取的DNA。如图3d所示,在来自肿瘤细胞或正常人血清的外来体中扩增了197bp的髓糖蛋白C片段,但是没有在正常人成纤维细胞的外来体中扩增。因此,髓糖蛋白C DNA存在于肿瘤和正常人血清外来体中,而不存在于正常人成纤维细胞外来体中。

[0192] 为了进一步证实外来体中DNA的存在,使用如上所述的方法从D425髓母细胞瘤细胞提取外来体DNA。具体地,分离外来体,并在细胞溶解前用DNA酶处理。在通过1%琼脂糖凝胶中用溴化乙锭染色进行可视化前,用DNA酶处理或不用DNA酶处理等体积的最终DNA提取物。溴化乙锭是对核酸特异性染色的染料并且可以在紫外光下可视化。如图3f所示,DNA酶处理后溴化乙锭染色消失(参见图3f中的泳道3),而在未处理等分试样中可以可视化强染色(参见图3f中的泳道2)。还在RNA皮可芯片(Agilent Technologies)上分析用和未用DNA酶处理的提取物。如图3g所示,可以容易地在未用DNA酶处理的提取物中检测到单链DNA(参见图3g的上图),但是在使用DNA酶处理的提取物中几乎不能检测到(参见图3g的下图)。

[0193] 为了测试所提取的DNA是否为单链,如上一段所述的,从处理的外来体提取核酸并进一步用RNA酶处理以去除任何RNA污染物。接着,在RNA皮可生化分析仪芯片(RNA pico Bioanalyzer chip)和DNA 1000芯片上分析处理的核酸。RNA皮可芯片仅检测单链核酸。DNA 1000芯片检测双链核酸。如图3h所示,检测到单链核酸(参见上图),但是未检测到双链核酸(参见下图)。因此,包含在肿瘤外来体内的DNA主要为单链DNA。

[0194] 为了证明单链DNA存在于肿瘤细胞中但不存在于正常人成纤维细胞中,从来自成胶质细胞瘤患者血清或正常人成纤维细胞的外来体中提取核酸。细胞溶解前用DNA酶处理外来体,并在分析前用RNA酶处理纯化的核酸。如图3i所示,通过RNA皮可芯片可以检测从成胶质细胞瘤患者血清提取的外来体核酸。相反,从正常人成纤维细胞中仅提取了极少量的单链DNA。

[0195] 因此,发现来自肿瘤细胞和正常人血清的外来体含有单链DNA。由于扩增产物不含有内含子,因此所述单链DNA是反转录产物(图3a和图3b)。已经知晓,肿瘤细胞以及正常祖细胞/干细胞具有活性反转录酶(RT)活力,尽管正常祖细胞/干细胞中反转录酶活力相对地低得多。这种RT活力使得以下结论似乎是合理的,即可以反转录细胞中的RNA转录本并将其作为cDNA包装到外来体中。令人感兴趣地,由于肿瘤细胞通常具有上调的反转录酶活力,因此来自肿瘤细胞的外来体含有更多的对应于肿瘤特异性基因转录本的cDNA。因此,外来体中的肿瘤特异cDNA可以用作不同肿瘤类型的诊断或预后的生物标志物。与使用mRNA作为肿瘤生物标志物相比,使用cDNA作为生物标志物将省去反转录步骤。另外,由于血清/血浆含有从要死亡的细胞释放的基因组DNA,因此相对于全血清/血浆DNA的使用,外来体cDNA的使用是有利的。当测试扩增的全血清/血浆DNA时,将有更多背景。

[0196] **实施例4:人血清中的大多数胞外RNA包含在外来体内。**

[0197] 为了确定在血清中作为“游离RNA”/RNA蛋白复合体循环的RNA量相对于包含在外来体内的RNA量,我们从健康人受试者中分离了血清,并将该血清均匀分成体积相等的两个样本。对于样本1,对该血清超离心以除去大部分微泡。然后,收集血清上清液并使用Trizol LS提取该上清液中留下的RNA。对于样本2,不对该血清进行超速离心,而是使用Trizol LS从血清中提取总RNA。测量样本1上清液中和样本2血清中的RNA的量。作为结果,发现样本1上清液中游离RNA的量小于从血清样本2中分离的总RNA量的10%。因此,血清中大部分RNA

与外来体有关。

[0198] 实施例5:通过增加血清外来体分离步骤实现高效的血清胞外核酸提取。

[0199] 全血清和血浆含有大量循环的DNA并且可能还含有在蛋白质复合体中受到保护的RNA,而血清中游离RNA的半衰期为几分钟。正常和患病哺乳动物血清中的胞外核酸谱不同,因此它们可以作为某些疾病的生物标志物。为了检查该谱,需要提取核酸。然而,从血清和血浆中直接提取核酸是不实际的,特别是对于从大体积的血清/血浆中提取。这种情况下,在提取外来体核酸前,使用大量的Trizol LS(一种RNA提取试剂)使所有血清核酸酶立即失活。随后,污染物沉淀到样本中并影响随后的分析。如实施例4所示,血清中大部分胞外RNA包含在血清外来体中。因此,我们测试了通过在核酸提取前分离血清外来体是否更有效地分离胞外核酸。

[0200] 将来自患者的4毫升(mL)血清分成2个2ml的等分试样。在RNA提取前分离来自一个等分试样的血清外来体。外来体分离和RNA提取的方法与实施例2中所提到的相同。对于另一等分试样,根据生产商的建议直接使用Trizol LS提取RNA。在生化分析仪RNA芯片(Agilent Technologies)上分析了来自这两种提取的核酸。如图4所示,使用前一种方法提取的RNA的量显著高于后一种方法所获得的量。另外,后一种方法提取的RNA的质量比前一种方法的质量相对较差。因此,外来体分离步骤有助于有效地从血清提取胞外RNA。

[0201] 实施例6:mRNA的微阵列分析。

[0202] 使用Agilent全人类基因组微阵列(4×44k,双色阵列),通过Miltenyi Biotech(Auburn,CA,USA)对成胶质细胞瘤细胞和来源于成胶质细胞瘤细胞的微泡中的mRNA群体进行微阵列分析。对如实施例1和2中所述制备的来自原代成胶质细胞瘤细胞的两种不同RNA制备物以及它们相应的微泡RNA制备物进行微阵列分析。使用GeneSifter软件(Vizlabs,Seattle,WA,USA)分析数据。使用Intersector软件(Vizlabs)提取两种阵列上易于检测的基因。已将微阵列数据存放在NCBI基因表达汇编(Gene Expression Omnibus)中,并且通过GEO系列登记号GSE13470可访问。

[0203] 我们发现在两种阵列上在细胞中有约22,000个基因转录本的检测水平大大高于背景水平,而在微泡中有约27,000个基因转录本的检测水平大大高于背景水平(99%置信区间)。在两种阵列上,有约4700个不同的mRNA是仅在微泡中检测到的,这表明了微泡内的选择性富集过程。与此一致的是,相比于来自两种肿瘤细胞制备物的起源细胞,微泡中的mRNA水平存在较差的整体相关性(图2-a和2-b)。相反,来自一个细胞培养物(A)的mRNA水平对第二细胞培养物(B)具有较好的相关性(图2-c),并且在来自相应微泡(A)和(B)的mRNA水平中也存在类似的相关性(图2-d)。因此,肿瘤细胞和微泡内的mRNA分布具有一致性。通过比较微泡中转录本与它们的起源细胞的转录本的比值,我们发现3426个转录本分布的差异超过了5倍( $p$ 值 $<0.01$ )。这些之中,与细胞中的相比,有2238个转录本为富集的(高达380倍)而有1188个转录本的丰度较小(高达90倍)(图5)。记录了所有基因转录本的强度和比值。记录并检查了提高或降低超过10倍的mRNA转录本的本体。

[0204] 在微泡中高度富集的mRNA转录本并非总是在微泡中最丰富的那些。一旦递送,含量最丰富的转录本更可能会在受体细胞中产生作用,因此,基于它们的本体描述,将微泡中存在的含量最丰富的500个mRNA转录本分成不同的生物学过程(图6-a)。在各种本体中,由于代表了可以参与重建肿瘤间质和提高肿瘤生长的特定功能,因此选择血管生成、细胞增

殖、免疫反应、细胞迁移和组蛋白修饰进行进一步研究。对属于这五种本体(存在论, ontology)的成胶质细胞瘤微泡mRNA作图以比较它们的水平以及对mRNA谱的贡献(图6-b)。与阵列的中间信号强度水平相比,所有五种本体均包含具有极高表达水平的mRNA。

[0205] 对与供体细胞相比在微泡中富含的mRNA的全面分析,表明可能存在将这些信息定位到微泡中的细胞机制,该机制可能是经由如对在特定细胞位置中翻译的mRNA(如对 $\beta$ 肌动蛋白)所描述的3'UTR中的“区位编码(zip code)”进行的(Kislauskis et al.,1994)。微泡中mRNA的构象是未知的,但是它们可以作为核糖核酸颗粒(RNP)存在(Mallardo et al., 2003),该颗粒然后在供体细胞中会防止降解和过早翻译。

[0206] 使用全基因组cDNA介导的退火、选择、延伸和连接(DASL)测定,通过Illumina Inc.公司(San Diego,CA,USA)对成胶质细胞瘤细胞和来源于成胶质细胞瘤细胞的微泡、黑素瘤细胞和来源于黑素瘤细胞的微泡进行了mRNA群体微阵列分析。全基因组DASL测定将Illumina DASL测定的PCR和标记步骤与基于基因的杂交和Illumina的HumanRef-8珠芯片(BeadChip)的全基因组探针组相结合。这种珠芯片覆盖了来源于RefSeq(工作版本36.2(Build 36.2,发行号22(Release 22))的超过24,000种注释基因。对从原代成胶质细胞瘤细胞、来自成胶质细胞瘤细胞的微泡(用实施例1和2中所述的方法获得)、黑素瘤细胞和来自黑素瘤细胞的微泡(用实施例1和2中所述的方法获得)获得的两种不同RNA制备物进行微阵列分析。

[0207] 将每种RNA制备物的表达数据收集在一起并用于产生聚簇图(cluster diagram)。如图7所示,分别将成胶质细胞瘤细胞、来源于成胶质细胞瘤细胞的微泡、黑素瘤细胞和来源于黑素瘤细胞的微泡的mRNA表达谱聚集。以约0.06的距离将两种原代成胶质细胞瘤细胞系20/3C和11/5C的表达谱聚簇。以约0.09的距离将两种原代黑素瘤细胞系0105C和0664C的表达谱聚簇。以约0.15的距离将来自两种原代黑素瘤细胞系0105C和0664C的外来体的表达谱一起聚簇。以约0.098的距离将来自两种原代成胶质细胞瘤细胞系20/3C和11/5C的外来体的表达谱一起聚簇。因此,来自成胶质细胞瘤和黑素瘤的外来体具有独特的mRNA表达标记图(expression signature),并且外来体的基因表达标记图与它们的来源细胞的标记图不同。这些数据证明来自微泡的mRNA表达谱可以在本文所述的癌诊断和预后方法中使用。

[0208] 实施例7:成胶质细胞瘤微泡含有miRNA

[0209] 使用定量miRNA反转录PCR检测来自微泡和来自供体细胞的成熟miRNA。具体地,使用mirVana RNA分离试剂盒(Applied Biosystems,Foster City,CA,USA)从微泡和供体细胞分离总RNA。使用Taqman<sup>®</sup>微小RNA测定试剂盒(Applied Biosystems,Foster City,CA,USA),使用特异性miR-引物将30ng总RNA转化为eDNA并根据生产商的规程进一步扩增。

[0210] 在已知被上调并且在神经胶质瘤中含量丰富的那些miRNA中,在从两种不同原代成胶质细胞瘤(GBM 1和GBM 2)纯化的微泡中分析了11种miRNA的子集。该子集含有let-7a、miR-15b、miR-16、miR-19b、miR-21、miR-26a、miR-27a、miR-92、miR-93、miR-320和miR-20。所有这些miRNA在供体细胞和微泡中易于检测(图8)。微泡中每 $\mu$ g总RNA的水平通常比亲本细胞中的低(10%,相当于约3Ct-值),但是这些水平具有良好的相关性,表明这11种miRNA在微泡中的含量不高。

[0211] 使用由DASL测定激励的微小RNA表达谱板(MicroRNA Expression Profiling Panel),通过Illumina Inc.公司(San Diego,CA,USA)对成胶质细胞瘤细胞和来源于成胶

质细胞瘤细胞的微泡、黑素瘤细胞和来源于黑素瘤细胞的微泡中的微小RNA群组进行了微阵列分析。人微小RNA组包括1146种微小RNA。对来自原代成胶质细胞瘤细胞、来自成胶质细胞瘤细胞的微泡(使用实施例1和2中所述的方法获得)、黑素瘤细胞和来自黑素瘤细胞的微泡(使用实施例1和2中所述的方法获得)的两种不同RNA制备物进行微阵列分析。

[0212] 将每种RNA制备物的表达数据收集在一起并用于产生聚簇图。如图9所示,分别将成胶质细胞瘤细胞、来源于成胶质细胞瘤细胞的微泡、黑素瘤细胞和来源于黑素瘤细胞的微泡的微小RNA表达谱一起聚簇。以约0.13的距离将两种原代黑素瘤细胞系0105C和0664C的表达谱聚簇。以约0.12的距离将两种原代成胶质细胞瘤细胞系20/3C和11/5C的表达谱聚簇。以约0.12的距离将来自两种原代成胶质细胞瘤细胞系20/3C和11/5C的外来体的表达谱一起聚簇。以约0.17的距离将来自两种原代黑素瘤细胞系0105C和0664C的外来体的表达谱一起聚簇。因此,来自成胶质细胞瘤和黑素瘤的外来体具有独特的微小RNA表达标记图,并且外来体的基因表达标记图与它们来源细胞的标记图不同。此外,如本文所证明的,来自微泡的微小RNA表达谱可以在本文所述的癌诊断和预后方法中使用。

[0213] 微泡中微小RNA的发现表明来源于肿瘤的微泡可以通过改变它们的转录/翻译谱来更改周围的正常细胞。此外,如本文所证明的,来自微泡的miRNA表达谱可以在本文所描述的癌(包括,但不限于,成胶质细胞瘤)诊断和预后方法中使用。

[0214] 实施例8-15:这些实施例表明来自体液的外来体内的核酸可以用作疾病或其他医学病况的生物标志物。

[0215] 实施例8:微泡中miRNA的表达谱可以用作成胶质细胞瘤的敏感生物标志物。

[0216] 为了确定外来体内的微小RNA是否可以用作疾病和/或医学病况的生物标志物,我们检查了微小RNA表达水平与疾病状态之间存在的相关性。由于在成胶质细胞瘤细胞中微小RNA-21以高水平表达并且在从成胶质细胞瘤患者血清中分离的外来体中易于检测,因此我们通过定量RT-PCR定量地测量了来自成胶质细胞瘤患者血清的外来体内微小RNA-21的拷贝数。具体地,来自9位正常人受试者和9位成胶质细胞瘤患者的4ml血清样本中分离了外来体。RNA提取程序与实施例2中所描述的RNA提取程序类似。使用单重qPCR (Applied Biosystems) 分析miR-21的水平并将其归一化为GAPDH表达水平。

[0217] 如图10所示,成胶质细胞瘤血清样本中的平均Ct值低了5.98,表明成胶质细胞瘤患者中外来体miRNA-21的表达水平比正常人受试者中的高约63倍。该差异为统计学显著性的,其p值为0.01。因此,微小RNA-21表达水平和成胶质细胞瘤疾病状态之间具有相关性,这证明了本文公开的无创性诊断方法的有效性和适用性。例如,在一个方面,所述方法包括以下步骤:从受试者体液分离外来体,通过测量微小RNA-21的拷贝数分析外来体内的微小RNA-21表达水平,将所述拷贝数与来自正常受试者的外来体内的拷贝数或与通过分析来自一组正常受试者的外来体内的微小RNA-21的含量所产生的标准拷贝数相比较。拷贝数增加表明受试者中存在成胶质细胞瘤;而拷贝数未增加则表明受试者中不存在成胶质细胞瘤。可以将该基本方法推广到与其他种类的微小RNA有关的其他疾病和/或医学病况的诊断/监测。

[0218] 实施例9:微泡中的mRNA可以用作诊断的敏感生物标志物

[0219] 由于通过PCR方法能够高灵敏度地检测核酸,因此它们作为生物标志物具有较高的价值。因此,设计并实施了下列测试以确定微泡中的mRNA是否可以用作医学疾病或病况

(在这种情况下是成胶质细胞瘤肿瘤)的生物标志物。由于EGFRvIII突变的表达对某些肿瘤是特异的并且限定了神经胶质瘤的不同临床亚型,因此选择了表皮生长因子受体(EGFR)mRNA(Pelloski et al.,2007)。另外,由于EGFRvIII突变为体细胞突变而不是种系突变,因此通常不能使用不同于病变组织以外的组织检测这些突变。因此,检测EGFRvIII突变通常需要对如神经胶质瘤肿瘤的伤害组织进行活组织检查。如以下详细说明书的,使用巢式RT-PCR鉴别神经胶质瘤肿瘤活检样本中的EGFRvIII mRNA,并将结果与从相同患者血清样本中纯化的微泡中所发现的mRNA种类进行比较。

[0220] 从原代人成胶质细胞瘤细胞中纯化了微泡,然后从所述微泡和供体细胞(活组织检查)中提取RNA。对样本编码并以蒙眼方式(blind fashion)进行PCR。包括Gli-36EGFRvIII(急定表达EGFRvIII的人神经胶质瘤细胞)作为阳性对照。如实施例2中所述,使来自0.5-2ml冷冻血清样本的微泡成颗粒,并使用MirVana微泡RNA分离试剂盒提取RNA。然后使用相同的引物组,通过巢式RT-PCR扩增来自微泡和供体细胞的野生型EGFR(1153bp)和EGFRvIII(352bp)转录本。具体地,按照生产商推荐的规程使用Omniscript RT试剂盒(Qiagen Inc,Valencia,CA,USA)将RNA转化为cDNA。GAPDH引物为GAPDH正向引物(SEQ ID NO:9)和GAPDH反向引物(SEQ ID NO:10)。EGFR/EGFRvIII PCR1引物为SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12。EGFR/EGFRvIII PCR2引物为SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14。PCR循环方案为在94℃保持3分钟;在94℃保持45秒,60℃保持45秒,72℃保持2分钟,进行35个循环;以及最后一步为在72℃保持7分钟。

[0221] 我们分析了活检样本以确定是否存在EGFRvIII mRNA并将结果与从相同患者冷冻血清样本中纯化的外来体中提取的RNA进行比较。30个肿瘤样本中有14个(47%)含有EGFRvIII转录本,这与在其他研究中所发现的包含该突变的成胶质细胞瘤的百分比一致(Nishikawa et al.,2004)。可以从大约在手术时间抽取血清的25位患者中的7位(28%)的外来体扩增EGFRvIII(图11和表1)。当使用新引物对EGFR/EGFRvIII PCR3:SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16作为以上巢式PCR扩增的第二引物对时,发现了具有EGFRvIII突变的更多个体(表1)。可以从用旧引物对EGFRvIII PCR2:SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14鉴别为阴性的6位患者的外来体中扩增EGFRvIII。值得注意地,活组织检查未显示EGFRvIII突变的个体13的外来体证实含有EGFRvIII突变,这表明使用外来体技术提高了EGFRvIII突变检测的灵敏度。不能从分离自52个正常对照血清样本的外来体扩增EGFRvIII(图12)。令人感兴趣地,具有EGFRvIII阴性肿瘤样本的两位患者在血清外来体中原来为EGFRvIII阳性,这支持神经胶质瘤肿瘤中的EGFRvIII表达是不均匀(不同种类, heterogeneous)的病灶。此外,我们的数据还显示,出乎意料地能够从成胶质细胞瘤患者的冷冻体血清中分离微泡中的完整RNA。来自证实为成胶质细胞瘤患者的这些蒙眼血清样本是从癌症研究中心(VU medical center, Amsterdam, the Netherlands)获得的,并且将它们保存在-80℃直至使用。血清微泡中的肿瘤特异性RNA的鉴别使得能够检测存在于肿瘤细胞中的体细胞突变。这样的技术应导致诊断和治疗决定的改善。

[0222] 微泡中发现的RNA含有在给定时间的细胞基因表达谱的基本阵列的“快照(snapshot)”。在来源于成胶质细胞瘤的微泡中发现的mRNA中,由于EGFRvIII拼接变体特异地与成胶质细胞瘤相关,因此EGFR mRNA受到了特别的关注(Nishikawa et al.,2004)。这里证实了脑肿瘤将微泡释放到穿过血脑屏障(BBB)的血流中,这在之前是未被证实的。进一

步证实了通过以下方法能够检测mRNA变体如脑肿瘤中EGFRvIII,所述方法包括从少量患者血清中分离外来体并分析所述微泡中的RNA。

[0223] 在选择最佳治疗方案时,对肿瘤中EGFRvIII突变的认识是重要的。EGFRvIII-阳性神经胶质瘤对使用EGFR-抑制剂如厄洛替尼或吉非替尼进行治疗的响应可能性高了超过50倍(Mellinghoff et al.,2005)。

[0224] 实施例10:铁代谢紊乱的诊断

[0225] 如下列实施例所证实的,可以修整外来体诊断方法以适用于其他目的。

[0226] 海帕西啉(一种抗菌肽),是铁代谢的主要激素调节剂。这种肽主要在哺乳动物的肝脏中产生,并受骨髓促红细胞生成活性、循环和储存的体内铁含量以及炎症的控制。一旦受到刺激,海帕西啉将会被分泌到循环或尿中,在那里它可以作用于靶膜铁转运蛋白(ferropotin)表达细胞。膜铁转运蛋白是迄今为止鉴定出的唯一铁输出子(iron exporter),并且当与海帕西啉结合时,它被内化并降解。所得到的膜铁转运蛋白的破坏导致铁保留在如巨噬细胞和肠上皮细胞的膜铁转运蛋白表达细胞中。这种病理生理机制在于慢性疾病的贫血。更具体地,贫血的特征在于海帕西啉不适当的高水平以及网状内皮组织系统内铁含量的升高。的确,贫血可能与多种疾病和/或医学病况有关,如感染(急性和慢性的)、癌、自体免疫、实体器官移植后的慢性排斥以及慢性肾病和炎症(Weiss and Goodnough,2005)。另一方面,在如遗传性血色素沉着病的遗传性铁过载疾病中,海帕西啉不适当的低表达水平促使铁从网状内皮组织系统内潜在致命的过量流出。因此,海帕西啉在与慢性病有关的贫血中被上调,而在血色素沉着病中被下调。

[0227] 目前,除飞行时间质谱法(TOF MS)外,没有定量测量循环或尿中海帕西啉水平的适合测试(Kemna et al.,2008),而飞行时间质谱法需要高度专业化的设备,并因此不易使用。最近,已提出使用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法定量测量海帕西啉激素水平,但由于与海帕西啉(Kemna et al.,2005;Kemna et al.,2007)以及其他铁相关参数(Brookes et al.,2005;Roe et al.,2007)缺乏明确的相关性,因此该方法缺乏一致性。

[0228] 如下所示,在来自人血清的外来体中检测了海帕西啉mRNA。首先从人血清中分离了外来体,并且在转化为cDNA并进行PCR扩增前提取它们的mRNA内含物。设计PCR引物以扩增人海帕西啉的129个核苷酸片段。引物序列为SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58。通过生化分析仪容易地检测了129个核苷酸的海帕西啉转录本(图13-D的中间峰)。作为阳性对照(图13-B),提取了来自人肝细胞瘤细胞系Huh-7的RNA并将其转化为cDNA。阴性对照(图13-C)没有mRNA。在图13-A中的假凝胶中还显示了这些生化分析仪数据。

[0229] 循环的微泡内的海帕西啉mRNA与肝细胞中的海帕西啉mRNA相关联。因此,测量体液样本中微泡内的海帕西啉mRNA将允许人们诊断或监测受试者中的贫血或血色素沉着病。

[0230] 因此,可以通过从体液分离微泡并将所述微泡中的海帕西啉mRNA与来自正常受试者的mRNA相比较以诊断和/或监测受试者中贫血和血色素沉着病。对于贫血受试者,mRNA的拷贝数比正常的非贫血水平高。在患有血色素沉着病的受试者中,相对于正常受试者中的mRNA,所述拷贝数减少。

[0231] 实施例11:用于糖尿病肾病诊断的外来体非侵入式转录谱

[0232] 糖尿病肾病(DN)是目前缺乏特效疗法的危及生命的并发症。因此,需要开发灵敏的诊断方法以鉴别发展DN或具有发展DN风险的患者,从而能够进行早期干预和监测。

[0233] 尿液分析提供了不必通过活组织检查而进行肾功能检查的方法。迄今为止,该分析限于尿液中蛋白质的研究。本实施例说明了从来自细胞的尿液转录谱获得通常只能通过肾活组织检查获得的结果的方法。具体地,该方法包含以下步骤:分离尿液外来体并分析所述外来体内的RNA以获得转录谱,其可以用于检验糖尿病个体中肾细胞所造成的分子变化并提供肾所产生的任何新蛋白质的“快照”。目前获得外来体转录谱的技术包括,但不限于,同时杂交阵列(contemporary hybridization arrays)、基于PCR的技术和下一代测序方法。由于直接测序不需要预设计的引物或点DNA寡核苷酸(spotted DNA oligos),因此它将为外来体RNA谱提供客观的说明。通过Illumina基因组分析仪提供了下一代测序技术的实例,它利用了大规模平行测序技术,其允许每次运行对相当于1/3人类基因组的量进行测序。从该分析可得到的数据将使得人们能够快速并广泛地检验尿液外来体转录谱并允许与全肾进行比较。使用该方法,人们可以获得与尿液外来体转录谱有关的许多需要的信息。对照中的转录本与糖尿病来源的尿液外来体中转录本的比较还可以向人们提供糖尿病肾病的预测和新型生物标志物的综合列表。

[0234] 为了证明上述诊断方法的可行性,设计并实施了实验以分离尿液外来体以及确认这些外来体内是否存在肾特异性生物标志物。在该实验中,从28岁健康男性受试者中采集了220mL新鲜的晨尿样本并经由差速离心处理以分离尿液外来体。具体地,先将尿液以 $300 \times g$ 旋转离心10分钟以从该样本中除去任何细胞。收集上清液,然后以 $16,500 \times g$ 旋转离心20分钟以沉淀任何细胞碎片或蛋白聚集体。然后将该上清液通过 $0.22\mu\text{m}$ 膜过滤器以除去直径大于 $0.22\mu\text{m}$ 的碎片。最后,将该样本在 $100,000 \times g$ 下超离心1小时以使外来体成颗粒(Thery et al., 2006)。在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中轻轻冲洗所述颗粒,并按照生产商的说明书使用Qiagen RNeasy试剂盒提取RNA。使用Omniscript RT试剂盒(Qiagen)将分离的RNA转化为eDNA,然后对肾特异性基因进行PCR扩增。

[0235] 所考察的肾特异性基因以及表达这些基因的相应肾区域为如下:AQP1-近端小管;AQP2-远端小管(主细胞);CUBN-近端小管;LRP2-近端小管;AVPR2-近端和远端小管;SLC9A3(NHE-3)-近端小管;ATP6V1B1-远端小管(闰细胞(intercalated cell));NPHS1-肾小球(足细胞(podocyte cell));NPHS2-肾小球(足细胞)和CLCN3-集合管(collecting duct)的B型闰细胞。设计用于扩增各个基因的引物序列为AQP1-F(SEQ ID NO:17)和AQP1-R(SEQ ID NO:18);AQP2-F(SEQ ID NO:19)和AQP2-R(SEQ ID NO:20);CUBN-F(SEQ ID NO:21)和CUBN-R(SEQ ID NO:22);LRP2-F(SEQ ID NO:23)和LRP2-R(SEQ ID NO:24);AVPR2-F(SEQ ID NO:25)和AVPR2-R(SEQ ID NO:26);SLC9A3-F(SEQ ID NO:27)和SLC9A3-R(SEQ ID NO:28);ATP6V1B1-F(SEQ ID NO:29)和ATP6V1B1-R(SEQ ID NO:30);NPHS1-F(SEQ ID NO:31)和NPHS1-R(SEQ ID NO:32);NPHS2-F(SEQ ID NO:33)和NPHS2-R(SEQ ID NO:34);CLCN5-F(SEQ ID NO:35)和CLCN5-R(SEQ ID NO:36)。

[0236] 对于每个基因的PCR产物的预计尺寸为AQP1-226bp、AQP2-208bp、CUBN-285bp、LRP2-220bp、AVPR2-290bp、SLC9A3-200bp、ATP6V1B1-226bp、NPHS1-201bp、NPHS2-266bp和CLCN5-204bp。PCR循环方案为在 $95^\circ\text{C}$ 保持8分钟;在 $95^\circ\text{C}$ 保持30秒;在 $60^\circ\text{C}$ 保持30秒;在 $72^\circ\text{C}$ 保持45秒,循环30次;最后一步为在 $72^\circ\text{C}$ 保持10分钟。

[0237] 如图14a所示,肾小管细胞含有多泡体,它是外来体产生过程中的中间步骤。可以通过电子显微镜鉴别从这些细胞分离的外来体(图14b)。对从尿液外来体中提取的总RNA的

分析表明存在具有大范围尺寸的RNA种类(图14c)。未发现18S和28S核糖体RNA。PCR分析确认了尿液外来体内存在肾特异性转录本(图14d)。这些数据表明,肾细胞将外来体脱落到尿液中并且这些尿液外来体含有肾起源的转录本,以及所述外来体方法可以检测与某些肾病和/或其他医学病况有关的肾生物标志物。

[0238] 为了进一步确认尿液外来体中存在肾特异性mRNA转录本,使用来自六位个体的尿液样本进行了一组独立实验。按照如上所提到的程序,从每位个体的200ml晨尿样本中提取了外来体核酸。具体地,以 $1000 \times g$ 的离心作用起始对尿液样本进行差速离心以使全细胞和细胞碎片旋转沉降。小心除去上清液,并将其在 $16,500 \times g$ 离心20分钟。然后,移出离心后的上清液并通过 $0.8 \mu m$ 过滤器过滤从而从含有外来体的上清液中除去残留碎片。然后,将最终上清液以 $100,000 \times g$ 超离心1小时10分钟。在不含核酸酶的PBS中清洗颗粒,并以 $100,000 \times g$ 再次离心1小时10分钟以获得准备用于核酸提取的外来体颗粒。使用Arcturus PicoPure RNA分离试剂盒从成粒的外来体提取核酸,并使用生化分析仪(Agilent)皮可芯片分析核酸浓度和完整性。如图14e所示,不同个体之间从尿液外来体分离的核酸也不相同。为了测试不同个体之间肾生物标志物的存在性是否也不相同,使用一组新引物对对水通道蛋白1(Aquaporin 1)、水通道蛋白2和Cubilin基因(或吞饮受体基因)进行PCR扩增,其中所述引物对为:AQP1新引物对:SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38;AQP2新引物对:SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40;CUBN新引物对:SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42。特别地设计了这些引物对以扩增拼接和反转录的cDNA片段。使用Qiagen Sensiscript试剂盒进行反转录。如图14f所示,在个体1中未发现扩增,这可能是由于核酸提取失败所造成的。仅在个体2中扩增了AQP1。在个体2和3中扩增了CUBN。而在个体2、3、4和5中扩增了AQP2。相比之下,在个体2、3、4、5和6中扩增了肌动蛋白基因(图14f中用“House(方框)”表示)。这些数据提供了更多证据,即尽管在不同个体之间表达水平不同,但是尿液外来体含有肾特异性mRNA转录本。

[0239] 为了测试尿液外来体中是否存在cDNA,将200ml人尿液样本分成两个100ml的尿液样本。从每个样本中分离尿液外来体。用DNA酶处理来自一个样本的外来体,而对来自另一个样本的外来体进行模拟处理。然后,使用PicoPure RNA分离试剂盒(Acturus)使每个样本中的外来体细胞溶解以进行核酸提取。在事先不进行反转录的情况下,将核酸用作巢式PCR扩增(实施例9中所述的PCR规程)的模板。扩增肌动蛋白基因的引物对为肌动蛋白-正向(Actin-FOR)(SEQ ID NO:43)和肌动蛋白-反向(Actin-REV)(SEQ ID NO:44);肌动蛋白-巢式-正向(Actin-nest-FOR)(SEQ ID NO:45)和肌动蛋白-巢式-反向(Actin-nest-REV)(SEQ ID NO:46),其中基于肌动蛋白基因cDNA序列预计的最终扩增子为100bp。如图14g所示,该100bp片段存在于阳性对照(以人肾cDNA作为模板)、DNA酶处理的和未处理的外来体中,但在阴性对照泳道中不存在(无模板)。因此,肌动蛋白cDNA存在于DNA酶处理的和未处理的尿液外来体中。

[0240] 为了测试使用该方法提取的大部分核酸是否存在于外来体内,将从DNA酶处理的和未处理的外来体中提取的核酸以等体积溶解并使用RNA皮可芯片(Agilent Technologies)分析。如图14h所示,从DNA酶处理的样本中分离的核酸的浓度为 $1.131 \text{ pg}/\mu\text{l}$ ,而从未处理样本中提取的浓度为 $1.378 \text{ pg}/\mu\text{l}$ 。因此,使用上述方法从尿液外来体提取的核酸中有超过80%的核酸来自外来体内部。

[0241] 为了系统地鉴别尿液外来体的内含物,从尿液外来体提取核酸并将其送至博德研

究所 (Broad Institute) 进行测序。产生了约1400万个序列阅读,每个长度为76个核苷酸。这些序列阅读对应于尿液外来体内存在的DNA/RNA转录本片段。使用极其严格的比对参数(全长序列上100%的同一性),将约15%的阅读与人基因组进行比对。如果使用不太严格的比对标准,则该百分比可能会提高。这15%的阅读中的大多数未与蛋白质编码基因比对而是与非编码基因组元件比对,如转座子和各种LINE&SINE重复元件。值得注意地,对于未与人基因组比对的那些阅读,许多与病毒序列比对。在包含于尿液外来体中的核酸组合物和水平相对于疾病状态而变化的程度上,根据本发明方法,可以将核酸谱用作疾病诊断的生物标志物。

[0242] 这个实施例证明分析尿液外来体的外来体方法可以用于确定糖尿病相关肾病中肾的细胞变化而不必采用高风险、侵入式的肾活组织检查。该方法提供了使用外来体进行肾病(如糖尿病肾病)早期检测的新的并且灵敏的诊断工具。这将使得能够立即进行干预和治疗。总而言之,本文所述的外来体诊断方法和技术为糖尿病肾病以及与包含于尿液外来体内核酸的某些谱图有关的其他疾病提供了急需的诊断方法。

[0243] 实施例12:前列腺癌诊断和尿液外来体

[0244] 目前,前列腺癌是男性中最常见的癌症。前列腺癌的风险为约16%。2008年,美国诊断出了超过218,000位男性患者。越早期检测出前列腺癌,则成功治疗的机会越大。根据美国癌症学会(American Cancer Society),如果在前列腺癌处于前列腺本身或附近区域时发现,则五年相对存活率超过98%。

[0245] 通过测量血液中前列腺特异性抗原(PSA)水平,结合数字直肠检查进行一种已建立的诊断方法。然而,PSA测试的灵敏度和特异性均需要明显改善。该低特异性导致产生了较高数量的假阳性,其造成了很多不必要并且昂贵的活组织检查。通过检测新近鉴别的生物标志物的遗传谱而实施其他诊断方法,其中的生物标志物包括,但不限于,前列腺癌基因3(PCA3)(Groskopf et al.,2006;Nakanishi et al.,2008)、跨膜蛋白酶丝氨酸2和ETS相关基因之间的融合基因(TMPRSS2-ERG)(Tomlins et al.,2005)、谷胱甘肽S-转移酶 $\pi$ (Goessl et al.,2000;Gonzalogo et al.,2004)和在体液如血清和尿液中发现的前列腺癌细胞中的 $\alpha$ -甲基酰基辅酶A消旋酶(AMACR)(Groskopf et al.,2006;Wright and Lange,2007)(Zehentner et al.,2006;Zielie et al.,2004)。尽管由于这些生物标志物在前列腺癌细胞中过表达(例如,前列腺癌细胞中PCA3表达提高了60至100倍)而可能提高特异性,但是需要数字直肠检查从而在样本采集前将前列腺细胞抽取到尿液中(Nakanishi et al.,2008)。这样的直肠检查固有的缺陷如收集易于抽取到尿液中的那些癌细胞的偏差和昂贵并且耗时的医学医生的参与。

[0246] 本文中,提出了检测这些生物标志物的遗传谱的新方法以克服如上所提到的限制。该方法包括从体液分离外来体并分析来自该外来体的核酸的步骤。所述方法的程序与实施例9中详细描述的类似。在本实施例中,尿液样本来自4位诊断为前列腺癌的患者。如图15-c所示,以等级、格里森级(Gleason stage)和PSA水平表征癌症阶段。另外,通过实施例7中详细描述的巢式RT-PCR分析的核酸为TMPRSS2-ERG和PCA3,它们是两种新近鉴别的前列腺癌生物标志物。对于TMPRSS2-ERG的扩增,第一扩增步骤的引物对为TMPRSS2-ERG F1(SEQ ID NO:47)和TMPRSS2-ERG R1(SEQ ID NO:48);而第二扩增步骤的引物对为TMPRSS2-ERG F2(SEQ ID NO:49)和TMPRSS2-ERG R2(SEQ ID NO:50)。预计的扩增子为122个碱基对(bp)

并且在用限制性内切酶HaeII消化后得到两个片段(一个为68bp,另一个为54bp)。对于PCA3的扩增,第一扩增步骤的引物对为PCA3F1(SEQ ID NO:51)和PCA3R1(SEQ ID NO:52);而第二扩增步骤的引物对为PCA3F2(SEQ ID NO:53)和PCA3 R2(SEQ ID NO:54)。预计的扩增子长度为152bp并且用限制性内切酶ScaI消化后得到两个片段(一个为90bp,另一个为62bp)。

[0247] 如图15-a所示,在患者1和2中可以检测TMPRSS2-ERG的预计扩增子并且其可以消化成预计尺寸的两个片段,但是在患者3和4中不可以。如图15-b所示,在所有4位患者中,可以检测PCA3的预计扩增子并且其可以消化成预计尺寸的两个片段。因此,可以在来自所有4位患者的尿液样本中检测PCA3表达,但是只可以在患者1和2的尿液样本中检测TMPRSS2-ERG表达(图15-c)。尽管由于样本量较小而不能得出结论,但是这些数据证明了所述新方法在检测前列腺癌生物标志物中的可应用性。而且,该外来体方法不局限于诊断,而且可以用于前列腺癌相关其他医学病况的预后和/或监测。

[0248] 实施例13:非侵入式产前诊断中的微泡

[0249] 目前,产前诊断是全世界已建立的产科实践的一部分。获得用于遗传分析的胎儿组织的常规方法包括羊膜穿刺术和绒毛膜绒毛采样,这两种方法都是侵入式的并且会对未出生的胎儿造成风险。在临床遗传学中,对开发非侵入式诊断方法有长期的需要。已广泛研究的一种方法是基于母体血浆中循环胎儿细胞的发现。然而,有多种障碍妨碍其在临床环境中应用。这些障碍包括胎儿细胞不足(每毫升母体血液中仅有1.2个细胞),这需要相对大量的血液样本;以及上次怀孕时残留的胎儿细胞较长的半衰期,这可能导致假阳性。另一种方法是基于母体血浆中胎儿DNA的发现。充足的胎儿DNA量以及较短的清除时间克服了与胎儿细胞方法有关的阻碍。然而,DNA仅提供可遗传的遗传信息和一些后生信息(epigenetic information),两者均不能代表与胎儿医学病况有关的动态基因表达谱。母体血浆中循环胎儿RNA的发现(Ng et al.,2003b;Wong et al.,2005)可能是非侵入式产前诊断的所选方法。

[0250] 几种研究表明胎儿RNA具有较高的诊断价值。例如,胎儿促肾上腺皮质激素-释放激素(CRH)转录本表达的提高与怀孕期间的先兆子痫(表现为高血压、浮肿和蛋白尿的临床病况)有关(Ng et al.,2003a)。另外,母体血浆中的胎盘特异性4(PLAC4)mRNA已成功用于非整倍体妊娠(如21-三体(trisomy 21)、唐氏综合征)的非侵入式测试(Lo et al.,2007)。此外,母体血浆中的胎儿人绒毛膜促性腺激素(hCG)转录本可以是妊娠滋养层疾病(GTD)的标志物,该疾病为母体宿主中胎儿组织的肿瘤性生长。循环胎儿RNA主要来源于胎盘(Ng et al.,2003b)。可以早在妊娠第4周检测这些胎儿RNA,并且该RNA在产后快速清除。

[0251] 尽管如此,使用母体血浆中的循环胎儿RNA的产前诊断具有多种限制。第一种限制是循环的胎儿RNA与循环的母体RNA混合并且未被有效地分离。目前,根据以下假设鉴别了胎儿转录本,即在分娩前的孕妇中以及在她们的婴儿的脐带血中检测到的胎儿转录本在产后24或36小时内母体血液中显著降低或消失(Maron et al.,2007)。第二种限制是由于仍不了解胎儿RNA的包装和释放,因此未建立富集循环胎儿RNA以提高诊断灵敏度的方法。克服这些限制的方法可能在于微泡的分离以及对其中胎儿RNA的分析。

[0252] 若干事实表明,真核细胞脱落的微泡是母体血浆中循环胎儿RNA的载体。第一,微泡内的循环RNA受到保护而不受RNA酶的降解作用。第二,已证实循环胎儿RNA保留在母体血浆的非细胞部分中,这与包含这些胎儿RNA的微泡能够通过0.22 $\mu$ m膜过滤的主张一致。第

三,与已知脱落微泡的肿瘤组织类似,作为假恶性胎儿组织的胎盘细胞最可能能够脱落微泡。因此,非侵入式产前诊断的新方法由以下步骤组成:从母体血浆中分离胎儿微泡,然后分析所述微泡内核酸的与某些疾病和/或其他医学病况有关的任何遗传性变体。

[0253] 非侵入式产前诊断的假设情况如下:从孕妇中采集周围血液样本并进行磁力活化细胞分选(MACS)或其他亲和纯化以分离和富集胎儿特异性微泡。将微泡颗粒在PBS中重新悬浮并立即使用或保存在-20°C以备随后处理使用。按照生产商的说明使用Qiagen RNA提取试剂盒从分离的微泡中提取RNA。对胎儿人绒毛膜促性腺激素(hCG)转录本的表达水平分析RNA内含物。与标准范围相比hCG表达水平的提高指示了妊娠滋养层疾病(GTD)的发展并且还需要对胎儿中该异常生长进行临床治疗。微泡技术的灵敏度使得有可能在表现出任何症状之前或在通过超声检查可检测结构变化之前的极早阶段检测出GTD。可以通过检查统计学显著个数的正常孕妇中的循环胎儿RNA样本确定hCG转录本水平的标准范围。

[0254] 通过检查与这些疾病或医学病况有关的那些转录本,可以将产前诊断方法推广到其他疾病或医学病况的产前诊断和/或监测。例如,从来自母体血液的胎儿起源微泡中提取间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)核酸并进行分析是成神经细胞瘤的非侵入式产前诊断,它与激酶结构域内的突变或与ALK表达的提高密切相关(Mosse et al.,2008)。因此,本文所述的微泡方法和技术可以导致开创急需的非侵入式产前遗传诊断的新纪元。

[0255] **实施例14:黑素瘤诊断**

[0256] 黑素瘤为黑素细胞(色素细胞)的恶性肿瘤,并且主要在皮肤中发现。它是皮肤癌的严重形式,并且占与皮肤癌相关所有死亡的75%。BRAF的体细胞激活突变(例如,V600E)是在人黑素瘤发生中所检测到的最早期和最常见的遗传畸形。激活的BRAF促进黑素瘤的细胞周期发展和/或存活。

[0257] 目前,黑素瘤的诊断是基于身体检查和切除的活组织检查进行的。然而,活组织检查仅可以采集病变内有限数目的病灶并且可能得到假阳性或假阴性结果。外来体方法提供了诊断黑素瘤的更准确的方法。如上所讨论的,所述方法包括从受试者体液分离外来体并分析来自所述外来体的核酸的步骤。

[0258] 为了确定黑素瘤脱落的外来体是否含有BRAF mRNA,我们在添加了除去外来体的FBS的DMEM培养基上培养原代黑素瘤细胞并使用实施例2中详细说明了类似程序收获培养基中的外来体。原代细胞系为Yume1和M34。Yume1细胞在BRAF不具有V600E突变,而M34细胞在BRAF具有V600E突变。从外来体提取RNA,然后通过RT-PCR分析是否存在BRAF mRNA。用于PCR扩增的引物为:BRAF正向(SEQ ID NO:55)和BRAF反向(SEQ ID NO:56)。扩增子的长度为118个碱基对(bp)并且覆盖了V600E突变所在的BRAF cDNA序列部分。如图16-a所示,在来自原代黑素瘤细胞(Yume1和M34细胞)的外来体中检测到了118bp的条带,但是在来自人成纤维细胞或阴性对照的外来体中未检测到。由于可以在来自黑素瘤细胞和人成纤维细胞的外来体中检测GAPDH转录本,因此118bp PCR产物条带的阴性检测不是由于错误的RNA提取所造成的(图16-b)。还对118bp PCR产物进行测序以检测V600E突变。如图16-c和16-d所示,如所预计的,来自Yume1细胞的PCR产物含有野生型BRAF mRNA。相反,如所预计的,来自M34细胞的PCR产物含有具有T-A点突变的突变体BRAF mRNA,其使得BRAF蛋白的氨基酸位置600处的氨基酸缬氨酸(V)被谷氨酸(E)代替。此外,在来自正常人成纤维细胞的外来体中不能检

测到BRAF mRNA,表明并非所有组织来源的外来体中都含有BRAF mRNA。

[0259] 这些数据表明,黑素瘤细胞将外来体脱落到血液循环中,因此通过从血清分离这些外来体并分析从其中所获得的核酸在BRAF中是否存在突变(例如,V600E)而可以诊断黑素瘤。还可以使用上述方法诊断与其他BRAF突变以及其他基因中的突变有关的黑素瘤。可以使用该方法诊断与BRAF以及其他核酸表达谱有关的黑素瘤。

[0260] 实施例15:检测来自外来体的MMP水平以监测移植后病况。

[0261] 器官移植是器官损坏的常用有效治疗。肾衰竭、心脏病、晚期肺病和肝硬化都是可以通过移植有效治疗的病况。然而,移植后并发症所引起的器官排异是异源移植受体长期存活的主要障碍。例如,在肺移植中,闭塞性细支气管炎综合征是影响存活率的严重并发症。在肾移植中,慢性异源移植肾病仍是肾异源移植失败的主要原因之一。局部缺血-再灌注损伤使心脏移植后的供体心脏受损,还使正位肝移植后的供体肝脏受损。一旦在早期检测到这些移植后并发症,则它们可以得到改善。因此,为了减轻有害并发症,监测移植后病况是至关重要的。

[0262] 胞外基质中的改变有助于移植后并发症中的间质重塑。基质金属蛋白酶(MMP)参与胞外基质(ECM)蛋白的周转和降解。MMP是蛋白水解、锌依赖性酶的家族,目前已描述的成员有27个,它们表现出多结构域结构和底物特异性,并且在多种可溶性因子的加工、活化和失活中起作用。血清MMP水平可以指示移植后病况的状态。的确,循环MMP-2与血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cystatin C)、移植后持续时间和肾移植受体中的糖尿病有关(Chang et al.,2008)。MMP-9的不均衡表达与肺移植后闭塞性细支气管炎综合征的发展有关(Hubner et al.,2005)。

[0263] 如实施例4和表10所表明的,在成胶质细胞瘤细胞脱落的外来体中可以检测MMP mRNA(MMP1、8、12、15、20、21、24、26和27)。可以使用本发明的外来体方法监测移植状况,所述方法为从体液分离外来体并分析来自所述外来体的核酸。外来体分离程序与实施例2中详细说明书的类似。实施例9中详细说明了分析外来体内所包含的核酸的本发明程序。肾移植后MMP-2表达水平的显著提高将表明移植后并发症的发病和/或恶化。类似地,肺移植后MMP-9水平的显著提高表明闭塞性细支气管炎综合征的发病和/或恶化。

[0264] 因此,通过确定与移植后并发症有关的MMP蛋白的表达水平,所述外来体方法可以用于监测移植后状况。还预计可以推广该方法从而通过确定其他标志物基因的表达以监测移植后状况以及通过确定与这些医学病况有关的核酸遗传谱而监测其他医学病况。

[0265] 实施例16-18:微泡可以是治疗剂或治疗剂的递送载体。

[0266] 实施例16:微泡蛋白质诱导体外血管生成。

[0267] 设计并实施了研究以证明成胶质细胞瘤微泡有助于血管生成。将脑内皮细胞系HBMVEC(30,000个细胞)(Cell Systems,产品号#ACBRI-376,Kirkland,WA,USA)在24孔板的涂覆了Matrigel的孔上在以下培养基中进行培养:仅基础培养基(EBM)(Lonza Biologics Inc.,Portsmouth,NH,USA)、添加了成胶质细胞瘤微泡的基础培养基(EBM+MV)(7 $\mu$ g/孔)或添加了血管生成因子混合物的基础培养基(EGM;氢化可的松、EGF、FGF、VEGF、IGF、抗坏血酸、FBS和肝素;Singlequots(EBM阳性对照)。16小时后测量小管形成并用图像J软件分析。在存在成胶质细胞瘤微泡的情况下培养的HBMVEC表明小管长度在16小时内加倍。该结果相当于在存在血管生成因子的情况下培养的HBMVEC所得到的结果(图18-a)。这些结果表明成

胶质细胞瘤源微泡在引起脑内皮细胞中血管生成中起作用。

[0268] 还分析了微泡中血管生成蛋白的水平并与成胶质细胞瘤供体细胞中的水平进行比较。使用人血管生成抗体阵列,我们能够检测参与血管生成的19种蛋白质。具体地,在细胞溶解缓冲液(Promega, Madison, WI, USA)中使来自原代成胶质细胞瘤细胞的或来自从所述细胞分离的纯化微泡的总蛋白溶解并按照生产商的推荐加入至人血管生成抗体阵列中(Panomics, Fremont CA, USA)。扫描阵列并用图像J软件分析。如图18-b所示,在微泡中容易地检测到了19种血管生成蛋白中的7种,其中与成胶质细胞瘤细胞相比,基于总蛋白,有6种(血管生成素、IL-6、IL-8、TIMP-I、VEGF和TIMP-2)以较高水平存在(图18-c)。与肿瘤细胞相比,微泡中含量最高的三种血管生成蛋白为血管生成素、IL-6和IL-8,其全部与神经胶质瘤血管生成有关,并且肿瘤恶性程度提高,则它们的水平也越高(25-27)。

[0269] 还发现从原代成胶质细胞瘤细胞分离的微泡促进了人U87神经胶质瘤细胞系的增殖。在这些研究中,将100,000个U87细胞接种到24孔板的孔中,并允许在(DMEM-5%FBS)上或在添加了从原代成胶质细胞瘤细胞分离的125 $\mu$ g微泡的DMEM-5%FBS上生长三天。三天后,发现使用比尔克尔室(Burker chamber)所确定的未处理U87细胞(图19-a)的数目比添加微泡的那些细胞少(图19-b)。在这段时间,未添加和添加的U87细胞分别提高了5倍和8倍(图19-c)。因此,成胶质细胞瘤微泡看起来刺激了其他神经胶质瘤细胞的增殖。

[0270] 实施例17:成胶质细胞瘤微泡被HBMVEC吸收。

[0271] 为了证明成胶质细胞瘤微泡能够被人脑微泡内皮细胞(HBMVEC)吸收,用PKH67绿色荧光标记试剂盒(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)标记纯化的成胶质细胞瘤微泡。将标记的微泡与HBMVEC在培养基(5 $\mu$ g/50000个细胞)中在4 $^{\circ}$ C培育20分钟。清洗细胞并在37 $^{\circ}$ C培育1小时。30分钟内,PKH67标记的微泡内化到HBMVEC内的内含体样结构中(图17-a)。这些结果表明成胶质细胞瘤微泡可以通过脑内皮细胞内化。

[0272] 当将荧光标记的微泡加入到原代成胶质细胞瘤细胞中时,获得了类似的结果。

[0273] 实施例18:由成胶质细胞瘤微泡递送的mRNA可以在受体细胞中翻译。

[0274] 为了确定成胶质细胞瘤来源的微泡mRNA是否可以递送到受体细胞并在其中表达,使用CMV启动子以>95%的感染效率用表达分泌型长腹水蚤荧光素酶(Gussia luciferase, Gluc)的自失活慢病毒载体感染原代人成胶质细胞瘤细胞。在此后的传代中,这些细胞稳定转导并产生微泡(分析了2-10个传代)。如上所述,从所述细胞中分离微泡并进行纯化。RT-PCR分析显示Gluc(555bp)和GAPDH(226bp)的mRNA存在于微泡中(图17-b)。如使用定量RT-PCR所评价的,Gluc mRNA的水平比GAPDH的更高。

[0275] 将50微克纯化的微泡加入至50,000个HBMVE细胞并培育24个小时。在加入微泡后(0小时)、加入后15小时以及24小时,直接测量上清液中Gluc的活力。将上清液中的Gluc活力归一化为与微泡有关的Gluc蛋白活力。将结果表示为平均值 $\pm$ SEM(n=4)。具体地,受体HBMVE细胞中的活力表明了微泡Gluc mRNA的连续翻译。因此,可以将掺入到肿瘤微泡中的mRNA递送到受体细胞中并产生功能性蛋白。

[0276] 所有实施例中的统计学分析是使用学生t-检验进行的。

[0277] 参考文献

[0278] 1. Abravaya, K., J. J. Carrino, S. Muldoon, and H. H. Lee. 1995. Detection of point mutations with a modified ligase chain reaction (Gap-LCR). *Nucleic Acids*

Res.23:675-82.

[0279] 2. Al-Nedawi, K., B. Meehan, J. Micallef, V. Lhotak, L. May, A. Guha, and J. Rak. 2008. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol.* 10:619-24.

[0280] 3. Baj-Krzyworzeka, M., R. Szatanek, K. Weglarczyk, J. Baran, B. Urbanowicz, P. Branski, M. Z. Ratajczak, and M. Zembala. 2006. Tumour-derived microvesicles carry several surface determinants and mRNA of tumour cells and transfer some of these determinants to monocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 55:808-18.

[0281] 4. Balzar, M., M. J. Winter, C. J. de Boer, and S. V. Litvinov. 1999. The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med.* 77:699-712.

[0282] 5. Booth, A. M., Y. Fang, J. K. Fallon, J. M. Yang, J. E. Hildreth, and S. J. Gould. 2006. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane. *J Cell Biol.* 172:923-35.

[0283] 6. Bossi, A., F. Bonini, A. P. Turner, and S. A. Piletsky. 2007. Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: the state of the art. *Biosens Bioelectron.* 22:1131-7.

[0284] 7. Brookes, M. J., N. K. Sharma, C. Tselepis, and T. H. Iqbal. 2005. Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or a non-functional precursor? *Gut.* 54:169-70.

[0285] 8. Carmeliet, P., and R. K. Jain. 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 407:249-57.

[0286] 9. Carpenter, G. 1987. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem.* 56:881-914.

[0287] 10. Chang, H. R., W. H. Kuo, Y. S. Hsieh, S. F. Yang, C. C. Lin, M. L. Lee, J. D. Lian, and S. C. Chu. 2008. Circulating matrix metalloproteinase-2 is associated with cystatin C level, posttransplant duration, and diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transl Res.* 151:217-23.

[0288] 11. Chaput, N., J. Taieb, F. Andre, and L. Zitvogel. 2005. The potential of exosomes in immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther.* 5:737-47.

[0289] 12. Cheruvanky, A., H. Zhou, T. Pisitkun, J. B. Kopp, M. A. Knepper, P. S. Yuen, and R. A. Star. 2007. Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator. *Am J Physiol Renal Physiol.* 292:F1657-61.

[0290] 13. Clayton, A., J. P. Mitchell, J. Court, M. D. Mason, and Z. Tabi. 2007. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res.* 67:7458-66.

[0291] 14. Cotton, R. G., N. R. Rodrigues, and R. D. Campbell. 1988. Reactivity of cytosine and thymine in single-base-pair mismatches with hydroxylamine and osmium tetroxide and its application to the study of mutations. *Proc Natl Acad*

Sci USA.85:4397-401.

[0292] 15. Delves, G.H., A.B. Stewart, A.J. Cooper, and B.A. Lwaleed. 2007. Prostatomes, angiogenesis, and tissue factor. *Semin Thromb Hemost.* 33:75-9.

[0293] 16. Diehl, F., K. Schmidt, M.A. Choti, K. Romans, S. Goodman, M. Li, K. Thornton, N. Agrawal, L. Sokoll, S.A. Szabo, K.W. Kinzler, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr. 2008. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 14:985-90.

[0294] 17. Fiorentino, F., M.C. Magli, D. Podini, A.P. Ferraretti, A. Nuccitelli, N. Vitale, M. Baldi, and L. Gianaroli. 2003. The minisequencing method: an alternative strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders. *Mol Hum Reprod.* 9:399-410.

[0295] 18. Fischer, S.G., and L.S. Lerman. 1979a. Length-independent separation of DNA restriction fragments in two-dimensional gel electrophoresis. *Cell.* 16:191-200.

[0296] 19. Fischer, S.G., and L.S. Lerman. 1979b. Two-dimensional electrophoretic separation of restriction enzyme fragments of DNA. *Methods Enzymol.* 68:183-91.

[0297] 20. Furnari, F.B., T. Fenton, R.M. Bachoo, A. Mukasa, J.M. Stommel, A. Stegh, W.C. Hahn, K.L. Ligon, D.N. Louis, C. Brennan, L. Chin, R.A. DePinho, and W.K. Cavenee. 2007. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 21:2683-710.

[0298] 21. Gabrilovich, D.I. 2007. Molecular mechanisms and therapeutic reversal of immune suppression in cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 7:1.

[0299] 22. Geiss, G.K., R.E. Bumgarner, B. Birditt, T. Dahl, N. Dowidar, D.L. Dunaway, H.P. Fell, S. Ferree, R.D. George, T. Grogan, J.J. James, M. Maysuria, J.D. Mitton, P. Oliveri, J.L. Osborn, T. Peng, A.L. Ratcliffe, P.J. Webster, E.H. Davidson, and L. Hood. 2008. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol.* 26:317-25.

