(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115485395 A
(43)申请公布日 2022.12.16

(21)申请号 202180028467.5
(22)申请日 2021.02.12
(30)优先权数据
62/976,654 2020.02.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/017958 2021.02.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/163562 EN 2021.08.19
(71)申请人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 邢毅 欧文·威特
约翰·菲利普斯 潘扬
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 于作琛 王春伟
(51)Int.Cl.
C12Q 1/6886(2018.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 14/47(2006.01)

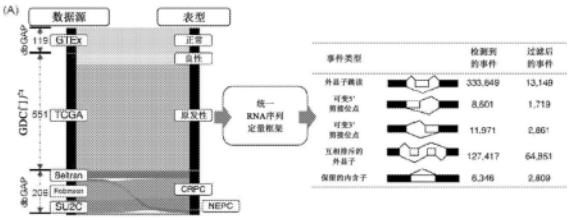
权利要求书6页 说明书157页 附图15页

(54)发明名称

用于治疗癌症的包含剪接-衍生的抗原的组合物和方法

(57)摘要

根据本发明中的各种实施方案,描述了确定衍生自可变剪接(AS)的肿瘤组织抗原的方法和过程。也描述了在用于治疗癌症的各种免疫治疗方法中用作靶标的新型肿瘤抗原和以这些抗原肽作为靶标的新工程T细胞受体(TCR)和嵌合抗原受体(CAR)。



CN 115485395 A

1.一种肽,其与序列编号:1至19的肽具有至少70%序列一致性。

2.根据权利要求1所述的肽,其中肽包括序列编号:1至19之一。

3.根据权利要求1或2所述的肽,其中肽包含序列编号:1至19之一的至少6个连续的氨基酸。

4.根据权利要求1或3所述的肽,其中肽的长度是13个氨基酸或少于13个氨基酸。

5.根据权利要求4所述的肽,其中肽由9个氨基酸组成。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的肽,其中肽是免疫原性的。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的肽,其中肽是经修饰的。

8.根据权利要求7所述的肽,其中修饰包括与分子缀合。

9.根据权利要求7或8所述的肽,其中分子包括抗体、脂质、佐剂或检测部分。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的肽,其中肽具有相对于序列编号:1至19之一的肽的1个、2个或3个置换。

11.一种肽,其包含来自可变剪接多肽的至少6个连续的氨基酸,

其中至少6个连续的氨基酸包含多肽的可变剪接位点连接处或其中肽包含来自可变剪接外显子的至少6个连续的氨基酸;和

其中可变剪接肽、可变剪接外显子或可变剪接位点连接处衍生自表1a、表1b、表1c或表1d中确定的可变剪接事件(AS事件)。

12.根据权利要求11所述的肽,其中AS事件选自表1a中的AS事件。

13.根据权利要求11所述的肽,其中AS事件选自表1b中的AS事件。

14.根据权利要求11所述的肽,其中AS事件选自表1c中的AS事件。

15.根据权利要求11所述的肽,其中AS事件选自表1d中的AS事件。

16.根据权利要求11至15中任一项所述的肽,其中肽包含至少10个氨基酸。

17.根据权利要求11至15中任一项所述的肽,其中肽由10个氨基酸组成。

18.根据权利要求11至16中任一项所述的肽,其中肽的长度少于20个氨基酸。

19.根据权利要求11至18中任何一项所述的肽,其中肽是经修饰的。

20.根据权利要求19所述的肽,其中修饰包括与分子缀合。

21.根据权利要求19或20所述的肽,其中分子包括抗体、脂质、佐剂或检测部分。

22.一种分子复合物,其包含权利要求1至21中任一项所述的肽和MHC多肽。

23.一种组合物,其包含权利要求1至22中任一项所述的肽。

24.根据权利要求23所述的组合物,其中组合物被制作成疫苗。

25.根据权利要求23或24所述的组合物,其中组合物还包含佐剂。

26.根据权利要求23至25中任一项所述的组合物,其中组合物被制作用于肠胃外施用、静脉内注射、肌内注射、吸入或皮下注射。

27.一种核酸,其编码权利要求1至21中任一项所述的肽。

28.一种表达载体,其包含权利要求27所述的核酸。

29.一种宿主细胞,其包含权利要求27所述的核酸或权利要求28所述的表达载体。

30.一种体外分离的树突状细胞,其包含权利要求1至21中任一项所述的肽、权利要求27所述的核酸或权利要求28所述的表达载体。

31.根据权利要求30所述的树突状细胞,其中树突状细胞包括成熟的树突状细胞。

32.根据权利要求30或31所述的树突状细胞，其中细胞是选自HLA-A、HLA-B或HLA-C的HLA类型的细胞。

33.一种肽-特异性结合分子，其中分子与权利要求1至21中任一项所述的肽或权利要求22所述的分子复合物特异性结合。

34.根据权利要求33所述的结合分子，其中结合分子是抗体、T细胞受体(TCR)、TCR模拟抗体、scFV、驼源抗体、适配体或DARPIN。

35.一种制备细胞的方法，包括将权利要求27所述的核酸或权利要求28所述的表达载体导入细胞。

36.根据权利要求35所述的方法，其中方法还包括分离表达的肽或多肽。

37.一种用于制造树突状细胞疫苗的体外方法，包括使成熟的树突状细胞在体外与权利要求1至21中任一项所述的肽接触。

38.根据权利要求37所述的方法，其中方法还包括针对一种或多于一种细胞特性筛选树突状细胞。

39.根据权利要求37或38所述的方法，其中方法还包括使细胞与一种或多于一种细胞因子或生长因子接触。

40.根据权利要求39所述的方法，其中一种或多于一种细胞因子或生长因子包括GM-CSF。

41.根据权利要求38所述的方法，其中细胞特性包括CD86、HLA和CD14中一种或多于一种的细胞表面表达。

42.根据权利要求37至41中任一项所述的方法，其中树突状细胞衍生自CD34+造血干细胞或祖细胞。

43.根据权利要求37至41中任一项所述的方法，其中树突状细胞衍生自外周血单核细胞(PBMC)。

44.根据权利要求37至41中任一项所述的方法，其中树突状细胞或衍生DC的细胞是通过白细胞分离术分离的。

45.一种体外组合物，其包含树突状细胞和权利要求1至21中任一项所述的肽。

46.根据权利要求45所述的组合物，其中组合物还包含细胞因子、生长因子或佐剂中的一种或多于一种。

47.根据权利要求46所述的组合物，其中组合物包含GM-CSF。

48.根据权利要求47所述的组合物，其中肽和GM-CSF是连接的。

49.根据权利要求45至49中任一项所述的组合物，其中组合物被确定是无血清的、无支原体的、无内毒素的且无菌的。

50.根据权利要求45至49中任一项所述的组合物，其中肽在树突状细胞的表面上。

51.根据权利要求50所述的组合物，其中肽与树突状细胞表面的MHC分子结合。

52.根据权利要求45至51中任一项所述的组合物，其中组合物富含在细胞表面表达CD86的树突状细胞。

53.根据权利要求45至52中任一项所述的组合物，其中树突状细胞包括单核细胞衍生的树突状细胞。

54.根据权利要求45至52中任一项所述的组合物，其中树突状细胞衍生自CD34+造血干

细胞或祖细胞。

55.根据权利要求45至52中任一项所述的组合物，其中树突状细胞衍生自外周血单核细胞(PBMC)。

56.根据权利要求45至55中任一项所述的组合物，其中树突状细胞或衍生DC的细胞是通过白细胞分离术分离的。

57.一种工程T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR)，其特异性识别权利要求1至21中任一项所述的肽。

58.一种细胞，其包含权利要求57所述的TCR或CAR。

59.根据权利要求58所述的细胞，其中细胞包含至少一种TCR和至少一种CAR，并且其中TCR和CAR各自识别不同的肽。

60.根据权利要求58或59所述的细胞，其中细胞包括干细胞、祖细胞或T细胞。

61.根据权利要求60所述的细胞，其中细胞包括造血干细胞或祖细胞、T细胞或诱导多能干细胞(iPSC)。

62.一种抗体或其抗原结合片段，其特异性识别权利要求1至21中任一项所述的肽或权利要求22所述的分子复合物。

63.一种制造癌症特异性免疫效应细胞的方法，所述方法包括：

(a)获得免疫效应细胞的起始群体；和

(b)使免疫效应细胞的起始群体与权利要求1至21中任一项所述的肽或权利要求22所述的分子复合物接触，从而产生肽-特异性免疫效应细胞。

64.根据权利要求63所述的方法，其中接触还限定为共培养免疫效应细胞的起始群体和抗原呈递细胞(APC)、人工抗原呈递细胞(aAPC)或人工抗原呈递表面(aAPS)；其中APC、aAPC或aAPS在它们的表面呈递肽。

65.根据权利要求64所述的方法，其中APC是树突状细胞。

66.根据权利要求63至65中任一项所述的方法，其中免疫效应细胞是T细胞、外周血淋巴细胞、NK细胞、不变NK细胞、NKT细胞。

67.根据权利要求63至66中任一项所述的方法，其中免疫效应细胞已经从间充质干细胞(MSC)或诱导多能干(iPS)细胞分化。

68.根据权利要求66所述的方法，其中T细胞是$CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞或γδT细胞。

69.根据权利要求66所述的方法，其中T细胞是细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。

70.根据权利要求63至69中任一项所述的方法，其中获得包括从外周血单核细胞(PBMC)中分离免疫效应细胞的起始群体。

71.根据权利要求63至70中任一项所述的方法，其中从对象中获得免疫效应细胞的起始群体。

72.根据权利要求71所述的方法，其中对象是人类。

73.根据权利要求71或72所述的方法，其中对象患有癌症。

74.根据权利要求73所述的方法，其中癌症包括对肽的表达呈阳性的肿瘤细胞。

75.根据权利要求63至74中任一项所述的方法，其中癌症包括前列腺癌、肺癌或乳腺癌。

76.根据权利要求65至75中任一项所述的方法，其中方法还包括在共培养之前，将肽或

编码肽的核酸导入树突状细胞中。

77.根据权利要求76所述的方法，其中通过电穿孔将肽或编码肽的核酸导入。

78.根据权利要求76所述的方法，其中通过将肽或编码该肽的核酸加入到树突状细胞培养基中导入肽或编码肽的核酸。

79.根据权利要求76至78中任一项所述的方法，其中免疫效应细胞与已经导入肽或编码肽的核酸的第二树突状细胞群共培养。

80.根据权利要求76至79中任一项所述的方法，其中共培养之后从免疫效应细胞中纯化CD8或CD4阳性和肽MHC四聚体阳性的T细胞群。

81.根据权利要求80所述的方法，其中通过有限稀释或连续稀释随后通过快速扩增方案扩增单克隆产生肽特异性免疫效应细胞的克隆群。

82.根据权利要求81所述的方法，其中方法还包括克隆来自肽-特异性免疫效应细胞的克隆群的T细胞受体(TCR)。

83.根据权利要求82所述的方法，其中TCR的克隆是TCRα链和β链的克隆。

84.根据权利要求82或权利要求83所述的方法，其中使用5’-cDNA末端快速扩增(RACE)方法克隆TCR。

85.根据权利要求84所述的方法，其中将克隆的TCR亚克隆到表达载体中。

86.根据权利要求85所述的方法，其中表达载体是逆转录病毒载体或慢病毒载体。

87.根据权利要求86所述的方法，其中将表达载体转导进宿主细胞以产生表达TCR的工程细胞。

88.根据权利要求87所述的方法，其中宿主细胞是免疫细胞。

89.根据权利要求65至88中任一项所述的方法，其中免疫细胞是T细胞并且工程细胞是工程T细胞。

90.根据权利要求89所述的方法，其中T细胞是$CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞或γδT细胞并且工程细胞是工程T细胞。

91.根据权利要求90所述的方法，其中从患有癌症的对象中获得免疫效应细胞起始群体并且宿主细胞对该对象是同种异体的或自体的。

92.根据权利要求91所述的方法，其中癌症对肽的表达呈阳性。

93.根据权利要求89或90所述的方法，其中从经转导的宿主细胞中纯化CD8或CD4阳性和肽MHC四聚体阳性的工程T细胞群。

94.根据权利要求80至93中任一项所述的方法，其中通过有限或连续稀释随后通过快速扩增方案扩增单克隆产生肽特异性工程T细胞的克隆群。

95.一种免疫效应细胞，其是根据权利要求63至94中任一项所述的方法制造的。

96.一种治疗或预防对象癌症的方法，方法包括施用有效量的权利要求1至21中任一项所述的肽、权利要求22所述的分子复合物、权利要求23至26或45至56中任一项所述的组合物、权利要求27至28中任一项所述的核酸或表达载体、权利要求29至32、58至61或95中任一项所述的细胞、权利要求33或34所述的肽-特异性结合分子、权利要求62所述的抗体或抗原结合片段或权利要求57所述的TCR。

97.一种刺激对象的免疫应答的方法，方法包括施用有效量的权利要求1至21中任一项所述的肽、权利要求22所述的分子复合物、权利要求23至26或45至56中任一项所述的组合

物、权利要求27至28中任一项所述的核酸或表达载体、权利要求29至32、58至61或95中任一项所述的细胞、权利要求33或34所述的肽-特异性结合分子、权利要求62所述的抗体或抗原结合片段或权利要求57所述的TCR。

98.根据权利要求96或97所述的方法，其中方法包括施用细胞或包含细胞的组合物并且其中细胞包括自体细胞或同种异体细胞。

99.根据权利要求96至98中任一项所述的方法，其中癌症包括前列腺癌、肺癌或乳腺癌。

100.根据权利要求96至99中任一项所述的方法，其中癌症包括对肽的表达呈阳性的癌症。

101.根据权利要求96至100中任一项所述的方法，其中对象已经被确定患有对肽的表达呈阳性的癌症。

102.根据权利要求96至101中任一项所述的方法，其中对象之前已经接受过癌症治疗。

103.根据权利要求102所述的方法，其中对象已经被确定对之前的治疗有抗性。

104.根据权利要求96至103中任一项所述的方法，其中方法还包括施用另外的疗法。

105.根据权利要求96至104中任一项所述的方法，其中癌症包括I期、II期、III期或IV期癌症。

106.根据权利要求96至105中任一项所述的方法，其中癌症包括转移癌和/或复发癌。

107.根据权利要求96至106中任一项所述的方法，其中治疗包括减小肿瘤大小，增加总体生存率，减小癌症复发的风险，减小进展的风险和/或增加无进展生存、无复发生存和/或无复发生存的几率中的一个或多于一个。

108.一种用于预测患者的病情或用于检测患者的T细胞应答的方法，方法包括：使来自患者的生物样本与权利要求1至21中任一项所述的肽或权利要求22所述的分子复合物接触。

109.根据权利要求108所述的方法，其中生物样本包括血液样本、血液样本的一部分、组织样本、活体组织或肿瘤样本。

110.根据权利要求109所述的方法，其中生物样本包括淋巴细胞。

111.根据权利要求110所述的方法，其中生物样本包括包含淋巴细胞的分级样本。

112.根据权利要求108至111中任一项所述的方法，其中肽与固体支持物连接。

113.根据权利要求112所述的方法，其中肽与固体支持物结合或与缀合到固体支持物的抗体结合。

114.根据权利要求112所述的方法，其中固体支持物包括微板、珠子、玻璃表面、载玻片或细胞培养皿。

115.根据权利要求108至114中任一项所述的方法，其中检测T细胞应答包括检测肽与T细胞或TCR的结合。

116.根据权利要求108至115中任一项所述的方法，其中检测T细胞应答包括ELISA、ELISPOT或四聚体检测。

117.一种组合物，其包含至少一种MHC多肽和权利要求1至21中任一项所述的肽。

118.根据权利要求117所述的组合物，其中MHC多肽是和/或肽是与检测标签结合的。

119.根据权利要求117或118所述的组合物，其中将MHC多肽与肽可操作地连接以形成

肽-MHC复合物。

120.根据权利要求119所述的组合物,其中通过肽键将MHC多肽与肽可操作地连接。

121.根据权利要求119所述的组合物,其中通过范德华力将MHC多肽与肽可操作地连接。

122.根据权利要求119至121中任一项所述的组合物,其中至少两个肽-MHC复合物是互相可操作地连接的。

123.根据权利要求122所述的组合物,其中至少3个或4个肽-MHC复合物是互相可操作地连接的。

124.根据权利要求117至123中任一项所述的组合物,其中MHC多肽与肽的平均比例为1:1至4:1。

125.一种方法,其包括使权利要求118至124中任一项所述的组合物与包含T细胞的组合物接触并且通过检测检测标签来检测结合有肽和/或MHC多肽的T细胞。

126.根据权利要求125所述的方法,其中方法还包括对结合有肽和/或MHC的T细胞数量进行计数。

127.根据权利要求125或126所述的方法,其中从患有或怀疑患有癌症的患者中分离包含T细胞的组合物。

128.根据权利要求127所述的方法,其中癌症包括肽-特异性癌症。

129.根据权利要求127至128所述的方法,其中癌症包括前列腺癌、乳腺癌或肺癌。

130.根据权利要求125至129中任一项所述的方法,其中肽选自序列编号:1至19之一的肽。

131.根据权利要求125至130中任一项所述的方法,其中方法还包括对结合有肽和/或MHC的T细胞的数量进行分类。

132.根据权利要求131所述的方法,其中方法还包括对来自结合有肽和/或MHC的T细胞的一种或多于一种TCR基因进行测序。

133.根据权利要求132所述的方法,其中方法还包括通过互补位热点(GLIPH)分析对淋巴细胞相互作用进行分组。

134.一种试剂盒,其在容器中包含权利要求1至21中任一项所述的肽。

135.根据权利要求134所述的试剂盒,其中肽包含在药物制剂中。

136.根据权利要求135所述的试剂盒,其中药物制剂被制作用于肠胃外施用或吸入。

137.根据权利要求134所述的试剂盒,其中肽包含在细胞培养基中。

用于治疗癌症的包含剪接-衍生的抗原的组合物和方法

技术背景

[0001] 本申请要求于2020年2月14日提交的美国临时专利申请第62/976654号的优先权，其全部内容通过引用整体并入本文。

[0002] 本发明是在美国国立卫生研究院授权的编号为CA092131、CA220238和CA232979的基金在政府支持下完成的。政府对本发明享有某些权利。

I.技术领域

[0003] 本发明涉及癌症治疗领域。

[0004] II.背景

[0005] 癌症免疫治疗已经在过去十年获得了巨大的发展势头。检查点抑制剂的临床有效性，例如针对PD-1和CTLA-4的中和抗体，被认为是由于它们具有对肿瘤-特异性T细胞重激活的能力。同时，过继细胞疗法通常使用经修饰的T细胞受体(TCR)或合成的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)来识别肿瘤-特异性抗原。近年来，癌症细胞表达特异性T细胞反应性抗原的发现已经激发了抗原表位的发现。然而，肿瘤抗原的识别仍然是主要的挑战。虽然体细胞突变衍生的抗原已经成功被癌症疗法作为靶标，但这种方法对于具有低突变负荷或中等突变负荷的肿瘤在很大程度上仍然无效。因此，确定和表征在癌症免疫治疗中作为有用的靶标的新型肿瘤抗原是有必要的。

[0006] 发明概述

[0007] 本文描述了可用作治疗癌症的各种免疫治疗方法中的靶标的新型肿瘤抗原和靶向这些抗原肽的新型工程T细胞受体(TCR)和嵌合抗原受体(CAR)。

[0008] 本公开内容的方面涉及与序列编号:1至19中的肽具有至少70％序列一致性的肽。在一些方面，该肽包含或组成为这样的序列，该序列与序列编号:1至19中的序列具有至少或最多60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％(或其衍生的任何范围)一致性。本公开内容的其他方面涉及包含来自可变剪接多肽的至少6个连续氨基酸的肽，其中至少6个连续的氨基酸包含多肽的可变剪接位点连接处或其中该肽包含来自可变剪接外显子的至少6个连续的氨基酸;并且其中可变剪接肽、外显子或连接衍生自在表1a、表1b、表1c或表1d中确定的可变剪接事件(AS事件)。本公开内容也描述了包含本公开内容的肽和主要组织相容性复合体(MHC)分子的分子复合物。其他方面涉及包含肽、编码肽的核酸和包含编码肽的核酸的载体的组合物。也公开了包含肽的细胞和制造和使用肽的方法。

[0009] 其他方面涉及包含本公开内容的肽、核酸或载体的体外分离的树突状细胞。其他方面涉及制造细胞的方法，该方法包括将本公开内容的核酸或表达载体导入细胞。在一些方面，本公开内容涉及用于制造树突状细胞疫苗的体外方法，该方法包括使成熟的树突状细胞在体外与本公开内容的肽接触。其他方面涉及包含本公开内容的树突状细胞和肽的体外组合物。其他方面涉及特异性识别本公开内容的肽的工程T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受

体(CAR)。也提供了包含本公开内容的TCR或CAR的细胞。其他方面涉及特异性识别本公开内容的肽或分子复合物的抗体或其抗原结合片段。其他方面涉及治疗或预防对象中癌症的方法,该方法包括施用本公开内容的肽、分子复合物、组合物、树突状细胞、核酸、表达载体、肽-特异性结合分子、TCR或抗体或抗原结合片段。其他方面涉及在对象中刺激免疫应答的方法,该方法包括施用有效量的本公开内容的肽、分子复合物、组合物、核酸或表达载体、细胞、肽-特异性结合分子、抗体、抗原结合片段或TCR。

[0010] 本公开内容也描述了肽-特异性结合分子,其中该分子特异性与本公开内容的肽或分子复合物结合。在一些实施方案中,结合分子是抗体、T细胞受体(TCR)、TCR模拟抗体、scFV、驼源抗体(camellid)、适配体或DARPIN。

[0011] 本公开内容的其他方法涉及制造癌症-特异性免疫效应细胞的方法,该方法包括:(a)获得免疫效应细胞的起始群体;和(b)使免疫效应细胞的起始群体与本公开内容的肽或分子复合物接触,从而产生肽-特异性免疫效应细胞。也提供了根据本公开内容的方法制造的免疫效应细胞。

[0012] 其他方面涉及用于预测患者或用于检测患者中的T细胞应答的方法,该方法包括:使来自患者的生物样本与本公开内容的肽或分子复合物接触。也公开了一种方法,包括使本公开内容的组合物与包含T细胞的组合物接触并且通过检测检测标签来检测结合有肽和/或MHC多肽的T细胞。

[0013] 肽可以是序列编号:1至19中的肽。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:1。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:2。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:3。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:4。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:5。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:6。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:7。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:8。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:9。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:10。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:11。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:12。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:13。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:14。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:15。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:16。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:17。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:18。在一些实施方案中,该肽包含序列编号:19。该肽可以是序列编号:1至19之一的至少6个连续的氨基酸。在一些实施方案中,该肽是序列编号:1至19之一的至少或最多5个、6个、7个、8个、9个、10个或11个(或其衍生的任何范围)连续的氨基酸。在一些实施方案中,该肽的长度是13个氨基酸或少于13个氨基酸。在一些实施方案中,该肽的长度是、多于或少于15个、14个、13个、12个、11个、10个或9个氨基酸(或其衍生的任何范围)。在一些实施方案中,该肽由9个氨基酸组成。在一些实施方案中,该肽由6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或15个氨基酸组成。该肽还可以被定义为免疫原性的肽。关于肽的术语“免疫原性的”指的是能在体内诱导免疫应答的肽。在一些实施方案中,该肽是经修饰的。修饰可以是,例如,与分子结合。分子包括抗体、脂类、佐剂和/或检测部分。肽可以具有相对于序列编号:1至19之一的肽的1个、2个、3个、4个、5个或6个置换。

[0014] 在一些实施方案中,AS事件选自表1a中的AS事件。在一些实施方案中,AS事件选自表1b中的AS事件。在一些实施方案中,AS事件选自表1c中的AS事件。在一些实施方案中,AS事件选自表1d中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的

CAR,其中该肽包含来自表1a中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的CAR,其中该肽包含来自表1b中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的CAR,其中该肽包含来自表1c中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的CAR,其中该肽包含来自表1d中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的TCR,其中该肽包含来自表1a中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的TCR,其中该肽来自包含表1b中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的TCR,其中该肽包含来自表1c中的AS事件。在一些实施方案中,本公开内容涉及靶向本公开内容的肽的TCR,其中该肽包含来自表1d中的AS事件。

[0015] 在一些实施方案中,该肽包含至少10个氨基酸。在一些实施方案中,该肽由10个氨基酸组成。在一些实施方案中,该肽的长度小于20个氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含至少、最多、精确地或约7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个或50个氨基酸(或其衍生的任何范围)。在一些实施方案中,该肽由7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个或50个氨基酸组成。

[0016] 在一些实施方案中,该肽是经修饰的。修饰包括与分子结合,所述分子例如抗体、脂类、佐剂或检测部分。

[0017] 在一些实施方案中,本公开内容涉及包含本公开内容的肽的组合物,其中该组合物被制作成疫苗。在一些实施方案中,该组合物还包含佐剂。组合物还可以被制作用于肠胃外施用、静脉注射、肌内注射、吸入或皮下注射。

[0018] 在一些实施方案中,TCR包含修饰或是嵌合的。在一些实施方案中,TCR的可变区域与TCR恒定区域融合,该TCR恒定区域不同于与本公开内容的肽-特异性结合的克隆的TCR恒定区域。

[0019] 在一些实施方案中,本公开内容的核酸包含编码TCR的cDNA。在一些实施方案中,TCRα和β基因在同一的核酸和/或同一的载体上。

[0020] 在一些实施方案中,本公开内容的细胞包括干细胞、祖细胞或T细胞。在一些实施方案中,该细胞包括造血干细胞或祖细胞、T细胞或诱导多能干细胞(iPSC)。在一些实施方案中,该细胞分离自癌症患者。在一些实施方案中,该细胞是HLA-A型。在一些实施方案中,该细胞是HLA-A*03:01型。在一些实施方案中,该细胞包含至少一种TCR和至少一种CAR并且其中TCR和CAR各自识别不同的肽。例如,本公开内容的实施方案涉及细胞,其包含靶向本公开内容的一种肽的TCR和靶向本公开内容的不同肽的CAR。在一些实施方案中,树突状细胞包括单核细胞衍生的树突状细胞。

[0021] 在一些实施方案中,本公开内容的组合物已经被确定是无血清的、无支原体的、无内毒素的和/或无菌的。

[0022] 在一些实施方案中,方法还包括在培养基中培养细胞、在允许细胞分裂的条件下培养细胞、筛选细胞和/或冷冻细胞。在一些实施方案中,方法还包括从本公开内容的细胞

中分离表达的肽或多肽。

[0023] 在一些实施方案中，癌症包括前列腺癌。在一些实施方案中，癌症包括乳腺癌。在一些实施方案中，癌症包括肺癌。在一些实施方案中，对象之前已经接受过过癌症治疗。在一些实施方案中，该对象已经被确定对之前的治疗有抗性。在一些实施方案中，方法还包括施用另外的疗法。在一些实施方案中，另外的疗法包括免疫治疗、化学治疗或本文所述的另外的疗法。在一些实施方案中，癌症包括I期、II期、III期或IV期癌症。在一些实施方案中，癌症包括转移癌和/或复发癌。

[0024] 在本公开内容的方法中的治疗可以包括减小肿瘤大小；增加总体生存率；减小癌症复发的风险；减小发展的风险；和/或增加无进展生存、无恶化生存和/或无复发生存的几率中的一种或多于一种。

[0025] 也描述了包含至少一种MHC多肽和在本文和上文描述的肽的组合物。

[0026] 在一些实施方案中，本公开内容的组合物被制作成疫苗。在一些实施方案中，本公开内容的组合物和方法提供预防疗法以预防癌症。在一些实施方案中，本公开内容的组合物和方法提供治疗疗法以治疗现有的癌症，例如用于治疗患有癌性肿瘤的患者。在一些实施方案中，该组合物还包含佐剂。佐剂是本领域已知的并且包括，例如，TLR激动剂和铝盐。

[0027] 在一些实施方案中，树突状细胞包括成熟的树突状细胞。在一些实施方案中，该细胞是选自HLA-A、HLA-B或HLA-C的HLA类型的细胞。

[0028] 在一些实施方案中，本公开内容的方法还包括筛选树突状细胞的一种或多于一种细胞特性。在一些实施方案中，该方法还包括使细胞与一种或多于一种细胞因子或生长因子接触。在一些实施方案中，一种或多于一种细胞因子或生长因子包括GM-CSF。在一些实施方案中，细胞特性包括CD86、HLA和CD14中的一种或多于一种的细胞表面表达。在一些实施方案中，树突状细胞衍生自CD34+造血干细胞或祖细胞。

[0029] 在一些实施方案中，树突状细胞衍生自外周血单核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，树突状细胞分离自PBMC。在一些实施方案中，树突状细胞或衍生树突状细胞(DC)的细胞是通过白细胞分离术分离的。

[0030] 在一些实施方案中，组合物还包含一种或多于一种细胞因子、生长因此或佐剂。在一些实施方案中，组合物包含GM-CSF。在一些实施方案中，肽与GM-CSF是连接的。在一些实施方案中，组合物被确定是无血清的、无支原体的、无内毒素的和/或无菌的。在一些实施方案中，肽在树突状细胞的表面。在一些实施方案中，肽与树突状细胞的表面的MHC分子结合。在一些实施方案中，组合物富含在细胞表面表达CD86的树突状细胞。在一些实施方案中，树突状细胞衍生自CD34+造血干细胞或祖细胞。在一些实施方案中，树突状细胞衍生自外周血单核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，树突状细胞或衍生DC的细胞是通过白细胞分离术分离的。

[0031] 在本公开内容的一些实施方案中，细胞包括干细胞、祖细胞或T细胞。在一些实施方案中，该细胞包括造血干细胞或祖细胞、T细胞或诱导多能干细胞(iPSC)。

[0032] 在一些实施方案中，方法包括施用该细胞或包含该细胞的组合物并且其中该细胞包括自体细胞或同种异体细胞。在一些实施方案中，细胞包括非自体细胞。在一些实施方案中，在本公开内容的方法中的接触还被定义为共培养免疫效应细胞的起始群体和抗原呈递细胞(APC)、人工抗原呈递细胞(aAPC)或人工抗原呈递表面(aAPS)；其中APC、aAPC或aAPS在

它们的表面呈递肽。在一些实施方案中，APC是树突状细胞。免疫效应细胞可以是T细胞、外周血淋巴细胞、NK细胞、不变的NK细胞和/或NKT细胞。在一些实施方案中，免疫效应细胞已经从间充质干细胞(MSC)或诱导多能干细胞(iPS)分化。T细胞可以是CD8+T细胞、CD4+T细胞或γδT细胞。T细胞可以是细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。在本方法实施方案中可以包括从外周血单核细胞(PBMC)中分离免疫效应细胞的起始群体。在一些实施方案中，从对象中获得免疫效应细胞的起始群体。在一些实施方案中，对象是人类。例如，对象还可以是非人类灵长类动物、实验室研究动物、大鼠、小鼠、猪、猴子、豚鼠、兔子或马。在一些实施方案中，对象是哺乳动物。对象可以是患有癌症和/或被诊断为患有癌症的个体。在一些实施方案中，癌症包括对肽表达呈阳性的肿瘤细胞。在一些实施方案中，癌症包括前列腺癌。在一些实施方案中，癌症包括对肽表达呈阳性的癌症。在一些实施方案中，对象已经被确定患有对肽表达呈阳性的癌症。在一些实施方案中，该方法还包括在共培养之前，将肽或编码该肽的核酸导入到树突状细胞中。可以通过电穿孔导入该肽或编码该肽的核酸。在一些实施方案中，通过将肽或编码该肽的核酸加入到树突状细胞培养基中来导入该肽或编码该肽的核酸。免疫效应细胞可以与已经导入肽或编码该肽的核酸的第二树突状细胞群共培养。在一些实施方案中，在共培养之后从免疫效应细胞中纯化CD8或CD4阳性和肽MHC四聚体阳性的T细胞群。在一些实施方案中，通过有限或连续稀释随后通过快速扩增方案扩增单个克隆产生肽-特异性免疫效应细胞的克隆群。在一些实施方案中，该方法还包括克隆来自肽-特异性免疫效应细胞的克隆群的T细胞受体(TCR)。TCR的克隆可以包括TCR α链和β链的克隆。可以使用5'-cDNA末端快速扩增(RACE)方法克隆TCR。可以将克隆的TCR亚克隆到表达载体中。表达载体可以是逆转录病毒或慢病毒载体。在一些实施方案中，将表达载体转导进宿主细胞以产生表达TCR的工程细胞。宿主细胞可以是免疫细胞。在一些实施方案中，免疫细胞是T细胞并且工程细胞是工程T细胞。在一些实施方案中，T细胞是CD8+T细胞、CD4+T细胞或γδ T细胞并且工程细胞是工程T细胞。在一些实施方案中，从患有癌症的对象中获得免疫效应细胞的起始群体并且宿主细胞对于该对象是同种异体的或自体的。

[0033] 癌症可以是对肽的表达呈阳性的癌症和/或对象可以是已经被确定为具有对该肽呈阳性的生物样本的个体。在一些实施方案中，从经转导的宿主细胞中纯化CD8或CD4阳性和肽MHC四聚体阳性的工程T细胞群。在一些实施方案中，通过有限或连续稀释随后通过快速扩增方案扩增单克隆产生肽-特异性工程T细胞的克隆群。

[0034] 在本公开内容的实施方案中，生物样本可以包括血液样本、血液样本的一部分、组织样本、活体组织或肿瘤样本。在一些实施方案中，生物样本包括淋巴细胞。在一些实施方案中，生物样本包括包含淋巴细胞的级分的样本。在一些实施方案中，肽与固体支持物连接。在一些实施方案中，肽与固体支持物结合或与结合到固体支持物的抗体结合。在一些实施方案中，固体支持物包括微板、珠子、玻璃表面、载玻片或细胞培养皿。在一些实施方案中，检测T细胞应答包括检测肽与T细胞或TCR的结合。在一些实施方案中，检测T细胞应答包括ELISA、ELISPOT或四聚体检测。

[0035] 在一些实施方案中，MHC多肽和/或肽与检测标签结合。在一些实施方案中，将MHC多肽与肽可操作地连接以形成肽-MHC复合物。在一些实施方案中，通过肽键将MHC多肽与肽可操作地连接。在一些实施方案中，通过范德华力将MHC多肽与肽可操作地连接。在一些实施方案中，至少两个肽-MHC复合物互相可操作地连接。在一些实施方案中，至少3个或4个

肽-MHC复合物互相可操作地连接。在一些实施方案中，MHC多肽与肽的平均比例为1:1至4:1。

[0036] 本公开内容的方法实施方案还能包括对与肽和/或MHC结合的T细胞计数。可以从患有或怀疑患有癌症的患者中分离包含T细胞的组合物。癌症可以包括肽-特异性癌症。癌症可以是前列腺癌、乳腺癌或肺癌。在一些实施方案中，肽可以选自序列编号:1至19之一的肽。在一些实施方案中，方法还包括对结合有肽和/或MHC的T细胞的数量分类。在一些实施方案中，方法还包括对来自与肽和/或MHC结合的T细胞的一种或多于一种TCR基因测序。在一些实施方案中，方法还包括通过互补位热点(GLIPH)分析对淋巴细胞相互作用进行分组。

[0037] 本公开内容也描述了在容器中包含本公开内容的肽的试剂盒。肽可以包含在药物制剂中。药物制剂可以被制作用于肠胃外施用或吸入。肽可以包含在细胞培养基中。

[0038] 在美国专利申请第62/934914号和第62/932751号中公开了其他实施方案，这些申请通过引用并入，并且这些实施方案可以与本文描述的实施方案组合。

[0039] 在本申请中，根据在细胞和分子生物学领域中的简单的和一般的意义，术语“约”用于指值包括用于确定值的装置或方法的误差的标准差。

[0040] 当与术语“包含”结合使用时，要素前没有数量词可以指的是“一个”，但是也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的意思一致。

[0041] 如本文使用的，术语“或”和“和/或”用于描述组合或相互排斥的多个组分。例如，例如，“x、y和/或z”指的是只有“x”、只有“y”、只有“z”、“x、y和z”、“(x和y)或z”、“x或(y和z)”或“x或y或z”。特别预期的是x、y或z可以特别地排除在实施方案之外。

[0042] 词语“包含”、“具有”、“包括”、“特征是”或“含有”是包含性的或开放的并且不排除另外的、没有列举的要素或方法步骤。

[0043] 组合物和其使用方法能“包括”、“基本上组成为”或“组成为”在整个说明书中公开的任何成分或步骤。短语“组成为”不包括未指定的任何元素、步骤或成分。短语“基本上组成为”将描述的主体的范围限制在特定的材料或步骤以及那些不实质影响其基本和新颖特征的材料或步骤。预期的是在术语“包括”的上下文中描述的实施方案也可以应用在术语“组成为”或“基本上组成为”的上下文中。

[0044] 特别预期的是关于本发明一个实施方案所讨论的任何限制可以应用于本发明的任何其他的实施方案。此外，本发明的任何组合物可以用于本发明的任何方法，并且本发明的任何方法可以用于制造或使用本发明的任何组合物。在实例中所述的实施方案的各方面也是可以在不同实例中的别处或本申请中的别处讨论的实施方案的上下文中实施的实施方案，例如在发明概述、实施方案是详细描述、权利要求和图例描述中。

[0045] 本发明的其他目的、特点和优点将在下面的详细描述中变得明显。然而，应该理解的是，详细描述和具体的实例虽然表明了本发明具体的实施方案，但是仅作为说明给出，因为在本发明的主旨和范围内的各种改变和修饰将由于该详细描述对那些本领域的技术人员变的明显。

附图说明

[0046] 以下附图形成了本说明书的部分并且包含这些附图以进一步说明本发明的某些方面。通过参考这些附图中的一个或多于一个以及在这里给出的具体实施方案的详细描述

可以更好的理解本发明。

[0047] 图1A至B对正常前列腺和前列腺癌中前体mRNA可变剪接的全局、外显子水平分析确定了RNA结合蛋白的外显子使用的模式。(A)冲积图描述了联合来自各种前列腺组织疾病状态的RNA测序数据的数据处理流程(左图)和描述了在过滤剪接点片段覆盖、PSI范围和共性之前和之后通过rMATS-turbo检测的各种外显子事件的总结表(右图)。冲积图描述了将来自左侧单一研究的患者RNA测序数据集分类到右侧的前列腺表型中。(B)散点图描述了对来自八个不同的前列腺数据集的外显子使用矩阵的无监督主成分分析,数据集代表健康组织、肿瘤邻近的良性组织、原发性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)和治疗相关的神经内分泌前列腺癌(NEPC)。

[0048] 图2A至D通路富集引导的可变剪接活性研究(PEGASAS)分析确定了在前列腺癌中与致癌信号相关的外显子。(A)描述基因特征分数与外显子使用的PEGASAS相关性的流程图。每个样本都针对目的基因表达特征评分。基因特征分数与外显子使用矩阵相关以确定通路相关的外显子掺入变化。(B)PEGASAS产生的与GSEA明确限定的基因集中的基因特征相关的外显子变化的相关系数的热图。此处显示了返回外显子相关性数量最多的十个特征。每行描述了与单个明确限定的基因集特征相关的结果。每个列代表单个外显子。颜色代表单个外显子与每个通路的相关性(红色阳性、蓝色阴性)的强度和方向。列通过层次聚类分类。对于每个通路,行通过每个通路统计指标的外显子相关的总数量排序(#事件,条形图)。也描述了最高富集度的包含通路相关外显子的基因的基因本体术语和对应的p-值。p-值对应于基因本体富集而不能衡量通路-外显子相关性的显著性。(C)外显子的蜂巢图描述了与选择的前列腺有关的基因特征和与包含这些外显子的基因相关的生物学过程。所有通路相关的外显子显示在左轴。七个众所周知的前列腺癌驱动途径被表示为中轴上的节点。这些节点的面积反映了与每个通路相关的外显子的数量。右轴描述了四个总结的基因本体术语。将中轴上的节点与右轴上的节点连接起来的边缘宽度对于每个生物学过程的每个通路的富集成比例。右轴上的节点的大小对于与每个生物学过程相关的外显子总数成比例。(D)面积比例维恩图描述了在前列腺癌症中Myc、E2F和MTOR相关的外显子的交集。外显子必须共享相同的相关方向(正或负)才能出现在交集中。

[0049] 图3A至F与Myc活性相关的外显子掺入事件在RNA结合蛋白中是大量富集的并且在前列腺癌和乳腺癌中是保守的。(A)热图描述了根据在健康组织、原发性、转移性腺癌和神经内分泌前列腺癌中的前列腺癌数据集的1039个Myc相关的外显子的外显子使用。列代表按照疾病表型排序并且按照每组内的Myc靶向V2特征分数分类的样本。基于数据集中患者样本的秩变换特征分数将Myc分数注释染色为白色(低)至黑色(高)。行代表通过层次聚类排序的外显子包含事件。(B)散点图描述了在SRSF3和HRAS转录本中的盒式外显子的实例,这些转录的掺入与Myc基因特征评分呈负相关。(C)Sashimi图描述了通过癌症表型区分的前列腺癌症数据集中SRSF3和HRAS中的外显子的平均盒式外显子掺入水平。Sashimi图描述了通过rMATS-turbo分析确定的包含外显子和外显子跳读的密度。(D)用于在正常和癌症性乳腺和肺组织上进行通路引导的可变剪接分析的流程图。每个样本针对Myc靶向V2特征进行评分并与外显子使用矩阵相关联,以确定通路相关的外显子掺入变化。(E)维恩图表明在前列腺癌症中Myc相关的外显子组与乳腺癌和肺癌之间的交集。外显子必须共享相同的相关方向(正或负)才能出现在交集中。(F)REVIGO图表描述了包含来自上面描述的三个交集

的492个Myc相关的外显子的基因的基因本体。

[0050] 图4A至E激活的AKT1和多西环素调节的c-Myc的强制表达在人类前列腺细胞中引发AR阴性的前列腺腺癌。(A)用于从良性上皮中衍生Myc/myrAKT1转化的人类前列腺细胞的流程图。(B)用于强制多西环素调节的Myc的表达和myrAKT1的组成型表达的慢病毒载体的描述。经转导的类器官的组织切片。(C)NSG小鼠慢病毒转导和皮下植入之后恢复的移植物和肿瘤生长的显微照片和荧光覆盖。UT"＝未处理、"C"＝Myc转导(GFP)、"A"＝myrAKT1转导(RFP)、"CA"＝c-Myc和myrAKT1(GFP和RFP融合描述为黄色)双重转导。(D)恢复的移植物和肿瘤生长物的组织切片的苏木精伊红染色。(E)细胞系ICA-1、ICA-2和ICA-3的显微照片,这些细胞衍生自在组织培养基中作为悬浮筏生长的肿瘤生长物。

[0051] 图5A至D工程细胞系中Myc的缺失产生衰老样表型并且强烈影响RNA结合蛋白的表达。(A)在一段时间之内,免疫印迹检测从多西环素中提取的ICA1细胞裂解物,检测Myc表达和细胞周期相关蛋白的变化。三种细胞系中的每一种都使用这个方式进行检测,并且显示的数据代表所有三种细胞系。(B)在Myc撤退之后基因水平的表达变化的火山图。Myc缺失后下调的基因出现在图的左侧。Cuffdiff q值＜0.05的基因表达变化呈红色。(C)从Myc依赖性基因表达变化的基因本体分析中选择的最多的基因本体术语显示出对RNA结合的强烈富集。CC:细胞组分,MF:分子功能,BP:生物学过程。(D)在存在和不存在多西环素的情况下,工程细胞系中Myc靶向V2特征分数水平的比较。

[0052] 图6A至F c-Myc/myrAKT1转化的人类前列腺细胞的外显子水平剪接分析确定了在剪接调节蛋白中Myc依赖性外显子掺入事件。在Myc撤退之后发生的外显子掺入变化的总结表。(B)热图描述了在三个独立工程细胞系中1970个Myc依赖性盒式外显子的外显子掺入变化。(C)Sashimi图描述了在Myc撤退之后,工程细胞系中SRSF3和HRAS外显子中剪接点RNA测序读取的变化。Sashimi图描述了通过rMATS-turbo分析确定的包含外显子和外显子跳读的密度。(D)REVIGO散点图描述了在包含外显子的基因中富集的基因本体术语,这些外显子的掺入是对Myc撤退作出的反应。语义距离是通过REVIGO计算的基因本体术语之间相关性的度量。已经选择了代表性的基因本体术语来描述每个聚类。虚线表示调整后的p＝0.05。(E)维恩图描述了在患者组织中确定的Myc依赖性外显子(紫色)和Myc相关外显子(绿色)之间的重叠。外显子必须以与相关性(正或负)相同的方向改变Myc的掺入水平以便在出现在两个集合的交集处。(F)热图描述了经过验证的Myc依赖性外显子中外显子变化的注释结果。注释确定了可能产生提前终止密码子(橙色)或移码(绿色)的外显子。

[0053] 图7A至B前列腺RNA测序数据集中基于计数和基于比率的异构体水平分析的比较。(A)来自组合的前列腺癌数据集的基于计数的异构体表达的无监督分析(左图)。显示使用了与正文中的图1B中基于比率的可变剪接方法相同方法用于比较(右图)。(B)上面显示了对于每个主成分分析的基于轮廓宽度的聚类适合度比较。Mets,转移性。

[0054] 图8基因特征分析确定了与Myc、E2F或mTOR通路相关的常见的外显子集合。小提琴图描述了根据前列腺癌数据集的AR、Myc靶向V2和mTOR集合的基因特征分数。虚线表示描述疾病表型(正常前列腺、良性前列腺、原发性前列腺癌、mCRPC和NEPC)的数据集的平均值。

[0055] 图9A至E跨系统发育和肿瘤类型验证Myc特征分数和外显子保守性。(A)箱线图描述了Myc状态分层的良性前列腺组织和原发性前列腺癌中Myc特征分数。将具有Myc基因座的基因组扩增或单基因过表达的样本与没有这些变化的样本和邻近的良性组织比较。(B)

通过Myc特征分数(第一张图)、Myc扩增程度(第二张图)或单一基因Myc表达(第三张图)分级的前列腺癌的Kaplan-Meier无病生存图。(C)无监督的双向层次聚类热图描述了在健康组织和原发性、转移性和神经内分泌前列腺癌中的前列腺癌数据集的1039个Myc相关外显子的外显子使用情况。列描述了患者样本。基于根据数据集的患者样本的秩变换特征分数将Myc分数注释染色为白色(低)至黑色(高)。行代表外显子包含事件。两者都通过层次聚类排序。(D)UCSC基因组浏览器轨迹描述了从人类到七鳃鳗的SRSF3(上图)和HRAS(下图)中Myc调节的外显子的超保守性。(E)来自正常乳腺和肺以及乳腺癌和肺癌的组织的前列腺元数据集中Myc相关的外显子的热图。虚线表示两种癌症类型之间的分离。基于数据集中患者样本的秩变换特征分数将Myc分数注释染色为白色(低)至黑色(高)。

[0056] 图10A至D建立具有调节Myc表达的工程人类肿瘤模型的展示图。(A)从完全分离的良性人类前列腺中分离出CD49f-高/Trop2-高基底细胞的荧光-激活细胞分选的代表性的散点图。(B)双重转导的前列腺类器官以及单转导和未转导的对照组的荧光显微镜照片。“UT”＝未处理、“C”＝c-Myc转导(GFP)、“A”＝myrAKT1(RFP)、“CA″＝c-Myc和myrAKT1(融合＝黄色)。(C)固定的类器官的显微镜照片以显示组织学。苏木精和伊红染色。(D)与正常的前列腺组织对照组比较的经转化的异种移植生长物的免疫组织化学染色。

[0057] 图11A至C对在体外不使用Myc后的反应的表征。(A)多西环素滴定法检测工程细胞系ICA1中Myc的表达水平。数据代表了所有三种细胞系。(B)以基于荧光素酶的检测方法测定在多西环素滴定反应中ICA1细胞系的生长反应。(C)堆积柱图表描述了通过流式细胞术测定的在多西环素撤退之后细胞周期分布随时间的变化。

[0058] 图12单个外显子掺入在Myc撤退之后的变化。半定量免疫印迹法测定在Myc撤退24小时后SRSF3蛋白水平。定量是在所示的三个独立重复中测量每个细胞系中SRSF3水平的平均降低。

[0059] 发明详述

[0060] 发明人试图定义前列腺癌中前体mRNA可变剪接的情况以及外显子选择与已知癌症驱动因素变化的关系。为此,发明人编写了包含876条来自五个公开来源的RNA序列样本的元数据集,这些样本代表了从正常组织到耐药性转移瘤的一系列前列腺表型。发明人使用rMATS-turbo对这些样本进行外显子水平分析,rMATS-turbo是专为大规模剪接分析设计的专用软件,并且确定了在样本中具有各种可变掺入的13149个高置信度盒式外显子事件。发明人发现Myc信号传送与在编码RNA结合蛋白的基因中富集的一组1039个盒式外显子的掺入相关。使用人类前列腺上皮细胞转化检测方法,发明人确认了其中147个外显子的Myc调节,这些外显子中的许多导入了移码或编码了提前的终止密码子。我们的结果将前体mRNA可变剪接的变化与前列腺癌和许多癌症中的常见致癌变化联系起来。发明人也通过在编码RNA结合蛋白的基因中控制决定无意义介导的衰变的外显子的掺入确定Myc在调节RNA剪接中的作用。

[0061] I.抗原肽的应用

[0062] 各种实施方案涉及已经从肿瘤组织中确定的抗原肽的开发和使用。在许多实施方案中,通过化学合成或通过在宿主细胞中的分子表达产生抗原肽。肽能被纯化并用于多种应用中,包括(但不限于)确定肽免疫原性的检测方法、确定T细胞识别的检测方法、用于癌症治疗的肽疫苗、经修饰的T细胞的TCR的开发、抗体的开发和识别胞外肽的CAR-T细胞的开

发。

[0063] 肽能通过多种方法化学合成。一种常见的方法是使用固相肽合成(SPPS)。通常,通过重复交替N末端去保护和偶联反应的循环进行SPPS,从c端至n端构建肽。第一个氨基酸的c-末端与树脂偶联,其中胺被弃用,然后与第二个氨基酸的游离酸偶联。重复该循环直到合成肽。

[0064] 也能通过使用分子工具和宿主细胞来合成肽。也能合成对应于抗原肽的核酸序列。在一些实施方案中,在体外合成器(例如,亚磷酰胺合成器)、细菌重组系统或其他合适的方法中合成合成核酸。此外,合成的核酸能被纯化和冷冻干燥,或保存在生物学系统中(例如,细菌、酵母)。对于在生物学系统中的用途,能将合成的核酸分子插入到质粒载体或类似载体中。质粒载体也能是表达载体,其中合适的启动子和合适的3′-多聚腺苷酸尾与转录序列组合。

[0065] 实施方案也涉及产生抗原性肽或蛋白质的表达载体和表达系统。这些表达系统能结合表达载体以在合适的表达系统中表达转录物和蛋白质。典型的表达系统包括细菌(例如,大肠杆菌)、昆虫(例如,SF9)、酵母(例如,酿酒酵母)、动物(例如,CHO)或人类(例如,HEK293)细胞系。可以使用标准生物技术生产过程从这些系统中纯化RNA和/或蛋白质分子。

[0066] 能进行确定免疫原性和/或TCR结合的检测方法。一种是例如右旋流式细胞术检测。通常,开发或购买定制的HLA匹配的MHC I类右旋体:肽(pMHC)复合物(Immudex,Copenhagen,Denmark)。来自外周血单核细胞或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的T细胞与pMHC复合物一起孵育并染色,然后经过流式细胞术以确定该肽是否能够结合T细胞的TCR。

[0067] 肽实施方案包括在下面表中的那些:

[0068]

序列	序列编号:
SLAIGGVTEA	1
LLLGIAKLLKV	2
HLMEENMIVYV	3
LLAEQPDQV	4
LVLISIVICV	5
LLAEQPDQV	6
ALVANLPLL	7
FTVTVTEPPV	8
ALAGKPLSL	9
FILTYWTPS	10
STMYYLWML	11
VSTMYYLWML	12
FLSELEPPAP	13
TLVLALVANL	14
STMYYLWML	15
FLSELEPPA	16
FLAIVFFASIV	17
STMYYLWML	18
KVWTETLIEA	19

[0069] 本文描述的肽(例如,序列编号:1至19的肽)可以用于癌症的免疫治疗。例如,本公开内容的肽可以与T细胞群接触或用于刺激T细胞群以诱导识别或结合所述肽的T细胞的增殖。在其他的实施方案中,本公开内容的肽可以施用于对象,例如人类患者,以增强对象对抗癌症的免疫应答。

[0070] 本公开内容的肽可以包含在主动免疫治疗(例如,癌症疫苗)或被动免疫治疗(例如,过继免疫治疗)中。主动免疫治疗包括使用经纯化的肽抗原或免疫优势肽(天然的或经修饰的)免疫对象;或者,可以将用本公开内容的肽脉冲(或用编码包含该肽的抗原的基因转染)的抗原呈递细胞施用于对象。肽可以被修饰或包含一或多于一个突变,例如,置换突变。被动免疫治疗包括过继免疫治疗。过继免疫治疗通常涉及向对象施用细胞,其中在体外已经使该细胞(例如,细胞毒性T细胞)对本公开内容的肽敏感(见,例如,US 7910109)。

[0071] 在一些实施方案中,流式细胞术可用于过继免疫疗法中,通过使用例如,T细胞受体(TCR)Vβ抗体与基于羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)的增殖检测方法组合来快速分离人类肿瘤抗原特异性T细胞克隆。参见,例如,Lee等人,J.Immunol.Methods,331:13-26,2008,其出于所有目的通过引用并入本文。在一些实施方案中,可以使用四聚体引导的细胞分选,例如,在Pollack,等人,J Immunother Cancer.2014;2:36中描述的方法,其出于所有目的通过引用并入本文。用于过继免疫治疗的各种培养方案也是已知的并且可以用于本公开内容的实施方案中。在一些实施方案中,细胞可以在不需要使用抗原呈递细胞的环境中培养(例如,Hida等人,Cancer Immunol.Immunotherapy,51:219-228,2002,其通过引用并入本文)。在其他的实施方案中,T细胞可以在使用抗原呈递细胞,例如树突状细胞(Nestle等人,1998,其通过引用并入下文)的培养环境中扩增,并且在一些实施方案中,可以出于此目的使用人工抗原呈递细胞(Maus等人,2002其通过引用并入本文)。Dudley等人公开了用于过继免疫治疗的另外的方法(2003),其通过引用并入本文,该方法可以与本公开内容的实施方案一起使用。各种方法是已知的并且可以用于克隆和扩增人类抗原-特异性T细胞(参见,例如,Riddell等人,1990,其通过引用并入本文)。

[0072] 在某些实施方案中,以下方案可以用于产生选择性识别本公开内容的肽的T细胞。使用之前报道的方法(Hida等人,2002),可以从正常供体或HLA-限制性正常供体和患者产生肽-特异性T细胞系。简短来说,在96孔、U型底微培养板(Corning Incorporated,Lowell,MA)中,培养基约200μl,使用浓度为约10μg/ml的肽刺激PBMC(1×10^5个细胞/孔),每种肽做四个重复。培养基可以由50%AIM-V培养基(Invitrogen)、50%RPMI1640培养基(Invitrogen)、10%人类AB血清(Valley Biomedical,Winchester,VA)和100IU/ml白细胞介素-2(IL-2)组成。可以约每3天使用对应的肽对细胞重复刺激。在5次刺激后,可以洗涤来自每个孔的T细胞,并在存在或不存在相应肽的情况下与T2细胞一起培养。约18个小时后,可以通过ELISA确定上清液中干扰素(IFN)-γ的产量。分泌大量IFN-γ的T细胞还可以通过快速扩增方案进一步扩增(Riddell等人,1990;Yee等人,2002b)。

[0073] 在一些实施方案中,免疫治疗可以使用本公开内容中与细胞穿膜物相关的肽,细胞穿膜物例如脂质体或细胞穿膜肽(CPP)。使用肽脉冲的抗原呈递细胞(例如树突状细胞)可以用于增强抗肿瘤免疫(Celluzzi等人,1996;Young等人,1996)。脂质体和CPP将在下文更详细地描述。在一些实施方案中,免疫治疗可以使用编码本公开内容的肽的核酸,其中该核酸被递送,例如,在病毒载体或非病毒载体中递送。

[0074] 在一些实施方案中，本公开内容中的肽可以用于免疫治疗以治疗在哺乳类对象中的癌症，例如人类患者。

[0075] III.工程T细胞受体

[0076] T细胞受体包含两条不同的多肽链，称为T细胞受体α(TCRα)和β(TCRβ)链，是通过二硫键连接的。这些α:β异二聚体在结构上与免疫球蛋白分子的Fab片段非常相似，并且它们与大多数T细胞对抗原的识别有关。小部分的T细胞携带不同的但是结构上相似的由一对不同的多肽链γ和δ组成的受体。T细胞受体的两种类型都不同于作为B细胞受体的膜结合免疫球蛋白:T细胞受体仅具有一个抗原结合位点，而B细胞受体具有两个，并且T细胞受体从来不会被分泌，而免疫球蛋白能作为抗体被分泌。

[0077] T细胞受体的两条链都具有与免疫球蛋白V结构域同源的氨基酸末端可变(V)区、与免疫球蛋白C结构域同源的恒定(C)区和包含形成链间二硫键的半胱氨酸残基的短铰链区。每条链通过疏水跨膜结构域跨越脂质双层，并且以短的胞质尾结束。

[0078] 已经确定了T细胞受体的三维结构。通过从对编码该结构的基因的早期研究中推断，该结构的确与抗体Fab片段相似。T细胞受体链的折叠方式与Fab片段的折叠方式大致相同，尽管最终的结构显得更短且更宽。然而，在T细胞受体和Fab片段之间存在一些明显差异。最显著的差异在Cα结构域，其折叠不同于任何其他的免疫球蛋白样结构域。与Cβ结构域并列的结构域的一半形成类似于在其他免疫球蛋白样结构域中发现的β片层，但是该结构域的另一半由松散排列的链和α螺旋的短片段形成。分子内二硫键在免疫球蛋白样结构域中通常连接两条β链，而在Cα结构域中将β链与α螺旋的片段连接。

[0079] 在结构域相互作用的方式上也有不同。在两种T细胞受体链的V和C结构域之间的界面比抗体中的更广阔，这可能使结构域之间的铰链连接更不灵活。并且在糖的辅助下，Cα和Cβ结构域之间的相互作用是独特的，其中来自Cα结构域的糖基形成许多与Cβ结构域结合的氢键。最后，各种结合位点的比较显示，虽然互补-决定区(CDR)环与抗体分子中的环相当紧密地对齐，但相对于抗体分子中环存在一些位移。这种位移在Vα CDR2环中特别明显，该环与抗体V结构域中的等效环大致成直角，这是由于将环在结构域一面的一端锚定至另一面的β链的位移造成的。链的位移也导致在结构已知的七种Vp结构域中的两种中的Vβ CDR2环的方向发生变化。迄今为止，七种T细胞受体的晶体结构已经被解析到此分辨率水平。

[0080] 本公开内容的实施方案涉及工程T细胞受体。术语“工程”指的是T细胞受体具有移植到TCR恒定区的TCR可变区以制造与本公开内容的肽和抗原结合的嵌合多肽。在某些实施方案中，TCR包含用于构建体的克隆、增强表达、检测或治疗对照但不存在于内源性TCR中的插入序列，例如多克隆位点、接头、铰链序列、经修饰的铰链序列、经修饰的跨膜序列、检测多肽或分子，或者治疗对照可以允许选择或筛选包含TCR的细胞。

[0081] 在一些实施方案中，TCR包含非TCR序列。因此，某些实施方案涉及具有不来自TCR基因的序列的TCR。在一些实施方案中，TCR是嵌合的，它包含通常在TCR基因中发现的序列，但是包含来自至少两个在自然界中不一定一起发现的TCR基因中的序列。

[0082] IV.抗体

[0083] 本公开内容的方面涉及靶向本公开内容的肽或其片段的抗体。术语“抗体”指的是任何同种型的完整免疫球蛋白或其能与完整的抗体竞争的用于特异性结合靶抗原的片段，并且包括嵌合、人源化、完全人源化的和双特异性抗体。如本文使用的，术语“抗体”或“免疫

球蛋白”可互换使用，其指的作为动物免疫反应的一部分起作用的几类结构相关蛋白质中的任一种，包括IgG、IgD、IgE、IgA、IgM和相关蛋白质，以及包含保留抗原结合活性的抗体CDR结构域的多肽。

[0084] 术语“抗原”指的是能够被选择性的结合剂例如抗体结合的分子或分子的一部分。抗原可以具有一个或多于一个能够与不同抗体相互作用的表位。

[0085] 术语“表位”包括能够通过与免疫球蛋白或T细胞受体结合而引起免疫应答的分子的任何区域或部分。表位决定簇可以包括化学活性表面基团，例如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基，并且可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。通常，对于特定靶抗原特异性的抗体将优选地在复合混合物中识别靶抗原上的表位。

[0086] 可以使用本领域众所周知的许多不同表位映射技术确定给定的多肽的表位区域，所述技术包括：x射线晶体学、核磁共振波谱法、定点突变映射、蛋白质显示阵列，参见，例如，Epitope Mapping Protocols，(Johan Rockberg and Johan Nilvebrant，Ed.，2018) Humana Press，New York，N.Y，通过引用整体并入本文。这些技术在本领域是已知并且描述在，例如，美国专利第4708871号；Geysen等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:3998-4002(1984)；Geysen等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:178-182(1985)；Geysen等人Molec.Immunol.23:709-715(1986)中，其中每个都特别地通过引用整体并入本文。另外，也能使用标准抗原性图和亲水性图预测和确定蛋白质的抗原区域。

[0087] 术语“免疫原性序列”指的是分子包含具有至少一个表位的氨基酸序列，使得该分子能够在合适的宿主中刺激抗体的生产。术语“免疫原性组合物”指的是包含至少一种免疫原性分子(例如，抗原或糖)的组合物。

[0088] 完整的抗体通常由两条全长的重链和两条全长的轻链组成，但是在一些情况下可能包含更少的链，例如在骆驼科动物中天然存在仅包含重链的抗体。如本文公开的抗体可以仅衍生自单一来源或可以是“嵌合的”，即抗体的不同部分可以衍生自两种不同的抗体。例如，可变区或CDR区可以衍生自大鼠或鼠源，而恒定区域衍生自不同的动物源，例如人类。通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促反应或化学切割，可以在杂交瘤中产生抗体或结合片段。除非另有说明，否则术语“抗体”包括其衍生物、变体、片段和突变体，实例如下(Sela-Culang等人，Front Immunol.2013;4:302;2013)，其通过引用整体并入本文。

[0089] 术语“轻链”包括全长轻链和其具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的片段。全长轻链具有约25000道尔顿的分子量并且包含可变区结构域(本文缩写为VL)和恒定区结构域(本文缩写为CL)。轻链有两种分类，确定为kappa(κ)和lambda(λ)。术语“VL片段”指的是包含CDR的包含轻链可变区的所有或部分的单克隆抗体的轻链片段。VL片段还包含轻链恒定区序列。轻链的可变区结构域位于多肽的氨基末端。

[0090] 术语“重链”包括全长重链和其具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的片段。全长重链具有约50000道尔顿的分子量并且包含可变域结构域(本文缩写为VH)和三个恒定区结构域(本文缩写为CH1、CH2和CH3)。术语“VH片段”指的是包含CDR的包含重链可变区的所有或部分的单克隆抗体的重链片段。VH片段还能包含重链恒定区序列。重链恒定区结构域的数量根据同种型的不同而不同。VH结构域位于多肽的氨基末端，并且CH结构域位于羧基末端，其中CH3与-COOH末端最接近。抗体的同种型可以是IgM、IgD、IgG、IgA或IgE并且根据存在的重链定义，有五种分类：分别是mu(μ)、delta(δ)、gamma(γ)、alpha(α)或epsilon

(ε)链。IgG具有多个亚型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM亚型包括IgM1和IgM2。IgA亚型包括IgA1和IgA2。

[0091] A.抗体的类型

[0092] 抗体可以是任何同种型或分类的全免疫球蛋白、嵌合抗体或对两个或多于两个抗原具有特异性的杂合抗体。它们也可以是片段(例如,F(ab′)2、Fab′、Fab、Fv等),包括杂合片段。免疫球蛋白也包括天然的、合成的或基因工程的蛋白质,其通过与特定抗原结合形成复合物而起到类似抗体的作用。术语抗体包括基因工程的或其他经修饰形式的免疫球蛋白。

[0093] 术语“单体”指的是仅包含一个Ig单元的抗体。单体是抗体的基本功能单元。术语“二聚体”指的是包含两个Ig单元的抗体,其通过抗体重链的恒定结构域(Fc或可结晶片段区域)相互连接。可以通过连接(J)链蛋白稳定该复合物。术语“多聚体”指的是包含两个以上Ig单元的抗体,所述Ig单元是通过抗体重链恒定结构域(Fc区)相互连接的。可以通过连接(J)链蛋白稳定该复合物。

[0094] 术语“二价抗体”指的是包含两个抗原结合位点的抗体。两个结合位点可以具有相同的抗原特异性或它们可以是双特异性的,这意味着两个抗原结合位点具有不同的抗原特异性。

[0095] 双特异性抗体是一类具有两个互补位的抗体,两个互补位具有针对两个或多于两个不同表位的不同结合位点。在一些实施方案中,双特异性抗体可以是双互补位的,其中双特异性抗体可以特异性识别来自相同抗原的不同表位。在一些实施方案中,双特异性抗体可以由一对被称为“纳米抗体”的不同单域抗体构建。单域抗体源自软骨鱼和骆驼科动物并经过修饰。使用对于本领域技术人员典型的技术,通过接头将纳米抗体连接在一起;这种用于纳米抗体的选择和连接的方法在PCT公开文本第WO2015044386A1号、第WO2010037838A2号和Bever等人,Anal Chem.86:7875-7882(2014)中描述,其中每个都通过特别地引用整体并入本文。

[0096] 双特异性抗体能被构建为:完整的IgG、Fab′2、Fab′PEG、双抗体或作为scFv。仅使用可变结构域能构建不含Fc区域的二聚体和scFvs,潜在地减少了抗独特型反应的影响。可以通过多种方法制造双特异性抗体,包括但不限于杂交瘤的融合或Fab′片段的连接。参见,例如,Songsivilai and Lachmann,Clin.Exp.Immunol.79:315-321(1990);Kostelny等人,J.Immunol.148:1547-1553(1992),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。

[0097] 在某些方面,通过与结合不同抗原的VH和VL区域对多聚化,抗原结合结构域可以是多特异性或异种特异性的。例如,抗体可以与(a)细胞表面抗原、(b)在效应细胞表面上的Fc受体或(c)至少一种其他组分结合或相互作用。相应地,这些方面可以包括但不限于针对表位和其他靶标例如在效应细胞上的Fc受体的双特异性、三特异性和其他多特异性的抗体或其抗原结合片段。-

[0098] 在一些实施方案中,可以使用多特异性抗体,其可以是使用在本领域已知的常规方法通过短的柔性的多肽链直接连接的。一种这样的实例双抗体,其是二价双特异性抗体,其中在单个多肽链上表达VH和VL结构域,并且使用的接头非常短以致于不允许在同一链上的结构域之间的配对,从而强迫这些结构域与另一条链上的互补结构域配对,产生两个抗原结合位点。接头功能适用于三聚体、四聚体和高于四聚体的抗体多聚体的实施方案(参

见,例如,Hollinger等人,Proc Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993);Polijak等人,Structure2:1121-1123(1994);Todorovska等人,J.Immunol.Methods 248:47-66(2001)),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。

[0099] 与双特异性完整抗体不同,双特异性双抗体因为可以被容易地在大肠杆菌中构建并表达,因此也可以是有利的。使用噬菌体展示(WO94/13804,其通过引用整体并入本文)能容易地从文库中选择具有合适的结合特异性的双抗体(和其他多肽,例如抗体片段)。如果双抗体的一个臂保持恒定,例如,具有针对蛋白质的特异性,则可以建立一个文库,其中另一个臂是可变的并且选择具有合适特异性的抗体。双特异性完整抗体可以按照在Ridgeway等人,(Protein Eng.,9:616-621,1996)和Krah等人,(N Biotechnol.39:167-173,2017)中描述的方法制造,其中每个都通过引用整体并入本文。

[0100] 异源偶联抗体由两种具有不同特异性的共价连接的单克隆抗体组成。参见,例如,美国专利第6010902号,其通过引用整体并入本文。

[0101] 与抗原的表位高特异性结合的抗体分子的Fv片段部分在本文中称为“互补位”。互补位由与抗原的表位接触以促进抗原识别的氨基酸残基组成。抗体中的两个Fv片段中的每一个由呈二聚体构型的两个可变结构域,VH和VL组成。每个可变结构域的一级结构包含三个通过框架区域(FR)分离并且位于框架区域的两侧的高变环。高变环是来自任何哺乳动物的抗体分子中一级序列变异性最高的区域。术语高变环有时可与术语“互补决定区(CDR)”互换使用。在不同的抗体分子之间高变环(或CDR)的长度不同。来自给定哺乳动物的所有抗体分子的框架区具有高度的一级序列相似性/一致性。本领域技术人员可以使用框架区的共有序列来确定框架区和散布在框架区之间的高变环(或CDR)。高变环被赋予识别名称,以区分它们在多肽中的位置和出现哪个结构域上。VL结构域中的CDR被确定为L1、L2和L3,其中L1出现在距离CL结构域最远的末端而L3出现在最接近CL结构域的末端。CDR可以被授予名称CDR-1、CDR-2和CDR-3。L3 (CDR-3)通常是给定生物体中产生的所有抗体分子中变异性最高的区域。CDR是在一级结构中线性排列的多肽链区域,并且被框架区互相分离。将VL链的氨基末端(N-末端)命名为FR1。被确定为FR2的区域出现在L1和L2高变环之间。FR3出现在L2和L3高变环之间,并且FR4区域与CL结构域最接近。VH链重复了这种结构和命名法,其中包含三个被确定为H1、H2和H3的CDR。在可变结构域或Fv片段(VH和VL)中的大多数氨基酸残基是框架区的一部分(约85%)。抗体分子三维结构或三级结构使得框架区更加位于分子的内部并且提供大部分结构,其中CDR位于分子的外表面。

[0102] 已经开发了多种方法并且能被在本领域的技术人员用来确定组成这些区域的具体的氨基酸。这可以通过使用多个多重序列比对方法和算法中的任何一种来实现,以确定组成该框架区的保守氨基酸残基,因此确定了长度可能不同但是位于框架区之间的CDR。已经开发了三种用于确定抗体的CDR的常用方法:Kabat(如T.T.Wu and E.A.Kabat,“ANANALYSIS OF THE SEQUENCES OF THE VARIABLE REGIONS OF BENCE JONES PROTEINS AND MYELOMA LIGHT CHAINS AND THEIR IMPLICATIONS FOR ANTIBODY COMPLEMENTARITY,”J Exp Med,vol.132,no.2,pp.211-250,Aug.1970所述,其通过引用整体并入本文);Chothia(如C.Chothia等人,“Conformations of immunoglobulin hypervariable regions,”Nature,vol.342,no.6252,pp.877-883,Dec.1989所述,其通过引用整体并入本文);和IMGT(如M.-P.Lefranc等人,“IMGT unique numbering for

immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,"Developmental&Comparative Immunology,vol.27,no.1,pp.55-77,Jan.2003所述,其通过引用整体并入本文)。这些方法中各自包括用于确定组成可变区域的氨基酸的唯一编号系统。在大多数抗体分子中,实际接触抗原表位的氨基酸残基出现在CDR中,尽管在某些情况下,框架区内的残基有助于抗原结合。

[0103] 本领域的技术人员能使用多种方法中的任何一种来确定抗体的互补位。这些方法包括:1)对基于抗体可变区氨基酸序列的化学特性和表位的组成的抗体/表位结合相互作用的三级结构进行计算预测。2)氢氘交换和质谱法3)多肽片段化和肽映射法,其中从多肽的全长中产生多个重叠的肽片段并且评估这些肽对表位的结合亲和力。4)抗体噬菌体展示文库分析,其中编码哺乳动物的抗体Fab片段的基因由噬菌体表达,以结合到噬菌体的外壳中。然后该表达Fab的噬菌体群被允许与固定化的或可以通过不同外源表达系统表达的抗原相互作用。洗去非结合Fab片段,从而只留下与抗原结合的特异性结合的Fab片段。能容易地分离结合的Fab片段并且确定编码它们的基因。这种方法也用于包含合适的Fab片段的更小的区域,包括Fv片段或特定的VH和VL结构域。

[0104] 在某些方面,通过在CDR中进行一种或多于一种修饰来增强亲和性成熟抗体,结果是与不具有这些改变的亲本抗体相比,这种抗体对于靶抗原的亲和性提高。某些亲和性成熟抗体对靶抗原具有纳摩尔或皮摩尔亲和性。通过在本领域已知的过程生产亲和性成熟抗体,例如,Marks等人,Bio/Technology 10:779(1992),其通过引用整体并入本文,其描述了通过VH和VL结构域改组的亲和性成熟,在噬菌体展示中使用的CDR和/或框架残基的随机突变通过Rajpal等人,PNAS.24:8466-8471(2005)和Thie等人,Methods Mol Biol.525:309-22(2009)描述,同时计算方法显示在Tiller等人,Front.Immunol.8:986(2017)中,其中每个都特别地通过引用整体并入本文。

[0105] 嵌合免疫球蛋白是衍生自不同物种的融合基因的产物;"人源化"嵌合体通常具有来自人类免疫球蛋白的框架区和来自非人源的一个或多于一个CDR。

[0106] 在某些方面,重链和/或轻链的部分与来自另一特定物种或属于特定抗体类别或亚类的相应序列相同或同源,而链的其余部分与衍生自另一种物种或属于另一种抗体类别或亚类的抗体的对应序列相同或同源,这种抗体的片段也是如此,只要它们表现出期望的生物学活性。美国专利第4816567号和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851(1984)。对于涉及嵌合抗体的方法,见,例如,美国专利第4816567号和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1985),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。CDR移植描述于,例如,美国专利第6180370号、第5693762号、第5693761号、第5585089号和第5530101号,其出于所有目的都通过引用并入本文。

[0107] 在一些实施方案中,最小化来自非人类物种的抗体多肽序列优化了嵌合抗体功能并且减小了免疫原性。将来自非人类抗体的非抗原识别区域的特定氨基酸残基进行修饰以与人类抗体或同种型中对应的残基同源。一个实例是"CDR移植"抗体,其中抗体包含来自特定物种或属于特定类别或亚类的一种或多于一种CDR,而抗体链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体的对应序列相同或同源。对于在人类中的用途,在来自非人类免疫球蛋白的轻链和重链可变区中,由CDR1、CDR2和部分CDR3组成的V区域被移植到人类抗体框架区,使得用非人类CDR替换了天然存在的人类抗体的抗原受体。在一些情

况下,对应的非人类残基替换了人类免疫球蛋白的框架区残基。此外,人源化抗体可以包含受体抗体或供体抗体中未发现的残基以进一步优化性能。人源化抗体还可以包含至少一部分免疫球蛋白恒定区(Fc),通常是人类免疫球蛋白的恒定区。参见,例如,Jones等人,Nature 321:522(1986);Riechmann等人,Nature 332:323(1988);Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593(1992);Vaswani and Hamilton,Ann.Allergy,Asthma and Immunol.1:105(1998);Harris,Biochem.Soc.Transactions 23;1035(1995);Hurle and Gross,Curr.Op.Biotech.5:428(1994);Verhoeyen等人,Science 239:1534-36(1988),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。

[0108] 内抗体是与胞内抗原结合的胞内定位的免疫球蛋白,与在胞外空间结合抗原的分泌抗体相反。

[0109] 多克隆抗体制剂通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体。为了制造多克隆抗体,使用抗原或抗原片段免疫宿主,例如兔子或山羊,通常使用佐剂并且,如果必要的话,结合使用载剂。随后从宿主的血清中收集该抗原的抗体。可以针对抗原对多克隆抗体进行亲和纯化,使其具有单特异性。

[0110] 单克隆抗体或“mAb”指的是从来自排他性亲本细胞的同源抗体群中获得的抗体,例如,除了可能少量存在的自然发生的突变外,群是相同的。每个单克隆抗体都针对单个抗原决定簇。

[0111] B.功能抗体片段和抗原结合片段。

[0112] 1.抗原结合片段

[0113] 某些方面涉及抗体片段,例如与本公开内容的肽结合的抗体片段。术语功能性抗体片段包括保持与抗原特异性结合的能力的抗体的抗原结合片段。这些片段由可变区重链(VH)和/或轻链(VL)的各种组合构成;并且在一些实施方案中,包含恒定区重链1(CH1)和轻链(CL)。在一些实施方案中,它们缺少由重链2(CH2)和重链3(CH3)结构域构成的Fc区。抗原结合片段和其修饰的实施方案可以包括:(i)VL、VH、CL和CH1结构域构成的Fab片段类型;(ii)VH和CH1结构域构成的Fd片段类型;(iii)使用VH和VL结构域构成的Fv片段类型;(iv)使用单个VH或VL结构域构成的单结构域片段类型dAb(Ward,1989;McCafferty等人,1990;Holt等人,2003,其中每个都通过引用整体并入本文);(v)分离的互补决定区(CDR)。这些术语在,例如,Harlow and Lane,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,NY(1989);Molec.Biology and Biotechnology:A Comprehensive Desk Reference(Myers,R.A.(ed.),New York:VCH Publisher,Inc.);Huston等人,Cell Biophysics,22:189-224(1993);Pluckthun and Skerra,Meth.Enzymol.,178:497-515(1989)中和Day,E.D.,Advanced Immunochemistry,2d ed.,Wiley-Liss,Inc.New York,N.Y.(1990);Antibodies,4:259-277(2015)中描述,其中每个都通过引用并入本文。

[0114] 抗原结合片段还包括从轻链可变区域中精确地保留至少或最多1个、2个或3个互补决定区(CDR)的抗体片段。包含CDR的序列与Fc区(或其CH2或CH3区)的融合包含在该定义范围内,该定义范围包含,例如,在这里包含与Fc区直接或间接融合的scFv。

[0115] 术语Fab片段指的是包含VL、VH、CL和CH1结构域的抗体的单价抗原结合片段。术语Fab′片段指的是比Fab片段大的单克隆抗体的单价抗原结合片段。例如,Fab′片段包含VL、VH、CL和CH1结构域和所有或部分铰链区。术语F(ab′)2片段指的是单克隆抗体的二价抗原

结合片段，其包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab′片段。F(ab′)2片段包含，例如，两个VH和VL结构域的全部或部分，并且还能包含两个CL和CH1结构域的全部或部分。

[0116] 术语Fd片段指的是单克隆抗体的重链的片段，其包含全部或部分VH，包括CDR。Fd片段还能包含CH1区序列。

[0117] 术语Fv片段指的是单克隆抗体的单价抗原结合片段，其包括全部或部分VL和VH，并且不存在CL和CH1结构域。VL和VH包括，例如，CDR。单链抗体(sFv或scFv)是Fv分子，其中VL和VH区已经通过柔性接头连接以形成单个多肽链，并进一步形成抗原结合片段。单链抗体在国际专利申请公开第WO 88/01649号和美国专利第4946778号和5260203号中详细地描述，其中的公开内容通过引用并入本文。术语$(scFv)_2$指的是在它们的C末端包含通过铰链区域与sFv分离的寡聚化结构域的二价或双特异性sFv多肽链，。寡聚化结构域包括自我连接的α螺旋，例如，亮氨酸拉链，其还能通过另外的二硫键进一步稳定。$(scFv)_2$片段也被称为“微型抗体”或“迷你抗体”。

[0118] 单域抗体是仅包含VH或VL结构域的抗原结合片段。在一些情况下，两个或多于两个VH区域通过肽接头共价连接在一起以创造二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个VH区域可以靶向相同或不同的抗原。

[0119] 2.可结晶片段区域，Fc

[0120] Fc区域包含含有抗体CH2和CH3结构域的两个重链片段。这个两个重链片段通过两个或多于两个二硫键和CH3结构域的疏水相互作用固定在一起。本文使用的术语“Fc多肽”包含衍生自抗体Fc区的多肽的天然形式和突变蛋白形式。包括含有促进二聚化的铰链区的这种多肽的截短形式。

[0121] C.具有抗体CDR和展示CDR的支架结构域的多肽

[0122] 根据实施方案，使用结合抗原的肽支架，例如互补决定区(CDR)，用于产生结合蛋白质的分子。通常，本领域技术人员可以确定在其上移植至少一种CDR的蛋白质支架的类型。众所周知，支架最好满足许多标准，例如：良好的系统发育保护；已知的三维结构；尺寸小；很少或没有转录后修饰；和/或容易产生、表达和纯化。Skerra，J Mol Recognit，13：167-87(2000)，其通过引用整体并入本文。

[0123] 蛋白质支架能源自但不限于：纤连蛋白III型FN3结构域(被称为“单体”)、纤连蛋白III型结构域10、脂质运载蛋白、抗运载蛋白、金黄色葡萄球菌的蛋白质A的Z结构域、硫氧还蛋白A或具有重复基序的蛋白质，重复基序例如“锚蛋白重复”、“犰狳重复”、“富含亮氨酸的重复”和“三角形四肽重复”。此类蛋白质在美国专利公开第2010/0285564号、第2006/0058510号、第2006/0088908号、第2005/0106660号和PCT公开第WO2006/056464号中描述，其中每个都特别地通过引用整体并入本文。也可以使用衍生自蝎子、昆虫、植物、软体动物等的毒素的支架，以及神经元一氧化氮合成酶(PIN)的蛋白抑制剂。

[0124] D.抗体结合

[0125] 术语“选择性结合剂”指的是与抗原结合的分子。非限制性实例包括抗体、抗原结合片段、scFv、Fab、Fab′、F(ab′)2、单链抗体、肽、肽片段和蛋白质。-

[0126] 术语“结合”指的是两个分子之间的直接连接，例如由于共价、静电、疏水和离子和/或氢键相互作用，包括例如盐桥和水桥的相互作用。“免疫反应性”指的是感兴趣的选择性结合剂或抗体将与生物样本中存在的抗原结合。术语“免疫复合物”指的是当抗体或选择

性结合剂与抗原上的表位结合时形成的组合。

[0127] 1.亲和性/亲和力

[0128] 术语“亲和性”指的是抗体或选择性结合剂与表位结合的强度。在抗体结合反应中,这表示为对于任何给定的抗体或选择性结合剂的亲和常数(Ka或ka有时指缔合常数)。亲和性被测定为抗体与其抗原的结合强度相对于该抗体与无关氨基酸序列的结合强度的比较。亲和性被表达为,例如,抗体与其抗原的结合能力比该抗体与无关氨基酸序列的结合能力强20倍。如本文使用的,术语“亲和力”指的是两种或多于两种试剂的复合物在稀释后对解离的抗性。关于抗体和/或选择性结合剂的术语“免疫反应性”和“优先结合”在这里可以互换地使用。

[0129] 本领域的技术人员能够使用一些实验方法来评估任何给定的抗体或选择性结合剂对其抗原的结合亲和性。通常通过使用等式KD=koff/kon=[A][B]/[AB]测定平衡解离常数(KD或Kd)完成。术语koff是每单位时间内抗体和抗原之间的解离率,并且与在平衡状态的未结合形式的溶液中存在的抗体和抗原的浓度有关。术语kon是单位时间内抗体和抗原的结合率,并且与平衡状态的结合的抗原抗体复合物的浓度有关。用于测定KD的单位是mol/L(摩尔浓度或M)或浓度。抗体的Ka是KD的倒数并且通过等式Ka=1/KD确定。一些能用于确定KD值的实验方法的实例是:酶联免疫吸附测定(ELISA)、等温滴定量热法(ITC)、荧光各向异性、表面等离激元共振(SPR)和亲和毛细管电泳(ACE)。抗体的亲和常数(Ka)是KD的倒数,并且通过等式Ka=1/KD测定。

[0130] 在某些实施方案中,被认为是有用的抗体可以具有约、至少约或最多约10^{6}M、10^{7}M、10^{8}M、10^{9}M或10^{10}M或其衍生的任何范围的亲和常数。类似地,在一些实施方案中,抗体可以具有约、至少约或最多约10^{-6}M、10^{-7}M、10^{-8}M、10^{-9}M、10^{-10}M或其衍生的任何范围的解离常数。这些值是针对本文讨论的抗体报告的,并且可以使用相同的检测方法评估此类抗体的结合特性。当解离常数(KD)≤10^{-8}M时,本发明的抗体与它的靶抗原“特异性结合”。当KD≤5×10^{-9}M时,该抗体与抗原“高亲和性”地特异性结合,并且当KD≤5×10^{-10}M时具有“非常高的亲和性”。

