(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114729358 A
(43)申请公布日 2022.07.08

(21)申请号 202080070230.9

(22)申请日 2020.03.06

(30)优先权数据
19191222.9 2019.08.12 EP
20160235.6 2020.02.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/055965 2020.03.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/028081 EN 2021.02.18

(71)申请人 因特尔纳技术有限公司
地址 荷兰奈梅亨

(72)发明人 S·雅亚内贾德 B·J·泰尔福德
M·T·J·范德博世
M·F·阿莱姆德 M·M·德根斯
L·A·H·范平克斯特伦
R·Q·J·沙朴维尔德
M·简尼考特

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 陶家蓉 杨昀

(51)Int.Cl.
*C12N 15/113*(2006.01)

权利要求书2页 说明书208页
序列表62页 附图9页

(54)发明名称

# 涉及miRNA-193a的新疗法

(57)摘要

本发明涉及miRNA-193a用于调节基因表达的用途,尤其涉及miRNA-193a作为PTEN激动剂的用途。这能够有利治疗PTEN缺陷型癌症。本发明还涉及包含用作PTEN激动剂的miRNA的组合物。

CN 114729358 A

1.一种用于治疗PTEN缺陷相关疾病的miRNA-193a或其来源。

2.如权利要求1所述使用的miRNA-193a或其来源，其中该miRNA-193a是PTEN激动剂。

3.如权利要求1或2所述使用的miRNA-193a或其来源，其中miRNA-193a是miRNA-193a分子、isomiR或其模拟物，其中优选是具有种子序列的寡核苷酸，该种子序列包含由SEQ ID NO:22表示的种子序列的7个核苷酸中至少6个。

4.如权利要求1-3中任一权利要求所述使用的miRNA-193a或其来源，其中miRNA来源是miRNA的前体，并且是长度至少为50个核苷酸的核酸。

5.如权利要求1-4中任一权利要求所述使用的miRNA-193a或其来源，

其中所述miRNA与SEQ ID NO:56、121或122中任一具有至少70％序列相同性，

和/或其中所述miRNA的长度为15-30个核苷酸，

和/或其中所述miRNA来源是所述miRNA的前体并且与SEQ ID NO:5或13中任一具有至少70％序列相同性。

6.如权利要求1-5中任一权利要求所述使用的miRNA-193a或其来源，其中与PTEN缺陷相关的病症是PTEN缺陷型癌症。

7.如权利要求1-6中任一权利要求所述使用的miRNA-193a或其来源，其中所述PTEN缺陷型癌症是PTEN缺陷型肉瘤、脑癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、肾癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、错构瘤、造血和淋巴系统恶性肿瘤，或前列腺癌。

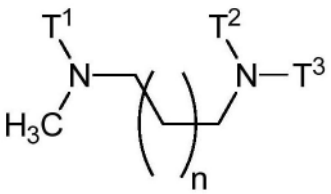
8.如权利要求1-7中任一权利要求所述使用的miRNA-193a或其来源，其中该miRNA-193a调节选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、SOS2、TGFBR3、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ和MCL1，优选选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ、MCL1，更优选选自PDPK1或INPPL1的基因表达。

9.一种包含如权利要求1-8中任一权利要求所述的miRNA-193a或其来源的组合物，用于如权利要求1-8中任一权利要求的用途。

10.如权利要求9所述使用的组合物，还包含另一miRNA或其前体，其中另一miRNA选自miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157和miRNA-7或其isomiR或其模拟物。

11.如权利要求9或10所述使用的组合物，其还包含额外的医药活性化合物，优选选自PP2A甲基化剂、肝细胞生长因子(HGF)抑制剂、抗体、PI3K抑制剂、Akt抑制剂、mTOR抑制剂、T细胞共刺激分子的结合剂，例如OX40的结合剂，和化疗剂。

12.一种如权利要求1-8中任一权利要求所述使用的纳米颗粒组合物，所述纳米颗粒包含二氨基脂质和如权利要求1-8中任一权利要求所述的miRNA-193a或其来源，其中所述二氨基脂质是通式(I)



(I)

其中，

n是0、1或2，和

$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

13.如权利要求12所述使用的纳米颗粒组合物，其中该纳米颗粒包含：

i)20-60mol％的二氨基脂质，和

ii)0-40mol％的磷脂，和

iii)30-70mol％的甾醇，和

iv)0-10mol％的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

14.一种激动PTEN的体内、体外或离体方法，该方法包括使细胞与如权利要求1-8中任一项所定义的miRNA或如权利要求9-13中任一项所定义的组合物接触的步骤。

15.一种治疗PTEN缺陷型癌症的方法，该方法包括给予对象如权利要求1-8中任一项所定义的miRNA-193a或如权利要求9-13中任一项所定义的组合物的步骤。

# 涉及miRNA-193a的新疗法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及miRNA-193a用于调节基因表达的用途，尤其涉及miRNA-193a作为PTEN激动剂的用途。这能有利治疗PTEN缺陷病症(如各种癌症)。本发明还涉及包含用作PTEN激动剂的miRNA的组合物。

## 背景技术

[0002] 微小RNA(miRNA)是天然存在的单链非编码小RNA分子，其通过与其靶mRNA中的互补序列结合来控制基因表达，从而抑制翻译或诱导mRNA降解。最近，miRNA已成为开发过程中基因表达的关键调节剂，并且在人疾病状态例如癌症中经常错误表达。事实上，miRNA可用于沉默特定癌症基因。据报道，几种miRNA是有效的癌症调节剂。例如，miRNA-193a被描述为治疗黑色素瘤的有效药物(WO2012005572)。

[0003] 磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是一种47kDa的蛋白质，1997年，从染色体10q23的一个已知在多种肿瘤类型中表现出缺失的区域定位克隆出该基因后，首次被确定为候选肿瘤抑制基因。此后，已在多种人类癌症中检测到PTEN突变，包括乳腺癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、前列腺癌和黑色素瘤。该基因的遗传突变也使携带者易患考登氏病(一种可遗传的癌症风险综合征)和几种相关疾病。PTEN被归类为肿瘤抑制物，因为在各种癌症中，其活性因缺失、突变或表观遗传学改变而丢失。PTEN的分子机制研究为其参与肿瘤抑制提供了依据。PTEN蛋白同时具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶活性。虽然PTEN的肿瘤抑制功能主要归因于其脂质磷酸酶活性，但也提出了PTEN蛋白磷酸酶活性在体外细胞周期调节和抑制细胞侵袭中有作用。PTEN功能丧失似乎是PTEN缺陷型黑色素瘤的许多表型特征的原因，因此PTEN可能成为药物开发的潜在靶标。即使PTEN突变的影响很小，它也经常在其他基因改变的背景下促进肿瘤的发生(Aguissa-Toure等人，Cellular and Molecular Life Sciences 69:1475-1491(2012))。

[0004] PTEN激动剂在本领域是已知的，并且已经描述了它们在治疗癌症中的用途(WO2009126842)。它们的活性可能源于对mTOR的抑制。已知的PTEN激动剂包括雷帕霉素(西罗莫司)及其化学类似物，如CCI-779(替西罗莫司)和RAD-001(依维莫司)。许多PTEN激动剂是小分子(即，分子量相对较低的化合物，通常小于500或600kDa，或在大环内酯类药物如雷帕霉素的情况下约为1000kDa)。其他激动剂包括单克隆抗体和锌指蛋白或编码它们的核酸，被设计成与PTEN结合并活化PTEN转录(参见WO 00/00388)。US20070280918中描述了其他PTEN激动剂。人PTEN和mTOR(FRAP1)的示例性序列命名为UniProtKB/Swiss-Prot登录号P60484和P42345。

[0005] PTEN激动剂的一个缺点是，它们与几种不良反应有关。例如，PTEN激动剂西罗莫司通常(发生率超过30％)与多种不良效应相关，包括外周水肿、高胆固醇血症、腹痛、头痛、恶心、腹泻、疼痛、便秘、高甘油三酯血症、高血压、肌酐升高、发热、尿路感染、贫血、关节痛和血小板减少症，以及糖尿病样症状，甚至由于暴露于紫外线辐射而患皮肤癌的风险增加(见“Rapamune处方信息”，美国食品和药物管理局，惠氏制药，2015年5月)。PTEN激动剂替西罗

莫司与疲劳、皮疹、粘膜炎、血红蛋白降低和淋巴细胞减少有关(Bellmunt等人,Annals of Oncology,2008DOI:10.1093/annonc/mdn066)。

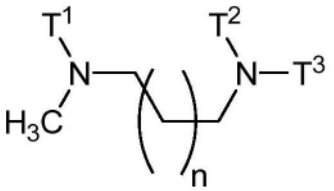
[0006] 因此,目前仍需要替代和改进PTEN激动剂。持续需要改进的微小RNA疗法来治疗肿瘤,同时也需要对肿瘤微小RNA治疗机制更加深入了解,从而可以开辟新的治疗策略。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了一种用于治疗PTEN缺陷相关疾病的miRNA-193a或其来源。优选miRNA-193a是PTEN激动剂。优选miRNA-193a是miRNA-193a分子、isomiR或其模拟物,其中优选是具有种子序列的寡核苷酸,该种子序列包含由SEQ ID NO:22表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个。优选miRNA的来源是miRNA的前体,并且是长度至少为50个核苷酸的核酸。优选所述miRNA与SEQ ID NO:56、121或122中任一具有至少70%的序列相同性,和/或所述miRNA的长度为15-30个核苷酸,和/或所述miRNA来源是所述miRNA前体,并且与SEQ ID NO:5或13中任一具有至少70%的序列相同性。优选与PTEN缺陷相关的病症是PTEN缺陷型癌症。优选PTEN缺陷型癌症是PTEN缺陷型肉瘤、脑癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、肾癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、错构瘤、造血和淋巴系统恶性肿瘤,或前列腺癌。优选miRNA-193a调节选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、SOS2、TGFBR3、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ和MCL1,优选选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ、MCL1,更优选选自PDPK1或INPPL1的基因表达。

[0009] 本发明还提供了一种包含上述miRNA-193a或其来源的组合物,用于上述用途。优选组合物还包含另一miRNA或其前体,其中另一miRNA选自miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157和miRNA-7或其isomiR或其模拟物。优选还包含额外的医药活性化合物,优选选自PP2A甲基化剂、肝细胞生长因子(HGF)抑制剂、抗体、PI3K抑制剂、Akt抑制剂、mTOR抑制剂、T细胞共刺激分子的结合剂,例如OX40的结合剂,和化疗剂。

[0010] 本发明还提供了一种如上所述使用的纳米颗粒组合物,所述纳米颗粒包含二氨基脂质和如权利要求1-8中任一所述的miRNA-193a或其来源,其中所述二氨基脂质是通式(I)

[0011] 

(I)

[0012] 其中,

[0013] n是0、1或2,和

[0014] $T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链,其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代,其中所述取代选自下组:$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

[0015] 优选纳米颗粒包含20-60mol%的二氨基脂质,和0-40mol%的磷脂,和30-70mol%的甾醇,和0-10mol%的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0016] 本发明还提供了一种激动PTEN的体内、体外或离体方法,该方法包括使细胞与上述miRNA或上述组合物接触的步骤。

[0017] 本发明还提供了一种治疗PTEN缺陷型癌症的方法,该方法包括给予对象上述miRNA-193a或上述组合物的步骤。

[0018] 实施方式的详述

[0019] 令人惊讶的是,发明人将miRNA-193a鉴定为PTEN激动剂,允许使用miRNA-193a治疗与PTEN缺陷相关的疾病或病症,尤其是PTEN缺陷型肿瘤。因此,本发明提供了一种用于治疗PTEN缺陷相关疾病的miRNA-193a或其来源。这种miRNA-193a或其来源在下文中称为根据本发明使用的miRNA,或根据本发明使用的miRNA-193a。优选地,根据本发明使用的miRNA是PTEN激动剂。

[0020] 如本文所用,"PTEN的激动剂"或"PTEN激动剂"指刺激细胞中PTEN mRNA产生,或刺激细胞中PTEN蛋白表达,或刺激PTEN蛋白活性,或可提供PTEN的一种或多种功能,例如调节PTEN途径或PI3K/Akt/mTOR途径的药剂。例如,PTEN能够通过下调Akt活性间接降低mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶标)的活性。mTOR抑制剂直接复制PTEN的这种特殊作用——降低mTOR活性——因此本文认为这种抑制剂是PTEN激动剂。这种类型的PTEN激动剂将用突变、缺失或功能失调的PTEN替代肿瘤细胞中肿瘤抑制剂PTEN的部分但不一定全部的功能,因此可能导致细胞恢复到更正常、恶性较小的表型。由于个体之间的自然等位基因变异,一种蛋白质在一个物种中具有一种以上的已知形式,因此抑制剂可以结合并抑制任何或全部此类已知等位基因形式,并且优选结合并抑制野生型、最常见或首次发表的等位基因形式。

[0021] miRNA、isomiR、模拟物或其来源

[0022] 微小RNA(miRNA)是17-25个核苷酸的小RNA,其作为真核细胞中基因表达的调控因子。miRNA在细胞核中最初表达为长初级转录本的部分,称之为初级miRNA(初-miRNA)。在细胞核中,初-miRNA被Drosha酶部分消化,形成65-120个核苷酸长的发夹前体miRNA(前-miRNA),将其输出到细胞质中,通过Dicer进一步加工成较短的成熟miRNA,这些较短的成熟miRNA是活性分子。在动物中,这些短RNA包含一个5'近端"种子"区(通常为核苷酸2至8),这似乎是miRNA与靶mRNA的3'非翻译区(3'-UTR)配对特异性的主要决定簇。

[0023] 下面给出的关于miRNA分子、miRNA模拟物或miRNA isomiR或其任何来源的每一个定义将用于本申请中提到的每一种已识别的miRNA、分子或模拟物或isomiR或其来源:miRNA-193a、miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157和miRNA-7,或isomiR或其模拟物或来源。优选成熟序列(SEQ ID NO:51-57)、种子序列(SEQ ID NO:17-50,其中SEQ ID NO:17-23是标准miRNA的种子序列,SEQ ID NO:24-50是isomiR的种子序列)、isomiR序列(SEQ ID NO:58-125),或所述miRNA分子的来源序列(RNA前体为SEQ ID NO:1-8,或编码RNA前体的DNA为SEQ ID NO:9-16)或其模拟物或isomiR分别如序列表所示。

[0024] 本发明中,miRNA-193a指miRNA-193a分子(即标准寡核苷酸)或其isomiR或其模拟物。优选miRNA-193a是miRNA-193a-3p,更优选miRNA-193a-3p分子、isomiR或其模拟物,并包含存在于SEQ ID NO:22的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。对于miRNA-193a分子(即标准miRNA),优选种子序列为SEQ ID NO:22。对于miRNA-193a的isomiR,优选种子序列是SEQ ID NO:22。

[0025] miRNA-193a优选的模拟物具有正义链和反义链,其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:22的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸,并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:56、121、122或219,优选SEQ

ID NO:56或219,更优选SEQ ID NO:219具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同性,并且其中正义链优选与SEQ ID NO:131、196、197、206或218,更优选SEQ ID NO:218具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同性,并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0026] 模拟物是与miRNA分子具有相似或相同活性的分子。在上下文中,赋予相似活性与可接受水平活性相同的含义。模拟物在功能测定中与安塔够妙相对。优选的模拟物是合成寡核苷酸,优选包含一个或多个核苷酸类似物,例如锁核酸单体,和/或包含支架修饰的核苷酸和/或包含碱基修饰的核苷酸。模拟物可以是miRNA或isomiR的模拟物。优选模拟物是miRNA或isomiR的模拟物。优选模拟物是双链模拟物。

[0027] 优选模拟物是双链寡核苷酸,其包含一条正义链(也称为随从链)和一条反义链(也称为引导链)。天然产生的标准miRNA在本文中被定义为具有反义序列,因为它与天然存在的靶标的正义序列互补。由此得出结论:在双链模拟物中,如本发明使用的优选模拟物中,存在两条链,其中一条称为正义链,而其中一条称为反义链。反义链可以具有与miRNA或miRNA前体或isomiR相同的序列,或者可以具有与其片段相同的序列,或者包含相同序列,或者包含与其片段相同的序列。正义链至少部分与反义链反向互补,以允许形成双链模拟物。正义链本身并不一定具有生物活性,其重要功能之一是稳定反义链或防止其降解或促进其递送。成熟miRNA的正义链的一个例子是SEQ ID NO:131。isomiR的正义链的例子为SEQ ID NO:196或197。

[0028] miRNA-193a优选的模拟物具有正义链和反义链,其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:22的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸,并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:56、121、122或219,优选SEQ ID NO:56,更优选SEQ ID NO:219具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同性,并且其中正义链优选与SEQ ID NO:131、196、197、206或218,更优选SEQ ID NO:218具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同性,并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0029] 在优选实施方式中,反义链包含至少一个修饰的核苷,其优选选自下组:桥接核酸核苷,如锁核酸(LNA)核苷;2'-O-烷基核苷,如2'-O-甲基核苷,2'-氟核苷和2'-叠氮核苷,优选2'-O-烷基核苷,如2'-O-甲基核苷。优选这样的至少一个修饰核苷取代第一个或最后一个RNA核苷,或取代第二个或倒数第二个RNA核苷。在优选实施方式中,至少两个修饰的核苷取代前两个或最后两个RNA核苷。更优选地,同时取代第一和最后一个RNA核苷,甚至更优选地同时取代前两个和最后两个。应理解取代修饰的核苷与其取代的核苷具有相同的配对能力,优选具有相同的核碱基。优选反义链不包含前两个或最后两个RNA核苷之外的修饰核苷。在优选实施方式中,反义链的最后一个碱基是DNA核苷;更优选地,反义链的最后两个碱基是DNA核苷。优选当反义链与正义链形成配对时,反义链的最后一个或两个残基形成突出端;更优选反义链的最后两个残基形成这样的突出端。优选反义链的意义不包括位于最后两个核苷外侧或突出端外侧的DNA核苷。优选正义链仅包含RNA核苷。

[0030] 在优选实施方式中，正义链包含至少一个修饰的核苷，其优选选自下组：桥接核酸核苷，如锁核酸(LNA)核苷；2'-O-烷基核苷，如2'-O-甲基核苷，2'-氟核苷和2'-叠氮核苷，优选2'-O-烷基核苷，如2'-O-甲基核苷。优选这样的至少一个修饰核苷取代第一个或最后一个RNA核苷，或取代第二个或倒数第二个RNA核苷。在优选实施方式中，至少两个修饰的核苷取代前两个或最后两个RNA核苷。更优选地，同时取代第一和最后一个RNA核苷，甚至更优选地同时取代前两个和最后两个。应理解取代修饰的核苷与其取代的核苷具有相同的配对能力，优选具有相同的核碱基。优选正义链不包含前两个或最后两个RNA核苷之外的修饰核苷。在优选实施方式中，正义链的3'引发端延伸一个DNA核苷；更优选地，正义链的最后两个碱基是DNA核苷，甚至更优选DNA核苷是脱氧胸苷。优选当正义链与反义链形成配对时，正义链的最后一个或两个残基形成突出端；更优选正义链的最后两个残基形成这样的突出端。优选正义链不包括位于最后两个核苷外侧或突出端外侧的DNA核苷。在特别优选的实施方式中，模拟物包括仅包含RNA核苷的反义链和包含如上所述修饰的正义链。

[0031] 优选地，正义链和反义链不完全重叠，在其3'端处具有1、2、3或4个额外的碱基，优选在其3'端处具有2个额外的碱基，从而形成粘性末端。因此在相应的反义链中，3′端的一个、两个、三个或四个碱基优选不具有正义链中反向互补碱基，也形成粘性末端；更优选正义链的前两个碱基形成粘性末端，在反义链中不具有互补碱基。正义链不一定具有生物活性，它主要用于增加反义链的稳定性。模拟物的正义/反义配对的优选序列例子是作为正义链的SEQ ID NO:206和218，更优选作为正义链的SEQ ID NO:218，以及作为反义链的SEQ ID NO:219。优选配对是SEQ ID NO:206或218以及SEQ ID NO:219，更优选SEQ ID NO:218和SEQ ID NO:219。

[0032] 在优选实施方式中，模拟物是包含正义链和反义链的双链寡核苷酸，其中两条链的长度为15-30个核苷酸，优选17-27个核苷酸，其中所述反义链与序列SEQ ID NO:56、121或122中任一项具有70,75,80,85,90,95,96,97,98,99或100％的序列相同性，其中所述正义链任选地与SEQ ID NO:131、196或197，优选131或196中任一项具有70,75,80,85,90,95,96,97,98,99或100％序列相同性，其中所述正义链和反义链优选可以退火以形成所述双链寡核苷酸，其中任选地，所述寡核苷酸的一个或两个末端是粘性末端，所述粘性末端具有1、2、3或4个(优选2个)核苷酸的重叠，其中所述正义链任选地包含化学修饰的核苷酸。优选双链模拟物的两条链具有相同的长度，或有一个、两个、三个、四个、五个或六个核苷酸的差异的长度。

[0033] 在本申请的全文内，除了另外指明，miRNA也可以称为miRNA分子，miR，isomiR，或模拟物，或其来源或前体。可以将本文所述各序列表示为本申请文本中所用的SEQ ID NO或序列表中相应的SEQ ID NO。本申请中所述SEQ ID NO可以指所述miRNA，isomiR，模拟物或其来源诸如前体的碱基序列。对于所有SEQ ID NO，本领域技术人员知晓一些碱基可以互换。例如，每个T都可以独立用U代替，反之亦然。例如，为成熟miRNA提供的RNA序列可以使用DNA核苷酸而不是RNA核苷酸合成为DNA寡核苷酸。在这种情况下，可以使用胸腺嘧啶碱基代替尿嘧啶碱基。或者，可以使用脱氧核糖支架上的胸腺嘧啶碱基。本领域技术人员知道碱基配对行为比确切序列更重要，并且T和U通常可以互换。因此，模拟物可以是DNA或RNA分子，或者可以是如本文后续所定义的进一步修饰的寡核苷酸。

[0034] 在本发明的上下文中，miRNA分子或模拟物或isomiR可以是合成的或天然的或重

组的或成熟的或成熟miRNA或人miRNA的部分或源自人miRNA，如关于通用定义的部分所进一步定义。人miRNA分子是在人细胞、组织、器官或体液中发现的miRNA分子(即内源性人miRNA分子)。人miRNA分子也可以是通过取代、删除和/或添加核苷酸从内源性人miRNA分子衍生的人miRNA分子。miRNA分子或模拟物或isomiR可以是单链或双链RNA分子。

[0035] 优选地，miRNA分子或其模拟物或isomiR的长度为6-30个核苷酸，优选长度为12-30个核苷酸，优选长度为15-28个核苷酸，更优选所述分子的长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0036] 在优选实施方式中，miRNA分子或模拟物或isomiR包含存在于所述miRNA分子或其模拟物或isomiR的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸(SEQ ID NO:17-50)。优选在本实施方式中，miRNA分子或模拟物或isomiR的长度为6至30个核苷酸，且更优选地包含存在于所述miRNA分子或模拟物或isomiR的种子序列中7个核苷酸中的至少6个。甚至更优选地是，miRNA分子或模拟物或isomiR的长度为15-28个核苷酸并且更优选包含存在于种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，甚至更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸的miRNA分子。

[0037] 在上下文中，包含存在于种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸旨在指与种子序列在最多一个位置不相同的7个核苷酸的连续串。或者，这可能是指6个核苷酸的连续延伸，仅通过省略一个核苷酸而不同于种子序列。在整篇申请中，更优选的miRNA分子、isomiR、模拟物或其前体包含存在于所述种子序列7个核苷酸中的所有7个，或者换言之，与所述种子序列具有100％序列相同性。优选当包含在miRNA、isomiR或模拟物中时，种子序列从核苷酸编号1、2或3开始，并在核苷酸编号7、8、9、10或11结束；最优选这样的种子序列从核苷酸2开始，在核苷酸8结束。

[0038] 根据本发明使用的miRNA-193a可与选自miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157和miRNA-7的组中的另一miRNA或其isomiR或其模拟物组合。

[0039] 优选的miRNA-323是miRNA-323-5p分子，isomiR或其模拟物，并包含存在于SEQ ID NO:17或24-28的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0040] miRNA-323优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:17或24-28的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:51、58-68或209具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:126、133-143、201或208具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0041] 优选的miRNA-342是miRNA-342-5p分子，isomiR或其模拟物，并包含存在于SEQ ID NO:18或29-42的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、

9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0042] miRNA-342优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:18或29-42的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:52、69-113或211具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:127、144-188、202或210具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0043] 优选的miRNA-520f是miRNA-520f-3p分子，isomiR或其模拟物，并包含存在于SEQ ID NO:19或43-44的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0044] miRNA-520f优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:19或43-44的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:53、114、115或213具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:128、189、190、203或212具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0045] 另一优选的miRNA-520f是miRNA-520f-3p-i3分子或其模拟物，包含存在于SEQ ID NO:20的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0046] miRNA-520f-3p-i3优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于SEQ ID NO:20的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:54或215具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:129、204或214具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0047] 优选的miRNA-3157是miRNA-3157-5p分子，isomiR或其模拟物，并包含存在于SEQ ID NO:21或45-48的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0048] miRNA-3157优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于SEQ

ID NO:21或45-48的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:55、116-120或217具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:130、191-195、205或216具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0049] 优选的miRNA-7是miRNA-7-5p分子，isomiR或其模拟物，并包含存在于种子序列SEQ ID NO:23或50的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且更优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0050] miRNA-7优选的模拟物具有正义链和反义链，其中所述反义链包含存在于

[0051] SEQ ID NO:23或50的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸并且其中所述反义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，并且其中所述反义链优选与SEQ ID NO:57、123-125或221具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中正义链优选与SEQ ID NO:132、198-200、207或220具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，并且其中所述正义链优选长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸。

[0052] 优选地，miRNA分子，isomiR或其模拟物长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多个核苷酸，包含存在于SEQ ID NO:17-50中任一项的给定种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且与SEQ ID NO:51-125中任一项的完整成熟序列具有至少70％相同性。优选地，相同性是至少75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％。

[0053] 或者优选地，miRNA分子，isomiR或其模拟物长度为不超过6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸，包含存在于SEQ ID NO:17-50中任一项的给定种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，并且与SEQ ID NO:51-125中任一项的完整成熟序列具有至少70％相同性。优选地，相同性是至少75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％。

[0054] 在另一优选实施方式中，miRNA分子的isomiR与SEQ ID NO:58-125中任一项的完整isomiR序列具有至少70％相同性。优选地，相同性是至少75％、80％、85％、90％、95％或更高。优选在本实施方式中，miRNA分子或其模拟物的isomiR具有至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个核苷酸或更多的长度。

[0055] 因此，优选的miRNA-323分子，isomiR或其模拟物是miRNA-323-5p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:17、24-28表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:51、58-68具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多

个核苷酸。

[0056] 因此，优选的miRNA-323分子，isomiR或其模拟物是miRNA-323-5p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:17、24-28表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:51、58-68具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0057] 因此，优选的miRNA-342分子，isomiR或其模拟物是miRNA-342-5p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:18、29-42表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:52、69-113具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0058] 因此，优选的miRNA-520f分子，isomiR或其模拟物是miRNA-520f-3p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:19、43-44表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:53、114-115具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。另一优选的miRNA 520f分子，isomiR或其模拟物是miRNA-520f-3p-i3分子或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:20表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:54具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0059] 因此，优选的miRNA-3157分子，isomiR或其模拟物是miRNA-3157-5p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:21、45-48表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:55、116-120具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0060] 因此，优选的miRNA-193a分子，isomiR或其模拟物是miRNA-193a-3p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:22表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:56、121-122具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0061] 因此，优选的miRNA-7分子，isomiR或其模拟物是miRNA-7-5p分子，isomiR或其模拟物并包含存在于以SEQ ID NO:23或50表示的种子序列的7个核苷酸中的至少6个核苷酸，和/或与SEQ ID NO:57、123-125具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和/或长度为至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40个核苷酸或更多个核苷酸。

[0062] 另一优选的miRNA分子，isomiR或其模拟物与SEQ ID NO:17-50中任一项的种子序列，或与SEQ ID NO:51-57中任一项的成熟序列，或与SEQ ID NO:1-16中任一项(优选SEQ ID NO:1-8中任一项)的前体序列，或与SEQ ID NO:9-16中任一项的编码RNA前体的DNA，或与SEQ ID NO:58-125中任一项的isomiR序列具有至少60％相同性。相同性可以是至少65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、99％或100％。优选在给定SEQ ID NO中所示的完整SEQ ID NO评估相同性。然而，也可以在给定SEQ ID NO的部分评估相同性。部分可指至少50％、至少60％、70％、80％、90％或100％的SEQ ID NO长度。

[0063] 取决于成熟过程，前体序列可以产生超过一种isomiR序列——参见例如miRNA-323(成熟序列SEQ ID NO:51)，其中在某种组织中已经鉴定了多种isomiR(SEQ ID NO:58-68)。miRNA分子的isomiR来自同一前体，相反，一个前体可以产生多个miRNA分子，其中一个被称为经典miRNA(如miRNA-323-5p，SEQ ID NO:51)，其他被称为isomiR(如SEQ ID NO:58-68代表的寡核苷酸)。可以说经典miRNA和其isomiR之间的差异仅在于其普遍性——通常，最普遍的分子称为经典miRNA，而其他是isomiR。取决于类型，环境，在其生命周期的位置，或细胞的病理状态，各种isomiR或miRNA可以不同水平表达；群组或性别之间的表达甚至可以不同(Loher等，Oncotarget(2014)DOI:10.18632/oncotarget.2405)。

[0064] miRNA分子或模拟物或其来源，或miRNA或isomiR的模拟物中正义链或反义链的核苷酸的化学结构可以经修饰以增加稳定性，结合亲和力和/或特异性。所述正义链或反义链可以包含RNA分子或优选经修饰的RNA分子或由其组成。优选经修饰的RNA分子包含经修饰的糖。这类修饰的一个例子是在核酸上引入2'-O-甲基或2'-O-甲氧基乙基或2'氟化物基团，以提高核酸酶抗性和与RNA的结合亲和力。这类修饰的另一个实例是引入连接核酸2'-O原子和4'-C原子的亚甲基桥以锁定构象(锁核酸(LNA))以改善对互补单链RNA的亲和力。第三个例子是引入硫代磷酸酯基团作为RNA链中核酸之间的接头，以提高抗核酸酶攻击的稳定性。第四种修饰是在分子3'端偶联亲脂部分例如胆固醇，以提高稳定性和细胞递送。

[0065] 在一个优选实施方式中，模拟物正义链的前两个碱基具有经修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰。在一个优选实施方式中，模拟物正义链的后四个碱基的前两个碱基具有经修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰。在一个优选实施方式中，模拟物正义链的前两个碱基和后四个碱基的前两个碱基具有经修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰。在一个优选实施方式中，模拟物正义链的后两个碱基具有经修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰。在一个优选实施方式中，模拟物正义链的前两个和后两个碱基具有经修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰。在优选实施方式中，模拟物正义链的最后两个碱基是DNA碱基。在优选实施方式中，模拟物正义链的前两个碱基和最后四个碱基中的前两个碱基具有修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰，并且所述正义链的最后两个碱基是DNA碱基。在优选实施方式中，模拟物正义链的前两个碱基具有修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰，并且所述正义链的最后两个碱基是DNA碱基。在优选实施方式中，模拟物正义链最后四个碱基的前两个具有修饰的糖，优选2'-O-甲基修饰，并且所述正义链的最后两个碱基是DNA碱基。

[0066] miRNA分子的来源或模拟物或isomiR的来源可以是任何分子，其能够诱导产生如本文所示的miRNA分子或模拟物或isomiR，并且其优选包含发夹样结构和/或双链核酸分

子。发夹样结构的存在可以使用RNAshapes程序(Steffen P.等2006)评估,使用80、100和120nt或更大的滑动窗(sliding window)。发夹样结构通常存在于miRNA分子的天然或内源性来源,然而双链核酸分子通常存在于miRNA分子或isomiR或其模拟物的重组或合成来源。

[0067] miRNA分子或模拟物或isomiR的来源可以是单链,双链RNA或部分双链的RNA或者可以包含三种链,其实例述于WO2008/10558。如本文所用,部分双链指的是双链结构,也包括5'和/或3'末端的单链结构。当miRNA分子的每条链长度不相同时,就可能发生这种情况。一般而言,此类部分双链miRNA分子可具有小于75%的双链结构和大于25%的单链结构,或小于50%的双链结构和大于50%的单链结构,或更优选小于25%、20%或15%的双链结构和大于75%、80%,85%的单链结构。

[0068] 或者,miRNA分子或其模拟物或isomiR的来源是DNA分子,所述DNA分子编码miRNA分子或其模拟物或isomiR的前体。在这种情况下,优选DNA分子是SEQ ID NO:9-16。对于根据本发明使用的miRNA,优选SEQ ID NO:13。本发明包含编码miRNA分子前体的DNA分子的用途,该miRNA分子与所述SEQ ID NO:13具有至少70%的相同性。优选地,相同性是至少75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%。优选地,在该实施方式中,DNA分子的长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个,并且与SEQ ID NO:13的DNA序列具有至少70%相同性。

[0069] 当使用如下定义的一种分析将所述来源引入细胞时,优选获得给定miRNA分子或模拟物或isomiR生产的诱导。本发明所包含的细胞如后文定义。

[0070] miRNA分子或其模拟物或isomiR的优选来源是其前体,更优选编码所述miRNA分子或其模拟物或isomiR的核酸。优选的前体是天然存在的前体。前体可以是合成或重组前体。合成或重组前体可以是能够表达天然存在的前体的载体。在优选实施方式中,该方面提供根据本发明使用的miRNA,其中miRNA的来源是miRNA的前体,并且是长度至少为50个核苷酸的核酸。在优选实施方式中,提供了根据本发明使用的miRNA-193a或其来源,其中所述miRNA与SEQ ID NO:56、121或122中任一具有至少70%的序列相同性,和/或其中所述miRNA的长度为15-30个核苷酸,和/或其中所述miRNA来源是所述miRNA的前体,并且与SEQ ID NO:5或13中任一具有至少70%的序列相同性。更优选地,根据本发明使用的miRNA-193a与SEQ ID NO:56、121或122中任一具有至少70%的序列相同性,并且长度为15-30个核苷酸;更优选地,所述miRNA-193a的来源是所述miRNA-193a的前体,并且与SEQ ID NO:5或13中任一具有至少70%的序列相同性。

[0071] 给定miRNA分子的优选前体具有通过SEQ ID NO:1-16中任一项表示的序列。本发明涵盖与所述序列具有至少70%相同性的miRNA分子或其isomiR或模拟物的前体的用途。优选地,相同性是至少75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%。优选地,在该实施方式中,DNA分子的长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个,并且与通过SEQ ID NO:1-16中任一项表示的序列具有至少70%相同性。优选地,在该实施方式中,前体包含种子序列,其与选自SEQ ID NO:17-50所表示的组的种子序列共享7个核苷酸中的至少6个核苷酸。更优选地,前体包含选自SEQ ID NO:17-50所表示的组的种子序列。给定miRNA分子的更优选前体具有通过SEQ ID NO:1-8中任一项表示的序列。本发明涵盖与所述序列具有至少70%相同性的miRNA分子或其isomiR或模拟物的前体的用途。优选地,相同性是至少75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、

99％或100％。优选地，在该实施方式中，DNA分子的长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个，并且与通过SEQ ID NO:1-8中任一项表示的序列具有至少70％相同性。优选地，在该实施方式中，前体包含种子序列，其与选自SEQ ID NO:17-50所表示的组的种子序列共享7个核苷酸中的至少6个核苷酸。更优选地，前体包含选自SEQ ID NO:17-50所表示的组的种子序列。

[0072] 因此，miRNA-323分子的优选来源与SEQ ID NO:1或9，优选SEQ ID NO:1具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:17或24-28中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-323分子和miRNA-323isomiR的前体。

[0073] 因此，miRNA-342分子的优选来源与SEQ ID NO:2或10，优选SEQ ID NO:2具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:18或29-42中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-342分子和miRNA-342isomiR的前体。

[0074] 因此，miRNA-520f分子的优选来源与SEQ ID NO:3或11，优选SEQ ID NO:3具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:19、20、43或44中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-520f分子和miRNA-520f isomiR如miRNA-520f-3p-i3的前体。

[0075] 因此，miRNA-3157分子的优选来源与SEQ ID NO:4或12，优选SEQ ID NO:4具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:21或45-48中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-3157分子和miRNA-3157isomiR的前体。

[0076] 因此，miRNA-193a分子的优选来源与SEQ ID NO:5或13，优选SEQ ID NO:5具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:22中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-193a分子和miRNA-193a isomiR的前体。

[0077] 因此，miRNA-7分子的优选来源与SEQ ID NO:6-8或14-16，优选SEQ ID NO:6-8具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％相同性，和任选地，长度为至少50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400个核苷酸或更多个核苷酸，和任选地，包含种子序列，其共享SEQ ID NO:23或50中任一项的7个核苷酸中的至少6个核苷酸。这类来源是miRNA-7分子和miRNA-7isomiR的前体。

[0078] 在该上下文中，指出的是给定的成熟miRNA分子的几种前体可能导致相同的miRNA分子。例如，miRNA-7可能源自前体miRNA-7-1或miRNA-7-2或

[0079] miRNA-7-3(优选分别表示为SEQ ID NO:6、8或8)。也在该上下文中，指出的是给定

的成熟miRNA分子的几种isomir可能导致具有相同种子序列的miRNA分子。例如，成熟miRNA-323-5p(SEQ ID NO:51)以及至少具有SEQ ID NO:58或59的isomir全部共享相同的种子序列(优选表示为SEQ ID NO:17)。

[0080] 优选来源或前体已在本文他处定义。优选的来源包括或包含表达构建体，其包含核酸，即编码所述miRNA的所述前体的DNA，更优选地，所述表达构建体是选自下述的病毒基因治疗载体：基于腺病毒、腺相关病毒(AAV)、疱疹病毒，痘病毒和逆转录病毒的基因治疗载体。优选病毒基因治疗载体是AAV或慢病毒载体。其他优选载体是溶瘤病毒载体。这些载体如下文进一步描述。或者，来源可以是合成miRNA分子或化学模拟物，如关于通用定义的部分所进一步定义。

[0081] 与PTEN缺陷相关的疾病

[0082] 本发明的用途是用于治疗与PTEN缺陷相关的病症。这种病症或疾病在本文中称为PTEN缺陷病症。本发明提供了miRNA-193a的这种新医药用途。该用途也可以是该组合物或miRNA在制药中的用途。组合物将在后面一节中定义。治疗优选指预防、改善、恢复、治愈和/或延迟病症。当PTEN缺陷病症为PTEN缺陷型肿瘤时，优选的治疗可获得抗肿瘤效果。

[0083] 本文所使用的术语“治疗”及其衍生词是指治疗性疗法。对于特定病症，治疗指：(1)改善该病症或该病症的一个或多个生物学表现；(2)干扰(a)导致或引起该病症的生物级联中的一个或多个点，或(b)该病症的一个或多个生物表现；(3)缓解与该病症相关的一个或多个症状、效应或副作用，或缓解与该病症或其治疗相关的一个或多个症状、效应或副作用；(4)减缓该病症的进展或该病症的一个或多个生物表现和/或(5)通过在一段时间内消除或减少(优选至不可检测的水平)该疾病的一个或多个生物表现来治愈该病症或该病症的一个或多个生物表现，治愈被认为是一种在缓解期内，不进行额外治疗而表现缓解的状态。本领域技术人员将理解持续时间被认为是特定疾病或病症缓解的时间。预防性治疗也在考虑之中。本领域技术人员将理解“预防”并不总是一个绝对的术语。在医学中，“预防”被理解为预防性给药，以显著降低疾病或其生物学表现的可能性或严重性，或延迟此类疾病或其生物学表现的发生。例如，当对象被认为有患癌症的高风险时，例如当对象有严重癌症家族史时，或当对象接触致癌物时，或当患者被诊断为PTEN缺陷时，预防性治疗是合适的。

[0084] T细胞介导的免疫疗法是很有前途的癌症疗法。然而，许多患者仍然对这些疗法没有反应。人们对免疫抗性的分子决定因素知之甚少。在黑色素瘤临床前模型中，肿瘤细胞中PTEN的缺失抑制T细胞介导的肿瘤杀伤，并减少T细胞向肿瘤的转运。在患者(例如对象)中，PTEN缺失与肿瘤部位T细胞浸润减少，切除的肿瘤中T细胞成功扩增的可能性降低以及PD-1抑制剂治疗的不良结果相关。PTEN在肿瘤细胞中的缺失提高免疫抑制细胞因子的表达，导致肿瘤中T细胞浸润减少，并抑制了自噬，从而减少了T细胞介导的细胞死亡。用选择性RI3Kb(PI3Kb)抑制剂治疗可提高鼠模型中抗PD-1和抗CTLA-4抗体的效力。这些发现表明PTEN缺失促进免疫抗性，并支持探索免疫治疗和PI3K-AKT途径抑制剂组合的理论基础。见Peng等人，Cancer Discovery 6:202-216(2016)。

[0085] PI3K途径通过调节包括增殖和存活在内的几个关键细胞过程在癌症中发挥关键作用。在癌症中激活该途径的最常见方式之一是肿瘤抑制剂PTEN的表达丧失，PTEN是一种抑制PI3K信号转导活性的脂质磷酸酶。PTEN的缺失与多种肿瘤类型中PI3K-AKT途径的活化