[0300] 23. Goessl, C., H. Krause, M. Muller, R. Heicappell, M. Schrader, J. Sachsinger, and K. Miller. 2000. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res.* 60:5941-5.

[0301] 24. Gonzalgo, M.L., M. Nakayama, S.M. Lee, A.M. De Marzo, and W.G. Nelson. 2004. Detection of GSTP1 methylation in prostatic secretions using combinatorial MSP analysis. *Urology.* 63:414-8.

[0302] 25. Gormally, E., E. Caboux, P. Vineis, and P. Hainaut. 2007. Circulating free DNA in plasma or serum as biomarker of carcinogenesis: practical aspects and biological significance. *Mutat Res.* 635:105-17.

[0303] 26. Greco, V., M. Hannus, and S. Eaton. 2001. Argosomes: a potential vehicle for the spread of morphogens through epithelia. *Cell.* 106:633-45.

- [0304] 27. Groskopf, J., S.M. Aubin, I.L. Deras, A. Blase, S. Bodrug, C. Clark, S. Brentano, J. Mathis, J. Pham, T. Meyer, M. Cass, P. Hodge, M.L. Macairan, L.S. Marks, and H. Rittenhouse. 2006. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 52:1089-95.
- [0305] 28. Guatelli, J.C., K.M. Whitfield, D.Y. Kwok, K.J. Barringer, D.D. Richman, and T.R. Gingeras. 1990. Isothermal, in vitro amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction modeled after retroviral replication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87:1874-8.
- [0306] 29. Hahn, P.J. 1993. Molecular biology of double-minute chromosomes. *Bioessays*. 15:477-84.
- [0307] 30. Hubner, R.H., S. Meffert, U. Mundt, H. Bottcher, S. Freitag, N.E. El Mokhtari, T. Pufe, S. Hirt, U.R. Folsch, and B. Bewig. 2005. Matrix metalloproteinase-9 in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur Respir J*. 25:494-501.
- [0308] 31. Janowska-Wieczorek, A., M. Wysoczynski, J. Kijowski, L. Marquez-Curtis, B. Machalinski, J. Ratajczak, and M.Z. Ratajczak. 2005. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 113:752-60.
- [0309] 32. Johnson, S., D. Evans, S. Laurenson, D. Paul, A.G. Davies, P.K. Ferrigno, and C. Walti. 2008. Surface-immobilized peptide aptamers as probe molecules for protein detection. *Anal Chem*. 80:978-83.
- [0310] 33. Jones, S., X. Zhang, D.W. Parsons, J.C. Lin, R.J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, H. Kamiyama, A. Jimeno, S.M. Hong, B. Fu, M.T. Lin, E.S. Calhoun, M. Kamiyama, K. Walter, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, J. Hartigan, D.R. Smith, M. Hidalgo, S.D. Leach, A.P. Klein, E.M. Jaffee, M. Goggins, A. Maitra, C. Iacobuzio-Donahue, J.R. Eshleman, S.E. Kern, R.H. Hruban, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V.E. Velculescu, and K.W. Kinzler. 2008. Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses. *Science*.
- [0311] 34. Kan, Y.W., and A.M. Dozy. 1978a. Antenatal diagnosis of sickle-cell anaemia by D.N.A. analysis of amniotic-fluid cells. *Lancet*. 2:910-2.
- [0312] 35. Kan, Y.W., and A.M. Dozy. 1978b. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 75:5631-5.
- [0313] 36. Keller, S., C. Rupp, A. Stoeck, S. Runz, M. Fogel, S. Lugert, H.D. Hager, M.S. Abdel-Bakky, P. Gutwein, and P. Altevogt. 2007. CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int*. 72:1095-102.
- [0314] 37. Kemna, E., P. Pickkers, E. Nemeth, H. van der Hoeven, and D. Swinkels. 2005. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 106:1864-6.

- [0315] 38. Kemna, E.H., H. Tjalsma, V.N. Podust, and D.W. Swinkels. 2007. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*. 53:620-8.
- [0316] 39. Kemna, E.H., H. Tjalsma, H.L. Willems, and D.W. Swinkels. 2008. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 93:90-7.
- [0317] 40. Kislauskis, E.H., X. Zhu, and R.H. Singer. 1994. Sequences responsible for intracellular localization of beta-actin messenger RNA also affect cell phenotype. *J Cell Biol*. 127:441-51.
- [0318] 41. Kwoh, D.Y., G.R. Davis, K.M. Whitfield, H.L. Chappelle, L.J. DiMichele, and T.R. Gingeras. 1989. Transcription-based amplification system and detection of amplified human immunodeficiency virus type 1 with a bead-based sandwich hybridization format. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:1173-7.
- [0319] 42. Landegren, U., R. Kaiser, J. Sanders, and L. Hood. 1988. A ligase-mediated gene detection technique. *Science*. 241:1077-80.
- [0320] 43. Li, J., L. Wang, H. Mamon, M.H. Kulke, R. Berbeco, and G.M. Makrigiorgos. 2008. Replacing PCR with COLD-PCR enriches variant DNA sequences and redefines the sensitivity of genetic testing. *Nat Med*. 14:579-84.
- [0321] 44. Liu, C., S. Yu, K. Zinn, J. Wang, L. Zhang, Y. Jia, J.C. Kappes, S. Barnes, R.P. Kimberly, W.E. Grizzle, and H.G. Zhang. 2006a. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol*. 176:1375-85.
- [0322] 45. Liu, Q., J.C. Greimann, and C.D. Lima. 2006b. Reconstitution, activities, and structure of the eukaryotic RNA exosome. *Cell*. 127:1223-37.
- [0323] 46. Lo, Y.M., N.B. Tsui, R.W. Chiu, T.K. Lau, T.N. Leung, M.M. Heung, A. Gerovassili, Y. Jin, K.H. Nicolaides, C.R. Cantor, and C. Ding. 2007. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med*. 13:218-23.
- [0324] 47. Louis, D.N., H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvett, B.W. Scheithauer, and P. Kleihues. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 114:97-109.
- [0325] 48. Mack, M., A. Kleinschmidt, H. Bruhl, C. Klier, P.J. Nelson, J. Cihak, J. Plachy, M. Stangassinger, V. Erfle, and D. Schlondorff. 2000. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat Med*. 6:769-75.
- [0326] 49. Mallardo, M., A. Deitinghoff, J. Muller, B. Goetze, P. Macchi, C. Peters, and M.A. Kiebler. 2003. Isolation and characterization of Staufen-containing ribonucleoprotein particles from rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:2100-5.

[0327] 50. Maron, J.L., K.L. Johnson, D. Slonim, C.Q. Lai, M. Ramoni, G. Alterovitz, Z. Jarrah, Z. Yang, and D.W. Bianchi. 2007. Gene expression analysis in pregnant women and their infants identifies unique fetal biomarkers that circulate in maternal blood. *J Clin Invest*. 117:3007-19.

[0328] 51. Mazzocca, A., R. Coppari, R. De Franco, J.Y. Cho, T.A. Libermann, M. Pinzani, and A. Toker. 2005. A secreted form of ADAM9 promotes carcinoma invasion through tumor-stromal interactions. *Cancer Res*. 65:4728-38.

[0329] 52. McLendon, R., A. Friedman, D. Bigner, E.G. Van Meir, D.J. Brat, G. Marie Mastrogiannakis, J.J. Olson, T. Mikkelsen, N. Lehman, K. Aldape, W.K. Alfred Yung, O. Bogler, S. Vandenberg, M. Berger, M. Prados, D. Muzny, M. Morgan, S. Scherer, A. Sabo, L. Nazareth, L. Lewis, O. Hall, Y. Zhu, Y. Ren, O. Alvi, J. Yao, A. Hawes, S. Jhangiani, G. Fowler, A. San Lucas, C. Kovar, A. Cree, H. Dinh, J. Santibanez, V. Joshi, M.L. Gonzalez-Garay, C.A. Miller, A. Milosavljevic, L. Donehower, D.A. Wheeler, R.A. Gibbs, K. Cibulskis, C. Sougnez, T. Fennell, S. Mahan, J. Wilkinson, L. Ziaugra, R. Onofrio, T. Bloom, R. Nicol, K. Ardlie, J. Baldwin, S. Gabriel, E.S. Lander, L. Ding, R.S. Fulton, M.D. McLellan, J. Wallis, D.E. Larson, X. Shi, R. Abbott, L. Fulton, K. Chen, D.C. Koboldt, M.C. Wendl, R. Meyer, Y. Tang, L. Lin, J.R. Osborne, B.H. Dunford-Shore, T.L. Miner, K. Delehaunty, C. Markovic, G. Swift, W. Courtney, C. Pohl, S. Abbott, A. Hawkins, S. Leong, C. Haipek, H. Schmidt, M. Wiechert, T. Vickery, S. Scott, D.J. Dooling, A. Chinwalla, G.M. Weinstock, E.R. Mardis, R.K. Wilson, G. Getz, W. Winckler, R.G. Verhaak, M.S. Lawrence, M.O'Kelly, J. Robinson, G. Alexe, R. Beroukhir, S. Carter, D. Chiang, J. Gould, et al. 2008. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*.

[0330] 53. Mellinghoff, I.K., M.Y. Wang, I. Vivanco, D.A. Haas-Kogan, S. Zhu, E.Q. Dia, K.V. Lu, K. Yoshimoto, J.H. Huang, D.J. Chute, B.L. Riggs, S. Horvath, L.M. Liau, W.K. Cavenee, P.N. Rao, R. Beroukhir, T.C. Peck, J.C. Lee, W.R. Sellers, D. Stokoe, M. Prados, T.F. Cloughesy, C.L. Sawyers, and P.S. Mischel. 2005. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 353:2012-24.

[0331] 54. Miele, E.A., D.R. Mills, and F.R. Kramer. 1983. Autocatalytic replication of a recombinant RNA. *J Mol Biol*. 171:281-95.

[0332] 55. Millimaggi, D., M. Mari, S. D'Ascenzo, E. Carosa, E.A. Jannini, S. Zucker, G. Carta, A. Pavan, and V. Dolo. 2007. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells. *Neoplasia*. 9:349-57.

[0333] 56. Mosse, Y.P., M. Laudenslager, L. Longo, K.A. Cole, A. Wood, E.F. Attiyeh, M.J. Laquaglia, R. Sennett, J.E. Lynch, P. Perri, G. Laureys, F. Speleman, C. Kim, C. Hou, H. Hakonarson, A. Torkamani, N.J. Schork, G.M. Brodeur, G.P. Tonini, E. Rappaport, M. Devoto, and J.M. Maris. 2008. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*.

- [0334] 57. Muerkoster, S., K. Wegehenkel, A. Arlt, M. Witt, B. Sipos, M. L. Kruse, T. Sebens, G. Kloppel, H. Kalthoff, U. R. Folsch, and H. Schafer. 2004. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res.* 64:1331-7.
- [0335] 58. Myers, R. M., Z. Larin, and T. Maniatis. 1985. Detection of single base substitutions by ribonuclease cleavage at mismatches in RNA:DNA duplexes. *Science.* 230:1242-6.
- [0336] 59. Nagrath, S., L. V. Sequist, S. Maheswaran, D. W. Bell, D. Irimia, L. Ulkus, M. R. Smith, E. L. Kwak, S. Digumarthy, A. Muzikansky, P. Ryan, U. J. Balis, R. G. Tompkins, D. A. Haber, and M. Toner. 2007. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature.* 450:1235-9.
- [0337] 60. Nakanishi, H., J. Groskopf, H. A. Fritsche, V. Bhadkamkar, A. Blase, S. V. Kumar, J. W. Davis, P. Troncoso, H. Rittenhouse, and R. J. Babaian. 2008. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 179:1804-9; discussion 1809-10.
- [0338] 61. Nakazawa, H., D. English, P. L. Randell, K. Nakazawa, N. Martel, B. K. Armstrong, and H. Yamasaki. 1994. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:360-4.
- [0339] 62. Ng, E. K., T. N. Leung, N. B. Tsui, T. K. Lau, N. S. Panesar, R. W. Chiu, and Y. M. Lo. 2003a. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem.* 49:727-31.
- [0340] 63. Ng, E. K., N. B. Tsui, T. K. Lau, T. N. Leung, R. W. Chiu, N. S. Panesar, L. C. Lit, K. W. Chan, and Y. M. Lo. 2003b. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:4748-53.
- [0341] 64. Nishikawa, R., T. Sugiyama, Y. Narita, F. Furnari, W. K. Cavenee, and M. Matsutani. 2004. Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor, deltaEGFR, in glioblastoma. *Brain Tumor Pathol.* 21:53-6.
- [0342] 65. Orita, M., H. Iwahana, H. Kanazawa, K. Hayashi, and T. Sekiya. 1989. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86:2766-70.
- [0343] 66. Pan, B. T., and R. M. Johnstone. 1983. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 33:967-78.
- [0344] 67. Parsons, D. W., S. Jones, X. Zhang, J. C. Lin, R. J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, I. M. Siu, G. L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B. A. Rasheed, S. Keir,

T.Nikolskaya,Y.Nikolsky,D.A.Busam,H.Tekleab,L.A.Diaz,Jr.,J.Hartigan,D.R.Smith,R.L.Strausberg,S.K.Marie,S.M.Shinjo,H.Yan,G.J.Riggins,D.D.Bigner,R.Karchin,N.Papadopoulos,G.Parmigiani,B.Vogelstein,V.E.Velculescu,and K.W.Kinzler.2008.An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme.Science.

[0345] 68.Pelloski,C.E.,K.V.Ballman,A.F.Furth,L.Zhang,E.Lin,E.P.Sulman,K.Bhat,J.M.McDonald,W.K.Yung,H.Colman,S.Y.Woo,A.B.Heimberger,D.Suki,M.D.Prados,S.M.Chang,F.G.Barker,2nd,J.C.Buckner,C.D.James,and K.Aldape.2007.Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma.J Clin Oncol.25:2288-94.

[0346] 69.Raposo,G.,H.W.Nijman,W.Stoorvogel,R.Liejendekker,C.V.Harding,C.J.Melief,and H.J.Geuze.1996.B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles.J Exp Med.183:1161-72.

[0347] 70.Roe,M.A.,C.Spinks,A.L.Heath,L.J.Harvey,R.Foxall,J.Wimperis,C.Wolf,and S.J.Fairweather-Tait.2007.Serum prohepcidin concentration:no association with iron absorption in healthy men;and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations,hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment,or pregnant women.Br J Nutr.97:544-9.

[0348] 71.Schetter,A.J.,S.Y.Leung,J.J.Sohn,K.A.Zanetti,E.D.Bowman,N.Yanaihara,S.T.Yuen,T.L.Chan,D.L.Kwong,G.K.Au,C.G.Liu,G.A.Calin,C.M.Croce,and C.C.Harris.2008.MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma.JAMA.299:425-36.

[0349] 72.Singer,C.F.,D.Gschwantler-Kaulich,A.Fink-Retter,C.Haas,G.Hudelist,K.Czerwenka,and E.Kubista.2007.Differential gene expression profile in breast cancer-derived stromal fibroblasts.Breast Cancer Res Treat.

[0350] 73.Steemers,F.J.,W.Chang,G.Lee,D.L.Barker,R.Shen,and K.L.Gunderson.2006.Whole-genome genotyping with the single-base extension assay.Nat Methods.3:31-3.

[0351] 74.Stupp,R.,W.P.Mason,M.J.van den Bent,M.Weller,B.Fisher,M.J.Taphoorn,K.Belanger,A.A.Brandes,C.Marosi,U.Bogdahn,J.Curschmann,R.C.Janzer,S.K.Ludwin,T.Gorlia,A.Allgeier,D.Lacombe,J.G.Cairncross,E.Eisenhauer,and R.O.Mirimanoff.2005.Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.N Engl J Med.352:987-96.

[0352] 75.Taylor,D.D.,and C.Gercel-Taylor.2008.MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer.Gynecol Oncol.110:13-21.

[0353] 76.They,C.,S.Amigorena,G.Raposo,and A.Clayton.2006.Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids.Curr Protoc Cell Biol.Chapter 3:Unit 322.

- [0354] 77. Thery, C., L. Zitvogel, and S. Amigorena. 2002. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol.* 2:569-79.
- [0355] 78. Tomlins, S.A., D.R. Rhodes, S. Perner, S.M. Dhanasekaran, R. Mehra, X.W. Sun, S. Varambally, X. Cao, J. Tchinda, R. Kuefer, C. Lee, J.E. Montie, R.B. Shah, K.J. Pienta, M.A. Rubin, and A.M. Chinnaiyan. 2005. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 310:644-8.
- [0356] 79. Valadi, H., K. Ekstrom, A. Bossios, M. Sjostrand, J. J. Lee, and J.O. Lotvall. 2007. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 9:654-9.
- [0357] 80. van Dijk, E.L., G. Schilders, and G.J. Pruijn. 2007. Human cell growth requires a functional cytoplasmic exosome, which is involved in various mRNA decay pathways. *RNA.* 13:1027-35.
- [0358] 81. Velculescu, V.E., L. Zhang, B. Vogelstein, and K.W. Kinzler. 1995. Serial analysis of gene expression. *Science.* 270:484-7.
- [0359] 82. Weiss, G., and L.T. Goodnough. 2005. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 352:1011-23.
- [0360] 83. Went, P.T., A. Lugli, S. Meier, M. Bundi, M. Mirlacher, G. Sauter, and S. Dirnhofer. 2004. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol.* 35:122-8.
- [0361] 84. Wieckowski, E., and T.L. Whiteside. 2006. Human tumor-derived vs dendritic cell-derived exosomes have distinct biologic roles and molecular profiles. *Immunol Res.* 36:247-54.
- [0362] 85. Wong, B.C., R.W. Chiu, N.B. Tsui, K.C. Chan, L.W. Chan, T.K. Lau, T.N. Leung, and Y.M. Lo. 2005. Circulating placental RNA in maternal plasma is associated with a preponderance of 5' mRNA fragments: implications for noninvasive prenatal diagnosis and monitoring. *Clin Chem.* 51:1786-95.
- [0363] 86. Wood, L.D., D.W. Parsons, S. Jones, J. Lin, T. Sjoblom, R.J. Leary, D. Shen, S.M. Boca, T. Barber, J. Ptak, N. Silliman, S. Szabo, Z. Dezso, V. Ustyanksky, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, R. Karchin, P.A. Wilson, J.S. Kaminker, Z. Zhang, R. Croshaw, J. Willis, D. Dawson, M. Shipitsin, J.K. Willson, S. Sukumar, K. Polyak, B.H. Park, C.L. Pethiyagoda, P.V. Pant, D.G. Ballinger, A.B. Sparks, J. Hartigan, D.R. Smith, E. Suh, N. Papadopoulos, P. Buckhaults, S.D. Markowitz, G. Parmigiani, K.W. Kinzler, V.E. Velculescu, and B. Vogelstein. 2007. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science.* 318:1108-13.
- [0364] 87. Wright, J.L., and P.H. Lange. 2007. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol.* 9:207-13.
- [0365] 88. Zehentner, B.K., H. Secrist, X. Zhang, D.C. Hayes, R. Ostenson, G. Goodman, J. Xu, M. Kiviat, N. Kiviat, D.H. Persing, and R.L. Houghton. 2006. Detection of alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase transcripts in blood and urine samples of

prostate cancer patients. Mol Diagn Ther. 10:397-403.

[0366] 89. Zielie, P.J., J.A. Mobley, R.G. Ebb, Z. Jiang, R.D. Blute, and S.M. Ho. 2004. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase in prostatic secretions. J Urol. 172:1130-3d

[0367] 表1: 可以将成胶质细胞瘤微泡中的RNA用作敏感生物标志物。

[0368] 使用巢式RT-PCR监测神经胶质瘤活检组织中以及从相同患者的冷冻血清样本纯化的外来体中的EGFRvIII mRNA。以蒙眼方式分析了来自30位患者的样本并且PCR反应对每个样本至少重复3次。在来自30位正常对照的血清微泡中未发现EGFRvIII mRNA。PP1表示由SEQ ID No:13和14组成的引物对。PP2表示由SEQ ID No:15和16组成的引物对。“-”表示“不可获得”。

患者#	血清采集时间*	血清体积	活检的 EGFRvIII	血清外来体的 EGFRvIII (PP1)	血清外来体的 EGFRvIII (PP2)
1	0	3ml	是	是	-
2	0	2ml	否	否	-
3	0	2.5ml	否	否	-
4	0	1ml	是	否	是
5	0	1ml	是	否	是
6	0	1ml	否	否	-
7	0	0.6ml	是	是	-
8	0	1ml	否	否	-
9	0	1ml	是	是	-
10	0	1ml	否	是	-
11	0	2ml	是	否	是
12	0	2ml	是	是	-
13	0	2ml	否	是	-
[0369] 14	0	2ml	是	是	-
15	0	2ml	否	否	-
16	0	2ml	否	否	-
17	0	1ml	是	否	-
18	0	0.8ml	是	否	-
19	0	1ml	否	否	-
20	0	1ml	否	否	-
21	0	1ml	否	否	-
22	0	1ml	否	否	-
23	0	1ml	否	否	-
24	0	1ml	否	否	-
25	0	1ml	否	否	-
26	14	0.6ml	是	否	是
27	14	1.2ml	否	否	否
28	14	0.8ml	是	否	是
29	14	0.9ml	是	否	否
30	14	0.6ml	是	否	是

[0370] \*肿瘤移除手术后的天数

[0371] 表2: 表3中使用的缩写

[0372] 缩写 术语

[0373]	A	扩增
[0374]	AEL	急性嗜酸细胞白血病
[0375]	AL	急性白血病
[0376]	ALCL	间变性大细胞淋巴瘤
[0377]	ALL	急性淋巴细胞性白血病
[0378]	AML	急性髓性白血病
[0379]	AML*	急性髓性白血病(主要为治疗相关的)
[0380]	APL	急性早幼粒细胞白血病
[0381]	B-ALL	B-细胞急性淋巴细胞性白血病
[0382]	B-CLL	B-细胞淋巴细胞性白血病
[0383]	B-NHL	B-细胞非霍奇金淋巴瘤
[0384]	CLL	慢性淋巴细胞性白血病
[0385]	CML	慢性粒细胞性白血病
[0386]	CMML	慢性骨髓单核细胞性白血病
[0387]	CNS	中枢神经系统
[0388]	D	大片段缺失
[0389]	DFSP	隆凸性皮肤纤维肉瘤
[0390]	DLBL	弥漫性大B细胞淋巴瘤
[0391]	DLCL	弥漫性大细胞淋巴瘤
[0392]	Dom	显性
[0393]	E	上皮的
[0394]	F	框架
[0395]	GIST	胃肠道间质瘤
[0396]	JMML	幼年型粒单核细胞白血病
[0397]	L	白血病/淋巴瘤
[0398]	M	间充质的
[0399]	MALT	粘膜相关性淋巴组织淋巴瘤
[0400]	MDS	骨髓发育异常综合征
[0401]	Mis	错义
[0402]	MLCLS	伴硬化的纵隔大细胞淋巴瘤
[0403]	MM	多发性骨髓瘤
[0404]	MPD	骨髓增殖性疾病
[0405]	N	无义
[0406]	NHL	非霍奇金淋巴瘤
[0407]	NK/T	自然杀伤T细胞
[0408]	NSCLC	非小细胞肺癌
[0409]	O	其他
[0410]	PMBL	原发性纵隔B细胞淋巴瘤
[0411]	pre-BA11	前B细胞急性淋巴细胞白血病

---

[0412]	Rec	隐性
[0413]	S	拼接位点
[0414]	T	易位
[0415]	T-ALL	T-细胞急性淋巴母细胞性白血病
[0416]	T-CLL	T-细胞慢性淋巴细胞性白血病
[0417]	TGCT	睾丸生殖细胞瘤
[0418]	T-PLL	T细胞前淋巴细胞性白血病

[0419]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>ABL1</i>	25	P00519	9q34.1	CML, ALL	-	-	L	Dom	T	<i>BCR, ETV6</i>
<i>ABL2</i>	27	P42684	1q24-q25	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>AF15Q14</i>	57082	NP_065113	15q14	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF1Q</i>	10962	Q13015	1q21	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF3p21</i>	51517	Q9NZQ3	3p21	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF3q31</i>	27125	NP_055238	5q31	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AKT2</i>	208	P31751	19q13.1-q13.2	卵巢肿瘤、胰腺肿瘤	-	-	E	Dom	A	
<i>ALK</i>	238	Q9UM73	2p23	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>NPM1, TPM3, TFG, TPM4, ATIC, CLTC, MSN, ALO17</i>
<i>ALO17</i>	57714	XP_290769	17q25.3	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>APC</i>	324	P25054	5q21	结肠、胰腺、硬纤维瘤、肝癌细胞瘤、神经胶质瘤、其他 CNS	结肠、胰腺、硬纤维瘤、肝癌细胞瘤、神经胶质瘤、其他 CNS	结肠腺瘤样息肉; 特科特综合征	E, M, O	Rec	D <sup>+</sup> , Mis, N, F, S	-
<i>ARHGGEF12</i>	23365	NP_056128	11q23.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>ARHH</i>	399	Q15669	4p13	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>ARNT</i>	405	P27540	1q21	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>ASPSCRI</i>	79058	NP_076988	17q25	泡状软部肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>TFE3</i>
<i>ATF1</i>	466	P18846	12q13	软部恶性肿瘤、血管瘤样纤维组织细胞瘤	-	-	E, M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>ATIC</i>	471	P31939	2q35	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>ATM</i>	472	Q13315	11q22.3	T-PLL	白血病、淋巴瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤	共济失调毛细血管扩张	L, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>BCL10</i>	8915	O95999	1p22	MALT	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>

[0420]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>BCL11A</i>	53335	NP_060484	2p13	B-CLL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL11B</i>	64919	NP_612808	14q32.1	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TLX3</i>
<i>BCL2</i>	596	P10415	18q21.3	NHL, CLL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL3</i>	602	P20749	19q13	CLL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL5</i>	603	I52586	17q22	CLL	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>BCL6</i>	604	P41182	3q27	NHL, CLL	-	-	L	Dom	T, Mis	<i>IG loci</i> , <i>ZNFN1A1</i> , <i>LCPI</i> , <i>PIMI</i> , <i>TFR3</i> , <i>MHC2TA</i> , <i>NACA</i> , <i>HSPCB</i> , <i>HSPCA</i> , <i>HIST1H4I</i> , <i>IL2IR</i> , <i>POU2AF1</i> , <i>ARHG</i> , <i>EIF4A2</i>
<i>BCL7A</i>	605	NP_066273	12q24.1	B-NHL	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>BCL9</i>	607	O00512	1q21	B-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i> , <i>IGLa</i>
<i>BCR</i>	613	P11274	22q11.21	CML, ALL	-	-	L	Dom	T	<i>ABL1</i> , <i>FGFR1</i>
<i>BHD</i>	201163	NP_659434	17p11.2	肾肿瘤、纤维毛囊肿、毛盘瘤	肾肿瘤、纤维毛囊肿、毛盘瘤	BHD 综合征 (Birt-Hogge-Dube syndrome)	E, M	Rec?	Mis, N, F	-
<i>BIRC3</i>	330	Q13489	11q22-q23	MALT	-	-	L	Dom	T	<i>MALT1</i>
<i>BLM</i>	641	P54132	15q26.1	-	白血病、淋巴瘤、皮肤鳞状细胞癌、其他癌	布卢姆综合征	L, E	Rec	Mis, N, F	-
<i>BMPRIA</i>	657	P36894	10q22.3	-	消化道息肉	青年性多发性息肉症	E	Rec	Mis, N, F	-
<i>BRAF</i>	673	P15056	7q34	黑色素瘤、结直肠、乳头状甲状腺腺癌、卵巢交界性肿瘤、NSCLC、胆管癌	-	-	E	Dom	M	-

[0421]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>BRCA1</i>	672	P38398	17q21	卵巢肿瘤	乳腺肿瘤、卵巢肿瘤	遗传性乳腺癌/卵巢肿瘤	E	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>BRCA2</i>	675	P51587	13q12	乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、胰腺	乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、胰腺、白血病 (FANCB, FANCD1)	遗传性乳腺癌/卵巢肿瘤	L, E	Rec	D, Mis, N	-F, S
<i>BRD4</i>	23476	O60885	19p13.1	年轻人的致死性中线肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>NUT</i>
<i>BTG1</i>	694	P31607	12q22	BCLL	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>CBFA2T1</i>	862	Q06455	8q22	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL, RUNX1</i>
<i>CBFA2T3</i>	863	NP_005178	16q24	AML	-	-	L	Dom	T	<i>RUNX1</i>
<i>CBFB</i>	865	Q13951	16q22	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MYH11</i>
<i>CBL</i>	867	P22681	11q23.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>CCND1</i>	595	P24385	11q13	CLL、B-ALL、乳腺肿瘤	-	-	L, E	Dom	T	<i>IGHa, FSTL3</i>
<i>CDH1</i>	999	PI2830	16q22.1	小叶乳腺肿瘤、胃癌	胃癌	家族性胃癌	E	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>CDK4</i>	1019	PI1802	12q14	-	黑色素瘤	家族性恶性黑色素瘤	E	Dom	Mis	-
<i>CDKN2A-p14<sup>INK4</sup></i>	1029	NP_478102	9p21	黑色素瘤、多发性其他肿瘤	黑色素瘤、胰腺瘤	家族性恶性黑色素瘤	L, E, M, O	Rec	D, S	-
<i>CDKN2A-p16<sup>INK4A</sup></i>	1029	P42771	9p21	黑色素瘤、多发性其他肿瘤	黑色素瘤、胰腺瘤	家族性恶性黑色素瘤	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>CDX2</i>	1045	Q99626	13q12.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>CEBPA</i>	1050	NP_004355	11p15.5	AML、MDS	-	-	L	Dom	Mis, N, F	-
<i>CEP1</i>	11064	NP_008949	9q33	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>FGFR1</i>
<i>CHIC2</i>	26511	NP_036242	4q11-q12	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>CHN1</i>	1123	PI5882	2q31-q32.1	骨外黏液样软骨肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>TAF15</i>
<i>CLTC</i>	1213	Q00610	17q11-qter	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>COL1A1</i>	1277	P02452	17q21.31-q22	隆凸性皮肤纤维肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>PDGFB</i>

[0422]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	病 症状	组织 类型	癌分子 遗传学	突变 类型	易位伴侣
<i>COPEB</i>	1316	Q99612	10p15	前列腺癌、神经胶质瘤	-	-	E, O	Rec	Mis, N	-
<i>COX6C</i>	1345	P09669	8q22-q23	子宫肌癌	-	-	M	Dom	T	<i>HMG42</i>
<i>CREBBP</i>	1387	Q92793	16p13.3	AL, AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL, MORF, RUNXBP2</i>
<i>CTNNB1</i>	1499	P35222	3p22-p21.3	结直肠、卵巢肿瘤、肝癌细胞瘤、其他	-	-	E, M, O	Dom	H, Mis	-
<i>CYLD</i>	1540	NP_056062	16q12-q13	圆柱瘤	圆柱瘤	家族性圆柱瘤	E	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>D10S170</i>	8030	NP_005427	10q21	乳头状甲状腺肿瘤, CML	-	-	E	Dom	T	<i>RET, PDGFRB</i>
<i>DDB2</i>	1643	Q92466	11p12	-	皮肤基底细胞瘤、皮肤鳞状细胞瘤、黑色素瘤	着色性干皮病E	E	Rec	M, N	-
<i>DDIT3</i>	1649	P35638	12q13.1-q13.2	脂肪瘤	-	-	M	Dom	T	<i>FUS</i>
<i>DDX10</i>	1662	Q13206	11q22-q23	AML§	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>DEK</i>	7913	P35659	6p23	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP214</i>
<i>EGFR</i>	1956	P00533	7p12.3-p12.1	神经胶质瘤	-	-	O	Dom	A, O <sup>  </sup>	-
<i>EF442</i>	1974	Q14240	3q27.3	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>ELKS</i>	23085	NP_055879	12p13.3	乳头状甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>ELL</i>	8178	P55199	19p13.1	AL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>EP300</i>	2033	Q09472	22q13	结直肠瘤、乳腺癌、AML	-	-	L, E	Rec	T	<i>MLL, RUNXBP2</i>
<i>EP515</i>	2060	P42566	1p32	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>ERBB2</i>	2064	P04626	17q21.1	乳腺癌、卵巢肿瘤、其他肿瘤类型	-	-	E	Dom	A	-
<i>ERCC2</i>	2068	P18074	19q13.2-q13.3	-	皮肤基底细胞瘤、皮肤鳞状细胞瘤、黑色素瘤	着色性干皮病D	E	Rec	M, N, F, S	-
<i>ERCC3</i>	2071	P19447	2q21	-	皮肤基底细胞瘤、皮肤鳞状细胞瘤、黑色素瘤	着色性干皮病B	E	Rec	M, S	-
<i>ERCC4</i>	2072	Q92889	16p13.3-	-	皮肤基底细胞瘤、皮肤鳞状细胞瘤、黑色素瘤	着色性干皮病F	E	Rec	M, N, F	-
<i>ERCC5</i>	2073	P28715	13q33	-	皮肤基底细胞瘤、皮肤鳞状细胞瘤、黑色素瘤	着色性干皮病G	E	Rec	M, N, F	-

[0423]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	病症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>ERG</i>	2078	P11308	21q22.3	尤因肉瘤	状细胞癌、黑色素瘤	-	M	Dom	T	<i>EWSRI</i>
<i>ETV1</i>	2115	P50549	7p22	尤因肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>EWSRI</i>
<i>ETV4</i>	2118	P43268	17q21	尤因肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>EWSRI</i>
<i>ETV6</i>	2120	P41212	12p13	先天性纤维肉瘤、多发性白血病和淋巴瘤、分泌性乳腺肿瘤	-	-	L, E, M	Dom	T	<i>NTRK3</i> , <i>RUNX1</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>ABL1</i> , <i>MNI1</i> , <i>ABL2</i> , <i>AFL6</i> , <i>CHC2</i> , <i>RNT</i> , <i>JAK2</i> , <i>EVII</i> , <i>CDX2</i> , <i>STL</i>
<i>EVII</i>	2122	Q03112	3q26	AML, CML	-	-	L	Dom	T	<i>RUNX1</i> , <i>ETV6</i>
<i>EWSRI</i>	2130	NP_005234	22q12	尤因肉瘤、促纤维增生性小圆细胞肿瘤、ALL	-	-	L, M	Dom	T	<i>FLII</i> , <i>ERG</i> , <i>ZNF278</i> , <i>NR4A3</i> , <i>TEC</i> , <i>FEY</i> , <i>ATF1</i> , <i>ETV1</i> , <i>ETV4</i> , <i>WT1</i> , <i>ZNF384</i>
<i>EXT1</i>	2131	NP_000118	8q24.11-q24.13	-	外生骨疣、骨肉瘤	1型多发性外生骨疣	M	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>EXT2</i>	2132	Q93063	11p12-p11	-	外生骨疣、骨肉瘤	2型多发性外生骨疣	M	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>FACL6</i>	23305	NP_056071	5q31	AML, AEL	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>FANCA</i>	2175	NP_000126	16q24.3	-	AML, 白血病	范科尼贫血A	L	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>FANCC</i>	2176	Q00597	9q22.3	-	AML, 白血病	范科尼贫血C	L	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>FANGD2</i>	2177	NP_149075	3p26	-	AML, 白血病	范科尼贫血D2	L	Rec	D, Mis, N, F	-
<i>FANCE</i>	2178	NP_068741	6p21-p22	-	AML, 白血病	范科尼贫血E	L	Rec	N, F, S	-
<i>FANCF</i>	2188	Q9NP18	11p15	-	AML, 白血病	范科尼贫血F	L	Rec	N, F	-
<i>FANCG</i>	2189	O15287	9p13	-	AML, 白血病	范科尼贫血G	L	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>FEV</i>	54738	NP_059991	2q36	尤因肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>EWSRI</i>

[0424]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	痛分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>FGFR1</i>	2260	P11362	8p11.2-p11.1	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCR, FOP, ZNF198, CEPI</i>
<i>FGFR1OP</i>	11116	NP_008976	6q27	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>FGFR1</i>
<i>FGFR2</i>	2263	P21802	10q26	胃癌	-	-	E	Dom	Mis	-
<i>FGFR3</i>	2261	P22607	4p16.3	膀胱肿瘤, MM	-	-	L, E	Dom	Mis, T	<i>IGHa</i>
<i>FH</i>	2271	P07954	1q42.1	-	平滑肌瘤、肾肿瘤	遗传性平滑肌瘤和肾癌	E, M	Rec	Mis, N, F	-
<i>FIP1L1</i>	81608	NP_112179	4q12	特发性高嗜酸性粒细胞综合征	-	-	L	Dom	T	<i>PDGFRA</i>
<i>FLI1</i>	2313	Q01543	11q24	尤因肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>FLT3</i>	2322	P36888	13q12	AML, ALL	-	-	L	Dom	Mis, O	-
<i>FLT4</i>	2324	P35916	5q35.3	血管肉瘤	-	-	M	Dom	Mis	-
<i>FNBP1</i>	23048	XP_052666	9q23	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>FOXO1A</i>	2308	Q12778	13q14.1	泡状横纹肌肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>PAX3</i>
<i>FOXO3A</i>	2309	O43524	6q21	AL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>FSTL3</i>	10272	O95633	19p13	B-CLL	-	-	L	Dom	T	<i>CCND1</i>
<i>FUS</i>	2521	P35637	16p11.2	脂肪瘤	-	-	M	Dom	T	<i>DDIT3</i>
<i>GAS7</i>	8522	O60861	17p	AML <sup>§</sup>	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GATA1</i>	2623	P15976	Xp11.23	唐氏综合征巨核细胞白血病	-	-	L	Dom	Mis, F	-
<i>GMP5</i>	8833	P49915	3q24	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GNA5</i>	2778	P04895	20q13.2	垂体腺瘤	-	-	E	Dom	Mis	-
<i>GOLGA5</i>	9950	NP_005104	14q	乳头状甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>GPC3</i>	2719	P51654	Xq26.1	-	胚胎性癌肉瘤	过度生长综合征	O	Rec	T, D, Mis, N, F, S	-
<i>GPHN</i>	10243	Q9NQX3	14q24	AL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GRB4F</i>	23092	NP_055886	5q31	AML, MDS	-	-	L	Dom	T, F, S	<i>MLL</i>
<i>HEI10</i>	57820	NP_067001	14q11.1	子宫肌瘤	-	-	M	Dom	T	<i>HMG42</i>

[0425]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>HIP1</i>	3092	O00291	7q11.23	CMML	-	-	L	Dom	T	<i>PDGFRB</i>
<i>HIST1H4J</i>	8294	NP_003486	6p21.3	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>HLF</i>	3131	Q16534	17q22	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>HMG42</i>	8091	P52926	12q15	脂肪瘤	-	-	M	Dom	T	<i>LHEP</i> <i>RAD51L1.LPP</i> <i>HEI10</i> , <i>COX6C</i>
<i>HOXA11</i>	3207	P31270	7p15-p14.2	CML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXA13</i>	3209	P31271	7p15-p14.2	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXA9</i>	3205	P31269	7p15-p14.2	AML <sup>§</sup>	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXC13</i>	3229	P31276	12q13.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXD11</i>	3237	P31277	2q31-q32	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXD13</i>	3239	P35453	2q31-q32	AML <sup>§</sup>	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HR4S</i>	3265	P01112	11p15.5	非常见肉瘤、其他罕见类型肿瘤	-	-	L, M	Dom	Mis	-
<i>HRPT2</i>	3279	NP_013522	1q21-q31	甲状腺腺瘤	甲状腺腺瘤、多发性未分化腺瘤、多发性未分化腺瘤	甲状腺腺瘤、多发性未分化腺瘤、多发性未分化腺瘤	E, M	Rec	Mis, N, F	-
<i>HSPCA</i>	3320	P07900	1q21.2-q22	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>HSPCB</i>	3326	P08238	6p12	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>IGHa</i>	3492	-	14q32.33	MM、伯基特淋巴瘤、NHL、CLL、B-ALL、MALT	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i> , <i>FGFR3</i> , <i>PAX5</i> , <i>IRTA1</i> , <i>IRF4</i> , <i>CCND1</i> , <i>BCL9</i> , <i>BCL6</i> , <i>BCL8</i> , <i>BCL2</i> , <i>BCL3</i> , <i>BCL10</i> , <i>BCL11A</i> , <i>LHX4</i>
<i>IGKa</i>	50802	-	2p12	伯基特淋巴瘤	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>IGLa</i>	3535	-	22q11.1-q11.2	伯基特淋巴瘤	-	-	L	Dom	T	<i>BCL9</i> , <i>MYC</i>
<i>IL21R</i>	50615	Q9HBE5	16p11	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>IRF4</i>	3662	Q15306	6p25-p23	MM	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>IRTA1</i>	83417	NP_112572	1q21	B-NHL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>JAK2</i>	3717	O60674	9p24	ALL, AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>KIT</i>	3815	P10721	4q12	GIST, AML, TGCT	GIST、上皮癌	家族性胃肠道间质瘤	L, M, O	Dom	Mis, O	-

[0426]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	分子遗传学	突变类型	易位伴侣
KRAS2	3845	NP_004976	12p12.1	胰腺瘤、结肠癌、肺癌、甲状腺瘤、AML、其他肿瘤	-	-	L, E, M, O	Dom	Mis	-
LAF4	3899	P51826	2q11.2-q12	ALL	-	-	L	Dom	T	MLL
L4SPI	3927	Q14847	17q11-q21.3	AML	-	-	L	Dom	T	MLL
LCK	3932	NP_005347	1p35-p34.3	T-ALL	-	-	L	Dom	T	TRBA
LCP1	3936	P13796	13q14.1-q14.3	NHL	-	-	L	Dom	T	BCL6
LCX	80312	XP_167612	10q21	AML	-	-	L	Dom	T	MLL
LHFP	10186	NP_005771	13q12	脂肪瘤	-	-	M	Dom	T	HMG42
LMO1	4004	P25800	11p15	T-ALL	-	-	L	Dom	T	TRDa
LMO2	4005	P25791	11p13	T-ALL	-	-	L	Dom	T	TRDa
LPP	4026	NP_005569	3q28	脂肪瘤、白血病	-	-	L, M	Dom	T	HMG42, MLL
LYL1	4066	P12980	19p13.2-p13.1	T-ALL	-	-	L	Dom	T	TRBA
MADH4	4089	Q13485	18q21.1	结肠癌、胰腺瘤、小肠癌	消化道息肉 (Gastrointestinal polyps)	青年性多发性息肉症	E	Rec	D, Mis, N, F	-
MALT1	10892	Q9UDY8	18q21	MALT	-	-	L	Dom	T	BIRC3
MAML2	84441	XP_045716	11q22-q23	涎腺粘液表皮样癌	-	-	E	Dom	T	MECT1
MAP2K4	6416	P45985	17p11.2	胰腺瘤、乳腺肿瘤、结肠癌	-	-	E	Rec	D, Mis, N	-
MDS1	4197	Q13465	3q26	MDS, AML	-	-	L	Dom	T	RUNX1
MECT1	94159	AAK93832.1	19p13	涎腺粘液表皮样癌	-	-	E	Dom	T	MAML2
MEN1	4221	O00255	11q13	甲状旁腺瘤	甲状旁腺瘤、垂体腺瘤、胰腺岛细胞瘤、乳头状肾肿瘤	1 型多发性内分泌腺肿瘤	E	Rec	D, Mis, N, F, S	-
MET	4233	P08581	7q31	乳头状肾肿瘤、头颈部鳞状上皮细胞瘤	-	-	E	Dom	Mis	-
MHC2TA	4261	P33076	16p13	NHL	-	-	L	Dom	T	BCL6
MLF1	4291	P58340	3q25.1	AML	-	-	L	Dom	T	NPM1
MLH1	4292	P40692	3p21.3	结肠癌、子宫内膜癌、卵巢肿瘤、CNS	结肠癌、子宫内膜癌、卵巢肿瘤、CNS	遗传性非息肉性结肠癌、特异性结肠综合征	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-

[0427]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	分子遗传学	突变类型	易位伴侣
MLL	4297	Q03164	11q23	AML, ALL	-	-	L	Dom	T, O	MLL, MLLT1, MLLT2, MLLT3, MLLT4, MLLT7, MLLT10, MLLT6, ELL, EPS15, AFIQ, CREBBP, SH3GL1, FNBPI, PNU11, MSF, GPHN, GMPS, SSH3BP1, ARHGGEF12, GAS7, FOXO3A, LAF4, LCX, SEPT6, LPP, CBEA21, GRAF, EP300, PICALM
MLL1	4298	Q03111	19p13.3	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
MLL10	8028	P55197	10p12	AL	-	-	L	Dom	T	MLL, PICALM
MLL2	4299	P51825	4q21	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
MLL3	4300	P42568	9p22	ALL	-	-	L	Dom	T	MLL
MLL4	4301	P55196	6q27	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
MLL6	4302	P55198	17q21	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
MLL7	4303	NP_005929	Xq13.1	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
MNI	4330	Q10571	22q13	AML, 脑膜瘤	-	-	L, O	Dom	T	ETV6
MSF	10801	NP_006631	17q25	AML <sup>§</sup>	-	-	L	Dom	T	MLL
MSH2	4436	P43246	2p22-p21	结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢肿瘤	结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢肿瘤	遗传性非息肉性结直肠癌	E	Rec	D, Mis, N, F, S	-
MSH6	2956	P52701	2p16	结直肠癌	结直肠癌、卵巢肿瘤	遗传性非息肉性结直肠癌	E	Rec	Mis, N, F, S	-
MSN	4478	P26038	Xq11.2-q12	AICL	-	-	L	Dom	T	ALK
MCUTYH	4595	NP_036354	1p34.3-1p32.1	结直肠癌	结直肠癌	腺瘤性结肠息肉病	E	Rec	Mis, N, F, S	-

[0428]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
MYC	4609	P01106	8q24.12-q24.13	在其他癌中扩增的伯基特淋巴瘤、B-CLL	-	-	L, E	Dom	A, T	IGK $\alpha$ , BCL5, BCL7A, BTG1, TRTa, IGH $\alpha$
MYCL1	4610	P12524	1p34.3	小细胞肺癌	-	-	E	Dom	A	-
MYCN	4613	P04198	2p24.1	成神经细胞瘤	-	-	O	Dom	A	-
MYH11	4629	P35749	16p13.13-p13.12	AML	-	-	L	Dom	T	CBFB
MYH9	4627	P35579	22q13.1	ALCL	-	-	L	Dom	T	ALK
MYST4	23522	NP_036462	10q22	AML	-	-	L	Dom	T	CREBBP
NACA	4666	NP_005585	12q23-q24.1	NHL	-	-	L	Dom	T	BCL6
NBS1	4683	NP_002476	8q21	-	NHL、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、横纹肌肉瘤	奈梅亨破损综合征	L, E, M, O	Rec	Mis, N, F	-
NCO42	10499	Q15596	8q13.1	AML	-	-	L	Dom	T	RUNXBP2
NCO44	8031	Q13772	10q11.2	乳头状甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	RET
NFI	4763	P21359	17q12	神经纤维瘤、神经胶质瘤	神经纤维瘤、神经胶质瘤	I 型神经纤维瘤	O	Rec	D, Mis, N, F, S, O	-
NF2	4771	P35240	22q12.2	脑膜瘤、听神经瘤	脑膜瘤、听神经瘤	2 型神经纤维瘤	O	Rec	D, Mis, N, F, S, O	-
NOTCH1	4851	P46531	9q34.3	T-ALL	-	-	L	Dom	T	TRBa
NPM1	4869	P06748	5q35	NHL, APL, AML	-	-	L	Dom	T	ALK, RARA, MFI
NR443	8013	Q92570	9q22	骨外黏液样软组织瘤	-	-	M	Dom	T	EWSR1
NR45	4893	P01111	1p13.2	黑色素瘤、MM、AML、甲状腺瘤	-	-	L, E	Dom	Mis	-
NSD1	64324	NP_071900	5q35	AML	-	-	L	Dom	T	NUP98
NTRK1	4914	P04629	1q21-q22	乳头状甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	TPM3, TPR, TFG
NTRK3	4916	Q16288	15q25	先天性纤维肉瘤、分泌性乳腺肿瘤	-	-	E, M	Dom	T	ETV6
NUMA1	4926	NP_006176	11q13	APL	-	-	L	Dom	T	RARA
NUP214	8021	P35658	9q34.1	AML	-	-	L	Dom	T	DEK, SET
NUP98	4928	P52948	11p15	AML	-	-	L	Dom	T	HOXA9, NSD1, WHSC1L1

[0429]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>NUT</i>	256646	XP_171724	15q13	年轻人的致死性中线肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>DDX10</i> , <i>TOPI1</i> , <i>HOXD13</i> , <i>PMX1</i> , <i>HOXA13</i> , <i>HOXD11</i> , <i>HOXA11</i> , <i>RAP1GDS1</i> , <i>BRD4</i>
<i>OLIG2</i>	10215	Q13516	21q22.11	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TRAc</i>
<i>PAX3</i>	5077	P23760	2q35	泡状横纹肌肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>FOXO1A</i>
<i>PAX5</i>	5079	Q02548	9p13	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>PAX7</i>	5081	P23759	1p36.2-p36.12	泡状横纹肌肉瘤	-	-	M	Dom	T	<i>FOXO1A</i>
<i>PAX8</i>	7849	Q06710	2q12-q14	滤泡状甲状腺瘤	-	-	E	Dom	T	<i>PPARG</i>
<i>PBX1</i>	5087	NP_002576	1q23	Pre-B-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>PCMI</i>	5108	NP_006188	8p22-p21.3	乳头状甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>PDGFB</i>	5155	P01127	22q12.3-q13.1	DFSP	-	-	M	Dom	T	<i>COL1A1</i>
<i>PDGFRA</i>	5156	P16234	4q11-q13	GIST	-	-	M, O	Dom	Mis, O	-
<i>PDGFRB</i>	5159	NP_002600	5q31-q32	MPD, AML, CMMML, CML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i> , <i>TRIP11</i> , <i>HPI1</i> , <i>RAB5EP</i> , <i>H4</i>
<i>PICALM</i>	8301	Q13492	11q14	T-ALL, AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLLT10</i> , <i>MLL</i>
<i>PIMI</i>	5292	P11309	6p21.2	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>PML</i>	5371	P29590	15q22	APL	-	-	L	Dom	T	<i>RARA</i>
<i>PMS1</i>	5378	P54277	2q31-q33	-	结直肠瘤、子宫内膜瘤、卵巢肿瘤	遗传性非息肉性结直肠癌	E	Rec	Mis, N	-
<i>PMS2</i>	5395	P54278	7p22	-	结直肠瘤、子宫内膜瘤、卵巢肿瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤	遗传性非息肉性结直肠癌、特综合征	E	Rec	Mis, N, F	-
<i>PMX1</i>	5396	P54821	1q24	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>PNUTL1</i>	5413	NP_00267	22q11.2	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>

[0430]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
		9								
<i>POU2AF1</i>	5450	Q16633	11q23.1	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>PPARG</i>	5468	P37231	3p25	滤泡状甲状腺瘤	-	-	E	Dom	T	<i>PAX8</i>
<i>PRCC</i>	5546	Q92733	1q21.1	乳头状肾肿瘤	-	-	E	Dom	T	<i>TFE3</i>
<i>PRKARIA</i>	5573	P10644	17q23-q24	乳头状甲状腺肿瘤	粘液瘤、内分泌、乳头状甲状腺肿瘤	粘液瘤综合征	E, M	Dom, Rec	T, Mis, N, F, S	<i>RET</i>
<i>PRO1073</i>	29005	Q9UHZ2	11q31.1	肾细胞癌 (儿童上皮状)	-	-	E	Dom	T	<i>TFEB</i>
<i>PSIP2</i>	11168	NP_150091	9p22.2	AML	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>PITCH</i>	5727	Q13635	9q22.3	皮肤基底细胞瘤、髓母细胞瘤	皮肤基底细胞瘤、髓母细胞瘤	痣样基底细胞瘤综合征	E, M	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>PTEN</i>	5728	O00633	10q23.3	胶质瘤、前列腺癌、子宫内膜癌	胶质瘤、神经胶质瘤、前列腺癌、子宫内膜癌	考登(氏)综合征、巨头、多发脂肪瘤和血管瘤综合征	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>PTPN11</i>	5781	Q06124	12q24.1	JMML, AML, MDS	-	-	L	Dom	Mis	-
<i>R4B5EP</i>	9135	NP_004694	17p13	CMML	-	-	L	Dom	T	<i>PDGFRB</i>
<i>R4D51L1</i>	5890	NP_002868	14q23-q24.2	脂肪瘤、子宫肌瘤	-	-	M	Dom	T	<i>HMGAI2</i>
<i>R4P1GDSI</i>	5910	P52306	4q21-q25	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>R4RA</i>	5914	P10276	17q12	APL	-	-	L	Dom	T	<i>PML, ZNF145, TTF1, NUMA1, NPM1</i>
<i>RBI</i>	5925	P06400	13q14	成视网膜细胞瘤、肉瘤、乳腺肿瘤、小细胞肺癌	成视网膜细胞瘤、肉瘤、乳腺肿瘤、小细胞肺癌	家族性成视网膜细胞瘤	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>RECQL4</i>	9401	O94761	8q24.3	-	骨肉瘤、皮肤基底和鳞状上皮细胞瘤	先天性血管萎缩性皮肤异色症	M	Rec	N, F, S	-
<i>REL</i>	5966	Q04864	2p13-p12	霍奇金淋巴瘤	-	-	L	Dom	A	-
<i>RET</i>	5979	P07949	10q11.2	髓状甲状腺瘤、乳头状甲状腺瘤、嗜铬细胞瘤	髓状甲状腺瘤、乳头状甲状腺瘤、嗜铬细胞瘤	多发性内分泌腺瘤病 2A/2B	E, O	Dom	T, Mis, N, F	<i>H4, PRKARIA, NCOA4, PCMI, GOLGA5, TRIM33</i>

[0431]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	临床症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
RPL22	6146	P35268	3q26	AML, CML	-	-	L	Dom	T	RUNXI
RUNXI	861	Q01196	21q22.3	AML, pre-B-ALL	-	-	L	Dom	T	RPL22, MDS1, ETV1, CBEA2T3, CBEA2T1, ETV6
RUNXBP2	799	NP_006757	8p11	AML	-	-	L	Dom	T	CREBBP, NCOA2, EP300
SBDS	51119	Q9Y3A5	7q11	-	AML, MDS	儿童腺功能不全并中性粒细胞减少综合征	L	Rec	基因转换	-
SDHB	6390	P21912	1p36.1-p35	-	副神经节瘤、嗜铬细胞瘤	家族性副神经节瘤	O	Rec	Mis, N, F	-
SDHC	6391	O75609	1q21	-	副神经节瘤、嗜铬细胞瘤	家族性副神经节瘤	O	Rec	Mis, N, F	-
SDHD	6392	O14521	11q23	-	副神经节瘤、嗜铬细胞瘤	家族性副神经节瘤	O	Rec	Mis, N, F, S	-
SEPT6	23157	NP_055944	Xq24	AML	-	-	L	Dom	T	MLL
SET	6418	Q01105	9q34	AML	-	-	L	Dom	T	NUP214
SFPQ	6421	P23246	1p34.3	乳头状肾细胞肿瘤	-	-	E	Dom	T	TPE3
SH3GL1	6455	Q99961	19p13.3	AL	-	-	L	Dom	T	MLL
SMARCB1	6598	Q12824	22q11	恶性横纹肌样瘤	恶性横纹肌样瘤	杆状易患病体质综合征	M	Rec	D, N, F, S	-
SMO	6608	Q99835	7q31-q32	皮肤基底细胞瘤	-	-	E	Dom	Mis	-
SS18	6760	Q15532	18q11.2	关节滑液肉瘤	-	-	M	Dom	T	SSX1, SSX2
SS18L1	26039	O75177	20q13.3	关节滑液肉瘤	-	-	M	Dom	T	SSX1
SSH3BP1	10006	NP_005461	10p11.2	AML	-	-	L	Dom	T	MLL
SSX1	6756	Q16384	Xp11.23-p11.22	关节滑液肉瘤	-	-	M	Dom	T	SS18
SSX2	6757	Q16385	Xp11.23-p11.22	关节滑液肉瘤	-	-	M	Dom	T	SS18
SSX4	6759	O60224	Xp11.23	关节滑液肉瘤	-	-	M	Dom	T	SS18
STK11	6794	Q15831	19p13.3	NSCLC	空肠结构瘤、卵巢肿瘤、睾丸瘤、胰腺瘤	波-杰综合征	E, M, O	Rec	D, Mis, N,	-
STL	7955	香蛋白质	6q23	B-ALL	-	-	L	Dom	T	ETV6

[0432]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>SUFU</i>	51684	NP_057253	10q24.32	髓母细胞瘤	髓母细胞瘤	髓母细胞瘤易感性	O	Rec	D, F, S	-
<i>TAF15</i>	8148	Q92804	17q11.1-q11.2	骨外黏液样软组织瘤、ALL	-	-	L, M	Dom	T	<i>TEC</i> , <i>CHN1</i> , <i>ZNF384</i>
<i>TAL1</i>	6886	P17542	1p32	淋巴性白血病/双向	-	-	L	Dom	T	<i>TRDa</i>
<i>TAL2</i>	6887	Q16559	9q31	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TRBa</i>
<i>TCF1</i>	6927	P20823	12q24.2	肝腺瘤、肝细胞癌	肝腺瘤、肝细胞癌	家族性肝腺瘤	E	Rec	Mis, F	-
<i>TCF12</i>	6938	Q99081	15q21	骨外黏液样软组织瘤	-	-	M	Dom	T	<i>TEC</i>
<i>TCF3</i>	6929	P15923	19p13.3	pre-B-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>PBX1</i> , <i>HLF</i> , <i>TFPT</i>
<i>TCLL1A</i>	8115	NP_068801	14q32.1	T-CLL	-	-	L	Dom	T	<i>TR4a</i>
<i>TEC</i>	7006	P42680	4p12	骨外黏液样软组织瘤	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1</i> , <i>TAF15</i> , <i>TCF12</i>
<i>TFE3</i>	7030	P19532	Xp11.22	乳头状肾肿瘤、泡状软组织肉瘤	-	-	E	Dom	T	<i>SFPQ</i> , <i>ASPSCR1</i> , <i>PRCC</i>
<i>TFEB</i>	7942	P19484	6p21	肾肿瘤 (儿童上皮样)	-	-	E, M	Dom	T	<i>ALPHA</i>
<i>TFG</i>	10342	NP_006006	3q11-q12	乳头状甲状腺肿瘤、ALCL	-	-	E, L	Dom	T	<i>NTRK1</i> , <i>ALK</i>
<i>TFPT</i>	29844	NP_037474	19q13	Pre-B-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>TFRC</i>	7037	P02786	3q29	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>TIF1</i>	8805	O15164	7q32-q34	APL	-	-	L	Dom	T	<i>RARA</i>
<i>TLX1</i>	3195	P31314	10q24	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TRBa</i> , <i>TRDa</i>
<i>TLX3</i>	30012	O43711	5q35.1	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL11B</i>
<i>TNFRSF6</i>	355	P25445	10q24.1	TGCT、基底NKT淋巴瘤、皮肤鳞状上皮细胞癌 (烫伤瘢痕相关)	-	-	L, E, O	Rec	Mis	-