[0131] 1.表位特异性

[0132] 抗原的表位是抗原的特定区域,抗体对抗原的该区域具有结合亲和性。在蛋白质或多肽抗原的情况下,表位是与抗体高亲和性结合的特定残基(或特定氨基酸或蛋白质片段)。抗体不是必须接触蛋白质中的每个残基。蛋白质中每个单个氨基酸的置换或缺失也不一定影响结合亲和性。出于本说明书和附带的权利要求的目的,术语“表位”和“抗原决定簇”可互换地使用,指代B和/或T细胞响应或识别的抗原上的位点。多肽表位能由通过多肽的三级折叠并列的连续氨基酸和非连续氨基酸形成。表位通常包含至少3个,并且通常5个至10个处于独特的空间构象的氨基酸。

[0133] 能以多种方式确定抗体的表位特异性。例如,一种方法,涉及检测跨越蛋白质的完整序列并且在少量的氨基酸(例如,3个至30个氨基酸)的增量上不同的约15个氨基酸的重叠肽的集合。将肽固定在微量滴定盘的不同的孔中。例如,可以通过生物素化肽的一个末端来实现固定化。该过程可以影响抗体与表位的亲和性,因此相同肽的不同样品可以在N和C末端进行生物素化,并固定在不同的孔中以进行比较。这对于确定末端特异性抗体是有用的。任选地,能包含在特定的目的氨基酸处终止的另外的肽。这种方法可用于识别内部片段

的末端特异性抗体。筛选抗体或抗原结合片段以结合各种肽中的每一种。表位定义为抗体显示高亲和性结合的所有肽共有的氨基酸片段。

[0134] 2.抗体抗原结合域的修饰

[0135] 可以理解的是本发明的抗体可以被修饰,使得它们与抗体多肽序列或其片段基本相同,并且仍然与本发明的表位结合。当使用程序,例如Clustal Omega、IGBLAST、GAP或BESTFIT并使用默认间隙权重进行优选比对时,多肽序列是"基本相同的",它们具有至少80%的序列一致性、至少90%的序列一致性、至少95%的序列一致性、至少96%的序列一致性、至少97%的序列一致性、至少98%的序列一致性、或至少99%的序列一致性或其中的任意范围。

[0136] 如本文讨论的,抗体或其抗原结合区的氨基酸序列的微小变化被认为包含在本发明中,条件是氨基酸序列中的变化保持至少75%,更优选地至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%并且最优选地至少99%的序列一致性。特别地,考虑了保守氨基酸的替换。

[0137] 保守替换是在其侧链相关的氨基酸家族中发生的置换。基于侧链的化学特性,通常将基因编码的氨基酸分为不同的家族;例如,酸性(天冬氨酸、谷氨酸)、碱性(赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、非极性(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)和不带电荷的极性(甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸)。例如,可以合理地预期,使用异亮氨酸或缬氨酸部分单独替换亮氨酸部分,或使用相同家族中结构上相关的氨基酸进行类似的氨基酸替换,将不会对最终分子的结合或特性产生重大影响,特别是如果替换不涉及在框架位点中的氨基酸。通过检测多肽衍生物的比活性能容易地确定氨基酸的改变是否产生功能肽。本领域技术人员可以进行标准ELISA、表面等离子共振(SPR)或其他抗体结合测定,以定量比较未修饰抗体与具有通过本领域技术人员已知多种方法中的任一种产生的保守取代的任何多肽衍生物之间的抗原结合亲和力。

[0138] 本领域技术人员能够容易地制备抗体或免疫球蛋白分子的片段或类似物。优选的片段或类似物的氨基末端和羧基末端出现在功能结构域的边界。通过将核苷酸和/或氨基酸序列数据与公共或专有序列数据库进行比较以确定结构域和功能域。优选地,计算机化比较方法用于确定出现在具有已知结构和/或功能的其他蛋白质中的序列基序或预测的蛋白质构象结构域。用于确定被折叠成已知的三维结构的蛋白质序列的标准方法对于那些本领域的技术人员是可获得的;Dill and McCallum.,Science 338:1042-1046(2012),其通过引用整体并入本文。已经开发出一些用于预测蛋白质结构和编码这些结构的基因序列的算法,并且其中一些算法能够在美国生物技术信息国家中心(在万维网ncbi.nlm,nih.gov/guide/proteins/上)和生物信息学资源门户(在万维网expasy.org/proteomics上)找到。因此,上面描述的实例表明那些本领域的技术人员能根据本发明识别可以用于限定结构和功能结构域的序列基序和结构构象。

[0139] 能够对抗体进行框架修饰以减小免疫原性,例如,通过"回复突变"一个或多于一个对应种系序列的框架残基。

[0140] 也可以预期的是通过将抗原结合结构域与结合相同抗原(多价的)或不同抗原(多特异性的)的VH和VL区域对多聚化,抗原结合结构域可以是多特异性的或多价的。

[0141] V.蛋白质组成

[0142] 如本文使用的，“蛋白质”、“肽”或“多肽”指的是包含至少五个氨基酸残基的分子。如本文使用的，术语“野生型”指的是在生物中天然存在的分子的内源性变体。在一些实施方案中，使用蛋白质或多肽的野生型形式，然而，在本公开内容的许多实施方案中，使用经修饰的蛋白质或多肽以产生免疫应答。上面描述的术语可以互换地使用。“经修饰的蛋白质”或“经修饰的多肽”或“变体”指的是相对于野生型蛋白质或多肽，化学结构，特别是氨基酸序列被改变的蛋白质或多肽。在一些实施方案中，经修饰的/变体蛋白质或多肽具有至少一种经改变的活性或功能(认识到蛋白质或多肽可以具有多种活性或功能)。特别预期的是经修饰的/变体蛋白质或多肽可以在一种活性或功能方面改变，但在其他方面例如免疫原性保留野生型的活性或功能。

[0143] 在本文具体提及蛋白质的情况下，它通常是指天然(野生型)或重组蛋白质(经修饰的)，或任选地，其中任何信号序列已经被去除的蛋白质。蛋白质可以直接从天然存在该蛋白质的生物中直接分离、通过重组DNA/外源表达方法制造或通过固相肽合成(SPPS)或其他体外的方法制造。在特定的实施方案中存在分离的核酸片段和重组载体，其包含编码多肽(例如，抗体或其片段)的核酸序列。术语“重组”可以与多肽或具体的多肽名称一起使用，并且这通常指的是由已经在体外被操纵的核酸分子制造的多肽或由该分子的复制产物制造的多肽。

[0144] 在特定的实施方案中，肽、蛋白质或多肽(野生型或经修饰的)，例如包含序列编号:1至19之一的肽的本公开内容的肽或蛋白质的大小，可以包括但不限于5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、110个、120个、130个、140个、150个、160个、170个、180个、190个、200个、210个、220个、230个、240个、250个、275个、300个、325个、350个、375个、400个、425个、450个、475个、500个、525个、550个、575个、600个、625个、650个、675个、700个、725个、750个、775个、800个、825个、850个、875个、900个、925个、950个、975个、1000个、1100个、1200个、1300个、1400个、1500个、1750个、2000个、2250个、2500个氨基酸残基或大于2500个氨基酸残基和其衍生的任何范围。预期的是可以通过截短对多肽突变，使得它们短于它们的对应的野生型形式，而且，通过融合或缀合具有特定功能(例如，用于靶向或定位、用于增强免疫原性、用于纯化目的等)的异源蛋白或多肽序列也能改变这些多肽。

[0145] 多肽、蛋白质或编码本公开内容的这些肽或蛋白质的多核苷酸可以包含1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个或50个或大于50个变体氨基酸或核酸置换和/或与序列编号:1至19之一的肽的至少或最多3个、4个、5个、6个、7个、8个或9个连续的氨基酸或编码序列编号:1至19之一的肽的核酸具有至少、最多、或正好60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、

71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%(或其衍生的任何范围)的序列相似度、一致性或同源性。在某些实施方案中,肽或多肽不是天然存在的和/或是肽或多肽的组合形式。

[0146] 在一些实施方案中,蛋白质或多肽可以包含序列编号:1至19之一的肽的1个至2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个(或其衍生的任何范围)氨基酸。在一些实施方案中,本公开内容的肽包含至少、最多或正好1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个或50个(或其衍生的任何范围)位于肽的羧基末端的侧翼和/或氨基末端的侧翼的氨基酸,此肽包含或组成为序列编号:1至19之一的肽的3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个连续的氨基酸。

[0147] 在一些实施方案中,蛋白质可以包括、多肽可以包括含有序列编号:1至19之一的肽的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个(或其衍生的任何范围)连续的氨基酸的蛋白质或多肽,或核酸可以为这种蛋白质或多肽编码。

[0148] 在一些实施方案中,蛋白质可以包括、多肽可以包括含有序列编号:1至19之一的肽的至少、最多或正好1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个(或其衍生的任何范围)连续的氨基酸的蛋白质或多肽,或核酸可以为这种蛋白质或多肽编码,这些连续的氨基酸与序列编号:1至19之一的肽具有至少、最多或正好60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%(或其衍生的任何范围)的相似度、一致性或同源性。

[0149] 在一些方面,具有在序列编号:1至19之一的肽的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20上起始的多肽(或编码这种肽的核酸分子),并且该多肽包含序列编号:1至19之一的肽的至少、最多或正好2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个或19个(或其衍生的任何范围)连续的氨基酸。

[0150] 预期的是在本公开内容的组合物中,每ml的总多肽、总肽和/或总蛋白质为约0.001mg至约10mg。组合物中的蛋白质浓度可以约为、至少约为或最多约为0.001mg/ml、0.010mg/ml、0.050mg/ml、0.1mg/ml、0.2mg/ml、0.3mg/ml、0.4mg/ml、0.5mg/ml、0.6mg/ml、0.7mg/ml、0.8mg/ml、0.9mg/ml、1.0mg/ml、1.5mg/ml、2.0mg/ml、2.5mg/ml、3.0mg/ml、3.5mg/ml、4.0mg/ml、4.5mg/ml、5.0mg/ml、5.5mg/ml、6.0mg/ml、6.5mg/ml、7.0mg/ml、7.5mg/ml、8.0mg/ml、8.5mg/ml、9.0mg/ml、9.5mg/ml、10.0mg/ml或大于10.0mg/ml(或其衍生的任何范围)。

[0151] 以下是关于改变蛋白质的氨基酸亚基以产生等效的或甚至改良的,二代变体多肽或肽的讨论。例如,某些氨基酸可以替换蛋白质或多肽序列中的其他氨基酸,而该蛋白质或

多肽序列与结构的相互作用结合能力有或没有明显的损失，结构例如，抗体的抗原结合区或在底物分子上的结合位点。由于蛋白质的相互作用能力和特性决定了蛋白质的功能活性，因此在蛋白质序列中和它的对应的DNA编码序列中能够对某些氨基酸进行置换，但仍会产生具有相似或预期特性的蛋白质。因此发明人预期在编码蛋白质的基因的DNA序列中可以产生各种变化而这些蛋白质的生物效用或活性没有明显的损失。

[0152] 本文使用的术语“功能等效的密码子”指的是编码相同氨基酸的密码子，例如精氨酸的六种不同的密码子。也考虑了“中性置换”或“中性突变”，其指的是在编码生物学等效的氨基酸的一个或多个密码子的变化。

[0153] 本公开内容的氨基酸序列变体可以是置换性、插入性或缺失性变体。与野生型相比，本公开内容的多肽的变体可以影响1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个或大于50个(或其衍生的任何范围)蛋白质或多肽中非连续的或连续的氨基酸。变体能包含的氨基酸序列与本文提供的或参考的任何序列至少50％、60％、70％、80％或90％相同，包括其间所有的值和范围。变体能包含2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或大于20个置换氨基酸。

[0154] 也可以理解的是氨基酸和核酸序列可以分别包含另外的残基，例如另外的N-末端或C-末端氨基酸或5′或3′序列，并且仍与本文公开的序列之一中所述的基本相同，只要序列满足上面所述的准则，包括在考虑蛋白质表达的时候保持生物学蛋白的活性。末端序列的添加特别适用于核酸序列，例如，可以包含位于编码区5′或3′部分侧翼的各种非编码序列。

[0155] 缺失变体通常缺少天然或野生型蛋白质的一个或多于一个残基。能缺失单个的残基或能缺失一些连续的氨基酸。可以将终止密码子导入(通过置换或插入)编码核酸序列以产生截短的蛋白质。

[0156] 插入突变通常涉及在多肽的非末端位点添加氨基酸残基。这可以包括插入一个或多于一个氨基酸残基。也可以产生末端添加并且能包括融合蛋白，该融合蛋白是本文描述的或参考的一种或多于一种肽或多肽的多聚体或多联体。

[0157] 置换变体通常包含在蛋白质或多肽中的一个或多于一个位点用一个氨基酸替换另一个氨基酸，并且可以被设计以调节多肽的一种或多于一种特性，具有或没有其他功能或特性的损失。置换可以是保守的，就是说，用具有相似的化学特性的一个氨基酸替换一个氨基酸。“保守氨基酸置换”可以涉及一种氨基酸类别中的成员被相同类别中的另一个成员置换。保守置换在本领域内众所周知并且包括，例如，以下的变化：丙氨酸置换为丝氨酸；精氨酸置换为赖氨酸；天冬酰胺置换为谷氨酰胺或组氨酸；天冬氨酸置换为谷氨酸；半胱氨酸置换为丝氨酸；谷氨酰胺置换为天冬酰胺；谷氨酸置换为天冬氨酸；甘氨酸置换为脯氨酸；组氨酸置换为天冬酰胺或谷氨酰胺；异亮氨酸置换为亮氨酸或缬氨酸；亮氨酸置换为缬氨酸或异亮氨酸；赖氨酸置换为精氨酸；甲硫氨酸置换为亮氨酸或异亮氨酸；苯丙氨酸置换为酪氨酸、亮氨酸或甲硫氨酸；丝氨酸置换为苏氨酸；苏氨酸置换为丝氨酸；色氨酸置换为酪氨酸；酪氨酸置换为色氨酸或苯丙氨酸；和缬氨酸置换为异亮氨酸或亮氨酸。保守氨基酸置

换可以包括非天然存在的氨基酸残基，这些氨基酸残基通常通过化学肽合成被引入而不是通过生物学系统中的合成。这些包括肽模拟物或其他氨基酸部分的相反或颠倒形式。

[0158] 或者，置换可以是“非保守的”，使得多肽的功能或活性被影响。非保守变化通常涉及使用化学上不相似的氨基酸残基置换原来的氨基酸残基，例如极性或带电氨基酸置换为非极性或不带电荷氨基酸，反之亦然。非保守置换可以涉及其中一个氨基酸类别的成员置换为另一个类别中的成员。

[0159] 本领域的技术人员能使用众所周知的技术确定本文所述的多肽的合适的变体。本领域的技术人员可以通过靶向被认为对活性不重要的区域来识别可以改变而不破坏活性的分子的合适区域。本领域的技术人员也能确定在类似的蛋白质或多肽中保守的分子的氨基酸残基和分子部分。在其他实施方案中，可以对对生物学活性或结构重要的区域进行保守氨基酸置换而不会显著改变生物学活性或对蛋白质或多肽结构没有不利影响。

[0160] 在进行这种改变时，可以考虑氨基酸亲水指数。通过为每个氨基酸分配数值(“亲水指数”)然后沿着肽链重复平均这些数值计算蛋白质的亲水性分布。基于疏水性和电荷特征为每个氨基酸分配数值。它们是：异亮氨酸(+4.5)、缬氨酸(+4.2)、亮氨酸(+3.8)、苯丙氨酸(+2.8)、半胱氨酸/半胱氨酸(+2.5)、甲硫氨酸(+1.9)、丙氨酸(+1.8)、甘氨酸(-0.4)、苏氨酸(-0.7)、丝氨酸(-0.8)、色氨酸(-0.9)、酪氨酸(-1.3)、脯氨酸(1.6)、组氨酸(-3.2)、谷氨酸(-3.5)、谷氨酰胺(-3.5)、天冬氨酸(-3.5)、天冬酰胺(-3.5)、赖氨酸(-3.9)和精氨酸(-4.5)。本领域中通常理解蛋白质上的氨基酸亲水指数在赋予相互作用生物学功能方面的重要性(Kyte等人，J.Mol.Biol.157:105-131(1982))。可以接受的是，氨基酸的相对亲水特征有助于所得的蛋白质或多肽的二级结构的形成，继而限定了蛋白质或多肽与其他分子，例如，酶、底物、受体、DNA、抗体、抗原等其他物质的相互作用。已知的是某些氨基酸可以被具有相似亲水指数或分数的其他氨基酸置换，并且仍然保持相似的生物学活性。在基于亲水指数的改变中，在某些实施方案中，包括亲水指数在±2之间的氨基酸的置换。在本发明的一些方面中，包括亲水指数在±1之间的那些，并且在本发明的其他方面中，包括亲水指数在±0.5之间的那些。

[0161] 在本领域中也可以理解的是，可以基于亲水性有效地进行相似氨基酸的置换。美国专利4554101，其通过引用并入本文，指出蛋白质的最大局部平均亲水性由其相邻氨基酸的亲水性决定，并且与蛋白质的生物学特性有关。在某些实施方案中，蛋白质的最大局部平均亲水性由其相邻氨基酸的亲水性决定，与其免疫原性和抗原结合有关，即作为蛋白质的生物学特性。已经将下面的亲水性数值分配给这些氨基酸残基：精氨酸(+3.0)、赖氨酸(+3.0)、天冬氨酸(+3.0±1)、谷氨酸(+3.0±1)、丝氨酸(+0.3)、天冬酰胺(+0.2)、谷氨酰胺(+0.2)、甘氨酸(0)、苏氨酸(-0.4)、脯氨酸(-0.5±1)、丙氨酸(-0.5)、组氨酸(-0.5)、半胱氨酸(-1.0)、甲硫氨酸(-1.3)、缬氨酸(-1.5)、亮氨酸(-1.8)、异亮氨酸(-1.8)、酪氨酸(-2.3)、苯丙氨酸(-2.5)和色氨酸(-3.4)。在基于相似的亲水性数值的改变中，在某些实施方案中，包括亲水性数值在±2之间的氨基酸的置换，在其他的实施方案中，包括亲水性数值在±1之间的那些，并且在其他的实施方案中，包括亲水性数值在±0.5之间的那些。在一些实例中，技术人员可以基于亲水性由一级氨基酸序列确定表位。这些区域也被称为“表位核心区域”。可以理解的是氨基酸能够被另一个具有相似亲水性数值的氨基酸置换并且仍会产生生物等效和免疫等效的蛋白质。

[0162] 另外，本领域的技术人员能回顾结构功能研究以确定相似多肽或蛋白质中对活性或结构重要的残基。鉴于这样的比较，技术人员能在与对相似蛋白质的活性或结构重要的氨基酸残基相关的蛋白质中预测氨基酸残基的重要性。本领域的技术人员可以为这些预测的重要的氨基酸残基选择化学上相似的氨基酸置换。

[0163] 本领域的技术人员也能分析与相似蛋白质或多肽中的结构相关的三维结构和氨基酸序列。鉴于这些信息，本领域的技术人员可以预测多肽的氨基酸残基相对于其三维结构的比对。由于这种残基可以涉及与其他分子的重要的相互作用，本领域的技术人员可以选择不改变被预测位于蛋白质的表面的氨基酸残基。此外，本领域的技术人员可以产生在每个所需的氨基酸残基上包含单个氨基酸置换的检测变体。然后能使用标准检测方法筛选这些变体的结合和/或活性，从而产生从此类常规实验中收集的信息，从而可以允许本领域的技术人员确定应单独或与其他突变组合以避免进一步置换的氨基酸位置。可以用于确定二级结构的各种工具能在万维网expasy.org/proteomics/protein_structure上找到。

[0164] 在本发明的一些实施方案中，氨基酸置换被用于：(1)减小对蛋白水解的敏感性、(2)减小对氧化的敏感性、(3)改变形成蛋白质复合物的结合亲和性、(4)改变配体或抗原结合亲和性和/或(5)赋予或修饰此类多肽的其他物理化学或功能特性。例如，可以在天然存在的序列中进行单个或多个氨基酸置换(在某些实施方案中，保守氨基酸置换)。能在位于形成分子间接触的结构域之外的抗体部分进行置换。在这种实施方案中，能够使用不显著改变蛋白质或多肽结构特征的保守氨基酸置换(例如，不破坏具有天然抗体特征的二级结构的一个或多于一个替代氨基酸)。

[0165] VI.核酸

[0166] 在某些实施方案中，核酸序列可以存在于多种情况中，例如：编码抗体的一条或两条链的分离的片段和引入序列或重组多核苷酸的重组载体，或其片段、衍生物、突变体或变体、足以用作杂交探针的多核苷酸、用于确定、分析、突变或扩增编码多肽的多核苷酸的PCR引物或测序引物、用于抑制多核苷酸表达的反义核酸和前面所描述的互补序列。还提供了编码本文提供的某些抗体的表位的核酸。还提供了编码包含这些肽的融合蛋白的核酸。核酸可以是单链的或双链的并且能包含RNA和/或DNA核苷酸和其人工变体(例如，肽核酸)。

[0167] 术语“多核苷酸”指的是重组的或已经从全基因组核酸中分离的核酸分子。包括在术语“多核苷酸”中的有寡核苷酸(长度为100个残基或少于100个残基的核酸)、重组载体，包括，例如，质粒、黏粒、噬菌体、病毒等。在某些方面，多核苷酸包括调控序列，这些调控序列基本是从它们天然存在的基因或蛋白质编码序列中分离的。多核苷酸可以是单链的(编码或反义)或双链的，并且可以是RNA、DNA(基因组、cDNA或合成物)、其类似物或其组合。另外的编码或非编码序列可以，但不需要，存在于多核苷酸中。

[0168] 在这方面，术语“基因”、“多核苷酸”或“核酸”被用于指代编码蛋白质、多肽或肽的核酸(包括任何用于转录、转录后修饰或定位的所需序列)。如本领域技术人员所理解的，这些术语包含表达或可以适用于表达蛋白质、多肽、结构域、肽、融合蛋白和突变体的基因组序列、表达盒、cDNA序列和更小的工程核酸片段。编码全部或部分多肽的核酸可以包含编码这种多肽的全部或部分的连续的核酸序列。也可以预期的是包含具有轻微不同的核酸序列的变体的核酸可以编码特定的多肽，但是，尽管如此，编码相同或基本相似的蛋白质。

[0169] 在某些实施方案中，存在与本文公开的序列基本相同的多核苷酸变体；使用本文

描述的方法(例如,使用标准参数的BLAST分析),那些与本文提供的多核苷酸序列相比,包含至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或大于99%的序列一致性,包括其间的所有值和范围。在某些方面,分离的多核苷酸将包含编码多肽的核苷酸序列,在序列的全长上,该多肽与本文描述的氨基酸序列具有至少90%、优选95%和大于95%的一致性;或与所述分离的多核苷酸互补的核苷酸序列。

[0170] 不管自身编码序列的长度是多少,核酸片段都可以与其他核酸序列结合,例如启动子、多聚腺苷酸化信号、另外的限制性酶切位点、多克隆位点、其他编码片段等,因此它们的总长度可能会有很大差异。核酸可以是任何长度。它们的长度可以是,例如,5个、10个、15个、20个、25个、30个、35个、40个、45个、50个、75个、100个、125个、175个、200个、250个、300个、350个、400个、450个、500个、750个、1000个、1500个、3000个、5000个或大于5000个核苷酸,和/或能包含一个或多于一个另外的序列,例如,调控序列,和/或是更大的核酸例如载体的一部分。因此可以预期的是可以使用几乎任何长度的核酸片段,其全长优选地受限于在预期的重组核酸方案中容易地制备和使用。在一些情况下,核酸序列可以编码具有另外的异源编码序列的多肽序列,例如以允许用于多肽的纯化、转运、分泌、翻译后修饰或治疗益处例如靶向或疗效。如上面讨论的,可以将标签或其他的异源多肽加入到经修饰的多肽编码序列中,其中"异源"指的是与经修饰的多肽不相同的多肽。

[0171] A.杂交

[0172] 在特定的杂交条件下使核酸与其他核酸杂交。用于杂交核酸的方法在本领域众所周知。参见,例如,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley and Sons,N.Y.(1989),其通过引用并入本文,6.3.1-6.3.6。如本文定义的,中等严格的杂交条件使用包含5×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)、0.5%SDS、1.0mM EDTA(pH 8.0)、约50%甲酰胺的杂交缓冲液、6×SSC的预洗溶液,并且杂交温度为55℃(或其他相似的杂交溶液,例如包含约50%甲酰胺,杂交温度为42℃),洗涤条件为60℃,在0.5×SSC、0.1%SDS中进行。严格的杂交在6×SSC中,45℃下进行,随后在0.1×SSC、0.2%SDS中,68℃下进行一次或多于一次洗涤,本领域的技术人员能操纵杂交和/或洗涤条件以增加或减小杂交的严格性,使得核酸包含互相具有至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的核苷酸序列以保持相互之间的杂交。

[0173] 影响杂交条件的选择的参数和用于设计合适的条件的指导被,例如,Sambrook、Fritsch和Maniatis描述(Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,chapters 9and 11(1989);Current Protocols in Molecular Biology,Ausubel等人,eds.,John Wiley and Sons,Inc.,sections 2.10 and 6.3-6.4(1995),出于所有目的两个都通过引用整体并入本文)并且能够被那些本领域的一般的技术人员基于,例如,DNA的长度和/或碱基组成容易地确定。

[0174] B.突变

[0175] 能够通过突变将改变引入核酸,从而导致该核酸编码的多肽(例如,抗体或抗体衍生物)的氨基酸序列发生变化。可以使用在本领域已知的任何技术引入突变。在一个实施方案中,使用,例如,定点突变方案改变一个或多于一个特定的氨基酸残基。在另一个实施方案中,使用,例如,随机突变方案改变一个或多于一个随机选择的残基。不管它是如何制成

的,能够为了所需的特性表达和筛选突变多肽。

[0176] 能够将突变引入核酸而不显著改变该核酸编码的多肽的生物学活性。例如,技术人员能够制造核苷酸置换导致在非必需的氨基酸残基上的氨基酸置换。或者,能够将一个或多于一个突变引入核酸从而选择性地改变该核酸编码的多肽的生物学活性。例如,突变能够定量或定性地改变生物学活性。定量地改变的实例包括增加、减小或消除活性。定性地改变的实例包括改变抗体的抗原特异性。

[0177] C.探针

[0178] 在另一方面,核酸分子适合作为用于检测核酸序列的引物或杂交探针。核酸分子能够仅包含编码全长多肽的核酸序列的一部分,例如,能够用作探针或引物的片段或编码给定的多肽的活性部分的片段。

[0179] 在另一个实施方案中,核酸分子可以用作针对特定的抗体序列的探针或PCR引物。例如,核酸分子探针可以用在诊断方法中或核酸分子PCR引物可以用于扩增DNA的区域,这些区域可以用于分离核酸序列以用于产生抗体的可变结构域。在优选的实施方案中,核酸分子是寡核苷酸。在更优选的实施方案中,寡核苷酸来自目的抗体的重链和轻链的高度可变区。在更优选的实施方案中,寡核苷酸编码一个或多于一个CDR的全部或部分。

[0180] 基于所需的序列的探针能够用于检测核酸或相似的核酸,例如,编码目的多肽的转录。探针能够包含标签基团,例如,放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子。这种探针能用于确定表达多肽的细胞。

[0181] VII.抗体生产

[0182] A.抗体生产

[0183] 用于制备和表征用于诊断和检测方法的抗体、用于纯化和用作治疗剂的方法在本领域众所周知,公开于,例如,美国专利第4011308号;第4722890号;第4016043号;第3876504号;第3770380号和第4372745号,其中每个都特别地通过引用整体并入本文。(见,例如,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,1988;通过引用并入本文)。这些抗体可以是多克隆或单克隆抗体制剂,单特异性抗血清、人类抗体、杂交或嵌合抗体,例如人源抗体、改变的抗体、F(ab′)2片段、Fab片段、Fv片段、单域抗体、二聚体或三聚体抗体片段构建体、微型抗体或其功能片段以与所讨论的抗原结合。在某些方面,根据常规技术也能够在溶液中或在固相支持物上合成在各种实施方案中使用的多肽、肽和蛋白质和其免疫原性片段。参见,例如,Stewart和Young,(1984);Tarn等人,(1983);Merrifield,(1986)和Barany和Merrifield(1979),其中每个都通过引用并入本文。

[0184] 简短来说,通过使用抗原或其部分免疫动物并且从被免疫的动物中收集抗血清来制备多克隆抗体。与在自然界中存在发现的抗原序列相比,该抗原可以被改变。在一些实施方案中,使用变体或改变的抗原肽或多肽来产生抗体。通常通过将抗原组合物分散在生理上耐受的稀释剂中以形成水相组合物来制备接种物。随后通过本领域中已知的方法收集抗血清,然后该血清可以用于各种应用或可以通过众所周知的方法,例如亲和色谱法纯化所需的抗体部分(Harlow and Lane,Antibodies:A Laboratory Manual 1988,其通过引用整体并入本文)。

[0185] 制造单克隆抗体的方法在本领域中也是众所周知的(Kohler and Milstein,1975;Harlow and Lane,1988,美国专利4196265,出于所有目的其通过引用整体并入本

文)。通常,这种技术涉及使用选择的免疫原性组合物,例如,经纯化的或部分经纯化的蛋白质、多肽、肽或结构域来免疫合适的动物。然后所得的来自经免疫的动物的产生抗体的B细胞或所有分离的脾细胞被诱导用来和来自永生细胞系的细胞融合以形成杂交瘤。适合用于杂交瘤-制造融合过程的骨髓瘤细胞系优选是不产生抗体的并且具有高融合效率和酶缺陷,这使得它能够在某些仅支持所需的融合细胞(杂交瘤)生长的选择性培养基上生长。通常,融合伴侣包含允许使用特定的培养基选择最终的杂交瘤的特性。例如,融合伴侣可以对次黄嘌呤/氨基蝶呤/胸苷(HAT)敏感。用于生成产生抗体的脾细胞或淋巴结细胞和骨髓瘤细胞的杂交体的方法通常包括在促进细胞膜融合的一种试剂或多种试剂(化学或电学)存在的情况下,将体细胞与骨髓瘤细胞混合。接下来,通过在微量滴定板中培养经过单克隆稀释的细胞能进行杂交瘤的选择,随后对单克隆上清液(在约两周或三周后)检测所需的反应性。用于制造杂交瘤的融合过程、免疫方案和分离免疫的脾细胞以进行融合的技术在本领域是已知的。

[0186] 其他用于产生单克隆抗体的技术包括B淋巴细胞的病毒或致癌转化、可以用于产生核酸或多肽的分子克隆方法、选择的淋巴细胞抗体方法(SLAM)(参见,例如,Babcook等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:7843-7848(1996),其通过引用整体并入本文)、从分离自免疫动物脾脏的RNA制备组合免疫球蛋白噬菌粒文库和选择表达合适的抗体的噬菌粒、或使用Cre介导的位点特异性重组从包含经修饰的免疫球蛋白基因座的细胞的基因组序列制造表达抗体的细胞(参见,例如,U.S.6091001,其通过引用整体并入本文)。

[0187] 可以使用过滤、离心和各种色谱方法例如HPLC或亲和层析进一步纯化单克隆抗体。还可以针对与单克隆抗体的特异性、亲和力、半衰期、免疫原性、结合缔合、结合解离或关于用于感染治疗的总体功能特性相关的特性进行筛选或优化单克隆抗体。因此,单克隆抗体能在CDR的氨基酸序列中发生变化,包括插入、缺失或使用保守或不保守的氨基酸置换。

[0188] 可以通过使用免疫应答的非特异性刺激因子,称为佐剂,来增强特定的免疫原性组合物的免疫原性。根据实施方案,可以使用的佐剂,包括但不限于IL-1、IL-2、IL-4、IL-7、IL-12、干扰素、GMCSP、BCG、氢氧化铝、MDP化合物,例如thur-MDP和nor-MDP、CGP(MTP-PE)、脂质A和单磷酰脂质A(MPL)。典型的辅助剂可以包括完全弗氏佐剂(含有经杀伤的结核分枝杆菌的免疫应答的非特异性刺激因子)、不完全弗氏佐剂和/或氢氧化铝佐剂。除了佐剂,可以期望的是联合施用生物应答调节剂(BRM),例如但不限于,西咪替丁(CIM;1200mg/d)(Smith/Kline,PA);低剂量环磷酰胺(CYP;300mg/m2)(Johnson/Mead,NJ),细胞因子例如β-干扰素、IL-2或IL-12或编码涉及免疫辅助功能的蛋白质的基因,例如B-7.A噬菌体展示系统能用于在体外扩增抗体分子群,Saiki,等人,Nature 324:163(1986);Scharf等人,Science 233:1076(1986);美国专利第4683195号和第4683202号;Yang等人,J Mol Biol.254:392(1995);Barbas,III等人,Methods:Comp.Meth Enzymol.(1995)8:94;Barbas,III等人,Proc NatlAcad Sci USA 88:7978(1991),其通过引用整体并入本文。

[0189] B.生产完整的人类抗体

[0190] 方法对于制造完整的人类抗体是可行的。使用完整的人类抗体能最大限度地减少可能由于对人类施用作为治疗剂的非人类单克隆抗体引起的免疫原性反应和过敏反应。在一个实施方案中,人类抗体可以在非人类转基因动物中产生,例如,通过正在经历V-D-J重

组和同型转换,能够产生多种同型人类抗体蛋白质(例如,IgG、IgA和/或IgE)的转基因小鼠。相应地,该方面适用于抗体、抗体片段和其药物组合物,也适用于产生单克隆抗体的非人类转基因动物、B细胞、宿主细胞和杂交瘤。人源抗体的应用包括但不限于,检测在体内或体外表达预期蛋白质的细胞、包含本发明的抗体的药学制剂和通过施用抗体治疗疾病的方法。

[0191] 完整的人类抗体能通过免疫转基因动物(通常是小鼠)产生,所述动物能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生人类抗体库。用于此目的的抗原通常具有六个或多于六个连续的氨基酸,并且任选地与载体,例如半抗原结合。参见,例如,Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551-2555(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-258(1993);Bruggermann等人,Year in Immunol.7:33(1993),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。在一个实例中,通过使编码小鼠免疫球蛋白的重链和轻链的内源性小鼠免疫球蛋白基因座失效并且将包含编码重链和轻链蛋白质的基因座的人类基因组DNA大片段插入到小鼠基因组中产生转基因动物。然后将具有少于全部完整的人类免疫球蛋白基因座的部分的经修饰的动物杂交以获得具有全部期望的免疫系统修饰的动物。当施用免疫原时,这些转基因动物产生对于免疫原具有免疫特异性的抗体,但是具有人类而不是小鼠的氨基酸序列,包括可变区。这种方法的其他的细节,参见,例如,国际专利申请公开第WO96/33735号和第WO94/02602号,其通过引用整体并入本文。与用于制造人类抗体的转基因小鼠相关的另外的方法在美国专利第5545807号;第6713610号;第6673986号;第6162963号;第6300129号;第6255458号;第5877397号;第5874299号和第5545806号中;在国际专利申请公开第WO91/10741号和第WO90/04036号中;和在欧洲专利第EP546073B1和EP546073A1号中描述,出于所有目的其中所有都通过引用整体并入本文。

[0192] 上面描述的转基因小鼠,本文指的是"HuMAb"小鼠,包含编码未重排的人类重链(μ和γ)和κ轻链免疫球蛋白序列的人类免疫球蛋白基因小基因座,和使内源性μ和κ链基因座失活的靶向突变(Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994))。相应地,小鼠表现出减少的小鼠IgM或κ链的表达以及对免疫作出的反应,引入的人类重链和轻链转基因经过类型转换和体细胞突变以产生高亲和性人类IgG κ单克隆抗体(Lonberg等人,supra;Lonberg and Huszar,Intern.Ref.Immunol.13:65-93(1995);Harding and Lonberg,Ann.N.Y.Acad.Sci.764:536-546(1995)),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。HuMAb小鼠的制备在Taylor等人,Nucl.Acids Res.20:6287-6295(1992);Chen等人,Int.Immunol.5:647-656(1993);Tuaillon等人,J.Immunol.152:2912-2920(1994);Lonberg等人,supra;Lonberg,Handbook of Exp.Pharmacol.113:49-101(1994);Taylor等人,Int.Immunol.6:579-591(1994);Lonberg and Huszar,Intern.Ref.Immunol.13:65-93(1995);Harding and Lonberg,Ann.N.Y.Acad.Sci.764:536-546(1995);Fishwild等人,Nat.Biotechnol.14:845-851(1996)中详细描述;出于所有目的上述参考都通过引用整体并入本文。又见,美国专利第5545806号;第5569825号;第5625126号;第5633425号;第789650号;第5877397号;第5661016号;第5814318号;第5874299号;第5770429号和第5545807号;以及国际专利申请公开第WO93/1227号;第WO92/22646号和第WO92/03918号,出于所有目的其中所有的公开内容都通过引用整体并入本文。用于在这些转基因小鼠中产生人类抗体的技术也在WO98/24893和Mendez等人,Nat.Genetics 15:146-156(1997)中公开,

其通过引用并入本文。例如,HCo7和HCo12转基因小鼠品系能用于产生人类抗体。

[0193] 使用杂交瘤技术,具有所需特异性的抗原特异性人源单克隆抗体能从转基因小鼠中例如上面描述的那些产生和选择。使用合适的载体和宿主细胞可以克隆和表达此类抗体,或能从培养的杂交瘤细胞中收获该抗体。完整的人类抗体也能衍生自噬菌体展示文库(在Hoogenboom等人,J.Mol.Biol.227:381(1991)和Marks等人,J.Mol.Biol.222:581(1991)中公开),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。一种此类技术在国际专利申请公开第WO99/10494号(通过引用并入本文)中描述,其描述了使用这种方法分离MPL-和msk-受体的高亲和性和功能激动性抗体。

[0194] C.抗体片段生产

[0195] 保留识别目的抗原的能力的抗体片段也将用于本文。一些在本领域已知的抗体片段包含能够表现出完整抗体分子的免疫结合特性的抗原结合位点,并且随后能够通过本领域已知的方法对这些抗体片段进行修饰。使用标准技术例如免疫球蛋白分子的重组生产或优先蛋白水解切割也能够产生仅包含重链和轻链的可变区的功能片段。这些片段被称为Fv。参见,例如,Inbar等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 69:2659-2662(1972);Hochman等人,Biochem.15:2706-2710(1976)和Ehrlich等人,Biochem.19:4091-4096(1980),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。

[0196] 通过在编码两种可变的结构域多肽(VL和VH)的DNA之间融合编码肽接头的DNA可以制备单链可变的片段(scFv)。根据两个可变结构域之间的柔性接头的长度的不同,scFv能形成抗原结合单体,或它们能形成多聚体,(例如,二聚体、三聚体或四聚体)(Kortt等人,Prot.Eng.10:423(1997);Kort等人,Biomol.Eng.18:95-108(2001),其中每个都特别地通过引用整体并入本文)。通过结合不同的包含VL和VH的多肽,能够形成与不同的表位结合的多聚体scFv(Kriangkum等人,Biomol.Eng.18:31-40(2001),其中每个都特别地通过引用整体并入本文)。抗原结合片段通常通过本领域技术人员已知的重组DNA方法产生。虽然Fv片段的两个结构域,VL和VH由不同的基因编码,但可以使用重组方法通过合成接头将它们连接起来,使它们能够制成单链多肽(被称为单链Fv(sFv或scFv));参见,例如,Bird等人,Science 242:423-426(1988)和Huston等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883(1988),其中每个都特别地通过引用整体并入本文。设计准则包括确定合适的长度以跨域一条链的C末端和另一条链的N末端之间的距离,其中接头通常由不倾向于卷曲或形成二级结构的小的亲水氨基酸残基形成。合适的接头通常包含交替组的甘氨酸和丝氨酸残基的多肽链,并且可以包含插入的谷氨酸和赖氨酸残基以增强溶解度。以与完整抗体相同的方式筛选抗原结合片段的用途。这种片段包括通过氨基末端和/或羧基末端缺失获得的那些,其中剩余的氨基酸序列与推断的天然存在的序列,例如,全长cDNA序列,中对应的位置基本相同,

[0197] 使用本文公开的表位决定簇的肽类似物也可以产生抗体,这些肽类似物可以由具有与那些模板肽相似的特性的非肽化合物组成。这些类型的非肽化合物被称为“肽模拟物”。Fauchere,J.Adv.Drug Res.15:29(1986);Veber and Freidinger TINS p.392(1985);和Evans等人,J.Med.Chem.30:1229(1987).Liu等人(2003),其中每个都特别地通过引用整体并入本文,也描述了“抗体样结合肽模拟物”(ABiP),其是作为精简抗体起作用的肽,并且具有更长的血清半衰期和不是很繁琐的合成方法。这些类似物可以是肽、非肽或

肽和非肽区域的组合。Fauchere,Adv.Drug Res.15:29(1986);Veber and Freidiner,TINS p.392(1985)和Evans等人,J.Med.Chem.30:1229(1987),出于任何的目的其通过引用整体并入本文。与在治疗方面有用的肽结构相似的肽模拟物可以用于产生相似的治疗或预防效果。此类化合物通常是在计算机化分子建模的帮助下开发的。通常,本发明的肽模拟物是与展示出期望的生物学活性的抗体结构相似的蛋白质,例如结合蛋白质的能力,但是其中的一个或多于一个肽键通过本领域众所周知的方法任选地被选自以下的键取代:-CH2NH-、-CH2S-、-CH2-CH2-、-CH=CH-(顺式和反式)、-COCH2-、-CH(OH)CH2-和-CH2SO-。在本发明的某些实施方案中,可以使用相同类型的D-氨基酸(例如,D-赖氨酸代替L-赖氨酸)系统地替换共有序列的一个或多于一个氨基酸以产生更稳定的蛋白质。另外,可以通过本领域已知的方法产生包含共有序列或基本相同的共有序列变体的受限肽(Rizo andGierasch,Ann.Rev.Biochem.61:387(1992),其通过引用并入本文),例如,通过加入能够形成使肽环化的分子内二硫键桥的内部半胱氨酸残基。

[0198] 产生噬菌体展示文库后,就可以使用已知的技术来提高Fab分子的免疫结合亲和性。选自噬菌体展示文库的Fab分子的重链和轻链部分的编码序列能被分离或合成并且被克隆到任何合适的载体或复制子中进行表达。能使用任何合适的表达系统。

[0199] VIII.多肽表达

[0200] 在一些方面是编码本公开内容的多肽或肽的核酸分子(例如,抗体、TCR基因和免疫原性肽)。这些可以通过本领域已知的方法,例如,从已经被免疫和分离的小鼠B细胞中分离、噬菌体展示、在任何合适的重组表达系统中表达并且允许组装以形成抗体分子或通过重组方法产生。

[0201] A.表达

[0202] 核酸分子可以用于表达大量的多肽。如果核酸分子衍生自非人类、非转基因动物,该核酸分子可以用于抗体或TCR基因的人源化。

[0203] 1.载体

[0204] 在一些方面,预期的是包含编码所需序列的多肽或其部分的(例如,包含一个或多于一个CDR或一个或多于一个可变区结构域的片段)核酸分子的表达载体。包含核酸分子的表达载体可以编码重链、轻链或其抗原结合部分。在一些方面,包含核酸分子的表达载体可以编码融合蛋白、经修饰的抗体、抗体片段和其探针。除了控制转录和翻译的控制序列外,载体和表达载体也可以包含提供其他功能的核酸序列。

[0205] 为了表达本公开内容的多肽或肽,将编码多肽或肽的DNA插入到表达载体中使得基因区域与转录和翻译控制序列有效地连接。在一些方面,编码完整功能的人类CH或CL免疫球蛋白序列的载体具有经过改造的合适的限制位点,使得能容易地插入和表达任何VH或VL序列。在一些方面,编码完整功能的人类TCRα或TCRβ序列的载体具有经过改造的合适的限制位点,使得能容易地插入和表达任何可变序列或CDR1、CDR2和/或CDR3。通常,在任何宿主细胞中使用的表达载体包含用于维持质粒或病毒以及用于克隆和表达外源核苷酸序列的序列。这种序列,统称为“侧翼序列”,通常包含一种或多于一种下面的可操作地连接的核苷酸序列:启动子、一个或多于一个增强子序列、复制的起始位点、转录终止序列、包含供体和受体剪接位点的完整内含子序列、编码用于多肽分泌的前导序列、核糖体结合位点、多聚腺苷酸化序列、用于插入编码将要被表达的多肽的核酸的多接头区域和可选择的标记元

件。这些序列和使用它们的方法在本领域内是众所周知的。

[0206] 1.表达系统

[0207] 存在大量的表达系统，它们包含上面讨论的表达载体的至少一部分或全部。基于原核生物和/或真核生物的系统能与实施方案一起用于产生核酸序列或它们的同源多肽、蛋白质和肽。商业和广泛可用的系统包括但不限于细菌、哺乳动物、酵母和昆虫细胞系统。不同的宿主细胞具有蛋白质翻译后加工和修饰的特征和特定的机制。能选择合适的细胞系或宿主系统以确保表达的外源蛋白的正确修饰和加工。本领域的技术人员能使用合适的表达系统表达载体以产生核酸序列或它的同源多肽、蛋白质或肽。

[0208] 2.基因转移方法

[0209] 如本文描述的或对于本领域普通技术人员已知的，预期用于输送核酸以影响组合物表达的合适的方法包括将核酸(例如，DNA，包括病毒和非病毒载体)引入细胞、组织或生物的任何方法。这些方法包括但不限于，DNA的直接输送例如通过注射(美国专利第5994624号、第5981274号、第5945100号、第5780448号、第5736524号、第5702932号、第5656610号、第5589466号和第5580859号，其中每个都通过引用并入本文)，包括显微注射(Harland and Weintraub，1985；美国专利第5789215号，其通过引用并入本文)、通过电穿孔(美国专利第5384253号，其通过引用并入本文)、通过磷酸钙沉淀法(Graham and Van Der Eb，1973；Chen and Okayama，1987；Rippe等人，1990，其通过引用整体并入本文)、通过使用DEAE葡聚糖随后使用聚乙二醇(Gopal，1985，其通过引用整体并入本文)、通过直接声波加载(Fechheimer等人，1987，其通过引用整体并入本文)、通过脂质体介导的转染(Nicolau and Sene，1982；Fraley等人，1979；Nicolau等人，1987；Wong等人，1980；Kaneda等人，1989；Kato等人，1991，其中每个都特别地通过引用整体并入本文)、通过微粒轰击法(PCT申请第WO94/09699号和第95/06128号；美国专利第5610042号；第5322783号、第5563055号、第5550318号、第5538877号和第5538880号，并且其中每个都通过引用并入本文)、通过用碳化硅纤维搅拌(Kaeppler等人，1990；美国专利第5302523号和第5464765号，其中每个都通过引用并入本文)、通过农杆菌介导的转染(美国专利第5591616号和第5563055号，其中每个都通过引用并入本文)或通过PEG介导的原生质体转染(Omirulleh等人，1993；美国专利第4684611号和第4952500号，其中每个都通过引用并入本文)、通过干燥/抑制介导的DNA摄入(Potrykus等人，1985，其通过引用整体并入本文)。其他的方法包括病毒转导，例如通过慢病毒或逆转录病毒转导的基因转移。

[0210] 3.宿主细胞

[0211] 在另一方面，预期的是使用已经被引入重组表达载体的宿主细胞。抗体能在各种细胞类型中表达。根据本领域已知的各种方法，能将编码抗体的表达构建体转染至细胞。通过常规的转化或转染技术能将载体DNA引入原核生物或真核生物细胞。一些载体能够使用允许该载体在原核生物和真核生物细胞中复制和/或表达的控制序列。在某些方面，能将抗体表达构建体置于与T细胞活化相关的启动子的控制下，例如通过NFAT-1或NF-κB控制的启动子，两者都是在T细胞活化中被激活的转录因子。抗体表达的控制允许T细胞，例如肿瘤靶向T细胞，感知它们的环境并且在T细胞本身和周围的内源性免疫细胞中进行细胞因子信号的实时调控。本领域的技术人员可以理解培养宿主细胞以保持它们并且允许载体复制的条件。也理解和知道允许产生大量的载体，以及由载体编码的核酸和它们的同源多肽、蛋白质

或肽的技术和条件。

[0212] 对于哺乳动物细胞的稳定转染，依赖于使用的表达载体和转染技术，仅有一小部分细胞可以将外源DNA整合进它们的基因组中。为了确定和选择这些整合株，通常将选择性标记物(例如，抗生素的抗性基因)与目的基因引入宿主细胞中。通过在本领域的其他方法中的药物选择(例如，包含可选择的标记物基因的细胞将存活，而其他细胞死亡)能确定使用引入的核酸稳定转染的细胞。

[0213] B.分离

[0214] 编码抗体或其可变区域的的完整重链和轻链的其中一个或两个的核酸分子可以从任何产生抗体的来源获得。分离编码抗体的mRNA的方法在本领域众所周知。参见，例如，Sambrook等人，同上。人类重链和轻链恒定区基因的序列在本领域也是已知的。参见，例如，Kabat等人，1991，同上。编码全长重链和/或轻链的核酸分子可以在已经引入这些核酸分子的细胞中表达然后分离抗体。

[0215] Ⅸ.另外的疗法

[0216] A.免疫治疗

[0217] 在一些实施方案中，方法包括施用另外的疗法。在一些实施方案中，另外的疗法包括癌症免疫治疗。癌症免疫治疗(有时称为免疫肿瘤学，缩写为IO)是利用免疫系统治疗癌症的用途。免疫治疗能被分类为主动的、被动的或混合的(主动的和被动的)。这些方法利用了癌症细胞在其表面通常具有能被免疫系统检测到的分子的事实，这些分子被称为肿瘤相关抗原(TAA)；它们经常是蛋白质或其他大分子(例如，糖)。主动免疫治疗通过靶向TAA使免疫系统直接攻击肿瘤细胞。被动的免疫治疗增强现有的抗肿瘤反应并且包括使用单克隆抗体、淋巴细胞和细胞因子。免疫治疗在本领域是已知的，并且在下面描述了一些。

[0218] 1.检查点抑制剂和组合治疗

[0219] 本公开内容的实施方案包括免疫检查点抑制剂的施用，其在下面被进一步描述。

[0220] a.PD-1、PDL1和PDL2抑制剂

[0221] PD-1能在T细胞遇到感染或肿瘤的肿瘤微环境中起作用。激活的T细胞上调PD-1并且继续在周围组织中表达它。细胞因子例如IFN-γ在上皮细胞和肿瘤细胞上诱导PDL1的表达。PDL2在巨噬细胞和树突状细胞上表达。PD-1的主要作用是限制周围的效应T细胞的活性并且防止在免疫应答过程中对组织过多损伤。本公开内容的抑制剂可以阻断一种或多于一种PD-1和/或PDL1活性的功能。

[0222] “PD-1”的替代名称包括CD279和SLEB2。“PDL1”的替代名称包括B7-H1、B7-4、CD274和B7-H。“PDL2”的替代名称包括B7-DC、Btdc和CD273。在一些实施方案中，PD-1、PDL1和PDL2是人类PD-1、PDL1和PDL2。

[0223] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂是抑制PD-1与它的配体结合伴侣结合的分子。在特定的方面，PD-1配体结合伴侣是PDL1和/或PDL2。在另一个实施方案，PDL抑制剂是抑制PDL1与它的结合伴侣结合的分子。在特定的方面，PDL1结合伴侣是PD-1和/或B7-1。在另一个实施方案，PDL2抑制剂是抑制PDL2与它的结合伴侣结合的分子。在特定的方面，PDL2结合伴侣是PD-1。抑制剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。示例性抗体在美国专利第8735553号、第8354509号和第8008449号中描述，其中所有都通过引用并入本文。其他用于本文提供的方法和组合物的PD-1抑制剂在本领域是已知的，例如在美国专

利申请第US2014/0294898号、第US2014/022021号和第US2011/0008369号中描述，其中所有都通过引用并入本文。

[0224] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂是抗PD-1抗体(例如，人类抗体、人源抗体或嵌合抗体)。在一些实施方案中，抗PD-1抗体选自纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。在一些实施方案中，PD-1抑制剂是免疫黏附素(例如，包含融合到恒定区域(例如，免疫球蛋白序列的Fc区域)的PDL1或PDL2的胞外部分或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中，PDL1抑制剂包括AMP-224。纳武单抗，也被称为MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558和OPDIVO®，是在WO2006/121168中描述的抗PD-1抗体，其通过引用整体并入本文。派姆单抗，也被称为MK-3475、Merck 3475、lambrolizumab、KEYTRUDA®和SCH-900475，是在WO2009/114335中描述的抗PD-1抗体，其通过引用整体并入本文。匹地利珠单抗，也被称为CT-011、hBAT或hBAT-1，是在WO2009/101611中描述的抗PD-1抗体，其通过引用整体并入本文。AMP-224，也被称为B7-DCIg，是在WO2010/027827和WO201I/066342中描述的PDL2-Fc融合可溶性受体，其中每个都特别地通过引用整体并入本文。另外的PD-1抑制剂包括MEDI0680，也被称为AMP-514和REGN2810。

[0225] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是PDL1抑制剂例如德瓦鲁单抗也被称为MEDI4736、阿替利珠单抗也被称为MPDL3280A、阿维单抗也被称为MSB00010118C、MDX-1105、BMS-936559或其组合。在某些方面，免疫检查点抑制剂是PDL2抑制剂例如rHIgM12B7。

[0226] 在一些实施方案中，抑制剂包含纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的重链和轻链CDR或VR。相应地，在一个实施方案中，抑制剂包含纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中，抗体与上述抗体竞争结合和/或与PD-1、PDL1或PDL2上相同的表位结合。在另一个实施方案中，抗体与上述抗体具有至少约70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％或99％(或其衍生的任何范围)的可变区氨基酸序列一致性。

[0227] a.CTLA-4、B7-1和B7-2

[0228] 能通过本文提供的方法被靶向的另一个免疫检查点是细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)，也被称为CD152。人类CTLA-4的完整cDNA序列的Genbank登录号是L15006。CTLA-4存在于于T细胞的表面并且当CTLA-4与抗原呈递细胞的表面的B7-1(CD80)或B7-2(CD86)结合时，起到“关闭”开关的作用。CTLA4是在辅助性T细胞的表面表达并且向T细胞传递抑制信号的免疫球蛋白超家族的一员。CTLA4与T细胞共刺激蛋白，CD28相似，并且两种分子都在抗原呈递细胞的表面与B7-1和B7-2结合。CTLA-4向T细胞传递抑制信号，而CD28传递刺激信号。胞内CTLA-4也存在于调节性T细胞中并且可能对这种T细胞的功能是重要的。通过T细胞受体和CD28的T细胞激活导致CTLA-4表达的增加，CTLA-4是B7分子的抑制性受体。本公开内容的抑制剂可以阻止一种或多于一种CTLA-4、B7-1和/或B7-2活性的功能。在一些实施方案中，抑制剂阻止CTLA-4和B7-1相互作用。在一些实施方案中，抑制剂阻止CTLA-4和B7-2相互作用。

[0229] 在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是抗CTLA-4抗体(例如，人类抗体、人源抗体或嵌合抗体)、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

[0230] 适用于本方法的抗人类CTLA-4抗体(或其衍生的VH和/或VL结构域)能使用本领域众所周知的方法产生。或者，能使用本领域公认的抗CTLA-4抗体。例如，抗CTLA-4抗体公开

在:US8119129、WO01/14424、WO98/42752、WO00/37504(CP675206,也被称为曲美木单抗;之前称为替西木单抗),美国专利第6207156号;Hurwitz等人,1998;能被用于本文公开的方法中。每一个上述公开的教导都通过引用并入本文。也能使用与这些本领域公认的抗体竞争与CTLA-4的结合的任何抗体,例如,人源CTLA-4抗体在国际专利申请第WO2001/014424号、第WO2000/037504号和美国专利第8017114号中描述;其中所有都通过引用并入本文。

[0231] 在本公开内容的方法和组合物中用作检查点抑制剂的其他抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(也被称为10D1、MDX-010、MDX-101和Yervoy®)或其抗原结合片段和变体(见,例如,WO01/14424,其通过引用整体并入本文)。

[0232] 在一些实施方案中,抑制剂包含曲美木单抗或伊匹单抗的重链和轻链CDR或VR。相应地,在一个实施方案中,抑制剂包含曲美木单抗或伊匹单抗的VH区域的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及曲美木单抗或伊匹单抗的VL区域的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体与上述抗体竞争结合和/或结合PD-1、B7-1或B7-2上相同的表位。在另一个实施方案中,抗体与上述抗体具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%(或其衍生的任何范围)的可变区域氨基酸序列一致性。

[0233] 2.共刺激分子的激活

[0234] 在一些实施方案中,免疫治疗包括共刺激分子的活化剂。在一些实施方案中,活化剂包括B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD28、ICOS、OX40(TNFRSF4)、4-1BB(CD137;TNFRSF9)、CD40L(CD40LG)、GITR(TNFRSF18)的抑制剂和其组合。活化剂包括激活抗体、多肽、化合物和核酸。

[0235] 2.树突状细胞疗法

[0236] 树突状细胞疗法通过使树突状细胞为淋巴细胞呈递肿瘤抗原激发抗肿瘤反应,淋巴细胞激活他们,使它们为杀伤其他呈递抗原的细胞做准备。树突状细胞是哺乳动物免疫系统中的抗原呈递细胞(APC)。在癌症治疗中它们协助癌症抗原的锚定。基于树突状细胞的细胞癌症疗法的实例是siouleucel-T。

[0237] 诱导树突状细胞呈递肿瘤抗原的一种方法是通过疫苗接种自体肿瘤裂解物或短肽(对应于在癌症细胞上的蛋白质抗原的小部分蛋白质)。这些肽经常与佐剂(高免疫原性物质)一起施用以增加免疫和抗肿瘤效应。其他佐剂包括吸引和/或激活树突状细胞的蛋白质或其他化学物质,例如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

[0238] 通过使肿瘤细胞表达GM-CSF也能激活树突状细胞。这能够通过对肿瘤细胞进行基因工程改造以产生GM-CSF或通过使用表达GM-CSF的溶瘤病毒感染肿瘤细胞实现。

[0239] 另一种方案是从患者的血液中去除树突状细胞并且在体外激活它们。在存在肿瘤抗原的情况下激活树突状细胞,该肿瘤抗原可以是单一肿瘤-特异性肽/蛋白质或肿瘤细胞裂解物(分解肿瘤细胞的溶液)。注入这些细胞(与任选的佐剂)并且激发免疫应答。

[0240] 树突状细胞疗法包括使用与树突状细胞的表面的受体结合的抗体。抗原能加入到抗体中并且能诱导树突状细胞成熟并且提供对于肿瘤的免疫。树突状细胞受体例如TLR3、TLR7、TLR8或CD40已经被用作抗体靶标。

[0241] 3.CAR-T细胞疗法

[0242] 嵌合抗原受体(CAR,也被称为嵌合免疫受体、嵌合T细胞受体或人工T细胞受体)是工程受体,其将新的特异性与免疫细胞组合在一起以靶向癌细胞。通常,这些受体将单克隆

抗体的特异性移植到T细胞上。这些受体被称为嵌合体因为它们融合了不同来源的部分。CAR-T细胞疗法指的是使用这种经转化的细胞用于癌症治疗的治疗方法。

[0243] CAR-T细胞设计的基本原理涉及抗原结合和T细胞激活功能组合在一起的重组受体。CAR-T细胞通常的前提是人工产生靶向癌症细胞上存在的标记物的T细胞。科学家能从人体中取出T细胞，对它们进行基因改造，然后将它们放回患者身体中，用于攻击癌细胞。T细胞被改造成为CAR-T细胞后，可以作为“活的药物”。CAR-T细胞在胞外配体识别结构域与胞内信号分子之间创造了联系，从而激活T细胞。胞外配体识别结构域通常是单链可变的片段(scFv)。CAR-T细胞疗法的安全性的一个重要的方面是确保如何仅靶向癌性肿瘤细胞而不是正常细胞。CAR-T细胞的特异性取决于选择的被靶向的分子。

[0244] 示例性的CAR-T细胞疗法包括Tisagenlecleucel(Kymriah)和Axicabtagene ciloleucel(Yescarta)。在一些实施方案中，CAR-T疗法靶向CD19。

[0245] 4.细胞因子疗法

[0246] 细胞因子是由在肿瘤中存在的许多类型的细胞产生的蛋白质。它们能调节免疫应答。肿瘤经常使用它们以允许肿瘤生长并且减小免疫应答。这些免疫调节作用允许它们被用作药物以激发免疫应答。两种常用的细胞因子是干扰素和白介素。

[0247] 干扰素由免疫系统产生。它们通常涉及抗病毒反应，但也用于癌症。它们分成三组：I型(IFNα和IFNβ)、II型(IFNγ)和III型(IFNλ)。

[0248] 白介素具有一系列免疫系统作用。IL-2是示例性的白介素细胞因子疗法。

[0249] 5.过继性T细胞疗法

[0250] 过继性T细胞疗法是通过输注T细胞(过继细胞转移)的被动免疫的形式。它们存在于血液和组织中并且在发现外来病原体时被激活。具体地，当T细胞的表面受体遇到在其表面抗原上展示部分外源蛋白的细胞时它们被激活。这些可以是受感染的细胞或抗原呈递细胞(APC)。它们存在于正常组织和肿瘤组织中，在其中它们被称为肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。由于APC的存在，例如呈递肿瘤抗原的树突状细胞，它们被激活。虽然这些细胞能攻击肿瘤，但肿瘤中的环境具有高度免疫抑制性，可防止免疫介导的肿瘤死亡。[60]

[0251] 已经开发了产生和获得肿瘤靶向的T细胞的多种方法。对肿瘤抗原特异性的T细胞能从肿瘤样本(TIL)中去除或从血液中过滤。随后的激活和培养在体外进行，最终的产物被重新注入。激活能通过基因疗法，或通过使T细胞暴露于肿瘤抗原来进行。

[0252] B.化学治疗

[0253] 在一些实施方案中，另外的疗法包括化学治疗。化学治疗剂的合适的类别包括(a)烷基化剂，例如氮芥(例如，氯乙胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如，六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如，白消安)、亚硝基脲(例如，卡莫司汀、洛莫司汀、氯唑菌素、链脲佐菌素)和三嗪类(例如，达卡巴嗪)、(b)抗代谢物，例如叶酸类似物(例如，甲氨蝶呤)、嘧啶类似物(例如，5-氟尿嘧啶、氟脲苷、阿糖胞苷、氮杂尿苷)和嘌呤类似物和相关物质(例如，6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、喷司他丁)、(c)天然产物，例如长春花生物碱(例如，长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如，依托泊苷、替尼泊苷)、抗生素(例如，放线菌素、道诺霉素、多柔比星、博来霉素、普利霉素和米托蒽醌)、酶(例如，L-天冬酰胺酶)和生物反应调节剂(例如，干扰素-α)和(d)其他试剂，例如铂配位化合物(例如，顺铂、卡铂)、取代脲(例如，羟基脲)、甲基二嗪衍生物(例如，丙卡巴肼)和肾上腺皮

质抑制剂(例如,紫杉醇和米托坦)。在一些实施方案中,顺铂是特别合适的化学治疗剂。

[0254] 顺铂已经广泛用于治疗癌症,例如,转移性睾丸癌或卵巢癌、晚期膀胱癌、头颈癌、宫颈癌、肺癌或其他肿瘤。顺铂不能口服吸收,因此必须通过其他途径输送,例如,静脉内、皮下、瘤内或腹膜内注射。顺铂能单独使用或与其他试剂组合使用,在某些实施方案中预期的是在临床应用中使用的有效剂量包括约15mg/m^2至约20mg/m^2,每三周持续5天,一共三个疗程。在一些实施方案中,与包含可操作性地与编码治疗多肽的多核苷酸连接的Egr-1启动子的构建体一起输送至细胞和/或对象的顺铂的量少于当只使用顺铂时输送的量。

[0255] 其他合适的化学治疗剂包括抗微管剂,例如,紫杉醇(“Taxol”)和盐酸多柔比星(“doxorubicin”)。通过腺病毒载体输送的Egr-1启动子/TNFα构建体和多柔比星的组合被确定可有效克服对化学治疗和/或TNF-α的抗性,这表明构建体和多柔比星的联合治疗克服了对多柔比星和TNF-α的抗性。

[0256] 多柔比星吸收差,优选通过静脉内施用。在某些实施方案中,成人的合适的静脉内剂量包括约60mg/m^2至75mg/m^2,间隔约21天,或约25mg/m^2至约30mg/m^2,以每约3周至约4周的间隔连续施用2天或3天,或约20mg/m2,一周一次。当具有由既往化学治疗或肿瘤性骨髓侵袭引起的既往骨髓抑制或当药物与其他骨髓抑制药物组合使用时,在老年患者中应该使用最低剂量。

[0257] 氮芥是另一种在本公开内容的方法中有用的合适的化学治疗剂。氮芥可以包括但不限于,氯乙胺(HN_2)、环磷酰胺和/或异环磷酰胺、美法仑(L-肌溶素)和苯丁酸氮芥。环磷酰胺(CYTOXAN®)是可以从Mead Johnson获得的并且NEOSTAR®(是可以从Adria获得的)是另一种合适的化学治疗剂。成人的合适的口服剂量包括,例如,约1mg/kg/天至约5mg/kg/天、静脉内剂量包括,例如,初始每份剂量约40mg/kg至约50mg/kg,持续约2天至约5天或每7天至约10天,约10mg/kg至约15mg/kg或约3mg/kg至约5mg/kg每周两次或约1.5mg/kg/天至约3mg/kg/天。因为胃肠副作用,优选静脉内途径。药物有时也通过肌内、渗透或进入体腔施用。

[0258] 其他合适的化学治疗剂包括嘧啶类似物,例如阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷)、5-氟尿嘧啶(氟尿嘧啶;5-FU)和氟尿苷(氟脱氧尿苷;FudR)。5-FU可以以约7.5mg/m^2至约1000mg/m^2的任何剂量施用至对象。此外,5-FU剂量方案可以是在各个时间段中,例如最多六周,或由本公开内容所属领域的普通技术人员确定。

[0259] 吉西他滨二磷酸盐(GEMZAR®,Eli Lilly&Co.,“吉西他滨”),另一种合适的化学治疗剂,建议用于晚期和转移性胰腺癌,并且因此也在本公开内容中用于这些癌症。

[0260] 输送至患者的化学治疗剂的量可以是可变的。在一个合适的实施方案中,当一起施用化学治疗和构建体时,可以以引起宿主中癌症停止或消退的有效量施用化学治疗剂。在其他的实施方案中,可以以是化学治疗剂的化学治疗有效量的2分之一至10000分之一的量施用化学治疗剂。例如,可以以是化学治疗剂的化学治疗有效量的约20分之一、约500分之一或甚至约5000分之一的量施用化学治疗剂。可以在体内测试本公开内容的化学治疗剂与构建体组合的期望治疗活性以及确定有效剂量。例如,在人体中测试之前能在合适的动物模式系统中测试此类化合物,合适的动物模式系统包括但不限于大鼠、小鼠、鸡、奶牛、猴子、兔子等。体外测试也可以用于确定在实例中描述的合适的组合和剂量。

[0261] C.放射治疗

[0262] 在一些实施方案中，另外的疗法或既往疗法包括辐射，例如电离辐射。如本文使用的，“电离辐射”指的是包含具有足够能量或能通过核相互作用产生足够能量以产生电离的粒子或光子的辐射(获得或损失电子)。典型的和优选的电离辐射是x-辐射。用于将x-辐射输送至目标组织或细胞的方法在本领域众所周知。

[0263] D.手术

[0264] 在一些实施方案中，另外的疗法包括手术。约60％患有癌症的人将接受一些类型的手术，其包括预防性、诊断性或分期、治疗性和姑息性手术。治疗性手术包括切除，其中癌症组织的全部或部分被物理去除、切除和/或破坏并且可以与其他疗法结合使用，例如本实施方案的治疗方法，化学治疗、放射治疗、激素疗法、基因疗法、免疫治疗和/或替代疗法。肿瘤切除指的是物理去除至少部分肿瘤。除了肿瘤切除，通过手术的治疗方法包括激光手术、冷冻手术、电外科和显微镜控制手术(莫氏手术)。

[0265] 在切除癌症细胞、组织或肿瘤的部分或全部后，在身体中可能形成空腔。使用另外的抗癌疗法，通过灌注、直接注射或局部应用可以实现治疗。这种治疗可以重复，例如，每1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天，或每1周、2周、3周、4周和5周或每1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月(或其衍生的任何范围)。这些治疗也可以有不同的剂量。

[0266] X.细胞的制作和培养

[0267] 在特定的实施方案中，本公开内容的细胞可以是特别制作的和/或它们可以在特定的培养基中培养。可以以适合输送至受体而没有有害作用的方式制造细胞。

[0268] 在某些方面，培养基的制备可以使用用于培养动物细胞的培养基作为基础培养基，例如AIM V、X-VIVO-15、NeuroBasal、EGM2、TeSR、BME、BGJb、CMRL 1066、Glasgow MEM、Improved MEM Zinc Option、IMDM、Medium 199、Eagle MEM、αMEM、DMEM、HamRPMI-1640和Fischer培养基中的任何一种，以及任何其组合，但是该培养基可以不是特别限定只用于培养动物细胞。特别地，培养基可以是无异源的或化学成分确定的。

[0269] 培养基可以是包含血清或不含血清的培养基，或无异源的培养基。从防止外源动物衍生组分的污染方面来说，血清能衍生自与干细胞相同的动物。不含血清的培养基指的是没有未加工或未经纯化的血清的培养基，并且相应地，能包括具有经纯化的血液衍生组分或动物组织衍生组分的培养基(例如生长因子)。

[0270] 培养基可以包含或可以不包含血清的任何替代物。血清的替代物能包括适当含有白蛋白(例如富含脂质的白蛋白、牛白蛋白、白蛋白替代物例如重组白蛋白或人源白蛋白、植物淀粉、葡聚糖和蛋白质水解物)、转铁蛋白(或其他铁转运蛋白)、脂肪酸、胰岛素、胶原前体、微量元素、2-巯基乙醇、3′-硫代甘油或其等价物。血清的替代物能通过例如在国际公开第98/30679中公开的方法制备(通过引用整体并入本文)。或者，为了更方便，能使用任何可商购获得的材料。可商购获得的材料包括knockout血清替代物(KSR)、化学成分确定的脂质浓缩物(Gibco)和Glutamax(Gibco)。

[0271] 在某些实施方案中，培养基可以包含一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、11种、12种、13种、14种、15种、16种、17种、18种、19种、20种或多于20种下面的物质：维生素例如生物素；DL α生育酚醋酸酯；DL α生育酚；维生素A(醋酸酯)；蛋白质例

如BSA(牛血清白蛋白)或人类白蛋白、无脂肪酸组分V;过氧化氢酶;人重组胰岛素;人转铁蛋白;超氧化物歧化酶;其他组分例如皮质酮;D-半乳糖;乙醇胺盐酸盐;谷胱甘肽(还原的);左旋肉碱盐酸盐;亚油酸;亚麻酸;孕酮;腐胺2HCl;亚硒酸钠;和/或T3(三碘甲状腺原氨酸)。在特定的实施方案中,可以明确排除这些中的一种或多于一种。

[0272] 在一些实施方案中,培养基还包含维生素。在一些实施方案中,培养基包含1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种、11种、12种或13种下面的物质(或其衍生的任何范围):生物素、DL α生育酚醋酸酯、DL α生育酚、维生素A、氯化胆碱、泛酸钙、泛酸、叶酸烟酰胺、吡哆醇、核黄素、硫胺素、肌醇、维生素B12,或培养基包含其组合或其盐。在一些实施方案中培养基包含或基本由以下物质组成:生物素、DL α生育酚醋酸酯、DL α生育酚、维生素A、氯化胆碱、泛酸钙、泛酸、叶酸烟酰胺、吡哆醇、核黄素、硫胺素、肌醇和维生素B12。在一些实施方案中,维生素包括或基本由生物素、DL α生育酚醋酸酯、DL α生育酚、维生素A或其组合或盐组成。在一些实施方案中,培养基还包含蛋白质。在一系实施方案中,蛋白质包含白蛋白或牛血清白蛋白、BSA组分、过氧化氢酶、胰岛素、转铁蛋白、超氧化物歧化酶或其组合。在一些实施方案中,培养基还包含一种或多于一种下面的物质:皮质酮、D-半乳糖、乙醇胺、谷胱甘肽、左旋肉碱、亚油酸、亚麻酸、孕酮、腐胺、亚硒酸钠或三碘甲状腺原氨酸或其组合。在一些实施方案中,培养基包含一种或多于一种下面的物质:B-27® 补充剂、无异源B-27®补充剂、GS21TM补充剂或其组合。在一些实施方案中,培养基包含或还包含氨基酸、单糖、无机离子。在一些实施方案中,氨基酸包括精氨酸、胱氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、组氨酸、酪氨酸或缬氨酸或其组合。在一些实施方案中,无机离子包括钠、钾、钙、镁、氮或磷或其组合或盐。在一些实施方案中,培养基还包含一种或多于一种下面的物质:钼、钒、铁、锌、硒、铜或锰或其组合。在某些实施方案中,培养基包含或基本由一种或多于一种本文讨论的维生素和/或一种或多于一种本文讨论的蛋白质和/或一种或多于一种下面的物质组成:皮质酮、D-半乳糖、乙醇胺、谷胱甘肽、左旋肉碱、亚油酸、亚麻酸、孕酮、腐胺、亚硒酸钠或三碘甲状腺原氨酸、B-27®补充剂、无异源B-27®补充剂、GS21™补充剂、氨基酸(例如精氨酸、胱氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、组氨酸、酪氨酸或缬氨酸)、单糖、无机离子(例如钠、钾、钙、镁、氮和/或磷)或其盐,和/或钼、钒、铁、锌、硒、铜或锰。在特定的实施方案中,可以明确排除这些中的一种或多于一种。

[0273] 培养基也能包含一种或多于一种外部添加的脂肪酸或脂质、氨基酸(例如非必需氨基酸)、维生素、生长因子、细胞因子、抗氧化物质、2-巯基乙醇、丙酮酸、缓冲剂和/或无机盐。在特定的实施方案中,可以明确排除这些中的一种或多于一种。

[0274] 可以加入浓度为至少、最多或约0.1、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、180、200、250ng/L、ng/ml、μg/ml、mg/ml或其衍生的任何范围的一种或多于一种培养基组分。

[0275] 在特定的实施方案中,本公开内容的细胞被特别地制作。它们可以或不可以被制作为细胞悬液。在特定的情况下,它们被制作为单一剂量形式。它们可以被制作用于全身或局部施用。在一些情况下,在使用之前细胞被制作用于存储,并且细胞制剂可以包含一种或多于一种冷冻保存剂,例如DMSO(例如,5%DMSO)。细胞制剂可以包含白蛋白,包括人白蛋

白,特定的制剂包含2.5%人白蛋白。可以特定地制作细胞用于静脉内施用;例如,它们被制作用于在不到一小时内静脉内施用。在特定的实施方案中,细胞在制作的细胞悬液中,在室温下该细胞悬液从解冻时间开始稳定1小时、2小时、3小时或4小时或多于4小时。

[0276] 在一些实施方案中,方法还包括启动T细胞。在一些实施方案中,使用抗原呈递细胞启动T细胞。在一些实施方案中,抗原呈递细胞呈递肿瘤抗原或肽,例如本文公开的那些。

[0277] 在特定的实施方案中,本公开内容的细胞包含外源TCR,其可以具有确定的抗原特性。在一些实施方案中,能基于预期接受者缺乏或减小的同种异体反应来选择TCR(实例包括某些病毒特异性TCR、异源特异性TCR或癌症-睾丸抗原特异性TCR)。在外源性TCR非同种异体反应的实例中,在T细胞分化期间,外源性TCR通过称为等位基因排斥的发育过程抑制内源性TCR基因座的重排和/或表达,结果是T细胞仅表达非同种异体反应的外源性TCR,因此是非同种异体反应的。在一些实施方案中,可能不必基于同种异体反应的缺乏来选择TCR。在一些实施方案中,已经通过基因组编辑对内源性TCR基因进行修饰使得它们不表达蛋白质。基因编辑的方法例如使用CRISPR/Cas9系统的方法在本领域众所周知并且在本文中描述。

[0278] 在一些实施方案中,本公开内容的细胞还包含一种或多于一种嵌合抗原受体(CAR)。CAR可以直接作用的肿瘤细胞抗原的实例至少包括5T4、8H9、$\alpha_v\beta_6$整合素、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CA9、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD38、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、EGFR家族包括ErbB2(HER2)、EGFRvIII、EGP2、EGP40、ERBB3、ERBB4、ErbB3/4、EPCAM、EphA2、EpCAM、叶酸受体-a、FAP、FBP、胎儿乙酰胆碱受体、FRα、GD2、G250/CAIX、GD3、甘露聚糖-3(GPC3)、Her2、IL-13Rα2、Lambda、Lewis-Y、Kappa、KDR、MAGE、MCSP、间皮素、Muc1、Muc16、NCAM、NKG2D配体、NY-ESO-1、PRAME、PSC1、PSCA、PSMA、ROR1、SP17、生存素、TAG72、TEM、癌胚抗原、HMW-MAA、AFP、CA-125、ETA、酪氨酸酶、MAGE、层黏连蛋白受体、HPV E6、E7、BING-4、钙激活氯离子通道2、周期蛋白-B1、9D7、EphA3、端粒酶、SAP-1、BAGE家族、CAGE家族、GAGE家族、MAGE家族、SAGE家族、XAGE家族、NY-ESO-1/LAGE-1、PAME、SSX-2、Melan-A/MART-1、GP1-00/pmel17、TRP-1/-2、P.多肽、MC1R、前列腺特异性抗原、β-联蛋白、BRCA1/2、CML66、纤连蛋白、MART-2、TGF-βRII或VEGF受体(例如,VEGFR2),例如。CAR可以是第一代、第二代、第三代或多于3代CAR。CAR可以是针对任何两种不相同的抗原的双特异性的,或可以是对多于两种不同的抗原具有特异性的。

[0279] XI.治疗组合物的施用

[0280] 本文提供的疗法可以包含施用治疗剂的组合,例如第一癌症治疗方法和第二癌症治疗方法。可以以任何本领域已知的合适的方式施用疗法。例如,第一和第二癌症治疗方法可以顺序(在不同时刻)施用或同时施用(在同一时刻)。在一些实施方案中,使用单独的组合物施用第一和第二癌症治疗方法。在一些实施方案中,使用相同的组合物施用第一和第二癌症治疗方法。

[0281] 本公开内容的实施方案涉及包含治疗组合物的组合物和方法。可以使用一种组合物或多于一种组合物施用不同的疗法,例如2种组合物、3种组合物或4种组合物。可以使用试剂的各种组合。

[0282] 本公开内容的治疗剂可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。在一些实施方案中,癌症疗法是静脉内、肌内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、

鞘内、脑室内或鼻内施用的。在一些实施方案中，抗生素是静脉内、肌内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、脑室内或鼻内施用的。可以基于将要被治疗的疾病的类型、疾病的严重性和病程、个体的临床情况、个体的临床历史和对治疗的反应以及主治医师的酌处权确定合适的剂量。

[0283] 治疗方法可以包括各种“单位剂量”。将单位剂量定义为包含预先确定的量的治疗组合物。将要施用的量以及特定的途径和制剂在临床领域技术人员的确定能力范围内。单位剂量不需要作为单次注射施用，但是可以包括在设定的时间内连续输注。在一些实施方案中，单位剂量包括单次施用剂量。

[0284] 根据治疗次数和单位剂量，将要施用的量取决于期望的治疗效果。有效的剂量被理解为指的是实现特定的效果的必需量。实际在某些实施方案中，预期的是10mg/kg至200mg/kg的剂量能影响这些试剂的保护能力。因此，预期的剂量包括约0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195和200、300、400、500、1000μg/kg、mg/kg、μg/天或mg/天或其衍生的任何范围。此外，这样的剂量能在一天和/或数天、数周或数月中多次施用。

[0285] 在某些实施方案中，药物组合物的有效剂量是能提供约1μM至150μM的血液浓度的剂量。在另一个实施方案中，有效剂量提供约4μM至100μM；或约1μM至100μM；或约1μM至50μM；或约1μM至40μM；或约1μM至30μM；或约1μM至20μM；或约1μM至10μM；或约10μM至150μM；或约10μM至100μM；或约10μM至50μM；或约25μM至150μM；或25μM至100μM；或约25μM至50μM；或约50μM至150μM；或约50μM至100μM(或其衍生的任何范围)的血液浓度。在其他的实施方案中，剂量能提供由将治疗剂施用至对象引起的以下试剂的血液浓度：约、至少约或最多约1μM、2μM、3μM、4μM、5μM、6μM、7μM、8μM、9μM、10μM、11μM、12μM、13μM、14μM、15μM、16μM、17μM、18μM、19μM、20μM、21μM、22μM、23μM、24μM、25μM、26μM、27μM、28μM、29μM、30μM、31μM、32μM、33μM、34μM、35μM、36μM、37μM、38μM、39μM、40μM、41μM、42μM、43μM、44μM、45μM、46μM、47μM、48μM、49μM、50μM、51μM、52μM、53μM、54μM、55μM、56μM、57μM、58μM、59μM、60μM、61μM、62μM、63μM、64μM、65μM、66μM、67μM、68μM、69μM、70μM、71μM、72μM、73μM、74μM、75μM、76μM、77μM、78μM、79μM、80μM、81μM、82μM、83μM、84μM、85μM、86μM、87μM、88μM、89μM、90μM、91μM、92μM、93μM、94μM、95μM、96μM、97μM、98μM、99μM或100μM或其衍生的任何范围。在某些实施方案中，施用至对象的治疗剂在体内代谢为经代谢的治疗剂，在这种情况下血液浓度指的是经代谢的治疗剂的含量。或者，就治疗剂不被对象代谢的程度而言，本文讨论的血液浓度可以指的是未经代谢的治疗剂。

[0286] 治疗组合物的精确的量也取决于执业医师的判断并且对于每个个体是特殊的。影响剂量的因素包括患者的身体和临床状态、施用途径、预期治疗(症状缓解与治愈)目标、特定的治疗物质或对象可以经受的其他疗法的效力、稳定性和毒性。

[0287] 本领域的技术人员可以理解并且意识到，关于体重的剂量单位μg/kg或mg/kg能被转换为可比较的浓度单位μg/ml或mM(血液浓度)，例如4μM至100μM。可以理解的是，摄取是取决于物种和器官/组织的。关于摄取和浓度测量做出的适用转换因子和生理假设是众所周知的，并且允许本领域技术人员将一种浓度测量转换为另一种并且就本文描述的剂量、功效和结果做出合理的比较和总结。

[0288] “肿瘤”本文指的是所有肿瘤细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，和所有癌前和癌症细胞和组织。术语“癌症”、“癌症的”、“细胞增殖性疾病”、“增殖性疾病”和“肿瘤”在本文不互相排斥。