增加有关。PTEN的缺失在癌症中并不普遍——例如，达30％的黑色素瘤会发生PTEN缺失。

[0086] 如本文所用，“PTEN缺陷的”或“PTEN缺陷性”优选指由PTEN的肿瘤抑制功能缺陷，例如，PTEN肿瘤抑制剂表达缺失导致或加剧的病症。这种缺陷优选包括PTEN基因突变、与PTEN野生型相比PTEN蛋白减少或不存在，或导致PTEN功能抑制的其他基因突变或不存在。更优选地包括因缺失、突变或通过表观遗传学改变而丧失的PTEN活性或表达。PTEN的调节存在多种机制，包括转录、mRNA稳定性、miRNA靶向性、翻译和蛋白质稳定性。在PTEN缺陷的子宫内膜、胃、肺、甲状腺、乳腺和卵巢肿瘤以及胶质母细胞瘤中，PTEN因启动子甲基化而转录沉默。在一些散发性肿瘤中发现导致PTEN功能丧失或水平降低的突变，以及PTEN缺失或改变。见Aguissa-Toure等人，Cellular and Molecular Life Sciences 69:1475-1491(2012)。本领域技术人员知道如何确定癌症等疾病是否是PTEN缺陷的。PTEN缺陷可通过Q-PCR或ELISA或免疫组织化学等方法确定。人PTEN-qPCR引物对是市售的，例如来自Sino Biological和Genecopoeia。PTEN(人)ELISA试剂盒可购自例如BioVision和Abeam。例如，Sakr等人，Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.18:371-374(2010)提供了免疫组织化学法。PTEN抗体可购自例如Abeam和Sino Biological。作为参考，人PTEN mRNA序列为NCBI登录号NM_000314.4;蛋白质序列为NCBI登录号AAH05821.1。

[0087] 本领域已知PTEN缺陷病况，如上文所述，可使用常规试验确定病症的PTEN缺陷性。PTEN缺陷型变体存在的病症例子包括癌症、自闭症、大头畸形、良性肿瘤和非癌性肿瘤。存在PTEN缺陷型变体的优选病症是癌症、良性肿瘤和非癌性肿瘤，它们在本文中统称为PTEN缺陷型肿瘤。非癌性肿瘤的例子包括错构瘤，如Bannayan-Zonana综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征、普罗秋斯综合征、普罗秋斯样综合征、考登氏病、PTEN错构瘤肿瘤综合征(PHTS)和Lhermitte-Duclos病。最优选的PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型癌症。

[0088] 优选PTEN缺陷型病症是肿瘤，换言之，本发明的优选用途是治疗PTEN缺陷型肿瘤，更优选PTEN缺陷型癌。一般而言，如本文所用，对癌症治疗指PTEN缺陷型癌症的治疗。除非另有说明，否则优选在治疗前和至少一周、两周、三周、四周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月或更多时间之后评估或检测经治疗对象中的抗肿瘤作用。抗肿瘤作用优选在对象中鉴定为：

[0089] -抑制肿瘤细胞的增殖或肿瘤细胞增殖可检测的减少或肿瘤细胞或黑素细胞细胞活力降低，和/或

[0090] -增加肿瘤细胞的分化能力，和/或

[0091] -肿瘤细胞死亡增加，这等同于肿瘤细胞存活减少，和/或

[0092] -转移和/或肿瘤细胞迁移发生延迟，和/或

[0093] -抑制或预防或延迟肿瘤重量或生长增加，和/或

[0094] -延长患者存活至少一个月，几个月或更长时间(相较于未经治疗或用对照治疗的那些，或者相较于治疗开始时的对象)，和/或

[0095] -肿瘤尺寸或体积的减小。

[0096] 在本发明的上下文中，患者可以存活和可以被认为是无病的。或者，该疾病或病症可能已经停止或延迟或退化。对肿瘤细胞增殖的抑制可能至少为20％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。可以使用已知的技术来评估细胞增殖。肿瘤细胞或黑素细胞的细胞活力降低可以是至少20％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或

更多的降低。这种降低可在用给定的miRNA分子、等效物或其来源转染4天后进行评估。可通过MTS实验等已知技术评估细胞活力。

[0097] 肿瘤或癌症的治疗可以是减少肿瘤体积或降低肿瘤细胞活力。肿瘤体积的减少可以用卡尺来评估。肿瘤体积或细胞活力或存活率的降低可以是至少降低至少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更高。肿瘤细胞中凋亡的诱导或肿瘤细胞死亡的诱导可以是至少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更高。可以使用本领域技术人员已知的技术来评估肿瘤细胞活力或存活或死亡。可使用常规成像法(如MRI、CT或PET及其衍生物)或活检来评估肿瘤细胞活力和死亡。可通过在几个时间点对病灶的扩展进行视检来评估肿瘤细胞活力。至少一次观察到病灶减少10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更高被认为是肿瘤细胞活力下降。

[0098] 肿瘤细胞增殖的抑制可以是至少1％、5％、10％、15％、20％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更高。可以使用已知技术作为标准增殖试验来评估细胞增殖。这种增殖试验可以使用Cell Titer Blue(Promega)等活性染料。这包括由代谢酶转化为荧光分子的底物分子。然后,荧光的水平反映了存活的代谢活性细胞的数量。或者,这种增殖试验可以确定有丝分裂指数。有丝分裂指数基于相对于肿瘤细胞总数,处于增殖阶段的肿瘤细胞数量。增殖细胞的标记可通过使用抗体Ki-67和免疫组织化学染色进行。当有丝分裂指数降低至少20％、至少30％、至少50％或更多时,可以观测到肿瘤细胞增殖的抑制(如Kearsley J.H.,等,1990,PMID:2372483中所述)。

[0099] 延迟转移和/或肿瘤细胞迁移的发生可以是至少一周、一个月、几个月,一年或更长时间的延迟。转移的存在可通过MRI、CT或超声成像或允许检测循环肿瘤细胞(CTC)的技术进行评估。后一种测试的例子是CellSearch CTC测试(Veridex),一种基于EpCam的外周血CTC磁性分选。

[0100] 在某些实施方式中,肿瘤重量抑制或降低或肿瘤生长延迟或肿瘤生长抑制可为至少1％、5％、10％、15％、20％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更高。可以使用本领域技术人员已知的技术来评估肿瘤重量或体积肿瘤生长。通过使用葡萄糖类似物2-[$^{18}$F]-氟-2-脱氧-D-葡萄糖(FDG-PET)或[$^{18}$F]-3'-氟-3'-脱氧-L-胸苷PET通过正电子发射断层扫描测量葡萄糖利用的变化,可在体内评估肿瘤生长检测或肿瘤细胞增殖检测。一种离体替代方法可以是用Ki67对肿瘤活检进行染色。肿瘤细胞分化能力的增加可使用特定的分化标志物,和跟踪在治疗的细胞上此类标志物的存在进行评估。优选标志物或参数为p16、Trp-1和PLZF、c-Kit、MITF、酪氨酸酶和黑色素。这可以通过RT-PCR、蛋白质印迹或免疫组织化学来完成。分化能力的增加在进行至少一周的治疗后可能至少是使用任何已识别的技术可检测到的增加。优选,增加为1％、5％、10％、15％、20％、25％或更多,这意味着给定样本中的分化细胞数量将相应增加。在某些实施方式中,肿瘤生长可以延迟至少一周、一个月、两个月或更长时间。在某个实施方式中,转移的发生被延迟至少一周,两周,三周,四周,一个月,两个月,三个月,四个月,五个月,六个月或更长时间。

[0101] 在优选实施方式中,PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型肉瘤、脑癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌、肾癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、错构瘤、造血和淋巴系统恶性肿瘤,或前列腺癌。在其它更优选的实施方式中,PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型肉瘤、脑癌、

头颈癌、乳腺癌、肺癌、肾癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、错构瘤、造血和淋巴系统恶性肿瘤，或前列腺癌。在其他更优选的实施方式中，PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型肉瘤、脑癌、头颈癌、卵巢癌、甲状腺癌或错构瘤。在其他更优选的实施方式中，PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型肺癌(优选非小细胞肺癌)、肝癌(优选肝细胞癌)、乳腺癌(优选三阴性乳腺癌)和黑色素瘤(优选具有活化性BRAF突变的黑色素瘤)。在其他更优选的实施方式中，PTEN缺陷型肿瘤是PTEN缺陷型肺癌(优选非小细胞肺癌)、肝癌(优选肝细胞癌)或乳腺癌(优选三阴性乳腺癌)。

[0102] 适合根据本发明治疗的癌症的其它例子包括但不限于头颈癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌和前列腺癌的原发和转移形式。优选癌症选自：脑癌(胶质瘤)、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登氏病、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、威尔姆氏瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、淋巴细胞性T细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、AML、慢性中性粒细胞白血病、急性淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤巨核细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴母细胞T细胞淋巴瘤、布吉特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外阴癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、GIST(胃肠道间质瘤)和睾丸癌。优选错构瘤包括Bannayan-Zonana综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征、普罗秋斯综合征、普罗秋斯样综合征、考登氏病、PTEN错构瘤肿瘤综合征(PHTS)和Lhermitte-Duclos病。

[0103] 此外，要治疗的癌症(PTEN缺陷时)包括巴雷特腺癌；胆道癌(billiary tract carcinoma)；乳腺癌；宫颈癌；胆管癌(cholangiocarcinoma)；中枢神经系统肿瘤，包括原发性CNS肿瘤，如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤(如多形性胶质母细胞瘤)和脑膜图细胞瘤，以及继发性CNS肿瘤(即起源于中枢神经系统以外的肿瘤向中枢神经系统转移)；结直肠癌包括大肠结肠癌；胃癌；头颈部癌，包括头颈部鳞状细胞癌；血液系统癌包括白血病和淋巴瘤，如急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病(AML)、骨髓增生异常综合征、慢性髓细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、巨核细胞白血病、多发性骨髓瘤和红白血病；肝细胞癌；肺癌包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌；卵巢癌；子宫内膜癌；胰腺癌；垂体腺瘤；前列腺癌；肾癌；肉瘤；皮肤癌，包括黑色素瘤；和甲状腺癌。

[0104] 在优选实施方式中，癌症选自下组：脑癌(胶质瘤)、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登氏病、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤和甲状腺癌。在其它优选实施方式中，癌症选自下组：卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌。在其他优选实施方式中，癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、膀胱癌或转移性激素抗拒性前列腺癌。在其他优选实施方式中，癌症为乳腺癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、前列腺癌或黑色素瘤。在其他优选实施方式中，癌症为乳腺癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、子宫内膜癌或前列腺癌。

[0105] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性癌症，例如索拉非尼抗性的癌症。

[0106] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗恶性上皮肿瘤。更优选的是，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性癌，例如索拉非尼抗性恶性上皮肿瘤。

[0107] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗肝细胞癌(HCC)。更优选地，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性HCC，如对受体酪氨酸激酶抑制剂如VEGF受体抑制剂具有抗性的肝细胞癌(HCC)，所述抑制剂为例如阿西替尼(axitinib)，西地尼布(cediranib)，乐伐替尼(lenvatinib)，尼达尼布(nintedanib)，帕唑帕尼(pazopanib)，雷戈非尼(regorafenib)，司马沙尼(semaxanib)，索拉非尼(sorafenib)，舒尼替尼(sunitinib)，替沃扎尼(tivozanib)，托西尼布(toceranib)或凡德他尼(vandetanib)，优选索拉非尼。

[0108] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。更优选地，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性NSCLC，如对基于铂的细胞周期非特异性抗肿瘤剂(例如，卡铂，顺铂，双环铂，奈达铂，奥沙利铂或赛特铂，优选顺铂或卡铂)具有抗性，或对紫杉烷(例如，卡巴他赛，多西他赛，拉罗他赛，奥他他赛，紫杉醇或替塞他赛，优选紫杉醇或多西他赛，更优选紫杉醇)具有抗性，或对基于嘧啶的抗代谢物(例如，氟尿嘧啶，卡培他滨，多西氟尿啶，喃氟啶，卡莫氟，氟尿苷，阿糖胞苷，吉西他滨，阿扎胞苷或地西他滨，优选吉西他滨)具有抗性，或对长春花碱生物碱(例如，长春花碱，长春新碱，长春氟宁，长春地辛或长春瑞滨，优选长春瑞滨)具有抗性，或对叶酸抗代谢物(氨基蝶呤，甲氨蝶呤，培美曲塞，普拉曲沙或雷替曲塞，优选培美曲塞)具有抗性的NSCLC。

[0109] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗三阴性乳腺癌(TNBC)。更优选地，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性TNBC，如对蒽环霉素(anthracyclin)具有抗性的TNBC，例如，对阿柔比星(aclarubicin)、道诺霉素(daunorubicin)，多柔比星(doxorubicin)，表柔比星(epirubicin)，伊达比星(idarubicin)，氨柔比星(amrubicin)，吡柔比星(pirarubicin)，戊柔比星(valrubicin)或佐柔比星(zorubicin)，优选多柔比星具有抗性的TNBC。

[0110] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗黑色素瘤。更优选地，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性黑素瘤，诸如对非经典细胞周期非特异性抗肿瘤剂(例如，甲基苄肼，达卡巴嗪，替莫唑胺，六甲蜜胺(altretamine)，二溴甘露醇(mitobronitol)或哌泊溴烷(pipobroman)，优选达卡巴嗪或替莫唑胺)具有抗性，或对紫杉烷(例如，卡巴他赛，多西他赛，拉罗他赛，奥他他赛，紫杉醇或替塞他赛，优选紫杉醇，如白蛋白结合的紫杉醇)具有抗性，或对基于铂的细胞周期非特异性抗肿瘤剂(例如，卡铂，顺铂，双环铂，奈达铂，奥沙利铂或赛特铂，优选顺铂或卡铂)具有抗性，或对长春花碱生物碱(例如，长春花碱，长春新碱，长春氟宁，长春地辛或长春瑞滨，优选长春瑞滨)具有抗性的黑素瘤。在其它优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA不用于治疗黑色素瘤。

[0111] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗胰腺癌。更优选地，根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性胰腺癌，如对紫杉烷(例如，卡巴他赛，多西他赛，拉罗他赛，奥他他赛，紫杉醇或替塞他赛，优选紫杉醇，如白蛋白结合的紫杉醇)具有抗性，或对基于嘧啶的抗代谢物(例如，氟尿嘧啶，卡培他滨，多西氟尿啶，喃氟啶，卡莫氟，氟尿苷，阿

糖胞苷,吉西他滨,阿扎胞苷或地西他滨,优选氟尿嘧啶或吉西他滨)具有抗性,或对拓扑异构酶抑制剂(例如,喜树碱,卡斯替康(cositecan),贝洛替康(belotecan),吉马替康(gimatecan),依喜替康(exatecan)伊立替康(irinotecan),勒托替康(lurtotecan),斯拉替康(silatecan),拓扑替康,鲁比替康(rubitecan),优选伊立替康)具有抗性的胰腺癌。

[0112] 在优选实施方式中,根据本发明使用的miRNA用于治疗结肠癌。更优选地,根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性结肠癌,如对基于嘧啶的抗代谢物(例如,氟尿嘧啶,卡培他滨,多西氟尿啶,喃氟啶,卡莫氟,氟尿苷,阿糖胞苷,吉西他滨,阿扎胞苷或地西他滨,优选氟尿嘧啶或吉西他滨)具有抗性,或对拓扑异构酶抑制剂(例如,喜树碱,卡斯替康,贝洛替康,吉马替康,依喜替康伊立替康,勒托替康,斯拉替康,拓扑替康,鲁比替康,优选伊立替康)具有抗性,或对基于铂的细胞周期非特异性抗肿瘤剂(例如,卡铂,顺铂,双环铂,奈达铂,奥沙利铂或赛特铂,优选奥沙利铂)具有抗性,或对三氟尿苷或替普希立(tipiracil)或三氟尿苷和替普希立的组合具有抗性的结肠癌。

[0113] 在优选实施方式中,根据本发明使用的miRNA用于治疗肾细胞癌(RCC)。更优选地,根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性RCC,如对受体酪氨酸激酶抑制剂如VEGF受体抑制剂具有抗性的RCC,所述抑制剂为例如阿西替尼,西地尼布,乐伐替尼,尼达尼布,帕唑帕尼,雷戈非尼,司马沙尼,索拉非尼,舒尼替尼,替沃扎尼,托西尼布或凡德他尼,优选舒尼替尼(suntinib)、索拉非尼或帕唑帕尼,更优选索拉非尼。

[0114] 在优选实施方式中,根据本发明使用的miRNA用于治疗头颈癌(HNSCC)。更优选地,根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性HNSCC,如对紫杉烷(例如,卡巴他赛,多西他赛,拉罗他赛,奥他他赛,紫杉醇或替塞他赛,优选紫杉醇或多西他赛)具有抗性,或对基于嘧啶的抗代谢物(例如,氟尿嘧啶,卡培他滨,多西氟尿啶,喃氟啶,卡莫氟,氟尿苷,阿糖胞苷,吉西他滨,阿扎胞苷或地西他滨,优选氟尿嘧啶)具有抗性,或对叶酸抗代谢物(氨基蝶呤,甲氨蝶呤,培美曲塞,普拉曲沙或雷替曲塞,优选甲氨蝶呤)具有抗性,或对基于铂的细胞周期非特异性抗肿瘤剂(例如,卡铂,顺铂,双环铂,奈达铂,奥沙利铂或赛特铂,优选顺铂)具有抗性,或对蒽环霉素(例如,阿柔比星,道诺霉素,多柔比星,表柔比星,伊达比星,氨柔比星,吡柔比星,戊柔比星或佐柔比星,优选多柔比星)具有抗性,或对插入交联剂(intercalating crosslinking agent)(例如放线菌素(actinomycin),博来霉素(bleomycin),丝裂霉素,普卡霉素(plicamycin),优选博来霉素或丝裂霉素)具有抗性的HNSCC。

[0115] 在优选实施方式中,根据本发明使用的miRNA用于治疗前列腺癌。更优选地,根据本发明使用的miRNA用于治疗化疗抗性前列腺癌,如对紫杉烷(例如,卡巴他赛,多西他赛,拉罗他赛,奥他他赛,紫杉醇或替塞他赛,优选紫杉醇)具有抗性,或对蒽二酮(anthracenedione)(例如,米托蒽醌(mitoxantrone)或匹克生琼(pixantrone),优选米托蒽醌)具有抗性,或对烷基化抗肿瘤剂(例如基于雌激素的烷基化抗肿瘤剂,如艾司莫司汀(alestramustine),阿司莫司汀(atrimustine),赛斯特乙酸(cytestrol acetate),雌二醇(estradiol)苯芥(mustard),雌莫司汀(estramustine),艾莫司汀(estromustine),斯替波萨(stilbostat);或酚斯特(phenestrol),优选雌莫司汀)具有抗性的前列腺癌。

[0116] 在优选实施方式中,根据本发明使用的miRNA用于治疗造血和淋巴恶性肿瘤。更优选地,根据本发明使用的miRNA用于治疗造血和淋巴恶性肿瘤的化疗抗性肿瘤,如对硼替佐

米具有抗性，或对来那度胺(lenalidomide)具有抗性的骨髓瘤，或如对CHOP或利妥昔单抗具有抗性的淋巴瘤，如对环磷酰胺(cyclophosphamide)或蒽环类药物(anthracycline)如羟基道诺霉素(hydroxydaunorubicin)或对oncovin或对泼尼松具有抗性，或如对长春新碱，蒽环类药物如多柔比星，L-天冬酰胺酶，环磷酰胺，甲氨蝶呤，6-巯基嘌呤，苯丁酸氮芥，环磷酰胺，皮质类固醇如强的松或泼尼松龙，氟达拉滨，喷司他丁或克拉屈滨具有抗性的白血病。当发现诸如索拉非尼治疗之类的化疗无效或不如预期或期望的有效时，如本文所述的对诸如索拉非尼耐药癌症之类的化疗耐药癌症的治疗可作为二线治疗。

[0117] 实体瘤通常来源于上皮细胞(即，恶性上皮肿瘤)。对于患者肿瘤样品，包括前列腺癌，已知上皮细胞标志物(例如，E-钙粘蛋白)的缺失和间充质细胞标志物(例如，N-钙粘蛋白和波形蛋白)的获得。癌细胞可以通过这种所谓的上皮-间质转化(EMT)去分化。在EMT过程中，胞间连接被破坏，从而使肿瘤细胞能够迁移并侵入周围组织或通过血管壁。这种表型改变在疾病扩散中起着重要作用，并最终导致疾病进展，这通常与患者预后不良有关。

[0118] E-钙粘蛋白表达的丧失被认为是EMT的分子标志。肿瘤细胞中的EMT源于细胞的转录重编程。尤其是E-钙粘蛋白(CDH1)基因启动子的转录抑制已被证明能触发EMT表型。E-钙粘蛋白是上皮细胞/组织中介导细胞间接触的最重要的钙粘蛋白分子之一。通过将转录抑制因子，SNAI1，SNAI2，TCF3，TWIST，ZEB1，ZEB2或KLF8与CDH1近端启动子区域中三个所谓的E-盒(E-box)结合而抑制CDH1。抑制这些抑制因子与CDH1启动子的结合可以逆转EMT，也称为间质-上皮转化(MET)，并抑制肿瘤细胞侵袭和肿瘤进展。

[0119] 在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延迟或改善与EMT相关的疾病或病症，当此类疾病或病症与PTEN缺乏型相关时。在此，miRNA优选与miRNA-518b分子、miRNA-520f分子或miRNA-524分子；或isomiR或其模拟物，或其前体组合。与EMT相关的疾病或病症优选为癌症，更优选为膀胱癌或前列腺癌。该用途优选通过诱导间质-上皮转化。

[0120] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物(根据本发明使用的组合物在后文定义)或根据本发明使用的miRNA用于通过下调免疫抑制肿瘤微环境来治疗、预防、延迟或改善癌症。在相关优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于通过预防或减少因肿瘤而致的宿主免疫逃避来治疗、预防、延迟或改善癌症。这类用途优选用于预防、抑制或减少腺苷产生，例如，通过抑制或减少细胞表面胞外酶的活性，如使ATP去磷酸化以产生腺苷的那些。这种用途更优选用于降低NT5E表达和/或降低ENTPD1表达和/或抑制腺苷生成。更优选地，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于降低NT5E表达。更优选地，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于降低ENTPD1表达。更优选地，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于抑制腺苷生成。在更优选的实施方式中，根据本发明使用的该组合物或根据本发明使用的该miRNA用于减少癌细胞迁移，优选用于减少腺苷诱导的癌细胞迁移，最优选用于减少与NT5E表达相关的腺苷诱导的癌细胞迁移。NT5E或ENTPD1表达的减少优选通过荧光素酶分析或RT-PCR进行评估。癌细胞迁移的减少最好通过体外跨孔分析进行评估。

[0121] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于通过促进或增加癌细胞中，优选在肝癌细胞中，在肺癌细胞中，在胰腺癌细胞中，在癌细胞中或在黑素瘤细胞中，更优选在肝癌细胞中，在癌细胞中或在黑素瘤细胞中，甚至更优选在肝

细胞癌细胞或黑素瘤细胞中的G2/M停滞(arrest)来治疗、预防、延迟或改善癌症。这类用途优选地用于通过与细胞骨架关联来减少调节细胞分裂和/或增殖的因子的表达或活性,如MPP2和/或STMN1。这类用途优选用于促进或增加结合和/或螯合细胞周期蛋白依赖性激酶的因子,如YWHAZ和/或CCNA2。优选根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于通过降低MPP2、STMN1、YWHAZ和CCNA2中至少一种的表达或活性,更优选地通过减少至少YWHAZ或STMN1,甚至更优选地至少YWHAZ,最优选地MPP2、STMN1、YWHAZ和CCNA2中每一种的表达或活性来治疗、预防、延迟或改善癌症。优选地,G2/M停滞的增加是相较于未经处理的细胞增加,并且优选增加至少5、10、15、20、25、30、35、40、45或50%或更多。优选通过DNA染色然后显微镜成像来评估,以根据DNA含量确定细胞核强度。优选用RT-PCR评估MPP2、STMN1、YWHAZ和CCNA2中至少一种的表达或活性的降低。

[0122] 在优选实施方式中,根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于通过减少或降低癌细胞迁移,癌细胞粘附或癌细胞增殖或通过增加或促进癌细胞凋亡来治疗,预防,延迟或改善癌症。这些癌细胞优选是肺癌细胞、肝癌细胞、乳腺癌细胞、黑色素瘤细胞或癌细胞,更优选地是肺癌细胞、肝癌细胞、乳腺癌细胞或黑色素瘤细胞,甚至更优选是肺癌细胞,例如A549和H460,肝癌细胞,例如Hep3B和Huh7,乳腺癌细胞如BT549,皮肤癌细胞如A2058。在更优选的实施方式中,治疗、预防、延迟或改善癌症的这种用途是通过减少选自下组的至少一种基因的表达或活性:FOXRED2、ERMP1、NT5E、SHMT2、HYOU1、TWISTNB、AP2M1、CLSTN1、TNFRSF21、DAZAP2、C1QBP、STARD7、ATP5SL、DCAF7、DHCR24、DPY19L1、AGPAT1、SLC30A7、AIMP2、UBP1、RUSC1、DCTN5、ATP5F1、CCDC28A、SLC35D2、WSB2、SEC61A1、MPP2、FAM60A、PITPNB和POLE3,甚至更优选选自NT5E和TNFRSF21;优选地,如上所述对于凋亡、细胞迁移、粘附和增殖的用途是用于与这些基因中的至少一个相关的凋亡、细胞迁移、粘附和/或增殖的用途。优选通过RT-PCR评估表达。

[0123] 在优选实施方式中,根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延迟或改善癌症,其通过增加或促进癌细胞的凋亡,优选通过增加或促进与选自下组的至少一种基因有关的凋亡:KCNMA1、NOTCH2、TNFRSF21、YWHAZ、CADM1、NOTCH1、CRYAA、ETS1、AIMP2、SQSTM1、ZMAT3、TGM2、CECR2、PDE3A、STRADB、NIPA1、MAPK8、TP53INP1、PRNP、PRT1、GCH1、DHCR24、TGFB2、NET1、PHLDA2和TPP1,更优选选自下组:NOTCH2、TNFRSF21、YWHAZ、ETS1、TGFB2和MAPK8。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0124] 在优选实施方式中,根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症,其通过减少或抑制血管新生,优选与癌细胞相关的血管新生,更优选通过减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的血管新生:CRKL、CTGF、ZMIZ1、TGM2、ELK3、LOX、UBP1、PLAU、CYR61和TGFB2,甚至更优选CRKL、TGFB2或PLAU,最优选PLAU。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0125] 在优选实施方式中,根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症,其通过调节癌细胞中未折叠的蛋白应答,更优选通过调节与选自下组的至少一种基因相关的未折叠的蛋白应答:ERMP1、NCEH1、SEC31A、CLSTN1、FOXRED2、SEPN1、EXTL2、HYOU1、SLC35D1、SULF2、PTPLB、HHAT、ERAP2、FAF2、DPM3、PDZD2、SEC61A1、DHCR24、IDS、MOSPD2、DPM、PRNP和AGPAT1。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明

使用的miRNA来降低基因表达或活性。调节未折叠的蛋白应答优选是抑制或减少未折叠蛋白应答。

[0126] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制癌细胞的趋化性，更优选减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的趋化性：CXCL1、RAC2、CXCL5、CYR61、PLAUR、KCNMA1、ABI2和HPRT1，最优选PLAUR。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0127] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制癌细胞中的蛋白质转运，优选通过减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的蛋白质转运：STON2、RAB11FIP5、SRP54、YWHAZ、SYNRG、GCH1、THBS4、SRP54、TOMM20、SEC31A、TPP1、SLC30A7、TGFB2、AKAP12、AP2M1、ITGB3、GNAI3、SORL1、KRAS、SLC15A1、SEC61A1、APPL1、LRP4、PLEKHA8、STRADB、SCAMP4、HFE、CADM1、ZMAT3、ARF3、VAMP8、NUP50、DHCR24、RAB11FIP5、ATP6V1B2、SQSTM1和WNK4，甚至更优选YWHAZ、TGFB2或KRAS，最优选YWHAZ。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0128] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制癌细胞中的核苷代谢，更优选减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的核苷代谢：NUDT3、NUDT15、NUDT21、DERA、NT5E、GCH1和HPRT1，最优选NT5E。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0129] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制癌细胞的糖基化，更优选减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的糖基化：SLC35D1、ST3GAL5、SULF2、LAT2、GALNT1、NCEH1、ST3GAL4、CHST14、B3GNT3、DPM3、GALNT13、DHCR24、NUDT15、IDH2、PPTC7、HPRT1、EXTL2、SEC61A1、ERAP2和GALNT14。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0130] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制瘤形成，优选通过减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的瘤形成：CCND1、CBL、CXCL1、CRKL、MAX、KCNMA1、TBL1XR1、GNAI3、YWHAZ、RAC2、ETS1、PTCH1、MAPK8、LAMC2、PIK3R1、CDK6、CBL、APPL1、GNAI3、PDE3A、TGFB2、ABI2、MAX、ITGB3、LOX、CXCL5、ARPC5、PPARGC1A和THBS4，甚至更优选选自：CRKL、TGFB2、YWHAZ、ETS1、MAPK8和CDK6，最优选选自：YWHAZ、ETS1、MAPK8和CDK6。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0131] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过减少或抑制功能障碍伤口愈合，更优选通过减少或抑制与选自下组的至少一种基因相关的功能障碍伤口愈合：NOTCH2、KCNMA1、CXCL1、ITGB3、PLAU、CCND1、ZMIZ1、ELK3、YWHAZ、IL11、PLAUR、LOX、CTGF和TGFB2，甚至更优选选自：TGFB2、NOTCH2、PLAU、YWHAZ和PLAUR，最优选选自：NOTCH2、PLAU、YWHAZ，和任选地PLAUR。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0132] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其通过增加或促进免疫激活，优选与针对癌症的免疫应答相关的免疫激活，更优选通过增加或促进与选自下组的至少一种基因相关的免疫激活：NOTCH2、LAT2、CRKL、LRRC8A、YWHAZ、PIK3R1、IRF1、TGFB2、IL11、UNG、CDK6和HPRT1，甚至更优选选自：CRKL、TGFB2、NOTCH2、YWHAZ和CDK6，最优选选自：NOTCH2、YWHAZ和CDK6。优选通过根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA来降低基因表达或活性。

[0133] 本发明还提供了一种从经根据本发明使用的miRNA或根据本发明使用的组合物治疗的对象获得的T细胞。如本文别处所述，这种T细胞可用于治疗癌症。在其使用中，优选T细胞获自先前经根据本发明使用的miRNA或根据本发明使用的组合物治疗的对象。T细胞优选来自人对象。它优选用作疫苗，或用于预防癌症复发或转移。

[0134] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA，用于治疗、预防、延缓或改善与选自下组的至少一种基因相关的癌症：CDK6、EIF4B、ETS1、IL17RD、MCL1、MAPK8、NOTCH2、NT5E、PLAU、PLAUR、TNFRSF21和YWHAZ，更优选选自：NOTCH2、NT5E、PLAU、PLAUR和YWHAZ。

[0135] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善与选自下组的至少一种基因相关的癌症：CDK4、CDK6、CRKL、NT5E、HMGB1、IL17RD、KRAS、KIT、HDAC3、RTK2、TGFB2、TNFRSF21、PLAU、NOTCH1、NOTCH2和YAP1。已知这些基因参与抗肿瘤免疫。

[0136] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善与选自下组的至少一种基因相关的癌症：ETS1、YWHAZ、MPP2、PLAU、CDK4、CDK6、EIF4B、RAD51、CCNA2、STMN1和DCAF7。这些基因参与细胞周期的调节。

[0137] 在优选实施方式中，根据本发明的使用组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗、预防、延缓或改善癌症，其中优选的癌症选自下组：结肠癌如结肠恶性上皮肿瘤，肺癌如肺恶性上皮肿瘤，黑素瘤，淋巴瘤如网状细胞肉瘤，胰腺癌如胰腺腺癌，肝癌如肝细胞癌或肝细胞瘤，乳腺癌如乳腺恶性上皮肿瘤，前列腺癌，肾癌如肾腺癌，癌如腺癌或结肠、肺、肝、胰腺、肾或乳腺恶性上皮肿瘤，和腺癌如胰腺癌或肾腺癌。更优选的癌症是选自以下的癌症：结肠癌如结肠恶性上皮肿瘤，肺癌如肺恶性上皮肿瘤，黑素瘤，淋巴瘤如网状细胞肉瘤，胰腺癌如胰腺腺癌，肝癌如肝细胞癌，乳腺癌如乳腺恶性上皮肿瘤，前列腺癌，癌如腺癌或结肠、肺、肝、胰腺、肾或乳腺癌，和腺瘤如胰腺瘤。甚至更优选的癌症选自：结肠癌如结肠恶性上皮肿瘤，肺癌如肺恶性上皮肿瘤，黑素瘤，淋巴瘤如网状细胞肉瘤，和癌如结肠或肺恶性上皮肿瘤。

[0138] 在其它优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA用于治疗癌症，其中所述组合物与另一种化疗剂组合，如索拉非尼。下文将其称为根据本发明的组合。根据本发明的组合优选如上所述用于本发明使用的组合物。

[0139] 根据本发明的组合是这样的组合，其包含根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA，并且包含适用于治疗癌症的化疗剂如激酶抑制剂药物的组合，例如这样的组合，其包含根据本发明使用的组合物并且包含索拉非尼，或例如包含根据本发明使用的miRNA并包含索拉非尼。

[0140] 合适的化疗剂是激酶抑制剂药物，如索拉非尼或B-raf抑制剂或MEK抑制剂或RNR

抑制剂或AURKB抑制剂。优选B-raf抑制剂是维莫非尼和/或达拉非尼。优选的MEK抑制剂是曲美替尼和/或司美替尼。优选的RNR抑制剂选自下组:吉西他滨,羟基脲,克罗拉滨氯法拉滨(clolar clofarabine)和三平胺(triapine)。

[0141] B-raf抑制剂是特异性抑制B-raf蛋白的化合物,BRAF基因的突变形式为其编码。已知BRAF基因的几种突变会导致黑色素瘤,并且已经开发出抑制B-raf蛋白突变形式的特定化合物。本领域已知B-raf抑制剂,包括但不限于维莫非尼、达拉非尼、曲美替尼、GDC-0879、PLX-4720、索拉非尼、SB590885、PLX4720、XL281和RAF265。B-raf抑制剂如Wong K.K.等人所述。可使用一种B-raf抑制剂或在根据本发明的组合中与其他B-raf抑制剂一起使用。本发明中使用的优选B-raf抑制剂为维莫非尼、达拉非尼或维莫非尼和达拉非尼的混合物。维莫非尼也被称为RG7204或N-(3-{[5-(4-氯苯基)-1H吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基}-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺,商品名为Zelboraf。达拉非尼也称为N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(1,1-二甲基乙基)噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺。

[0142] MEK抑制剂是特异性抑制MEK蛋白的化合物。几种MEK抑制剂为本领域已知并包括但不限于,曲美替尼(GSK1120212),司美替尼(AZD-6244),XL518,CI-1040,PD035901。曲美替尼也称为N-(3-(3-环丙基-5-(2-氟-4-碘代苯基氨基)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙酰胺。司美替尼也称为:6-(4-溴-2-氯苯基氨基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基-3H苯并[d]咪唑-5-羧酰胺。MEK抑制剂如Wong,K.K.(PMID:19149686)所述。可使用一种MEK抑制剂或在根据本发明的组合中与其他MEK抑制剂一起使用。几种MEK抑制剂等同于几种不同的MEK抑制剂。本发明中使用的优选MEK抑制剂为曲美替尼和/或司美替尼。

[0143] RNR和/或AURKB抑制剂是特异性抑制RNR和/或AURKB蛋白的化合物。RNR是一种核糖核苷酸还原酶(RNR),因此是负责核糖核苷二磷酸(NDP)从头转化为脱氧核糖核苷二磷酸(dNDP)的唯一酶(Zhou等人,2013)。RNR是胞内dNTP供应的关键调节因子。维持平衡的dNTP库是一项基础细胞功能,因为DNA合成和修复底物失衡的后果包括突变和细胞死亡。人RNR是这样组成:亚基(RRM1),其包含酶调节剂的两个结合位点和催化位点,和b亚基(RRM2),其具有生成催化所需的稳定酪氨酸基团的双核铁辅因子。RNR抑制剂可抑制RRM1和/或RRM2。优选的RNR抑制剂选自吉西他滨、羟基脲、克罗拉滨氯法拉滨(clolar clofarabine)和三平胺(triapine)。

[0144] AURKB(极光B激酶)是这样的蛋白质,其具有将有丝分裂纺锤体连接到着丝粒的功能。有丝分裂和减数分裂过程中的染色体分离受到激酶和磷酸酶的调节。在染色体移动和分离过程中,极光激酶与微管缔合。在癌细胞中,这些酶的过度表达会导致遗传信息的不均匀分布,产生非整倍体细胞,这是癌症的标志。

[0145] 化疗剂是一种本文定义的能够诱导或促进抗癌效果的药物。优选化疗剂是激酶抑制剂或RNR抑制剂或AURKB抑制剂。此类抑制剂的例子为特异性抑制RNR和/或AURKB蛋白质的化合物。为了评估治疗性化合物抑制RNR和/或AURKB蛋白的能力,可以使用RNR(RRM1和/或RRM2)或AURKB蛋白作为读出值进行蛋白质印迹。将细胞在6孔板中铺板,并用0.01、0.1和1μM的所述化合物处理72小时。处理后的细胞被刮入作为RIPA裂解缓冲液的裂解缓冲液中。使用10%SDS-PAGE分离等量的蛋白提取物,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。在含有0.1%吐温20和5%脱脂奶的Tris缓冲盐水中封闭1小时后,用RNR(即RRM1和/或RRM2)和/或AURKB一

抗探测膜，然后用与辣根过氧化物酶偶联的二抗在膜上进行化学发光检测。用微管蛋白作为上样对照。使用的优选RRM2抗体来自Santa Cruz(产品#sc-10846)，和/或优选AURKB抗体来自Cell Signalling(产品#3094)。对所述RNR和/或AURKB抑制剂的治疗能力的评估也可以通过进行Northern印迹或PCR在RNA水平上进行评估。

[0146] 根据本发明的优选组合包括：

[0147] i)根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA，和

[0148] ii)选自下组的至少一种化疗剂：

[0149] a.受体酪氨酸激酶抑制剂如VEGF受体抑制剂，例如，阿西替尼，西地尼布，乐伐替尼，尼达尼布，帕唑帕尼，雷戈非尼，司马沙尼，索拉非尼，舒尼替尼，替沃扎尼，托西尼布或凡德他尼，优选舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼，更优选索拉非尼；

[0150] b.基于铂的细胞周期非特异性抗肿瘤剂，例如，卡铂，顺铂，双环铂，奈达铂，奥沙利铂或赛特铂，优选顺铂或卡铂或奥沙利铂；

[0151] c.紫杉烷，例如，卡巴他赛，多西他赛，拉罗他赛，奥他他赛，紫杉醇或替塞他赛，优选紫杉醇或多西他赛，更优选紫杉醇或多西他赛；

[0152] d.基于嘧啶的抗代谢物，例如，氟尿嘧啶，卡培他滨，多西氟尿啶，喃氟啶，卡莫氟，氟尿苷，阿糖胞苷，吉西他滨，阿扎胞苷或地西他滨，优选氟尿嘧啶或吉西他滨或卡培他滨；

[0153] e.长春花碱生物碱，例如，长春花碱，长春新碱，长春氟宁，长春地辛或长春瑞滨，优选长春瑞滨或长春花碱；

[0154] f.叶酸抗代谢物，氨基蝶呤，甲氨蝶呤，培美曲塞，普拉曲沙或雷替曲塞，优选培美曲塞或甲氨蝶呤；

[0155] g.蒽环霉素，例如，阿柔比星，道诺霉素，多柔比星，表柔比星，伊达比星，氨柔比星，吡柔比星，戊柔比星或佐柔比星，优选多柔比星；

[0156] h.非经典细胞周期非特异性抗肿瘤剂，例如，甲基苄肼，达卡巴嗪，替莫唑胺，六甲蜜胺，二溴甘露醇或哌泊溴烷，优选达卡巴嗪或替莫唑胺；

[0157] i.紫杉烷，例如，卡巴他赛，多西他赛，拉罗他赛，奥他他赛，紫杉醇或替塞他赛，优选紫杉醇，如白蛋白结合的紫杉醇；

[0158] j.拓扑异构酶抑制剂，例如，喜树碱，卡斯替康，贝洛替康，吉马替康，依喜替康伊立替康，勒托替康，斯拉替康，拓扑替康，鲁比替康，优选伊立替康；

[0159] k.三氟尿苷或替普希立或三氟尿苷和替普希立的组合；

[0160] l.插入交联剂，例如，放线菌素，博来霉素，丝裂霉素，普卡霉素，优选博来霉素或丝裂霉素；

[0161] m.蒽二酮，例如，米托蒽醌或匹克生琼，优选米托蒽醌；和

[0162] n.烷基化抗肿瘤剂，例如基于雌激素的烷基化抗肿瘤剂，如艾司莫司汀，阿司莫司汀，赛斯特乙酸，雌二醇苯芥，雌莫司汀，艾莫司汀，斯替波萨；或酚斯特，优选雌莫司汀。

[0163] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于治疗癌症，其中所述组合物增加对癌细胞的免疫反应。这可能意味着在不存在免疫反应的情况下，它会引发免疫反应。

[0164] 在用于增加免疫反应的更优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于提高免疫系统活化细胞因子(例如IL-2)的产生。优选地，细胞因子产生

提高1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%或更多，并且优选地通过FACS检测。治疗一周后，三阴性乳腺癌(TNBC)4T1小鼠模型中的免疫系统活化细胞因子增加。细胞因子的增加导致对癌症的免疫抑制增强，并可能导致对癌症的免疫抑制或部分免疫抑制，这些癌症否则不会对免疫抑制敏感。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于提高T细胞功能，例如提高IFNγ和IL-2的产生。