[0433]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	癌症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
<i>TOP1</i>	7150	P11387	20q12-q13.1	AML <sup>§</sup>	-	-	L	Dom	T	NUP98
<i>TP53</i>	7157	P04637	17p13	乳腺肿瘤、结直肠肿瘤、肺癌、肉瘤、肾上腺皮质肿瘤、其他多发性类型	乳腺肿瘤、肉瘤、肾上腺皮质肿瘤、神经胶质瘤、其他多发性类型	利弗劳梅尼综合征	L, E, M, O	Dom Rec	Mis, N, F	-
<i>TPM3</i>	7170	P06753	1q22-q23	乳头部甲状腺肿瘤、AICL	-	-	E, L	Dom	T	NTRK1, ALK
<i>TPM4</i>	7171	P07226	19p13.1	ALCL	-	-	L	Dom	T	ALK
<i>TPR</i>	7175	P12270	1q25	乳头部甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	NTRK1
<i>TR4a</i>	6955	-	14q11.2	T-ALL	-	-	L	Dom	T	ATL, OLIG2, MYC, TCL1A
<i>TRBa</i>	6957	-	7q35	T-ALL	-	-	L	Dom	T	HOX11, LCK, TCHI, TAL2, LYLI
<i>TRDa</i>	6964	-	14q11	T 细胞白血病	-	-	L	Dom	T	TALI, HOX11, TLX1, LMO1, LMO2
<i>TRM33</i>	51592	Q9UPN9	1p13	乳头部甲状腺肿瘤	-	-	E	Dom	T	RET
<i>TRIP11</i>	9321	NP_004230	14q31-q32	AML	-	-	L	Dom	T	PDGFRB
<i>TSC1</i>	7248	Q92574	9q34	-	错构瘤、肾细胞肿瘤	结节状硬化 1	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>TSC2</i>	7249	P49815	16p13.3	-	错构瘤、肾细胞肿瘤	结节状硬化 2	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>TSHR</i>	7253	P16473	14q31	毒性甲状腺腺瘤	甲状腺腺瘤	-	E	Dom	Mis	-
<i>VHL</i>	7428	P40337	3p25	肾肿瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤	肾肿瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤	希佩尔-林道综合征	E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>WAS</i>	7454	P42768	Xp11.23-p11.22	-	淋巴瘤	威斯科特-奥尔德里奇综合征	L	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>WHSC1L1</i>	54904	NP_060248	8p12	AML	-	-	L	Dom	T	NUP98
<i>WRN</i>	7486	Q14191	8p12-p11.2	-	骨肉瘤、脑膜瘤、其他	维尔纳综合征	L, E, M, O	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>WT1</i>	7490	NP_000369	11p13	胚胎性癌肉瘤、促纤维增生性小圆细胞肿瘤	胚胎性癌肉瘤	假两性畸形综合征、弗雷泽综合征、家族性胚	O	Rec	D, Mis, N, F, S	EWSR1

[0434]

表 3: 癌中常见的突变基因

符号	位点链接 ID	蛋白质 ID*	染色体带	肿瘤类型 (体细胞)	肿瘤类型 (生殖细胞系)	症状	组织类型	癌分子遗传学	突变类型	易位伴侣
XPA	7507	P23025	9q22.3	-	皮肤基底细胞、皮肤鳞状细胞癌、黑色素瘤	胎性癌肉瘤 着色性干皮病A	E	Rec	Mis, N, F, S	-
XPC	7508	Q01831	3p25	-	皮肤基底细胞、皮肤鳞状细胞癌、黑色素瘤	着色性干皮病C	E	Rec	Mis, N, F, S	-
ZNF145	7704	Q05516	11q23.1	APL	-	-	L	Dom	T	RARA
ZNF198	7750	Q9UBW7	13q11-q12	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	FGFR1
ZNF278	23598	NP_055138	22q12-q14	尤因肉瘤	-	-	M	Dom	T	EWSR1
ZNF384	171017	NP_597733	12p13	ALL	-	-	L	Dom	T	EWSR1, TAF15
ZNFN1A1	10320	NP_006051	7p12	ALL, DLBCL	-	-	L	Dom	T	BCL6

\*来自 Swiss-Prot/Refseq。†D (大片段缺失) 覆盖了在多个隐性癌基因中导致等位基因丢失/杂合性丢失的畸形。§表示与治疗有关的急性骨髓性白血病。“突变类型”列中的|O (其他) 主要表示如在 KIT/PDGFRA 中发现在的小片段框内缺失/插入和如在 FLT3 和 EGFR 中发现的较大片段重复/插入。注意, 在表明倒位/大片段缺失导致融合蛋白产生的位置, 在易位下列出了这些。癌基因组的威康信托基金会桑格研究所 ( Wellcome Trust Sanger Institute ) 网页版本请参见: <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CPG/Census/>。A, 扩增; AEL, 急性嗜酸粒细胞白血病; AL, 急性白血病; ALCL, 间变性大细胞性淋巴瘤; ALL, 急性淋巴细胞性白血病; AML, 急性髓性白血病; APL, 急性早幼粒细胞白血病; B-ALL, B 细胞急性淋巴细胞白血病; B-CLL, B 细胞淋巴瘤; B-NHL, B 细胞非霍奇金淋巴瘤; CLL, 慢性淋巴细胞白血病; CML, 慢性粒细胞白血病; CMML, 慢性骨髓单核细胞性白血病; CNS, 中枢神经系统; D, 大片段缺失; DFSP, 隆凸性皮肤纤维肉瘤; DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; Dom, 显性; E, 上皮的; F, 移码; GIST, 胃肠道间质瘤; JMML, 幼年型粒细胞白血病; L, 白血病/淋巴瘤; M, 间充质的; MALT, 粘膜相关性淋巴瘤; MDS, 骨髓发育异常综合征; MM, 多发性骨髓瘤; Mis, 错义; N, 无义; NHL, 非霍奇金淋巴瘤; NK/T, 自然杀伤 T 细胞; NSCLC, 非小细胞肺癌; O, 其他; pre-B-ALL, 前 B 细胞急性淋巴细胞白血病; Rec, 隐性; S, 拼接位点; T, 易位; T-ALL, T 细胞急性淋巴细胞白血病; T-CLL, T 细胞慢性淋巴细胞白血病; TGCT, 睾丸生殖细胞瘤; T-PLL, T 细胞前淋巴细胞性白血病。

表 4: 癌中常见的上调基因

UniGene	基因符号	N	上调#	下调#	UniGene	基因符号	N	上调#	下调#
Hs. 159430	FNDC3B	11	10	0	Hs. 239388	PAQR8	8	5	1
Hs. 518201	DTX3L	8	7	0	Hs. 592827	RBAK	8	5	1
Hs. 530899	LOC162073	8	7	0	Hs. 525157	TNFSF13B	8	5	1
Hs. 15159	CKLF	11	9	1	Hs. 126774	DTL	13	8	0
Hs. 474150	BID	16	13	0	Hs. 385913	ANP32E	13	8	1
Hs. 7753	CALU	15	12	0	Hs. 532968	DKFP762E1312	13	8	1
Hs. 418795	GLT2SDI	10	8	0	Hs. 372429	PDIA6	13	8	1
Hs. 435556	BFAR	12	9	0	Hs. 233952	PSMA7	13	8	1
Hs. 459362	PACI	12	9	1	Hs. 533770	SLC38A1	13	8	1
Hs. 521800	Cborf76	8	6	0	Hs. 489284	ARPC18	18	11	0
Hs. 209561	KIAA1715	8	6	0	Hs. 497788	EPRS	18	11	0
Hs. 585011	Clorf96	8	6	1	Hs. 79110	NCL	18	11	0
Hs. 403933	FBX032	8	6	1	Hs. 251531	PSMA4	18	11	0
Hs. 368853	AYTL2	15	11	1	Hs. 429180	Ehf2S2	18	11	1
Hs. 511093	NUSAP1	11	8	0	Hs. 465885	ILF3	18	11	1
Hs. 370895	RPN2	14	10	0	Hs. 169840	TTK	18	11	1
Hs. 180062	PSMBB	17	12	0	Hs. 489365	APIST	15	9	1
Hs. 444600	BOLAZ	10	7	0	Hs. 256639	PPIH	15	9	1
Hs. 445890	CHIH4	13	9	0	Hs. 14559	CEP55	10	6	1
Hs. 534392	KDELR3	13	9	0	Hs. 308613	MTERFD1	10	6	1
Hs. 632 191	XTP3TPA	13	9	0	Hs. 21331	ZWILCH	10	6	1
Hs. 387567	ACLV	19	13	1	Hs. 524S99	NAPIL1	17	10	1
Hs. 533282	NONO	18	12	0	Hs. 78171	PGK1	17	10	2
Hs. 83753	SNRPB	18	12	0	Hs. 512380	PLEKHB2	12	7	1
Hs. 471441	PSMBZ	18	12	1	Hs. 352018	TAP1	19	11	1
Hs. 482497	TNPOI	18	12	1	Hs. 194698	CCNB2	14	8	1
Hs. 370937	TAPBP	15	10	0	Hs. 153357	PLOD3	14	8	1
[0435] Hs. 126941	FAM49B	12	8	0	Hs. 471200	NRP2	14	8	2
Hs. 408629	KDELICI	12	8	0	Hs. 250822	AURKA	16	9	1
Hs. 497384	IPO9	12	8	1	Hs. 75528	GNI2	16	9	1
Hs. 8752	TMEM4	12	8	1	Hs. 1197	HSPEI	16	9	1
Hs. 195642	C17orf27	9	6	0	Hs. 202672	DNMT1	18	10	1
Hs. 358997	TTL	9	6	0	Hs. 433670	FTL	18	10	1
Hs. 1600	CCT5	20	13	0	Hs. 519972	HLA-F	18	10	1
Hs. 269408	E2F3	17	11	0	HS. 520210	KDELR2	18	10	1
Hs. 234027	ZBTB12	17	11	1	Hs. 40515.1	CARD-4	11	6	1
Hs. 520205	EIF2AK1	14	9	0	Hs. 477700	DBRI	11	6	1
Hs. 89545	PSMB4	14	9	0	Hs. I4468	FLJ11286	11	6	1
Hs. 449415	EIF2C2	14	9	1	Hs. 516077	FLJ14668	11	6	1
Hs. 409065	FEN1	14	9	1	HS. 494337	GOLPH2	11	6	1
Hs. 313	SPP1	14	9	2	HS.. 371036	NOX4	11	6	1
Hs. .525135	FARP1	14	9	2	Hs. .438683	SLAMF8	11	6	1
Hs. 524390	K-ALPHA-1	11	7	0	Hs. 520714	SNXIO	11	6	1
Hs. .432360	SCNM1	11	7	0	Hs. 159428	BAX	13	7	1
Hs. 172028	ADAM10	19	12	0	Hs. .311609	DDX39	13	7	1
Hs. 381189	CBX3	19	12	0	Hs. 463035	FKBP10	13	7	1
Hs. 522257	HNRPK	19	12	0	Hs. 438695	FKBP11	13	7	1
Hs. 470943	STAT1	19	12	0	Hs. 515255	LSM4	13	7	1
Hs. 118638	NME1	19	12	1	Hs. 55285	MORC2	13	7	1
Hs. 519452	NPM1	19	12	1	Hs. 43666	PTP4A3	13	7	1
Hs. 506748	HDGF	16	10	0	Hs. 369440	SFXN1	13	7	1
Hs. 386283	ADAM12	16	10	2	Hs. 517155	TMEM41	13	7	1
Hs. 474740	APOL2	8	5	0	Hs. 631580	UBA2	13	7	1
Hs. 552608	C1orf58	8	5	0	Hs. 46346S	UTP16	13	7	1
Hs. 470654	CDCA7	8	5	0	Hs. 492974	WISP1	13	7	1
Hs. 179B8	FMNL3	8	5	0	Hs. 113876	WHSC1	13	7	1
Hs. 143618	GEMIN3	8	5	0	Hs. 494614	BAT2D1	15	8	2
Hs. 6459	GPRI72A	8	5	0	Hs. 166463	HNRPU	19	10	2
Hs. 133294	IQGAP3	8	5	0					

[0436] 没有研究(癌症类型)对测试基因具有可用的表达数据。

[0437] 其测试基因的表达被上调或下调的癌症类型的上调#或下调#数。

[0438] 在大多数癌症类型中,所有这些基因被显著性一致地上调( $P < 10$ )。

[0439] doi:10.137/journal.pone.0001149.001

表 5: 癌中常见的下调基因

UniGene	基因记号	N	上调#	下调#	UniGene	基因记号	N	上调#	下调#
Hs. 401835	TCEA12	10	0	8	Hs. 306083	LOC91689	8	0	5
Hs. 58351	ABCA8	13	0	10	Hs. 160953	PS3AIP1	8	0	5
Hs. 525205	NDRG2	12	0	9	Hs. 2112252	SLC24A3	8	0	5
Hs. 524085	USP2	12	0	9	Hs. 163079	TUBAL3	8	0	5
Hs. 172755	BRP44L	11	0	8	Hs. 389171	PINK1	13	0	8
Hs. 22242	ECHDC3	11	0	8	Hs. 470887	GULP1	13	1	8
Hs. 196952	HLF	19	1	13	Hs. 490981	MSRA	13	1	8
Hs. 496587	CHRD1	12	0	8	Hs. 476092	CLEC3B	18	0	11
Hs. 476319	ECHDC2	12	0	8	Hs. 386502	FMO4	18	0	11
Hs. 409352	FLJ20701	12	0	8	Hs. 137367	ANK2	18	1	11
Hs. 103253	PLIN	12	0	8	Hs. 212088	EPHX2	18	1	11
Hs. 293970	ALDH6A1	18	1	12	Hs. 157818	KCNAB1	18	1	11
Hs. 390729	ERBB4	17	0	11	Hs. 163924	NR3C2	18	1	11
Hs. 553502	RORA	17	0	11	Hs. 269128	PPP2R1B	18	1	11
Hs. 388918	RECK	14	0	9	Hs. 40582	CDC148	15	1	9
[0440] Hs. 216226	SYNGR1	14	0	9	Hs. 438867	FL20489	10	1	6
Hs. 506357	fam107a	14	1	9	Hs. 224008	FEZ1	17	1	10
Hs. 476454	ABHD6	11	0	7	Hs. 443789	C6orf60	12	1	7
Hs. 519694	Csorf4	11	0	7	Hs. 475319	LRRFIP2	12	1	7
Hs. 528385	DHR54	11	0	7	Hs. 514713	MPPE1	12	1	7
Hs. 477288	TRPM3	1	0	7	Hs. 183153	ARL4D	19	1	11
Hs. 420830	HIF3A	11	1	7	Hs. 642660	C10orf116	19	1	11
Hs. 511265	SEMA6D	11	1	7	Hs. 495912	DMD	19	1	11
Hs. 436657	CLU	19	1	12	Hs. 503126	SHANK2	14	1	8
Hs. 78482	PALM	16	0	10	Hs. 481342	SORBS2	14	1	8
Hs. 82318	WASF3	16	0	10	Hs. 169441	MAGI1	16	1	9
Hs. 268869	ADHFE1	8	0	5	Hs. 75652	GSTM5	18	1	10
Hs. 34494	AGXT2	8	0	5	Hs. 405156	PPAP28	18	1	10
Hs. 249129	CIDEA	8	0	5	Hs. 271771	SNCA	18	1	10
Hs. 302754	EFCBP1	8	0	5	Hs. 181855	CASC5	9	1	5
Hs. 521953	EFHC2	8	0	5	Hs. 506458	ANKS1B	11	1	6
Hs. 200100	Ehls1	8	0	5	Hs. 445885	KIAA1217	11	1	6
Hs. 479703	FL21511	8	0	5	Hs. 643583	DKFZp667G2110	13	1	7
Hs. 500750	HPSE2	8	0	5	Hs. 406787	FBX03	13	1	7
Hs. 380929	LDHD	8	0	5	Hs. 431498	FOXP1	13	1	7

[0441] 在大多数癌类型中,所有这些基因被显著性一致地下调( $P < 10^{-5}$ )。

[0442] doi:10.1371/journal.pone.0001149.t002

表 6: 胰癌中常见的上调基因

登录号	基因符号	基因名称	FC
NM_006475	POSTN	骨母细胞特异性因子	13.28
NM_005980	S100P	S100P钙结合蛋白	12.36
NM_004385	CSPG2	硫酸软骨素蛋白多糖2(多功能蛋白聚糖)	10.57
NM_003118	SPARC	富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(骨粘连蛋白)	10.46
NM_003225	TFF1	三叶因子1(乳腺癌中表达的雌激素可诱导序列)	8.13
NM_002026	FN1	纤维连接蛋白1	7.93
NM_006142	SFN	分层蛋白	7.81
NM_000393	COL5A2	V型胶原, $\alpha 2$	7.22
NM_005940	MMP11	基质金属蛋白酶11(基质裂解素3)	7.17
NM_000088	COL1A1	I型胶原, $\alpha 1$	6.50
NM_000930	PLAT	组织型纤溶酶原激活剂	6.46
NM_003064	SLPI	分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(抗白细胞蛋白酶)	6.01
NM_006516	SLC2A1	溶质载体家族2(易化葡萄糖转运蛋白), 成员2	5.39
NM_003226	TFF3	三叶因子3(肠)	5.28
NM_004460	FAP	成纤维细胞激活蛋白 $\alpha$	5.20
NM_003467	CXCR4	C-X-C家族趋化因子受体4	5.18
NM_003247	THBS2	血小板反应蛋白2	5.04
NM_012101	TRIM29	三结构域蛋白	4.91
NM_033664	CDH11	2型钙粘附蛋白11, 成骨细胞特异性钙粘蛋白(成骨细胞)	4.52
NM_006169	NNMT	尼克酰胺N-甲基转移酶	4.51
NM_004425	ECM1	细胞外基质蛋白1	4.39
NM_003358	UGCG	尿苷二磷酸葡萄糖神经酰胺葡萄糖基转移酶	4.36
NM_000700	ANXA1	膜联蛋白A1	4.31
NM_004772	C5orf13	染色体5开放阅读框13	4.29
NM_182470	PKM2	丙酮酸激酶, 肌肉	4.28
NM_004994	MMP9	基质金属蛋白酶9(明胶酶B、92kDa明胶酶、92kDa IV型胶原酶)	4.19
NM_006868	RAB31	RAB31, 成员RAS致癌基因家族	4.18
NM_001932	MPP3	膜蛋白, 棕榈酰化3(MAGUK p55 亚家族成员3)	4.16
AF200348	D2S448	黑色素瘤相关基因	4.14
NM_000574	DAF	补体衰变加速因子(CD55, 克罗默血型系统)	4.11
NM_000213	ITGB4	整合素 $\beta$	4.11
NM_001645	APOC1	载脂蛋白C-I	3.86
NM_198129	LAMA3	层粘连蛋白 $\alpha 3$	3.86
NM_002997	SDC1	多配体蛋白聚糖1	3.80
NM_001769	CD9	CD9抗原(p24)	3.78
BC004376	ANXA8	膜联蛋白A8	3.74
NM_005620	S100A11	S100钙结合蛋白A11(calgizzarin)	3.72
NM_002659	PLAUR	尿激酶型纤溶酶原激活因子受体	3.70
NM_002966	S100A10	S100钙结合蛋白A10(膜联蛋白II配体, 依钙结合蛋白I, 轻肽(p11))	3.67
NM_004898	CLOCK	生物钟基因同源物(小鼠)	3.65
NM_002345	LUM	基膜聚糖	3.59
NM_006097	MYL9	调节型肌球蛋白轻肽9	3.44
NM_004120	GBP2	干扰素诱导的鸟苷酸结合蛋白2	3.44
AK056875	LOC91316	类似bK246H3.1(免疫球蛋白 $\lambda$ 样肽1, 前B细胞特异)	3.40
NM_001827	CKS2	CDC28蛋白激酶调节亚单位2	3.36
NM_002203	ITGA2	整合素 $\alpha 2$ (CD49B, VLA-2受体的 $\alpha 2$ 亚单位)	3.35
NM_000599	IGFBP5	胰岛素样生长因子结合蛋白5	3.33
NM_004530	MMP2	基质金属蛋白酶2(明胶酶A、72kDa明胶酶、72kDa IV型胶原酶)	3.33
NM_004335	BST2	骨髓基质细胞抗原	3.30
NM_000593	TAP1	ATP结合盒转运子1, 亚家族B(MDR/TAP)	3.29
NM_004915	ABCG1	ATP结合盒亚家族G(WHITE), 成员	3.27
NM_001235	SERPINH 1	丝氨酸(或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, 进化枝H(热休克蛋白47), 成员1(胶原结合蛋白1)	3.25
NM_001165	BIRC3	IAP的特征性结构域3	3.23
NM_002658	PLAU	尿激酶型纤溶酶原激活因子	3.20

[0443]

[0444]

NM 021103	TMSB10	胸腺肽β10	3.18
NM 000304	PMP22	外周髓鞘蛋白22	3.15
XM 371541	KIAA1641	KIAA1641蛋白	3.11
NM 012329	MMD	巨噬细胞分化相关的单核细胞	3.07
NM 182744	NBL1	神经母细胞瘤抑制增殖1	3.06
NM 002245	KCNK1	钾通道, 亚家族K, 成员1	3.03
NM 000627	LTBP1	组织内转化生长因子β结合蛋白1	3.02
NM 000063	C2	补体成分2	3.01
NM 000100	CSTB	半胱氨酸蛋白酶抑制剂B (stefin B)	2.99
NM 000396	CTSK	组织蛋白酶K (致密性成骨不全症)	2.98
NM 016816	OAS1	2' 5'-寡腺苷酸合成酶1, 40/46kDa	2.98
NM 004240	TRIP10	甲状腺激素受体结合因子10	2.95
NM 000138	FBN1	原纤维蛋白1 (马方综合征)	2.94
NM 002318	LOXL2	赖氨酰氧化酶样蛋白2	2.92
NM 002053	GBP1	干扰素诱导的鸟苷酸结合蛋白1, 赖氨酰, 67kDa	2.90
NM 005564	LCN2	脂质运载蛋白2 (治癌基因24p3)	2.88
NM 153490	KRT13	角蛋白13	2.85
NM 004723	ARHGEF 2	rho/rac鸟苷酸交换因子 (GEF) 2	2.80
NM 004146	NDUFB7	NADH脱氢酶 (泛醌) 1β亚复合物, 7、18kDa	2.79
NM 003937	KYNU	犬尿氨酸酶 (L-犬尿氨酸水解酶)	2.77
NM 002574	PRDX1	过氧化物氧化还原酶1	2.77
NM 002444	MSN	膜突蛋白	2.73
NM 002901	RCN1	内质网钙结合蛋白1, EF-手型钙结合域	2.73
NM 005165	ALDOC	果糖二磷酸醛缩酶	2.72
NM 002204	ITGA3	整合素α3 (抗原CD49C, VLA-3受体的α3亚单位)	2.72
NM 033138	CALD1	钙调蛋白结合蛋白1	2.71
NM 003816	ADAM9	去整合素金属蛋白酶域9 (融合素γ)	2.69
NM 173843	IL1RN	白介素1受体拮抗剂	2.66
NM 000602	SERPINE 1	丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, 进化枝E (连接蛋白, 纤溶酶原激活抑制因子1型), 成员1	2.65
NM 002213	ITGB5	整合素β5	2.64
NM 004447	EPS8	表皮生长因子受体途径底物8	2.64
NM 002928	RGS16	G蛋白信号转导调节子16	2.62
NM 001288	CLIC1	胞内氯离子通道蛋白1	2.61
NM 015996	TAGLN	转凝蛋白	2.57
NM 002087	GRN	颗粒体蛋白	2.55
NM 001183	ATP6AP1	腺苷三磷酸酶, H <sup>+</sup> 转运, 溶酶体辅助蛋白1	2.54
NM 001730	KLF5	Kruppel-样因子5 (肠)	2.51
NM 003516	HIST2H2 AA	组蛋白2, H2aa	2.50
NM 014736	KIAA0101	KIAA0101基因产物	2.49
NM 002290	LAMA4	层粘连蛋白, α4	2.49
NM 001826	CKS1B	CDC28蛋白激酶调节型亚基1B	2.48
NM 001814	CTSC	组织蛋白酶C	2.45
NM 176825	SULT1C1	磺基转移酶家族, 胞浆, 1C, 成员1	2.43
NM 002862	PYGB	糖原磷酸化酶; 脑	2.41
NM 000917	P4HA1	原胶原-脯氨酸-2-酮戊二酸-4-双加氧酶 (脯氨酸4羟化酶), α多肽I	2.41
NM 001428	ENO1	烯醇化酶1 (α)	2.40
NM 001425	EMP3	表皮膜蛋白3	2.40
NM 019111	HLA-DRA	II型主要组织相容性复合体, DR α	2.38
NM 001387	DPYSL3	二氢嘧啶酶样3	2.36
NM 006471	MRCL3	肌球蛋白调节型轻链MRCL3	2.34
NM 006332	IFI30	干扰素γ诱导蛋白30	2.34
NM 001312	CRIP2	富半胱氨酸蛋白2	2.33
NM 002224	ITPR3	3型1,4,5-三磷酸肌醇受体	2.31
NM 053025	MYLK	肌球蛋白轻链激酶	2.29
NM 002785	PSG11	妊娠特异性β1糖蛋白11	2.27
NM 000900	MGP	基质γ-羧基谷氨酸蛋白	2.26
NM 000962	PTGS1	前列腺素内过氧化物合酶1 (前列腺素G/H合酶和环氧合酶)	2.25

[0445]

NM_005915	MCM6	微小染色体维持缺陷蛋白6 (MIS5同源物, 粟酒裂殖酵母 ( <i>S. pombe</i> ))(酿酒酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> ))	2.24
NM_001067	TOP2A	DNA拓扑异构酶II- $\alpha$ , 170kDa	2.23
NM_001878	CRABP2	维甲酸结合蛋白2	2.23
NM_006745	SC4MOL	固醇C4甲基氧化酶样蛋白	2.22
NM_003528	HIST2H2	组蛋白2, H2be	2.22
BF347579		与蛋白pir:I38500 (人)具有极高相似性的副序列, 人I38500干扰素 $\gamma$ 受体辅助因子1前体	2.21
NM_005261	GEM	骨骼肌中过表达的GTP结合蛋白	2.19
NM_021874	CDC25B	细胞分裂周期蛋白25B	2.18
NM_022550	XRCC4	中国仓鼠细胞X射线修复缺陷修复4	2.17
NM_020250	GSN	溶胶蛋白 (淀粉样变性, 芬兰型)	2.17
NM_002916	RFC4	复制因子C (激活因子1), 4, 37kDa	2.16
NM_005606	LGMN	豆荚蛋白	2.14
NM_006762	LAPTM5	溶酶体相关的多次跨膜蛋白-5	2.14
NM_002727	PRG1	分泌颗粒蛋白聚糖1	2.14
NM_002609	PDGFRB	血小板源性生长因子受体, $\beta$ 多肽	2.14
NM_001424	EMP2	表皮膜蛋白2	2.12
NM_005022	PFN1	肌动蛋白抑制蛋白1	2.12
NM_001657	AREG	双调蛋白 (神经鞘瘤源性生长因子)	2.11
NM_005100	AKAP12	激酶 (PRKA) 锚定蛋白12 (gravin)	2.11
NM_000860	HPGD	羟前列腺素脱氢酶15 (NAD)	2.10
NM_007115	TNFAIP6	肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白6	2.09
NM_021638	AFAP	肌动蛋白纤维相关蛋白	2.08
NM_001946	DUSP6	双特异性磷酸酶6	2.05
NM_181802	UBE2C	泛素耦联酶E2C	2.04
NM_002593	PCOLCE	前胶原C末端酶增强子	2.02
NM_033292	CASP1	半胱天冬酶1, 细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶 (白介素1, $\beta$ , 转化酶)	2.02
NM_003870	IQGAP1	含IQ模体的GTP酶活化蛋白1	2.02
NM_005563	STMN1	有丝分裂素1/癌蛋白18	2.01
NM_005558	LAD1	层粘连蛋白1	2.01
NM_001776	ENTPD1	外核苷三磷酸双磷酸水解酶1	2.00
NM_001299	CNN1	碱性调宁蛋白1, 平滑肌	2.00
AK055128	PSMD14	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 26S亚基, 非ATP酶, 14	2.00
NM_006304	SHFM1	手/足裂畸形 (缺指畸形) 1型	1.98
NM_004024	ATF3	活化转录因子3	1.98
NM_000291	PGK1	磷酸甘油酸酯激酶1	1.98
NM_006520	TCTE1L	t复合物相关睾丸表达的1样蛋白	1.97
NM_201380	PLEC1	网蛋白1中间纤维结合蛋白, 500kDa	1.97
NM_002838	PTPRC	受体型蛋白酪氨酸磷酸酶C	1.97
NM_000211	ITGB2	整合素, $\beta$ 2 (抗原CD18 (p95), 淋巴细胞功能相关抗原; 巨噬细胞抗原1 (mac-1), $\beta$ 亚基)	1.97
NM_002577	PAK2	p21 (CDKN1A)-活化激酶2	1.96
NM_000295	SERPINA1	丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, 进化枝A ( $\alpha$ -1抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶) 成员1	1.96
NM_183001	SHC1	SHC (Src同源2结构域) 转化蛋白1	1.96
NM_005019	PDE1A	钙调素依赖性磷酸二酯酶1A	1.95
NM_002298	LCPI	淋巴细胞胞浆蛋白1 (L-网素)	1.95
NM_006769	LMO4	仅含有LIM结构域的蛋白4	1.94
NM_001465	FYB	FYN结合蛋白 (FYB-120/130)	1.93
NM_183422	TSC22	转化生长因子 $\beta$ 刺激蛋白TSC-22	1.92
NM_001777	CD47	CD47抗原 (Rh-相关抗原, 整合素相关信号转导因子)	1.92
NM_001755	CBFB	核心结合因子 $\beta$ 亚基	1.90
NM_005544	IRS1	胰岛素受体底物1	1.88
NM_000698	ALOX5	花生四烯酸盐5-脂加氧酶	1.88
NM_006096	NDRG1	N-myc下游调节基因1	1.88
NM_001105	ACVR1	1型活化素A受体	1.87
NM_003105	SORL1	分拣蛋白相关受体, 含L (DLR类) A重复	1.85

[0446]

NM_001998	FBLN2	纤连蛋白 2	1.85
NM_014791	MELK	母体胚胎壳氨酸拉链激酶	1.85
NM_003092	SNRPB2	小核核糖核蛋白多肽B	1.84
NM_001120	TETTRAN	四环素转运子样蛋白	1.84
NM_182943	PLOD2	前胶原赖氨酸, 2-氧化戊二酸-5-双加氧酶 (赖氨酸羟化酶) 2	1.83
NM_181862	BACH	脑酰基辅酶 A 水解酶	1.82
NM_021102	SPINT2	Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制剂 2	1.82
NM_004419	DUSP5	双特异性磷酸酶5	1.81
NM_006482	DYRK2	双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 2	1.81
NM_145690	YWHAZ	酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白, ζ 多肽	1.81
NM_000714	BZRP	苯二氮卓受体 (外周)	1.81
NM_013995	LAMP2	溶酶体相关膜蛋白 2	1.80
CA450153	ACYP1	酰基磷酸酯酶 1, 红细胞 (常规) 型	1.80
NM_000405	GM2A	GM2神经节苷脂激活蛋白	1.79
NM_139275	AKAP1	A激酶 (PKA) 锚定蛋白1	1.79
NM_001679	ATP1B3	钠钾 ATP 酶通道蛋白, β3 多肽	1.79
NM_016343	CENPF	着丝粒蛋白 F, 350/400ka (分裂激素)	1.79
NM_002201	ISG20	干扰素刺激基因, 20kDa	1.79
NM_002463	MX2	黏病毒 (流感病毒) 抵抗蛋白2 (小鼠)	1.79
NM_006820	C1orf29	染色体1开放阅读框29	1.79
NM_201397	GPX1	谷胱甘肽过氧化物酶1	1.79
NM_005738	ARL4	ADP核糖基化因子样蛋白4	1.78
NM_001038	SCNN1A	α1电压开启型钠离子通道	1.78
NM_002863	PYGL	肝糖原磷酸化酶 (赫斯氏症, VI型糖原累积病)	1.78
NM_001281	CKAP1	细胞骨架相关蛋白1	1.77
NM_003879	CFLAR	CASP8和FADD-样细胞凋亡调节蛋白	1.76
NM_182948	PRKACB	cAMP依赖性蛋白激酶β催化亚基	1.75
NM_006009	TUBA3	微管蛋白, α3	1.75
NM_201444	DGKA	α甘油二酯激酶, 80kDa	1.74
NM_005471	GNPDA1	6-磷酸葡萄糖胺脱氨酶1	1.74
NM_001451	FOXF1	叉头盒F1	1.74
NM_001988	EVPL	包斑蛋白	1.73
NM_021724	NR1D1	核酸受体亚家族1, D组, 成员1	1.73
NM_006364	SEC23A	Sec23 同源物 A (酿酒酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> ))	1.72
NM_002129	HMGB2	高迁移率族蛋白 2	1.72
NM_004172	SLC1A3	溶质携带物家族1 (神经胶质高亲和力谷氨酸转运体), 成员3	1.71
NM_001421	ELF4	E74 样因子 4 (ets 结构域转录因子)	1.71
NM_005566	LDHA	乳酸脱氢酶A	1.70
NM_000270	NP	核苷磷酸化酶	1.69
NM_153425	TRADD	有死亡区的肿瘤坏死因子受体1相关蛋白	1.67
NM_004762	PSCD1	血小板-白细胞 C 激酶底物同源物, See7 和卷曲螺旋域 (细胞附着蛋白)	1.67
NM_001985	ETFB	电子转移黄素蛋白, β肽	1.67
NM_016587	CBX3	染色盒同源物3 (HP1-γ同源物, 果蝇)	1.66
NM_002085	GPX4	谷胱甘肽过氧化物酶4 (磷脂过氧化氢酶)	1.66
NM_002795	PSMB3	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 亚基, β型, 3	1.65
NM_000963	PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶2 (前列腺素G/H合酶和环氧合酶)	1.65
NM_001642	APLP2	淀粉样蛋白β (A4) 前体样蛋白2	1.65
NM_000569	FCGR3A	IgG的Fc片段, 低亲和力受体 (CD16)	1.64
NM_000362	TIMP3	金属蛋白酶组织抑制因子3 (假炎症性Sorsby眼底营养不良)	1.63
NM_002417	MKI67	单克隆抗体Ki-67识别的抗原	1.63
NM_000175	GPI	磷酸葡萄糖异构酶	1.63
AF179995	SEPT8	septin 8	1.62
NM_004121	GGTLA1	γ 谷氨酰转移酶样活力 1	1.62
NM_002690	POLB	DNA指导聚合酶β	1.62
NM_004334	BST1	骨髓基质细胞抗原 1	1.61
NM_001892	CSNK1A1	酪蛋白激酶1, α1	1.61
NM_014670	BZW1	碱性亮氨酸拉链和 W2 域 1	1.60
NM_001110	ADAM10	去整合素金属蛋白酶域 10	1.60

[0447]

NM_005792	MPHOSP H6	M分裂期磷酸蛋白6	1.60
NM_001126	ADSS	腺苷琥珀酸合成酶	1.59
XM_376059	SERTAD2	含SERTA域蛋白2	1.59
NM_001664	ARHA	ras 同系基因家族, 成员 A	1.59
NM_002475	MLC1SA	慢肌球蛋白轻链	1.59
NM_014498	GOLPH4	高尔基体磷酸蛋白4	1.59
NM_005964	MYH10	非肌球蛋白重链10	1.59
NM_003330	TXNRD1	硫氧还蛋白还原酶1	1.59
NM_001757	CBR1	羧基还原酶1	1.58
NM_003130	SRI	可溶性耐药相关钙结合蛋白 (sorcini)	1.57
NM_006765	TUSC3	肿瘤抑制候选基因3	1.57
NM_183047	PRKCBP1	蛋白激酶C结合蛋白1	1.57
NM_005333	HCCS	全细胞色素c合成酶 (细胞色素c血红素裂合酶)	1.57
NM_001444	FABP5	脂肪酸结合蛋白5 (牛皮癣相关)	1.57
NM_001799	CDK7	细胞周期蛋白依赖性激酶7 (M015同源物, 非洲爪蟾, 活化激酶)	1.57
NM_001539	DNAJA1	DnaJ (Hsp40) 同源物亚家族A成员1	1.57
NM_004475	FLOT2	浮舰蛋白2	1.57
NM_004308	ARHGAP1	Rho GTP 酶活化蛋白1	1.56
NM_002388	MCM3	MCM3微小染色体维持缺陷蛋白3 (酿酒酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> ))	1.56
NM_006435	IFITM2	干扰素诱导跨膜蛋白2 (1-8D)	1.56
NM_000454	SOD1	可溶性超氧化物歧化酶1 (肌萎缩侧索硬化1 (成人))	1.56
NM_015161	ARL6IP	ADP-核糖基化因子样6相互作用蛋白	1.56
NM_078480	SIAHBP1	远端上游元件结合蛋白相互作用抑制剂	1.56
NM_025207	PP591	FAD合成酶	1.56
NM_002833	PTPN9	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型9	1.55
NM_001753	CAV1	小窝蛋白1, 细胞膜穴样凹陷蛋白, 22kDa	1.55
NM_003286	TOP1	DNA 拓扑异构酶I	1.55
BU739663		转录序列, 与蛋白sp:P13196 (人 ( <i>H.sapiens</i> )) HEM1_HUMAN 5-氨基乙酰丙酸合成酶具有中等相似性, 非特异性线粒体前体	1.55
NM_006788	RALBP1	ralA 结合蛋白1	1.54
NM_000944	PPP3CA	蛋白磷酸酯酶3 (之前为2B), 催化亚基, $\alpha$ 同工型 (钙调磷酸酶A $\alpha$ )	1.54
NM_003374	VDAC1	电压依赖性阴离子通道1	1.54
NM_000560	CD53	CD53抗原	1.54
NM_002037	FYN	SRC、FGR、YES 相关的 FYN 致癌基因	1.54
NM_002885	RAP1GA1	RAP1 GTP 酶活化蛋白1	1.53
NM_018979	PRKWNK1	赖氨酸缺陷型蛋白激酶1	1.53
NM_002835	PTPN12	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型12	1.53
NM_007315	STAT1	信号转导和转录激活因子, 1、91kDa	1.52
NM_014846	KIAA0196	KIAA0196 基因产物	1.52
NM_001237	CCNA2	细胞周期蛋白A2	1.52
NM_004596	SNRPA	小核核糖核蛋白多肽A	1.52
NM_002790	PSMA5	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 亚基, $\alpha$ 型, 5	1.52
NM_015361	R3HDM	含R3H结构域 (结合单链核酸) 蛋白	1.52
NM_001665	ARHG	Ras同系基因家族, 成员G (rho G)	1.51
NM_002788	PSMA3	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 亚基, $\alpha$ 型, 3	1.50
NM_006904	PRKDC	DNA 活化的蛋白激酶催化肽	1.50
NM_003400	XPO1	输出蛋白1 (CRM1同源物, 酵母)	1.50
NM_178014	OK/SW-cl.56	$\beta$ 5-微管蛋白	1.50
NM_002634	PHB	抗增殖蛋白	1.49
NM_004792	PPIG	肽基脯氨酰异构酶G (亲环素G)	1.49
NM_002508	NID	巢蛋白 (enactin)	1.49
NM_001765	CD1C	CD1C 抗原, c 多肽	1.48
NM_000311	PRNP	朊蛋白 (p27-30) (库杰二氏病、格-斯二氏综合症、致死性家族性失眠症)	1.48
NM_006437	ADPRTL1	ADP 核糖基转移酶 (NAD <sup>+</sup> ; 聚 (ADP-核糖) 聚合酶) 样1	1.48
NM_002759	PRKR	干扰素诱导性双链RNA依赖性蛋白激酶	1.48
NM_014669	KIAA0095	KIAA0095基因产物	1.47
NM_003391	WNT2	无翅型 MMTV 整合位点家族成员2	1.47
NM_004309	ARHGDI A	Rho GDP解离抑制因子 (GDI) $\alpha$	1.47

[0448]

NM_000418	IL4R	白细胞介素 4 受体	1.46
NM_003352	UBL1	泛素样蛋白 1 (sentrin)	1.46
NM_006290	TNFAIP3	肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白 3	1.45
NM_004763	ITGB1BP1	整合素 $\beta$ 1 结合蛋白 1	1.45
NM_005754	G3BP	Ras-GTP酶活化蛋白SH3-结构域结合蛋白	1.45
NM_021990	GABRE	$\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) A受体, $\epsilon$	1.44
NM_001379	DNMT1	DNA (胞嘧啶-5) 甲基转移酶1	1.44
NM_001154	ANXA5	膜联蛋白 A5	1.44
NM_004354	CCNG2	细胞周期蛋白G2	1.44
NM_005002	NDUFA9	NADH脱氢酶 (泛醌) 1 $\alpha$ 亚复合物, 9, 39kDa	1.43
NM_001931	DLAT	二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶 (丙酮酸脱氢酶复合体 E2 成分)	1.43
NM_005902	MADH3	MAD母亲DPP同源物3 (果蝇)	1.43
NM_000110	DPYD	二氢嘧啶脱氢酶	1.43
NM_001316	CSE1L	CSE1染色体分离基因1样 (酵母)	1.43
NM_000167	GK	甘油激酶	1.43
NM_001924	GADD45 A	生长抑制 DNA 损伤基因诱导蛋白, $\alpha$	1.42
NM_014225	PPP2R1A	蛋白磷酸酶 2 (之前为 2A), 调节亚基 A (PR 65), $\alpha$ 同工型	1.42
NM_001233	CAV2	小窝蛋白 2	1.42
NM_176863	PSME3	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 活化因子亚基3 (PA28 $\gamma$ ; Ki)	1.42
NM_001905	CTPS	CTP合成酶	1.41
NM_005653	TFCP2	转录因子 CP2	1.41
NM_003405	YWHAH	酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白, $\eta$ 多肽	1.41
NM_003392	WNT5A	无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A	1.40
NM_002375	MAP4	微管相关蛋白4	1.40
NM_006353	HMGN4	高迁移率族核小体结合的结构域 4	1.39
NM_006527	SLBP	茎环 (组蛋白) 结合蛋白	1.39
NM_000517	HBA2	血红蛋白 $\alpha$ 2	1.38
NM_002661	PLCG2	磷脂酶 C, $\gamma$ 2 (磷脂酰肌醇特异性)	1.38
NM_001493	GDI1	GDP 解离抑制因子 1	1.38
NM_181430	FOXK2	叉头盒K2	1.38
NM_002086	GRB2	生长因子受体结合蛋白2	1.38
NM_002868	RAB5B	RAB5B, RAS致癌基因家族成员	1.37
NM_002768	PCOLN3	前胶原 (III 型) N 内肽酶	1.37
NM_014742	TM9SF4	跨膜9超家族蛋白成员4	1.37
NM_004344	CETN2	中心体蛋白, EF-手型蛋白, 2	1.37
NM_002881	RALB	v-ral猴的白血病毒致癌基因同源物B (ras相关的; GTP结合蛋白)	1.36
NM_004099	STOM	红细胞膜蛋白	1.36
NM_031844	HNRPU	异质性胞核糖核蛋白U (支架附着因子A)	1.36
NM_000480	AMPD3	单磷酸腺苷脱氨酶 (同工型 E)	1.35
NM_006561	CUGBP2	CUG三联体重复RNA结合蛋白2	1.35
NM_152879	DGKD	二酯酰甘油激酶 $\delta$ , 130kDa	1.35
NM_138558	PPP1R8	蛋白磷酸酶 1 调节型 (抑制剂) 亚基 8	1.35
NM_004941	DHX8	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) 盒多肽8	1.34
NM_021079	NMT1	N-肉豆蔻酰基转移酶1	1.33
NM_004622	TSN	转位蛋白	1.33
NM_002473	MYH9	肌球蛋白, 重链多肽9, 非肌肉型	1.33
NM_006889	CD86	CD86 抗原 (CD28 抗原配基 2, B7-2 抗原)	1.33
NM_004383	CSK	c-src 酪氨酸激酶	1.33
NM_004317	ASNA1	arsA 亚砷酸转运蛋白 ATP-结合同源物 1 (细菌)	1.33
NM_024298	LENG4	白细胞受体簇 (LRC) 成员 4	1.32
NM_001912	CTSL	组织蛋白酶 L	1.32
NM_001357	DHX9	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) 盒多肽 9	1.32
NM_006849	PDIP	蛋白二硫键异构酶, 胰腺	1.32
NM_018457	DKFZP564J157	DKFZ, 0564J157 蛋白	1.31
NM_024880	TCF7L2	转录因子 7-样蛋白 2 (T 细胞特异的, HMG-盒)	1.31
NM_002081	GPC1	磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1	1.31
NM_004235	KLF4	Kruppel 样因子 4 (肠)	1.31

	NM_005565	LCP2	淋巴细胞胞浆蛋白 2 (包含 SH2 结构域的淋巴细胞蛋白, 76kDa)	1.30
	NM_002667	PLN	受磷蛋白	1.30
	NM_004946	DOCK2	胞质分裂专一物 2	1.30
	NM_002035	FVT1	滤泡淋巴瘤变体易位 1	1.29
	NM_002865	RAB2	RAB2 成员 RAS 致癌基因家族	1.29
	NM_002806	PSMC6	蛋白酶体 (前体, 巨蛋白因子) 26S 亚基 ATP 酶 6	1.29
	NM_004240	TRIP10	甲状腺激素受体相互作用蛋白 10	1.28
	NM_003760	EIF4G3	真核翻译起始因子 4γ, 3	1.28
	NM_005151	USP14	泛素特异性蛋白酶 14 (tRNA 鸟嘌呤转糖基酶)	1.28
	NM_015922	H105E3	NAD(P)依赖性类固醇脱氢酶样蛋白	1.27
	NM_033306	CASP4	半胱天冬酶 4, 细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶	1.27
	NM_198189	COPS8	COP9 组成型光形态同源物亚基 8 (拟南芥)	1.27
[0449]	NM_001933	DLST	二氢硫辛酰胺 S-琥珀酰转硫酶 (2-氧戊二酸复合体 E2 成分)	1.27
	NM_015004	KIAA0116	KIAA0116 蛋白	1.27
	NM_033362	MRPS12	线粒体核糖体蛋白 S12	1.27
	NM_004180	TANK	TRAF 家族成员相关的 NFκB 激活因子	1.26
	NM_014734	KIAA0247	KIAA0247	1.26
	NM_005271	GLUD1	谷氨酸脱氢酶 1	1.25
	NM_003009	SEPWI	硒蛋白 W, 1	1.25
	NM_182641	FALZ	胎儿阿兹海默抗原	1.24
	NM_007362	NCBP2	核帽结合蛋白亚基 2, 20kDa	1.24
	NM_004292	RIN1	Ras 与 Rab 相互作用蛋白 1	1.24
	NM_014608	CYFIP1	胞浆 FMR1 相互作用蛋白 1	1.23
	NM_022333	TIAL1	TIA1 细胞毒颗粒相关 RNA 结合蛋白样 1	1.23
	NM_003126	SPTA1	红血球血影蛋白 α1 (椭圆形红细胞增多症)	1.22
	NM_014602	PIK3R4	3-磷酸肌醇激酶调节亚基 4, p150	1.18
	NM_002194	INPP1	肌醇多磷酸-1-磷酸酶	1.16

[0450] 注意:登录号“NM\_XXXX”是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore>)。

表 7: 胰腺癌中常见的下调及基因

登录号	基因符号	基因名称	FC
NM_006499	LGALS8	可溶性半乳糖苷结合蛋白 8 (半乳糖凝集素 8)	0.87
NM_000466	PEX1	过氧化物酶体生物发生因子 1	0.81
NM_002766	PRPSAP1	磷酸核糖焦磷酸合成酶相关蛋白 1	0.81
NM_147131	GALT	半乳糖 1-磷酸尿苷酰转移酶	0.80
NM_002101	GYPC	血型糖蛋白 C (Gerbich 血型系统)	0.80
NM_002880	RAF1	v-raf-1 鼠科白血病毒毒基因同源物 1	0.80
NM_004649	C21orf33	染色体 21 开发阅读框 33	0.80
NM_003262	TLOC1	易位蛋白 1	0.79
NM_147223	NCOA1	核受体辅激活因子 1	0.79
NM_007062	PWP1	与酿酒酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> ) PWP1 类似的核磷蛋白	0.79
NM_005561	LAMP1	溶酶体相关膜蛋白 1	0.79
NM_006810	PDIR	蛋白质二硫键异构酶相关蛋白	0.78
NM_033360	KRAS2	v-Ki-ras2 大鼠 Kirsten 肉瘤 2 病毒致癌基因同源物	0.77
NM_001513	GSTZ1	谷胱甘肽 S-转移酶 $\zeta$ 1 (马来酰乙酰胺异构酶)	0.77
NM_006184	NUCB1	核结合蛋白 1	0.77
NM_001634	AMD1	腺苷甲硫氨酸脱羧酶 1	0.76
NM_006749	SLC20A2	溶质载体家族 2 (磷转运蛋白), 成员 2	0.76
NM_003144	SSR1	信号序列受体 $\alpha$ (易位子相关蛋白)	0.76
NM_004606	TAF1	TAF1 RNA 聚合酶 II, TATA 盒结合蛋白 (TBP) 相关因子, 250kDa	0.75
BX648788		MRNA; cDNA DKFZP686M12165 (来源于 DKFZP686M12165 克隆)	0.75
NM_004035	ACOX1	棕榈酰辅酶 A 氧化酶 1	0.74
NM_000287	PEX6	过氧化物酶体生物发生因子 6	0.73
NM_003884	PCAF	p300/CBP 相关因子	0.73
NM_006870	DSTN	破解蛋白 (肌动蛋白解聚因子)	0.73
NM_001604	PAX6	配对盒基因 6 (无虹膜角膜炎)	0.72
NM_000722	CACNA2 D1	电压依赖性钙离子通道 $\alpha$ 2/ $\delta$ 亚基 1	0.72
NM_033022	RPS24	核糖体蛋白 S24	0.72
NM_004563	PCK2	磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 2 (线粒体)	0.72
NM_002602	PDE6G	$\gamma$ 杆体磷酸二酯酶 6G cGMP 特异性蛋白	0.72
NM_001889	CRYZ	结晶, $\zeta$ (醌还原酶)	0.72
NM_002339	LSP1	淋巴细胞特异性蛋白 1	0.72
NM_016848	SHC3	包含 src 同源 2 结构域的转化蛋白 C3	0.71
NM_002906	RDX	根蛋白	0.71
NM_007014	WWP2	Nedd-4-样泛素蛋白连接酶	0.71
NM_000414	HSD17B4	羟化类固醇 (17- $\beta$ ) 脱氢酶 4	0.71
NM_001127	APIB1	接头相关蛋白复合体 1, $\beta$ 1 亚基	0.71
NM_002402	MEST	中胚层特异性转录同源物 (小鼠)	0.70
NM_033251	RPL13	核糖体蛋白 L13	0.70
NM_139069	MAPK9	促分裂原激活蛋白激酶 9	0.70
NM_002913	RFC1	复制因子 C (激活因子 1) 1, 145kDa	0.70
NM_000487	ARSA	芳基硫酸酯酶 A	0.70
NM_006973	ZNF32	锌指蛋白 2 (KOX 30)	0.70
NM_005310	GRB7	生长因子受体结合蛋白 7	0.70
NM_005962	MXII	MAX 相互作用蛋白 1	0.69
NM_005359	MADH4	MAD, 母亲 DPP 同源物 4 (果蝇)	0.69
NM_002340	LSS	羊毛甾醇合成酶 (2,3-氧化角鲨烯-羊毛甾醇环化酶)	0.69
NM_003684	MKNK1	MAP 激酶相互作用丝/苏氨酸激酶 kinase 1	0.68
NM_005671	D8S2298 E	生殖蛋白 8	0.68
NM_000309	PPOX	原卟啉氧化酶	0.68
NM_000994	RPL32	核糖体蛋白 L32	0.68
NM_000972	RPL7A	核糖体蛋白 L7a	0.68

[0451]

[0452]

NM_005101	G1P2	干扰素, $\alpha$ 诱导蛋白 (IFI-15K 克隆)	0.67
NM_001129	AEBP1	AE 结合蛋白 1	0.67
NM_001011	RPS7	核糖体蛋白 S7	0.67
NM_001153	ANXA4	膜联蛋白 A4	0.67
NM_012335	MYO1F	肌球蛋白 IF	0.66
NM_005007	NFKBIL1	B 细胞 $\kappa$ 轻链基因增强子核因子抑制因子样 1	0.66
NM_001870	CPA3	羧肽酶 A3 (肥大细胞)	0.66
NM_181826	NF2	神经纤维瘤蛋白 2 (双侧听神经瘤)	0.66
NM_000285	PEPD	肽酶 D	0.66
NM_006180	NTRK2	II 型神经营养酪氨酸激酶受体	0.66
NM_000543	SMPD1	鞘磷脂磷酸二酯酶 1, 酸性溶酶体 (酸性鞘磷脂酶)	0.66
NM_001459	FLT3LG	fms-相关酪氨酸激酶 3 配体	0.65
NM_003750	EIF3S10	真核翻译起始因子 3, 亚基 100, 150/170kDa	0.65
NM_005570	LMAN1	甘露糖结合凝集素, 1	0.65
NM_004409	DMPK	肌营养不良性肌强直症蛋白激酶	0.65
NM_172159	KCNAB1	电压门控钾离子通道, 混合器相关亚家族, $\beta$ 成员 1	0.65
XM_352750	COL14A1	胶原, XIV 型, $\alpha 1$ (粗纤维调节素)	0.65
NM_001731	BTG1	抗增殖 B 细胞易位基因 1,	0.65
NM_000884	IMPDH2	IMP (一磷酸肌苷) 脱氢酶 2	0.64
NM_001885	CRYAB	晶体蛋白, $\alpha B$	0.64
NM_000240	MAOA	单胺氧化酶 A	0.64
NM_003136	SRP54	信号识别颗粒, 54kDa	0.63
NM_000281	PCBD	6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶/肝细胞核因子 1 $\alpha$ 的二聚化辅因子 (TCF1)	0.63
NM_005729	PIIF	肽酰脯氨酸异构酶 F (亲环蛋白 F)	0.63
NM_006481	TCF2	肝脏转录因子 2; LF-B3' 变体肝脏核因子	0.63
NM_002089	CXCL2	趋化因子配体 (C-X-C 基序) 2	0.63
NM_001961	EEF2	真核翻译延长因子 2	0.63
NM_001801	CDO1	I 型半胱氨酸双加氧酶	0.63
NM_006389	HYOU1	缺氧上调基因 1	0.63
XM_167711	ITGA8	整合素, $\alpha 8$	0.62
NM_014765	TOMM20	线粒体外膜易位酶 20 同源物 (酵母)	0.62
NM_006714	SMPDL3 A	酸样 3A 鞘磷脂磷酸二酯酶	0.62
NM_000016	ACAOM	C-4 至 C-12 直链酰基辅酶 A 脱氢酶	0.62
NM_003924	PHOX2B	配对同源异型盒 2b	0.62
NM_002078	GOLGA4	高尔基自身抗原, 高尔基体亚家族 a 4	0.62
NM_002736	PRKAR2 B	cAMP 依赖性蛋白激酶, 调节型, II 型 $\beta$	0.62
BQ217469	KIAA0114	KIAA0114 基因产物	0.61
NM_006307	SRPX	含 sushi 重复蛋白 X 连锁	0.61
NM_002184	IL6ST	白介素 6 信号转导子 (gp130 制瘤素 M 受体)	0.61
NM_153186	ANKR015	锚蛋白重复结构域 15	0.61
NM_003038	SIC1A4	溶质载体家族 1 (谷氨酸/中性氨基酸转运蛋白), 成员 4	0.60
NM_006195	PBX3	前 B 细胞白血病转录因子 3	0.60
NM_000327	ROM1	视网膜外节段膜蛋白 1	0.60
NM_003463	PTP4A1	IVA 型蛋白酪氨酸磷酸酶, 成员 1	0.60
NM_001520	GTF3C1	通用转录因子 iiiC 多肽 1, $\alpha$ , 220kDa	0.60
NM_006277	ITSN2	交叉蛋白 2	0.59
NM_000985	RPL17	核糖体蛋白 L17	0.59
NM_000909	NPY1R	神经肽 Y 受体 Y1	0.59
NM_001014	RPS10	核糖体蛋白 S10	0.59
NM_022307	ICA1	胰岛细胞自身抗原 1, 69kDa	0.58
NM_002567	PBP	前列腺结合蛋白	0.58
NM_012324	MAPK81P 2	丝裂原活化蛋白激酶 8 相互作用蛋白 2	0.58
NM_004490	GRB14	生长因子受体结合但不 14	0.58
NM_004733	SLC33A1	溶质载体家族 33 (乙酰辅酶 A 转运蛋白), 成员 1	0.57

[0453]