[0289] 适合治疗的癌症包括但不限于所有类型、位置、大小和特征的肿瘤。本公开内容的方法和组合物适用于治疗，例如胰腺癌、结肠癌、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症、艾滋病相关淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、儿童小脑或脑基底细胞癌、胆管癌、肝外膀胱癌、骨癌、骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤，脑干神经胶质瘤，脑肿瘤，小脑星形细胞瘤脑瘤，脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤脑瘤，室管膜脑瘤，髓母细胞瘤脑瘤，幕上原始神经外胚层肿瘤脑瘤，视觉通路和下丘脑神经胶质瘤，乳腺癌，淋巴癌，支气管腺瘤/类癌，气管癌，伯基特淋巴瘤，类癌，儿童类癌，不明原发性胃肠癌，中枢神经系统淋巴瘤，原发性小脑星形细胞瘤，儿童脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤，儿童宫颈癌，儿童癌症，慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、皮肤T细胞淋巴瘤、促纤维增生性小圆细胞瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤文氏症、儿童性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤:颅外、性腺外或卵巢、妊娠滋养细胞肿瘤、脑干神经胶质瘤、神经胶质瘤、儿童脑星形细胞瘤、儿童视觉通路和下丘脑神经胶质瘤、胃类癌、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝细胞癌(肝癌)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、下丘脑和视觉通路神经胶质瘤、儿童眼内黑色素瘤、胰岛细胞癌(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾癌(肾细胞癌)、喉癌、白血病、急性淋巴母细胞白血病(也称为急性淋巴细胞白血病)，急性髓细胞白血病(也称为急性骨髓性白血病)，慢性淋巴细胞白血病(也称为慢性淋巴细胞白血病)，慢性髓细胞白血病(也称为慢性骨髓性白血病)，毛细胞唇和口腔癌，脂肪肉瘤，肝癌(原发性)、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、艾滋病相关淋巴瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(所有淋巴瘤的旧分类(霍奇金除外)淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症、骨/骨肉瘤恶性纤维组织细胞瘤、儿童髓母细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、默克尔细胞癌、成人恶性间皮瘤、儿童间皮瘤、转移性颈鳞癌、口腔癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样肉芽肿，骨髓增生异常综合征，骨髓增生异常/骨髓增生性疾病，慢性粒细胞白血病，成人急性粒细胞白血病，儿童急性粒细胞白血病，多发性骨髓瘤，慢性骨髓增生性疾病，鼻腔和鼻窦癌，鼻咽癌，神经母细胞瘤，口腔癌，口咽癌，骨肉瘤/恶性肿瘤、骨纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌(表面上皮-间质瘤)、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞鼻窦及鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体星形细胞瘤、松果体生殖细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、儿童垂体腺瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌(肾癌)、肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、儿童唾液腺癌肉瘤、尤文家族肿瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫塞萨里综合征肉瘤、皮肤癌(非黑色素瘤)、皮肤癌(黑色素瘤)、皮肤癌、默克尔细胞小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌，鳞状颈癌伴隐匿性原发性、转移性胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、儿童T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤、儿童胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜子宫肉瘤、阴道癌、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤、儿童外阴癌和肾母细胞瘤(肾癌)。

[0290] XII.样本制备

[0291] 在某些方面,方法涉及从对象中获得样本。本文提供的获得方法可以包括活体标本检查例如细针吸取、针穿活检、真空辅助活检、切取活检、切除活检、穿孔活检、刮取活检或皮肤活检。在某些实施方案中,通过上述活体样本检查方法中的任何一种从来自卵巢或子宫内膜组织的活体样本中获得样本。在其他的实施方案中,样本可以获自本文提供的任何组织,包括但不限于非癌或癌症组织和来自卵巢上皮、输卵管上皮、卵巢、子宫颈、输卵管或子宫的非癌或癌症组织。或者,样本可以从任何其他的来源获得包括但不限于血液、血清、血浆、汗液、毛囊、空腔组织、眼泪、月经、粪便或唾液。在目前方法的某些方面,任何医学专业技术人员例如医生、护士或医疗技师可以获得用于测试的生物样本。此外,能够在没有医学专业技术人员的帮助下获得生物样本。

[0292] 样本可以包括但不限于组织、细胞或来自细胞或衍生自对象的细胞的生物学材料。生物样本可以是外源的或同源的细胞群或组织。可以使用任何本领域已知的方法获得生物样本,该方法能提供适用于本文描述的分析方法的样本。可以通过非侵入性方法获得样本,包括但不限于:刮取皮肤或子宫颈、擦拭脸颊、收集唾液、收集尿液、收集粪便、收集月经、眼泪或精液。

[0293] 可以通过本领域已知的方法获得样本。在某些实施方案中通过活体组织检查获得样本。在其他的实施方案中,通过擦拭、内窥镜检查、刮取、采血或任何其他在本领域已知的方法获得样本。在一些案例中,可以使用本方法的试剂盒的组分获得、存储或转移样本。在一些情况下,可以通过本文描述的方法获得多个样本,例如多个血浆或血清样本用于诊断。在其他情况下,可以通过这些方法获得多个样本用于诊断,例如一个或多于一个来自一种组织类型(例如卵巢或相关组织)的样本和一个或多于一个来自另一种标本的样本(例如血清)。在不同时刻获得的样本可以通过不同的方法存储和/或分析。例如,可以获得样本并且通过常规染色方法或任何其他细胞学分析方法分析样本。

[0294] 在一些实施方案中,医生、护士或其他医学专业技术人员例如医疗技师、内分泌学家、细胞学家、抽血医生、放射科医生或肺科医生可以获得生物样本。医学专业技术人才可以指示对样本进行合适的测试或检查。在某些方面,分子谱分析公司可以咨询最适合指示的检测或测试。在目前方法的其他方面,患者或对象可以在没有医学专业技术人才的帮助下获得用于测试的生物样本,例如获得全血样本、尿液样本、粪便样本、口腔样本或唾液样本。

[0295] 在其他的案例中,样本通过非侵入性过程获得,包括但不限于:活体标本检查、针吸取、抽血、内窥镜检查或采血。针吸取的方法还可以包括细针吸取、针穿活检、真空辅助活检或大口径核心活检。在一些实施方案中,可以通过本文的方法获得多个样本以确保足够量的生物材料。

[0296] 用于获得生物样本的通常方法在本领域众所周知。出版物例如Ramzy,Ibrahim Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy 2001,其通过引用整体并入本文,描述了用于活体样本检查的通常方法和细胞学方法。

[0297] 在本方法的一些实施方案中,分子谱分析公司可以直接从对象中获得生物样本,或从医学专业技术人员、第三方机构或由分子谱分析公司或第三方机构提供的试剂盒中获得。在一些情况下,在对象、医学专业技术人员或第三方机构获得并将生物样本寄到分子谱

分析公司之后，生物样本可以被分子谱分析公司获得。在一些情况下，分子谱分析公司可以提供合适的容器和赋形剂用于存储并且将生物样本转移至分子谱分析公司。

[0298] 本文描述的方法的一些实施方案中，医学专业技术人员无需参与初始诊断或样本采集。个体或者可以通过使用非处方药(OTC)试剂盒来获得样本。OTC试剂盒可以包含用于获得本文描述的所述样本的方法、存储所述样本用于检测的装置和用于正确使用试剂盒的说明。在一些情况下，分子谱分析服务包含在购买试剂盒所需的费用中。在其他情况下，分子谱分析服务单独收费。适用于分子谱分析公司的样本可以是任何包含待测个体的组织、细胞、核酸、基因、基因片段、表达产物、基因表达产物基因表达产物片段的材料。提供了用于确定样本适宜性和/或充分性的方法。

[0299] 在一些实施方案中，对象可能会被转诊给专家，例如肿瘤学家、外科医生或内分泌科学家。专家同样可以获得用于测试的生物样本或指示个体去测试中心或实验室提交生物样本。在一些情况下，医学专业技术人员可以指示对象去测试中心或实验室提交生物样本。在其他情况下，对象可以提供样本。在一些情况下，分子谱分析公司可以获得样本。

[0300] XIII.检测和疫苗接种试剂盒

[0301] 本公开内容的肽或抗体可以包含在试剂盒中。试剂盒中的肽或抗体可以被可检测地标记或固定在也包含在试剂盒中的支持基底的表面上。例如，肽或抗体可以在试剂盒中以合适的形式提供，如无菌、冻干或两者兼备。

[0302] 可以基于将要实施的方法选择包含在本发明的试剂盒中的支持基底。作为非限制性实例，支持基底可以是多孔板或微板、膜、过滤器、纸、乳状液、珠子、微珠、微球、纳米珠、纳米球、纳米颗粒、醇质体、脂质体、囊泡、传递体、油标尺、卡片、赛璐珞带、玻璃片、载玻片、生物传感器、测流装置、微芯片、梳状物、二氧化硅颗粒、磁性颗粒或自组装单分子层。

[0303] 对于正在实施的方法合适的是，试剂盒还可以包含一个或多于一个用于将组合物输送至对象或用于以其他方式处理本发明的组合物的装置。作为非限制性实例，试剂盒可以包含的装置是注射器、滴管、弹道颗粒涂抹器(例如，在美国专利5797898、5770219和5783208和美国专利申请2005/0065463中公开的的涂抹器)、scoopula、载玻片盖子、测试条支架或盖等。

[0304] 用于标记试剂盒的组分的检测试剂可以任选地包含在用于实施本发明的方法的试剂盒中。在特定的实施方案中，标记或检测试剂选自本领域常用的试剂，并且包括但不限于放射性元素、酶、吸收UV范围内的光的分子和荧光团，例如荧光素、罗丹明、碱性嫩黄、德克萨斯红、AMCA蓝和萤虫黄。在其他的实施方案中，试剂盒包含一个或多于一个容器装置和已经使用检测试剂标记的BST蛋白试剂，该检测试剂选自放射性元素、酶、吸收UV范围内的光的分子和荧光团。

[0305] 当以冷冻干燥(冻干)或干燥粉末的形式提供包含在试剂盒中的试剂和/或组分时，通过添加合适的溶剂能复原冻干物或粉末。在特别的实施方案中，溶剂可以是无菌的、药学上可接受的缓冲液和/或其他稀释剂。可以设想的是这种溶剂也可以作为试剂盒的一部分被提供。

[0306] 当以一种和/或多于一种液体溶液的形式提供试剂盒中的组分时，液体溶液可以是，作为非限制性实例，无菌水溶液。可以将组合物制作成施用形式的组合物。在这种情况下，容器装置本身可以是注射器、移液管、局部涂抹器等，使用这些工具可以将制剂应用至

身体受影响的区域、注射进对象体内和/或应用至或混合本试剂盒其他组分。

XIV.实施例

[0307] 包含下面的实施例以表明本发明的优选的实施方案。本领域技术人员应该理解，以下实施例中公开的技术代表了发明人发现的在本发明的实践中发挥良好作用的技术，因此可以认为构成其实践的优选模式。然而，根据本公开内容，本领域技术人员应该理解的是在不背离本发明的主旨和范围的情况下，能在公开的具体实施方案中做出许多改变并且仍会获得相似或相同的结果。

[0308] 实施例1：通路引导分析确定侵袭性前列腺癌中的了Myc依赖性前体mRNA可变剪接。

[0309] 前体mRNA可变剪接是通过改变掺入mRNA中的外显子使基因产物显著多元化的调节过程。该过程在癌症中失调。在这里，发明人研究了侵袭性前列腺癌中外显子的用途，并且将外显子掺入决定与癌症驱动基因联系起来。通过计算和实验研究，发明人发现强大的癌症驱动基因Myc，与自身调节可变剪接的基因的外显子的改变有关。这些外显子通常编码会降低基因表达的提前终止密码子，这暗示Myc驱动的自动调节环有助于控制剪接调节蛋白的水平。

[0310] 前体mRNA可变剪接是控制外显子选择并且使蛋白质组显著多元化的调节的过程。它是促进发育、组织特化和体内平衡的重要过程，并且经常在疾病状态时失调(1)。在癌症中，这包括生长信号传送、上皮间质转化、细胞凋亡抗性和治疗抗性(2)。在我们感兴趣的领域前列腺癌症中，最显著的剪接变化是配体非依赖性雄激素受体ARV7异构体的出现，以响应激素剥夺(3)。其他的实例包括VEGFA的促血管生成剪接变体(4)、转录因子ERG和KLF6的致瘤性变体(5,6)和BCL2L2的抗凋亡剪接(7,8)。然而，上游致癌信号传送、前体mRNA剪接和被那些剪接事件影响的生物学过程之间的交集没有在全局水平定义。

[0311] 前列腺癌从激素反应性局部疾病发展为激素非依赖性转移性疾病，伴随着基因表达的变化和赋予细胞自主生长和治疗抗性的突变(9)。对代表每种疾病形式的患者样本进行的大规模基因组和转录组研究有助于从原发性前列腺腺癌(PrAd)到转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)和治疗相关的神经内分泌前列腺癌(NEPC)的疾病进展研究(10-13)。在前体病变和原发性肿瘤中发现的驱动因素变化的实例包括TMPRSS2-ERG易位和PTEN丢失(14)。转移性肿瘤的特点是Myc和AR扩增(15,16)。NEPC包含由失活突变和RB1的染色体缺失引起的TP53信号传送的近乎普遍的缺失(17)。测序工作和随后的功能实验已经确定了前列腺癌驱动因素的变化，并且确定了有关前列腺癌表型的基因表达网络的影响。这些研究成功开发了针对晚期疾病中AR信号传送和DNA修复的新疗法(18,19)。

[0312] 前列腺癌症进展也与前体mRNA可变剪接模式的变化有关，但是这个过程尚不为人所知(20)。在前列腺癌症中对外显子用途中的全局改变的研究集中在特定阶段特定种族的比较(21-25)。肿瘤邻近的良性材料与PrAd的比较分别确定了在生物标记物KLK3和AMACR中的内含子保留和外显子跳读事件(22)。其他关于NEPC和PrAd的研究显示由丝氨酸-精氨酸RNA结合蛋白SRRM4控制的剪接事件的网络对神经内分泌表型有作用(26-28)。欧洲裔美国人和非洲裔美国人(AA)PrAd样本的比较确定了PIK3CD的AA特异性剪接变体，它增强了AKT/mTOR信号传送(23)。这些剪接变化是如何与上面描述的驱动因素的变化联系起来的仍需要

探究。

[0313] RNA测序数据在大数据库中的积累提供了独特的机会以对在所有前列腺癌疾病阶段的可变剪接进行分析。为了我们的研究,发明人制备了统一的大型、公开可用的RNA测序数据集,这些数据集代表正常组织、肿瘤邻近的良性组织、原发性腺癌、转移性去势抵抗性腺癌和治疗相关的转移性NEPC。然而,处理这种大小的数据集需要比目前可用的更高效的剪接分析软件。为了分析这些数以百计的数据集,发明人创造了能处理这种总量的RNA测序数据的新版本rMATS软件(被称为rMATS-turbo)(29,30)。

[0314] 发明人确定了高置信度外显子集,这些外显子的掺入根据前列腺癌疾病的阶段而不同。通过结合表达水平和外显子水平分析,发明人开发了通路引导的策略以检查致癌通路对引入这些外显子掺入的影响。这种相关性分析表明Myc、mTOR和E2F信号传送控制剪接体蛋白中的外显子选择。为了进一步研究Myc信号传送对外显子选择的作用,发明人开发了具有调控的Myc表达的独特的工程人类前列腺细胞系。在这些细胞系中的功能实验确定了Myc依赖性外显子并且实验证实了在许多剪接调控蛋白中的盒式外显子选择对Myc表达水平有反应。这些外显子经常编码导致无意义介导的衰变的移码或提前终止密码子。发明人发现在RNA结合蛋白SRSF3中的超保守、无意义介导的衰变确定的外显子对于Myc信号传送有特定的反应。这些结果表明Myc信号传送是作为与无意义介导的衰变(AS-NMD)偶联的可变剪接的调节因子,该衰变是生长控制的程序的一部分。

[0315] A.结果

[0316] 1.外显子水平的分析限定了前列腺癌疾病谱中前体mRNA可变剪接的前景

[0317] 发明人组合了来自不同的出版数据集的RNA测序数据,这些数据集代表了876个来自正常组织、肿瘤邻近的良性物质、原发性腺癌、转移性去势抵抗性腺癌(mCRPC)和治疗相关的神经内分泌前列腺癌(NEPC)的样本(图1A)(10-13、31、32)。对RNA测序数据进行具有基因或异构体水平计数荟萃分析会受到混杂的批次效应的影响,并依赖于现有的异构体注释(33)。然而,外显子水平分析使用基于比率的方法来估计外显子掺入,这可能在大规模RNA测序数据集中的批次效应和混杂因素方面更加稳健(34-37)。此外,外显子水平分析能检测新的外显子-外显子连接并且因此独立于先前的注释。

[0318] 为了促进在这个数据集和其他大型RNA测序数据集中的可变剪接分析,发明人开发了rMATS-turbo(又名rMATS4.0.2),这是一种新的计算管道,允许有效地捕获、存储和分析来自非常大规模的原始RNA测序数据的剪接信息。这种改进的管道重构了发明人为RNA测序数据中的剪接分析开发的原始基于比率的rMATS软件,以针对超大规模RNA测序数据集对其进行优化并且现在可供公众使用(29,30)。它提供了在速度和数据存储效率上显著的提升。

[0319] 发明人将rMATS-turbo应用于组合的RNA测序数据集,并在所有前列腺样本中确定了超过330000个不同的盒式外显子。与先前对人类细胞中剪接事件多样性的估计有所不同,但通常具有相同的数量级(38)。发明人也确定了数以万计的另外的可变剪接事件(图1A),包括可变5′和3′剪接位点、互斥外显子和保留的内含子。为了此研究,发明人专注于盒式外显子,因为这些是最明确的可变剪接事件类型。发明人应该注意,虽然rMATS-turbo软件检测到许多互斥外显子,但这些事件中的大多数实际上是更复杂的可变剪接事件的一部分,因此发明人并未将这些互斥外显子包含在下游分析中。

[0320] 过滤这些外显子的覆盖率(每个事件≥10个剪接点读取)、跨样本方差(PSI范围＞5%、平均跳读或包含＞5%)和共性(在≥1%的所有样本中检测到的事件)产生具有跨样本可变掺入的一组13149个高置信度外显子(见方法部分)。该外显子使用矩阵的主成分分析(PCA)将相同疾病表型的样本分组,而不考虑数据集(图1B)。相比之下,来自相同元数据集的基于异构体水平计数的度量的类似无监督分析更多地按原始数据集而非疾病表型对样本进行分组(图7A-B)。这一结果与先前的观察结果一致,即外显子水平剪接分析在大规模RNA测序数据集中的批次效应和其他混杂因素方面更加稳健(35-37)。

[0321] 2.结合基因通路分析和外显子使用确定与致癌信号相关的外显子

[0322] 前列腺癌的基因组研究已经确定了与疾病进展相关的驱动因素改变(39)。发明人试图明确发明人确定的可变盒式外显子和它们参与的生物学过程如何与这些致癌信号相关。发明人没有选择单个致癌基因进行研究,而是开发了PEGASAS(通路富集引导的可变剪接活性研究),这是一种通路引导的分析策略,使用基因特征来估计信号通路的活性并发现潜在的下游外显子变化(图2A)。基于基因特征的分析使用一组特征(统称为一组基因)来估计通路活性并优于单基因测量(40)。为了减轻表达数据中的潜在批次效应,发明人利用基于等级的度量来计算特征分数,提供更稳健的通路活性测量,因为它本质上是基于每个样本进行归一化的(41)。

[0323] 发明人使用了由分子特征数据库(MSigDB)维护的标志性基因特征集(42)。这五十组样本代表了一系列多样化且经过充分验证的细胞功能和信号通路。为了评估这些特征在组合的数据集中的表现,发明人检查了五种不同的前列腺表型的AR、Myc TargetsV2和MTOR基因集的特征分数。与先前报道的前列腺癌进展中通路激活的观察结果一致,发明人测量的雄激素反应基因特征分数在NEPC样本中最低(图8A)。相似地,mCRPC样本中的MTOR和Myc特征分数高于正常组织。

[0324] 然后,发明人对所有50个通路的元数据集中的每个样本进行评分,并将该评分的分数与超过13000个可变盒式外显子的数据矩阵(数据集S1)相关联。在过滤相关强度和错误发现率后,每个通路返回11个至1330个外显子相关(数据集S1)。返回最多外显子数量的十个基因集相关,显示了大于0.3或小于-0.3的Pearson's相关系数(图2B)。在这些基因集中,十个这些基因集中的九个具有外显子相关,发现这些外显子相关在基因本体中具有强大的功能丰富性(调整的p值＜0.05)。

[0325] 3.与Myc、E2F和MTOR信号传送相关的盒式外显子在剪接相关的基因中富集。

[0326] 发明人接下来检查了由含有与前列腺癌相关的标志信号通路相关的变体外显子的基因指定的生物学过程(图2C)。发明人还添加了描述由于TMPRSS信号传送引起的转录活性的特征,因为这种常见的前列腺癌改变没有在标志集中表示(43)。在这里,发明人将数据网络表示为蜂巢图,以显示外显子(左轴)如何与信号通路(中轴)以及包含那些相关外显子的基因的功能富集(右轴)相关(44)。基因本体分析表明,与AR或Notch相关的相对少量的外显子在细胞黏附和染色质重塑过程中适度富集。令人惊讶的是,与Myc、E2F和MTOR相关的许多外显子在与剪接体和前体mRNA可变剪接相关的基因中高度富集。此外,与在Myc、E2F和MTOR相关的外显子集中的重叠程度是惊人的,50％至60％的外显子是共同的(图2D)。这些通路在生长控制中起核心作用,并且在人类癌症中经常共同失调,因此相关分析可能会预期一组共享的外显子。

[0327] 4.在致癌基因SRSF3和HRAS中发现Myc相关的外显子

[0328] 鉴于Myc信号传送在包括前列腺在内的多种组织谱系(45、46)中的肿瘤发生、肿瘤维持和肿瘤进展中的中心地位,选择该途径用于进一步研究(15、47、48)。这些相关结果的有效性关键取决于用于产生它们的潜在基因特征的完整性。因此,发明人通过检查在伴随患者结果数据的癌症基因组图谱前列腺腺癌RNA序列数据集TCGA-PRAD)中的表现,对“MYC靶向V2”标志特征进行了额外的验证步骤(32)。发明人注意到,具有Myc基因组扩增的样本平均具有更高的特征分数,在mRNA水平过表达Myc的样品也是如此(图9A)。为了检查特征分数的这些相对较小的变化是否具有临床相关性,发明人使用“MYC靶向V2”特征、Myc基因组扩增状态或Myc单基因过表达状态作为分层进行了Kaplan-Meier生存分析。Myc基因特征与基因组扩增状态一样可以预测总体存活率,并且优于单基因表达分层(图9B)。

[0329] 通过这些附加测试确信Myc特征的性能,发明人对发明人在前列腺元数据集中确定的1039个Myc相关的外显子进行了进一步分析(图3A和表1a-1d)。这1039个外显子的无监督聚类还按表型对样本进行分组(图9C),从而确定相应变化的Myc依赖性外显子掺入模式。

[0330] 来自该分析的与Myc最相关的盒式外显子中的两个实例存在于SRSF3和HRAS(图3B)。在SRSF3中掺入的确定的可变外显子与Myc特征分数负相关(图3B,左图)。当通过癌症表型检查时,该外显子的掺入随着前列腺癌从正常组织进展到原发性肿瘤而减少,并且在mCRPC样中本甚至更低(图3C,左图)。正常健康供体(GTEx)和肿瘤邻近正常供体(TCGA-PRAD)之间的Myc特征分数增加,这与先前其他报道的场癌变和肿瘤-基质相互作用对基因表达的影响一致(49)。该外显子在NEPC中的掺入略高,与这些样本中的Myc特征分数一致(图8A)。

[0331] SRSF3是丝氨酸-精氨酸剪接因子,可作为原癌基因,也参与转录终止和DNA修复(50-53)。所讨论的外显子在整个进化过程中是超保守的,并且包含框内终止密码子。也称为毒外显子,该序列起提前终止密码子(PTC)的作用(图9D,顶图)。先前已显示该PTC的掺入通过诱导转录物的无意义介导的衰变(NMD)来降低SRSF3表达水平(54、55)。该数据表明增加的Myc信号传送导致外显子跳读增加、NMD减小和SRSF3表达增加。

[0332] HRAS中的盒式外显子也与Myc活性负相关(图3B,右图)。当通过癌症表型检查时,外显子跳读随着肿瘤进展而增加(图3C,右图)。HRAS是众所周知的致癌基因,它与Myc合作在多种组织中诱导致癌作用(56、57)。包含盒式外显子和它包含的终止密码子会导致截短的HRAS p19产物而不是p21形式(58)。HRAS p21在HRASp21的羧基末端结构域中缺乏核易位和RAS驱动的转化所需的半胱氨酸残基,并且可以作为肿瘤抑制因子发挥作用(58、59)。该外显子在哺乳动物中是保守的(图9D,底图)。该外显子的掺入与Myc的活性是反相关的,这表明Myc能通过影响其剪接来驱动致癌HRAS的表达增加。

[0333] 5.在前列腺癌中Myc相关的外显子在乳腺和肺腺癌中是高度保守的

[0334] 为了确定观察到的Myc活性对剪接的影响是否是前列腺癌特异性的,发明人对第二激素依赖性恶性肿瘤、乳腺癌和第三激素非依赖性上皮恶性肿瘤、肺腺癌进行了类似的相关性分析。用于该分析的正常组织和癌症RNA测序数据集来自癌症基因组图谱(TCGA-BRCA和TCGA-LUAD)数据集和正常组织的基因型组织表达(GTEx)集合(31、60、61)。发明人在如上所述的Myc特征分数和外显子使用之间进行了类似的相关性分析(图3D)。乳房和肺组织中的Myc特征评分与前列腺组织中的表现相似,当从正常到肿瘤邻近正常再到癌时,每个

步骤的分数都增加(图9E)。发明人使用用于前列腺研究的相同过滤标准在乳腺样本中鉴定了2852个Myc相关盒式外显子并且在肺样本中鉴定了2465个(图9F)。外显子列表包含SRSF3中相同的反相关外显子,如肺样本所示(图3D,第四组)。将这个集合与发明人先前定义的Myc反应性前列腺癌外显子集合(图3A)相交,发明人发现在三个集合中有大量的重叠和相似的外显子掺入行为(图3E)。三重交集更强烈地富集了RNA结合蛋白(图3F)。该分析表明,对Myc过表达的外显子掺入反应在这些癌症中是保守的。

[0335] 6.通过调节良性人类前列腺细胞中的Myc表达创建晚期前列腺癌的工程模型以定义Myc依赖性的外显子事件。

[0336] 相关性分析强烈表明前体mRNA可变剪接相关的外显子控制Myc、E2F和MTOR信号传送,但不能明确每个通路对观察到的表型的个体贡献。因此,本发明人试图确定本发明人观察到的Myc相关的剪接效应是否确实是Myc依赖性的。

[0337] 许多关于Myc过表达影响的研究已经描述了大量具有显著组织异质性的Myc靶基因(62、63)。复杂的背景遗传学、未定义的驱动因素改变和组织培养特异性现象的存在使Myc生物学研究进一步复杂化(64)。因此,发明人通过使用明确的致癌基因转化良性人类前列腺上皮细胞构建了晚期前列腺癌模型(图4A)(65)。发明人先前已经表明,Myc和肉豆蔻酰化(活化)AKT1(myrAKT1)的增强表达会产生不依赖雄激素受体的腺癌(66、67)。MyrAKT1包括在肿瘤抑制因子PTEN缺失后AKT1激活的表型复制中,PTEN缺失是前列腺癌肿瘤发生过程中的常见事件。在这里,发明人将Myc cDNA克隆到多西环素诱导型启动子慢病毒构建体中,而MyrAKT1是组成型表达的(图4B和方法)。

[0338] 在对分离的人类前列腺基底细胞进行慢病毒转导后(图10A),发明人在持续存在药物的情况下,在免疫功能低下的小鼠中开始了类器官培养和随后的皮下异种移植肿瘤生长(图10B-C)。如先前报道的,仅双重转导的细胞会导致肿瘤生长(图4C)。异种移植生长物的组织学外观和标记物表达模式与先前公布的组成型构建体相似(图4D和图10D)。异种移植生长物被解离,放置在具有多西环素的组织培养条件下以启动自主生长的细胞系(图4E)。发明人重复了整个过程以从三个不同人类样本的前列腺上皮细胞中产生三个独立的细胞系。

[0339] 7.Myc撤退导致剪接相关基因的表达减少

[0340] 从Myc/myrAKT1细胞系中去除多西环素导致Myc蛋白表达的快速、剂量依赖性损失,这与其先前报道的短半衰期一致(图5A和图11A)(68)。随着24小时G0/G1分数的增加,细胞的生长也迅速减慢(图11B-C)。他们在长时间的Myc撤退和P21上调后获得了衰老样表型(图5A)。先前已经报道了在致癌基因依赖性的经转化细胞中Myc撤退的类似后果(69)。

[0341] 发明人对来自Myc-高和Myc-低条件的样本进行RNA测序分析以确定该模型系统中的Myc依赖性基因和外显子。这些样本以高读取深度(>100M读取)进行测序以便在下游分析中精确定量可变剪接。RNA表达数据的初步分析表明,数千个基因对Myc撤退高度敏感(CuffDiffq值<0.05)(图5B)。基因本体分析确定了Myc依赖性基因中几个与生长相关的生物学过程的富集(图5C)。值得注意的是,涉及RNA加工的基因是该子集中最丰富的基因之一。这与之前关于Myc对生长表型的广泛控制的报道一致。调节的Myc表达系统还允许我们独立验证发明人在相关性分析中使用的Myc特征分数(图5D)。

[0342] 8.实验证实Myc调节的外显子在剪接相关的蛋白质中富集并且经常编码提前终止

密码子

[0343] 发明人应用rMATS-turbo来分析工程细胞系中Myc调节的外显子使用情况。为了适应数据集的配对性质(比较每个样本的Myc-high和Myc-low条件),发明人对rMATS-turbo输出采用了PAIRADISE统计测试(70)。在过滤覆盖率(每个事件≥10个剪接点读取)、效应大小((|δPSI|＞5%)和错误发现率(FDR＜5%)后,该分析产生了1970个盒式外显子,响应于Myc的撤退,这些外显子显著改变了掺入(图6A-B,表1a-1d)。发明人注意到,在Myc依赖性外显子中,发明人再次确定了上述SRSF3和HRAS中的可变外显子,实验表明它们的掺入取决于Myc信号传送(图6C)。当Myc撤退时,SRSF3中毒外显子的相对掺入增加,这将表现为SRSF3蛋白的量减少以响应于致癌基因缺失。发明人通过免疫印迹证实,在该实验环境中,SRSF3蛋白水平相对于管家蛋白GAPDH降低(图12A)。

[0344] 与来自患者标本的相关数据相似,Myc依赖性外显子在影响RNA剪接相关过程的基因中显著富集(图6D)。使这组外显子与患者组织中Myc相关的外显子相交,鉴定出147个常见外显子(图6E),这是高度显著重叠($p=1.03x10^{-90}$)。剩余的外显子可能对细胞系模型中Myc的短期撤退没有反应,或者可能与患者癌症中经常伴随Myc失调的其他信号传送紊乱相关(例如E2F或MTOR)。

[0345] 为了在SRSF3和HRAS之外的临床上重要基因中寻找另外的Myc调节的外显子,发明人将147个外显子列表与MSKCC-IMPACT癌症驱动因素组交叉引用(71)。该搜索确定了三个基因中的四个另外的外显子:SMARCA4、PBRM1和TBX3(图12B)。SMARCA4和PBRM1都涉及染色质重塑,并且TBX3是促进肿瘤侵袭的转录因子(72、73)。然而,外显子掺入的变化相对适中,并且在进一步研究之前需要该变化与蛋白质水平的相关性。

[0346] 前体mRNA可变剪接能通过掺入或跳读无意义介导的衰变确定的外显子的来调节转录水平(74)。发明人推断在剪接蛋白中由Myc驱动的外显子选择可能有助于调节它们的表达水平。为了检查Myc驱动的剪接变化对无意义介导的衰变的功能结果,发明人注释了患者数据-细胞系交集中的147个外显子的提前终止密码子(PTC)和移码(图6F,表1a-1d)。这147个外显子对应于124个基因,其中30个是GO指定的RNA结合蛋白。发明人使用Ensembl数据库对所有这些外显子进行了注释,以确定那些包含经过验证的PTC的外显子。发明人通过解析剩余的外显子以确定那些被预测在亲本mRNA转录物的编码序列中产生移码的外显子来补充该注释。发明人发现,RNA结合基因中的43个外显子中有36个编码PTC、移码或两者。这些外显子代表一组Myc响应序列,这些序列调节涉及前体mRNA可变剪接的蛋白质的转录丰度。

[0347]

B. 表格

表1a：通路AS组织

AS事件	AS事件	AS事件
SCAMP5_chr15_+_75308933_75309090_75305146_75310137	TMEM8B_chr9_+_35834457_35834647_35829952_35845971	SLC6A6_chr3_+_14509595_14509720_14509464_14513712
RAB27A_chr15_-_55529513_55529640_55527154_55562362	NASP_chr1_+_46066056_46066129_46056942_46067926	C14orf159_chr14_+_91690022_91690139_91681900_91691027
GAS6-AS1_chr13_+_114537550_114537737_114536552_114541049	ZFR_chr5_-_32380180_32380278_32379316_32385613	INPP5K_chr17_-_1416746_1416848_1413093_1417165
GALNS_chr16_-_88909113_88909237_88908379_88923165	TMEM184B_chr22_-_38642811_38642891_38642106_38643775	MICAL3_chr22_-_18355512_18355620_18354789_18368643
SPIN1_chr9_+_91033692_91033866_91003453_91041296	TM7SF2_chr11_+_64883246_64883294_64882866_64883364	RP11-231C18.3_chr4_+_54280781_54280889_54266006_54292038
NAA16_chr13_+_41936866_41937009_41936295_41941574	PPIP5K2_chr5_+_102518934_102519108_102515889_102520372	ALKBH3_chr11_+_43913590_43913679_43911378_43923065
RWDD2B_chr21_-_30380560_30380628_30380444_30380715	MARK3_chr14_+_103966492_103966537_103958371_103969218	MCCC1_chr3_-_182810196_182810333_182804576_182812346
ENOSF1_chr18_-_691067_691106_690631_693881	AKR7A3_chr1_-_19611511_19611608_19611279_19612381	FLNA_chrX_-_153585618_153585642_153583440_153585801
IFT122_chr3_+_129180070_129180147_129170841_129182402	SLC25A29_chr14_-_100761962_100762034_100759714_100765178	FAT1_chr4_-_187511521_187511557_187510374_187516842
BIN1_chr2_-_127825738_127825831_127821594_127826499	ECHDC2_chr1_-_53370705_53372283_53364896_53373539	SLC38A5_chrX_-_48324616_48324709_48321365_48325185
STIM1_chr11_+_4105902_4105995_4104728_4107706	IQCB1_chr3_-_121518042_121518221_121509062_121526190	ATG2A_chr11_-_64671061_64671132_64670836_64673034
ECHDC2_chr1_-_53379566_53379767_53377462_53387224	DNASE1_chr16_+_3705849_3705938_3705521_3706102	TSTD1_chr1_-_161008340_161008463_161007865_161008669
TINF2_chr14_-_24711095_24711127_24710982_24711346	TMEM175_chr4_+_942298_942403_941942_944208	USP9Y_chrY_+_14930354_14930545_14928279_14945613
MAGIX_chrX_+_49021245_49021428_49021127_49021527	ITGA7_chr12_-_56093653_56093773_56092701_56094045	CRAT_chr9_-_131871457_131871556_131870356_131872761
PRUNE2_chr9_-_79256887_79256896_79253204_79259654	GGCT_chr7_-_30540151_30540297_30538554_30544184	CDK10_chr16_+_89753996_89754223_89753205_89755659
SRSF11_chr1_+_70697541_70697658_70694238_70697950	DDX46_chr5_+_134125795_134125912_134124281_134126159	CALD1_chr7_+_134620438_134620516_134618141_134625842

[0348]

AS事件	AS事件	AS事件
PRPF39_chr14_+_45579096_45579196_45578983_45579296	PRKRA_chr2_-_179310152_179310262_179309227_179312231	BZW2_chr7_+_16725548_16725665_16722470_16729421
NUDT2_chr9_+_34336226_34336339_34329597_34338710	PHLDB2_chr3_+_111667778_111667922_111664204_111672776	IFT22_chr7_-_100961404_100961494_100959823_100964951
INO80E_chr16_+_30013756_30014334_30012851_30016541	CARD19_chr9_+_95874160_95874220_95873003_95874499	ARFIP2_chr11_-_6499808_6499882_6499428_6499967
FLAD1_chr1_+_154960580_154961325_154956542_154965188	USP3_chr15_+_63821212_63821365_63797029_63824845	TP53BP1_chr15_-_43738963_43739108_43738788_43739563
BCAR1_chr16_-_75270779_75270896_75269884_75276367	KANK2_chr19_-_11306231_11306496_11305266_11308160	METTL26_chr16_-_685517_685774_685340_686093
RPS6KB1_chr17_+_58008160_58008413_58007535_58008982	BNIP2_chr15_-_59970974_59971033_59970286_59971790	BPTF_chr17_+_65871671_65871860_65871136_65882243
MPST_chr22_+_37419792_37419968_37415815_37420232	WDR77_chr1_-_111984120_111984226_111984011_111984646	UBE3A_chr15_-_25652213_25652409_25650649_25654234
MORF4L2_chrX_-_102939608_102939657_102933548_102940098	CCSER2_chr10_+_86259630_86259715_86185649_86273204	EVA1C_chr21_+_33873724_33873848_33867480_33887123
DDX39A_chr19_-_14521232_14521417_14521146_14521800	TMEM50B_chr21_-_34809189_34809299_34805109_34811520	RUFY1_chr5_+_179013331_179013476_179012866_179016546
ACSF3_chr16_+_89180746_89180895_89178654_89187208	PIGP_chr21_-_38444444_38444610_38439680_38444733	RBM10_chrX_+_47034417_47034491_47032596_47035898
TMPRSS2_chr21_-_42870045_42870116_42861520_42880007	SON_chr21_+_34944856_34944936_34941393_34945613	PRMT2_chr21_+_48056350_48056459_48055675_48056807
CCHCR1_chr6_-_31122272_31122576_31118899_31124507	ADA_chr20_-_43251228_43251293_43249788_43251469	EZH2_chr7_-_148516069_148516151_148515209_148516687
RBM5_chr3_+_50137964_50138038_50137484_50140515	ANXA2_chr15_-_60689456_60689537_60688626_60690141	LMF1_chr16_-_905106_906055_904706_918943
NMRAL1_chr16_-_4521314_4521450_4519466_4524093	SMTN_chr22_+_31496870_31497035_31495882_31500301	RCC1_chr1_+_28857034_28857127_28856451_28858314
ADD3_chr10_+_111892062_111892158_111890244_111893083	RSRC2_chr12_-_122998313_122998421_122995735_122999651	C17orf62_chr17_-_80407306_80407832_80407168_80408575
IFT22_chr7_-_100962236_100962344_100961494_100964951	RNASE1_chr14_-_21270407_21270490_21270252_21270955	BET1_chr7_-_93623663_93623697_93605412_93625576
CD151_chr11_+_834529_834745_833026_836062	TNS1_chr2_-_218695089_218695113_218694605_218696177	IGFLR1_chr19_-_36230610_36230987_36230527_36231924
ACY1_chr3_+_52019222_52019287_52018174_52019376	LMBR1L_chr12_-_49500436_49500529_49499740_49500743	CAMK2G_chr10_-_75577966_75578653_75577312_75581439
NOL3_chr16_+_67207764_67207949_67204477_67208064	DPH7_chr9_-_140472028_140472055_140470619_140473076	RHOC_chr1_-_113247721_113247823_113246428_113249699
IMMP1L_chr11_-_31477806_31477933_31455117_31531065	NEDD4L_chr18_+_56002709_56002769_56001124_56008269	LAS1L_chrX_-_64744443_64744494_64744142_64744844

[0349]

AS事件	AS事件	AS事件
FMNL3_chr12_-_50040421_50040536_50039686_50040668	ABCC9_chr12_-_22017372_22017411_22015988_22025558	COL6A3_chr2_-_238303229_238303847_238296827_238305369
CRELD1_chr3_+_9979698_9979790_9976601_9982533	CDC14B_chr9_-_99277930_99278074_99266071_99284787	CHD3_chr17_+_7810918_7811020_7810806_7811211
TREX1_chr3_+_48508028_48508040_48507708_48508138	EEF1D_chr8_-_144674816_144675063_144672908_144679517	AUH_chr9_-_94122560_94122722_94118437_94123909
GGT1_chr22_+_25004956_25005198_25003990_25005931	PDGFA_chr7_-_540067_540136_538211_540752	TRIP6_chr7_+_100465532_100465610_100465228_100465729
GINS1_chr20_+_25394425_25394490_25388531_25405846	LGMN_chr14_-_93172827_93172998_93170706_93176016	NISCH_chr3_+_52514894_52515053_52514311_52518528
HPS1_chr10_-_100190887_100191048_100190427_100193696	SORBS1_chr10_-_97174250_97174412_97170534_97181717	PRR3_chr6_+_30529104_30529285_30525989_30529610
NIN_chr14_-_51223209_51225348_51221585_51226574	PRKAG1_chr12_-_49399525_49399664_49399326_49406844	SLC27A1_chr19_+_1759656_1759748_1759838_1759816
TMEM184A_chr7_-_1589182_1589240_1588324_1589489	METTL21B_chr12_+_58168411_58168550_58166911_58174037	NUDT22_chr11_+_63997321_63997542_63997043_63997654
SVIL_chr10_-_29797270_29797318_29788192_29801663	ST7_chr7_+_116830186_116830322_116829447_116830887	EIF4A2_chr3_+_186502750_186502890_186502485_186503671
NCOR2_chr12_-_124812092_124812179_124810916_124815390	LSM1_chr8_-_38027319_38027435_38021358_38029482	ATG16L1_chr2_+_234182366_234182423_234181698_234183321
CAPN3_chr15_+_42698123_42698141_42695975_42700408	TMEM175_chr4_+_941496_941680_926328_944208	ZNF605_chr12_-_133524733_133524856_133522383_133532828
CCDC130_chr19_+_13872304_13872382_13870086_13873112	RPL17_chr18_-_47018105_47018203_47017954_47018627	ARRB2_chr17_+_4618307_4618338_4614039_4619267
SEPT6_chrX_-_118759297_118759359_118754014_118763280	MCCC1_chr3_-_182746880_182746977_182743592_182751778	FAM160B2_chr8_+_21947271_21947365_21946809_21951950
PRUNE2_chr9_-_79239938_79239974_79229516_79244107	METTL26_chr16_-_684888_684956_684797_686093	IDH3A_chr15_+_78449249_78449504_78447617_78449889
CCND3_chr6_-_41908107_41908323_41905132_42016238	FASTKD3_chr5_-_7866758_7868309_7866096_7869091	TMED5_chr1_-_93624371_93624442_93622040_93625685
PIGB_chr15_+_55642896_55643001_55634000_55646995	DCUN1D5_chr11_-_102953476_102953568_102937296_102953984	EBF4_chr20_+_2730046_2730164_2729276_2730265
METTL26_chr16_-_684888_685063_684797_686093	ALG13_chrX_+_110964830_110964939_110963398_110966020	TMEM234_chr1_-_32683037_32683178_32682952_32686731
SEPT6_chrX_-_118759297_118759342_118754014_118763280	LIN7A_chr12_-_81241877_81241954_81239718_81242029	ADGRG1_chr16_+_57675498_57675620_57654048_57684164
SYNE2_chr14_+_64682003_64682072_64681188_64682965	ACTN2_chr1_+_236898934_236899020_236894614_236900421	RANBP17_chr5_+_170455875_170455993_170395381_170597133
RP11-793H13.8_chr12_+_53858543_53858636_53856351_53859715	HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40720217	LRRFIP2_chr3_-_37132957_37133029_37125297_37136282

[0350]

AS事件	AS事件	AS事件
RHOC_chr1_-_113247721_113248874_113246428_113249699	UBE3A_chr15_-_25652213_25652375_25650649_25654234	SEC61A2_chr10_+_12197776_12197930_12191960_12198905
ARIH2_chr3_+_48962150_48962272_48960244_48982568	MEAF6_chr1_-_37962307_37962337_37962205_37967404	ILF3_chr19_+_10791021_10791119_10790603_10791694
BIRC5_chr17_+_76218908_76219073_76212862_76219545	LSM14B_chr20_+_60702640_60702757_60701495_60704840	PAM_chr5_+_102309819_102310140_102296933_102325975
PPRC1_chr10_+_103904776_103904847_103904064_103908128	AKAP8_chr19_-_15479877_15480035_15479133_15480956	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296961
TRIQK_chr8_-_93966633_93966792_93929238_93978234	DNAJB14_chr4_-_100845916_100845972_100844342_100851606	C17orf62_chr17_-_80407045_80407168_80404572_80408575
WDSUB1_chr2_-_160114455_160114496_160112886_160116320	ALDH2_chr12_+_112213408_112213524_112204900_112219721	TBL2_chr7_-_72990870_72991031_72988843_72992749
CSNK1G3_chr5_+_122941032_122941056_122940524_122950035	SETD5_chr3_+_9510202_9510259_9506356_9512142	MRPS18C_chr4_+_84379498_84379582_84378111_84380892
KDM6A_chrX_+_44921891_44921993_44920664_44922666	SRP9_chr1_+_225974563_225974687_225971070_225976941	MRPS33_chr7_-_140710218_140710460_140706335_140714710
MLPH_chr2_+_238443206_238443290_238434448_238448990	INO80E_chr16_+_30012734_30012851_30012361_30016541	SPIRE1_chr18_-_12459753_12459927_12454482_12463349
ARMC10_chr7_+_102732923_102733100_102727211_102737723	BIRC5_chr17_+_76212046_76212115_76210870_76219545	MGEA5_chr10_-_103553669_103553755_103552700_103557736
HAUS7_chrX_-_152720334_152720511_152719966_152720999	MYO18A_chr17_-_27412621_27412666_27409456_27413455	DCN_chr12_-_91573138_91573463_91572362_91576431
SNAPIN_chr1_+_153631613_153631660_153631362_153631923	DNM1L_chr12_+_32890798_32890876_32890095_32891197	NAGPA_chr16_-_5078297_5078366_5078186_5078880
KIF13A_chr6_-_17790102_17790141_17788106_17794479	GK5_chr3_-_141903552_141904635_141901891_141904770	HNRNPC_chr14_-_21731825_21731988_21702388_21737456
THTPA_chr14_+_24025951_24026243_24025552_24027903	FBXO31_chr16_-_87392016_87392103_87380856_87393900	HNRNPA1_chr12_+_54676862_54677018_54676658_54677595
SLC37A4_chr11_-_118897280_118897398_118896790_118897646	ZCCHC6_chr9_-_88933872_88933973_88932191_88934498	DNASE1_chr16_+_3705849_3705967_3705521_3706102
GPS1_chr17_+_80010253_80010335_80009840_80011149	FKRP_chr19_+_47251771_47251878_47251345_47258668	C2CD5_chr12_-_22611417_22611519_22610095_22622642
ADAM15_chr1_+_155034379_155034593_155033308_155034720	G3BP2_chr4_-_76649239_76649360_76587233_76649459	SLC2A8_chr9_+_130160183_130160390_130159565_130162185
MRPL55_chr1_-_228296137_228296722_228296022_228296961	PARP12_chr7_-_139737514_139737656_139734131_139741443	ZMIZ1_chr10_+_81070680_81070941_81067328_81072398
GUSB_chr7_-_65439905_65440058_65439691_65441001	POMT2_chr14_-_77767432_77767592_77765904_77769177	ATP6V0B_chr1_+_44441336_44441520_44440779_44441761
KANK2_chr19_-_11306297_11306496_11305266_11308160	NDUFAF5_chr20_+_13795063_13795161_13789548_13797108	MRPL1_chr4_+_78828099_78828364_78815404_78830419

[0351]

AS事件	AS事件	AS事件
RPL17_chr18_-_47018105_47018203_47017954_47018644	THEM4_chr1_-_151862458_151862690_151861849_151867483	ADD1_chr4_+_2928368_2928402_2927839_2929897
COBL_chr7_-_51240152_51240227_51204028_51251798	FAM136A_chr2_-_70528539_70528735_70528112_70529056	IDE_chr10_-_94240549_94240673_94239178_94243011
AURKA_chr20_-_54963742_54963840_54963258_54966998	MRPL47_chr3_-_179320439_179320585_179319578_179322314	SPTAN1_chr9_+_131355261_131355321_131353904_131356453
ARHGEF10L_chr1_+_17975048_17975170_17966797_17981130	PILRB_chr7_+_99950995_99951106_99950746_99951517	DHX30_chr3_+_47857452_47857618_47852201_47859511
NT5C2_chr10_-_104871501_104871562_104866463_104899162	IGFLR1_chr19_-_36231280_36231465_36230527_36231924	SCRIB_chr8_-_144889721_144889784_144889183_144890778
POFUT2_chr21_-_46697147_46697688_46697057_46698017	NOL3_chr16_+_67205054_67205360_67204477_67208064	TMPO_chr12_+_98938007_98938127_98931350_98940136
LINC01881_chr2_+_243058333_243058383_243037178_243061115	LRRFIP1_chr2_+_238622901_238622919_238617273_238628165	DTX3_chr12_+_57999353_57999514_57998641_57999972
TATDN2_chr3_+_10320347_10320444_10320146_10320568	ZBTB7B_chr1_+_154986490_154986569_154975419_154987130	BIRC5_chr17_+_76218908_76219073_76210870_76219545
ABHD4_chr14_+_23074692_23074772_23072984_23075327	SLC20A2_chr8_-_42328584_42328719_42323435_42329619	MKNK2_chr19_-_2039629_2039855_2037828_2040132
C16orf58_chr16_-_31510813_31510846_31508271_31512006	PHPT1_chr9_+_139744954_139745012_139744589_139745206	MAP3K7_chr6_-_91254270_91254351_91246120_91256976
CWC25_chr17_-_36966528_36966653_36966018_36966720	CASK_chrX_-_41414852_41414888_41413168_41416284	PTK2B_chr8_+_27303310_27303436_27301788_27308265
ROGDI_chr16_-_4851267_4851322_4850579_4851503	ITGA7_chr12_-_56094045_56094177_56093773_56094682	RPL17_chr18_-_47018115_47018203_47017954_47018644
DIS3L2_chr2_+_233063236_233063486_233028342_233075035	INO80C_chr18_-_33067349_33067403_33060527_33077682	UPRT_chrX_+_74514397_74514455_74513349_74516176
ADAM15_chr1_+_155034051_155034122_155033965_155034720	KLHL29_chr2_+_23907268_23907407_23865720_23914543	RNF146_chr6_+_127606352_127606493_127601485_127607194
VRK3_chr19_-_50500760_50500827_50498532_50504046	NFIX_chr19_+_13198802_13198950_13189549_13201112	ZNF761_chr19_+_53948253_53948376_53935281_53949479
S100A13_chr1_-_153600596_153600713_153600074_153603486	S100A13_chr1_-_153602925_153603132_153600713_153603486	KLK2_chr19_+_51380959_51381012_51380264_51381659
LRRC75A-AS1_chr17_+_16342894_16343017_16342728_16343498	STARD4_chr5_-_110837659_110837786_110836814_110842027	MTSS1L_chr16_-_70699368_70699443_70698999_70708208
TANGO2_chr22_+_20040882_20041074_20040107_20043465	INO80E_chr16_+_30015875_30015978_30012361_30016541	NEB_chr2_-_152357904_152357997_152354232_152359306
CSGALNACT1_chr8_-_19315040_19315327_19297442_19315936	DENND1A_chr9_-_126150008_126150137_126146192_126165680	ACOT9_chrX_-_23752457_23752484_23751334_23761241
FBXW8_chr12_+_117387422_117387511_117383333_117402501	CXorf40B_chrX_-_149102594_149102786_149102355_149105650	PCBP4_chr3_-_51995956_51996104_51995320_51996825

[0352]

AS事件	AS事件	AS事件
SLMAP_chr3_+_57911571_57911661_57908750_57913022	DUSP22_chr6_+_335113_335163_311962_345853	CDC42SE1_chr1_-_151029126_151029262_151028469_151031954
COL4A5_chrX_+_107913457_107913466_107911734_107920729	RBM3_chrX_+_48434202_48434471_48434055_48434701	AP3S2_chr15_-_90420537_90420656_90414778_90431752
PDCD10_chr3_-_167443188_167443261_167438061_167452593	THAP9-AS1_chr4_-_83816844_83816927_83816000_83821229	FDPS_chr1_+_155279543_155279756_155278756_155279833
PLA2G15_chr16_+_68282471_68282595_68279456_68283192	METTL22_chr16_+_8738385_8738582_8736422_8739964	CNDP2_chr18_+_72164743_72164830_72163666_72167171
KCTD17_chr22_+_37456862_37456962_37455478_37457578	RNF19A_chr8_-_101312755_101312879_101300495_101322094	D2HGDH_chr2_+_242690660_242690803_242689709_242694459
DDR1_chr6_+_30853401_30853457_30850942_30856464	KLK2_chr19_+_51377976_51378136_51376775_51379727	NDUFV3_chr21_+_44323291_44324386_44317157_44328973
EIF4A2_chr3_+_186506098_186506209_186505671_186506913	EPS8L1_chr19_+_55595134_55596010_55595012_55597208	QDPR_chr4_-_17493854_17493963_17492368_17503341
TNK2_chr3_-_195609156_195609199_195606046_195610027	PCSK7_chr11_-_117077782_117077876_117077514_117078685	TRMT2B_chrX_-_100306239_100306722_100297301_100306805
ENOSF1_chr18_-_678695_678737_677872_683245	KIAA1217_chr10_+_24831811_24833410_24825822_24833909	ARHGEF11_chr1_-_156908209_156908305_156907288_156909339
CDIPT_chr16_-_29873906_29873956_29872580_29874135	SYTL2_chr11_-_85422155_85422275_85420543_85425455	CORO7_chr16_-_4411749_4411804_4411470_4411985
MPDZ_chr9_-_13186268_13186385_13183584_13188782	CAST_chr5_+_96062457_96062563_96058402_96063192	LTBP3_chr11_-_65307483_65307624_65307352_65307715
FEZ2_chr2_-_36785580_36785656_36782891_36805739	ANKRD10_chr13_-_111546631_111546740_111545610_111558379	RANBP3_chr19_-_5957928_5957984_5951607_5978071
BRD8_chr5_-_137502206_137502416_137501797_137503622	EZH1_chr17_-_40871122_40871225_40865407_40872290	COASY_chr17_+_40714373_40714505_40714237_40714629
ERMARD_chr6_+_170153133_170153277_170151759_170153959	FAM192A_chr16_-_57212621_57212764_57207781_57219732	ATRIP_chr3_+_48501185_48501315_48500853_48501508
ME3_chr11_-_86161342_86161440_86159297_86176132	RALGAPA1_chr14_-_36017713_36017744_36008896_36018315	TMEM94_chr17_+_73488319_73488418_73487981_73488554
MPRIP_chr17_+_17083920_17083983_17083402_17088136	IFT22_chr7_-_100961404_100962313_100959823_100964951	TNFSF10_chr3_-_172229406_172229449_172227111_172232650
TCF20_chr22_-_42564614_42564709_42557364_42565852	P2RX4_chr12_+_121660749_121660765_121659969_121666335	ABCD4_chr14_-_74759856_74760013_74759572_74761850
HM13_chr20_+_30155880_30156083_30149539_30156922	CTNND1_chr11_+_57558856_57559145_57529518_57561481	GEMIN8_chrX_-_14044170_14044340_14039630_14047895
BICD1_chr12_+_32491719_32491913_32490640_32520603	NR2C1_chr12_-_95434251_95434373_95425264_95442843	TSTD1_chr1_-_161008340_161008484_161007865_161008669
FAM192A_chr16_-_57212413_57212764_57207781_57219942	BNIP2_chr15_-_59970946_59971033_59970286_59971790	PTBP1_chr19_+_805512_805569_805187_806407

[0353]

AS事件	AS事件	AS事件
TBX3_chr12_-_115117717_115117777_115117456_115118683	ASXL1_chr20_+_30959580_30959677_30956926_30959966	CARMIL1_chr6_+_25507706_25507718_25500463_25509883
OS9_chr12_+_58113881_58114046_58112965_58114188	EPOR_chr19_-_11493522_11493625_11492781_11493772	NASP_chr1_+_46082372_46082375_46082065_46083134
CACNA1D_chr3_+_53752708_53752768_53752415_53753781	FAAP20_chr1_-_2117442_2117688_2116952_2125077	ING4_chr12_-_6764803_6765079_6762216_6765892
METTL25_chr12_+_82832496_82832570_82828503_82850505	NUTF2_chr16_+_67881180_67881359_67880888_67899004	UPP1_chr7_+_48139266_48139384_48134424_48141420
TANGO2_chr22_+_20040959_20041074_20040107_20043465	MAZ_chr16_+_29820860_29821085_29820062_29821397	ZNF7_chr8_+_146054862_146054989_146052994_146062775
MAP2K7_chr19_+_7970692_7970740_7968953_7974639	NAGPA_chr16_-_5078297_5078399_5078186_5078880	COMTD1_chr10_-_76995373_76995501_76994936_76995592
SRRM1_chr1_+_24973569_24973699_24973280_24975349	DPF2_chr11_+_65112050_65112092_65111540_65113136	NOP58_chr2_+_203142934_203143052_203142725_203147073
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046408_179045324_179047892	CCNL2_chr1_-_1328169_1328183_1326245_1328775	MED24_chr17_-_38191168_38191225_38189709_38191369
ZNF384_chr12_-_6781515_6781698_6780004_6782381	TKFC_chr11_+_61103311_61103409_61102203_61105412	MARK3_chr14_+_103966492_103966537_103964865_103969218
RAD51C_chr17_+_56783238_56783383_56780690_56787219	PILRA_chr7_+_99987510_99987729_99972056_99995501	MED31_chr17_-_6553301_6553398_6547979_6553675
FOLH1_chr11_-_49228329_49228426_49227724_49229843	MAPK12_chr22_-_50686120_50686205_50685395_50686318	TAF1C_chr16_-_84219085_84219189_84218595_84220506
ANK3_chr10_-_61905725_61905779_61898845_61926348	RNF217_chr6_+_125292646_125292744_125284572_125366356	NAGLU_chr17_+_40692967_40693224_40690773_40695045
C12orf73_chr12_-_104347191_104347312_104345408_104350408	TRMT2B_chrX_-_100306632_100306722_100297301_100306805	BTF3L4_chr1_+_52525506_52525573_52522051_52530496
ABCD4_chr14_-_74764632_74764772_74763152_74766250	MCEE_chr2_-_71356846_71356947_71351673_71357309	UFD1L_chr22_-_19462590_19462623_19459331_19466605
LMAN2L_chr2_-_97403685_97403804_97400263_97405590	S100A13_chr1_-_153602925_153603132_153600074_153603486	PAAF1_chr11_+_73597973_73598144_73589864_73598398
GUSB_chr7_-_65444385_65444528_65441189_65445210	C12orf49_chr12_-_117158100_117158252_117155698_117175594	CAB39L_chr13_-_49975268_49975406_49957077_50007453
HNRNPH3_chr10_+_70097614_70097753_70097090_70098259	SREK1_chr5_+_65454636_65454760_65449424_65455046	SPOP_chr17_-_47714120_47714171_47700238_47723477
LYNX1_chr8_-_143856758_143856781_143846558_143857010	LIAS_chr4_+_39469738_39470047_39469266_39471638	ACTN1_chr14_-_69345705_69345786_69345240_69346678
BCLAF1_chr6_-_136590278_136590441_136589477_136590574	IFT81_chr12_+_110581186_110581350_110574665_110584757	EVI5L_chr19_+_7921977_7922010_7920954_7923076
HDAC6_chrX_+_48678512_48678662_48676516_48681029	BCS1L_chr2_+_219524759_219524941_219524466_219525661	OTUD6B_chr8_+_92088819_92088959_92086139_92090583

[0354]

AS事件	AS事件	AS事件
INTS4_chr11_-_77622015_77622198_77618856_77629866	MACF1_chr1_+_39930766_39930784_39929358_39934286	GFM2_chr5_-_74026084_74026223_74021951_74028846
ARHGEF9_chrX_-_62947070_62947299_62944591_62974194	RNF167_chr17_+_4843781_4843937_4843525_4844167	TBC1D1_chr4_+_38053519_38053681_38051519_38055819
TMEM11_chr17_-_21114379_21114540_21102153_21117403	MSRB3_chr12_+_65702308_65702435_65672645_65720605	PDCD4_chr10_+_112636427_112636511_112635828_112640990
C2CD5_chr12_-_22611417_22611519_22610095_22612425	COQ4_chr9_+_131087421_131087518_131085426_131088057	MGST1_chr12_+_16507164_16507204_16500644_16510538
MDM1_chr12_-_68710360_68710390_68710033_68715126	MTFR1L_chr1_+_26149728_26149814_26149619_26150134	GARNL3_chr9_+_130111202_130111314_130107756_130116124
MSH5-SAPCD1_chr6_+_31713013_31713096_31712358_31715163	CROCCP2_chr1_-_16969261_16969345_16961663_16971140	EXD3_chr9_-_140269063_140269215_140268051_140277764
ABCD4_chr14_-_74756729_74756821_74756222_74756993	PRUNE1_chr1_+_150990942_150991145_150990380_150997086	FXR1_chr3_+_180688862_180688943_180688146_180693100
STX2_chr12_-_131280539_131280665_131276522_131283069	CUL7_chr6_-_43015684_43015727_43014845_43015885	DGKD_chr2_+_234377068_234377199_234375849_234378016
TMEM14B_chr6_+_10751365_10751467_10749931_10770309	MCF2L_chr13_+_113745434_113745509_113744042_113748827	PDLIM5_chr4_+_95506136_95506154_95497185_95506715
TTC38_chr22_+_46688099_46688225_46685796_46688687	VMP1_chr17_+_57911372_57911411_57895134_57915655	EED_chr11_+_85979497_85979603_85977258_85988021
PTGES2_chr9_-_130887057_130887150_130886829_130887522	KLHDC4_chr16_-_87790004_87790083_87788898_87795554	CSPP1_chr8_+_67999057_67999081_67998345_68005777
MFF_chr2_+_228217229_228217289_228212100_228220392	MBTD1_chr17_-_49286674_49286791_49284366_49294694	DGUOK_chr2_+_74184251_74184367_74154179_74185272
FNBP1_chr9_-_132686122_132686275_132671278_132687238	NUP50_chr22_+_45566868_45567058_45564127_45567480	RIPK2_chr8_+_90775056_90775210_90770461_90777568
PXN_chr12_-_120654075_120654919_120653464_120659425	DBN1_chr5_-_176886603_176886741_176886269_176887432	PAPD4_chr5_+_78952780_78952824_78945013_78964714
TRMU_chr22_+_46739158_46739265_46733841_46746318	DNAJC19_chr3_-_180704730_180704810_180703784_180705810	ACIN1_chr14_-_23559190_23559310_23551045_23559730
STK40_chr1_-_36833448_36833685_36821034_36851323	NBEA_chr13_+_36220005_36220068_36202385_36220395	DPH7_chr9_-_140470160_140470344_140469295_140470531
CBR4_chr4_-_169930102_169930205_169928907_169931098	MPND_chr19_+_4355093_4355170_4354417_4357249	FAM111A_chr11_+_58910969_58913329_58910777_58919222
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605442_49604728_49607890	MRPL22_chr5_+_154330380_154330498_154320825_154335930	LINC00893_chrX_-_148619164_148619310_148615906_148619646
VCL_chr10_+_75871666_75871870_75868914_75873941	TAX1BP1_chr7_+_27855967_27856013_27839709_27867356	CENPO_chr2_+_25016720_25016834_25016389_25022543
GATA2_chr3_-_128210846_128211065_128205919_128211741	NFIX_chr19_+_13198802_13198950_13186485_132011112	SEMA4F_chr2_+_74884979_74885078_74884751_74889858

[0355]

AS事件	AS事件	AS事件
ATAD3B_chr1_+_1425071_1425191_1424654_1425636	ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27047990	SVIL_chr10_-_29820930_29821101_29820217_29821457
SSBP4_chr19_+_18542162_18542228_18541740_18542456	RBM38_chr20_+_55968334_55968389_55967833_55982598	PQLC1_chr18_-_77690227_77690311_77679400_77693968
GPS1_chr17_+_80010131_80010335_80009840_80011149	FDPS_chr1_+_155279579_155279756_155278756_155279833	CSAD_chr12_-_53554910_53554975_53554628_53555056
ZNF445_chr3_-_44499735_44499856_44497188_44519082	TM2D3_chr15_-_102191898_102191976_102190364_102192473	RFC5_chr12_+_118455494_118455858_118454697_118456876
PPP1R35_chr7_-_100033253_100033390_100033156_100033470	KTN1_chr14_+_56130672_56130759_56128330_56133958	TRIQK_chr8_-_93933730_93933888_93904302_93966633
IMPDH1_chr7_-_128033775_128033792_128033082_128034331	MAP4K4_chr2_+_102477286_102477448_102476326_102481391	TTLL3_chr3_+_9874787_9874957_9871079_9876364
SEC11A_chr15_-_85223162_85223200_85214013_85230855	DDX60L_chr4_-_169382849_169383191_169379159_169392897	CERS5_chr12_-_50535835_50535893_50532400_50536856
ZNF326_chr1_+_90472903_90473309_90470803_90475646	FNBP1_chr9_-_132686122_132686305_132671278_132687238	ZNF160_chr19_-_53594665_53594782_53589574_53594889
APBB3_chr5_-_139941428_139941434_139941286_139941684	KLK4_chr19_-_51411614_51411747_51410342_51411834	NPTN_chr15_-_73884306_73884410_73866136_73925465
INTS11_chr1_-_1258560_1258667_1257364_1259960	SF3B3_chr16_+_70584552_70584581_70582345_70588348	RNPS1_chr16_-_2314573_2314761_2314332_2318055
EIF3M_chr11_+_32610557_32610681_32605475_32611092	NKTR_chr3_+_42661507_42661535_42661200_42662920	LINC00963_chr9_+_132264675_132265418_132251578_132265601
SMARCA4_chr19_+_11144442_11144541_11144193_11144798	ST7L_chr1_-_113159434_113159517_113153625_113161530	SLC37A2_chr11_+_124956099_124956156_124955914_124958014
PDIA5_chr3_+_122849326_122849463_122843190_122864368	WSB1_chr17_+_25624212_25624334_25621461_25630392	ZNF644_chr1_-_91403828_91406866_91383711_91447866
ST3GAL3_chr1_+_44386453_44386600_44365399_44395803	CAD_chr2_+_27463434_27463485_27463229_27463778	USP54_chr10_-_75279554_75279750_75277505_75283340
NFYB_chr12_-_104525531_104522616_104522295_104529225	PXN_chr12_-_120653362_120653464_120653076_120659425	MMS19_chr10_-_99236591_99236720_99236501_99237103
KIF21A_chr12_-_39724043_39724064_39720126_39724547	HNRNPLL_chr2_-_38805061_38805144_38804674_38809054	IP6K2_chr3_-_48752747_48752960_48732854_48754589
TOMM34_chr20_-_43577370_43577518_43572220_43580473	VIL1_chr2_+_219299248_219299428_219297674_219300011	LRRFIP1_chr2_+_238647874_238647952_238629465_238657006
FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512121_95512770	AP4M1_chr7_+_99699868_99700016_99699591_99700297	COL6A3_chr2_-_238287278_238287878_238285987_238289557
SLC12A7_chr5_-_1056696_1056711_1053597_1057585	MRPL55_chr1_-_228296655_228296722_228295570_228296961	ARIH2_chr3_+_48982568_48982614_48965246_48999044
CYTH1_chr17_-_76692088_76692091_76688575_76694350	TRNAU1AP_chr1_+_28887624_28887772_28887244_28887857	ARFGAP2_chr11_-_47194260_47194302_47193884_47196565

[0356]

AS事件	AS事件	AS事件
KLHDC4_chr16_-_87790027_87790083_87788898_87795554	ZNF548_chr19_+_57904168_57904316_57901482_57905555	AAMDC_chr11_+_77552064_77552106_77532287_77553524
PNPLA8_chr7_-_108161919_108161965_108155891_108166472	HDAC7_chr12_-_48186320_48186452_48185787_48187151	PDE2A_chr11_-_72308553_72308663_72302400_72316181
RANBP3_chr19_-_5950727_5950886_5941846_5951403	GGT1_chr22_+_25004956_25005198_25003990_25006324	CHURC1_chr14_+_65392727_65392798_65390844_65398855
ZNF160_chr19_-_53594665_53594750_53589574_53594889	TBCK_chr4_-_107158647_107158695_107157965_107163626	ECHDC2_chr1_-_53370705_53370762_53370505_53373539
GIT2_chr12_-_110383064_110383154_110377052_110385060	RFC5_chr12_+_118455799_118455858_118454697_118456876	NDUFAF6_chr8_+_96056704_96056823_96053854_96057772
ATG12_chr5_-_115176193_115176309_115173461_115177086	SORBS2_chr4_-_186611715_186611765_186599976_186696380	GALNS_chr16_-_88909437_88909607_88909237_88923165
CHKA_chr11_-_67828959_67829297_67821514_67829419	OXNAD1_chr3_+_16313651_16313828_16313229_16327848	PLA2G5_chr1_+_20415317_20415394_20412720_20417060
KIAA0141_chr5_+_141318420_141318469_141318325_141319070	NAXD_chr13_+_111274562_111274713_111267994_111286891	TCF12_chr15_+_57544618_57544690_57543621_57545459
SETD3_chr14_-_99927528_99927677_99925522_99929822	DDX39A_chr19_-_14521359_14521417_14521146_14521800	GUF1_chr4_+_44690023_44690163_44688730_44691302
NDEL1_chr17_+_8366637_8366672_8363478_8370247	CARS_chr11_-_3068982_3069231_3063486_3078572	SF1_chr11_-_64540901_64540977_64537880_64543969
GOLGA4_chr3_+_37402733_37402796_37396678_37407570	SLK_chr10_+_105770573_105770666_105768114_105777917	NDUFB5_chr3_+_179333770_179333837_179322727_179334770
METTL13_chr1_+_171759591_171759756_171757070_171761156	NDUFA7_chr19_-_8384184_8384278_8381529_8386191	CAMK2G_chr10_-_75599296_75599359_75597269_75601926
DPY30_chr2_-_32248745_32248877_32248543_32254662	LCN10_chr9_-_139635703_139635813_139635395_139636332	UBE3A_chr15_-_25652213_25652284_25650649_25654234
PTDSS2_chr11_+_473894_473977_460288_479084	RPAIN_chr17_+_5331390_5331531_5329619_5335861	BCAT2_chr19_-_49310256_49310331_49303554_49314240
TIAL1_chr10_-_121339982_121340358_121339522_121341433	DENND5A_chr11_-_9164949_9165032_9164392_9165643	PHYKPL_chr5_-_177642276_177642431_177641886_177649355
NPEPL1_chr20_+_57280553_57280625_57276214_57282178	MRPL55_chr1_-_228296137_228296722_228296019_228296961	HERC4_chr10_-_69718869_69718893_69716733_69726439
NFASC_chr1_+_204960419_204960434_204957934_204978684	DNAJC2_chr7_-_102967778_102967825_102967131_102968102	PHKG2_chr16_+_30767675_30767841_30764878_30767910
ATG9A_chr2_-_220093155_220093204_220092775_220094256	FHOD3_chr18_+_34267090_34267141_34261533_34273171	CCDC90B_chr11_-_82989768_82989872_82985783_82991183
RAB4B-EGLN2_chr19_+_41289682_41289745_41286404_41289825	FAM193B_chr5_-_176963358_176963487_176959642_176964873	RABGAP1L_chr1_+_174927027_174927310_174926686_174938413
DPY30_chr2_-_32108454_32108531_32095021_32142994	ADAM15_chr1_+_155033893_155033965_155033308_155034720	MAPT_chr17_+_44060543_44061296_44055806_44064405

[0357]

AS事件	AS事件	AS事件
DGUOK_chr2_+_74177727_74177859_74154179_74185272	KLHL24_chr3_+_183354008_183354099_183353581_183361267	ANKRD10_chr13_-_111552876_111553041_111545610_111558379
ARMCX2_chrX_-_100913446_100913555_100913128_100914742	D2HGDH_chr2_+_242688279_242689344_242684292_242689565	GEMIN4_chr17_-_653053_653149_651272_655372
DPY30_chr2_-_32117060_32117203_32095021_32142994	MYH11_chr16_-_15802659_15802698_15797980_15808765	PALM_chr19_+_740351_740483_736078_746284
NR1H3_chr11_+_47280730_47280810_47270550_47281341	GUSB_chr7_-_65444713_65444898_65441189_65445210	MTMR12_chr5_-_32233066_32233126_32230453_32233878
CLASP2_chr3_-_33638202_33638226_33633988_33644443	TRDN_chr6_-_123696749_123696776_123687327_123698860	PIGQ_chr16_+_631198_631341_630972_632247
RP11-43F13.1_chr5_-_1630523_1630681_1629745_1632959	AP1G2_chr14_-_24035770_24035895_24035628_24036319	PBRM1_chr3_-_52588739_52588895_52584833_52592264
ARF1_chr1_+_228284151_228284205_228270551_228284778	HERC2P9_chr15_+_28900640_28900837_28900566_28900941	PEX7_chr6_+_137167210_137167319_137147607_137187764
GABBR1_chr6_-_29577005_29577156_29576510_29578700	PHYKPL_chr5_-_177639973_177640104_177638971_177641796	HMOX2_chr16_+_4533637_4533739_4526488_4556895
PDDC1_chr11_-_773427_773629_772521_774007	ZC3H7A_chr16_-_11862886_11862951_11862357_11864638	ECHDC2_chr1_-_53372190_53372283_53370505_53373539
C1orf116_chr1_-_207198231_207198409_207196825_207205923	PYROXD2_chr10_-_100147621_100147841_100147064_100148110	PLPP1_chr5_-_54786787_54786942_54771278_54830399
MYL6_chr12_+_56553281_56553406_56552495_56553758	PRRC2C_chr1_+_171560290_171560339_171557644_171560725	UHRF2_chr9_+_6492302_6492401_6486925_6493825
BCAP29_chr7_+_107256705_107256834_107253877_107258772	SIRT2_chr19_-_39389018_39389065_39384611_39390145	GSTM4_chr1_+_110200211_110200293_110199901_110200393
LRRC27_chr10_+_134162466_134162561_134161860_134165110	TRAPPC2_chrX_-_13752162_13752304_13738101_13752643	TCF3_chr19_-_1632330_1632404_1627425_1646353
GNPTAB_chr12_-_102150197_102150344_102147317_102150989	DNM2_chr19_+_10919244_10919256_10916643_10922939	METTL6_chr3_-_15457004_15457090_15455669_15457278
PMF1_chr1_+_156195347_156195459_156182967_156203418	ALKBH1_chr14_-_78161080_78161243_78146313_78170711	INO80E_chr16_+_30012532_30014334_30012361_30016541
UVSSA_chr4_+_1374428_1374535_1374018_1374667	TMEM62_chr15_+_43470804_43470909_43461875_43473378	PLOD2_chr3_-_145795648_145795711_145794682_145796902
NEB_chr2_-_152371331_152371442_152370942_152372972	PLEKHA1_chr10_+_124187791_124187936_124186547_124189139	CSNK1A1_chr5_-_148897356_148897440_148892772_148899852
IRF6_chr1_-_209975316_209975388_209969897_209979291	PMPCB_chr7_+_102948042_102948155_102944937_102949398	COL16A1_chr1_-_32136202_32136247_32134456_32137215
PRR3_chr6_+_30529104_30529285_30525227_30529610	DPP9_chr19_-_4683201_4683336_4682850_4683488	CD27-AS1_chr12_-_6560058_6560146_6557903_6560634
TFDP1_chr13_+_114285937_114286220_114277601_114287434	B3GALNT2_chr1_-_235652472_235652573_235647831_235657990	CSAD_chr12_-_53565109_53565225_53564286_53565665

[0358]

AS事件	AS事件	AS事件
CCDC50_chr3_+_191092850_191093378_191087825_191097947	NUMA1_chr11_-_71723446_71723488_71721900_71723940	POGK_chr1_+_166815848_166815975_166810325_166818174
BPTF_chr17_+_65959448_65959622_65955991_65960327	PPT2-EGFL8_chr6_+_32122806_32122960_32122554_32123464	SMYD2_chr1_+_214478529_214478593_214454770_214488104
ISOC2_chr19_-_55967002_55967212_55966697_55967715	SEC31A_chr4_-_83763292_83763634_83750211_83765538	MINDY3_chr10_-_15880226_15880278_15879317_15883424
GAS6_chr13_-_114550998_114551023_114542823_114566547	ABHD14B_chr3_-_52005475_52005908_52004200_52007980	SYNE4_chr19_-_36494514_36494573_36494422_36496234
APBB3_chr5_-_139941428_139941580_139941286_139941684	ZDHHC20_chr13_-_21999790_21999817_21987911_22033192	HEXA_chr15_-_72646031_72646078_72645519_72647899
GUK1_chr1_+_228328824_228329208_228328064_228333211	SPIDR_chr8_+_48641973_48642027_48626203_48647868	FAM192A_chr16_-_57208531_57208600_57207781_57219732
NDUFS8_chr11_+_67799618_67799676_67798200_67803719	CADPS_chr3_-_62516328_62516487_62503925_62518545	IGFLR1_chr19_-_36230610_36230670_36230527_36231924
CD44_chr11_+_35219667_35219793_35211612_35232792	UBE2B_chr5_+_133712359_133712385_133710154_133724015	GPS1_chr17_+_80010250_80010335_80009840_80011149
FAM126A_chr7_-_22986570_22986866_22985782_22999874	ASPH_chr8_-_62594997_62595042_62593595_62596597	GUSB_chr7_-_65444820_65444898_65441189_65445210
BIRC6_chr2_+_32815872_32816045_32800433_32818981	AGAP3_chr7_+_150817606_150817832_150817232_150820880	UTP6_chr17_-_30205720_30205800_30205346_30207591
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605430_49604728_49607890	TP53I11_chr11_-_44958109_44958240_44957213_44958353	PTPMT1_chr11_+_47591251_47591443_47587538_47593022
BLOC1S6_chr15_+_45895301_45895385_45879723_45897625	SCAP_chr3_-_47467486_47467659_47464026_47476497	DNM1_chr9_+_131010202_131010214_131009765_131010861
LPIN2_chr18_-_2928588_2928658_2927809_2929062	TPM1_chr15_+_63356262_63356389_63354844_63358094	ERMARD_chr6_+_170153382_170153468_170151759_170153959
PDLIM7_chr5_-_176918404_176918421_176918147_176918807	RNASET2_chr6_-_167362053_167362113_167360227_167365975	TBRG4_chr7_-_45143697_45143855_45143042_45144136
MTERF4_chr2_-_242035807_242035853_242033847_242036657	ZC3H11A_chr1_+_203803064_203803230_203802981_203807093	ELMOD3_chr2_+_85614220_85614348_85604597_85616873
POLL_chr10_-_103345618_103345913_103344676_103347002	BIN1_chr2_-_127811480_127811588_127808819_127815048	RAN_chr12_+_131357128_131357162_131356671_131357380
RBM5_chr3_+_50147811_50147896_50147121_50148111	REPS1_chr6_-_139247537_139247618_139242261_139251113	BTBD1_chr15_-_83697367_83697480_83689514_83698887
AKR1A1_chr1_+_46034156_46034356_46033849_46034598	FOPNL_chr16_-_15976805_15976877_15973745_15977864	TSNAX_chr1_+_231699210_231699375_231697001_231700273
KANSL2_chr12_-_49056342_49056437_49054402_49061475	RHOC_chr1_-_113247721_113247745_113246428_113249699	GLT8D1_chr3_-_52738739_52738964_52731950_52739462
MICAL3_chr22_-_18310409_18310547_18305826_18314619	ZNF207_chr17_+_30693683_30693776_30692506_30694790	FKRP_chr19_+_47251771_47251974_47251345_47258668

[0359]

AS事件	AS事件	AS事件
SYTL1_chr1_+_27676462_27676623_27676256_27676879	SPAG9_chr17_-_49053223_49053262_49052308_49054468	EBPL_chr13_-_50243912_50243982_50237331_50265389
TAF1D_chr11_-_93466515_93466563_93463878_93467790	DMPK_chr19_-_46274228_46274314_46273898_46274825	SLC35B3_chr6_-_8422702_8422857_8421061_8428169
ACSF2_chr17_+_48541886_48541960_48541655_48548388	ACTN1_chr14_-_69345174_69345240_69343957_69345705	ZBTB1_chr14_+_64983317_64983469_64971664_64988204
AKAP8L_chr19_-_15509440_15509514_15508666_15510112	PPHLN1_chr12_+_42745686_42745851_42729776_42748962	GOLGB1_chr3_-_121387160_121387355_121387005_121388058
ZFAS1_chr20_+_47897439_47897501_47897107_47905581	METTL26_chr16_-_685611_685774_685340_686093	NADSYN1_chr11_+_71187078_71188484_71185572_71189440
NUDT9_chr4_+_88366473_88366659_88363067_88370293	SPATA5L1_chr15_+_45699226_45699421_45697703_45702569	RMDN1_chr8_-_87497100_87497190_87492561_87498712
PVT1_chr8_+_129010445_129010605_129001537_129021835	HAUS2_chr15_+_42852979_42853068_42851606_42853467	RHOT1_chr17_+_30536368_30536464_30535328_30538134
BPTF_chr17_+_65871671_65871860_65871136_65887959	CYP4A11_chr1_-_47398654_47398719_47398509_47399617	NDRG2_chr14_-_21492134_21492255_21491480_21493187
U2SURP_chr3_+_142742816_142742860_142741906_142745990	IL18BP_chr11_+_71710273_71710708_71710065_71710972	NEK1_chr4_-_170476870_170477002_170459062_170477082
FAR2P2_chr2_-_131183738_131183836_131182731_131185276	RBM6_chr3_+_50036872_50036946_50012825_50085677	SPPL2A_chr15_-_51018269_51018323_51017520_51018517
PGAP3_chr17_-_37832866_37833008_37830932_37840849	SNRPA1_chr15_-_101833229_101833377_101827907_101835301	THRAP3_chr1_+_36724982_36725085_36690106_36748133
POLDIP3_chr22_-_42997975_42998113_42995799_42998775	MUC20_chr3_+_195449371_195449689_195447954_195451550	C17orf62_chr17_-_80407049_80407168_80404572_80408575
WDR73_chr15_-_85189203_85189316_85189067_85189414	NEB_chr2_-_152350288_152350381_152349008_152350674	RPS15_chr19_+_1439604_1439825_1438891_1440024
CTBP1_chr4_-_1235112_1235307_1232125_1242703	EIF2AK4_chr15_+_40324957_40325002_40322657_40326526	USMG5_chr10_-_105153955_105154151_105152223_105155502
MRNIP_chr5_-_179280196_179280276_179275066_179280377	NFE2L1_chr17_+_46134393_46134483_46133960_46134705	PRR34-AS1_chr22_+_46451478_46451613_46450833_46452726
ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27054146	TRIP4_chr15_+_64706283_64706410_64702027_64710739	QTRT2_chr3_+_113786833_113786910_113785130_113789472
ZC3H14_chr14_+_89069171_89069389_89044484_89073586	MMS19_chr10_-_99228722_99228861_99228163_99229402	TIRAP_chr11_+_126159559_126159712_126153048_126160697
TMEM62_chr15_+_43430771_43430817_43427847_43438690	TBXAS1_chr7_+_139482464_139482528_139478270_139487136	NPRL3_chr16_-_174935_175072_169254_188148
FKRP_chr19_+_47251771_47252141_47251345_47258668	SS18_chr18_-_23615794_23615887_23615091_23618518	KIF21A_chr12_-_39711874_39712003_39705355_39713707
ATP8A2P1_chr10_+_37598024_37598108_37553565_37604623	MAN2B1_chr19_-_12769241_12769321_12769158_12772073	EZH1_chr17_-_40869993_40870085_40865407_40872290

[0360]