[0165] 在用于提高免疫反应的更优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于减少调节性T细胞群。调节性T细胞(Treg)是免疫抑制性T调节性细胞，并且减少Treg增加对癌症的免疫应答。优选地，Treg减少1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%或更多。可通过测定FOXP3或LAG3来确定Treg的减少。该效果优选平行于上述细胞因子产生的增加。

[0166] 治疗两周后，三阴性乳腺癌(TNBC)的4T1小鼠模型中，CD8+ T效应细胞的募集增加，并且诱导T细胞功能，同时减少Treg群。因此在用于提高免疫反应的更优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于提高T细胞频率。优选地，这样的增加是1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%或更多。这种增加可以通过测量CD8来确定。在用于提高免疫反应的优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于诱导T细胞功能，优选用于通过诱导IFNγ产生来诱导T细胞功能。最优选地，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于增加T细胞频率并同时诱导T细胞功能，优选同时减少调节性T细胞群体。Treg减少和CD8+T效应细胞增加的肿瘤称为“热”肿瘤，即没有免疫抑制微环境的肿瘤。相反，免疫抑制微环境中的肿瘤被称为“冷”肿瘤。

[0167] 此外，根据本发明的组合物可以减少免疫抑制靶基因如ENTPD1(CD39)或TIM-3的表达。这样的减少优选是1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%或75%或更多。TIM-3或ENTPD1表达可通过qPCR确定。ENTPD1是一种外核苷酸酶，催化三磷酸和二磷酸核苷的γ-和β-磷酸残基水解为单磷酸核苷衍生物。它通过产生大量腺苷发挥免疫抑制作用。ENTPD1表达的减少提高了对肿瘤细胞的免疫反应。TIM-3也被称为甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2)，是一个免疫检查点，一种作为免疫抑制标志物的抑制性受体。TIM-3主要在活化的CD8+T细胞上表达，并抑制巨噬细胞的活化。TIM-3表达的减少增加了对肿瘤细胞的免疫反应。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于减少ENTPD1或TIM-3的表达，或用于减少ENTPD1和TIM-3的表达。

[0168] 当其涉及肿瘤细胞和癌细胞时，根据本发明的组合物和根据本发明使用的miRNA对免疫系统的积极作用导致本发明适用于预防新肿瘤的生长，预防转移或减少肿瘤的生长，所述肿瘤的大小例如已通过手术移除。例如，使用根据本发明使用的组合物进行治疗可减少手术切除肿瘤的再生，并减少此类肿瘤的转移，提高患病对象的存活率。衍生出转移的肿瘤称为原发性肿瘤。此外，当用已经治疗的特定类型的新肿瘤细胞再次攻击时，具有已经根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA治疗的相同肿瘤类型的对象显示出有限的肿瘤发生(tumor take)。在有限的肿瘤发生后，肿瘤完全消退。当受到不同类型的肿瘤攻击时，肿瘤会完全发生，但随后也会完全消退。

[0169] 因此，在优选实施方式中，根据本发明的组合物或根据本发明使用的miRNA用作药

物，用于预防、减少或延缓癌症或转移性癌症。在这种情况下，优选癌症是乳腺癌、恶性上皮肿瘤和肝癌，更优选乳腺癌和肝癌。

[0170] 因此，在优选实施方式中，根据本发明的组合物或根据本发明使用的miRNA用作癌症疫苗，优选用作预防或治疗癌症的癌症疫苗。这类疫苗优选用于预防或减少原发性肿瘤的再生长或复发。优选地，再生长减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在另一种用途中，此类疫苗优选用于减少或治疗转移性癌症。优选地，转移性癌症减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多，或者癌细胞的运动性减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在这种情况下，优选癌症是乳腺癌、恶性上皮肿瘤和肝癌，更优选乳腺癌和肝癌。

[0171] 因此，在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物和根据本发明使用的miRNA用作药物，其中该药物用于预防、减少或治疗转移性癌症，优选其中原发性肿瘤已经外科手术切除或已经消退，更优选其中原发性肿瘤已经手术切除。优选地，转移性癌症减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在这种情况下，优选癌症是乳腺癌、恶性上皮肿瘤和肝癌，更优选乳腺癌和肝癌。

[0172] 因此，在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用作药物，其中该药物用于预防、减少或治疗外科切除后癌症的再生长和复发。优选地，再生长或复发减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在这种情况下，优选癌症是乳腺癌、恶性上皮肿瘤和肝癌，更优选乳腺癌和肝癌。

[0173] 因此，在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用作药物，其中该药物用于预防、减少或治疗癌症已经消退或已经成功治疗后所述癌症的再生长和复发。优选地，再生长或复发减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在这种情况下，优选癌症是乳腺癌、恶性上皮肿瘤和肝癌，更优选乳腺癌和肝癌。

[0174] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于抑制肿瘤细胞增殖。根据本发明的组合物可减少K-RAS和MCL1表达，导致肿瘤细胞的增殖减少。K-RAS，也称为KRAS、K-RAS、Ki-RAS，是本领域已知的原癌基因。MCL1也称为诱导型髓系白血病细胞分化蛋白Mcl-1。它可以通过抑制凋亡来提高癌细胞的存活。K-RAS和MCL1都能促进癌细胞增殖。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于减少K-RAS或MCL1的表达或用于减少K-RAS和MCL1的表达。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于减少K-RAS和MCL1以及ENTPD1和TIM-3的表达。

[0175] 增殖的抑制优选通过诱导凋亡。本发明的组合物通过胱天蛋白酶活化和通过PARP裂解使PARP失活诱导癌细胞中的凋亡。优选的胱天蛋白酶活化是胱天蛋白酶3/7的活化。PARP也被称为聚(ADP-核糖)聚合酶，指参与细胞程序性死亡的一个蛋白质家族。它在体内被胱天蛋白酶3和胱天蛋白酶7裂解，从而触发凋亡。PARP裂解可以通过印迹技术来确定，而胱天蛋白酶的活化可以通过印迹法确定PARP裂解，或通过qPCR而确定。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于诱导癌细胞凋亡。在优选实施方

式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于活化胱天蛋白酶3和胱天蛋白酶7。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于使PARP失活。优选地，PARP失活1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。PARP的失活可通过印迹技术监测，检测未裂解的酶的较小片段。优选地，胱天蛋白酶活性增加1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。

[0176] 在进一步优选的实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于减少选自下组的至少一种基因的表达：K-RAS，MCL1，ENTPD1，TIM-3，c-Kit，细胞周期蛋白D1(CyclinD1)和CD73。c-Kit是一种原癌基因，也称为酪氨酸蛋白激酶Kit或CD117，编码受体酪氨酸激酶蛋白。细胞周期蛋白D1过度表达与早期癌症发病和肿瘤进展相关。CD73也称为5'-核苷酸酶(5'-NT)和胞外-5'-核苷酸酶。CD73编码的酶是胞外5-末端核苷酸酶(5-末端-核糖核苷酸磷酸水解酶；EC 3.1.3.5)并催化嘌呤5-末端单核苷酸在中性pH下向核苷的转化，优选的底物是AMP。此类基因的表达优选减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多，可例如通过qPCR技术确定。

[0177] 在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于调节腺苷A2A受体途径。腺苷A2A受体也称为ADORA2A，是一种可以抑制免疫细胞的腺苷受体。如上所述，根据本发明的组合物降低CD73和/或ENTPD1表达的活性干扰A2A受体途径，减少免疫抑制。这会导致抗肿瘤效果，因为肿瘤细胞逃避免疫监视的能力降低。在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于增加肿瘤细胞对免疫监视的敏感性。这种增加优选导致肿瘤体积减少1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多。在更优选的实施方式中，根据本发明使用的组合物或根据本发明使用的miRNA用于增加肿瘤细胞对免疫监视的敏感性，同时增加CD8+T效应细胞的募集，优选同时减少Treg，例如通过减少LAG3或FoxP3或两者的表达。对免疫监视的敏感性增加优选导致肿瘤体积减小。

[0178] 发明人发现miRNA-193a调节多种途径和基因。miRNA-193a的这种活性可用于治疗与这些途径或基因相关的疾病。因此，在优选实施方式中提供了根据本发明使用的miRNA-193a或其来源，其中该miRNA-193a调节选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、SOS2、TGFBR3、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ和MCL1，优选选自RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、MAGI3、MDM2、YWHAZ、MCL1，更优选选自PDPK1或INPPL1的基因表达。这种调节优选是下调。在优选实施方式中，调节PDPK1，优选地被miRNA下调。在优选实施方式中，调节INPPL1，优选地被miRNA下调。

[0179] 本文他处定义了调节。上调是指表达增加，可指转录、mRNA产生、翻译、基因产物产生和/或基因产物活性的增加。下调是指表达降低，可以指转录、mRNA产生、翻译、基因产物产生和/或基因产物活性的降低。优选上调和下调指mRNA产生的转录。在其他优选实施方式中，上调和下调指基因产物的活性。当在其它相同条件下培养时，与参比(例如健康细胞或未经处理的细胞)相比，优选上调和下调。例如，当miRNA-193a用于下调细胞中的INPPL1时，与未与miRNA-193a接触的细胞(相同类型)相比，miRNA-193a优选降低该细胞中的INPPL1表

达。表达的改变优选至少为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99、100、125、150、200、250％或更多，更优选至少为50％或更多，甚至更优选至少为100％或更多。在下调的情况下，可任选地下调后不再有任何可检测的表达。

[0180] 本发明提供如本文所述的miRNA-193a分子、isomiR、模拟物或其来源，或miRNA-193a，用于治疗与PTEN缺陷相关的疾病(例如用作PTEN激动剂)，其中所述miRNA-193a分子、isomiR、模拟物或其来源用于上调从以下组中选择的基因:STAT3、TMEM2、PEG10、GCC2、RFX5、CPEB2、UNKL、RNF44、PGM2L1、NACC2、TDG、IFT81、CAMK2N1、BDNF、KANK1、CPS1、HDHD1、THBD、SEMA4G、SAMD4A、RP11-438N16.1、C2orf69、TPRG1L、CHIC1、HOXC13、DYRK1B、RASA2、CELSR3、ADM、KLHDC3、ABCC5、PNKD、MOK、PBXIP1、NUAK2、CLDN2、PHLPP2、CPOX、ZNF76、MBLAC2、VTN、CDH1、RMND5A、SCML1、LMBR1L、TGFBR2、ENTPD7、LZTFL1、C7orf60、ZNF558、CTNNBIP1、SNN、IFT140、RALGAPA1、WIPI1、C8orf58、PDCD4、RPL26、HOXA10、RP11-443N24.1、EIF4EBP2、RECK、ZNF614、HBP1、PRICKLE4、WDR25、DNMT3B、GNAZ、PER2、LMLN、SARM1、C17orf97、AC011841.1、CCNG1、ANKRD46、SYNGR3、TPPP3、KIAA0513、UBE2Q2P6、FAM227A、NEK11、KLHDC7A、ARID3A、CROT、PER1、F3、FAM217B、AK7、FRAT2、FOS、STX1B、APH1B、FER1L4、SAMD15、C3orf67、SKIDA1、SESN3、CTD-2366F13.1、SESN1、PADI1、C9orf9、ZBTB3、CCAT1、LATS2、RP11-553L6.5、JHDM1D-AS1、ZNF438、CEBPD、CTB-171A8.1、TEF、CYP1A1、LIN28B、DPY19L1P1、ZNF138、LINC00886、KLF9、LRRIQ1、LRRC46、C5orf55、YOD1、RP11-339B21.14、RP11-504P24.8、ZNF77、GABPB1、SLC25A42、NPR1、LIPT1、TMEM91、ROPN1L、VIL1、TJP3、SDCBP2-AS1、CLEC2B、RPS6KL1、LRRC6、DFNB59、USH1G、GPR157、C7orf63、CTD-3065J16.9、MIR210HG、ADRB1、GXYLT2、SLC2A3、WDR65、TSNAXIP1、ATP2A1、PHYHIP、OSCP1、C12orf55、RP11-706O15.7、RGS9BP、MSH5、RP11-498C9.12、LRRC29、MPZL3、TTC40、RP11-195F19.9、R3HDML、43347、SNORA5C、RP11-214N9.1、COL6A3、MAOB、RP11-86H7.7、KCNJ16、DHRS9、ALOX5AP、ISM2、LYPD3、NPHS1、DBNDD2、GLT8D2、SELPLG、RP11-263K19.6、RP13-131K19.2、SERPINA5、TCP10L、AC018816.3、RP11-318A15.2、ZMYND10、RP11-576C2.1、GPR132、CTD-2292M16.8、HOXD11、CDH16、CCDC148、ZNF404、ZMIZ1-AS1、RP13-631K18.3、FAR2P1、C10orf107、RP1-121G13.3、RP5-1157M23.2、C2orf62、CSPG4P8、RP11-108K14.4、EEF1DP2、RP11-12A20.7、PSG1、ARMC12、CDH8、RP11-309L24.9、ALS2CR12、POU5F1P3、DNM1P35、TAF7L、RAPSN、RFPL3S、RNF223、AURKC、TRBV20OR9-2、C6orf165、RP11-699L21.1、CXorf58、DNAAF1、RP11-167N4.2、XAGE1B、TMEM88、TMEM229B、COL5A1、RRM2、MAZ、LTV1、KLHDC3、RNF44、C9orf69、LMNB1、GRPEL2、DICER1、ZMYND19、ERGIC2、H2AFX、LATS2、SLC35E1、MORC2、PUS7、DDX19A、C2orf69、WDR37、RFC4、TMUB1、GSG2、CTXN1、CPA4、FBXO10、EIF4EBP2、EIF5A2、GMNN、HDHD1、E2F8、ARID3A、MZF1、SPATA33、GNB1L、C6orf120、CEBPD、TMC7、ZNRF2、MAPK15、INTU、ASB13、ZNF107、SCML2、LMLN、AK4、ZNF367、HIC2、SKP2、DPF1、KPNA5、KRT10、ZNF724P、C14orf79、CIPC、C17orf97、SUV420H2、AC012146.7、SCAI、SFXN5、TOR2A、LHPP、ZNF680、RP11-296I10.6、CDK5R1、LINC00116、CDC25A、TTLL7、FAM227A、RP11-313J2.1、NKIRAS1、EIF4A1、KIF17、FER1L4、HMGA2、BOP1、THRB、FAM86B1、NRARP、KIAA1407、CTD-2583A14.11、GPR157、C17orf89、EPB41L4B、SLC2A3、ZNF257、RP11-263K19.4、ZNF487、ZNF846、RP11-305E6.4、DYNC2LI1、NEURL2、MORN1、DUSP2、PBX4、NCALD、ZNF2、YOD1、AC006115.3、RP4-717I23.3、RP4-635E18.8、

RP11-384K6.2、RP11-242D8.1、C20orf24、RORA、C4orf48、NKX2-5、IRAK1BP1、ZNF695、RP4-758J24.5、GPR75、DENND2C、NR6A1、MIR210HG、AC005224.2、LIPE、NPIPA1、GPS2、LPAR2、AOC3、HS6ST1P1、HOXC-AS2、NIM1K、MRPL45P2、RP11-254B13.1、RP11-524H19.2、PDF、DTX2P1、TAS2R14、CBWD3、ZNF19、FGF14-AS2、CTC-251D13.1、NKD2、TTC18、AC007551.3、SNAP91、IPO4、C9orf163、FSIP1、CTC-546K23.1、DRP2、AP006216.11、RND1、CTC-462L7.1、RP11-517B11.2、BAIAP3、RMRP、RP11-795F19.5、DIO2、RP11-69E11.4、RP1-63G5.5、SCNN1A、PCDH17、ZNF595、EFCAB6、SENP3-EIF4A1、ZEB2-AS1、C5orf66、LRGUK、AP001468.1、RP5-940J5.6、SLC05A1、CATSPER3、COL5A2、SLC6A6、RHOB、GOLGA4、DCAF6、CPS1、TRIML2、RFX5、LATS2、CDKN1A、POMT2、DCAF4、HMOX1、SUCO、OPN3、MNT、DICER1、PDCD4、ATXN7L3B、C9orf69、YOD1、CLIP4、KDM5B、TSPYL2、RABL5、CASP7、ELOVL4、C3orf49、THNSL1、TCTN2、CYBRD1、WDR19、UBXN11、TIGD1、ZNF33B、FBXW9、SPATA2、SNN、CCDC113、LZTFL1、DYNLL1-AS1、AMDHD1、TLDC1、FRAT2、CALCOCO1、PIK3R3、CROT、IFT81、PLD1、IFT140、LINC01139、EXOC6B、HOXC13、BTG2、RABL2A、GABPB1、SOX6、HDHD1、TPPP、NDRG4、TRANK1、NPHP1、ZNF287、C6orf120、ODF2L、TEF、LMBR1L、APH1B、AC006273.5、SESN3、YPEL5、ANKRD46、CCNG2、DUSP18、ABCA1、FAM229A、MXD4、MPZL3、SUV420H2、RNF44、HIST1H2AC、LDHD、IQCG、RP11-280G9.1、RP11-356J5.12、SLC15A5、ZNF354C、CTD-2270L9.4、USP49、RAB36、GRK5、CTXN1、RP11-420G6.4、DYNC2LI1、TTC30A、ARL17B、DNAJB5、CREBRF、RP11-115D19.1、AP001372.2、LINC01021、DENND2C、CHIC1、ZBTB3、THRB、BBS12、SPEF2、RBKS、ZNF385A、AKAP6、RAD51-AS1、RPS17、LINC00319、SRP14-AS1、SAMD15、DNAJC3-AS1、RIBC1、NEK10、FBXO10、RP4-717I23.3、RP11-108K14.4、RP11-253M7.1、FAM227A、HIST1H2BC、KLF9、CPEB3、RP11-545E17.3、CASC2、PIH1D2、C17orf97、SLC2A3、NME5、C7orf63、SEC31B、HIST1H4H、LMLN、SLC46A3、KLHDC9、OSCP1、C9orf9、ZNF599、C2orf70、C4orf48、ZNF606、HOGA1、FGGY、MDH1B、LRRC46、RP11-235E17.6、FAM160A1、RP11-299G20.2、HLA-DMA、RP11-144N1.1、HBP1、LINC00668、LRRC48、KCNH3、ZNF347、RGCC、YPEL2、RP11-504P24.2、AC016700.5、CFHR3、RP11-175K6.1、AL773604.8、RN7SKP97、CPT1C、CDS1、ZNF876P、RP11-43F13.3、RP11-315O6.1、RPL9P8、FANK1、RP5-1092A3.4、RP4-740C4.6、HYDIN、PTCHD4、SLC9A9、HIC1、C5、CCDC30、LRRIQ1、CETN4P、KLHDC1、STK32A、CCDC146、RBM44、CTB-51J22.1、RSPH1、FBXO15、RP11-159N11.4、AK8、RP11-467H10.1、CTC-203F4.2、PIK3IP1、RP11-465N4.4、TLL2、ZNF410、RP11-526A4.1、KIAA2022、RP11-417E7.1、RP11-290L1.2、PRKXP1、ZMYND10、THBS4、CCL26、ENO4、RN7SL441P、RP11-1000B6.5、CDKL2、TPRXL、AC007551.3、WDR63、RP5-940J5.6、ARMC3、MT-CO3、DPP9、NCAPD2、CLPTM1、KPNA2、TMEM245、ACSL4、RNF4、ASNA1、MINK1、PON2、RACGAP1、TMEM194A、ELK4、CEP192、ABCA1、TGFBR2、SRPR、HBP1、PNKD、TNFRSF10B、TRIM71、NRBP1、TRMT61A、ENTPD7、WDR90、KPNA5、ZNF542、C1orf109、M6PR、TSEN2、PHF1、LRRC14、MVK、PIGW、CASP7、ZNF680、TBC1D17、LIN28B、MRPL24、GNS、NR6A1、CTXN1、C2CD2、GOLGA1、TPRG1L、NHLRC3、NAB2、YOD1、API5P1、CREBL2、GABPB1、KLHL17、RAB23、DYNC2LI1、BRMS1L、ATP8B1、FAM206A、ZNF837、POLD3、ZNF470、ZNF138、COG6、UNKL、TCTN2、DCAF6、SPATA2、PIGL、WDR5B、DNAH1、ZNF626、SCN1B、CROT、TTC30B、DCAF4、C2orf69、RP11-500C11.3、TMEM160、TECPR2、RRAS、CDS1、C20orf24、CHIC1、ZNF862、TPGS1、VAMP1、BANF1P3、CDK5R1、CHD9、C14orf79、MTND2P28、RPL4P5、TEF、KCTD13、SENP8、DNAH5、SFR1、IQCC、NR4A2、PFKFB4、DYNLL1-AS1、ZNF808、GREB1L、AC133528.2、DNAH6、KCNK1、FDXACB1、RP11-620J15.3、

RNF32、C17orf82、GPX2、RP11-294O2.2、DUSP19、NIPSNAP3B、GNAS-AS1、RP11-66N24.3、C2orf27A、LINC01003、ZNF396、GEMIN8P4、RHOH、LINC00476、CDKL2、BEGAIN、RP11-566J3.4、RPS17L、RP11-111M22.2、PDLIM3、CPEB1、SPNS1、RP5-890E16.2、SH3RF3-AS1、RP11-411B10.4、RP11-254B13.1、CTC-360G5.9、DIO3OS、RP13-766D20.2、FRZB、MIR4519、GFRA3、RP11-347C18.3、SOCS2-AS1、AC105760.2、RBPMS-AS1、LCA5L、ANKRD20A5P、RP11-336K24.12、RP11-37C7.3、IL9RP3、BCO2、RN7SL832P、CTD-3203P2.1、C11orf94、RP11-545E17.3、RP3-329A5.8、C3orf18、DDX11-AS1、ALX3、RN7SKP97、SPG20OS、CYP2C8、TMEM150C、RP11-417L19.4、RP11-152F13.7、RP11-196G11.4、CYP2W1、ATF3、HERPUD1、FAM127A、SEMA4B、JUND、TBC1D17、LZTFL1、TPRG1L、PNRC1、STX4、PNPLA6、PLXNA3、SYNGR2、SESN3、YPEL2、APH1B、BTG2、SLC39A13、CPEB2、SLC2A14、LZTS3、CELSR3、LMBR1L、PPFIA3、C1orf216、ARRDC3、PDCD4、ZNF493、SOCS2、MTMR9、ZNF117、PCSK1N、MT1M、C9orf69、PHLPP2、SPATA2、CROT、ITGB8、NR6A1、ZNF616、MT1F、LMLN、ZNF449、ADCK1、TCTN2、DET1、DUSP8、MPP3、DNAJB5、FAM211B、MT1X、RABL2B、C17orf107、SPA17、CXCL12、BAIAP2-AS1、LINC00847、DYNC2LI1、CAPN12、DZANK1、THBS3、C12orf36、DCAF4、TMEM27、OCA2、ZNF699、RP11-284F21.10、C14orf79、MXD4、CCDC176、NRBP2、C19orf54、ZFP41、HSD17B3、PCSK4、RP11-235E17.6、GPC2、ARMCX1、CTSK、ZNF596、CLIP3、TUBA1A、CSPG4P11、RP11-284F21.7、DNAH1、AC005154.6、LIN37、RP11-923I11.7、RFTN2、GS1-124K5.11、PCDHA4、ANKRD42、CTHRC1、ZNF25、DYRK1B、ATL1、LINC00884、ZNF23、AQPEP、CTC-429P9.5、CARD9、CCT6P3、SNORA33、C14orf28、C17orf97、RNA28S5、RDH5、SPEF2、CCDC40、NEK10、RP5-1112D6.4、RP11-498D10.6、B3GNT9、LINC00886、RNF112、CCDC113、AC079922.3、RP11-522I20.3、ZNF793、TINCR、LIN28A、ZNF404、CTD-2540F13.2、MAP3K14-AS1、SLC35E2、MST1R、RP11-390F4.6、TTLL3、H1FX-AS1、ZIC4、METTL25、PFKP、ZNF490、RBFADN、TSNAXIP1、TRIM29、EIF3CL、NEK11、RP11-73K9.2、ALKBH6、PHYHIP、ZNF214、HM13-IT1、PRRX1、RPS17、AC074212.5、ARMC3、DNAAF3、RP11-554A11.9、LINC00865、EFCAB13、ZNF701、RP11-552M11.8、PCDHGC4、PNPLA7、SPACA6P、RPS17L、RP11-48B3.4、AC005076.5、AC008174.3、PCDHB6、CCDC81、SH2D4B、CASP16、SRD5A2、RP11-254B13.1、RP11-1105G2.3、CTB-152G17.6、SAMD15、PRKG2、NUGGC、NOXO1、EPS8L1、LINC00086、RP11-1391J7.1、TTC18、MYLK2、ODF3L2、SOCS2-AS1、ASIC3、AC117395.1、ABCA9、ACOT12、ST6GALNAC1、FAM65B、CPNE7、RGS16、RP4-798A10.2、LINC00894、AC012442.6、PRKG1-AS1、CTAGE8、CTD-2015H6.3、CCDC71L、C9orf163、TBC1D3F、CTD-2083E4.4、LINC00176、USP3-AS1和NRG3。该用途优选用于癌症治疗，例如用于PTEN缺陷型癌症的治疗，其中所述癌症优选与所述基因的表达降低或不足相关。在实施例1.2.1中发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0181] 在更优选的实施方式中，用于上调选自以下的基因：STAT3、TMEM2、PEG10、GCC2、RFX5、CPEB2、UNKL、RNF44、PGM2L1、NACC2、TDG、IFT81、CAMK2N1、BDNF、KANK1、CPS1、HDHD1、THBD、SEMA4G、SAMD4A、RP11-438N16.1、C2orf69、TPRG1L、CHIC1、HOXC13、DYRK1B、RASA2、CELSR3、ADM、KLHDC3、ABCC5、PNKD、MOK、PBXIP1、NUAK2、CLDN2、PHLPP2、CPOX、ZNF76、MBLAC2、VTN、CDH1、RMND5A、SCML1、LMBR1L、TGFBR2、ENTPD7、LZTFL1、C7orf60、ZNF558、CTNNBIP1、SNN、IFT140、RALGAPA1、WIPI1、C8orf58、PDCD4、RPL26、HOXA10、RP11-443N24.1、EIF4EBP2、RECK、ZNF614、HBP1、PRICKLE4、WDR25、DNMT3B、GNAZ、PER2、LMLN、SARM1、C17orf97、AC011841.1、CCNG1、ANKRD46、SYNGR3、TPPP3、KIAA0513、UBE2Q2P6、FAM227A、NEK11、

KLHDC7A、ARID3A、CROT、PER1、F3、FAM217B、AK7、FRAT2、FOS、STX1B、APH1B、FER1L4、SAMD15、C3orf67、SKIDA1、SESN3、CTD-2366F13.1、SESN1、PADI1、C9orf9、ZBTB3、CCAT1、LATS2、RP11-553L6.5、JHDM1D-AS1、ZNF438、CEBPD、CTB-171A8.1、TEF、CYP1A1、LIN28B、DPY19L1P1、ZNF138、LINC00886、KLF9、LRRIQ1、LRRC46、C5orf55、YOD1、RP11-339B21.14、RP11-504P24.8、ZNF77、GABPB1、SLC25A42、NPR1、LIPT1、TMEM91、ROPN1L、VIL1、TJP3、SDCBP2-AS1、CLEC2B、RPS6KL1、LRRC6、DFNB59、USH1G、GPR157、C7orf63、CTD-3065J16.9、MIR210HG、ADRB1、GXYLT2、SLC2A3、WDR65、TSNAXIP1、ATP2A1、PHYHIP、OSCP1、C12orf55、RP11-706O15.7、RGS9BP、MSH5、RP11-498C9.12、LRRC29、MPZL3、TTC40、RP11-195F19.9、R3HDML、43347、SNORA5C、RP11-214N9.1、COL6A3、MAOB、RP11-86H7.7、KCNJ16、DHRS9、ALOX5AP、ISM2、LYPD3、NPHS1、DBNDD2、GLT8D2、SELPLG、RP11-263K19.6、RP13-131K19.2、SERPINA5、TCP10L、AC018816.3、RP11-318A15.2、ZMYND10、RP11-576C2.1、GPR132、CTD-2292M16.8、HOXD11、CDH16、CCDC148、ZNF404、ZMIZ1-AS1、RP13-631K18.3、FAR2P1、C10orf107、RP1-121G13.3、RP5-1157M23.2、C2orf62、CSPG4P8、RP11-108K14.4、EEF1DP2、RP11-12A20.7、PSG1、ARMC12、CDH8、RP11-309L24.9、ALS2CR12、POU5F1P3、DNM1P35、TAF7L、RAPSN、RFPL3S、RNF223、AURKC、TRBV20OR9-2、C6orf165、RP11-699L21.1、CXorf58、DNAAF1、RP11-167N4.2、XAGE1B、TMEM88和TMEM229B，甚至更优选用于上调所有这些基因。该用途优选用于肺癌治疗，例如用于PTEN缺陷型肺癌的治疗，其中所述肺癌优选与所述基因的表达降低或不足相关。在A549细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0182] 在其它更优选的实施方式中，用于上调选自下组的基因:COL5A1、RRM2、MAZ、LTV1、KLHDC3、RNF44、C9orf69、LMNB1、GRPEL2、DICER1、ZMYND19、ERGIC2、H2AFX、LATS2、SLC35E1、MORC2、PUS7、DDX19A、C2orf69、WDR37、RFC4、TMUB1、GSG2、CTXN1、CPA4、FBXO10、EIF4EBP2、EIF5A2、GMNN、HDHD1、E2F8、ARID3A、MZF1、SPATA33、GNB1L、C6orf120、CEBPD、TMC7、ZNRF2、MAPK15、INTU、ASB13、ZNF107、SCML2、LMLN、AK4、ZNF367、HIC2、SKP2、DPF1、KPNA5、KRT10、ZNF724P、C14orf79、CIPC、C17orf97、SUV420H2、AC012146.7、SCAI、SFXN5、TOR2A、LHPP、ZNF680、RP11-296I10.6、CDK5R1、LINC00116、CDC25A、TTLL7、FAM227A、RP11-313J2.1、NKIRAS1、EIF4A1、KIF17、FER1L4、HMGA2、BOP1、THRB、FAM86B1、NRARP、KIAA1407、CTD-2583A14.11、GPR157、C17orf89、EPB41L4B、SLC2A3、ZNF257、RP11-263K19.4、ZNF487、ZNF846、RP11-305E6.4、DYNC2LI1、NEURL2、MORN1、DUSP2、PBX4、NCALD、ZNF2、YOD1、AC006115.3、RP4-717I23.3、RP4-635E18.8、RP11-384K6.2、RP11-242D8.1、C20orf24、RORA、C4orf48、NKX2-5、IRAK1BP1、ZNF695、RP4-758J24.5、GPR75、DENND2C、NR6A1、MIR210HG、AC005224.2、LIPE、NPIPA1、GPS2、LPAR2、AOC3、HS6ST1P1、HOXC-AS2、NIM1K、MRPL45P2、RP11-254B13.1、RP11-524H19.2、PDF、DTX2P1、TAS2R14、CBWD3、ZNF19、FGF14-AS2、CTC-251D13.1、NKD2、TTC18、AC007551.3、SNAP91、IPO4、C9orf163、FSIP1、CTC-546K23.1、DRP2、AP006216.11、RND1、CTC-462L7.1、RP11-517B11.2、BAIAP3、RMRP、RP11-795F19.5、DIO2、RP11-69E11.4、RP1-63G5.5、SCNN1A、PCDH17、ZNF595、EFCAB6、SENP3-EIF4A1、ZEB2-AS1、C5orf66、LRGUK、AP001468.1、RP5-940J5.6、SLCO5A1和CATSPER3，甚至更优选上调所有这些基因。该用途优选用于乳腺癌治疗，例如用于三阴性乳腺癌的治疗，其中所述乳腺癌优选与所述基因的表达降低或不足相关。在BT549细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0183] 在其它更优选的实施方式中，用于上调选自下组的基因：COL5A2、SLC6A6、RHOB、GOLGA4、DCAF6、CPS1、TRIML2、RFX5、LATS2、CDKN1A、POMT2、DCAF4、HMOX1、SUCO、OPN3、MNT、DICER1、PDCD4、ATXN7L3B、C9orf69、YOD1、CLIP4、KDM5B、TSPYL2、RABL5、CASP7、ELOVL4、C3orf49、THNSL1、TCTN2、CYBRD1、WDR19、UBXN11、TIGD1、ZNF33B、FBXW9、SPATA2、SNN、CCDC113、LZTFL1、DYNLL1-AS1、AMDHD1、TLDC1、FRAT2、CALCOCO1、PIK3R3、CROT、IFT81、PLD1、IFT140、LINC01139、EXOC6B、HOXC13、BTG2、RABL2A、GABPB1、SOX6、HDHD1、TPPP、NDRG4、TRANK1、NPHP1、ZNF287、C6orf120、ODF2L、TEF、LMBR1L、APH1B、AC006273.5、SESN3、YPEL5、ANKRD46、CCNG2、DUSP18、ABCA1、FAM229A、MXD4、MPZL3、SUV420H2、RNF44、HIST1H2AC、LDHD、IQCG、RP11-280G9.1、RP11-356J5.12、SLC15A5、ZNF354C、CTD-2270L9.4、USP49、RAB36、GRK5、CTXN1、RP11-420G6.4、DYNC2LI1、TTC30A、ARL17B、DNAJB5、CREBRF、RP11-115D19.1、AP001372.2、LINC01021、DENND2C、CHIC1、ZBTB3、THRB、BBS12、SPEF2、RBKS、ZNF385A、AKAP6、RAD51-AS1、RPS17、LINC00319、SRP14-AS1、SAMD15、DNAJC3-AS1、RIBC1、NEK10、FBXO10、RP4-717I23.3、RP11-108K14.4、RP11-253M7.1、FAM227A、HIST1H2BC、KLF9、CPEB3、RP11-545E17.3、CASC2、PIH1D2、C17orf97、SLC2A3、NME5、C7orf63、SEC31B、HIST1H4H、LMLN、SLC46A3、KLHDC9、OSCP1、C9orf9、ZNF599、C2orf70、C4orf48、ZNF606、HOGA1、FGGY、MDH1B、LRRC46、RP11-235E17.6、FAM160A1、RP11-299G20.2、HLA-DMA、RP11-144N1.1、HBP1、LINC00668、LRRC48、KCNH3、ZNF347、RGCC、YPEL2、RP11-504P24.2、AC016700.5、CFHR3、RP11-175K6.1、AL773604.8、RN7SKP97、CPT1C、CDS1、ZNF876P、RP11-43F13.3、RP11-315O6.1、RPL9P8、FANK1、RP5-1092A3.4、RP4-740C4.6、HYDIN、PTCHD4、SLC9A9、HIC1、C5、CCDC30、LRRIQ1、CETN4P、KLHDC1、STK32A、CCDC146、RBM44、CTB-51J22.1、RSPH1、FBXO15、RP11-159N11.4、AK8、RP11-467H10.1、CTC-203F4.2、PIK3IP1、RP11-465N4.4、TLL2、ZNF410、RP11-526A4.1、KIAA2022、RP11-417E7.1、RP11-290L1.2、PRKXP1、ZMYND10、THBS4、CCL26、ENO4、RN7SL441P、RP11-1000B6.5、CDKL2、TPRXL、AC007551.3、WDR63、RP5-940J5.6，和ARMC3，甚至更优选上调所有这些基因。该用途优选用于肺癌治疗，例如用于PTEN缺陷型肺癌的治疗，其中所述肺癌优选与所述基因的表达降低或不足相关。在H460细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0184] 在其它更优选的实施方式中，用于上调选自下组的基因：MT-CO3、DPP9、NCAPD2、CLPTM1、KPNA2、TMEM245、ACSL4、RNF4、ASNA1、MINK1、PON2、RACGAP1、TMEM194A、ELK4、CEP192、ABCA1、TGFBR2、SRPR、HBP1、PNKD、TNFRSF10B、TRIM71、NRBP1、TRMT61A、ENTPD7、WDR90、KPNA5、ZNF542、C1orf109、M6PR、TSEN2、PHF1、LRRC14、MVK、PIGW、CASP7、ZNF680、TBC1D17、LIN28B、MRPL24、GNS、NR6A1、CTXN1、C2CD2、GOLGA1、TPRG1L、NHLRC3、NAB2、YOD1、API5P1、CREBL2、GABPB1、KLHL17、RAB23、DYNC2LI1、BRMS1L、ATP8B1、FAM206A、ZNF837、POLD3、ZNF470、ZNF138、COG6、UNKL、TCTN2、DCAF6、SPATA2、PIGL、WDR5B、DNAH1、ZNF626、SCN1B、CROT、TTC30B、DCAF4、C2orf69、RP11-500C11.3、TMEM160、TECPR2、RRAS、CDS1、C20orf24、CHIC1、ZNF862、TPGS1、VAMP1、BANF1P3、CDK5R1、CHD9、C14orf79、MTND2P28、RPL4P5、TEF、KCTD13、SENP8、DNAH5、SFR1、IQCC、NR4A2、PFKFB4、DYNLL1-AS1、ZNF808、GREB1L、AC133528.2、DNAH6、KCNK1、FDXACB1、RP11-620J15.3、RNF32、C17orf82、GPX2、RP11-294O2.2、DUSP19、NIPSNAP3B、GNAS-AS1、RP11-66N24.3、C2orf27A、LINC01003、ZNF396、GEMIN8P4、RHOH、LINC00476、CDKL2、BEGAIN、RP11-566J3.4、RPS17L、RP11-111M22.2、

PDLIM3、CPEB1、SPNS1、RP5-890E16.2、SH3RF3-AS1、RP11-411B10.4、RP11-254B13.1、CTC-360G5.9、DIO3OS、RP13-766D20.2、FRZB、MIR4519、GFRA3、RP11-347C18.3、SOCS2-AS1、AC105760.2、RBPMS-AS1、LCA5L、ANKRD20A5P、RP11-336K24.12、RP11-37C7.3、IL9RP3、BCO2、RN7SL832P、CTD-3203P2.1、C11orf94、RP11-545E17.3、RP3-329A5.8、C3orf18、DDX11-AS1、ALX3、RN7SKP97、SPG20OS、CYP2C8、TMEM150C、RP11-417L19.4、RP11-152F13.7、RP11-196G11.4,和CYP2W1,甚至更优选用于上调所有这些基因。该用途优选用于肝癌治疗,例如用于PTEN缺陷型肝癌的治疗,其中所述肝癌优选与所述基因的表达降低或不足相关。在HEP38细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0185] 在其它更优选的实施方式中,用于上调选自下组的基因:ATF3、HERPUD1、FAM127A、SEMA4B、JUND、TBC1D17、LZTFL1、TPRG1L、PNRC1、STX4、PNPLA6、PLXNA3、SYNGR2、SESN3、YPEL2、APH1B、BTG2、SLC39A13、CPEB2、SLC2A14、LZTS3、CELSR3、LMBR1L、PPFIA3、C1orf216、ARRDC3、PDCD4、ZNF493、SOCS2、MTMR9、ZNF117、PCSK1N、MT1M、C9orf69、PHLPP2、SPATA2、CROT、ITGB8、NR6A1、ZNF616、MT1F、LMLN、ZNF449、ADCK1、TCTN2、DET1、DUSP8、MPP3、DNAJB5、FAM211B、MT1X、RABL2B、C17orf107、SPA17、CXCL12、BAIAP2-AS1、LINC00847、DYNC2LI1、CAPN12、DZANK1、THBS3、C12orf36、DCAF4、TMEM27、OCA2、ZNF699、RP11-284F21.10、C14orf79、MXD4、CCDC176、NRBP2、C19orf54、ZFP41、HSD17B3、PCSK4、RP11-235E17.6、GPC2、ARMCX1、CTSK、ZNF596、CLIP3、TUBA1A、CSPG4P11、RP11-284F21.7、DNAH1、AC005154.6、LIN37、RP11-923I11.7、RFTN2、GS1-124K5.11、PCDHA4、ANKRD42、CTHRC1、ZNF25、DYRK1B、ATL1、LINC00884、ZNF23、AQPEP、CTC-429P9.5、CARD9、CCT6P3、SNORA33、C14orf28、C17orf97、RNA28S5、RDH5、SPEF2、CCDC40、NEK10、RP5-1112D6.4、RP11-498D10.6、B3GNT9、LINC00886、RNF112、CCDC113、AC079922.3、RP11-522I20.3、ZNF793、TINCR、LIN28A、ZNF404、CTD-2540F13.2、MAP3K14-AS1、SLC35E2、MST1R、RP11-390F4.6、TTLL3、H1FX-AS1、ZIC4、METTL25、PFKP、ZNF490、RBFADN、TSNAXIP1、TRIM29、EIF3CL、NEK11、RP11-73K9.2、ALKBH6、PHYHIP、ZNF214、HM13-IT1、PRRX1、RPS17、AC074212.5、ARMC3、DNAAF3、RP11-554A11.9、LINC00865、EFCAB13、ZNF701、RP11-552M11.8、PCDHGC4、PNPLA7、SPACA6P、RPS17L、RP11-48B3.4、AC005076.5、AC008174.3、PCDHB6、CCDC81、SH2D4B、CASP16、SRD5A2、RP11-254B13.1、RP11-1105G2.3、CTB-152G17.6、SAMD15、PRKG2、NUGGC、NOXO1、EPS8L1、LINC00086、RP11-1391J7.1、TTC18、MYLK2、ODF3L2、SOCS2-AS1、ASIC3、AC117395.1、ABCA9、ACOT12、ST6GALNAC1、FAM65B、CPNE7、RGS16、RP4-798A10.2、LINC00894、AC012442.6、PRKG1-AS1、CTAGE8、CTD-2015H6.3、CCDC71L、C9orf163、TBC1D3F、CTD-2083E4.4、LINC00176、USP3-AS1和NRG3,甚至更优选用于上调所有这些基因。该用途优选用于肝癌治疗,例如用于PTEN缺陷型肝癌的治疗,其中所述肝癌优选与所述基因的表达降低或不足相关。在HUH7细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a上调。