NM_002197	AC01	可溶性乌头酸酶 1	0.57
NM_000505	F12	凝血因子 Xii (海氏因子)	0.57
NM_005010	NRCAM	神经细胞黏附分子	0.56
NM_006963	ZNF22	锌指蛋白 22 (KOX 15)	0.56
NM_006827	TMP21	跨膜转运蛋白	0.55
NM_004394	DAP	死亡相关蛋白	0.54
NM_001089	ABCA3	ATP 结合盒, 亚家族 A (ABC), 成员 3	0.54
NM_004470	FKBP2	FK506 结合蛋白 2, 13kDa	0.53
NM_005749	TOB1	ERBB2, 1 转导子	0.53
NM_001355	DDT	D-多巴色素互变异构酶	0.53
NM_002111	HD	亨廷顿 (亨廷顿舞蹈病)	0.53
NM_002635	SIC25A3	溶质载体家族 25 (线粒体载体; 磷酸载体), 成员 3	0.53
NM_005596	NFIB	核因子 I/B	0.53
NM_006273	CCL7	趋化因子配体 (C-C 基序) 7	0.53
NM_001013	RPS9	核糖体蛋白 S9	0.52
NM_001551	IGBP1	免疫球蛋白 (CD79A) 结合蛋白 1	0.52
NM_004498	ONECUT 1	一个切割域, 家族成员 1	0.52
NM_004484	GPC3	磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3	0.52
NM_130797	DPP6	二肽酰基酶 6	0.52
NM_000746	CHRNA7	胆碱能受体, 烟碱, $\alpha$ 肽 7	0.51
NM_001756	SERPINA 6	丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 A ( $\alpha$ -1 抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶), 成员 6	0.51
NM_001327	CTAG1	癌/睾丸抗原 1	0.51
NM_003651	CSDA	冷激结构域蛋白 A	0.50
NM_005848	IRLB	c-myc 启动子结合蛋白	0.50
BC040073	H19	H19, 母系印记表达的不翻译 mRNA	0.50
NM_002228	JUN	v-jun 肉瘤病毒 17 治癌基因同源物 (鸟类)	0.49
NM_000795	DRD2	多巴胺受体 D2	0.48
NM_002084	GPX3	谷胱甘肽过氧化物酶 3 (血浆)	0.48
NM_002716	PPP2R1B	蛋白磷酸酶 2 (前体 2A), 调节亚基 A (PR 65), $\beta$ 同工型	0.48
NM_005166	APLP1	$\beta$ -淀粉样多肽 (A4) 前体样蛋白 1	0.48
NM_005911	MAT2A	蛋氨酸腺苷转移酶 II, $\alpha$	0.47
NM_000208	INSR	胰岛素受体	0.47
NM_170736	KCNJ15	内向整流型钾离子通道, 亚家族 J, 成员 15	0.47
NM_001190	BCAT2	支链氨基转移酶 2, 线粒体	0.47
NM_005336	HDLBP	高密度脂蛋白结合蛋白 (viquilin)	0.46
NM_001076	UGT2B15	UDP 糖基转移酶 2 家族, 多肽 B15	0.46
NM_001152	SLC25A5	溶质载体家族 25 (线粒体载体, 腺嘌呤核苷酸转运体, 成员 5)	0.46
NM_002729	HHEX	造血表达同源异形盒	0.46
NM_002847	PTPRN2	受体型蛋白酪氨酸磷酸酶, N 多肽 2	0.44
NM_000447	PSEN2	早衰蛋白 2 (阿尔茨海默病 4)	0.44
NM_152868	KCNJ4	内向整流型钾离子通道, 亚家族 J, 成员 4	0.44
NM_001759	CCND2	细胞周期蛋白 D2	0.44
NM_000316	PTH1R	甲状旁腺激素受体 1	0.44
NM_001612	ACRV1	顶体囊泡蛋白 1	0.43
NM_002467	MYC	v-mc 髓细胞组织增生病毒癌基因同源物 (鸟类)	0.43
NM_004454	ETV5	ets 变体基因 5 (ets-相关分子)	0.43
NM_002846	PTPRN	蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体类型 N	0.43
NM_005622	SAH	SA 高血压相关同源物 (大鼠)	0.42
NM_001989	EVX1	偶数跳过 (eve) 基因同源异型盒同源物 1 (果蝇)	0.42
NM_000166	GJB1	缝隙连接蛋白, $\beta$ 1, 32kDa (连接蛋白 32, 神经型进行性肌肉萎缩病 X 连锁)	0.42
NM_014685	HERPUD 1	同型半胱氨酸、内质网应激可诱导的泛素样结构域成员 1	0.42
NM_001735	C5	补体成分 5	0.41

[0454]

NM 005504	BCAT1	支链氨基转移酶1, 胞质	0.41
NM 006808	SEC61B	Sec61 $\beta$ 亚基	0.40
NM 006751	SSFA02	精子特异性抗原2	0.39
NM 005947	MT1B	金属硫蛋白1B (功能性)	0.38
NM 005576	LOXL1	赖氨酰氧化酶样1	0.37
NM 005627	SGK	血清/糖皮质激素调节激酶	0.36
NM 004683	RGN	调钙素 (衰老标记蛋白-30)	0.36
NM 00918	P4HB	前胶原脯氨酸, 2-氧化戊二酸-4-双加氧酶 (脯氨酸-4-羟化酶), $\beta$ 多肽 (蛋白质二硫键异构酶; 甲状腺激素结合蛋白p55)	0.36
BC044862		巨噬细胞刺激因子1 (肝细胞生长因子样), mRNA (cDNA克隆 IMAGE:4821945), 具有明显保留的内含子	0.35
NM 005952	MT1X	金属硫蛋白1X	0.35
NM 000429	MAT1A	蛋氨酸腺苷转移酶1, $\alpha$	0.35
NM 004010	DMD	肌营养不良蛋白 (肌营养不良, Duchenne和Becker型)	0.34
NM 000689	ALDH1A1	乙醛脱氢酶1家族, 成员A1	0.34
NM 002889	RARRES2	视黄酸受体应答蛋白 (他扎罗汀诱导) 2	0.33
NM 006280	SSRA	信号序列受体, $\delta$ (易位子相关蛋白 $\delta$ )	0.33
NM 003819	PABPC4	细胞质聚腺苷酸结合蛋白4 (诱导型)	0.32
NM 000755	CRAT	肉毒碱乙酰转移酶	0.32
NM 015684	ATP5S	ATP合成酶, H <sup>+</sup> 转运, 线粒体F0复合体, 亚基s (因子B)	0.30
NM 033200	BC002942	假定蛋白BC002942	0.30
BCG986717		转录序列	0.29
NM 148923	CYB5	细胞色素b-5	0.29
NM 000609	CXCL12	趋化因子配体 (C-X-C基序) 12 (基质细胞衍生因子)	0.29
NM 001979	EPHX2	环氧化物水解酶2, 胞质	0.28
NM 001332	CTNND2	连环蛋白 (钙黏素相关蛋白), $\delta$ 2 (神经血小板亲和蛋白相关臂重复蛋白)	0.27
NM 001831	CLU	簇蛋白 (补体溶解抑制剂, SP-40, 40, 硫酸化糖蛋白2, 鞣酸抑制性前列腺信使2, 载脂蛋白)	0.27
NM 005080	XBPI	X-盒结合蛋白1	0.27
NM 000156	GAMT	胍基乙酸N-甲基转移酶	0.27
NM 182848	CLDN10	claudin 10	0.26
NM 000065	C6	补体成分6	0.26
NM 000128	F11	凝血因子XI (血浆促凝血酶原激酶前质)	0.24
NM 003822	MR5A2	核受体亚家族5, A组, 成员2	0.24
NM 006406	PRDX4	过氧化物酶4	0.21
BM799844	BNIP3	BCL2/腺病毒E1B 19kDa相互作用蛋白3	0.21
NM 018646	TRPV6	瞬时受体电位阳离子通道蛋白, 亚家族V, 成员6	0.21
NM 005013	NUCB2	核结合素2	0.21
NM 000624	SERPINA 3	丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, 进化枝A ( $\alpha$ -1抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶), 成员3	0.19
NM 005065	SEL 1L	lin-12样蛋白sel-1抑制因子 (线虫)	0.18
NM 198235	RNASE 1	核糖核酸酶, RNA酶A家族, 1 (胰腺)	0.17
NM 006498	LGALS2	凝集素, 半乳糖苷结合蛋白, 可溶2 (半乳凝素2)	0.16
NM 002899	RBP1	细胞视黄醇结合蛋白1	0.12
NM 004413	DPEP1	二肽酶1 (肾)	0.12
NM 021603	FXYP2	包含FXYP结构域的离子转运调节子2	0.09
NM 138938	PAP	胰腺炎相关蛋白	0.08
NM 201553	FGL	前凝血素样蛋白1	0.07
NM 001482	GATM	甘氨酸胺基转移酶 (L-精氨酸: 甘氨酸胺基转移酶)	0.04
NM 033240	ELA2A	弹性蛋白酶 2 <sup>a</sup>	0.02
NM 000101	CYBA	细胞色素 b-245, $\alpha$ 多肽	0.02

[0455] 注意: 登录号“NM\_XXXX”是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore>)。

[0456] 表8: 成胶质细胞瘤细胞中上调的微小RNA。

变化倍数	微小 RNA
上调 10 ×	miR-10b、miR-10a、miR-96
[0457] 上调 2-10 ×	miR-182、miR-199b、miR-21、miR124、miR-199a、miR-199-s、miR-199a、miR-106b、miR-15b、miR-188、miR-148a、miR-104、miR-224、miR-368、miR-23a、miR-210N、miR-183、miR-25、miR-200cN、miR-373、miR-17-5p、let-7a、miR-16、miR-19b、miR-26a、miR-27a、miR-92、miR-93、miR-320 和 miR-20
上调 1-2 ×	miR-143、miR-186、miR-337、miR-30a-3p、miR-355、miR-324-3p 等

[0458] 表9:成胶质细胞瘤细胞中下调的微小RNA。

变化倍数	微小 RNA
[0459] 下调 10 ×	miR-218、miR-124a、miR-124b、miR-137、miR-184、miR-129、miR-33、miR-139、miR-128b、miR-128a、miR-330、miR-133a、miR-203、miR-153、miR-326、miR-105、miR-338、miR-133b、miR-132、miR-154、miR-29bN
下调 2-10 ×	miR-7N、miR-323、miR-219、miR-328、miR-149、miR-122a、miR-321、miR-107、miR-190、miR-29cN、miR-95、miR-154、miR-221、miR-299、miR-31、miR-370、miR-331、miR-342、miR-340

[0460] 表10.从成胶质细胞瘤细胞系中分离的微泡内包含的MMP基因。

基因符号	登录号	基因说明
MMP1	AK097805	智人 cDNA FLJ40486 fis, TESTI2043866 克隆。[AK097805] 智人基质金属蛋白酶 8 (中性粒细胞胶原酶) (MMP8), mRNA [NM_002424]
MMP8	NM_002424	智人基质金属蛋白酶 12 (巨噬细胞弹性蛋白酶) (MMP12), mRNA [NM_002426]
MMP12	NM_002426	
[0461] MMP15	NM_002428	智人基质金属蛋白酶 15 (膜插入) (MMP15), mRNA [NM_002428]
MMP20	NM_004771	智人基质金属蛋白酶 20(釉质溶解素) (MMP20), mRNA [NM_004771]
MMP21	NM_147191	智人基质金属蛋白酶 21 (MMP21), mRNA [NM_147191]
MMP24	NM_006690	智人基质金属蛋白酶 24 (膜插入) (MMP24), mRNA [NM_006690]
MMP26	NM_021801	智人基质金属蛋白酶 26 (MMP26), mRNA [NM_021801]
MMP27	NM_022122	智人基质金属蛋白酶 27 (MMP27), mRNA [NM_022122]

[0462] 注:基因符号是Entrez Gene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>) 分配的标准符号。

[0463] 登录号是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的

[0464] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore>)。



Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id
DHTKD1	55526	EPHA7	2045	FURIN	5045
DMBT1	1755	EPHA8	2046	FURIN	5045
DMRT3	58524	EPHA8	2046	GARNL3	84253
DOCK1	1793	EPHB1	2047	GATA3	2625
DOCK1	1793	ERBB2	2064	GATA3	112 2625
DOCK1	1793	ERBB2	2064	GCLC	2729
DOCK8	81704	ERBB2	2064	GDF10	2662
DOCK8	81704	ERBB2	2064	GLI1	2735
DPYSL4	10570	ERBB2	2064	GLI3	2737
DPYSL4	10570	ERBB2	2064	GLTSCR2	29997
DST	667	ERBB2	2064	GNAI1	2770
DST	667	ERBB2	2064	GNAS	2778
DST	667	ERBB2	2064	GNAS	2778
DST	667	ERBB2	2064	GNAS	2778
DST	667	ERBB2	2064	GPR78	27201
DST	667	ERBB2	2064	GRIA2	2891
DST	667	ERBB3	2065	GRLF1	2909
DST	667	ESR1	2099	GRN	2896
DST	667	ETNK2	55224	GRN	2896
DTX3	196403	EYA1	2138	GSTM5	2949
EGFR	1956	EYA1	2138	GSTM5	2949
EGFR	1956	F13A1	2162	GSTM5	2949
EGFR	1956	FBXW7	55294	GSTM5	2949
EGFR	1956	FBXW7	55294	GSTM5	2949
EGFR	1956	FGFR1	2260	GSTM5	2949
EGFR	1956	FGFR1	2260	GSTM5	2949
EGFR	1956	FGFR2	2263	GSTM5	2949
EGFR	1956	FGFR3	2261	GSTM5	2949
EGFR	1956	FKBP9	11328	GYPC	2995
EGFR	1956	FKBP9	11328	HCK	3055
EGFR	1956	FKBP9	11328	HCK	3055
EGFR	1956	FKBP9	11328	HELB	92797
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133
EGFR	1956	FKBP9	11328	HS3ST3A1	9955
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSP90AA1	3320
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSP90AA1	3320
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSPA8	3312
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSPA8	3312
EGFR	1956	FLI1	2313	HSPA8	3312
EGFR	1956	FLI1	2313	HSPA8	3312
ELAVL2	1993	FLT1	2321	HSPA8	3312
EP300	2033	FLT4	2324	HSPA8	3312
EP300	2033	FN1	2335	HSPA8	3312
EP400	57634	FN1	2335	ID3	3399
EP400	57634	FN1	2335	IFITM3	10410
EP400	57634	FN1	2335	IFITM3	10410
EPHA2	1969	FN1	2335	IFITM3	10410
EPHA3	2042	FN1	2335	IFITM3	10410
EPHA3	2042	FOXO3	2309	IFITM3	10410
EPHA4	2043	FOXO3	2309	IFITM3	10410
EPHA4	2043	FOXO3	2309	IFITM3	10410
EPHA6	285220	FRAP1	2475	IL1RL1	9173
EPHA7	2045	FURIN	5045	IL31	386653

[0466]

Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id
ILK	3611	MAPK9	5601	NF1	4763
ING4	51147	MAPK9	5601	NF1	4763
ING4	51147	MARK1	4139	NMBR	4829
ING4	51147	MARK1	4139	NMBR	4829
INHBE	83729	MDM2	4193	NOS3	113 4846
IQGAP1	8826	MDM4	4194	NOS3	4846
IRAK3	11213	MEOX2	4223	NOTCH1	4851
IRS1	3667	MET	4233	NOTCH1	4851
IRS1	3667	MET	4233	NRXN3	9369
ISL1	3670	MET	4233	NTRK3	4916
ITGAL	3683	MLH1	4292	NUMA1	4926
ITGB2	3689	MLH1	4292	NUP214	8021
ITGB2	3689	MLH1	4292	ONECUT2	9480
ITGB2	3689	MLL4	9757	OR5P2	120065
ITGB3	3690	MLL4	9757	PAX5	5079
ITGB3	3690	MLL4	9757	PDGFRA	5156
ITGB3	3690	MLLT7	4303	PDGFRA	5156
ITGB3	3690	MMD2	221938	PDGFRA	5156
ITGB3	3690	MN1	4330	PDGFRB	5159
JAG1	182	MSH2	4436	PDGFRB	5159
KIAA1632	57724	MSH2	4436	PDK2	5164
KIF3B	9371	MSH6	2956	PDPK1	5170
KIT	3815	MSH6	2956	PDZD2	23037
KIT	3815	MSH6	2956	PDZD2	23037
KIT	3815	MSH6	2956	PHLPP	23239
KLF4	9314	MSI1	4440	PI15	51050
KLF4	9314	MSI1	4440	PI15	51050
KLF6	1316	MTAP	4507	PIK3C2A	5286
KLF6	1316	MUSK	4593	PIK3C2B	5287
KLK8	11202	MYCN	4613	PIK3C2G	5288
KPNA2	3838	MYCN	4613	PIK3C2G	5288
KPNA2	3838	MYLK2	85366	PIK3C2G	5288
KRAS	3845	MYO3A	53904	PIK3C2G	5288
KSR2	283455	MYST4	23522	PIK3C2G	5288
KSR2	283455	MYST4	23522	PIK3CA	5290
KTN1	3895	MYST4	23522	PIK3CA	5290
LAMP1	3916	MYST4	23522	PIK3CA	5290
LAMP1	3916	NBN	4683	PIK3CA	5290
LAX1	54900	NDUFA10	4705	PIK3CA	5290
LCK	3932	NEK10	152110	PIK3R1	5295
LDHA	3939	NELL2	4753	PIK3R1	5295
LDHA	3939	NF1	4763	PIK3R1	5295
LGALS3BP	3959	NF1	4763	PIK3R1	5295
LGALS3BP	3959	NF1	4763	PIK3R1	5295
LGALS3BP	3959	NF1	4763	PIK3R1	5295
LRRN2	10446	NF1	4763	PIK3R1	5295
LTF	4057	NF1	4763	PIM1	5292
LTF	4057	NF1	4763	PLAG1	5324
LYN	4067	NF1	4763	PML	5371
MAG	4099	NF1	4763	PMS2	5395
MAP3K6	9064	NF1	4763	POU2F1	5451
MAPK13	5603	NF1	4763	PPP2R5D	5528
MAPK7	5598	NF1	4763	PRKCA	5578
MAPK8IP2	23542	NF1	4763	PRKCA	5578
MAPK8IP3	23162	NF1	4763	PRKCB1	5579
		NF1	4763	PRKCB1	5579

[0467]

Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id	Hugo 基因符 号	Entrez_Gene _Id
PRKCD	5580	RADIL	55698	STK36	27148
PRKCD	5580	RADIL	55698	SYP	6855
PRKCD	5580	RB1	5925	TAF1	6872
PRKCD	5580	RB1	5925	TAF1	6872
PRKCD	5580	RB1	5925	TAOK3	114 51347
PRKCD	5580	RB1	5925	TAS1R1	80835
PRKCZ	5590	RB1	5925	TBK1	29110
PRKCZ	5590	RB1	5925	TBK1	29110
PRKD2	25865	RB1	5925	TCF12	6938
PRKD2	25865	RB1	5925	TCF12	6938
PRKDC	5591	RB1	5925	TCF12	6938
PRKDC	5591	RINT1	60561	TERT	7015
PRKDC	5591	RIPK4	54101	TERT	7015
PROX1	5629	RNF38	152006	TGFBR2	7048
PSMD13	5719	ROR2	4920	TIMP2	7077
PSMD13	5719	ROR2	4920	TNC	3371
PSMD13	5719	ROS1	6098	TNC	3371
PTCH1	5727	ROS1	6098	TNC	3371
PTCH1	5727	RPN1	6184	TNFRSF11B	4982
PTEN	5728	RPS6KA3	6197	TNK2	10188
PTEN	5728	RTN1	6252	TNK2	10188
PTEN	5728	RUNX1T1	862	TNK2	10188
PTEN	5728	RYR3	6263	TNK2	10188
PTEN	5728	RYR3	6263	TOP1	7150
PTEN	5728	SAC	55811	TP53	7157
PTEN	5728	SAC	55811	TP53	7157
[0468]	PTEN	SEMA3B	7869	TP53	7157
PTEN	5728	SERPINA3	12	TP53	7157
PTEN	5728	SERPINE1	5054	TP53	7157
PTEN	5728	SHH	6469	TP53	7157
PTEN	5728	SLC12A6	9990	TP53	7157
PTEN	5728	SLC12A6	9990	TP53	7157
PTEN	5728	SLC25A13	10165	TP53	7157
PTEN	5728	SLC25A13	10165	TP53	7157
PTEN	5728	SLC2A2	6514	TP53	7157
PTEN	5728	SLIT2	9353	TP53	7157
PTEN	5728	SLIT2	9353	TP53	7157
PTEN	5728	SLIT2	9353	TP53	7157
PTEN	5728	SMAD2	4087	TP53	7157
PTEN	5728	SMAD4	4089	TP53	7157
PTEN	5728	SNF1LK2	23235	TP53	7157
PTEN	5728	SNF1LK2	23235	TP53	7157
PTEN	5728	SNX13	23161	TP53	7157
PTEN	5728	SOCS1	8651	TP53	7157
PTEN	5728	SOX11	6664	TP53	7157
PTEN	5728	SOX11	6664	TP53	7157
PTEN	5728	SPARC	6678	TP53	7157
PTEN	5728	SPDEF	25803	TP53	7157
PTEN	5728	SPN	6693	TP53	7157
PTEN	5728	SPRED3	399473	TP53	7157
PTEN	5728	SRPK2	6733	TP53	7157
PTEN	5728	ST7	7982	TP53	7157
PTK2B	2185	STAT1	6772	TP53	7157
PTPN11	5781	STAT3	6774	TP53	7157
PTPN11	5781	STK32B	55351	TP53	7157



表 12: 从 Parsons 等人论文  
(Parsons et al., 2008) 改编的  
包含成胶质细胞瘤中体  
细胞突变的基因

基因符号	登录号
A2M	NM_000014
A4GALT	CCDS14041.1
A4GNT	CCDS3097.1
AACS	CCDS9263.1
ABCA10	CCDS11684.1
ABCA12	NM_015657
ABCA13	NM_152701
ABCA4	CCDS747.1
ABCA5	CCDS11685.1
ABCA7	CCDS12055.1
ABCA9	CCDS11681.1
ABCB1	CCDS5608.1
ABCB6	CCDS2436.1
ABCC10	CCDS4896.1
ABCC11	CCDS10732.1
ABCC3	NM_003786
ABCC5	NM_005688
ABCD2	CCDS8734.1
ABCF2	CCDS5922.1
ABCG2	CCDS3628.1
ABHD3	NM_138340
ABHD4	CCDS9572.1
ABHD7	CCDS736.1
ABL2	NM_007314
ABTB2	CCDS7890.1
ACAD9	CCDS3053.1
ACADS	CCDS9207.1
ACADSB	CCDS7634.1
ACAT2	CCDS5268.1
ACCN1	CCDS11276.1
ACCN3	CCDS5914.1
ACF	CCDS7241.1
ACLY	CCDS11412.1
ACOX3	CCDS3401.1
ACP5	CCDS12265.1
ACRBP	CCDS8554.1
ACTG1	CCDS11782.1
ACTN1	CCDS9792.1
ACTR10	NM_018477
ACTR1A	CCDS7536.1
ACTR8	CCDS2875.1
ACTRT1	CCDS14611.1
ADAM12	CCDS7653.1
ADAM15	CCDS1084.1

[0472]

基因符号	登录号	基因符号	登录号
ADAM18	CCDS6113.1	ANKRD12	CCDS11843.1
ADAM28	NM_014265	ANKRD15	CCDS6441.1
ADAM29	CCDS3823.1	ANKRD28	NM_015199
ADAMTS1	NM_006988	ANP32D	NM_012404
ADAMTS13	CCDS6970.1	AP3B1	CCDS4041.1
ADAMTS17	CCDS10383.1	APG7L	CCDS2605.1
ADAMTS20	NM_175851	API5	NM_006595
ADAMTS4	CCDS1223.1	APOB	CCDS1703.1
ADAMTS8	NM_007037	APOBEC3G	CCDS13984.1
ADAR	CCDS1071.1	APRG1	NM_178339
ADARB2	CCDS7058.1	AQP10	CCDS1065.1
ADCY1	NM_021116	AR	CCDS14387.1
ADCY8	CCDS6363.1	ARD1B	ENST00000286794
ADRBK2	CCDS13832.1	ARHGAP4	CCDS14736.1
AGC1	NM_001135	ARHGAP5	NM_001173
AGL	CCDS759.1	ARHGAP8	CCDS14058.1
AGPAT1	CCDS4744.1	ARHGDIG	CCDS10404.1
AGPS	CCDS2275.1	ARHGEF9	NM_015185
AGRN	NM_198576	ARID1A	CCDS285.1
AHDC1	NM_001029882	ARL1	NM_001177
AHI1	NM_017651	ARNT2	NM_014862
AIM1L	NM_017977	ARP10	CCDS13985.1
AKAP11	CCDS9383.1	ARSE	CCDS14122.1
AKAP13	NM_007200	ASB4	CCDS564.1
AKAP4	CCDS14329.1	ASCL4	NM_203436
AKAP9	CCDS5622.1	ASCL5	ENST00000344317
AKNA	CCDS6805.1	ASGR1	CCDS11089.1
AKR7A2	CCDS194.1	ASH1L	CCDS1113.1
ALDH18A1	CCDS7443.1	ASIP	CCDS13232.1
ALDH1A2	CCDS10163.1	ASTN	CCDS1319.1
ALDH1L1	CCDS3034.1	ATAD2B	ENST00000295142
ALDH2	CCDS9155.1	ATP10B	ENST00000327245
ALLC	NM_018436	ATP12A	NM_001676
ALOX12	CCDS11084.1	ATP13A1	NM_020410
ALOXE3	CCDS11130.1	ATP13A2	CCDS175.1
ALPI	CCDS2492.1	ATP1A2	CCDS1196.1
ALPK2	CCDS11966.1	ATP2A1	CCDS10643.1
ALPK3	CCDS10333.1	ATP2A3	CCDS11041.1
ALPL	CCDS217.1	ATP2B1	CCDS9035.1
ALS2CL	CCDS2743.1	ATP2B2	CCDS2601.1
ALS2CR12	CCDS2346.1	ATP6V1G3	CCDS1396.1
AMACO	CCDS7589.1	ATP7B	NM_000053
AMID	CCDS7297.1	ATP8A1	CCDS3466.1
ANK2	CCDS3702.1	ATP8B1	CCDS11965.1
ANK3	CCDS7258.1	ATRNL1	CCDS7592.1
ANKMY1	CCDS2536.1	ATXN1	NM_000332
ANKRD10	CCDS9520.1	AUTS2	CCDS5539.1
ANKRD11	NM_013275	AXIN2	CCDS11662.1

[0473]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
AZI1	NM_001009811	C14orf115	CCDS9830.1	C6orf68	CCDS5118.1
B3Gn-T6	NM_138706	C14orf131	NM_018335	C7orf16	CCDS5436.1
BAD	CCDS8065.1	C14orf133	CCDS9862.1	C8A	CCDS606.1
BAI2	CCDS346.1	C14orf145	NM_152446	C8B	NM_000066
BAMBI	CCDS7162.1	C14orf155	CCDS9679.1	C8orf77	NM_001039382
BAT2D1	CCDS1296.1	C14orf159	NM_024952	C8ORFK23	NM_001039112
BAZI1A	CCDS9651.1	C14orf31	CCDS9704.1	C9orf126	NM_173690
BCAR3	CCDS745.1	C14orf43	CCDS9819.1	C9orf19	CCDS6598.1
BCL2L1	CCDS13188.1	C14orf49	CCDS9935.1	C9orf5	NM_032012
BCL2L12	CCDS12776.1	C15orf2	CCDS10015.1	C9orf50	NM_199350
BCL2L2	CCDS9591.1	C15orf42	ENST00000268138	CA2	CCDS6239.1
BCL6	CCDS3289.1	C16orf9	CCDS10402.1	CAB39	CCDS2478.1
BCOR	CCDS14250.1	C17orf27	NM_020914	CABIN1	CCDS13823.1
BFSP1	CCDS13126.1	C17orf31	CCDS11016.1	CABP1	CCDS9204.1
BIN1	CCDS2137.1	C18orf25	NM_001008239	CACNA1A	NM_000068
BIRC1	CCDS4009.1	C18orf4	CCDS11995.1	CACNA1C	NM_000719
BIRC6	NM_016252	C19orf29	ENST00000221899	CACNA1E	NM_000721
BMP3	CCDS3588.1	C1orf147	NM_001025592	CACNA1H	NM_021098
BMPER	CCDS5442.1	C1orf151	NM_001032363	CACNA1I	NM_001003406
BNC2	CCDS6482.1	C1orf16	CCDS1355.1	CACNA1S	CCDS1407.1
BOC	CCDS2971.1	C1orf173	NM_001002912	CACNA2D3	NM_018398
BPY2IP1	NM_018174	C1orf84	NM_015284	CACNB2	CCDS7125.1
BRAF	CCDS5863.1	C1QDC1	CCDS8720.1	CACNG4	CCDS11667.1
BRF1	CCDS1000.1	C20orf10	CCDS13352.1	CADPS	CCDS2898.1
BRP44L	CCDS5293.1	C20orf102	CCDS13299.1	CADPS2	NM_017954
BRPF1	CCDS2575.1	C20orf114	CCDS13218.1	CALM1	CCDS9892.1
BSN	CCDS2800.1	C20orf23	CCDS13122.1	CAMSAP1	NM_015447
BST1	CCDS3416.1	C20orf78	ENST00000278779	CAPN12	CCDS12519.1
BTAF1	CCDS7419.1	C21orf29	CCDS13712.1	CAPN3	CCDS10084.1
BTBD1	CCDS10322.1	C21orf5	CCDS13643.1	CAPN3	CCDS10084.1
BTBD3	CCDS13113.1	C21orf69	NM_058189	CAPZA3	CCDS8681.1
BTC	CCDS3566.1	C2orf17	CCDS2434.1	CARD11	CCDS5336.1
BTK	CCDS14482.1	C2orf29	CCDS2050.1	CART1	CCDS9028.1
BTNL2	CCDS4749.1	C2orf3	CCDS1961.1	CASC5	NM_170589
BTNL9	CCDS4460.1	C3orf14	CCDS2896.1	CASQ1	CCDS1198.1
BUCS1	CCDS10587.1	C4orf7	CCDS3537.1	CCDC15	NM_025004
C10orf18	ENST00000263123	C5AR1	NM_001736	CCNF	CCDS10467.1
C10orf26	CCDS7540.1	C6	CCDS3936.1	CCNL2	ENST00000321423
C10orf33	CCDS7474.1	C6orf103	ENST00000326929	CCNYL1	ENST00000339882
C10orf47	CCDS7085.1	C6orf150	CCDS4978.1	CD19	CCDS10644.1
C10orf64	ENST00000265453	C6orf163	NM_001010868	CD84	CCDS1206.1
C10orf71	ENST00000323868	C6orf165	CCDS5009.1	CD96	CCDS2958.1
C10orf80	NM_001008723	C6orf168	NM_032511	CDA08	CCDS10728.1
C10orf81	CCDS7583.1	C6orf170	NM_152730	CDC2L6	CCDS5085.1
C11orf11	NM_006133	C6orf21	NM_001003693	CDC7	CCDS734.1
C11ORF4	CCDS8066.1	C6orf213	NM_001010852	CDCA8	CCDS424.1
C12orf11	CCDS8708.1	C6orf29	CCDS4724.1	CDH23	NM_022124
C12orf42	NM_198521	C6orf4	CCDS5092.1	CDH24	CCDS9585.1

[0474]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
CDH26	CCDS13485.1	CLN8	CCDS5956.1	CRYAA	CCDS13695.1
CDH5	CCDS10804.1	CLSPN	CCDS396.1	CSK	CCDS10269.1
CDK5	NM_004935	CLSTN2	CCDS3112.1	CSMD1	NM_033225
CDK6	CCDS5628.1	CLTA	CCDS6600.1	CSN3	CCDS3538.1
CDT1	NM_030928	CMIP	NM_198390	CSNK2A2	CCDS10794.1
CDX1	CCDS4304.1	CMYA1	CCDS2683.1	CSPG2	CCDS4060.1
CDYL2	NM_152342	CMYA4	CCDS11292.1	CSPG5	CCDS2757.1
CEACAM1	CCDS12609.1	CNNM2	CCDS7543.1	CSPG6	NM_005445
CELSR3	CCDS2775.1	CNOT1	CCDS10799.1	CSTF1	CCDS13452.1
CENPF	NM_016343	CNOT10	CCDS2655.1	CTEN	CCDS11368.1
CENTG3	NM_031946	CNOT7	CCDS6000.1	CTNNA2	NM_004389
CEP135	NM_025009	CNR2	CCDS245.1	CTNNA3	CCDS7269.1
Cep164	NM_014956	CNTN4	CCDS2558.1	CTSW	CCDS8117.1
CEP2	CCDS13255.1	CNTNAP2	CCDS5889.1	CUBN	CCDS7113.1
CETP	CCDS10772.1	COCH	CCDS9640.1	CUGBP1	CCDS7938.1
CFTR	CCDS5773.1	COG5	CCDS5742.1	CUGBP1	CCDS7939.1
CGI-38	CCDS10835.1	COG5	CCDS5742.1	CUL4B	NM_003588
CGI-96	CCDS14036.1	COH1	CCDS6280.1	CUTL1	CCDS5721.1
CGNL1	CCDS10161.1	COL14A1	NM_021110	CX40.1	CCDS7191.1
CHAD	CCDS11568.1	COL18A1	NM_030582	CXCR3	CCDS14416.1
CHD4	CCDS8552.1	COL23A1	CCDS4436.1	CXorf17	CCDS14356.1
CHD5	CCDS57.1	COL24A1	NM_152890	CXorf20	CCDS14184.1
CHD6	CCDS13317.1	COL3A1	CCDS2297.1	CXorf27	ENST00000341016
CHD9	NM_025134	COL4A2	NM_001846	CXorf37	CCDS14322.1
CHDH	CCDS2873.1	COL4A4	NM_000092	CXXC5	NM_016463
CHEK1	CCDS8459.1	COL4A5	CCDS14543.1	CYBB	CCDS14242.1
ChGn	CCDS6010.1	COL5A3	CCDS12222.1	CYP26C1	CCDS7425.1
CHKA	CCDS8178.1	COL6A3	NM_004369	CYP2C19	CCDS7436.1
CHL1	CCDS2556.1	COL6A3	NM_057167	CYP2R1	CCDS7818.1
CHRM2	CCDS5843.1	COL8A2	CCDS403.1	CYP4F12	NM_023944
CHRM5	CCDS10031.1	COPB	CCDS7815.1	DAB2IP	CCDS6832.1
CHRNA3	CCDS10305.1	COQ2	NM_015697	DCBLD2	NM_080927
CHRNA4	CCDS13517.1	CPB1	NM_001871	DCC	CCDS11952.1
CHRNA9	CCDS3459.1	CPN1	CCDS7486.1	DCT	CCDS9470.1
CHST13	CCDS3039.1	CPNE2	CCDS10774.1	DCTN4	CCDS4310.1
CIDEA	CCDS11856.1	CPNE4	CCDS3072.1	DDB1	NM_001923
CIDEC	CCDS2587.1	CPS1	CCDS2393.1	DDR1	CCDS4690.1
CIZ1	CCDS6894.1	CPSF4	CCDS5664.1	DDX1	CCDS1686.1
CKLFSF5	CCDS9599.1	CPT1B	CCDS14098.1	DDX31	CCDS6951.1
CLASP1	NM_015282	CPT1C	CCDS12779.1	DDX54	NM_024072
CLASP2	NM_015097	CRA	CCDS942.1	DEFB112	NM_001037498
CLCN1	CCDS5881.1	CRAT	CCDS6919.1	DEFB125	CCDS12989.1
CLCN5	CCDS14328.1	CREB1	CCDS2374.1	DELGEF	CCDS7828.1
CLDN11	CCDS3213.1	CRIM2	ENST00000257704	DEPDC5	NM_014662
CLEC1A	CCDS8612.1	CRISPLD1	CCDS6219.1	DFNB31	CCDS6806.1
CLEC4E	CCDS8594.1	CRR9	CCDS3862.1	DGCR6	CCDS13753.1
CLEC7A	CCDS8613.1	CRX	CCDS12706.1	DGKD	CCDS2504.1
CLIC6	CCDS13638.1	CRY2	CCDS7915.1	DHPS	CCDS12276.1

[0475]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
DHX29	NM_019030	EAF1	CCDS2626.1	EPHA8	CCDS225.1
DIO3	NM_001362	EBF	CCDS4343.1	EPO	CCDS5705.1
DKFZp4341099	CCDS10787.1	EBF3	NM_001005463	ERCC5	NM_000123
DKFZp547A023	CCDS845.1	ECEL1	CCDS2493.1	ERF	CCDS12600.1
DKFZp547B1713	CCDS1591.1	ECHDC2	CCDS571.1	ERN1	NM_001433
DKFZP564B1023	CCDS1403.1	ECOP	NM_030796	ESCO2	NM_001017420
DKFZp564I1922	CCDS14124.1	EDD1	NM_015902	ESPNP	ENST00000270691
DKFZp761L1417	CCDS5658.1	EDG3	CCDS6680.1	ESR1	CCDS5234.1
DKFZp761N1114	CCDS1455.1	EDG8	CCDS12240.1	ESR2	CCDS9762.1
DLD	CCDS5749.1	EEF1A1	ENST00000331523	ETV1	NM_004956
DLEC1	ENST00000337335	EFCBP1	NM_022351	EV11	CCDS3205.1
DLGAP2	NM_004745	EFHC2	NM_025184	EVPL	CCDS11737.1
DMN	NM_015286	EGF	CCDS3689.1	EXOC6B	ENST00000272427
DMTF1	CCDS5601.1	EGFR	CCDS5514.1	EXTL1	CCDS271.1
DNAH1	NM_015512	EHBP1L1	ENST00000309295	F13B	CCDS1388.1
DNAH10	CCDS9255.1	EIF2A	NM_032025	F2RL1	CCDS4033.1
DNAH11	NM_003777	EIF3S12	CCDS12517.1	F3	CCDS750.1
DNAH3	CCDS10594.1	EIF4G1	CCDS3259.1	F5	CCDS1281.1
DNAH5	CCDS3882.1	EIF4G2	NM_001418	FAD158	CCDS725.1
DNAH8	CCDS4838.1	EME2	NM_001010865	FADS1	CCDS8011.1
DNAH9	CCDS11160.1	EML4	CCDS1807.1	FAM43A	NM_153690
DNAI2	CCDS11697.1	EMR4	ENST00000359590	FAM46B	CCDS294.1
DNCH1	CCDS9966.1	EN2	CCDS5940.1	FAM47A	NM_203408
DNCL1	CCDS10818.1	ENO1	CCDS97.1	FAM48A	ENST00000360252
DNHD3	NM_020877	ENPP2	CCDS6329.1	FAM63B	NM_019092
DNTTIP1	CCDS13369.1	ENPP6	CCDS3834.1	FAM78B	NM_001017961
DOCK4	NM_014705	ENPP7	CCDS11763.1	FAM92B	NM_198491
DOCK8	CCDS6440.1	ENSA	CCDS958.1	FANCA	NM_000135
DOCK9	NM_015296	ENST00000294635	ENST00000294635	FANCD2	CCDS2595.1
DOK6	NM_152721	ENST00000310882	ENST00000310882	FASN	CCDS11801.1
DONSON	CCDS13632.1	ENST00000326382	ENST00000326382	FAT	NM_005245
DRCTNNB1A	CCDS5377.1	ENST00000328067	ENST00000328067	FBN3	CCDS12196.1
DRD3	CCDS2978.1	ENST00000331583	ENST00000331583	FBXO40	NM_016298
DRG1	CCDS13897.1	ENST00000334627	ENST00000334627	FBXW7	CCDS3777.1
DSG1	CCDS11896.1	ENST00000336168	ENST00000336168	FCGBP	CCDS12546.1
DSG2	NM_001943	ENST00000355177	ENST00000355177	FCHSD1	NM_033449
DSG3	CCDS11898.1	ENST00000355324	ENST00000355324	FECH	CCDS11964.1
DSG4	CCDS11897.1	ENST00000355607	ENST00000355607	FEZ1	NM_005103
DSPP	NM_014208	ENST00000357689	ENST00000357689	FGD1	CCDS14359.1
DST	CCDS4959.1	ENST00000358347	ENST00000358347	FGD4	CCDS8727.1
DTX1	CCDS9164.1	ENST00000359736	ENST00000359736	FGF2	NM_002006
DTX4	ENST00000227451	EPB41L2	CCDS5141.1	FGFR3	CCDS3353.1
DULLARD	CCDS11093.1	EPB41L4B	NM_019114	FGIF	CCDS8300.1
DUSP22	CCDS4468.1	EPB49	CCDS6020.1	FIGF	CCDS14166.1
DUSP3	CCDS11469.1	EPC1	CCDS7172.1	FLI1	CCDS11192.1
DYRK3	NM_001004023	EPHA2	CCDS169.1	FLJ10276	CCDS363.1
DZIP3	CCDS2952.1	EPHA5	CCDS3513.1	FLJ10514	CCDS1311.1
E2F4	NM_001950	EPHA6	ENST00000334709	FLJ11088	CCDS8716.1

[0476]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
FLJ11535	CCDS12043.1	FLJ38964	NM_173527	G3BP2	CCDS3571.1
FLJ12529	CCDS8006.1	FLJ38973	NM_153689	GABPA	CCDS13575.1
FLJ12644	CCDS12843.1	FLJ39058	CCDS8489.1	GABRA6	CCDS4356.1
FLJ12671	CCDS1153.1	FLJ39198	NM_001039769	GABRD	CCDS36.1
FLJ12700	CCDS5898.1	FLJ39873	CCDS2980.1	GAD2	CCDS7149.1
FLJ13273	CCDS3672.1	FLJ40243	NM_173489	GALNT13	CCDS2199.1
FLJ13576	CCDS5757.1	FLJ40342	CCDS11512.1	GALNT3	CCDS2226.1
FLJ13725	CCDS10840.1	FLJ40869	CCDS1691.1	GALNT7	CCDS3815.1
FLJ13841	CCDS11819.1	FLJ41170	NM_001004332	GALNTL1	NM_020692
FLJ13941	CCDS40.1	FLJ41766	ENST00000338573	GANAB	CCDS8026.1
FLJ14397	CCDS1945.1	FLJ43706	NM_001039774	GAPVD1	NM_015635
FLJ16165	NM_001004318	FLJ44186	CCDS5854.1	GAS6	CCDS9540.1
FLJ16331	NM_001004326	FLJ44861	CCDS11778.1	GATA4	CCDS5983.1
FLJ16478	NM_001004341	FLJ45300	NM_001001681	GATA6	CCDS11872.1
FLJ20035	NM_017631	FLJ45744	CCDS12424.1	GBF1	CCDS7533.1
FLJ20097	ENST00000317751	FLJ45964	CCDS2530.1	GCGR	NM_000160
FLJ20186	CCDS10989.1	FLJ45974	NM_001001707	GCM1	CCDS4950.1
FLJ20232	CCDS13995.1	FLJ46072	CCDS6410.1	GCM2	CCDS4517.1
FLJ20272	NM_017735	FLJ90650	CCDS4124.1	GCNT3	CCDS10172.1
FLJ20294	NM_017749	FLT1	CCDS9330.1	GDF3	CCDS8581.1
FLJ20298	CCDS14522.1	FMN2	NM_020066	GEFT	CCDS8947.1
FLJ21159	CCDS3792.1	FMNL2	NM_001004417	GF11B	CCDS6957.1
FLJ21963	CCDS9022.1	FN1	CCDS2399.1	GFM1	NM_024996
FLJ22709	CCDS12351.1	FNBP1	NM_015033	GGA2	CCDS10611.1
FLJ23049	CCDS3199.1	FNDC1	NM_032532	GGPS1	CCDS1604.1
FLJ23447	CCDS12300.1	FOXA2	CCDS13147.1	GHSR	CCDS3218.1
FLJ23577	ENST00000303168	FOXB1	NM_012182	GIMAP1	CCDS5906.1
FLJ23577	CCDS3910.1	FOXI1	CCDS4372.1	GIMAP5	CCDS5907.1
FLJ23790	CCDS6346.1	FOXM1	CCDS8515.1	GIMAP8	NM_175571
FLJ25715	NM_182570	FOXR2	NM_198451	GIT2	CCDS9138.1
FLJ25801	CCDS3850.1	FRAS1	NM_025074	GJA4	NM_002060
FLJ27465	NM_001039843	FREM2	NM_207361	GJB4	CCDS383.1
FLJ30525	CCDS787.1	FRMD3	NM_174938	GK	CCDS14225.1
FLJ30655	CCDS3740.1	FRMD4B	ENST00000264546	GLRA1	CCDS4320.1
FLJ30707	CCDS9427.1	FRMPD1	CCDS6612.1	GMCL1L	CCDS4433.1
FLJ31438	NM_152385	FRMPD4	NM_014728	GMDS	CCDS4474.1
FLJ32796	CCDS1507.1	FSD2	NM_001007122	GML	CCDS6391.1
FLJ32934	CCDS1082.1	FSTL1	CCDS2998.1	GNAI2	CCDS2813.1
FLJ33167	CCDS3837.1	FSTL4	NM_015082	GNAT1	CCDS2812.1
FLJ33387	CCDS9783.1	FSTL5	CCDS3802.1	GNL2	CCDS421.1
FLJ34512	CCDS10424.1	FUBP1	CCDS683.1	GNPTG	CCDS10436.1
FLJ34658	CCDS3913.1	FUT2	NM_000511	GNS	CCDS8970.1
FLJ35709	CCDS7767.1	FXYD6	CCDS8387.1	GOLGA3	CCDS9281.1
FLJ35728	CCDS1537.1	FYCO1	CCDS2734.1	GOLGA4	CCDS2666.1
FLJ36004	CCDS8704.1	EZD10	CCDS9267.1	GORASP2	NM_015530
FLJ36208	NM_145270	FZD3	CCDS6069.1	GOT2	CCDS10801.1
FLJ36601	CCDS14238.1	FZD6	CCDS6298.1	GP6	NM_016363
FLJ37440	CCDS2095.1	FZD9	CCDS5548.1	GPBP1	NM_022913

[0477]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
GPI7	CCDS3336.1	HDC	CCDS10134.1	IGSF10	CCDS3160.1
GPR114	CCDS10785.1	HECW2	NM_020760	IGSF9	CCDS1190.1
GPR116	CCDS4919.1	HERC1	NM_003922	IKBKE	NM_014002
GPR132	CCDS9997.1	HERC2	CCDS10021.1	IL12RB2	CCDS638.1
GPR142	CCDS11698.1	HGSNAT	ENST00000332689	IL17B	CCDS4297.1
GPR144	NM_182611	HHIP	CCDS3762.1	IL17RE	CCDS2589.1
GPR145	CCDS5044.1	HIF3A	CCDS12681.1	IL1F9	CCDS2108.1
GPR174	CCDS14443.1	HIP1	NM_005338	IL1RL1	CCDS2057.1
GPR37	CCDS5792.1	HIVEP1	NM_002114	IL3	CCDS4149.1
GPR37L1	CCDS1420.1	HIVEP2	NM_006734	ILT7	CCDS12890.1
GPR40	CCDS12458.1	HIVEP3	CCDS463.1	IMP4	CCDS2160.1
GPR43	CCDS12461.1	HMG20A	CCDS10295.1	IMPDH1	NM_183243
GPR61	CCDS801.1	HMGCL	CCDS243.1	INDO	NM_002164
GPR73L1	CCDS13089.1	HMP19	CCDS4391.1	INSIG2	CCDS2122.1
GPR74	CCDS3551.1	HNT	CCDS8491.1	IPO13	CCDS503.1
GPR78	CCDS3403.1	HORMAD1	CCDS967.1	IPO8	CCDS8719.1
GPR83	CCDS8297.1	HOXA6	CCDS5407.1	IQGAP2	NM_006633
GPR85	CCDS5758.1	HP	NM_005143	IQWD1	CCDS1267.1
GPRCSC	CCDS11699.1	HP1BP3	NM_016287	IRS1	CCDS2463.1
GPS1	CCDS11800.1	HPCAL4	CCDS441.1	IRTA2	CCDS1165.1
GPS2	NM_032442	HRB	CCDS2467.1	IRX6	NM_024335
GPSM2	CCDS792.1	HRBL	CCDS5697.1	ISL1	NM_002202
GPT	CCDS6430.1	HRG	CCDS3280.1	ITGA4	NM_000885
GRAP2	CCDS13999.1	HS2ST1	CCDS712.1	ITGA7	CCDS8888.1
GRASP	CCDS8817.1	HS2ST1	CCDS711.1	ITGAL	NM_002209
GRCA	CCDS8563.1	HSA9761	CCDS3981.1	ITGAX	CCDS10711.1
GREB1	NM_014668	HSD17B2	CCDS10936.1	ITIH5	NM_032817
GRIA4	CCDS8333.1	HSD17B8	CCDS4769.1	ITLN1	CCDS1211.1
GRIK4	CCDS8433.1	HSPA4L	CCDS3734.1	ITPKB	CCDS1555.1
GRIN2B	CCDS8662.1	HSPC111	NM_016391	ITPR3	CCDS4783.1
GRIN3A	CCDS6758.1	HSPG2	NM_005529	IVNS1ABP	CCDS1368.1
GRINA	NM_001009184	HTR3C	CCDS3250.1	JMJD1A	CCDS1990.1
GRM1	CCDS5209.1	HTR3E	CCDS3251.1	JMJD1B	NM_016604
GRM3	CCDS5600.1	HXMA	CCDS10586.1	JUNB	CCDS12280.1
GSR	NM_000637	HYPB	CCDS2749.1	K0574_HUMAN	ENST00000261275
GSTO2	CCDS7556.1	IBTK	NM_015525	KATNAL2	NM_031303
GTF2A2	CCDS10173.1	ICAM3	CCDS12235.1	KBTBD3	CCDS8334.1
GTF2H4	NM_020442	ICEBERG	NM_021571	KBTBD4	CCDS7940.1
GTF3C4	CCDS6953.1	IDE	CCDS7421.1	KCNA4	NM_002233
GUCY1A3	NM_000856	IDH1	CCDS2381.1	KCNA7	CCDS12755.1
GUCY1B2	CCDS9426.1	IF144	CCDS688.1	KCNB2	CCDS6209.1
GZMH	CCDS9632.1	IFIT3	CCDS7402.1	KCNC4	CCDS821.1
HAMP	CCDS12454.1	IFNAR1	CCDS13624.1	KCND2	CCDS5776.1
HBB	NM_000519	IFRD1	NM_001007245	KCNG3	CCDS1809.1
HBXAP	CCDS8253.1	IGF1	CCDS9091.1	KCNH1	CCDS1496.1
HCFC2	CCDS9097.1	IGF2	CCDS7728.1	KCNH5	CCDS9756.1
HDAC2	NM_001527	IGFBP7	CCDS3512.1	KCNJ15	CCDS13656.1
HDAC9	NM_178425	IGSF1	CCDS14629.1	KCNK1	CCDS1599.1

[0478]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
KCNK5	CCDS4841.1	KIAA1524	NM_020890	LDLRAD3	NM_174902
KCNN1	NM_002248	KIAA1576	NM_020927	LEMD2	CCDS4785.1
KCNQ3	NM_004519	KIAA1618	CCDS11772.1	LENG8	CCDS12894.1
KCNQ4	CCDS456.1	KIAA1754L	NM_178495	LETM1	CCDS3355.1
KCTD7	CCDS5534.1	KIAA1804	CCDS1598.1	LETMD1	CCDS8806.1
KCTD8	CCDS3467.1	KIAA1862	NM_032534	LIP8	CCDS11126.1
KDEL2	CCDS5351.1	KIAA1909	NM_052909	LIPM	ENST00000282673
KDR	CCDS3497.1	KIAA1946	NM_177454	LMNB1	CCDS4140.1
KEL	NM_000420	KIAA1967	NM_021174	LMX1A	CCDS1247.1
KIAA0082	CCDS4835.1	KIAA2022	NM_001008537	LNX	CCDS3492.1
KIAA0101	CCDS10193.1	KIAA2026	NM_001017969	LNX2	CCDS9323.1
KIAA0103	CCDS6309.1	KIDINS220	NM_020738	LOC113655	CCDS6431.1
KIAA0133	NM_014777	KIFC2	CCDS6427.1	LOC124842	CCDS11283.1
KIAA0143	NM_015137	KIFC3	CCDS10789.1	LOC126248	CCDS12429.1
KIAA0153	CCDS14047.1	KIRREL2	CCDS12479.1	LOC131368	CCDS2947.1
KIAA0317	NM_001039479	KIRREL3	NM_032531	LOC131873	ENST00000358511
KIAA0329	NM_014844	KLHDC5	NM_020782	LOC134145	NM_199133
KIAA0350	NM_015226	KLHL10	NM_152467	LOC146562	CCDS10521.1
KIAA0367	NM_015225	KLHL4	CCDS14456.1	LOC158830	NM_001025265
KIAA0404	NM_015104	KLK9	CCDS12816.1	LOC200312	NM_001017981
KIAA0406	CCDS13300.1	KLP1	CCDS12926.1	LOC221955	CCDS5350.1
KIAA0528	NM_014802	KLRG1	CCDS8599.1	LOC257106	CCDS1215.1
KIAA0649	CCDS6988.1	KNTC1	NM_014708	LOC283537	CCDS9332.1
KIAA0652	CCDS7921.1	KREMEN2	CCDS10484.1	LOC284912	CCDS13918.1
KIAA0664	NM_015229	KREMEN2	CCDS10483.1	LOC284948	CCDS1976.1
KIAA0672	NM_014859	KRT9	NM_000226	LOC339977	NM_001024611
KIAA0690	CCDS7457.1	KRTAP12-3	NM_198697	LOC374768	NM_199339
KIAA0701	NM_001006947	KRTAP20-2	CCDS13604.1	LOC387755	NM_001031853
KIAA0703	NM_014861	KRTHA4	CCDS11390.1	LOC387856	NM_001013635
KIAA0748	ENST00000316577	KSR1	NM_014238	LOC388595	NM_001013641
KIAA0759	CCDS9852.1	L1CAM	CCDS14733.1	LOC388969	NM_001013649
KIAA0774	NM_001033602	L3MBTL2	CCDS14011.1	LOC391123	NM_001013661
KIAA0802	CCDS11841.1	LACE1	CCDS5067.1	LOC392617	ENST00000333066
KIAA0831	NM_014924	LACRT	CCDS8883.1	LOC400707	NM_001013673
KIAA0863	NM_014913	LAMA1	NM_005559	LOC441136	NM_001013719
KIAA0980	NM_025176	LAMA3	CCDS11880.1	LOC441233	NM_001013724
KIAA1024	NM_015206	LAMA4	NM_002290	LOC442213	NM_001013732
KIAA1033	NM_015275	LAMB3	CCDS1487.1	LOC494115	NM_001008662
KIAA1086	ENST00000262961	LAMP3	CCDS3242.1	LOC51058	CCDS476.1
KIAA1109	ENST00000264501	LAP1B	CCDS1335.1	LOC54103	NM_017439
KIAA1223	NM_020337	LARGE	CCDS13912.1	LOC54499	CCDS1251.1
KIAA1274	NM_014431	LARP5	NM_015155	LOC550631	NM_001017437
KIAA1328	NM_020776	LATS1	NM_004690	LOC63928	CCDS10617.1
KIAA1377	NM_020802	LATS2	CCDS9294.1	LOC643866	NM_001039771
KIAA1411	NM_020819	LAX	CCDS1441.1	LOC648272	ENST00000343945
KIAA1441	CCDS992.1	LBP	CCDS13304.1	LOC651746	ENST00000296657
KIAA1467	NM_020853	LCA10	NM_001039768	LOC651863	ENST00000333744
KIAA1505	NM_020879	LCT	CCDS2178.1	LOC90379	NM_138353

[0479]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
LOC90826	CCDS3771.1	MAMDC2	CCDS6631.1	MGC33889	CCDS14216.1
LOC92154	NM_138383	MAN1B1	CCDS7029.1	MGC34647	CCDS10895.1
LOC93349	NM_138402	MAN2A1	NM_002372	MGC35118	CCDS10046.1
LPAL2	ENST00000342479	MAN2B1	NM_000528	MGC35194	CCDS147.1
LPHN1	CCDS12307.1	MAP1B	CCDS4012.1	MGC35366	CCDS9057.1
LPHN2	CCDS689.1	MAP3K11	CCDS8107.1	MGC39581	CCDS12149.1
LPHN3	NM_015236	MAP3K14	NM_003954	MGC42174	NM_152383
LPIN3	NM_022896	MAP3K8	CCDS7166.1	MGC4251	CCDS11474.1
LPL	CCDS6012.1	MAP3K9	NM_033141	MGC4268	CCDS2152.1
LRAT	CCDS3789.1	MAP4K4	NM_004834	MGC45562	CCDS11371.1
LRCH1	NM_015116	MAP7D3	ENST00000218318	MGC45780	CCDS6064.1
LRFN5	CCDS9678.1	MARCO	CCDS2124.1	MGC47869	CCDS8667.1
LRP1	CCDS8932.1	MARK3	NM_002376	MHC2TA	CCDS10544.1
LRP10	CCDS9578.1	MARS	CCDS8942.1	MIA3	ENST00000320831
LRP1B	CCDS2182.1	MARS2	NM_138395	MICAL-L2	CCDS5324.1
LRP2	CCDS2232.1	MASS1	NM_032119	MINK1	NM_170663
LRRC16	NM_017640	MAST4	ENST00000261569	MIPEP	CCDS9303.1
LRRC4	CCDS5799.1	MATN1	CCDS336.1	MIR16	CCDS10578.1
LRRC4B	ENST00000253728	MBD1	CCDS11941.1	MK167	CCDS7659.1
LRRC7	CCDS645.1	MBNL1	CCDS3163.1	MLL	NM_005933
LRRIQ1	NM_032165	MCCC1	CCDS3241.1	MLL3	CCDS5931.1
LRRK1	NM_024652	MCF2L	ENST00000261963	MLL4	NM_014727
LRRN1	NM_020873	MCFD2	NM_139279	MLLT4	CCDS5303.1
LRRN3	CCDS5754.1	MCM10	CCDS7095.1	MLLT7	NM_005938
LRRN5	CCDS1448.1	MCPH1	NM_024596	MME	CCDS3172.1
LTB4R2	CCDS9624.1	MDGA1	NM_153487	MMP10	CCDS8321.1
LTBP1	NM_000627	MDH2	CCDS5581.1	MMP16	CCDS6246.1
LTBP3	CCDS8103.1	MEA	CCDS4879.1	MOCOS1	CCDS4845.1
LTBP4	NM_003573	MED12	NM_005120	MON2	NM_015026
LTK	CCDS10077.1	MEFV	CCDS10498.1	MPDU1	CCDS11115.1
LUC7L	CCDS10401.1	MEN1	CCDS8083.1	MPDZ	NM_003829
LY6K	CCDS6385.1	METTL5	NM_014168	MPP1	CCDS14762.1
LYNX1	ENST00000317543	MGAM	NM_004668	MPZ	CCDS1229.1
LYPLA1	CCDS6157.1	MGC16635	CCDS14097.1	MRC2	CCDS11634.1
LYRIC	CCDS6274.1	MGC19764	NM_144975	MRGX1	CCDS7846.1
LYST	NM_000081	MGC20419	CCDS562.1	MRPL13	CCDS6332.1
LYZL4	CCDS2697.1	MGC20741	CCDS4861.1	MRPL16	CCDS7976.1
LZTR2	NM_033127	MGC21830	CCDS10463.1	MRPL37	ENST00000329505
M160	CCDS8577.1	MGC24039	NM_144973	MRPL44	CCDS2459.1
MACF1	CCDS435.1	MGC2655	CCDS10491.1	MRPL46	CCDS10341.1
MAEA	NM_001017405	MGC26598	CCDS9036.1	MRPL55	CCDS1567.1
MAGEA4	CCDS14702.1	MGC26818	CCDS44.1	MRPS5	CCDS2010.1
MAGEB10	NM_182506	MGC27016	CCDS3790.1	MRPS7	CCDS11718.1
MAGEC1	NM_005462	MGC29814	CCDS11742.1	MRV11	NM_006069
MAGEH1	CCDS14369.1	MGC29875	CCDS1493.1	MS4A7	CCDS7985.1
MAGI-3	CCDS859.1	MGC33367	CCDS10738.1	MSI2	CCDS11596.1
MAK10	CCDS6673.1	MGC33414	CCDS279.1	MSL2L1	NM_018133
MALT1	CCDS11967.1	MGC33486	CCDS8133.1	MSRB3	CCDS8973.1