AS事件	AS事件	AS事件
FAXDC2_chr5_-_154214184_154214288_154210482_154214402	TEP1_chr14_-_20840891_20841016_20839791_20841169	SERPINC1_chr1_-_173884155_173884324_173884057_173886356
VCAN_chr5_+_82815167_82818128_82808215_82841355	GALM_chr2_+_38925507_38925578_38917036_38956697	NUP35_chr2_+_184016235_184016377_183998351_184022171
ATXN2L_chr16_+_28847646_28847811_28847497_28848048	ADAM15_chr1_+_155034379_155034451_155033308_155034720	CCSER2_chr10_+_86259630_86259715_86237420_86273204
TRIM14_chr9_-_100872350_100872516_100872266_100881263	EIF2D_chr1_-_206772816_206772966_206772446_206773616	ABHD16A_chr6_-_31669850_31669907_31668805_31670926
CD44_chr11_+_35229651_35229753_35211612_35232792	PTRH2_chr17_-_57776231_57777550_57775339_57784731	ZNF761_chr19_+_53948253_53948376_53935281_53950448
TMEM8B_chr9_+_35835007_35835215_35829952_35841130	NSMF_chr9_-_140350080_140350086_140349759_140350862	SGSM3_chr22_+_40797596_40797679_40796817_40798142
AP2A2_chr11_+_1000431_1000598_994245_1003721	FAM131A_chr3_+_184056174_184056317_184053911_184059511	FAM219B_chr15_-_75197322_75197400_75197053_75197494
CD27-AS1_chr12_-_6559639_6559874_6557903_6560634	ZNF638_chr2_+_71649943_71651168_71645769_71651779	ZFYVE21_chr14_+_104196129_104196183_104195519_104198956
DGUOK_chr2_+_74166036_74166149_74154179_74185272	ADGRL2_chr1_+_82418670_82418709_82417826_82421560	FAM193B_chr5_-_176959156_176959201_176958522_176959443
TBC1D15_chr12_+_72288104_72288155_72287104_72288465	FAM193B_chr5_-_176974168_176974229_176966148_176981249	PRUNE2_chr9_-_79234255_79234303_79229516_79239938
SYNE1_chr6_-_152451854_152451913_152443811_152453256	TBP_chr6_+_170876313_170876593_170876097_170878699	PTCD3_chr2_+_86346666_86346737_86346167_86348601
NSUN5P2_chr7_-_72422690_72422834_72420735_72425163	AFMID_chr17_+_76201683_76201834_76200981_76202026	CSDE1_chr1_-_115284147_115284294_115282511_115300545
HSD17B6_chr12_+_57157001_57157198_57146102_57167617	WNK1_chr12_+_988738_989197_987527_989886	KLC1_chr14_+_104158695_104158762_104153548_104166991
HINFP_chr11_+_119002952_119003007_119002692_119003205	SYNE4_chr19_-_36497324_36497573_36496339_36498026	FAR2P3_chr2_+_131452809_131452907_131451369_131453914
DPP8_chr15_-_65748049_65748179_65746753_65748562	NUDT2_chr9_+_34336297_34336339_34329597_34338710	TNK2_chr3_-_195612283_195612414_195611904_195613847
AHSA2_chr2_+_61410681_61410797_61408540_61411846	SPTLC1_chr9_-_94841715_94841848_94830380_94842297	HEMK1_chr3_+_50615256_50615306_50615004_50617274
ARFIP1_chr4_+_153791904_153792000_153784866_153793603	PHYKPL_chr5_-_177650320_177650452_177649935_177651616	TEAD2_chr19_-_49859215_49859227_49858676_49860508
GSKIP_chr14_+_96846024_96846092_96829905_96848583	NFIB_chr9_-_14116206_14116345_14088325_14120438	SMPDL3A_chr6_+_123116821_123117035_123110603_123117968
FBLN2_chr3_+_13663274_13663415_13661331_13667944	TTC7A_chr2_+_47185633_47185691_47184146_47202111	SGCA_chr17_+_48244942_48245097_48244848_48245307
ARID4B_chr1_-_235377083_235377341_235359430_235383107	CPNE4_chr3_-_131753410_131753603_131624288_131756400	CAPN10_chr2_+_241535350_241535569_241534721_241535735

[0361]

AS事件	AS事件	AS事件
RILP_chr17_-_1550199_1550283_1549913_1551128	AC005154.6_chr7_-_30590933_30591095_30590397_30603346	MRPS28_chr8_-_80915233_80915415_80831383_80942270
BRD2_chr6_+_32942797_32942889_32942542_32943160	RP4-539M6.19_chr22_+_30811936_30812076_30806668_30812222	CCAR1_chr10_+_70516029_70516240_70515293_70517050
CAST_chr5_+_96062497_96062563_96058402_96063192	PHYKPL_chr5_-_177658669_177658867_177658524_177659492	HEATR5B_chr2_-_37217790_37217942_37216002_37227728
EIF4A2_chr3_+_186506098_186506205_186505671_186506913	MICAL3_chr22_-_18295272_18295323_18293579_18299455	SRSF1_chr17_-_56082758_56082961_56082402_56083161
SLTM_chr15_-_59204761_59204809_59193486_59209133	CNDP2_chr18_+_72164743_72164830_72163666_72167116	PTBP1_chr19_+_806407_806556_799443_808359
RNH1_chr11_-_504823_504996_502181_507112	MBNL1_chr3_+_152174055_152174150_152165562_152177059	ARVCF_chr22_-_19958738_19958858_19958266_19959408
PCSK7_chr11_-_117078369_117078451_117077876_117078685	STYXL1_chr7_-_75643059_75643205_75634722_75651168	GOLGA8A_chr15_-_34727583_34727672_34699936_34729598
ECHDC2_chr1_-_53370705_53370762_53364896_53373539	FAR2P3_chr2_+_131453039_131453164_131451369_131453914	GAA_chr17_+_78075609_78075724_78075424_78078353
SFXN2_chr10_+_104487431_104487548_104486914_104488187	PDDC1_chr11_-_773521_773629_772521_774007	SBF1_chr22_-_50895462_50895540_50895102_50897683
ARIH2_chr3_+_48962150_48962404_48960244_48964894	FAM221A_chr7_+_23731801_23734532_23731215_23740404	WRNIP1_chr6_+_2770353_2770595_2766678_2779496
FAM206A_chr9_+_111698587_111698717_111697969_111712786	MAN2B1_chr19_-_12769241_12769324_12769158_12772073	MFSD11_chr17_+_74739479_74739538_74738355_74740403
APLP2_chr11_+_129993506_129993674_129992408_129996594	GOSR2_chr17_+_45012394_45012591_45009565_45015964	TXNDC16_chr14_-_52929529_52929688_52923892_52936754
CPNE4_chr3_-_131753410_131754286_131624288_131756400	C11orf49_chr11_+_47013093_47013198_46958402_47073938	NPHP3_chr3_-_132415574_132415657_132413809_132416103
DFFB_chr1_+_3782847_3782962_3782564_3784537	EPB41L2_chr6_-_131201283_131201346_131191266_131206235	RANBP3_chr19_-_5950727_5950883_5941846_5951403
PCBP4_chr3_-_51996825_51996908_51996104_52001341	EPB41_chr1_+_29386933_29386996_29385157_29391493	YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30369928_30379493
TAMM41_chr3_-_11868191_11868279_11858811_11871187	NT5C2_chr10_-_104860508_104860700_104859776_104860801	ARFGAP2_chr11_-_47194260_47194302_47193884_47197401
ATP2A2_chr12_+_110785197_110785258_110784126_110788096	PLXNB2_chr22_-_50733147_50733207_50729026_50745981	MORF4L2_chrX_-_102939608_102939657_102931979_102940098
IMMP1L_chr11_-_31484718_31484852_31455117_31531065	RCC1_chr1_+_28834639_28834672_28832596_28843236	KLK4_chr19_-_51411614_51411751_51410342_51411834
AFMID_chr17_+_76200736_76200822_76198832_76200908	CPSF7_chr11_-_61188663_61188729_61188045_61188861	RBM26_chr13_-_79927287_79927359_79918929_79928573
SLC4A7_chr3_-_27472788_27473160_27465643_27475406	TMEM62_chr15_+_43430771_43430817_43427847_43440952	TMEM214_chr2_+_27260657_27260760_27260570_27261013

[0362]

AS事件	AS事件	AS事件
MCRIP2_chr16_+_696471_696608_692249_697416	OARD1_chr6_-_41036579_41036692_41035176_41038870	EXOC7_chr17_-_74086409_74086562_74085401_74090494
GUSB_chr7_-_65444820_65444898_65444528_65445210	ZC3H14_chr14_+_89069171_89069404_89044484_89073586	XPA_chr9_-_100444481_100444712_100437869_100447204
SRSF7_chr2_-_38976039_38976488_38975795_38976670	AMDHD2_chr16_+_2577573_2577616_2571124_25777 73	NRDC_chr1_-_52302040_52302110_52301884_52305897
TOM1L2_chr17_-_17761082_17761169_17754266_17764789	SRSF1_chr17_-_56082774_56082961_56082402_56083161	TMEM5_chr12_+_64176320_64176484_64174954_64178749
HACL1_chr3_-_15628031_15628109_15624496_15631046	NSUN5P1_chr7_+_75043917_75044076_75042210_750 44162	DCAF6_chr1_+_167988782_167988905_167974031_16799222 5
LRRFIP2_chr3_-_37146945_37147014_37138151_37162982	HMOX2_chr16_+_4533637_4533739_4526488_455548 4	CEP70_chr3_-_138291700_138291774_138256189_138310695
RPS24_chr10_+_79799961_79799983_79797062_79800 372	EZH2_chr7_-_148543561_148543690_148529842_148581255	SEC16A_chr9_-_139340096_139340171_139338352_139341306
AASDH_chr4_-_57211292_57211456_57204957_57215428	SUMF2_chr7_+_56141806_56141911_56140804_56142 278	GGT5_chr22_-_24628018_24628176_24627498_24640520
FAM13B_chr5_-_137281916_137282000_137281686_137284643	RDH13_chr19_-_55559413_55559625_55558856_55559696	WBP1_chr2_+_74685958_74686244_74685798_74686769
LRRC23_chr12_+_7015008_7015118_7014923_701557 2	UIMC1_chr5_-_176396601_176396707_176385155_176402396	CBWD1_chr9_-_146101_146158_135030_154708
TOR1AIP2_chr1_-_179834570_179834989_179821946_179846373	MXI1_chr10_+_112004585_112004631_111988079_112 038937	PARP6_chr15_-_72541585_72541655_72535040_72542360
TNC_chr9_-_117826925_117827198_117804620_117835881	MIF4GD_chr17_-_73265427_73265550_73264273_73266194	MPRIP_chr17_+_17078606_17078726_17077389_17079739
RPS6KB2_chr11_+_67199826_67199963_67198986_67 200070	GSTM4_chr1_+_110200154_110200293_110199901_11 0200393	AGTRAP_chr1_+_11806183_11806280_11805894_11807496
PYROXD1_chr12_+_21605014_21605088_21602625_2 1608065	POLR2J3_chr7_-_102185152_102185223_102182109_102207028	OFD1_chrX_+_13771486_13771560_13769487_13774696
FAM192A_chr16_-_57208080_57208198_57207781_57219732	TCF25_chr16_+_89944868_89945035_89940267_89949 758	NMRK1_chr9_-_77693241_77693498_77692496_77698002
THAP9-AS1_chr4_-_83819141_83819215_83816000_83821229	SAR1B_chr5_-_133967766_133967885_133959727_133968417	RANBP3_chr19_-_5957917_5957984_5933490_5978071
PARD3_chr10_-_34625126_34625171_34620272_34626202	FAM192A_chr16_-_57212413_57212764_57207781_57219732	NOC4L_chr12_+_132631825_132631933_132630210_1326355 25
GIT1_chr17_-_27905979_27906006_27905797_27908355	EPB41L2_chr6_-_131199243_131199390_131191266_131206235	HYAL2_chr3_-_50358796_50359204_50357966_50360083
PDE4DIP_chr1_-_144871695_144871881_144866723_144873876	ZNF273_chr7_+_64377407_64377496_64363797_64377 958	NOSTRIN_chr2_+_169712395_169712720_169711970_169713 199
DMD_chrX_-_31144758_31144790_31140047_31152218	NEB_chr2_-_152359306_152359399_152350767_152359862	C12orf73_chr12_-_104348652_104348746_104345408_104350408

[0363]

AS事件	AS事件	AS事件
FAM219B_chr15_-_75197322_75197380_75197053_75197494	ABHD16A_chr6_-_31669050_31669117_31668805_31670926	HAPLN3_chr15_-_89422648_89422683_89422500_89424587
RBM6_chr3_+_50004902_50006181_50000118_50085677	BRD8_chr5_-_137502206_137502299_137501797_137503622	PKD1_chr16_-_2141423_2141598_2141175_2141781
PRPF39_chr14_+_45565626_45565961_45565431_45566089	JMJD6_chr17_-_74717344_74717433_74716580_74717879	MATR3_chr5_+_138642927_138644016_138629494_138650363
EPN3_chr17_+_48613389_48613560_48610205_48613781	DONSON_chr21_-_34954470_34954552_34954361_34956895	ARL4A_chr7_+_12727259_12727353_12726668_12727790
TBC1D23_chr3_+_100030676_100030721_100029386_100034942	THYN1_chr11_-_134118702_134118853_134118378_134119060	GSN_chr9_+_124062333_124062404_124043840_124064240
GORAB_chr1_+_170505450_170505562_170501425_170508350	NAPG_chr18_+_10530766_10530834_10526155_10539758	PLD3_chr19_+_40871459_40871492_40854675_40872325
FAM221A_chr7_+_23731801_23734532_23731215_23737810	KIAA0895L_chr16_-_67215508_67215600_67214569_67217164	SLTM_chr15_-_59182479_59182660_59181753_59185095
NT5C2_chr10_-_104871501_104871562_104866463_104934614	C12orf73_chr12_-_104348652_104348746_104347312_104350408	NDRG2_chr14_-_21492188_21492255_21491480_21493835
UHRF2_chr9_+_6495584_6497103_6493932_6497197	SUN1_chr7_+_889559_889670_889240_891586	RABGAP1L_chr1_+_174846529_174846743_174781098_174926593
TMEM50B_chr21_-_34819324_34819447_34811604_34821088	ING3_chr7_+_120604795_120604892_120595678_120606679	NPRL3_chr16_-_174935_175072_169254_180520
KIAA1191_chr5_-_175786483_175786570_175782752_175786813	MANBAL_chr20_+_35927165_35927282_35918089_35929610	PCBP2_chr12_+_53861588_53861627_53861077_53862563
MAP3K6_chr1_-_27691151_27691175_27690885_27691263	AP1B1_chr22_-_29725700_29725709_29724884_29726366	SORBS2_chr4_-_186605907_186605996_186599976_186611715
CD151_chr11_+_834457_834591_833026_836062	WDR27_chr6_-_170063658_170063745_170060862_170064261	PCBP2_chr12_+_53861588_53861627_53861077_53862560
RP11-532F12.5_chr15_-_41130740_41130884_41128480_41136376	SREK1_chr5_+_65451892_65454760_65449424_65455046	MXRA7_chr17_-_74679928_74680009_74676961_74681153
ING4_chr12_-_6764803_6765079_6762562_6765892	ATP5C1_chr10_+_7848936_7848973_7844817_7849621	EXOC7_chr17_-_74086409_74086478_74085401_74090494
C1orf159_chr1_-_1019294_1019391_1018367_1019732	GUSB_chr7_-_65444713_65444898_65444528_65445210	DMPK_chr19_-_46283580_46283639_46283127_46285450
TP53BP1_chr15_-_43738963_43739112_43738788_43739563	KIAA1191_chr5_-_175786464_175786570_175782752_175786813	STON1_chr2_+_48757851_48757968_48757355_48807725
RHOT2_chr16_+_719552_719606_718699_720122	ZNF271P_chr18_+_32870973_32871196_32870355_32885939	ERBIN_chr5_+_65370851_65371058_65350779_65372143
CTNND1_chr11_+_57558963_57559145_57529518_57561481	MAP3K4_chr6_+_161529982_161530073_161529891_161530786	SVIL_chr10_-_29815889_29815985_29813644_29818633
RUBCN_chr3_-_197417944_197418019_197411088_197420585	OSBPL9_chr1_+_52135105_52135184_52117713_52179674	ARFGEF2_chr20_+_47558400_47558524_47538547_47567859

[0364]

AS事件	AS事件	AS事件
NRAP_chr10_-_115402692_115402797_115401231_115405583	ADGRG2_chrX_-_19055715_19055754_19054095_19058306	UIMC1_chr5_-_176396053_176396292_176385155_176396601
STX8_chr17_-_9460750_9460845_9408479_9471687	CCNDBP1_chr15_+_43482252_43482349_43481478_43483522	BCS1L_chr2_+_219524759_219524968_219524466_219525661
ERMP1_chr9_-_5791233_5791282_5787593_5797816	ZDHHC9_chrX_-_128977234_128977302_128963117_128977671	PEX2_chr8_-_77898422_77898532_77896431_77912225
C9orf3_chr9_+_97848211_97848401_97845001_97848963	CD151_chr11_+_834529_834591_833022_836062	RHBDD2_chr7_+_75510682_75510804_75508578_75511146
SVIL_chr10_-_29824917_29824998_29820217_29839525	C2CD5_chr12_-_22611417_22611489_22610095_22612425	SLAIN2_chr4_+_48396592_48396670_48385801_48422141
CXXC1_chr18_-_47813792_47813878_47813228_47813956	ORMDL1_chr2_-_190647739_190647849_190647328_190648994	KIAA1217_chr10_+_24831621_24831699_24825822_24833909
MMS19_chr10_-_99236591_99236676_99236501_99237103	FAN1_chr15_+_31202816_31203018_31200461_31206060	SCRIB_chr8_-_144886737_144886995_144886326_144887103
MARK3_chr14_+_103964838_103964865_103958371_103966492	C1orf116_chr1_-_207200838_207201024_207196825_207205923	NENF_chr1_+_212615887_212615967_212606462_212617680
UIMC1_chr5_-_176395555_176396292_176385155_176402396	PHLDB2_chr3_+_111671418_111671559_111664204_111672776	ACCS_chr11_+_44094893_44095067_44092865_44096161
MBD2_chr18_-_51714083_51714207_51692536_51715243	METTL26_chr16_-_685280_685340_684797_686093	TPM1_chr15_+_63356262_63356341_63354844_63358094
NAP1L4_chr11_-_2970456_2970494_2966876_2972488	TMEM120A_chr7_-_75616855_75616920_75616746_75617035	YBX3_chr12_-_10862506_10862713_10856747_10865809
EPOR_chr19_-_11493522_11493658_11492781_11493772	SLTM_chr15_-_59191667_59192082_59191051_59193458	C1orf52_chr1_-_85724617_85724744_85724405_85725040
FBXL6_chr8_-_145581098_145581162_145580781_145581287	SLC37A4_chr11_-_118897312_118897398_118896790_118897646	SEC31A_chr4_-_83752089_83752128_83750211_83765538
MBOAT2_chr2_-_9002400_9002452_9000894_9002719	TRPT1_chr11_-_63992266_63992442_63992189_63992970	SNHG16_chr17_+_74555026_74555125_74553939_74557369
POFUT2_chr21_-_46685936_46686142_46685550_46687504	CENPX_chr17_-_79977385_79977570_79977257_79977733	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96060349_96070609
LRRC75A-AS1_chr17_+_16342841_16343017_16342728_16343498	RBM4_chr11_+_66410920_66411611_66407594_66413497	DCAF8_chr1_-_160231074_160231148_160213824_160232238
AASS_chr7_-_121722841_121722945_121721649_121726065	KLK2_chr19_+_51380962_51381012_51380264_51381659	SLC2A8_chr9_+_130159654_130159817_130159565_130162185
ABI2_chr2_+_204260381_204260503_204259569_204267298	C17orf62_chr17_-_80407306_80407356_80407168_80408575	STAG2_chrX_+_123224703_123224814_123224614_123227867
SORBS1_chr10_-_97175225_97175942_97174619_97181717	HMGN1_chr21_-_40717755_40719218_40717200_40719304	ENOSF1_chr18_-_677742_677872_675402_678695
FKBP14_chr7_-_30059828_30059920_30058739_30062280	HNRNPC_chr14_-_21731469_21731741_21702388_21737456	COQ6_chr14_+_74422153_74422212_74420272_74422507

[0365]

AS事件	AS事件	AS事件
CCNL2_chr1_-_1326676_1326955_1326245_1328058	CTNND1_chr11_+_57558965_57559145_57529518_57561481	SIRT1_chr10_+_69665919_69666044_69651312_69666546
CD151_chr11_+_834529_834803_833026_836062	CBY1_chr22_+_39052960_39053148_39052755_39064021	SSBP3_chr1_-_54723741_54723822_54722859_54747110
LIMS2_chr2_-_128411997_128412118_128400647_128432587	MXRA7_chr17_-_74679928_74680009_74676961_74684194	MYO18A_chr17_-_27443461_27443473_27442858_27445062
RGS14_chr5_+_176798475_176798590_176798397_176798873	KIAA1324_chr1_+_109716309_109716459_109716201_109727666	TNS1_chr2_-_218694566_218694605_218686661_218696177
C11orf80_chr11_+_66523823_66523976_66515988_66526513	NAGLU_chr17_+_40689415_40689563_40688673_40690356	FLOT2_chr17_-_27212874_27212965_27211333_27215962
DDR1_chr6_+_30853401_30853457_30850760_30856464	MAGOHB_chr12_-_10765238_10765577_10763279_10766037	ACBD4_chr17_+_43214385_43214506_43214143_43214734
SLC38A5_chrX_-_48324401_48324480_48321365_48325185	NDUFAF1_chr15_-_41686302_41686556_41680720_41687056	DHRS11_chr17_+_34956099_34956192_34955479_34956400
OSGEP_chr14_-_20919415_20919611_20917425_20920132	THOC5_chr22_-_29927066_29927099_29925228_29927819	AGTRAP_chr1_+_11806044_11806280_11805894_11807496
TIAL1_chr10_-_121336358_121336417_121336262_121336591	SNAP23_chr15_+_42820459_42820618_42807552_42837333	TMEM260_chr14_+_57088248_57088420_57085481_57092099
SNHG11_chr20_+_37076572_37076736_37076266_37077304	KMT2D_chr12_-_49417835_49417883_49416658_49418360	FRG1_chr4_+_190874222_190874280_190873442_190878552
PTGR2_chr14_+_74345798_74346008_74343871_74346757	SEC14L2_chr22_+_30795631_30795707_30793159_30802330	YTHDC2_chr5_+_112860677_112860874_112851059_112868575
SETD4_chr21_-_37429681_37429775_37429502_37431113	GEMIN7_chr19_+_45583164_45583287_45582635_45593364	RPL18A_chr19_+_17972101_17972116_17970783_17972902
FANCG_chr9_-_35078137_35078340_35077396_35078601	NT5C3B_chr17_-_39991839_39991894_39991524_39992110	ZSWIM7_chr17_-_15880892_15881014_15880406_15881357
EXOSC1_chr10_-_99198419_99198460_99197507_99200927	MBNL1_chr3_+_152173330_152173366_152165562_152174055	SMTN_chr22_+_31489769_31489862_31487468_31491288
RCOR3_chr1_+_211486061_211486303_211477482_211486765	IFT20_chr17_-_26659171_26659207_26659013_26662365	IGF1_chr12_-_102811732_102811781_102796344_102813286
CTTN_chr11_+_70268614_70268737_70266616_70269045	BSG_chr19_+_579523_579656_572701_580645	DCAF6_chr1_+_167992225_167992285_167974031_167980768
STAU2_chr8_-_74621266_74621397_74601048_74659017	SLC25A45_chr11_-_65144803_65144894_65144547_65146846	TMX2_chr11_+_57505257_57505498_57505140_57505825
MYL6_chr12_+_56556346_56556423_56556115_56556638	FANCL_chr2_-_58431264_58431361_58393009_58449076	EPB41L1_chr20_+_34783250_34783286_34782282_34785780
TPM1_chr15_+_63353396_63353472_63353138_63353911	NADSYN1_chr11_+_71191264_71191320_71189515_71191800	RNF7_chr3_+_141461485_141461749_141457358_141464000
IGFN1_chr1_+_201193806_201194002_201187786_201194951	DPH7_chr9_-_140470760_140470854_140470619_140471921	PLA2G6_chr22_-_38521645_38521698_38519265_38522377

[0366]

AS事件	AS事件	AS事件
SRSF4_chr1_-_29492401_29492576_29487029_29508157	MADD_chr11_+_47310518_47310578_47308085_47310941	STIM2_chr4_+_27023115_27023234_27019606_27024140
PSMA3-AS1_chr14_-_58752308_58752474_58734111_58758352	NSMF_chr9_-_140350080_140350086_140348895_140350862	GUK1_chr1_+_228328824_228328989_228328064_228333211
CBWD1_chr9_-_151304_151427_146158_152033	TMX2_chr11_+_57505384_57505498_57505140_57505825	TRIM26_chr6_-_30172432_30172542_30166930_30181081
ACIN1_chr14_-_23536522_23537880_23535217_23538684	MAPKAP1_chr9_-_128268588_128268696_128246862_128305337	APP_chr21_-_27369674_27369731_27354790_27372329
BAZ2B_chr2_-_160253584_160253611_160252345_160253855	PLA2G6_chr22_-_38523413_38523465_38522456_38524275	TIMM17B_chrX_-_48752634_48752737_48752384_48754041
CLSTN1_chr1_-_9816538_9816568_9815367_9833329	TMEM69_chr1_+_46156645_46156782_46153947_46158875	TRIM16_chr17_-_15554404_15555260_15546130_15580489
NAPG_chr18_+_10534462_10534493_10526155_10539758	MAPK10_chr4_-_87010358_87010430_86989108_87022204	NUCB2_chr11_+_17308180_17308264_17298375_17316870
HOOK2_chr19_-_12876642_12876648_12876538_12876740	RP11-43F13.1_chr5_-_1626900_1627041_1602850_1632959	TBRG4_chr7_-_45143697_45143855_45143042_45145039
LMAN2L_chr2_-_97399255_97399338_97377762_97400145	DYSF_chr2_+_71776479_71776521_71766369_71778170	FAM45A_chr10_+_120864275_120864534_120863709_120867479
PRMT1_chr19_+_50183128_50183182_50180573_50183743	IL4R_chr16_+_27352390_27352634_27351594_27353441	LRRFIP2_chr3_-_37163125_37163182_37138151_37170553
ARIH2_chr3_+_48982414_48982614_48956431_48999044	XAF1_chr17_+_6662574_6662838_6661543_6662980	CD47_chr3_-_107768465_107768498_107766139_107769424
DCAF10_chr9_+_37857237_37857348_37854979_37860044	PQLC1_chr18_-_77690227_77690311_77679400_77703328	KLK15_chr19_-_51329876_51330013_51329204_51340370
ZNF263_chr16_+_3335058_3335239_3334205_3336022	GPBP1_chr5_+_56532939_56532999_56531859_56542126	LETMD1_chr12_+_51445874_51445990_51442261_51450132
FCGRT_chr19_+_50024951_50025070_50016730_50027763	RIMS2_chr8_+_105025669_105025849_105001649_105026733	PBRM1_chr3_-_52718871_52718930_52713742_52719764
TNS1_chr2_-_218695089_218695113_218686661_218696177	SMUG1_chr12_-_54582298_54582380_54577743_54582734	PPP4C_chr16_+_30092520_30092631_30087796_30093804
TMEM222_chr1_+_27657475_27657628_27657295_27658560	TMEM175_chr4_+_942198_942403_941942_944208	SIRT2_chr19_-_39389018_39389065_39380784_39390145
USP3_chr15_+_63826001_63826117_63824906_63829223	ADAM15_chr1_+_155033890_155033965_155033308_155034720	RP11-529K1.3_chr16_+_70346511_70346560_70333257_70348804
MBNL1_chr3_+_152164492_152164546_152163328_152165408	WDR19_chr4_+_39196163_39196279_39191401_39201097	RAB4A_chr1_+_229422232_229422313_229407117_229431594
ABCD4_chr14_-_74759856_74759951_74759572_74761850	CD99L2_chrX_-_149996778_149998077_149984551_149999703	SLC38A6_chr14_+_61519066_61519703_61518853_61545547
PIGB_chr15_+_55642896_55643110_55634000_55646995	ME3_chr11_-_86168407_86168801_86161440_86176132	SRSF7_chr2_-_38976039_38976315_38975795_38976670

[0367]

AS事件	AS事件	AS事件
ALAS2_chrX_-_55054183_55054290_55052448_55057374	HNRNPH1_chr5_-_179042546_179042596_179041960_179043126	PLD3_chr19_+_40871459_40871492_40854631_40872325
DROSHA_chr5_-_31531556_31531632_31529212_31532096	CADM2_chr3_+_86028313_86028433_86010797_86114754	PPIL3_chr2_-_201742219_201742327_201741760_201746143
NADK_chr1_-_1688177_1688321_1688047_1688619	SMARCC2_chr12_-_56558086_56558152_56557549_56558431	LMAN2L_chr2_-_97402873_97402954_97400263_97403685
PIGT_chr20_+_44047411_44047619_44045334_44047934	MYO6_chr6_+_76604530_76604557_76602407_76617321	TIMM17B_chrX_-_48752634_48752784_48752384_48754041
NMRAL1_chr16_-_4521314_4521450_4519699_4524093	SORBS2_chr4_-_186605907_186606000_186599976_186696380	ADGRG1_chr16_+_57675502_57675620_57654048_57684164
INSR_chr19_-_7150507_7150543_7143101_7152736	MRPS33_chr7_-_140710218_140710417_140706335_140714710	YLPM1_chr14_+_75290958_75291010_75287840_75295915
METTL22_chr16_+_8738413_8738582_8736422_8739964	TUFT1_chr1_+_151534566_151534641_151512902_151536379	MARK3_chr14_+_103964838_103964865_103958371_103969218
BTBD3_chr20_+_11898425_11898659_11871602_11898981	HNRNPC_chr14_-_21731469_21731495_21702388_21737456	ERP29_chr12_+_112457559_112457698_112451413_112459953
LUC7L_chr16_-_258599_258663_258187_270647	AP2M1_chr3_+_183898432_183898529_183898039_183898636	SORBS2_chr4_-_186605907_186605996_186599976_186696380
FAM189B_chr1_-_155224190_155224247_155223523_155224443	RBM4B_chr11_-_66433742_66433964_66433049_66436085	CDC25B_chr20_+_3783376_3783455_3783023_3783556
ARMCX2_chrX_-_100914404_100914487_100913128_100914742	EMC8_chr16_-_85813984_85814079_85813473_85814816	NCOR2_chr12_-_124811954_124812179_124810916_124815390
CASP6_chr4_-_110617565_110617642_110615856_110618777	TMEM175_chr4_+_941496_941942_926328_944208	ARHGAP44_chr17_+_12890417_12890469_12888225_12893348
IQCB1_chr3_-_121507130_121507279_121500721_121508919	SVIL_chr10_-_29824917_29824998_29822387_29839525	RALGAPA2_chr20_-_20656879_20656932_20634231_20693017
COQ5_chr12_-_120964259_120964349_120960166_120966742	RIC8B_chr12_+_107273552_107273725_107254190_107279681	UBE2Q2_chr15_+_76182775_76182824_76175765_76191767
TRAK2_chr2_-_70226740_70226817_70226416_70227125	C6orf136_chr6_+_30615382_30615623_30615080_30617334	REXO4_chr9_-_136277897_136278041_136276193_136279784
TRA2A_chr7_-_23570799_23570889_23562051_23571407	DST_chr6_-_56329482_56329554_56328562_56330875	NGLY1_chr3_-_25761504_25761682_25761126_25770623
PI4KB_chr1_-_151298647_151298849_151297393_151299746	PKP4_chr2_+_159533250_159533379_159530512_159535092	HEXA_chr15_-_72646031_72646078_72643575_72647899
CAMK1_chr3_-_9802339_9802452_9801434_9803144	THTPA_chr14_+_24025951_24026248_24025552_24027903	NENF_chr1_+_212615906_212615967_212606462_212617680
BRE_chr2_+_28550140_28550314_28521358_28561316	NMRAL1_chr16_-_4516527_4516686_4516403_4519504	GARNL3_chr9_+_130126867_130127055_130119656_130127578
PRC1_chr15_-_91512308_91512350_91510432_91512676	TRPM2_chr21_+_45846892_45846994_45846619_45852013	TNFAIP2_chr14_+_103590711_103590843_103589820_103592646

[0368]

AS事件	AS事件	AS事件
SVIL_chr10_-_29815889_29815985_29813644_29819535	FAM189B_chr1_-_155221523_155221699_155220955_155223415	GUK1_chr1_+_228329326_228329530_228328989_228333211
RRBP1_chr20_-_17660643_17660720_17641173_17662672	MYH11_chr16_-_15878554_15878575_15876334_15880486	CCNL2_chr1_-_1328058_1328183_1326245_1328775
SLC38A10_chr17_-_79223869_79223893_79220861_79225292	ANK2_chr4_+_114293688_114293781_114290961_114294245	LRRC23_chr12_+_7019053_7019190_7016609_7023054
ZNHIT3_chr17_+_34842778_34842810_34842629_34848656	SYNE4_chr19_-_36497324_36497573_36496339_36499455	TLE1_chr9_-_84248262_84248279_84235472_84267128
TM2D1_chr1_-_62152463_62152567_62149218_62160368	ZNF7_chr8_+_146054427_146054475_146052994_146062778	RAB11FIP3_chr16_+_541133_541268_539000_546823
GTPBP10_chr7_+_89984399_89984544_89983863_90001468	AP2B1_chr17_+_33997875_33997917_33984810_33998772	IDS_chrX_-_148583604_148583707_148582568_148585686
C11orf80_chr11_+_66590034_66590145_66583670_66595736	MGAT1_chr5_-_180222655_180222875_180220097_180229679	INO80E_chr16_+_30015888_30015978_30012361_30016541
NPEPPS_chr17_+_45654410_45654526_45646860_45656755	MVK_chr12_+_110016969_110017087_110013950_110017606	PPFIA1_chr11_+_70228193_70228264_70224301_70229108
TAMM41_chr3_-_11874476_11874625_11871338_11880695	ZNF7_chr8_+_146054427_146054475_146052994_146062775	SMARCA2_chr9_+_2170418_2170472_2161903_2181570
DNAJC25_chr9_+_114405136_114405374_114394023_114409386	RIOK3_chr18_+_21047362_21047490_21046240_21053392	SUOX_chr12_+_56395669_56395732_56391507_56395995
INO80E_chr16_+_30014756_30014847_30012851_30015888	JOSD2_chr19_-_51010830_51010956_51009829_51013542	CAMLG_chr5_+_134079676_134079742_134074482_134086448
TPT1-AS1_chr13_+_45964892_45965037_45963955_45965166	PLD3_chr19_+_40871459_40871492_40854675_40872290	MRPL33_chr2_+_27997290_27997397_27995559_28002299
LINC01006_chr7_-_156398351_156398458_156398074_156433229	GAS8_chr16_+_90102040_90102095_90099332_90102788	PFDN1_chr5_-_139680000_139680167_139661118_139682625
FAM45A_chr10_+_120864275_120864534_120863709_120867459	PAAF1_chr11_+_73598084_73598144_73589864_73598398	AARSD1_chr17_-_41105740_41105795_41103911_41106892
LUC7L2_chr7_+_139059146_139059217_139045068_139060807	PBRM1_chr3_-_52592264_52592429_52584833_52595782	PQLC1_chr18_-_77693968_77694022_77664183_77703328
PITPNM2_chr12_-_123474333_123474495_123473419_123475091	EPN3_chr17_+_48613389_48613560_48610346_48613781	UBAP2L_chr1_+_154241837_154241888_154241430_154243356
MMP19_chr12_-_56234889_56235020_56234666_56236136	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23570799	FAM111A_chr11_+_58910969_58913329_58910777_58916308
STEAP4_chr7_-_87920230_87920329_87913586_87936106	P4HB_chr17_-_79813328_79813381_79805223_79817056	PPP4R3A_chr14_-_91932604_91932760_91931763_91937180
USP15_chr12_+_62768170_62768316_62749256_62775270	PHPT1_chr9_+_139744957_139745012_139744589_139745206	GLB1L3_chr11_+_134183289_134183368_134182781_134183834
ATP6V0B_chr1_+_44441471_44441520_44440779_44441761	LMBR1L_chr12_-_49500293_49500529_49499740_49500743	SORBS1_chr10_-_97174250_97174619_97170534_97181717

[0369]

AS事件	AS事件	AS事件
EIF2D_chr1_-_206773086_206773190_206772446_206773616	CRAT_chr9_-_131870686_131870757_131870356_131872761	NDRG2_chr14_-_21492144_21492255_21491480_21493187
CPNE1_chr20_-_34246851_34246904_34220845_34252681	NAGK_chr2_+_71302691_71302772_71300724_71304687	SECISBP2_chr9_+_91954778_91954868_91953495_91956261
PCBP4_chr3_-_51996825_51996908_51995320_52001341	CD40_chr20_+_44750362_44750537_44747033_44750871	DCAF8_chr1_-_160231074_160231140_160213824_160232238
SEC31A_chr4_-_83763337_83763634_83750211_83765538	MGRN1_chr16_+_4730032_4730098_4727573_4731550	AASS_chr7_-_121741424_121741492_121738920_121741674
TARBP2_chr12_+_53898918_53899046_53898599_53899432	RAD52_chr12_-_1035961_1036112_1034691_1036310	PHKA2_chrX_-_18920909_18921028_18919721_18923875
WBP1_chr2_+_74685958_74686046_74685798_74686564	NEO1_chr15_+_73567032_73567065_73566346_73570471	WBP1_chr2_+_74686123_74686225_74685798_74686769
AK2_chr1_-_33497144_33497262_33490168_33502336	SELENOP_chr5_-_42810792_42810880_42801433_42811937	LIMCH1_chr4_+_41640948_41640984_41621457_41646516
ANO8_chr19_-_17444230_17444363_17444048_17444498	NPEPPS_chr17_+_45654446_45654526_45646860_45656755	SLC20A1_chr2_+_113410465_113410524_113410375_113414698
DNAJC14_chr12_-_56223272_56223420_56222498_56224479	SLC25A16_chr10_-_70276840_70277022_70276600_70287002	NOL8_chr9_-_95082224_95082661_95081638_95083949
TRMT11_chr6_+_126329802_126329891_126329618_126332398	PMS2P5_chr7_+_74312525_74312628_74312349_74313767	APTX_chr9_-_32988080_32988127_32987844_32989756
PIGX_chr3_+_196453525_196453642_196449427_196454793	RPS3A_chr4_+_152021636_152021740_152020866_152024022	RPAIN_chr17_+_5329290_5329619_5326149_5335861
VTI1B_chr14_-_68129745_68129907_68126639_68141091	XPNPEP3_chr22_+_41266051_41266143_41265119_41277773	CTNND1_chr11_+_57556508_57556627_57529518_57563048
PEX1_chr7_-_92138642_92138725_92136440_92140257	ACCS_chr11_+_44094996_44095085_44092865_44096161	MYO18A_chr17_-_27406744_27408018_27401932_27409333
DGUOK_chr2_+_74184251_74184367_74177859_74185272	SLC38A6_chr14_+_61514868_61515015_61512885_61517229	SYNGR2_chr17_+_76167590_76167730_76167135_76167819
MAN2C1_chr15_-_75655550_75655631_75655089_75656339	ABI1_chr10_-_27047990_27048167_27040712_27054146	PICALM_chr11_-_85689112_85689136_85685855_85692171
SRSF6_chr20_+_42087792_42088060_42087149_42088410	PRPF40A_chr2_-_153571063_153571143_153551136_153572508	FLNB_chr3_+_58127584_58127656_58124256_58128376
CYP20A1_chr2_+_204137368_204137471_204131404_204143295	DMTN_chr8_+_21924595_21924670_21924404_21925037	RPS3A_chr4_+_152022126_152022314_152020866_152024022
ZNF706_chr8_-_102214560_102214675_102213971_102217662	HNRNPAB_chr5_+_177637132_177637273_177636448_177637553	USP54_chr10_-_75280665_75280785_75277505_75283340
ZNF160_chr19_-_53594665_53594806_53589574_53594889	INO80E_chr16_+_30014970_30014991_30012851_30015888	WBP1_chr2_+_74686564_74686679_74685798_74686769
SYNE1_chr6_-_152466621_152466690_152464900_152469179	ITPA_chr20_+_3193964_3194072_3193872_3194630	ZNF263_chr16_+_3335680_3335754_3334205_3336022

[0370]

AS事件	AS事件	AS事件
PLG_chr6_+_161135825_161135946_161134157_161137676	KIAA1524_chr3_-_108304512_108304596_108304059_108308120	PPOX_chr1_+_161137160_161137276_161137024_161140409
FAM126A_chr7_-_22986651_22986866_22985782_22999874	AP1G2_chr14_-_24035024_24035101_24034910_24035272	VEZT_chr12_+_95635939_95636040_95611662_95645715
MSI2_chr17_+_55754347_55754420_55752487_55756909	IFT172_chr2_-_27688612_27688749_27686048_27693794	COMTD1_chr10_-_76995024_76995130_76994936_76995592
PRUNE1_chr1_+_150991032_150991145_150981147_150997086	ACOT9_chrX_-_23731251_23731325_23726061_23739997	INTS11_chr1_-_1258271_1258667_1257364_1259960
TTC31_chr2_+_74717151_74717254_74710537_74717370	MBNL1_chr3_+_152173330_152173366_152165562_152177059	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296022_228296655
WBP5_chrX_+_102612010_102612089_102611534_102612542	CD47_chr3_-_107768465_107768498_107766139_107776323	DMWD_chr19_-_46287898_46287973_46287548_46288851
IFT88_chr13_+_21237401_21237525_21230569_21237636	ASRGL1_chr11_+_62123796_62123939_62105639_62124458	APLP2_chr11_+_130007150_130007186_130003623_130010292
PRPF39_chr14_+_45565798_45565961_45565431_45566089	DNAJC10_chr2_+_183604271_183604436_183601113_183605025	MPST_chr22_+_37419792_37419968_37415913_37420232
MYBPC1_chr12_+_102076381_102076440_102074307_102078159	BRD8_chr5_-_137495243_137495288_137492956_137495757	NGB_chr14_-_77735557_77735669_77734928_77737191
PWWP2A_chr5_-_159507657_159507777_159505175_159520107	CDC42SE1_chr1_-_151029131_151029262_151028469_151031954	NISCH_chr3_+_52514894_52515125_52514311_52518528
SDHC_chr1_+_161293403_161293460_161284215_161310383	IMMP2L_chr7_-_111172573_111172641_111161505_111201906	CAMK2G_chr10_-_75585036_75585105_75583842_75587846
IFI44_chr1_+_79126238_79126376_79125168_79128388	HMGN1_chr21_-_40719304_40719409_40717884_40720217	HEMK1_chr3_+_50616251_50616357_50615004_50617274
GOLGA2P7_chr15_-_84873982_84874071_84873727_84898603	OGDH_chr7_+_44695916_44695961_44687133_44706334	TMEM185A_chrX_-_148692969_148693146_148682143_148713225
RP11-407N17.3_chr14_+_39790131_39790260_39788495_39796067	IFT172_chr2_-_27688277_27688385_27686048_27693794	SEC31A_chr4_-_83752089_83752128_83750211_83763292
CDC42SE1_chr1_-_151029131_151029262_151027602_151031954	IFT88_chr13_+_21141808_21141924_21141395_21141518	CHID1_chr11_-_908541_908645_904859_910774
MYO9B_chr19_+_17321141_17321189_17320518_17321523	DIAPH2_chrX_+_95990756_95990789_95940189_95993584	TRMT2B_chrX_-_100306632_100306722_100290672_100306805
ENTPD6_chr20_+_25187714_25188033_25176503_25190484	FAM193B_chr5_-_176958953_176959132_176958522_176959443	HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40719304
CD27-AS1_chr12_-_6560035_6560146_6557903_6560634	PRDX5_chr11_+_64087205_64087340_64085858_64088336	FGFR1_chr8_-_38287199_38287466_38285953_38314873
FBXO38_chr5_+_147806775_147807510_147805264_147812986	ABHD14B_chr3_-_52005475_52005714_52004200_52007980	NSFL1C_chr20_-_1436358_1436364_1435777_1438844
PLEKHA1_chr10_+_124187791_124187832_124186547_124189139	NOL8_chr9_-_95082224_95082419_95081638_95083949	RCOR3_chr1_+_211486061_211486177_211477482_211486765

[0371]

AS事件	AS事件	AS事件
MFSD3_chr8_+_145735742_145735890_145735398_145735980	FAM114A1_chr4_+_38870018_38870167_38869455_38879691	CYP2U1_chr4_+_108859193_108859332_108853289_108866125
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046361_179045324_179047892	SLC15A4_chr12_-_129294487_129294656_129294018_129299319	RBM3_chrX_+_48434309_48434471_48434055_48434701
UCKL1_chr20_-_62575005_62575022_62572561_62575749	DCUN1D4_chr4_+_52775085_52775141_52765544_52777235	ENOSF1_chr18_-_677344_677444_675402_678695
NTAN1_chr16_-_15141853_15141956_15141407_15149747	KANK2_chr19_-_11306725_11306903_11305266_11308160	WASHC3_chr12_-_102443966_102444069_102439897_102455025
MCAT_chr22_-_43533086_43533304_43529492_43537167	ARHGEF1_chr19_+_42402094_42402262_42400555_42402590	MMS19_chr10_-_99221252_99221379_99220764_99221584
S100A4_chr1_-_153517945_153517994_153517285_153518228	LZTR1_chr22_+_21349656_21349773_21349315_21350034	GMFB_chr14_-_54948839_54948920_54948176_54950388
SHROOM1_chr5_-_132161968_132162279_132161874_132166285	DECR2_chr16_+_456889_456952_456833_457424	ACOT9_chrX_-_23752457_23752484_23751334_23754035
PDCD2_chr6_-_170889089_170889193_170888058_170892144	SYNE4_chr19_-_36497503_36497573_36496339_36499455	QTRT2_chr3_+_113786833_113786910_113775711_113789472
CD47_chr3_-_107769424_107769449_107766139_107776323	RP11-452C8.1_chr4_+_80611141_80611230_80589281_80617566	DNAJC8_chr1_-_28556641_28556763_28555534_28559431
SPOUT1_chr9_-_131586025_131586173_131585112_131586350	INO80E_chr16_+_30012532_30015978_30012361_30016541	FOXRED1_chr11_+_126144825_126144916_126143349_126145221
ZDHHC17_chr12_+_77214837_77214947_77209799_77216185	SERPINA1_chr14_-_94854896_94855000_94849578_94856793	EHBP1_chr2_+_63215065_63215173_63206470_63217850
METTL22_chr16_+_8728895_8728936_8722967_8729024	RP11-597D13.9_chr4_+_159098063_159098198_159092632_159100812	TPM1_chr15_+_63353911_63353987_63353472_63354413
SDK1_chr7_+_4215406_4215466_4213989_4218116	MRPL55_chr1_-_228296655_228296722_228296019_228296961	COPS7A_chr12_+_6837091_6837167_6833984_6837388
KLK12_chr19_-_51537680_51537896_51537395_51538061	ARHGAP12_chr10_-_32128232_32128247_32120728_32128564	TRIP10_chr19_+_6746039_6746207_6745005_6746462
WASF3_chr13_+_27254171_27254338_27246126_27255190	GPS1_chr17_+_80010131_80010335_80009400_80011149	PSMC5_chr17_+_61905188_61905283_61904874_61905497
RNPEP_chr1_+_201958510_201958659_201958172_201965274	TCF3_chr19_-_1615283_1615484_1612432_1615684	ANKRD10_chr13_-_111546631_111546740_111546549_111558379
USP28_chr11_-_113702641_113702715_113700067_113704141	CXorf40B_chrX_-_149102594_149102791_149102355_149105650	ROGDI_chr16_-_4851050_4851322_4850579_4851503
TMTC4_chr13_-_101308634_101308722_101294565_101315217	MICAL3_chr22_-_18286576_18286627_18274067_18291609	C11orf80_chr11_+_66589113_66589235_66583670_66595736
FOLH1_chr11_-_49179503_49179595_49178359_49186256	IKBKAP_chr9_-_111681090_111681181_111679950_111685121	TPM1_chr15_+_63335904_63336030_63335142_63336225

[0372]

AS事件	AS事件	AS事件
FAM13A_chr4_-_89726161_89726203_89709083_89744126	CNDP2_chr18_+_72164743_72164961_72163666_72167171	KIAA1468_chr18_+_59947592_59947675_59947089_59947878
AFMID_chr17_+_76201173_76201271_76200981_76202026	RPLP0_chr12_-_120636356_120636573_120635265_120636656	SNRPA1_chr15_-_101826418_101826498_101826006_101827112
VPS29_chr12_-_110937339_110937351_110931036_110939853	HNRNPK_chr9_-_86588816_86588888_86588314_86589431	HNRNPDL_chr4_-_83346715_83346820_83346036_83347189
CLTC_chr17_+_57764361_57764382_57763169_57767996	BCS1L_chr2_+_219524759_219524889_219524466_219526128	CPNE1_chr20_-_34218662_34218717_34218412_34218822
ANKS3_chr16_-_4776979_4777178_4776781_4779980	NT5C3A_chr7_-_33075545_33075600_33066527_33102179	FDPS_chr1_+_155279543_155279756_155278867_155279833
AC004381.6_chr16_+_20835760_20835849_20833224_20837154	LINC00963_chr9_+_132264675_132265418_132255874_132265601	PTPRF_chr1_+_44067741_44067768_44064584_44069086
IDS_chrX_-_148583604_148583707_148582568_148584841	NFU1_chr2_-_69650713_69650849_69646736_69659033	GALK2_chr15_+_49611168_49611313_49584734_49611800
GREB1_chr2_+_11778796_11778935_11778042_11780416	USF2_chr19_+_35760705_35760906_35760602_35761349	PPP4R1_chr18_-_9562919_9563044_9562073_9563375
ANKRD10_chr13_-_111546455_111546549_111545610_111558379	PANX2_chr22_+_50613860_50613911_50609385_50615367	ADAM15_chr1_+_155033890_155033965_155033308_155034379
RP11-793H13.8_chr12_+_53858543_53858636_53856351_53861004	TSPAN17_chr5_+_176078754_176078901_176074703_176079743	HDHD2_chr18_-_44663605_44663667_44662820_44676748
DOLPP1_chr9_+_131848417_131848546_131847895_131848987	HAPLN3_chr15_-_89422648_89423841_89422500_89424587	SRRT_chr7_+_100480385_100480711_100479862_100481690
SZRD1_chr1_+_16717869_16717919_16693803_16721532	FAM192A_chr16_-_57209450_57209612_57207781_57219732	ZNF326_chr1_+_90473170_90473309_90470803_90475646
APBB1_chr11_-_6423206_6423212_6422918_6423311	MTRF1L_chr6_-_153312319_153312551_153311230_153313991	NHLRC3_chr13_+_39618226_39618318_39613848_39621176
HCFC1R1_chr16_-_3073474_3073531_3073362_3073847	TMEM198_chr2_+_220412227_220412803_220409615_220413873	ABCA5_chr17_-_67281528_67281561_67280213_67282038
C20orf24_chr20_+_35236292_35236403_35236221_35240412	MTA1_chr14_+_105912003_105912189_105911848_105916394	RBM39_chr20_-_34328446_34328519_34326939_34328745
TCF3_chr19_-_1615283_1615514_1612432_1615684	TRIT1_chr1_-_40318402_40318548_40315933_40319641	SEMA4G_chr10_+_102729448_102729681_102729348_102732285
GPS1_chr17_+_80010134_80010335_80009840_80011149	TXNDC11_chr16_-_11794307_11794420_11792181_11815432	PMM2_chr16_+_8898623_8898700_8895767_8900172
MITD1_chr2_-_99789876_99789965_99788109_99790377	HNRNPA2B1_chr7_-_26230612_26230748_26230080_26232114	POLR1D_chr13_+_28195473_28195574_28195277_28222515
CTPS1_chr1_+_41473120_41473217_41471766_41474330	LICAM_chrX_-_153128822_153128834_153128349_153128931	SLC9A8_chr20_+_48467298_48467381_48466217_48471974
LUC7L2_chr7_+_139060254_139060329_139045068_139060807	RHOC_chr1_-_11324674_11324790_11324628_11324969	MAGOHB_chr12_-_10761696_10761982_10760535_10762429

[0373]

AS事件	AS事件	AS事件
IL17RC_chr3_+_9970263_9970314_9970170_9971535	WBP1_chr2_+_74686604_74686689_74685798_746867 69	ACTR3B_chr7_+_152508781_152508818_152498816_1525116 34
CPNE1_chr20_- _34243123_34243266_34220845_34252681	C5orf38_chr5_+_2752735_2752868_2752578_2755142	IL32_chr16_+_3115621_3115688_3115495_3115784
HEXDC_chr17_+_80385905_80386003_80382379_8038 6433	SEC31A_chr4_- _83782783_83782861_83778917_83783686	DOCK7_chr1_-_63010617_63010710_63009416_63018402
C17orf49_chr17_+_6920268_6920333_6920004_692057 5	KIF24_chr9_- _34271806_34271928_34263170_34286614	REPS1_chr6_-_139247537_139247615_139242261_139251113
TARBP1_chr1_- _234534127_234534299_234529583_234536926	ZFAND6_chr15_+_80390757_80390920_80364989_804 12669	SPTAN1_chr9_+_131371929_131371944_131371563_1313739 92
CHTF8_chr16_- _69154955_69155073_69154552_69155338	CTNND1_chr11_+_57556508_57556627_57529518_575 61481	TMEM14B_chr6_+_10751365_10751467_10749931_10755374
FIZ1_chr19_- _56106985_56107100_56105012_56108937	MKNK1_chr1_- _47051545_47051646_47049001_47059784	L3HYPDH_chr14_-_59941156_59941244_59939808_59942586
METTL26_chr16_-_684888_684956_684797_685611	LRRC27_chr10_+_134155716_134155775_134151199_ 134158001	PDLIM7_chr5_- _176918807_176918996_176918421_176919405
TPM1_chr15_+_63336225_63336351_63336030_63349 183	UBE2D4_chr7_+_43982424_43982456_43978093_4398 8230	HEXDC_chr17_+_80398348_80398489_80397589_80398872
TEX264_chr3_+_51708286_51708578_51705304_51718 428	LAS1L_chrX_- _64748139_64748249_64744930_64749091	ZDHHC8P1_chr22_- _23744223_23744342_23744140_23744547
FARS2_chr6_+_5404774_5404934_5369415_5431273	SH3D21_chr1_+_36773709_36773810_36773426_3677 3989	C20orf24_chr20_+_35236292_35236403_35236221_35238003
MID1_chrX_- _10588329_10588459_10535643_10851672	BTBD1_chr15_- _83718824_83718930_83710677_83725140	ST6GALNAC1_chr17_- _74633681_74633818_74625793_74639589
DMPK_chr19_- _46274607_46274654_46273898_46274825	SEC31A_chr4_- _83819141_83819215_83803093_83821229	WIPI2_chr7_+_5232748_5232802_5230124_5254165
SMPDL3A_chr6_+_123122454_123122551_123118113 _123124808	WRNIP1_chr6_+_2770428_2770595_2766678_2779496	BRD8_chr5_-_137497484_137497553_137496757_137498818
EXOC1_chr4_+_56755053_56755098_56750094_56756 388	RAB4B- EGLN2_chr19_+_41285923_41286004_41284296_4129 2569	BCLAF1_chr6_- _136595100_136595327_136594325_136596669
NAA25_chr12_- _112487286_112487415_112486247_112491361	OSR2_chr8_+_99960400_99960649_99957051_9996106 6	IP6K2_chr3_-_48732126_48732257_48731673_48732522
RCOR3_chr1_+_211485696_211485829_211477482_21 1486061	PLCB4_chr20_+_9353693_9353751_9353050_9360700	CHCHD4_chr3_-_14163416_14163586_14158024_14166154
NUP50_chr22_+_45566868_45567024_45564127_4556 7480	GMPR2_chr14_+_24703312_24703447_24702804_2470 4942	FAAH_chr1_+_46871709_46871750_46871466_46874130
GS1-124K5.12_chr7_- _66041741_66041916_66038537_66057243	FLNB_chr3_+_58127584_58127623_58124256_581283 76	FOXRED1_chr11_+_126144821_126144916_126143349_1261 45221
SNHG6_chr8_- _67834848_67834960_67834627_67837671	HSH2D_chr19_+_16266451_16266573_16265301_1626 8019	PPP1R12A_chr12_-_80173100_80173131_80172380_80175594

[0374]

AS事件	AS事件	AS事件
STYXL1_chr7_-_75630207_75630320_75625917_75633075	AKAP9_chr7_+_91671359_91671500_91670212_91671981	KIAA1468_chr18_+_59947006_59947089_59942706_5994759 2
GPATCH2_chr1_-_217668356_217668417_217665092_217671697	F3_chr1_-_95006127_95006622_95005924_95007092	TSC2_chr16_+_2127598_2127727_2126586_2129032
MINOS1_chr1_+_19927280_19927465_19923603_1994 9967	ALKBH6_chr19_-_36504229_36504324_36503991_36505076	SORBS1_chr10_-_97135729_97135813_97127456_97141441
MRPL55_chr1_-_228296137_228296722_228296019_228296849	SHC1_chr1_-_154945768_154945984_154941924_154946723	TTC38_chr22_+_46665038_46665186_46664488_46668231
PPP2R2D_chr10_+_133748397_133748510_133748059 _133753534	CLASP2_chr3_-_33600616_33600667_33592887_33600798	THUMPD2_chr2_-_39984387_39984508_39983100_39988470
SLC22A17_chr14_-_23817099_23817205_23816940_23817369	ZNF213-AS1_chr16_-_3182850_3182946_3182104_3184630	FAM104A_chr17_-_71223303_71223321_71205907_71228224
HS1BP3_chr2_-_20840732_20840940_20838412_20845099	CC2D2A_chr4_+_15480842_15480952_15480430_1548 2327	POSTN_chr13_-_38145505_38145595_38143958_38151889
OCIAD1_chr4_+_48833243_48833513_48833069_4883 4636	DTNB_chr2_-_25606704_25606758_25602192_25610157	BCS1L_chr2_+_219524759_219524889_219524466_21952566 1
MAP4_chr3_-_47910703_47910817_47899002_47912302	ACAA1_chr3_-_38173086_38173129_38170879_38173416	METTL26_chr16_-_685611_685774_684797_686093
CERS5_chr12_-_50538551_50538752_50537840_50560883	STX3_chr11_+_59564755_59564869_59562955_595683 27	LUC7L3_chr17_+_48814647_48814840_48814387_48817666
FAR2P2_chr2_-_131183486_131183611_131182731_131185276	EWSR1_chr22_+_29687550_29687588_29684775_2968 8125	MEMO1_chr2_-_32118310_32118390_32117203_32142994
METTL26_chr16_-_685517_685774_684797_686093	NUP88_chr17_-_5307418_5307566_5302970_5308376	RABGEF1_chr7_+_66233817_66234012_66205779_66236869
SRPK2_chr7_-_104909252_104909316_104844232_105029094	WBP1_chr2_+_74686604_74686689_74686225_746867 69	TMEM144_chr4_+_159133212_159133372_159132726_15913 3759
POLG_chr15_-_89875448_89875605_89873507_89876326	TSFM_chr12_+_58186768_58186856_58180945_58189 959	PFDN5_chr12_+_53690213_53690335_53689423_53691828
SREBF1_chr17_-_17720861_17720905_17720771_17721009	NT5C2_chr10_-_104860419_104860700_104859776_104860801	MTMR3_chr22_+_30419445_30419472_30418686_30421618
SUGP2_chr19_-_19102148_19102362_19101958_19105174	IFFO1_chr12_-_6660563_6660669_6660167_6664422	RNH1_chr11_-_504823_504996_502249_507112
MRPL55_chr1_-_228296137_228296209_228296019_228296655	DDX39B_chr6_-_31506923_31507051_31504460_31508098	SRRT_chr7_+_100478316_100478390_100473333_100478905
CAP2_chr6_+_17514079_17514185_17507543_1753949 9	DMPK_chr19_-_46274228_46274318_46273898_46274825	IFT88_chr13_+_21141808_21142136_21141395_21148518
DMKN_chr19_-_36000812_36000863_35996667_36001085	CRAT_chr9_-_131870686_131870757_131870356_131871457	SLC27A3_chr1_+_153750236_153750361_153749696_153750 636
RHOT1_chr17_+_30536368_30536464_30535328_3055 1634	PML_chr15_+_74324912_74325056_74317268_743254 96	TMEM183A_chr1_+_202986883_202987047_202985268_2029 87608

[0375]

AS事件	AS事件	AS事件
CTNND1_chr11_+_57558856_57559145_57529591_57561481	APP_chr21_-_27369674_27369731_27354790_27394155	JMJD6_chr17_-_74717344_74717438_74716580_74717879
MLKL_chr16_-_74710198_74710323_74709662_74712796	CAMK2G_chr10_-_75577966_75578653_75577312_75579289	ILF3_chr19_+_10789288_10789380_10787986_10789772
HMOX2_chr16_+_4533637_4533755_4526488_4556895	SYNE4_chr19_-_36498026_36498170_36496339_36499455	ENOSF1_chr18_-_678695_678737_675402_683245
AFMID_chr17_+_76201683_76201819_76200981_76202026	ZFX_chrX_+_24169807_24169917_24167911_24190831	CANT1_chr17_-_76996181_76996352_76994045_77001453
RP11-20I23.3_chr16_+_2577561_2577616_2571124_2577773	TOP3B_chr22_-_22325351_22325433_22324778_22326248	TPCN2_chr11_+_68847301_68847351_68846488_68848867
CDK10_chr16_+_89755659_89755732_89753205_89756960	KLK2_chr19_+_51377976_51378222_51376775_51379727	NPRL3_chr16_-_167299_167374_162774_169124
SYNE4_chr19_-_36497503_36497573_36496339_36497651	BRD8_chr5_-_137499775_137499822_137499033_137500008	EPN3_chr17_+_48613409_48613560_48610205_48613781
WDR27_chr6_-_170063658_170063745_170062520_170064261	AGTRAP_chr1_+_11805986_11806280_11805894_11807496	TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185644522_185655612
IGFLR1_chr19_-_36230610_36230989_36230527_36231924	TSPAN17_chr5_+_176078616_176078667_176074703_176079743	TAPT1_chr4_-_16172275_16172352_16168416_16175826
SLC38A11_chr2_-_165801078_165801144_165796066_165811718	ZNF223_chr19_+_44567417_44567719_44564994_44570216	ELMOD3_chr2_+_85582677_85582907_85582293_85584089
MPHOSPH8_chr13_+_20244979_20245104_20244503_20245345	NUP88_chr17_-_5321334_5321461_5320002_5322673	MICAL3_chr22_-_18367040_18367124_18354789_18368643
BCAR1_chr16_-_75271080_75271242_75269884_75276367	CLSTN1_chr1_-_9797555_9797612_9796100_9801151	WDFY3_chr4_-_85648013_85648064_85645747_85654534
THNSL2_chr2_+_88485069_88485243_88478532_88485416	PARL_chr3_-_183560085_183560235_183558428_183562018	MRPL55_chr1_-_228296655_228296722_228295570_228296849
FBXO38_chr5_+_147806775_147807285_147805264_147812986	CTBS_chr1_-_85035613_85035822_85031695_85036264	DTNB_chr2_-_25678273_25678363_25674504_25705664
MAGI3_chr1_+_114224833_114224924_114223958_114225518	CBFA2T2_chr20_+_32211578_32211660_32211102_32212569	MTIF3_chr13_-_28015153_28015214_28014586_28019224
IFT43_chr14_+_76525669_76525716_76488737_76548637	POSTN_chr13_-_38148708_38148789_38143958_38151889	SFXN2_chr10_+_104489075_104489151_104488286_104489479
CRELD1_chr3_+_9985585_9985779_9985199_9986048	PSMC5_chr17_+_61905210_61905283_61904874_61905497	DCUN1D4_chr4_+_52753288_52753410_52752804_52757925
GATSL3_chr22_-_30684694_30684765_30683549_30685373	PSMC5_chr17_+_61905033_61905283_61904874_61905497	ARL16_chr17_-_79649472_79649705_79649179_79650042
COL16A1_chr1_-_32145404_32145452_32145286_32145642	CHURC1-FNTB_chr14_+_65392724_65392798_65390844_65398855	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296849
MRPL55_chr1_-_228296137_228296722_228296022_228296849	TEAD1_chr11_+_12900435_12900447_12886447_12901254	R3HDM2_chr12_-_57686354_57686450_57677839_57689181

[0376]

AS事件	AS事件	AS事件
PLD3_chr19_+_40871459_40871492_40854675_40871624	AGA_chr4_-_178357429_178357505_178355643_178358558	KIF13A_chr6_-_177901021_177901411_177881061_177948021
SLC25A16_chr10_-_70276840_70276942_70276600_70287002	ZMYND8_chr20_-_45841286_45841370_45839542_45848908	FAM193B_chr5_-_176958953_176959201_176958522_176959443
SUN1_chr7_+_889559_889670_889240_891020	MBD1_chr18_-_47797838_47797910_47794033_47799046	BCS1L_chr2_+_219525661_219526030_219524466_219526128
PPP3CB_chr10_-_75199629_75199659_75198178_75204482	IFT43_chr14_+_76524984_76525017_76488737_76548637	SLC25A29_chr14_-_100761962_100762330_100759714_100765178
MEIS1_chr2_+_66796181_66796277_66795888_66798377	TM2D1_chr1_-_62189384_62189444_62175109_62190573	AHI1_chr6_-_135622545_135622677_135621696_135639656
ZNF213-AS1_chr16_-_3182850_3183195_3182104_3184630	ANKHD1_chr5_+_139851823_139851880_139844361_139862164	METTL26_chr16_-_684888_685063_684797_685611
HMGN1_chr21_-_40719172_40719218_40717200_40719304	CEP290_chr12_-_88448116_88448190_88447523_88449352	CRTC1_chr19_+_18854917_18854965_18853836_18856632
PBRM1_chr3_-_52588739_52588895_52584833_52595782	IGHMBP2_chr11_+_68697790_68697902_68696825_68700766	RTN2_chr19_-_45996417_45996636_45992811_45997423
TNPO2_chr19_-_12816823_12816923_12816582_12817009	UCHL5_chr1_-_192989436_192989511_192985525_192990226	GUSB_chr7_-_65435268_65435353_65432894_65439281
TAX1BP1_chr7_+_27855967_27856139_27839709_27867356	CD47_chr3_-_107768465_107768498_107766139_107770785	SUN1_chr7_+_872141_872238_856310_878434
CYP2J2_chr1_-_60370037_60370188_60366775_60370542	TIMM17B_chrX_-_48752634_48753255_48752384_48754041	NCOA5_chr20_-_44708025_44708092_44699175_44718455
ARMCX2_chrX_-_100913446_100913511_100913128_100914742	GDAP2_chr1_-_118429198_118429275_118426249_118439454	PCSK5_chr9_+_78749024_78749128_78722267_78771960
KPNA1_chr3_-_122176572_122176695_122172848_122180070	TBC1D1_chr4_+_38054726_38054846_38051519_38055819	VKORC1_chr16_-_31104632_31104803_31102663_31105877
ESYT2_chr7_-_158545471_158545534_158542414_158552176	TCF20_chr22_-_42564614_42564742_42557364_42565852	RP11-286N22.8_chr11_+_61205096_61205320_61197654_61213412
ARHGEF1_chr19_+_42410608_42410772_42410177_42410854	NPDC1_chr9_-_139935122_139935189_139934888_139935513	TERF1_chr8_+_73942570_73942630_73939287_73944276
RP4-800G7.2_chr7_+_148985521_148986548_148984867_148987028	PEX19_chr1_-_160253319_160253429_160252899_160254844	FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27215962
KCTD20_chr6_+_36411194_36411307_36410888_36437828	ADIRF_chr10_+_88729956_88730019_88728362_88730232	CEP95_chr17_+_62512840_62512946_62510476_62515438
TSEN15_chr1_+_184041290_184041328_184023997_184041960	AKAP8L_chr19_-_15509440_15509577_15508666_15510112	UQCRH_chr1_+_46775568_46775716_46769492_46775826
ZNF528-AS1_chr19_-_52900447_52900520_52899003_52900714	CCNH_chr5_-_86690221_86690301_86688721_86690860	COASY_chr17_+_40714313_40714505_40714237_40714629
ZNF691_chr1_+_43314961_43315084_43312328_43316620	SF3B1_chr2_-_198283619_198283675_198283312_198285151	ACAA1_chr3_-_38167652_38167832_38167372_38168000

[0377]

AS事件	AS事件	AS事件
ZNF83_chr19_-_53119970_53120128_53118050_53122188	COG4_chr16_-_70549770_70549943_70548412_70551528	ABHD2_chr15_+_89656955_89657055_89631794_89694907
MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296655	NACA_chr12_-_57109654_57109990_57108471_57113320	TRIQK_chr8_-_93966633_93966792_93929235_93978234
EDRF1_chr10_+_127417571_127417673_127414407_127417926	TRA2A_chr7_-_23561739_23562051_23561459_23571407	HDHD2_chr18_-_44663605_44663709_44662820_44676748
RP11-606E8.2_chr11_+_93530700_93530885_93529706_93535000	IPO9_chr1_+_201804081_201804192_201798500_201816406	ZNF428_chr19_-_44112656_44112755_44112259_44118380
GUSBP11_chr22_-_23982494_23982610_23981129_24002051	LETMD1_chr12_+_51447594_51447643_51442968_51450132	AFMID_chr17_+_76201683_76201819_76198832_76202026
OARD1_chr6_-_41037814_41037873_41035176_41038870	KCTD6_chr3_+_58479879_58480135_58477896_58484439	GPATCH8_chr17_-_42544464_42544482_42541912_42552196
MAP3K4_chr6_+_161519309_161519459_161518208_161522923	ACAD10_chr12_+_112167609_112167760_112165947_112171726	GON4L_chr1_-_155802622_155802741_155796819_155823066
TARS2_chr1_+_150464073_150464138_150463987_150464886	STAU1_chr20_-_47795658_47795781_47770608_47804652	RNF115_chr1_+_145683574_145683647_145682094_145684584
ZBTB8OS_chr1_-_33100302_33100393_33093145_33116033	RP11-73M18.2_chr14_+_104040443_104040507_104029461_104053610	PPM1K_chr4_-_89199687_89199794_89198395_89205557
DONSON_chr21_-_34955793_34955972_34954361_34956895	PKIG_chr20_+_43211225_43211372_43160619_43218437	TBCE_chr1_+_235596260_235596413_235594119_235597518
DHODH_chr16_+_72055022_72055210_72051005_72057063	SNU13_chr22_-_42078359_42078591_42076368_42084797	NFASC_chr1_+_204971723_204971876_204957934_204978684
GGCX_chr2_-_85779538_85779690_85779104_85780061	MICAL3_chr22_-_18309219_18309282_18305826_18314619	HKR1_chr19_+_37835511_37835676_37826159_37838091
ABI1_chr10_-_27060003_27060018_27059274_27065993	AFMID_chr17_+_76200736_76200822_76198832_76202026	MAPK3_chr16_-_30126915_30126966_30126029_30127956
RNFT1_chr17_-_58037428_58037529_58035805_58039900	C12orf4_chr12_-_4627939_4628046_4614546_4634419	CSNK1D_chr17_-_80207573_80208055_80207478_80209254
TTC7B_chr14_-_91069596_91069647_91059970_91077085	AFMID_chr17_+_76201520_76201599_76200981_76202026	ERBIN_chr5_+_65364704_65364848_65350779_65372143
RHOQ_chr2_+_46803699_46803795_46770951_46808066	HNMT_chr2_+_138724666_138724956_138722198_138727734	CHD1L_chr1_+_146742592_146742666_146740537_146747016
NT5C3B_chr17_-_39991839_39991934_39991524_39992110	INF2_chr14_+_105181620_105181677_105181193_105185131	NEB_chr2_-_152349866_152349959_152349008_152361991
RBPMS_chr8_+_30402010_30402141_30361953_30404808	AP2M1_chr3_+_183898432_183898438_183898039_183898636	CTD-2006C12_chr19_+_12112588_12112637_12098638_12146368
GK_chrX_+_30745582_30745669_30742298_30746848	TAF1D_chr11_-_93464315_93464382_93463878_93467790	USO1_chr4_+_76716488_76716509_76715054_76720774

[0378]

AS事件	AS事件	AS事件
DENND6B_chr22_-_50752828_50752923_50752701_50753033	LRRFIP1_chr2_+_238626404_238626452_238617273_238628165	FAM84A_chr2_+_14773709_14773952_14773061_14774067
SP140L_chr2_+_231265048_231265128_231264957_231265669	GOLIM4_chr3_-_167758573_167758657_167754782_167759179	PIGF_chr2_-_46815213_46815318_46808730_46819613
DHX58_chr17_-_40255625_40255816_40254330_40256783	PTBP2_chr1_+_97271974_97272008_97270495_97272421	IFI44_chr1_+_79126238_79126339_79125168_79128388
DLG1_chr3_-_196803456_196803556_196802741_196807921	SYNE4_chr19_-_36497503_36497573_36496339_36498026	ZNF83_chr19_-_53119970_53120094_53118050_53122188
FRG1_chr4_+_190876191_190876306_190873442_190878552	LIMS2_chr2_-_128431251_128431317_128415136_128432587	NUMB_chr14_-_73745988_73746132_73744001_73749066
TUSC3_chr8_+_15615299_15615364_15601121_15621711	SMC5_chr9_+_72961520_72961565_72959185_72961981	ENOSF1_chr18_-_691203_691276_690631_693881
WASH3P_chr15_+_102512798_102512897_102501844_102513103	PPP1R12A_chr12_-_80173118_80173131_80172380_80175594	PLA2G5_chr1_+_20416281_20416388_20412720_20417060
DGUOK_chr2_+_74173845_74174033_74154179_74185272	OSTC_chr4_+_109584388_109584462_109576813_109588402	FDPS_chr1_+_155279579_155279756_155278867_155279833
ARL16_chr17_-_79650042_79650156_79649179_79650565	ZC3H11A_chr1_+_203765420_203765729_203764922_203770702	ACOX1_chr17_-_73969705_73969866_73953647_73974614
NUP85_chr17_+_73225092_73225226_73222252_73227434	ETHE1_chr19_-_44030352_44030501_44015718_44030666	SLC35B1_chr17_-_47784704_47784806_47784430_47785437
TCOF1_chr5_+_149771106_149771358_149769586_149771519	BCS1L_chr2_+_219524759_219524889_219524466_219526481	PLSCR1_chr3_-_146246400_146246618_146243434_146251256
CYP4A11_chr1_-_47398654_47398719_47398509_47400124	MINK1_chr17_+_4762507_4762623_4736935_4781611	CMTM7_chr3_+_32490945_32491044_32483505_32493883
LETMD1_chr12_+_51445874_51445990_51442968_51450132	RHBDD1_chr2_+_227704124_227704343_227700803_227729319	RBM41_chrX_-_106356626_106356698_106332069_106358581
TDG_chr12_+_104376913_104376996_104376712_104377072	DAZAP1_chr19_+_1425876_1425959_1422395_1428840	EEF1D_chr8_-_144663455_144663876_144663324_144668388
CA11_chr19_-_49141496_49141550_49141401_49142144	PIP5K1A_chr1_+_151196846_151196882_151196755_151199795	CAPRIN2_chr12_-_30873744_30873849_30869610_30876192
PLEKHA7_chr11_-_16828690_16828771_16824842_16834659	PDCD5_chr19_+_33075860_33075917_33073138_33078158	VPS29_chr12_-_110937339_110937351_110934807_110939853
CD47_chr3_-_107770785_107770817_107766139_107776323	XIRP2_chr2_+_168099078_168108457_168098420_168110541	ADAM33_chr20_-_3652780_3652976_3652632_3653367
RPS24_chr10_+_79797722_79797740_79797062_79800372	ARL16_chr17_-_79649520_79649705_79649179_79650042	RP11-903H12.5_chr14_+_21161705_21161809_21152917_21167513
RASSF7_chr11_+_563395_563478_563317_563557	DOCK6_chr19_-_11339973_11340066_11339711_11342860	ENAH_chr1_-_225692692_225692755_225688772_225695652
SEC31A_chr4_-_83783686_83783725_83778917_83784470	PEX2_chr8_-_77900542_77900574_77896431_77912225	TXNL4A_chr18_-_77736717_77736787_77733856_77748239

[0379]

AS事件	AS事件	AS事件
RBM6_chr3_+_50012755_50012825_50000118_50085677	RAB40B_chr17_-_80654264_80654729_80622432_80656330	DST_chr6_-_56333779_56333797_56330993_56334680
AMT_chr3_-_49455599_49455661_49455406_49456403	UPP1_chr7_+_48142893_48143008_48141579_48146469	ZNF83_chr19_-_53119970_53120068_53118050_53122188
IL32_chr16_+_3115642_3115688_3115495_3115784	MEF2D_chr1_-_156446285_156446306_156445029_156446803	C1D_chr2_-_68280192_68280418_68274451_68290076
LOXL3_chr2_-_74763835_74764055_74763598_74776495	TTC7B_chr14_-_91069596_91069647_91044652_91077085	MRPL22_chr5_+_154330362_154330498_154320825_154335930
NUPL2_chr7_+_23235457_23235534_23226765_23236298	GATAD2A_chr19_+_19612777_19612852_19612225_19613139	PPFIA1_chr11_+_70197099_70197129_70196145_70200406
C1orf43_chr1_-_154186368_154186422_154185100_154186932	DGUOK_chr2_+_74177727_74177859_74174033_74185272	MPRIP_chr17_+_17067422_17071229_17064670_17075031
RABGGTB_chr1_+_76255836_76255959_76255742_76256969	UQCRH_chr1_+_46775568_46775716_46774799_46775826	TUSC3_chr8_+_15615299_15615364_15605974_15615538
TTC13_chr1_-_231071903_231072010_231069607_231090078	TTLL7_chr1_-_84414310_84414378_84412965_84415547	MRPL48_chr11_+_73554291_73554412_73536841_73555851
SEC16A_chr9_-_139339503_139339563_139338352_139340096	MOGS_chr2_-_74691622_74691849_74690513_74692022	MTHFD2L_chr4_+_75025771_75025805_75023998_75040222
RMND5B_chr5_+_177558237_177558377_177558055_177565108	SLC2A11_chr22_+_24219907_24220056_24219358_24224645	TMEM70_chr8_+_74891313_74891406_74891096_74893389
SMTN_chr22_+_31496870_31496939_31495882_31500301	VIPAS39_chr14_-_77907408_77907516_77904224_77908902	RNF7_chr3_+_141461485_141461749_141457351_141462350
PRMT1_chr19_+_50183128_50183182_50180573_50185166	FAHD2A_chr2_+_96076611_96076774_96076334_96078181	GOLGA2P7_chr15_-_84872928_84873083_84871772_84873177
LAMP2_chrX_-_119572930_119573148_119565317_119575584	PPP3CC_chr8_+_22396981_22397011_22390531_22398127	EWSR1_chr22_+_29687553_29687588_29684775_29688125
RALY_chr20_+_32619327_32619410_32581937_32659871	IVNS1ABP_chr1_-_185275616_185275757_185274775_185276145	TTLL3_chr3_+_9859328_9860604_9855029_9867483
EPB41L1_chr20_+_34797409_34797820_34785963_34800193	FANCL_chr2_-_58390163_58390209_58388773_58390568	CBR3-AS1_chr21_-_37517276_37517374_37505372_37518553
HOOK3_chr8_+_42855413_42855419_42852780_42857249	SMAD4_chr18_+_48603676_48603789_48603146_48604625	AC005154.6_chr7_-_30618621_30618744_30617707_30618846
FRRS1_chr1_-_100176910_100177088_100176505_100177660	SHROOM1_chr5_-_132163152_132163299_132161874_132166285	ABHD11_chr7_-_73152205_73152402_73152065_73152657
SEC16A_chr9_-_139339503_139339563_139338352_139341306	ABLIM3_chr5_+_148622053_148622101_148619451_148624443	HMGN3_chr6_-_79911779_79911872_79911443_79911992
AFMID_chr17_+_76201683_76201834_76198832_76202026	USP53_chr4_+_120135224_120135377_120134028_120138704	MADD_chr11_+_47348288_47348358_47346128_47350208
PQLC1_chr18_-_77693968_77694022_77679400_77703328	TMEM267_chr5_-_43476215_43476360_43454145_43483923	DHX34_chr19_+_47880171_47880246_47879817_47880356

[0380]

AS事件	AS事件	AS事件
MINOS1_chr1_+_19943751_19943830_19923603_19949967	LRRFIP1_chr2_+_238647874_238647952_238617273_238657006	STRN3_chr14_-_31398406_31398517_31381388_31404368
KIF13A_chr6_-_17771344_17771449_17765177_17772138	TJP1_chr15_-_30011980_30012220_30011342_30012561	FAM193B_chr5_-_176958953_176959201_176952206_176959443
TTLL3_chr3_+_98747879874929_98710799876364	SDCCAG3_chr9_-_139304541_139304691_139302390_139304779	MYL6_chr12_+_56553370_56553406_56552495_56553758
TMEM141_chr9_+_139686162_139686229_139685876_139686398	ECHDC2_chr1_-_53370705_53372283_53370505_53373539	ADAT1_chr16_-_75652483_75652596_75651170_75654163
DST_chr6_-_56327843_56327954_56325052_56328362	C11orf80_chr11_+_66523823_66523976_66512390_66526513	ZNF75D_chrX_-_134429693_134429965_134421778_134475692
AGBL5_chr2_+_27291915_27291962_27291612_27292440	ANXA2_chr15_-_60689456_60689537_60678285_60690069	MTA1_chr14_+_105934674_105934686_105933079_105935803
NTAN1_chr16_-_15141853_15141956_15141777_15149747	EPN3_chr17_+_48613389_48613639_48610346_48613781	GTPBP1_chr22_+_39104849_39104961_39102152_39111911
DLG1_chr3_-_196802707_196802741_196796131_196803456	SCAF8_chr6_+_155099134_155099179_155055064_155108994	D2HGDH_chr2_+_242694045_242694161_242690803_242694459
NME4_chr16_+_448207_448394_447313_448989	FLAD1_chr1_+_154962035_154962183_154961325_154962634	PTPN6_chr12_+_7060626_7060683_7055902_7060771
LUC7L_chr16_-_278331_278401_277335_279277	PXN_chr12_-_120653362_120653464_120653220_120659425	RP11-43F13.1_chr5_-_1632758_1632866_1629745_1632959
CELF1_chr11_-_47515882_47515995_47510576_47521004	SRRM2_chr16_+_2818505_2818600_2818262_2818997	RREB1_chr6_+_7240670_7240835_7232140_7246656
POLR3C_chr1_-_145597513_145597574_145597054_145598535	TPCN1_chr12_+_113726299_113726331_113726039_113726562	NR4A1_chr12_+_52446279_52446429_52437695_52448110
FUK_chr16_+_70503054_70503226_70502871_70504216	PAAF1_chr11_+_73598075_73598144_73589864_73598398	TSC2_chr16_+_2132436_2132505_2131799_2133695
DTX3_chr12_+_57999126_57999514_57998641_57999972	PSAP_chr10_-_73583644_73583653_73581764_73585593	HKR1_chr19_+_37815697_37815838_37815167_37838091
CRCP_chr7_+_65595113_65595235_65592727_65595730	LRRFIP1_chr2_+_238659842_238659914_238657967_238661951	SHMT2_chr12_+_57625263_57625343_57624783_57625495
MACF1_chr1_+_39946591_39946702_39945681_39950272	FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27212874	TMEM25_chr11_+_118404134_118404266_118403922_118404571
PREPL_chr2_-_44587757_44587815_44573529_44588518	TRAPPC2_chrX_-_13752168_13752304_13738101_13752643	CAPN7_chr3_+_15282959_15283095_15282360_15283684
SMPD4_chr2_-_130917085_130917207_130914969_130918758	SLTM_chr15_-_59191667_59192136_59191051_59193458	PTCD3_chr2_+_86352917_86353003_86352638_86354283
GIPC1_chr19_-_14603668_14603724_14591590_14606848	PDLIM7_chr5_-_176918807_176918977_176918421_176919405	SEPT6_chrX_-_118759297_118759342_118752749_118763280
CASK_chrX_-_41416284_41416353_41414888_41419031	CDK7_chr5_+_68551286_68551355_68548278_68553869	SBDSP1_chr7_+_72301271_72301393_72300362_72302181

[0381]