[0186] 本发明提供如本文所述的miRNA-193a分子、isomiR、模拟物或其来源,或miRNA-193a,用于治疗与PTEN缺陷相关的疾病,例如用作PTEN激动剂,其中所述miRNA-193a分子、isomiR、模拟物或其来源用于下调选自下组的基因:RPS17L、GPR137C、EEF1A1P19、NEFH、KRT14、RP5-973M2.2、OVOL2、RP11-873E20.1、RP5-968P14.2、MYB、AC000068.5、NOTUM、RP11-209D14.2、RP11-326K13.4、RP11-339B21.10、IRF8、HIST1H4C、DPF3、RP11-276H7.3、RP4-694A7.4、RP11-17M16.2、KB-226F1.2、SHBG、LAT2、SNORA33、SNORD12、AC005592.2、RP11-

796E2.4、RP11-280G9.1、NOG、LINC00035、7SK、GJB2、MYH11、BHLHE41、RP11-211N8.2、IL12A、EPB41L3、ROR2、UNC5CL、NINJ2、SUCNR1、CTD-2369P2.2、MYLK4、SLC35D2、SHMT2、ERMP1、TEX15、COL20A1、SORL1、PHLDA2、C10orf91、TWISTNB、HPD、PLAU、IL17RD、RNF182、KRAS、LL22NC03-N14H11.1、AC004158.2、ANKRD44、STMN1、CSPG5、PARD6A、FOXRED2、TMPPE、TNFRSF21、DNASE1L2、HHAT、TOX3、STARD7、MPP2、B3GNT3、ZDHHC18、RP11-173M1.8、PITPNB、RP11-340I6.6、ETV1、ATP5SL、EPHB3、AIMP2、PI3、DHCR24、DAZAP2、C9orf47、ZNF365、RP11-204C16.4、SLC30A7、KIAA1875、NYAP1、CCND1、CHD5、SHOX2、ST3GAL4、SEPN1、KLRG2、VAMP8、AP2M1、FAM60A、SULF2、ZSWIM5、MED21、RP11-24B19.3、Z83851.4、DUSP7、C1QBP、NCEH1、TBX20、UBP1、RP11-421N8.1、LY6K、GPR146、ST3GAL5、ATP5F1、OSMR、CBL、CCDC28A、YWHAZP2、YWHAZ、DPY19L1、EXTL2、NAP1L5、CTC-428G20.3、ETS1、UBE2L6、GREB1、FAM168B、CLDN4、YWHAZP3、ALX1、CRKL、RPS17、HFE、TRIM62、MSANTD3、ZMAT3、ENDOD1、KIAA1644、MOSPD2、FIBCD1、ATP8B2、PRNP、DLEU2、SLC2A12、WSB2、VGF、SERINC2、DCTN5、XK、NUP50、SMPD1、CNOT6、RP11-395A13.2、GABPA、CLSTN1、POLE3、BOD1、LRRC8A、SLC35G1、TP53INP1、AGPAT1、HPRT1、RUSC1、SLC23A2、PDE3A、EBF1、FANCE、WDYHV1、MAX、WDFY2、MCL1、MORN4、FAM72A、CDCA7L、TPP1、AREL1、COPRS、NT5E、TMEM121、43346、SLC30A1、PRRG4、RBBP5、LAMC2、SLC35D1、C18orf54、GLYCTK、DPM3、HACE1、CDK6、GPATCH11、IDH2、PTPLB、EMILIN2、CCNA2、FAM60CP、TK2、FAM20B、GNPDA1、TIMP4、NR2F6、TMEM180、TRAF1、DERA、ATP8B3、XYLT1、SLC39A10、KLHL2、PIK3AP1、IDS、CADM1、TBL1XR1、KCNMA1、FAM101B、PPTC7、SLC29A3、AP5M1、PEX11B、MEX3C、ARF3、PLD6、INO80C、SNX10、NUDT15、CCDC149、SLC26A2、GNAI3、DCAF7、APOL6、ADCY9、NUDT21、PRR5L、HYOU1、BCYRN1、CCNDBP1、DSEL、PAFAH2、FAF2、SLC25A15、NEIL2、USP39、GCH1、FCHSD2、TXLNA、TMEM135、RN7SL2、RAB11FIP5、NAGA、ACOT8、WDR82、PCDHAC2、VAV3、SRP54、RN7SL1、FAM72D、SEC31A、TYW3、ZNF512B、HCG11、ARHGAP29、SAPCD2、PALM3、MIR17HG、DGKH、CASP9、LINC00657、TMEM30A、SLC30A4、CHEK1、RTKN2、IGSF3、NBL1、TGFBR3、RP11-67L2.2、STRADB、APPL1、ARPC5、NIPA1、ZNF710、CA12、NET1、CTD-2196E14.9、ABI2、R3HDM1、SFXN1、MESDC1、MTA2、DOCK10、PHACTR2、KBTBD11、ELK3、PSRC1、MSANTD2、RASGRF2、ATP6V1B2、ALDH9A1、LARS2、CDKL5、RNF216P1、LRRC40、LUZP1、MORC4、MYLK、PLAUR、CCSER2、RP11-73M18.7、ERBB2IP、ACSS2、NOL9、DLEU1、C17orf58、PITHD1、SEC61A1、ARHGAP19、CDC42EP2、HNRNPUL2、BCAT2、RP11-329A14.1、ST5、NUDT3、TNFSF9、PADI2、EMC6、IRF1、PLXNA2、COPS3、CCP110、ABCA12、MPST、CYTH1、PLEKHB2、MED19、GALNT14、MLKL、TOR4A、SYNRG、AFAP1L1、TRAK2、SGMS1、MARCKSL1、IL6R、PIP4K2C、JADE3、CBX1、HELZ、NSF、IFI27L2、TMEM216、SDE2、RTN4RL2、SSRP1、TRPA1、GDF11、SPECC1L、RUFY2、DNAJC3、KIAA1191、AC007560.1、HSBP1、IL11、UNG、HEG1、MAP4K5、PPM1F、GLO1、ANKRD13A、KIF1B、KIAA1147、TRAFD1、PAK4、FAM114A2、DIO2、POPDC3、PLEK2、DNAJC16、NT5DC3、RAB27B、TWF1、CLN6、KDM7A、R3HDM4、ZNF618、LRP4、ITPKB、PDPK1、ALKBH5、C11orf24、DSTYK、AAED1、CEP41、MAP3K3、KLHL15、PTPLA、AFMID、LMNB2、MLLT11、DESI1、WDR5、B4GALT6、CCNJ、SENP1、ZBTB14、SIPA1L2、PHF19、TP53BP2、ASF1B、USP43、SS18、CHCHD5、BCL2L2、CAPN15、ADNP2、RCAN3、RNF2、TAP2、SOS2、HDAC3、AP1S2、GFPT1、ABR、FOCAD、ERRFI1、RC3H2、EML4、PTPN9、AFF4、CD97、RABEPK、SQSTM1、PRR14L、HP1BP3、GPRC5B、CBFB、ARPC2、GPC6、TCF7L2、GALNT2、TRIP6、PIK3R1、DDAH1、RHOU、UBE2Z、DYNC2H1、ENOX2、IER3IP1、ZC3H7B、ZNF324、SPOPL、FBXW2、ORAI1、MUC5AC、C4orf46、KIDINS220、MYADM、SLC3A2、PM20D2、

PSEN1、RPS6KB2、TPCN2、GALNT1、RFWD3、GALNT13、FOXN2、TWF1P1、FKBP9、CCL2、RNF168、GINS3、MRPL42、LYRM2、PTTG1IP、NRIP1、SSX2IP、DEF8、WDR48、TLR6、EXOSC3、SCP2、FILIP1、INPPL1、TTLL4、TCEB3、SEC22C、IWS1、GBE1、GNL3L、GOSR2、LGR4、SAAL1、UHRF1BP1、SLC29A1、WDR6、VPS37B、HSPA13、TOMM20、PCBD1、CHML、SLC7A5、TP53RK、RUSC2、UTP18、STARD3、C2orf49、BRPF3、PODXL、TUBA1B、PDE8A、DYNLL2、CAPN10、HMGB1、IL4R、SYT1、TUFM、PCBP1、TMBIM1、KCTD5、POM121C、WHSC1、CTDSP2、AGAP2-AS1、KDM5C、PTK2、CPNE3、KIAA0430、CAMKK1、TPCN1、KLHL9、TRIM25、CAPRIN1、UBFD1、MED14、TMEM164、ELMO2、KANK2、ABCB10、CNBP、ITPRIPL2、SOGA1、QDPR、B4GALNT1、FBXW5、TROVE2、FGD6、SUDS3、MTHFD1、KIF14、MAP3K2、AKAP12、OSER1、ACTR3、KIAA0141、ABCE1、HELLS、MRPL19、EIF2AK1、EPHB2、XPNPEP1、YAP1、RBFOX2、CDCA5、ENTPD4、ATP2B4、RBM10、LPCAT1、TPD52、CDK2、AGFG1、WWC3、LBR、PPP2R4、EIF4B、EXTL3、BTBD11、POM121、RIPK2、SFN、MCM2、TMEM230、CMTM4、GSR、TUBA4A、EDEM1、KIRREL、GOLPH3、NF1、TGFB2、PPP3R1、AKR1C3、NOTCH2、CCDC88A、KIAA1522、CTCF、BCAR1、SREBF2、GBF1、WWTR1、PDE4D、CDK4、PGRMC1、AKR1C2、MAP7D1、SET、NCOA3、SERINC3、ARHGAP11A、DEK、PRKCA、MLEC、SYNM、GNB1、PLS3、DDB1、F2RL1、GPC1、SERPINE1、KRT79、HMGCLL1、LINC00920、BTBD11、RP11-390F4.8、NEURL3、RP11-423P10.2、PAX5、KCNIP1、CD93、PLCB2、RP11-290F20.2、PDGFRB、MEDAG、CRISPLD1、RP5-1086K13.1、DLL1、AL139099.1、AC007383.3、AC046143.3、DNM3、AC111200.7、C11orf35、RP5-1157M23.2、PDE5A、CSF2、CMAHP、C6orf58、ITPKA、SLC22A14、SLC29A3、FOXRED2、ACTG2、SULF2、FAM211A、AC011043.1、CYS1、CTD-2313J17.5、AKNAD1、RP11-456K23.1、APOBEC3F、ZMYND15、RP11-588K22.2、CYP2D7P、ERMP1、ADAM22、ABCA9、GRB7、LL22NC03-86G7.1、HSPB7、FAM196B、SOX9-AS1、FAM227B、BEST3、TRAM1L1、SGIP1、ADCY7、PCED1B、SEPN1、APOBEC3G、CCDC28A、NGFR、MPP2、IL17RD、PLAU、TMEM173、IFT27、CTD-2292P10.4、ZNRF2P2、NT5E、DGKB、TWISTNB、STMN1、RTN4RL2、SLC25A34、HFE、S100A16、RP11-807H7.1、KRT15、ITGB3、CIB2、SHMT2、GAB2、CMTM8、GALNT13、CCDC149、GALNT14、SLC35D2、CCND1、SYNPO2、ATP5SL、ETV1、TMEM216、TNFRSF1B、USP18、BCAT2、ACOT8、HYOU1、AP2M1、HTR7、PALM3、RP4-760C5.5、OTUB2、PLEKHA5、MIR621、TMPPE、RGS2、TNFRSF21、ERAP2、DCAF7、SFXN2、KRAS、DAZAP2、CLSTN1、ARHGDIB、FAM114A2、TP53INP1、TCEAL8、ST6GALNAC3、CERS1、PTPRE、PDE3A、CTSO、SLC30A4、ENDOD1、SLC23A2、C1QBP、UBE2L6、CNRIP1、ST3GAL5、ENPP4、PARD3B、PLD6、DPY19L1、ABCA8、MORN4、MYB、SLC26A2、NSF、FAT4、TPP1、SLC30A7、ZNF512B、ACPL2、RP11-27I1.4、EDNRA、A4GALT、ZNF836、RNF146、PLCD1、STARD7、PEX11B、UPRT、CEP41、PTPRZ1、AGPAT1、ARHGAP19、XAF1、DHCR24、OSMR、AGAP2、MAST4、ACSS2、FBXL16、RHOU、RP11-18I14.10、GBP3、POU2F2、AC009948.5、FAT3、PLCD3、LRRC8C、PGPEP1、SEC31A、SLC18B1、ISLR2、LINC00669、ZMAT3、IL1B、AIMP2、CCNJ、MOSPD2、GLYCTK、ST3GAL4、LRRC8A、TNIP3、MSANTD3、ANKRD13A、PCBD1、DERA、ARHGAP27、GLDCP1、GABPA、DGKA、ATP8B2、RUSC1、ZNF362、PRPF40B、SAMD9L、STS、RAB5B、CCL20、PCYOX1L、NFE2L3、USP27X、KDM7A、CDC42EP2、MMP1、FAM72B、GPR146、WNK4、MEF2BNB、MYOZ3、PADI2、CDKL5、HTR7P1、PTCH1、OAS2、ZNF365、OBSCN、PDE4D、WSB2、CYTH1、NCEH1、KIF5C、PRNP、MTSS1、FAM60A、LINC00657、GPD1L、FOCAD、DCTN5、PIK3R1、UBP1、RP11-340I6.6、ZDHHC18、LOX、PIGA、CA12、APOLD1、PGM5、AKAP12、MCL1、PHLDA2、ZNF608、HACE1、BMF、IGSF3、PITPNB、ZSWIM3、ERBB2IP、NUDT18、PTPN9、ZCCHC10、ITGA2、PIP4K2C、TRAK2、LGR4、AP5M1、EBF1、DOCK4、

AL390877.1、MED21、ELMO3、AC108676.1、GPRASP2、NAGA、CNOT6、ATP5F1、ZNF710、EPM2A、OSBPL5、COPRS、FCHSD2、TRIB2、TK2、TBX20、RUFY2、SREK1IP1、GNAI3、RP11-421N8.1、IL8、FAM132B、YWHAZ、TAF9B、WDFY2、YWHAZP3、MARCKSL1、ETS1、TRIM62、HK2P1、ALDH9A1、OSBP2、TMEM180、GNPDA1、SAMD9、BTN3A2、YWHAZP2、PTK2、PNRC2、RAD17、IQCD、DNAJB9、ARHGEF9、POLE3、ARMCX2、DPM3、KANK2、DOK3、PLAUR、INPPL1、NT5DC3、DNMBP、LRRC40、ARHGEF40、SYNRG、GPATCH11、IWS1、RGL1、SEC61A1、PHACTR2、CDC14B、ZNF181、KLHL2、CBX7、IDS、PAK4、FAM72A、MPST、WBP5、ARF3、ACSL5、UBE2Q2P6、DDAH1、ASAP3、TRO、GAS1、PTPLB、ST5、SCP2、DOCK10、PXK、ARHGAP29、CXCL2、HECW1、LAMC2、R3HDM4、MAP3K3、MLLT11、GBE1、HYAL2、RAB11FIP5、GRAMD4、C11orf95、ADAMTS18、APBB2、CCSER2、WDR48、FAF2、STC1、IDH1、NUDT3、PARP14、NET1、AKR1C3、CHCHD5、HEMK1、TUFM、ELK3、DGKQ、CDK6、LPAR1、GDF15、CTDSP2、GULP1、MMP14、SIX4、LARS2、CD38、LRP5、CRKL、SMPD1、DUSP16、JAK2、B3GNT1、KIAA1147、FAM214B、PARD6A、SLC12A9、SS18L1、DGKH、PSEN1、ENOX2、PAX6、UFL1、FAM210B、TPCN1、SMG6、MAGI3、PALMD、NEIL2、PDK4、APAF1、AGFG1、SLC35D1、SLC25A15、RNF215、GALNT1、HEG1、TRAF1、SRP54、PDGFD、HNRNPUL2、MDM2、TMEM30A、RSPO2、GPC6、PLEKHA2、CACNG4、CASZ1、PAG1、EXTL2、IFIT3、KANK1、RNF2、TNIK、PTPN21、ENTPD4、QDPR、PTPN3、SYNJ2、TMEM164、KITLG、FBXL15、PGAP1、DENND4C、GSDMD、TRAPPC9、ALKBH5、TRAFD1、DAB2、JADE3、PDPK1、COPS3、ABL1、EVA1C、EML4、SFXN1、LRP3、DDX60、EIF4BP3、DNAJC3、TGFBR3、DAK、CTTNBP2NL、GNAI1、STARD3、TGM2、SLC9A3、IRF1、HK2、PLEKHB2、MAGEF1、PPTC7、RPS6KB2、ADAMTS15、EIF4BP7、SCAMP4、ADAMTSL1、NDFIP2、EIF4B、GPR176、MORC4、ERBB2、FAM20B、AREL1、GNL3L、USP39、SLC39A10、BOD1、ATP6V1B2、ARHGAP18、KIAA0430、GFPT1、EIF4BP6、SREBF2、FBXL17、MAX、CBFB、NECAP2、GEM、CDC42EP3、KIAA1522、KLHL9、CBL、KIAA1644、RCAN1、SUSD5、JADE2、GRHL3、SMARCA1、USP40、SQSTM1、KIF1B、LUZP1、SMIM14、MEX3C、ARHGEF1、NUP50、HELZ、CCDC90B、PPM1H、BCAR1、RAB27B、PSMB8、ANTXR1、SENP1、F2RL1、ARPC5、SIPA1L2、LNPEP、UBALD2、ZC3H7B、NUDT21、YAP1、FAM65A、LRBA、BMPR2、FRMD6、APPL1、AMIGO2、SCAMP1、AES、LPHN2、ZNF395、WDR82、HPRT1、PRKCA、TDO2、TCF4、TRIM8、SFT2D2、SLC20A2、ADAMTS1、SEC23B、RSF1、CPNE3、MAMLD1、DYRK2、LLGL1、NR2F2、TRIP6、SOS2、ARPC2、ERRFI1、IDO1、PLSCR1、RNF182、BNC2、STAM、MX1、TCTN3、CHML、ELMO2、PITPNA、GALNT2、KLF3、RIPK2、PPM1F、LPCAT1、TBX18、MRPS18B、KIRREL、HSPA13、MAP4K5、LRRC8D、MAGED2、NCOA3、BACH1、IL7R、CCNA2、KDM5C、SLC30A1、CCNY、PIP4K2A、DDB1、RND3、DAPK1、GOLPH3、SSRP1、INTS3、FAM168B、TMCC3、CDK4、ZMIZ1、TM4SF1、NSD1、MTA2、SNHG5、GIT1、PPP2R4、KIAA1191、TXLNA、RC3H2、TMBIM1、TNFAIP8、HELZ2、UHMK1、CREBBP、WIPI2、FRMD8、PLIN2、NOTCH2、LIF、ANGPTL4、DUSP4、SLC7A5、LAMC1、PLS3、SNX9、GPRC5B、RP11-30P6.6、LEF1、RGS17P1、CTC-428G20.6、CAMKV、RP11-440D17.3、RASA4、OXCT2、GRAP、CTA-217C2.2、ADAMTS16、AC119673.1、MPP2、CAMK2B、FGFR2、MIR103A2、LINC00460、RP11-540B6.3、AC005789.11、RP11-196O16.1、TCERG1L、TNFRSF1B、ARMCX4、STON2、PARD6A、FAM156A、AGAP1-IT1、AC010525.6、MYRF、FBXL16、MAPK13、RLTPR、EXOC3L4、CCDC28A、HMX3、NDN、TP73、CTA-445C9.15、EXPH5、PHLDA2、RASSF5、ST3GAL5、03-Sep、STMN1、INSRR、SHMT2、N4BP3、TWISTNB、CACNG6、PLAU、ERMP1、FOXRED2、SEPN1、KALRN、LRP4、IL1RL1、AC009061.1、PDE9A、TGM2、IGSF9B、PTGER2、DAZAP2、PITPNB、FAM132B、FKBP9L、ATP5SL、STARD7、HOXD13、RHOV、WDFY2、GNA15、HYOU1、DDAH1、INO80C、UBE2L6、ATP8B2、PRKCH、AP2M1、DHCR24、TOR4A、TMEM121、

SRRM3、ARHGAP19、SLC39A10、RP11-82L18.2、AGPAT1、DND1、NT5E、GJB2、SLC30A7、F2RL1、FAM105A、ELK3、GCH1、GRTP1、NID1、SLC30A1、IRF1、PTK7、SERINC2、TMEM173、MARCKSL1、CCND1、FIBCD1、KIAA1644、COPRS、P2RX5、ZNF365、HHAT、TNFRSF21、VAMP8、SLC35D2、RP11-340I6.6、KRAS、ZDHHC18、WNT9A、IGSF3、DPM3、ALDH1A3、PRDM8、SLC26A2、ROR1、ACSS2、C11orf95、GALNT14、STC1、IL8、NPIPB4、UBP1、NR2F6、PRNP、USP39、DUSP7、FAM101B、FAM60A、ST3GAL4、OSMR、SH2B2、FAM168B、STRADB、ZNF703、TRIM62、SOX18、YWHAZ、CDK6、GNAI3、RP11-204C16.4、FOXL1、ACPL2、GNPDA1、LRRC8A、GREB1、SLC30A4、SORL1、TBC1D5、RP3-425P12.4、ALX4、NCEH1、CHST14、MCL1、VASH2、SLC45A3、AIMP2、RUSC1、RASL11A、ICAM1、RP11-329A14.1、HEG1、PIK3R1、ETS1、KIAA1147、ANKLE1、CXCL3、PTX3、EFNB2、FAM20B、DGKH、YWHAZP2、DPY19L1、YWHAZP3、DCAF7、BCAT2、SCAMP4、DCTN5、RAB11FIP5、BOD1、ZMAT3、C12orf39、CCNJ、WSB2、GPR161、POLE3、NEFH、GPR3、RBM24、SUCNR1、B4GALNT3、IDH2、TEX15、TERT、RP11-101E13.5、SFXN1、C16orf59、C1QBP、TGFBR3、ZCCHC10、KLHL2、IL6R、AP5M1、GALNT13、PSRC1、PDGFRB、LMNB2、COL5A3、MYEOV、TMEM164、SERPINE1、CXCL2、STAMBPL1、GFPT1、DERA、WDYHV1、PDPK1、SIPA1L2、CCNDBP1、MAX、KANK2、PITHD1、IL4R、NT5DC3、ATP5F1、FAM60CP、PFDN1、CA12、PMAIP1、NPTX1、CLSTN1、MOSPD2、NUDT21、SLC35D1、GABPA、TRAFD1、RP11-22P6.3、UBE2Q2P6、NUDT15、SLC7A5、MESDC1、ADCY1、TMEM216、PDE3A、ENDOD1、CRKL、LOXL1、NHS、NES、TBX2、DMTN、EGR1、GPATCH11、CNOT6、TEAD3、UNG、AREL1、PLSCR1、HPRT1、RNF138、TAF4B、RFWD3、MAMLD1、ARHGAP26、AKAP12、PAK4、TXLNA、MPST、TNFAIP8、RAB5B、SMPD1、PM20D2、MSANTD3、CXCL1、SOX7、PAPPA2、CMTM3、CAPN15、RP11-421N8.1、DOCK10、SEC61A1、KCNK5、NAGA、LINC00941、CXCL5、TBL1XR1、FAM72D、ZG16B、TMOD1、PNRC2、GDF11、SEC31A、PLCD3、PTPLB、PLEKHB2、FOSB、NRIP3、HSD11B2、GPR27、WDR5、ARF3、RNF216P1、ZNF35、CASP9、SLC29A3、ST8SIA4、SCP2、FCHSD2、ABR、ARHGEF40、KLHL15、PPM1F、KCTD12、APLN、DTL、CCNA2、SRP54、SLC16A6、LRRC40、MED21、EML4、TNFRSF8、IL1RAP、HFE、FOXN2、ALKBH5、CCDC85C、SLC23A2、ARPC4、GLO1、SYNRG、ORAI1、ZNF678、NOTCH2、ST5、LUZP1、KIF1B、KCTD5、DLX1、RGS2、TANGO2、FAM72B、CASP2、UBE2Z、SSH3、FAF2、ADCY9、C18orf54、MAFF、MAP3K3、RBBP5、KLHL23、JADE3、ZNF618、BAI2、CBX1、PLXNA2、CDK2、CBFB、CBL、NUP50、GLI2、MMP1、CMTM4、BMP6、PSEN1、JAG2、LINC00657、ARHGAP29、ACSS3、ARPC5、TUBG1、FOCAD、TUFM、ZC3H7B、KIF26A、TP73-AS1、PAG1、RC3H2、SENP1、MTA2、CDCA7、SLC29A1、TRAK2、RNF2、POM121C、RNF146、TONSL、TEAD4、ELMO2、ENTPD4、BRPF3、PGRMC1、CLN6、OSBPL10、ERRFI1、PODXL、AMIGO2、LRRC8C、ANKRD13A、GALNT1、ASAP3、NUDT4、OSBPL8、CDC42EP2、SLC19A2、IL18R1、SMOX、EFNB1、TMEM30A、POM121、SLC16A9、UNC119B、ARPC2、INPPL1、KIRREL、CNKSR2、BCL2L2、TOMM20、SPRY4、SDC1、AFF4、FOS、SH2B3、KIAA1191、RNF215、SLC18B1、CTDSP2、PXK、TCEB3、SREBF2、C12orf49、KLHL8、APOL6、UBALD2、HK2、NET1、RUFY2、C17orf58、C11orf24、CDCA7L、SAMD8、MAPK8、NOTCH1、PEX11B、HSPA13、PPTC7、DMRTA2、NEIL2、COPS3、TPD52、HNRNPUL2、FKBP9、EXOSC3、CCP110、PLAUR、GATA2、ABI2、SSRP1、SYNJ2、CBX6、CHCHD5、WDR82、PPP2R4、HSF1、ERBB2IP、PCBD1、SREK1IP1、MAP4K5、FRMD8、CRLF3、DDA1、EIF4B、FERMT3、CSRNP1、IWS1、LARS2、ID1、R3HDM1、ENOX2、WNT5A、FBXW2、PTK2、MTFR1、WNK2、SCAMP1、QDPR、PPAT、HELZ2、TK2、LPHN2、FZD8、TMBIM1、ALDH9A1、ELF4、BHLHE40、NUDT3、ASF1B、STS、WDR6、JAG1、PSMB8、PIP4K2C、CYP51A1P2、RNH1、THRA、MAP7D1、MFN2、PHF19、RNF168、ETS2、ANTXR2、SLC35G1、MEX3C、UTP18、PPP4R1、MDC1、HELLS、ATP6V0A2、

DYNLL2、GOLPH3、SQSTM1、PATZ1、DESI1、GALNT2、HIP1、LINC00152、SAPCD2、FAM210B、PLXNA1、R3HDM4、REXO4、TYW3、CCDC14、SPECC1L、STARD4、ABCB10、NSF、ALG2、MAGEA1、KRT80、ZBED4、DEF8、SH3PXD2B、LSM14B、DUSP5、PAQR4、HSPB8、TRIB3、FBXW5、RBM10、SFT2D2、PDE4D、WHSC1、UPP1、FAM115C、EPDR1、RASA3、XPNPEP1、CDC45、MYADM、HN1L、BCOR、PRKAA2、RAPH1、CCSER2、CHEK1、NAB1、SLCO4A1、ADRBK1、PXN、B4GALNT1、TSPAN14、RIN1、TCOF1、SMG5、HP1BP3、RP11-1055B8.7、HSBP1、SKA2、OGFRL1、CDT1、SGMS1、MCM10、APPL1、ATP6V1B2、TROVE2、CD97、TRIP13、SS18、PHLDA1、TRIM25、FOSL1、ID3、PPP1R26、PPP3R1、RFC3、MRPS18B、GPC1、SET、IDS、MED14、IER2、TFPI2、UBFD1、CDCA4、OGFR、CNBP、PAPOLA、MRPL19、TNFAIP2、AKR1C3、TOMM34、FGFRL1、MCM2、KIAA0141、ADNP、LPCAT1、CDC6、MLEC、KIDINS220、AGFG1、HMGB1、LIF、IDH3A、UHMK1、TRIP6、RBM8A、FARSA、URB1、PITPNA、GNB1、WWTR1、SETP14、RPS21、CAPRIN1、TGOLN2、STC2、OSGIN1、NOTCH3、IDH1、BAZ1B、DDB1、TNPO1、LASP1、PCBP1、FASN、TUBB、ACTB,RP11-313P13.5、CTB-31N19.3、LINC00607、LRRC15、RGS17P1、NPAS3、CTD-3203P2.2、CSTF3-AS1、CTD-2342J14.6、CTD-2537I9.5、MYEOV、ANKRD31、CIDEC、MYO1G、SRRM3、LINC01132、ENDOD1、TSGA10IP、ADH1A、IL11、RP11-572C15.6、CD207、RP11-274H2.5、TFF3、UXT-AS1、RPS19P3、RP11-305K5.1、CTD-2192J16.20、LL0XNC01-250H12.3、ZSCAN23、LINC01096、RPSAP52、CDC42EP3、AK4P3、GALNT16、ETS1、SEC14L2、CHST6、RP11-255H23.2、LINC01057、ULK2、FAM162B、RP11-1017G21.5、CTD-2161E19.1、MFSD4、ASAP3、AC026150.5、AC005077.12、LINC00312、TRIM62、CCDC28A、ROM1、TRPV3、RP11-73M18.9、HHAT、B3GNT3、TMEM30B、CRYAA、TFAP2A-AS1、TMEM151A、DACT3、SLC35D2、CCDC17、TGFBR3、TIMP4、MPP2、MYCN、TWISTNB、C19orf77、CCND1、NT5E、PTX3、RP11-116D2.1、SOCS3、SHMT2、PRR15L、DOK7、NAPA-AS1、SPP1、ERMP1、UBE2L6、NACAD、SLC6A12、KCNG3、CHCHD2P6、ERBB4、ANGPTL2、FAM150A、LOX、ANKLE1、ACOT8、ST3GAL5、AMPD3、SLC15A1、IL17RD、MYADML2、C8A、FOXRED2、GRIN2D、STMN1、DCAF7、TRIM17、HR、C1QBP、LINC00657、HFE、RP11-469M7.1、ATP5SL、FAM60CP、RP11-421N8.1、MPZ、SLC29A3、PNRC2、ARHGAP19、CDC42EP4、FAM168B、GTF2H2B、SORL1、PPARGC1A、P2RY1、KRAS、PHLDA2、DPY19L1、CCDC149、CCNJ、TNFRSF21、RUSC1、UBP1、IDS、DCTN5、SYNE3、LAMC2、KDM7A、LEF1、GABPA、PCBD1、PCYOX1L、TNFSF9、PDGFRB、MAT1A、VAMP8、ARID3B、CXXC4、MYB、ATP5F1、RP11-204C16.4、RP11-973N13.2、FAM101B、ENPP4、KRT80、HYOU1、PITPNB、WSB2、CRKL、UPK1A-AS1、AP2M1、FAM60A、PSRC1、DUSP7、DDAH1、ANKRD1、FAM203A、CNOT6、CER1、RP11-613M10.6、ATP8B2、IL6R、AAED1、ESRRG、INO80C、HSPB8、SLC23A2、SOX5、PDE3A、HFE2、NPTX1、ADCY9、MAX、NPPB、SLC30A7、RAB11FIP5、ZCCHC10、PAG1、MAPK8、FOXC1、UNC5CL、STARD7、LRRC8A、HRK、MISP、AIMP2、PIK3R1、PLAG1、POLE3、ACPL2、NCEH1、SCNN1A、AP5M1、CLSTN1、AC005077.14、HEG1、SLC39A5、MCL1、MED21、INPPL1、DAZAP2、ELFN1、CDK6、ST3GAL4、TGFB2、PRICKLE2、CYTH1、PLEKHA8、TAF4B、RP11-340I6.6、EFNB1、RP11-91J19.4、CTD-2196E14.9、B4GALT4、RASA3、GREB1、ZDHHC18、KRT17、ELMO2、MSANTD3、AGPAT1、YWHAZP3、CGNL1、CUX2、SH3BP5、ZMAT3、SCP2、PEX11B、PPM1K、KIAA1191、GFPT1、GALNT13、C18orf54、CXCR4、ETV1、RNF146、RGL1、HPRT1、EIF4B、CDC42EP2、CTD-2369P2.2、ABI2、BFSP1、SLC6A15、PELI2、TRAK2、DERA、TPP1、EFEMP1、FCHSD2、RSF1、TP53INP1、TK2、PPTC7、HACE1、BOD1、DLX1、YWHAZ、FAM114A2、EFNB2、SMPD1、UBE2F、GPR176、GRB7、ZBTB5、ATOH8、TWSG1、PRNP、OLFML2A、ARPC5、RP11-342K6.1、GCH1、NOTUM、LUZP1、SPECC1L、NUDT21、APPL1、SFXN1、FAT4、UNC119B、ZMIZ1、SCLT1、

CD97、AREL1、NYNRIN、ADAMTS1、SEC61A1、SIX4、PNMA3、FAF2、INPP5B、CTGF、OSTF1、TYW3、RAB5B、CBX1、TBC1D12、USP39、ACSS3、CYR61、PCDH17、LMCD1、KIAA1147、EEF1A1P13、KIF3A、EDN1、RP11-53O19.3、SMARCA2、EFNA4、GPR133、RBBP5、NCF2、NUP50、OGFRL1、WDFY2、DHCR24、SOS2、YWHAZP2、KLHL2、IGSF3、CCDC80、THSD7A、ZNF618、ACSS2、PDPK1、BCAT2、PHACTR2、GLIS2、MARCKSL1、C11orf24、CBL、CCNDBP1、NDUFC1、ERBB2IP、IRF1、EIF4BP6、PAFAH2、ALDH9A1、SIPA1L2、HSBP1、HNRNPUL2、NRP2、NUDT4P1、SDE2、SGMS1、SLC30A1、FOCAD、SERINC2、DESI1、TBL1XR1、TMEM30A、PLEKHB2、DYNLL2、HELZ、TSPAN14、PHGDH、RP1-203P18.1、C17orf103、TRAFD1、DUSP16、NUDT4、FLNC、RGS2、EIF4BP3、DUSP1、TMEM59L、GADD45B、WWC3、RP11-329A14.1、MRPL42、ELOVL7、BACH2、MAP4K5、GNPDA1、NET1、PBX1、BCL2L2、ATP6V1B2、RNF2、SYNRG、SMIM13、COPS3、ARPC2、MDM2、VGLL3、MIR22HG、TRIM10、HSPA13、PTK2、PCDH9、ZC3H7B、LARS2、PITHD1、C1orf106、MAGI3、TNIK、CHSY1、KANK2、TXLNA、TUFM、GMEB1、IWS1、ZNF710、TSC22D3、MVB12A、TMEM216、TAF8、SREK1IP1、IDH2、KIF1B、SLC39A10、STRADB、SLC7A5、PAK4、PTPN9、TGM2、R3HDM1、UGT2B7、CHCHD5、TMEM164、RUSC2、MESDC1、COPRS、EIF4BP7、NOTCH1、USP53、MTA2、NUDT15、DGKH、PLCD3、LPHN2、SLC6A19、KIRREL、IRGQ、RPS6KB2、PSEN1、ANKRD13A、MOCOS、SLC34A2、AMZ1、GBA2、EML4、LINC00511、TEAD4、CA12、KDM5C、CABLES1、NINJ1、WDR82、MAST4、IGFBP4、LPCAT1、CBX6、ZNF512B、ARF3、TMEM135、PDE4D、LSM14B、AFF4、DYRK2、SS18、PTTG1IP、GLYR1、LUM、NEDD9、JADE3、SEPN1、GGCX、MEX3C、ARHGAP29、MECP2、AMOTL2、PPP1R26、MAGEF1、GABARAPL1、GLIS3、IDH1、SEC22C、NR2F6、PHF10、KATNB1、R3HDM4、AES、WDR48、GNAI3、MYLK、DDA1、HK2、CAPRIN1、CADM4、UNG、SENP5、ARFIP1、KIF14、SLC35D1、NSF、FBXW2、RND3、PLS3、TLE4、CBFB、ALKBH5、CDC14B、GRAMD4、SLC19A2、ELF4、EPHA2、SCAMP4、ARHGEF12、PITPNM1、GGA3、FAM20B、GLO1、MTMR12、DLC1、TAPT1、MPST、UBE2J1、ID3、PRKAA2、PDXK、PIP4K2C、TRIP6、CASP2、NECAP2、TUBB4A、MRPL19、GALNT1、CD2AP、RBFOX2、GOLPH3、PITPNA、TMEM230、KIAA0430、RP11-427H3.3、PPP2R4、AJUBA、KLHL9、EEF1A2、MYADM、RBM8A、PRR14L、AKAP12、NUS1、YAP1、CTDSP2、CHML、PTPLB、DNAJA1、CLN6、DLG1、C12orf49、ZBED6CL、CAB39、ZNF629、FILIP1L、ETNK1、LRRFIP1、NUFIP2、SFT2D2、RAB21、SMAD3、NF1、RPL27A、LARP4B、FKBP9、EP300、TOMM20、CREBBP、SSRP1、SEC31A、BRPF3、SERPINE1、SERINC3、S100A14、CDCA7L、PIP5K1A、GSR、SQSTM1、BAZ2A、SLC20A2、SON、TMBIM1、LAMC1、LGR4、APOH、IGF2BP1、ARFGAP2、BCAR1、FZD5、GDF15、RP11-475C16.1、WDR6、ACTB、NRG4、RAC2、HMGA1P3、SAMD5、RP11-168L7.1、TMEFF2、CTA-14H9.5、AP001059.5、TMEM130、B3GNT4、NPHP3-AS1、HIST1H1E、SLC25A21、RP11-3P17.4、RP11-820L6.1、CTD-2555O16.2、RN7SL381P、RP11-274H2.3、KCNQ4、AC007292.3、RP3-330M21.5、FSIP1、HIST1H2BF、BRSK2、ARHGAP22、CREG2、KCNH2、CENPCP1、CCDC13、CTC-428G20.6、TMEM52B、NEFH、RP11-401P9.4、MYB、RP11-35G9.3、PRL、SYNPO2L、RASL10A、GOLGA7B、RP11-10O17.1、SMTNL2、LINC00337、CTD-3092A11.1、CTD-2589H19.6、PLAU、TRPA1、RP11-326K13.4、MPP2、FAM101B、C1QBP、ZNF33B、LEF1、SHMT2、CDC45、CSPG4、PSMB8、UBE2L6、STMN1、RP11-424C20.2、ARHGAP19、UHRF1、FOXRED2、FAM111B、TWISTNB、VAMP8、TMEM30B、SORL1、RP11-296O14.3、SLC35D2、E2F8、SLC30A2、KRT23、CCDC28A、ERMP1、RRM2、FCRLB、FAM72A、EVA1A、EXO1、PSRC1、DCAF7、MCM10、FAM72D、PNRC2、DPY19L1、GPR137C、CDT1、ST3GAL4、TGFBR3、ST3GAL5、FAM168B、SPC24、ZDHHC18、C8orf37、PDGFRB、IFIT3、PAX6、ABI2、FBXO5、KDM4D、ATP5F1、LPPR1、NT5E、RP11-