[0480]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
MTA1	NM_004689	NDUFS6	CCDS3866.1	NRP1	CCDS7177.1
MTHFD2L	NM_001004346	NEB	NM_004543	NRP2	CCDS2364.1
MTNR1B	CCDS8290.1	NEIL3	CCDS3828.1	NRXN2	CCDS8077.1
MTP	CCDS3651.1	NEUROG2	CCDS3698.1	NS3TP2	CCDS4136.1
MTR	CCDS1614.1	NF1	CCDS11264.1	NT5E	CCDS5002.1
MTX2	CCDS2272.1	NFATC3	CCDS10862.1	NTN2L	CCDS10469.1
MUC15	CCDS7859.1	NFATC4	CCDS9629.1	NTRK3	CCDS10340.1
MUC16	NM_024690	NGEF	CCDS2500.1	NUAK1	NM_014840
MUC5AC	ENST00000349637	NHS	CCDS14181.1	NUP160	NM_015231
MUC7	CCDS3541.1	NIF3L1BP1	CCDS2900.1	NUP188	NM_015354
MVP	CCDS10656.1	NIN	NM_182944	NUP205	NM_015135
MYBPC3	NM_000256	NISCH	NM_007184	NUP210L	NM_207308
MYBPHL	NM_001010985	NKG7	CCDS12830.1	NUP98	CCDS7746.1
MYF6	CCDS9019.1	NKRF	NM_017544	NURIT	CCDS9399.1
MYH14	NM_024729	NKX2-5	CCDS4387.1	NXF3	CCDS14503.1
MYH15	ENST00000273353	NLGN1	CCDS3222.1	NXF5	CCDS14491.1
MYH3	CCDS11157.1	NLGN2	CCDS11103.1	NXPH1	NM_152745
MYH4	CCDS11154.1	NLN	CCDS3989.1	OAS3	NM_006187
MYO15A	NM_016239	NM_001080470.1	ENST00000271263	OBSCN	CCDS1570.1
MYO18B	NM_032608	NMBR	CCDS5196.1	ODZ2	ENST00000314238
MYO1B	CCDS2311.1	NMUR1	CCDS2486.1	OLIG2	CCDS13620.1
MYO1D	NM_015194	NNT	CCDS3949.1	OPRD1	CCDS329.1
MYO1E	NM_004998	NOD3	NM_178844	OPRL1	CCDS13556.1
MYO3A	CCDS7148.1	NOR1	CCDS409.1	OR10G3	NM_001005465
MYO3B	NM_138995	NOS3	CCDS5912.1	OR10G4	NM_001004462
MYO5A	NM_000259	NOTCH1	NM_017617	OR10H2	CCDS12333.1
MYO5C	NM_018728	NOTCH2	CCDS908.1	OR10P1	NM_206899
MYO9B	NM_004145	NOTCH3	CCDS12326.1	OR10T2	NM_001004475
MYOCD	CCDS11163.1	NOTCH4	NM_004557	OR13J1	NM_001004487
MYOM1	NM_003803	NOX4	CCDS8285.1	OR1L8	NM_001004454
MYOM2	CCDS5957.1	NP_001073909.1	ENST00000327928	OR2A12	NM_001004135
MYR8	NM_015011	NP_001073931.1	ENST00000341689	OR2AG1	NM_001004489
MYRIP	CCDS2689.1	NP_001073940.1	ENST00000292357	OR2AG2	NM_001004490
MYST3	CCDS6124.1	NP_001073948.1	ENST00000296794	OR2D2	NM_003700
MYT1L	NM_015025	NP_001073961.1	ENST00000219301	OR2G3	NM_001001914
NAGA	CCDS14030.1	NP_001073971.1	ENST00000266524	OR2L13	CCDS1637.1
NALP1	NM_014922	NP_001074294.1	ENST00000342607	OR2L2	NM_001004686
NALP11	CCDS12935.1	NPC1L1	CCDS5491.1	OR2S2	CCDS6596.1
NALP7	CCDS12912.1	NPL	CCDS1350.1	OR2T4	NM_001004696
NAPSB	ENST00000253720	NPLOC4	NM_017921	OR2V2	CCDS4461.1
NARG1L	CCDS9379.1	NPPA	CCDS139.1	OR2Y1	NM_001001657
NAV1	CCDS1414.1	NPR3	NM_000908	OR2Z1	NM_001004699
NCBP1	CCDS6728.1	NPTXR	NM_014293	OR3A1	CCDS11023.1
NCKAP1L	NM_005337	NR_002781.1	ENST00000246203	OR4A5	NM_001005272
NCOA5	CCDS13392.1	NR2E1	CCDS5063.1	OR4L1	NM_001004717
NCOA6	CCDS13241.1	NRAP	CCDS7578.1	OR4N2	NM_001004723
NDUFA11	CCDS12155.1	NRBP2	NM_178564	OR4P4	NM_001004124
NDUFB2	CCDS5862.1	NRK	NM_198465	OR52A5	NM_001005160

[0481]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
OR52B2	NM_001004052	PCAF	CCDS2634.1	PHLPP	NM_194449
OR52D1	NM_001005163	PCDH11X	CCDS14463.1	PHLPPL	NM_015020
OR52E6	NM_001005167	PCDHA10	NM_031859	PHOX2B	CCDS3463.1
OR52I1	NM_001005169	PCDHA13	CCDS4240.1	PIGN	NM_176787
OR52N4	NM_001005175	PCDHB7	CCDS4249.1	PIGQ	CCDS10411.1
OR56A4	NM_001005179	PCDHGA4	NM_032053	PIGR	CCDS1474.1
OR56B1	NM_001005180	PCDHGA9	NM_032089	PIK3C2G	NM_004570
OR56B4	NM_001005181	PCDHGB7	NM_032101	PIK3CA	NM_006218
OR5A1	NM_001004728	PCDHGC4	CCDS4260.1	PIK3CG	CCDS5739.1
OR5AP2	NM_001002925	PCDHGC4	CCDS4261.1	PIK3R1	CCDS3993.1
OR5AU1	NM_001004731	PCDHGC4	CCDS4263.1	PIK3R4	CCDS3067.1
OR5B17	ENST00000357377	PCGF2	NM_007144	PIK3R5	CCDS11147.1
OR5BF1	NM_001001918	PCNXL2	ENST00000344698	PIP5K1A	CCDS990.1
OR5D14	NM_001004735	PCSK2	CCDS13125.1	PIP5K3	CCDS2382.1
OR5K4	NM_001005517	PCYOX1	CCDS1902.1	PISD	CCDS13899.1
OR5M1	ENST00000303005	PDCD10	CCDS3202.1	PITPNM1	NM_004910
OR5M8	NM_001005282	PDCD11	NM_014976	PITPNM2	CCDS9242.1
OR5M9	NM_001004743	PDE1C	CCDS5437.1	PITPNM3	CCDS11076.1
OR6C74	NM_001005490	PDE4A	CCDS12238.1	PIWIL3	NM_001008496
OR6K3	NM_001005327	PDE4B	CCDS632.1	PKD1	NM_000296
OR6W1P	ENST00000340373	PDE4C	CCDS12373.1	PKD1L2	NM_182740
OR7A5	CCDS12318.1	PDE4D	NM_006203	PKHD1	CCDS4935.1
OR7D4	NM_001005191	PDGFB	CCDS13987.1	PKHD1L1	NM_177531
OR8D2	NM_001002918	PDGFRA	CCDS3495.1	PKIA	CCDS6222.1
OR8K3	NM_001005202	PDGFRB	CCDS4303.1	PLA1A	CCDS2991.1
OR9K2	NM_001005243	PDHA2	CCDS3644.1	PLCH2	NM_014638
OR9Q2	NM_001005283	PDHB	CCDS2890.1	PLCXD3	NM_001005473
OSAP	NM_032623	PDIA2	NM_006849	PLD2	CCDS11057.1
OSBPL2	CCDS13494.1	PDK1	CCDS2250.1	PLEC1	NM_201378
OSBPL5	NM_145638	PDLIM4	CCDS4152.1	PLEKHA4	CCDS12737.1
OSBPL9	CCDS558.1	PDZD2	NM_178140	PLEKHH2	CCDS1812.1
OSR2	NM_053001	PDZD7	NM_024895	PLIN	CCDS10353.1
OSTM1	CCDS5062.1	PEG10	ENST00000362013	PLSCR3	NM_020360
OTOF	CCDS1725.1	PELP1	NM_014389	PLXDC2	CCDS7132.1
OTOG	ENST00000342528	PENK	CCDS6168.1	PLXNA3	CCDS14752.1
OTOR	CCDS13124.1	PERQ1	NM_022574	PLXNB2	ENST00000359337
OTUD1	ENST00000298035	PEX1	CCDS5627.1	PLXNC1	CCDS9049.1
OVCH1	NM_183378	PEX10	CCDS41.1	PMS1	CCDS2302.1
OVOL1	CCDS8112.1	PFAS	CCDS11136.1	PMS2L4	ENST00000275546
OXA1L	CCDS9573.1	PFKFB3	CCDS7078.1	PNLIP	CCDS7594.1
p44S10	CCDS2901.1	PGAP1	CCDS2318.1	PNOC	CCDS6066.1
PADI2	CCDS177.1	PGBD5	CCDS1583.1	PODXL2	CCDS3044.1
PAPLN	NM_173462	PHC3	NM_024947	POLD1	CCDS12795.1
PAPOLG	CCDS1863.1	PHEMX	CCDS7733.1	POLE	CCDS9278.1
PAPPA2	NM_020318	PHF2	ENST00000298216	POLG2	NM_007215
PARC	CCDS4890.1	PHF21A	NM_016621	POLM	NM_013284
PARP11	CCDS8523.1	PHIP	CCDS4987.1	POLR3B	CCDS9105.1
PAX9	CCDS9662.1	PHKA2	CCDS14190.1	POLR3E	CCDS10605.1

[0482]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
POPDC2	CCDS2992.1	PTPLA	CCDS7121.1	Q96FF7_HUMAN	ENST00000269720
POR	CCDS5579.1	PTPN23	CCDS2754.1	Q96NE0_HUMAN	ENST00000329922
PORCN	CCDS14296.1	PTPRF	CCDS489.1	Q96NL2_HUMAN	ENST00000272907
POT1	CCDS5793.1	PTPRK	CCDS5137.1	Q96PS2_HUMAN	ENST00000326978
POU1F1	CCDS2919.1	PTPRM	CCDS11840.1	Q9H030_HUMAN	ENST00000237449
POU2F1	CCDS1259.1	PTPRS	CCDS12139.1	Q9H6A9_HUMAN	ENST00000309024
POU6F2	NM_007252	PTPRU	CCDS334.1	Q9H800_HUMAN	ENST00000357106
PPAP2C	CCDS12023.1	PTX3	CCDS3180.1	Q9H8D1_HUMAN	ENST00000360549
PPARA	NM_001001930	PUM1	CCDS338.1	Q9HAC4_HUMAN	ENST00000206466
PPBP	CCDS3563.1	PYGB	CCDS13171.1	Q9P1M5_HUMAN	ENST00000303007
PPEF2	NM_006239	Q13034_HUMAN	ENST00000225928	Q9ULE4_HUMAN	ENST00000265018
PPIG	CCDS2235.1	Q4VXG5_HUMAN	ENST00000327794	Q9Y6V0-3	ENST00000333891
PPL	CCDS10526.1	Q4VXG5_HUMAN	ENST00000331811	QPCT	CCDS1790.1
PPM2C	CCDS6259.1	Q5JX50_HUMAN	ENST00000325076	QRICH2	NM_032134
PPP1CC	CCDS9150.1	Q5JYU7_HUMAN	ENST00000333418	QSCN6	CCDS1337.1
PPP1R12A	NM_002480	Q5T740_HUMAN	ENST00000343319	QSER1	NM_024774
PPP1R12C	CCDS12916.1	Q5W0A0_HUMAN	ENST00000298738	QTRTD1	NM_024638
PPP2CZ	CCDS855.1	Q68CJ6_HUMAN	ENST00000341513	RAB36	CCDS13805.1
PPP2R2C	CCDS3387.1	Q6IEE8_HUMAN	ENST00000354872	RAB3C	CCDS3976.1
PPRC1	CCDS7529.1	Q6PK04_HUMAN	ENST00000329214	RAB3GAP2	NM_012414
PRCC	CCDS1157.1	Q6RGF6_HUMAN	ENST00000359144	RAB3IL1	CCDS8014.1
PRDM16	NM_199454	Q6ZRB0_HUMAN	ENST00000297487	RAC2	CCDS13945.1
PRDM5	CCDS3716.1	Q6ZSY1_HUMAN	ENST00000320930	RAD23A	CCDS12289.1
PRELP	CCDS1438.1	Q6ZT40_HUMAN	ENST00000296564	RAD51L3	CCDS11287.1
PRIC285	CCDS13527.1	Q6ZUG5_HUMAN	ENST00000344062	RAD52	CCDS8507.1
PRKCBP1	CCDS13404.1	Q6ZV46_HUMAN	ENST00000341696	RAFTLIN	NM_015150
PRKCZ	CCDS37.1	Q76B61_HUMAN	ENST00000360022	RAI1	CCDS11188.1
PRKDC	NM_006904	Q86U37_HUMAN	ENST00000335192	RALBP1	CCDS11845.1
PRKG2	CCDS3589.1	Q86XQ1_HUMAN	ENST00000261673	RANBP17	NM_022897
PRKRA	CCDS2279.1	Q86YU6_HUMAN	ENST00000330768	RANP1	ENST00000333828
PRO1853	CCDS1788.1	Q8IUR1_HUMAN	ENST00000327506	RAP140	CCDS2877.1
PRO1855	CCDS11566.1	Q8N1R6_HUMAN	ENST00000331014	RAPGEF4	NM_007023
PROM1	NM_006017	Q8N646_HUMAN	ENST00000359720	RAPGEF6	NM_016340
PROSC	CCDS6096.1	Q8N800_HUMAN	ENST00000322516	RAPGEFL1	CCDS11363.1
PRPF18	CCDS7100.1	Q8N822_HUMAN	ENST00000317280	RAPH1	CCDS2359.1
PRR12	ENST00000246798	Q8N8C3_HUMAN	ENST00000319889	RARSL	CCDS5011.1
PRSS16	CCDS4623.1	Q8N8K0_HUMAN	ENST00000301807	RASGRF1	CCDS10309.1
PRSS22	CCDS10481.1	Q8N9H1_HUMAN	ENST00000359503	RASGRF2	CCDS4052.1
PSF1	NM_021067	Q8NBEO_HUMAN	ENST00000297801	RASL11B	CCDS3490.1
PSIP1	CCDS6479.1	Q8NDH2_HUMAN	ENST00000322527	RAX	CCDS11972.1
PSMD8	CCDS12515.1	Q8NGK8_HUMAN	ENST00000334020	RB1	NM_000321
PSRC2	NM_144982	Q8NGL5_HUMAN	ENST00000328673	RBM14	CCDS8147.1
PTAR1	ENST00000340434	Q8NH06_HUMAN	ENST00000324144	RBM19	CCDS9172.1
PTCH2	CCDS516.1	Q8NHB0_HUMAN	ENST00000315712	RBM21	CCDS8021.1
PTEEN	NM_000314	Q8TBR1_HUMAN	ENST00000354206	RBM25	NM_021239
PTGDR	CCDS9707.1	Q96CH6_HUMAN	ENST00000329920	RBM27	ENST00000265271
PTGFR	CCDS686.1	Q96CK5_HUMAN	ENST00000273582	RBM34	ENST00000362051
PTGS2	CCDS1371.1	Q96DR3_HUMAN	ENST00000324748	RBMS3	NM_001003792

[0483]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
RBP3	CCDS7218.1	RUNX1T1	CCDS6256.1	SGSH	CCDS11770.1
RBPSUH	CCDS3436.1	RWDD1	NM_001007464	SH3BP1	CCDS13952.1
RC74	NM_018250	RYR2	NM_001035	SH3BP2	NM_003023
RCD-8	CCDS10849.1	RYR3	NM_001036	SH3GL3	CCDS10325.1
RDHE2	CCDS6167.1	SALL3	CCDS12013.1	SHANK2	CCDS8198.1
RDS	CCDS4871.1	SAMD11	ENST00000294573	SHANK3	ENST00000262795
REG1B	CCDS1963.1	SAMD9	NM_017654	SHB	NM_003028
REN	NM_000537	SAPS2	NM_014678	SHE	NM_001010846
REPS2	CCDS14180.1	SARG	CCDS1475.1	SHMT2	CCDS8934.1
RET	CCDS7200.1	SARS	CCDS795.1	SIGLEC11	CCDS12790.1
RFC2	CCDS5567.1	SASH1	CCDS5212.1	SIGLECS	NM_003830
RFNG	NM_002917	SCHIP1	CCDS3186.1	SIGLEC8	NM_014442
RFX3	CCDS6450.1	SCN1B	CCDS12441.1	SIM2	CCDS13646.1
RGS22	NM_015668	SCN3A	NM_006922	SIPA1L2	NM_020808
RGSL1	CCDS1346.1	SCN3B	CCDS8442.1	SIPA1L3	NM_015073
RHOT1	NM_001033568	SCN5A	NM_000335	SKIV2L	CCDS4731.1
RICTOR	NM_152756	SCN9A	NM_002977	SKP2	CCDS3915.1
RIMBP2	NM_015347	SCRIB	CCDS6411.1	SLC10A4	CCDS3482.1
RIMS2	NM_014677	SCUBE1	CCDS14048.1	SLC11A1	CCDS2415.1
RIMS4	CCDS13338.1	SDC3	NM_014654	SLC12A1	CCDS10129.1
RIPK4	CCDS13675.1	SDR-O	CCDS8926.1	SLC12A5	CCDS13391.1
RLBP1	NM_000326	SEC24C	CCDS7332.1	SLC14A1	CCDS11925.1
RLTPR	NM_001013838	SELO	NM_031454	SLC14A2	CCDS11924.1
RNASEH2A	CCDS12282.1	SEMA5A	CCDS3875.1	SLC16A5	CCDS11713.1
RNF103	NM_005667	SEMA5B	CCDS3019.1	SLC1A2	NM_004171
RNF127	CCDS14575.1	SEMA7A	CCDS10262.1	SLC22A11	CCDS8074.1
RNF128	CCDS14521.1	SEN2L	CCDS2611.1	SLC22A18	CCDS7740.1
RNF19	CCDS6286.1	SENP3	NM_015670	SLC22A3	CCDS5277.1
RNF25	CCDS2420.1	SEPT2	CCDS2548.1	SLC24A6	NM_024959
RNF40	CCDS10691.1	SERPINA12	CCDS9926.1	SLC25A13	CCDS5645.1
RNPC2	CCDS13265.1	SERPINA9	NM_175739	SLC26A4	CCDS5746.1
ROBO3	NM_022370	SERPINB3	CCDS11987.1	SLC2A1	CCDS477.1
ROCK1	CCDS11870.1	SERPINB7	CCDS11988.1	SLC30A1	CCDS1499.1
ROM1	CCDS8024.1	SERPINE2	CCDS2460.1	SLC30A5	CCDS3996.1
ROS1	CCDS5116.1	SERPING1	CCDS7962.1	SLC30A9	CCDS3465.1
RoXaN	CCDS14013.1	SET7	CCDS3748.1	SLC35B2	NM_178148
RP1L1	NM_178857	SETDB2	CCDS9417.1	SLC35D3	NM_001008783
RPL11	CCDS238.1	SEZ6	NM_178860	SLC35F2	NM_017515
RPS14	CCDS4307.1	SEZ6L	CCDS13833.1	SLC38A1	NM_030674
RPS6KA2	CCDS5294.1	SFI1	NM_001007467	SLC38A4	CCDS8750.1
RPS6KB2	NM_003952	SFMBT2	NM_001029880	SLC38A6	CCDS9751.1
RPUSD3	CCDS2586.1	SFRP2	NM_003013	SLC39A2	CCDS9563.1
RRAGD	CCDS5022.1	SFTPB	CCDS1983.1	SLC43A3	CCDS7956.1
RSHL1	CCDS12675.1	SG223_HUMAN	ENST00000330777	SLC4A1	CCDS11481.1
RSU1	CCDS7112.1	SGCZ	CCDS5992.1	SLC4A5	CCDS1936.1
RTN1	CCDS9740.1	SGK2	CCDS13320.1	SLC4A7	NM_003615
RTTN	NM_173630	SGPP1	CCDS9760.1	SLC5A5	CCDS12368.1
RUNX1	CCDS13639.1	SGPP2	CCDS2453.1	SLC5A7	CCDS2074.1

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
SLC7A10	CCDS12431.1	SPEG	ENST00000265327	SYT16	NM_031914
SLC7A13	NM_138817	SPEN	CCDS164.1	SYT6	CCDS871.1
SLC7A14	NM_020949	SPG3A	CCDS9700.1	TAAR9	ENST00000340640
SLC7A6	NM_003983	SPI1	CCDS7933.1	TACC2	CCDS7626.1
SLC8A1	CCDS1806.1	SPIN3	NM_001010862	TACC3	CCDS3352.1
SLC9A1	CCDS295.1	SPIRE2	NM_032451	TAF1L	NM_153809
SLC9A2	CCDS2062.1	SPN	CCDS10650.1	TAF4B	ENST00000269142
SLC9A3R2	NM_004785	SPOCK3	NM_016950	TAF6	CCDS5686.1
SLC9A4	NM_001011552	SPON2	CCDS3347.1	TANC1	NM_033394
SLCO1B1	CCDS8685.1	SPRED2	NM_181784	TAOK1	NM_020791
SLCO2A1	CCDS3084.1	SPTB	NM_001024858	TARBP2	CCDS8861.1
SLCO4C1	NM_180991	SPTBN1	NM_178313	TAS1R2	CCDS187.1
SLCO6A1	NM_173488	SPTBN2	CCDS8150.1	TAS2R3	CCDS5867.1
SLIT2	CCDS3426.1	SPTBN4	CCDS12559.1	TBC1D20	CCDS13002.1
SLITRK1	CCDS9464.1	SPTBN5	NM_016642	TBC1D4	NM_014832
SLITRK5	CCDS9465.1	SREBF2	CCDS14023.1	TBCD	NM_001033052
SLITRK6	ENST00000313206	SRGAP1	CCDS8967.1	TBX20	CCDS5445.1
SMARCA2	NM_003070	SRPK2	CCDS5735.1	TBX22	CCDS14445.1
SMARCA4	CCDS12253.1	SRRM2	NM_016333	TCF7L1	CCDS1971.1
SMARCC2	CCDS8907.1	SSFA2	CCDS2284.1	TCF8	CCDS7169.1
SMC5L1	CCDS6632.1	ST14	CCDS8487.1	TCHH	ENST00000290632
SMCR8	CCDS11195.1	ST8SIA4	CCDS4091.1	TCN2	CCDS13881.1
[0484] SMF_HUMAN	ENST00000261804	STAB1	NM_015136	TDRD5	CCDS1332.1
SN	CCDS13060.1	STAP2	CCDS12128.1	TDRD9	CCDS9987.1
SNED1	ENST00000310397	STIM2	CCDS3440.1	TEAD2	CCDS12761.1
SNRPA	CCDS12565.1	STK33	CCDS7789.1	TEPP	CCDS10790.1
SNX13	NM_015132	STK39	NM_013233	TERF2IP	NM_018975
SNX27	CCDS1001.1	STRA6	CCDS10261.1	TFE3	CCDS14315.1
SNX4	CCDS3032.1	STS	CCDS14127.1	TGFBRAP1	CCDS2067.1
SOCS5	CCDS1830.1	STS-1	NM_032873	TGM1	CCDS9622.1
SOHLH1	NM_001012415	STX11	CCDS5205.1	TGM5	NM_004245
SORCS2	NM_020777	STX12	CCDS310.1	THAP9	CCDS3598.1
SORCS3	CCDS7558.1	STXBP2	CCDS12181.1	THBS1	NM_003246
SORL1	CCDS8436.1	STXBP3	CCDS790.1	THEA	CCDS592.1
SOS1	CCDS1802.1	STYK1	CCDS8629.1	THOP1	CCDS12095.1
SOSTDC1	CCDS5360.1	SUCLA2	CCDS9406.1	THRAP3	ENST00000354618
SOX13	NM_005686	SUCLG2	NM_003848	THSD7B	ENST00000272643
SOX30	CCDS4339.1	SULT6B1	NM_001032377	TIMP2	CCDS11758.1
SOX8	CCDS10428.1	SUNC1	NM_152782	TINAG	CCDS4955.1
SP100	CCDS2477.1	SUSD5	ENST00000309558	TJP3	NM_014428
SPACA4	CCDS12725.1	SV2B	CCDS10370.1	TLL1	CCDS3811.1
SPAG1	NM_003114	SWAP70	NM_015055	TLN1	NM_006289
SPAG5	NM_006461	SYDE2	ENST00000234668	TLX3	NM_021025
SPAG7	NM_004890	SYN2	NM_133625	TM4SF14	CCDS7369.1
SPATA1	CCDS697.1	SYNE1	CCDS5236.1	TM4SF3	CCDS8999.1
SPATA2	CCDS13422.1	SYNE1	CCDS5237.1	TM9SF4	CCDS13196.1
SPATC1	CCDS6413.1	SYNE2	CCDS9761.1	TMED1	CCDS12249.1
Spe25	CCDS2229.1	SYT15	NM_181519	TMEM131	ENST00000186436

[0485]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
TMEM132C	ENST00000315208	TRIP12	NM_004238	VCL	CCDS7340.1
TMEM16B	NM_020373	TRIP6	CCDS5708.1	VDP	NM_003715
TMEM16C	NM_031418	TRMT5	NM_020810	VDR	CCDS8757.1
TMEM16E	NM_213599	TRPC4AP	CCDS13246.1	VGCNL1	CCDS9498.1
TMEM16G	NM_001001891	TRPC6	CCDS8311.1	VGLL2	CCDS5115.1
TMEM16J	NM_001012302	TRPM2	CCDS13710.1	VIPR2	CCDS5950.1
TMEM38A	CCDS12349.1	TRPM3	CCDS6634.1	VMD2	NM_004183
TMEM46	NM_001007538	TRPM4	NM_017636	VN2R1P	ENST00000312652
TMEM63B	NM_018426	TRPM5	NM_014555	VPS11	NM_021729
TMEM8	CCDS10407.1	TRPM6	CCDS6647.1	VPS13A	CCDS6655.1
TMPRSS2	NM_005656	TRPM7	NM_017672	VPS24	NM_001005753
TMPRSS4	NM_019894	TRPV5	CCDS5875.1	VPS41	CCDS5457.1
TNC	CCDS6811.1	TRRAP	CCDS5659.1	VPS45A	CCDS944.1
TNFAIP2	CCDS9979.1	TSAP6	CCDS2125.1	VSIG2	CCDS8452.1
TNFSF18	CCDS1305.1	TSC2	CCDS10458.1	VWF	CCDS8539.1
TNFSF4	CCDS1306.1	TSCOT	CCDS6786.1	WBSCR17	CCDS5540.1
TNFSF9	CCDS12169.1	TSGA10	CCDS2037.1	WBSCR27	CCDS5561.1
TNIP1	NM_006058	TTC12	CCDS8360.1	WDFY3	CCDS3609.1
TNIP2	CCDS3362.1	TTC18	CCDS7324.1	WDR21	CCDS9809.1
TNK1	NM_003985	TTC6	NM_001007795	WDR22	NM_003861
TNMD	CCDS14469.1	TILL2	CCDS5301.1	WDR24	CCDS10420.1
TNN	NM_022093	TILL5	NM_015072	WDR27	NM_182552
TNPO1	CCDS4016.1	TTN	NM_133378	WDR32	CCDS6613.1
TNR	CCDS1318.1	TTN	NM_133432	WDR34	CCDS6906.1
TNRC15	NM_015575	TUBGCP3	CCDS9525.1	WDR42B	ENST00000329763
TNRC4	CCDS1002.1	TUBGCP6	CCDS14087.1	WDR52	CCDS2972.1
TNRC6C	NM_018996	TULP1	CCDS4807.1	WDR6	CCDS2782.1
TOE1	CCDS521.1	TXNDC3	CCDS5452.1	WDR70	NM_018034
TOP2A	NM_001067	TYR	CCDS8284.1	WDTC1	CCDS296.1
TOR1A	CCDS6930.1	UBAP2L	CCDS1063.1	WEE1	CCDS7800.1
TOSO	CCDS1473.1	UBE2G2	CCDS13714.1	WFS1	CCDS3386.1
TP53	CCDS11118.1	UCHL1	CCDS3462.1	WNK1	CCDS8506.1
TPH2	NM_173353	UGCGL2	CCDS9480.1	WNK2	CCDS6704.1
TPR	NM_003292	UGDH	CCDS3455.1	WNT9A	NM_003395
TPST2	CCDS13839.1	UGT1A6	CCDS2510.1	XAB2	NM_020196
TRAM1L1	CCDS3707.1	ULK1	CCDS9274.1	XDH	CCDS1775.1
TRAPP3	CCDS404.1	UNQ2446	CCDS10850.1	XPO1	NM_003400
TREML2	CCDS4853.1	UNQ3030	CCDS3319.1	XPO7	NM_015024
TREML3	ENST00000332842	UNQ689	CCDS3542.1	XR_016172.1	ENST00000355015
TRIM14	CCDS6734.1	UPK3B	CCDS5588.1	XR_017335.1	ENST00000314295
TRIM42	CCDS3113.1	URB1	ENST00000270201	YN004_HUMAN	ENST00000281581
TRIM45	CCDS893.1	USH2A	CCDS1516.1	YTHDC2	CCDS4113.1
TRIM46	CCDS1097.1	USP11	CCDS14277.1	YWHAH	CCDS13901.1
TRIM55	CCDS6186.1	USP26	CCDS14635.1	ZAN	NM_173059
TRIM56	NM_030961	USP8	CCDS10137.1	ZBTB16	CCDS8367.1
TRIM58	CCDS1636.1	VANGL1	CCDS883.1	ZBTB24	NM_014797
TRIO	CCDS3883.1	VCAM1	CCDS773.1	ZBTB4	CCDS11107.1
TRIOBP	NM_007032	VCIP135	CCDS6192.1	ZBTB9	NM_006772

基因符号	登录号	生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore</a> )。登录号 “CCDSXXXX” 是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/</a> )。登录号 “ENSTXXXXXXXXXXXX” 是 <i>Ensembl</i> 唯一地分配给每个基因的 ( <a href="http://www.ensembl.org/index.html">http://www.ensembl.org/index.html</a> )。
ZC3H6	NM_198581	
ZFPM1	NM_153813	
ZFYVE9	CCDS563.1	
ZIC1	CCDS3136.1	
ZIK1	NM_001010879	
ZMAT4	NM_024645	
ZNF10	CCDS9283.1	
ZNF160	CCDS12859.1	
ZNF17	NM_006959	
ZNF18	NM_144680	
ZNF183L1	CCDS9486.1	
ZNF189	CCDS6754.1	
ZNF25	CCDS7195.1	
ZNF286	CCDS11172.1	
ZNF294	NM_015565	
ZNF295	CCDS13678.1	
ZNF30	NM_194325	
ZNF31	NM_145238	
ZNF313	NM_018683	
ZNF318	CCDS4895.1	
ZNF333	CCDS12316.1	
ZNF339	CCDS13132.1	
ZNF343	CCDS13028.1	
ZNF358	NM_018083	
ZNF366	CCDS4015.1	
ZNF406	NM_001029939	
ZNF440L	NM_001012753	
ZNF473	NM_015428	
ZNF487	ENST00000315429	
ZNF496	CCDS1631.1	
ZNF497	CCDS12977.1	
ZNF507	NM_014910	
ZNF545	CCDS12493.1	
ZNF547	NM_173631	
ZNF558	CCDS12208.1	
ZNF585A	CCDS12499.1	
ZNF628	NM_033113	
ZNF67	ENST00000323012	
ZNF79	CCDS6871.1	
ZP2	CCDS10596.1	
ZSCAN2	CCDS10329.1	
ZSWIM4	NM_023072	
ZW10	CCDS8363.1	

[0486]

[0487] 注:基因符号是Entrz Gene分配的标准符号 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。

[0488] 登录号“NM\_XXXX”是美国国家



基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
C21orf63	CCDS13614.1	CD79A	CCDS12589.1	COL11A1	CCDS778.1
C2orf10	CCDS2291.1	CD86	CCDS3009.1	COL14A1	NM_021110
C2orf29	CCDS2050.1	CDC42BPA	CCDS1558.1	COL17A1	CCDS7554.1
C3	NM_000064	CDH1	CCDS10869.1	COL22A1	CCDS6376.1
C3orf15	CCDS2994.1	CDH10	CCDS3892.1	COL4A1	CCDS9511.1
C3orf18	CCDS2829.1	CDH20	CCDS11977.1	COL4A4	NM_000092
C4orf9	NM_003703	CDH7	CCDS11993.1	COL5A1	CCDS6982.1
C6orf103	ENST00000326916	CDKN2A	CCDS6510.1	COL6A3	NM_004369
C6orf213	NM_001010852	CDSN	NM_001264	COLEC12	NM_130386
C6orf54	CCDS5304.1	CEBPZ	CCDS1787.1	CORO2A	CCDS6735.1
C6orf60	NM_024581	CEECAM1	CCDS6901.1	CPAMD8	NM_015692
C7orf27	CCDS5334.1	CEL	NM_001807	CPLX2	ENST00000274615
C9orf138	CCDS6487.1	CELSR1	CCDS14076.1	CPN1	CCDS7486.1
C9orf39	NM_017738	CENTD1	CCDS3441.1	CPT1C	CCDS12779.1
C9orf45	CCDS6850.1	Cep192	NM_032142	CPZ	CCDS3404.1
C9orf91	CCDS6808.1	CEP290	NM_025114	CREBBP	CCDS10509.1
C9orf98	CCDS6954.1	CFHR4	NM_006684	CSF2RB	CCDS13936.1
CABLES2	NM_031215	CGI-09	CCDS13093.1	CSMD1	NM_033225
CACNA1A	NM_000068	CGN	CCDS999.1	CSMD2	CCDS380.1
CACNA1E	NM_000721	CHD1	NM_001270	CSS3	NM_175856
CACNA2D1	CCDS5598.1	CHD5	CCDS57.1	CTAG2	CCDS14759.1
CACNG5	CCDS11666.1	CHD7	NM_017780	CTNNA2	NM_004389
CAD	CCDS1742.1	CHIL1	CCDS1435.1	CTNNA3	CCDS7269.1
[0490] CALB1	CCDS6251.1	CHMP1B	NM_020412	CTNND2	CCDS3881.1
CALCR	CCDS5631.1	CHPPR	CCDS6182.1	CUBN	CCDS7113.1
CAMSAP1	NM_015447	CHST1	CCDS7913.1	CUL4B	NM_003588
CAMTA1	NM_015215	CHURC1	NM_145165	CUTL1	CCDS5720.1
CAND2	ENST00000295989	CIAS1	CCDS1632.1	CX40.1	CCDS7191.1
CAPN12	CCDS12519.1	CILP	CCDS10203.1	CXorf9	CCDS14614.1
CARD9	CCDS6997.1	CKLFSF4	CCDS10817.1	CYFIP1	CCDS10009.1
CASKIN2	CCDS11723.1	CLEC4M	CCDS12187.1	CYFIP2	NM_014376
CASP10	CCDS2338.1	CLIPR-59	CCDS12486.1	CYP1A1	CCDS10268.1
CAT	CCDS7891.1	CLK1	CCDS2331.1	DACH2	CCDS14455.1
CBFA2T2	CCDS13221.1	CLSTN2	CCDS3112.1	DAXX	CCDS4776.1
CBLN4	CCDS13448.1	CLUAP1	NM_015041	DBT	CCDS767.1
CCDC11	CCDS11940.1	CMAS	CCDS8696.1	DCC1	CCDS6330.1
CCDC18	NM_206886	CMYA1	CCDS2683.1	DCHS1	CCDS7771.1
CCKAR	CCDS3438.1	CMYA3	NM_152381	DCHS2	CCDS3785.1
CCL2	CCDS11277.1	CMYA5	NM_153610	DCT	CCDS9470.1
CCNB3	CCDS14331.1	CNGB1	NM_001297	DDX51	NM_175066
CCNYL3	ENST00000332505	CNGB3	CCDS6244.1	DDX58	CCDS6526.1
CCR1	CCDS2737.1	CNTN4	CCDS2558.1	DEPDC2	CCDS6201.1
CCT6A	CCDS5523.1	CNTN5	NM_014361	DEPDC5	NM_014662
CCT6B	NM_006584	CNTN6	CCDS2557.1	DET1	NM_017996
CD163	CCDS8578.1	CNTNAP2	CCDS5889.1	DFNB31	CCDS6806.1
CD1A	CCDS1174.1	CNTNAP4	CCDS10924.1	DGKA	CCDS8896.1
CD200R1	CCDS2969.1	COBLL1	CCDS2223.1	DGKD	CCDS2504.1
CD44	CCDS7897.1	COCH	CCDS9640.1	DGKK	NM_001013742
CD6	CCDS7999.1	COH1	CCDS6280.1	DGKZ	CCDS7918.1

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
DHCR24	CCDS600.1	ELN	CCDS5562.1	FAM50B	CCDS4487.1
DHX33	CCDS11072.1	EME2	NM_001010865	FAM53B	CCDS7641.1
DHX8	CCDS11464.1	EMILIN1	CCDS1733.1	FAM54B	NM_019557
DICER1	CCDS9931.1	EML1	NM_004434	FAM55C	CCDS2945.1
DIP2B	NM_173602	ENC1	CCDS4021.1	FAT	NM_005245
DKFZp313G1735	CCDS4073.1	ENST00000294635	ENST00000294635	FAT3	ENST00000298047
DKFZP434B0335	NM_015395	ENST00000298876	ENST00000298876	FAT4	CCDS3732.1
DKFZP434G1415	CCDS8743.1	ENST00000309390	ENST00000309390	FBN2	NM_001999
DKFZP434L1717	CCDS3805.1	ENST00000322493	ENST00000322493	FBN3	CCDS12196.1
DKFZp434O0527	CCDS2430.1	ENST00000324303	ENST00000324303	FBXO15	CCDS12002.1
DKFZP564J0863	NM_015459	ENST00000326382	ENST00000326382	FBXO3	CCDS7887.1
DKFZp566O0084	CCDS11215.1	ENST00000326952	ENST00000326952	FBXO41	ENST00000295133
DKFZP586P0123	NM_015531	ENST00000332477	ENST00000332477	FBXO9	NM_033481
DKFZp761A052	CCDS14313.1	ENST00000333971	ENST00000333971	FBXW7	CCDS3777.1
DLC1	CCDS5989.1	ENST00000334548	ENST00000334548	FBXW8	CCDS9182.1
DLEC1	ENST00000337335	ENST00000336168	ENST00000336168	FGD2	CCDS4829.1
DLG2	NM_001364	ENST00000340260	ENST00000340260	FGD5	NM_152536
DLG3	CCDS14403.1	ENST00000356555	ENST00000356555	FKRP	CCDS12691.1
DLGAP1	CCDS11836.1	ENTH	NM_014666	FKSG44	CCDS8102.1
DMD	CCDS14228.1	EP300	CCDS14010.1	FLJ10324	NM_018059
DMP1	CCDS3623.1	EPB41L1	CCDS13271.1	FLJ10407	CCDS583.1
DNA2L	ENST00000358410	EPC2	NM_015630	FLJ10521	CCDS182.1
DNAH11	NM_003777	EPHA3	CCDS2922.1	FLJ10647	CCDS406.1
[0491] DNAH5	CCDS3882.1	EPHA7	CCDS5031.1	FLJ12886	NM_019108
DNAH8	CCDS4838.1	EPHB1	NM_004441	FLJ14011	CCDS12944.1
DNAH9	CCDS11160.1	EPHB2	CCDS229.1	FLJ14299	CCDS6094.1
DNAPT6	NM_015535	EPHB6	CCDS5873.1	FLJ14490	CCDS446.1
DNHD2	NM_178504	EPM2A	CCDS5206.1	FLJ14640	NM_032816
DNM1L	CCDS8728.1	EPPK1	NM_031308	FLJ20032	CCDS3666.1
DOCK2	CCDS4371.1	EPS8L2	NM_022772	FLJ20035	NM_017631
DOT1L	NM_032482	ERCC2	NM_000400	FLJ20244	CCDS12293.1
DP58	NM_001004441	ERCC4	NM_005236	FLJ20245	CCDS7041.1
DPP6	NM_130797	ERCC6	CCDS7230.1	FLJ20457	CCDS6774.1
DRD2	CCDS8361.1	EST1B	CCDS1137.1	FLJ20580	CCDS576.1
DRD3	CCDS2978.1	ETS2	CCDS13659.1	FLJ21628	CCDS4440.1
DUOX2	CCDS10117.1	ETV6	CCDS8643.1	FLJ21816	NM_024675
DUSP15	CCDS13193.1	EV11	CCDS3205.1	FLJ21986	NM_024913
DUSP19	CCDS2289.1	EVPL	CCDS11737.1	FLJ23420	CCDS12189.1
DYSF	CCDS1918.1	EXOC2	NM_018303	FLJ23577	ENST00000303168
EBF	CCDS4343.1	EXOSC8	NM_181503	FLJ23588	CCDS14049.1
EBF3	NM_001005463	F10	CCDS9530.1	FLJ25006	CCDS11237.1
EDG8	CCDS12240.1	F13A1	CCDS4496.1	FLJ25530	CCDS8456.1
EFEMP1	CCDS1857.1	F8	NM_000132	FLJ26175	NM_001001668
EHMT1	CCDS7050.1	FAD158	CCDS725.1	FLJ31295	CCDS8763.1
EIF2AK2	CCDS1786.1	FADD	CCDS8196.1	FLJ32110	CCDS5613.1
EIF5	CCDS9980.1	FADS1	CCDS8013.1	FLJ32112	CCDS587.1
EIF5B	NM_015904	FADS2	CCDS8012.1	FLJ32416	CCDS12086.1
ELA2	CCDS12045.1	FAM132B	ENST00000344233	FLJ32685	CCDS2645.1
ELAVL4	CCDS553.1	FAM47B	ENST00000329357	FLJ34969	NM_152678

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
FLJ35220	NM_173627	GLI3	CCDS5465.1	HOXD4	CCDS2269.1
FLJ35843	CCDS9151.1	GLP1R	CCDS4839.1	HPCAL1	CCDS1671.1
FLJ36180	CCDS3851.1	GLTSCR1	NM_015711	HPS5	CCDS7836.1
FLJ36748	NM_152406	GNAT1	CCDS2812.1	HRB2	CCDS9012.1
FLJ37396	CCDS5072.1	GOLGA3	CCDS9281.1	HRPT2	CCDS1382.1
FLJ38020	NM_001039775	GPC2	CCDS5689.1	HS3ST2	CCDS10606.1
FLJ38377	CCDS2164.1	GPR	CCDS10051.1	HS3ST5	NM_153612
FLJ39155	CCDS3924.1	GPR110	ENST00000326374	HSGT1	CCDS7321.1
FLJ39501	CCDS12331.1	GPR133	CCDS9272.1	HTR1A	NM_000524
FLJ39502	CCDS2281.1	GPR151	NM_194251	HYPC	CCDS8789.1
FLJ40235	CCDS12827.1	GPR154	CCDS5443.1	IER5	CCDS1343.1
FLJ41046	NM_207479	GPR158	NM_020752	IL12RB1	NM_153701
FLJ41993	NM_001001694	GPR35	CCDS2541.1	IL17RB	CCDS2874.1
FLJ45231	NM_001039778	GPR54	CCDS12049.1	IL17RC	CCDS2590.1
FLJ45909	CCDS12522.1	GPR73L1	CCDS13089.1	IL18R1	CCDS2060.1
FLJ46072	CCDS6410.1	GPR82	CCDS14259.1	IL2RG	CCDS14406.1
FLJ46365	CCDS6144.1	GPRC5C	CCDS11699.1	ILK	CCDS7768.1
FLJ46481	CCDS3384.1	GPS2	CCDS11100.1	IMP5	NM_175882
FLJ46536	NM_198483	GPX6	NM_182701	INHBB	CCDS2132.1
FLJ90805	CCDS12603.1	GRCA	CCDS8563.1	INO80	CCDS10071.1
FMN2	NM_020066	GRHL1	NM_198182	INPP5D	NM_001017915
FMNL1	CCDS11497.1	GRIA3	CCDS14604.1	INTS2	NM_020748
FMNL3	NM_175736	GRIK2	CCDS5048.1	IQGAP1	CCDS10362.1
[0492] FMR1	CCDS14682.1	GRIN3A	CCDS6758.1	IRGQ	NM_001007561
FMR2	CCDS14684.1	GRIP2	ENST00000273083	IRS4	CCDS14544.1
FN1	CCDS2399.1	GRM6	CCDS4442.1	IRX1	NM_024337
FOXP1	NM_001454	GRM8	CCDS5794.1	ISYNA1	CCDS12379.1
FOXP2	CCDS5760.1	GSDML	CCDS11354.1	ITGA11	NM_001004439
FREM1	NM_144966	GSR	NM_000637	ITGA3	CCDS11557.1
FREM2	NM_207361	GTF3C1	NM_001520	ITGA4	NM_000885
FRMPD4	NM_014728	GTF3C3	CCDS2316.1	ITGA9	CCDS2669.1
FSTL5	CCDS3802.1	GUCA2A	CCDS465.1	ITGAE	NM_002208
FTCD	CCDS13731.1	GUCY1A2	CCDS8335.1	ITGB4BP	CCDS13249.1
FTHL17	CCDS14227.1	H1T2	CCDS8762.1	ITIH2	NM_002216
GABRA1	CCDS4357.1	HAPLN4	CCDS12398.1	ITLN1	CCDS1211.1
GABRR1	CCDS5019.1	HAS1	CCDS12838.1	ITPR1	NM_002222
GALNT13	CCDS2199.1	HBXIP	CCDS824.1	IXL	NM_017592
GALNT4	NM_003774	HCK	NM_002110	JAG1	CCDS13112.1
GALNT8	CCDS8533.1	HECW1	CCDS5469.1	JM11	CCDS14316.1
GAS7	CCDS11152.1	HECW2	NM_020760	JMJD3	ENST00000254846
GBP3	CCDS717.1	HELB	CCDS8976.1	JPH3	CCDS10962.1
GDF6	NM_001001557	HELZ	NM_014877	JPH4	CCDS9603.1
GFAP	CCDS11491.1	HIP1	NM_005338	K6IRS2	CCDS8833.1
GFRA1	CCDS7593.1	HIST1H3A	CCDS4570.1	KAL1	CCDS14130.1
GH2	CCDS11648.1	HIST1H4I	CCDS4620.1	KBTBD11	NM_014867
GIMAP7	CCDS5903.1	HKR2	CCDS12975.1	KCNA3	CCDS828.1
GJA3	CCDS9289.1	HMGCLL1	NM_019036	KCNA4	NM_002233
GLB1L3	ENST00000299136	HOXC10	CCDS8868.1	KCNB1	CCDS13418.1
GLI1	CCDS8940.1	HOXC9	CCDS8869.1	KCNB2	CCDS6209.1

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
KCNC2	CCDS9005.1	LCT	CCDS2178.1	LRRC4	CCDS5799.1
KCNC3	CCDS12793.1	LENG8	CCDS12894.1	LRRC48	NM_031294
KCNJ3	CCDS2200.1	LG14	CCDS12444.1	LRRK2	NM_198578
KCNK10	CCDS9880.1	LGR6	CCDS1424.1	LRRN3	CCDS5754.1
KCNMA1	CCDS7352.1	LIG3	CCDS11284.1	LRRTM4	NM_024993
KCNT1	NM_020822	LIMR	CCDS8780.1	MAGEE1	CCDS14433.1
KCTD15	CCDS12434.1	LIPH	CCDS3272.1	MAMDC1	NM_182830
KEAP1	CCDS12239.1	LMOD1	NM_012134	MAN2A1	NM_002372
KIAA0082	CCDS4835.1	LMTK2	CCDS5654.1	MAP1A	NM_002373
KIAA0317	ENST00000338772	LMX1A	CCDS1247.1	MAP1B	CCDS4012.1
KIAA0367	NM_015225	LOC113179	CCDS12076.1	MAP2	CCDS2384.1
KIAA0372	CCDS4072.1	LOC113386	NM_138781	MAP2K6	CCDS11686.1
KIAA0590	CCDS10439.1	LOC123872	CCDS10943.1	MAP4K2	CCDS8082.1
KIAA0774	NM_001033602	LOC126147	NM_145807	MAP4K3	CCDS1803.1
KIAA1024	NM_015206	LOC128153	CCDS1519.1	MAP4K4	ENST00000302217
KIAA1086	ENST00000262961	LOC130951	NM_138804	MAPKBP1	NM_014994
KIAA1102	NM_014988	LOC131873	ENST00000358511	MAPT	CCDS11499.1
KIAA1109	ENST00000264501	LOC163131	NM_001005851	MARLIN1	CCDS3385.1
KIAA1219	CCDS13305.1	LOC167127	CCDS3914.1	MARS	CCDS8942.1
KIAA1543	ENST00000160298	LOC222967	ENST00000297186	MASP2	CCDS123.1
KIAA1704	CCDS9394.1	LOC283219	NM_001029859	MASS1	NM_032119
KIAA1751	ENST00000270720	LOC283398	ENST00000342823	MAST2	NM_015112
KIAA1755	NM_001029864	LOC284434	NM_001007525	MAT2B	CCDS4365.1
[0493] KIAA1944	CCDS9266.1	LOC339768	CCDS2525.1	MBD3	CCDS12072.1
KIAA1957	ENST00000332235	LOC340578	NM_001013628	MCM7	CCDS5683.1
KIAA1961	NM_133372	LOC342979	ENST00000340790	MCTP2	NM_018349
KIAA2013	ENST00000329923	LOC343521	NM_001013632	MEGF11	CCDS10213.1
KIF21A	NM_017641	LOC387720	NM_001013633	MEP1A	CCDS4918.1
KIF25	CCDS5305.1	LOC388135	NM_001039614	METTL3	NM_019852
KIF3A	NM_007054	LOC392617	ENST00000333066	MGC10731	CCDS171.1
KIN	CCDS7080.1	LOC399706	NM_001010910	MGC13125	CCDS8374.1
KIRREL	CCDS1172.1	LOC441136	NM_001013719	MGC15523	CCDS11780.1
KIT	CCDS3496.1	LOC441476	NM_001004353	MGC15875	CCDS4434.1
KLF5	CCDS9448.1	LOC441722	ENST00000311061	MGC20806	CCDS11797.1
KLHDC1	CCDS9692.1	LOC51334	CCDS4127.1	MGC2494	CCDS10423.1
KLHDC4	CCDS10963.1	LOC63920	NM_022090	MGC26598	CCDS9036.1
KLP1	CCDS12926.1	LOC89944	NM_138342	MGC26988	CCDS4335.1
KPNB1	CCDS11513.1	LPAL2	ENST00000342479	MGC29649	CCDS8033.1
KRAS	CCDS8702.1	LPHN3	NM_015236	MGC33407	CCDS12207.1
KRT13	CCDS11396.1	LPL	CCDS6012.1	MGC34713	CCDS4070.1
KRT9	NM_000226	LRFN5	CCDS9678.1	MGC35138	CCDS7701.1
KRTAP11-1	CCDS13608.1	LRP1	CCDS8932.1	MGC35555	CCDS6307.1
L3MBTL4	CCDS11839.1	LRP1B	CCDS2182.1	MGC39581	CCDS12149.1
LAMA1	NM_005559	LRP2	CCDS2232.1	MGC4266	CCDS8522.1
LAMA4	NM_002290	LRP3	CCDS12430.1	MGC50721	CCDS10602.1
LAMA5	NM_005560	LRP5	CCDS8181.1	MGC5297	CCDS3873.1
LAMC3	CCDS6938.1	LRRC16	NM_017640	MID1	CCDS14138.1
LARP	CCDS4328.1	LRRC18	NM_001006939	MIZF	CCDS8414.1
LASS3	CCDS10384.1	LRRC3B	CCDS2644.1	MKL2	NM_014048

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
MLC1	CCDS14083.1	NAALADL2	NM_207015	ODZ4	ENST00000278550
MLL	NM_005933	NALP10	CCDS7784.1	OGDHL	CCDS7234.1
MLL2	NM_003482	NALP13	NM_176810	OGFOD2	NM_024623
MLL3	CCDS5931.1	NALP14	CCDS7776.1	OGT	CCDS14414.1
MLL5	NM_182931	NALP4	CCDS12936.1	OR10A3	ENST00000360759
MMP9	CCDS13390.1	NAV2	CCDS7850.1	OR10K2	NM_001004476
MOBK12C	CCDS539.1	NAV3	NM_014903	OR10P1	NM_206899
MORC	CCDS2955.1	NCDN	CCDS392.1	OR10R2	NM_001004472
MORC2	NM_014941	NCK1	CCDS3092.1	OR10Z1	NM_001004478
MOXD1	CCDS5152.1	NCL	NM_005381	OR11L1	NM_001001959
MPHOSPH1	CCDS7407.1	NCOA2	NM_006540	OR13C3	NM_001001961
MPL	CCDS483.1	NEB	NM_004543	OR13C5	NM_001004482
MPN2	CCDS1563.1	NEK8	NM_178170	OR1J2	NM_054107
MPO	CCDS11604.1	NEO1	CCDS10247.1	OR2AJ1	ENST00000318244
MPZ	CCDS1229.1	NFATC3	CCDS10860.1	OR2T1	NM_030904
MRGPRD	ENST00000309106	NFIA	CCDS615.1	OR2W3	NM_001001957
MRGX1	CCDS7846.1	NID	CCDS1608.1	OR4A16	NM_001005274
MRPL38	CCDS11733.1	NID2	CCDS9706.1	OR4B1	NM_001005470
MRPS7	CCDS11718.1	NIF3L1BP1	CCDS2900.1	OR4E2	NM_001001912
MSLN	NM_013404	NIPSNAP3B	CCDS6761.1	OR4L1	NM_001004717
MTF1	NM_005955	NKX2-2	CCDS13145.1	OR4X1	NM_001004726
MTMR12	NM_019061	NLGN1	CCDS3222.1	OR51B4	CCDS7757.1
MTMR2	CCDS8305.1	NMUR1	CCDS2486.1	OR51E1	NM_152430
[0494] MTO1	CCDS4979.1	NOD3	NM_178844	OR51F2	NM_001004753
MTR	CCDS1614.1	NOL5A	CCDS13030.1	OR52I2	NM_001005170
MUC1	CCDS1098.1	NOPE	CCDS10206.1	OR52L1	ENST00000332249
MUC15	CCDS7859.1	NOR1	CCDS409.1	OR5C1	NM_001001923
MUC16	NM_024690	NOS1	NM_000620	OR5D13	NM_001001967
MUC2	NM_002457	NOX5	NM_024505	OR5D3P	ENST00000333984
MUF1	CCDS533.1	NP_001035826.1	ENST00000331090	OR5F1	NM_003697
MUM1L1	NM_152423	NP_001074311.1	ENST00000326096	OR5J2	NM_001005492
MYBL1	ENST00000331406	NPD014	CCDS260.1	OR5T1	NM_001004745
MYBPHL	NM_001010985	NPHP4	NM_015102	OR6A2	CCDS7772.1
MYCBPAP	NM_032133	NPY1R	NM_000909	OR6K2	NM_001005279
MYH2	CCDS11156.1	NRG2	CCDS4217.1	OR8D2	NM_001002918
MYH3	CCDS11157.1	NRXN2	CCDS8077.1	OR8H1	NM_001005199
MYH6	CCDS9600.1	NRXN3	CCDS9870.1	OR8K1	NM_001002907
MYH9	CCDS13927.1	NSE1	CCDS1684.1	OR8K5	NM_001004058
MYLIP	CCDS4536.1	NTF3	CCDS8538.1	OR9I1	NM_001005211
MYO10	NM_012334	NTRK3	CCDS10340.1	OR9K2	NM_001005243
MYO15A	NM_016239	NUDT5	CCDS7089.1	ORC5L	CCDS5734.1
MYO1G	NM_033054	ENST00000318605	ENST00000318605	OSBPL6	CCDS2277.1
MYO3A	CCDS7148.1	NUP210	NM_024923	OSCAR	CCDS12873.1
MYO6	NM_004999	NURIT	CCDS9399.1	OSMR	CCDS3928.1
MYO7B	ENST00000272666	NXN	CCDS10998.1	OSTN	CCDS3299.1
MYO9A	CCDS10239.1	NXPH3	CCDS11550.1	OTOF	CCDS1724.1
MYOM1	NM_003803	OBSCN	CCDS1570.1	OTP	CCDS4039.1
MYST3	CCDS6124.1	OBSL1	ENST00000265318	OTX1	CCDS1873.1
NAALAD2	CCDS8288.1	OCA2	CCDS10020.1	OVCA2	NM_001383