AS事件	AS事件	AS事件
ITGA6_chr2_+_173366499_173366629_173362828_173368818	INO80E_chr16_+_30012785_30012851_30012361_30016541	TMEM185A_chrX_-_148685652_148685736_148682143_148713225
DTNA_chr18_+_32464691_32464740_32462165_32470263	NOD1_chr7_-_30477188_30477272_30469073_30485756	WIZ_chr19_-_15541822_15541993_15538344_15543244
CD74_chr5_-_149782683_149782875_149782188_149784242	LPAR2_chr19_-_19738562_19738778_19738093_19738900	MYEF2_chr15_-_48459545_48459598_48458325_48460827
CHORDC1_chr11_-_89939915_89939978_89939440_89943703	ZZEF1_chr17_-_3959509_3959639_3957489_3961287	CLK3_chr15_+_74914460_74914557_74912566_74914834
ATP2B4_chr1_+_203702350_203702528_203696699_203708673	BCAR1_chr16_-_75298248_75298499_75276988_75299722	SYNE1_chr6_-_152621775_152621916_152615262_152623003
CAR52_chr13_-_111296411_111296529_111294868_111296731	KXD1_chr19_+_18671229_18671360_18668724_18672845	ATP11C_chrX_-_138813809_138813914_138811121_138820074
GGA1_chr22_+_38021803_38021956_38019640_38025468	TM2D1_chr1_-_62152463_62152593_62149218_62160368	NADK_chr1_-_1688217_1688321_1688047_1688619
LRRC37B_chr17_+_30372718_30372837_30362658_30374779	TIAL1_chr10_-_121339982_121340050_121339522_121341433	RNF10_chr12_+_121008993_121009094_121004783_121013433
CENPX_chr17_-_79977516_79977570_79977257_79977733	ACLY_chr17_-_40052872_40052902_40049427_40054001	SRSF3_chr6_+_36567597_36568053_36566760_36568928
ZSCAN25_chr7_+_99216147_99216274_99214639_99217183	GLT8D1_chr3_-_52738739_52738968_52734512_52739462	MAPK10_chr4_-_87019676_87020438_86989108_87022204
CD151_chr11_+_834529_834745_833022_836062	SIRT2_chr19_-_39384458_39384507_39380784_39390145	NME6_chr3_-_48337608_48337726_48336725_48338216
NOL3_chr16_+_67207910_67207949_67204477_67208064	HGD_chr3_-_120365113_120365213_120360540_120365819	ST7_chr7_+_116774177_116774246_116772014_116776134
CD47_chr3_-_107769424_107769449_107766139_107770785	RP11-529K1.3_chr16_+_70346511_70346560_70333257_70349871	DCAF6_chr1_+_168007608_168007726_167974031_168012262
NEB_chr2_-_152359862_152359955_152349008_152361991	KHK_chr2_+_27317344_27317479_27315316_27317667	HRAS_chr11_-_533276_533358_532755_533452
RABGEF1_chr7_+_66204982_66205779_66177211_66236869	PLXDC1_chr17_-_37235754_37235781_37235417_37239711	RHBDF1_chr16_-_109296_109347_109091_109416
MTO1_chr6_+_74181182_74181280_74176329_74183087	R3HDM2_chr12_-_57682791_57682823_57677839_57689181	PDLIM7_chr5_-_176918807_176918926_176918421_176919405
ASL_chr7_+_65546789_65546984_65541080_65547354	BCLAF1_chr6_-_136588166_136588313_136582615_136589299	CNNM2_chr10_+_104831530_104831596_104828479_104835842
EAF2_chr3_+_121573533_121573670_121563394_121575857	NFYA_chr6_+_41048549_41048636_41046903_41051784	DPY19L3_chr19_+_32958379_32958532_32955690_32959636
PSMA4_chr15_+_78834917_78834987_78834561_78836531	SVIL_chr10_-_29820930_29821101_29820217_29839525	ABCA5_chr17_-_67247887_67248007_67246762_67249713
TBCE_chr1_+_235564817_235564902_235543464_235577747	TARSL2_chr15_-_102239533_102239638_102226265_102241288	DDR1_chr6_+_30852314_30852487_30850760_30856464

[0382]

AS事件	AS事件	AS事件
COCH_chr14_+_31354115_31354247_31353862_31354599	TRMO_chr9_-_100673199_100675257_100672898_100675682	PDK1_chr2_+_173433468_173433545_173431661_173435453
SRSF2_chr17_-_74731853_74731957_74731240_74732235	SUPT20H_chr13_-_37599456_37599574_37598579_37600340	MGST2_chr4_+_140608813_140608894_140599796_140624608
C2CD5_chr12_-_22612425_22612476_22610095_22622642	GOLGA2_chr9_-_131035063_131035144_131030803_131036128	DHX9_chr1_+_182824711_182824848_182823313_182825666
CAMKK2_chr12_-_121682375_121682418_121678672_121682942	VRK3_chr19_-_50512492_50512546_50511083_50519280	GMIP_chr19_-_19745315_19745512_19744999_19745600
DGUOK_chr2_+_74177753_74177859_74174033_74185272	CLCC1_chr1_-_109504930_109505091_109493070_109505982	PILRB_chr7_+_99951517_99951635_99951106_99952765
TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185643414_185655612	SPIN1_chr9_+_91033764_91033866_91003453_91041296	TSPAN4_chr11_+_862549_862741_850367_864436
ZCCHC6_chr9_-_88941285_88941406_88940429_88943254	OAZ3_chr1_+_151740620_151740709_151739775_151742647	SLC12A4_chr16_-_67984556_67984614_67984396_67985042
PKD1_chr16_-_2163041_2163060_2162964_2163161	BYSL_chr6_+_41897869_41898008_41895274_41898372	EPB41_chr1_+_29386933_29386996_29379824_29391493
HNRNPM_chr19_+_8527412_8527465_8520458_8528380	RELL2_chr5_+_141018521_141018588_141018427_141019030	STAM_chr10_+_17726830_17726926_17702547_17730025
ATR_chr3_-_142169307_142169444_142168444_142171969	PKP4_chr2_+_159535092_159535166_159530512_159536940	ENTPD6_chr20_+_25187711_25188033_25176503_25190484
CYP20A1_chr2_+_204137392_204137471_204131404_204143295	NGLY1_chr3_-_25761620_25761682_25761126_25770623	EDEM1_chr3_+_5251859_5251933_5249948_5252804
FAM193B_chr5_-_176958953_176959132_176952206_176959443	TMX2_chr11_+_57505307_57505498_57505140_57505825	ATL1_chr14_+_51096712_51096727_51095180_51098946
GATSL3_chr22_-_30682251_30682365_30682087_30682813	TIA1_chr2_-_70455475_70455594_70454954_70456190	CD46_chr1_+_207963597_207963690_207959027_207966863
ENOSF1_chr18_-_697239_697355_694334_706469	NSUN5P1_chr7_+_75042066_75042210_75039743_75044162	PIGP_chr21_-_38444444_38444610_38441924_38444733
CENPS_chr1_+_10493898_10494022_10491458_10500403	FUS_chr16_+_31198122_31198157_31196500_31199645	FKRP_chr19_+_47251771_47251922_47251345_47258668
PMF1_chr1_+_156195347_156195459_156182967_156202110	CC2D2A_chr4_+_15480846_15480952_15480430_15482327	PTS_chr11_+_112100930_112100953_112099396_112101348
HACL1_chr3_-_15626754_15626849_15624496_15631046	SELENOP_chr5_-_42809861_42809890_42804875_42811937	C17orf62_chr17_-_80407049_80407168_80403836_80408575
CD27-AS1_chr12_-_6559506_6560146_6557903_6560634	ADAM33_chr20_-_3652780_3652976_3652632_3653183	FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512118_95512770
TMEM136_chr11_+_120198149_120198349_120196077_120200685	GIGYF2_chr2_+_233565294_233565364_233562102_233599864	TMEM159_chr16_+_21172298_21172329_21170067_21172405
CHTOP_chr1_+_153614721_153614905_153610924_153617539	TBC1D17_chr19_+_50382579_50382761_50381829_50383535	INO80E_chr16_+_30015888_30015978_30012851_30016541

[0383]

AS事件	AS事件	AS事件
SARAF_chr8_-_29931392_29931544_29927575_29940362	FIP1L1_chr4_+_54306748_54306775_54294350_54308819	FNBP1_chr9_-_132678244_132678259_132671278_132687238
SMTN_chr22_+_31492983_31493046_31491595_31493254	TMEM141_chr9_+_139686077_139686229_139685876_139686398	IFT20_chr17_-_26659171_26659408_26659013_26662365
CRAT_chr9_-_131871041_131871182_131870356_131871457	IQSEC1_chr3_-_12944272_12944322_12943022_12949848	MARK3_chr14_+_103966492_103966537_103946827_103969218
PLXNB2_chr22_-_50733154_50733207_50729026_50745981	WDR90_chr16_+_705028_705147_703803_705306	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96061543_96070609
ATG4B_chr2_+_242592721_242592784_242590750_242592926	SLC20A2_chr8_-_42390314_42390478_42330172_42396680	CCDC18-AS1_chr1_-_93804712_93804831_93791452_93804913
TCERG1_chr5_+_145889629_145889723_145888808_145890003	TINAGL1_chr1_+_32042734_32043059_32042196_32044804	RSRC2_chr12_-_123005050_123005128_123003598_123005931
MPP3_chr17_-_41894044_41894065_41893447_41895413	NSRP1_chr17_+_28483557_28483680_28445191_28499559	FXYD3_chr19_+_35610071_35610155_35607263_35611981
YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30369928_30381484	SRSF4_chr1_-_29486375_29486570_29485998_29486886	PRPSAP2_chr17_+_18770569_18770647_18769265_18775895
TMEM184B_chr22_-_38642790_38642891_38642106_38643775	PPP2R3C_chr14_-_35585815_35585943_35579835_35591107	ABCD4_chr14_-_74759856_74759982_74759572_74761850
CHD1L_chr1_+_146742592_146742666_146740537_146743831	LMBR1L_chr12_-_49500327_49500529_49499740_49500743	UBE2F_chr2_+_238925174_238925275_238903451_238933982
ARNT_chr1_-_150814899_150814944_150812130_150818738	POT1_chr7_-_124469307_124469396_124467359_124475332	TARBP1_chr1_-_234536598_234536694_234534299_234536926
INTS3_chr1_+_153733495_153733585_153733394_153734045	RAB40C_chr16_+_668199_668260_640433_675431	TRA2A_chr7_-_23561972_23562051_23561459_23571407
LIPF_chr10_+_90425235_90425316_90424248_90427043	FBXL6_chr8_-_145581116_145581162_145580781_145581287	ZNF790-AS1_chr19_+_37314632_37314723_37292835_37318551
RP11-216L13.19_chr9_+_139703706_139703881_139702778_139704139	TMEM8B_chr9_+_35834457_35834647_35829952_35841130	GCFC2_chr2_-_75907318_75907440_75900646_75914952
CCDC25_chr8_-_27606011_27606115_27605796_27610028	UBE2V1_chr20_-_48713019_48713357_48700791_48729643	MINK1_chr17_+_4795696_4795807_4795529_4795950
PI4KB_chr1_-_151282686_151282731_151280277_151288048	G6PC3_chr17_+_42152336_42152455_42152138_42152677	PXN_chr12_-_120654075_120654384_120653464_120659425
PDCD10_chr3_-_167443188_167443261_167438061_167452001	SCARB1_chr12_-_125267228_125267357_125263132_125270902	FXYD3_chr19_+_35610071_35610155_35607263_35610266
SLC37A4_chr11_-_118897215_118897398_118896790_118897646	RPARP-AS1_chr10_+_104211846_104211944_104210117_104215093	PLCB4_chr20_+_9353693_9353751_9351942_9360700
C2CD5_chr12_-_22611417_22611489_22610095_22622642	ANKRD49_chr11_+_94231067_94231130_94230117_94231236	ENOSF1_chr18_-_677742_677872_675402_683245

[0384]

AS事件	AS事件	AS事件
IP6K2_chr3_-_48732134_48732257_48731673_48732522	PAK4_chr19_+_39658869_39658952_39616559_39660171	FAM114A2_chr5_-_153390800_153390880_153382529_153405958
FAM193B_chr5_-_176980168_176980351_176966148_176981249	CDK10_chr16_+_89755659_89755714_89753167_89756960	ZC3H11A_chr1_+_203765420_203765624_203764922_203770702
PTPRS_chr19_-_5216730_5216778_5215606_5218430	SVIL_chr10_-_29821457_29822387_29820217_29839525	ACOT8_chr20_-_44482561_44482618_44477314_44485826
ST7_chr7_+_116738666_116738869_116593745_116739815	RBPMS_chr8_+_30407016_30407102_30361953_30416403	SNRNP70_chr19_+_49605370_49606844_49604728_49607890
THTPA_chr14_+_24025951_24026513_24025552_24027903	PROC_chr2_+_128180609_128180747_128180517_128180849	MED17_chr11_+_93527415_93527605_93527201_93528073
PELO_chr5_+_52095718_52096954_52084248_52097242	ZNF506_chr19_-_19904642_19906469_19903293_19916839	CBY1_chr22_+_39052960_39053148_39052755_39061550
PRPF3_chr1_+_150300015_150300111_150298339_150300778	ADSL_chr22_+_40749076_40749121_40746039_40754867	CARS2_chr13_-_111302983_111303447_111299586_111315797
RPS24_chr10_+_79799958_79799983_79797062_79800372	ZNF585A_chr19_-_37656496_37656598_37647257_37660740	DDB2_chr11_+_47256307_47256485_47256223_47256820
ENOSF1_chr18_-_677344_677444_675402_683245	PASK_chr2_-_242047881_242048222_242047715_242051654	RFC2_chr7_-_73660991_73661093_73657576_73663341
MANBAL_chr20_+_35925698_35925937_35918089_35927165	TARBP1_chr1_-_234536598_234536694_234529583_234536926	LYPLAL1_chr1_+_219366471_219366593_219352588_219383873
CAMK2D_chr4_-_114424091_114424133_114421667_114430793	MAATS1_chr3_+_119452210_119452353_119451323_119456212	MRPL10_chr17_-_45906504_45906602_45906036_45908825
VPS54_chr2_-_64140958_64141059_64140444_64141315	DYRK4_chr12_+_4716492_4716553_4714252_4719320	ECHDC2_chr1_-_53363108_53363156_53362269_53364845
VEGFA_chr6_+_43748468_43748540_43746655_43749692	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23571407	WNK2_chr9_+_96062332_96062431_96061543_96070609
UAP1_chr1_+_162562524_162562572_162560301_162567581	TRMT11_chr6_+_126327987_126328100_126320759_126329537	TCTN1_chr12_+_111072474_111072584_111070364_111074285
KCNMA1_chr10_-_78772276_78772315_78771801_78778770	PLEKHM2_chr1_+_16047823_16047883_16046415_16051811	SEPT6_chrX_-_118759297_118759342_118750705_118763280
ITGB3BP_chr1_-_63913235_63913285_63906774_63919588	MTRF1L_chr6_-_153312319_153312456_153311230_153313991	PNISR_chr6_-_99864224_99864304_99862566_99873090
IQCB1_chr3_-_121514303_121514413_121509062_121526190	GCFC2_chr2_-_75919102_75919226_75917845_75921366	AHI1_chr6_-_135623849_135623955_135621696_135639656
RAB40C_chr16_+_646316_646448_640433_667207	RHOU_chr1_+_228873419_228873478_228871751_228879031	FAM13A_chr4_-_89658622_89658706_89653349_89660180
MYO6_chr6_+_76608089_76608128_76602407_76617321	SYNE4_chr19_-_36497651_36497846_36496339_36499455	RAB25_chr1_+_156035701_156035897_156031234_156038060
SMARCD1_chr12_+_50481145_50481268_50480661_50482303	IP6K2_chr3_-_48752821_48752960_48732854_48754589	ZMYM4_chr1_+_35827219_35827390_35791006_35835629

[0385]

AS事件	AS事件	AS事件
LSM14A_chr19_+_34717312_34717369_34712643_34718269	C9orf3_chr9_+_97848211_97848401_97843062_97848963	NDUFAF6_chr8_+_96048529_96048722_96047804_96053797
CCNB1IP1_chr14_-_20783643_20783777_20781960_20784385	ATP9B_chr18_+_76973961_76974038_76967012_77013380	ALOX15B_chr17_+_7950611_7950697_7950394_7951062
ARMC6_chr19_+_19144939_19145047_19144739_19153519	SENP5_chr3_+_196654666_196654750_196650422_196656503	TMCC1_chr3_-_129599151_129599402_129551669_129612336
APLP2_chr11_+_130007150_130007186_130005610_130010292	SARAF_chr8_-_29931392_29931567_29927575_29940362	ABHD11_chr7_-_73152205_73152472_73152065_73152657
NDUFAF6_chr8_+_96048598_96048722_96047804_96053797	PPT2-EGFL8_chr6_+_32132355_32132434_32130399_32134274	MBNL2_chr13_+_98018712_98018807_98009889_98043575
LINC01578_chr15_+_93426814_93426849_93426416_93428744	UIMC1_chr5_-_176395555_176396292_176385155_176396601	CTBP2_chr10_-_126799558_126799662_126692061_126848887
RPLP0_chr12_-_120636356_120636434_120635265_120636656	CANT1_chr17_-_77001453_77001563_76994045_77005745	ZRANB2_chr1_-_71531360_71531435_71530820_71532458
TCTN1_chr12_+_111082771_111082934_111078322_111085015	SYNE4_chr19_-_36497651_36497846_36496339_36498026	NFIX_chr19_+_13189426_13189549_13186485_13192493
DGUOK_chr2_+_74177711_74177859_74154179_74184251	ZNF707_chr8_+_144770831_144771471_144766712_144772226	R3HDM2_chr12_-_57699422_57699446_57697000_57704046
DYSF_chr2_+_71740369_71740462_71739051_71740845	CLK1_chr2_-_201724847_201724938_201724469_201725960	OSER1-AS1_chr20_+_42843527_42843643_42839996_42853460
UBE3A_chr15_-_25652213_25652359_25650649_25654234	NUP50_chr22_+_45566868_45567033_45564127_45567480	SMPDL3A_chr6_+_123122454_123122551_123118113_123126053
MIS12_chr17_+_5391515_5391909_5390004_5392142	TBC1D1_chr4_+_38054726_38054846_38053681_38055819	GOLGA2P7_chr15_-_84873982_84874071_84873727_84898653
PAOX_chr10_+_135197463_135197716_135195163_135202459	ANAPC15_chr11_-_71822487_71822542_71822332_71823695	COL16A1_chr1_-_32136156_32136247_32134456_32137215
ADCK1_chr14_+_78294196_78294314_78288861_78325418	ITGAE_chr17_-_3626581_3626677_3623696_3626981	SSFA2_chr2_+_182785323_182785389_182784173_182786674
XAF1_chr17_+_6665204_6665356_6663920_6665473	SEPT2_chr2_+_242256913_242257014_242255397_242265407	TRPM4_chr19_+_49684605_49684718_49675365_49685834
MAPT_chr17_+_44067243_44067441_44064461_44068825	ZNF239_chr10_-_44063346_44063469_44053619_44069987	TTC27_chr2_+_33036090_33036288_33012216_33042523
SPTAN1_chr9_+_131391403_131391466_131390221_131392599	HADHB_chr2_+_26477114_26477186_26467858_26486247	GLI4_chr8_+_144351529_144351690_144349654_144356873
HDAC6_chrX_+_48676626_48676819_48676516_48681029	ANKRD10_chr13_-_111552876_111553008_111545610_111558379	PRUNE2_chr9_-_79239938_79239974_79234303_79244107
SERHL2_chr22_+_42959394_42959487_42956271_42967126	SNHG5_chr6_-_86387512_86387593_86387210_86387671	FAM131A_chr3_+_184056174_184056317_184055159_184055511
SERPINA1_chr14_-_94854896_94854997_94849578_94856793	DMTN_chr8_+_21938315_21938381_21938136_21938623	MRRF_chr9_+_125048317_125048445_125047566_125054027

[0386]

AS事件	AS事件	AS事件
BIRC5_chr17_+_76212744_76212862_76210870_76219545	ADCY6_chr12_-_49168739_49168837_49167881_49169085	RPS6KB2_chr11_+_67199823_67199963_67198986_67200070
VPS33B_chr15_-_91560192_91560254_91557663_91565383	TTN_chr2_-_179514280_179514358_179510757_179514543	ZNF431_chr19_+_21333881_21334001_21326446_21349137

表 1b: Myc AS CL

AS事件	AS事件	AS事件
RP11-111H13.1_chr2_+_99938413_99938491_99937728_99938971	LRR1_chr14_+_50070269_50070336_50069186_50080973	KLHL8_chr4_-_88106402_88106951_88104541_88141569
CYP3A5_chr7_-_99269393_99269501_99264688_99270202	ANKRD18DP_chr3_-_197792623_197792677_197790659_197803666	ERMP1_chr9_-_5805610_5805785_5801328_5810010
SLC25A3_chr12_+_98989210_98989439_98987913_98991633	FBXL19_chr16_+_30939787_30939951_30939284_30941393	RNASEH1-AS1_chr2_+_3607037_3607319_3606588_3608906
WNK2_chr9_+_96061351_96061543_96060349_96070609	PRSS16_chr6_+_27219528_27219819_27219043_27220586	AKTIP_chr16_-_53536611_53536956_53534241_53537058
TP53INP1_chr8_-_95944297_95944335_95942956_95952087	VEZT_chr12_+_95692637_95692719_95690034_95693940	DAZAP1_chr19_+_1425876_1425959_1422395_1428840
FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512121_95512770	SLC25A12_chr2_-_172644080_172644171_172641985_172644298	PPP1R7_chr2_+_242092890_242093019_242089123_242097221
SETD5_chr3_+_9471510_9471735_9470693_9475528	R3HDM2_chr12_-_57686354_57686432_57682823_57689181	COX20_chr1_+_245005245_245005360_244999058_245005496
CHD2_chr15_+_93541378_93541491_93540633_93541728	PLA2G12A_chr4_-_110639838_110639915_110638869_110650757	PEX2_chr8_-_77900542_77900574_77896431_77912225
TAF1D_chr11_-_93469306_93469470_93466563_93470229	EEF1D_chr8_-_144672777_144672908_144672251_144678257	RNF219_chr13_-_79218996_79219132_79216348_79233183
TAF1D_chr11_-_93467790_93467826_93466563_93468128	SLC27A5_chr19_-_59010151_59010282_59010058_59010489	NOP14-AS1_chr4_+_2940419_2940519_2939869_2948599
TAF1D_chr11_-_93466515_93466585_93463878_93467790	PNPLA8_chr7_-_108128388_108128397_108119823_108131853	TMEM39A_chr3_-_119176864_119176930_119171377_119180808
PPP4R3A_chr14_-_91932604_91932760_91931763_91937180	MPDU1_chr17_+_7489012_7489115_7487283_7489263	UPF3B_chrX_-_118974556_118974647_118972490_118975038
ZNF644_chr1_-_91403041_91403647_91383711_91447866	CEP135_chr4_+_56840911_56841135_56837574_56846308	AKT2_chr19_-_40788123_40788351_40771258_40788614
EFCAB11_chr14_-_90390856_90391021_90263668_90397884	MIR22HG_chr17_-_1617664_1617747_1617308_1619423	GRAMD1B_chr11_+_123465442_123465546_123464874_123466649

[0387]

AS事件	AS事件	AS事件
KLHL17_chr1_+_898716_898884_898633_899299	PBRM1_chr3_-_52588739_52588895_52584833_52595782	APOPT1_chr14_+_104040443_104040507_104029716_104053610
ANKRD11_chr16_-_89358088_89358185_89357591_89371613	C21orf33_chr21_+_45560131_45560224_45557178_45563086	PTK2_chr8_-_141935759_141935848_141900868_142010978
IIERC6_chr4_+_89304336_89304532_89300272_89306650	VTI1A_chr10_+_114208139_114208247_114207225_114208639	PLEKHG4B_chr5_+_179665_179869_174213_181628
IIERC6_chr4_+_89304383_89304532_89300272_89306650	MTA1_chr14_+_105915695_105915746_105911848_105916394	TRPM2-AS_chr21_-_45843258_45843364_45834827_45845032
HERC6_chr4_+_89304372_89304532_89300272_89306650	ASXL1_chr20_+_31017703_31017856_31017234_31019123	SDCCAG8_chr1_+_243456392_243456521_243449699_243468014
ZNF778_chr16_+_89291126_89291210_89288591_89291962	CABIN1_chr22_+_24447286_24447436_24445682_24451335	CCDC90B_chr11_-_82989768_82989872_82985783_82991183
PMM2_chr16_+_8904935_8905035_8900264_8905494	HSCB_chr22_+_29139869_29139966_29138319_29147228	RUFY2_chr10_-_70164427_70164601_70161494_70166942
METTL22_chr16_+_8738413_8738582_8736422_8739964	ESYT2_chr7_-_158545471_158545534_158542414_158552176	DCUN1D2_chr13_-_114128438_114128569_114115451_114144981
MAPK10_chr4_-_87019676_87020438_86989108_87022204	IL6R_chr1_+_154408444_154408586_154407632_154417522	USP53_chr4_+_120135224_120135377_120134028_120138704
MTHFSD_chr16_-_86585578_86585752_86582183_86588250	TPP2_chr13_+_103320107_103320233_103317286_103326632	EVA1C_chr21_+_33825619_33825816_33785321_33840003
ME3_chr11_-_86168407_86168801_86161440_86176132	PLEKHG1_chr6_+_150959215_150959261_150921153_150971863	SNHG14_chr15_+_25301629_25301769_25299114_25304301
SH2D6_chr2_+_85663588_85663717_85662246_85663959	ZNF397_chr18_+_32825225_32825315_32823257_32834195	CEP162_chr6_-_84936054_84936170_84930889_84937297
SH2D6_chr2_+_85663588_85663717_85662947_85663959	NSUN5P1_chr7_+_75039888_75040009_75039743_75042066	TTPAL_chr20_+_43107263_43107287_43104631_43108624
ELMOD3_chr2_+_85614220_85614348_85604597_85616829	COL9A3_chr20_+_61467538_61467685_61467305_61467829	RP11-284E5.1_chr2_-_191491214_191491549_191481844_191512945
CEP162_chr6_-_84928820_84928932_84925640_84930774	MYCBP2_chr13_-_77700452_77700677_77699603_77713330	ZC3H11A_chr1_+_203765578_203765729_203764903_203786053
COQ2_chr4_-_84188242_84188361_84185516_84188738	TNKS_chr8_+_9588399_9588545_9584230_9592374	NOXRED1_chr14_-_77880276_77880470_77873988_77889077
NARF_chr17_+_80436446_80436543_80426772_80436675	MACC1_chr7_-_20238147_20238293_20204022_20256921	TLE4_chr9_+_82242288_82242363_82227633_82267507
HEXDC_chr17_+_80398348_80398489_80398210_80398872	PIAS1_chr15_+_68481540_68481608_68480569_68482830	TLE4_chr9_+_82242288_82242363_82227633_82267504
RPS24_chr10_+_79799961_79799983_79797062_79800372	EDRF1_chr10_+_127417571_127417673_127414407_127417926	ENKD1_chr16_-_67697559_67697723_67697459_67697839
SLC25A10_chr17_+_79680291_79680536_79679549_79681982	STAP2_chr19_-_4324451_4324664_4324194_4325212	FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27212874

[0388]

AS事件	AS事件	AS事件
SGSH_chr17_-_78188413_78188564_78188127_78190830	STK39_chr2_-_168921828_168921891_168920080_168931491	DNAJC14_chr12_-_56223272_56223420_56222498_56224479
RABGGTB_chr1_+_76255636_76255959_76253289_76256969	ARPC4-TTLL3_chr3_+_9859328_9859443_9855029_9867483	SRRM2_chr16_+_2806334_2806607_2802847_2807472
SYNGR2_chr17_+_76167590_76167730_76167135_76167819	HCG18_chr6_-_30282045_30282259_30264014_30293785	VARS_chr6_-_31751990_31752085_31750963_31752170
JMJD6_chr17_-_74717344_74717433_74716580_74717879	MINDY1_chr1_-_150974640_150974799_150974258_150978787	TBL1X_chrX_+_9621584_9621729_9608400_9622254
JMJD6_chr17_-_74717344_74717438_74716580_74717879	ARTN_chr1_+_44401764_44401903_44401388_44401973	WASHC5_chr8_-_126095954_126096018_126095500_126103856
RECQL5_chr17_-_73646596_73646798_73627748_73647265	PLCB2_chr15_-_40583218_40583384_40583038_40583465	SH2D6_chr2_+_85659021_85659082_85658391_85660693
PMFBP1_chr16_-_72188109_72188358_72174481_72198662	TNFSF12-TNFSF13_chr17_+_7463162_7463210_7463019_7463365	UGT8_chr4_+_115540578_115540681_115520130_115544034
RNF121_chr11_+_71698049_71698157_71693961_71701642	ATP2A3_chr17_-_3831274_3831332_3828735_3831520	TANK_chr2_+_162080430_162080502_162061304_162081141
RNF121_chr11_+_71673197_71673335_71671937_71693806	RP5-1120P11.1_chr6_-_43968327_43968452_43967245_43968779	FAM92A_chr8_+_94736737_94736823_94722103_94738621
ZRANB2_chr1_-_71531360_71531435_71530820_71532458	HPS4_chr22_-_26862016_26862070_26861517_26862191	PAQR5_chr15_+_69677015_69677221_69672349_69689806
SRSF11_chr1_+_70697541_70697658_70694238_70697950	MTERF4_chr2_-_242033691_242033847_242029459_242036657	TM2D1_chr1_-_62152463_62152593_62149218_62160368
SLC25A16_chr10_-_70253205_70253327_70252955_70263388	GK_chrX_+_30745582_30745669_30742298_30746848	TIAL1_chr10_-_121339982_121340050_121339522_121341433
DNA2_chr10_-_70230245_70230369_70229920_70231547	TNS1_chr2_-_218677937_218678027_218677168_218678407	BIN1_chr2_-_127815048_127815177_127808488_127816586
MCRIP2_chr16_+_696471_696608_692249_697416	PAQR6_chr1_-_156215325_156215452_156215029_156215572	SCAMP4_chr19_+_1918887_1918989_1918282_1923068
NFATC3_chr16_+_68248231_68248335_68225678_68260252	TBC1D7_chr6_-_13325325_13325406_13321327_13327018	ABHD5_chr3_+_43759162_43759349_43756550_43759934
TSNAXIP1_chr16_+_67858485_67858682_67855128_67859039	LINC00630_chrX_+_102094728_102094791_102082072_102100784	DUOX1_chr15_+_45440101_45440195_45439856_45440469
ING4_chr12_-_6764803_6765079_6762216_6765892	IMPDH1_chr7_-_128045820_128045919_128043808_128049809	ADGRF1_chr6_-_46984352_46984504_46982580_46988466
FHOD1_chr16_-_67270313_67270337_67268375_67270459	LRIF1_chr1_-_111493909_111495437_111492745_111506242	SCART1_chr10_+_135304725_135304823_135280857_135311332
TMEM134_chr11_-_67232526_67232738_67232327_67234782	ARL16_chr17_-_79650042_79650156_79649179_79650565	CMTM7_chr3_+_32490945_32491044_32483505_32493883
HSF4_chr16_+_67201363_67201502_67201125_67201726	TCOF1_chr5_+_149771106_149771358_149769586_149771519	TMBIM6_chr12_+_50138195_50138325_50135898_50146246

[0389]

AS事件	AS事件	AS事件
FAM20A_chr17_-_66586264_66586490_66551884_66596403	WASF1_chr6_-_110499800_110499945_110448832_110500641	SLC28A3_chr9_-_86928273_86928369_86924629_86955488
C17orf58_chr17_-_65989016_65989351_65988219_65989539	RHBDL3_chr17_+_30611677_30611836_30594944_30615810	KAT5_chr11_+_65480818_65480974_65480529_65481063
AGPAT5_chr8_+_6588231_6588347_6566408_6612571	KIF13A_chr6_-_17794479_17794626_17788106_17794802	DOCK9_chr13_-_99478125_99478194_99476758_99479083
SREK1_chr5_+_65454636_65454760_65449424_65455046	HTR3C_chr3_+_183773099_183773144_183770935_183774662	AC138969.4_chr16_+_16425710_16425837_16425620_16427503
SREK1_chr5_+_65451892_65454760_65449424_65455046	CD47_chr3_-_107770785_107770817_107766139_107776323	KIAA0895_chr7_-_36396510_36397199_36375906_36406524
CDH19_chr18_-_64176231_64176455_64172539_64178804	WDR11_chr10_+_122612035_122612147_122611039_122618154	TBCE_chr1_+_235582787_235582876_235577933_235590454
CDH19_chr18_-_64176231_64176483_64172539_64178804	UROS_chr10_-_127477851_127478097_127477574_127483448	TIA1_chr2_-_70455475_70455594_70454954_70456190
USP3_chr15_+_63826001_63826117_63824906_63845913	ATP13A3_chr3_-_194132927_194133017_194126845_194134487	KIAA1468_chr18_+_59931961_59932085_59931378_59933933
USP3_chr15_+_63826001_63826117_63824906_63829223	INTS11_chr1_-_1258560_1258667_1250998_1259960	ZNF83_chr19_-_53119970_53120068_53118050_53122188
USP3_chr15_+_63821212_63821365_63797029_63829223	MED15_chr22_+_20929399_20929519_20922918_20936897	PRPF38B_chr1_+_109236211_109236264_109235489_109238323
USP3_chr15_+_63821212_63821365_63797029_63824845	CELF6_chr15_-_72608185_72608268_72597135_72611953	UTAT33_chr2_-_105714656_105714720_105713856_105719293
SMURF2_chr17_-_62590108_62590222_62589691_62594499	PPM1K_chr4_-_89199295_89199794_89198395_89205557	MFSD6_chr2_+_191298052_191298118_191280139_191300702
IRF7_chr11_-_613950_614037_613865_614475	EPB41L1_chr20_+_34797409_34797820_34785963_34800193	FIP1L1_chr4_+_54306748_54306775_54294350_54308819
SLCO4A1_chr20_+_61299363_61299536_61299262_61299828	CCDC169_chr13_-_36869914_36869994_36857839_36871773	CPNE5_chr6_-_36720810_36720872_36716044_36724021
UBXN2B_chr8_+_59347416_59347507_59347063_59352191	FER1L5_chr2_+_97312800_97312892_97312190_97315359	LCMT1_chr16_+_25162874_25162936_25151568_25175918
VRK2_chr2_+_58381888_58381937_58373609_58386483	BLOC1S6_chr15_+_45890077_45890089_45879723_45895297	RAPGEF1_chr9_-_134525515_134525629_134518804_134526196
CTDSP2_chr12_-_58220778_58220906_58220185_58221334	ANKRD6_chr6_+_90331640_90331745_90315824_90333128	ETV4_chr17_-_41610041_41610307_41607549_41610554
TMX2_chr11_+_57505384_57505498_57505140_57505825	RERE_chr1_-_8674619_8674745_8617582_8684368	CANT1_chr17_-_77001453_77001563_76994368_77005745
MYL6_chr12_+_56554409_56554454_56554104_56555170	KIF13A_chr6_-_17771344_17771449_17765177_17772138	ZNF345_chr19_+_37367686_37367778_37342806_37383719
PSPH_chr7_-_56087292_56087501_56085072_56088765	ERMAP_chr1_+_43296114_43296204_43291409_43300708	KCNMB2-AS1_chr3_-_178577276_178577411_178559404_178578081

[0390]

AS事件	AS事件	AS事件
PSPH_chr7_-_56087292_56087427_56085072_56088765	LRRC8B_chr1_+_90015473_90015530_89990581_9002426 9	LINC02014_chr3_- _129810619_129810710_129809963_129812990
RBM38_chr20_+_55967452_55967548_55966851_5596770 9	NTAN1_chr16_- _15141853_15141956_15141777_15149747	SLC50A1_chr1_+_155110036_155110198_155108852_15 5110454
USP24_chr1_-_55617584_55617648_55614243_55619542	TPRA1_chr3_- _127294591_127294652_127294348_127294782	RP11-977G19.10_chr12_- _56703749_56703813_56694004_56704741
EPB41L3_chr18_-_5394675_5394792_5393477_5395065	SYNE4_chr19_-_36499118_36499269_36498170_36499455	POU2AF1_chr11_- _111267575_111267768_111257017_111268304
IIRAS_chr11_-_533276_533358_532755_533452	LUC7L_chr16_-_278331_278401_277335_279277	RABGAP1L_chr1_+_174957777_174957975_174952042_ 174958985
ST18_chr8_-_53122589_53122677_53119310_53124638	TEX9_chr15_+_56676149_56676229_56665702_56704499	RP11- 164J13.1_chr15_+_42682150_42682294_42681294_42684 836
TOM1L1_chr17_+_52981068_52981153_52978284_529900 26	WARS_chr14_- _100841619_100841687_100835595_100842596	THAP5_chr7_- _108206273_108206466_108205549_108209933
DCUN1D4_chr4_+_52753288_52753410_52752804_52757 925	MFF_chr2_+_228207460_228207535_228205096_2282203 92	CD44_chr11_+_35219667_35219793_35211612_35226058
VRK3_chr19_-_50512492_50512642_50511083_50519280	CCDC125_chr5_- _68590619_68590727_68588189_68595838	PMS2P5_chr7_+_74312525_74312628_74312349_743137 67
ATP8B4_chr15_- _50214420_50214602_50212607_50215575	MAPK10_chr4_- _87019676_87019748_86989108_87022204	ANLN_chr7_+_36456688_36456799_36455493_36458852
LRR1_chr14_+_50074117_50074839_50069186_50080973	ZFP90_chr16_+_68573660_68573728_68567758_68591900	C19orf47_chr19_- _40840741_40840811_40839836_40842016
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605442_49604728_49607 890	ZUFSP_chr6_- _116987796_116988075_116982009_116989728	C15orf52_chr15_- _40631712_40631820_40631104_40632105
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605430_49604728_49607 890	PAOX_chr10_+_135203093_135203251_135202572_13520 4815	LCORL_chr4_- _17887690_17887784_17879836_17910716
SNRNP70_chr19_+_49605370_49606844_49604728_49607 890	MINDY1_chr1_- _150974640_150974646_150974258_150978787	MMS19_chr10_- _99228722_99228861_99228163_99229402
BAX_chr19_+_49458943_49459090_49458856_49459454	HSD3B7_chr16_+_30996973_30997268_30996618_309973 69	RPL18_chr19_- _49120572_49120672_49119459_49121047
LUC7L3_chr17_+_48826579_48826705_48825777_488278 61	OPA1_chr3_+_193321288_193321346_193311198_193333 462	MRPL22_chr5_+_154330362_154330498_154320825_154 335930
LUC7L3_chr17_+_48815497_48815560_48814840_488176 66	GIN1_chr5_- _102432244_102432530_102423876_102440244	WARS_chr14_- _100841619_100841743_100835595_100842596
IP6K2_chr3_-_48732134_48732257_48731673_48732522	DNM1L_chr12_+_32891197_32891230_32890876_328929 97	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23571407
IP6K2_chr3_-_48732126_48732257_48731673_48732522	DLG2_chr11_-_83641370_83641526_83585531_83673927	ARHGEF37_chr5_+_148996129_148996329_148989258_1 48997738
MYEF2_chr15_- _48435092_48435268_48434333_48441359	MIB2_chr1_+_1560370_1560565_1560281_1560665	PLEKHM2_chr1_+_16047823_16047883_16046415_1605 1811

[0391]

AS事件	AS事件	AS事件
MGRN1_chr16_+_4736259_4736304_4733933_4738796	LINC00630_chrX_+_102100784_102100948_102094900_102119969	ZNF33B_chr10_-_43127742_43127887_43127472_43132367
ADGRF1_chr6_-_46984352_46988233_46982580_46988466	CBR3-AS1_chr21_-_37509391_37509474_37506059_37518553	RTFDC1_chr20_+_55045655_55045807_55043822_55046669
PHF21A_chr11_-_45956671_45956797_45955776_45957186	TBCE_chr1_+_235582731_235582876_235577933_235590454	GTF2H2C_chr5_+_68858499_68858597_68856230_68860926
DNAJA3_chr16_+_4504811_4504928_4498849_4505546	PRRG2_chr19_+_50087169_50087209_50084738_50091753	MGAM2_chr7_+_141887549_141887634_141885923_141889166
NME4_chr16_+_448207_448385_447079_448989	ADHFE1_chr8_+_67357452_67357649_67356983_67359498	RP1-27K12.2_chr6_-_53434220_53434403_53429687_53481683
SERINC4_chr15_-_44091507_44091684_44088425_44092082	ZNF566_chr19_-_36967450_36967518_36964360_36980387	EDC3_chr15_-_74979431_74979520_74948409_74988220
SERINC4_chr15_-_44088813_44088940_44088425_44092082	PUM1_chr1_-_31452908_31453025_31447649_31454158	STEAP3_chr2_+_119996938_119997006_119981464_120003064
SETMAR_chr3_+_4354581_4355445_4345210_4357895	ARMC10_chr7_+_102716223_102716328_102715858_102724128	TIA1_chr2_-_70455475_70455594_70454954_70456395
FMNL1_chr17_+_43322985_43323100_43322783_43323244	NOL3_chr16_+_67207910_67207949_67204477_67208064	RUFY3_chr4_+_71670064_71670133_71668700_71672232
FMNL1_chr17_+_43322998_43323100_43322783_43323244	PATZ1_chr22_-_31724772_31724910_31723295_31731677	PRMT7_chr16_+_68381113_68381197_68380183_68381533
CENPM_chr22_-_42339613_42339705_42335200_42341228	APBB2_chr4_-_40937093_40937156_40936716_40946881	FAM227B_chr15_-_49860441_49860543_49834003_49867207
IKBKB_chr8_+_42147673_42147791_42129723_42162704	ASL_chr7_+_65546789_65546984_65541080_65547354	WASHC5_chr8_-_126096076_126096264_126095500_126103856
ECI2_chr6_-_4119419_4119509_4117685_4125483	CBY1_chr22_+_39061550_39061690_39052755_39064021	USH1C_chr11_-_17554801_17554869_17553089_17565818
HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40719304	ASAH2B_chr10_+_52504887_52505034_52502770_52509102	PCOLCE_chr7_+_100203298_100203435_100202838_100204038
HMGN1_chr21_-_40717755_40719218_40717200_40719304	RHOC_chr1_-_113247674_113247790_113246428_113249699	GGCT_chr7_-_30540151_30540297_30538554_30544184
MAP3K10_chr19_+_40711027_40711203_40704462_40715009	C19orf60_chr19_+_18700288_18700493_18699887_18702917	ESPN_chr1_+_6508952_6509151_6508862_6511662
NKIRAS2_chr17_+_40174587_40174658_40174490_40175671	NUP62_chr19_-_50430950_50431072_50413141_50432606	RP11-231C18.3_chr4_+_54280781_54280889_54266006_54292038
DNAJC7_chr17_-_40155376_40155575_40152588_40170455	ZNF197_chr3_+_44673596_44673688_44672713_44673964	SLC25A25-AS1_chr9_-_130879988_130880114_130877568_130880201
N4BP2_chr4_+_40101655_40101746_40099189_40103694	NPM2_chr8_+_21882726_21882817_21882341_21882946	HHAT_chr1_+_210591497_210591669_210578023_210637848
MOCS1_chr6_-_39894922_39895194_39893589_39902033	CCDC78_chr16_-_774910_774989_774509_775077	PILRB_chr7_+_99951517_99951635_99950893_99952765

[0392]

AS事件	AS事件	AS事件
ZZEF1_chr17_-_3974632_3974740_3974218_3975901	JAK2_chr9_+_4985939_4986022_4984765_5021962	CSGALNACT2_chr10_+_43662451_43662546_43656043_43671398
PGAP2_chr11_+_3844138_3844223_3832654_3845112	PLA2G4B_chr15_+_42130944_42131120_42130157_42132355	SLC38A5_chrX_-_48324616_48324709_48321365_48325185
FGFR1_chr8_-_38279314_38279459_38277253_38280542	INTS8_chr8_+_95862143_95862319_95861760_95863780	RPRD2_chr1_+_150414356_150414434_150413499_150415706
MEAF6_chr1_-_37962147_37962205_37961519_37967404	POLG_chr15_-_89865192_89865246_89862581_89865972	TPRKB_chr2_-_73959710_73959827_73959412_73964428
KCTD17_chr22_+_37457578_37457669_37455478_37458564	PHF21A_chr11_-_45956671_45956708_45955776_45957186	CLTA_chr9_+_36263194_36263439_36204176_36265417
MEIS2_chr15_-_37186917_37187013_37184660_37187351	DDHD1_chr14_-_53518561_53518645_53513667_53521155	CALD1_chr7_+_134620438_134620516_134618141_134625842
SRSF3_chr6_+_36567597_36568053_36566760_36568928	CDH24_chr14_-_23521178_23521292_23519152_23521681	TROVE2_chr1_+_193038163_193038311_193028906_193044949
SEPT7_chr7_+_35872407_35872503_35840880_35903161	YTHDC2_chr5_+_112862282_112862482_112851059_112868575	NUDT6_chr4_-_123833722_123833778_123818833_123838655
PSMA6_chr14_+_35778119_35778201_35761758_35782086	NFX1_chr9_+_33354083_33354185_33352717_33354848	PLEKHA6_chr1_-_20422592_20422601_20421974_20422648
SMIM11A_chr21_+_35757775_35757942_35751815_35772008	JMJD8_chr16_-_732952_733087_732874_733166	ZDHHC13_chr11_+_19164524_19164670_19138823_19167727
ACACA_chr17_-_35646319_35646430_35641871_35656204	C19orf48_chr19_-_51302528_51302614_51302215_51305473	METTL26_chr16_-_685517_685774_685340_686093
DONSON_chr21_-_34955793_34955972_34954552_34956895	CHTF18_chr16_+_845131_845356_844201_845684	POLR2J3_chr7_-_102183971_102184144_102182109_102185152
RBM39_chr20_-_34328446_34328519_34326939_34328745	IDE_chr10_-_94240549_94240673_94238546_94243011	DLG3_chrX_+_69717029_69717071_69713325_69718369
RBM39_chr20_-_34301623_34301779_34301018_34302106	HDAC2_chr6_-_114289797_114289860_114281182_114291643	HTR3E_chr3_+_183819272_183819317_183818439_183822574
ZNF195_chr11_-_3383762_3383832_3383119_3392204	ZSCAN20_chr1_+_33954714_33954791_33954251_33955117	GORASP1_chr3_-_39144168_39144372_39142593_39148969
ZNF195_chr11_-_3383775_3383832_3381795_3392204	TMTC4_chr13_-_101322613_101322823_101321048_101326997	STX16_chr20_+_57234678_57234690_57227143_57242545
ZNF195_chr11_-_3383775_3383832_3383119_3392204	FAM210A_chr18_-_13670869_13670967_13666712_13671860	PGAP3_chr17_-_37829303_37829508_37829119_37830245
EVA1C_chr21_+_33829904_33830028_33785321_33840003	RP11-252A24.2_chr16_-_74383639_74383757_74382913_74385937	INPP5J_chr22_+_31520127_31520249_31519105_31520830
NT5C3A_chr7_-_33075545_33075600_33066527_33102179	KIAA1456_chr8_+_12848342_12848540_12809867_12863710	RHOC_chr1_-_113247721_113247823_113246428_113249699
APTX_chr9_-_32988080_32988127_32987729_32989756	ZFX_chrX_+_24195800_24195983_24193560_24197299	NIPA2_chr15_-_23019799_23019856_23014528_23021197

[0393]

AS事件	AS事件	AS事件
APTX_chr9_-_32988080_32988122_32987729_32989756	TM6SF1_chr15_+_83791508_83791630_83790755_837934 23	TMEM108_chr3_+_132839723_132839799_132838352_13 2948109
BICD1_chr12_+_32520603_32520679_32490640_32530473	AC007040.11_chr2_- _71218959_71219113_71216946_71220825	MTIF2_chr2_-_55481176_55481337_55476670_55489451
BPHL_chr6_+_3119518_3119746_3119081_3123890	COMMD9_chr11_- _36297686_36297790_36296322_36298638	AKIP1_chr11_+_8933999_8934080_8933218_8936372
HSD3B7_chr16_+_30996780_30997145_30996618_309973 69	GIGYF2_chr2_+_233587263_233587368_233568199_2335 89283	LCP2_chr5_- _169693811_169693895_169689996_169694012
ASXL1_chr20_+_30959580_30959677_30956926_3095996 6	EP400_chr12_+_132466033_132466141_132464338_13246 6637	SMARCC2_chr12_- _56566720_56566813_56566488_56567479
RP1-130H16.18_chr22_- _30684694_30684765_30683549_30688761	MAP2K7_chr19_+_7970692_7970740_7968953_7974639	SNHG14_chr15_+_25330336_25330469_25328674_25332 613
C19orf12_chr19_- _30196180_30196301_30193884_30199160	CCDC18-AS1_chr1_- _93770944_93771027_93730329_93802933	CCDC78_chr16_-_774680_774806_774509_775077
IIM13_chr20_+_30155880_30156083_30149539_30156922	MPRIP_chr17_+_17067422_17071229_17064670_1707503 1	LRP8_chr1_-_53742363_53742750_53741425_53746258
CLN3_chr16_-_28497667_28497845_28495439_28497898	SLC43A1_chr11_- _57265225_57265318_57261644_57268251	POLR2J3_chr7_- _102183971_102184108_102182109_102185152
METTL15_chr11_+_28349641_28349712_28318478_28351 942	GPAA1_chr8_+_145138026_145138206_145137707_14513 8291	KIAA1755_chr20_- _36850850_36850999_36848170_36851939
SNX17_chr2_+_27595906_27595980_27594210_27596113	ADGRD1_chr12_+_131487729_131487847_131476937_13 1488730	HSD3B7_chr16_+_30998160_30998323_30998025_30999 088
C5orf38_chr5_+_2752735_2752868_2752578_2755142	PARP11_chr12_-_3938075_3938196_3935399_3939055	PUF60_chr8_- _144906482_144906569_144904083_144911449
THOC1_chr18_-_260717_260759_260304_264025	MTMR12_chr5_- _32235067_32235235_32230453_32239106	ADCY5_chr3_- _123022913_123023030_123022066_123033081
PDPK1_chr16_+_2588619_2588772_2588137_2607703	RP9P_chr7_-_32973425_32973508_32969720_32982481	NCK2_chr2_+_106497783_106498505_106471745_10650 9437
DTNB_chr2_-_25830104_25830190_25803695_25851039	N4BP2L2_chr13_- _33020495_33020617_33018263_33054726	PICALM_chr11_- _85685750_85685855_85670103_85692171
CENPJ_chr13_-_25460371_25460523_25459808_25463453	TTL_chr2_+_113277858_113278002_113260758_113328625 7	IVNS1ABP_chr1_- _185275616_185275757_185274775_185276145
CENPJ_chr13_-_25460372_25460523_25459808_25463453	CBR3-AS1_chr21_- _37517276_37517374_37509606_37518553	MGAM2_chr7_+_141831317_141831427_141830871_141 831730
KCTD9_chr8_-_25303595_25303766_25298189_25315714	SEC24C_chr10_+_75526107_75526299_75525968_755265 17	MBOAT7_chr19_- _54691042_54691169_54687563_54692070
SRRM1_chr1_+_24973569_24973699_24973280_24975349	PRKCD_chr3_+_53199119_53199231_53195444_53212419	ITGB6_chr2_- _161055689_161055769_161052931_161056513
ARHGAP17_chr16_- _24939004_24939053_24931581_24942104	AGTPBP1_chr9_- _88296182_88296250_88292497_88307603	IQCA1_chr2_- _237327791_237327914_237308131_237349682

[0394]

AS事件	AS事件	AS事件
GSTT1_chr22_-_24379360_24379450_24376998_24381699	PAOX_chr10_+_135197463_135197716_135195163_135202459	USP9Y_chrY_+_14834040_14834120_14821476_14837045
ATG4B_chr2_+_242591298_242591389_242590750_242593960	RAPGEF1_chr9_-_134479347_134479440_134477536_134497182	RGS21_chr1_+_192316442_192316519_192286235_192321176
SEPT2_chr2_+_242263823_242264077_242257014_242265407	RGL2_chr6_-_33262464_33262539_33261843_33262753	OGDHL_chr10_-_50947706_50947885_50946308_50950873
ASB1_chr2_+_239344351_239344654_239342336_239352982	ATF2_chr2_-_175986171_175986268_175983097_175994865	DNAJA4_chr15_+_78562838_78563019_78557237_78565436
SS18_chr18_-_23664015_23664139_23662492_23667464	PROM1_chr4_-_15981017_15981086_15972705_15981503	ISOC2_chr19_-_55967002_55967212_55966745_55967715
EIF4E2_chr2_+_233438972_233439051_233431924_233445613	DMTF1_chr7_+_86783543_86783594_86781871_86783705	FASTKD1_chr2_-_170425693_170425762_170419860_170427513
ZNF142_chr2_-_219516423_219517023_219515249_219520872	KIN_chr10_-_7825043_7825138_7822141_7829782	SH2D6_chr2_+_85657103_85657138_85656735_85658332
ZNF142_chr2_-_219516423_219516545_219515249_219520872	CANT1_chr17_-_76996181_76996352_76994368_77005745	UBXN11_chr1_-_26627416_26627544_26624553_26628184
ZMYM5_chr13_-_20411795_20411961_20409829_20425494	PPIP5K2_chr5_+_102518934_102519108_102515889_102520372	CRYBB2P1_chr22_+_25851678_25851807_25844251_25853225
CARF_chr2_+_203807462_203807690_203806703_203817281	UBL7_chr15_-_74753008_74753119_74751237_74753377	UBE2E3_chr2_+_181845668_181845700_181845273_181846744
CARF_chr2_+_203807485_203807690_203806703_203817281	MOCS1_chr6_-_39895067_39895194_39893589_39902033	HTRA2_chr2_+_74759745_74759841_74759052_74759946
PPP1R12B_chr1_+_202412214_202412255_202411700_202418116	GUSBP11_chr22_-_23982494_23982610_23981129_23994665	SFT2D2_chr1_+_168205826_168205862_168204420_168205949
TANGO2_chr22_+_20043465_20043536_20040107_20049052	SRRM1_chr1_+_24989673_24989715_24989295_24993305	ARHGAP22_chr10_-_49687678_49687807_49667934_49763507
MINOS1_chr1_+_19927280_19927465_19923603_19949967	DCTD_chr4_-_183837571_183837692_183836728_183838440	TEX30_chr13_-_103419622_103419828_103418930_103420609
PGAP1_chr2_-_197786826_197786910_197784874_197791193	RAD52_chr12_-_1023576_1023698_1023287_1025509	MYO3B_chr2_+_171071238_171071338_171070993_171073828
TNK2_chr3_-_195612283_195612414_195611904_195613847	B4GALT6_chr18_-_29237938_29238052_29225442_29246218	SETD9_chr5_+_56206868_56206938_56206221_56208837
NABP1_chr2_+_192547217_192547321_192546743_192548454	CSF2RB_chr22_+_37332590_37332694_37331729_37333418	GSTM1_chr1_+_110230738_110230867_110230531_110231294
EIF4A2_chr3_+_186506098_186506205_186505671_186506913	RP11-793H13.8_chr12_+_53858543_53858636_53856351_53861004	PCGF3_chr4_+_726232_726287_724899_727460
SNX25_chr4_+_186260532_186260664_186253913_186263129	TBPL1_chr6_+_134274322_134274563_134273868_134301219	TPCN1_chr12_+_113722522_113722576_113722442_113723693
TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185643414_185655612	JARID2_chr6_+_15410454_15410596_15374483_15452236	MTIF2_chr2_-_55493516_55493654_55491001_55494704

[0395]

AS事件	AS事件	AS事件
TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185644522_185655612	RP1-27K12.2_chr6_-_53437997_53438073_53434403_53481683	GPALPP1_chr13_+_45603373_45606242_45602138_45607370
NOP16_chr5_-_175813840_175813927_175812328_175815235	CBR3-AS1_chr21_-_37518553_37518653_37509474_37528514	AC092675.3_chr2_-_98949903_98949966_98949767_98950385
NOP16_chr5_-_175813840_175813944_175812328_175815235	PLEKHG7_chr12_+_93162758_93162856_93157970_93163863	NAXD_chr13_+_111277536_111277625_111276626_111279785
CEP44_chr4_+_175238485_175239816_175237718_175252632	FAM114A2_chr5_-_153417852_153417994_153414527_153418416	CABIN1_chr22_+_24558033_24558183_24552544_24560367
NPRL3_chr16_-_174935_175072_169254_180520	ADGRE5_chr19_+_14507153_14507285_14501891_14508469	RIMKLB_chr12_+_8852380_8853210_8850893_8866406
BABAM1_chr19_+_17384712_17384833_17382464_17387303	SLAMF7_chr1_+_160720093_160720213_160719883_160721975	RGL3_chr19_-_11515998_11516102_11515907_11517094
MPRIP_chr17_+_17083920_17083983_17083402_17088136	COQ6_chr14_+_74428439_74428606_74428273_74429672	LTBP3_chr11_-_65307483_65307624_65307352_65307715
EPS15L1_chr19_-_16472589_16472795_16466662_16495939	SYTL1_chr1_+_27676462_27676623_27676256_27676879	SFMBT1_chr3_-_53077151_53077270_53003274_53078961
OXNAD1_chr3_+_16313651_16313828_16313229_16327848	TEX9_chr15_+_56681515_56681598_56676229_56683440	ARNTL2_chr12_+_27529278_27529320_27521345_27533179
MAP3K4_chr6_+_161529982_161530073_161529891_161530786	LINC00174_chr7_-_65941245_65941314_65915223_65943995	CDS1_chr4_+_85564176_85564296_85562143_85569709
ANKRD28_chr3_-_15855746_15855816_15836813_15900883	GOLGA4_chr3_+_37327504_37327552_37323763_37330725	ZFAND6_chr15_+_80367505_80367657_80364989_80390757
NDE1_chr16_+_15793585_15793711_15790717_15818047	LINC00893_chrX_-_148617478_148617514_148615906_148617705	BCL11A_chr2_-_60695866_60695968_60689559_60773105
DNAJB6_chr7_+_157202488_157208223_157178305_157208709	RP3-449O17.1_chr22_-_38765990_38766050_38765384_38776374	PTBP1_chr19_+_805512_805569_805187_806407
CCNL1_chr3_-_156869517_156869719_156868170_156869965	SGSM1_chr22_+_25270381_25270546_25264822_25277543	FRMD8_chr11_+_65161043_65161145_65156999_65161511
MIB2_chr1_+_1564764_1564946_1564691_1565018	ZNF35_chr3_+_44694048_44694193_44692751_44700192	MED24_chr17_-_38191168_38191225_38189709_38191369
MIB2_chr1_+_1561746_1562134_1561033_1562216	TMEM176B_chr7_-_150491048_150491159_150490688_150493453	ATP13A2_chr1_-_17312957_17313127_17312853_17313299
INTS3_chr1_+_153733495_153733585_153733394_153734045	ARMC10_chr7_+_102737723_102737795_102733100_102738745	FOXM1_chr12_-_2974520_2974565_2973918_2975558
THEM4_chr1_-_151862458_151862690_151861849_151867483	WDSUB1_chr2_-_160116320_160116354_160112886_160132056	NDUFS1_chr2_-_20701142_20701234_20014649_20018341
PDXDC1_chr16_+_15095632_15095744_15092262_15098043	FAM228B_chr2_+_24360778_24360970_24358057_24362239	YIPF3_chr6_-_43480806_43480836_43480612_43481096
TSC22D2_chr3_+_150155984_150156141_150129095_150174862	VPS13A_chr9_+_79898270_79898387_79897190_79898462	STEAP3_chr2_+_119988195_119988610_119981464_120003064

[0396]

AS事件	AS事件	AS事件
REPIN1_chr7_+_150067848_150067973_150066957_150068319	UBE3A_chr15_-_25652213_25652375_25650649_25654234	AIM1L_chr1_-_26662585_26662698_26658109_26662828
REPIN1_chr7_+_150067848_150067973_150066957_150068316	KIF27_chr9_-_86474070_86474286_86468750_86482598	IFT172_chr2_-_27668611_27668710_27668316_27668795
REPIN1_chr7_+_150067848_150067973_150066030_150068319	MAX_chr14_-_65568263_65568290_65560533_65569021	THAP9-AS1_chr4_-_83819141_83819215_83816927_83821229
REPIN1_chr7_+_150067848_150067973_150066030_150068316	WASH3P_chr15_+_102506155_102506426_102501844_102512798	BRF1_chr14_-_105707601_105707751_105695250_105718843
REPIN1_chr7_+_150067802_150067973_150066957_150068316	MYEF2_chr15_-_48444430_48444481_48444139_48445988	HNRNPH1_chr5_-_179061065_179061158_179050165_179061449
TMEM185A_chrX_-_148685652_148685736_148682143_148713225	MIB2_chr1_+_1562029_1562134_1561033_1562216	WEE2-AS1_chr7_-_141437182_141437367_141427945_141437997
EZH2_chr7_-_148529725_148529842_148526940_148543561	MYO18A_chr17_-_2741262l_27412666_27409456_27413455	LINC01607_chr8_+_80712795_80712925_80696001_80714721
SHPRH_chr6_-_146272926_146273059_146271618_146273484	LSP1_chr11_+_1902661_1902826_1901454_1904648	ST7_chr7_+_116738666_116738869_116655068_116739815
TCERG1_chr5_+_145889629_145889723_145888808_145890003	RP1-27K12.2_chr6_-_53434220_53434382_53429687_53481683	HSD3B7_chr16_+_30996973_30997145_30996618_30997743
DDX39A_chr19_-_14521232_14521417_14521146_14521800	SPIDR_chr8_+_48639761_48639855_48626203_48647868	DNAH2_chr17_+_7708275_7708392_7707784_7708569
DDX39A_chr19_-_14521359_14521417_14521146_14521800	RP4-800G7.2_chr7_+_148987028_148987129_148984867_148989301	USMG5_chr10_-_105155502_105155789_105152223_105156165
GK5_chr3_-_141903552_141904635_141901891_141904770	SYNRG_chr17_-_35939227_35939530_35937711_35944755	PIK3IP1_chr22_-_31685300_31685379_31679274_31685484
GNPTG_chr16_+_1407700_1407833_1402307_1411743	AFMID_chr17_+_76201683_76201819_76201599_76202026	DGKD_chr2_+_234377068_234377199_234375849_234378016
SPOPL_chr2_+_139312008_139312105_139310251_139316825	NCK1_chr3_+_136586272_136586367_136581195_136646	JMJD8_chr16_-_732957_733087_732874_733166
NDUFAF5_chr20_+_13795063_13795161_13789548_13797108	PEAK1_chr15_-_77657504_77657567_77578846_77712347	SPTBN5_chr15_-_42180125_42180283_42179639_42182286
BRD8_chr5_-_137493330_137493583_137492956_137495243	CARM1_chr19_+_11032050_11032119_11031803_11032290	TBC1D3K_chr17_+_36291898_36291964_36291514_36292427
BCLAF1_chr6_-_136590278_136590441_136589477_136590574	GPR107_chr9_+_132872648_132872705_132869818_132887193	OCRL_chrX_+_128691837_128691927_128691412_128692609
MUM1_chr19_+_1358586_1358699_1358463_1360134	PISD_chr22_-_32021748_32022002_32017871_32034351	ACIN1_chr14_-_23559190_23559310_23551045_23559730
MUM1_chr19_+_1358586_1358692_1358463_1360134	TMPRSS5_chr11_-_113560486_113560639_113558996_113565199	CHKA_chr11_-_67848870_67848924_67842297_67864485
PPP2R2D_chr10_+_133748397_133748510_133748059_133753534	FAIM_chr3_+_138329445_138329879_138327779_138340248	SNHG1_chr11_-_62621023_62621062_62620587_62622359

[0397]

AS事件	AS事件	AS事件
CCNL2_chr1_-_1328058_1328183_1326245_1328775	PHPT1_chr9_+_139744954_139745012_139744589_139745206	PICALM_chr11_-_85689112_85689136_85687725_85692171
IRF1_chr5_-_131821942_131822065_131821408_131822248	CD44_chr11_+_35219667_35219793_35211612_35236398	CENPO_chr2_+_25016720_25016834_25016389_25022543
ARHGAP44_chr17_+_12890417_12890469_12888225_12893348	TCP11L1_chr11_+_33076138_33076271_33065482_33079464	IFT80_chr3_-_160109333_160109431_160095328_160116933
ZNF490_chr19_-_12720683_12720788_12720016_12721377	N6AMT1_chr21_-_30252191_30252275_30250655_30254481	PROX1-AS1_chr1_-_214016825_214016911_214005965_214068005
CHCHD6_chr3_+_126499182_126499273_126452065_126571489	ATM_chr11_+_108095510_108095598_108093913_108098321	SH3D19_chr4_-_152065371_152065440_152065202_152069073
METTL10_chr10_-_126450868_126451127_126449072_126453960	PGAP2_chr11_+_3832479_3832654_3829881_3844842	RFC5_chr12_+_118455494_118455858_118454697_118456876
C5orf63_chr5_-_126392088_126392198_126388361_126394573	CASD1_chr7_+_94164620_94164835_94163114_94166783	MUTYH_chr1_-_45804178_45804328_45800183_45805570
TRMT11_chr6_+_126327987_126328100_126320759_126329537	CTBP2_chr10_-_126811225_126811437_126799662_126848425	ABCB9_chr12_-_123425353_123425542_123424831_123428937
TATDN1_chr8_-_125531058_125531122_125528271_125535177	LINC00339_chr1_+_22353906_22354027_22352132_22356772	UBE3A_chr15_-_25652213_25652409_25650649_25654234
TATDN1_chr8_-_125530982_125531122_125528271_125535177	CHTF8_chr16_-_69154955_69155073_69154552_69155338	ADGRL1_chr19_-_14275432_14275517_14274218_14277827
MRRF_chr9_+_125048317_125048445_125047566_125054027	EFS_chr14_-_23829763_23830042_23829490_23834216	GLYATL1_chr11_+_58714518_58714541_58711139_58715330
PSTK_chr10_+_124746849_124747020_124746478_124749689	LEMD1_chr1_-_205353415_205353492_205350984_205389582	RLIM_chrX_-_73832416_73832478_73815835_73834256
ANAPC5_chr12_-_121756079_121756207_121746494_121756303	ALKBH3_chr11_+_43923065_43923275_43911378_43940587	POLL_chr10_-_103345072_103345235_103344676_103347002
EAF2_chr3_+_121555491_121555641_121554238_121563299	SEC24D_chr4_-_119679566_119679782_119679000_119681545	WASF1_chr6_-_110481837_110481935_110448832_110500641
TIAL1_chr10_-_121339982_121340358_121339522_121341433	ARID1B_chr6_+_157471858_157471987_157470085_157488173	SLC2A8_chr9_+_130167096_130167270_130159565_130169390
LAMP2_chrX_-_119572930_119573148_119565317_119575584	C19orf57_chr19_-_13994120_13994213_13993765_13996773	LRMP_chr12_+_25214525_25214587_25205890_25216653
TMEM39A_chr3_-_119176864_119177031_119171377_119180808	DUSP22_chr6_+_335113_335163_311962_345853	MYO15A_chr17_+_18062919_18062993_18062661_18063248
TAMM41_chr3_-_11874476_11874625_11871338_11880695	TXNL1_chr18_-_54314679_54314766_54305736_54318247	RBCK1_chr20_+_401514_401675_400375_402770
REV3L_chr6_-_111793215_111793343_111737675_111803952	PPP3CB-AS1_chr10_+_75258490_75258625_75256664_75259352	ZNF17_chr19_+_57929279_57929406_57925004_57931002
RBM15_chr1_+_110888160_110888271_110884890_110888929	ADAMTS13_chr9_+_136301948_136302075_136298824_136302868	KIAA1191_chr5_-_175786813_175786921_175775359_175788604

[0398]

AS事件	AS事件	AS事件
DDO_chr6_-_110725976_110726153_110714545_110729536	NAXD_chr13_+_111279785_111279894_111276626_111286891	PCCA_chr13_+_101167680_101167821_101101559_101179928
C12orf76_chr12_-_110482224_110482338_110480264_110486167	CEP350_chr1_+_180021358_180021451_180017840_180022104	SLC44A3_chr1_+_95357836_95358073_95356823_95360373
MAGOHB_chr12_-_10761696_10761982_10760535_10762429	GPBP1L1_chr1_-_46151247_46151292_46126897_46152664	PHKB_chr16_+_47497809_47497904_47495337_47531309
TCP11L2_chr12_+_106706070_106706212_106705010_106708135	MAPKAPK5_chr12_+_112306556_112306665_112305473_112308074	GCNT2_chr6_+_10527706_10527893_10521827_10621583
ATXN7L1_chr7_-_105289853_105290007_105283568_105305512	SDR39U1_chr14_-_24910879_24911001_24910132_24911551	SUCO_chr1_+_172554997_172555088_172548407_172557899
NT5C2_chr10_-_104871501_104871562_104866463_104899162	GUCD1_chr22_-_24950916_24951104_24944969_24951582	SMUG1_chr12_-_54582298_54582380_54581689_54582734
KLC1_chr14_+_104151322_104151373_104145855_104153417	BTBD2_chr19_-_2028706_2028833_2017299_2034749	PGAP2_chr11_+_3832479_3832654_3829881_3845112
KLC1_chr14_+_104151322_104151373_104145882_104153417	MAD2L2_chr1_-_11741095_11741495_11740670_11751469	TCF12_chr15_+_57544618_57544690_57543621_57545459
APOPT1_chr14_+_104029551_104029716_104029461_104037959	PRPF3_chr1_+_150300015_150300111_150298339_150300778	GUF1_chr4_+_44690023_44690163_44688730_44691302
SRRT_chr7_+_100480385_100480711_100479862_100481690	FLCN_chr17_-_17124850_17124942_17122523_17129489	MAMDC4_chr9_+_139752637_139752728_139752549_139752851
SRRT_chr7_+_100478316_100478390_100473333_100478905	PODNL1_chr19_-_14046792_14046857_14044806_14047179	TDP1_chr14_+_90422921_90423144_90422314_90429451
RP4-714D9.5_chr1_+_100464816_100464971_100459297_100472589	FGGY_chr1_+_59811918_59812070_59787422_59844420	TOM1L1_chr17_+_52982849_52982928_52978284_52990026
DLG3_chrX_+_69675636_69675952_69675113_69698999	QSER1_chr11_+_32948702_32948815_32914880_32953288	NCOR1_chr17_-_15990485_15990659_15989756_15995176
NMU_chr4_-_56482504_56482552_56475346_56496568	MAPK8_chr10_+_49533939_49534008_49514864_49609654	UBE3A_chr15_-_25652213_25652284_25650649_25654234
MOB4_chr2_+_198388347_198388410_198380870_198440053	ARMCX5-GPRASP2_chrX_+_101856391_101856437_101854775_101860409	MEGF8_chr19_+_42862938_42863106_42862459_42863249
DHX33_chr17_-_5354126_5354254_5353726_5356899	TKFC_chr11_+_61103311_61103409_61102203_61105412	PPP1R7_chr2_+_242092897_242093019_242089962_242097221
TPX2_chr20_+_30330343_30330450_30327424_30345209	NEK11_chr3_+_130746773_130746846_130745850_130748456	PACRGL_chr4_+_20709425_20709493_20706437_20715054
ATG5_chr6_-_106756238_106756366_106740981_106763975	RCC1_chr1_+_28857034_28857085_28856451_28858314	KPNA5_chr6_+_117013217_117013319_117010616_117013455
GALNS_chr16_-_88909113_88909237_88908379_88923165	CHTF18_chr16_+_841850_841948_841370_842223	MCPH1-AS1_chr8_-_6527509_6527761_6492940_6565661

[0399]

AS事件	AS事件	AS事件
AC005083.1_chr7_+_20257410_20257481_20257245_2025 7878	PROM1_chr4_-_15981503_15981527_15972705_15982044	PFAS_chr17_+_8168605_8168786_8168443_8168873
TTLL3_chr3_+_98761 10_9876187_9874929_9876364	CCDC112_chr5_- _114605399_114605495_114604697_114606909	AC005154.6_chr7_- _30591715_30591795_30590397_30603346
ACSL4_chrX_- _108939372_108939425_108926601_108976367	TMEM161B_chr5_- _87493485_87493582_87492305_87494792	CANT1_chr17_- _76994229_76994368_76994045_77001453
HPS1_chr10_- _100190887_100191048_100190427_100193696	METTL4_chr18_-_2544193_2544285_2539144_2547353	BICDL1_chr12_+_120510314_120510533_120509605_120 518690
KIF1A_chr2_- _241696735_241697011_241689964_241697776	SENP1_chr12_-_48482945_48483076_48482743_48491776	ANKRD36_chr2_+_97830133_97830206_97830048_9783 3313
SKA1_chr18_+_47911585_47911723_47908596_47917493	CRTC1_chr19_+_18882251_18882356_18879603_1888570 9	NFRKB_chr11_- _129763191_129763280_129762765_129764253
CTSC_chr11_-_88061279_88061364_88059611_880681 04	COQ4_chr9_+_131087421_131087518_131085426_131088 057	SNX5_chr20_-_17949017_17949100_17937681_17949342
PISD_chr22_-_32019669_32019835_32017871_32034351	SIGIRR_chr11_-_409867_410027_408206_417293	EBP_chrX_+_48380580_48380640_48380295_48382086
CTNND1_chr11_+_57561481_57561553_57529518_57563 048	EFCAB6_chr22_- _44030981_44031096_44028118_44062983	ARMC6_chr19_+_19144939_19145047_19144739_191535 19
ABHD5_chr3_+_43759257_43759349_43756550_43759934	YAF2_chr12_-_42604349_42604421_42555567_42631400	CEACAM19_chr19_+_45182124_45182208_45179693_45 185838
RBM27_chr5_+_145631273_145631438_145616995_14563 4505	STAMBP_chr2_+_74056531_74056637_74056123_740579 71	LPGAT1_chr1_- _212003524_212003672_212002661_212003914
ANKMY1_chr2_- _241465645_241465862_241465266_241468453	CCDC18-AS1_chr1_- _93790191_93790286_93771027_93802933	SYDE2_chr1_-_85643828_85643955_85634908_85647780
TMEM39B_chr1_+_32542764_32542919_32541423_32557 275	CAMTA2_chr17_-_4885383_4885522_4885126_4886051	PLOD2_chr3_- _145795648_145795711_145794682_145796902
LSM14B_chr20_+_60702640_60702757_60701495_607052 74	SNX22_chr15_+_64444441_64444525_64444049_6444483 6	SLTM_chr15_-_59191667_59192136_59191051_59193458
RP11- 321G12.1_chr15_+_63723403_63723541_63690666_63724 350	R3HDM2_chr12_- _57686354_57686450_57682823_57689181	ARHGEF38_chr4_+_106604078_106604203_106603766_1 06616716
KAT6A_chr8_-_41907093_41907225_41906820_41909418	ARHGEF12_chr11_+_120300420_120300540_120300226_ 120302479	GMDS-AS1_chr6_+_2263834_2263918_2249160_2329516
KLK11_chr19_-_51528847_51528922_51526484_51529793	CSPP1_chr8_+_68062017_68062170_68049838_68066258	ADGRD1_chr12_+_131484927_131484987_131476937_1 31488730
DICER1_chr14_- _95600697_95600840_95599840_95623566	RIMKLB_chr12_+_8932630_8932708_8930398_8933170	ZNF410_chr14_+_74388768_74388909_74387808_743900 97
CCDC191_chr3_- _113737524_113737715_113729868_113750472	BTBD3_chr20_+_11899733_11899824_11899249_1190036 5	CRACR2A_chr12_-_3842107_3842376_3822483_3862180
ATG4D_chr19_+_10657514_10657747_10655806_1065786 4	SLC35B1_chr17_- _47784326_47784430_47783671_47785091	BLOC1S6_chr15_+_45884332_45884474_45879723_4589 0077

[0400]

AS事件	AS事件	AS事件
L3MBTL3_chr6_+_130370900_130370975_130370538_130372393	ALOX12B_chr17_-_7979492_7979662_7976636_7979974	ARHGAP23_chr17_+_36633819_36633946_36628247_36634068
ZNF611_chr19_-_53217267_53217394_53210795_53219084	ACACA_chr17_-_35567380_35567404_35564714_35578644	ATXN7L1_chr7_-_105279933_105280016_105279056_105283284
RFXANK_chr19_+_19307994_19308060_19307855_19308329	MAPKBP1_chr15_+_42109811_42109933_42109656_42110206	ERP29_chr12_+_112457559_112457698_112451413_112459953
PPP2R2A_chr8_+_26197418_26197489_26196503_26211983	ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27047990	DDX5_chr17_-_62497174_62497261_62496891_62497378
KAT6A_chr8_-_41907137_41907225_41906820_41909418	PLD3_chr19_+_40871624_40871837_40854675_40872325	ITGB1BP1_chr2_-_9547577_9547727_9547034_9548241
AP000275.65_chr21_-_33974581_33974677_33954725_33975470	MPDZ_chr9_-_13143464_13143563_13140148_13147546	TCIRG1_chr11_+_67812513_67812569_67811811_67814899
RP11-96H17.1_chr16_-_63094197_63094314_63092558_63124165	UBA6_chr4_-_68562362_68562425_68547931_68566766	NRSN2_chr20_+_330281_330476_330007_333853
IFT80_chr3_-_160109333_160109431_160102434_160116933	KTN1_chr14_+_56130672_56130759_56128330_56133958	ALCAM_chr3_+_105270987_105271026_105269103_105271311
SENP1_chr12_-_48482945_48483076_48482743_48490125	PIP4K2C_chr12_+_57993182_57993221_57992994_57994106	LRBA_chr4_-_151842349_151842445_151837890_151849667
TBC1D32_chr6_-_121576473_121576556_121563485_121600266	EPN2_chr17_+_19183170_19183293_19152839_19185267	TNKS_chr8_+_9590788_9590954_9584230_9592374
IL17RB_chr3_+_53889320_53889368_53886153_53890870	ASCC1_chr10_-_73975539_73975867_73973089_73975964	LINC01748_chr1_-_61009148_61009193_61008083_61053708
SLC38A9_chr5_-_54945034_54945142_54941723_54948356	DSTYK_chr1_-_205117332_205117467_205116873_205119807	MINDY1_chr1_-_150974640_150974876_150974258_150978787
SYNE2_chr14_+_64682003_64682072_64681188_64682965	CTU2_chr16_+_88776630_88776690_88773006_88778042	BHLHB9_chrX_+_102002744_102002839_101975955_102003626
KIF9_chr3_-_47323629_47323875_47318869_47323984	MTHFSD_chr16_-_86585638_86585752_86582183_86588250	RGP1_chr9_+_35751952_35752142_35751751_35752647
ANKRD20A8P_chr2_-_95504557_95504588_95501874_95511124	EZH2_chr7_-_148533913_148534092_148526940_148543561	ERCC1_chr19_-_45917220_45917292_45917003_45918118
DYRK3_chr1_+_206810994_206811106_206809125_206820732	P4HA2_chr5_-_131562389_131562914_131554337_131563482	SIGIRR_chr11_-_408694_408893_408206_417293
PAPLN_chr14_+_73735264_73735431_73732215_73739202	FOXM1_chr12_-_2974520_2974565_2973921_2975558	C16orf95_chr16_-_87343902_87343939_87339511_87348576
FAT3_chr11_+_92622354_92622414_92620279_92623656	ITPA_chr20_+_3193814_3193872_3190263_3194630	ZNF185_chrX_+_152090716_152090800_152089292_152097118
PCGF3_chr4_+_726188_726287_724899_727460	CEP44_chr4_+_175219116_175219213_175205291_175220222	MICAL1_chr6_-_109769077_109769166_109768925_109769405
SLC25A48_chr5_+_135209709_135209843_135207407_135215656	SMAD2_chr18_-_45456731_45456817_45423180_45457170	KLHL8_chr4_-_88106402_88106723_88104541_88116475

[0401]

AS事件	AS事件	AS事件
PAX8-AS1_chr2_+_114012966_114013126_113995789_114020854	YARS_chr1_-_33263192_33263239_33252676_33263363	RHBG_chr1_+_156351596_156351734_156351304_156351858
PHF8_chrX_-_54020033_54020336_54019272_54022125	SLC29A2_chr11_-_66136530_66136602_66136142_66136839	HECTD1_chr14_-_31583082_31583265_31582690_31583491
ADGRL1_chr19_-_14271404_14271508_14271109_14272123	PALB2_chr16_-_23649779_23649913_23649450_23652430	ARHGAP27_chr17_-_43509581_43509715_43509118_43510117
ARMC10_chr7_+_102732923_102733100_102727211_102737723	EYA3_chr1_-_28354299_28354437_28343750_28362054	OTUD7B_chr1_-_149949360_149949511_149943179_149982396
STARD3NL_chr7_+_38256625_38256679_38254706_38256788	ASIC1_chr12_+_50470750_50470843_50453737_50470995	USMG5_chr10_-_105153955_105154151_105152223_105155502
LINC01572_chr16_-_72604333_72604414_72589225_72661433	CHD3_chr17_+_7813745_7813909_7812656_7814164	PTPN6_chr12_+_7060771_7060894_7055902_7061145
CEACAM19_chr19_+_45174575_45174708_45165665_45175017	PRPSAP2_chr17_+_18768781_18768877_18761574_18769114	CFAP69_chr7_+_89933282_89933420_89929373_89934057
SLC29A1_chr6_+_44193797_44193904_44191378_44194999	TROVE2_chr1_+_193038163_193038764_193028906_193044949	HEATR5A_chr14_-_31814292_31814482_31813271_31816953
RPL17_chr18_-_47018105_47018203_47017954_47018644	USP39_chr2_+_85872936_85873022_85872206_85875883	CANT1_chr17_-_76994229_76994368_76994045_77005745
TBL1XR1_chr3_-_176797614_176797733_176782810_176914908	SPIN1_chr9_+_91077410_91077664_91063904_91083286	LSM14B_chr20_+_60704840_60705008_60701495_60705274
ATXN7L1_chr7_-_105516257_105516326_105429154_105516823	GCNT1_chr9_+_79074975_79075093_79074221_79115831	SNHG17_chr20_-_37056322_37056409_37055146_37059683
IRF1_chr5_-_131825083_131825175_131822822_131826236	ZNF417_chr19_-_58426705_58426899_58423557_58427746	TMEM87B_chr2_+_112838911_112839095_112838695_112843581
ATP5SL_chr19_-_41939176_41939339_41938313_41939441	MCRS1_chr12_-_49961429_49961532_49959998_49961830	NQO2_chr6_+_3004728_3004885_3000319_3006701
NAA16_chr13_+_41936866_41937009_41936295_41941574	LRMP_chr12_+_25219298_25219446_25216750_25222283	CRYZ_chr1_-_75172786_75172888_75172678_75175781
MRI1_chr19_+_13876767_13876943_13875923_13879172	DNAJC2_chr7_-_102967778_102967825_102967131_102968102	SGSM3_chr22_+_40797596_40797679_40796817_40798142
GUSBP11_chr22_-_24042912_24043032_24026054_24047615	GAS5_chr1_-_173835898_173835934_173835344_173836128	GUCD1_chr22_-_24939809_24940051_24939068_24942881
DIS3L2_chr2_+_233063236_233063486_233028342_233075035	GORASP1_chr3_-_39144183_39144372_39142593_39148969	CCDC77_chr12_+_514676_514730_498652_520912
DNAH1_chr3_+_52409970_52410009_52409429_52412617	SYNE4_chr19_-_36498026_36498170_36497573_36499455	PGAP2_chr11_+_3844842_3844970_3832654_3845112
ENAH_chr1_-_225704897_225705692_225702602_225706899	KIAA0895_chr7_-_36396510_36397199_36375906_36406719	CRYZL1_chr21_-_34969585_34969707_34968142_34971455
NUTM2B-AS1_chr10_-_81568514_81568588_81565878_81574368	FAM204A_chr10_-_120101238_120101439_120095935_120101781	HSCB_chr22_+_29139869_29139911_29138319_29147228

[0402]

AS事件	AS事件	AS事件
BCS1L_chr2_+_219524759_219524968_219524466_21952 6128	D2HGDH_chr2_+_242688279_242689344_242684292_242 689565	ATXN2_chr12_-_111953957_111954167_111951343_111956052
EZH2_chr7_-_148533913_148534092_148529842_148543561	UBXN2B_chr8_+_59325857_59325930_59324028_593294 08	MAMDC4_chr9_+_139751616_139751750_139751493_13 9751818
KIN_chr10_-_7822226_7822270_7822141_7829782	SLC50A1_chr1_+_155109303_155109427_155108852_155 110454	ZNF81_chrX_+_47702048_47702167_47696406_4770550 3
KYAT1_chr9_-_131609711_131609922_131607690_131644175	SYNE4_chr19_-_36498026_36498170_36496339_36499455	ANKRD36C_chr2_-_96604576_96604649_96601392_96604734
RAD1_chr5_-_34915520_34915731_34915066_34918156	HOTAIRM1_chr7_+_27138692_27138985_27136007_2713 9397	SLCO4A1-AS1_chr20_-_61297211_61297362_61294839_61297736
TPGS2_chr18_-_34385336_34385360_34380274_34387809	ZDHHC16_chr10_+_99213555_99213603_99213420_9921 4470	ECHDC1_chr6_-_127637594_127637647_127636041_127648146
SLC44A3-AS1_chr1_-_95144980_95145163_95104114_95197813	NBEAL2_chr3_+_47033964_47034045_47033436_4703542 6	UBL7_chr15_-_74740818_74740899_74738568_74741526
ACSF3_chr16_+_89178499_89178654_89160404_8918720 8	MKI67_chr10_-_129913191_129914271_129911866_129914754	SELENON_chr1_+_26128506_26128608_26127651_2613 1632
SSBP3_chr1_-_54723741_54723822_54717533_54747110	SLC37A4_chr11_-_118900941_118901445_118900274_118901558	ZFAND6_chr15_+_80390757_80390920_80352151_80412 669
SHC1_chr1_-_154945768_154945984_154942675_154946723	AMMECR1L_chr2_-_128628387_128628502_128624570_128631401	LACE1_chr6_+_108831414_108831555_108798495_1088 40899
NSUN5P1_chr7_+_75040937_75041042_75040009_750420 66	N4BP2L2_chr13_-_33052364_33052412_33052185_33054726	MRPS28_chr8_-_80940929_80941031_80915415_80941995
EXD2_chr14_+_69670633_69670717_69658308_69695532	AKIP1_chr11_+_8938833_8938914_8936477_8940883	YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30369928_30379493
RP11-286N22.8_chr11_+_61205475_61205585_61197654_61213 412	SIRT2_chr19_-_39389018_39389065_39384611_39390145	PROM1_chr4_-_15981017_15981086_15972705_15982044
PACSIN2_chr22_-_43272893_43273016_43272339_43275053	SDR39U1_chr14_-_24911383_24911466_24910132_24911551	KDM4A_chr1_+_44119333_44119470_44118984_441212 61
TSPAN15_chr10_+_71243446_71243632_71211446_71255 349	TYW3_chr1_+_75204373_75204472_75202306_75214434	CROT_chr7_+_87022263_87022383_87022139_87027839
GGA1_chr22_+_38009125_38009198_38005161_38010196	ZNF480_chr19_+_52817405_52817532_52803737_5281908 6	NAB1_chr2_+_191520702_191520879_191514086_19152 3883
MYEOV_chr11_+_69181806_69181880_69181634_691820 62	PMPCB_chr7_+_102948042_102948155_102944937_10294 9398	BAIAP2L2_chr22_-_38485528_38485681_38483271_38493038
PEX5_chr12_+_7342617_7342812_7342346_7342957	DPP9_chr19_-_4683201_4683336_4682850_4683488	CTTN_chr11_+_70267575_70267686_70266616_7026904 5
PRRC2A_chr6_+_31590466_31590678_31588635_3159203 7	NUMA1_chr11_-_71723446_71723488_71721900_71723940	ANAPC1_chr2_-_112631189_112631241_112630985_112636386
KCTD9_chr8_-_25301807_25301851_25298189_25315714	LSAMP_chr3_-_115553408_115553444_115535493_115560691	IRF7_chr11_-_614173_614399_613865_614475