386G11.10、RBL1、RP11-421N8.1、CDCA7、C12orf39、ATP5SL、TCF19、E2F2、SULF2、NRGN、ACOT8、POLE3、VASH1、GABPA、HIST4H4、STARD7、CHEK1、CASP9、COLGALT2、ETV1、DDAH1、INO80C、RP11-411B10.4、PCNA、WDR76、COPRS、TPBG、SLC15A1、CCNA2、PHLDA2、SLC23A2、TYMS、HPRT1、SLC29A3、TRPM6、TNFRSF21、NCEH1、DTL、DHCR24、PITPNB、WSB2、DCTN5、ADCY9、GINS2、CDCA5、THSD7A、ASF1B、E2F7、SPC25、CCND1、RUSC1、DAZAP2、TICRR、CLSTN1、RP5-837I24.1、CDCA7L、FAM60CP、LRRC34、PPP2R2B、CRISPLD1、DSCC1、RP5-1033H22.2、SLC30A7、ENPP4、UNG、MCM5、KRAS、MCM2、TRHDE、AIMP2、AP2M1、SEPN1、ARID3B、CHAF1A、CDKN2C、PIF1、FAM72B、HACE1、BRCA1、CCNE2、STEAP2、RAD17、AGPAT1、PAQR4、CLSPN、TIMP4、PRPS2、KIF14、CADM1、USP39、CCNJ、GALNT13、MCL1、CCP110、RTN4RL2、FAM64A、UBP1、FAM60A、HYOU1、CXorf57、ARHGAP11A、MOSPD2、PKMYT1、KIAA0101、CKAP2L、PP13439、IL22RA1、CDK2、PLAUR、CNOT6、MND1、BAAT、DUSP7、SFXN2、AL390877.1、MED21、EFNA4、GPATCH11、FAM111A、MOCOS、DHFRP1、SAMD9、BHMT、RP11-253E3.3、NUDT21、CNKSR2、ACSS3、SREK1IP1、CTD-2196E14.9、LRMP、BRIP1、CRKL、RP11-340I6.6、MGAT4A、PCYOX1L、MYCN、ZMAT3、LPAR3、NUDT15、CDK1、MCM6、TRAK2、NSF、ROR1、MYBL2、R3HDM1、RGS10、RILPL2、KANK2、PRIM1、PHF19、CA12、CLN6、MKI67、SFXN1、SLC45A3、RMI2、HELLS、GAS2、KIF2C、IL17RD、STAMBPL1、NUP50、SPATA5、KLHL2、RGL1、HNRNPUL2、B4GALNT2、CENPM、COPS3、CCNF、CCDC149、RNF168、ORAI1、DERA、APOL6、AUNIP、PPIL3、GBA2、RP11-613M10.6、MAP3K3、ZBTB5、CDC6、POLA2、PCBD1、GNPDA1、SKA3、ORC1、ACOT11、PHACTR2、KIF18B、NCAPG、PLD6、FCHSD2、ACPL2、ERBB2IP、CXCR4、MELK、PTGDR2、CDK6、PIGA、RP1-249H1.4、TK1、IL6R、KIAA1147、C17orf58、CHST14、CEP41、UBR7、MASTL、ARPC5、TONSL、RP11-67L2.2、SAPCD2、UTP18、OSMR、AURKB、IQCC、ITPRIPL1、MSANTD3、SLC26A2、C14orf80、RAD51、LMNB1、UBE2T、SLC25A15、FANCE、PAK4、ZNF512B、DHFR、WDFY2、ZNF618、INCENP、IGF2BP1、ESPL1、PODXL、SS18L1、NR2F6、CHRNA5、MAPK8、KIFC1、MMS22L、BCAT2、OAS3、CDCA4、NAGA、TMPPE、CAPN15、RGS2、RNF146、AP5M1、SYNRG、SCP2、RP1-60O19.1、LRRC8A、SGK2、DGKG、NUSAP1、IDH3A、KIF4A、MRPS18B、MBL2、GRB7、FAM20B、CDC25A、PDE4D、TIPIN、TMEM216、RAD51AP1、RP11-21L23.2、BLM、SAAL1、YWHAZP3、TXLNA、KIAA1191、ETS1、KIF15、FANCG、MAX、AREL1、KANK4、CDCA3、NIPA1、FARSA、RFWD3、CGNL1、ATP8B2、MAB21L2、EFHD1、FOCAD、ARMCX4、H2AFX、DEK、WDR62、PPTC7、KIRREL、PRR14L、SSRP1、UBALD2、LINC00657、HJURP、FGF19、GREB1、KNTC1、MCM4、SLC35G1、MARCKSL1、HEG1、MGME1、TAPT1、TPP1、FAF2、RP5-1024G6.8、ATAD5、LARS2、PLK1、ANKRD13A、ARHGEF34P、ATAD2、PAFAH2、TUFM、SLFN13、SKA2、UNC119B、SEC61A1、FEN1、ARF3、SPECC1L、CABLES2、MCM3、SMIM13、BRCA2、GINS1、HMGB1、TMEM30A、ALDH9A1、E2F1、PAG1、LMNB2、CECR2、SYTL5、TMEM194B、WHSC1、IWS1、JADE3、EIF4B、MYLK、SMPD1、PLEKHB2、CENPE、RP11-121L10.3、MPC1、CENPF、TUBA1B、PTPN9、ZWINT、ENTPD5、DSN1、DEPDC1B、SLC43A3、FOXM1、IDS、MORC4、BUB1B、MDM2、GALNT1、NR0B2、KIF11、HELZ、C16orf59、MTHFD1、CDC20P1、TP53INP1、XRCC2、RCAN3、ITPKA、PLEKHA8、NDC80、TOP2A、DOLPP1、CASP2、GNL3L、ZCCHC10、GINS3、ABCB10、RAB11FIP5、TRIP13、SLC39A5、FAM83D、WDR82、TBL1XR1、DUT、ZNF395、RECQL4、TCF4、CHAF1B、TFAP4、USP1、ASPM、REXO4、LRRC40、SLC7A5、LIG1、SPP1、PIP4K2C、PDPK1、DNA2、ESCO2、LSM14B、GTSE1、HP1BP3、C10orf12、MCM7、PDE3A、ARHGEF39、CTDSP2、TWF1P1、RFC3、SP4、ACD、PLSCR1、MAD2L1、DKK1、CBX1、AKR1C2、TUBB4B、ZNF346、PLEKHA6、KIF18A、GXYLT1、SLC30A1、MAP7D3、ZNF710、YWHAZP2、RAD54L、WDR5、ARPC2、CBFB、

EZH2、CASP8AP2、TFDP1、GLYCTK、SOS2、MXD3、TPRN、GLO1、RRP7A、EML4、MTA2、STIL、PLXNC1、MAGI3、QDPR、PARP14、CDC20、SIPA1L2、MSH2、RRM1、ELMO2、IQGAP3、KIAA0430、TACC3、PTPLB、NOL9、SEC22C、PBX1、UBE2C、POLQ、HK2、RFC2、TUBA4A、EXOSC3、SS18、WDHD1、CTDSPL2、HSBP1、YWHAZ、NCAPH、RBM8A、XPNPEP1、IGSF3、POLE、C11orf82、RP11-475C16.1、SLC19A2、ADRBK2、PPAT、TWF1、FST、SGMS1、KIF22、SLC20A2、MRPL19、MKL2、TRAFD1、ALKBH5、NUCKS1、DNMT1、ACSS2、INPPL1、PRR11、RAB5B、EIF4BP7、PRTG、ARHGEF5、DESI1、TMEM135、TUBG1、EIF4BP6、LIMD1、MBNL3、PLK4、CMTM4、SLC30A9、POLR1E、BRI3BP、PITPNA、HMGB2、BOD1、NASP、SLC35D1、ELOVL2、SCAMP4、SMG6、ARHGEF12、POLR2D、FANCD2、LPHN2、SMC4、WDR48、POLA1、KIF20A、DLGAP5、RSF1、SRP54、PIP4K2A、NET1、CDCA8、SYNM、MPST、PNP、SLC18B1、IDH2、OSGIN1、NUP210、RBM10、MDC1、C11orf24、RPL27A、CDCA2、KIF1B、DYNLL2、PTPN3、TCOF1、LBR、RPS21、KIDINS220、LGR4、KIF23、TOMM20、LAMC1、GLYR1、RPS6KB2、RCC1、TMPO、PTK2、TPX2、SPAG5、CAPRIN1、GTF3C5、SLBP、HMGB1P5、CCNB1、AFF4、ANLN、SEC31A、GSR、H2AFZ、PTTG1IP和SQSTM1。更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于癌症治疗，例如用于PTEN缺陷型癌症的治疗，其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在实施例1.2.1中发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0187] 在更优选的实施方式中，用于下调选自下组的基因：RPS17L、GPR137C、EEF1A1P19、NEFH、KRT14、RP5-973M2.2、OVOL2、RP11-873E20.1、RP5-968P14.2、MYB、AC000068.5、NOTUM、RP11-209D14.2、RP11-326K13.4、RP11-339B21.10、IRF8、HIST1H4C、DPF3、RP11-276H7.3、RP4-694A7.4、RP11-17M16.2、KB-226F1.2、SHBG、LAT2、SNORA33、SNORD12、AC005592.2、RP11-796E2.4、RP11-280G9.1、NOG、LINC00035、7SK、GJB2、MYH11、BHLHE41、RP11-211N8.2、IL12A、EPB41L3、ROR2、UNC5CL、NINJ2、SUCNR1、CTD-2369P2.2、MYLK4、SLC35D2、SHMT2、ERMP1、TEX15、COL20A1、SORL1、PHLDA2、C10orf91、TWISTNB、HPD、PLAU、IL17RD、RNF182、KRAS、LL22NC03-N14H11.1、AC004158.2、ANKRD44、STMN1、CSPG5、PARD6A、FOXRED2、TMPPE、TNFRSF21、DNASE1L2、HHAT、TOX3、STARD7、MPP2、B3GNT3、ZDHHC18、RP11-173M1.8、PITPNB、RP11-340I6.6、ETV1、ATP5SL、EPHB3、AIMP2、PI3、DHCR24、DAZAP2、C9orf47、ZNF365、RP11-204C16.4、SLC30A7、KIAA1875、NYAP1、CCND1、CHD5、SHOX2、ST3GAL4、SEPN1、KLRG2、VAMP8、AP2M1、FAM60A、SULF2、ZSWIM5、MED21、RP11-24B19.3、Z83851.4、DUSP7、C1QBP、NCEH1、TBX20、UBP1、RP11-421N8.1、LY6K、GPR146、ST3GAL5、ATP5F1、OSMR、CBL、CCDC28A、YWHAZP2、YWHAZ、DPY19L1、EXTL2、NAP1L5、CTC-428G20.3、ETS1、UBE2L6、GREB1、FAM168B、CLDN4、YWHAZP3、ALX1、CRKL、RPS17、HFE、TRIM62、MSANTD3、ZMAT3、ENDOD1、KIAA1644、MOSPD2、FIBCD1、ATP8B2、PRNP、DLEU2、SLC2A12、WSB2、VGF、SERINC2、DCTN5、XK、NUP50、SMPD1、CNOT6、RP11-395A13.2、GABPA、CLSTN1、POLE3、BOD1、LRRC8A、SLC35G1、TP53INP1、AGPAT1、HPRT1、RUSC1、SLC23A2、PDE3A、EBF1、FANCE、WDYHV1、MAX、WDFY2、MCL1、MORN4、FAM72A、CDCA7L、TPP1、AREL1、COPRS、NT5E、TMEM121、43346、SLC30A1、PRRG4、RBBP5、LAMC2、SLC35D1、C18orf54、GLYCTK、DPM3、HACE1、CDK6、GPATCH11、IDH2、PTPLB、EMILIN2、CCNA2、FAM60CP、TK2、FAM20B、GNPDA1、TIMP4、NR2F6、TMEM180、TRAF1、DERA、ATP8B3、XYLT1、SLC39A10、KLHL2、PIK3AP1、IDS、CADM1、TBL1XR1、KCNMA1、FAM101B、PPTC7、SLC29A3、AP5M1、PEX11B、MEX3C、ARF3、PLD6、INO80C、SNX10、NUDT15、CCDC149、SLC26A2、GNAI3、DCAF7、APOL6、ADCY9、NUDT21、PRR5L、HYOU1、BCYRN1、CCNDBP1、DSEL、PAFAH2、FAF2、SLC25A15、NEIL2、USP39、GCH1、FCHSD2、

TXLNA、TMEM135、RN7SL2、RAB11FIP5、NAGA、ACOT8、WDR82、PCDHAC2、VAV3、SRP54、RN7SL1、FAM72D、SEC31A、TYW3、ZNF512B、HCG11、ARHGAP29、SAPCD2、PALM3、MIR17HG、DGKH、CASP9、LINC00657、TMEM30A、SLC30A4、CHEK1、RTKN2、IGSF3、NBL1、TGFBR3、RP11-67L2.2、STRADB、APPL1、ARPC5、NIPA1、ZNF710、CA12、NET1、CTD-2196E14.9、ABI2、R3HDM1、SFXN1、MESDC1、MTA2、DOCK10、PHACTR2、KBTBD11、ELK3、PSRC1、MSANTD2、RASGRF2、ATP6V1B2、ALDH9A1、LARS2、CDKL5、RNF216P1、LRRC40、LUZP1、MORC4、MYLK、PLAUR、CCSER2、RP11-73M18.7、ERBB2IP、ACSS2、NOL9、DLEU1、C17orf58、PITHD1、SEC61A1、ARHGAP19、CDC42EP2、HNRNPUL2、BCAT2、RP11-329A14.1、ST5、NUDT3、TNFSF9、PADI2、EMC6、IRF1、PLXNA2、COPS3、CCP110、ABCA12、MPST、CYTH1、PLEKHB2、MED19、GALNT14、MLKL、TOR4A、SYNRG、AFAP1L1、TRAK2、SGMS1、MARCKSL1、IL6R、PIP4K2C、JADE3、CBX1、HELZ、NSF、IFI27L2、TMEM216、SDE2、RTN4RL2、SSRP1、TRPA1、GDF11、SPECC1L、RUFY2、DNAJC3、KIAA1191、AC007560.1、HSBP1、IL11、UNG、HEG1、MAP4K5、PPM1F、GLO1、ANKRD13A、KIF1B、KIAA1147、TRAFD1、PAK4、FAM114A2、DIO2、POPDC3、PLEK2、DNAJC16、NT5DC3、RAB27B、TWF1、CLN6、KDM7A、R3HDM4、ZNF618、LRP4、ITPKB、PDPK1、ALKBH5、C11orf24、DSTYK、AAED1、CEP41、MAP3K3、KLHL15、PTPLA、AFMID、LMNB2、MLLT11、DESI1、WDR5、B4GALT6、CCNJ、SENP1、ZBTB14、SIPA1L2、PHF19、TP53BP2、ASF1B、USP43、SS18、CHCHD5、BCL2L2、CAPN15、ADNP2、RCAN3、RNF2、TAP2、SOS2、HDAC3、AP1S2、GFPT1、ABR、FOCAD、ERRFI1、RC3H2、EML4、PTPN9、AFF4、CD97、RABEPK、SQSTM1、PRR14L、HP1BP3、GPRC5B、CBFB、ARPC2、GPC6、TCF7L2、GALNT2、TRIP6、PIK3R1、DDAH1、RHOU、UBE2Z、DYNC2H1、ENOX2、IER3IP1、ZC3H7B、ZNF324、SPOPL、FBXW2、ORAI1、MUC5AC、C4orf46、KIDINS220、MYADM、SLC3A2、PM20D2、PSEN1、RPS6KB2、TPCN2、GALNT1、RFWD3、GALNT13、FOXN2、TWF1P1、FKBP9、CCL2、RNF168、GINS3、MRPL42、LYRM2、PTTG1IP、NRIP1、SSX2IP、DEF8、WDR48、TLR6、EXOSC3、SCP2、FILIP1、INPPL1、TTLL4、TCEB3、SEC22C、IWS1、GBE1、GNL3L、GOSR2、LGR4、SAAL1、UHRF1BP1、SLC29A1、WDR6、VPS37B、HSPA13、TOMM20、PCBD1、CHML、SLC7A5、TP53RK、RUSC2、UTP18、STARD3、C2orf49、BRPF3、PODXL、TUBA1B、PDE8A、DYNLL2、CAPN10、HMGB1、IL4R、SYT1、TUFM、PCBP1、TMBIM1、KCTD5、POM121C、WHSC1、CTDSP2、AGAP2-AS1、KDM5C、PTK2、CPNE3、KIAA0430、CAMKK1、TPCN1、KLHL9、TRIM25、CAPRIN1、UBFD1、MED14、TMEM164、ELMO2、KANK2、ABCB10、CNBP、ITPRIPL2、SOGA1、QDPR、B4GALNT1、FBXW5、TROVE2、FGD6、SUDS3、MTHFD1、KIF14、MAP3K2、AKAP12、OSER1、ACTR3、KIAA0141、ABCE1、HELLS、MRPL19、EIF2AK1、EPHB2、XPNPEP1、YAP1、RBFOX2、CDCA5、ENTPD4、ATP2B4、RBM10、LPCAT1、TPD52、CDK2、AGFG1、WWC3、LBR、PPP2R4、EIF4B、EXTL3、BTBD11、POM121、RIPK2、SFN、MCM2、TMEM230、CMTM4、GSR、TUBA4A、EDEM1、KIRREL、GOLPH3、NF1、TGFB2、PPP3R1、AKR1C3、NOTCH2、CCDC88A、KIAA1522、CTCF、BCAR1、SREBF2、GBF1、WWTR1、PDE4D、CDK4、PGRMC1、AKR1C2、MAP7D1、SET、NCOA3、SERINC3、ARHGAP11A、DEK、PRKCA、MLEC、SYNM、GNB1、PLS3、DDB1、F2RL1、GPC1和SERPINE1，甚至更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于肺癌治疗，例如用于PTEN缺陷型肺癌的治疗，其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在A549细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0188] 在其它更优选的实施方式中，用于下调选自下组的基因：KRT79、HMGCLL1、LINC00920、BTBD11、RP11-390F4.8、NEURL3、RP11-423P10.2、PAX5、KCNIP1、CD93、PLCB2、RP11-290F20.2、PDGFRB、MEDAG、CRISPLD1、RP5-1086K13.1、DLL1、AL139099.1、AC007383.3、

AC046143.3、DNM3、AC111200.7、C11orf35、RP5-1157M23.2、PDE5A、CSF2、CMAHP、C6orf58、ITPKA、SLC22A14、SLC29A3、FOXRED2、ACTG2、SULF2、FAM211A、AC011043.1、CYS1、CTD-2313J17.5、AKNAD1、RP11-456K23.1、APOBEC3F、ZMYND15、RP11-588K22.2、CYP2D7P、ERMP1、ADAM22、ABCA9、GRB7、LL22NC03-86G7.1、HSPB7、FAM196B、SOX9-AS1、FAM227B、BEST3、TRAM1L1、SGIP1、ADCY7、PCED1B、SEPN1、APOBEC3G、CCDC28A、NGFR、MPP2、IL17RD、PLAU、TMEM173、IFT27、CTD-2292P10.4、ZNRF2P2、NT5E、DGKB、TWISTNB、STMN1、RTN4RL2、SLC25A34、HFE、S100A16、RP11-807H7.1、KRT15、ITGB3、CIB2、SHMT2、GAB2、CMTM8、GALNT13、CCDC149、GALNT14、SLC35D2、CCND1、SYNPO2、ATP5SL、ETV1、TMEM216、TNFRSF1B、USP18、BCAT2、ACOT8、HYOU1、AP2M1、HTR7、PALM3、RP4-760C5.5、OTUB2、PLEKHA5、MIR621、TMPPE、RGS2、TNFRSF21、ERAP2、DCAF7、SFXN2、KRAS、DAZAP2、CLSTN1、ARHGDIB、FAM114A2、TP53INP1、TCEAL8、ST6GALNAC3、CERS1、PTPRE、PDE3A、CTSO、SLC30A4、ENDOD1、SLC23A2、C1QBP、UBE2L6、CNRIP1、ST3GAL5、ENPP4、PARD3B、PLD6、DPY19L1、ABCA8、MORN4、MYB、SLC26A2、NSF、FAT4、TPP1、SLC30A7、ZNF512B、ACPL2、RP11-27I1.4、EDNRA、A4GALT、ZNF836、RNF146、PLCD1、STARD7、PEX11B、UPRT、CEP41、PTPRZ1、AGPAT1、ARHGAP19、XAF1、DHCR24、OSMR、AGAP2、MAST4、ACSS2、FBXL16、RHOU、RP11-18I14.10、GBP3、POU2F2、AC009948.5、FAT3、PLCD3、LRRC8C、PGPEP1、SEC31A、SLC18B1、ISLR2、LINC00669、ZMAT3、IL1B、AIMP2、CCNJ、MOSPD2、GLYCTK、ST3GAL4、LRRC8A、TNIP3、MSANTD3、ANKRD13A、PCBD1、DERA、ARHGAP27、GLDCP1、GABPA、DGKA、ATP8B2、RUSC1、ZNF362、PRPF40B、SAMD9L、STS、RAB5B、CCL20、PCYOX1L、NFE2L3、USP27X、KDM7A、CDC42EP2、MMP1、FAM72B、GPR146、WNK4、MEF2BNB、MYOZ3、PADI2、CDKL5、HTR7P1、PTCH1、OAS2、ZNF365、OBSCN、PDE4D、WSB2、CYTH1、NCEH1、KIF5C、PRNP、MTSS1、FAM60A、LINC00657、GPD1L、FOCAD、DCTN5、PIK3R1、UBP1、RP11-340I6.6、ZDHHC18、LOX、PIGA、CA12、APOLD1、PGM5、AKAP12、MCL1、PHLDA2、ZNF608、HACE1、BMF、IGSF3、PITPNB、ZSWIM3、ERBB2IP、NUDT18、PTPN9、ZCCHC10、ITGA2、PIP4K2C、TRAK2、LGR4、AP5M1、EBF1、DOCK4、AL390877.1、MED21、ELMO3、AC108676.1、GPRASP2、NAGA、CNOT6、ATP5F1、ZNF710、EPM2A、OSBPL5、COPRS、FCHSD2、TRIB2、TK2、TBX20、RUFY2、SREK1IP1、GNAI3、RP11-421N8.1、IL8、FAM132B、YWHAZ、TAF9B、WDFY2、YWHAZP3、MARCKSL1、ETS1、TRIM62、HK2P1、ALDH9A1、OSBP2、TMEM180、GNPDA1、SAMD9、BTN3A2、YWHAZP2、PTK2、PNRC2、RAD17、IQCD、DNAJB9、ARHGEF9、POLE3、ARMCX2、DPM3、KANK2、DOK3、PLAUR、INPPL1、NT5DC3、DNMBP、LRRC40、ARHGEF40、SYNRG、GPATCH11、IWS1、RGL1、SEC61A1、PHACTR2、CDC14B、ZNF181、KLHL2、CBX7、IDS、PAK4、FAM72A、MPST、WBP5、ARF3、ACSL5、UBE2Q2P6、DDAH1、ASAP3、TRO、GAS1、PTPLB、ST5、SCP2、DOCK10、PXK、ARHGAP29、CXCL2、HECW1、LAMC2、R3HDM4、MAP3K3、MLLT11、GBE1、HYAL2、RAB11FIP5、GRAMD4、C11orf95、ADAMTS18、APBB2、CCSER2、WDR48、FAF2、STC1、IDH1、NUDT3、PARP14、NET1、AKR1C3、CHCHD5、HEMK1、TUFM、ELK3、DGKQ、CDK6、LPAR1、GDF15、CTDSP2、GULP1、MMP14、SIX4、LARS2、CD38、LRP5、CRKL、SMPD1、DUSP16、JAK2、B3GNT1、KIAA1147、FAM214B、PARD6A、SLC12A9、SS18L1、DGKH、PSEN1、ENOX2、PAX6、UFL1、FAM210B、TPCN1、SMG6、MAGI3、PALMD、NEIL2、PDK4、APAF1、AGFG1、SLC35D1、SLC25A15、RNF215、GALNT1、HEG1、TRAF1、SRP54、PDGFD、HNRNPUL2、MDM2、TMEM30A、RSPO2、GPC6、PLEKHA2、CACNG4、CASZ1、PAG1、EXTL2、IFIT3、KANK1、RNF2、TNIK、PTPN21、ENTPD4、QDPR、PTPN3、SYNJ2、TMEM164、KITLG、FBXL15、PGAP1、DENND4C、GSDMD、TRAPPC9、ALKBH5、TRAFD1、DAB2、JADE3、PDPK1、COPS3、ABL1、EVA1C、EML4、SFXN1、LRP3、DDX60、

EIF4BP3、DNAJC3、TGFBR3、DAK、CTTNBP2NL、GNAI1、STARD3、TGM2、SLC9A3、IRF1、HK2、PLEKHB2、MAGEF1、PPTC7、RPS6KB2、ADAMTS15、EIF4BP7、SCAMP4、ADAMTSL1、NDFIP2、EIF4B、GPR176、MORC4、ERBB2、FAM20B、AREL1、GNL3L、USP39、SLC39A10、BOD1、ATP6V1B2、ARHGAP18、KIAA0430、GFPT1、EIF4BP6、SREBF2、FBXL17、MAX、CBFB、NECAP2、GEM、CDC42EP3、KIAA1522、KLHL9、CBL、KIAA1644、RCAN1、SUSD5、JADE2、GRHL3、SMARCA1、USP40、SQSTM1、KIF1B、LUZP1、SMIM14、MEX3C、ARHGEF1、NUP50、HELZ、CCDC90B、PPM1H、BCAR1、RAB27B、PSMB8、ANTXR1、SENP1、F2RL1、ARPC5、SIPA1L2、LNPEP、UBALD2、ZC3H7B、NUDT21、YAP1、FAM65A、LRBA、BMPR2、FRMD6、APPL1、AMIGO2、SCAMP1、AES、LPHN2、ZNF395、WDR82、HPRT1、PRKCA、TDO2、TCF4、TRIM8、SFT2D2、SLC20A2、ADAMTS1、SEC23B、RSF1、CPNE3、MAMLD1、DYRK2、LLGL1、NR2F2、TRIP6、SOS2、ARPC2、ERRFI1、IDO1、PLSCR1、RNF182、BNC2、STAM、MX1、TCTN3、CHML、ELMO2、PITPNA、GALNT2、KLF3、RIPK2、PPM1F、LPCAT1、TBX18、MRPS18B、KIRREL、HSPA13、MAP4K5、LRRC8D、MAGED2、NCOA3、BACH1、IL7R、CCNA2、KDM5C、SLC30A1、CCNY、PIP4K2A、DDB1、RND3、DAPK1、GOLPH3、SSRP1、INTS3、FAM168B、TMCC3、CDK4、ZMIZ1、TM4SF1、NSD1、MTA2、SNHG5、GIT1、PPP2R4、KIAA1191、TXLNA、RC3H2、TMBIM1、TNFAIP8、HELZ2、UHMK1、CREBBP、WIPI2、FRMD8、PLIN2、NOTCH2、LIF、ANGPTL4、DUSP4、SLC7A5、LAMC1、PLS3,和SNX9,甚至更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于乳腺癌治疗,例如用于三阴性乳腺癌的治疗,其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在BT549细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0189] 在其它更优选的实施方式中,用于下调选自下组的基因:GPRC5B、RP11-30P6.6、LEF1、RGS17P1、CTC-428G20.6、CAMKV、RP11-440D17.3、RASA4、OXCT2、GRAP、CTA-217C2.2、ADAMTS16、AC119673.1、MPP2、CAMK2B、FGFR2、MIR103A2、LINC00460、RP11-540B6.3、AC005789.11、RP11-196O16.1、TCERG1L、TNFRSF1B、ARMCX4、STON2、PARD6A、FAM156A、AGAP1-IT1、AC010525.6、MYRF、FBXL16、MAPK13、RLTPR、EXOC3L4、CCDC28A、HMX3、NDN、TP73、CTA-445C9.15、EXPH5、PHLDA2、RASSF5、ST3GAL5、03-Sep、STMN1、INSRR、SHMT2、N4BP3、TWISTNB、CACNG6、PLAU、ERMP1、FOXRED2、SEPN1、KALRN、LRP4、IL1RL1、AC009061.1、PDE9A、TGM2、IGSF9B、PTGER2、DAZAP2、PITPNB、FAM132B、FKBP9L、ATP5SL、STARD7、HOXD13、RHOV、WDFY2、GNA15、HYOU1、DDAH1、INO80C、UBE2L6、ATP8B2、PRKCH、AP2M1、DHCR24、TOR4A、TMEM121、SRRM3、ARHGAP19、SLC39A10、RP11-82L18.2、AGPAT1、DND1、NT5E、GJB2、SLC30A7、F2RL1、FAM105A、ELK3、GCH1、GRTP1、NID1、SLC30A1、IRF1、PTK7、SERINC2、TMEM173、MARCKSL1、CCND1、FIBCD1、KIAA1644、COPRS、P2RX5、ZNF365、HHAT、TNFRSF21、VAMP8、SLC35D2、RP11-340I6.6、KRAS、ZDHHC18、WNT9A、IGSF3、DPM3、ALDH1A3、PRDM8、SLC26A2、ROR1、ACSS2、C11orf95、GALNT14、STC1、IL8、NPIPB4、UBP1、NR2F6、PRNP、USP39、DUSP7、FAM101B、FAM60A、ST3GAL4、OSMR、SH2B2、FAM168B、STRADB、ZNF703、TRIM62、SOX18、YWHAZ、CDK6、GNAI3、RP11-204C16.4、FOXL1、ACPL2、GNPDA1、LRRC8A、GREB1、SLC30A4、SORL1、TBC1D5、RP3-425P12.4、ALX4、NCEH1、CHST14、MCL1、VASH2、SLC45A3、AIMP2、RUSC1、RASL11A、ICAM1、RP11-329A14.1、HEG1、PIK3R1、ETS1、KIAA1147、ANKLE1、CXCL3、PTX3、EFNB2、FAM20B、DGKH、YWHAZP2、DPY19L1、YWHAZP3、DCAF7、BCAT2、SCAMP4、DCTN5、RAB11FIP5、BOD1、ZMAT3、C12orf39、CCNJ、WSB2、GPR161、POLE3、NEFH、GPR3、RBM24、SUCNR1、B4GALNT3、IDH2、TEX15、TERT、RP11-101E13.5、SFXN1、C16orf59、C1QBP、TGFBR3、ZCCHC10、KLHL2、IL6R、AP5M1、GALNT13、PSRC1、

PDGFRB、LMNB2、COL5A3、MYEOV、TMEM164、SERPINE1、CXCL2、STAMBPL1、GFPT1、DERA、WDYHV1、PDPK1、SIPA1L2、CCNDBP1、MAX、KANK2、PITHD1、IL4R、NT5DC3、ATP5F1、FAM60CP、PFDN1、CA12、PMAIP1、NPTX1、CLSTN1、MOSPD2、NUDT21、SLC35D1、GABPA、TRAFD1、RP11-22P6.3、UBE2Q2P6、NUDT15、SLC7A5、MESDC1、ADCY1、TMEM216、PDE3A、ENDOD1、CRKL、LOXL1、NHS、NES、TBX2、DMTN、EGR1、GPATCH11、CNOT6、TEAD3、UNG、AREL1、PLSCR1、HPRT1、RNF138、TAF4B、RFWD3、MAMLD1、ARHGAP26、AKAP12、PAK4、TXLNA、MPST、TNFAIP8、RAB5B、SMPD1、PM20D2、MSANTD3、CXCL1、SOX7、PAPPA2、CMTM3、CAPN15、RP11-421N8.1、DOCK10、SEC61A1、KCNK5、NAGA、LINC00941、CXCL5、TBL1XR1、FAM72D、ZG16B、TMOD1、PNRC2、GDF11、SEC31A、PLCD3、PTPLB、PLEKHB2、FOSB、NRIP3、HSD11B2、GPR27、WDR5、ARF3、RNF216P1、ZNF35、CASP9、SLC29A3、ST8SIA4、SCP2、FCHSD2、ABR、ARHGEF40、KLHL15、PPM1F、KCTD12、APLN、DTL、CCNA2、SRP54、SLC16A6、LRRC40、MED21、EML4、TNFRSF8、IL1RAP、HFE、FOXN2、ALKBH5、CCDC85C、SLC23A2、ARPC4、GLO1、SYNRG、ORAI1、ZNF678、NOTCH2、ST5、LUZP1、KIF1B、KCTD5、DLX1、RGS2、TANGO2、FAM72B、CASP2、UBE2Z、SSH3、FAF2、ADCY9、C18orf54、MAFF、MAP3K3、RBBP5、KLHL23、JADE3、ZNF618、BAI2、CBX1、PLXNA2、CDK2、CBFB、CBL、NUP50、GLI2、MMP1、CMTM4、BMP6、PSEN1、JAG2、LINC00657、ARHGAP29、ACSS3、ARPC5、TUBG1、FOCAD、TUFM、ZC3H7B、KIF26A、TP73-AS1、PAG1、RC3H2、SENP1、MTA2、CDCA7、SLC29A1、TRAK2、RNF2、POM121C、RNF146、TONSL、TEAD4、ELMO2、ENTPD4、BRPF3、PGRMC1、CLN6、OSBPL10、ERRFI1、PODXL、AMIGO2、LRRC8C、ANKRD13A、GALNT1、ASAP3、NUDT4、OSBPL8、CDC42EP2、SLC19A2、IL18R1、SMOX、EFNB1、TMEM30A、POM121、SLC16A9、UNC119B、ARPC2、INPPL1、KIRREL、CNKSR2、BCL2L2、TOMM20、SPRY4、SDC1、AFF4、FOS、SH2B3、KIAA1191、RNF215、SLC18B1、CTDSP2、PXK、TCEB3、SREBF2、C12orf49、KLHL8、APOL6、UBALD2、HK2、NET1、RUFY2、C17orf58、C11orf24、CDCA7L、SAMD8、MAPK8、NOTCH1、PEX11B、HSPA13、PPTC7、DMRTA2、NEIL2、COPS3、TPD52、HNRNPUL2、FKBP9、EXOSC3、CCP110、PLAUR、GATA2、ABI2、SSRP1、SYNJ2、CBX6、CHCHD5、WDR82、PPP2R4、HSF1、ERBB2IP、PCBD1、SREK1IP1、MAP4K5、FRMD8、CRLF3、DDA1、EIF4B、FERMT3、CSRNP1、IWS1、LARS2、ID1、R3HDM1、ENOX2、WNT5A、FBXW2、PTK2、MTFR1、WNK2、SCAMP1、QDPR、PPAT、HELZ2、TK2、LPHN2、FZD8、TMBIM1、ALDH9A1、ELF4、BHLHE40、NUDT3、ASF1B、STS、WDR6、JAG1、PSMB8、PIP4K2C、CYP51A1P2、RNH1、THRA、MAP7D1、MFN2、PHF19、RNF168、ETS2、ANTXR2、SLC35G1、MEX3C、UTP18、PPP4R1、MDC1、HELLS、ATP6V0A2、DYNLL2、GOLPH3、SQSTM1、PATZ1、DESI1、GALNT2、HIP1、LINC00152、SAPCD2、FAM210B、PLXNA1、R3HDM4、REXO4、TYW3、CCDC14、SPECC1L、STARD4、ABCB10、NSF、ALG2、MAGEA1、KRT80、ZBED4、DEF8、SH3PXD2B、LSM14B、DUSP5、PAQR4、HSPB8、TRIB3、FBXW5、RBM10、SFT2D2、PDE4D、WHSC1、UPP1、FAM115C、EPDR1、RASA3、XPNPEP1、CDC45、MYADM、HN1L、BCOR、PRKAA2、RAPH1、CCSER2、CHEK1、NAB1、SLCO4A1、ADRBK1、PXN、B4GALNT1、TSPAN14、RIN1、TCOF1、SMG5、HP1BP3、RP11-1055B8.7、HSBP1、SKA2、OGFRL1、CDT1、SGMS1、MCM10、APPL1、ATP6V1B2、TROVE2、CD97、TRIP13、SS18、PHLDA1、TRIM25、FOSL1、ID3、PPP1R26、PPP3R1、RFC3、MRPS18B、GPC1、SET、IDS、MED14、IER2、TFPI2、UBFD1、CDCA4、OGFR、CNBP、PAPOLA、MRPL19、TNFAIP2、AKR1C3、TOMM34、FGFRL1、MCM2、KIAA0141、ADNP、LPCAT1、CDC6、MLEC、KIDINS220、AGFG1、HMGB1、LIF、IDH3A、UHMK1、TRIP6、RBM8A、FARSA、URB1、PITPNA、GNB1、WWTR1、SETP14、RPS21、CAPRIN1、TGOLN2、STC2、OSGIN1、NOTCH3、IDH1、BAZ1B、DDB1、TNPO1、LASP1、PCBP1、FASN,和TUBB、ACTB,甚至更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于肺癌治疗,例如用于PTEN缺陷型肺癌的治疗,

其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在H460细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0190] 在其它更优选实施方式中,用于下调选自下组的基因:RP11-313P13.5、CTB-31N19.3、LINC00607、LRRC15、RGS17P1、NPAS3、CTD-3203P2.2、CSTF3-AS1、CTD-2342J14.6、CTD-2537I9.5、MYEOV、ANKRD31、CIDEC、MYO1G、SRRM3、LINC01132、ENDOD1、TSGA10IP、ADH1A、IL11、RP11-572C15.6、CD207、RP11-274H2.5、TFF3、UXT-AS1、RPS19P3、RP11-305K5.1、CTD-2192J16.20、LL0XNC01-250H12.3、ZSCAN23、LINC01096、RPSAP52、CDC42EP3、AK4P3、GALNT16、ETS1、SEC14L2、CHST6、RP11-255H23.2、LINC01057、ULK2、FAM162B、RP11-1017G21.5、CTD-2161E19.1、MFSD4、ASAP3、AC026150.5、AC005077.12、LINC00312、TRIM62、CCDC28A、ROM1、TRPV3、RP11-73M18.9、HHAT、B3GNT3、TMEM30B、CRYAA、TFAP2A-AS1、TMEM151A、DACT3、SLC35D2、CCDC17、TGFBR3、TIMP4、MPP2、MYCN、TWISTNB、C19orf77、CCND1、NT5E、PTX3、RP11-116D2.1、SOCS3、SHMT2、PRR15L、DOK7、NAPA-AS1、SPP1、ERMP1、UBE2L6、NACAD、SLC6A12、KCNG3、CHCHD2P6、ERBB4、ANGPTL2、FAM150A、LOX、ANKLE1、ACOT8、ST3GAL5、AMPD3、SLC15A1、IL17RD、MYADML2、C8A、FOXRED2、GRIN2D、STMN1、DCAF7、TRIM17、HR、C1QBP、LINC00657、HFE、RP11-469M7.1、ATP5SL、FAM60CP、RP11-421N8.1、MPZ、SLC29A3、PNRC2、ARHGAP19、CDC42EP4、FAM168B、GTF2H2B、SORL1、PPARGC1A、P2RY1、KRAS、PHLDA2、DPY19L1、CCDC149、CCNJ、TNFRSF21、RUSC1、UBP1、IDS、DCTN5、SYNE3、LAMC2、KDM7A、LEF1、GABPA、PCBD1、PCYOX1L、TNFSF9、PDGFRB、MAT1A、VAMP8、ARID3B、CXXC4、MYB、ATP5F1、RP11-204C16.4、RP11-973N13.2、FAM101B、ENPP4、KRT80、HYOU1、PITPNB、WSB2、CRKL、UPK1A-AS1、AP2M1、FAM60A、PSRC1、DUSP7、DDAH1、ANKRD1、FAM203A、CNOT6、CER1、RP11-613M10.6、ATP8B2、IL6R、AAED1、ESRRG、INO80C、HSPB8、SLC23A2、SOX5、PDE3A、HFE2、NPTX1、ADCY9、MAX、NPPB、SLC30A7、RAB11FIP5、ZCCHC10、PAG1、MAPK8、FOXC1、UNC5CL、STARD7、LRRC8A、HRK、MISP、AIMP2、PIK3R1、PLAG1、POLE3、ACPL2、NCEH1、SCNN1A、AP5M1、CLSTN1、AC005077.14、HEG1、SLC39A5、MCL1、MED21、INPPL1、DAZAP2、ELFN1、CDK6、ST3GAL4、TGFB2、PRICKLE2、CYTH1、PLEKHA8、TAF4B、RP11-340I6.6、EFNB1、RP11-91J19.4、CTD-2196E14.9、B4GALT4、RASA3、GREB1、ZDHHC18、KRT17、ELMO2、MSANTD3、AGPAT1、YWHAZP3、CGNL1、CUX2、SH3BP5、ZMAT3、SCP2、PEX11B、PPM1K、KIAA1191、GFPT1、GALNT13、C18orf54、CXCR4、ETV1、RNF146、RGL1、HPRT1、EIF4B、CDC42EP2、CTD-2369P2.2、ABI2、BFSP1、SLC6A15、PELI2、TRAK2、DERA、TPP1、EFEMP1、FCHSD2、RSF1、TP53INP1、TK2、PPTC7、HACE1、BOD1、DLX1、YWHAZ、FAM114A2、EFNB2、SMPD1、UBE2F、GPR176、GRB7、ZBTB5、ATOH8、TWSG1、PRNP、OLFML2A、ARPC5、RP11-342K6.1、GCH1、NOTUM、LUZP1、SPECC1L、NUDT21、APPL1、SFXN1、FAT4、UNC119B、ZMIZ1、SCLT1、CD97、AREL1、NYNRIN、ADAMTS1、SEC61A1、SIX4、PNMA3、FAF2、INPP5B、CTGF、OSTF1、TYW3、RAB5B、CBX1、TBC1D12、USP39、ACSS3、CYR61、PCDH17、LMCD1、KIAA1147、EEF1A1P13、KIF3A、EDN1、RP11-53O19.3、SMARCA2、EFNA4、GPR133、RBBP5、NCF2、NUP50、OGFRL1、WDFY2、DHCR24、SOS2、YWHAZP2、KLHL2、IGSF3、CCDC80、THSD7A、ZNF618、ACSS2、PDPK1、BCAT2、PHACTR2、GLIS2、MARCKSL1、C11orf24、CBL、CCNDBP1、NDUFC1、ERBB2IP、IRF1、EIF4BP6、PAFAH2、ALDH9A1、SIPA1L2、HSBP1、HNRNPUL2、NRP2、NUDT4P1、SDE2、SGMS1、SLC30A1、FOCAD、SERINC2、DESI1、TBL1XR1、TMEM30A、PLEKHB2、DYNLL2、HELZ、TSPAN14、PHGDH、RP1-203P18.1、C17orf103、TRAFD1、DUSP16、NUDT4、FLNC、RGS2、EIF4BP3、DUSP1、TMEM59L、GADD45B、WWC3、