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
OVCHI	NM_183378	PKP2	CCDS8731.1	PTPRZ1	NM_002851
P11	CCDS8754.1	PLCB2	NM_004573	PUM1	CCDS338.1
PABPC5	CCDS14460.1	PLCB3	CCDS8064.1	PWP2H	NM_005049
PACS2	NM_015197	PLCB4	CCDS13104.1	PXDN	ENST00000252804
PADI2	CCDS177.1	PLEC1	NM_201380	PXDNL	NM_144651
PALMD	CCDS758.1	PLEC1	NM_201378	PYHIN1	CCDS1178.1
PAPPA	CCDS6813.1	PLEK2	CCDS9782.1	Q08AG5_HUMAN	ENST00000334213
PARP10	NM_032789	PLEKHA6	CCDS1444.1	Q5JX50_HUMAN	ENST00000325076
PARP14	NM_017554	PLEKHG2	NM_022835	Q5SYT8_HUMAN	ENST00000279434
PARP2	NM_005484	PLK5_HUMAN	ENST00000334770	Q6ZMX6_HUMAN	ENST00000269197
PARP9	CCDS3014.1	PLXNA1	NM_032242	Q6ZT40_HUMAN	ENST00000296564
PAX6	NM_000280	PLXNB1	CCDS2765.1	Q7Z2Q7_HUMAN	ENST00000334994
PBI	CCDS2859.1	PMP22CD	NM_001013743	Q7Z7L8_HUMAN	ENST00000339446
PCDH15	CCDS7248.1	PNPLA1	NM_001039725	Q8N2V9_HUMAN	ENST00000324414
PCDH17	NM_014459	PODN	CCDS573.1	Q8N5S4_HUMAN	ENST00000326474
PCDH18	NM_019035	PODXL	NM_001018111	Q8N6V7_HUMAN	ENST00000324928
PCDH9	CCDS9443.1	POLR2A	NM_000937	Q8N800_HUMAN	ENST00000322516
PCDHA13	NM_031864	POLRMT	CCDS12036.1	Q8N9F6_HUMAN	ENST00000317122
PCDHB16	CCDS4251.1	PON1	CCDS5638.1	Q8N9G5_HUMAN	ENST00000313957
PCDHB2	CCDS4244.1	PPA2	CCDS3667.1	Q8N9S5_HUMAN	ENST00000329388
PCDHB3	CCDS4245.1	PPFIA2	NM_003625	Q8N9V7_HUMAN	ENST00000309765
PCDHGA1	NM_031993	PPP1CA	CCDS1160.1	Q8N9Z1_HUMAN	ENST00000326413
PCDHGA11	NM_032091	PPP1R15B	CCDS1445.1	Q8NCK2_HUMAN	ENST00000325720
PCDHGA8	NM_014004	PPP1R3A	CCDS5759.1	Q8NGP7_HUMAN	ENST00000341231
PCDHGC4	CCDS4260.1	PPP2R1A	CCDS12849.1	Q8NH06_HUMAN	ENST00000324144
PCNT	NM_006031	PPP2R3A	CCDS3087.1	Q8NH08_HUMAN	ENST00000327198
PCNXL2	ENST00000344698	PPP2R4	CCDS6920.1	Q96GK3_HUMAN	ENST00000315264
PCSK2	CCDS13125.1	PPP5C	CCDS12684.1	Q96M18_HUMAN	ENST00000335239
PCSK6	NM_138321	PRDM10	CCDS8484.1	Q96MJ2_HUMAN	ENST00000327832
PDE6A	CCDS4299.1	PRDM5	CCDS3716.1	Q96QE0_HUMAN	ENST00000301647
PDZRN3	NM_015009	PRDM9	NM_020227	Q96RX8_HUMAN	ENST00000301719
PDZRN4	CCDS8739.1	PRELP	CCDS1438.1	Q96S27_HUMAN	ENST00000301682
PEG3	CCDS12948.1	PREX1	CCDS13410.1	Q9H557_HUMAN	ENST00000237253
PER3	CCDS89.1	PRG-3	CCDS6751.1	Q9H5F0_HUMAN	ENST00000360484
PFAS	CCDS11136.1	PRKACG	CCDS6625.1	Q9H8A7_HUMAN	ENST00000053084
PGM5	CCDS6622.1	PRKCG	CCDS12867.1	Q9HA39_HUMAN	ENST00000329980
PGR	CCDS8310.1	PRKD1	CCDS9637.1	Q9HCM3_HUMAN	ENST00000242365
PHACTR3	CCDS13480.1	ProSAPiP1	CCDS13049.1	Q9NSI0_HUMAN	ENST00000328881
PHB2	NM_007273	PRR12	ENST00000246798	Q9NT86_HUMAN	ENST00000314272
PIAS4	CCDS12118.1	PRSS23	CCDS8278.1	Q9P169_HUMAN	ENST00000342338
PIGK	CCDS674.1	PSMD3	CCDS11356.1	Q9P193_HUMAN	ENST00000359406
PIGT	CCDS13353.1	PSME4	NM_014614	Q9P1M5_HUMAN	ENST00000303007
PIK3CG	CCDS5739.1	PTCHD2	ENST00000294484	Q9Y6V0-3	ENST00000333891
PIK3R2	CCDS12371.1	PTCHD3	NM_001034842	QRICH2	NM_032134
PIP5K3	CCDS2382.1	PTF1A	CCDS7143.1	RAB6B	CCDS3082.1
PITRM1	NM_014889	PTGER3	CCDS652.1	RAD9B	CCDS9148.1
PKD1L2	NM_182740	PTN	CCDS5844.1	RAG1	CCDS7902.1
PKHD1L1	NM_177531	PTPN12	CCDS5592.1	RAG2	CCDS7903.1
PKIA	CCDS6222.1	PTPRK	CCDS5137.1	RaLP	CCDS10130.1

[0495]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
RANBP2	CCDS2079.1	SCN4A	NM_000334	SLC4A9	NM_031467
RARB	CCDS2642.1	SCN5A	NM_000335	SLC6A15	CCDS9026.1
RARRES2	CCDS5902.1	SCN5A	NM_198056	SLC6A17	NM_001010898
RASEF	ENST00000330861	SCN7A	NM_002976	SLC6A2	CCDS10754.1
RASGRP3	NM_170672	SCNM1	CCDS987.1	SLC6A3	CCDS3863.1
RASGRP4	NM_170603	SCNN1B	CCDS10609.1	SLC9A5	NM_004594
RASIP1	CCDS12731.1	SCNN1G	CCDS10608.1	SLCO1A2	CCDS8686.1
RASSF6	CCDS3558.1	SCRIB	CCDS6411.1	SLCO1B1	CCDS8685.1
RBAF600	CCDS189.1	SDPR	CCDS2313.1	SLCO1C1	CCDS8683.1
RBBP6	CCDS10621.1	SDS	CCDS9169.1	SLCO4C1	NM_180991
RBM27	ENST00000265271	SEC14L3	CCDS13877.1	SLITRK2	CCDS14680.1
RC74	NM_018250	SEMA4D	CCDS6685.1	SLITRK3	CCDS3197.1
RCHY1	CCDS3567.1	SEMA5B	CCDS3019.1	SLITRK5	CCDS9465.1
RDH8	CCDS12223.1	SENP1	NM_014554	SMAD3	CCDS10222.1
RELN	NM_005045	SESN2	CCDS321.1	SMAD4	CCDS11950.1
RENBP	CCDS14738.1	SEZ6L	CCDS13833.1	SMARCA4	CCDS12253.1
REPIN1	NM_013400	SF3A1	CCDS13875.1	SMOC1	CCDS9798.1
RFX1	CCDS12301.1	SF3B1	NM_012433	SMTN	CCDS13886.1
RFX3	CCDS6449.1	SFRS12	CCDS3991.1	SN	CCDS13060.1
RFXDC1	CCDS5113.1	SFRS16	CCDS12652.1	SNCAIP	CCDS4131.1
RGS11	CCDS10403.1	SGEF	NM_015595	SNRPC	NM_003093
RGS17	CCDS5244.1	SH2D1B	NM_053282	SNX16	CCDS6234.1
RHBDF1	NM_022450	SH3GL3	CCDS10325.1	SNX26	CCDS12477.1
RHOT2	CCDS10417.1	SH3TC1	CCDS3399.1	SORL1	CCDS8436.1
RIC3	CCDS7788.1	SHANK2	CCDS8198.1	SOX3	CCDS14669.1
RIMBP2	NM_015347	SHKBP1	CCDS12560.1	SP8	CCDS5372.1
RIMS1	NM_014989	SI	CCDS3196.1	SPAP1	CCDS1168.1
RIMS2	NM_014677	SIDT1	CCDS2974.1	SPATA13	ENST00000360220
RLF	CCDS448.1	SIGLEC11	CCDS12790.1	SPINLW1	CCDS13359.1
RNF175	NM_173662	SIPA1L2	NM_020808	SPTAN1	CCDS6905.1
RNUT1	CCDS10281.1	SIX2	CCDS1822.1	SPTBN2	CCDS8150.1
RODH	CCDS8925.1	SKD3	CCDS8215.1	SR140_HUMAN	ENST00000319822
RP1	CCDS6160.1	SLC14A1	CCDS11925.1	SRCRB4D	CCDS5585.1
RPGRIP1	NM_020366	SLC17A1	CCDS4565.1	SRRM2	NM_016333
RREB1	NM_001003699	SLC17A7	CCDS12764.1	SST	CCDS3288.1
RTL1	ENST00000331067	SLC1A6	CCDS12321.1	ST6GAL2	CCDS2073.1
RTTN	NM_173630	SLC22A15	NM_018420	ST6GALNAC5	CCDS673.1
RUNX1T1	CCDS6256.1	SLC22A7	CCDS4893.1	ST8SIA5	CCDS11930.1
RYR1	NM_000540	SLC25A26	CCDS2905.1	STAB1	NM_015136
RYR2	NM_001035	SLC28A3	CCDS6670.1	STAC	CCDS2662.1
SACS	CCDS9300.1	SLC2A1	CCDS477.1	STAC2	CCDS11335.1
SARS2	NM_017827	SLC2A3	CCDS8586.1	STAMBP	CCDS1929.1
SART3	CCDS9117.1	SLC2A5	CCDS99.1	STARD13	CCDS9348.1
SBLF	CCDS1840.1	SLC33A1	CCDS3173.1	STARD8	CCDS14390.1
SCAP2	CCDS5400.1	SLC39A10	NM_020342	STAT4	CCDS2310.1
SCFD2	NM_152540	SLC39A6	NM_012319	STIM1	CCDS7749.1
SCGN	CCDS4561.1	SLC45A1	ENST00000289877	STK10	NM_005990
SCN11A	NM_014139	SLC4A10	NM_022058	STK23	NM_014370
SCN2A2	NM_021007	SLC4A8	CCDS8814.1	STK33	CCDS7789.1

[0496]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
STMN4	CCDS6055.1	TMEM16G	NM_001001891	VGCNL1	CCDS9498.1
STN2	CCDS9875.1	TMEM63B	NM_018426	VIM	CCDS7120.1
SULF1	CCDS6204.1	TMEM8	CCDS10407.1	VIT	NM_053276
SULF2	CCDS13408.1	TMEPAI	CCDS13462.1	VLDLR	CCDS6446.1
SV2A	CCDS940.1	TMPO	CCDS9064.1	VMD2L1	NM_017682
SYNE1	CCDS5236.1	TMPRSS13	NM_032046	VPS13A	CCDS6655.1
SYNE1	CCDS5237.1	TNF	CCDS4702.1	VPS13D	NM_018156
SYNE2	CCDS9761.1	TNFRSF8	CCDS144.1	VPS16	CCDS13036.1
SYP	CCDS14321.1	TNK1	NM_003985	VPS39	CCDS10083.1
SYT1	CCDS9017.1	TNNI3	NM_000363	VSIG1	CCDS14535.1
SYT6	CCDS871.1	TNR	CCDS1318.1	VWF	CCDS8539.1
SYT7	NM_004200	TOR3A	CCDS1329.1	WASF3	CCDS9318.1
T	CCDS5290.1	TP53	CCDS11118.1	WBSER14	CCDS5553.1
TAF1B	NM_005680	TP53BP1	CCDS10096.1	WBSER17	CCDS5540.1
TAF1L	NM_153809	TPO	CCDS1642.1	WDR1	NM_005112
TAF4	NM_003185	TREH	NM_007180	WDR17	CCDS3825.1
TAS2R41	NM_176883	TRERF1	CCDS4867.1	WDR27	NM_182552
TATDN2	NM_014760	TRIM37	NM_001005207	WDR42B	ENST00000329763
TBC1D14	CCDS3394.1	TRIM58	CCDS1636.1	WDR44	CCDS14572.1
TBX15	NM_152380	TRPM1	CCDS10024.1	WHSC1	CCDS3357.1
TBX18	ENST00000330469	TRPM2	CCDS13710.1	WIRE	CCDS11364.1
TBX5	CCDS9173.1	TRPM3	CCDS6634.1	WNT9A	NM_003395
TBX6	CCDS10670.1	TSC2	CCDS10458.1	WRNIP1	CCDS4475.1
TCEB3B	CCDS11932.1	TSP-NY	CCDS9237.1	XKR4	NM_052898
TCFL1	CCDS989.1	TSTA3	CCDS6408.1	XPNPEP1	CCDS7560.1
TDRD7	CCDS6725.1	TTBK2	NM_173500	XPO7	NM_015024
TENC1	CCDS8842.1	TTC12	CCDS8360.1	XR_017918.1	ENST00000258651
TESSP2	NM_182702	TTC21B	NM_024753	XYLT2	CCDS11563.1
TEX14	NM_198393	TTC24	ENST00000340086	YLPM1	ENST00000238571
TFCP2L1	CCDS2134.1	TTF1	CCDS6948.1	YN002_HUMAN	ENST00000334389
TFF2	CCDS13684.1	TTK	CCDS4993.1	ZAN	NM_173059
TFPI2	CCDS5632.1	TTN	NM_133378	ZBTB24	NM_014797
TFR2	NM_003227	TTN	NM_133437	ZBTB33	CCDS14596.1
TFSM1_HUMAN	ENST00000314720	TUBB3	CCDS10988.1	ZBTB7	CCDS12119.1
TG	NM_003235	TXNDC6	CCDS3099.1	ZC3H12B	NM_001010888
TGFBR2	CCDS2648.1	UBE1L	CCDS2805.1	ZC3HDC7	CCDS10550.1
TGIF2	CCDS13278.1	UBE2M	CCDS12987.1	ZDHHC4	CCDS5352.1
THNSL1	CCDS7147.1	UBQLN4	CCDS1127.1	ZFHX1B	CCDS2186.1
THSD7B	ENST00000272643	UBR2	CCDS4870.1	ZFP36	CCDS12534.1
TIMELESS	CCDS8918.1	UBXD7	ENST00000296328	ZHX3	CCDS13315.1
TJP1	NM_175610	UCP3	CCDS8229.1	ZIM3	NM_052882
TLL2	CCDS7449.1	ULBP1	CCDS5223.1	ZMAT4	NM_024645
TM7SF4	CCDS6301.1	UNC13C	ENST00000260323	ZNF133	CCDS13134.1
TM9SF4	CCDS13196.1	USP20	NM_001008563	ZNF136	NM_003437
TMCC2	NM_014858	USP31	CCDS10607.1	ZNF148	CCDS3031.1
TMEFF2	CCDS2314.1	USP38	CCDS3758.1	ZNF238	CCDS1623.1
TMEM132B	NM_052907	USP42	NM_032172	ZNF253	ENST00000327867
TMEM16A	NM_018043	UTRN	NM_007124	ZNF31	NM_145238
TMEM16C	NM_031418	VDAC2	CCDS7348.1	ZNF333	CCDS12316.1

[0497]

	基因符号	登录号
	ZNF334	NM_199441
	ZNF365	CCDS7264.1
	ZNF423	NM_015069
	ZNF443	NM_005815
	ZNF451	CCDS4960.1
[0498]	ZNF507	NM_014910
	ZNF537	CCDS12421.1
	ZNF560	CCDS12214.1
	ZNF614	CCDS12847.1
	ZNF638	CCDS1917.1
	ZNF645	CCDS14205.1
	ZNF648	ENST00000339948
	ZNF682	NM_033196
	ZYG11B	NM_024646

[0499] 注:基因符号是Entrez Gene分配的标准符号(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。登录号“NM\_XXXX”是美国国家生物技术信息中心(NCBI)唯一地分配给每个基因的(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore>)。登录号“CCDSXXXX”是美国国家生物技术信息中心(NCBI)唯一地分配给每个基因的(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/>)。登录号“ENSTXXXXXXXXXX”是Ensembl唯一地分配给每个基因的(<http://www.ensembl.org/index.html>)。

**表 14: 从 Wood 等人论文 (Wood et al., 2007) 改编的包含乳腺癌中体细胞突变的基因。**

[0500]

基因符号	登录号	基因符号	登录号
ABCA12	NM_173076	ANKRD5	NM_198798.1
ABCA3	NM_001089.1	AP1M1	NM_032493.2
ABCA4	NM_000350.1	AP3B2	NM_004644
ABCB10	NM_012089.1	APBB1	NM_145689
ABCB6	NM_005689.1	APC2	NM_005883.1
ABCB8	NM_007188.2	APCS	NM_001639.2
ABL2	NM_007314	APOC4	NM_001646.1
ABLIM1	NM_002313.4	APOL1	NM_145343.1
ABP1	NM_001091	APPL	NM_012096.1
ACADM	NM_000016.2	APXL	NM_001649.2
ACO2	NM_001098.2	AQP8	NM_001169.2
ACY1	NM_000666.1	ARC	NM_015193
ADAM12	NM_003474.2	ARFGAP3	NM_014570.3
ADAMTS16	NM_139056	ARFGEF2	NM_006420.1
ADAMTS19	NM_133638.1	ARFRP1	NM_003224.2
ADAR	NM_001111.2	ARHGAP11A	NM_014783.2
ADH1B	NM_000668	ARHGAP25	NM_00100723.1
ADHFE1	NM_144650.1	ARHGEF4	NM_015320.2
ADRA1A	NM_033302.1	ARID1B	NM_017519.1
AEGP	NM_206920.1	ARRB1	NM_020251
AGBL4	NM_032785	ARRDC3	NM_020801
AGC1	NM_001135	ARV1	NM_022786.1
AGRN	NM_198576	ASB11	NM_080873.1
AHRR	NM_020731	ASGR1	NM_001671.2
AHSA2	NM_152392.1	ASL	NM_000048.2
AIM1	NM_001624	ASTN2	NM_014010.3
AKAP6	NM_004274.3	ATCAY	NM_033064
AKAP8	NM_005858.2	ATF2	NM_001880.2
AKAP9	NM_005751.3	ATN1	NM_001940
ALCAM	NM_001627	ATP10A	NM_024490
ALMS1	NM_015120	ATP12A	NM_001676
ALS2	NM_020919	ATP2A3	NM_174955.1
ALS2CL	NM_147129.2	ATP6AP1	NM_001183
ALS2CR12	NM_139163.1	ATP6V0B	NM_004047.2
ALS2CR19	NM_152526	ATP8B1	NM_005603.1
AMFR	NM_001144.3	ATP8B4	NM_024837
AMIGO1	NM_020703	ATRNL	NM_139321.1
AMOTL1	NM_130847	ATXN2	NM_002973
AMPD2	NM_139156.1	AVPI1	NM_021732.1
AMPD2	NM_004037.5	AVPR2	NM_000054.2
ANAPC5	NM_016237.3	B3GALNT2	NM_152490.1
ANK1	NM_020476.1	B3GALT4	NM_003782
ANK2	NM_001148.2	BAI1	NM_001702
ANKRD28	NM_015199	BAP1	NM_004656.2
ANKRD29	NM_173505.1	BAT2	NM_080686.1
ANKRD30A	NM_052997.1	BAT3	NM_080703.1
		BAZ1A	NM_013448.2
		BAZ1B	NM_032408.1
		BC002942	NM_033200.1
		BCAR1	NM_014567.2
		BCCIP	NM_016567.2
		BCL11A	NM_018014.2
		BCORL1	NM_021946.2
		BGN	NM_001711.3
		BLR1	NM_001716.2
		BMP1	NM_006129.2
		BOC	NM_033254.2
		BRCA1	NM_007296.1
		BRCA2	NM_000059.1
		BSPRY	NM_017688
		C10orf30	NM_152751.1
		C10orf38	NM_001010924
		C10orf39	NM_194303.1
		C10orf45	NM_031453.2
		C10orf54	NM_022153
		C10orf56	NM_153367.1
		C10orf64	NM_173524
		C11orf37	NM_001007543
		C11orf9	NM_013279
		C13orf24	NM_006346
		C14orf100	NM_016475
		C14orf101	NM_017799.2
		C14orf121	NM_138360
		C14orf155	NM_032135.2
		C14orf161	NM_024764
		C14orf21	NM_174913.1
		C14orf29	NM_181814.1
		C14orf46	NM_001024674
		C17orf47	NM_001038704
		C17orf64	NM_181707
		C18orf19	NM_152352.1
		C19orf28	NM_174983
		C19orf6	NM_033420.2
		C1orf190	NM_001013615
		C1orf2	NM_006589.2
		C1QB	NM_000491.2
		C20orf103	NM_012261.2
		C20orf121	NM_024331.2
		C20orf161	NM_033421.2
		C20orf177	NM_022106.1
		C20orf23	NM_024704.3
		C20orf44	NM_018244.3
		C22orf19	NM_003678.3
		C4orf14	NM_032313.2
		C5orf14	NM_024715.2
		C6orf102	NM_145027.3
		C6orf145	NM_183373.2
		C6orf174	NM_001012279
		C6orf204	NM_206921.1
		C6orf21	NM_001003693
		C6orf213	NM_001010852
		C6orf31	NM_030651.2
		C7orf11	NM_138701.1

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
C9orf126	NM_173690	CNTN3	NM_020872	DEFB128	NM_001037732
C9orf37	NM_032937	CNTN5	NM_014361	DENND2A	NM_015689
C9orf67	NM_032728.2	CNTN6	NM_014461.2	DGKB	NM_004080
CACNA1B	NM_000718	COG3	NM_031431.2	DGKE	NM_003647.1
CACNA1F	NM_005183	COH1	NM_017890.3	DGKG	NM_001346.1
CACNA1G	NM_198385	COL11A1	NM_001854.2	DHX32	NM_018180.2
CACNA1H	NM_021098	COL12A1	NM_004370	DIP	NM_015124
CACNA1I	NM_001003406	COL19A1	NM_001858.3	DIP2B	NM_173602
CACNA2D3	NM_018398	COL4A4	NM_000092	DKFZP564B1023	NM_031306.1
CAMTA1	NM_015215	COL7A1	NM_000094.2	DKFZP564J102	NM_001006655
CAPN11	NM_007058	COMMD7	NM_053041	DKFZp761I2123	NM_031449
CBFB	NM_001755.2	COPG	NM_016128	DKFZp779B1540	NM_001010903
CCDC16	NM_052857	COQ9	NM_020312	DKK3	NM_015881.4
CCDC18	NM_206886	CPA3	NM_001870.1	DLEC1	NM_007335.1
CCDC66	NM_001012506	CPAMD8	NM_015692	DMD	NM_004006.1
CD2	NM_001767.2	CPEB1	NM_030594	DNAH17	NM_003727
CD74	NM_001025159	CPS1	NM_001875.2	DNAH5	NM_001369.1
CD97	NM_001784	CPSF3	NM_016207.2	DNAH9	NM_001372.2
CDC27	NM_001256.2	CROCC	NM_014675	DNAJA3	NM_005147.3
CDH10	NM_006727.2	CRR9	NM_030782.2	DNAJA5	NM_194283.1
CDH20	NM_031891.2	CRSP2	NM_004229.2	DNAJC10	NM_018981
CDH8	NM_001796.2	CRTC1	NM_025021	DNAJC13	NM_015268
CDKL2	NM_003948.2	CRX	NM_000554.2	DNASE1L3	NM_004944.1
CDON	NM_016952.2	CRYAA	NM_000394.2	DNM2	NM_004945
CDS1	NM_001263.2	CSEN	NM_013434.3	DNM3	NM_015569
CENPE	NM_001813	CSMD1	NM_033225	DOCK1	NM_001380
CENTB1	NM_014716.2	CSMD3	NM_198123.1	DPAGT1	NM_001382.2
CENTD3	NM_022481.4	CSNK1D	NM_001893.3	DPAGT1	NM_203316.1
CENTG1	NM_014770.2	CSPP1	NM_024790	DPP10	NM_020868
CEP290	NM_025114	CST4	NM_001899.2	DPP6	NM_130797
CFHL5	NM_030787.1	CTF8	NM_001039690	DPYD	NM_000110
CFL2	NM_138638.1	CTNNA1	NM_001903	DRIM	NM_014503.1
CGI-14	NM_015944.2	CTNNA2	NM_004389	DSCR6	NM_018962.1
CGI-37	NM_016101.2	CTNND1	NM_001331	DSG2	NM_001943
CHD1	NM_001270	CUBN	NM_001081.2	DTNA	NM_032978.4
CHD5	NM_015557.1	CUTC	NM_015960.1	DTX3L	NM_138287.2
CHD7	NM_017780	CUTL1	NM_001913.2	DUOX1	NM_017434
CHD8	NM_020920	CUTL2	NM_015267	DVL3	NM_004423.3
CHD9	NM_025134	CYP1A1	NM_000499.2	DYSF	NM_003494.2
CHRND	NM_000751.1	CYP1A2	NM_000761	ECT2	NM_018098.4
CIC	NM_015125.2	CYP26A1	NM_000783.2	EDEM1	NM_014674
CLCA2	NM_006536.3	CYP2D6	NM_000106	EDNRA	NM_001957.1
CLCN1	NM_000083.1	CYP4A22	NM_001010969	EEF1G	NM_001404
CLCN3	NM_001829	DACH1	NM_080759	EGFL6	NM_015507.2
CLEC6A	NM_001007033	DAZAP1	NM_018959.2	EHBP1	NM_015252.2
CLSPN	NM_022111.2	DBN1	NM_004395.2	EHMT1	NM_024757.3
CLUAP1	NM_015041	DC2	NM_021227.2	EIF4A2	NM_001967.2
CMYA1	NM_194293.2	DDO	NM_003649.2	EIF4B	NM_001417
CMYA4	NM_173167.1	DDX10	NM_004398.2	EIF5	NM_183004.3
CNGA2	NM_005140.1	DDX18	NM_006773.3	ELA1	NM_001971.3
CNGB1	NM_001297	DDX3X	NM_024005.1	ELAVL3	NM_001420
CNNM4	NM_020184.2			ENPEP	NM_001977.2

[0501]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
EOMES	NM_005442.2	FLJ21839	NM_021831.3	GIOT-1	NM_153257
EP400	NM_015409	FLJ21945	NM_025203.1	GIPC3	NM_133261
EPC2	NM_015630	FLJ23584	NM_024588	GJA8	NM_005267
ERCC3	NM_000122.1	FLJ25955	NM_178821.1	GJB1	NM_000166.2
ERCC6	NM_000124.1	FLJ31413	NM_152557.3	GKN1	NM_019617.2
EREG	NM_001432.1	FLJ32115	NM_152321.1	GLG1	NM_012201
ETV5	NM_004454	FLJ32363	NM_198566.1	GLII	NM_005269.1
EVI2A	NM_001003927	FLJ32440	NM_173685.1	GLT25D2	NM_015101.1
EVI5	NM_005665	FLJ32830	NM_152781.1	GMCL1L	NM_022471.2
EXOC2	NM_018303	FLJ34521	NM_001039787	GNB1L	NM_053004.1
EXOC5	NM_006544	FLJ36180	NM_178556.3	GNPAT	NM_014236.1
EXOSC3	NM_016042	FLJ36748	NM_152406	GOLGA7	NM_016099
FAAH	NM_001441.1	FLJ40342	NM_152347.3	GOLGB1	NM_004487.1
FABP4	NM_001442.1	FLJ40869	NM_182625.2	GOLPH4	NM_014498.2
FAM44A	NM_148894.1	FLJ41821	NM_001001697	GORASP2	NM_015530
FAM47B	NM_152631.1	FLJ45455	NM_207386	GP5	NM_004488.1
FAM80B	NM_020734	FLJ46321	NM_001001670	GPC1	NM_002081.1
FANCA	NM_000135	FLJ46354	NM_198547.1	GPC2	NM_152742.1
FANCM	NM_020937	FLJ46481	NM_207405.1	GPHB5	NM_145171
FARP1	NM_005766.1	FLJ90579	NM_173591.1	GPNMB	NM_002510.1
FBXO40	NM_016298	FLNA	NM_001456	GPR115	NM_153838.1
FBXO8	NM_012180.1	FLNB	NM_001457.1	GPR45	NM_007227.3
FBXW11	NM_012300	FLNC	NM_001458	GPR7	NM_005285.1
FCHO1	NM_015122	FMNL3	NM_175736	GPR81	NM_032554.2
FCMD	NM_006731.1	FMOD	NM_002023	GRIK2	NM_021956.2
FCRH3	NM_052939.2	FN1	NM_002026.2	GRIK3	NM_000831.2
FEM1C	NM_020177.2	FNDC3B	NM_022763.2	GRIN2C	NM_000835
FER1L3	NM_133337	FOLR2	NM_000803.2	GRIN2D	NM_000836.1
FGD3	NM_033086	FOXP2	NM_014491.1	GRIPAP1	NM_207672
FGD6	NM_018351	FOXP4	NM_138457.1	GRM6	NM_000843.2
FGFR2	NM_022970.1	FREM1	NM_144966	GSDML	NM_018530.1
FHOD1	NM_013241.1	FRMPD1	NM_014907.1	GSN	NM_000177.3
FHOD3	NM_025135	FUCA1	NM_000147.2	GTF2A1	NM_015859.2
FLG2	NM_001014342	FUS	NM_004960.1	GTF3C1	NM_001520
FLJ10241	NM_018035	FXR1	NM_005087.1	GUCY2F	NM_001522.1
FLJ10292	NM_018048.2	G3BP2	NM_203505.1	HADHB	NM_000183.1
FLJ10324	NM_018059	G6PC	NM_000151.1	HCN3	NM_020897.1
FLJ10458	NM_018096.2	GA17	NM_006360.2	HDAC4	NM_006037.2
FLJ10726	NM_018195.2	GAB1	NM_002039.2	HDAC7A	NM_015401.1
FLJ10874	NM_018252.1	GABRA4	NM_000809.2	HDLBP	NM_203346.1
FLJ13089	NM_024953.2	GABRP	NM_014211.1	HEBP1	NM_015987
FLJ13231	NM_023073	GALK2	NM_001001556	HEL308	NM_133636.1
FLJ13479	NM_024706.3	GALNT17	NM_001034845	HIST1H4L	NM_003546.2
FLJ13868	NM_022744.1	GALNT5	NM_014568.1	HIST2H2AB	NM_175065.2
FLJ14503	NM_152780.2	GALNTL2	NM_054110	HK3	NM_002115.1
FLJ14624	NM_032813.1	GARNL1	NM_194301	HLCS	NM_000411.4
FLJ16331	NM_001004326	GDF6	NM_001001557	HM13	NM_030789.2
FLJ20152	NM_019000	GGA1	NM_013365.2	HMG2L1	NM_001003681
FLJ20184	NM_017700.1	GGA3	NM_014001.2	HOMER2	NM_199331
FLJ20422	NM_017814.1	GIMAP1	NM_130759.2	HOOK1	NM_015888.3
FLJ20584	NM_017891.2	GIMAP8	NM_175571	HOOK2	NM_013312
FLJ20604	NM_017897.1			HOOK3	NM_032410.2

[0502]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
HOXA3	NM_153631.1	KIAA0664	NM_015229	LOC253012	NM_198151.1
HOXA4	NM_002141.2	KIAA0672	NM_014859	LOC255374	NM_203397
HS3ST4	NM_006040	KIAA0676	NM_015043.3	LOC283849	NM_178516.2
HSD11B1	NM_181755.1	KIAA0703	NM_014861	LOC339123	NM_001005920
HSD17B8	NM_014234.3	KIAA0774	NM_001033602	LOC339745	NM_001001664
HSHIN1	NM_199324.1	KIAA0789	NM_014653	LOC340156	NM_001012418
HSPA14	NM_016299.1	KIAA0863	NM_014913	LOC374955	NM_198546.1
HSPA1B	NM_005346	KIAA0913	NM_015037	LOC388595	NM_001013641
HSPC049	NM_014149	KIAA0934	NM_014974.1	LOC388915	NM_001010902
HTF9C	NM_182984.2	KIAA0999	NM_025164.3	LOC389151	NM_001013650
HUMCYT2A	NM_015848.1	KIAA1012	NM_014939.2	LOC389549	NM_001024613
HUWE1	NM_031407	KIAA1117	NM_015018.2	LOC440925	NM_001013712
ICAM5	NM_003259.2	KIAA1161	NM_020702	LOC440944	NM_001013713
IFNA2	NM_000605.2	KIAA1324	NM_020775.2	LOC441070	NM_001013715
IFNB1	NM_002176.1	KIAA1377	NM_020802	LOC646870	NM_001039790
IKBKAP	NM_003640.2	KIAA1414	NM_019024	LOC652968	NM_001037666
IKBKB	NM_001556.1	KIAA1632	NM_020964.1	LOC88523	NM_033111
IL1RAPL2	NM_017416.1	KIAA1797	NM_017794	LOC90529	NM_178122.2
IL7R	NM_002185.2	KIAA1826	NM_032424	LOC91461	NM_138370
INA	NM_032727.2	KIAA1914	NM_001001936	LOXL2	NM_002318
INHBE	NM_031479.3	KIAA1946	NM_177454	LPO	NM_006151
IPLA2(GAMMA)	NM_015723	KIBRA	NM_015238.1	LRBA	NM_006726.1
IPO7	NM_006391	KIF14	NM_014875	LRRC16	NM_017640
IQSEC2	NM_015075	KIR2DS4	NM_012314.2	LRRC4	NM_022143.3
IRF8	NM_002163.1	KLHL10	NM_152467	LRRC43	NM_152759
IRS4	NM_003604.1	KLHL15	NM_030624	LRRC7	NM_020794.1
IRTA2	NM_031281.1	KLK15	NM_017509.2	LRRFIP1	NM_004735.1
ITGA9	NM_002207.1	KPNA5	NM_002269.2	LUZP5	NM_017760
ITGAE	NM_002208	KRTAP10-8	NM_198695.1	LYST	NM_000081
ITGAL	NM_002209	KRTAP20-1	NM_181615.1	LYST	NM_001005736
ITGB2	NM_000211.1	KTN1	NM_182926.1	LZTS2	NM_032429.1
ITPR1	NM_002222	LAMA1	NM_005559	MACF1	NM_012090.3
ITR	NM_180989.3	LAMA2	NM_000426.2	MAGEA1	NM_004988.3
JARID1B	NM_006618	LAMA4	NM_002290	MAGEA4	NM_002362.3
JMJD1A	NM_018433.3	LAMB4	NM_007356	MAGEB10	NM_182506
JMJD1C	NM_004241	LAP1B	NM_015602.2	MAGEC2	NM_016249.2
JUP	NM_021991.1	LDHB	NM_002300.3	MAGED2	NM_201222.1
KCNA5	NM_002234.2	LEPREL1	NM_018192.2	MAGEE1	NM_020932.1
KCNC2	NM_139136.2	LGALS2	NM_006498.1	MAGH1	NM_173515.1
KCNJ1	NM_000220.2	LHCGR	NM_000233.1	MANEA	NM_024641.2
KCNJ15	NM_170737.1	LIP8	NM_053051.1	MAOA	NM_000240.2
KCNQ3	NM_004519	LIPE	NM_005357.2	MAP1A	NM_002373
KEAP1	NM_203500.1	LLGL1	NM_004140	MAP3K6	NM_004672.3
KIAA0100	NM_014680	LMO6	NM_006150.3	MAPK13	NM_002754.3
KIAA0143	NM_015137	LOC112703	NM_138411	MAPKBP1	NM_014994
KIAA0256	NM_014701	LOC113179	NM_138422.1	MASP1	NM_001879
KIAA0284	NM_015005	LOC113828	NM_138435.1	MAZ	NM_002383
KIAA0367	NM_015225	LOC123876	NM_001010845	MCAM	NM_006500
KIAA0427	NM_014772.1	LOC126248	NM_173479.2	MCART1	NM_033412.1
KIAA0467	NM_015284	LOC200420	NM_145300	MCF2L2	NM_015078.2
KIAA0513	NM_014732	LOC220929	NM_182755.1	MCOLN1	NM_020533.1
KIAA0528	NM_014802			MDC1	NM_014641

[0503]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
MED12	NM_005120	NALP1	NM_014922	OR12D3	NM_030959.2
MEF2C	NM_002397	NALP14	NM_176822.2	OR1J2	NM_054107
MFAP5	NM_003480.2	NALP8	NM_176811.2	OR1N1	NM_012363.1
MGC11332	NM_032718.2	NALP9	NM_176820.2	OR1S1	NM_001004458
MGC17299	NM_144626.1	NAV3	NM_014903	OR2AK2	NM_001004491
MGC21688	NM_144635.3	NCAM1	NM_000615	OR2M4	NM_017504
MGC24047	NM_178840.2	NCB5OR	NM_016230.2	OR2W3	NM_001001957
MGC27019	NM_144705.2	NCOA6	NM_014071.2	OR2W5	NM_001004698
MGC33212	NM_152773	NDRG2	NM_201541.1	OR4D2	NM_001004707
MGC33370	NM_173807.2	NDST1	NM_001543	OR52A1	NM_012375
MGC33657	NM_001029996	NDUFA2	NM_002488.2	OR52H1	NM_001005289
MGC34837	NM_152377.1	NDUFA3	NM_004542.1	OR56A1	NM_001001917
MGC42174	NM_152383	NDUFA8	NM_014222.2	OR5H1	NM_001005338
MGC5297	NM_024091.2	NEB	NM_004543	OR5J2	NM_001005492
MIA2	NM_054024.3	NEDD4	NM_198400.1	OR5M11	NM_001005245
MICAL1	NM_022765.2	NEF3	NM_005382.1	OR8B12	NM_001005195
MICAL-L1	NM_033386.1	NET1	NM_005863.2	OR8D2	NM_001002918
MKLN1	NM_013255	NF1	NM_000267.1	OR8I2	NM_001003750
MLL4	NM_014727	NF2	NM_000268.2	OR9Q2	NM_001005283
MLLT2	NM_005935.1	NFASC	NM_015090	OSBP2	NM_030758
MMP10	NM_002425.1	NFIX	NM_002501	OSBPL11	NM_022776.3
MMP15	NM_002428.2	NFKB1	NM_003998.2	OTC	NM_000531.3
MOGAT1	NM_058165	NFKBIA	NM_020529.1	OTOF	NM_194323.1
MOSPD1	NM_019556.1	NFKBIE	NM_004556	P15RS	NM_018170.2
MPFL	NM_001025190	NFYC	NM_014223.2	PADI3	NM_016233.1
MRE11A	NM_005590.2	NGLY1	NM_018297	PADI6	NM_207421
MSI1	NM_002442.2	NHS	NM_198270.2	PANX2	NM_052839.2
MTA1	NM_004689	NID2	NM_007361.2	PAPPA2	NM_020318
MTAC2D1	NM_152332.2	NIPBL	NM_133433.2	PARP1	NM_001618.2
MTL5	NM_004923.2	NOD27	NM_032206.2	PCDH19	NM_020766
MTMR3	NM_021090.2	NOS2A	NM_000625.3	PCDH20	NM_022843.2
MTMR8	NM_017677.2	NOTCH1	NM_017617	PCDH8	NM_002590.2
MUC16	NM_024690	NOTCH4	NM_004557	PCDHA10	NM_031859
MUC2	NM_002457	NOX5	NM_024505	PCDHA11	NM_031861
MUF1	NM_006369.3	NRCAM	NM_005010.2	PCDHA5	NM_031501
MULK	NM_018238.2	NRK	NM_198465	PCDHB15	NM_018935.2
MYBPC2	NM_004533	NRXN3	NM_004796.3	PCDHGA1	NM_031993
MYCBP2	NM_015057	NUFIP2	NM_020772	PCDHGA3	NM_032011
MYH1	NM_005963.2	NUP133	NM_018230.2	PCDHGA6	NM_032086
MYH7B	NM_020884	NUP188	NM_015354	PCDHGB1	NM_032095
MYH9	NM_002473.2	NUP205	NM_015135	PCDHGB5	NM_032099
MYLC2PL	NM_138403	NUP214	NM_005085.2	PCM1	NM_006197
MYO15A	NM_016239	NUP98	NM_016320.2	PCNT	NM_006031
MYO18B	NM_032608	NXN	NM_022463.3	PDCD11	NM_014976
MYO1G	NM_033054	NYD-SP21	NM_032597	PDCD4	NM_014456.3
MYO7A	NM_000260	OATL1	NM_002536	PDCD6	NM_013232.2
MYO9B	NM_004145	OBSCN	NM_052843.1	PDE2A	NM_002599.1
MYOD1	NM_002478.3	OCA2	NM_000275.1	PDLIM7	NM_005451.3
MYR8	NM_015011	ODZ1	NM_014253.1	PDPR	NM_017990
MYST4	NM_012330.1	OR10A2	NM_001004460	PDZD7	NM_024895
N4BP2	NM_018177.2	OR10H4	NM_001004465	PDZK2	NM_024791.2
NAG6	NM_022742			PDZK4	NM_032512.2

[0504]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
PEBP4	NM_144962	PRDM13	NM_021620	RLTPR	NM_001013838
PER1	NM_002616.1	PRDM4	NM_012406.3	RNF123	NM_022064
PER2	NM_022817.1	PRDX5	NM_012094.3	RNF127	NM_024778.3
PEX14	NM_004565	PRKAA1	NM_006251.4	RNF149	NM_173647.2
PFC	NM_002621.1	PRKAA2	NM_006252.2	RNU3IP2	NM_004704.2
PFKFB4	NM_004567.2	PRODH	NM_016335.2	ROBO3	NM_022370
PGBD3	NM_170753.1	PRPF39	NM_017922.2	ROR1	NM_005012.1
PHACS	NM_032592.1	PRPF4B	NM_176800.1	RP1L1	NM_178857
PHC1	NM_004426.1	PRPS1	NM_002764.2	RPGRIP1	NM_020366
PHF19	NM_015651	PRPS1L1	NM_175886	RPL3	NM_000967.2
PHF7	NM_016483.4	PRRG1	NM_000950.1	RPRC1	NM_018067
PHKB	NM_000293.1	PRSS7	NM_002772.1	RPS26	NM_001029
PIGN	NM_176787	PSD	NM_002779	RPS6KA3	NM_004586.1
PIGS	NM_033198.2	PSME4	NM_014614	RPS9	NM_001013.2
PIK3C2G	NM_004570	PSPC1	NM_018282	RPUSD4	NM_032795.1
PIK3CA	NM_006218	PSRC2	NM_144982	RREB1	NM_001003699
PIK3R1	NM_181523.1	PTD004	NM_013341.2	RSN	NM_002956.2
PIK3R4	NM_014602.1	PTHLH	NM_198964.1	RTP1	NM_153708.1
PKD1L1	NM_138295	PTPN14	NM_005401.3	RTTN	NM_173630
PKD1L2	NM_052892	PTPN6	NM_080548	RUFY1	NM_025158.2
PKDREJ	NM_006071.1	PTPRC	NM_002838.2	RYR1	NM_000540
PKHD1L1	NM_177531	PTRF	NM_012232.2	RYR2	NM_001035
PKN1	NM_213560	PURG	NM_013357.2	SAMD9	NM_017654
PLA2G4A	NM_024420.1	PUS1	NM_025215.3	SAPS1	NM_014931
PLB1	NM_153021	PUS7	NM_019042	SATL1	NM_001012980
PLCB1	NM_015192.2	RAB41	NM_001032726	SBNO1	NM_018183.2
PLCB2	NM_004573	RABEP2	NM_024816	SCARF2	NM_153334.3
PLCD3	NM_133373	RAC2	NM_002872.3	SCGB3A2	NM_054023.2
PLCG1	NM_002660.2	RAI17	NM_020338.1	SCML1	NM_006746.2
PLD2	NM_002663.2	RANBP1	NM_002882.2	SCN2A2	NM_021007
PLEKHA8	NM_032639.2	RANBP3	NM_007321	SCN3A	NM_006922
PLEKHG2	NM_022835	RANBP3	NM_007322	SCNN1B	NM_000336.1
PLOD1	NM_000302.2	RAP1GA1	NM_002885.1	SCP2	NM_002979.2
PLS3	NM_005032.3	RAPH1	NM_213589.1	SEC31L1	NM_014933.2
PLXNB1	NM_002673.3	RARG	NM_000966.3	SEMA3A	NM_006080.1
PNCK	NM_198452.1	RASAL2	NM_170692.1	SEMA4B	NM_198925
PNLIPRP1	NM_006229.1	RASGRF2	NM_006909.1	SEMA4G	NM_017893.2
PNPLA1	NM_001039725	RASL10B	NM_033315.2	SEMA5B	NM_018987.1
PODXL	NM_001018111	RBAF600	NM_020765.1	SEMA6D	NM_153616
POLH	NM_006502.1	RBM25	NM_021239	SEMA7A	NM_003612.1
POLR2F	NM_021974.2	RCE1	NM_005133.1	SEPHS2	NM_012248
POP1	NM_015029.1	RFC4	NM_181573.1	SERPINB1	NM_030666.2
POU2F1	NM_002697.2	RFX2	NM_000635.2	SERPINB11	NM_080475
POU4F2	NM_004575	RG9MTD2	NM_152292.2	SERPINE2	NM_006216.2
PP	NM_021129.2	RGL1	NM_015149.2	SF3B1	NM_012433
PPAPDC1A	NM_001030059	RGS22	NM_015668	SF3B2	NM_006842
PPFIBP2	NM_003621	RHAG	NM_000324.1	SFRS1	NM_006924.3
PPHLN1	NM_201439.1	RHD	NM_016124.2	SFRS16	NM_007056.1
PPM1E	NM_014906.3	RIF1	NM_018151.1	SGKL	NM_013257.3
PPM1F	NM_014634.2	RIMS1	NM_014989	SH2D3A	NM_005490.1
PPP1R12A	NM_002480	RIMS2	NM_014677	SH3RF1	NM_020870
PPP1R3A	NM_002711.2			SHCBP1	NM_024745.2

[0505]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
SIGLEC5	NM_003830	SPTLC1	NM_006415.2	THG-1	NM_030935.3
SIPA1L1	NM_015556.1	SPTY2D1	NM_194285	TIAM2	NM_001010927
SIX4	NM_017420.1	SREBF2	NM_004599.2	TIFA	NM_052864
SKIP	NM_016532.2	SRGAP3	NM_014850.1	TIMELESS	NM_003920.1
SKIV2L	NM_006929.3	SSFA2	NM_006751.3	TLL1	NM_012464.3
SLAMF1	NM_003037.1	SSNA1	NM_003731.1	TLN1	NM_006289
SLC12A3	NM_000339.1	ST8SIA3	NM_015879	TLN2	NM_015059
SLC16A2	NM_006517.1	STAB1	NM_015136	TM4SF7	NM_003271.3
SLC17A6	NM_020346.1	STARD8	NM_014725.2	TMED1	NM_006858.2
SLC22A2	NM_003058.2	STAT1	NM_007315.2	TMEM123	NM_052932
SLC22A9	NM_080866.2	STAT4	NM_003151.2	TMEM132B	NM_052907
SLC25A30	NM_001010875	STATIP1	NM_018255.1	TMEM28	NM_015686
SLC35A2	NM_005660.1	STRBP	NM_018387.2	TMEM37	NM_183240
SLC35F1	NM_001029858	STX12	NM_177424.1	TMEM39A	NM_018266.1
SLC38A3	NM_006841	STX5A	NM_003164.2	TMEM62	NM_024956
SLC39A12	NM_152725.1	SULF2	NM_018837.2	TMEM63A	NM_014698
SLC4A3	NM_005070.1	SULT6B1	NM_001032377	TMPRSS3	NM_024022.1
SLC6A3	NM_001044.2	SUPT3H	NM_181356	TMPRSS6	NM_153609.1
SLC6A5	NM_004211.1	SURF1	NM_003172.2	TNFRSF25	NM_003790.2
SLC7A7	NM_003982.2	SUSD3	NM_145006.2	TNS	NM_022648.2
SLC8A3	NM_033262.3	SUV39H2	NM_024670.3	TOP1	NM_003286.2
SLC8A3	NM_182932.1	SYNE2	NM_182914.1	TOP2B	NM_001068
SLC9A10	NM_183061	SYT3	NM_032298.1	TP53	NM_000546.2
SLC9A2	NM_003048.3	SYTL2	NM_032943	TPM4	NM_003290.1
SLCO2B1	NM_007256.2	TAC4	NM_170685	TPTE	NM_199261.1
SLFN13	NM_144682	TACC2	NM_206862.1	TRAD	NM_007064.1
SLICK	NM_198503.2	TAF1	NM_004606.2	TREM1	NM_018643.2
SMARCAL1	NM_014140.2	TAF1B	NM_005680	TREML1	NM_178174.2
SMC4L1	NM_005496.2	TA-KRP	NM_032505.1	TREML4	NM_198153
SMC6L1	NM_024624.2	TAS2R13	NM_023920.1	TRIAD3	NM_207116
SMOX	NM_175839.1	TAX1BP1	NM_006024.4	TRIF	NM_182919.1
SN	NM_023068.2	TBC1D19	NM_018317.1	TRIM25	NM_005082.3
SNTG2	NM_018968	TBC1D2B	NM_015079	TRIM29	NM_012101.2
SNX25	NM_031953	TBX1	NM_005992.1	TRIM36	NM_018700.2
SOHLH1	NM_001012415	TBXAS1	NM_001061.2	TRIOBP	NM_001039141
SORBS1	NM_015385.1	TCEAL5	NM_001012979	TRIP12	NM_004238
SORCS1	NM_052918.2	TCF1	NM_000545.3	TRPC4	NM_016179.1
SORL1	NM_003105.3	TCF7L1	NM_031283.1	TRPM5	NM_014555
SOX13	NM_005686	TCFL1	NM_005997.1	TSN	NM_004622
SOX15	NM_006942	TCP1	NM_030752.1	TTC15	NM_016030.5
SP110	NM_004509.2	TCP10	NM_004610	TTC21B	NM_024753
SPAG6	NM_012443.2	TDRD6	NM_001010870	TTC3	NM_003316.2
SPATS2	NM_023071	TECTA	NM_005422.1	TTC7A	NM_020458
SPCS2	NM_014752	TEK	NM_000459.1	TTN	NM_133378
SPEN	NM_015001.2	TESK1	NM_006285.1	TXNDC3	NM_016616.2
SPG4	NM_014946.3	TESK2	NM_007170	UBE2I	NM_194261.1
SPINK5	NM_006846	TEX11	NM_031276	UBE2O	NM_022066
SPO11	NM_012444.2	TFAP2D	NM_172238.1	UGT1A9	NM_021027.2
SPOCD1	NM_144569.3	TG	NM_003235	UNQ9356	NM_207410.1
SPTA1	NM_003126	TGM3	NM_003245	UQCR	NM_006830.2
SPTAN1	NM_003127.1	THBS3	NM_007112.3	USP29	NM_020903
SPTBN1	NM_178313			USP34	NM_014709

[0506]

基因符号	登录号	基因符号	登录号
USP54	NM_152586.2	ZDHHC4	NM_018106.2
UTP14C	NM_021645	ZFHX4	NM_024721
UTS2R	NM_018949.1	ZFP64	NM_199427.1
VAV3	NM_006113.3	ZFYVE26	NM_015346.2
VEPH1	NM_024621.1	ZIC3	NM_003413.2
VGCNL1	NM_052867.1	ZNF10	NM_015394.4
VWF	NM_000552.2	ZNF124	NM_003431
WARS	NM_173701.1	ZNF142	NM_005081
WBP4	NM_007187.3	ZNF161	NM_007146
WBSCR28	NM_182504	ZNF183	NM_006978.1
WDR48	NM_020839	ZNF22	NM_006963.2
WDR53	NM_182627.1	ZNF25	NM_145011.2
WDR60	NM_018051	ZNF267	NM_003414
WDSOF1	NM_015420	ZNF277	NM_021994.1
WFDC1	NM_021197.2	ZNF281	NM_012482.3
WNK1	NM_018979.1	ZNF318	NM_014345.1
WNT2	NM_003391.1	ZNF37A	NM_001007094
XAB2	NM_020196	ZNF425	NM_001001661
XBP1	NM_005080.2	ZNF432	NM_014650.2
XDH	NM_000379.2	ZNF436	NM_030634.1
XKR7	NM_001011718	ZNF529	NM_020951
XPO5	NM_020750		
XPO7	NM_015024		
YY2	NM_206923.1		
ZBTB3	NM_024784.2		
ZBTB39	NM_014830		
ZCCHC14	NM_015144.1		
ZCSL3	NM_181706.3		
ZNF532	NM_018181.3		
ZNF541	NM_032255.1		
ZNF546	NM_178544.2		
ZNF548	NM_152909		
ZNF569	NM_152484.2		
ZNF644	NM_201269.1		
ZNF646	NM_014699.2		
ZNF674	NM_001039891		
ZNF694	NM_001012981		
ZNF707	NM_173831		
ZNF75A	NM_153028.1		
ZNHIT2	NM_014205.2		

[0508] 注:基因符号是Entrez Gene分配的标准符号 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。

[0509] 登录号“NM\_XXXX”是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucore>)。

表 15: 从 Wood 等人论文 (Wood et al., 2007) 改编的包含结肠直肠癌中体细胞突变的基因。

基因符号	登录号	基因符号	登录号
ABCA1	NM_005502.2	API5	NM_006595
ABCA6	NM_080284.2	APIN	NM_017855.2
ABCB1	NM_000927.3	APOB	NM_000384.1
ABCB11	NM_003742	APOB48R	NM_182804
ABCB5	NM_178559.3	AQR	NM_014691
ABCC5	NM_005688	ARAF	NM_001654
ABCD4	NM_005050.1	ARFGEF1	NM_006421.2
ABI3BP	NM_015429	ARHGEF1	NM_199002.1
ACACA	NM_198839.1	ARHGEF10	NM_014629
ACIN1	NM_014977.1	ARHGEF9	NM_015185
ACSL4	NM_022977.1	ARR3	NM_004312.1
ACSL5	NM_016234.3	ASCC3L1	NM_014014.2
AD026	NM_020683.5	ASE-1	NM_012099.1
ADAM19	NM_033274.1	ATAD1	NM_032810.2
ADAM29	NM_014269.2	ATP11A	NM_032189
ADAM33	NM_025220.2	ATP11C	NM_173694.2
ADAM8	NM_001109	ATP12A	NM_001676
ADAMTS1	NM_006988	ATP13A1	NM_020410
ADAMTS15	NM_139055.1	ATP13A5	NM_198505
ADAMTS18	NM_199355.1	ATP13A5	NM_198505
ADAMTS20	NM_025003	ATP6V1E1	NM_001696.2
ADAMTS20	NM_175851	ATP8A2	NM_016529
ADAMTSL3	NM_207517.1	ATP8B4	NM_024837
ADARB2	NM_018702.1	AVPR1B	NM_000707
ADCY8	NM_001115.1	AZI1	NM_001009811
ADCY9	NM_001116	BCAP29	NM_001008405
ADD3	NM_016824.2	BCAS2	NM_005872.1
ADORA1	NM_000674.1	BCL11B	NM_022898.1
AFMID	NM_001010982	BCL9	NM_004326
AGTPBP1	NM_015239.1	BICD1	NM_001714.1
AIM1	NM_001624	BMP6	NM_001718.2
AKAP12	NM_005100.2	BMPR2	NM_001204
AKAP3	NM_006422.2	BPIL1	NM_025227.1
AKAP6	NM_004274.3	BRAF	NM_004333.2
AKAP9	NM_005751.3	BRF1	NM_001519.2
ALDH1L1	NM_012190.2	BRUNOL6	NM_052840.2
ALG9	NM_024740	BTBD4	NM_025224.1
ALK	NM_004304	BTF3L4	NM_152265
ALS2CR11	NM_152525.3	C10orf137	NM_015608.2
ALS2CR8	NM_024744	C10orf28	NM_014472
AMACO	NM_198496.1	C10orf64	NM_173524
AMOTL2	NM_016201	C10orf72	NM_144984.1
AMPD1	NM_000036.1	C12orf11	NM_018164.1
AMPD3	NM_000480.1	C13orf7	NM_024546
ANAPC4	NM_013367.2	C14orf115	NM_018228.1
ANK2	NM_001148.2	C15orf2	NM_018958.1
ANKFN1	NM_153228	C17orf27	NM_020914
ANKRD11	NM_013275	C17orf46	NM_152343
ANKRD26	NM_014915	C17orf49	NM_174893
APBB2	NM_173075	C18orf4	NM_032160.1
APC	NM_000038.2	C1QR1	NM_012072.2
APG5L	NM_004849.1	C20orf23	NM_024704.3
		C21orf18	NM_017438.1
		C21orf29	NM_144991.2
		C21orf88	NM_153754
		C2orf10	NM_194250.1
		C2orf16	NM_032266
		C2orf33	NM_020194.4
		C4BPA	NM_000715.2
		C4orf15	NM_024511
		C6orf191	NM_001010876
		C6orf29	NM_025257.1
		C8B	NM_000066
		C9orf21	NM_153698
		Cab45	NM_016547.1
		CACNA1A	NM_000068
		CACNA1B	NM_000718
		CACNA2D3	NM_018398
		CACNB1	NM_199247.1
		CACNB2	NM_201596.1
		CAD	NM_004341.3
		CAPN10	NM_023086.1
		CAPN13	NM_144575
		CAPN6	NM_014289.2
		CARD12	NM_021209
		CBFA2T3	NM_005187.4
		CCAR1	NM_018237.2
		CCNB3	NM_033031.1
		CD109	NM_133493.1
		CD248	NM_020404.2
		CD99L2	NM_134445.1
		CDC14A	NM_003672.2
		CDH13	NM_001257
		CDH18	NM_004934.2
		CDH23	NM_022124
		CDH6	NM_004932.2
		CDKL5	NM_003159.1
		CDO1	NM_001801.1
		CDS1	NM_001263.2
		CEACAM20	NM_198444
		CENPF	NM_016343
		CENPH	NM_022909.3
		CENTB1	NM_014716.2
		CENTB2	NM_012287
		CENTD3	NM_022481.4
		CGI-14	NM_015944.2
		CHD7	NM_017780
		CHD8	NM_020920
		CHL1	NM_006614.2
		CHR415SYT	NM_001014372
		CHST8	NM_022467.3
		CINP	NM_032630.2
		CIR	NM_004882.3
		CLIC2	NM_001289.3
		CLSTN2	NM_022131.1
		CLSTN3	NM_014718.2
		CMKOR1	NM_020311.1
		CNKSR2	NM_014927.2
		CNOT6L	NM_144571
		CNTN1	NM_001843.2
		CNTN4	NM_175613.1
		COL12A1	NM_004370