[0403]

AS事件	AS事件	AS事件
ZNF195_chr11_-_3382972_3383119_3381795_3383775	VWDE_chr7_-_12406982_12407119_12401147_12409170	CDC42BPB_chr14_-_103420534_103420612_103418940_103420938
BLOC1S1_chr12_+_56110716_56110789_56110501_56112874	WDR45_chrX_-_48935301_48935406_48934412_48935495	TET2_chr4_+_106155053_106158508_106068136_106180775
EXD3_chr9_-_140246517_140246653_140245980_140247071	BCL3_chr19_+_45261502_45261730_45260980_45261980	LRRFIP2_chr3_-_37163125_37163182_37163027_37170553
TBX3_chr12_-_115117717_115117777_115117456_115118683	ARHGEF7_chr13_+_111862218_111862349_111857720_111870025	WNK1_chr12_+_980430_980514_971436_987377
TIA1_chr2_-_70456190_70456223_70454954_70456395	C19orf60_chr19_+_18700288_18700493_18699887_18701663	IL17RB_chr3_+_53889320_53889368_53887024_53890870
CHEK2_chr22_-_29133872_29134026_29130715_29137756	PREPL_chr2_-_44586635_44586889_44573529_44588662	TFAM_chr10_+_60150524_60150620_60148579_60154117
ZNF213-AS1_chr16_-_3182850_3182943_3182104_3184634	ATRX_chrX_-_76851181_76851255_76849319_76854879	ARL4A_chr7_+_12727259_12727353_12726668_12727790
IST1_chr16_+_71957190_71957283_71956583_71958671	SF1_chr11_-_64533422_64533627_64532990_64534371	ARL4A_chr7_+_12727259_12727353_12726668_12727793
ST18_chr8_-_53134199_53134353_53126817_53142591	KIAA1456_chr8_+_12848342_12848509_12809867_12863710	DQX1_chr2_-_74752135_74752329_74751434_74752619
BCORL1_chrX_+_129158964_129159354_129156952_129162609	RHOC_chr1_-_113247721_113247745_113246428_113249699	FNIP1_chr5_-_131046270_131046354_131044965_131052257
BIN1_chr2_-_127808729_127808819_127808488_127816586	PGAP3_chr17_-_37829766_37829903_37829119_37830245	NDRG2_chr14_-_21492188_21492255_21491480_21493835
GUSBP11_chr22_-_24032422_24032543_24026054_24036305	SHC1_chr1_-_154940679_154940733_154940507_154940970	RP1-234P15.4_chr6_+_75999969_76000054_75995025_76000664
HBP1_chr7_+_106814892_106815190_106810575_106820323	ZNF207_chr17_+_30693683_30693776_30692506_30694790	EZH2_chr7_-_148533913_148534092_148529842_148581255
DENND1A_chr9_-_126531792_126531842_126520101_126554865	LRP8_chr1_-_53742363_53742750_53741425_53755238	STAP2_chr19_-_4324451_4324661_4324194_4325212
HIVEP1_chr6_+_12136023_12136125_12126103_12161671	DNAI1_chr9_+_34489997_34490122_34489447_34490366	RBMXL1_chr1_-_89453934_89454034_89449749_89458267
C16orf59_chr16_+_2510283_2510382_2510171_2510623	PTPN4_chr2_+_120639361_120639406_120635118_120639672	TRPV1_chr17_-_3491511_3491661_3489220_3493100
TPD52L1_chr6_+_125578243_125578304_125569529_125583979	KCTD17_chr22_+_37456862_37456962_37455478_37458564	ALDOA_chr16_+_30077196_30077248_30075826_30078554
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046408_179045324_179047892	ATG4B_chr2_+_242594685_242594758_242594062_242606059	TMUB2_chr17_+_42264984_42265111_42264477_42266389
FRMD8_chr11_+_65156831_65156999_65154592_65161511	ZNF195_chr11_-_3394806_3394905_3392933_3400267	BCS1L_chr2_+_219524759_219524968_219524466_219525661
TCIRG1_chr11_+_67817953_67818131_67817721_67818207	METTL26_chr16_-_685611_685774_685340_686093	PEX2_chr8_-_77898422_77898532_77896431_77912225

[0404]

AS事件	AS事件	AS事件
BDH1_chr3_-_197281432_197281584_197260432_197282651	PSAP_chr10_-_73583644_73583653_73581764_73585593	YIF1A_chr11_-_66052851_66053007_66052437_66053171
ITPA_chr20_+_3193964_3194029_3190263_3194630	SNRPA1_chr15_-_101833229_101833377_101827907_101835301	FAM49B_chr8_-_130916744_130916831_130915596_130951853
HNRNPH3_chr10_+_70097614_70097753_70097090_70098259	OXR1_chr8_+_107715133_107715318_107705105_107718609	SLAIN2_chr4_+_48396592_48396670_48385801_48422141
RPS6KL1_chr14_-_75385215_75385308_75378544_75386547	CASD1_chr7_+_94147514_94147635_94146968_94156473	PUF60_chr8_-_144906482_144906566_144904083_144911449
LINC01572_chr16_-_72651081_72651133_72604414_72698790	MYH10_chr17_-_8479960_8479990_8473130_8480553	ABHD14A_chr3_+_52014408_52014644_52012390_52014851
CRTC1_chr19_+_18885709_18885796_18879603_18886450	SDR39U1_chr14_-_24910879_24911001_24910132_24911303	PRRC2C_chr1_+_171556786_171556890_171556360_171557517
PPP1CB_chr2_+_29011523_29011675_29006844_29022064	GS1-124K5.12_chr7_-_66043515_66043714_66038537_66053498	TFAP2E_chr1_+_36039527_36040010_36039205_36040549
NME6_chr3_-_48342016_48342124_48340013_48342768	HPS1_chr10_-_100195028_100195171_100193848_100195391	CCDC92_chr12_-_124440830_124440991_124428911_124457075
HM13_chr20_+_30155880_30156027_30149539_30156922	CNTRL_chr9_+_123898083_123898260_123886362_123900822	C1orf52_chr1_-_85724617_85724744_85724405_85725040
TTC39C_chr18_+_21703797_21703907_21698196_21708849	NFE2L1_chr17_+_46134393_46134483_46133960_46134705	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96060349_96070609
ABCA7_chr19_+_1054568_1054693_1054340_1054778	C19orf60_chr19_+_18700222_18700493_18699887_18701663	DCAF8_chr1_-_160231074_160231148_160213824_160232238
SYNE2_chr14_+_64473760_64473940_64470048_64476683	SORBS2_chr4_-_186560030_186560189_186551752_186567821	BPTF_chr17_+_65925074_65925236_65924717_65925451
MFF_chr2_+_228217229_228217289_228212100_228220392	FANCL_chr2_-_58421363_58421408_58393009_58425728	HHAT_chr1_+_210522276_210522410_210502448_210536195
SH3BP2_chr4_+_2811505_2811556_2794865_2822340	SEC22C_chr3_-_42605256_42605472_42605178_42610356	RALY_chr20_+_32661624_32661672_32661441_32663679
NAXD_chr13_+_111277536_111277625_111276626_111286891	FER1L5_chr2_+_97313514_97313623_97312190_97315359	NDUFAF7_chr2_+_37469777_37469836_37468780_37471005
NSMF_chr9_-_140349690_140349759_140348895_140350862	ZNF211_chr19_+_58145390_58145429_58144804_58145996	ACBD4_chr17_+_43214385_43214506_43214143_43214734
CTD-2228K2.7_chr5_+_477358_477451_476678_477920	LAS1L_chrX_-_64753489_64753615_64752510_64754359	SOX13_chr1_+_204082042_204082262_204042839_204083448
KLHL8_chr4_-_88116475_88116842_88104541_88141569	MLLT10_chr10_+_21971153_21971186_21970305_22002700	INPP5K_chr17_-_1419181_1419412_1418879_1419749
NLGN2_chr17_+_7311330_7312031_7308929_7315475	HNRNPA2B1_chr7_-_26237450_26237486_26237352_26240191	NUMA1_chr11_-_71760464_71760585_71747021_71780887
HSD3B7_chr16_+_30996845_30997145_30996618_30997369	P4HA2_chr5_-_131562624_131562914_131554337_131563482	YTHDC2_chr5_+_112860677_112860874_112851059_112868575

[0405]

AS事件	AS事件	AS事件
C20orf96_chr20_-_270199_270317_264722_270899	SNHG15_chr7_-_45025619_45025696_45023645_45026123	PAFAH2_chr1_-_26323938_26324112_26317354_26324515
PPP1R35_chr7_-_100033253_100033390_100033156_100033470	RALGPS1_chr9_+_129975246_129975328_129974998_129977029	PIF1_chr15_-_65113565_65113719_65113480_65114464
FAXDC2_chr5_-_154218122_154218499_154217738_154230042	CLSPN_chr1_-_36212366_36212593_36211163_36213507	SLC43A1_chr11_-_57265225_57265318_57263637_57268251
AC159540.1_chr2_-_98089381_98089511_98088865_98091456	IL17RB_chr3_+_53889320_53889368_53883822_53890870	MTMR3_chr22_+_30366964_30367051_30353077_30384468
ZNF326_chr1_+_90472903_90473309_90470803_90475646	LDLRAD4_chr18_+_13484035_13484118_13465110_13621115	CPTP_chr1_+_1262215_1262412_1260482_1262620
GRIK2_chr6_+_102372475_102372594_102337738_102376289	RP11-252A24.2_chr16_-_74383639_74383757_74382913_74384514	EPSTI1_chr13_-_43493435_43493468_43491760_43500471
SMARCA4_chr19_+_11144442_11144541_11144193_11144798	ITM2C_chr2_+_231738131_231738272_231729860_231740334	LINC00174_chr7_-_65920645_65920840_65915223_65943995
MIB2_chr1_+_1560344_1560565_1560281_1560665	TXNRD3_chr3_-_126334197_126334305_126329975_126340584	CCDC88A_chr2_-_55530204_55530288_55529208_55535944
NACA_chr12_-_57113509_57115243_57113380_57118235	NAF1_chr4_-_164054305_164054408_164050500_164058350	STIM2_chr4_+_27023115_27023234_27019606_27024140
UGGT1_chr2_+_128913965_128913989_128913161_128914825	ZNF337-AS1_chr20_+_25612793_25612924_25604771_25614684	C1orf228_chr1_+_45154780_45154896_45140545_45155347
RP11-252A24.2_chr16_-_74384514_74384636_74382913_74385937	IL17RB_chr3_+_53886025_53886153_53882715_53889320	AC005154.6_chr7_-_30601081_30601744_30591795_30608448
SYN3_chr22_-_32934021_32934096_32929881_32937556	FAM234A_chr16_+_298242_298396_284856_299547	RHOC_chr1_-_113247721_113248874_113246428_113249699
TSPAN14_chr10_+_82228302_82228443_82214127_82248972	STAP2_chr19_-_4328671_4328806_4327382_4329957	SH2D6_chr2_+_85662535_85662619_85662246_85663959
EPB41L2_chr6_-_131199243_131199390_131191266_131206235	POLR2J3_chr7_-_102183971_102184149_102182109_102185152	DNAH10_chr12_+_124284762_124284935_124283918_124288207
ARHGAP18_chr6_-_129905132_129905257_129901276_129920360	SLCO4A1_chr20_+_61299509_61299536_61299262_61299828	HACE1_chr6_-_105291097_105291173_105244900_105297016
WASHC5_chr8_-_126095954_126096264_126095500_126103856	ERCC2_chr19_-_45872327_45872405_45872250_45873390	MDC1_chr6_-_30675342_30676134_30675231_30679188
ANKRD35_chr1_+_145560074_145560259_145558941_145560888	AAMDC_chr11_+_77552064_77552106_77532287_77553524	TSR1_chr17_-_2239330_2239434_2239024_2239624
SSPO_chr7_+_149519600_149519768_149519286_149520440	MFSD14C_chr9_-_99696076_99696197_99681108_99711836	AIM1L_chr1_-_26657979_26658109_26655364_26662585
TBL1XR1_chr3_-_176816253_176816329_176782810_176849150	MON2_chr12_+_62959793_62959811_62959160_62960101	SDR39U1_chr14_-_24911314_24911466_24910132_24911551
SLC2A4RG_chr20_+_62373221_62373409_62372832_62373482	YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30370957_30379493	PTBP1_chr19_+_805491_805569_805187_806407

[0406]

AS事件	AS事件	AS事件
CHD3_chr17_+_7813756_7813909_7812656_7814164	TMEM63B_chr6_+_44114583_44114664_44108835_44115113	RPL32P3_chr3_-_129115059_129115263_129112638_129115882
ESRRA_chr11_+_64082215_64082383_64081839_64083178	EEF1D_chr8_-_144672777_144672899_144672251_144679517	AKR1A1_chr1_+_46018107_46018235_46016827_46027460
SHARPIN_chr8_-_145153983_145154108_145153897_145154179	TCHP_chr12_+_110346390_110346503_110345504_110346675	PKP4_chr2_+_159535092_159535166_159530512_159536940
RP11-295P9.13_chr10_+_13655740_13655881_13653683_13656014	PPP6R3_chr11_+_68334466_68334634_68331900_68337216	CYLD_chr16_+_50778640_50778777_50776752_50783486
HTR3E_chr3_+_183819272_183819317_183818439_183823552	MINDY3_chr10_-_15863654_15863725_15838171_15902204	FAT3_chr11_+_92623021_92623057_92620279_92623656
FRMD8_chr11_+_65161043_65161145_65154592_65161511	PTP4A2_chr1_-_32381495_32381588_32377427_32384570	WAPL_chr10_-_88232368_88232521_88232101_88233634
ADAMTS6_chr5_-_64592934_64593071_64587297_64595811	TTLL3_chr3_+_9857757_9857886_9855029_9867483	RP11-235E17.2_chr17_-_3491481_3491661_3489220_3493100
DIAPH1_chr5_-_140967790_140967817_140966764_140998364	SPATA4_chr4_-_177114108_177114227_177113998_177114603	NSUN5P1_chr7_+_75042066_75042210_75039743_75044162
FGGY_chr1_+_59811918_59812070_59762822_59844420	SLAMF7_chr1_+_160720093_160720213_160719883_160721134	FUS_chr16_+_31200440_31200547_31199678_31201360
C1orf168_chr1_-_57233501_57233611_57221600_57252847	EBPL_chr13_-_50243912_50243982_50237331_50265389	DYRK2_chr12_+_68043576_68043725_68042962_68050885
C3orf67_chr3_-_59025282_59025355_58923488_59031954	NEURL1B_chr5_+_172110421_172111141_172068440_172113173	PQLC1_chr18_-_77679183_77679400_77664183_77703328
MGRN1_chr16_+_4730032_4730098_4727573_4731550	MTO1_chr6_+_74190015_74190090_74189849_74190397	C16orf87_chr16_-_46843514_46843697_46836982_46858297
MRPS28_chr8_-_80940929_80941031_80915415_80942288	IMPA1_chr8_-_82597997_82598198_82593819_82598486	MALT1_chr18_+_56378152_56378185_56377304_56381314
CCDC88B_chr11_+_64118631_64118727_64117140_64119947	PPP4R1L_chr20_-_56813266_56813367_56811330_56814296	NBPF10_chr1_+_145295422_145295471_145293580_145296356
DPP8_chr15_-_65746600_65746753_65744440_65748562	SPATS2_chr12_+_49780836_49780920_49761370_49854552	MTFMT_chr15_-_65316009_65316132_65312610_65319168
SPTBN5_chr15_-_42171931_42172062_42171697_42173231	WDR45_chrX_-_48935301_48935406_48934409_48935495	JPX_chrX_+_73219189_73220331_73218679_73224104
FER1L5_chr2_+_97312800_97312892_97312190_97313514	SH2D6_chr2_+_85661595_85661620_85661493_85662187	MRPL33_chr2_+_27997290_27997397_27995559_28002299
ZNF783_chr7_+_148985711_148985782_148984867_148987028	CNTNAP1_chr17_+_40840893_40841065_40840629_40841538	PFDN1_chr5_-_139680000_139680167_139661118_139682625
ACSS1_chr20_-_25002024_25002172_24995866_25011394	FAM208B_chr10_+_5777266_5777509_5773166_5781580	AARSD1_chr17_-_41105740_41105795_41103911_41106892
GRAMD1C_chr3_+_113594330_113594434_113588438_113601598	KCNQ1_chr11_+_2606441_2606537_2604775_2608799	PISD_chr22_-_32028168_32028277_32022002_32034351

[0407]

AS事件	AS事件	AS事件
EIF2D_chr1_-_206772816_206772966_206772446_206773086	BID_chr22_-_18226568_18226779_18222254_18257146	NGLY1_chr3_-_25773809_25773974_25770809_25775362
SSPO_chr7_+_149484949_149485059_149484882_149485408	SLC50A1_chr1_+_155109303_155109427_155108852_155110036	MEF2A_chr15_+_100138634_100138716_100105874_100173182
PSMC5_chr17_+_61905033_61905283_61904874_61905497	ZNF592_chr15_+_85321413_85321543_85308046_85325887	SERPINB8_chr18_+_61645532_61645710_61637421_61647034
LYRM1_chr16_+_20913807_20914039_20912211_20926877	VIPAS39_chr14_-_77923437_77923708_77920445_77923837	SBF2_chr11_-_9849672_9849768_9838571_9850902
ALG1L_chr3_-_125651492_125651552_125650595_125652417	AADACL2_chr3_+_151458433_151458656_151451961_151461880	MKS1_chr17_-_56283825_56283908_56283741_56284445
LSM14B_chr20_+_60705274_60705352_60705008_60705585	HCG18_chr6_-_30262629_30262741_30260376_30263908	CCDC15_chr11_+_124861356_124861479_124858030_124862475
ISOC2_chr19_-_55967002_55967212_55966697_55967715	EEF1D_chr8_-_144674816_144675063_144672251_144679517	GPT2_chr16_+_46919378_46919489_46919243_46931559
NEURL1B_chr5_+_172096787_172097333_172068440_172113173	GOLGA2P5_chr12_-_100552575_100552651_100551855_100552735	DRC3_chr17_+_17877165_17877276_17876288_17880895
ARHGAP22_chr10_-_49687630_49687807_49667934_49763507	KIAA1191_chr5_-_175786464_175786570_175782752_175786813	DRC3_chr17_+_17876978_17877276_17876288_17880895
SAR1B_chr5_-_133967766_133967885_133959727_133968417	CLMN_chr14_-_95659655_95659752_95658065_95660185	GSTT1_chr22_-_24381699_24381787_24379511_24384119
SNHG15_chr7_-_45023955_45024025_45023645_45026123	GUCY1B2_chr13_-_51622355_51622450_51608295_51636956	PICALM_chr11_-_85689112_85689136_85685855_85692171
RAP2C_chrX_-_131352259_131352369_131351834_131353397	CCNDBP1_chr15_+_43482252_43482349_43481478_43482522	RP11-252A24.2_chr16_-_74378676_74378869_74376152_74382764
USP37_chr2_-_219344372_219344438_219341704_219346792	MTMR2_chr11_-_95620775_95620848_95598840_95621319	PER2_chr2_-_239169468_239169594_239168694_239170369
TMEM131_chr2_-_98460607_98460724_98458400_98475766	PLOD2_chr3_-_145795648_145795711_145791139_145796902	PDE4DIP_chr1_-_144955215_144955292_144952689_144994590
POLL_chr10_-_103345618_103345913_103344676_103347002	PUS1_chr12_+_132425836_132426528_132416857_132428083	ING4_chr12_-_6762395_6762562_6762216_6765892
STAU2_chr8_-_74439925_74440039_74334937_74464246	STRBP_chr9_-_125901807_125901966_125898794_125909133	GSN_chr9_+_124062333_124062404_124048463_124064240
MICAL3_chr22_-_18310409_18310547_18305826_18314619	MYO5A_chr15_-_52635313_52635394_52632591_52638557	MOCS1_chr6_-_39876830_39876878_39874893_39877578
TMTC4_chr13_-_101315217_101315434_101294565_101316474	ARIH2_chr3_+_48982568_48982614_48965246_48999044	LINC00571_chr13_-_38636285_38636371_38635590_38663709
SEC22C_chr3_-_42605256_42605372_42605178_42610356	SH2D6_chr2_+_85657486_85657557_85656735_85660693	PLA2G4C_chr19_-_48581027_48581081_48578131_48588315
RHPN1_chr8_+_144461998_144462155_144461678_144462758	DCTD_chr4_-_183837571_183837692_183836728_183838463	PEX26_chr22_+_18561061_18561372_18560813_18562639

[0408]

AS事件	AS事件	AS事件
RBFOX2_chr22_-_36232366_36232486_36206051_36236238	PROX1-AS1_chr1_-_214049980_214050149_214005965_214068005	NRG2_chr5_-_139244699_139244758_139239497_139245133
UBE3A_chr15_-_25653718_25653831_25652409_25654234	WIPI2_chr7_+_5232748_5232802_5230124_5239206	PAM_chr5_+_102360834_102361038_102355547_102363888
GALNT14_chr2_-_31337608_31337693_31215873_31348019	XIAP_chrX_+_122994016_122994143_122993755_123019480	PAM_chr5_+_102360834_102361038_102355547_102363885
MTHFSD_chr16_-_86585784_86585898_86582183_86588250	SLTM_chr15_-_59191667_59192082_59191051_59193458	OFD1_chrX_+_13781863_13781974_13780563_13785245
CD44_chr11_+_35232792_35232996_35211612_35236398	CAMTA2_chr17_-_4885383_4885455_4885126_4886051	SLC25A3_chr12_+_98989210_98989335_98987913_98991633
DAG1_chr3_+_49514281_49514333_49507866_49524660	FAM208B_chr10_+_5754785_5754881_5727138_5759621	RP11-321G12.1_chr15_+_63723255_63723541_63690666_63724350
SYTL1_chr1_+_27677284_27677443_27676976_27677748	HNRNPC_chr14_-_21731469_21731741_21702388_21737456	CCDC57_chr17_-_80091948_80092070_80086473_80115623
CTBP1_chr4_-_1235112_1235307_1232125_1242703	WDPCP_chr2_-_63713675_63713720_63712121_63714580	GSTZ1_chr14_+_77793814_77793895_77787526_77795465
KB-1572G7.2_chr22_-_24032418_24032543_24026054_24036305	SH2D6_chr2_+_85662535_85662619_85662246_85663588	RP11-284E5.1_chr2_-_191505676_191506188_191493441_191512945
ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27054146	HSD3B7_chr16_+_30996973_30997145_30996618_30997369	WIPI2_chr7_+_5232748_5232976_5230124_5239206
XXbac-BPG323.22_chr6_+_31637095_31637285_31636949_31638932	NME9_chr3_-_138023714_138023869_138022485_138024845	POLB_chr8_+_42196529_42196587_42196203_42202470
HTR3E_chr3_+_183819272_183819317_183818439_183821969	ZNF639_chr3_+_179042829_179043110_179041079_179045348	MITD1_chr2_-_99787805_99787892_99787115_99787972
AC004076.9_chr19_-_57987027_57987154_57949460_57988001	COL4A3BP_chr5_-_74695134_74695212_74685512_74706835	HDAC11_chr3_+_13542212_13542289_13525064_13543370
PEX5_chr12_+_7342617_7342812_7342127_7342957	MRPL47_chr3_-_179320439_179320525_179319578_179322314	CRCP_chr7_+_65592690_65592727_65579957_65617194
PTPN18_chr2_+_131116969_131117065_131116548_131117180	RPRD1A_chr18_-_33620769_33620828_33611060_33647216	ALOX12B_chr17_-_7979492_7979662_7979034_7979974
TTC13_chr1_-_231079551_231079644_231076302_231081134	GEMIN7_chr19_+_45583164_45583287_45582635_45593364	FAM221B_chr9_-_35819193_35819391_35819006_35819886
MAP4_chr3_-_47960208_47960331_47958664_47963254	FRMD8_chr11_+_65156831_65156999_65154592_65161043	FAM47E-STBD1_chr4_+_77199221_77199377_77192921_77230296
UROS_chr10_-_127477851_127477932_127477574_127483448	SEMA6C_chr1_-_151114979_151115151_151112566_151116860	ITPA_chr20_+_3193903_3194029_3190263_3194630
EFCAB14_chr1_-_47154024_47154216_47152542_47155258	PABPC4_chr1_-_40029507_40029594_40029413_40030142	DST_chr6_-_56394245_56394572_56393723_56394771

[0409]

AS事件	AS事件	AS事件
KAT2B_chr3_+_20189894_20189979_20189798_20193823	DICER1_chr14_-_95600697_95600840_95599840_95606995	NUTM2B-AS1_chr10_-_81568518_81568719_81565878_81574368
PCMTD1_chr8_-_52752006_52752198_52746249_52758220	NADSYN1_chr11_+_71191264_71191320_71189515_71191800	DGKH_chr13_+_42795399_42795530_42793930_42803234
SHMT1_chr17_-_18238872_18238989_18233985_18243356	RAD51C_chr17_+_56783238_56783383_56780690_56787214	PARPBP_chr12_+_102569260_102569444_102559661_102589728
MECP2_chrX_-_153357641_153357765_153298008_153363060	PLEKHJ1_chr19_-_2234148_2234239_2234060_2235760	SNRPA1_chr15_-_101826418_101826498_101826006_101827112
DNAH14_chr1_+_225394669_225394922_225393881_225418774	MAN2B1_chr19_-_12759949_12760030_12759216_12760726	HNRNPDL_chr4_-_83346715_83346820_83346036_83347189
FBXW11_chr5_-_171384600_171384702_171341409_171433461	VPS37A_chr8_+_17123415_17123490_17104878_17126364	POGZ_chr1_-_151384100_151384274_151381304_151384771
AC009120.6_chr16_-_74340152_74340319_74339478_74366464	ZMYND8_chr20_-_45984193_45984264_45976670_45985400	RIBC1_chrX_+_53455230_53455575_53455032_53456801
FBLN2_chr3_+_13663274_13663415_13661331_13667944	SEC31A_chr4_-_83782783_83782861_83778917_83784470	ELMO2_chr20_-_45015976_45016070_45014914_45017677
PKIB_chr6_+_122803043_122803101_122799084_122907065	PVT1_chr8_+_128808139_128808254_128806980_128867400	DDR1_chr6_+_30853401_30853457_30852487_30856464
STRADA_chr17_-_61784606_61784778_61784099_61787850	CAMTA2_chr17_-_4885383_4885470_4885126_4886051	CFAP70_chr10_-_75095187_75095282_75091034_75101156
SNAP47_chr1_+_227919285_227919413_227916487_227935392	NAXD_chr13_+_111289475_111289596_111287935_111290724	TMTC4_chr13_-_101308634_101308722_101294565_101316474
PARL_chr3_-_183551511_183551613_183551377_183558357	CEACAM19_chr19_+_45175161_45175258_45165665_45175867	RP11-216L13.19_chr9_+_139703706_139703881_139702778_139704139
TBL1XR1_chr3_-_176849150_176849237_176816329_176914908	GSN_chr9_+_124044716_124044828_124043840_124060043	COL6A6_chr3_+_130360495_130360558_130354605_130361675
IIP1BP3_chr1_-_211068372_211070332_211064042_211136877	SERPINB8_chr18_+_61645532_61645710_61637404_61647034	TMPRSS13_chr11_-_117782482_117782575_117781465_117784491
DDR1_chr6_+_30852314_30852487_30851922_30856464	PYCR1_chr17_-_79892528_79892621_79892365_79892801	EPN3_chr17_+_48616244_48616325_48615558_48616547
SLTM_chr15_-_59205697_59205895_59204809_59209133	MACC1_chr7_-_20203878_20204022_20201493_20256921	PCGF5_chr10_+_93000240_93000337_92982740_93008261
ZNF852_chr3_-_44544456_44544548_44544160_44552044	CBR3-AS1_chr21_-_37509391_37509606_37506059_37518553	FAM228B_chr2_+_24384375_24384483_24369956_24387067
DFFB_chr1_+_3782847_3782962_3782564_3784537	MTFMT_chr15_-_65313851_65313954_65312610_65319168	SPTAN1_chr9_+_131371929_131371944_131371563_131373992
CEP164_chr11_+_117253511_117253658_117252584_117261492	LRP8_chr1_-_53715051_53715228_53712728_53716361	PRR5_chr22_+_45130906_45131042_45128271_45132651
METTL6_chr3_-_15457004_15457090_15456421_15457278	SORBS1_chr10_-_97082502_97082562_97081778_97098889	MYCBP2_chr13_-_77807290_77807398_77799689_77817193

[0410]

AS事件	AS事件	AS事件
TAMM41_chr3_-_11868191_11868279_11858811_11871187	ELFN2_chr22_-_37813807_37813958_37772036_37822910	RPL17_chr18_-_47018105_47018203_47017954_47018627
PRKAR2A_chr3_-_48789608_48789750_48789151_48793811	TRIM2_chr4_+_154215456_154215637_154197282_154216464	CORO6_chr17_-_27948241_27948441_27943865_27949705
APH1B_chr15_+_63579622_63579745_63578827_63594543	CSGALNACT2_chr10_+_43659313_43659492_43656043_43671398	POMGNT1_chr1_-_46662450_46662521_46661749_46662641
YY1AP1_chr1_-_155657861_155657992_155650247_155658720	DENND3_chr8_+_142170730_142170886_142166069_142173431	CARF_chr2_+_203789019_203789138_203782766_203799224
HPS5_chr11_-_18339297_18339454_18333571_18343492	PROM2_chr2_+_95942341_95942405_95942095_95942719	CRYZ_chr1_-_75196065_75196104_75190518_75198639
RNF185_chr22_+_31591454_31591567_31588688_31597483	HNRNPC_chr14_-_21731469_21731495_21702388_21737456	GZF1_chr20_+_23350220_23350378_23349566_23350727
PI4KAP2_chr22_-_21842512_21842670_21841961_21846282	TNS1_chr2_-_218677937_218678030_218677168_218678407	IFT46_chr11_-_118428452_118428605_118427760_118430499
ZNF394_chr7_-_99096338_99096465_99092254_99097260	SS18L1_chr20_+_60729336_60729521_60718945_60733727	LRP8_chr1_-_53746258_53746387_53737018_53755238
KDM4C_chr9_+_7105401_7105500_7103870_7128065	MED23_chr6_-_131936463_131936481_131931386_131937046	FOXRED1_chr11_+_126144821_126144916_126143349_126145221
FLCN_chr17_-_17127235_17127457_17122523_17129489	TMPO_chr12_+_98938219_98938315_98931350_98938728	FGGY_chr1_+_59787207_59787422_59762822_59844420
ANKRD6_chr6_+_90321990_90322089_90315824_90333128	MFF_chr2_+_228211941_228212100_228205096_228220392	LINC00511_chr17_-_70416840_70417105_70400957_70424376
CEACAM1_chr19_-_43015727_43015780_43015072_43016501	RP13-507P19.2_chr12_+_131833872_131834089_131832206_131850500	KIAA1468_chr18_+_59947006_59947089_59942706_59947592
GMIP_chr19_-_19746452_19746530_19746378_19747515	SLC35B1_chr17_-_47784704_47784806_47783671_47785091	TSC2_chr16_+_2127598_2127727_2126586_2129032
SP100_chr2_+_231314886_231314970_231314425_231325976	PDXDC1_chr16_+_15095632_15095713_15092262_15098043	INTS11_chr1_-_1258526_1258667_1250998_1259960
RP11-696N14.1_chr4_+_100207951_100208190_100125588_100209822	UBTF_chr17_-_42289711_42289822_42289374_42290186	PATZ1_chr22_-_31724772_31724845_31723295_31731677
CRTC1_chr19_+_18882251_18882356_18879603_18886450	CNTRL_chr9_+_123887993_123888214_123886362_123900822	MTMR2_chr11_-_95615537_95615660_95599650_95621319
MARK2_chr11_+_63671457_63671619_63670630_63672257	AC005154.6_chr7_-_30591715_30591795_30590397_30601081	ELOC_chr8_-_74882813_74882869_74872053_74884104
PVT1_chr8_+_128867400_128867565_128808254_128902834	KMT2E_chr7_+_104678572_104678646_104654982_104681285	HAUS8_chr19_-_17173507_17173589_17170902_17179840
PPP3CB_chr10_-_75199629_75199659_75198178_75206249	HUWE1_chrX_-_53589791_53589890_53589205_53590706	LTB4R2_chr14_+_24779376_24779461_24775073_24779860

[0411]

AS事件	AS事件	AS事件
DAXX_chr6_-_33288512_33289344_33288368_33290638	JOSD2_chr19_-_51010830_51010956_51009829_51013542	RP11-110G21.1_chr8_+_52825616_52825740_52812406_52858995
LINC00511_chr17_-_70427268_70427365_70424439_70588341	SMCHD1_chr18_+_2722516_2722661_2718432_2724896	PCK2_chr14_+_24572368_24572464_24572099_24572718
CCDC159_chr19_+_11462732_11462809_11460875_11464126	TMC6_chr17_-_76117636_76117792_76117245_76118685	OASL_chr12_-_121465378_121465620_121461940_121469244
KIAA1191_chr5_-_175786483_175786570_175782752_175786813	CAMK2G_chr10_-_75579289_75579403_75577312_75581439	MFF_chr2_+_228217229_228217289_228205096_228220392
ABLIM1_chr10_-_116233637_116233715_116232891_116247716	PPIP5K2_chr5_+_102523014_102523077_102522140_102526542	MRI1_chr19_+_13876767_13876879_13875923_13879172
MB_chr22_-_36013209_36013312_36007153_36018524	PBRM1_chr3_-_52592264_52592429_52584833_52595782	CANT1_chr17_-_76996181_76996352_76994045_77001453
ZNF326_chr1_+_90473170_90473309_90470803_90475646	PHPT1_chr9_+_139744957_139745012_139744589_139745206	NRCAM_chr7_-_107866088_107866145_107864280_107866651
TCOF1_chr5_+_149771106_149771220_149769586_149777519	KIAA1468_chr18_+_59947592_59947675_59942706_59947878	ZMIZ2_chr7_+_44790570_44790690_44789579_44795786
NUCB2_chr11_+_17336932_17337022_17333667_1735167 3	ARIH2_chr3_+_48962150_48962404_48960244_48964894	SLC9B2_chr4_-_103978957_103979128_103971539_103987483
EML3_chr11_-_62373326_62373452_62373245_62373534	ZNF195_chr11_-_3394806_3394886_3392933_3400267	RTN3_chr11_+_63486173_63488504_63472379_63517462
GPER1_chr7_+_1127833_1127957_1126880_1131042	SFSWAP_chr12_+_132249000_132249231_132241189_132250662	CSNK1E_chr22_-_38691392_38691453_38690540_38694790
PKIB_chr6_+_122803043_122803101_122799084_1228032 91	CNOT10_chr3_+_32778901_32778982_32776468_32800949	NEK3_chr13_-_52715155_52715205_52711038_52718050
ATG4D_chr19_+_10657514_10657791_10655806_1065786 4	NEO1_chr15_+_73567032_73567065_73566346_73570471	ACSF3_chr16_+_89164998_89165171_89160404_89169011
C14orf80_chr14_+_105960171_105960270_105959071_105963693	ADGRL1_chr19_-_14275432_14275517_14274218_14281493	HDAC2_chr6_-_114283530_114283558_114281182_114291643
KIAA1958_chr9_+_115380150_115380234_115337531_11 5407929	CS_chr12_-_56692392_56692475_56680429_56693611	NAB1_chr2_+_191520702_191520879_191514086_191548463
PDPK1_chr16_+_2616356_2616454_2588137_2627425	NEURL1B_chr5_+_172110421_172111141_172097333_172113173	MORC4_chrX_-_106242906_106242979_106236592_106243097
ABL2_chr1_-_179102446_179102509_179100616_179112067	EPB41L1_chr20_+_34761685_34761876_34742818_34763472	ARHGAP22_chr10_-_49687678_49687807_49667934_49732097
DMTF1_chr7_+_86823999_86824144_86823418_86824346	ERBB4_chr2_-_212522674_212522719_212522553_212530047	CAMK2G_chr10_-_75579289_75579375_75577312_75581439
PAM16_chr16_-_4393207_4393292_4391673_4401232	RP11-2339.4_chr9_+_100053652_100053769_100053184_100070017	EDC3_chr15_-_74969281_74969363_74967483_74979431

[0412]

AS事件	AS事件	AS事件
BECN1_chr17_-_40965965_40966026_40962946_40966541	EHMT2_chr6_-_31856745_31856847_31856524_31857004	KIF13A_chr6_-_17790102_17790141_17788106_17794802
TNS2_chr12_+_53448053_53448225_53447798_53448969	FAM13B_chr5_-_137354643_137354835_137354203_137356719	FLOT1_chr6_-_30709568_30709644_30709110_30709923
ASCC1_chr10_-_73975539_73975612_73973089_73975964	P3H4_chr17_-_39959538_39959683_39959231_39963047	TFDP1_chr13_+_114292132_114292211_114291015_114294434
KYAT1_chr9_-_131608958_131609138_131607690_131644175	CFAP70_chr10_-_75036997_75037119_75035356_75037936	LINC00893_chrX_-_148619164_148619274_148617745_148619646
WNK2_chr9_+_96018580_96018736_96010116_96019229	POSTN_chr13_-_38148708_38148789_38145595_38151889	DIS3_chr13_-_73355426_73355494_73355141_73355742
OGT_chrX_+_70775039_70775235_70774442_70775803	ATRX_chrX_-_76949312_76949426_76944417_76952064	ZCCHC7_chr9_+_37121596_37121669_37120773_37126308
SLC44A3_chr1_+_95286504_95286612_95286034_95290048	ARHGEF10_chr8_+_1828213_1828330_1824900_1830800	RPL5_chr1_+_93298945_93299015_93297674_93301746
AC005154.6_chr7_-_30601081_30601744_30590397_30603346	UBR3_chr2_+_170734003_170734147_170732459_170735034	STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB_chr7_+_99950995_99951635_99950893_99952765
EPS15L1_chr19_-_16487932_16488065_16466662_16495939	MBD1_chr18_-_47800555_47800723_47800233_47801346	NUP62_chr19_-_50430950_50431072_50413141_50432582
ACYP1_chr14_-_75530172_75530264_75520362_75535912	BRD8_chr5_-_137495243_137495288_137492956_137495757	TNRC6C_chr17_+_76093825_76093942_76089844_76094423
PLSCR3_chr17_-_7296919_7297155_7296828_7297422	ZNF195_chr11_-_3394806_3394886_3392933_3398846	CCDC18-AS1_chr1_-_93791325_93791452_93771027_93802933
RGS14_chr5_+_176798475_176798590_176798397_176798873	RP11-242J7.1_chr4_-_185544575_185544612_185540471_185545892	PLSCR1_chr3_-_146254326_146254352_146251337_146262253
ARHGAP44_chr17_+_12877405_12877627_12862214_12883374	SH2D6_chr2_+_85662187_85662246_85660754_85663959	AGA_chr4_-_178357451_178357505_178355635_178358558
RP11-958N24.1_chr16_+_15013101_15013285_15012983_15013719	RGS12_chr4_+_3430284_3430438_3429896_3432133	TERF1_chr8_+_73942570_73942630_73939287_73944276
ADNP_chr20_-_49545187_49545362_49520538_49547362	UAP1L1_chr9_+_139972501_139972706_139972273_139972953	GEMIN7_chr19_+_45583164_45583287_45582537_45593364
FBXL19_chr16_+_30939787_30939949_30939284_30941393	TTC31_chr2_+_74717151_74717254_74710537_74717370	SDR39U1_chr14_-_24911303_24911466_24910132_24911551
SLC38A5_chrX_-_48324401_48324480_48321365_48325185	PRDX5_chr11_+_64087205_64087340_64085858_64088336	DYSF_chr2_+_71895883_71895972_71894645_71896241
SNHG11_chr20_+_37076572_37076736_37076266_37077304	PPM1N_chr19_+_46003907_46003968_46003819_46005274	IRF1_chr5_-_131823617_131823717_131822822_131826236
SETD4_chr21_-_37429681_37429775_37429502_37431113	TMEM181_chr6_+_159028275_159028375_159026379_159029364	PPM1K_chr4_-_89199687_89199794_89198395_89205557
SLCO4A1_chr20_+_61299506_61299536_61299262_61299828	PRKDC_chr8_-_48694722_48694815_48691654_48694938	SEPT3_chr22_+_42377648_42377840_42373078_42381987

[0413]

AS事件	AS事件	AS事件
ZC3H18_chr16_+_88694029_88694190_88691675_886951 65	MTMR2_chr11_- _95615537_95615660_95598840_95621319	PROM2_chr2_+_95950716_95950863_95947974_9595138 6
ANKMY1_chr2_- _241496606_241496769_241494472_241500147	EIF2AK4_chr15_+_40308702_40308873_40303547_40309 308	DIS3_chr13_-_73354983_73355141_73352518_73355426
PATL2_chr15_-_44967683_44967889_44966428_44968672	DCAF8_chr1_- _160190248_160190481_160188758_160192440	ALOX12B_chr17_-_7976974_7977075_7976636_7979974
NCAPG2_chr7_- _158494938_158495039_158494629_158496340	RNF38_chr9_-_36390463_36390613_36376124_36400093	SCNN1D_chr1_+_1220950_1221044_1219470_1221305
ATG13_chr11_+_46639874_46639925_46639440_4664260 9	SPTBN5_chr15_- _42172357_42172510_42171697_42173231	RICTOR_chr5_- _39074212_39074260_39021238_39074430
PTP4A2_chr1_-_32396533_32396743_32385259_32403355	ELP2_chr18_+_33719381_33719576_33718835_33721099	CCDC162P_chr6_+_109674041_109674117_109669750_1 09676050
HTR3C_chr3_+_183772508_183772675_183770935_18377 3099	C11orf1_chr11_+_111753859_111753926_111753322_1117 54494	USO1_chr4_+_76716488_76716509_76715054_76720774
DDO_chr6_- _110734493_110734669_110729645_110736669	PTPN6_chr12_+_7060667_7060894_7055902_7061145	CEACAM19_chr19_+_45182124_45182208_45179693_45 183559
FAM208B_chr10_+_5751492_5751626_5727138_5754785	ATP6V0E2-AS1_chr7_- _149567330_149567440_149566947_149568730	MICAL2_chr11_+_12277189_12277297_12265659_12278 331
CLTCL1_chr22_- _19175069_19175240_19171124_19175492	DPH7_chr9_- _140459344_140459410_140459058_140459536	SNRNP48_chr6_+_7599905_7599913_7595334_7601568
TSPAN14_chr10_+_82222843_82222883_82214127_82228 302	CARD8_chr19_- _48753007_48753104_48752890_48759048	ZNF83_chr19_- _53119970_53120094_53118050_53122188
XPO1_chr2_-_61752404_61752468_61749818_61752626	SH2D6_chr2_+_85662788_85662947_85662246_85663959	RABGEF1_chr7_+_66240213_66240380_66205779_66260 497
ATP13A2_chr1_- _17322880_17322973_17322795_17323514	MFSD14C_chr9_- _99704884_99705034_99696197_99711836	PLCB2_chr15_- _40582225_40582283_40581559_40582777
SMG7_chr1_+_183516237_183516387_183515472_183518 342	ARIH2_chr3_+_48962150_48962272_48960244_48964894	FGGY_chr1_+_59805629_59805741_59762822_59811918
ACSF3_chr16_+_89167069_89167755_89160404_8916901 1	CHID1_chr11_-_893426_893519_884169_899339	TOP3B_chr22_- _22336810_22336846_22330559_22337126
RC3H2_chr9_- _125613601_125613715_125613508_125616230	KIF1C_chr17_+_4902307_4902341_4901451_4903144	PGAP2_chr11_+_3844842_3844970_3829545_3845112
CCDC189_chr16_- _30770974_30771045_30770779_30771604	TXNL4A_chr18_- _77737597_77737701_77733856_77748239	FIS1_chr7_- _100887287_100887420_100884187_100888240
DNM1L_chr12_+_32890798_32890876_32890095_328911 97	ADGRV1_chr5_+_90445846_90446038_90398157_904490 37	TBL1XR1_chr3_- _176878658_176878776_176782810_176914908
KCNH3_chr12_+_49934681_49934915_49933275_4993541 2	SEC31A_chr4_-_83783686_83783725_83782861_83784470	SYCP2_chr20_- _58452439_58452610_58450524_58453062
SLC12A9_chr7_+_100454489_100454798_100452000_100 456456	SEC31A_chr4_-_83783686_83783725_83778917_83784470	PRDX5_chr11_+_64088132_64088264_64085858_640883 36

[0414]

AS事件	AS事件	AS事件
RFT1_chr3_-_53159924_53160010_53157856_53164353	FLAD1_chr1_+_154962814_154963004_154962733_154965188	PPIA_chr7_+_44838845_44838876_44836392_44840885
MTA1_chr14_+_105915695_105915746_105905076_105916394	BOD1L1_chr4_-_13574325_13574466_13571752_13578461	ARAP2_chr4_-_36020765_36020908_36014453_36047600
CCDC43_chr17_-_42757952_42758020_42756411_42759370	DHRS3_chr1_-_12638745_12638984_12632881_12640550	RASGEF1B_chr4_-_82378652_82378775_82377942_82380485
LRP8_chr1_-_53741302_53741425_53737018_53755238	GALNT14_chr2_-_31348019_31348119_31215873_31360823	L3MBTL3_chr6_+_130370795_130370975_130370538_130372393
FAM207A_chr21_+_46393111_46393180_46387096_46396594	EPB41L1_chr20_+_34802278_34802362_34800298_34806797	KMT2D_chr12_-_49417835_49417883_49416658_49418360
ZFAND5_chr9_-_74978385_74978522_74975703_74979611	KCNQ4_chr1_+_41289768_41289930_41288074_41296755	MAPK9_chr5_-_179713974_179714067_179707608_179718847
PTAR1_chr9_-_72365696_72365866_72356774_72374768	DNAI1_chr9_+_34517282_34517465_34514737_34520655	TNS2_chr12_+_53453950_53454042_53453755_53454188
MECR_chr1_-_29527885_29528030_29527101_29528454	RPRD1A_chr18_-_33620769_33620828_33613800_33647216	CRACR2B_chr11_+_830865_831032_830713_831223
SAMD11_chr1_+_876523_876686_874840_877515	LINC01572_chr16_-_72604349_72604414_72589225_72661433	SSBP2_chr5_-_80946085_80946158_80911376_81047486
GOLGA8N_chr15_+_32892899_32892968_32892644_32894213	ANKS6_chr9_-_101552385_101552888_101547158_101558414	AMPD2_chr1_+_110163535_110163888_110162900_110167924
DAG1_chr3_+_49530255_49530406_49507866_49547851	SP110_chr2_-_231036411_231036483_231035477_231036781	FAM189B_chr1_-_155220066_155220720_155218264_155220885
LUC7L_chr16_-_258599_258663_258187_270647	PHKB_chr16_+_47497792_47497904_47495337_47531309	RALGPS2_chr1_+_178861364_178861442_178858831_178863053
GSN_chr9_+_124045596_124045670_124043840_124060043	ARHGEF39_chr9_-_35664752_35664847_35664489_35673807	CCDC125_chr5_-_68588014_68588189_68581294_68595838
CASP6_chr4_-_110617565_110617642_110615856_110618777	SH2D6_chr2_+_85662788_85662939_85661493_85663959	NLRC5_chr16_+_57080463_57080553_57079404_57081456
TNRC18_chr7_-_5401224_5401353_5399200_5401527	SNX14_chr6_-_86248555_86248582_86246642_86251702	CSGALNACT2_chr10_+_43662451_43662546_43659492_43671398
LPIN2_chr18_-_2928588_2928658_2927809_2929062	ZNF76_chr6_+_35261527_35261692_35260821_35262232	PIK3C3_chr18_+_39637846_39638015_39629569_39644703
EVA1B_chr1_-_36788571_36788668_36788326_36789059	C1orf61_chr1_-_156376871_156376989_156374393_156389962	AC005154.6_chr7_-_30618621_30618744_30617707_30618846
BCAM_chr19_+_45317408_45317545_45316877_45317860	PAM_chr5_+_102360837_102361038_102355547_102363888	HMGN3_chr6_-_79911779_79911872_79911443_79911992
SMUG1_chr12_-_54580630_54580795_54577743_54582298	FLNB_chr3_+_58117653_58117746_58116635_58118534	TMPRSS5_chr11_-_113563792_113563971_113558996_113565199
FXR1_chr3_+_180693100_180693192_180688146_180693909	TPST1_chr7_+_65817491_65817542_65751696_65824881	PLA2G6_chr22_-_38524275_38524437_38522456_38525460

[0415]

AS事件	AS事件	AS事件
PDCD10_chr3_-_167443188_167443261_167438061_167452246	NUP62_chr19_-_50430950_50431105_50413141_50432582	MY16_chr12_+_56553370_56553406_56552495_56553758
TM2D1_chr1_-_62152463_62152567_62149218_62160368	FAM136A_chr2_-_70528539_70528735_70528112_70529056	EFHD2_chr1_+_157536457_157537807_157525147_157550858
MICAL2_chr11_+_122707301_122707930_122656591_122783310	USPL1_chr13_+_31195209_31195376_31192193_31195900	AKNA_chr9_-_117143339_117143726_117139812_117156636
GUCD1_chr22_-_24944884_24944969_24944041_24951582	PAQR5_chr15_+_69681992_69682119_69672349_69689806	UBXN11_chr1_-_26627416_26627515_26624553_26628184
PLSCR3_chr17_-_72964627_72966837_72962717_72967857	ASPH_chr8_-_62546241_62546286_62538839_62550505	SPTBN5_chr15_-_42162643_42162758_42162551_42163572
PLD3_chr19_+_40871459_40871837_40854675_40872325	ZKSCAN5_chr7_+_99117449_99117532_99110214_99123435	ATXN7L1_chr7_-_105258238_105258544_105255263_105260646
C17orf58_chr17_-_65989159_65989351_65988219_65989539	NMU_chr4_-_56471441_56471516_56466742_56473464	TMEM9B_chr11_-_8983638_8983730_8977845_8985755
FMR1_chrX_+_147019617_147019680_147019119_147022094	MEF2D_chr1_-_156446285_156446306_156445029_156446803	EEF1D_chr8_-_144672777_144672905_144672251_144679517
EMILIN1_chr2_+_27308027_27308165_27307876_27308534	PVT1_chr8_+_128867400_128867565_128806980_128902845	SOS1_chr2_-_39216410_39216455_39214732_39222263
ATG4D_chr19_+_10657514_10657758_10655806_10657864	NTRK1_chr1_+_156843424_156843751_156838439_156844362	HKR1_chr19_+_37815697_37815838_37815167_37838091
DNAH14_chr1_+_225533663_225534082_225528403_225534157	NOP14-AS1_chr4_+_2939701_2939869_2939571_2948599	LZTFL1_chr3_-_45868847_45868951_45867824_45869930
AMMECR1L_chr2_-_128628822_128628933_128624570_128631401	DCAF8_chr1_-_160190248_160190322_160188758_160192440	LL0XNC01-237H1.2_chrX_+_102155950_102156061_102155760_102156558
TMEM51_chr1_+_15541390_15541927_15480450_15545821	PAK4_chr19_+_39658869_39658952_39647490_39660171	MROH6_chr8_-_144649780_144649846_144649635_144649955
ATXN7L1_chr7_-_105260646_105260768_105255263_105264521	MYL6_chr12_+_56553406_56553514_56552495_56553758	ANO7_chr2_+_242135117_242135260_242130666_242138730
METTL8_chr2_-_172182551_172182658_172182416_172187068	APOBEC3C_chr22_+_39411599_39411756_39410384_39413770	YLPM1_chr14_+_75264282_75266400_75249028_75269258
YY1AP1_chr1_-_155657861_155657992_155650247_155658449	CRAMP1_chr16_+_1716073_1716178_1715139_1716422	GOLGA2P5_chr12_-_100552456_100552651_100551855_100552735
RNPEPL1_chr2_+_241513191_241513308_241512678_241513529	APP_chr21_-_27369674_27369731_27354790_27394155	SPTBN5_chr15_-_42166042_42166243_42165806_42166489
GNMT_chr6_+_42930809_42930952_42930616_42931065	ZNF83_chr19_-_53119970_53120128_53118050_53122188	PLA2G12A_chr4_-_110639844_110639915_110638869_110650757
PAX8-AS1_chr2_+_114016840_114017161_113995789_114020854	ASIC1_chr12_+_50470750_50470832_50453737_50470995	PAQR6_chr1_-_156216471_156216547_156216041_156217747

[0416]

AS事件	AS事件	AS事件
MTCL1_chr18_+_8809445_8809559_8807058_8812976	CCDC125_chr5_-_68590619_68590727_68581294_68595838	ACIN1_chr14_-_23540333_23540395_23538826_23540635
DIAPH2_chrX_+_95990756_95990789_95940189_95993584	MLH1_chr3_+_37090007_37090100_37089174_37090394	MYNN_chr3_+_169491818_169491885_169491250_169492052
TPRA1_chr3_-_127295663_127295736_127295539_127295832	PALM3_chr19_-_14168162_14168243_14167616_14169926	RRP8_chr11_-_6622155_6622285_6622005_6622378
FES_chr15_+_91434211_91434421_91433714_91434783	PPP6R1_chr19_-_55752606_55752759_55752447_55752844	BCL3_chr19_+_45261502_45261670_45260980_45261980
MBD1_chr18_-_47800555_47800720_47800233_47801346	KIAA1191_chr5_-_175777615_175777740_175775359_175788604	ERBIN_chr5_+_65367996_65368119_65350779_65370851
USP21_chr1_+_161130155_161130296_161129468_161130409	KCNH3_chr12_+_49943862_49944112_49943423_49948119	ELOC_chr8_-_74876721_74876860_74872053_74884104
ALOX5_chr10_+_45939563_45939734_45939276_45940955	WARS_chr14_-_100841619_100841740_100835595_100842596	CCDC189_chr16_-_30770974_30771130_30770779_30771604
MAPKAPK5_chr12_+_112308074_112308164_112306665_112308888	ZDHHC3_chr3_-_44974398_44974482_44970928_44974609	PILRB_chr7_+_99951517_99951635_99951106_99952765
IFI44_chr1_+_79126238_79126376_79125168_79128388	SCOC_chr4_+_141300722_141300806_141300346_141302115	BAIAP2_chr17_+_79010662_79010761_79009108_79027467
EEF1D_chr8_-_144672777_144672908_144672251_144679517	CBLC_chr19_+_45287520_45287658_45285748_45293260	TRIP12_chr2_-_230725121_230725247_230724290_230744697
MYO9B_chr19_+_17321141_17321189_17320518_17321523	ATAD2B_chr2_-_24050667_24050730_24046439_24051718	ARVCF_chr22_-_19978107_19978335_19969614_19997977
TRAPPC12_chr2_+_3481462_3481566_3469466_3482616	BOLA3_chr2_-_74369398_74369487_74362785_74372315	PPP1R12B_chr1_+_202414173_202414356_202411700_202418116
R3HDM1_chr2_+_136374237_136374327_136289203_136379063	AGTPBP1_chr9_-_88293249_88293313_88292497_88307603	MIS18BP1_chr14_-_45719233_45719341_45716580_45722237
TTYH3_chr7_+_2687592_2687688_2687272_2689200	PRSS22_chr16_-_2905574_2905852_2904023_2906082	HNRNPA1_chr12_+_54676862_54677018_54676449_54677595
SLC29A2_chr11_-_66136530_66136670_66136142_66136839	EFCAB6_chr22_-_44204874_44205011_44178205_44208047	TSPAN14_chr10_+_82222843_82222883_82219263_82264483
TET2_chr4_+_106111516_106111662_106068136_106180775	ZNF271P_chr18_+_32870973_32871196_32870355_32885939	MTA1_chr14_+_105911754_105911848_105905076_105916394
ARPC4-TTLL3_chr3_+_9862229_9862425_9855029_9867483	CANT1_chr17_-_76994229_76994368_76994045_76996181	HPF1_chr4_-_170669894_170669993_170663258_170671686
TMUB2_chr17_+_42265274_42265377_42265111_42266302	ZNF300_chr5_-_150282702_150282744_150278116_150283425	CDC42BPA_chr1_-_227239581_227239686_227235711_227257477
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046361_179045324_179047892	C12orf49_chr12_-_117157567_117157681_117155698_117175594	OGDHL_chr10_-_50945831_50945904_50944566_50945992
FAM208B_chr10_+_5754356_5754502_5727138_5754785	MFF_chr2_+_228211941_228212100_228205096_228217229	DGKI_chr7_-_137178528_137178582_137154365_137206611

[0417]

AS事件	AS事件	AS事件
ABCA1_chr9_-_107665894_107666052_107651476_107690215	PLD3_chr19_+_40871568_40871837_40854675_40872325	MFSD14C_chr9_-_99704884_99705034_99681108_99711836
ZNF706_chr8_-_102214560_102214675_102213971_102217662	TMPO_chr12_+_98938007_98938127_98931350_98938728	FNBP1_chr9_-_132678244_132678259_132671278_132687238
METTL4_chr18_-_2544651_2544758_2539144_2547353	INPP5J_chr22_+_31521818_31521996_31520892_31522361	ARRB1_chr11_-_74982744_74982768_74980003_74983938
OGDHL_chr10_-_50948755_50948883_50946308_50950873	STAMBP_chr2_+_74097269_74097479_74089431_74100478	TANGO2_chr22_+_20049052_20049206_20043536_20050860
FAM189B_chr1_-_155220885_155220955_155218264_155223415	NSUN5P2_chr7_-_72422690_72422834_72420735_72423864	RUSC1-AS1_chr1_-_155292033_155292228_155291486_155293868
KLHL12_chr1_-_202862366_202862553_202861787_202863311	LINC01993_chr17_-_76267332_76268048_76260303_76274524	CADPS2_chr7_-_122033249_122033369_122028792_122033494
SLC25A22_chr11_-_796042_796367_795169_798216	BPNT1_chr1_-_220246191_220246299_220242774_220247308	MTMR2_chr11_-_95620775_95620923_95598840_95621319
CHN1_chr2_-_175869621_175869808_175816930_175869933	ALOX12B_chr17_-_7982713_7982857_7980511_7983086	NASP_chr1_+_46072992_46074009_46072263_46078840
KLHL8_chr4_-_88106402_88106951_88104541_88116475	SLC43A1_chr11_-_57263503_57263637_57261644_57268251	SPTBN5_chr15_-_42172357_42172510_42172062_42173231
DYRK3_chr1_+_206810219_206810313_206809125_206810994	CD47_chr3_-_107768465_107768498_107766139_107776323	DNAH1_chr3_+_52386567_52386723_52386119_52387118
EPB41L1_chr20_+_34802281_34802362_34800298_34806797	U2SURP_chr3_+_142773784_142773961_142772636_142775153	TARBP1_chr1_-_234536598_234536694_234534299_234536926
PQLC1_chr18_-_77693968_77694022_77664183_77703328	MKNK1_chr1_-_47040618_47040692_47037839_47042246	SLC29A1_chr6_+_44193709_44193904_44191378_44194999
COPS7B_chr2_+_232656442_232656518_232646593_232658972	FGFR1OP_chr6_+_167416680_167416735_167413601_167424300	HM13_chr20_+_30154012_30154098_30149539_30156922
C1orf61_chr1_-_156384445_156384545_156374393_156391346	LRMP_chr12_+_25215753_25215834_25205890_25216653	C6orf52_chr6_-_10672779_10672869_10671831_10683419
MCCC2_chr5_+_70922466_70922580_70900295_70927947	TROVE2_chr1_+_193038163_193038764_193028906_193045630	MTMR2_chr11_-_95620775_95620848_95599650_95621319
BDH1_chr3_-_197281432_197281584_197273357_197282651	NACA_chr12_-_57109654_57109990_57108471_57113320	MPRIP_chr17_+_17046869_17046983_17046079_17046949
TBL1XR1_chr3_-_176816253_176816329_176782810_176914908	TRA2A_chr7_-_23561739_23562051_23561459_23571407	HUWE1_chrX_-_53713214_53713313_53707139_53713532
FAM3B_chr21_+_42694849_42694993_42688825_42710304	RAD52_chr12_-_1023596_1023698_1023287_1025509	FAM208B_chr10_+_5751492_5751626_5734881_5754356
SF1_chr11_-_64533422_64533627_64532990_64534663	JMJD1C_chr10_-_64979637_64979743_64977091_65024410	UBA2_chr19_+_34921480_34921564_34919475_34922765
SGO1_chr3_-_20215740_20216547_20212724_20218092	IQCE_chr7_+_2608587_2608633_2598851_2611159	TMEM144_chr4_+_159136342_159136465_159133928_159140461

[0418]

AS事件	AS事件	AS事件
SSH1_chr12_-_109205035_109205104_109203534_109210813	ACAD10_chr12_+_112148076_112148169_112147488_112150301	CCDC159_chr19_+_11462581_11462649_11461679_11462732
CTPS1_chr1_+_41473120_41473217_41471766_41474330	HCG18_chr6_-_30262247_30262741_30260376_30263908	PPP2R3C_chr14_-_35565763_35565839_35564390_35568457
ATP6V1C2_chr2_+_10917710_10917848_10915197_10918697	PRPF4B_chr6_+_4061888_4061934_4061381_4062446	ANKRD19P_chr9_+_95591219_95591445_95588860_95599058
DNM1L_chr12_+_32890798_32890876_32890095_32892997	G3BP2_chr4_-_76579166_76579265_76573925_76580249	SCAF1_chr19_+_50148277_50148391_50145499_50149364
RAC1_chr7_+_6438292_6438349_6431672_6439756	WDR17_chr4_+_177036946_177037130_177032854_177041017	IFI44_chr1_+_79126238_79126339_79125168_79128388
FIZ1_chr19_-_56106985_56107100_56105012_56108937	MPP2_chr17_-_41981797_41981861_41975748_41984841	KDM5D_chrY_-_21901413_21901548_21897636_21903203
PPP1CB_chr2_+_29016728_29016863_29006844_29022064	SNU13_chr22_-_42078359_42078591_42076368_42084797	SSPO_chr7_+_149476116_149476196_149476028_149479269
HPS1_chr10_-_100189547_100189646_100189399_100190327	FOXJ3_chr1_-_42671432_42671534_42664901_42693553	MTO1_chr6_+_74190040_74190090_74189849_74190397
PIEZO1_chr16_-_88791416_88791488_88790379_88791823	KCTD9_chr8_-_25303644_25303766_25298189_25315714	KLHL8_chr4_-_88106402_88106723_88104541_88141569
NSD2_chr4_+_1895456_1895636_1873269_1902352	ENTPD4_chr8_-_23261466_23261586_23243558_23291829	DTNB_chr2_-_25818954_25819109_25803695_25851039
NAA25_chr12_-_112487286_112487415_112486247_112491361	ZNF789_chr7_+_99075896_99075979_99074103_99077283	CHCHD7_chr8_+_57125320_57125448_57124396_57127156
EHBP1L1_chr11_+_65349009_65349487_65348844_65351711	FBXW11_chr5_-_171341346_171341409_171337801_171384600	CNN2_chr19_+_1036065_1036245_1032695_1036414
EGFL7_chr9_+_139564057_139564173_139563125_139564365	KITLG_chr12_-_88909310_88909394_88900914_88910110	ARHGAP28_chr18_+_6876129_6876207_6873774_6882135
ENTPD6_chr20_+_25201867_25201969_25198217_25203473	AP2M1_chr3_+_183898432_183898438_183898039_183898636	RAB25_chr1_+_156035701_156035897_156031234_156038060
HPGD_chr4_-_175414301_175414465_175413245_175416698	TAF1D_chr11_-_93464315_93464382_93463878_93467790	MAP2K5_chr15_+_68040568_68040595_67995746_68040906
PUM1_chr1_-_31452908_31453013_31447649_31454158	GTSE1_chr22_+_46704046_46704104_46693376_46704215	CFAP157_chr9_+_130472879_130473033_130471972_130473507
SULT1C3_chr2_+_108869800_108869898_108868949_108872027	FAM175A_chr4_-_84393374_84393441_84390304_84397795	TMEM62_chr15_+_43430771_43430817_43427847_43436690
EXTL3_chr8_+_28494818_28494946_28480327_28570973	ZNF654_chr3_+_88177958_88178161_88175419_88178836	ING4_chr12_-_6761436_6761475_6760551_6761827
TOGARAM1_chr14_+_45492112_45492176_45481278_45494985	SSPO_chr7_+_149490397_149490551_149489817_149490653	SH2D6_chr2_+_85662187_85662246_85661493_85663959
ITGB4_chr17_+_73735752_73735786_73733525_73735960	NETO2_chr16_-_47120136_47120250_47117712_47143393	SNRPN_chr15_+_25165619_25165694_25165271_25207260

[0419]

AS事件	AS事件	AS事件
SYNE4_chr19_-_36499118_36499269_36497846_36499455	GOLIM4_chr3_-_167758573_167758657_167754782_167759179	RP13-794C1.1_chr3_+_48502759_48502844_48502198_48505143
PRKCZ_chr1_+_1990979_1991030_1987001_2066700	MFSD8_chr4_-_128851837_128851972_128843118_128854139	SSFA2_chr2_+_182785323_182785389_182784173_182786674
MRPS28_chr8_-_80940929_80941031_80915415_80942139	RP1-27K12.2_chr6_-_53434277_53434403_53429687_53481683	PREPL_chr2_-_44586635_44587177_44573529_44588518
LYRM1_chr16_+_20913807_20914039_20911857_20926877	SSPO_chr7_+_149479934_149480110_149479387_149480194	NBPF15_chr1_+_148566781_148566880_148561115_148568735
SUGP2_chr19_-_19102148_19102362_19101958_19105174	SMC5_chr9_+_72961520_72961565_72959185_72961981	PXN_chr12_-_120653362_120653464_120653220_120657009
ZNF185_chrX_+_152088871_152088955_152087625_152089253	DAG1_chr3_+_49524686_49524848_49514338_49547851	DCAF6_chr1_+_167992225_167992285_167974031_168007608
BBC3_chr19_-_47731414_47731703_47725175_47735771	PDDC1_chr11_-_770992_771104_767373_771332	CCDC57_chr17_-_80109435_80109649_80086473_80115623
PCBP1-AS1_chr2_-_70286774_70286812_70283042_70310669	IFT122_chr3_+_129183477_129183624_129182469_129188184	

表1c：Myc AS组织

AS事件	AS事件	AS事件
AARSD1_chr17_-_41105740_41105795_41103911_41106892	MAN2B1_chr19_-_12769241_12769324_12769158_12772073	TRMU_chr22_+_46739158_46739265_46733841_46742318
AASS_chr7_-_121741424_121741492_121738920_121741674	MANBAL_chr20_+_35925698_35925937_35918089_35927165	TRNAU1AP_chr1_+_28887624_28887772_28887244_28887857
ABCA5_chr17_-_67247887_67248007_67246762_67249713	MANBAL_chr20_+_35927165_35927282_35918089_35929610	TSC2_chr16_+_2132436_2132505_2131799_2133695
ABCD4_chr14_-_74756729_74756821_74756222_74756993	MAP2K7_chr19_+_7970692_7970740_7968953_7974639	TSFM_chr12_+_58186768_58186856_58180945_58189959
ABHD16A_chr6_-_31669050_31669117_31668805_31670926	MAP3K6_chr1_-_27691151_27691175_27690885_27691263	TSNAX_chr1_+_231699210_231699375_231697001_231700273
ABHD4_chr14_+_23074692_23074772_23072984_23075327	MAP3K7_chr6_-_91254270_91254351_91246120_91256976	TSPAN4_chr11_+_862549_862741_850367_864436
ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27047990	MAP4_chr3_-_47910703_47910817_47899002_47912302	TTC27_chr2_+_33036090_33036288_33012216_33042523
ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27054146	MAPK12_chr22_-_50686120_50686205_50685395_50686318	TTC31_chr2_+_74717151_74717254_74710537_74717370

[0420]

AS事件	AS事件	AS事件
ABLIM3_chr5_+_148622053_148622101_148619451_148624443	MAPK3_chr16_-_30126915_30126966_30126029_30127956	TTC7A_chr2_+_47185633_47185691_47184146_47202111
AC005154.6_chr7_-_30590933_30591095_30590397_30603346	MAPT_chr17_+_44060543_44061296_44055806_44064405	TTC7B_chr14_-_91069596_91069647_91044652_91077085
AC005154.6_chr7_-_30618621_30618744_30617707_30618846	MARK3_chr14_+_103964838_103964865_103958371_103966492	TTC7B_chr14_-_91069596_91069647_91059970_91077085
ACAA1_chr3_-_38173086_38173129_38170879_38173416	MARK3_chr14_+_103964838_103964865_103958371_103969218	TTLL7_chr1_-_84414310_84414378_84412965_84415547
ACLY_chr17_-_40052872_40052902_40049427_40054001	MARK3_chr14_+_103966492_103966537_103946827_103969218	U2AF1_chr21_-_44521475_44521542_44520629_44524424
ACOT9_chrX_-_23752457_23752484_23751334_23754035	MARK3_chr14_+_103966492_103966537_103958371_103969218	U2SURP_chr3_+_142742816_142742860_142741906_142745990
ACSF3_chr16_+_89180746_89180895_89178654_89187208	MATR3_chr5_+_138642927_138644016_138629494_138650363	UBAP2L_chr1_+_154241837_154241888_154241430_154243356
ACTN1_chr14_-_69345174_69345240_69343957_69345705	MBNL1_chr3_+_152164492_152164546_152163328_152165408	UPP1_chr7_+_48139266_48139384_48134424_48141420
ACTN1_chr14_-_69345705_69345786_69345240_69346678	MBNL1_chr3_+_152173330_152173366_152165562_152177059	USP15_chr12_+_62768170_62768316_62749256_62775270
ACTR3B_chr7_+_152508781_152508818_152498816_152511634	MBNL1_chr3_+_152174055_152174150_152165562_152177059	USP28_chr11_-_113702641_113702715_113700067_113704141
ACY1_chr3_+_52019222_52019287_52018174_52019376	MCAT_chr22_-_43533086_43533304_43529492_43537167	USP54_chr10_-_75279554_75279750_75277505_75283340
ADA_chr20_-_43251228_43251293_43249788_43251469	MCCC1_chr3_-_182746880_182746977_182743592_182751778	USP54_chr10_-_75280665_75280785_75277505_75283340
ADAM15_chr1_+_155034051_155034122_155033965_155034720	MCCC1_chr3_-_182810196_182810333_182804576_182812346	UTP6_chr17_-_30205720_30205800_30205346_30207591
ADAM15_chr1_+_155034379_155034451_155033308_155034720	MCF2L_chr13_+_113745434_113745509_113744042_113748827	VMP1_chr17_+_57911372_57911411_57895134_57915655
ADAM33_chr20_-_3652780_3652976_3652632_3653183	ME3_chr11_-_86161342_86161440_86159297_86176132	VRK3_chr19_-_50500760_50500827_50498532_50504046
ADAM33_chr20_-_3652780_3652976_3652632_3653367	MEMO1_chr2_-_32118310_32118390_32117203_32142994	WBP1_chr2_+_74686604_74686689_74685798_74686769
ADSL_chr22_+_40749076_40749121_40746039_40754867	METTL6_chr3_-_15457004_15457090_15455669_15457278	WBP1_chr2_+_74686604_74686689_74686225_74686769
AFMID_chr17_+_76201173_76201271_76200981_7620206	MGEA5_chr10_-_103553669_103553755_103552700_103557736	WDFY3_chr4_-_85648013_85648064_85645747_85654534
AFMID_chr17_+_76201683_76201819_76198832_7620206	MICAL3_chr22_-_18286576_18286627_18274067_18291609	WDSUB1_chr2_-_160114455_160114496_160112886_160116320
AFMID_chr17_+_76201683_76201819_76200981_7620206	MICAL3_chr22_-_18295272_18295323_18293579_18299455	WNK1_chr12_+_988738_989197_987527_989886
AFMID_chr17_+_76201683_76201834_76198832_7620206	MICAL3_chr22_-_18309219_18309282_18305826_18314619	WNK2_chr9_+_96062332_96062431_96061543_96070609

[0421]

AS事件	AS事件	AS事件
AFMID_chr17_+_76201683_76201834_76200981_76202026	MICAL3_chr22_-_18310409_18310547_18305826_18314619	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96060349_96070609
AGA_chr4_-_178357429_178357505_178355643_178358558	MICAL3_chr22_-_18355512_18355620_18354789_18368643	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96061543_96070609
AHI1_chr6_-_135622545_135622677_135621696_135639656	MINDY3_chr10_-_15880226_15880278_15879317_15883424	WRNIP1_chr6_+_2770353_2770595_2766678_2779496
AKAP8L_chr19_-_15509440_15509514_15508666_15510112	MINK1_chr17_+_4762507_4762623_4736935_4781611	WRNIP1_chr6_+_2770428_2770595_2766678_2779496
AKAP8L_chr19_-_15509440_15509577_15508666_15510112	MINK1_chr17_+_4795696_4795807_4795529_4795950	WSB1_chr17_+_25624212_25624334_25621461_25630392
AKAP9_chr7_+_91671359_91671500_91670212_91671981	MIS12_chr17_+_5391515_5391909_5390004_5392142	YBX3_chr12_-_10862506_10862713_10856747_10865809
ALKBH3_chr11_+_43913590_43913679_43911378_43923065	MMS19_chr10_-_99221252_99221379_99220764_99221584	YLPM1_chr14_+_75290958_75291010_75287840_75295915
AMDHD2_chr16_+_2577573_2577616_2571124_2577773	MMS19_chr10_-_99228722_99228861_99228163_99229402	YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30369928_30379493
ANK3_chr10_-_61905725_61905779_61898845_61926348	MPND_chr19_+_4355093_4355170_4354417_4357249	YTHDC2_chr5_+_112860677_112860874_112851059_112868575
ANKMY1_chr2_-_241468453_241468926_241465266_241492330	MPRIP_chr17_+_17078606_17078726_17077389_17079739	ZBTB1_chr14_+_64983317_64983469_64971664_64988204
ANO8_chr19_-_17444230_17444363_17444048_17444498	MRPL1_chr4_+_78828099_78828364_78815404_78830419	ZC3H7A_chr16_-_11862886_11862951_11862357_11864638
AP1B1_chr22_-_29725700_29725709_29724884_29726366	MRPL10_chr17_-_45906504_45906602_45906036_45908825	ZCCHC6_chr9_-_88933872_88933973_88932191_88934498
AP1G2_chr14_-_24035024_24035101_24034910_24035272	MRPL22_chr5_+_154330362_154330498_154320825_154335930	ZCCHC6_chr9_-_88941285_88941406_88940429_88943254
AP2A2_chr11_+_1000431_1000598_994245_1003721	MRPL22_chr5_+_154330380_154330498_154320825_154335930	ZCCHC8_chr12_-_122967825_122967891_122967242_122973932
APLP2_chr11_+_129993506_129993674_129992408_129996594	MRPL33_chr2_+_27997290_27997397_27995559_28002299	ZCCHC8_chr12_-_122967825_122968110_122967242_122973932
APLP2_chr11_+_130007150_130007186_130003623_130010292	MRPL47_chr3_-_179320439_179320585_179319578_179322314	ZFR_chr5_-_32380180_32380278_32379316_32385613
APP_chr21_-_27369674_27369731_27354790_27372329	MRPL48_chr11_+_73554291_73554412_73536841_73555851	ZMIZ1_chr10_+_81070680_81070941_81067328_81072398
ARF1_chr1_+_228284151_228284205_228270551_228284778	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296655	ZMYND8_chr20_-_45841286_45841370_45839542_45848908
ARFGAP2_chr11_-_47194260_47194302_47193884_47196565	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296849	ZNF160_chr19_-_53594665_53594750_53589574_53594889
ARHGEF11_chr1_-_156908209_156908305_156907288_156909339	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296019_228296961	ZNF160_chr19_-_53594665_53594782_53589574_53594889

[0422]

AS事件	AS事件	AS事件
ARHGEF9_chrX_-_62947070_62947299_62944591_62974194	MRPL55_chr1_-_228296137_228296175_228296022_228296655	ZNF160_chr19_-_53594665_53594806_53589574_53594889
ARIH2_chr3_+_48982414_48982614_48956431_48999044	MRPL55_chr1_-_228296137_228296209_228296019_228296655	ZNF207_chr17_+_30693683_30693776_30692506_30694790
ARIH2_chr3_+_48982568_48982614_48965246_48999044	MRPS33_chr7_-_140710218_140710460_140706335_140714710	ZNF213-AS1_chr16_-_3182850_3182946_3182104_3184630
ARL4A_chr7_+_12727259_12727353_12726668_12727790	MTIF3_chr13_-_28015153_28015214_28014586_28019224	ZNF213-AS1_chr16_-_3182850_3183195_3182104_3184630
ARMCX2_chrX_-_100913446_100913511_100913128_100914742	MTMR10_chr15_-_31260122_31260213_31253276_31266516	ZNF263_chr16_+_3335058_3335239_3334205_3336022
ARMCX2_chrX_-_100913446_100913555_100913128_100914742	MTMR3_chr22_+_30419445_30419472_30418686_30421618	ZNF271P_chr18_+_32870973_32871196_32870355_32885939
ARMCX2_chrX_-_100914404_100914487_100913128_100914742	MVK_chr12_+_110016969_110017087_110013950_110017606	ZNF273_chr7_+_64377407_64377496_64363797_64377958
ARNT_chr1_-_150814899_150814944_150812130_150818738	MYEF2_chr15_-_48459545_48459598_48458325_48460827	ZNF326_chr1_+_90472903_90473309_90470803_90475646
ATAD3B_chr1_+_1425071_1425191_1424654_1425636	MYL6_chr12_+_56553370_56553406_56552495_56553758	ZNF326_chr1_+_90473170_90473309_90470803_90475646
ATG16L1_chr2_+_234182366_234182423_234181698_234183321	MYO18A_chr17_-_27412621_27412666_27409456_27413455	ZNF528-AS1_chr19_-_52900447_52900520_52899003_52900714
ATG2A_chr11_-_64671061_64671132_64670836_64673034	MYO18A_chr17_-_27443461_27443473_27442858_27445062	ZNF605_chr12_-_133524733_133524856_133522383_133532828
ATP6V0B_chr1_+_44441471_44441520_44440779_44441761	NAA16_chr13_+_41936866_41937009_41936295_41941574	ZNF638_chr2_+_71649943_71651168_71645769_71651779
ATP9B_chr18_+_76973961_76974038_76967012_77013380	NAA25_chr12_-_112487286_112487415_112486247_112491361	ZNF7_chr8_+_146054427_146054475_146052994_146062778
ATP9B_chr18_+_77108131_77108196_77107925_77119353	NACA_chr12_-_57109654_57109990_57108471_57113320	ZNF706_chr8_-_102214560_102214675_102213971_102217662
B3GALNT2_chr1_-_235652472_235652573_235647831_235657990	NADSYN1_chr11_+_71191264_71191320_71189515_71191800	ZNF761_chr19_+_53948253_53948376_53935281_53949479
BAZ2B_chr2_-_160253584_160253611_160252345_160253855	NAGLU_chr17_+_40689415_40689563_40688673_40690356	ZNF83_chr19_-_53119970_53120068_53118050_53122188
BCAR1_chr16_-_75270779_75270896_75269884_75276367	NAP1L1_chr12_-_76461150_76461253_76454059_76467982	ZNF83_chr19_-_53119970_53120094_53118050_53122188
BCAS3_chr17_+_59465978_59466069_59457932_59469337	NBEA_chr13_+_36220005_36220068_36202385_36220395	ZNF83_chr19_-_53119970_53120128_53118050_53122188
BET1_chr7_-_93623663_93623697_93605412_93625576	NCOA5_chr20_-_44708025_44708092_44699175_44718455	ZNHIT3_chr17_+_34842778_34842810_34842629_34848656
BIRC6_chr2_+_32815872_32816045_32800433_32818981	NCOR2_chr12_-_124811954_124812179_124810916_124815390	ZSWIM7_chr17_-_15880892_15881014_15880406_15881357

[0423]

AS事件	AS事件	AS事件
BPTF_chr17_+_65871671_65871860_65871136_65882243	NCOR2_chr12_-_124812092_124812179_124810916_124815390	SRRT_chr7_+_100478316_100478390_100473333_100478905
BPTF_chr17_+_65871671_65871860_65871136_65887959	NDEL1_chr17_+_8366637_8366672_8363478_8370247	SRRT_chr7_+_100480385_100480711_100479862_100481690
BPTF_chr17_+_65959448_65959622_65955991_65960327	NDRG2_chr14_-_21492188_21492255_21491480_21493835	TARSL2_chr15_-_102239533_102239638_102226265_102241288
BRD8_chr5_-_137495243_137495288_137492956_137495757	NDUFAF7_chr2_+_37469777_37469836_37468780_37471005	WASHC3_chr12_-_102443966_102444069_102439897_102455025
BTBD1_chr15_-_83718824_83718930_83710677_83725140	NECAP1_chr12_+_8244435_8244446_8242895_8245271	RAD52_chr12_-_1035961_1036112_1034691_1036310
BYSL_chr6_+_41897869_41898008_41895274_41898372	NFIB_chr9_-_14116179_14116345_14088325_14120438	KLC1_chr14_+_104158695_104158762_104153548_104166991
C12orf4_chr12_-_4627939_4628046_4614546_4634419	NFIB_chr9_-_14116206_14116345_14088325_14120438	C12orf73_chr12_-_104347191_104347312_104345408_104350408
C17orf62_chr17_-_80407045_80407168_80404572_80408575	NFIX_chr19_+_13189426_13189549_13186485_13192493	C12orf73_chr12_-_104348652_104348746_104345408_104350408
C17orf62_chr17_-_80407049_80407168_80403836_80408575	NFU1_chr2_-_69650713_69650849_69646736_69659033	C12orf73_chr12_-_104348652_104348746_104347312_104350408
C17orf62_chr17_-_80407049_80407168_80404572_80408575	NFYA_chr6_+_41048549_41048636_41046903_41051784	NT5C2_chr10_-_104860419_104860700_104859776_104860801
C1orf43_chr1_-_154192311_154192413_154187050_154192817	NGLY1_chr3_-_25761504_25761682_25761126_25770623	NT5C2_chr10_-_104860508_104860700_104859776_104860801
C2CD5_chr12_-_22611417_22611489_22610095_22612425	NHLRC3_chr13_+_39618226_39618318_39613848_39621176	NT5C2_chr10_-_104871501_104871562_104866463_104899162
C2CD5_chr12_-_22611417_22611489_22610095_22622642	NIN_chr14_-_51223209_51225348_51221585_51226574	TBCK_chr4_-_107158647_107158695_107157965_107163626
C2CD5_chr12_-_22611417_22611519_22610095_22612425	NKTR_chr3_+_42661507_42661535_42661200_42662920	MAGOHB_chr12_-_10761696_10761982_10760535_10762429
C2CD5_chr12_-_22611417_22611519_22610095_22622642	NOC4L_chr12_+_132631825_132631933_132630210_132635525	MAGOHB_chr12_-_10765238_10765577_10763279_10766037
C9orf3_chr9_+_97848211_97848401_97843062_97848963	NOD1_chr7_-_30477188_30477272_30469073_30485756	TCTN1_chr12_+_111072474_111072584_111070364_111074285
CACNA1D_chr3_+_53752708_53752768_53752415_53753781	NPHP3_chr3_-_132415574_132415657_132413809_132416103	CARS2_chr13_-_111296411_111296529_111294868_111296731
CAD_chr2_+_27463434_27463485_27463229_27463778	NRDC_chr1_-_52302040_52302110_52301884_52305897	MAGI3_chr1_+_114224833_114224924_114223958_114225518
CALD1_chr7_+_134620438_134620516_134618141_134625842	NSFL1C_chr20_-_1436358_1436364_1435777_1438844	DNAJC25_chr9_+_114405136_114405374_114394023_114409386
CAMK2D_chr4_-_114424091_114424133_114421667_114430793	NSUN5P1_chr7_+_75043917_75044076_75042210_75044162	ATG12_chr5_-_115176193_115176309_115173461_115177086