RP11-329A14.1、MRPL42、ELOVL7、BACH2、MAP4K5、GNPDA1、NET1、PBX1、BCL2L2、ATP6V1B2、RNF2、SYNRG、SMIM13、COPS3、ARPC2、MDM2、VGLL3、MIR22HG、TRIM10、HSPA13、PTK2、PCDH9、ZC3H7B、LARS2、PITHD1、C1orf106、MAGI3、TNIK、CHSY1、KANK2、TXLNA、TUFM、GMEB1、IWS1、ZNF710、TSC22D3、MVB12A、TMEM216、TAF8、SREK1IP1、IDH2、KIF1B、SLC39A10、STRADB、SLC7A5、PAK4、PTPN9、TGM2、R3HDM1、UGT2B7、CHCHD5、TMEM164、RUSC2、MESDC1、COPRS、EIF4BP7、NOTCH1、USP53、MTA2、NUDT15、DGKH、PLCD3、LPHN2、SLC6A19、KIRREL、IRGQ、RPS6KB2、PSEN1、ANKRD13A、MOCOS、SLC34A2、AMZ1、GBA2、EML4、LINC00511、TEAD4、CA12、KDM5C、CABLES1、NINJ1、WDR82、MAST4、IGFBP4、LPCAT1、CBX6、ZNF512B、ARF3、TMEM135、PDE4D、LSM14B、AFF4、DYRK2、SS18、PTTG1IP、GLYR1、LUM、NEDD9、JADE3、SEPN1、GGCX、MEX3C、ARHGAP29、MECP2、AMOTL2、PPP1R26、MAGEF1、GABARAPL1、GLIS3、IDH1、SEC22C、NR2F6、PHF10、KATNB1、R3HDM4、AES、WDR48、GNAI3、MYLK、DDA1、HK2、CAPRIN1、CADM4、UNG、SENP5、ARFIP1、KIF14、SLC35D1、NSF、FBXW2、RND3、PLS3、TLE4、CBFB、ALKBH5、CDC14B、GRAMD4、SLC19A2、ELF4、EPHA2、SCAMP4、ARHGEF12、PITPNM1、GGA3、FAM20B、GLO1、MTMR12、DLC1、TAPT1、MPST、UBE2J1、ID3、PRKAA2、PDXK、PIP4K2C、TRIP6、CASP2、NECAP2、TUBB4A、MRPL19、GALNT1、CD2AP、RBFOX2、GOLPH3、PITPNA、TMEM230、KIAA0430、RP11-427H3.3、PPP2R4、AJUBA、KLHL9、EEF1A2、MYADM、RBM8A、PRR14L、AKAP12、NUS1、YAP1、CTDSP2、CHML、PTPLB、DNAJA1、CLN6、DLG1、C12orf49、ZBED6CL、CAB39、ZNF629、FILIP1L、ETNK1、LRRFIP1、NUFIP2、SFT2D2、RAB21、SMAD3、NF1、RPL27A、LARP4B、FKBP9、EP300、TOMM20、CREBBP、SSRP1、SEC31A、BRPF3、SERPINE1、SERINC3、S100A14、CDCA7L、PIP5K1A、GSR、SQSTM1、BAZ2A、SLC20A2、SON、TMBIM1、LAMC1、LGR4、APOH、IGF2BP1、ARFGAP2、BCAR1、FZD5、GDF15、RP11-475C16.1、WDR6,和ACTB,甚至更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于肝癌治疗,例如用于PTEN缺陷型肝癌的治疗,其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在HEP3B细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0191] 在其他更优选实施方式中,用于下调选自下组的基因:NRG4、RAC2、HMGA1P3、SAMD5、RP11-168L7.1、TMEFF2、CTA-14H9.5、AP001059.5、TMEM130、B3GNT4、NPHP3-AS1、HIST1H1E、SLC25A21、RP11-3P17.4、RP11-820L6.1、CTD-2555O16.2、RN7SL381P、RP11-274H2.3、KCNQ4、AC007292.3、RP3-330M21.5、FSIP1、HIST1H2BF、BRSK2、ARHGAP22、CREG2、KCNH2、CENPCP1、CCDC13、CTC-428G20.6、TMEM52B、NEFH、RP11-401P9.4、MYB、RP11-35G9.3、PRL、SYNPO2L、RASL10A、GOLGA7B、RP11-10O17.1、SMTNL2、LINC00337、CTD-3092A11.1、CTD-2589H19.6、PLAU、TRPA1、RP11-326K13.4、MPP2、FAM101B、C1QBP、ZNF33B、LEF1、SHMT2、CDC45、CSPG4、PSMB8、UBE2L6、STMN1、RP11-424C20.2、ARHGAP19、UHRF1、FOXRED2、FAM111B、TWISTNB、VAMP8、TMEM30B、SORL1、RP11-296O14.3、SLC35D2、E2F8、SLC30A2、KRT23、CCDC28A、ERMP1、RRM2、FCRLB、FAM72A、EVA1A、EXO1、PSRC1、DCAF7、MCM10、FAM72D、PNRC2、DPY19L1、GPR137C、CDT1、ST3GAL4、TGFBR3、ST3GAL5、FAM168B、SPC24、ZDHHC18、C8orf37、PDGFRB、IFIT3、PAX6、ABI2、FBXO5、KDM4D、ATP5F1、LPPR1、NT5E、RP11-386G11.10、RBL1、RP11-421N8.1、CDCA7、C12orf39、ATP5SL、TCF19、E2F2、SULF2、NRGN、ACOT8、POLE3、VASH1、GABPA、HIST4H4、STARD7、CHEK1、CASP9、COLGALT2、ETV1、DDAH1、INO80C、RP11-411B10.4、PCNA、WDR76、COPRS、TPBG、SLC15A1、CCNA2、PHLDA2、SLC23A2、TYMS、HPRT1、SLC29A3、TRPM6、TNFRSF21、NCEH1、DTL、DHCR24、PITPNB、WSB2、DCTN5、ADCY9、GINS2、CDCA5、THSD7A、ASF1B、

E2F7、SPC25、CCND1、RUSC1、DAZAP2、TICRR、CLSTN1、RP5-837I24.1、CDCA7L、FAM60CP、LRRC34、PPP2R2B、CRISPLD1、DSCC1、RP5-1033H22.2、SLC30A7、ENPP4、UNG、MCM5、KRAS、MCM2、TRHDE、AIMP2、AP2M1、SEPN1、ARID3B、CHAF1A、CDKN2C、PIF1、FAM72B、HACE1、BRCA1、CCNE2、STEAP2、RAD17、AGPAT1、PAQR4、CLSPN、TIMP4、PRPS2、KIF14、CADM1、USP39、CCNJ、GALNT13、MCL1、CCP110、RTN4RL2、FAM64A、UBP1、FAM60A、HYOU1、CXorf57、ARHGAP11A、MOSPD2、PKMYT1、KIAA0101、CKAP2L、PP13439、IL22RA1、CDK2、PLAUR、CNOT6、MND1、BAAT、DUSP7、SFXN2、AL390877.1、MED21、EFNA4、GPATCH11、FAM111A、MOCOS、DHFRP1、SAMD9、BHMT、RP11-253E3.3、NUDT21、CNKSR2、ACSS3、SREK1IP1、CTD-2196E14.9、LRMP、BRIP1、CRKL、RP11-340I6.6、MGAT4A、PCYOX1L、MYCN、ZMAT3、LPAR3、NUDT15、CDK1、MCM6、TRAK2、NSF、ROR1、MYBL2、R3HDM1、RGS10、RILPL2、KANK2、PRIM1、PHF19、CA12、CLN6、MKI67、SFXN1、SLC45A3、RMI2、HELLS、GAS2、KIF2C、IL17RD、STAMBPL1、NUP50、SPATA5、KLHL2、RGL1、HNRNPUL2、B4GALNT2、CENPM、COPS3、CCNF、CCDC149、RNF168、ORAI1、DERA、APOL6、AUNIP、PPIL3、GBA2、RP11-613M10.6、MAP3K3、ZBTB5、CDC6、POLA2、PCBD1、GNPDA1、SKA3、ORC1、ACOT11、PHACTR2、KIF18B、NCAPG、PLD6、FCHSD2、ACPL2、ERBB2IP、CXCR4、MELK、PTGDR2、CDK6、PIGA、RP1-249H1.4、TK1、IL6R、KIAA1147、C17orf58、CHST14、CEP41、UBR7、MASTL、ARPC5、TONSL、RP11-67L2.2、SAPCD2、UTP18、OSMR、AURKB、IQCC、ITPRIPL1、MSANTD3、SLC26A2、C14orf80、RAD51、LMNB1、UBE2T、SLC25A15、FANCE、PAK4、ZNF512B、DHFR、WDFY2、ZNF618、INCENP、IGF2BP1、ESPL1、PODXL、SS18L1、NR2F6、CHRNA5、MAPK8、KIFC1、MMS22L、BCAT2、OAS3、CDCA4、NAGA、TMPPE、CAPN15、RGS2、RNF146、AP5M1、SYNRG、SCP2、RP1-60O19.1、LRRC8A、SGK2、DGKG、NUSAP1、IDH3A、KIF4A、MRPS18B、MBL2、GRB7、FAM20B、CDC25A、PDE4D、TIPIN、TMEM216、RAD51AP1、RP11-21L23.2、BLM、SAAL1、YWHAZP3、TXLNA、KIAA1191、ETS1、KIF15、FANCG、MAX、AREL1、KANK4、CDCA3、NIPA1、FARSA、RFWD3、CGNL1、ATP8B2、MAB21L2、EFHD1、FOCAD、ARMCX4、H2AFX、DEK、WDR62、PPTC7、KIRREL、PRR14L、SSRP1、UBALD2、LINC00657、HJURP、FGF19、GREB1、KNTC1、MCM4、SLC35G1、MARCKSL1、HEG1、MGME1、TAPT1、TPP1、FAF2、RP5-1024G6.8、ATAD5、LARS2、PLK1、ANKRD13A、ARHGEF34P、ATAD2、PAFAH2、TUFM、SLFN13、SKA2、UNC119B、SEC61A1、FEN1、ARF3、SPECC1L、CABLES2、MCM3、SMIM13、BRCA2、GINS1、HMGB1、TMEM30A、ALDH9A1、E2F1、PAG1、LMNB2、CECR2、SYTL5、TMEM194B、WHSC1、IWS1、JADE3、EIF4B、MYLK、SMPD1、PLEKHB2、CENPE、RP11-121L10.3、MPC1、CENPF、TUBA1B、PTPN9、ZWINT、ENTPD5、DSN1、DEPDC1B、SLC43A3、FOXM1、IDS、MORC4、BUB1B、MDM2、GALNT1、NR0B2、KIF11、HELZ、C16orf59、MTHFD1、CDC20P1、TP53INP1、XRCC2、RCAN3、ITPKA、PLEKHA8、NDC80、TOP2A、DOLPP1、CASP2、GNL3L、ZCCHC10、GINS3、ABCB10、RAB11FIP5、TRIP13、SLC39A5、FAM83D、WDR82、TBL1XR1、DUT、ZNF395、RECQL4、TCF4、CHAF1B、TFAP4、USP1、ASPM、REXO4、LRRC40、SLC7A5、LIG1、SPP1、PIP4K2C、PDPK1、DNA2、ESCO2、LSM14B、GTSE1、HP1BP3、C10orf12、MCM7、PDE3A、ARHGEF39、CTDSP2、TWF1P1、RFC3、SP4、ACD、PLSCR1、MAD2L1、DKK1、CBX1、AKR1C2、TUBB4B、ZNF346、PLEKHA6、KIF18A、GXYLT1、SLC30A1、MAP7D3、ZNF710、YWHAZP2、RAD54L、WDR5、ARPC2、CBFB、EZH2、CASP8AP2、TFDP1、GLYCTK、SOS2、MXD3、TPRN、GLO1、RRP7A、EML4、MTA2、STIL、PLXNC1、MAGI3、QDPR、PARP14、CDC20、SIPA1L2、MSH2、RRM1、ELMO2、IQGAP3、KIAA0430、TACC3、PTPLB、NOL9、SEC22C、PBX1、UBE2C、POLQ、HK2、RFC2、TUBA4A、EXOSC3、SS18、WDHD1、CTDSPL2、HSBP1、YWHAZ、NCAPH、RBM8A、XPNPEP1、IGSF3、POLE、C11orf82、RP11-475C16.1、SLC19A2、ADRBK2、PPAT、TWF1、FST、SGMS1、

KIF22、SLC20A2、MRPL19、MKL2、TRAFD1、ALKBH5、NUCKS1、DNMT1、ACSS2、INPPL1、PRR11、RAB5B、EIF4BP7、PRTG、ARHGEF5、DESI1、TMEM135、TUBG1、EIF4BP6、LIMD1、MBNL3、PLK4、CMTM4、SLC30A9、POLR1E、BRI3BP、PITPNA、HMGB2、BOD1、NASP、SLC35D1、ELOVL2、SCAMP4、SMG6、ARHGEF12、POLR2D、FANCD2、LPHN2、SMC4、WDR48、POLA1、KIF20A、DLGAP5、RSF1、SRP54、PIP4K2A、NET1、CDCA8、SYNM、MPST、PNP、SLC18B1、IDH2、OSGIN1、NUP210、RBM10、MDC1、C11orf24、RPL27A、CDCA2、KIF1B、DYNLL2、PTPN3、TCOF1、LBR、RPS21、KIDINS220、LGR4、KIF23、TOMM20、LAMC1、GLYR1、RPS6KB2、RCC1、TMPO、PTK2、TPX2、SPAG5、CAPRIN1、GTF3C5、SLBP、HMGB1P5、CCNB1、AFF4、ANLN、SEC31A、GSR、H2AFZ、PTTG1IP,和SQSTM1,甚至更优选用于下调所有这些基因。该用途优选用于肝癌治疗,例如用于PTEN缺陷型肝癌的治疗,其中所述癌症优选与所述基因的表达增加或加剧相关。在HUH7细胞中(实施例1.2.1)发现这些基因被miRNA-193a下调。

[0192] 在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与从表6、9、12、15和18中所列活性途径组中选择的至少一种活性途径相关的癌症,优选与所述途径的活性增加相关,更优选与表6、9、12、15和18中所列所有途径的活性增加相关。在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与至少一个异常表达基因相关的癌症,该基因与从表6、9、12、15和18所列的相关基因组中选择的途径相关。优选通过与健康细胞或组织样本或未经处理的细胞或组织样本中的表达进行比较来评估途径或基因的增加或活性表达。该用途优选用于降低所述途径的表达。该用途优选地用于调节与所述途径相关的至少一个基因的表达,其中相关基因优选选自表6、9、12、15和18中所示的相关基因组,更优选用于调节所有所述基因。更优选用于治疗具有从表6或表12所列的活性途径组中选择的至少一种活性途径的肺癌。更优选用于治疗具有从表9所列的活性途径组中选择的至少一种活性途径的乳腺癌。更优选用于治疗具有从表15或表18所列的活性途径组中选择的至少一种活性途径的肝癌。

[0193] 在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与从表7、10、13、16和19中所列的异常途径组中选择的至少一个异常途径相关的癌症,更优选与表7、10、13、16和19中所列所有途径的异常活性相关。在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与至少一个异常表达基因相关的癌症,该基因与从表7、10、13、16和19所列的相关基因组中选择的途径相关。优选通过与健康细胞或组织样本或未经处理的细胞或组织样本中的表达进行比较来评估途径或基因的异常表达。异常表达优选是活性增加。在其他优选实施方式中,异常表达是活性下降。该用途优选用于调节所述途径的表达。该用途优选地用于调节与所述途径相关的至少一个基因的表达,其中相关基因优选选自表7、10、13、16和19中所示的相关基因组,更优选用于调节所有所述基因。更优选用于治疗具有从表7或表13所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的肺癌。更优选用于治疗具有从表10所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的乳腺癌。更优选用于治疗具有从表16或表19所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的肝癌。

[0194] 在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与至少一种异常途径(优选下调的途径)相关的癌症,该异常途径选自表8、11、14、17和20中所列的异常途径组,优选所述途径活性降低,更优选表8、11、14、17和20中列出的所有途径的活性降低。在优选实施方式中,miRNA-193a用于治疗与至少一个异常表达基因相关的癌症,该基因与从表8、11、14、17和20所列的相关基因组中选择的途径相关。优选通过与健康细胞或组织样本或未经处理的细胞或组织

样本中的表达进行比较来评估途径或基因下降的或异常的表达。该用途优选用于提高所述途径的表达。该用途优选地用于调节与所述途径相关的至少一个基因的表达，其中相关基因优选选自表8、11、14、17和20中所示的相关基因组，更优选用于调节所有所述基因。更优选用于治疗具有从表8或表14所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的肺癌。更优选用于治疗具有从表11所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的乳腺癌。更优选用于治疗具有从表17或表20所列的异常途径组中选择的至少一种异常途径的肝癌。

[0195] 根据本发明使用的组合物和根据本发明使用的miRNA促进肿瘤细胞中的细胞周期停滞。在优选实施方式中，根据本发明使用的miRNA或根据本发明使用的组合物用于治疗癌症，其中所述用途用于诱导细胞周期停滞。例如，可以通过进行细胞核成像或流式细胞术来测量细胞周期停滞概况，优选如实施例中所示。在这种情况下，细胞周期停滞优选诱导G2/M或亚G1细胞周期停滞概况。优选1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％、55％、60％、65％、70％或75％或更多的肿瘤细胞经历细胞周期停滞。优选当根据本发明使用的miRNA用于治疗PTEN缺陷型黑色素瘤、肝癌、恶性上皮肿瘤、肺癌或胰腺癌时，根据本发明使用的miRNA用于增加细胞周期停滞概况。

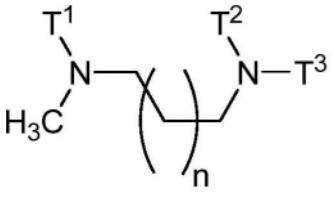
[0196] 组合物

[0197] 本发明还涉及包含根据本发明使用的miRNA的组合物，其中该组合物用于相同用途。该组合物包含miRNA-193a或其来源，以供根据本发明使用。以下将其称为根据本发明使用的组合物。优选地，此类组合物为药物组合物。此类组合物进一步优选包含药学上可接受的溶剂、或药学上可接受的赋形剂、或药学上可接受的稀释剂或药学上可接受的运载体。

[0198] 根据本发明使用的优选组合物包含miRNA-193a或其来源，优选其中miRNA-193a是miRNA 193a分子、isomiR或其模拟物。更优选地，根据本发明使用的组合物包含miRNA-193a或其来源，其中miRNA-193a是miRNA-193a分子、isomiR或其模拟物，并且是具有种子序列的寡核苷酸，所述种子序列包含由SEQ ID NO:22所示种子序列的7个核苷酸中的至少6个。高度优选的组合物包含本文下文定义的纳米颗粒。

[0199] 在优选实施方式中，该方面提供根据本发明使用的组合物，还包含另一miRNA或其前体，其中另一miRNA选自miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157和miRNA-7或其isomiR或其模拟物。

[0200] 发明人惊奇地发现，当用作根据本发明使用的组合物时，包含二氨基脂质的纳米颗粒制剂提供优异的结果。因此，在优选实施方式中，根据本发明使用的组合物为纳米颗粒组合物，该纳米颗粒包含二氨基脂质和如上定义的miRNA-193a或其来源，其中二氨基脂质为通式(I)

[0201] 

(I)

[0202] 其中，

[0203] n是0、1或2，和

[0204] $T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

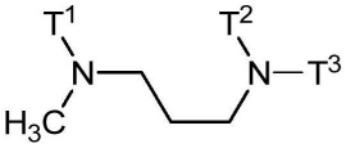
[0205] 这种组合物在下文中称为根据本发明使用的纳米颗粒组合物。在本申请的上下文中，纳米颗粒是尺寸在纳米范围内的颗粒，或者在某些情况下，微米范围内的颗粒。优选纳米颗粒的直径至少为5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200或更多纳米，其中直径优选为纳米颗粒群的平均直径。优选纳米颗粒的直径至多为100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400、1500、2000、5000或10000纳米。更优选地，纳米颗粒的平均直径为40-300nm，甚至更优选50-200nm，甚至更优选50-150nm，最优选65-85nm，例如约70nm。

[0206] 根据本发明使用的纳米颗粒组合物包含进一步含寡核苷酸的脂质纳米颗粒。寡核苷酸可以被视为纳米颗粒的载物或荷载物。因此，纳米颗粒例如可以是胶束、脂质体、脂复合物、单层囊泡、多层囊泡或其交联变体。优选纳米颗粒为胶束、脂质体或脂复合物。当提及纳米颗粒的组成时，是指二氨基脂质和可选的其他赋形剂，而不是要涉及任何载物物质。作为非限制性例子，当所述纳米颗粒包含50mol％的二氨基脂质和50mol％的其他赋形剂时，摩尔百分比仅与二氨基脂质和那些其他的赋形剂有关；不考虑寡核苷酸摩尔分数或溶剂摩尔分数。

[0207] 当本发明涉及包含超过一种miRNA分子，isomiR，模拟物，或其来源的组合物时，其涵盖miRNA分子，isomiR，模拟物，或其来源各自可以存在于单独的组合物中。每种组合物可依次或同时给予对象，或在使用前混合成单一组合物。或者，还涵盖超过一种miRNA分子，isomiR，模拟物或其来源存在于如本文所定义的单一组合物中。

[0208] 根据本发明使用的纳米颗粒组合物包含通式(I)的二氨基脂质，但是其也可以包含其他脂质。在优选实施方式中，二氨基脂质以摩尔百分比计是纳米颗粒中最普遍的脂质。本文所用术语脂质指可溶于非极性溶剂，例如$CH_2Cl_2$的物质。本发明中使用的二氨基脂质有三条与间隔物相连的尾，因此类似于天然甘油三酯脂质。已知几种此类脂质(US8691750)。

[0209] 通式(I)的二氨基脂质包含两个叔胺，其被具有不同长度的脂肪族间隔物隔开。间隔物有助于确定脂质头部基团的大小。n可以是0、1或2，因此间隔物实际上是1,2-乙烯、n-1,3-丙烯或n-1,4-丁烯间隔物。在特别优选的实施方式中，n是0。在特别优选的实施方式中，n是1。在特别优选的实施方式中，n是2。最优选n是1。因此，在优选实施方式中，本发明提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物，其中二氨基脂质为通式(I)，其中n是1。因此，在优选实施方式中，本发明提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物，其中二氨基脂质为通式(I-1)

[0210] 

(I-1)

[0211] 其中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

[0212] $T^1$、$T^2$和$T^3$可以视为脂质的尾，并且是脂肪族$C_{10}$-$C_{18}$，其具有任选的不饱和基团和上至4个任选的取代。可以独立选择$T^1$、$T^2$和$T^3$，也可以对$T^1$、$T^2$和$T^3$中的两个或三个进行相同的选择。在优选实施方式中，该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物，其中二氨基脂质为通式(I)，其中$T^1$、$T^2$和$T^3$是相同的。相同不应当狭义地解构为暗示应当预期的同位素

的天然丰度——相同应当优选表示分子结构将如所绘制的结构式所示。

[0213] 更长的链通常会导致更具刚性的脂膜。在本申请中，$C_{10}$-$C_{18}$中的数字指可以确定的最长连续链，而不是总C含量。作为非限制性例子，在6位具有正丙基取代的正十二烷基链包含15个C原子，但由于最长的连续链具有12个C原子的长度，因此是$C_{12}$链。如果不饱和基团在链中为顺式，那么不饱和基团会导致膜的刚性降低，使其弯曲。优选的不饱和基团是顺式的。在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$包含零、一、二、三或四个不饱和度。在更优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$包含一、二、三或四个不饱和度。在甚至更优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$包含一、二或三个不饱和度，优选三个不饱和度。

[0214] 任选取代基选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。优选的任选取代基是$C_1$-$C_4$烷基，更优选$C_1$-$C_2$烷基，最优选甲基(-$CH_3$)。其中有零个、一个、两个、三个或四个取代，这意味着可以不存在取代。因此，取代是可任选的。优选存在零个、一个、两个或三个这样的取代。

[0215] 在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{16}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。在更优选的实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{14}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。最优选地，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{12}$链，其具有任选的不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

[0216] 在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有1、2、3或4个不饱和基团并具有0、1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

[0217] 在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有1、2或3个不饱和基团并具有1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$烯基和$C_1$-$C_4$烷氧基。

[0218] 在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{18}$链，其具有1、2或3个不饱和基团并具有1、2、3或4个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_4$烷基。

[0219] 在优选实施方式中，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地是$C_{10}$-$C_{14}$链，其具有1、2或3个不饱和基团并具有1、2或3个取代，其中所述取代选自下组：$C_1$-$C_2$烷基。

[0220] $T^1$、$T^2$和$T^3$的优选实施方式为(名称采用系统$C_n$编号，其中冒号后的数字(如$C1_{2:3}$)表示不饱和度)(2E,6E)-法尼基($C_{12:3}$)、月桂基($C_{12}$)、十三烷基($C_{13}$)、肉豆蔻基($C_{14}$)、十五烷基($C_{15}$)、鲸蜡基($C_{16}$)、黄油基($C_{17}$)、硬脂基($C_{18}$)、α-亚麻烯基($C_{18:3}$)、γ-亚麻烯基($C_{18:3}$)，亚油基($C_{18:2}$)、硬脂四烯($C_{18:4}$)、11-十八碳烯基($C_{18:1}$)、油基($C_{18:1}$)、反式油基($C_{18:1}$)、棕榈油基($C_{16:1}$)，(2E,6Z)-法尼基，(2Z,6E)-法尼基，(2Z,6Z)-法尼基和3,7,11-三甲基十二烷基。

[0221] 因此，在优选实施方式中，该方面提供了根据本发明使用的组合物，其中，二氨基脂质为通式(I)，其中$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地选自下组：法呢基，月桂基，十三烷基，肉豆蔻基，十五烷基，鲸蜡基，黄油基，硬脂基，α-亚油烯基，γ-亚油烯基，亚油基，硬脂四烯基，11-十八碳烯基，油基，反式油基，棕榈油基和3,7,11-三甲基十二烷基。优选$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地选自法尼基、月桂基、十三烷基、肉豆蔻基、十五烷基、鲸蜡基、α-亚油烯基、γ-亚油烯基、亚油基、硬脂四烯基、油基、棕榈油基和3,7,11-三甲基十二烷基。更优选地，$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独

立地选自下组:法呢基,月桂基,十三烷基,肉豆蔻基,硬脂四烯基,棕榈油基和3,7,11-三甲基十二烷基。甚至更优选地,$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地选自下组:法呢基,月桂基,十三烷基,肉豆蔻基和3,7,11-三甲基十二烷基。甚至更优选地,$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地选自下组:法呢基,月桂基和3,7,11-三甲基十二烷基。最优选$T^1$、$T^2$和$T^3$各自独立地为法尼基,例如(2E,6E)法尼基、(2E,6Z)法尼基、(2Z,6E)法尼基或(2Z,6Z)法尼基;优选它们各自为(2E,6E)法尼基。

[0222] 法呢基也被称为3,7,11-三甲基十二烷-2,6,10-三烯基并且是不饱和线性$C_{12}$链;其可以是(2E,6E)、(2E,6Z)、(2Z,6E)或(2Z,6Z);优选其是(2E,6E)。月桂基也称为十二烷基并且是饱和线性$C_{12}$链。十三烷基是饱和线性$C_{13}$链。肉豆蔻基也被称为十四烷基,是饱和的线性$C_{14}$链。十五烷基是饱和的线性$C_{15}$链。鲸蜡也被称为棕榈基,是饱和的线性$C_{16}$链。黄油基也称为十七烷基,是饱和的线性$C_{17}$链。硬脂基也称为十八烷基,是饱和的线性$C_{18}$链。α-亚油酰基也称为(9Z,12Z,15Z)-9,12,15--十八碳三烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。γ-亚油酰基也称为(6Z,9Z,12Z)-6,9,12-十八碳三烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。亚油基也称为(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。硬脂四烯基也称为(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-十八碳四烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。异油基也称为(E)-十八烷基-11-烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。油基也称为(9Z)-十八烷基-9-烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。反式油基也称为(9E)-十八烷基-9-烯基并且是不饱和线性$C_{18}$链。棕榈油基也称为(9Z)-十六烷基-9-烯基并且是不饱和线性$C_{16}$链。3,7,11-三甲基十二烷基是饱和法尼基,是饱和线性$C_{12}$链。

[0223] 该组合物可进一步包含溶剂和/或赋形剂,优选药学上可接受的赋形剂。优选溶剂为水性溶液,例如药学上可接受的缓冲液,例如PBS或柠檬酸盐缓冲液。优选的柠檬酸盐缓冲液包含50mM柠檬酸盐,pH为2.5-3.5,如pH 3,优选使用NaOH调节。优选PBS的pH值为7-8,如pH7.4。PBS优选不包含二价阳离子,例如$Ca^{2+}$和$Mg^{2+}$。另一种优选的药学上可接受的赋形剂是乙醇。最优选该组合物包含生理缓冲液,例如PBS或Good缓冲液或Hepes缓冲盐水或Hank平衡盐溶液或Ringer平衡盐溶液或Tris缓冲液。优选组合物是药物组合物。该组合物可包含其他赋形剂。这些其它的赋形剂可以包含在纳米颗粒中。

[0224] 在优选实施方式中,该方面提供根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其还包含甾醇,优选选自下组:阿多甾醇,菜子甾醇,芸苔甾醇,胆钙化醇,胆甾烯二酮,胆甾烯醇,胆固醇,δ-7-豆甾醇,δ-7-燕麦甾醇,二氢速甾醇,二甲基胆固醇,麦角钙化甾醇,麦角甾醇,麦角甾烯醇,麦角甾三烯醇,麦角甾二烯醇,乙基胆甾烯醇,梭链孢酸,羊毛甾醇,非胆甾二烯醇,β-谷甾醇,菠菜甾醇,豆甾烷醇,豆甾烯醇,豆甾二烯醇,豆甾二烯酮,豆甾醇和豆甾烯酮,更优选胆固醇。更具体地,在优选实施方式中,该方面提供根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其中纳米颗粒还包含甾醇,优选选自下组:阿多甾醇,菜子甾醇,芸苔甾醇,胆钙化醇,胆甾烯二酮,胆甾烯醇,胆固醇,δ-7-豆甾醇,δ-7-燕麦甾醇,二氢速甾醇,二甲基胆固醇,麦角钙化甾醇,麦角甾醇,麦角甾烯醇,麦角甾三烯醇,麦角甾二烯醇,乙基胆甾烯醇,梭链孢酸,羊毛甾醇,非胆甾二烯醇,β-谷甾醇,菠菜甾醇,豆甾烷醇,豆甾烯醇,豆甾二烯醇,豆甾二烯酮,豆甾醇和豆甾烯酮,更优选胆固醇。

[0225] 优选地,这类进一步包含的甾醇不与任何部分偶联。如本文后面将解释的,还可以包含偶联的甾醇。因此,可同时包含偶联的甾醇和未偶联的甾醇。除非另有明确说明,否则提及甾醇是指未偶联的甾醇。

[0226] 当组合物中包含甾醇时,其优选包含在纳米颗粒中,并且优选包含至少5、10、15、

20、25、30、35、40、45、50、55、60、65或70mol％的甾醇;优选包含至多80、75、70、65、60、65、50、45、40、35或30mol％的甾醇。如上解释,该摩尔百分比仅涉及构成脂质纳米颗粒的物质,而不涉及溶剂或载物如寡核苷酸。当组合物包含甾醇时,优选包含5-70mol％,15-60mol％,25-60mol％,35-60mol％,40-60mol％,或45-55mol％;更优选包含40-60mol％或45-55mol％,最优选包含45-55mol％,如48mol％或54mol％。

[0227] 在优选实施方式中,该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其还包含磷脂,优选地,其选自下组:二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC),二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC),二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC),二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC),二油酰磷脂酰胆碱(DOPC),1,2-二油酰-sn-甘油-磷酸乙醇胺(DOP),蛋磷脂酰胆碱(EggPC),大豆磷脂酰胆碱(SoyPC),更优选二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)。更具体的,在优选实施方式中,该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其中纳米颗粒还包含磷脂,优选地,其选自下组:二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC),二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC),二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC),二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC),二油酰磷脂酰胆碱(DOPC),1,2-二油酰-sn-甘油-磷酸乙醇胺(DOP),蛋磷脂酰胆碱(EggPC),大豆磷脂酰胆碱(SoyPC),更优选二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)。

[0228] 优选地,这类进一步包含的磷脂不与任何部分偶联。如本文后面将解释的,还可以包含偶联的磷脂。因此,可同时包含偶联的和未偶联的磷脂。

[0229] 当组合物中包含磷脂时,其优选包含在纳米颗粒中,并且优选包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55或60mol％的磷脂;优选包含至多65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6或5mol％的磷脂。如上解释,该摩尔百分比仅涉及构成脂质纳米颗粒的物质,而不涉及溶剂或载物如寡核苷酸。当组合物包含磷脂时,优选包含0-40mol％,0-35mol％,0-30mol％,5-30mol％,5-25mol％或5-20mol％;更优选包含5-20mol％或5-15mol％,最优选包含5-15mol％,如10mol％或11mol％。

[0230] 在优选实施方式中,该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其还包含水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物,其中:

[0231] i)所述水溶性聚合物选自下组:聚(乙二醇)(PEG),聚(羟乙基-1-天冬酰胺)(PHEA),聚(羟乙基-L-谷氨酰胺)(PHEG),聚(谷氨酸)(PGA),聚甘油(PG),聚(丙烯酰胺)(PAAm),聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP),聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)(PHPMA)和聚(2-噁唑啉)(POx),如聚(2-甲基-2-噁唑啉)(PMeOx)和聚(2-乙基-2-噁唑啉)(PEtOx)或其共聚物,

[0232] 和其中

[0233] ii)所述亲脂性锚固物选自下组:甾醇、脂质和维生素E衍生物。优选亲脂性锚固物是脂质,更优选甘油二酯。

[0234] 更具体地,在优选实施方式中,该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其中纳米颗粒还包含水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物,如上所述。水溶性聚合物通常会提高纳米颗粒的胶体稳定性,并通过亲油性锚固物连接到纳米颗粒上。一般而言,亲脂性锚固物嵌入脂质双层或胶束中,从而将水溶性聚合物连接到纳米颗粒表面。本领域已知此类水溶性聚合物的用途(Knop等人,2010,doi:10.1002/anie.200902672)。优选的水溶性聚合物是聚乙二醇。优选水溶性聚合物的分子量范围为约750Da至约15000Da,更优选约1000Da至约6000Da,甚至更优选约1000Da至约3000Da,最优选约1500Da至约3000Da,例如约

2000Da。因此，PEG-2000是用于上述偶联物中的优选水溶性聚合物。水溶性聚合物优选线性聚合物，并且优选在其两个末端之一处偶联。另一个末端优选在生理条件下不带电荷，如羟基基团或甲基或乙基醚。优选地，未偶联末端为甲醚或羟基，最优选甲醚。

[0235] 与水溶性聚合物偶联的亲脂性锚固物通常用于确保水溶性聚合物与纳米颗粒之间的连接。聚合物和锚固物之间的具体偶联并不重要，本领域技术人员可以选择任何合适的化学键，例如酯键、酰胺键、醚键、三唑，或形成自水溶性聚合物与亲脂性锚固物的偶联的任何其它基团。还设想使用小型接头，例如琥珀酸或戊二酸。所述亲脂性锚固物选自下组：甾醇、脂质和维生素E衍生物。优选的甾醇如上所述。优选的维生素E衍生物是生育酚和生育三酚，如α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚、δ-生育酚和相应的生育三酚。优选亲脂性锚固物是脂质，更优选甘油二酯或磷脂。优选的脂质的示例如上所述，优选的甘油二酯的示例为二硬脂酰甘油，优选为1,2-二硬脂酰-sn-甘油，二棕榈酰甘油，优选1,2-二棕榈酰-sn-甘油，二油酰甘油，优选1,2-二油酰-sn-甘油，和二花生油酰甘油，优选1,2-二花生油酰-sn-甘油。最优选的甘油二酯是二硬脂酰甘油，优选1,2-二硬脂酰-sn-甘油。

[0236] 如上所述偶联物的合适示例为：(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-1500)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-3000)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-2000)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-1500)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-3000)]醚，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-1500)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-3000)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-2000)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-1500)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-3000)羧酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)氨基甲酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-1500)氨基甲酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-3000)氨基甲酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-2000)氨基甲酸酯]，(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-1500)氨基甲酸酯]，和(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[羟基(聚乙二醇-3000)氨基甲酸酯]，其中任选地，所述硬脂酰部分可以被其他脂肪酸替代，优选被其他$C_{10}$-$C_{20}$脂肪酸替代。对于如上所述的氨基甲酸酯和酯，还可以切换母体胺、母体醇和母体羧酸，例如，聚乙二醇-醇可以与甘油二酯的羧酸类似物反应。偶联物的最优选例子为(1,2-二硬脂酰-sn-甘油)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)]醚，其也称为DSG-PEG(CAS#:308805-39-2)，及其酯类似物(1,2-二硬脂酰-sn-甘油基)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)羧酸]，以及其氨基甲酸酯类似物(1,2-二硬脂酰-sn-甘油基)-[甲氧基(聚乙二醇-2000)氨基甲酸酯]或1,2-二硬脂酰氧基丙胺3-N-甲氧基(聚乙二醇)-2000氨基甲酸酯，也称为DSA-PEG)及其酰胺类似物。

[0237] 当组合物包含如上所述偶联物时，其优选包含在纳米颗粒中，并且优选包含至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5或5.0mol％的偶联物；优选包含至多6.5、6.0、5.5、5.0、4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5mol％的偶联物。如上解释，该摩尔百分比仅涉及构成脂质纳米颗粒的物质，而不涉及溶剂或载物如寡核苷酸。当组合物中包含偶联物时，优选包含0-4mol％，0-3mol％，0.3-

3mol％,0.5-3mol％,0.5-2.5mol％或1-2.5mol％;更优选包含0.5-2.5mol％或0.7-2.5mol％,最优选包含0.8-2.4mol％,如1mol％或2mol％。

[0238] 优选的纳米颗粒包含二氨基脂质和甾醇。进一步优选的纳米颗粒包括二氨基脂质和磷脂。进一步优选的纳米颗粒包括二氨基脂质以及水溶性聚合物与亲脂性锚固物的偶联物。优选的纳米颗粒包含二氨基脂质、甾醇和磷脂。优选的纳米颗粒包括二氨基脂质和甾醇以及水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。优选的纳米颗粒包括二氨基脂质和磷脂以及水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。最优选的纳米颗粒包括二氨基脂质、甾醇和磷脂以及水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0239] 在优选实施方式中,该方面提供了根据本发明使用的纳米颗粒组合物,其中所述纳米颗粒包含:

[0240] i)20-60mol％的二氨基脂质,和

[0241] ii)0-40mol％的磷脂,和

[0242] iii)30-70mol％的甾醇,优选胆固醇,和

[0243] iv)0-10mol％如上所限定的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0244] 在进一步优选的实施方式中,纳米颗粒包含:

[0245] i)25-55mol％的二氨基脂质,和

[0246] ii)1-30mol％的磷脂,和

[0247] iii)35-65mol％的甾醇,优选胆固醇,和

[0248] iv)0.1-4mol％的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0249] 在进一步优选的实施方式中,纳米颗粒包含:

[0250] i)30-50mol％的二氨基脂质,和

[0251] ii)5-15mol％的磷脂,和

[0252] iii)40-60mol％的甾醇,优选胆固醇,和

[0253] iv)0.5-2.5mol％的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0254] 在进一步优选的实施方式中,纳米颗粒包含:

[0255] i)约38-42mol％的二氨基脂质,和

[0256] ii)约8-12mol％的磷脂,和

[0257] iii)约46-50mol％的甾醇,优选胆固醇,和

[0258] iv)约1.8-2.2mol％的水溶性聚合物和亲脂性锚固物的偶联物。

[0259] 根据本发明使用的组合物可有利地包含额外的治疗活性剂。在优选实施方式中提供了根据本发明使用的组合物,其还包含额外的医药活性化合物,优选选自PP2A甲基化剂、肝细胞生长因子(HGF)抑制剂、抗体、PI3K抑制剂、Akt抑制剂、mTOR抑制剂、T细胞共刺激分子的结合剂,例如OX40的结合剂,和化疗剂。下文将对化疗剂进行定义。

[0260] PP2A甲基化剂可以活化PP2A,进而活化p53等肿瘤抑制因子(参见US2007280918)。一种特别优选的PP2A甲基化剂是甜菜碱(水合甜菜碱或三甲基铵-2醋酸盐)或其药学上可接受的盐之一,尤其是柠檬酸甜菜碱。HGF抑制剂可抑制HGF,HGF在多种人类实体瘤上共表达,通常过度表达,包括来源于肺、结肠、直肠、胃、肾、卵巢、皮肤、多发性骨髓瘤和甲状腺组织的肿瘤(见WO2009126842)。优选的HGF抑制剂是截短的HGF蛋白质,例如NK1(N末端结构域加上kringle结构域1;Lokker等人,J.Biol.Chem.268:17145,1993);NK2(N末端结构域加上

kringle结构域1和2;Chan等人,Science,254:1382,1991);和NK4(N-末端结构域加上四个kringle结构域),其在裸鼠模型中被证明部分抑制鼠肺肿瘤LLC的原发性生长和转移(Kuba等人,Cancer Res.60:6737,2000),抗-HGFmAb,如L2G7(Kim等人,Clin Cancer Res 12:1292,2006和美国专利号7,220,410),HuL2G7(WO 07115049 A2),WO 2005/017107 A2中所述的人mAb,以及WO 07143090 A2或WO 07143098 A2中所述的HGF结合蛋白。PI3K抑制剂是广为人知的。优选PI3K抑制剂为GSK2636771B、GSK2636771、依达拉西(idelalisb)、库潘尼西(copanlisib)、杜韦利西布(Duvelisib)和阿培利西(alpelisib)。Akt抑制剂是广为人知的。优选Akt抑制剂为VQD-002、哌立福辛(Perifosine)、米替福新、MK-2206、AZD5363和依帕他赛。mTOR抑制剂是广为人知的。优选mTOR抑制剂为西罗莫司、依维莫司、地福莫司、替西罗莫司、乌米莫司(umirolimus)和佐他莫司(zotarolimus)。WO2019106605中描述了T细胞共刺激分子的结合剂。优选的此类结合剂是OX40的结合剂,例如针对OX40的抗体。

[0261] 激动PTEN的方法

[0262] 本发明还提供了一种激动PTEN的方法,该方法包括将细胞与如上文定义使用的miRNA-193a或根据上文定义使用的组合物接触的步骤。因此,细胞与miRNA-193a分子、isomiR、模拟物或其来源接触。所述方法可以是体内、体外或离体方法,并且优选地是体外或离体方法。激动PTEN如本文他处定义,优选增加PTEN的表达或增加PTEN蛋白活性或增加PTEN蛋白水平,更优选增加PTEN蛋白活性。PTEN活性水平优选增加至少5%,更优选增加至少25%。接触细胞的方式是本领域熟知的;优选将miRNA添加到细胞培养基中而不添加其他赋形剂,或者例如通过使用转染试剂将其转染。