[0510]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
COL3A1	NM_000090.2	DPEP1	NM_004413.1	FLJ10665	NM_018173.1
COL4A6	NM_001847.1	DPP10	NM_020868	FLJ10996	NM_019044.2
CORO1B	NM_020441.1	DPYSL2	NM_001386.3	FLJ11000	NM_018295.1
CORO2B	NM_006091.1	DSCAML1	NM_020693.2	FLJ12770	NM_032174.3
CPAMD8	NM_015692	DSTN	NM_006870.2	FLJ13305	NM_032180
CPE	NM_001873.1	DTNB	NM_183361	FLJ14803	NM_032842
CPO	NM_173077.1	DUSP21	NM_022076.2	FLJ16171	NM_001004348
CRB1	NM_201253.1	DUX4C	NM_001023569	FLJ16542	NM_001004301
CRNKL1	NM_016652	EDA	NM_001399.3	FLJ20294	NM_017749
CSDA	NM_003651.3	EDD1	NM_015902	FLJ20729	NM_017953.2
CSE1L	NM_001316.2	EFS	NM_005864.2	FLJ21019	NM_024927.3
CSMD1	NM_033225	EIF2S2	NM_003908.2	FLJ21986	NM_024913
CSMD3	NM_198123.1	EIF4G1	NM_198241.1	FLJ22679	NM_032227.1
CSNK1A1L	NM_145203.2	EML1	NM_004434	FLJ25477	NM_199138.1
CTCFL	NM_080618.2	EML2	NM_012155.1	FLJ32252	NM_182510
CTEN	NM_032865.3	EN1	NM_001426.2	FLJ32312	NM_144709.1
CTNNA1	NM_001903	ENPP2	NM_006209.2	FLJ33534	NM_182586.1
CTNND2	NM_001332.2	EPHA3	NM_005233.3	FLJ34633	NM_152365.1
CTSH	NM_004390.2	EPHA4	NM_004438.3	FLJ34922	NM_152270.2
CUBN	NM_001081.2	EPHA7	NM_004440.2	FLJ35834	NM_178827.3
CUTL1	NM_001913.2	EPHB1	NM_004441	FLJ36119	NM_153254.1
CX40.1	NM_153368.1	EPHB6	NM_004445.1	FLJ38964	NM_173527
CXorf53	NM_024332	ERCC6	NM_000124.1	FLJ40142	NM_207435.1
CYP4F8	NM_007253	ESSPL	NM_183375	FLJ42418	NM_001001695
DACT1	NM_016651.4	ETAA16	NM_019002.2	FLJ43339	NM_207380.1
DBC1	NM_014618.1	ETFDH	NM_004453.1	FLJ43980	NM_001004299
DCC	NM_005215.1	EVC2	NM_147127.2	FLJ44653	NM_001001678
DCHS1	NM_003737.1	EVL	NM_016337.1	FLJ45273	NM_198461.1
DDEFL1	NM_017707.2	EYA4	NM_004100.2	FLJ46082	NM_207417.1
DDHD2	NM_015214	EZH2	NM_004456.3	FLJ46154	NM_198462.1
DDI1	NM_001001711	F5	NM_000130.2	FLNC	NM_001458
DDIT3	NM_004083.3	F8	NM_000132	FMN2	NM_020066
DDN	NM_015086	FAM102B	NM_001010883	FN1	NM_002026.2
DDX53	NM_182699	FAM19A5	NM_015381	FNDC1	NM_032532
DEFA4	NM_001925.1	FAM26A	NM_182494	FOLH1	NM_004476.1
DEFB111	NM_001037497	FAM3A	NM_021806	FRAS1	NM_025074
DENND1C	NM_024898	FAM40A	NM_033088	FRAS1	NM_032863
DEPDC2	NM_024870.2	FANCG	NM_004629.1	FRMPD2	NM_152428.2
DGCR2	NM_005137	FAT	NM_005245	FRMPD4	NM_014728
DHRS2	NM_005794.2	FBN1	NM_000138	FRY	NM_023037
DJ167A19.1	NM_018982.3	FBN2	NM_001999	FSTL5	NM_020116.2
DKFZp761I2123	NM_031449	FBXL2	NM_012157.2	FZD4	NM_012193.2
DLG3	NM_021120.1	FBXO30	NM_032145.3	GAB4	NM_001037814
DMD	NM_004021.1	FBXW7	NM_033632.1	GABPB2	NM_016654.2
DMD	NM_004006.1	FCN1	NM_002003.2	GABRA6	NM_000811.1
DMRTA1	NM_022160.1	FCN2	NM_004108.1	GALGT2	NM_153446.1
DNAH1	NM_015512	FERD3L	NM_152898.2	GALNS	NM_000512.2
DNAH11	NM_003777	FGF13	NM_033642.1	GDAP1L1	NM_024034.3
DNAH3	NM_017539.1	FGF14	NM_175929.1	GFI1	NM_005263
DNAH8	NM_001371.1	FHOD3	NM_025135	GFI1B	NM_004188.2
DNAJC10	NM_018981	FIGN	NM_018086.1	GHRHR	NM_000823.1
DNAJC6	NM_014787	FLJ10241	NM_018035	GJA8	NM_005267
DNALI1	NM_003462.3	FLJ10404	NM_019057	GLB1	NM_000404
DNAPTP6	NM_015535	FLJ10490	NM_018111	GLI3	NM_000168.2
DNASE1L3	NM_004944.1	FLJ10521	NM_018125.2	GLIPR1	NM_006851.1
		FLJ10560	NM_018138.1	GMCL1L	NM_022471.2

[0511]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
GNAS	NM_000516.3	KCNB2	NM_004770.2	LOC167127	NM_174914.2
GNRH1	NM_000825	KCNC4	NM_004978.2	LOC223075	NM_194300.1
GPBP1	NM_022913	KCND3	NM_004980.3	LOC388199	NM_001013638
GPR112	NM_153834	KCNH4	NM_012285.1	LOC91807	NM_182493.1
GPR124	NM_032777.6	KCNQ5	NM_019842.2	LPIN1	NM_145693.1
GPR158	NM_020752	KCNT1	NM_020822	LPPR2	NM_022737.1
GPR50	NM_004224	KCTD16	NM_020768	LRCH4	NM_002319
GPR8	NM_005286.2	KDR	NM_002253.1	LRP1	NM_002332.1
GPR87	NM_023915.2	KIAA0182	NM_014615.1	LRP2	NM_004525.1
GPX1	NM_000581	KIAA0367	NM_015225	LRRC4	NM_022143.3
GRID1	NM_017551	KIAA0415	NM_014855	LRRN6D	NM_001004432
GRID2	NM_001510.1	KIAA0528	NM_014802	LRTM2	NM_001039029
GRIK1	NM_175611	KIAA0555	NM_014790.3	LSP1	NM_001013253
GRIK3	NM_000831.2	KIAA0556	NM_015202	LZTS2	NM_032429.1
GRM1	NM_000838.2	KIAA0789	NM_014653	MAMDC1	NM_182830
GTF2B	NM_001514.2	KIAA0934	NM_014974.1	MAN2A2	NM_006122
GUCY1A2	NM_000855.1	KIAA1078	NM_203459.1	MAP1B	NM_005909.2
HAPIP	NM_003947.1	KIAA1185	NM_020710.1	MAP2	NM_002374.2
HAPLN1	NM_001884.2	KIAA1285	NM_015694	MAP2K7	NM_145185
HAT1	NM_003642.1	KIAA1409	NM_020818.1	MAPK8IP2	NM_012324
HBXIP	NM_006402.2	KIAA1468	NM_020854.2	MARLIN1	NM_144720.2
HCAP-G	NM_022346.2	KIAA1529	NM_020893	MAST1	NM_014975
HDC	NM_002112.1	KIAA1727	NM_033393	MCF2L2	NM_015078.2
HECTD1	NM_015382	KIAA1875	NM_032529	MCM3AP	NM_003906.3
HIC1	NM_006497	KIAA2022	NM_001008537	MCP	NM_172350.1
HIST1H1B	NM_005322.2	KIF13A	NM_022113	MCRS1	NM_006337.3
HIST1H1E	NM_005321.2	KL	NM_004795.2	MED12L	NM_053002
HIST1H2BM	NM_003521.2	KLF5	NM_001730.2	MEF2C	NM_002397
HIVEP1	NM_002114	KLRF1	NM_016523	MEGF6	NM_001409
HIVEP3	NM_024503.1	KRAS	NM_004985.3	MET	NM_000245
HK3	NM_002115.1	KRT20	NM_019010.1	MFN1	NM_033540.2
HOXC9	NM_006897.1	KRTAP10-2	NM_198693	MGC13125	NM_032725.2
HPS3	NM_032383.3	KRTAP10-8	NM_198695.1	MGC15730	NM_032880.2
HR	NM_005144.2	KSR2	NM_173598	MGC16943	NM_080663.1
HRH1	NM_000861.2	LAMA1	NM_005559	MGC20470	NM_145053
HS3ST4	NM_006040	LAMA4	NM_002290	MGC26733	NM_144992
HSPG2	NM_005529	LAMB3	NM_000228.1	MGC29671	NM_182538.3
HTR3C	NM_130770.2	LAMB4	NM_007356	MGC32124	NM_144611.2
HTR5A	NM_024012.1	LAMC1	NM_002293.2	MGC33407	NM_178525.2
HUWE1	NM_031407	LASIL	NM_031206.2	MGC33846	NM_175885
IDH1	NM_005896.2	LCN10	NM_001001712	MGC39325	NM_147189.1
IGFBP3	NM_000598.2	LCN9	NM_001001676	MGC39545	NM_203452.1
IGSF22	NM_173588	LDB1	NM_003893.3	MGC48628	NM_207491
IGSF9	NM_020789.2	LDLRAD1	NM_001010978	MGC52022	NM_198563.1
IK	NM_006083	LEF1	NM_016269.2	MGC52282	NM_178453.2
IL6ST	NM_002184.2	LGR6	NM_021636.1	MGC5242	NM_024033.1
IQSEC3	NM_015232	LIFR	NM_002310.2	MGC8685	NM_178012.3
IREM2	NM_181449.1	LIG1	NM_000234.1	MKRN3	NM_005664.1
IRS2	NM_003749.2	LIG3	NM_013975.1	MLF2	NM_005439.1
IRS4	NM_003604.1	LILRB1	NM_006669	MLL3	NM_170606.1
ISLR	NM_201526.1	LMNB2	NM_032737.2	MMP11	NM_005940.2
ITGAE	NM_002208	LMO7	NM_005358.3	MMP2	NM_004530.1
ITGB3	NM_000212.2	LOC122258	NM_145248.2	MMRN2	NM_024756.1
ITPR1	NM_002222	LOC126147	NM_145807	MN1	NM_002430
K6IRS3	NM_175068.2	LOC129531	NM_138798.1	MPO	NM_000250.1
KCNA10	NM_005549.2	LOC157697	NM_207332.1	MPP3	NM_001932

[0512]

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
MRGPRE	NM_001039165	OSBPL5	NM_145638	PRIMA1	NM_178013.1
MRPL23	NM_021134	OTOP2	NM_178160.1	PRKCE	NM_005400.2
MS4A5	NM_023945.2	OVCH1	NM_183378	PRK CZ	NM_002744.2
MTHFD1L	NM_015440.3	OVGP1	NM_002557.2	PRKD1	NM_002742.1
MUC1	NM_002456.3	OXCT1	NM_000436.2	PRKDC	NM_006904
MUC16	NM_024690	P2RX7	NM_002562.4	PRNPIP	NM_024066
MYADML	NM_207329.1	P2RY14	NM_014879.2	PRO0149	NM_014117.2
MYO18B	NM_032608	PAK6	NM_020168.3	PROL1	NM_021225
MYO1B	NM_012223.2	PANK4	NM_018216.1	PROS1	NM_000313.1
MYO1D	NM_015194	PAOX	NM_207128.1	PRPS1	NM_002764.2
MYO5C	NM_018728	PARP8	NM_024615.2	PRSS1	NM_002769.2
MYOHD1	NM_001033579	PBEF1	NM_005746.1	PRTG	NM_173814
MYR8	NM_015011	PBX4	NM_025245.1	PSMA2	NM_002787.3
NALP7	NM_139176.2	PBXIP1	NM_020524.2	PSMC5	NM_002805.4
NALP8	NM_176811.2	PCDH11X	NM_032968.2	PTEN	NM_000314
NAV3	NM_014903	PCDHA9	NM_014005	PTPRD	NM_130391.1
NBEA	NM_015678	PCDHGA7	NM_032087	PTPRH	NM_002842
NCDN	NM_014284.1	PCDHGB4	NM_032098	PTPRN2	NM_002847.2
NCR1	NM_004829.3	PCP4	NM_006198	PTPRS	NM_130853.1
NDST3	NM_004784.1	PCSK2	NM_002594.2	PTPRU	NM_005704.2
NDUFA1	NM_004541.2	PDE11A	NM_016953	PTPRZ1	NM_002851
NEB	NM_004543	PDGFD	NM_033135.2	PZP	NM_002864.1
NELL1	NM_006157.2	PDILT	NM_174924.1	QKI	NM_006775.1
NEUGRIN	NM_016645.1	PDZD2	NM_178140	RAB38	NM_022337.1
NF1	NM_000267.1	PDZRN3	NM_015009	RAB5C	NM_201434.1
NFATC1	NM_006162.3	PDZRN4	NM_013377.2	RABEP1	NM_004703
NID	NM_002508.1	PEBP4	NM_144962	RALGDS	NM_006266.2
[0513]		PEG3	NM_006210.1	RAPGEF4	NM_007023
NLGN4X	NM_181332.1	PER1	NM_002616.1	RARB	NM_000965.2
NODAL	NM_018055.3	PERQ1	NM_022574	RASAL2	NM_170692.1
NOS3	NM_000603.2	PEX5L	NM_016559.1	RASGRF2	NM_006909.1
NR3C2	NM_000901.1	PF6	NM_206996.1	RASGRP1	NM_005739
NTNG1	NM_014917	PHIP	NM_017934.4	RASSF2	NM_170774.1
NUP210	NM_024923	PHKB	NM_000293.1	RASSF4	NM_032023.3
NUP210L	NM_207308	PIGO	NM_032634.2	RAVER2	NM_018211
OBSCN	NM_052843.1	PIK3CA	NM_006218	RB1CC1	NM_014781
ODZ1	NM_014253.1	PIK3R5	NM_014308.1	RBM10	NM_005676.3
OLFM2	NM_058164.1	PKHD1	NM_138694.2	RBP3	NM_002900.1
OMA1	NM_145243.2	PKHD1L1	NM_177531	RCN1	NM_002901.1
OR10G3	NM_001005465	PKNOX1	NM_004571.3	RDH13	NM_138412
OR13F1	NM_001004485	PLA2G4B	NM_005090	RELN	NM_005045
OR1E2	NM_003554.1	PLA2G4D	NM_178034	RET	NM_020975.2
OR2T33	NM_001004695	PLB1	NM_153021	REV3L	NM_002912.1
OR2T34	NM_001001821	PLCG2	NM_002661	RFC4	NM_181573.1
OR4A16	NM_001005274	PLEC1	NM_201378	RHEB	NM_005614.2
OR4K14	NM_001004712	PLXND1	NM_015103	RHPN1	NM_052924
OR51E1	NM_152430	PNLIPRP2	NM_005396	RIC3	NM_024557.2
OR51T1	NM_001004759	PNMA3	NM_013364	RIMBP2	NM_015347
OR5H6	NM_001005479	PNPLA1	NM_001039725	RIMS2	NM_014677
OR5J2	NM_001005492	PPM1F	NM_014634.2	RNF182	NM_152737.1
OR5K1	NM_001004736	PPP1R12A	NM_002480	RNF31	NM_017999
OR6C1	NM_001005182	PQBP1	NM_005710.1	RNPEPL1	NM_018226.2
OR6C6	NM_001005493	PQLC1	NM_025078.3	ROBO1	NM_002941
OR6C75	NM_001005497	PRDM9	NM_020227	ROBO2	NM_002942
OR8K3	NM_001005202	PRF1	NM_005041.3	RORA	NM_002943.2
OSBP	NM_002556.2	PRG2	NM_002728.4	RPA3	NM_002947.2
OSBPL5	NM_020896				

基因符号	登录号	基因符号	登录号	基因符号	登录号
RPAP1	NM_015540.2	SNRPB2	NM_198220.1	TRIM3	NM_033278.2
RPL6	NM_000970.2	SNTG2	NM_018968	TRIM71	NM_001039111
RPS6KB1	NM_003161.1	SNX5	NM_152227.1	TRMT5	NM_020810
RREB1	NM_001003699	SNX8	NM_013321.1	TSKS	NM_021733.1
RTN4	NM_207521.1	SOCS6	NM_004232.2	TSN	NM_004622
RUNX1T1	NM_175634.1	SORL1	NM_003105.3	TSP-NY	NM_032573.3
RYR2	NM_001035	SPOCK3	NM_016950	TSPYL5	NM_033512
SACS	NM_014363.3	SPTBN2	NM_006946.1	TTID	NM_006790.1
SALL2	NM_005407	ST8SIA4	NM_005668.3	TTL3	NM_015644.1
SALL3	NM_171999.1	STAB1	NM_015136	TTN	NM_133378
SCN10A	NM_006514	STAM	NM_003473.2	TTYH2	NM_032646
SCN1A	NM_006920	STK32C	NM_173575.2	TXLNB	NM_153235
SCN3B	NM_018400.2	STMN4	NM_030795.2	TYSND1	NM_173555
SCN7A	NM_002976	STX17	NM_017919.1	UBE3C	NM_014671
SCNN1B	NM_000336.1	SUHW4	NM_001002843	UGDH	NM_003359.1
SCNN1G	NM_001039.2	SYNE1	NM_182961.1	UHRF2	NM_152896.1
SDBCAG84	NM_015966.2	SYNPO	NM_007286.3	UNC13B	NM_006377.2
SDCBP2	NM_080489.2	SYT9	NM_175733.2	UNC84B	NM_015374.1
SDK1	NM_152744	SYTL2	NM_206927	UNQ689	NM_212557.1
SEC24B	NM_006323	T3JAM	NM_025228.1	UQCRC2	NM_003366.1
SEC8L1	NM_021807.2	TAF1L	NM_153809	USP28	NM_020886
SEMA3D	NM_152754	TAF2	NM_003184	USP32	NM_032582
SERPINA3	NM_001085	TAIP-2	NM_024969.2	USP52	NM_014871.2
SETBP1	NM_015559.1	TA-KRP	NM_032505.1	UTP14C	NM_021645
SEZ6	NM_178860	TBC1D2B	NM_015079	UTX	NM_021140.1
SF3A1	NM_005877.3	TBX1	NM_005992.1	VEST1	NM_052958.1
SFMBT2	NM_001029880	TBX15	NM_152380	VIM	NM_003380.1
SFRS6	NM_006275.4	TBX22	NM_016954.2	VPS13A	NM_033305.1
SGEF	NM_015595	TCEB3B	NM_016427.2	WAC	NM_016628.2
SH3TC1	NM_018986.2	TCERG1L	NM_174937.1	WDR19	NM_025132
SHANK1	NM_016148.1	TCF3	NM_003200.1	WDR49	NM_178824.3
SHQ1	NM_018130	TCF7L2	NM_030756.1	WNK1	NM_018979.1
SIGLEC7	NM_014385.1	TCFL5	NM_006602.2	WNT16	NM_016087.2
SKIP	NM_030623	TCOF1	NM_000356.1	WNT8B	NM_003393.2
SKIV2L	NM_006929.3	TFEC	NM_012252.1	WRN	NM_000553.2
SLB	NM_015662.1	TFG	NM_006070.3	XKR3	NM_175878
SLC11A2	NM_000617.1	TGFBR2	NM_003242.3	XPO4	NM_022459
SLC12A5	NM_020708.3	TGM2	NM_004613.2	XRCC1	NM_006297.1
SLC12A7	NM_006598	TGM3	NM_003245	YEATS2	NM_018023
SLC1A7	NM_006671.3	THAP9	NM_024672.2	ZAN	NM_173059
SLC22A15	NM_018420	THRAP1	NM_005121	ZBTB8	NM_144621.2
SLC22A9	NM_080866.2	TIAM1	NM_003253.1	ZD52F10	NM_033317.2
SLC26A10	NM_133489.1	TLR8	NM_138636.2	ZDHHC7	NM_017740.1
SLC29A1	NM_004955.1	TLR9	NM_017442.2	ZFHX1B	NM_014795.2
SLC33A1	NM_004733.2	TM7SF4	NM_030788.2	ZFHX4	NM_024721
SLC37A4	NM_001467	TMEM132B	NM_052907	ZFPM2	NM_012082
SLC39A7	NM_006979	TMEM16B	NM_020373	ZNF155	NM_198089.1
SLC4A9	NM_031467	TMPRSS4	NM_019894	ZNF217	NM_006526.2
SLCO1A2	NM_134431.1	TNFRSF9	NM_001561.4	ZNF232	NM_014519.2
SLCO1B3	NM_019844.1	TNN	NM_022093	ZNF235	NM_004234
SLITRK4	NM_173078.2	TNNI3K	NM_015978.1	ZNF262	NM_005095.2
SLITRK6	NM_032229	TOP2A	NM_001067	ZNF291	NM_020843
SMAD2	NM_005901.2	TP53	NM_000546.2	ZNF43	NM_003423.1
SMAD3	NM_005902.2	TP53BP1	NM_005657.1	ZNF435	NM_025231.1
SMAD4	NM_005359.3	TPX2	NM_012112.4	ZNF442	NM_030824.1
SMTN	NM_006932.3	TREX2	NM_080701	ZNF471	NM_020813.1

[0514]

	基因符号	登录号
	ZNF480	NM_144684.1
	ZNF521	NM_015461
	ZNF536	NM_014717
	ZNF540	NM_152606.2
	ZNF560	NM_152476.1
	ZNF568	NM_198539
[0515]	ZNF572	NM_152412.1
	ZNF582	NM_144690
	ZNF624	NM_020787.1
	ZNF659	NM_024697.1
	ZNF714	NM_182515
	ZNHIT1	NM_006349.2
	ZNRF4	NM_181710
	ZSCAN5	NM_024303.1
	ZZZ3	NM_015534.3

[0516] 注:基因符号是Entrez Gene分配的标准符号 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。登录号“NM\_XXXX”是美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 唯一地分配给每个基因的 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>)。

## 序列表

<110>	总医院有限公司 (The General Hospital Corporation)	
<120>	微泡在医学疾病和病况的诊断、预后以及治疗中的用途	
<130>	PW50032NPA-2	
<160>	58	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	用作引物的合成DNA序列	
<400>	1	
	cgaccacttt gtcaagctca	20
<210>	2	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	用作引物的合成DNA序列	
<400>	2	
	ggtggtccag ggtcttact	20
[0001]	<210> 3	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 3	
	gagagcctcc cacagttgag	20
	<210> 4	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 4	
	tttgcagaa tctccaatc	20
	<210> 5	
	<211> 17	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 5	
	ccatgctcat sgattgg	17
	<210> 6	
	<211> 19	

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 6	
	attctritcc attggtcta	19
	<210> 7	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 7	
	gcccttctg gaaaacctaa	20
	<210> 8	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 8	
	agccaatgcc agttatgagg	20
[0002]	<210> 9	
	<211> 19	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 9	
	gaaggtgaag gtcggagtc	19
	<210> 10	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 10	
	gaagatggtg atgggatttc	20
	<210> 11	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 11	
	ccagtattga tcgggagagc	20
	<210> 12	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	12	
		ccagtattga tcgggagagc	20
	<210>	13	
	<211>	18	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	13	
		atgcgaccct ccgggacg	18
	<210>	14	
	<211>	18	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	14	
		gagtatgtgt gaaggagt	18
	<210>	15	
	<211>	25	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
[0003]	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	15	
		ggctctggag gaaaagaaag gtaat	25
	<210>	16	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	16	
		tcctccatct catagctgtc g	21
	<210>	17	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	17	
		attaaccctg ctcggtcett	20
	<210>	18	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	

	<400> 18 accctggagt tgatgtcgtc	20
	<210> 19 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 19 cgtcactggc aaatttgatg	20
	<210> 20 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 20 agtcagctc caccgact	18
	<210> 21 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
[0004]	<400> 21 gcacataccc aaacaacag	20
	<210> 22 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 22 tcccaagtta atcggaatgc	20
	<210> 23 <211> 22 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 23 caaaatggaa tctcttcaaa cg	22
	<210> 24 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 24 aacaagattt gcggtgtctt t	21

	<210> 25	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 25	
	gtggccaaga ctgtgaggat	20
	<210> 26	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 26	
	ggtggtgcag gactcatctt	20
	<210> 27	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 27	
	gaattgacaa ccctgtgttt tctc	24
[0005]	<210> 28	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 28	
	tgctgcagg aaggagtc	18
	<210> 29	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 29	
	caggccatga aggcagtagt	20
	<210> 30	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 30	
	cgggaataga actcgtcgat	20
	<210> 31	
	<211> 20	

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 31	
	tccctgggca cttgtatgat	20
	<210> 32	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 32	
	agctcgaagg gcagagaatc	20
	<210> 33	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 33	
	cttcagcact cactggctgt	20
[0006]	<210> 34	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 34	
	gttccctga gttctgttgc	20
	<210> 35	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 35	
	ccaccactc taaagcttcg	20
	<210> 36	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 36	
	gatcttggtt cgccatctgt	20
	<210> 37	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	37	
		tcacacacaa cttcagcaac c	21
	<210>	38	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	38	
		ggccaggatg aagtcgtaga	20
	<210>	39	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	39	
		acaccggctg ctctatgaat	20
	<210>	40	
	<211>	18	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
[0007]	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	40	
		aggggtccga tccagaag	18
	<210>	41	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	41	
		cagctctcca tcctctggac	20
	<210>	42	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	
	<400>	42	
		ccgtgcataa tcagcatgaa	20
	<210>	43	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	用作引物的合成DNA序列	

	<400> 43 aaactggaac ggtgaagtg	20
	<210> 44 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 44 ggcacgaagg ctcatcat	18
	<210> 45 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 45 gaagtcctt gccatcctaa	20
	<210> 46 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
[0008]	<400> 46 gctatcacct cccctgtgtg	20
	<210> 47 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 47 taggcgcgag ctaagcagga g	21
	<210> 48 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 48 gggggttgag acagccatc	19
	<210> 49 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 49 cgcgagctaa gcaggagc	19

	<210> 50	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 50	
	gtaggcacac tcaacaacg actgg	25
	<210> 51	
	<211> 16	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 51	
	agtccgctgt gagtct	16
	<210> 52	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 52	
	ccacacatct gctgaaatgg	20
[0009]	<210> 53	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 53	
	atcgacggca ctttctgagt	20
	<210> 54	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 54	
	tgtgtggcct cagatggtaa	20
	<210> 55	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 55	
	ttcatgaaga cctcacagta aaaa	24
	<210> 56	
	<211> 20	

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 56	
	tctggtgccca tccacaaaat	20
	<210> 57	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
[0010]	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 57	
	cgcagcagaa aatgcagatg	20
	<210> 58	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 用作引物的合成DNA序列	
	<400> 58	
	cacaacagac gggacaactt	20

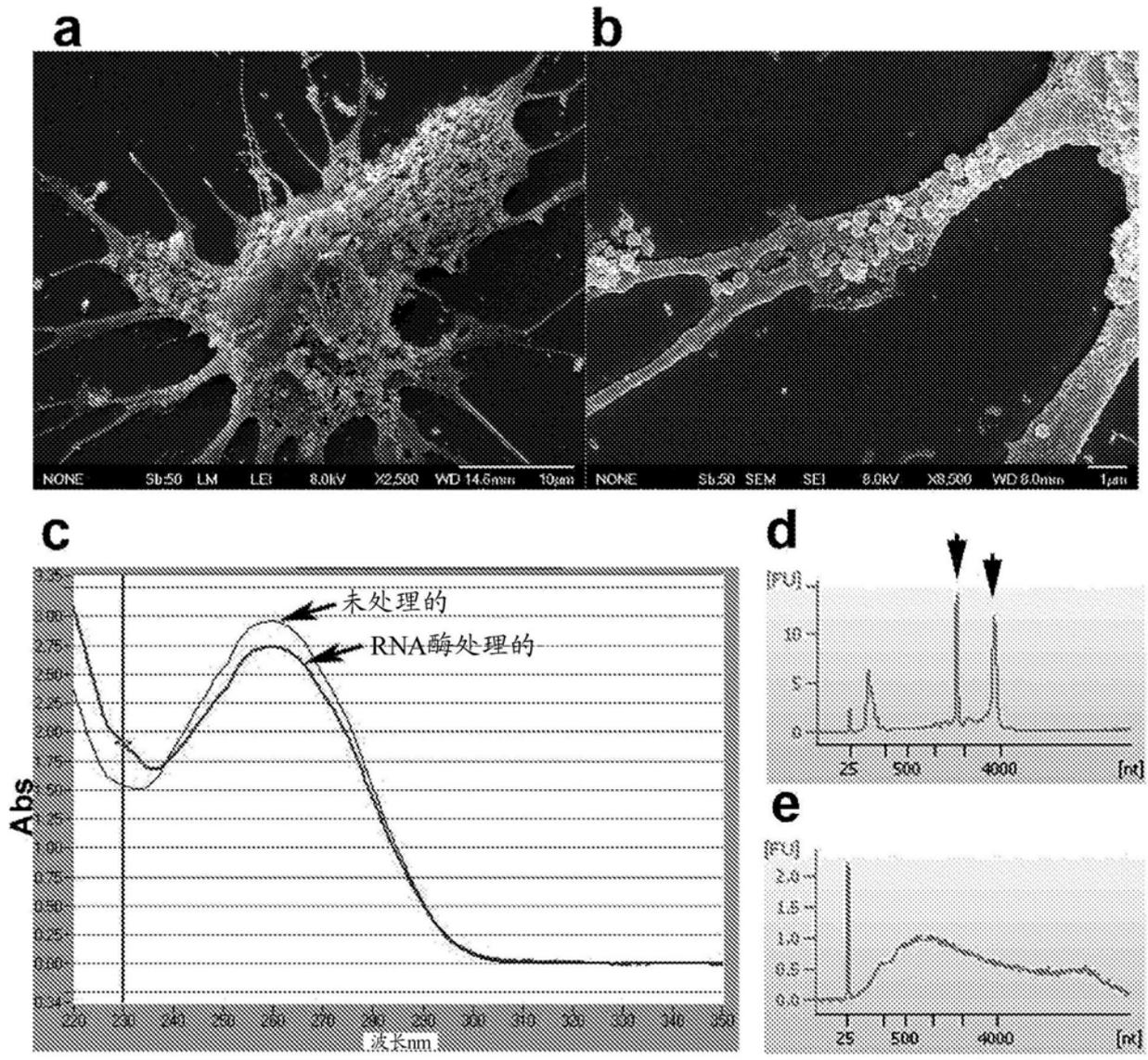
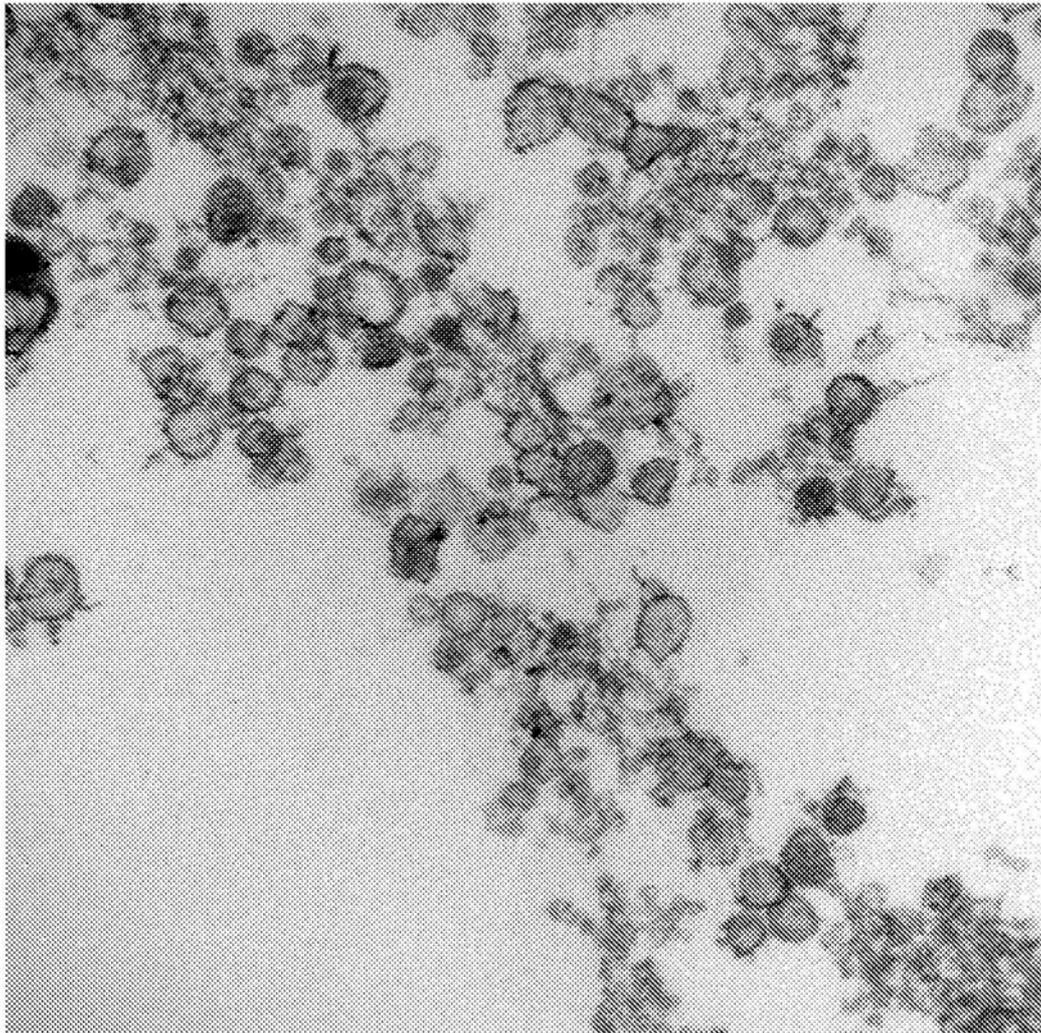


图1a-e



08-197-007.tif  
08-197  
EXO's in Fix 17/7  
Print Mag: 93500x @ 7.0 in  
10:43 08/29/08  
Microscopist: HLM