[0424]

AS事件	AS事件	AS事件
CAMK2G_chr10_-_75577966_75578633_75577312_75579289	NTAN1_chr16_-_15141853_15141956_15141407_15149747	AGTRAP_chr1_+_11805986_11806280_11805894_11807496
CAMK2G_chr10_-_75577966_75578633_75577312_75581439	NUDT2_chr9_+_34336226_34336339_34329597_34338710	TAMM41_chr3_-_11874476_11874625_11871338_11880695
CAMK2G_chr10_-_75599296_75599359_75597269_75601926	NUDT2_chr9_+_34336297_34336339_34329597_34338710	SEPT6_chrX_-_118759297_118759342_118750705_118763280
CAMKK2_chr12_-_121682375_121682418_121678672_121682942	NUDT9_chr4_+_88366473_88366659_88363067_88370293	SEPT6_chrX_-_118759297_118759342_118754014_118763280
CAPN3_chr15_+_42698123_42698141_42695975_42700408	NUMB_chr14_-_73745988_73746132_73744001_73749066	SEPT6_chrX_-_118759297_118759359_118754014_118763280
CAPN7_chr3_+_15282959_15283095_15282360_15283684	NUP35_chr2_+_184016235_184016377_183998351_184022171	LAMP2_chrX_-_119572930_119573148_119563317_119575584
CARD19_chr9_+_95874160_95874220_95873003_95874499	NUP88_chr17_-_5307418_5307566_5302970_5308376	RPLP0_chr12_-_120636356_120636573_120635265_120636656
CASK_chrX_-_41414852_41414888_41413168_41416284	NUTF2_chr16_+_67881180_67881359_67880888_67899004	PXN_chr12_-_120654075_120654919_120653464_120659425
CASP6_chr4_-_110617565_110617642_110615856_110618777	OFD1_chrX_+_13771486_13771560_13769487_13774696	TIAL1_chr10_-_121339982_121340358_121339522_121341433
CAST_chr5_+_96062457_96062563_96058402_96063192	OGDH_chr7_+_44695916_44695961_44687133_44706334	AASS_chr7_-_121722841_121722945_121721649_121726065
CAST_chr5_+_96062497_96062563_96058402_96063192	ORMDL1_chr2_-_190647739_190647849_190647328_190648994	RSRC2_chr12_-_123005050_123005128_123003598_123005931
CBWD1_chr9_-_151304_151427_146158_152033	OSBPL9_chr1_+_52135105_52135184_52117713_52179674	PLEKHA1_chr10_+_124187791_124187936_124186547_124189139
CCDC130_chr19_+_13872304_13872382_13870086_13873112	OSGEP_chr14_-_20919415_20919611_20917425_20920132	MRRF_chr9_+_125048317_125048445_125047566_125054027
CCDC25_chr8_-_27606011_27606115_27605796_27610028	OSR2_chr8_+_99960400_99960649_99957051_99961066	SCARB1_chr12_-_125267228_125267357_125263132_125270902
CCNDBP1_chr15_+_43482252_43482349_43481478_43482522	PAAF1_chr11_+_73597973_73598144_73589864_73598398	TRMT11_chr6_+_126327987_126328100_126320759_126329537
CCSER2_chr10_+_86259630_86259715_86237420_86273204	PAAF1_chr11_+_73598075_73598144_73589864_73598398	STX2_chr12_-_131280539_131280665_131276522_131283069
CD151_chr11_+_834457_834591_833026_836062	PAAF1_chr11_+_73598084_73598144_73589864_73598398	CRAT_chr9_-_131871457_131871556_131870356_131872761
CD151_chr11_+_834529_834591_833022_836062	PAOX_chr10_+_135197463_135197716_135195163_135202459	CCNL2_chr1_-_1326676_1326955_1326245_1328058
CDC25B_chr20_+_3783376_3783455_3783023_3783556	PARD3_chr10_-_34625126_34625171_34620272_34626202	PPP2R2D_chr10_+_133748397_133748510_133748059_133753534
CEP95_chr17_+_62512840_62512946_62510476_62515438	PASK_chr2_-_242047881_242048222_242047715_242051654	DDX46_chr5_+_134125795_134125912_134124281_134126159

[0425]

AS事件	AS事件	AS事件
CHTOP_chr1_+_153614721_153614905_153610924_153617539	PBRM1_chr3_-_52588739_52588895_52584833_52595782	BCLAF1_chr6_-_136590278_136590441_136589477_136590574
CLASP2_chr3_-_33600616_33600667_33592887_33600798	PBRM1_chr3_-_52592264_52592429_52584833_52595782	BCLAF1_chr6_-_136595100_136595327_136594325_136596669
CLCC1_chr1_-_109504930_109505091_109493070_109505982	PCBP2_chr12_+_53861588_53861627_53861077_53862560	UVSSA_chr4_+_1374428_1374535_1374018_1374667
CLSTN1_chr1_-_9797555_9797612_9796100_9801151	PCBP2_chr12_+_53861588_53861627_53861077_53862563	NDUFAF5_chr20_+_13795063_13795161_13789548_13797108
CLSTN1_chr1_-_9816538_9816568_9815367_9833329	PCBP4_chr3_-_51995956_51996104_51995320_51996825	HNMT_chr2_+_138724666_138724956_138722198_138727734
CLTC_chr17_+_57764361_57764382_57763169_57767996	PCBP4_chr3_-_51996825_51996908_51995320_52001341	ATP11C_chrX_-_138813809_138813914_138811121_138820074
CMTM7_chr3_+_32490945_32491044_32483505_32493883	PCBP4_chr3_-_51996825_51996908_51996104_52001341	LUC7L2_chr7_+_139060254_139060329_139045068_13906080807
CNNM2_chr10_+_104831530_104831596_104828479_104835842	PCSK7_chr11_-_117078369_117078451_117077876_117078685	APBB3_chr5_-_139941428_139941580_139941286_139941684
COL16A1_chr1_-_32136156_32136247_32134456_32137215	PDCD2_chr6_-_170889089_170889193_170888058_170892144	GK5_chr3_-_141903552_141904635_141901891_141904770
COL16A1_chr1_-_32136202_32136247_32134456_32137215	PDCD4_chr10_+_112636427_112636511_112635828_112640990	ATR_chr3_-_142169307_142169444_142168444_142171969
COPS7A_chr12_+_6837091_6837167_6833984_6837388	PDDC1_chr11_-_773521_773629_772521_774007	DDX39A_chr19_-_14521232_14521417_14521146_14521800
COQ5_chr12_-_120964259_120964349_120960166_120966742	PDIA5_chr3_+_122849326_122849463_122843190_122864368	DDX39A_chr19_-_14521359_14521417_14521146_14521800
CPNE1_chr20_-_34218662_34218717_34218412_34218822	PDK1_chr2_+_173433468_173433545_173431661_173435453	TCERG1_chr5_+_145889629_145889723_145888808_145890003
CPNE4_chr3_-_131753410_131753603_131624288_131756400	PDLIM7_chr5_-_176918404_176918421_176918147_176918807	EZH2_chr7_-_148516069_148516151_148515209_148516687
CPNE4_chr3_-_131753410_131754286_131624288_131756400	PELO_chr5_+_52095718_52096954_52084248_52097242	IDS_chrX_-_148583604_148583707_148582568_148584841
CRAT_chr9_-_131870686_131870757_131870356_131871457	PEX1_chr7_-_92138642_92138725_92136440_92140257	TARS2_chr1_+_150464073_150464138_150463987_150464886
CRAT_chr9_-_131870686_131870757_131870356_131872761	PEX19_chr1_-_160253319_160253429_160252899_160254844	AGAP3_chr7_+_150817606_150817832_150817232_150819911
CRELD1_chr3_+_9979698_9979790_9976601_9982533	PHLDB2_chr3_+_111667778_111667922_111664204_111672776	AGAP3_chr7_+_150817606_150817832_150817232_150820880
CROCCP2_chr1_-_16969261_16969345_16961663_16971140	PIGB_chr15_+_55642896_55643001_55634000_55646995	THEM4_chr1_-_151862458_151862690_151861849_151867483
CRTC1_chr19_+_18854917_18854965_18853836_18856632	PIGB_chr15_+_55642896_55643110_55634000_55646995	INTS3_chr1_+_153733495_153733585_153733394_153734045

[0426]

AS事件	AS事件	AS事件
CSDE1_chr1_-_115284147_115284294_115282511_115300545	PIGP_chr21_-_38444444_38444610_38441924_38444733	AKAP8_chr19_-_15479877_15480035_15479133_15480956
CSNK1G3_chr5_+_122941032_122941056_122940524_122950035	PIGQ_chr16_+_631198_631341_630972_632247	CC2D2A_chr4_+_15480842_15480952_15480430_154823 27
CTBS_chr1_-_85035613_85035822_85031695_85036264	PILRB_chr7_+_99950995_99951106_99950746_99951517	CC2D2A_chr4_+_15480846_15480952_15480430_154823 27
CTNND1_chr11_+_57558856_57559145_57529518_57561 481	PKD1_chr16_-_2141423_2141598_2141175_2141781	HACL1_chr3_-_15628031_15628109_15624496_15631046
CTNND1_chr11_+_57558856_57559145_57529591_57561 481	PLA2G5_chr1_+_20415317_20415394_20412720_2041706 0	MYH11_chr16_-_15802659_15802698_15797980_15808765
CTNND1_chr11_+_57558963_57559145_57529518_57561 481	PLA2G5_chr1_+_20416281_20416388_20412720_2041706 0	MAP3K4_chr6_+_161529982_161530073_161529891_161 530786
CTNND1_chr11_+_57558965_57559145_57529518_57561 481	PLA2G6_chr22_-_38523413_38523465_38522456_38524275	TCF3_chr19_-_1615283_1615484_1612432_1615684
CTPS1_chr1_+_41473120_41473217_41471766_41474330	PLCB4_chr20_+_9353693_9353751_9353050_9360700	TCF3_chr19_-_1615283_1615514_1612432_1615684
CTTN_chr11_+_70268614_70268737_70266616_70269045	PLEKHA1_chr10_+_124187791_124187832_124186547_1 24189139	OXNAD1_chr3_+_16313651_16313828_16313229_163278 48
CXorf40B_chrX_-_149102594_149102791_149102355_149105650	PLEKHA7_chr11_-_16828690_16828771_16824842_16834659	BZW2_chr7_+_16725548_16725665_16722470_16729421
CXXC1_chr18_-_47813792_47813878_47813228_47813956	PLEKHM2_chr1_+_16047823_16047883_16046415_16051 811	DCAF6_chr1_+_167988782_167988905_167974031_16799 2225
CYP20A1_chr2_+_204137368_204137471_204131404_204 143295	PLPP1_chr5_-_54786787_54786942_54771278_54830399	NADK_chr1_-_1688177_1688321_1688047_1688619
CYP20A1_chr2_+_204137392_204137471_204131404_204 143295	PMF1_chr1_+_156195347_156195459_156182967_156202 110	NOSTRIN_chr2_+_169712395_169712720_169711970_16 9713199
CYP2J2_chr1_-_60370037_60370188_60366775_60370542	PML_chr15_+_74324912_74325056_74317268_74325496	CBR4_chr4_-_169930102_169930205_169928907_169931098
D2HGDH_chr2_+_242688279_242689344_242684292_242 689565	PMM2_chr16_+_8898623_8898700_8895767_8900172	RANBP17_chr5_+_170455875_170455993_170395381_17 0597133
DAZAP1_chr19_+_1425876_1425959_1422395_1428840	PMPCB_chr7_+_102948042_102948155_102944937_10294 9398	GORAB_chr1_+_170505450_170505562_170501425_1705 08350
DBN1_chr5_-_176886603_176886741_176886269_176887432	POFUT2_chr21_-_46697147_46697688_46697057_46698017	MPRIP_chr17_+_17083920_17083983_17083402_1708813 6
DCAF6_chr1_+_168007608_168007726_167974031_16801 2262	POLR3C_chr1_-_145597513_145597574_145597054_145598535	TBP_chr6_+_170876313_170876593_170876097_1708786 99
DCAF8_chr1_-_160231074_160231140_160213824_160232238	POT1_chr7_-_124469307_124469396_124467359_124475332	SLC27A1_chr19_+_17599656_17599748_17598338_17599 816
DCAF8_chr1_-_160231074_160231148_160213824_160232238	PPHLN1_chr12_+_42745686_42745851_42729776_427489 62	TSPAN17_chr5_+_176078754_176078901_176074703_176 079743

[0427]

AS事件	AS事件	AS事件
DCN_chr12_-_91573138_91573463_91572362_91576431	PPOX_chr1_+_161137160_161137276_161137024_161140409	UIMC1_chr5_-_176396053_176396292_176385155_176396601
DCUN1D5_chr11_-_102953476_102953568_102937296_102953984	PPP1R12A_chr12_-_80173100_80173131_80172380_80175594	FAM193B_chr5_-_176958953_176959132_176952206_176959443
DDR1_chr6_+_30853401_30853457_30850942_30856464	PPP1R12A_chr12_-_80173118_80173131_80172380_80175594	FAM193B_chr5_-_176958953_176959132_176958522_176959443
DECR2_chr16_+_456889_456952_456833_457424	PPP3CB_chr10_-_75199629_75199659_75198178_75204482	FAM193B_chr5_-_176958953_176959201_176952206_176959443
DENND1A_chr9_-_126150008_126150137_126146192_126165680	PPP4R1_chr18_-_9562919_9563044_9562073_9563375	FAM193B_chr5_-_176958953_176959201_176958522_176959443
DFFB_chr1_+_3782847_3782962_3782564_3784537	PPT2-EGFL8_chr6_+_32132355_32132434_32130399_32134274	FAM193B_chr5_-_176963358_176963487_176959642_176964873
DGUOK_chr2_+_74184251_74184367_74177859_74185272	PQLC1_chr18_-_77693968_77694022_77679400_77703328	SREBF1_chr17_-_17720861_17720905_17720771_17721009
DHODH_chr16_+_72055022_72055210_72051005_72057063	PRKAG1_chr12_-_49399525_49399664_49399326_49406844	PHYKPL_chr5_-_177658669_177658867_177658524_177659492
DHX9_chr1_+_182824711_182824848_182823313_182825666	PRMT1_chr19_+_50183128_50183182_50180573_50185166	HNRNPH1_chr5_-_179042546_179042596_179041960_179043126
DIAPH2_chrX_+_95990756_95990789_95940189_95993584	PRMT2_chr21_+_48056350_48056459_48055675_48056807	PRKRA_chr2_-_179310152_179310262_179309227_179312231
DMPK_chr19_-_46274228_46274314_46273898_46274825	PRUNE2_chr9_-_79239938_79239974_79229516_79244107	DNAJC10_chr2_+_183604271_183604436_183601113_183605025
DMPK_chr19_-_46274607_46274654_46273898_46274825	PRUNE2_chr9_-_79239938_79239974_79234303_79244107	TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185643414_185655612
DMTN_chr8_+_21924595_21924670_21924404_21925037	PSAP_chr10_-_73583644_73583653_73581764_73585593	TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185644522_185655612
DMWD_chr19_-_46287898_46287973_46287548_46288851	PSMC5_chr17_+_61905033_61905283_61904874_61905497	PIGX_chr3_+_196453525_196453642_196449427_196454793
DNAJC14_chr12_-_56223272_56223420_56222498_56224479	PSMC5_chr17_+_61905188_61905283_61904874_61905497	MINOS1_chr1_+_19927280_19927465_19923603_19949967
DNAJC19_chr3_-_180704730_180704810_180703784_180705810	PSMC5_chr17_+_61905210_61905283_61904874_61905497	ARVCF_chr22_-_19958738_19958858_19958266_19959408
DNAJC2_chr7_-_102967778_102967825_102967131_102968102	PTCD3_chr2_+_86352917_86353003_86352638_86354283	NOP58_chr2_+_203142934_203143052_203142725_203147073
DNAJC8_chr1_-_28556641_28556763_28555534_28559431	PTDSS2_chr11_+_473894_473977_460288_479084	CD46_chr1_+_207963597_207963690_207959027_207966863
DNM1L_chr12_+_32890798_32890876_32890095_32891197	PTGES2_chr9_-_130887057_130887150_130886829_130887522	HS1BP3_chr2_-_20840732_20840940_20838412_20845099
DNM2_chr19_+_10919244_10919256_10916643_10922939	PTPA_chr9_+_131890242_131890347_131885417_131891263	RCOR3_chr1_+_211485696_211485829_211477482_211486061

[0428]

AS事件	AS事件	AS事件
DPH7_chr9_-_140470160_140470344_140469295_140470531	PTPRS_chr19_-_5216730_5216778_5215606_5218430	STK36_chr2_+_219553113_219553216_219549951_219553419
DPP9_chr19_-_4683201_4683336_4682850_4683488	PTRH2_chr17_-_57776231_57777550_57775339_57784731	ACIN1_chr14_-_23536522_23537880_23535217_23538684
DPY30_chr2_-_32117060_32117203_32095021_32142994	PTS_chr11_+_112100930_112100953_112099396_112101348	ATG4B_chr2_+_242592721_242592784_242590750_242592926
DPY30_chr2_-_32248745_32248877_32248543_32254662	PVT1_chr8_+_129010445_129010605_129001537_129021835	SRRM1_chr1_+_24973569_24973699_24973280_24975349
DST_chr6_-_56333779_56333797_56330993_56334680	PXN_chr12_-_120653362_120653464_120653076_120659425	TMEM214_chr2_+_27260657_27260760_27260570_27261013
DYRK4_chr12_+_4716492_4716553_4714252_4719320	PXN_chr12_-_120653362_120653464_120653220_120659425	TMEM214_chr2_+_27260657_27260760_27260570_27261569
EBPL_chr13_-_50243912_50243982_50237331_50265389	PXN_chr12_-_120654075_120654384_120653464_120659425	IL4R_chr16_+_27352390_27352634_27351594_27353441
ECHDC2_chr1_-_53370705_53372283_53364896_53373539	PYROXD1_chr12_+_21605014_21605088_21602625_21608065	TMEM222_chr1_+_27657475_27657628_27657295_27658560
EDRF1_chr10_+_127417571_127417673_127414407_127417926	QTRT2_chr3_+_113786833_113786910_113785130_113789472	SRRM2_chr16_+_2818505_2818600_2818262_2818997
EED_chr11_+_85979497_85979603_85977258_85988021	RAB11FIP3_chr16_+_541133_541268_539000_546823	NSRP1_chr17_+_28483557_28483680_28445191_28499559
EHBP1_chr2_+_63215065_63215173_63206470_63217850	RABGEF1_chr7_+_66204982_66205779_66177211_66236869	BRE_chr2_+_28550140_28550314_28521358_28561316
EIF2D_chr1_-_206773086_206773190_206772446_206773616	RABGGTB_chr1_+_76255836_76255959_76255742_76256969	SRSF4_chr1_-_29486375_29486570_29485998_29486886
ELK1_chrX_-_47509319_47509425_47500874_47509821	RBM10_chrX_+_47034417_47034491_47032596_47035898	NAP1L4_chr11_-_2970456_2970494_2966876_2972488
EMC8_chr16_-_85813984_85814079_85813473_85814816	RBM26_chr13_-_79927287_79927359_79918929_79928573	MAZ_chr16_+_29820860_29821085_29820062_29821397
ENAH_chr1_-_225692692_225692755_225688772_225695652	RBM3_chrX_+_48434202_48434471_48434055_48434701	GATSL3_chr22_-_30684694_30684765_30683549_30685373
ENOSF1_chr18_-_678695_678737_677872_683245	RBM3_chrX_+_48434309_48434471_48434055_48434701	ASXL1_chr20_+_30959580_30959677_30956926_30959966
ENTPD6_chr20_+_25187711_25188033_25176503_25190484	RBM41_chrX_-_106356626_106356698_106332069_106358581	SMTN_chr22_+_31496870_31497035_31495882_31500301
ENTPD6_chr20_+_25187714_25188033_25176503_25190484	RBM4B_chr11_-_66433742_66433964_66433049_66436085	DTNA_chr18_+_32464691_32464740_32462165_32470263
EP400NL_chr12_+_132588541_132588715_132575488_132593116	RBM5_chr3_+_50137964_50138038_50137484_50140515	NT5C3A_chr7_-_33075545_33075600_33066527_33102179
EPB41L1_chr20_+_34783250_34783286_34782282_34785780	RBM5_chr3_+_50147811_50147896_50147121_50148111	ZNF263_chr16_+_3335680_3335754_3334205_3336022

[0429]

AS事件	AS事件	AS事件
EPB41L1_chr20_+_34797409_34797820_34785963_34800193	RBM6_chr3_+_50012755_50012825_50000118_50085677	AK2_chr1_-_33497144_33497262_33490168_33502336
EPB41L2_chr6_-_131201283_131201346_131191266_131206235	RCC1_chr1_+_28834639_28834672_28832596_28843236	EVA1C_chr21_+_33873724_33873848_33867480_33887123
ERBIN_chr5_+_65370851_65371058_65350779_65372143	REPS1_chr6_-_139247537_139247618_139242261_139251113	CPNE1_chr20_-_34243123_34243266_34220845_34252681
ESYT2_chr7_-_158545471_158545534_158542414_158552176	RFC5_chr12_+_118455494_118455858_118454697_118456876	RBM39_chr20_-_34328446_34328519_34326939_34328745
ETHE1_chr19_-_44030352_44030501_44015718_44030666	RFC5_chr12_+_118455799_118455858_118454697_118456876	DONSON_chr21_-_34954470_34954552_34954361_34956895
EVI5L_chr19_+_7921977_7922010_7920954_7923076	RHBDF1_chr16_-_109296_109347_109091_109416	DONSON_chr21_-_34955793_34955972_34954361_34956895
EWSR1_chr22_+_29687550_29687588_29684775_29688125	RHOC_chr1_-_113247721_113247823_113246428_113249699	C20orf24_chr20_+_35236292_35236403_35236221_35238003
EWSR1_chr22_+_29687553_29687588_29684775_29688125	RHOC_chr1_-_113247721_113248874_113246428_113249699	SRSF3_chr6_+_36567597_36568053_36566760_36568928
EXD3_chr9_-_140269063_140269215_140268051_140277764	RHOT1_chr17_+_30536368_30536464_30535328_30551634	CWC25_chr17_-_36966528_36966653_36966018_36966720
EXOC1_chr4_+_56755053_56755098_56750094_56756388	RIC8B_chr12_+_107273552_107273725_107254190_107279681	GOLGA4_chr3_+_37402733_37402796_37396678_37407570
EXOC7_chr17_-_74086409_74086478_74085401_74090494	RILP_chr17_-_1550199_1550283_1549913_1551128	PLA2G6_chr22_-_38521645_38521698_38519265_38522377
EXOSC1_chr10_-_99198419_99198460_99197507_99200927	RIOK3_chr18_+_21047362_21047490_21046240_21053392	TMEM184B_chr22_-_38642790_38642891_38642106_38643775
EZH1_chr17_-_40871122_40871225_40865407_40872290	RNF146_chr6_+_127606352_127606493_127601485_127607194	TMEM184B_chr22_-_38642811_38642891_38642106_38643775
F3_chr1_-_95006127_95006622_95005924_95007092	RNF19A_chr8_-_101312755_101312879_101300495_101322094	HNRNPLL_chr2_-_38805061_38805144_38804674_38809054
FAAH_chr1_+_46871709_46871750_46871466_46874130	RNFT1_chr17_-_58037428_58037529_58035805_58039900	SRSF7_chr2_-_38976039_38976315_38975795_38976670
FAM111A_chr11_+_58910969_58913329_58910777_58915274	RNPEP_chr1_+_201958510_201958659_201958172_201965274	SRSF7_chr2_-_38976039_38976488_38975795_38976670
FAM114A2_chr5_-_153390800_153390880_153382529_153405958	ROGDI_chr16_-_4851267_4851322_4850579_4851503	THUMPD2_chr2_-_39984387_39984508_39983100_39988470
FAM136A_chr2_-_70528539_70528735_70528112_70529056	RP11-20I23.3_chr16_+_2577561_2577616_2571124_2577773	NT5C3B_chr17_-_39991839_39991894_39991524_39992110
FAM13A_chr4_-_89658622_89658706_89653349_89660180	RP11-216L13.19_chr9_+_139703706_139703881_139702778_139704139	NT5C3B_chr17_-_39991839_39991934_39991524_39992110

[0430]

AS事件	AS事件	AS事件
FAM189B_chr1_-_155221523_155221699_155220955_155223415	RP11-529K1.3_chr16_+_70346511_70346560_70333257_70348804	HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40719304
FAM192A_chr16_-_57208080_57208198_57207781_57219732	RP11-848P1.9_chr17_+_29360312_29360383_29359524_29360941	HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40720217
FAM192A_chr16_-_57208531_57208600_57207781_57219732	RP4-800G7.2_chr7_+_148985521_148986548_148984867_148987028	HMGN1_chr21_-_40717755_40719218_40717200_40719304
FAM192A_chr16_-_57209450_57209612_57207781_57219732	RPL17_chr18_-_47018115_47018203_47017954_47018644	XPNPEP3_chr22_+_41266051_41266143_41265119_41277773
FAM192A_chr16_-_57212413_57212764_57207781_57219732	RPLP0_chr12_-_120636356_120636434_120635265_120636656	NDUFAF1_chr15_-_41686302_41686556_41680720_41687056
FAM192A_chr16_-_57212413_57212764_57207781_57219942	RPS24_chr10_+_79797722_79797740_79797062_79800372	SRSF6_chr20_+_42087792_42088060_42087149_42088410
FAM192A_chr16_-_57212621_57212764_57207781_57219732	RPS3A_chr4_+_152022126_152022314_152020866_152024022	GPATCH8_chr17_-_42544464_42544482_42541912_42552196
FAM193B_chr5_-_176959156_176959201_176958522_176959443	RSRC2_chr12_-_122998313_122998421_122995735_122999651	TCF20_chr22_-_42564614_42564742_42557364_42565852
FAM193B_chr5_-_176974168_176974229_176966148_176981249	RUBCN_chr3_-_197417944_197418019_197411088_197420585	HAUS2_chr15_+_43438690_43438832_43427847_43440967
FAM193B_chr5_-_176980168_176980351_176966148_176981249	RUFY1_chr5_+_179013331_179013476_179012866_179016546	TMEM62_chr15_+_43438690_43438832_43427847_43440952
FAM206A_chr9_+_111698587_111698717_111697969_111712786	S100A13_chr1_-_153600596_153600713_153600074_153603486	TP53BP1_chr15_-_43738963_43739108_43738788_43739563
FAM221A_chr7_+_23731801_23734532_23731215_23737810	S100A4_chr1_-_153517945_153517994_153517285_153518228	TP53BP1_chr15_-_43738963_43739112_43738788_43739563
FAM221A_chr7_+_23731801_23734532_23731215_23740404	SBDSP1_chr7_+_72301271_72301393_72300362_72302301	CORO7_chr16_-_4411749_4411804_4411470_4411985
FANCG_chr9_-_35078137_35078340_35077396_35078601	SBF1_chr22_-_50895462_50895540_50895102_50897683	ST3GAL3_chr1_+_44386453_44386600_44365399_44395803
FANCL_chr2_-_58390163_58390209_58388773_58390568	SCRIB_chr8_-_144886737_144886995_144886326_144887103	ATP6V0B_chr1_+_44441336_44441520_44440779_44441761
FAR2P2_chr2_-_131183738_131183836_131182731_131185276	SCRIB_chr8_-_144889721_144889784_144889183_144890778	ZNF223_chr19_+_44567417_44567719_44564994_44570216
FAT1_chr4_-_187511521_187511557_187510374_187516842	SEC11A_chr15_-_85223162_85223200_85214013_85230855	NMRAL1_chr16_-_4521314_4521450_4519466_4524093
FBXL6_chr8_-_145581098_145581162_145580781_145581287	SEC16A_chr9_-_139339503_139339563_139338352_139340096	PRPF39_chr14_+_45565626_45565961_45565431_45566089
FBXL6_chr8_-_145581116_145581162_145580781_145581287	SEC16A_chr9_-_139339503_139339563_139338352_139341306	PRPF39_chr14_+_45565798_45565961_45565431_45566089

[0431]

AS事件	AS事件	AS事件
FBXO31_chr16_-_87392016_87392103_87380856_87393900	SEC16A_chr9_-_139340096_139340171_139338352_139341306	SPATA5L1_chr15_+_45699226_45699421_45697703_45702569
FCGRT_chr19_+_50024951_50025070_50016730_50027763	SEC31A_chr4_-_83763292_83763634_83750211_83765538	TTC38_chr22_+_46665038_46665186_46664488_46668233
FLAD1_chr1_+_154962035_154962183_154961325_154962634	SEC31A_chr4_-_83763337_83763634_83750211_83765538	POFUT2_chr21_-_46685936_46686142_46685550_46687504
FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27212874	SEC31A_chr4_-_83782783_83782861_83778917_83784470	TTC38_chr22_+_46688099_46688225_46685796_46688687
FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27215962	SEC61A2_chr10_+_12197776_12197930_12191960_12198905	MKNK1_chr1_-_47051545_47051646_47049001_47059784
FLOT2_chr17_-_27212874_27212965_27211333_27215962	SERHL2_chr22_+_42959394_42959487_42956271_42967126	DHX34_chr19_+_47880171_47880246_47879817_47880356
FNIP1_chr5_-_131046270_131046354_131044965_131052257	SETD3_chr14_-_99927528_99927677_99925522_99929822	HDAC7_chr12_-_48186320_48186452_48185787_48187151
FOLH1_chr11_-_49179503_49179595_49178359_49186256	SETD4_chr21_-_37429681_37429775_37429502_37431113	ROGDI_chr16_-_4851050_4851322_4850579_4851503
FOLH1_chr11_-_49228329_49228426_49227724_49229843	SF1_chr11_-_64540901_64540977_64537880_64543969	SMAD4_chr18_+_48603676_48603789_48603146_48604625
FOPNL_chr16_-_15976805_15976877_15973745_15977864	SHMT2_chr12_+_57625263_57625343_57624783_57625495	UBE2V1_chr20_-_48713019_48713357_48700791_48729643
FOXRED1_chr11_+_126144821_126144916_126143349_126145221	SHROOM1_chr5_-_132161968_132162279_132161874_132166285	KANSL2_chr12_-_49056342_49056437_49054402_49061475
FOXRED1_chr11_+_126144825_126144916_126143349_126145221	SLC12A7_chr5_-_1056696_1056711_1053597_1057585	LMBR1L_chr12_-_49500293_49500529_49499740_49500743
FRG1_chr4_+_190874222_190874280_190873442_190878552	SLC20A1_chr2_+_113410465_113410524_113410375_113414698	LMBR1L_chr12_-_49500327_49500529_49499740_49500743
FRRS1_chr1_-_100176910_100177088_100176505_100177660	SLC25A13_chr7_-_95864113_95864229_95838289_95906507	LMBR1L_chr12_-_49500436_49500529_49499740_49500743
FUS_chr16_+_31198122_31198157_31196500_31199645	SLC25A45_chr11_-_65144803_65144894_65144547_65146846	SNRNP70_chr19_+_49605370_49605430_49604728_49607890
FXR1_chr3_+_180688862_180688943_180688146_180697506100	SLC27A3_chr1_+_153750236_153750361_153749696_153750636	SNRNP70_chr19_+_49605370_49605442_49604728_49607890
FXYD3_chr19_+_35610071_35610155_35607263_35610266	SLC29A2_chr11_-_66133901_66134035_66133702_66134934	SNRNP70_chr19_+_49605370_49606844_49604728_49607890
G6PC3_chr17_+_42152336_42152455_42152138_42152677	SLC38A10_chr17_-_79223869_79223893_79220861_79225292	TBC1D17_chr19_+_50382579_50382761_50381829_50383535
GALK2_chr15_+_49611168_49611313_49584734_49611800	SLC38A5_chrX_-_48324401_48324480_48321365_48325185	CERS5_chr12_-_50538551_50538752_50537840_50560883
GATAD2A_chr19_+_19612777_19612852_19612225_19613139	SLC4A7_chr3_-_27472788_27473160_27465643_27475406	LETMD1_chr12_+_51445874_51445990_51442968_51450132

[0432]

AS事件	AS事件	AS事件
GBP3_chr1_-_89476586_89476799_89475177_89478867	SLK_chr10_+_105770573_105770666_105768114_105779717	MBD2_chr18_-_51714083_51714207_51692536_51715243
GCFC2_chr2_-_75919102_75919226_75917845_75921366	SLTM_chr15_-_59182479_59182660_59181753_59185095	DCUN1D4_chr4_+_52753288_52753410_52752804_52757925
GEMIN4_chr17_-_653053_653149_651272_655372	SLTM_chr15_-_59191667_59192082_59191051_59193458	NUP88_chr17_-_5321334_5321461_5320002_5322673
GFM2_chr5_-_74026084_74026223_74021951_74028846	SLTM_chr15_-_59191667_59192136_59191051_59193458	IIRAS_chr11_-_533276_533358_532755_533452
GGT1_chr22_+_25004956_25005198_25003990_25005931	SMARCA2_chr9_+_2170418_2170472_2161903_2181570	RDH13_chr19_-_55559413_55559625_55558856_55559696
GGT1_chr22_+_25004956_25005198_25003990_25006324	SMARCA4_chr19_+_11144442_11144541_11144193_11144798	NPEPL1_chr20_+_57280553_57280625_57276214_57282178
GGT5_chr22_-_24628018_24628176_24627498_24640520	SMARCC2_chr12_-_56558086_56558152_56557549_56558431	TMX2_chr11_+_57505307_57505498_57505140_57505825
GIT2_chr12_-_110383064_110383154_110377052_110385060	SMIM7_chr19_-_16764845_16764936_16758072_16770205	CTNND1_chr11_+_57556508_57556627_57529518_57558963
GLT8D1_chr3_-_52738739_52738968_52734512_52739462	SMPD4_chr2_-_130917085_130917207_130914969_130918758	CTNND1_chr11_+_57556508_57556627_57529518_57561481
GMFB_chr14_-_54948839_54948920_54948176_54950388	SMPDL3A_chr6_+_123116821_123117035_123110603_123117968	CTNND1_chr11_+_57556508_57556627_57529518_57563048
GOLGA2_chr9_-_131035063_131035144_131030803_131036128	SMPDL3A_chr6_+_123122454_123122551_123118113_123124808	SLMAP_chr3_+_57911571_57911661_57908750_57913022
GOLGA2P7_chr15_-_84873982_84874071_84873727_84898653	SMPDL3A_chr6_+_123122454_123122551_123118113_123126053	FLNB_chr3_+_58138434_58138581_58135729_58139101
GOLGA8A_chr15_-_34727583_34727672_34699936_34729598	SMTN_chr22_+_31489769_31489862_31487468_31491288	STX3_chr11_+_59564755_59564869_59562955_59568327
GPATCH2_chr1_-_217668356_217668417_217665092_217671697	SMTN_chr22_+_31496870_31496939_31495882_31500301	AHSA2_chr2_+_61410681_61410797_61408540_61411846
GTPBP1_chr22_+_39104849_39104961_39102152_39111969	SNHG16_chr17_+_74555026_74555125_74553939_74557369	SLC38A6_chr14_+_61514868_61515015_61512885_61517229
GUF1_chr4_+_44690023_44690163_44688730_44691302	SNHG5_chr6_-_86387508_86387593_86387210_86387671	TPM1_chr15_+_63353396_63353472_63353138_63353911
GUK1_chr1_+_228329326_228329530_228328989_228332211	SNHG5_chr6_-_86387512_86387593_86387210_86387671	TPM1_chr15_+_63353911_63353987_63353472_63354413
GUSB_chr7_-_65435268_65435353_65432894_65439281	SNRPA1_chr15_-_101826418_101826498_101826006_101827112	TPM1_chr15_+_63356262_63356389_63354844_63358094
GUSB_chr7_-_65444713_65444898_65441189_65445210	SNRPA1_chr15_-_101833229_101833377_101827907_101835301	USP3_chr15_+_63821212_63821365_63797029_63824845
GUSB_chr7_-_65444713_65444898_65444528_65445210	SNRPG_chr2_-_70516481_70516504_70515324_70520749	USP3_chr15_+_63826001_63826117_63824906_63829223
GUSB_chr7_-_65444820_65444898_65441189_65445210	SON_chr21_+_34944856_34944936_34941393_34945613	NUDT22_chr11_+_63997321_63997542_63997043_63997654

[0433]

AS事件	AS事件	AS事件
GUSB_chr7_-_65444820_65444898_65444528_65445210	SORBS2_chr4_-_186605907_186605996_186599976_186696380	VPS54_chr2_-_64140958_64141059_64140444_64141315
HACL1_chr3_-_15626754_15626849_15624496_15631046	SORBS2_chr4_-_186605907_186606000_186599976_186696380	TMEM5_chr12_+_64176320_64176484_64174954_64178749
HAPLN3_chr15_-_89422648_89422683_89422500_89424587	SPAG9_chr17_-_49053223_49053262_49052308_49054468	RAB40C_chr16_+_646316_646448_640433_667207
HDAC6_chrX_+_48676626_48676819_48676516_48681029	SPIN1_chr9_+_91033692_91033866_91003453_91041296	TM7SF2_chr11_+_64883246_64883294_64882866_64883364
HDAC6_chrX_+_48678512_48678662_48676516_48681029	SPIN1_chr9_+_91033764_91033866_91003453_91041296	UHRF2_chr9_+_6492302_6492401_6486925_6493825
HDDC2_chr6_-_125619859_125619962_125614055_125621683	SPOP_chr17_-_47714120_47714171_47700238_47723477	ARFIP2_chr11_-_6499808_6499882_6499428_6499967
HDHD2_chr18_-_44663605_44663667_44662820_44676748	SPTAN1_chr9_+_131355261_131355321_131353904_131356453	GUSB_chr7_-_65444385_65444528_65441189_65445210
HDHD2_chr18_-_44663605_44663709_44662820_44676748	SPTAN1_chr9_+_131391403_131391466_131390221_131392599	SREK1_chr5_+_65451892_65454760_65449424_65455046
HEATR5B_chr2_-_37217790_37217942_37216002_37227728	SRPK2_chr7_-_104909252_104909316_104844232_105029094	SREK1_chr5_+_65454636_65454760_65449424_65455046
HEXA_chr15_-_72646031_72646078_72643575_72647899	SRSF2_chr17_-_74731853_74731957_74731240_74732235	CRCP_chr7_+_65595113_65595235_65592727_65595730
HEXA_chr15_-_72646031_72646078_72645519_72647899	SSBP3_chr1_-_54723741_54723822_54722859_54747110	DPP8_chr15_-_65748049_65748179_65746753_65748562
HINFP_chr11_+_119002952_119003007_119002692_119003205	ST7_chr7_+_116738666_116738869_116593745_116739815	XAF1_chr17_+_6662574_6662838_6661543_6662980
HMGN1_chr21_-_40719172_40719218_40717200_40719304	ST7_chr7_+_116774177_116774246_116772014_116776134	RPS6KB2_chr11_+_67199823_67199963_67198986_67200070
HMGN3_chr6_-_79911779_79911872_79911443_79911992	ST7_chr7_+_116830186_116830322_116829447_116830887	RPS6KB2_chr11_+_67199826_67199963_67198986_67200070
HNRNPA1_chr12_+_54676862_54677018_54676658_54677595	ST7L_chr1_-_113159434_113159517_113153625_113161530	CHKA_chr11_-_67828959_67829297_67821514_67829419
HNRNPA2B1_chr7_-_26230612_26230748_26230080_26232114	STAU1_chr20_-_47795658_47795781_47770608_47804652	MCRIP2_chr16_+_696471_696608_692249_697416
HNRNPAB_chr5_+_177637132_177637273_177636448_177637553	STIM1_chr11_+_4105902_4105995_4104728_4107706	PPFIA1_chr11_+_70228193_70228264_70224301_70229108
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046361_179045324_179047892	STRN3_chr14_-_31398406_31398517_31381388_31404368	SLC25A16_chr10_-_70276840_70276942_70276600_70287002
HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046408_179045324_179047892	STX8_chr17_-_9460750_9460845_9408479_9471687	SLC25A16_chr10_-_70276840_70277022_70276600_70287002
HNRNPH3_chr10_+_70097614_70097753_70097090_70098259	STYXL1_chr7_-_75643059_75643205_75634722_75651168	COG4_chr16_-_70549770_70549943_70548412_70551528

[0434]

AS事件	AS事件	AS事件
HNRNPK_chr9_-_86588816_86588888_86588314_86589431	SUPT20H_chr13_-_37599456_37599574_37598579_37600340	SF3B3_chr16_+_70584552_70584581_70582345_7058834 8
HNRNPM_chr19_+_8527412_8527465_8520458_8528380	SVIL_chr10_-_29797270_29797318_29788192_29801663	SRSF11_chr1_+_70697541_70697658_70694238_7069795 0
IDE_chr10_-_94240549_94240673_94239178_94243011	SVIL_chr10_-_29820930_29821101_29820217_29839525	NADSYN1_chr11_+_71187078_71188484_71185572_7118 9440
IFI44_chr1_+_79126238_79126339_79125168_79128388	SVIL_chr10_-_29821457_29822387_29820217_29839525	NAGK_chr2_+_71302691_71302772_71300724_71304687
IFI44_chr1_+_79126238_79126376_79125168_79128388	SVIL_chr10_-_29824917_29824998_29820217_29839525	ZRANB2_chr1_-_71531360_71531435_71530820_71532458
IFT172_chr2_-_27688277_27688385_27686048_27693794	SYNE2_chr14_+_64682003_64682072_64681188_6468296 5	TBL2_chr7_-_72990870_72991031_72988843_72992749
IFT172_chr2_-_27688612_27688749_27686048_27693794	SYNE4_chr19_-_36497503_36497573_36496339_36497651	ABHD11_chr7_-_73152205_73152402_73152065_73152657
IFT43_chr14_+_76524984_76525017_76488737_76548637	SYNE4_chr19_-_36497503_36497573_36496339_36499455	ABHD11_chr7_-_73152205_73152472_73152065_73152657
IFT81_chr12_+_110581186_110581350_110574665_11058 4757	SYNE4_chr19_-_36498026_36498170_36496339_36499455	NUP85_chr17_+_73225092_73225226_73222252_7322743 4
IFT88_chr13_+_21237401_21237525_21230569_21237636	SZRD1_chr1_+_16717869_16717919_16693803_16721532	TMEM94_chr17_+_73488319_73488418_73487981_73488 554
IGHMBP2_chr11_+_68697790_68697902_68696825_6870 0766	TAMM41_chr3_-_11868191_11868279_11858811_11871187	MTO1_chr6_+_74181182_74181280_74176329_74183087
ILF3_chr19_+_10791021_10791119_10790603_10791694	TARBP1_chr1_-_234536598_234536694_234534299_234536926	COQ6_chr14_+_74422153_74422212_74420272_74422507
IMMP1L_chr11_-_31477806_31477933_31455117_31531065	TAX1BP1_chr7_+_27856508_27856657_27839709_278673 56	JMJD6_chr17_-_74717344_74717433_74716580_74717879
IMMP1L_chr11_-_31484718_31484852_31455117_31531065	TBC1D1_chr4_+_38054726_38054846_38051519_3805581 9	JMJD6_chr17_-_74717344_74717438_74716580_74717879
IMMP2L_chr7_-_111172573_111172641_111161505_111201906	TBC1D22B_chr6_+_37259018_37259133_37254848_37280 693	ABCD4_chr14_-_74764632_74764772_74763152_74766250
ING3_chr7_+_120604795_120604892_120595678_120606 679	TBC1D23_chr3_+_100030676_100030721_100029386_100 034942	TMEM70_chr8_+_74891313_74891406_74891096_748933 89
INO80C_chr18_-_33067349_33067403_33060527_33077682	TBCE_chr1_+_235564817_235564902_235543464_235577 747	FAM219B_chr15_-_75197322_75197380_75197053_75197494
INO80E_chr16_+_30012734_30012851_30012361_300165 41	TBCE_chr1_+_235596260_235596413_235594119_235597 518	FAM219B_chr15_-_75197322_75197400_75197053_75197494
INO80E_chr16_+_30012785_30012851_30012361_300165 41	TBRG4_chr7_-_45143697_45143855_45143042_45144136	RIBBD2_chr7_+_75510682_75510804_75508578_755111 46
INO80E_chr16_+_30014756_30014847_30012851_300158 88	TBRG4_chr7_-_45144136_45144308_45143042_45145039	AFMID_chr17_+_76201520_76201599_76200981_762020 26

[0435]

AS事件	AS事件	AS事件
INO80E_chr16_+_30014970_30014991_30012851_300158 88	TBX3_chr12_- _115117717_115117777_115117456_115118683	BIRC5_chr17_+_76218908_76219073_76210870_762195 5
INO80E_chr16_+_30015875_30015978_30012361_300165 41	TCOF1_chr5_+_149771106_149771358_149769586_14977 1519	BIRC5_chr17_+_76218908_76219073_76212862_762195 5
INO80E_chr16_+_30015888_30015978_30012851_300165 41	TDG_chr12_+_104376913_104376996_104376712_104377 072	PDDC1_chr11_-_773427_773629_772521_774007
INTS4_chr11_-_77622015_77622198_77618856_77629866	TEAD1_chr11_+_12900435_12900447_12886447_1290125 4	PQLC1_chr18_- _77690227_77690311_77679400_77693968
IPO9_chr1_+_201804081_201804192_201798500_2018164 06	TEP1_chr14_-_20840891_20841016_20839791_20841169	PQLC1_chr18_- _77690227_77690311_77679400_77703328
IQCB1_chr3_- _121507130_121507279_121500721_121508919	TEX264_chr3_+_51708286_51708578_51705304_5171842 8	TXNL4A_chr18_- _77736717_77736787_77733856_77748239
IQSEC1_chr3_-_12944272_12944322_12943022_12949848	THAP9-AS1_chr4_- _83816844_83816927_83816000_83821229	IDH3A_chr15_+_78449249_78449504_78447617_7844988 9
KCTD6_chr3_+_58479879_58480135_58477896_58484439	THOC5_chr22_- _29927066_29927099_29925228_29927819	ATP5C1_chr10_+_7848936_7848973_7844817_7849621
KDM6A_chrX_+_44921891_44921993_44920664_449226 66	TIAL1_chr10_- _121336358_121336417_121336262_121336591	BAIAP2_chr17_+_79084713_79084759_79082309_790895 69
KIAA1191_chr5_- _175786464_175786570_175782752_175786813	TIAL1_chr10_- _121339982_121340050_121339522_121341433	RPS24_chr10_+_79799958_79799983_79797062_7980037 2
KIAA1468_chr18_+_59947006_59947089_59942706_5994 7592	TKFC_chr11_+_61103311_61103409_61102203_61105412	RPS24_chr10_+_79799961_79799983_79797062_7980037 2
KIF13A_chr6_-_17771344_17771449_17765177_17772138	TMED5_chr1_-_93624371_93624442_93622040_93625685	HEXDC_chr17_+_80398348_80398489_80397589_803988 72
KIF21A_chr12_- _39724043_39724064_39720126_39724547	TMEM136_chr11_+_120198149_120198349_120196077_1 20200685	WDR73_chr15_- _85189203_85189316_85189067_85189414
KLHL29_chr2_+_23907268_23907407_23865720_2391454 3	TMEM14B_chr6_+_10751365_10751467_10749931_10770 309	ME3_chr11_-_86168407_86168801_86161440_86176132
KLK2_chr19_+_51380959_51381012_51380264_51381659	TMEM168_chr7_- _112424909_112425008_112415373_112430214	METTL22_chr16_+_8738385_8738582_8736422_8739964
KLK2_chr19_+_51380962_51381012_51380264_51381659	TMEM183A_chr1_+_202986883_202987047_202985268_2 02987608	METTL22_chr16_+_8738413_8738582_8736422_8739964
KTN1_chr14_+_56130672_56130759_56128330_56133958	TMEM184A_chr7_-_1589182_1589240_1588324_1589489	C12orf29_chr12_+_88433924_88434042_88429515_88436 601
KXD1_chr19_+_18671229_18671360_18668724_18672845	TMEM260_chr14_+_57088248_57088420_57085481_5709 2099	THNSL2_chr2_+_88485069_88485243_88478532_884854 16
LAS1L_chrX_-_64744443_64744494_64744142_64744844	TMEM62_chr15_+_43430771_43430817_43427847_43440 952	GALNS_chr16_- _88909437_88909607_88909237_88923165
LAS1L_chrX_-_64748139_64748249_64744930_64749091	TMEM62_chr15_+_43470804_43470909_43461875_43473 378	HAPLN3_chr15_- _89422648_89423841_89422500_89424587

[0436]

AS事件	AS事件	AS事件
LIMCH1_chr4_+_41640948_41640984_41621457_41646516	TNFAIP2_chr14_+_103590711_103590843_103589820_103592646	POLG_chr15_-_89875448_89875605_89873507_89876326
LMAN2L_chr2_-_97403685_97403804_97400263_97405590	TNFSF10_chr3_-_172229406_172229449_172227111_172232650	TCF25_chr16_+_89944868_89945035_89940267_89949758
LPAR2_chr19_-_19738562_19738778_19738093_19738900	TOMM22_chr17_-_17761082_17761169_17754266_17764789	MBOAT2_chr2_-_9002400_9002452_9000894_9002719
LRRC23_chr12_+_7015008_7015118_7014923_7015572	TOMM34_chr20_-_43577370_43577518_43572220_43580473	C14orf159_chr14_+_91690022_91690139_91681900_91691027
LRRC27_chr10_+_134155716_134155775_134151199_134158001	TPCN2_chr11_+_68847301_68847351_68846488_68848867	PPP4R3A_chr14_-_91932604_91932760_91931763_91937180
LRRC37B_chr17_+_30372718_30372837_30362658_30374779	TPM1_chr15_+_63335904_63336030_63335142_63336225	MED17_chr11_+_93527415_93527605_93527201_93528073
LRRC75A-AS1_chr17_+_16342841_16343017_16342728_16343498	TPTEP1_chr22_+_17092547_17092783_17083105_17119468	TMEM175_chr4_+_942198_942403_941942_944208
LRRC75A-AS1_chr17_+_16342973_16343017_16342728_16343424	TRA2A_chr7_-_23561739_23562051_23561459_23571407	ANKRD49_chr11_+_94231067_94231130_94230117_94231236
LRRFIP1_chr2_+_238626404_238626452_238617273_238628165	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23570799	TMEM175_chr4_+_942298_942403_941942_944208
LRRFIP1_chr2_+_238647874_238647952_238617273_238657006	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23571407	NOL8_chr9_-_95082224_95082419_95081638_95083949
LRRFIP1_chr2_+_238647874_238647952_238629465_238657006	TRA2A_chr7_-_23561972_23562051_23561459_23571407	NOL8_chr9_-_95082224_95082661_95081638_95083949
LRRFIP1_chr2_+_238659842_238659914_238657967_238661951	TRAK2_chr2_-_20226740_20226817_20226416_20227212 5	FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512118_95512770
LRRFIP2_chr3_-_37132957_37133029_37125297_37136282	TRDN_chr6_-_123696749_123696776_123687327_123698860	FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512121_95512770
LRRFIP2_chr3_-_37146945_37147014_37138151_37162982	TRIM14_chr9_-_100872350_100872516_100872266_100881263	LMAN2L_chr2_-_97399255_97399338_97377762_97400145
LTBP3_chr11_-_65307483_65307624_65307352_65307715	TRIP10_chr19_+_6746039_6746207_6745005_6746462	MMS19_chr10_-_99236591_99236676_99236501_99237103
LUC7L_chr16_-_258599_258663_258187_270647	TRIP4_chr15_+_64706283_64706410_64702027_64710739	MMS19_chr10_-_99236591_99236720_99236501_99237103
LUC7L_chr16_-_278331_278401_277335_279277	TRIT1_chr1_-_40318402_40318548_40315933_40319641	AP4M1_chr7_+_99699868_99700016_99699591_99700297
MADD_chr11_+_47310518_47310578_47308085_47310941	TRMT2B_chrX_-_100306239_100306722_100297301_100306805	
MAN2B1_chr19_-_12769241_12769321_12769158_12772073	TRMT2B_chrX_-_100306632_100306722_100297301_100306805	

[0437]

表格 1d: Oversap AS CL和Myc

AS事件	AS事件	AS事件
SRSF3_chr6_+_36567597_36568053_36566760_36568928	OXNAD1_chr3_+_16313651_16313828_16313229_1632784 8	ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27054146
FAM76B_chr11_-_95512241_95512299_95512121_95512770	TRA2A_chr7_-_23561739_23562051_23561459_23571407	SETD4_chr21_-_37429681_37429775_37429502_37431113
PPP4R3A_chr14_-_91932604_91932760_91931763_91937180	TRA2A_chr7_-_23561750_23562051_23561459_23571407	PMPCB_chr7_+_102948042_102948155_102944937_1029 49398
METTL22_chr16_+_8738413_8738582_8736422_8739964	SLTM_chr15_-_59191667_59192136_59191051_59193458	MYL6_chr12_+_56553370_56553406_56552495_5655375 8
ME3_chr11_-_86168407_86168801_86161440_86176132	SLTM_chr15_-_59191667_59192082_59191051_59193458	TTC31_chr2_+_74717151_74717254_74710537_74717370
RPS24_chr10_+_79799961_79799983_79797062_7980037 2	MYO18A_chr17_-_27412621_27412666_27409456_27413455	DNAJC2_chr7_-_102967778_102967825_102967131_102968102
JMJD6_chr17_-_74717344_74717433_74716580_74717879	HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046408_179045324_179047892	TBX3_chr12_-_115117717_115117777_115117456_115118683
JMJD6_chr17_-_74717344_74717438_74716580_74717879	ZNF706_chr8_-_102214560_102214675_102213971_102217662	TAMM41_chr3_-_11868191_11868279_11858811_11871187
ZRANB2_chr1_-_71531360_71531435_71530820_71532458	DAZAP1_chr19_+_1425876_1425959_1422395_1428840	ABI1_chr10_-_27044583_27044670_27040712_27047990
SRSF11_chr1_+_70697541_70697658_70694238_7069795 0	DPP9_chr19_-_4683201_4683336_4682850_4683488	NAA16_chr13_+_41936866_41937009_41936295_419415 74
MCRIP2_chr16_+_696471_696608_692249_697416	SNRPA1_chr15_-_101826418_101826498_101826006_101827112	SNRPA1_chr15_-_101833229_101833377_101827907_101835301
SREK1_chr5_+_65454636_65454760_65449424_65455046	HNRNPH1_chr5_-_179046269_179046361_179045324_179047892	ARIH2_chr3_+_48982568_48982614_48965246_48999044
SREK1_chr5_+_65451892_65454760_65449424_65455046	NADSYN1_chr11_+_71191264_71191320_71189515_7119 1800	HMGN3_chr6_-_79911779_79911872_79911443_79911992
USP3_chr15_+_63826001_63826117_63824906_63829223	SYNE2_chr14_+_64682003_64682072_64681188_64682965	MRPL22_chr5_+_154330362_154330498_154320825_154 335930
USP3_chr15_+_63821212_63821365_63797029_63824845	AC005154.6_chr7_-_30618621_30618744_30617707_30618846	ZNF207_chr17_+_30693683_30693776_30692506_306947 90
HRAS_chr11_-_533276_533358_532755_533452	FAM136A_chr2_-_70528539_70528735_70528112_70529056	MMS19_chr10_-_99228722_99228861_99228163_99229402
DCUN1D4_chr4_+_52753288_52753410_52752804_52757 925	PSMC5_chr17_+_61905033_61905283_61904874_6190549 7	RHOC_chr1_-_113247721_113248874_113246428_113249699
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605430_49604728_49607 890	PLEKHM2_chr1_+_16047823_16047883_16046415_160518 11	KIAA1191_chr5_-_175786464_175786570_175782752_175786813
SNRNP70_chr19_+_49605370_49606844_49604728_49607 890	NACA_chr12_-_57109654_57109990_57108471_57113320	GUF1_chr4_+_44690023_44690163_44688730_44691302

[0438]

AS事件	AS事件	AS事件
SNRNP70_chr19_+_49605370_49605442_49604728_49607890	MRPL33_chr2_+_27997290_27997397_27995559_28002299	SEC31A_chr4_-_83782783_83782861_83778917_83784470
HMGN1_chr21_-_40717755_40719218_40717200_40719304	KIAA1468_chr18_+_59947006_59947089_59942706_59947592	NDRG2_chr14_-_21492188_21492255_21491480_21493835
HMGN1_chr21_-_40717755_40717884_40717200_40719304	MAP2K7_chr19_+_7970692_7970740_7968953_7974639	RHOC_chr1_-_113247721_113247823_113246428_113249699
RBM39_chr20_-_34328446_34328519_34326939_34328745	PBRM1_chr3_-_52588739_52588895_52584833_52595782	DNAJC14_chr12_-_56223272_56223420_56222498_56224479
NT5C3A_chr7_-_33075545_33075600_33066527_33102179	LUC7L_chr16_-_258599_258663_258187_270647	RFC5_chr12_+_118455494_118455858_118454697_118456876
ASXL1_chr20_+_30959580_30959677_30956926_30959966	ZNF83_chr19_-_53119970_53120128_53118050_53122188	YTHDC2_chr5_+_112860677_112860874_112851059_112868575
SRRM1_chr1_+_24973569_24973699_24973280_24975349	ZNF83_chr19_-_53119970_53120068_53118050_53122188	ZNF271P_chr18_+_32870973_32871196_32870355_32885939
MINOS1_chr1_+_19927280_19927465_19923603_19949967	KIF13A_chr6_-_17771344_17771449_17765177_17772138	ZNF326_chr1_+_90472903_90473309_90470803_90475646
TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185644522_185655612	D2HGDH_chr2_+_242688279_242689344_242684292_242689565	EDRF1_chr10_+_127417571_127417673_127414407_127417926
TRA2B_chr3_-_185649364_185649640_185643414_185655612	ZNF83_chr19_-_53119970_53120094_53118050_53122188	LTBP3_chr11_-_65307483_65307624_65307352_65307715
MPRIP_chr17_+_17083920_17083983_17083402_17088136	IFI44_chr1_+_79126238_79126339_79125168_79128388	DFFB_chr1_+_3782847_3782962_3782564_3784537
OXNAD1_chr3_+_16313651_16313828_16313229_16327848	WNK2_chr9_+_96069058_96069103_96060349_96070609	DNM1L_chr12_+_32890798_32890876_32890095_32891197
MAP3K4_chr6_+_161529982_161530073_161529891_161530786	HNRNPH3_chr10_+_70097614_70097753_70097090_70098259	AARSD1_chr17_-_41105740_41105795_41103911_41106892
INTS3_chr1_+_153733495_153733585_153733394_153734045	ESYT2_chr7_-_158545471_158545534_158542414_158552176	MICAL3_chr22_-_18310409_18310547_18305826_18314619
THEM4_chr1_-_151862458_151862690_151861849_151867483	PBRM1_chr3_-_52592264_52592429_52584833_52595782	CALD1_chr7_+_134620438_134620516_134618141_134625842
TCERG1_chr5_+_145889629_145889723_145888808_145890003	SMARCA4_chr19_+_11144442_11144541_11144193_11144798	SLC38A5_chrX_-_48324401_48324480_48321365_48325185
DDX39A_chr19_-_14521232_14521417_14521146_14521800	PAOX_chr10_+_135197463_135197716_135195163_135202459	EBPL_chr13_-_50243912_50243982_50237331_50265389
DDX39A_chr19_-_14521359_14521417_14521146_14521800	CASP6_chr4_-_110617565_110617642_110615856_110618777	YPEL5_chr2_+_30371110_30371407_30369928_30379493
GK5_chr3_-_141903552_141904635_141901891_141904770	DCAF8_chr1_-_160231074_160231148_160213824_160232238	DIAPH2_chrX_+_95990756_95990789_95940189_95993584
NDUFAF5_chr20_+_13795063_13795161_13789548_13797108	FOXRED1_chr11_+_126144821_126144916_126143349_126145221	KTN1_chr14_+_56130672_56130759_56128330_56133958

[0439]

AS事件	AS事件	AS事件
BCLAF1_chr6_-_136590278_136590441_136589477_136590574	EPB41L1_chr20_+_34797409_34797820_34785963_34800193	BRD8_chr5_-_137495243_137495288_137492956_137495757
PPP2R2D_chr10_+_133748397_133748510_133748059_133753534	TKFC_chr11_+_61103311_61103409_61102203_61105412	RP11-216L13.19_chr9_+_139703706_139703881_139702778_139704139
TRMT11_chr6_+_126327987_126328100_126320759_126329537	LUC7L_chr16_-_27833l_278401_277335_279277	NDUFAF7_chr2_+_37469777_37469836_37468780_37471005
MRRF_chr9_+_125048317_125048445_125047566_125054027	IFI44_chr1_+_79126238_79126376_79125168_79128388	FNIP1_chr5_-_131046270_131046354_131044965_131052257
TIAL1_chr10_-_121339982_121340358_121339522_121341433	PSAP_chr10_-_73583644_73583653_73581764_73585593	SYNE4_chr19_-_36498026_36498170_36496339_36499455
LAMP2_chrX_-_119572930_119573148_119565317_119575584	NAA25_chr12_-_112487286_112487415_112486247_112491361	CCNDBP1_chr15_+_43482252_43482349_43481478_43482522
TAMM41_chr3_-_11874476_11874625_11871338_11880695	TIAL1_chr10_-_121339982_121340050_121339522_121341433	TCOF1_chr5_+_149771106_149771358_149769586_149771519
MAGOHB_chr12_-_10761696_10761982_10760535_10762429	ARL4A_chr7_+_12727259_12727353_12726668_12727790	ZNF326_chr1_+_90473170_90473309_90470803_90475646
NT5C2_chr10_-_104871501_104871562_104866463_104899162	TARBP1_chr1_-_234536598_234536694_234534299_234536926	CMTM7_chr3_+_32490945_32491044_32483505_32493883
SRRT_chr7_+_100480385_100480711_100479862_100481690	CTPS1_chr1_+_41473120_41473217_41471766_41474330	FLOT2_chr17_-_27211242_27211333_27210249_27212874

[0440] C.方法

[0441] 1.RNA测序数据加工框架

[0442] 综合RNA测序数据集是从已发表的反映前列腺癌完整进展的前列腺癌和正常前列腺数据集汇编的。总共从不同来源下载了876个样本。通过SRA工具箱中的fastq-dump从dbGAP(85、86)中下载了正常前列腺样本(GTEx联合(31))和前列腺癌样本(Beltran研究(10)、Robinson研究(11)和抗癌研究(12))的RNA序列Fastq文件。来自TCGA原发性前列腺癌和相邻良性样本的RNA测序的Fastq文件通过gdc客户端从GDC下载(87)。

[0443] 构建了统一的RNA测序处理框架以对收集的多表型前列腺RNA测序样本进行读取映射以及基因和异构体量化。具体来说,读取映射由STAR2.5.3a(88)完成,启用STAR 2-pass功能以改进剪接点的检测。STAR基因组索引是使用--sjdbOverhang 100作为通用参数构建的以处理来自各种来源的RNA测序样本的读取长度差异。基因组注释文件是从人类基因组版本hg19(GRCh37)下的GENCODE V26(89)下载的。随后的基因/异构体表达量化由Cufflinks(90)使用默认参数进行。

[0444] RNA测序可变剪接定量使用rMATS-turbo软件包(29、30)的新工程版本(v4.0.2)统一进行。基于外显子的比率度量,通常定义为百分比剪接(PSI)比率,用于测量可变剪接事件。PSI比率计算如下:

[0445] $$\Psi = \frac{I/l_I}{S/l_S + I/l_I}$$

[0446] 其中S和I是与支持跳读和包含形式的剪接点的读取映射的数量。有效长度l用于归一化。

[0447] 应用自定义脚本计算来自rMATS-turbo剪接点计数输出的每个单独可变剪接事件的PSI值。为了建立可信的外显子事件集合,每个事件的剪接点需要被不少于10个剪接点读取覆盖。此外,每个事件的PSI范围需要在整个数据集中大于5%(|最大PSI-最小PSI|>5%),平均跳读或包含值超过5%。去除了大多数(超过99%)样本中具有缺失值的事件。

[0448] 2.前列腺癌元数据集的可变剪接谱的分析和评估

[0449] 应用主成分分析(PCA)来检查多表型前列腺癌数据集的RNA测序衍生的基因表达/可变剪接谱。首先,样本与FPKM/PSI值的矩阵是由自定义脚本生成的。然后,通过KNN方法(DMwR包中的knnImputation)(91)完成矩阵并估算缺失值。最后,矩阵平均居中并缩放(PSI矩阵未缩放)。PCA是通过R中的prcomp函数进行的。检查了前五个主成分(PC),但仅显示了描述最高方差百分比的前两个。

[0450] 此外,轮廓宽度用于评估衍生自可变剪接或基因/异构体表达测量的PCA聚类结果的适用性(92)。具体来说,疾病状况被用作样本标签来计算每个聚类的轮廓宽度。在基于不同度量的PCA聚类结果之间比较平均轮廓宽度(93)。R包聚类(94)用于基于PCA结果和疾病表型标签的轮廓计算。

[0451] 3.具有用于表达基因背景校正的基因本体(GO)分析

[0452] GO注释是通过R中的EnrichR(95)API查询的。需要自定义的背景基因列表来正确计算GO术语的过度和不足表示(96)。对于本研究中的可变剪接分析,背景基因选自一组在剪接点具有足够序列覆盖率的基因,以通过上述过滤标准。使用自定义的背景列表,能使用超几何测试计算校正的p值。Benjamini-Hochberg程序用于将错误发现率(FDR)控制在5%。

为了降低复杂性,生成的GO术语需要包含至少10个基因。对于图2B中显示的GO术语,发明人将最小GO术语大小增加到100以显示最具代表性的GO术语。

[0453] 为了可视化GO结果,使用REVIGO(97)网络服务器自定义用于图3和图6的R绘图脚本。对于REVIGO网络设置,除了为“具有GO术语大小的数据库”选择了“智人”之外,保留了默认设置。在用于绘图的R脚本中,对数转换的p值用于y轴,并且“语义距离X”用于x轴,其是根据原始出版物基于多维缩放(MDS)计算的(97)。仅显示分子函数(MF)术语。显示的术语是基于以下规则选择的:首先,找到可分配性<0.15(由REVIGO计算)的术语,然后从这些术语中选择同一聚类中术语大小最大的术语。

[0454] 4.可变剪接的通路富集引导的活性研究(PEGASAS)

[0455] 为了确定对应于肿瘤进展过程中致癌通路改变的外显子掺入变化,开发了基于相关性的分析来定义信号通路相关的可变剪接事件。它涉及两个主要步骤:

[0456] 第一步是确定信号通路活性和可变剪接水平。RNA测序数据处理部分详述了基因表达和可变剪接的量化。信号通路活性能通过评估其靶基因集相对于其他基因的表达水平来表征(42)。分子特征数据库(MSigDB)(98)已汇编基因集(42)用于基因集富集分析(GSEA)(99)软件或类似应用。在这里,选择了一组明确限定的基因集,称为Hallmark(42)以评估前列腺癌中的各种通路。为了测量给定信号通路基因集的活性,将所有基因(基因集内的基因和不在集内的那些基因)都根据它们的基因表达值进行排序,然后基于它们所属的基因集(通路或非通路)中基因的数量为每个基因分配权重。这用于构建两个集合的经验分布,并计算双样本Kolmogorov-Smirnov(K-S)测试统计量,即两个分布之间差异的上限值,作为信号通路活性的度量,即“活性分数”。给定相同的通路基因集和基因注释文件,分数越高,说明样本中信号通路的整体活性越高。注意的是,分数不应该用于跨信号通路比较,因为每个基因集具有不同数量的基因,这会影响分数。

[0457] 第二步是识别通路活性相关的可变剪接外显子。对于每个通路,上述定义的通路活性分数与由rMATS-turbo确定的所有AS事件相关。计算表中的样本中每个通路-外显子对的Pearson相关系数。绝对值>0.3的Pearson相关系数被认为是相关的。每个通路-外显子对的数据点在本地排列5000次,以产生经验p值,以过滤由数据结构或缺失数据点引起的错误相关性。此分析需要的严格的经验p值$<2x10^{-4}$。分析框架对多个基因集(例如50个明确限定的基因集)进行简化分析。实施了自定义脚本以产生概述图。

[0458] 5.重叠富集评估

[0459] 超几何测试p值用于测量两组AS事件之间重叠的显著性。三重交点p值由R包“SuperExactTest”基于超几何测试计算得出(100)。

[0460] 6.乳腺癌和肺癌Myc相关的可变剪接分析

[0461] 使用在“RNA测序数据处理”部分中描述的相同RNA测序处理框架以量化GTEx正常乳腺和肺样本以及TCGABRCA和LUAD肿瘤邻近正常样本和与肿瘤邻近正常样本匹配的肿瘤样本的基因表达和可变剪接。Myc通路依赖性可变剪接分析如上一节所述进行。

[0462] 7.慢病毒构建体

[0463] myrAKT1慢病毒载体之前已经描述过(101)。通过将MYC插入PSTV慢病毒骨架的BamHI位点来克隆诱导型Myc慢病毒载体。按所描述的制备慢病毒和进行滴度测定(101)。

[0464] 8.器官型人类前列腺转化检测

[0465] 该检测按如前所述进行(65、102)。简短来说,加州大学洛杉矶分校转化病理学核心实验室采购了去识别的、IRB豁免的人类前列腺切除术标本的良性部分。$Trop2^{+}/CD49f^{hi}$基底细胞的组织处理和分离如前所述。对这些细胞进行慢病毒转化后,置于减少生长因子生长因子减量型基质胶(Corning,356230)中进行3D类器官培养10天至14天。将多西环素(lug/mL,Calbiochem 324385)添加到所有培养基中并每3天更新一次。

[0466] 9.转化细胞的异种移植生长

[0467] 异种移植方案之前已经描述过(65、102)。在分散酶II(Life Technologies 17105041)分离生长因子减量型基质胶(Corning 356231)后,通过离心收获10日龄至14日龄的前列腺类器官,用PBS洗涤,置于标准型基质胶(Corning 356234)中,并皮下植入NSG小鼠中(杰克逊实验室005557)。在植入前三天开始连续给小鼠喂食无菌多西环素食物(Bio-Serv S3888)。在生长6周至8周后处死动物并收获肿瘤。

[0468] 10.细胞系衍生

[0469] 如前所述(102)进行细胞系启动,向所有组织培养基中添加1ug/mL多西环素。收集的肿瘤切碎后用胰蛋白酶消化成单细胞悬液并放置在干细胞培养基中的超低附着板(Corning3262)上。干细胞培养基由添加了B27(Gibco 17504044)、EGF(10ng/mL,Peprotech 100-47)和FGF2(10ng/mL,Peprotech 100-18B)以及Glutamax(Gibco 35050061)的高级DMEM/F12K基础培养基组成。在前两周将Normocin抗生素(1:500,InvivoGen ANT-NR-1)添加到培养物中以防止非无菌制剂的污染,然后将其取出。在超低附着板中放置两周后,将细胞转移到标准组织培养板上并保持悬浮状态。

[0470] 11.Myc撤退实验

[0471] 离心收集细胞并用培养基洗涤三次以去除多西环素。在每种条件下放置100万个细胞。将多西环素加回到适当的孔中并且在合适的时间点(0小时至24小时)收获。

[0472] 12.组织学

[0473] 将部分异种移植生长物在福尔马林中固定过夜,转移到70%乙醇溶液中,然后提交给加州大学洛杉矶分校的组织采购核心实验室(TPCL)进一步处理。通过分散酶解离从基质胶中收集类器官,用PBS洗涤三次,然后在室温下用福尔马林固定30分钟。通过离心再次收集固定的类器官,在组织凝胶中重新悬浮并提交给TPCL。所有样本均是石蜡包埋的,切片为4μm,并置于载玻片上。根据标准方案进行苏木精和伊红染色。

[0474] 13.免疫组织化学

[0475] 如前所述进行免疫组织化学研究。简而言之,对未染色的载玻片进行脱蜡、再水化和热活化柠檬酸抗原修复。在用稀释在1%马血清/PBS中的一抗孵育过夜之前,用PBS中的1%马血清封闭再水合的载玻片。一抗和二抗及其稀释液如下所列。使用HRP缀合的二抗和显色底物检测抗体结合。

[0476] 14.免疫印迹

[0477] 将部分肿瘤异种移植物或1000万个培养细胞放置在含有蛋白酶抑制剂(Sigma-Aldrich4693159001)的8M尿素裂解缓冲液中,并用Dounce装置均质化。通过以30000xg超速离心30分钟清除裂解物。通过在还原条件下在SDS上样缓冲液中煮沸一分钟使样品变性,并进行聚丙烯酰胺凝胶电泳。湿法转移至硝酸纤维素膜,然后在1%牛奶/0.1%吐温/PBS中封闭,并在相同缓冲液中于5℃孵育一抗过夜。洗涤后应用HRP缀合的二抗并用前体发光底物

显示印迹。使用PVDF膜对SRSF3蛋白水平进行半定量印迹。荧光水平通过台风扫描仪测量并归一化为GAPDH水平。抗体来源和稀释度如下所述。

[0478] 15.用于流式细胞术、免疫组织化学和免疫印迹的抗体

[0479] 用于流式细胞术的抗体是荧光染料缀合物CD49f-PE(12-0495-82;eBiosciences)和Trop2-APC(FAB650A;R&D Systems)。用于免疫组织化学的一抗包括CK8(1:1,000,Covance MMS-162P)、AR(1:250,Santa Cruz sc-816)、PSA(KLK3)(1:2000,Dako A0562),CK5(1:1000,Covance PRB-160P)和p63(1:250,Santa Cruz sc-8431)。使用的二抗是ImmPRESS抗兔Ig过氧化物酶和抗小鼠Ig过氧化物酶(Vector Labs)。液体DAB+底物试剂(Dako)用于进行直接显色可视化。用于免疫印迹的一抗包括以下几种,除非另有说明,所有抗体均以1:1000稀释度使用:Myc(Abcam ab32072)、pan-AKT(Cell Signaling 4691)、p53(Cell Signaling Technology2527)、PARP1(AbCam ab32138)、切割的PARP1抗体(AbCam,ab32064)、抗Cdk2(AbCam ab32147)、抗Cdk2(磷酸化Y15)(AbCam ab76146)、p21抗p21抗体[EPR3993](ab109199)、GAPDH(1:5000,GeneTex GT239)。使用的二抗是用于发光检测的山羊抗兔-HRP缀合物和山羊抗小鼠-HRP缀合物(BioRad)。半定量免疫印迹使用山羊抗小鼠-cy5(1:5000,Sigma-Aldrich GEPA45009)。

[0480] 16.细胞周期分析

[0481] 如上所述,从多西环素中提取一百万个细胞并在适当的时间点离心收集细胞。细胞沉淀用PBS洗涤3次,然后用胰蛋白酶单独分离,然后在10%冷乙醇中固定。5℃过夜固定后,将细胞沉淀并在PBS中再水化。添加RNA酶并将悬浮液在室温下孵育4小时,之后用20ng/mL 7AAD染色和流式细胞术分析。

[0482] 17.细胞生长检测

[0483] 细胞用PBS洗涤并从中去除多西环素,然后以每孔100000个细胞的密度放置。在合适的时间用CellTiterGlo萤光素酶试剂裂解细胞并进行发光分析。

[0484] 18.全转录组测序分析

[0485] 通过硫氰酸胍-苯酚-氯仿萃取分离总RNA,然后进行柱净化。分离的RNA进行RNA完整值(RIN)分析并且仅有RIN＞9的样本继续进行分析。使用TruSeq RNA样本制备试剂盒v2(Illumina)对分离的RNA进行多聚腺苷酸选择,制备cDNA文库。使用Illumina HiSeq 2500进行具有150bp双末端读取的高通量测序。每个样本至少收集100M个读取。

[0486] 19.细胞系基因表达和可变剪接差异分析

[0487] 应用上述相同的RNA测序处理框架来量化Myc细胞系样本的基因表达和可变剪接。通过Cuffdiff和cummeRbund管道确定和可视化差异表达(DE)基因,阈值为q值＜0.05。通过PAIRADISE统计模型分析通过rMATS-turbo量化的外显子跳读(SE)事件以进行Myc+/-条件之间的配对测试(90)。相等方差＝TRUE的PAIRADISE用于进行测试(70)。最终的事件首先根据覆盖率和δPSI要求进行过滤(每个事件≥10个剪接点读取,|δPSI|＞0.05)。然后,应用FDR 5%截断值来确定工程Myc细胞系的开启和关闭状态之间差异显著的可变剪接事件。

[0488] 20.细胞系外显子注释

[0489] 基于用于比对的相同GENCODE基因注释文件产生已知终止密码子和中间外显子长度的外显子注释。如果中间外显子长度不能被三除则确定潜在的移码注释。根据GO注释术语“RNA结合”标记潜在的RNA结合蛋白。

[0490] D.补充方法

[0491] 1.具有用于表达基因背景校正的基因本体(GO)分析

[0492] GO注释通过R中的EnrichR API进行查询(M.V.Kuleshov等人,Nucleic Acids Res 44,W90-97(2016))。需要定制的背景基因列表来正确计算GO术语的过度和不足表示(P.Khatri,S.Draghici,Ontological analysis of gene expression data:current tools,limitations,and open problems.Bioinformatics 21,3587-3595(2005))。对于本研究中的可变剪接分析,背景基因选自在剪接点具有足够覆盖率的基因以满足上述过滤标准。使用自定义的背景列表,能使用超几何检验计算校正的p值。Benjamini-Hochberg程序用于将错误发现率(FDR)控制在5%。为了降低复杂性,最终的GO术语需要包含至少10个基因,图2B是个特例,其中将最小术语的大小增加至100以展示最有代表性的术语。为了可视化GO结果,使用REVIGO网络服务器通过自定义的R绘图脚本中进行图3和图6的绘制(F.Supek,等人,PLoS One 6,e21800(2011))。

[0493] 2.重叠富集评估

[0494] 超几何测试p值用于测量两组可变剪接事件之间重叠的显著性。三重交点p值由R包“SuperExactTest”基于超几何测试计算(M.Wang,等人,Sci Rep 5,16923(2015))。

[0495] 3.乳腺癌和肺癌Myc相关的可变剪接分析

[0496] 上述RNA测序处理框架用于量化GTEx正常乳腺和肺样本,和TCGABRCA和LUAD肿瘤邻近正常样本以及与肿瘤邻近正常样本匹配的肿瘤样本的基因表达和可变剪接。这些数据集是去识别的。如上所述进行Myc通路依赖性剪接分析。

[0497] 4.慢病毒构建体

[0498] 之前已经描述了myrAKT1慢病毒载体(L.Xin,等人,Proc Natl Acad Sci U S A 102,6942-6947(2005))。通过将MYC插入PSTV慢病毒骨架的BamHI位点来克隆诱导型Myc慢病毒载体。按所描述的制备慢病毒和滴度测定(L.Xin等人,Proc NatlAcad Sci U S A 102,6942-6947(2005))。

[0499] 5.器官型人类前列腺转化检测

[0500] 如前所述对去识别的人类前列腺样本进行检测(J.W.Park等人,Proc Natl Acad Sci U S A 113,4482-4487(2016);J.W.Park等人,Science 362,91-95(2018))。将多西环素(1ug/mL,Calbiochem324385)添加到所有培养基中并每3天更新一次。

[0501] 6.转化细胞的异种移植生长和细胞系衍生

[0502] 异种移植和细胞系衍生方案之前已经描述过,并且仅针对多西环素诱导型载体而进行修改(J.W.Park等人,Proc Natl Acad Sci U S A 113,4482-4487(2016);J.W.Park等人,Science 362,91-95(2018))。在异种移植物植入前3天开始连续给小鼠喂食无菌多西环素食物(Bio-Serv S3888)。在收获的肿瘤上进行细胞系启动,向所有培养基中加入1ug/mL多西环素。

[0503] 7.细胞系外显子注释

[0504] 基于用于比对的相同GENCODE基因注释文件产生已知终止密码子和中间外显子长度的外显子注释。如果中间外显子长度不能被三除则确定潜在的移码注释。根据GO注释术语“RNA结合”标记潜在的RNA结合蛋白。

[0505] 8.细胞系繁殖

[0506] 工程细胞系在干细胞培养基中生长,该培养基由添加B27(Gibco 17504044)、EGF(10ng/mL,Peprotech 100-47)和FGF2(10ng,Peprotech 100-18B)以及Glutamax(Gibco35050061)的高级DMEM/F12K(Gibco 12634028)基础培养基组成。将多西环素(1ug/mL)添加到培养物中以维持MYC表达。每3天更新一次培养基。

[0507] 9.Myc撤退实验

[0508] 通过离心收集细胞并用培养基洗涤3次以去除多西环素。在每种条件下放置100万个细胞。将多西环素加回到合适的孔中然后在合适的时间点(0小时至24小时)收获。

[0509] 10.组织学

[0510] 将部分异种移植生长物在福尔马林中固定过夜,转移到70%乙醇溶液中,然后提交给加州大学洛杉矶分校的组织采购核心实验室(TPCL)进一步处理。通过分散酶解离从基质胶中收集类器官,用PBS洗涤3次,然后在室温下用福尔马林固定30分钟。通过离心再次收集固定的类器官并重新悬浮在组织凝胶中并提交给TPCL。所有样本均是石蜡包埋的,切片为4μm,并置于载玻片上。根据标准方案进行苏木精和伊红染色。

[0511] 11.免疫组织化学

[0512] 如前所述进行免疫组织化学研究(J.W.Park等人,Science 362,91-95(2018))。简而言之,对未染色的载玻片进行脱蜡、再水化和热活化柠檬酸抗原修复。将再水化的载玻片用含1%马血清的PBS封闭,然后用1%马血清/PBS稀释的一抗孵育过夜。一抗和二抗及其稀释度如下所列。使用HRP结合的二抗和显色底物检测抗体结合。

[0513] 12.免疫印迹

[0514] 将部分肿瘤异种移植物或1000万个培养细胞放置在含有蛋白酶抑制剂(Sigma-Aldrich4693159001)的8M尿素裂解缓冲液中,并用Dounce装置均质化。通过以30000xg超速离心30分钟清除裂解物。通过在还原条件下在SDS上样缓冲液中煮沸1分钟使样本变性,并进行聚丙烯酰胺凝胶电泳。湿法转移至硝酸纤维素膜,然后在1%牛奶/0.1%吐温/PBS中封闭,并在5℃下在相同缓冲液中孵育一抗过夜。洗涤后应用HRP缀合的二抗并用前体发光底物显示印迹。使用PVDF膜进行SRSF3蛋白水平的半定量印迹。荧光水平通过台风扫描仪测量并归一化为GAPDH水平。抗体来源和稀释度如下所述。

[0515] 13.用于流式细胞术、免疫组织化学和免疫印迹的抗体

[0516] 用于流式细胞术的抗体是荧光染料缀合物CD49f-PE(12-0495-82;eBiosciences)和Trop2-APC(FAB650A;R&D Systems)。用于免疫组织化学的一抗包括CK8(1:1000,Covance MMS-162P)、AR(1:250,Santa Cruz sc-816)、PSA(KLK3)(1:2000,Dako A0562)、CK5(1:1000,Covance PRB-160P)和p63(1:250,Santa Cruz sc-8431)。使用的二抗是ImmPRESS抗兔Ig过氧化物酶和抗小鼠Ig过氧化物酶(Vector Labs)。液体DAB+底物试剂(Dako)用于进行直接显色可视化。以下一抗用于免疫印迹(除非另有说明,均以1:1000稀释):Myc(Abcam ab32072)、pan-AKT(Cell Signaling 4691)、p53(Cell Signaling Technology 2527)、PARP1(AbCam ab32138)、切割的PARP1(AbCam,ab32064)、抗Cdk2(AbCam ab32147)、抗Cdk2(磷酸化Y15)(AbCam ab76146)、p21抗p21[EPR3993](ab109199)和GAPDH(1:5000,GeneTex GT239)。HRP缀合的山羊抗兔和山羊抗小鼠二抗(BioRad)用于发光检测。对于半定量蛋白质印迹,使用山羊抗小鼠-cy5(1:5000,Sigma-Aldrich GEPA45009)。

[0517] 14.细胞周期分析

[0518] 如上所述,从一百万个细胞中去除多西环素并在适当的时间点通过离心收集细胞。细胞沉淀用PBS洗涤3次,然后用胰蛋白酶单独分离,然后在10%冷乙醇中固定。5℃过夜固定后,将细胞沉淀并在PBS中再水化。添加RNA酶并将悬浮液在室温下孵育4小时,之后用20ng/mL 7AAD染色和流式细胞术分析。

[0519] 15.细胞生长检测

[0520] 细胞用PBS洗涤,从中去除多西环素,然后以每孔100000个细胞的密度放置。在合适的时间用CellTiterGlo萤光素酶试剂裂解细胞并进行发光分析。

[0521] 16.全转录组测序分析

[0522] 通过硫氰酸胍-苯酚-氯仿萃取分离总RNA,然后进行柱净化。提交分离的RNA进行RNA完整值(RIN)分析。只有RIN＞9的样本被继续进行分析。使用TruSeq RNA样本制备试剂盒v2(Illumina)对分离的RNA进行多聚腺苷酸选择,制备cDNA文库。使用Illumina HiSeq2500进行具有150bp双末端读取的高通量测序。为每个样本收集了至少1亿个读取。

[0523] 17.细胞系外显子注释

[0524] 基于用于比对的相同GENCODE基因注释文件产生已知终止密码子和中间外显子长度的外显子注释。如果中间外显子长度不能被三除则确定潜在的移码注释。根据GO注释术语“RNA结合”标记潜在的RNA结合蛋白。

[0525] ***

[0526] 根据本公开内容,无需过度实验即可制作和执行本文公开和要求保护的所有方法。虽然本发明的组合物和方法已根据优选实施方案进行了描述,但对本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明的概念、主旨和范围的情况下可以对本文描述的方法和步骤或步骤顺序施加变化。更具体地,明显的是某些化学和生理相关的试剂可以替代本文描述的试剂,同时将实现相同或相似的结果。对于本领域的技术人员明显的所有这些类似的替代和修饰都被认为在由所附的权利要求限定的本发明的主旨、范围和概念之内。

[0527] 参考文献

[0528] 以下参考文献和在整个申请公开内容中引用的参考文献,在某种程度上说,它们提供了示例性的过程或其他细节来补充前文所述的内容,它们特别地通过引用整体并入本文。

[0529] 1.F.E.Baralle,J.Giudice,Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity.Nat Rev Mol Cell Biol 18,437-451(2017).