[0263] 一般定义

[0264] 在本文件以及其权利要求中,动词“包括/包含”及其变化形式以其非限制性意义使用,表示包括该词之后的项目,但不排除未特别提及的项目。此外,用“一个”或“一种”指示“一个种元素”时不排除存在多于一个/种元素的情形,除非明确要求仅有或仅为一个/种元素。因此,不定冠词“一”或“一个”通常表示“至少一个”。

[0265] 词语“约”或“近似”当与数值(例如,约10)联用时优选表示该值可以是给定值或比该值多或少1%。当分子的部分或亚结构被认为是相同的时,不再考虑同位素的天然丰度分布。相同的性质指的是绘制的结构公式是同一个。

[0266] 如本文所用,mol%指摩尔百分比,其也称为摩尔分数或摩尔分数或摩尔百分比或量分数。它涉及一种组分摩尔数除以混合物中所有组分的总量(也用摩尔表示)。

[0267] 在本发明的上下文中,待评估参数的减少或增加指对应该参数的值改变至少5%。更优选地,该值的减少或增加意味着至少10%、甚至更优选至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少70%、至少90%或100%的变化。在后一种情况下,可能不再存在与参数相关的可检测值。

[0268] 如本文所述,将物质用作药物也可解释为将所述物质用于制备药物。类似地,当一种物质用于治疗或用作药物时,它也可以用于制造治疗药物。供使用的产品适于在治疗方法中使用,例如在治疗与PTEN缺陷相关的疾病的方法中,优选在PTEN缺陷型癌症中,该方法包括给予对象根据本发明使用的miRNA-193a,或根据本发明使用的组合物的步骤。

[0269] 通过引用多个示例性实施方式,上文描述了本发明。一些部分或元素的修改和替代实施是可能的,并且包括在所附权利要求书确定的保护范围内。所有引用的文献和专利

文件在此通过引用纳入本文。

[0270] 如本文所用的“调节”,例如对于基因表达,指改变任何天然或现有的功能水平,例如指通过增加或减少表达来影响表达。调节包括上调或激动,例如信号转导,以及下调、拮抗或阻断信号转导或与配体、化合物或分子在未改变或未调节状态下发生的相互作用。因此,调节剂可以是激动剂或拮抗剂。可通过本领域已知的各种分析在体外测量激动剂或拮抗剂活性,例如但不限于细胞信号转导、细胞增殖、免疫细胞活化标志物和细胞因子的产生,可任选包括与未调节的参考样品比较。激动剂或拮抗剂活性也可通过测量替代终点的各种分析在体内测量,例如但不限于测量T细胞增殖或细胞因子产生。

[0271] 本文提及的一般技术

[0272] 微小RNA分子("miRNA")通常长度为21-22个核苷酸,虽然已经报道了长度为17和上至25个核苷酸。因此,本发明涵盖了17、18、19、20、21、22、23、24、25中的任意长度。miRNA各自由较长的前体RNA分子加工而成("前体miRNA")。前体miRNA转录自非蛋白质编码的基因。前体的长度可以是至少50、70、75、80、85、100、150、200个核苷酸或更多。前体miRNA具有能够形成茎-环样或折回样结构的两个互补区域,它们在动物中被称为Dicer和Drosha的酶切割。Dicer和Drosha是核糖核酸酶Ill样核酸酶。加工的miRNA通常是茎的部分。

[0273] 加工的miRNA(也称之为“成熟miRNA”)成为大型复合物(称为RNA诱导沉默复合物(RISC)复合物)的部分,以调节(下或上调)特定靶基因。动物miRNA的实例包括与mRNA靶标完美或不完美碱基配对的动物miRNA,分别导致mRNA降解或翻译抑制(Olsen等,1999;Seggerson等,2002)。SiRNA分子也由Dicer加工,但来自一个长双链RNA分子。siRNA并非天然存在于动物细胞中,但它们可以在此类细胞中以RNA诱导的沉默复合物(RISC)形式发挥作用,以指导mRNA靶标的序列特异性切割(Denli等人,2003)。

[0274] 内源性miRNA分子的研究述于美国专利申请号60/575,743内。当成熟的单链RNA与一种蛋白复合物结合时,miRNA在细胞中表现活性,该蛋白复合物调节与miRNA杂交的mRNA的翻译。引入以与内源性表达的miRNA相同方式影响细胞的外源性RNA分子需要具有与内源性成熟miRNA相同序列的单链RNA分子被促进翻译控制的蛋白质复合物所摄取。已评估了多种RNA分子设计。已鉴定了三种通过miRNA途径最大化摄取所需单链miRNA的通用设计。具有至少有三种设计中的一种的miRNA序列的RNA分子可以被称为合成miRNA。

[0275] 本发明的miRNA分子可以替代或补充内源性miRNA的基因沉默活性。WO2009/091982中描述了此类分子的例子,此类分子的优选特征和修饰以及包含此类分子的组合物。

[0276] 在一些实施方式中,本发明的miRNA分子或其isomiR或模拟物或来源包含两种RNA分子,其中一种RNA与天然产生的成熟miRNA相同。与成熟miRNA相同的RNA分子被称为活性链或反义链。第二RNA分子称之为互补链或正义链,其与活性链至少部分互补。将活性链和互补链杂交以产生双链RNA,该双链NRA与天然产生的miRNA前体相似,所述天然产生的miRNA前体刚好在细胞中miRNA激活之前与蛋白质复合物结合。使所述miRNA活性最大化需要最大化在翻译水平上调节基因表达的miRNA蛋白复合物对活性链的摄取最大化,以及互补链的摄取最小化。提供最佳miRNA活性的分子设计涉及互补链的修饰。两种设计纳入了互补链的化学修饰。第一种修饰涉及产生互补RNA,在其5’末端具有除了磷酸基团或羟基以外的基团。5’修饰的存在明显消除了互补链的摄取,并随后有利于miRNA蛋白复合物对活性链

的摄取。5'修饰可以是多种分子中的任何一种，包括$NH_2$、$NHCOCH_3$、生物素等。通过显著减少miRNA途径对互补链摄取的第二种化学修饰策略是在互补链的前2-6个核苷酸中纳入具有糖修饰的核苷酸。应当注意的是，可以将与第二设计策略一致的糖修饰和与第一设计策略一致的5'末端修饰结合，以进一步增强miRNA活性。第三种miRNA设计涉及在与活性链并不互补的互补链的3'端纳入核苷酸。所得活性和互补RNA的杂交体在活性链的3'端非常稳定但是在活性链的5'端相对不稳定。对siRNA的研究表明，5'杂交稳定性是支持RNA干扰的蛋白复合物摄取RNA的关键指征，其至少与细胞中的miRNA途径有关。发明人发现，明智地使用互补RNA链中的错配显著增强了所述miRNA的活性。

[0277] 关于核酸、核碱基、核苷、核苷酸、核酸类似物、修饰的核苷酸、核酸制备、miRNA设计、5'阻断剂、宿主细胞和靶细胞、递送方法和纳米颗粒官能化的进一步定义优选如WO2013/095132所述。

[0278] 治疗性应用

[0279] 影响表型性状的miRNA为治疗应用和诊断应用(通过筛选特定miRNA的存在或不存在，或特定miRNA浓度的改变)提供了干预点。具体考虑本发明的RNA分子可用于治疗上一节中讨论的任何疾病或病症。此外，上述任何方法也可用于本发明的治疗和诊断方面。例如，检测miRNA或其筛选方法也可用于诊断。在治疗应用中，将有效量的本发明的miRNA给予细胞，该细胞可以在或可以不在动物中。在一些实施方式中，给予对象治疗有效量的本发明miRNA以治疗疾病或病症。本文所用术语“有效量”定义为这样的本发明的分子的量，其是在给予本发明的分子的细胞或组织中导致所需的生理变化所必需的。本文所用术语“治疗有效量”定义为这样的本发明的分子的量，其就如与之前所定义的疾病或病症相关的疾病或病症而言，实现所需效果。本领域技术人员容易认识到，在许多情况下，分子可能不会提供治愈，但可能提供部分益处，例如缓解或改善至少一种症状。在一些实施方式中，具有某些益处的生理变化也被认为是治疗上有益的。因此，在一些实施方式中，提供生理变化的分子的量被认为是“有效量”或“治疗有效量”。

[0280] 在某些实施方式中，药物组合物可包含，例如，至少约0.1％的活性化合物。在其他实施方式中，活性化合物可包含单位重量的2％至75％，或例如25％至60％，以及其中可衍生的任何范围。在其他非限制性实例中，每次给药的剂量可以还包含少于1微克/kg/体重，或1微克/kg/体重，从5微克/kg/体重，10微克/kg/体重，50微克/kg/体重，100微克/kg/体重，200微克/kg/体重，350微克/kg/体重，500微克/kg/体重，1毫克/kg/体重，5毫克/kg/体重，10毫克/kg/体重，50毫克/kg/体重，100毫克/kg/体重，200毫克/kg/体重，350毫克/kg/体重或500毫克/kg/体重至1000mg/kg/体重或更多，和其他可从中衍生的任何范围。在本文列举的数字衍生范围的非限定实例中，基于上述数字，可以给予的范围是5mg/kg/体重-100mg/kg/体重，5微克/kg/体重-500毫克/kg/体重等。

[0281] 在任何情况下，组合物可包含各种抗氧化剂以延迟一种或多种组分的氧化。此外，此外，预防微生物作用可以通过防腐剂如各种抗菌和抗真菌剂来实现，包括但不限于对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞或其组合。

[0282] 分子可以以游离碱，中性或盐形式配制成组合物。药学上可接受的盐包括酸加成盐，例如，由蛋白质组合物的游离氨基团形成的那些，或由无机酸例如盐酸或磷酸，或有机酸诸如乙酸，草酸，酒石酸或扁桃酸形成的盐。由游离羧基基团形成的盐还可以衍生自无机

碱,例如,钠,钾,铵,钙或铁氢氧化物;或有机碱诸如异丙胺,三甲胺,组氨酸或普鲁卡因。

[0283] 该组合物通常是纳米颗粒在水性介质中的悬液。然而,可以将其冻干并以粉末形式提供,其中粉末包含纳米颗粒和任选的缓冲盐或其他赋形剂。

[0284] 有效剂量

[0285] 本发明的分子通常将以有效实现预期目的的量使用。为了用于治疗或预防疾病病症,以治疗有效量给予或施用本发明的分子或其药物组合物。治疗有效量是有效改善或预防症状,或延长经治疗患者存活的量。治疗有效量的测定在本领域技术范围内,由其是在本发明的详细公开内容的教导下。对于全身给药,最初可以从体外测定估计治疗有效剂量。例如,可以在动物模型中配制剂量,以实现包括细胞培养中确定的EC50的循环浓度范围。可利用这类信息更精确地确定人用剂量。也可以使用本领域所熟知的技术,由体内数据,例如动物模型,估计初始剂量。本领域普通技术人员可以根据动物数据容易地优化对人的给药。剂量和间隔可以单独调节以提供足以维持治疗效果的分子的血浆水平。通过注射给药的常规患者剂量为0.01至0.1mg/kg/天,或0.1至5mg/kg/天,优选0.5至1mg/kg/天或更高。治疗有效的血清水平可以通过每天给予多个剂量实现。

[0286] 在局部给药或选择性摄取的情况下,蛋白质有效的局部浓度可能与血浆浓度无关。本领域技术人员将能够在无需过度实验的情况下优化治疗有效的局部剂量。当然,给予的分子的量将取决于接受治疗的对象,对象的体重,患病的严重程度,给药方式和处方医生的判断。可在可检测到症状甚至在无法检测到症状时,间歇性地重复治疗。治疗可以单独提供,也可以与其他药物或治疗(包括手术)联用。

[0287] 序列相同性

[0288] “序列相同性”在本文中定义为通过比较序列确定的两个或更多个核酸(核苷酸,多核苷酸,RNA,DNA)序列之间的关系。在本领域中,“相同性”还表示核酸序列之间的序列相关性程度,视情况而定,这取决于这类序列串之间的匹配。“相同性”和“相似性”可以通过已知的方法容易地计算,包括但不限于《计算机分子生物学》(Computational Molecular Biology),Lesk,A.M.,等,牛津大学出版社(Oxford University Press),纽约,1988;《生物运算:信息学和基因组工程》(Biocomputing:Informatics and Genome Projects),Smith,D.W.编著,学术出版社(Academic Press),纽约,1993;《序列数据的计算机分析》(Computer Analysis of Sequence Data),第I部分,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编著,胡马纳出版社(Humana Press),新泽西州,1994;《分子生物学的序列分析》(Sequence Analysis in Molecular Biology),von Heine,G.,学术出版社,1987;和《序列分析引物》(Sequence Analysis Primer),Gribskov,M.和Devereux,J.编著,M斯托克顿出版社(M Stockton Press),纽约,1991;和Carillo,H.和Lipman,D.,SIAM J.Applied Math.,48:1073(1988)中所述的那些。在一实施方式中,在给定的SEQ ID NO.的全长上评估相同性。

[0289] 确定相同性的优选方法旨在为经测试的序列之间给出最大匹配。鉴定相同性和相似性的方法已编入可公开获得的计算机程序中。确定两条序列之间的相同性和相似性的优选计算机程序包括,例如,GCG程序包(Devereux,J.,等,Nucleic Acids Research 12(1):387(1984)),BestFit,BLASTP,BLASTN,和FASTA(Altschul,S.F.等,J.Mol.Biol.215:403-410(1990)。BLAST X程序可由NCBI和其他来源公开获得(《BLAST手册》(BLAST Manual),Altschul,S.,等,NCBI NLM NIH Bethesda,MD 20894;Altschul,S.,等,J.Mol.Biol.215:

403-410(1990)。也可以将熟知的Smith Waterman算法用于确定相同性。

[0290] 用于核酸比较的优选参数包括:算法:Needleman和Wunsch,J.Mol.Biol.48:443-453(1970);比较矩阵:匹配=+10,错配=0;缺口罚分:50;缺口长度罚分:3。作为Gap程序可由位于威斯康星州麦迪逊市的Genetics Computer Group获得。上述给出的是用于核酸比较的默认参数。

[0291] 化疗剂:

[0292] 用于根据本发明组合的化疗剂的示例包括烷化试剂,如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌酰硫烷(piposulfan);吖丙啶,如苄替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(methylamelamine)包含六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三轻甲基蜜胺(trimethylolomelamine);聚乙酰精宁(acetogenins)(特别是膨松素(bullatacin)和布鲁啉酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;卡利他汀(callystatin);CC1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(特别是自念珠藻环肽1和自念珠藻环肽8);多拉司他汀(dolastatin);多卡霉素(duocarmycin)(包含合成类似物、KW-2189和CBI-TMI);艾榴塞洛素;水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);软海绵素(spongistatin);氮芥,例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺、乌拉莫司汀;亚硝基脲,例如卡莫司汀、吡葡亚硝脲、福莫司汀(foremustine)、洛莫司丁、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,例如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素、特别是卡奇霉素ã和卡奇霉素Ù;达内霉素(dynemicin),包含达内霉素(dynemicin A);二膦酸盐,例如氯屈膦酸(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);和新抑癌蛋白(neocarzinostatin)发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿柔比星(aclacinomysins)、放线菌素、安曲霉素(authrarnycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、马赛罗霉素、丝裂霉素例如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、甲基丝裂霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁多柔比星、罗多比星、链黑霉素、链佐星、块菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢剂,例如氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸、甲氨蝶呤,氨蝶并蝶呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他宾、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他宾、氮尿苷;雄激素,例如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺,例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;二氢嘧啶脱氢酶灭活剂;安吖啶;阿莫司汀(bestrabucil);比生群;乙茎去氮氨蝶呤(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺;亚丝醌;依氟鸟氨酸碱盐酸盐(elfornithine);依利醋铵;大环内酯;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇菌多糖;氯尼达明;类美坦西醇,例如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;

莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK多糖复合物;雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌毒素(特别是T-2毒素、疣孢漆斑霉素A、露湿漆斑霉素A和蛇形菌素(anguidine));氨基钾酸酯;长春地辛;达卡巴嗪;盐酸甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;胍血生;加西托新(gacytosine);阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷,例如紫杉醇和多西他赛;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂配合物,例如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊甙(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(vancristine);长春瑞滨(Navelbine);米托蒽醌;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨基蝶呤;希罗达(xeoloda);伊班膦酸钠;伊立替康(例如,CPT-I1);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄醇,例如视黄酸;卡培他滨(capecitabine);吉非替尼和上述任何一个的药学可接受盐、酸或衍生物。

[0293] 该定义还包括用于调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素试剂,如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬,雷洛昔芬,屈洛昔芬,4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬(trioxifene),克沃昔芬(keoxifene),LY117018,奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene);抑制芳香化酶的芳香化酶抑制剂,其调节肾上腺的雌激素产生,例如,例如4(5)-咪唑,氨鲁米特(aminoglutethimide),乙酸甲地孕酮,依西美坦,福美司坦(formestanie),法倔唑(fadrozole),伏氯唑(vorozole),来曲唑(letrozole),和阿那曲唑(anastrozole);和抗雄激素,如氟他胺(flutamide),尼鲁米特,比卡鲁胺,亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,具体地,抑制涉及异常细胞增殖的信号转导途径中基因表达的那些,例如PKC-α、Raf和H-Ras;核酶,如VEGF表达抑制剂和HER2表达抑制剂;疫苗,如基因治疗疫苗和上述任何一种的药用上可接受的盐、酸或衍生物。可以在万维网网址accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/druglist.cfm上找到美国FDA批准的肿瘤学药物清单及其批准的适应症。合适的RNR抑制剂选自下组:吉西他滨,羟基脲,克罗拉滨(clolar),氯法拉滨(clofarabine)和三平胺。合适的AURKB抑制剂选自下组:AZD1152、VX-680、MLN8054、MLN8237、PHA680632、PH739358、橙皮素(Hesperidin)、ZM447439、JNJ770621、SU6668、CCT129202、AT9283、MP529、SNS314、R763、ENMD2076、XL228、TTP687、PF03814735和CYC116。另一种合适的抗癌药是吉非替尼(gefitinib)。

## 附图说明

[0294] 图1:典型途径分析(A)24小时时,至少三个细胞系中受miR-193a调控的前25个典型途径,根据P值排序。虚线表示P<0.01。白色条:活化,黑色条:抑制,灰色条:方向未确定。(B)在至少4条重要途径中确定的基因图谱。方块大小对应于基因差异表达的途径数量。

[0295] 图2-PTEN途径中被miR-193a下调的基因。在至少三个细胞系中24小时内被miR-193a显著下调的基因(与模拟相比,平均相对表达<1,P<0.05)显示为不带阴影。PTEN以黑色突出显示。尖箭头表示刺激,而横条箭头表示抑制。

[0296] 图3-受miRNA-193a影响的生物功能。z评分<-2和>2的(肿瘤)细胞相关的生物学功能。所有P值均小于0.00001。

[0297] 图4-PTEN途径中miR-193a-3p靶标的蛋白质印迹。人肿瘤细胞系转染10nM乱序对

照或10nM miRNA-193a,72小时后裂解。对澄清的全细胞裂解物进行FAK、P70S6K、PIK3R1和TGFBRIII免疫印迹分析。粘着斑蛋白和微管蛋白是上样对照。方框表示蛋白质下调。

[0298] 图5-PTEN途径中磷蛋白的蛋白质印迹。人肿瘤细胞系转染10nM乱序对照或10nM miRNA-193a,72小时后裂解。澄清全细胞裂解物进行对pSer473 AKT、AKT、pThr202/Tyr204 ERK1/2、ERK1/2、pSer259 c-RAF和c-RAF的免疫印迹分析。粘着斑蛋白和微管蛋白是上样对照。实线方框表示蛋白下调,虚线方框表示蛋白上调。

[0299] 图6-miRNA-193a转染诱导A2058和HEP3B细胞中CRT的表面表达。A-B)图显示了转染0.1、1、3和10nM miRNA-193a或模拟转染对照的A2058(A)和HEP3B(B)细胞表面表达CRT的活($DAPI^-$)和濒死($DAPI^{低}$)细胞而非死($DAPI^+$)细胞的百分比。C-D)图显示转染72小时后分析的A2058(C)和HEP3B(D)细胞的细胞荧光图。

[0300] 图7-与miRNA-193a转染的A2058肿瘤细胞共培养可增强T细胞增殖。用CFSE标记PBMC并单独培养,或与模拟转染或miRNA-193a转染的A2058细胞共培养。细胞荧光图显示共培养2天或6天后$CD3^+$T细胞的CFSE水平。

[0301] 图8——人外周血单核细胞(PBMC)对人黑色素瘤A2058和NSCLC A549肿瘤细胞的影响。将人黑色素瘤A2058(A)和NSCLC A549(B)肿瘤细胞与指定对肿瘤细胞比例的人PBMC在不存在或存在人抗CD3/CD28抗体(T细胞活化剂)的情况下共培养72小时。然后固定存活细胞并用结晶紫染色。存活细胞的相对百分数(与不存在PBMC的类似实验条件相比)通过染色细胞的比色法进行量化(Feoktistova等人,2016)。误差条代表3次独立重复的平均值的SD。

[0302] 图9:用miRNA-193a转染肿瘤细胞后,人外周血单核细胞(PBMC)对人黑色素瘤A2058(A)和NSCLC A549(B)肿瘤细胞的影响。用指定浓度的阴性miRNA对照(3A1)或miR-193a-3p转染人黑色素瘤A2058和NSCLC A549肿瘤细胞(RNAiMAX),然后在指定时间内将细胞与指定对肿瘤细胞比例的人PBMC共同培养。然后固定存活细胞并用结晶紫染色。存活细胞的相对百分数(与模拟转染条件相比)通过染色细胞的比色分析进行量化(Feoktistova等人,2016)。N.S.:不显著,*:$p<0.05$和**:$p<0.01$,由斯氏t检验确定(渐近显著性[双尾])。误差条代表3次独立重复的平均值的SD。

## 实施例

[0303] 实施例1-不同癌细胞系中miRNA-193a处理后的RNA测序、差异基因表达和途径分析

[0304] 实施高通量RNA测序(RNA-seq)已成为在基因和外显子水平上全面表征整个转录组的强大工具,并且具有以高分辨率和高效率鉴定差异表达基因、新基因和转录本的独特能力。然而,迄今为止,很少有miRNA针对其在癌症发展中的特定作用被表征。因此,我们在以10nM miRNA-193a处理后24小时,在5种不同的癌细胞系中过表达miRNA-193a(相对于miRNA-193a-3p模拟物)后使用了高通量RNA测序,所述5种不同的癌细胞系包括A540和H460(均为肺癌),Huh7和Hep3B(均为肝癌),和BT549(乳腺癌)。将基因表达与作为对照的模拟进行比较,随后鉴定了差异表达的基因及其细胞途径。

[0305] 1.1材料和方法

[0306] 1.1.1 1.1RNA-测序的细胞制备

[0307] 在适当的培养基(表1)中培养人癌细胞系,并在使用Lipofectamine RNAiMAX(赛默飞世尔公司)用10nM的miRNA-193a-3p模拟物或模拟(mock)转染前24小时接种到6孔板中。该模拟物为双链模拟物,其中反义链由具有SEQ ID NO:56(标准miRNA-193a-3p)的RNA寡核苷酸组成,且其中正义链由SEQ ID NO:218表示的寡核苷酸组成。

[0308] 转染后16小时吸出试剂,并将细胞传代至新的6孔板中。转染后24小时吸出培养基,并将板保存在-80℃。对各细胞系进行三个独立的重复。

[0309] 表1:细胞系详情。

[0310]

| 细胞系 | 癌症类型 | 介质 |
|---|---|---|
| A549 | 肺 (NSCLC) | F-12K + 10% FBS + P/S |
| BT549 | 乳腺 (TNBC) | RPMI-1640 + 10% FBS + P/S + 0.023 IU/mL 胰岛素 |
| H460 | 肺 (NSCLC) | RPMI-1640 + 10% FBS + P/S |
| HEP3B | 肝 (HCC) | EMEM + 10% FBS + P/S |
| HUH7 | 肝 (HCC) | DMEM 低葡萄糖+ 10% FBS + P/S + L-谷氨酰胺 |

[0311]

[0312] FBS:胎牛血清,P/S:青霉素链霉素

[0313] 1.1.2用于RNA测序的RNA分离

[0314] 使用miRNeasy迷你试剂盒(凯杰公司)分离RNA。该过程包括柱上DNA酶处理。在NanodropOne上测量RNA浓度。将150ng各自独立的重复样品汇集,并将450ng样品(具有样品ID:A549模拟_24,A549 miRNA-193a-3p_24,BT549模拟_24,BT549 miRNA-193a-3p_24,H460模拟_24,H460 miRNA-193a-3p_24,HEP3B模拟_24,HEP3B miRNA-193a-3p_24,HUH7模拟_24,和HUH7miRNA-193a-3p_24)提交给GenomeScan BV公司(荷兰莱顿)。

[0315] 1.1.3 RNA-测序过程

[0316] 进行多聚A富集,然后在GenomeScan BV公司使用Illumina NovaSeq 6000进行下一代RNA测序。数据处理工作流程包括原始数据质量控制,衔接体修剪和短读出比对。将参考GRCh37.75.dna.primary_assembly用于比对各样品的读出。基于比对文件中的映射位置,确定读出在转录本上映射的频率(特征计数)。将计数保存到计数文件中,将其用作下游RNA-Seq差异性表达分析的输入。

[0317] 1.1.4用于RNA测序的数据分析

[0318] 由GenomeScan BV公司对短读出数据集进行差异性表达分析。将读出计数加载到DESeq软件包v1.30.0中,其是R平台v3.4.4中的统计软件包。DESeq是专门开发的,用于在对于具有较小样本量和过度分散的RNA-Seq数据的两个条件(模拟相对miRNA-193a-3p)之间寻求差异性表达基因。{0>表2:表达比较设置。表2中提供了差异性表达比较分组。

[0319] 表2:表达比较设置。

[0320]

| 比较 | 条件A | 条件B |
|---|---|---|
| 1 | A549_模拟_24 | A549_miRNA-193a-3p_24 |
| 2 | BT549_模拟_24 | BT549_miRNA-193a-3p_24 |
| 3 | H460_模拟_24 | H460_miRNA-193a-3p_24 |
| 4 | HEP3B_模拟_24 | HEP3B_miRNA-193a-3p_24 |
| 5 | HUH7_模拟_24 | HUH7_miRNA-193a-3p_24 |

[0321] 1.1.5途径分析

[0322] 使用Ingenuity Pathway Analysis(IPA)软件(www.Ingenuity.com)上传并分析在我们的RNA-seq数据集中显著差异表达(P<0.05)的基因列表。

[0323] 1.2结果

[0324] 1.2.1实体瘤细胞系中miR-193a-3p模拟物调控的基因

[0325] 为所有细胞系创建转染后24小时显著(P<0.05)差异表达基因(相对表达miRNA-193a/相对表达模拟)列表(见说明书)。与模拟相比,大多数基因表达下调(相对表达miRNA-193a/相对表达模拟<1)(见表3)。

[0326] 表3:每个细胞系193a-3p模拟物下调和上调的基因数量。

[0327]

| | 24h | |
|---|---|---|
| | 下调 | 上调 |
| A549 | 615 | 220 |
| BT549 | 620 | 168 |
| H460 | 656 | 215 |
| HEP3B | 599 | 166 |
| HUH7 | 683 | 200 |

[0328] 表图4显示了在每个细胞系中被miRNA-193a下调的在癌症中具有已知作用的基因。在所有细胞系中下调的基因包括:CCND1、CDK6、KRAS、MCL1、NT5E、STMN1、TGFBR3和YWHAZ。

[0329] 表4:每个细胞系中miR-193a下调的感兴趣基因。

[0330]

| 细胞系 | 下调的基因 |
|---|---|
| A549 | CAPRIN1, CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, CHEK1, DCAF7, DDB1, ETS1, HDAC3, HMGB1, IL17RD, KRAS, MCL, MPP2, NOTCH2, NT5E, PLAU, PSEN1, PTK2, RAB27B, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STAT3, STMN1, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ |

[0331]

| | |
|---|---|
| BT549 | CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, CSF2, DCAF7, DDB1, ETS1, GRB7, HIC2, IDO1, IL17RD, KRAS, MCL1, MDM2, MPP2, NOTCH2, NT5E, PLAU, PSEN1, PTK2, RAB27B, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STMN1, TGFBR3, TNFRSF1B, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ |
| H460 | CAPRIN1, CCNA2, CCND1, CDK6, CDKN1A, CHEK1, CXCL1, CXCL5, DCAF7, DDB1, ETS1, HMGB1, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MPP2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NT5E, PLAU, PSEN1, PTK2, SEPN1, SLC7A5, ST3GAL4, STMN1, TGFBR3, TNFRSF1B, TNFRSF21 |
| HEP3B | AJUBA, CAPRIN1, CCND1, CDK6, CRYAA, DCAF7, ERBB4, ETS1, GRB7, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MDM2, MPP2, NOTCH1, NT5E, PSEN1, PTK2, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STMN1, TGFBR2, TGFBR3, TNFRSF1B, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ |
| HUH7 | BRCA1, CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK1, CDK6, CHEK1, DCAF7, E2F1, ETS1, EZH2, FEN1, FOXM1, GRB7, HMGB1, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MDM2, MELK, MPP2, NT5E, PLAU, PLK1, RAD51, SEPN1, SLC7A5, ST3GAL4, STMN1, TGFBR3, TNFRSF21, YWHAZ |

[0332] 1.2.2 miR-193a在实体瘤细胞系中调控的细胞途径

[0333] 根据差异表达数据，进行IPA以确定miRNA-193a处理的细胞相对于模拟受影响的典型途径。表6-20显示了每个细胞系中所有显著调节的途径。因为目标是通过更确切确定miR-193a在不同癌症类型中的作用模式来开发新的治疗方案，我们接下来分析了受至少三种细胞系中差异表达的基因调控的途径。该分析表明，大多数途径受到影响或抑制(图1A)，包括许多诱导细胞增殖和肿瘤进展的生长因子信号转导途径。鉴定出最丰富的典型途径，肿瘤抑制PTEN途径被活化(z评分为2.309)。该途径中差异表达的基因包括RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、SOS2、TGFBR3、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1和MAGI3(图2)。

[0334] 其他鉴定出的途径被显著抑制，包括神经调节蛋白信号转导(z评分-2.333)和HGF信号转导(z评分-3.162)。我们的差异表达数据集中参与这些途径的基因如图1b所示，包括PI3KR1、KRAS、SOS2和PTK2。许多是生长因子信号转导和丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)途径的重要组成部分，诱导细胞增殖和肿瘤进展的核信号。

[0335] 随后，IPA软件被用来预测观察到的基因表达改变对生物功能和疾病进展的下游影响。在24小时时被193a改变的100种最重要的生物功能中，那些被抑制(z评分<-2)的功能

与细胞存活、增殖、迁移或癌症有关，而那些被活化(z评分>2)的功能与(肿瘤)细胞死亡有关(图3)。此外，大多数受影响的生物功能(24小时时为55％)属于癌症类别(表5显示了根据24小时时miRNA-193a调节的功能数量(均P<0.00001)排名的前100种生物功能的类别)。

[0336] 表5:生物功能类别

[0337]

| 24h | |
|---|---|
| 类别 | # 功能 |
| 癌症 | 55 |
| 细胞运动 | 10 |
| 细胞死亡或存活 | 9 |
| 细胞生长和发育 | 7 |
| 有机体发育和存活 | 6 |
| 神经系统功能 | 5 |
| 心血管 | 3 |
| 细胞维持 | 3 |
| DNA 复制 | 1 |
| 血液学疾病 | 1 |

[0338] 表6-A549肺癌上调途径及相关基因

[0339]

| 途径名称 | 基因 |
| --- | --- |
| PTEN 信号转导 | BCAR1, CASP9, CBL, CCND1, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, TGFBR2, TGFBR3 |
| 细胞周期: G1/S 检查点调控 | CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, HDAC3, MAX, TGFB2 |
| RhoGDI 信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, CDH16, CDH8, GNAI3, GNAZ, GNB1, PAK4, PIP4K2C, PRKCA, RHOU |
| VDR/RXR 活化 | HOXA10, IL12A, NCOA3, PRKCA, TGFB2, THBD |
| 嘧啶核苷酸相互转化 | AK7, ENTPD7, NUDT15, SLC25A42 |
| 内源性大麻素癌抑制途径 | ADCY9, CASP9, CCND1, CDH1, GNAI3, PIK3R1, PTK2, SMPD1, |

[0340]

| | |
| --- | --- |
| | TCF7L2 |
| 苏木酰化途径 | CDH1, ETS1, FOS, MYB, RHOU, SENP1, TDG |
| 嘧啶核糖核苷酸从头生物合成 | AK7, ENTPD7, NUDT15, SLC25A42 |
| HIPPO 信号转导 | LATS2, SFN, TP53BP2, WWTR1, YAP1, YWHAZ |
| PD-1，PD-L1 癌症免疫治疗途径 | CDK2, IL12A, LATS2, PDCD4, PIK3R1, TGFB2, YAP1 |
| PPARα/RXRα 活化 | ADCY9, CHD5, KRAS, NCOA3, NOTUM, PRKCA, SOS2, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| GPCR 介导的肠内分泌信号转导整合，以 L 细胞为例 | ADCY9, ADRB1, GNAI3, NOTUM |
| 凋亡信号转导 | CAPN10, CASP9, KRAS, MCL1, PRKCA |
| AMPK 信号转导 | ADRB1, AK7, CCNA2, CCND1, PDPK1, PHLPP2, PIK3R1, PPM1F |

[0341] 表7-A549肺癌异常途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
| --- | --- |
| TR/RXR 活化 | ADRB1, AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3, ATP2A1, COL6A3, DIO2, HDAC3, KLF9, NCOA3, PIK3R1, SREBF2, TBL1XR1 |
| 癌症的分子机制 | ADCY9, APH1B, CASP9, CBL, CCND1, CDH1, CDK2, CDK4, CDK6, CHEK1, FOS, GNAI3, GNAZ, HHAT, KRAS, MAX, NF1, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, PTK2, RASGRF2, RHOU, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 上皮粘附连接信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, |

[0342]

[0343]

| | |
|---|---|
| | KRAS, MYH11, NOTCH2, SSX2IP, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TUBA1B, TUBA4A |
| 凝血系统 | F3, PLAU, PLAUR, SERPINA5, SERPINE1, THBD |
| 生殖细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | BCAR1, CDH1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, TGFB2, TGFBR2, TUBA1B, TUBA4A |
| 慢性髓系白血病信号转导 | CCND1, CDK4, CDK6, CRKL, HDAC3, KRAS, PIK3R1, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 胰腺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, CDK4, KRAS, PIK3R1, PLD6, STAT3, TGFB2, TGFBR2 |
| 紧密连接信号转导 | CDK4, CLDN2, CLDN4, FOS, GOSR2, MYH11, MYLK, NSF, NUDT21, PARD6A, TGFB2, TGFBR2, TJP3 |
| p53 信号转导 | CCND1, CCNG1, CDK2, CDK4, CHEK1, PIK3R1, SFN, TP53BP2, TP53INP1 |
| 苯丙氨酸降解 I（需氧） | PCBD1, QDPR |
| 间隙连接信号转导 | ADCY9, ADRB1, GJB2, GNAI3, KRAS, MAP3K2, NOTUM, NPR1, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, SOS2, TUBA1B, TUBA4A |
| 乳腺癌中的 HER-2 信号转导 | CASP9, CCND1, CDK6, KRAS, PARD6A, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 胆汁酸生物合成，中性途径 | AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3, SCP2 |
| TOB 在 T 细胞信号转导中的抗增殖作用 | CCNA2, CDK2, TGFB2, TGFBR2 |

[0344]

| | |
|---|---|
| 叶酸聚谷氨酸化 | MTHFD1, SHMT2 |
| 蛋白瓜氨酸化 | PADI1, PADI2 |
| 上皮-间质转化途径的调节 | APH1B, CDH1, ETS1, KRAS, NOTCH2, PARD6A, PIK3R1, PSEN1, SOS2, STAT3, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2 |
| Th1 和 Th2 活化途径 | APH1B, BHLHE41, IL12A, IL4R, IL6R, IRF1, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, STAT3, TGFBR2, TGFBR3 |
| 血清素受体信号转导 | ADCY9, GCH1, MAOB, PCBD1, QDPR |
| 促红细胞生成素信号转导 | CBL, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| FAK 信号转导 | BCAR1, CAPN10, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| Myc 介导的凋亡信号转导 | CASP9, KRAS, PIK3R1, SFN, SOS2, YWHAZ |
| GADD45 信号转导 | CCND1, CDK2, CDK4 |
| DNA 甲基化和转录抑制信号转导 | DNMT3B, HIST1H4C, MTA2, SUDS3 |
| 甲状腺癌信号转导 | BDNF, CCND1, CDH1, KRAS, TCF7L2 |
| 鞘磷脂代谢 | SGMS1, SMPD1 |
| 活化和失能 T 淋巴细胞中 IL-2 表达的调节 | FOS, KRAS, PPP3R1, SOS2, TGFB2, TGFBR2, VAV3 |
| 硫辛酸盐补救和修饰 | LIPT1 |
| 前列腺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| 叶酸转化 I | MTHFD1, SHMT2 |
| 促进脊椎动物心脏发生的因子 | CDK2, NOG, PRKCA, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| 雌激素受体信号转导 | HDAC3, KRAS, MED14, MED21, NCOA3, NRIP1, RBFOX2, SOS2, |

[0345]

| | |
|---|---|
| | TAF7L |
| 钙转运 I | ATP2A1, ATP2B4 |
| 遗传性乳腺癌信号转导 | CCND1, CDK4, CDK6, CHEK1, FANCE, HDAC3, KRAS, PIK3R1, SFN |
| 睾丸支持细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | BCAR1, CDH1, CLDN2, CLDN4, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, TGFBR3, TJP3, TUBA1B, TUBA4A |
| IL-6 型细胞因子信号转导中 JAK 家族激酶的作用 | IL6R, OSMR, STAT3 |
| 轴突导向信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, BDNF, CRKL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, NOTUM, PAK4, PIK3R1, PLXNA2, PPP3R1, PRKCA, PTK2, SEMA4G, SOS2, TUBA1B, TUBA4A |
| 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在类风湿关节炎中的作用 | CCL2, CCND1, CEBPD, F2RL1, FOS, IL6R, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, ROR2, STAT3, TCF7L2, TLR6, TRAF1 |
| 糖皮质激素受体信号转导 | CCL2, FOS, HMGB1, KRAS, KRT14, MED14, NCOA3, NRIP1, PIK3R1, PLAU, PPP3R1, SERPINE1, SOS2, STAT3, TAF7L, TGFB2, TGFBR2 |
| T 细胞受体信号转导 | CBL, FOS, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, VAV3 |
| 甘氨酸生物合成 I | SHMT2 |
| 鸟嘌呤和鸟苷补救 I | HPRT1 |
| L-半胱氨酸降解 III | MPST |
| 硫辛酸生物合成和掺入 II | LIPT1 |
| FAT10 癌信号转导途径 | STAT3, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| IL-4 信号转导 | IL4R, INPPL1, KRAS, PIK3R1, |

[0346]

| | |
|---|---|
| | RPS6KB2, SOS2 |
| 胆固醇生物合成 I | DHCR24, LBR |
| 胆固醇生物合成 II（通过 24,25 二氢羊毛甾醇） | DHCR24, LBR |
| 胆固醇生物合成 III（通过链甾醇） | DHCR24, LBR |
| 微管不稳定蛋白 1 对乳腺癌的调节 | ADCY9, CDK2, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STMN1, TUBA1B, TUBA4A |
| 肝配蛋白 A 信号转导 | BCAR1, PIK3R1, PTK2, VAV3 |
| 苯丙氨酸降解 IV（哺乳动物，通过侧链） | HPD, MAOB |
| 乙醇降解 2 | ACSS2, ALDH9A1, DHRS9 |
| 辅助性 T 细胞分化 | IL12A, IL4R, IL6R, STAT3, TGFBR2 |
| 外源性凝血酶原活化途径 | F3, THBD |
| 颗粒酶 B 信号转导 | CASP9, LMNB2 |
| 维生素 C 转运 | SLC23A2, SLC2A3 |
| 左旋肉碱生物合成 | ALDH9A1 |
| 甲基乙二醛降解 I | GLO1 |
| N-乙酰基葡糖胺降解 I | GNPDA1 |
| 四氢生物蝶呤生物合成 I | GCH1 |
| 四氢生物蝶呤生物合成 II | GCH1 |
| 硫代硫酸盐歧化 III（硫氢酸酶） | MPST |
| 甲状腺激素代谢 I（通过脱碘） | DIO2 |
| 类甲腺质和碘化类甲腺质代谢 | DIO2 |
| 酪氨酸生物合成 IV | PCBD1 |
| 昼夜节律信号转导 | BHLHE41, PER1, PER2 |
| 淋巴细胞中的 CD27 信号转导 | CASP9, FOS, MAP3K2, MAP3K3 |
| 肥胖中的瘦蛋白信号转导 | ADCY9, NOTUM, PDE3A, PIK3R1, STAT3 |
| 天然杀伤细胞信号转导 | INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, SOS2, VAV3 |
| 血管生成素信号转导 | CASP9, KRAS, PAK4, PIK3R1, |