100 nm  
HV=60.0kV  
Direct Mag: 50000x

图1f

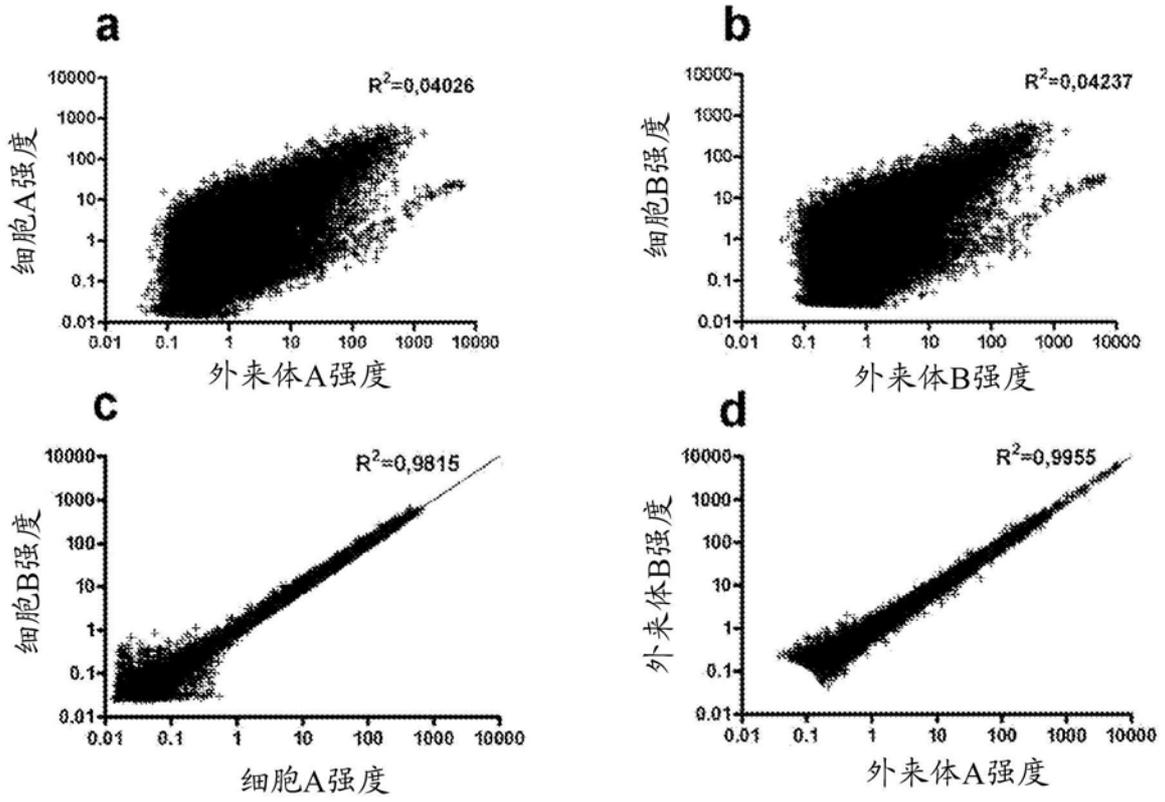


图2

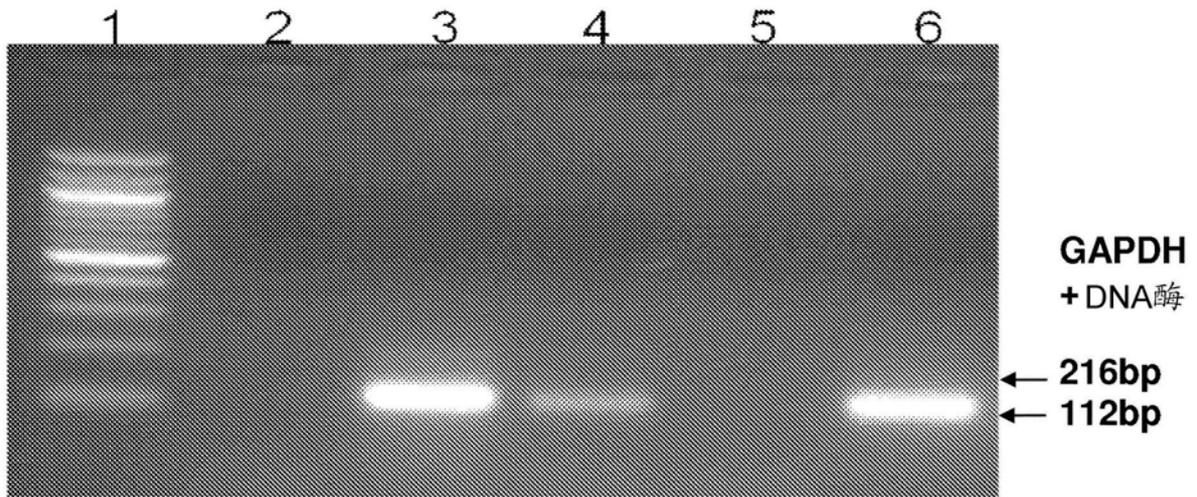


图3a

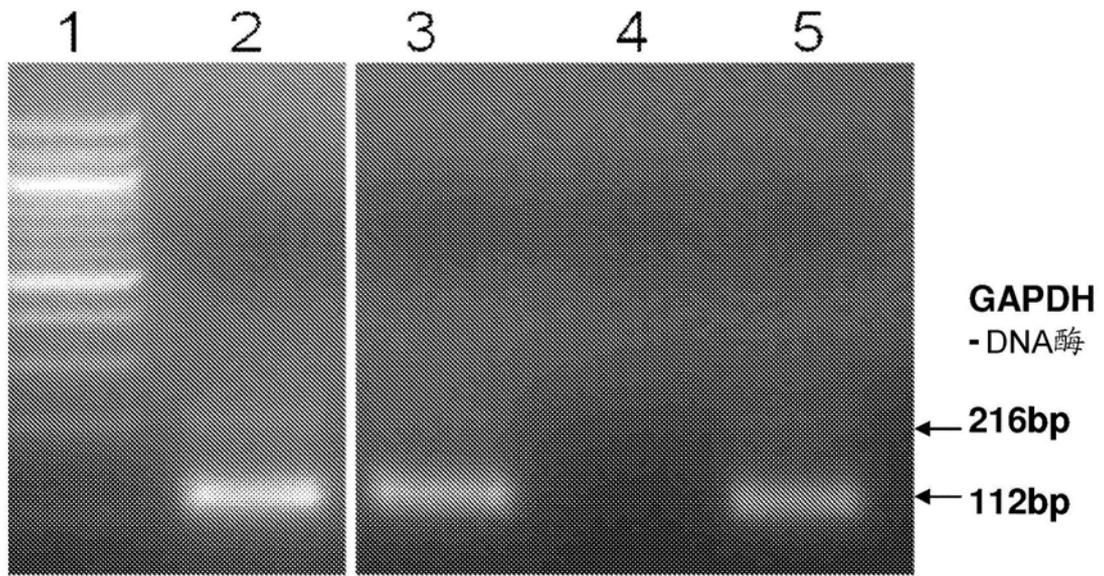


图3b

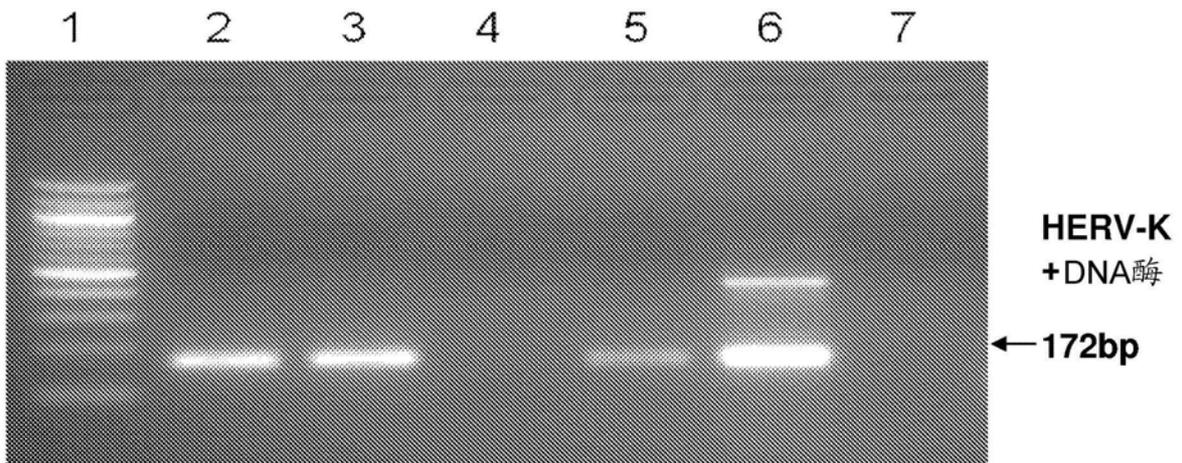


图3c

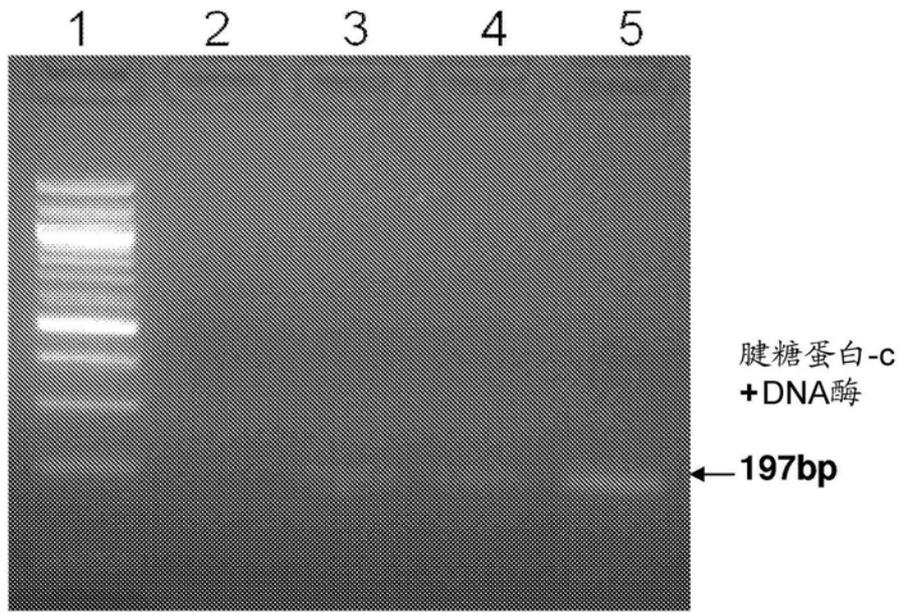


图3d

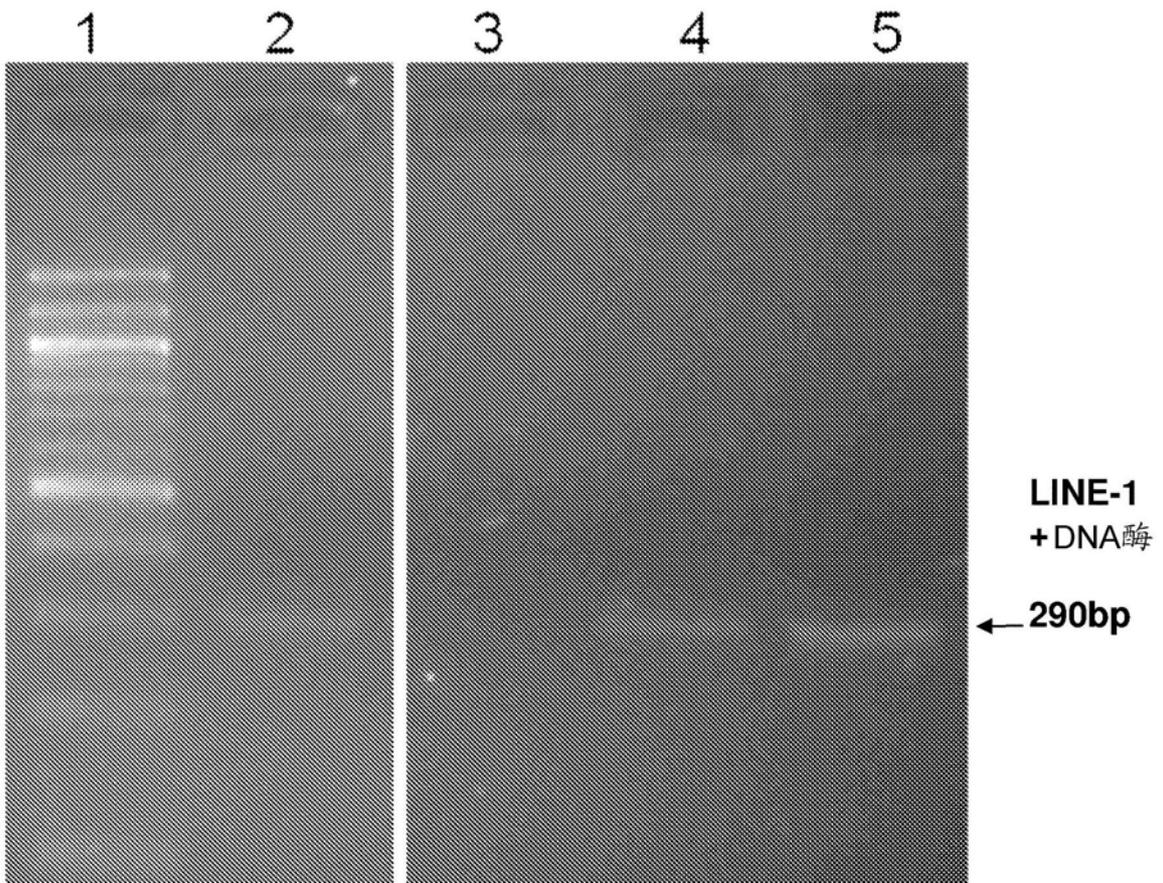


图3e

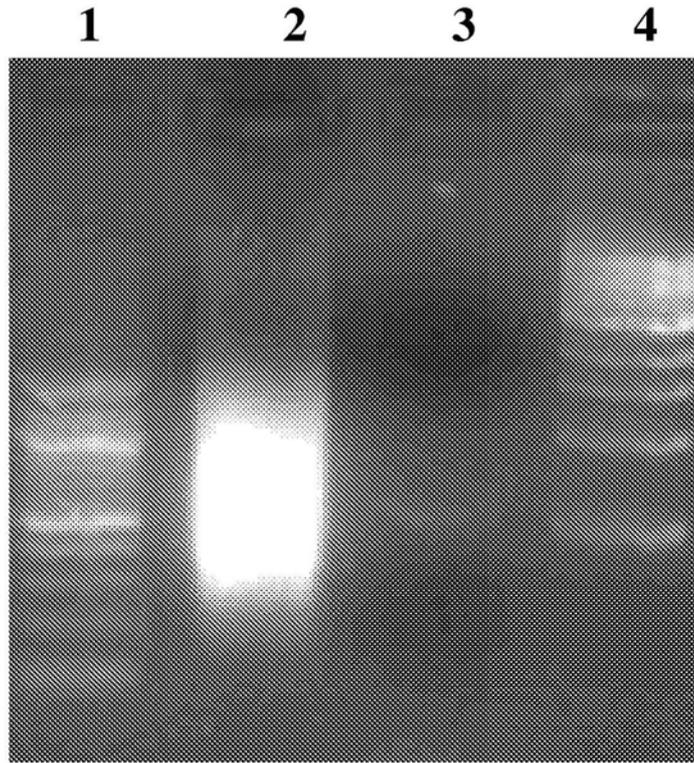


图3f

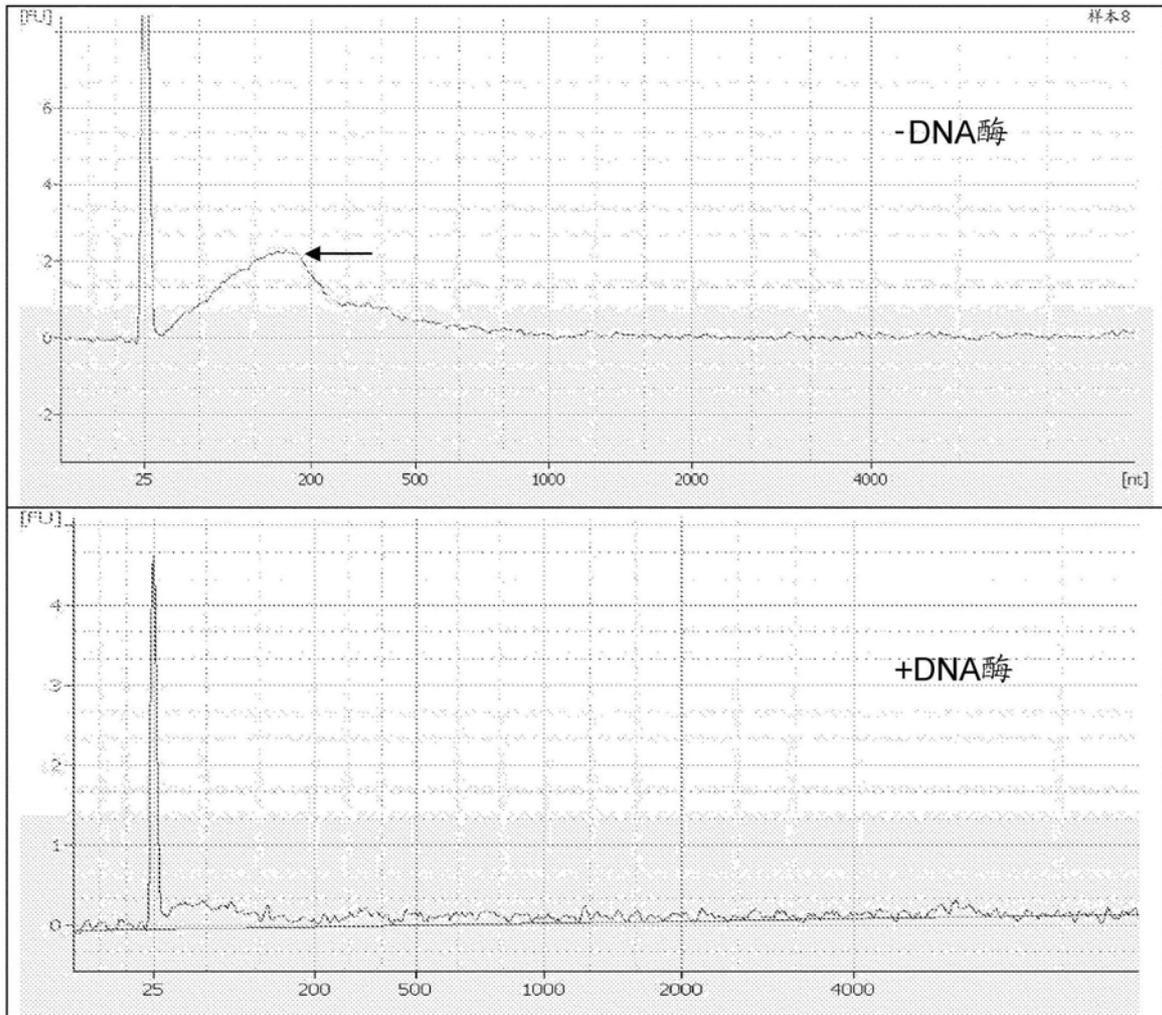


图3g

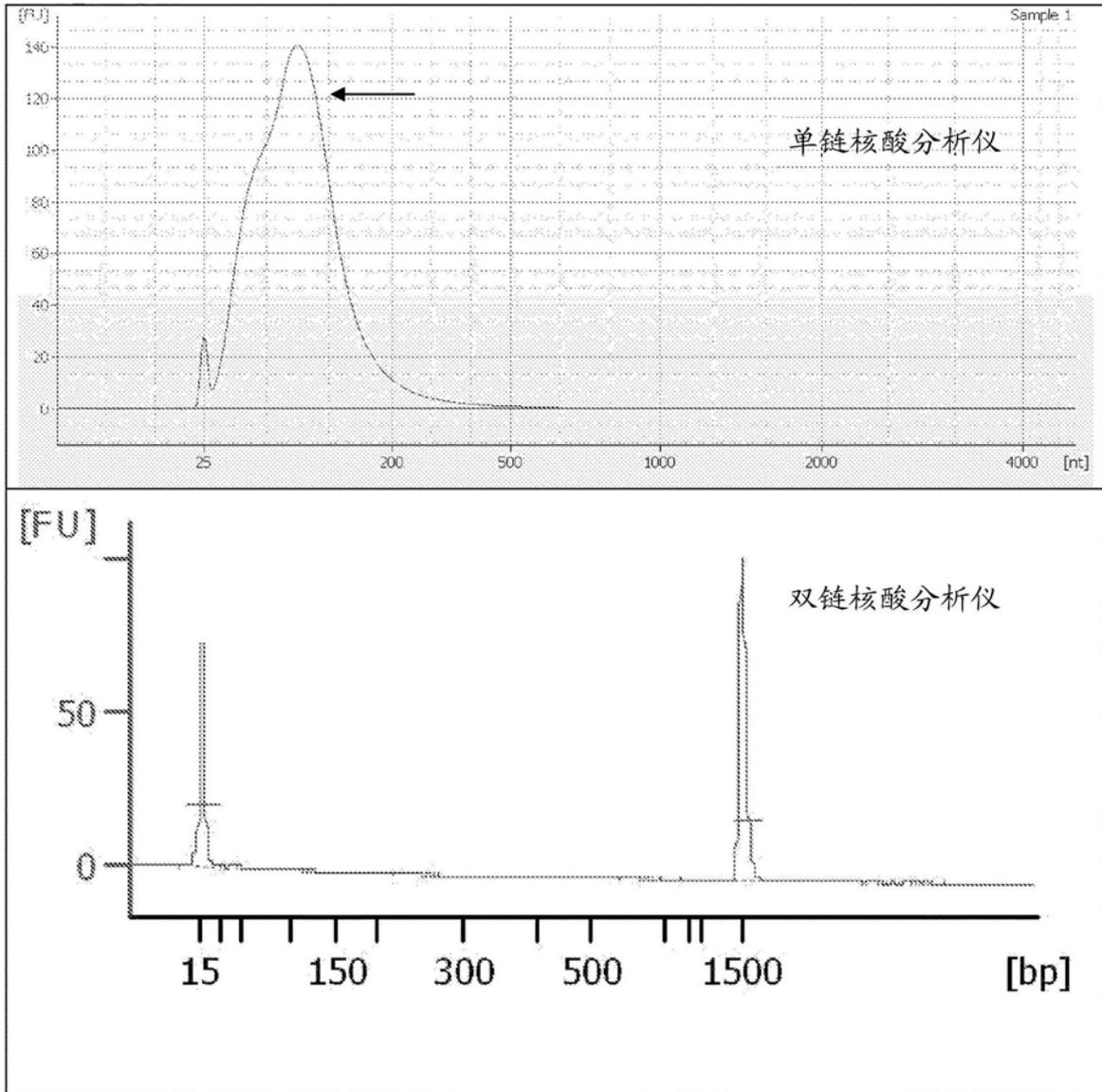


图3h

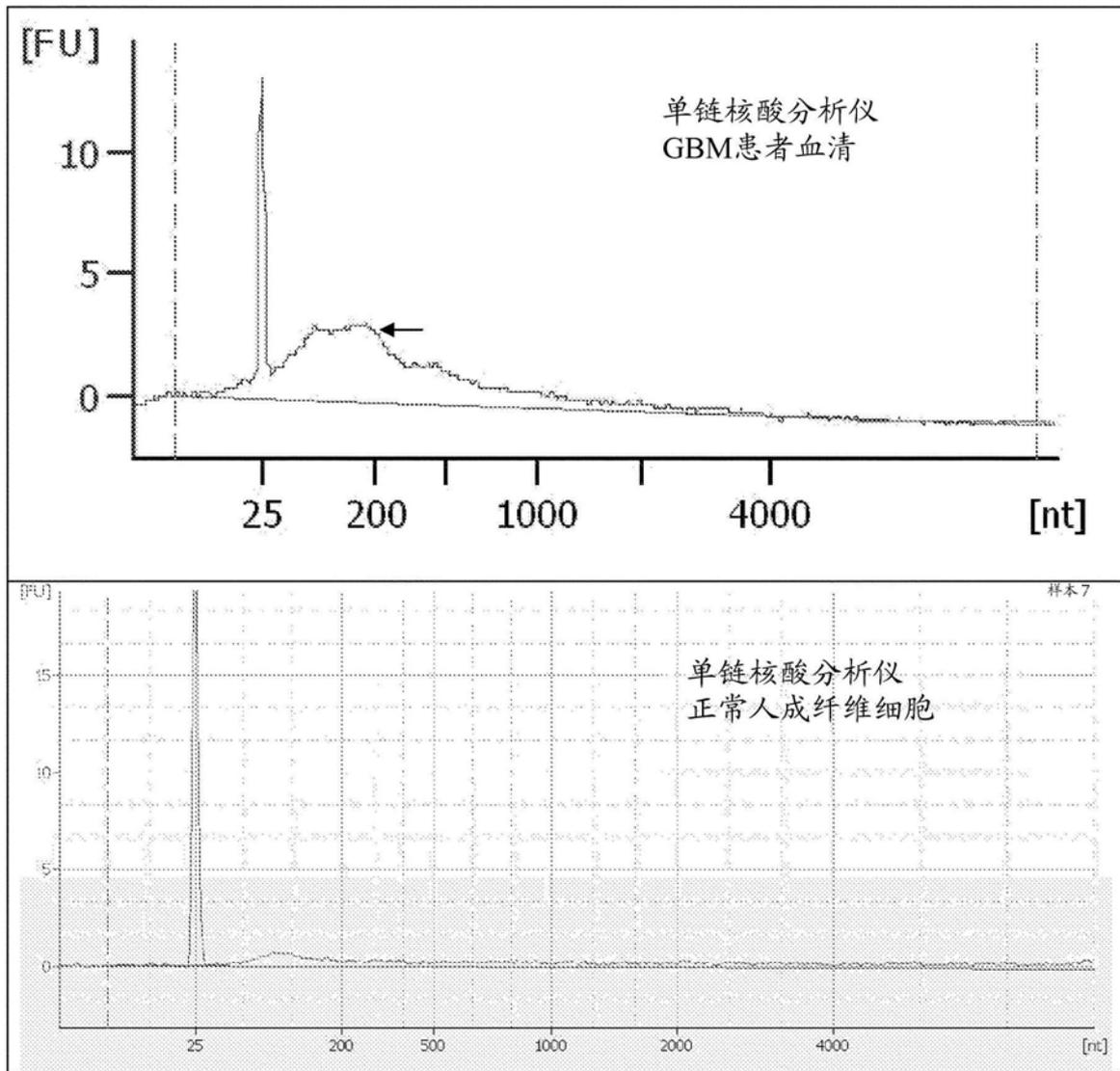


图3i

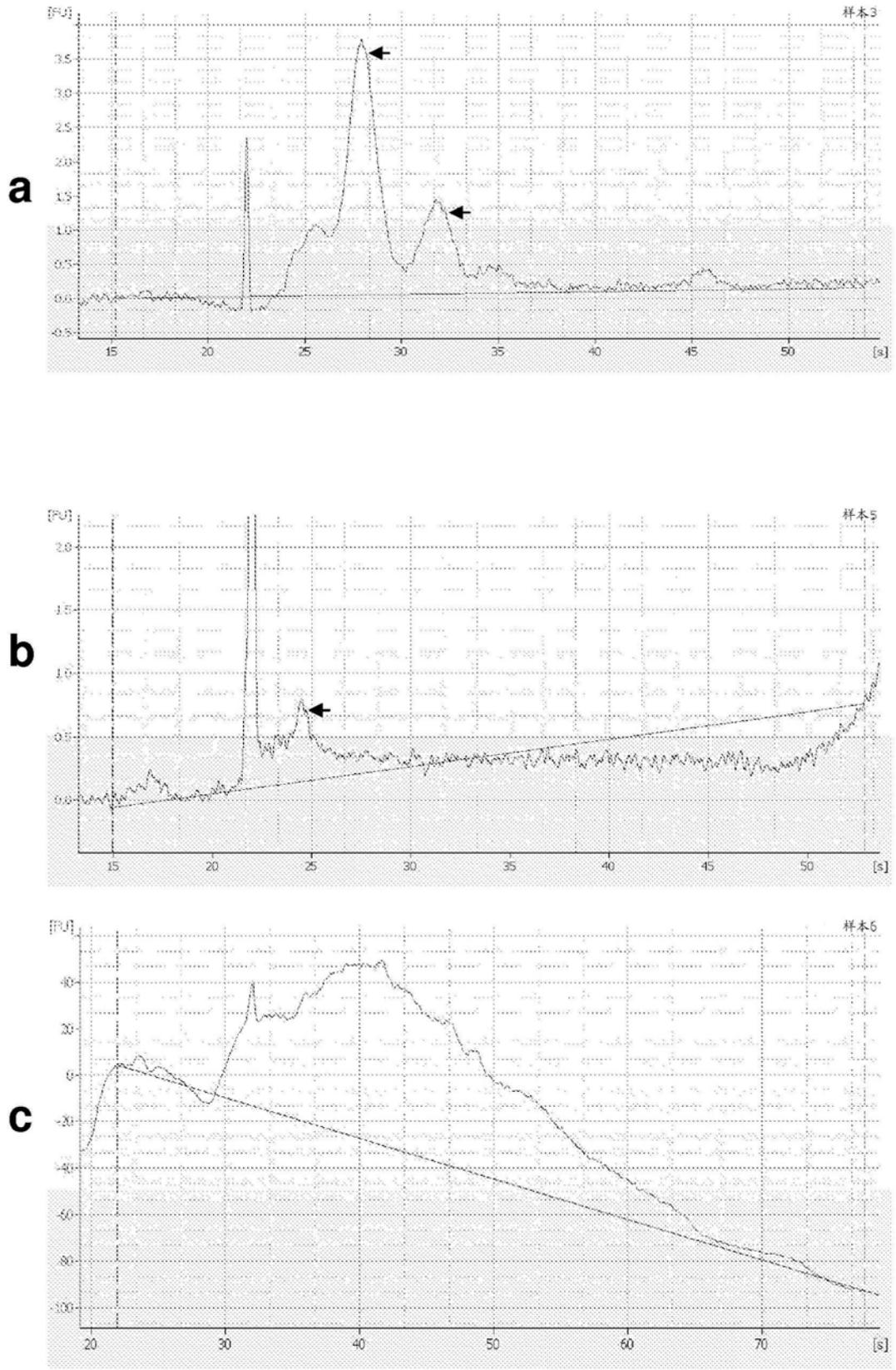


图4

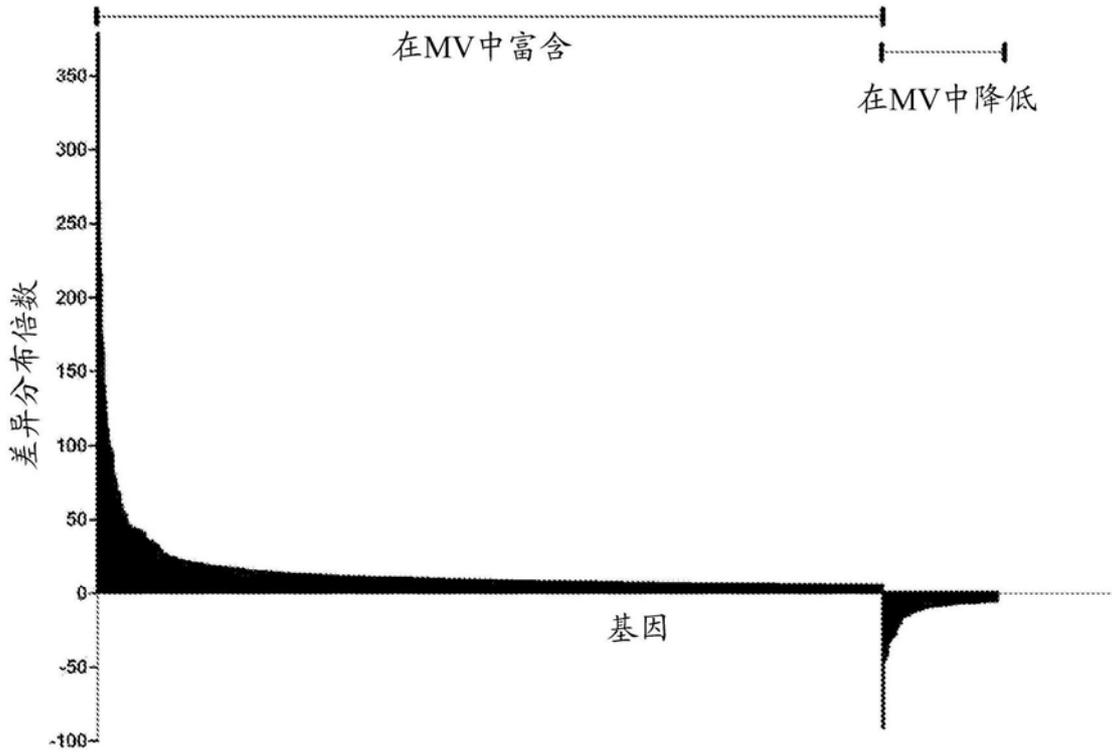


图5

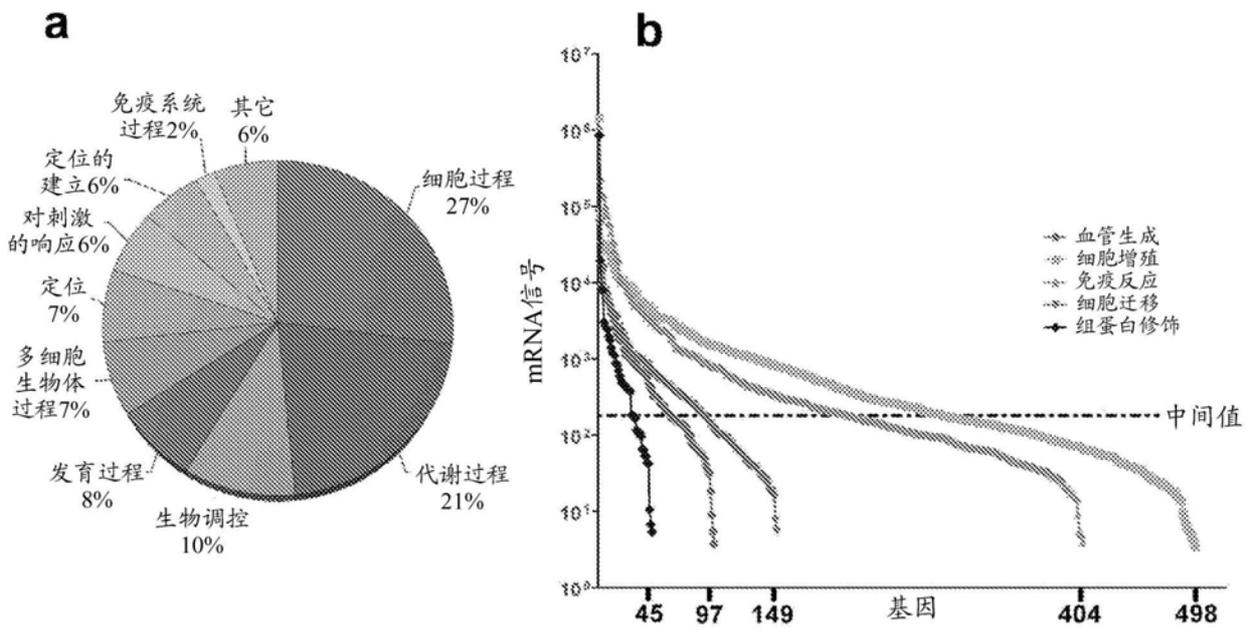


图6

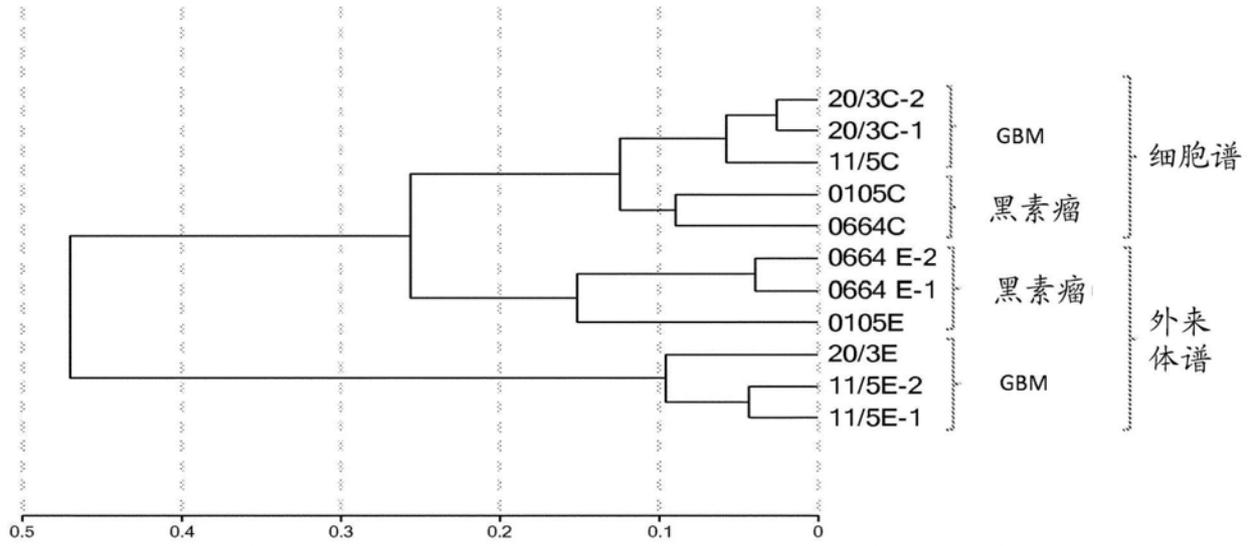


图7

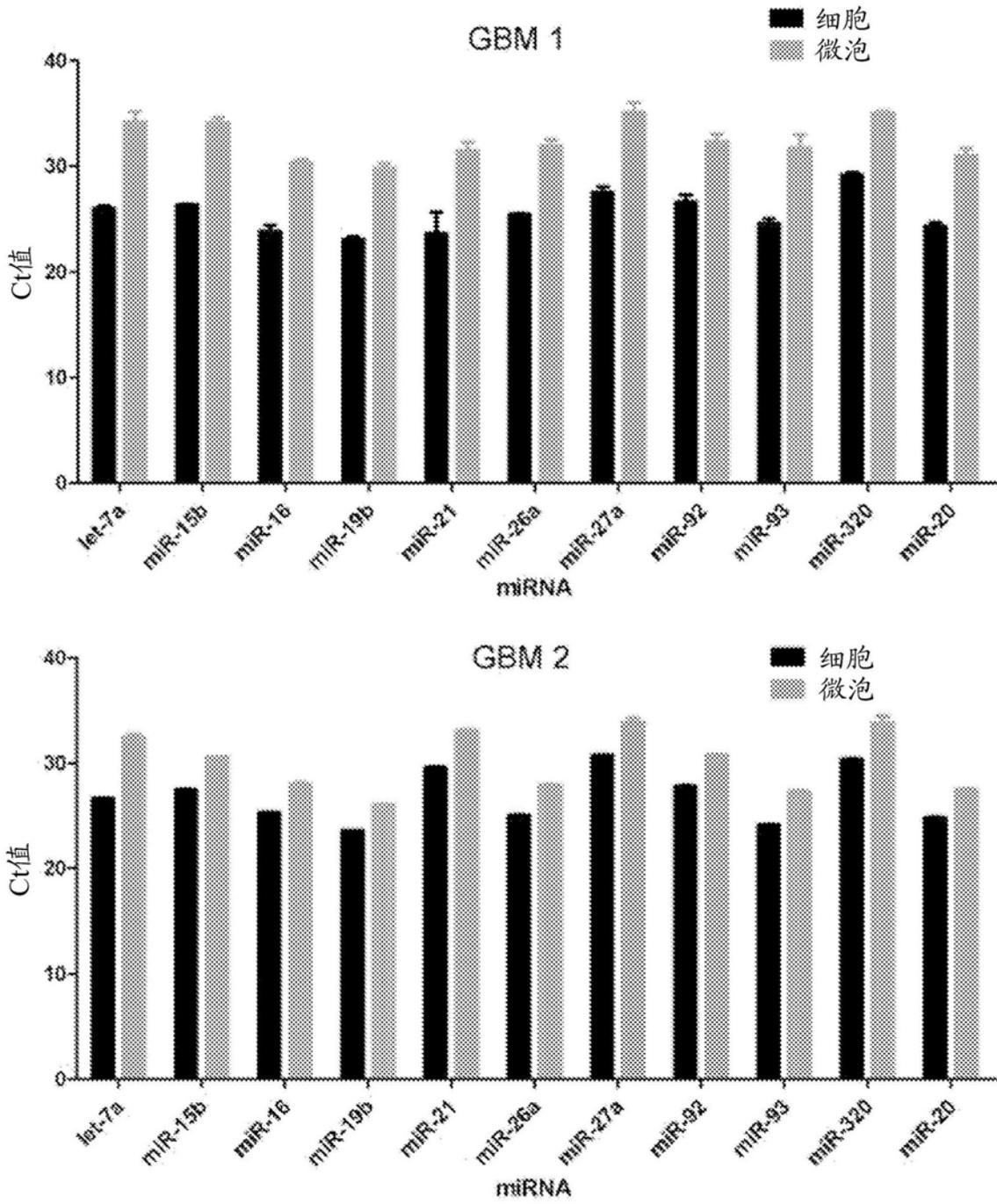


图8

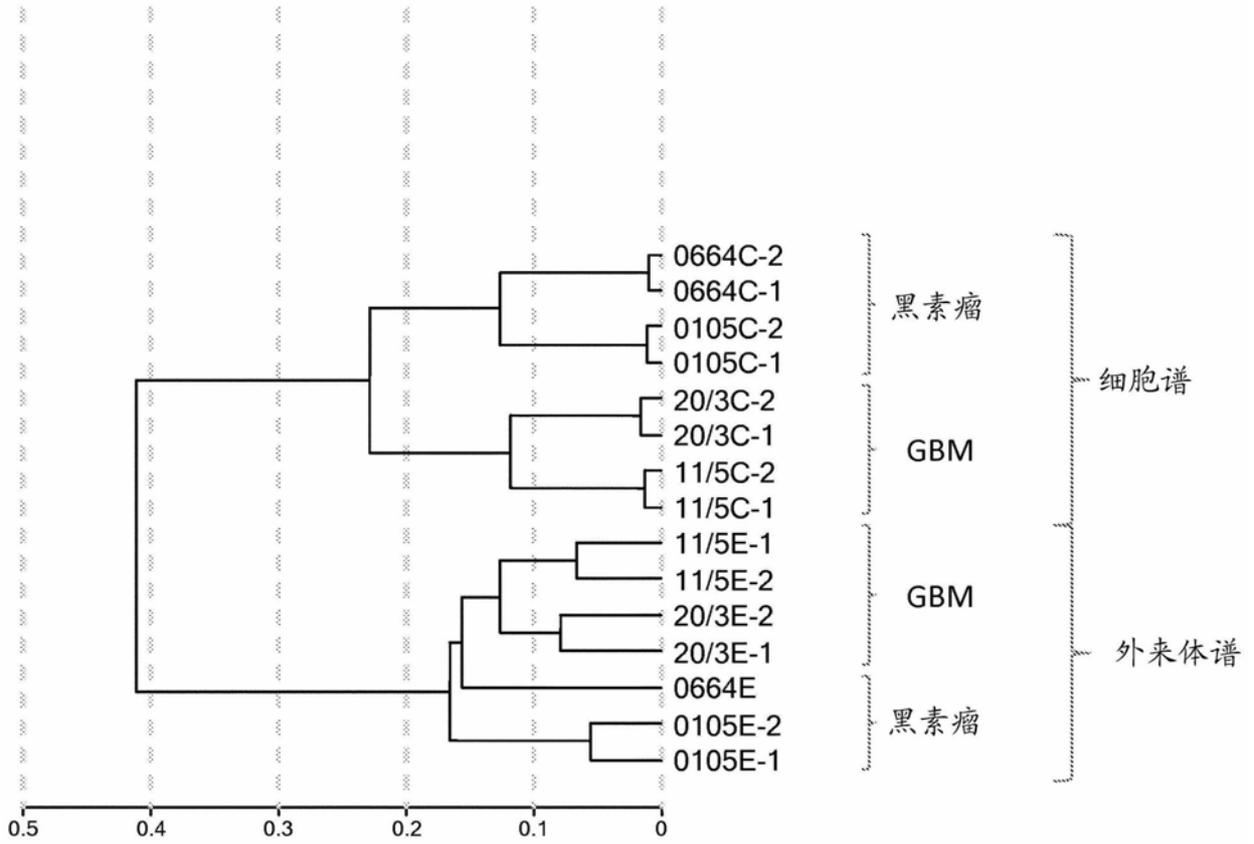


图9

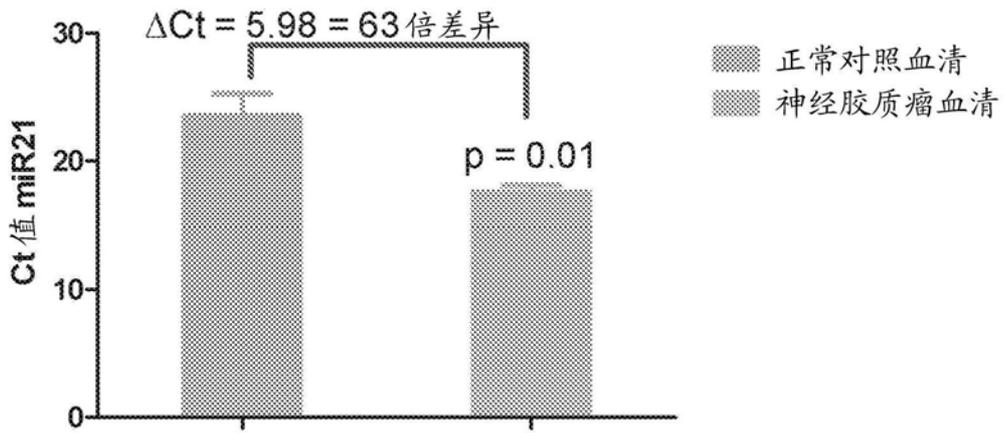


图10

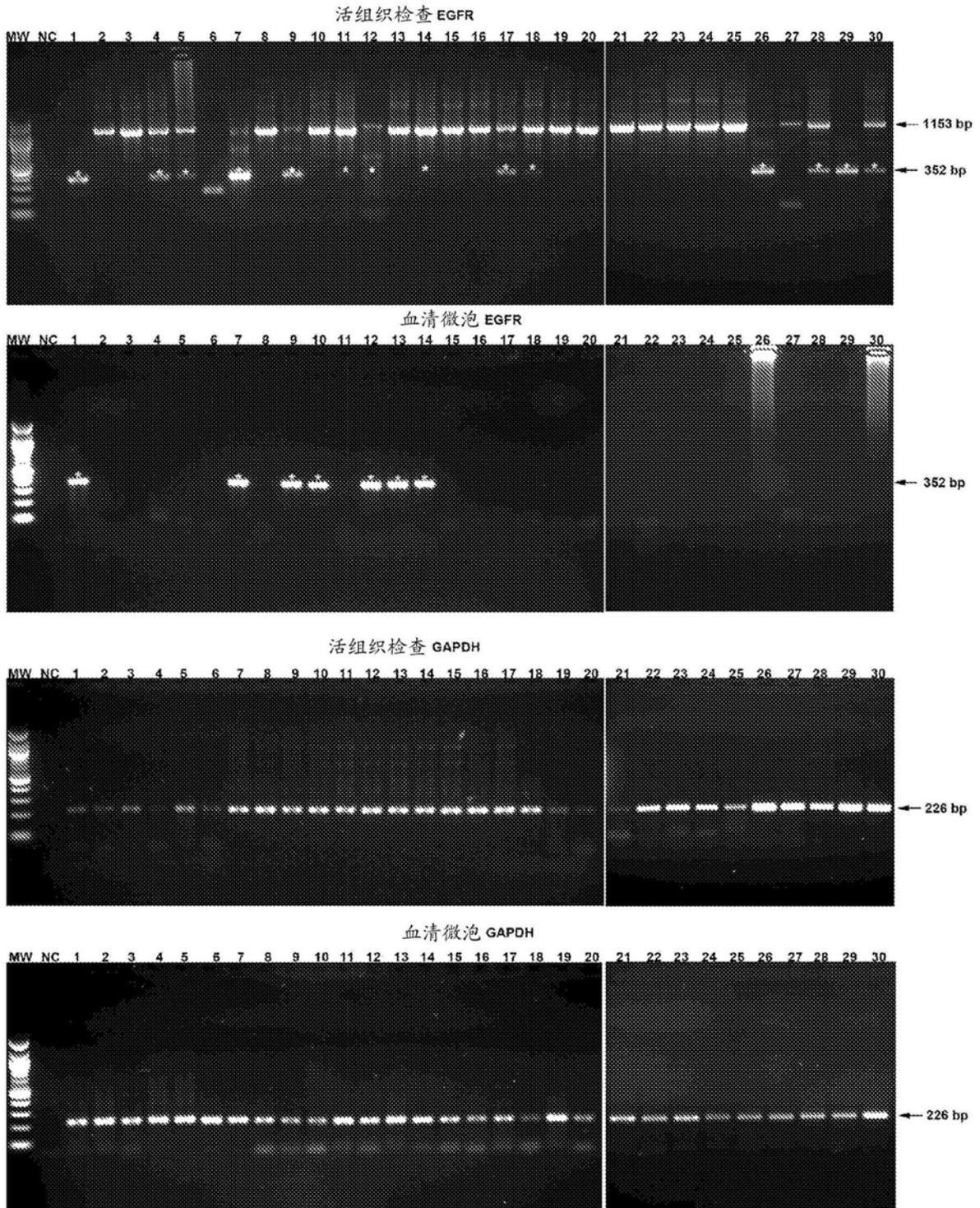


图11

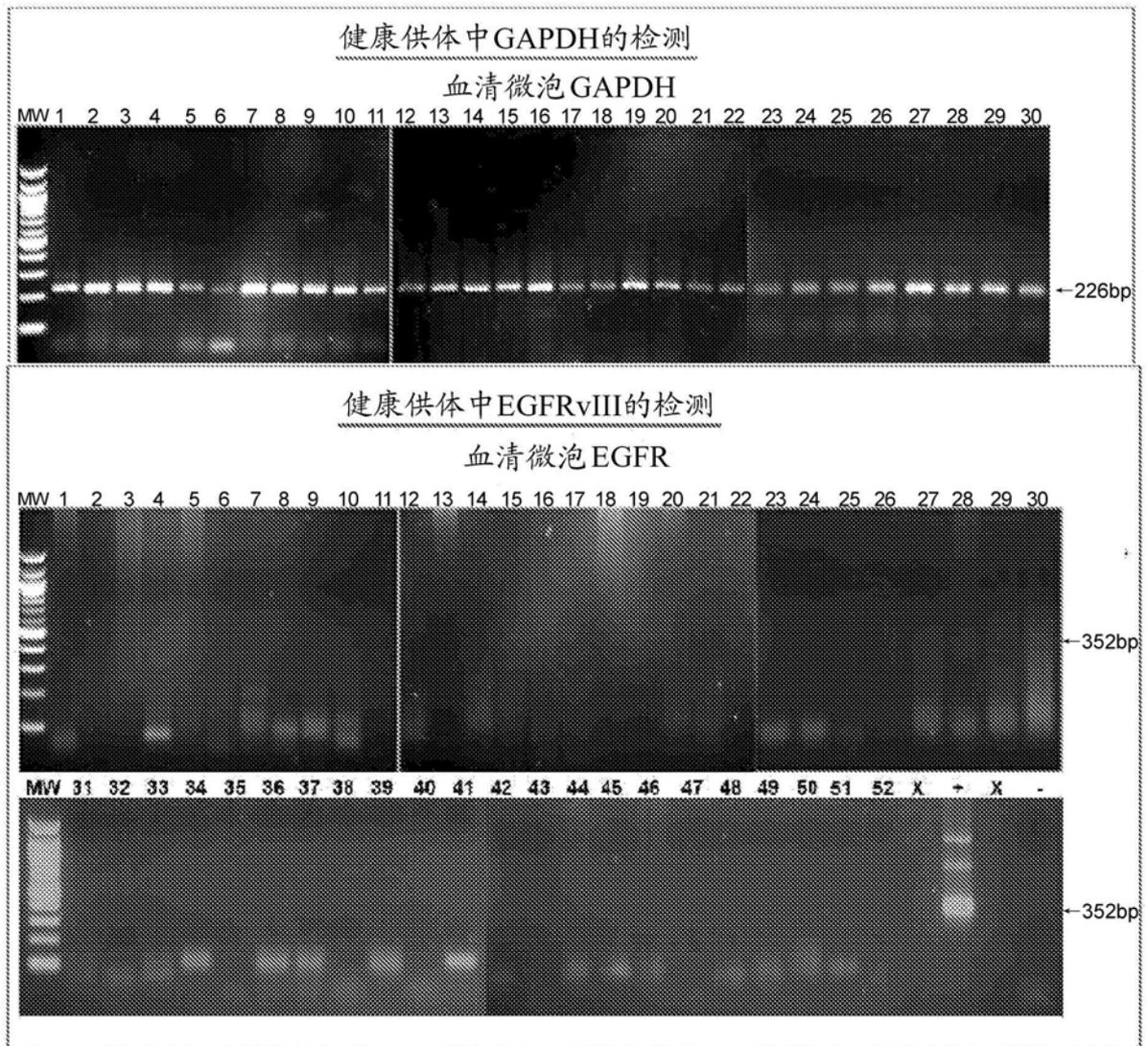


图12

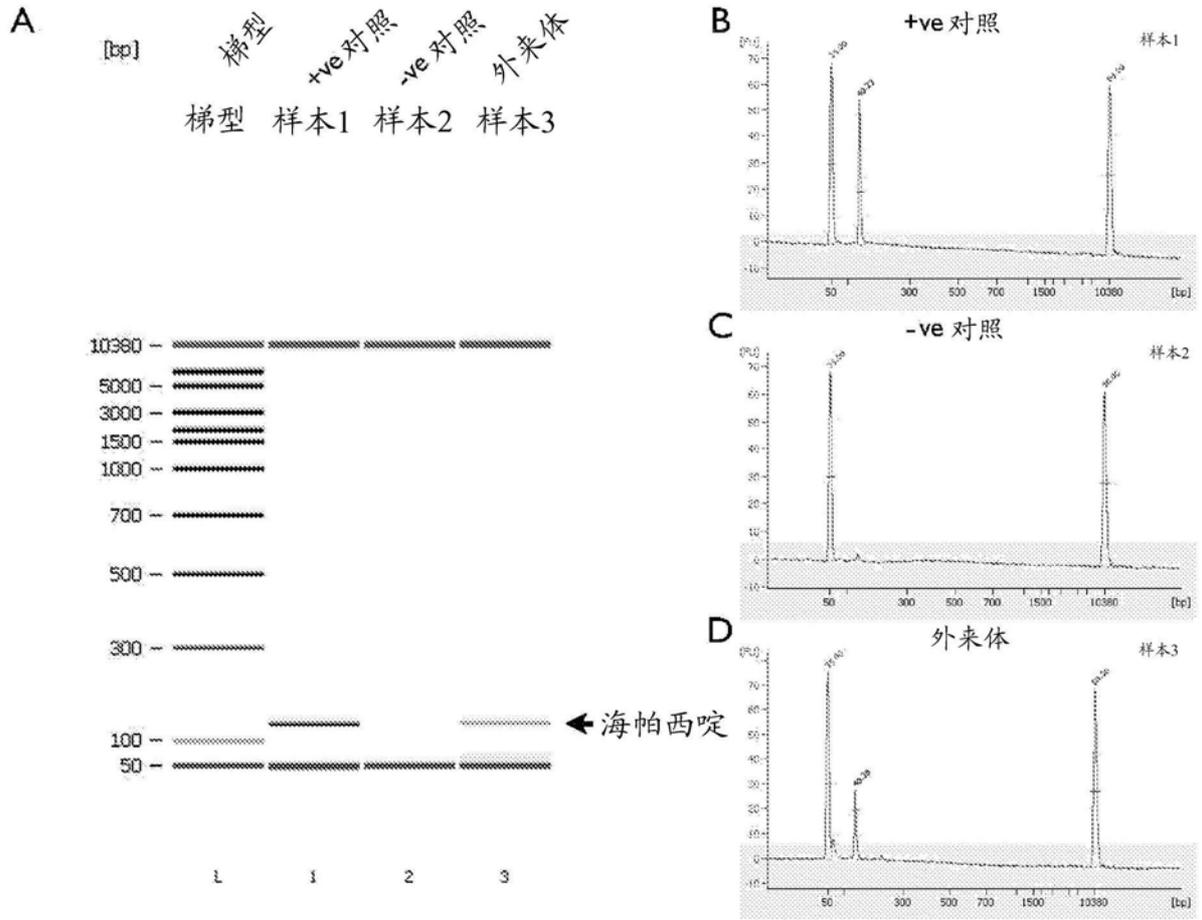


图13

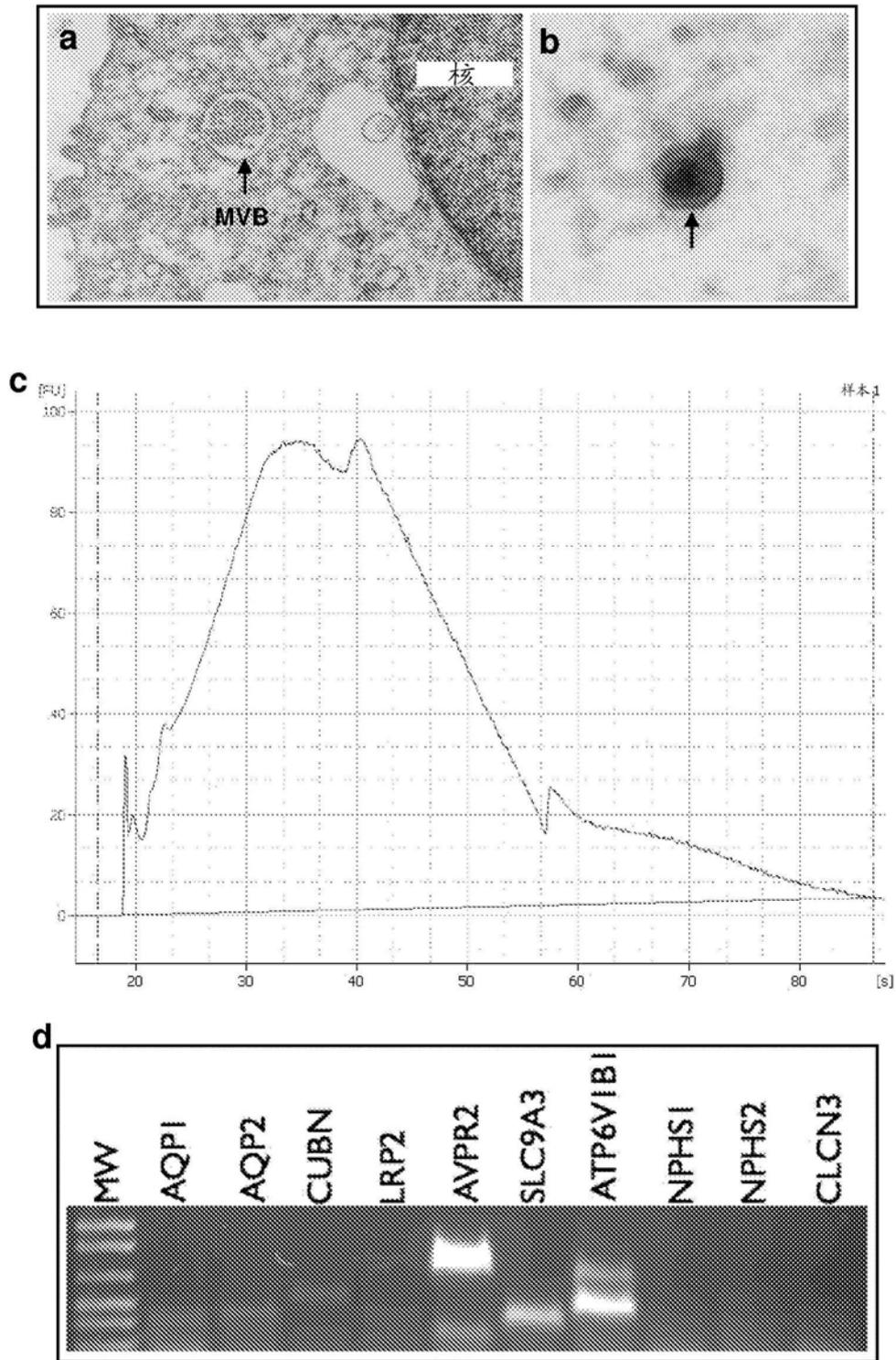


图14a-d

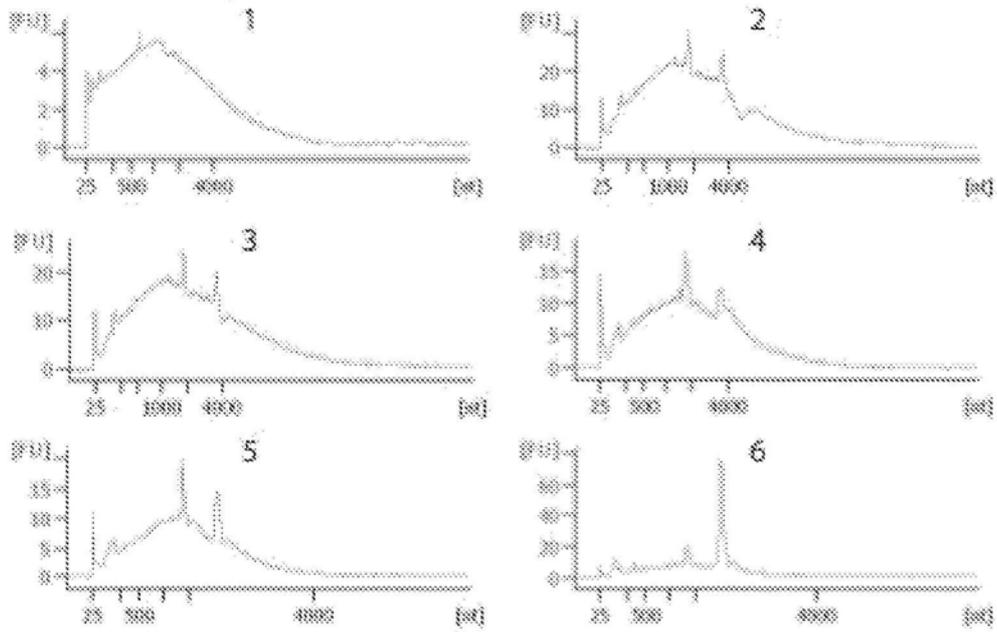


图14e

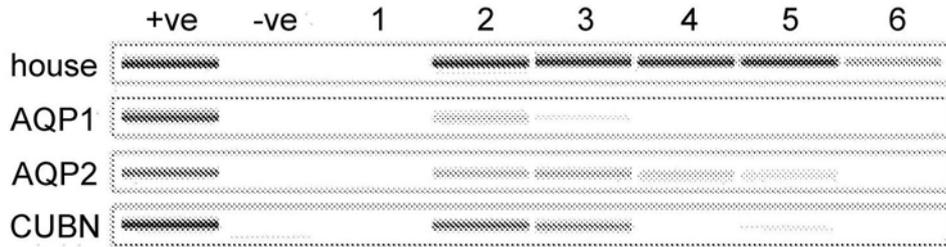


图14f

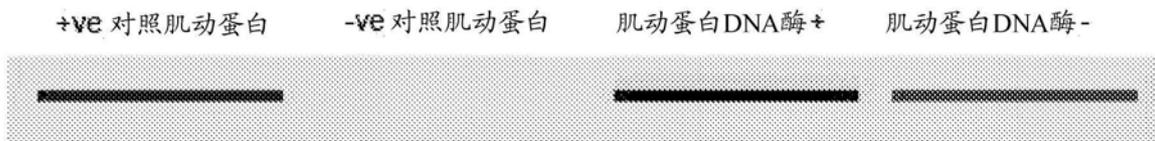


图14g

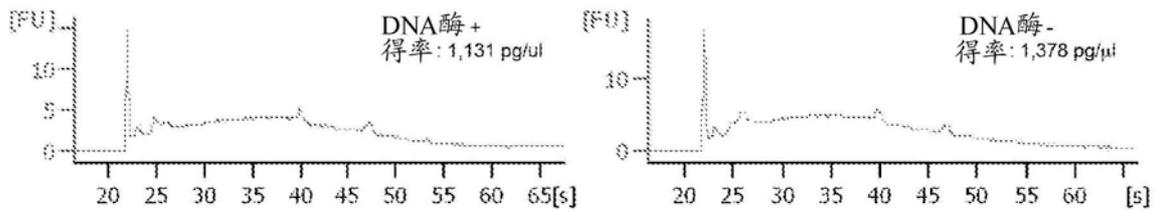


图14h

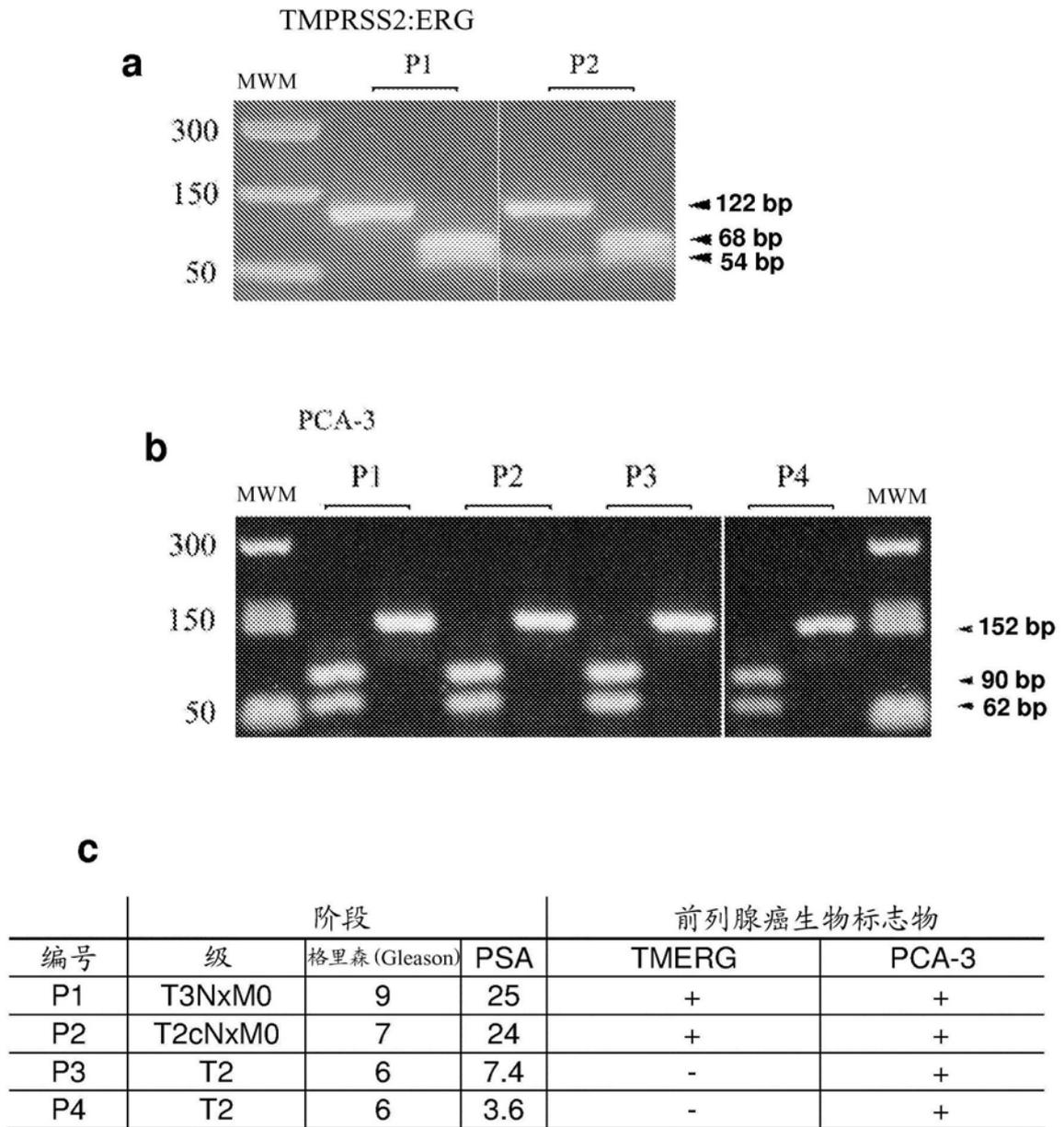


图15

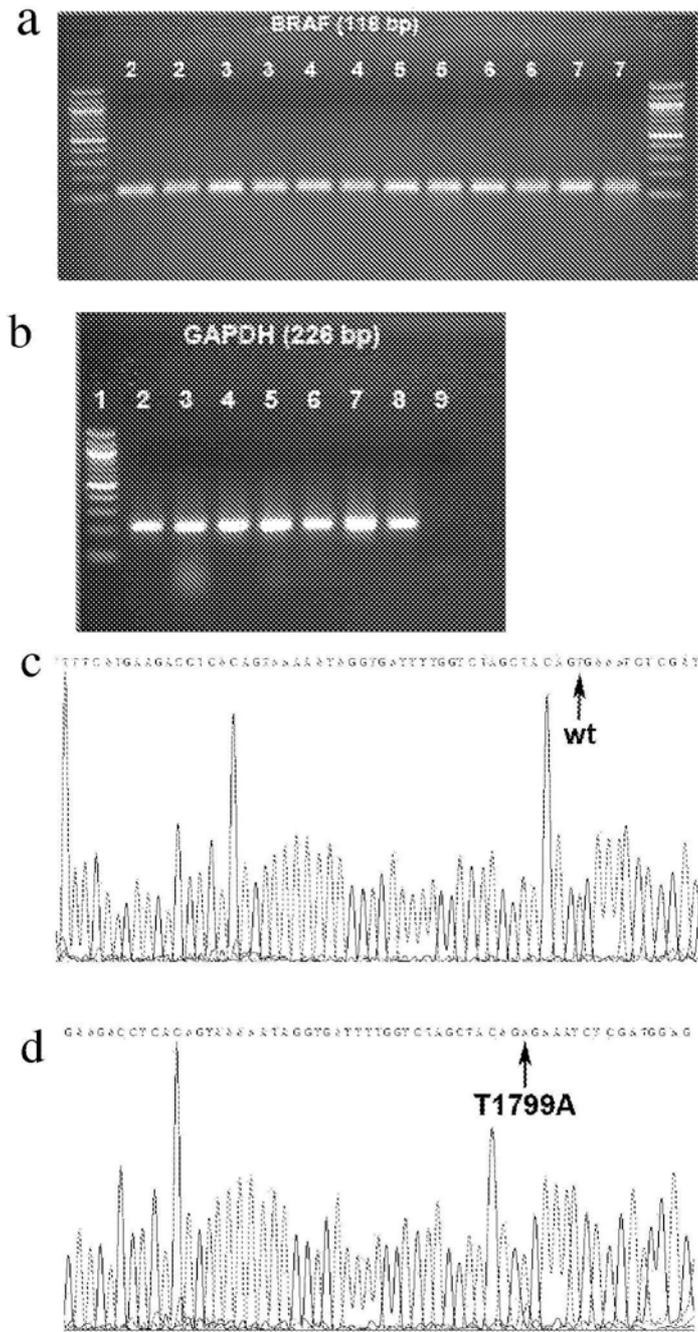


图16

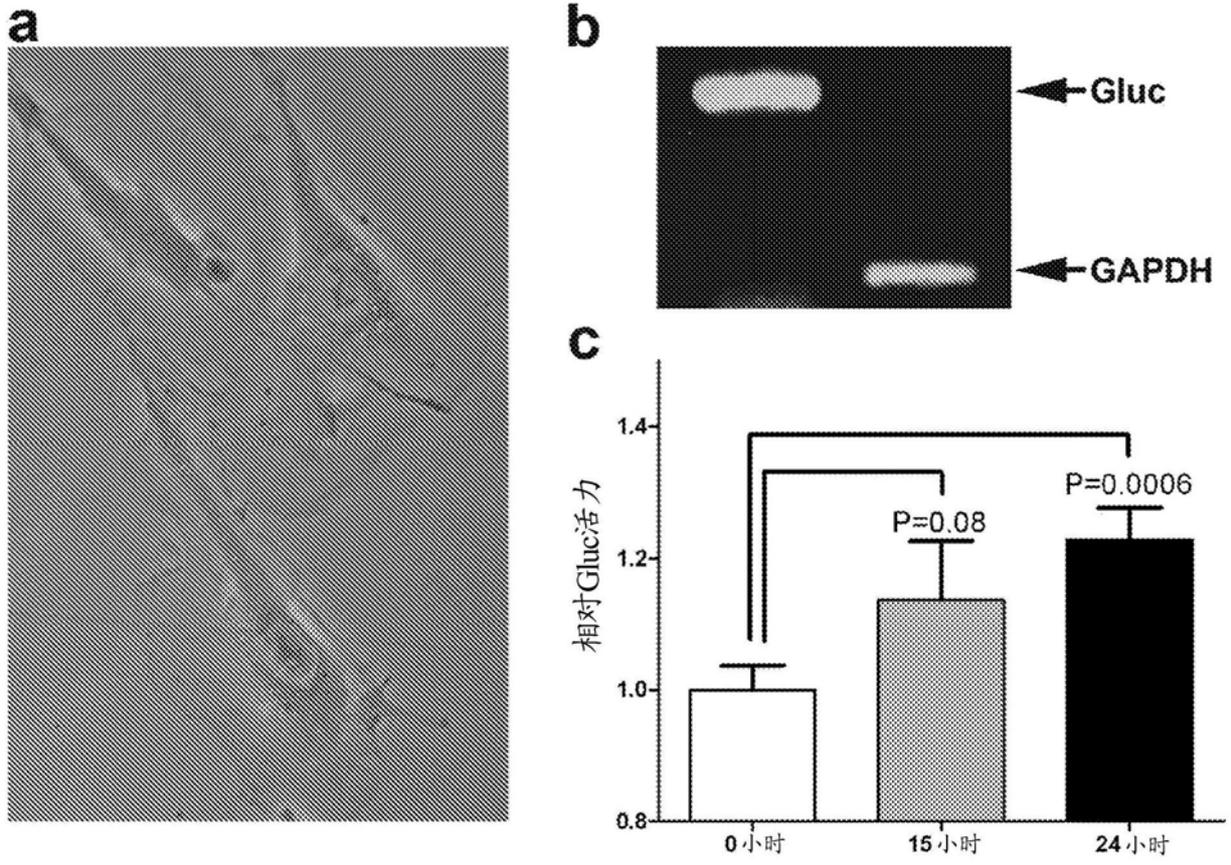


图17

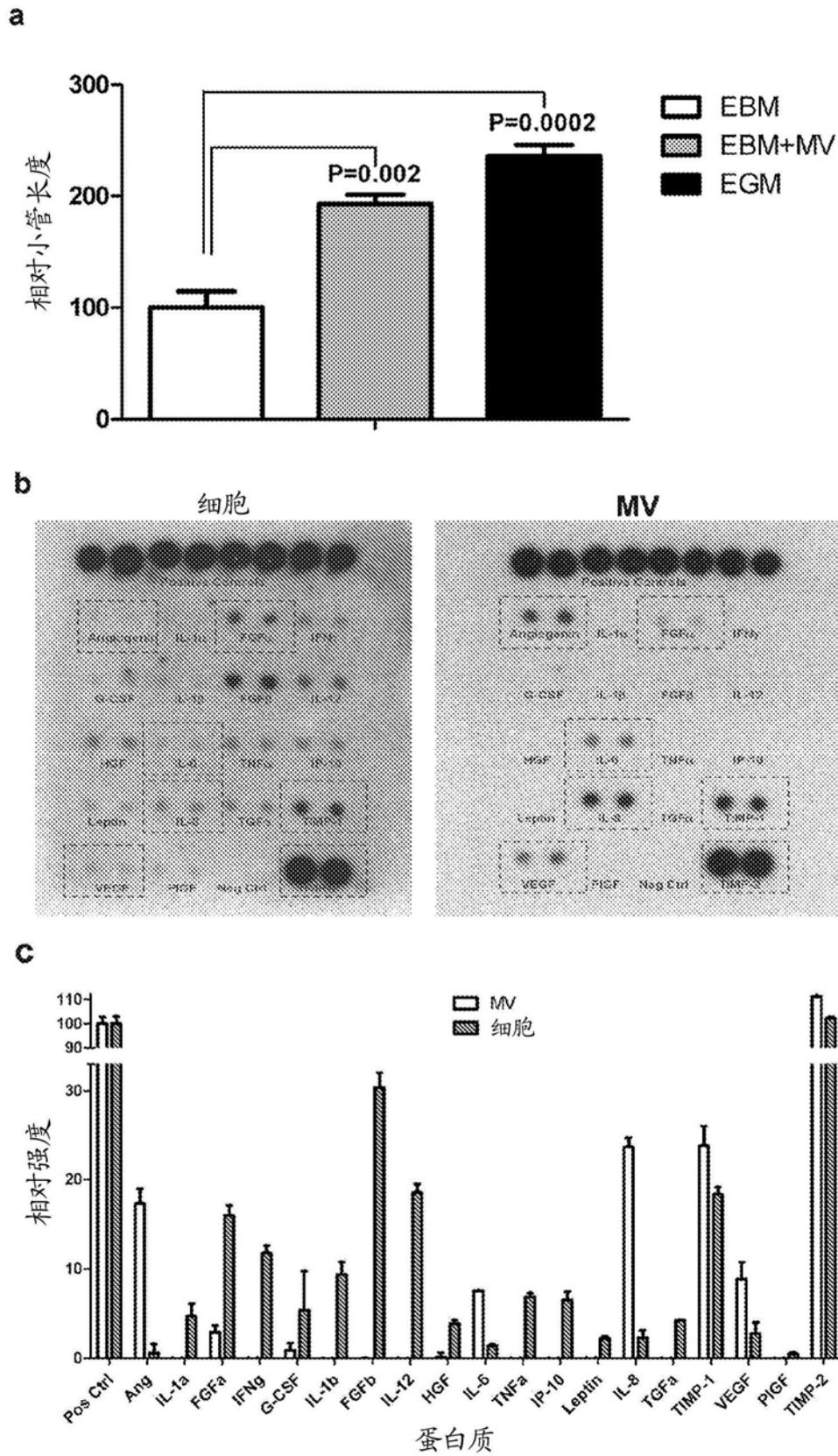


图18

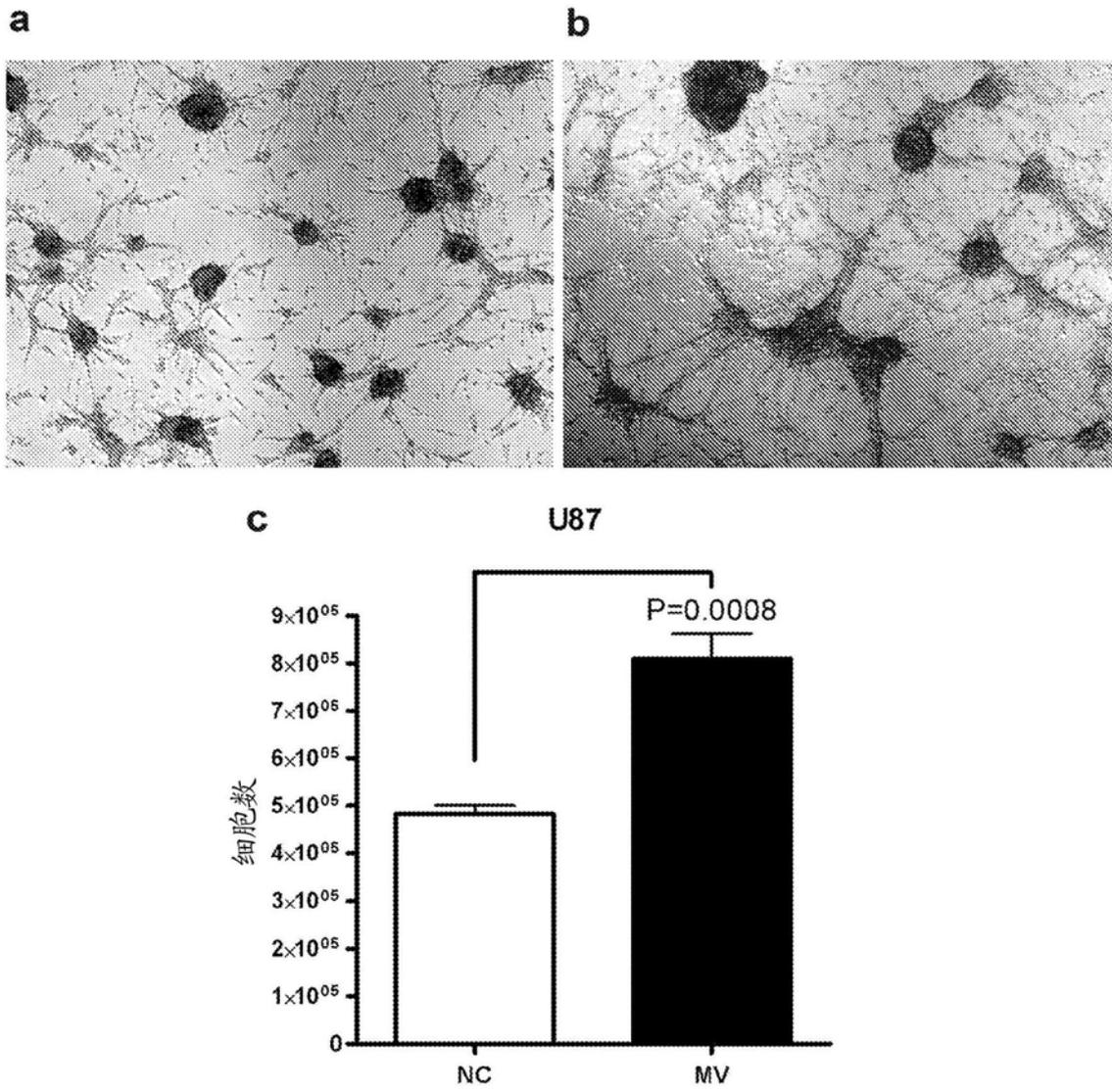


图19