[0530] 2.S.Liu,C.Cheng,Alternative RNA splicing and cancer.Wiley Interdiscip Rev RNA4,547-566(2013).

[0531] 3.Y.Ho,S.M.Dehm,Androgen Receptor Rearrangement and Splicing Variants in Resistance to Endocrine Therapies in Prostate Cancer.Endocrinology 158,1533-1542(2017).

[0532] 4.R.Catena et al.,Increased expression of VEGF121/VEGF165-189 ratio results in a significant enhancement of human prostate tumor angiogenesis.Int J Cancer 120,2096-2109(2007).

[0533] 5.G.Narla et al.,KLF6-SV1 overexpression accelerates human and mouse prostate cancer progress ion and metastasis.J Clin In vest 118,2711-2721

(2008).

[0534] 6.R.M.Hagen et al.,Quantitative analysis of ERG expression and its splice isoforms in formalin-fixed,paraffin-embedded prostate cancer samples: association with seminal vesicle invasion and biochemical recurrence.Am J Clin Pathol 142,533-540(2014).

[0535] 7.D.R.Mercatante,C.D.Bortner,J.A.Cidlowski,R.Kole,Modification of alternative splicing of Bcl-x pre-mRNA in prostate and breast cancer cells.analysis of apoptosis and cell death.J Biol Chem 276,16411-16417(2001).

[0536] 8.E.Antonopoulou,M.Ladomery,Targeting Splicing in Prostate Cancer.Int J Mol Sci19(2018).

[0537] 9.K.Arora,C.E.Barbieri,Molecular Subtypes of Prostate Cancer.Curr Oncol Rep 20,58(2018).

[0538] 10.H.Beltran et al.,Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer.Nat Med 22,298-305(2016).

[0539] 11.D.Robinson et al.,Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer.Cell161,1215-1228(2015).

[0540] 12.D.R.Robinson et al.,Integrative clinical genomics of metastatic cancer.Nature548,297-303(2017).

[0541] 13.N.Cancer Genome Atlas Research,The Molecular Taxonomy of PrimaryProstate Cancer.Cell 163,1011-1025(2015).

[0542] 14.S.C.Baca et al.,Punctuated evolution of prostate cancer genomes.Cell 153,666-677(2013).

[0543] 15.R.B.Jenkins,J.Qian,M.M.Lieber,D.G.Bostwick,Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization.Cancer Res 57,524-531(1997).

[0544] 16.M.J.Linja et al.,Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer.Cancer Res 61,3550-3555(2001).

[0545] 17.H.Chen et al.,Pathogenesis of prostatic small cell carcinoma involves the inactivation of the P53 pathway.Endocr Relat Cancer 19,321-331(2012).

[0546] 18.C.Tran et al.,Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer.Science 324,787-790(2009).

[0547] 19.J.Mareo et al.,DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer.N Engl J Med 373,1697-1708(2015).

[0548] 20.A.Paschalis et al.,Alternative splicing in prostate cancer.Nat Rev Clin Oncol(2018).

[0549] 21.K.Thorsen et al.,Alternative splicing in colon,bladder,and prostate cancer identified by exon array analysis.Mol Cell Proteomics7,1214-

1224(2008).

[0550] 22.S.Ren et al.,RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions,cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternativc splicings.Cell Res 22.806-821(2012).

[0551] 23.B.D.Wang et al.,Alternative splicing promotes tumour aggressiveness and drug resistance in African American prostate cancer.Nat Conmun 8,15921(2017).

[0552] 24.H.R.Li et al.,Two-dimensional transcriptome profiling: identification of messenger RNA isoform signatures in prostate cancer from archived paraffin-embedded cancer specimens.Cancer Res66,4079-4088(2006).

[0553] 25.C.Zhang et al.,Profiling alternatively spliced mRNA isoforms for prostate cancer classification.BMC Bioinformatics 7,202(2006).

[0554] 26.Y.Gan et al.,Roles of Alternative RNA Splicing of the Bif-1 Gene by SRRM4During the Development of Treatment-induced Neuroendocrine Prostate Cancer.EBioMedicine 31,267-275(2018).

[0555] 27.A.R.Lee et al.,Alternative RNA splicing of the MEAF6 gene facilitates neuroendocrine prostate cancer progression.Oncotarget 8,27966-27975(2017).

[0556] 280Y.Li et al.,SRRM4 Drives Neuroendocrine Transdifferentiation of Prostate Adenocarcinoma Under Androgen Receptor Pathway Inhibition.Eur Urol 71,68-78(2017).

[0557] 29.S.Shen et al.,rMATS:robust and flexible detection of differential alternative splicing from replicate RNA-Seq data.Proc Natl Acad Sci U S A 111,E5593-5601(2014).

[0558] 30.Z.Xie,Y.Xing,rMATS-turbo,http://maseq-rmats.sourceforge.net/rmats4.0.2(2019).

[0559] 31.G.T.Consortium,The Genotype-Tissuc Expression(GTEx)project.Nat Genet 45,580-585(2013).

[0560] 32.N.Cancer Genome Atlas Research et al.,The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project.Nat Genet 45,1113-1120(2013).

[0561] 33.J.T.Leek et al.,Tackling the widespread and critical impact of batch effects in high-throughput data.Nat Rev Genet 11,733-739(2010).

[0562] 34.S.Anders,A.Reyes,W.Huber,Detecting differential usage of exons from RNA-seq data.Genome Res 22,2008-2017(2012).

[0563] 35.S.Shen,Y.Wang,C.Wang,Y.N.Wu,Y.Xing,SURVIV for survival analysis of mRNA isoform variation.Nat Commun 7,11548(2016).

[0564] 36.E.Park,Z.Pan,Z.Zhang,L.Lin,Y.Xing,The Expanding Landscape of Alternative Splicing Variation in Human Populations.Am J Hum Genet 102,11-26(2018).

[0565] 37.N.T.Johnson,A.Dhroso,K.J.Hughes,D.Korkin,Biological classification with RNA-seq data:Can alternatively spliced transcript expression enhance machine learningclassifiers?RNA 24,1119-1132(2018).

[0566] 38.S.Djebali et al.,Landscape of transcription in human cells.Nature 489,101-108(2012).

[0567] 39.S.Frank,P.Nelson,V.Vasioukhin,Recent advances in prostate cancer research:large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair defects.F1000Res 7(2018).

[0568] 40.V.K.Mootha et al.,PGC-lalpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes.Nat Genet 34,267-273(2003).

[0569] 41.X.Qiu,H.Wu,R.Hu,The impact of quantile and rank normalization procedures on the testing power of gene differential expression analysis.BMC Bioinformatics 14,124(2013).

[0570] 42.A.Liberzon et al.,The Molecular Signatures Database(MSigDB) hallmark gene set collection.Cell Syst 1,417-425(2015).

[0571] 43.S.R.Setlur et al.,Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer.J Natl Cancer Inst 100,815-825(2008).

[0572] 44.M.Krzywinski,I.Birol,S.J.Jones,M.A.Marra,Hive plots--rational approach to visualizing networks.Brief Bioinform 13,627-644(2012).

[0573] 45.T.I.Zack et al.,Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration.Nat Genet45,1134-1140(2013).

[0574] 46.C.V.Dang,MYC on the path to cancer.Cell 149,22-35(2012).

[0575] 47.B.Gurel et al.,Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis.Mod Pathol 21,1156-1167(2008).

[0576] 48.C.M.Koh et al.,MYC and Prostate Cancer.Genes Cancer 1,617-628 (2010).

[0577] 49.D.Aran et al.,Comprehensive analysis of normal adjacent to tumor transcriptomes.Nat Commun 8,1077(2017).

[0578] 50.L.M.Urbanski,N.Leclair,O.Anczukow,Altemative-splicing defects in cancer:Splicing regulators and their downstream targets,guiding the way to novel cancer therapeutics.Wiley Interdiscip Rev RNA 9,e1476(2018).

[0579] 51.M.Cui et al.,Genes involved in pre-mRNA 3′-end formation and transcription termination revealed by a lin-15 operon Muv suppressor screen.Proc Natl Acad Sci U S A105,16665-16670(2008).

[0580] 52.X.He,P.Zhang,Serine/arginine-rich splicing factor 3(SRSF3) regulates homologous recombination-mediated DNA repair.Mol Cancer 14,158 (2015).

[0581] 53.R.Jia,C.Li,J.P.McCoy,C.X.Deng,Z.M.Zheng,SRp20 is a proto-oncogene critical for cell proliferation and tumor induction and maintenance.Int J Biol Sci 6,806-826(2010).

[0582] 54.C.Corbo,S.Orru,F.Salvatore,SRp20:an overview of its role in human diseases.Biochem Biophys Res Commun 436,1-5(2013).

[0583] 55.H.Jumaa,P.J.Nielsen,The splicing factor SRp20 modifies splicing of its own mRNA and ASF/SF2 antagonizes this regulation.EMBO J 16,5077-5085(1997).

[0584] 56.H.Land,L.F.Parada,R.A.Weinberg,Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes.Nature 304,596-602(1983).

[0585] 57.C.Wang,M.P.Lisanti,D.J.Liao,Reviewing once more the c-myc and Ras collaboration:converging at the cyclin D1-CDK4 complex and challenging basic concepts of cancer biology.Cell Cycle 10.57-67(2011).

[0586] 58.J.B.Cohen,S.D.Broz,A.D.Levinson,Expression of the H-ras proto-oncogene is controlled by alternative splicing.Cell 58,461-472(1989).

[0587] 59.M.Camats,M.Kokolo,K.J.Heesom,M.Ladomery,M.Bach-Elias,P19 H-ras induces G1/S phase delay maintaining cells in a reversible quiescence state.PLoS One 4,e8513(2009).

[0588] 60.B.Pereira et al.,The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their gcnomic and transcriptomic landscapes.Nat Commun 7,11479(2016).

[0589] 61.N.Cancer Genomc Atlas Research,Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma.Nature 511,543-550(2014).

[0590] 62.H.Ji et al.,Cell-type independent MYC target genes reveal a primordial signature involved in biomass accumulation.PLoS One 6,e26057(2011).

[0591] 63.K.I.Zeller,A.G.Jegga.B.J.Aronow,K.A.O′Donnell,C.V.Dang,An integrated database of genes responsive to the Myc oncogenic transcription factor:identification of direct genomic targets.Genome Biol 4,R69(2003).

[0592] 64.S.Chandriani et al.,A core MYC gene expression signature is prominent in basal-like breast cancer but only partially overlaps the core serurn response.PLLoS One 4,e6693(2009).

[0593] 65.J.W.Park et al.,Prostate epithelial cell of origin determines cancer differentiation state in an organoid transformation assay.Proc Natl Acad Sci U SA 113,4482-4487(2016).

[0594] 66.T.Stoyanova et al.,Prostate cancer originating in basal cells progresses to adenocarcinoma propagated by luminal-like cells.Proc Natl Acad Sci U S A 110,20111-20116(2013).

[0595] 67.E.G.Bluemn et al.,Androgen Receptor Pathway-Independent Prostate Cancer Is Sustained through FGF Signaling.Cancer Cell 32,474-489 e4476(2017).

[0596] 68.C.Dani et al.,Extreme instability of myc mRNA in normal and transformed human cells.Proc Natl Acad Sci U S A 81,7046-7050(1984).

[0597] 69.A.L.Gartel et al.,Myc represses the p21(WAF1/CIP1)promoter and interacts with Sp1/Sp3.Proc Natl Acad Sci U S A 98,4510-4515(2001).

[0598] 70.L.Demirdjian,Y.N.Wu,Y.Xing,PAIRADISE:Paired analysis of differential isoform expression,https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/PAIRADISE.html(2019).

[0599] 71.A.Zehir et al.,Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients.Nat Med 23,703-713(2017).

[0600] 72.C.Hodges,J.G.Kirkland,G.R.Crabtree,The Many Roles of BAF(mSWI/SNF)and PBAF Complexes in Cancer.Cold Spring Harb Perspect Med 6(2016).

[0601] 73.S.F.Khan et al.,The roles and regulation of TBX3 in development and disease.Gene.144223(2019).

[0602] 74.B.P.Lewis,R.E.Green,S.E.Brenner,Evidence for the widespread coupling of alternative splicing and nonsense-mediated mRNA decay in humans.Proc Natl AcadSci US A 100,189-192(2003).

[0603] 75.C.M.Koh et al.,MYC regulates the core pre-mRNA splicing machinery as anessential step in lymphomagenesis.Nature 523,96-100(2015).

[0604] 76.T.Y.Hsu et al.,The spliceosome is a therapeutic vulnerability in MYC-driven cancer.Nature 525,384-388(2015).

[0605] 77.S.Das,O.Anczukow,M.Akerman,A.R.Krainer,Oncogenic splicing factor SRSF1is a critical transcriptional target of MYC.Cell Rep 1,110-117(2012).

[0606] 78.M.Ratnadiwakara et al.,SRSF3 promotes pluripotency through Nanog mRNA export and coordination of the pluripotency gene expression program.Elife 7(2018).

[0607] 79.B.A.Smith et al.,A Human Adult Stem Cell Signature Marks Aggressive Variants across Epithelial Cancers.Cell Rep 24,3353-3366 e3355(2018).

[0608] 80.R.Sridharan et al.,Role of the murine reprogramming factors in the induction of pluripotency.Cell 136,364-377(2009).

[0609] 81.S.Nasif,L.Contu,O.Muhlemann,Beyond quality control:The role of nonsense-mediated mRNA decay(NMD)in regulating gene expression.Semin Cell Dev Biol 75,78-87(2018).

[0610] 82.Z.Zhou,X.D.Fu,Regulation of splicing by SR proteins and SR protein-specific kinases.Chromosoma 122,191-207(2013).

[0611] 83.Y.Liu,A.BeyEr,R.AEbersold,On the Dependency of Cellular Protein

Levels on mRNA Abundance.Cell 165,535-550(2016).

[0612] 84.N.Martinez-Montiel.N.H.Rosas-Murrieta,M.Anaya Ruiz,E.Monjaraz-Guzman,R.Martinez-Contreras,Alternative Splicing as a Target for Cancer Treatment.Int J Mol Sci19(2018).

[0613] 85.M.D.Mailman et al.,The NCBI dbGaP database of genotypes and phenotypes.Nat Genet 39,1181-1186(2007).

[0614] 86.K.A.Tryka et al.,NCBI's Database of Genotypes and Phenotypes:dbGaP.Nucleic Acids Res 42,D975-979(2014).

[0615] 87.R.L.Grossman et al.,Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data.N Engl J Med375,1109-1112(2016).

[0616] 88.A.Dobin et al.,STAR:ultrafast universal RNA-seq aligner.Bioinformatics 29,15-21(2013).

[0617] 89.J.Harrow et al.,GENCODE:the reference human genome annotation for The ENCODE Project.Genome Res 22,1760-1774(2012).

[0618] 90.C.Trapnell et al.,Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks.Nat Protoc 7,562-578(2012).

[0619] 91.L.s.Torgo,Data mining with R:learning with case studies,Chapman&Hall/CRC data mining and knowledge discovery series(CRC Press,Taylor&Francis Group,Boca Raton,ed.Second edition.,2017),pp.xix,405 pages.

[0620] 92.D.Risso,F.Perraudeau,S.Gribkova,S.Dudoit,J.P.Vert,A general and flexible method for signal extraction from single-cell RNA-seq data.Nat Commun 9,284(2018).

[0621] 93.P.J.Rousseeuw,Silhouettes:A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis.Journal of Computational and Applied Mathematics 20,53-65(1987).

[0622] 94.M. Mächler, P.Rousseeuw,A.Struyf,M.Hubert,K.Hornik,cluster:Cluster Analysis Basics and Extensions(R package version 2.0.7-1,2018).

[0623] 95.M.V.Kuleshov et al.,Enrichr:a comprehensive gene set cnrichment analysis web server 2016 update.Nucleic Acids Res 44,W90-97(2016).

[0624] 96.P.Khatri,S.Draghici,Ontological analysis of gene expression data:current tools,limitations,and open problems.Bioinformatics 21,3587-3595(2005).

[0625] 97.F.Supek,M.Bosnjak,N.Skunca,T.Smuc,REVIGO summarizes and|visualizes long lists of gene ontology terms.PLoS One 6,e21800(2011).

[0626] 98.A.Liberzon et al.,Molecular signatures database(MSigDB)3.0.Bioinformatics27,1739-1740(2011).

[0627] 99.A.Subramanian et al.,Gene set enrichment analysis:a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles.Proc Natl

Acad Sci U S A 102,15545-15550(2005).

[0628] 100.M.Wang,Y.Zhao,B.Zhang,Efficient Test and Visualization of Multi-Set Intersections.Sci Rep 5,16923(2015).

[0629] 101.L.Xin,D.A.Lawson,O.N.Witte,The Sca-1 cell surface marker enriches for a prostate-regenerating cell subpopulation that can initiate prostate tumorigenesis.Proc Natl Acad Sci U S A 102,6942-6947(2005).

[0630] 102.J.W.Park et al.,Reprogramming normal human epithelial tissues to a common,lethal neuroendocrine cancer lineage.Science 362,91-95(2018).

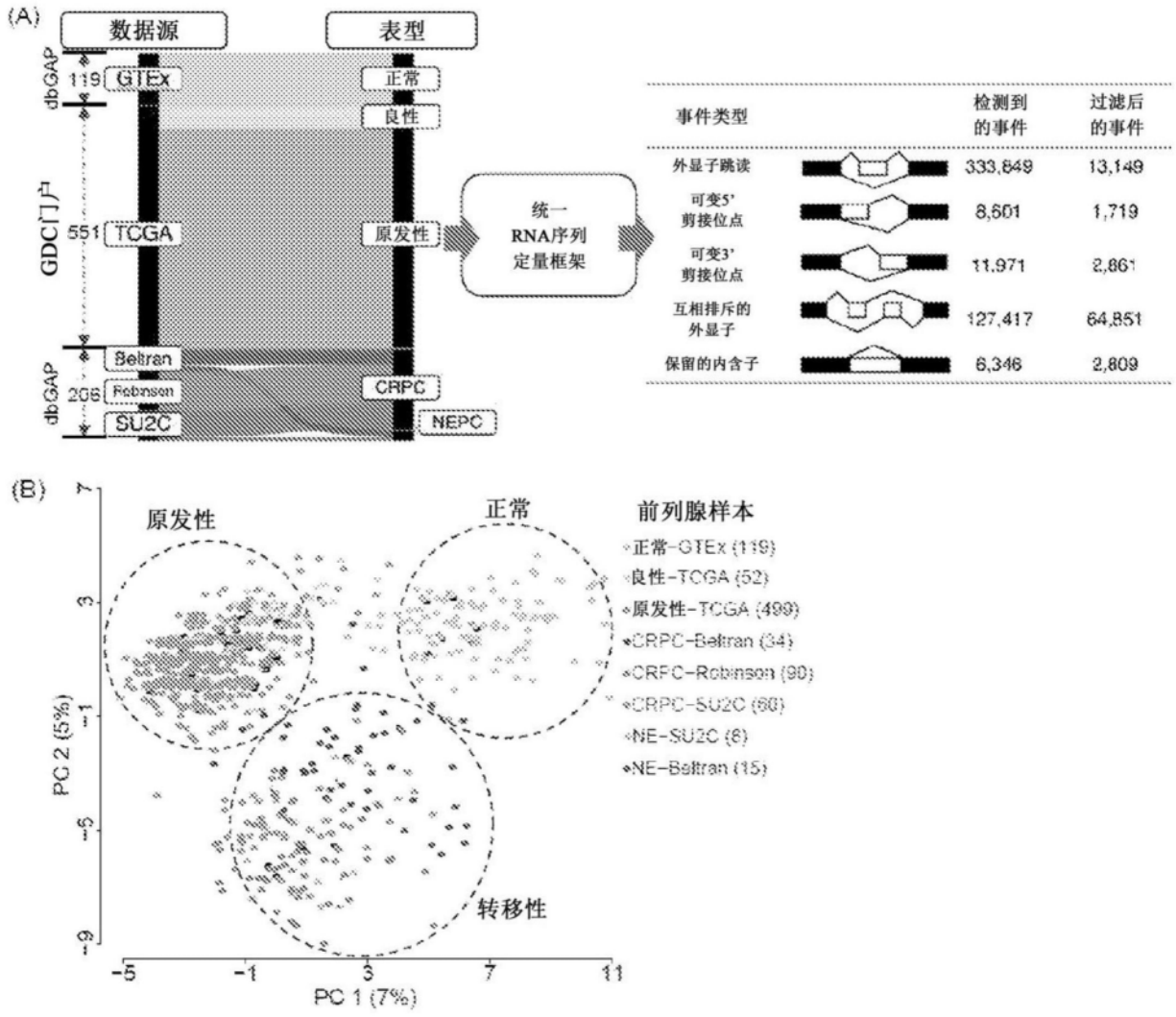

(A)
数据源
表型
dbGAP
119
GTEx
正常
良性
GDC门户
551
TCGA
原发性
统一
RNA序列
定量框架
Beltran
dbGAP
208
Robinson
SU2C
CRPC
NEPC
事件类型
检测到的事件
过滤后的事件
外显子跳读
333,849
13,149
可变5'剪接位点
8,601
1,719
可变3'剪接位点
11,971
2,861
互相排斥的外显子
127,417
64,851
保留的内含子
6,346
2,809
(B)
原发性
正常
转移性
前列腺样本
正常-GTEx (119)
良性-TCGA (52)
原发性-TCGA (499)
CRPC-Beltran (34)
CRPC-Robinson (90)
CRPC-SU2C (60)
NE-SU2C (8)
NE-Beltran (15)
PC 2 (5%)
PC 1 (7%)
7
3
-1
-5
-9
-5
-1
3
7
11

图1A-B

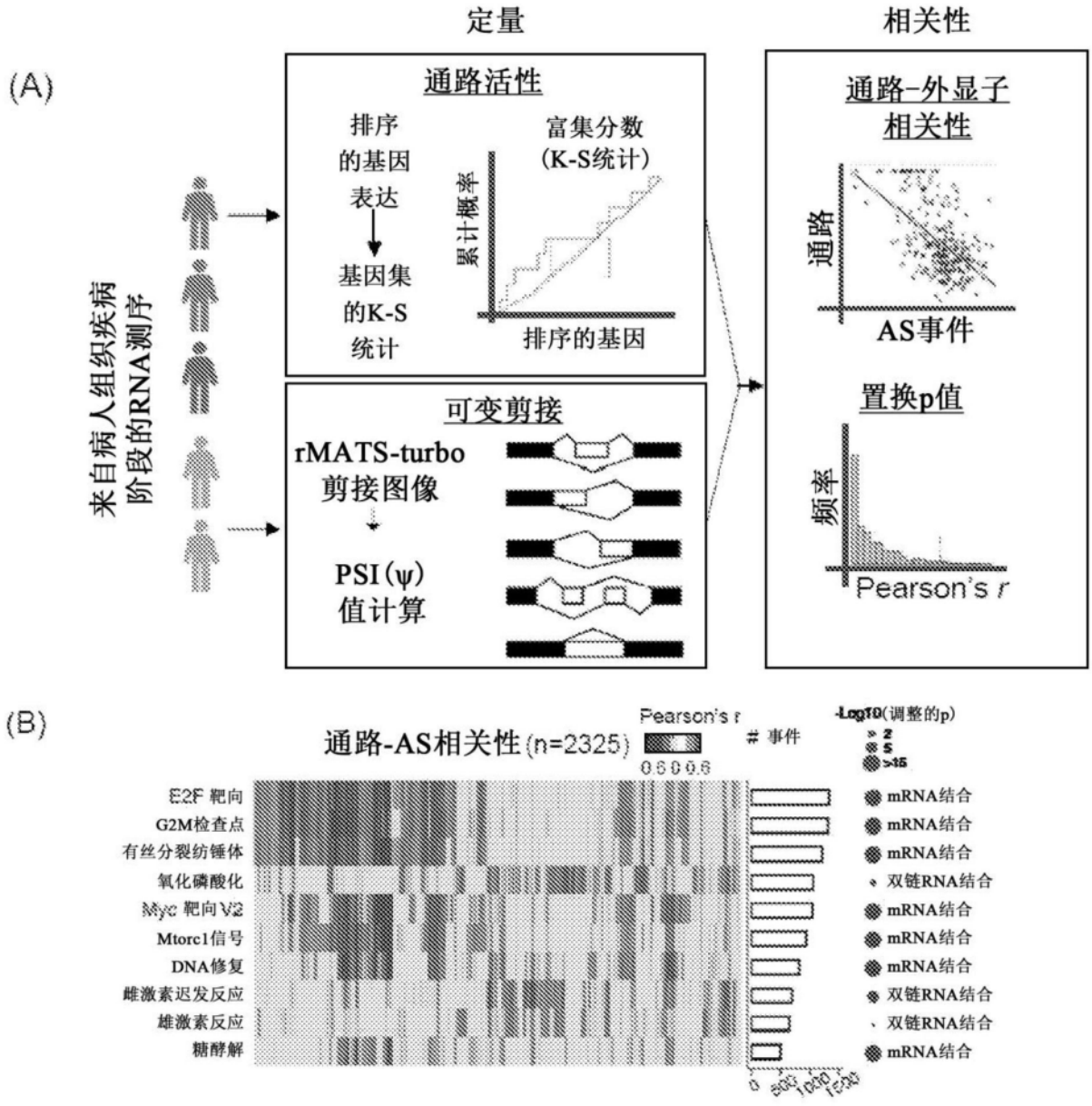
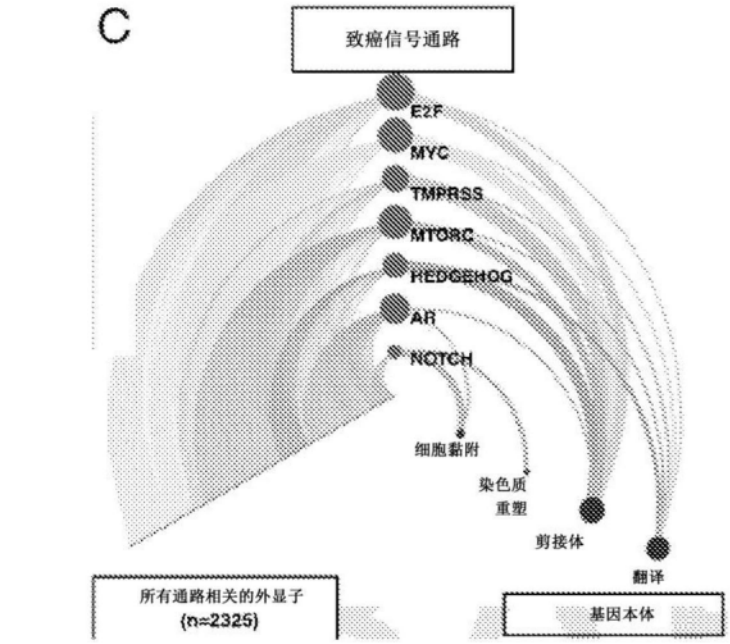

(A)
定量
相关性
来自病人组织疾病阶段的RNA测序
通路活性
排序的基因表达
基因集的K-S统计
富集分数(K-S统计)
累计概率
排序的基因
可变剪接
rMATS-turbo剪接图像
PSI(ψ)值计算
通路-外显子相关性
通路
AS事件
置换p值
频率
Pearson's r
(B)
通路-AS相关性(n=2325)
Pearson's r
事件
-Log10(调整的p)
E2F 靶向
G2M检查点
有丝分裂纺锤体
氧化磷酸化
Myc 靶向V2
Mtorc1信号
DNA修复
雌激素迟发反应
雄激素反应
糖酵解
mRNA结合
双链RNA结合

图2A-B


C
致癌信号通路
E2F
MYC
TMPRSS
MTORC
HEDGEHOG
AR
NOTCH
细胞黏附
染色质
重塑
剪接体
翻译
所有通路相关的外显子
(n=2325)
基因本体

(D)

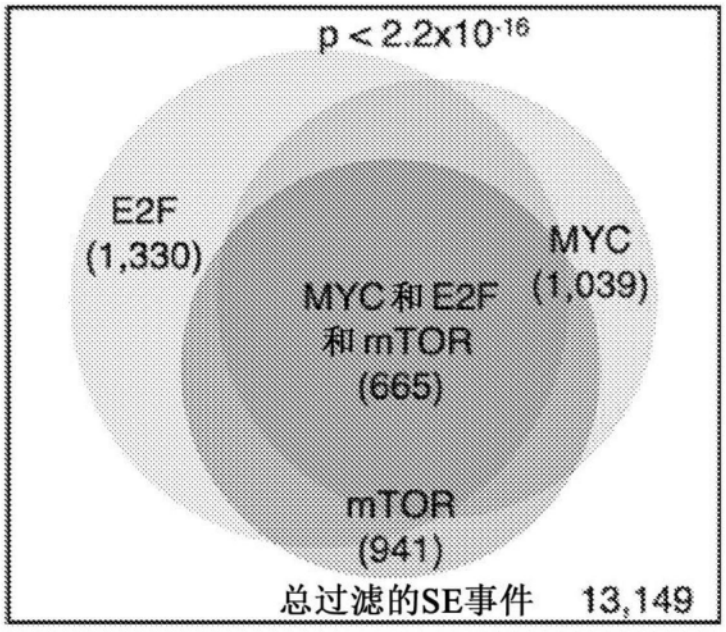

p < 2.2x10-16
E2F
(1,330)
MYC
(1,039)
MYC和E2F
和mTOR
(665)
mTOR
(941)
总过滤的SE事件 13,149

图2C-D

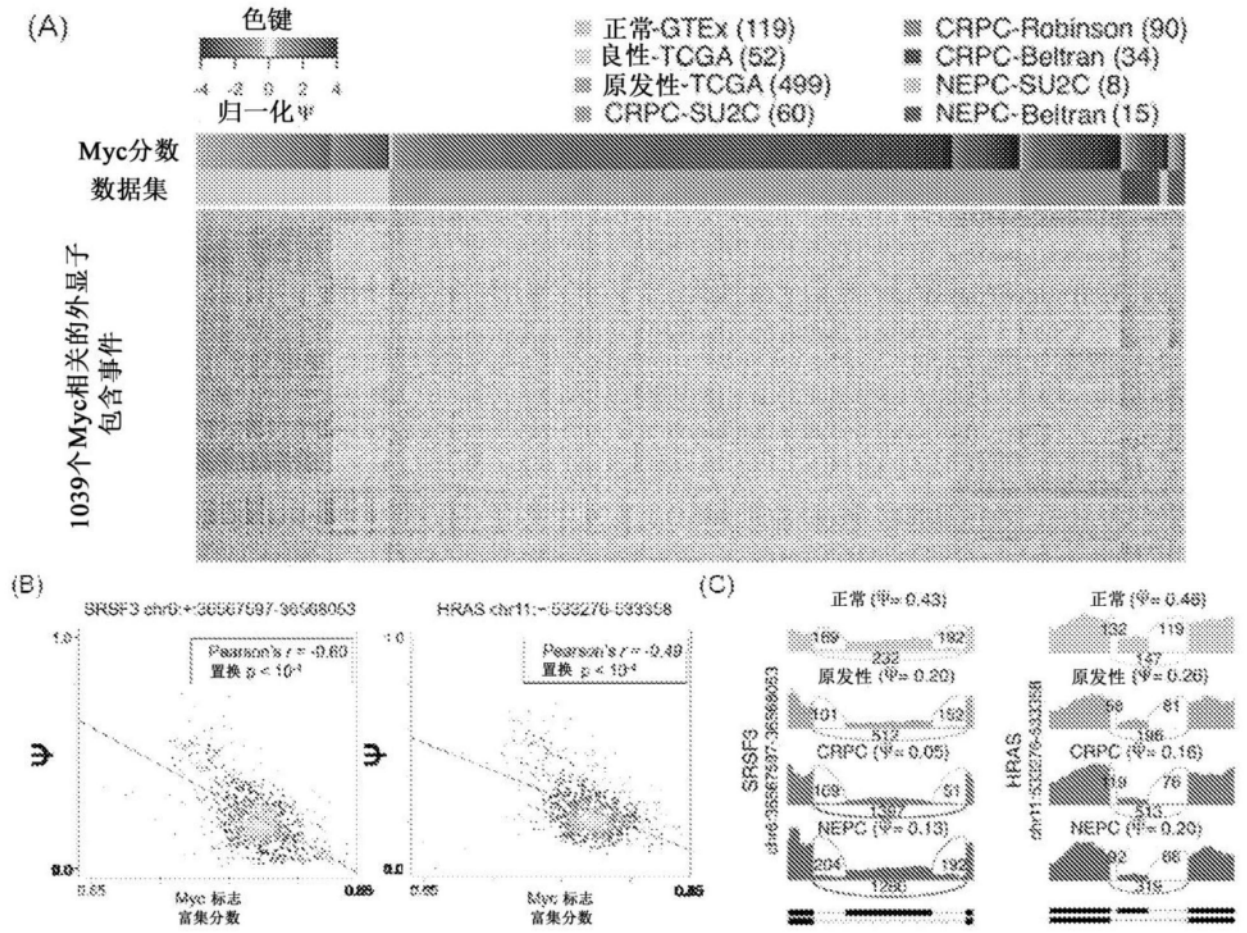

(A)
色键
-4 -2 0 2 4
归一化Ψ
正常-GTEx (119)
良性-TCGA (52)
原发性-TCGA (499)
CRPC-SU2C (60)
CRPC-Robinson (90)
CRPC-Beltran (34)
NEPC-SU2C (8)
NEPC-Beltran (15)
Myc分数
数据集
1039个Myc相关的外显子
包含事件
(B)
SRSF3 chr6:+:36567597-36568053
HRAS chr11:-:533276-533358
Pearson's r = -0.60
置换 p < 10⁻⁴
Pearson's r = -0.49
置换 p < 10⁻⁴
Ψ
1.0
0.0
0.65
0.85
Myc 标志
富集分数
(C)
正常 (Ψ= 0.43)
原发性 (Ψ= 0.20)
CRPC (Ψ= 0.05)
NEPC (Ψ= 0.13)
SRSF3
chr6:36567597-36568053
正常 (Ψ= 0.46)
原发性 (Ψ= 0.26)
CRPC (Ψ= 0.16)
NEPC (Ψ= 0.20)
HRAS
chr11:533276-533358

图3A-C

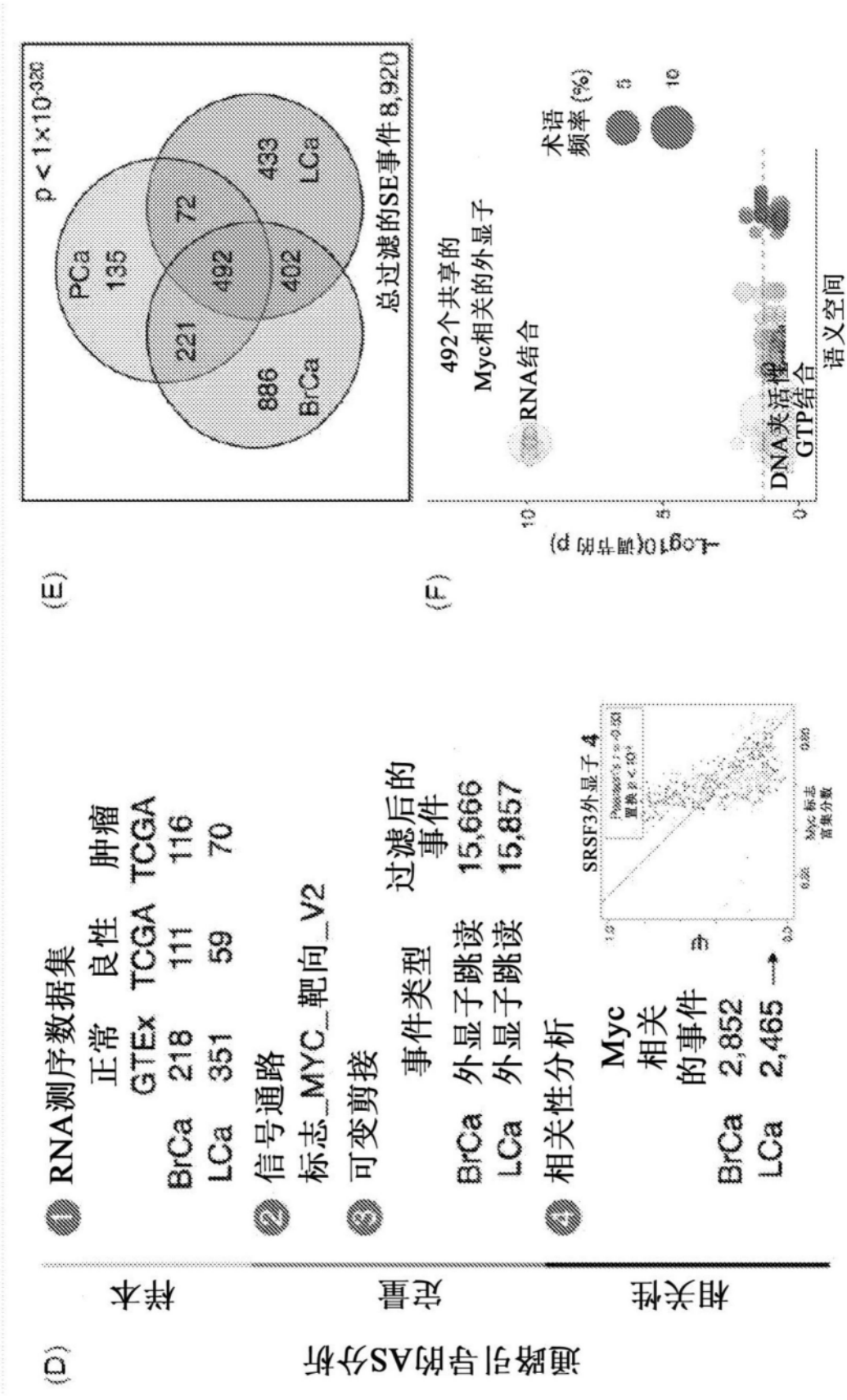

(D)
通路引导的AS分析
样本
定量
相关性
① RNA测序数据集
正常 良性 肿瘤
GTEx TCGA TCGA
BrCa 218 111 116
LCa 351 59 70
② 信号通路
标志_MYC_靶向_V2
③ 可变剪接
事件类型 过滤后的事件
BrCa 外显子跳读 15,666
LCa 外显子跳读 15,857
④ 相关性分析
Myc相关的事件
BrCa 2,852
LCa 2,465
SRSF3外显子 4
(E)
p < 1×10-320
PCa 135
221
72
492
433
LCa
886
BrCa
402
总过滤的SE事件 8,920
(F)
492个共享的Myc相关的外显子
RNA结合
术语频率 (%)
5
10
DNA夹活性
GTP结合
语义空间

图3D-F

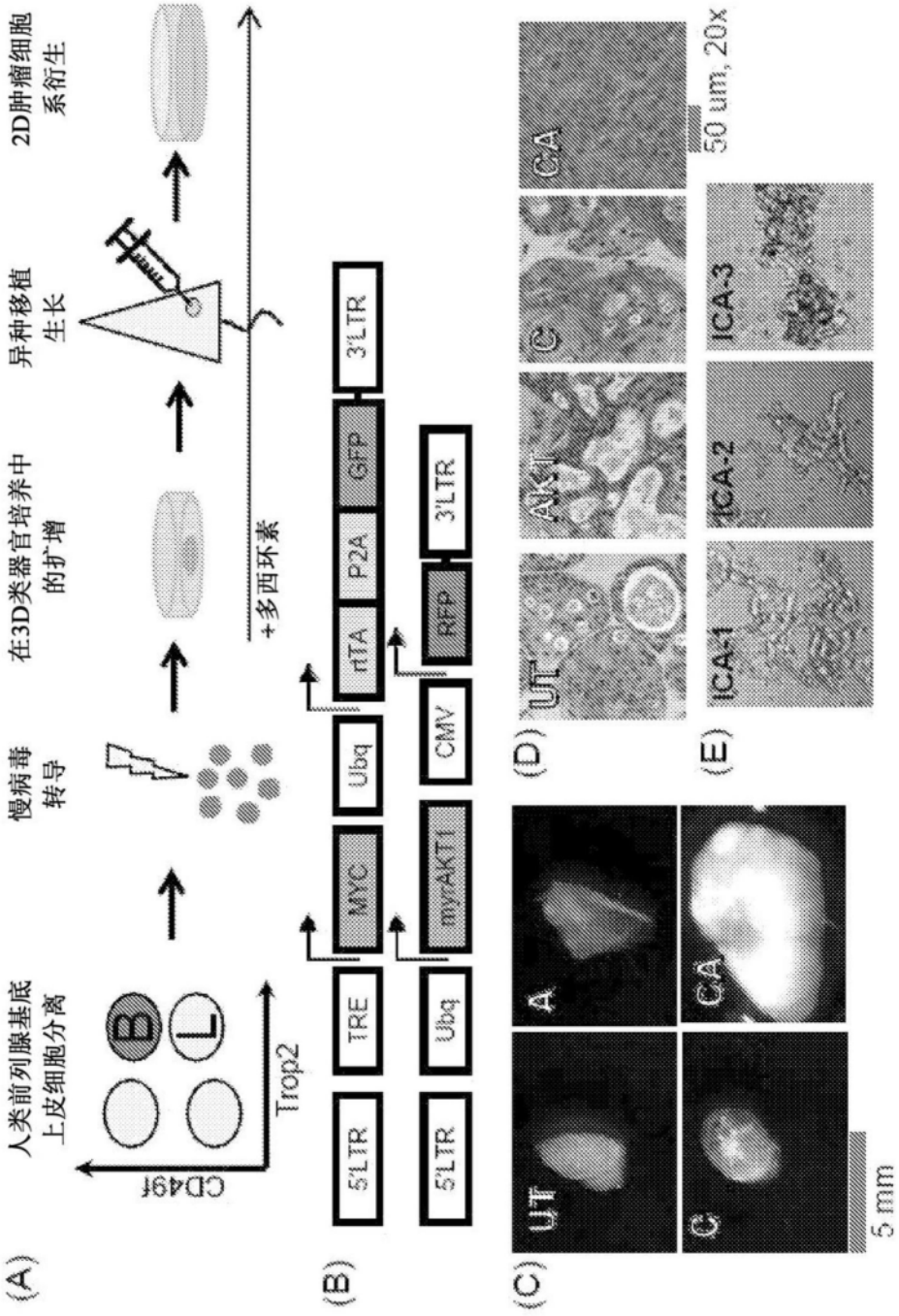

(A)
人类前列腺基底
上皮细胞分离
CD49f
B
L
Trop2
慢病毒
转导
在3D类器官培养中
的扩增
异种移植
生长
2D肿瘤细胞
系衍生
+多西环素
(B)
5'LTR
TRE
MYC
Ubq
rtTA
P2A
GFP
3'LTR
5'LTR
Ubq
myAKT1
CMV
RFP
3'LTR
(C)
UT
A
C
CA
5 mm
(D)
UT
AKT
C
CA
50 um, 20x
(E)
ICA-1
ICA-2
ICA-3

图4A-E

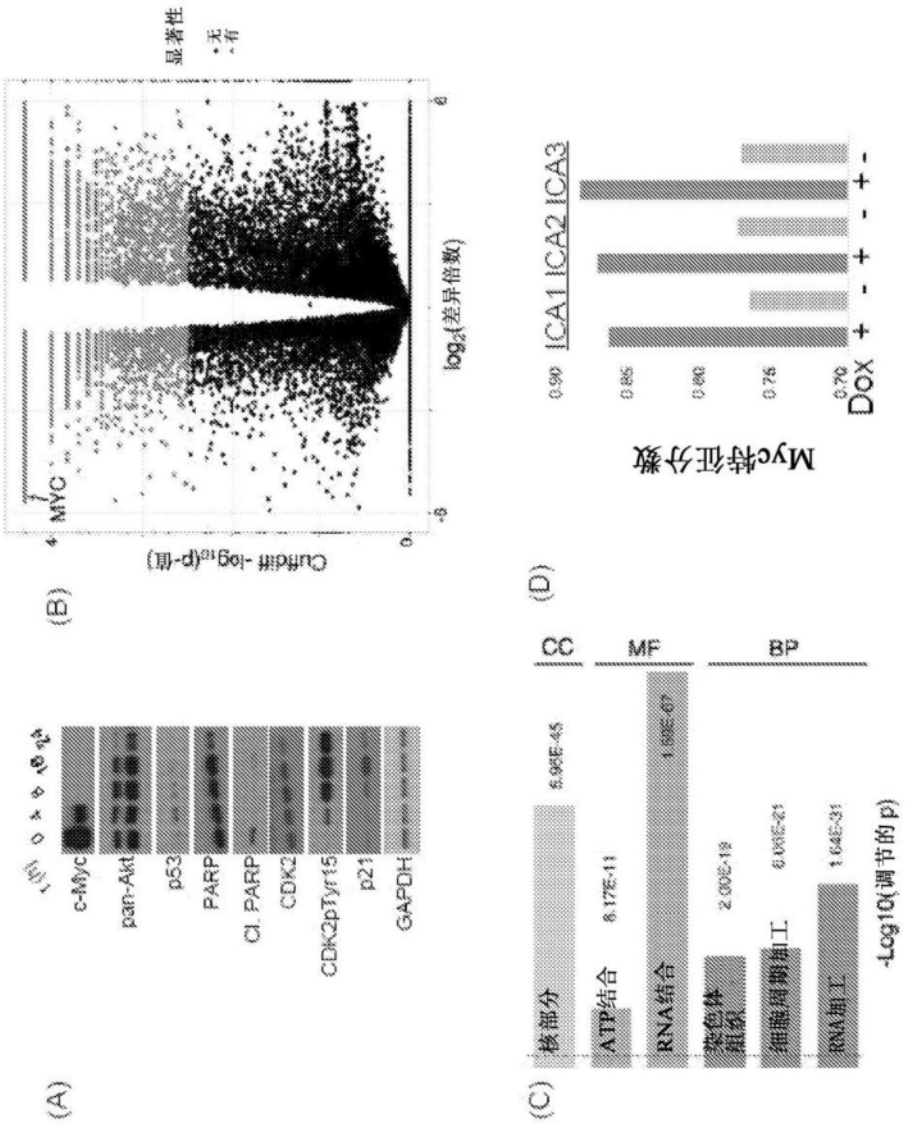

(A)
c-Myc
pan-Akt
p53
PARP
Cl. PARP
CDK2
CDK2pTyr15
p21
GAPDH
(B)
显著性
无
有
MYC
log2(差异倍数)
Cufdiff -log10(p-值)
(C)
CC
MF
BP
核部分
ATP结合
RNA结合
染色体组织
细胞周期加工
RNA加工
-Log10(调节的 p)
(D)
ICA1 ICA2 ICA3
Dox
Myc特征分数

图5A-D

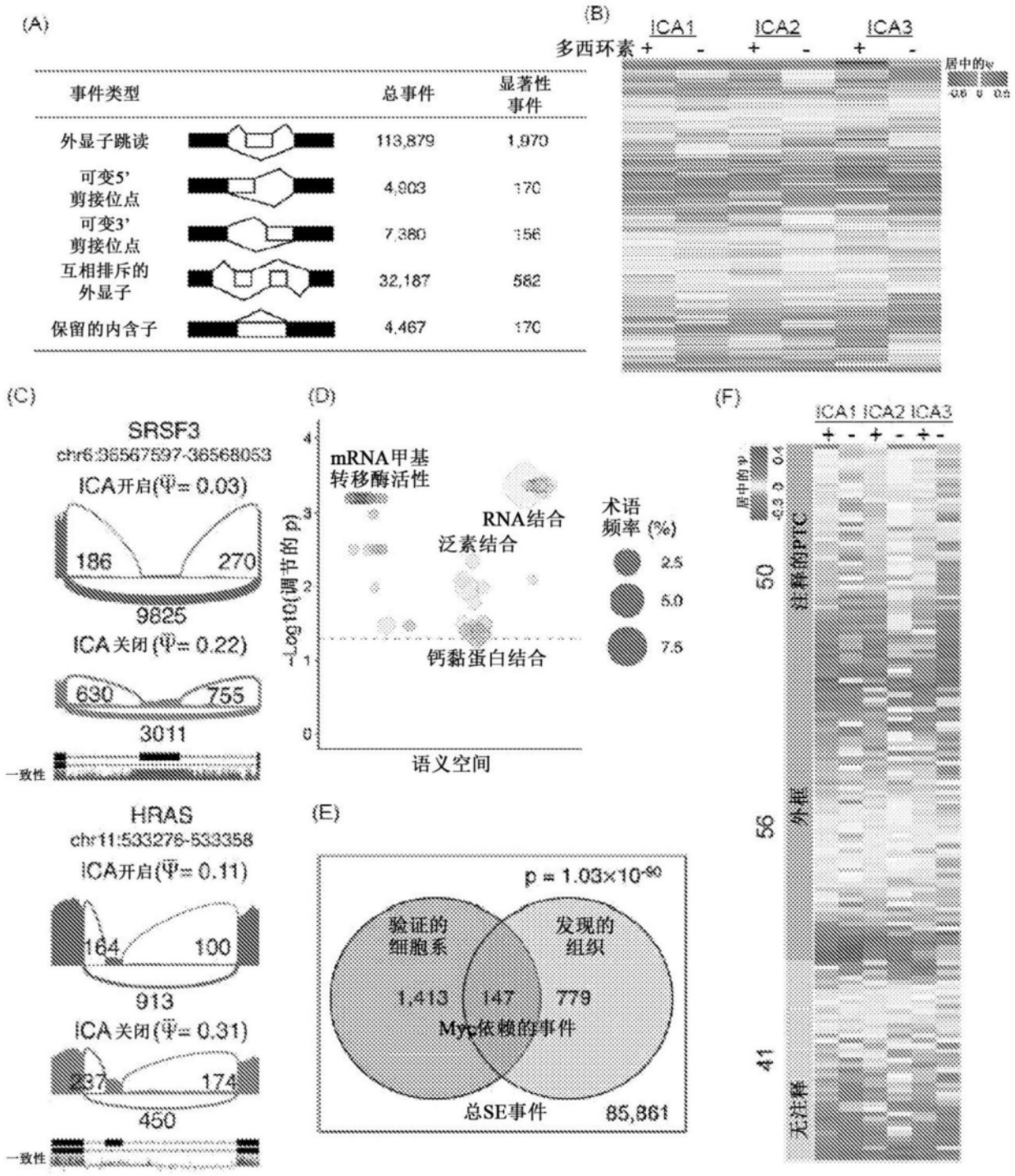

(A)
事件类型
总事件
显著性事件
外显子跳读
113,879
1,970
可变5'剪接位点
4,903
170
可变3'剪接位点
7,380
156
互相排斥的外显子
32,187
582
保留的内含子
4,467
170
(B)
ICA1 ICA2 ICA3
多西环素 + - + - + -
居中的ψ
(C)
SRSF3
chr6:36567597-36568053
ICA开启(Ψ̄= 0.03)
186
270
9825
ICA关闭(Ψ̄= 0.22)
630
755
3011
一致性
HRAS
chr11:533276-533358
ICA开启(Ψ̄= 0.11)
164
100
913
ICA关闭(Ψ̄= 0.31)
237
174
450
一致性
(D)
mRNA甲基转移酶活性
RNA结合
泛素结合
钙黏蛋白结合
术语频率 (%)
2.5
5.0
7.5
-Log10{调节的 p}
语义空间
(E)
p = 1.03×10-90
验证的细胞系
发现的组织
1,413
147
779
Myc依赖的事件
总SE事件
85,861
(F)
ICA1 ICA2 ICA3
+ - + - + -
居中的ψ
50
注释的PTC
56
外显
41
无注释

图6A-F

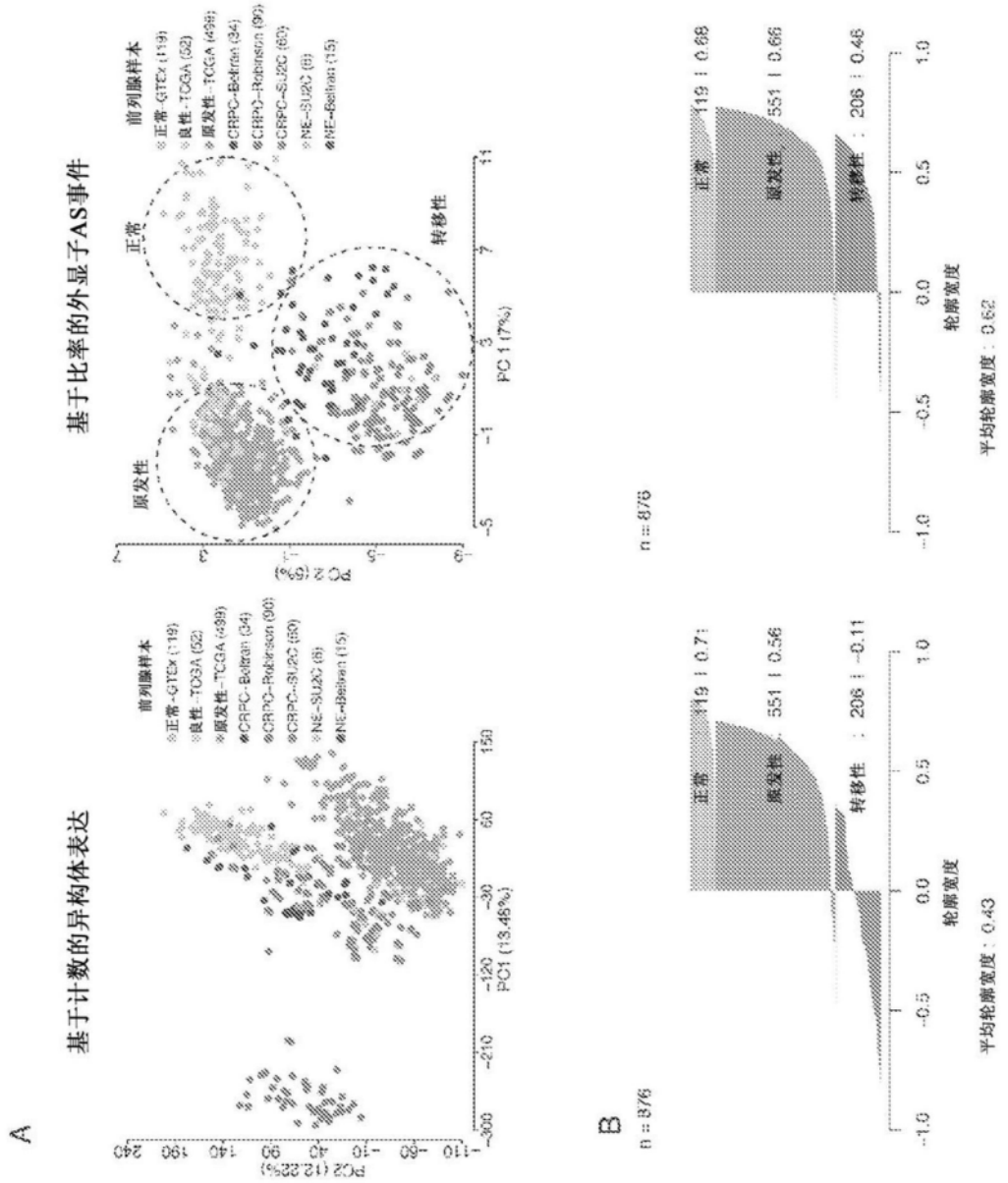

A
基于计数的异构体表达
基于比率的外显子AS事件
前列腺样本
正常-GTEx (119)
良性-TCGA (52)
原发性-TCGA (499)
CRPC-Beltran (34)
CRPC-Robinson (90)
CRPC-SU2C (60)
NE-SU2C (6)
NE-Beltran (15)
正常
原发性
转移性
PC1 (13.48%)
PC2 (12.22%)
PC1 (17%)
PC2 (9%)
B
n = 876
正常 119 | 0.71
原发性 551 | 0.56
转移性 206 | -0.11
轮廓宽度
平均轮廓宽度 : 0.43
正常 119 | 0.68
原发性 551 | 0.66
转移性 206 | 0.46
轮廓宽度
平均轮廓宽度 : 0.62

图7A-B

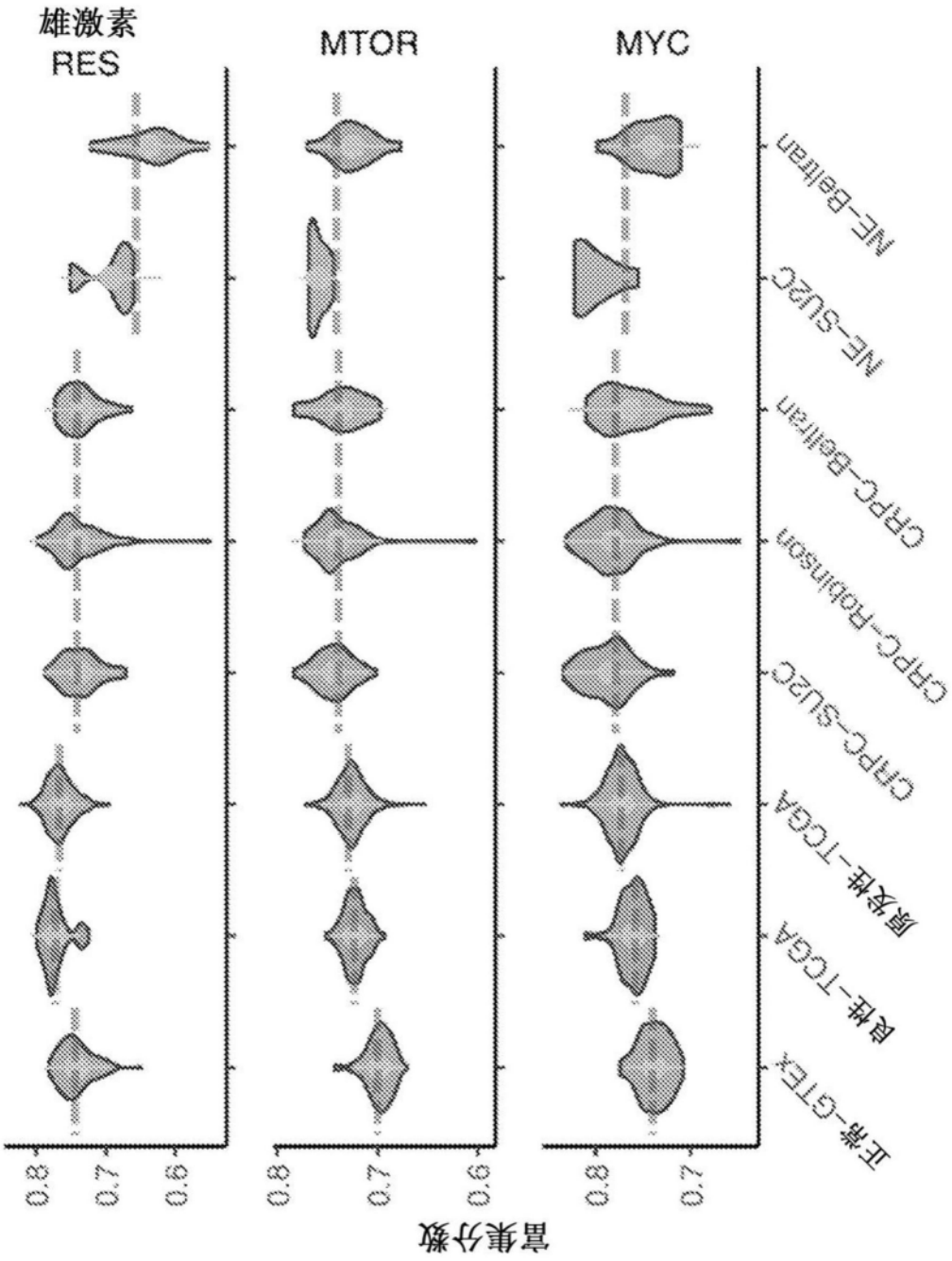

雄激素
RES
MTOR
MYC
NE-Beltran
NE-SUZC
CRPC-Beltran
CRPC-Robinson
CRPC-SUZC
原发性-TCGA
良性-TCGA
正常-GTEx
0.8
0.7
0.6
富集分数

图8

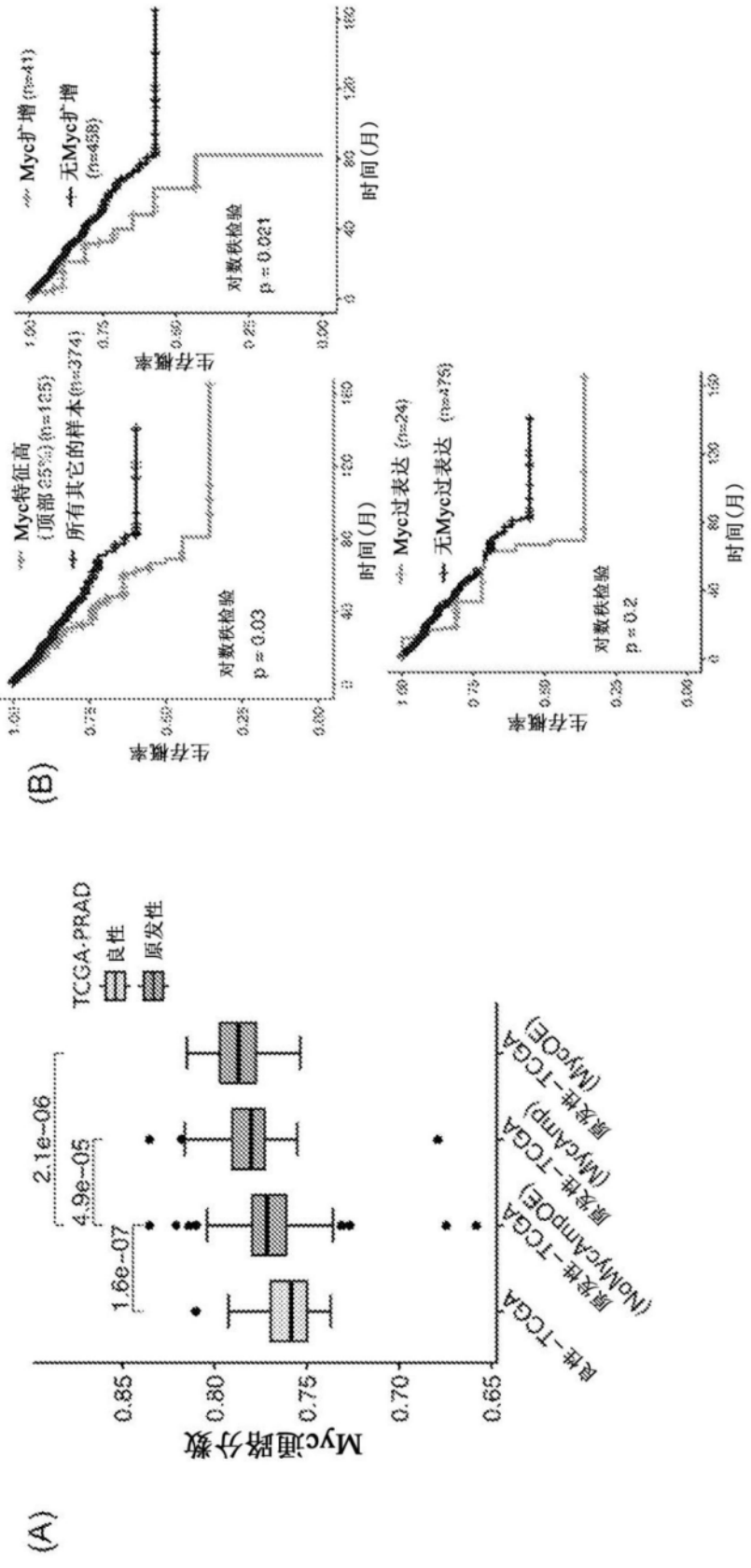

(A)
Myc通路分数
0.85
0.80
0.75
0.70
0.65
TCGA-PRAD
良性
原发性
2.1e-06
4.9e-05
1.6e-07
良性-TCGA
原发性-TCGA
(NoMycAmpOE)
原发性-TCGA
(MycAmp)
原发性-TCGA
(MycOE)
(B)
Myc特征高
(顶部25%) (n=125)
所有其它的样本(n=374)
生存概率
对数秩检验
p = 0.03
时间(月)
Myc扩增 (n=41)
无Myc扩增
(n=438)
生存概率
对数秩检验
p = 0.021
时间(月)
Myc过表达 (n=24)
无Myc过表达 (n=278)
生存概率
对数秩检验
p = 0.2
时间(月)

图9A-B

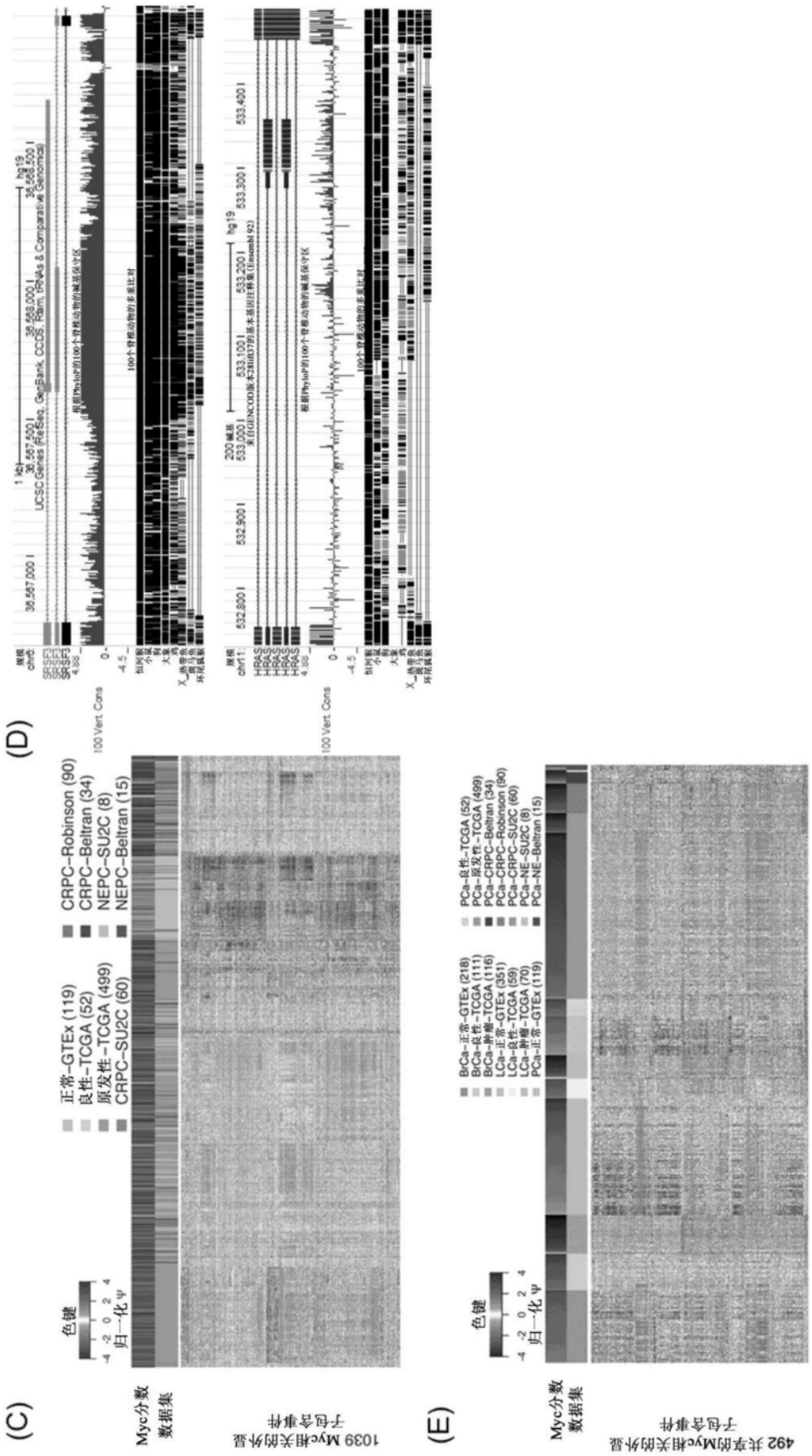

(D)
(C)
(E)
正常-GTEx (119)
良性-TCGA (52)
原发性-TCGA (499)
CRPC-SU2C (60)
CRPC-Robinson (90)
CRPC-Beltran (34)
NEPC-SU2C (8)
NEPC-Beltran (15)
色键
归一化 ψ
Myc分数
数据集
1039 Myc相关的外显
子包含事件
BrCa-正常-GTEx (218)
BrCa-良性-TCGA (111)
BrCa-肿瘤-TCGA (116)
LCa-正常-GTEx (351)
LCa-良性-TCGA (59)
LCa-肿瘤-TCGA (70)
PCa-正常-GTEx (119)
PCa-良性-TCGA (52)
PCa-原发性-TCGA (499)
PCa-CRPC-Beltran (34)
PCa-CRPC-Robinson (90)
PCa-CRPC-SU2C (60)
PCa-NE-SU2C (8)
PCa-NE-Beltran (15)
492 共享的Myc相关的外显
子包含事件

图9C-E

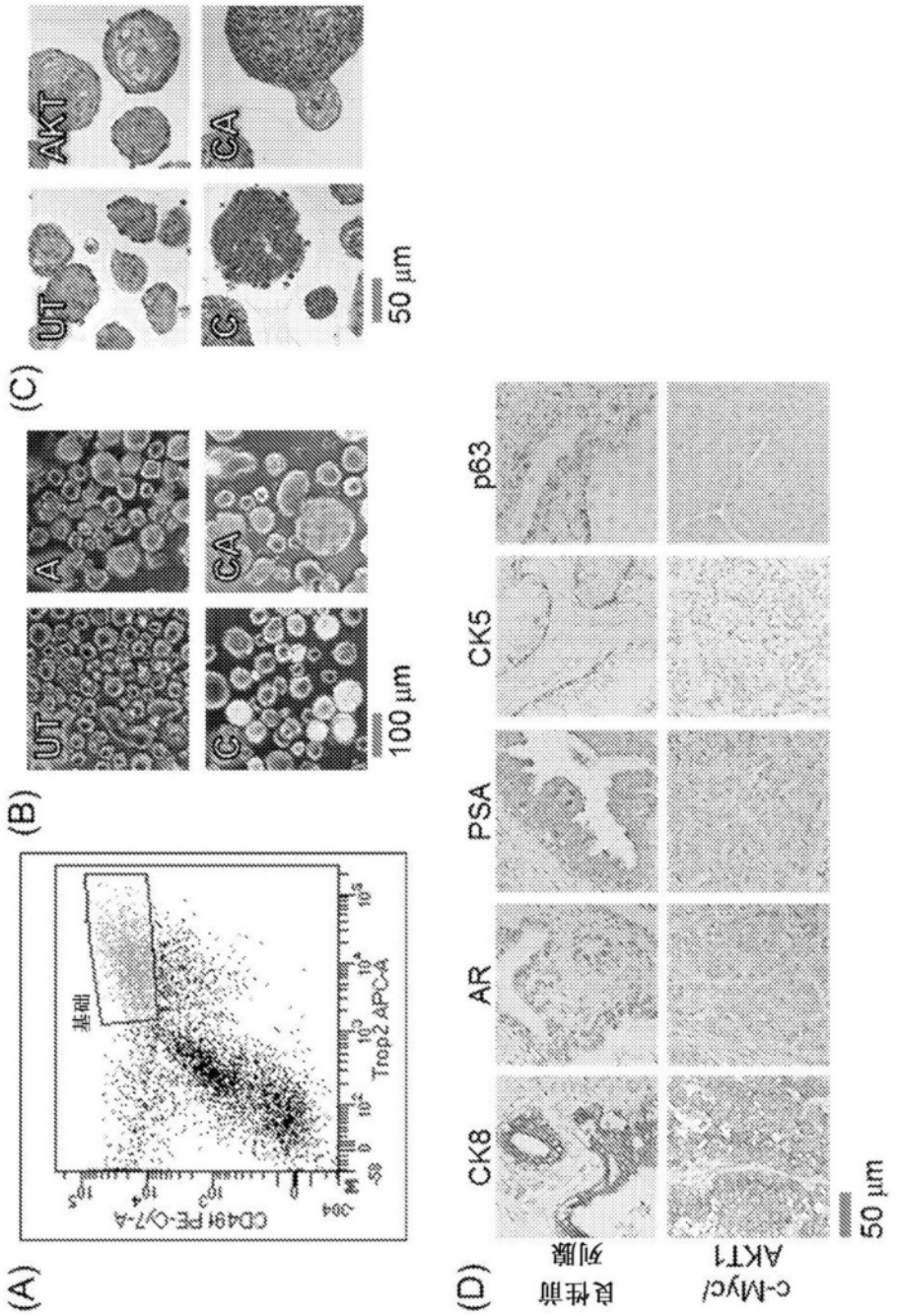

(A)
基础
CD49f PE-Cy7-A
Trop2 APC-A
(B)
UT
A
CA
C
100 μm
(C)
UT
AKT
CA
C
50 μm
(D)
良性前列腺
c-Myc/AKT1
CK8
AR
PSA
CK5
p63
50 μm

图10A-D

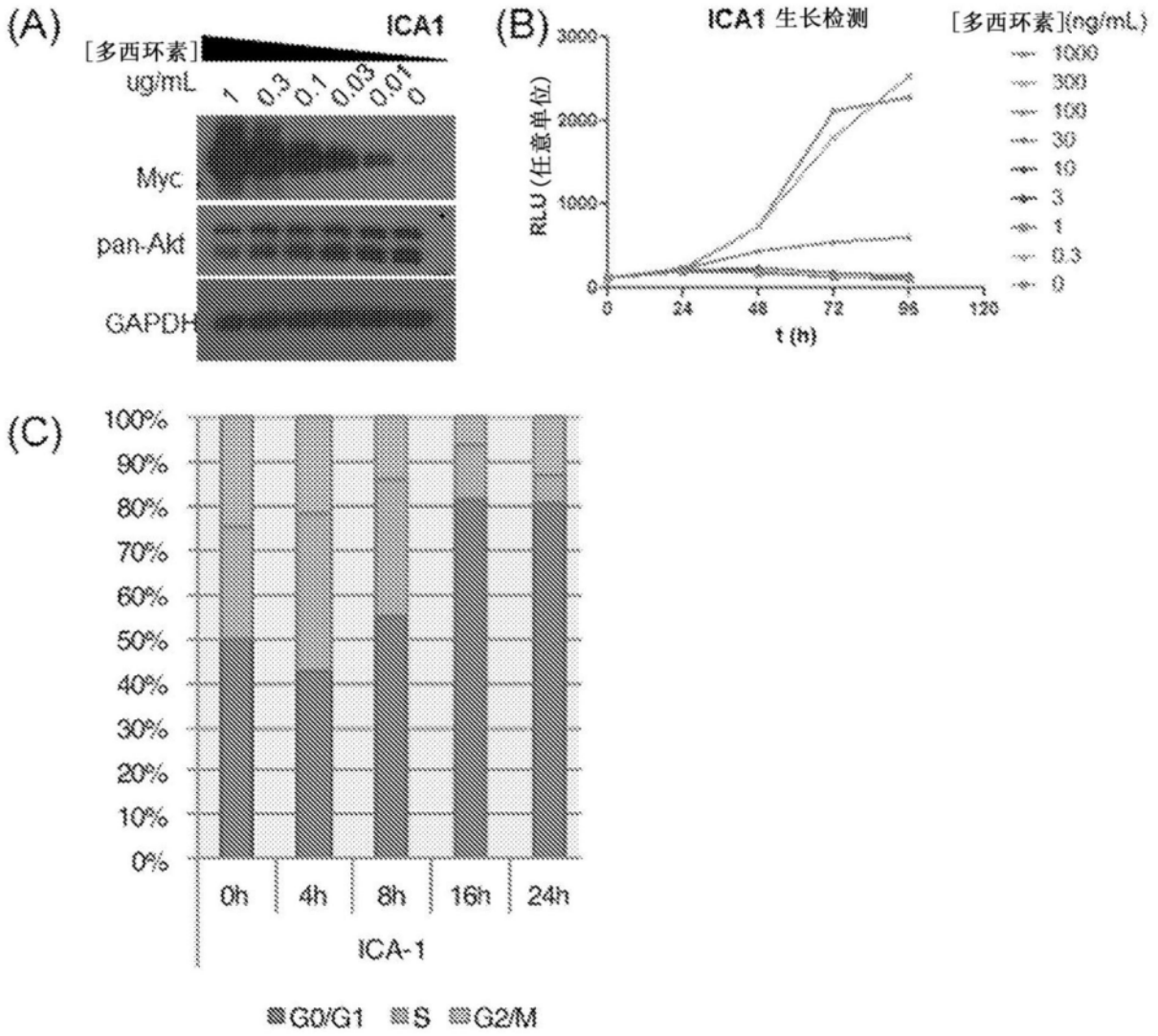

(A)
ICA1
[多西环素]
ug/mL
1
0.3
0.1
0.03
0.01
0
Myc
pan-Akt
GAPDH
(B)
ICA1 生长检测
[多西环素](ng/mL)
1000
300
100
30
10
3
1
0.3
0
RLU (任意单位)
3000
2000
1000
0
0
24
48
72
96
120
t (h)
(C)
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0h
4h
8h
16h
24h
ICA-1
G0/G1
S
G2/M

图11A-C

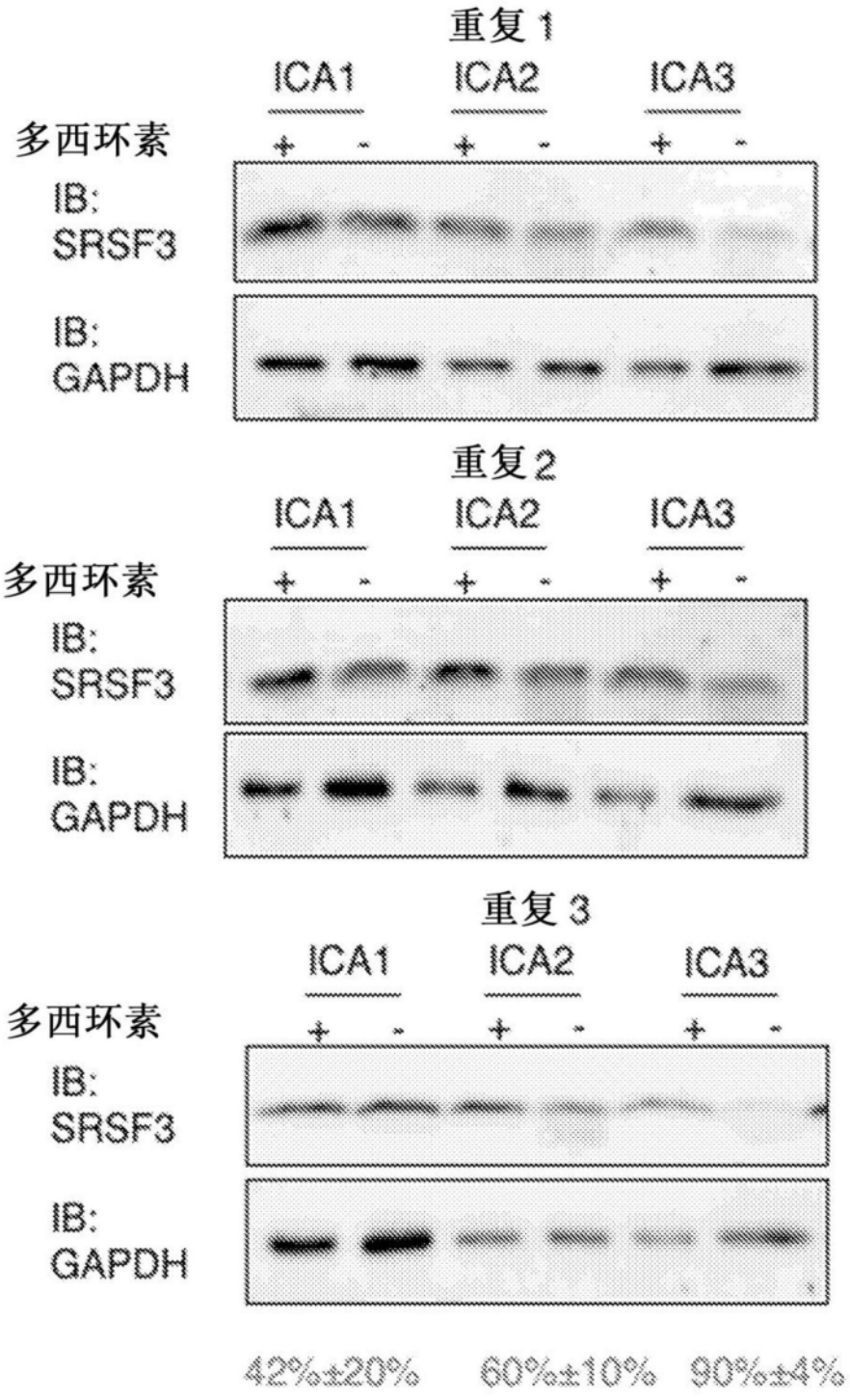

重复1
ICA1
ICA2
ICA3
多西环素
+ - + - + -
IB:
SRSF3
IB:
GAPDH
重复2
ICA1
ICA2
ICA3
多西环素
+ - + - + -
IB:
SRSF3
IB:
GAPDH
重复3
ICA1
ICA2
ICA3
多西环素
+ - + - + -
IB:
SRSF3
IB:
GAPDH
42%±20%
60%±10%
90%±4%
SRSF3表达的平均降低量
(通过GAPDH归一化)

图12