[0347]

| | |
|---|---|
| | PTK2 |
| IL-15 生产 | DSTYK, EPHB2, EPHB3, IRF1, PTK2, ROR2, TWF1 |
| 硫酸皮肤素降解（后生动物） | CEMIP2, IDS |
| 成纤维细胞中的 IL-17A 信号转导 | CCL2, CEBPD, FOS |
| 去甲肾上腺素和肾上腺素降解 | ALDH9A1, DHRS9, MAOB |
| RAR 活化 | ADCY9, AKR1C3, DHRS9, FOS, NR2F6, NRIP1, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, TGFB2 |
| 多巴胺受体信号转导 | ADCY9, GCH1, MAOB, PCBD1, QDPR |
| 染色体复制的细胞周期控制 | CDK2, CDK4, CDK6, MCM2 |
| 未折叠蛋白反应 | CEBPD, DNAJC3, EDEM1, SREBF2 |
| 1D-myo-肌醇六磷酸生物合成 II（哺乳动物） | INPPL1, ITPKB |
| D-myo-肌醇(1, 3, 4)-三磷酸生物合成 | INPPL1, ITPKB |
| IL-17A 和 IL-17F 对巨噬细胞和辅助性 T 细胞的细胞因子生产的差异调节 | CCL2, IL12A |
| FAT10 信号转导途径 | SQSTM1, UBE2Z |
| 甲基乙二醛降解 III | AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3 |
| G 蛋白偶联受体信号转导 | ADCY9, ADRB1, GNAI3, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, SOS2, STAT3 |
| BTG 家族蛋白对细胞周期的调控 | CCND1, CDK2, CDK4 |
| 乙酸盐转化为乙酰-辅酶 A | ACSS2 |
| 谷胱甘肽氧化还原反应 II | GSR |
| 从尿卟啉原 III I 生物合成血红素 | CPOX |
| 褪黑素降解 II | MAOB |
| N-乙酰葡糖胺降解 II | GNPDA1 |
| DNA 损伤诱导的 14-3-3σ 信号转导 | CDK2, SFN |
| 氧化性乙醇降解III | ACSS2, ALDH9A1 |

[0348]

| | |
|---|---|
| Notch 信号转导 | APH1B, NOTCH2, PSEN1 |
| T 淋巴细胞中的 Nur77 信号转导 | CASP9, MAP3K2, MAP3K3, PPP3R1 |
| 二十二碳六烯酸 (DHA) 信号转导 | CASP9, PDPK1, PIK3R1 |
| 视觉循环 | AKR1C3, DHRS9 |
| 内质网应激途径 | CASP9, DNAJC3 |
| 腐胺降解 III | ALDH9A1, MAOB |
| 巨噬细胞中的 IL-12 信号转导和产生 | FOS, IL12A, IRF1, IRF8, PIK3R1, PRKCA, TGFB2 |
| 从 5,10-甲基四氢叶酸中补救四氢叶酸 | MTHFD1 |
| 酪氨酸降解 I | HPD |
| dTMP 从头生物合成 | SHMT2 |
| 结肠癌中的聚胺调节 | KRAS, MAX |
| 人胚胎干细胞多能性 | BDNF, NOG, PDPK1, PIK3R1, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2 |
| 肝纤维化/肝星状细胞活化 | CCL2, COL20A1, COL6A3, IL4R, IL6R, MYH11, SERPINE1, TGFB2, TGFBR2 |
| PI3K/AKT 信号转导在流感 发病中的作用 | CASP9, CRKL, GNAI3, PIK3R1 |
| CD40 信号转导 | FOS, PIK3R1, STAT3, TRAF1 |
| 钙诱导的 T 淋巴细胞凋亡 | ATP2A1, ORAI1, PPP3R1, PRKCA |
| 爱帕琳肽心肌成纤维细胞信号转导途径 | SERPINE1, TGFB2 |
| IL-17A 和 IL-17F 对肠上皮细胞细胞因子产生的差异调节 | CCL2, IL12A |
| 乙醇降解 IV | ACSS2, ALDH9A1 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸代谢的超级途径 | INPPL1, ITPKB |
| 腺嘌呤和腺苷补救 III | HPRT1 |
| 糖原生物合成 II（来自 UDP-D-葡萄糖） | GBE1 |
| UDP-N-乙酰-D-葡糖胺生物合成 II | GFPT1 |

[0349]

| | |
|---|---|
| 尿素循环 | CPS1 |
| 酵母甾醇生物合成 | LBR |
| IL-1 信号转导 | ADCY9, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1 |
| 网格蛋白介导的内吞信号转导 | ACTR3, AP1S2, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, EPHB2, PIK3R1, PPP3R1 |
| 色氨酸降解 X（哺乳动物，通过色胺） | ALDH9A1, MAOB |
| JAK1 和 JAK3 在 γc 细胞因子信号转导中的作用 | IL4R, KRAS, PIK3R1, STAT3 |
| 神经元中的 nNOS 信号转导 | CAPN10, PPP3R1, PRKCA |
| 促肾上腺皮质激素释放激素信号转导 | ADCY9, ARPC5, BDNF, FOS, GNAI3, NPR1, PRKCA |
| α-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, PRKCA |
| 糖胺聚糖-蛋白质连接区生物合成 | XYLT1 |
| 丝氨酸和甘氨酸生物合成的超级途径 I | SHMT2 |
| 色氨酸降解为 2-氨基-3-羧基粘多糖半醛 | AFMID |
| 组织因子在癌症中的作用 | F2RL1, F3, KRAS, PIK3R1, PLAUR, PRKCA |
| IL-15 信号转导 | KRAS, PIK3R1, PTK2, STAT3 |
| ATM 信号转导 | CBX1, CDK2, CHEK1, HP1BP3, RNF168 |
| 细胞周期：G2/M DNA 损伤检查点调控 | CHEK1, SFN, YWHAZ |
| T 细胞耗竭信号转导途径 | FOS, IL12A, IL6R, KRAS, PIK3R1, STAT3, TGFBR2, TGFBR3 |
| 吞噬体成熟 | ATP6V1B2, DYNC2H1, GOSR2, NSF, TUBA1B, TUBA4A, VPS37B |
| 原发性免疫缺陷信号转导 | RFX5, TAP2, UNG |
| TNFR1 信号转导 | CASP9, FOS, PAK4 |
| 组氨酸降解 III | MTHFD1 |

[0350]

| | |
|---|---|
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸的补救途径 | TK2 |
| 胆固醇生物合成的超级途径 | DHCR24, LBR |
| 淀粉样蛋白加工 | APH1B, CAPN10, PSEN1 |
| 吞噬体形成 | NOTUM, PIK3R1, PRKCA, RHOU, TLR6, VTN |
| Toll 样受体信号转导 | FOS, IL12A, TLR6, TRAF1 |
| UVB 诱导的 MAPK 信号转导 | FOS, PIK3R1, PRKCA |
| 生长抑素受体 2 的抗增殖作用 | GNB1, KRAS, NPR1, PIK3R1 |
| 多巴胺降解 | ALDH9A1, MAOB |
| TNFR2 信号转导 | FOS, TRAF1 |
| 血红素生物合成 II | CPOX |
| 亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| UDP-N-乙酰-D-半乳糖胺生物合成 II | GNPDA1 |
| 胚胎干细胞中的转录调控网络 | HIST1H4C, SET, STAT3 |
| 西地那非（伟哥）的细胞效应 | ADCY9, MYH11, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D |
| 丙酮降解 I（生成甲基乙二醛） | CYP1A1 |
| p14/p19ARF 在肿瘤抑制中的作用 | PIK3R1 |
| 音猬因子信号转导 | DYRK1B |
| T 淋巴细胞中的 4-1BB 信号转导 | TNFSF9, TRAF1 |
| 多利酰基二磷酸寡糖生物合成 | DPM3 |
| 甘氨酸甜菜碱降解 | SHMT2 |
| 病毒通过内吞途径进入 | AP1S2, AP2M1, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| 维甲酸介导的细胞凋亡信号转导 | CASP9, IRF1 |
| SPINK1 胰腺癌途径 | F2RL1, TGFBR2 |
| 雄激素信号转导 | CCND1, GNAI3, GNAZ, GNB1, PRKCA, SHBG |
| 硫酸皮肤素生物合成 | DSEL, XYLT1 |
| 铁稳态信号转导途径 | ABCB10, ATP6V1B2, HFE, IL6R, PCBP1, STAT3 |

[0351]

| | |
|---|---|
| CD1 的脂抗原递呈 | AP2M1 |
| NAD 补救途径 II | NT5E |
| 药物外排的癌症耐药性 | KRAS, PIK3R1 |
| 细胞杀伤T淋巴细胞中的CTLA4 信号转导 | AP1S2, AP2M1, PIK3R1 |
| MSP-RON 信号转导途径 | CCL2, IL12A, PIK3R1 |
| IL-9 信号转导 | PIK3R1, STAT3 |
| 维甲酸生物合成 I | AKR1C3, DHRS9 |
| 安非他酮降解 | CYP1A1 |
| D-myo-肌醇 (1, 4, 5)-三磷酸生物合成 | PIP4K2C |
| 胃细胞中的 IL-17A 信号转导 | FOS |
| CHK 蛋白在细胞周期检查点控制中的作用 | CDK2, CHEK1 |
| 神经元中的脑信号蛋白的信号转导 | PAK4, PTK2, RHOU |
| 谷胱甘肽氧化还原反应 I | GSR |
| IL-22 信号转导 | STAT3 |
| JAK1、JAK2 和 TYK2 在干扰素信号转导中的作用 | STAT3 |
| 肝脏自然杀伤细胞的杀瘤作用 | CASP9 |
| TWEAK 信号转导 | CASP9, TRAF1 |
| p38 MAPK 信号转导 | MAX, RPS6KB2, TGFB2, TGFBR2 |
| IL-17A 在关节炎中的作用 | CCL2, PIK3R1 |
| 前体 mRNA 的切割和聚腺苷酸化 | NUDT21 |
| 鸟苷核苷酸降解 III | NT5E |
| 干扰素信号转导 | IRF1, MED14 |
| 神经酰胺信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, SMPD1 |
| 光转导途径 | GNB1, RGS9BP |
| 磷脂酰甘油生物合成 II（非质体） | AGPAT1 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸从头生物合成 I | AK7 |
| 色氨酸降解 III（真核生物） | AFMID |
| 病毒导致的 NF-κB 活化 | KRAS, PIK3R1, PRKCA |

[0352]

| | |
|---|---|
| 酰基辅酶 A 水解 | ACOT8 |
| 尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解 | NT5E |
| IL-17 信号转导 | CCL2, KRAS, PIK3R1 |
| 线粒体功能障碍 | APH1B, ATP5PB, CASP9, GSR, MAOB, PSEN1 |
| 气道细胞中的 IL-17A 信号转导 | MUC5AC, PIK3R1, STAT3 |
| April 介导的信号转导 | FOS, TRAF1 |
| 基质金属蛋白酶抑制 | RECK, TIMP4 |
| CDP 二酰甘油生物合成 I | AGPAT1 |
| 脂肪酸 α-氧化 | ALDH9A1 |
| 颗粒酶 A 信号转导 | SET |
| 雄激素生物合成 | AKR1C3 |
| 异亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| NAD 生物合成 II（来自色氨酸） | AFMID |
| 多能干细胞造血 | IL11, IL12A |
| 巨噬细胞中的 CCR5 信号转导 | FOS, GNAI3, GNB1, PRKCA |
| 流感发病中的 MAPK 信号转导作用 | CCL2, KRAS, PRKCA |
| 血清素降解 | ALDH9A1, DHRS9, MAOB |
| GABA 受体信号转导 | ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, NSF |
| 维生素 C 的抗氧化作用 | NOTUM, PLD6, SLC23A2, SLC2A3 |
| 巨胞饮作用信号转导 | KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| 味觉途径 | ADCY9, GNB1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6 |
| B 细胞活化因子信号转导 | FOS, TRAF1 |
| 雌激素生物合成 | AKR1C3, CYP1A1 |
| 病毒离开宿主细胞的机制 | LMNB2, PRKCA |
| PKR 在干扰素诱导和抗病毒反应中的作用 | CASP9, IRF1 |
| 腺苷核苷酸降解 II | NT5E |
| 胆碱生物合成 III | PLD6 |
| 瓜氨酸代谢的超级途径 | CPS1 |

[0353]

| | |
|---|---|
| B 淋巴细胞中的 FcγRIIB 信号转导 | KRAS, PDPK1, PIK3R1 |
| 硫酸乙酰肝素生物合成（后期） | EXTL2, EXTL3, NOTUM |
| 膀胱癌信号转导 | CCND1, CDH1, CDK4, KRAS |
| IL-10 信号转导 | FOS, IL4R, STAT3 |
| 脂肪生成途径 | CEBPD, EBF1, HDAC3, PER2, TBL1XR1 |
| 嘌呤核苷酸降解 II（需氧） | NT5E |
| 缬氨酸降解 I | BCAT2 |
| PFKFB4 信号转导途径 | NCOA3, TGFB2 |
| PPAR 信号转导 | FOS, KRAS, NRIP1, SOS2 |
| 视黄醇生物合成 | AKR1C3, DHRS9 |
| 无粒白细胞粘附和血细胞渗出 | CCL2, CLDN2, CLDN4, GNAI3, MYH11, PODXL, SELPLG |
| 肌萎缩侧索硬化信号转导 | CAPN10, CASP9, NEFH, PIK3R1 |
| NER 途径 | COPS3, DDB1, HIST1H4C, POLE3 |
| 硫酸软骨素降解（后生动物） | CEMIP2 |
| 帕金森信号转导 | CASP9 |
| IL-23 信号转导途径 | PIK3R1, STAT3 |
| IL-17F 在过敏性炎性气道疾病中的作用 | CCL2, IL11 |
| 硬脂酸生物合成 I（动物） | ACOT8, DHCR24 |
| iNOS 信号转导 | FOS, IRF1 |
| 高细胞因子血症/高趋化因子血症在流感发病机制中的作用 | CCL2, IL12A |
| D-myo-肌醇 (1, 4, 5)-三磷酸降解 | INPPL1 |
| 组胺降解 | ALDH9A1 |
| 黑色素信号转导 | GNAI3, NOTUM, PRKCA |
| 类风湿性关节炎中改变的 T 细胞和 B 细胞信号转导 | IL12A, TLR6 |
| 抗原递呈途径 | TAP2 |
| 爱帕琳肽脂肪细胞信号转导途径 | ADCY9, GNAI3 |
| 爱帕琳肽胰脏信号转导途径 | PIK3R1 |

[0354]

| | |
|---|---|
| RNA 聚合酶 II 复合物的装配 | TAF7L |
| 动脉粥样硬化信号转导 | CCL2, F3, SELPLG |
| 自噬 | SQSTM1, WIPI1 |
| BMP 信号转导途径 | KRAS, NOG |
| 基底细胞癌信号转导 | TCF7L2 |
| CDK5 信号转导 | ADCY9, BDNF, KRAS |
| 小窝介导的内吞信号转导 | MAP3K2, PRKCA |
| 硫酸软骨素生物合成 | XYLT1 |
| 先天性和适应性免疫细胞之间的通讯 | IL12A, TLR6 |
| 补体系统 | C1QBP |
| 树突状细胞和自然杀伤细胞之间的串扰 | IL12A |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的靶细胞凋亡 | CASP9 |
| 死亡受体信号转导 | CASP9, TNFRSF21 |
| 树突细胞成熟 | IL12A, IRF8, NOTUM, PIK3R1 |
| 硫酸皮肤素生物合成（后期） | DSEL |
| 类二十烷酸信号转导 | AKR1C3, ALOX5AP |
| FXR/RXR 活化 | VTN |
| 脂肪酸 β-氧化 I | SCP2 |
| Tubby 介导的 G 蛋白信号转导 | GNB1 |
| 谷氨酸受体信号转导 | GNB1 |
| 粒细胞粘附和渗出 | CCL2, CLDN2, CLDN4, GNAI3, SELPLG |
| Gas 信号转导 | ADCY9, ADRB1, GNB1 |
| HIF1α 信号转导 | KRAS, PIK3R1, SLC2A3 |
| 肝胆汁淤积 | ADCY9, IL11, IL12A, PRKCA, TGFB2, TNFSF9 |
| 心血管系统中的缺氧信号转导 | UBE2L6, UBE2Z |
| HIV 的凋亡诱导 | CASP9, TRAF1 |
| TSP1 的血管生成抑制 | TGFBR2 |

[0355]

| | |
|---|---|
| 内源性凝血酶原活化途径 | THBD |
| RXR 功能的 LPS/IL-1 介导的抑制 | ALDH9A1, MAOB |
| LXR/RXR 活化 | CCL2, VTN |
| MIF 对先天免疫的调节 | FOS |
| 褪黑素降解 I | CYP1A1 |
| 神经轴突导向因子信号转导 | PPP3R1 |
| THOP1 在阿尔茨海默病中的神经保护作用 | TPP1 |
| 烟酰胺降解 II | CYP1A1 |
| 烟酰胺降解 III | CYP1A1 |
| 氧化性磷酸化 | ATP5PB |
| PCP 途径 | LGR4, ROR2 |
| 磷脂酶 | NOTUM, PLD6 |
| 蛋白质泛素化途径 | CBL, DNAJC16, DNAJC3, HSPA13, TAP2, UBE2L6, UBE2Z, USP39, USP43 |
| 神经元中的颤蛋白信号转导 | CRKL, PIK3R1 |
| BRCA1 在 DNA 损伤反应中的作用 | CHEK1, FANCE |
| 细胞因子介导免疫细胞间通讯中的作用 | IL12A |
| JAK2 在激素样细胞因子信号转导中的作用 | STAT3 |
| Oct4 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | NR2F6 |
| 成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞在类风湿关节炎中的作用 | CASP9, CBL, FOS, IL11, PIK3R1, PPP3R1, TCF7L2 |
| RIG1 样受体在抗病毒天然免疫中的作用 | TRIM25 |
| Wnt/GSK-3β 信号转导在流感发病中的作用 | NCOA3, TCF7L2 |
| 褪黑素降解的超级途径 | CYP1A1, MAOB |
| 系统性红斑狼疮信号转导 | CBL, FOS, IL6R, KRAS, PIK3R1, |

[0356]

| | |
|---|---|
| | SOS2 |
| Th17 活化途径 | IL12A, IL6R, STAT3 |
| 甲状腺激素代谢 II（通过偶联和/或降解） | DIO2 |
| 三酰基甘油生物合成 | AGPAT1 |
| 三酰基甘油降解 | NOTUM |
| I 型糖尿病信号转导 | CASP9, IL12A, IRF1 |
| II 型糖尿病信号转导 | PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SMPD1 |
| Wnt/Ca+ 途径 | NOTUM, PRKCA |
| 异生物素代谢信号转导 | ALDH9A1, CYP1A1, KRAS, MAOB, MAP3K2, MAP3K3, NRIP1, PIK3R1, PRKCA |
| 辅助性 T 细胞中的 iCOS-iCOSL 信号转导 | PDPK1, PIK3R1, PPP3R1 |
| tRNA 带电 | LARS2 |

[0357] 表8-A549肺癌下调途径和相关基因

[0358]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| HGF 信号转导 | CCND1, CDK2, CRKL, ELK3, ETS1, FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3 |
| Rho 家族 GTP 酶的信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDH1, CDH16, CDH8, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, MYLK, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2, RHOU, STMN1 |
| 小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2, TRAF1 |
| IGF-1 信号转导 | CASP9, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SFN, SOS2, STAT3, YWHAZ |

[0359]

| | |
|---|---|
| 非小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK4, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 突触发生信号转导途径 | ACTR3, ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, BDNF, CADM1, CDH1, CDH16, CDH8, CRKL, EIF4EBP2, EPHB2, EPHB3, GOSR2, KRAS, NSF, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, STX1B, SYT1 |
| 心肌肥大信号转导（增强的） | ADCY9, ADRB1, ATP2A1, GNAI3, GNB1, HDAC3, IL11, IL12A, IL17RD, IL4R, IL6R, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, NOTUM, NPR1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PIK3R1, PLD6, PPP3R1, PRKCA, PTK2, RPS6KB2, STAT3, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TNFSF9 |
| 肝配蛋白受体信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PAK4, PTK2, SOS2, STAT3 |
| 神经调节蛋白信号转导 | CRKL, ERBIN, ERRFI1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, RPS6KB2, SOS2 |
| 钙蛋白酶对细胞机制的调节 | CAPN10, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, KRAS, PTK2 |
| ErbB4 信号转导 | APH1B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, SOS2, YAP1 |
| 肝配蛋白 B 信号转导 | CBL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, PTK2, VAV3 |
| 芳香烃受体信号转导 | ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, CHEK1, CYP1A1, |

[0360]

| | |
|---|---|
| | FOS, NCOA3, NRIP1, TGFB2 |
| 胶质瘤侵袭信号转导 | KRAS, PIK3R1, PLAU, PLAUR, PTK2, RHOU, TIMP4, VTN |
| 14-3-3-介导的信号转导 | CBL, FOS, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, SFN, TUBA1B, TUBA4A, YAP1, YWHAZ |
| B 细胞受体信号转导 | EBF1, ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PDPK1, PIK3AP1, PIK3R1, PPP3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, VAV3 |
| 巨噬细胞和单核细胞中 Fcγ 受体介导的吞噬作用 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CBL, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RPS6KB2, VAV3 |
| 子宫内膜癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDH1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| p70S6K 信号转导 | F2RL1, GNAI3, IL4R, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SFN, SOS2, YWHAZ |
| CXCR4 信号转导 | ADCY9, BCAR1, ELMO2, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU |
| Rac 信号转导 | ABI2, ACTR3, ARPC2, ARPC5, KRAS, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2 |
| IL-7 信号转导途径 | CCND1, CDK2, EBF1, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 结直肠癌转移信号转导 | ADCY9, APPL1, CASP9, CCND1, CDH1, FOS, GNB1, IL6R, KRAS, PIK3R1, RHOU, SOS2, STAT3, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2, TLR6 |
| 催乳素信号转导 | FOS, IRF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3 |

[0361]

| | |
|---|---|
| 肾素-血管紧张素信号转导 | ADCY9, CCL2, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3 |
| PDGF 信号转导 | CRKL, FOS, INPPL1, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3 |
| GM-CSF 信号转导 | CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, STAT3 |
| Tec 激酶信号转导 | FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU, STAT3, TNFRSF21, VAV3 |
| ERK5 信号转导 | FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, RPS6KB2, SFN, YWHAZ |
| 急性髓系白血病信号转导 | CCND1, IDH2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, STAT3, TCF7L2 |
| 雌激素介导的 S 期进入 | CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4 |
| 松弛素信号转导 | ADCY9, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, NPR1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PIK3R1, PLD6 |
| PI3K/AKT 信号转导 | CCND1, INPPL1, KRAS, MCL1, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SFN, SOS2, YWHAZ |
| ERK/MAPK 信号转导 | BCAR1, CRKL, ELK3, ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3, YWHAZ |
| 整合素信号转导 | ACTR3, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CAPN10, CRKL, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOU, SOS2 |
| NFAT 在心肌肥大中的作用 | ADCY9, GNAI3, GNB1, HDAC3, IL11, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, RCAN3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |

[0362]

| | |
|---|---|
| 心肌肥大信号转导 | ADCY9, ADRB1, GNAI3, GNAZ, GNB1, IL6R, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, RHOU, TGFB2, TGFBR2 |
| 肌动蛋白细胞骨架信号转导 | ABI2, ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, KRAS, MYH11, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2, VAV3 |
| UVA 诱导的 MAPK 信号转导 | CASP9, FOS, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2, SMPD1 |
| 中性粒细胞中的 fMLP 信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA |
| IL-3 信号转导 | CRKL, FOS, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, STAT3 |
| B 淋巴细胞中的 PI3K 信号转导 | CBL, FOS, IL4R, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3AP1, PIK3R1, PPP3R1, VAV3 |
| 细胞周期蛋白与细胞周期调控 | CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, HDAC3, TGFB2 |
| SAPK/JNK 信号转导 | CRKL, GNB1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, MAP4K5, PIK3R1, SOS2 |
| ErbB2-ErbB3 信号转导 | CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, STAT3 |
| HMGB1 信号转导 | CCL2, FOS, HMGB1, IL11, IL12A, KRAS, PIK3R1, RHOU, SERPINE1, TGFB2, TNFSF9 |
| 蛋白激酶 A 信号转导 | ADCY9, AKAP12, GNAI3, GNB1, HHAT, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6, PPP3R1, PRKCA, PTK2, PTPN9, PTPRA, SFN, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2, |

[0363]

| | |
|---|---|
| | YWHAZ |
| 上皮粘着连接的重塑 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, TUBA1B, TUBA4A |
| 黑色素瘤信号转导 | CCND1, CDH1, CDK4, KRAS, PIK3R1 |
| 端粒酶信号转导 | ELK3, ETS1, HDAC3, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TPP1 |
| GNRH 信号转导 | ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PAK4, PRKCA, PTK2, SOS2 |
| 胶质瘤信号转导 | CCND1, CDK4, CDK6, IDH2, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| ARP-WASP 复合物对肌动蛋白核化作用 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, KRAS, RHOU, SOS2 |
| 生长激素信号转导 | FOS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2, STAT3 |
| Rho 对基于肌动蛋白的运动的调节 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, RHOU |
| EGF 信号转导 | FOS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3 |
| NGF 信号转导 | KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SMPD1, SOS2 |
| ErbB 信号转导 | FOS, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 上皮细胞中的醛固酮信号转导 | DNAJC16, DNAJC3, HSPA13, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PRKCA, SOS2 |
| 爱帕琳肽内皮信号转导途径 | ADCY9, CCL2, FOS, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2 |
| Th2 途径 | APH1B, BHLHE41, IL12A, IL4R, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFBR2, TGFBR3 |

[0364]

| | |
|---|---|
| 神经营养蛋白/TRK 信号转导 | BDNF, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| 鞘氨醇-1-磷酸信号转导 | ADCY9, CASP9, GNAI3, NOTUM, PIK3R1, PTK2, RHOU, SMPD1 |
| PAK 信号转导 | EPHB3, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 心脏β-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, ADRB1, AKAP12, ATP2A1, GNB1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6 |
| 神经肌肉连接的集聚蛋白相互作用 | GABPA, GABPB1, KRAS, PAK4, PTK2, RAPSN |
| 凝血酶信号转导 | ADCY9, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, MYLK, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU |
| tRNA 剪接 | PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6 |
| 趋化因子信号转导 | CCL2, FOS, GNAI3, KRAS, PRKCA, PTK2 |
| 多形性胶质母细胞瘤信号转导 | CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, KRAS, NF1, NOTUM, PIK3R1, RHOU, SOS2 |
| Th1 途径 | APH1B, IL12A, IL6R, IRF1, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, STAT3 |
| 肾细胞癌信号转导 | ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, SOS2 |
| 制瘤素 M 信号转导 | KRAS, OSMR, PLAU, STAT3 |
| 促血小板生成素信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA, STAT3 |
| 造血祖细胞中的 FLT3 信号转导 | CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, STAT3 |
| P2Y 嘌呤能受体信号转导途径 | ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA |
| 肾上腺髓质素信号转导途径 | ADCY9, ADM, FOS, KRAS, MAX, |

[0365]

| | |
|---|---|
| | MYLK, NOTUM, NPR1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 白细胞外渗信号转导 | BCAR1, CLDN2, CLDN4, CRKL, GNAI3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SELPLG, TIMP4, VAV3 |
| Gα12/13 信号转导 | CDH1, CDH16, CDH8, F2RL1, KRAS, PIK3R1, PTK2, VAV3 |
| IL-8 信号转导 | CCND1, CDH1, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PLD6, PRKCA, PTK2, RHOU |
| 破骨细胞中的 RANK 信号转导 | CBL, FOS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PPP3R1 |
| STAT3 途径 | IL17RD, IL4R, IL6R, KRAS, STAT3, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| NFAT 在免疫反应调节中的作用 | FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PPP3R1, RCAN3, SOS2 |
| UVC 诱导的 MAPK 信号转导 | FOS, KRAS, PRKCA, SMPD1 |
| 内源性大麻素发育神经元途径 | ADCY9, CCND1, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, STAT3 |
| 胰岛素受体信号转导 | CBL, CRKL, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2 |
| 内皮素-1 信号转导 | ADCY9, CASP9, FOS, GNAI3, GNAZ, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLD6, PRKCA |
| TGF-β 信号转导 | FOS, KRAS, SERPINE1, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 亨廷顿病信号转导 | ATP5PB, BDNF, CAPN10, CASP9, GNB1, GOSR2, HDAC3, NSF, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| Fc ε -RI 信号转导 | INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, VAV3 |

[0366]

| | |
|---|---|
| 胆囊收缩素/胃泌素介导的信号转导 | BCAR1, FOS, KRAS, PRKCA, PTK2, RHOU, SOS2 |
| 淋巴毒素β受体信号转导 | CASP9, PDPK1, PIK3R1, TRAF1 |
| GP6 信号转导途径 | COL20A1, COL6A3, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2 |
| 辅助性 T 细胞中的 CD28 信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, FOS, PDPK1, PIK3R1, PPP3R1 |
| Gβγ信号转导 | GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PDPK1, PRKCA, SOS2 |
| RhoA 信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, MYLK, PIP4K2C, PTK2 |
| 爱帕琳肽肌细胞信号转导途径 | ATP2A1, GNAI3, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PRKCA |
| VEGF 信号转导 | KRAS, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SFN, SOS2 |
| 嗜酸性粒细胞中的 CCR3 信号转导 | GNAI3, GNB1, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PRKCA |
| IL-6 信号转导 | FOS, IL6R, KRAS, MCL1, PIK3R1, SOS2, STAT3 |
| 神经炎症信号转导途径 | APH1B, BDNF, CCL2, FOS, HMGB1, IL12A, IL6R, PIK3R1, PPP3R1, PSEN1, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TLR6 |
| JAK/Stat 信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3 |
| 急性期反应信号转导 | FOS, IL6R, KRAS, OSMR, PDPK1, PIK3R1, SERPINE1, SOS2, STAT3 |
| CNTF 信号转导 | KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, STAT3 |
| 模式识别受体在细菌和病毒识别中的作用 | IL11, IL12A, PIK3R1, PRKCA, RIPK2, TGFB2, TLR6, TNFSF9 |
| T 淋巴细胞中的 PKCθ信号转导 | FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, VAV3 |
| IL-2 信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2 |

[0367]

| | |
|---|---|
| FGF 信号转导 | CRKL, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3 |
| VEGF 家族配体-受体相互作用 | FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 桩蛋白信号转导 | BCAR1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| mTOR 信号转导 | EIF4B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, PRR5L, RHOU, RPS17, RPS6KB2 |
| 吡哆醛 5'-磷酸补救途径 | CDK2, CDK4, CDK6, FAM20B |
| cAMP 信号转导中的多巴胺 -DARPP32 反馈 | ADCY9, ATP2A1, CAMKK1, GNAI3, KCNJ16, NOTUM, PPP3R1, PRKCA |
| 巨噬细胞中的一氧化氮和反应性氧物质产生 | FOS, HOXA10, IRF1, IRF8, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, RHOU |
| Cdc42 信号转导 | ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, FOS, MYLK, PAK4, PARD6A |
| 精子活力 | DSTYK, EPHB2, EPHB3, NOTUM, NPR1, PDE4D, PRKCA, PTK2, ROR2, TWF1 |
| SPINK1 一般癌症途径 | IL6R, KRAS, PIK3R1, STAT3 |
| 黑素细胞发育和色素沉着信号转导 | ADCY9, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2 |
| 肌醇磷酸酯化合物的超级途径 | HACD2, INPPL1, ITPKB, NUDT15, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPTC7, SET |
| 嘧啶核苷酸的补救途径 | AK7, CDK2, CDK4, CDK6, FAM20B |
| cAMP 介导的信号转导 | ADCY9, ADRB1, AKAP12, GNAI3, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6, PPP3R1, STAT3 |
| T 细胞信号转导途径中的系统性红斑狼疮 | CASP9, CBL, FOS, GNAI3, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PPP3R1, PTK2, |

[0368]

| | |
|---|---|
| | RHOU, RPS6KB2, SELPLG, SOS2, STAT3 |
| Gαi 信号转导 | ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, SOS2, STAT3 |
| 雌激素依赖性乳腺癌信号转导 | CCND1, FOS, KRAS, PIK3R1 |
| TREM1 信号转导 | CCL2, LAT2, STAT3, TLR6 |
| 背角神经元的神经病理性疼痛信号转导 | BDNF, FOS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA |
| GDNF 家族配体-受体相互作用 | FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2 |
| 神经元中的 CREB 信号转导 | ADCY9, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 小鼠胚胎干细胞多能性 | KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3, TCF7L2 |
| 去乙酰化酶信号转导途径 | ACSS2, ATP5PB, CDH1, CPS1, GABPA, GABPB1, IDH2, STAT3, TOMM20, TUBA1B, TUBA4A, ZBTB14 |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 | EXTL2, EXTL3, NOTUM, XYLT1 |
| LPS 刺激的 MAPK 信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| PEDF 信号转导 | BDNF, KRAS, PIK3R1, TCF7L2 |
| NRF2 介导的氧化应激反应 | DNAJC16, DNAJC3, FOS, GSR, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SQSTM1 |
| ILK 信号转导 | CCND1, CDH1, FOS, MYH11, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU |
| 3-磷酸肌醇生物合成 | HACD2, NUDT15, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPTC7, SET |
| NANOG 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3 |
| 阿片样物质信号通路 | ADCY9, AP2M1, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PPP3R1, PRKCA, RPS6KB2, SOS2 |

[0369]

| | |
|---|---|
| 卵巢癌信号转导 | CCND1, CDK4, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, TCF7L2 |
| NF-κB 信号转导 | KRAS, MAP3K3, PIK3R1, TGFBR2, TGFBR3, TLR6 |
| 钙信号转导 | ATP2A1, ATP2B4, CAMKK1, HDAC3, MYH11, PPP3R1, RCAN3 |
| Wnt/β-连环蛋白信号转导 | APPL1, CCND1, CDH1, TCF7L2, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| GPCR 介导的肠内分泌细胞营养感应 | ADCY9, GNAI3, NOTUM, PRKCA |
| D-myo-肌醇（1,4,5,6）-四磷酸生物合成 | HACD2, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET |
| D-myo-肌醇 (3, 4, 5, 6)-四磷酸生物合成 | HACD2, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET |
| 磷脂酶 C 信号转导 | ADCY9, GNB1, HDAC3, KRAS, PLD6, PPP3R1, PRKCA, RHOU, SOS2 |
| EIF2 信号转导 | CCND1, EIF2AK1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPL26, RPS17, SOS2 |
| 3-磷酸肌醇降解 | HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET |
| D-myo-肌醇-5-磷酸代谢 | HACD2, NUDT15, NUDT3, PIP4K2C, PPTC7, SET |
| 内源性大麻素神经元突触通路 | ADCY9, GNAI3, GNB1, NOTUM, PPP3R1 |
| eNOS 信号转导 | ADCY9, CASP9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA |
| 心血管系统中的一氧化氮信号转导 | ADRB1, ATP2A1, PIK3R1, PRKCA |
| Gαq 信号转导 | GNB1, PIK3R1, PLD6, PPP3R1, PRKCA, RHOU |
| eIF4 和 p70S6K 信号转导的调节 | EIF4EBP2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS17, SOS2 |
| 骨关节炎途径 | CASP9, HDAC3, HMGB1, TCF7L2, |

[0370]

| | |
|---|---|
| | TGFBR2 |
| 突触长期功能低下 | GNAI3, GNAZ, KRAS, NOTUM, NPR1, PRKCA |
| 突触长期增强 | KRAS, NOTUM, PPP3R1, PRKCA |

[0371] 表9-BT549乳腺癌上调途径和相关基因

[0372]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| PTEN 信号转导 | BCAR1, BMPR2, CBL, CCND1, INPPL1, ITGA2, KRAS, MAGI3, NGFR, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2, TGFBR3 |
| RhoGDI 信号转导 | ACTG2, ARHGDIB, ARHGEF1, ARHGEF9, ARPC2, ARPC5, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, PAK4, PIP4K2C, PRKCA, RHOU, RND1, RND3 |
| 细胞周期：G1/S 检查点调控 | ABL1, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, E2F8, MAX, MDM2, SKP2 |
| 苏木酰化途径 | ARHGDIB, CREBBP, ETS1, MDM2, MYB, RFC4, RHOU, RND1, RND3, SENP1 |
| PPARα/RXRα 活化 | ADCY7, BMPR2, CREBBP, HELZ2, IL1B, JAK2, KRAS, NCOA3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2, TGFBR3 |
| 内源性大麻素抑癌途径 | ADCY7, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PIK3R1, PTK2, SMPD1, TCF4 |
| PPAR 信号转导 | CREBBP, IL1B, KRAS, NGFR, PDGFD, PDGFRB, SOS2, TNFRSF1B |

[0373]

| | |
|---|---|
| HIPPO 信号转导 | FAT4, FRMD6, LATS2, LLGL1, SKP2, YAP1, YWHAZ |
| 维生素 C 的抗氧化作用 | CSF2, JAK2, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, SLC23A2, SLC2A3 |
| 以 L 细胞为例，肠内分泌信号转导的 GPCR 介导的整合 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3 |
| 凋亡信号转导 | APAF1, KRAS, MCL1, PRKCA, TNFRSF1B |

[0374] 表10-BT549乳腺癌异常途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| 癌症的分子机制 | ABL1, ADCY7, APAF1, ARHGEF1, ARHGEF9, BMPR2, CBL, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, CREBBP, E2F8, GAB2, GNAI1, GNAI3, ITGA2, JAK2, KRAS, LRP5, MAX, MDM2, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, PSEN1, PTCH1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TCF4 |
| 轴突导向信号转导 | ABL1, ADAM22, ADAMTS1, ADAMTS15, ADAMTS18, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, ERAP2, ERBB2, GIT1, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, KRAS, LNPEP, MMP1, MMP14, NGFR, PAK4, PDGFD, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTCH1, PTK2, RND1, SOS2 |
| 雌激素介导的 S 期进入 | CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, E2F8, SKP2 |
| 乳腺癌中的 HER-2 信号转导 | CCND1, CDK6, ERBB2, ITGB3, KRAS, MDM2, PARD6A, PIK3R1, |

[0375]

[0376]

| | |
|---|---|
| | PRKCA, SOS2 |
| 慢性髓系白血病信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, CRKL, E2F8, GAB2, KRAS, MDM2, PIK3R1, SOS2 |
| 膀胱癌信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, CXCL8, DAPK1, ERBB2, KRAS, MDM2, MMP1, MMP14 |
| 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在类风湿关节炎中的作用 | CCND1, CEBPD, CREBBP, CSF2, CXCL8, F2RL1, IL1B, JAK2, KRAS, LRP5, MMP1, NGFR, PDGFD, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, TCF4, TNFRSF1B, TRAF1 |
| 网格蛋白介导的内吞信号转导 | ACTG2, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, DAB2, DNM3, ITGB3, MDM2, PDGFD, PIK3R1, RAB5B, SNAP91, SNX9, STAM |
| 组织因子在癌症中的作用 | CSF2, CXCL8, F2RL1, IL1B, ITGB3, JAK2, KRAS, MMP1, PIK3R1, PLAUR, PRKCA |
| G 蛋白偶联受体信号转导 | ADCY7, CREBBP, DUSP4, GNAI1, GNAI3, HTR7, KRAS, LPAR1, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, RGS2, SOS2 |
| FAK 信号转导 | ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 微管不稳定蛋白 1 的乳腺癌调控 | ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, E2F8, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, SOS2, STMN1, UHMK1 |
| TR/RXR 活化 | AKR1C3, DIO2, GPS2, MDM2, |

[0377]

| | |
|---|---|
| | NCOA3, PIK3R1, SREBF2, THRB |
| 苯丙氨酸降解 I（需氧） | PCBD1, QDPR |
| 前列腺癌信号转导 | ABL1, CCND1, CREBBP, KRAS, MDM2, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| 上皮-间质转化途径的调控 | ETS1, HMGA2, JAK2, KRAS, LOX, NOTCH2, PARD6A, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PSEN1, SOS2, TCF4 |
| NAD 生物合成 II（来自色氨酸） | ABL1, IDO1, TDO2 |
| 生殖细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| 肥胖中的瘦素信号转导 | ADCY7, JAK2, PDE3A, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3 |
| 促红细胞生成素信号转导 | CBL, JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 粒细胞粘附和渗出 | CCL20, CXCL2, CXCL8, GNAI1, GNAI3, IL1B, ITGA2, ITGB3, MMP1, MMP14, NGFR, TNFRSF1B |
| 神经元中的颤蛋白信号转导 | ARHGEF1, ARHGEF9, CDK5R1, CRKL, ITGA2, ITGB3, PIK3R1 |
| Tubby 介导的 G 蛋白信号转导 | ABL1, GNB1L, JAK2, PLCB2 |
| 1D-myo-肌醇六磷酸生物合成 II（哺乳动物） | INPPL1, ITPKA, SYNJ2 |
| D-myo-肌醇（1,3,4）-三磷酸生物合成 | INPPL1, ITPKA, SYNJ2 |
| 色氨酸降解为 2-氨基-3-羧基粘多糖半醛 | IDO1, TDO2 |
| 吞噬体形成 | ITGA2, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RHOU, RND1, RND3 |
| IL-4 信号转导 | INPPL1, JAK2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2 |

[0378]

| | |
|---|---|
| 病毒通过内吞途径进入 | ABL1, ACTG2, AP2M1, ITGA2, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| 西地那非（伟哥）的细胞效应 | ACTG2, ADCY7, CACNG4, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLCD1, PLCD3 |
| 成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞在类风湿关节炎中的作用 | BMPR2, CBL, CSF2, IL1B, ITGA2, ITGB3, LRP5, MMP1, MMP14, NGFR, PIK3R1, TCF4, TNFRSF1B |
| 慢性阻塞性肺疾病的气道病理学 | CXCL8, MMP1 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸的补救途径 | APOBEC3G, TK2 |
| 间隙连接信号转导 | ACTG2, ADCY7, GNAI1, GNAI3, KRAS, LPAR1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2 |
| IL-15 信号转导 | CSF2, CXCL8, JAK2, KRAS, PIK3R1, PTK2 |
| 小窝介导的内吞信号转导 | ABL1, ACTG2, ITGA2, ITGB3, PRKCA, RAB5B |
| HIF1α 信号转导 | CREBBP, KRAS, MAPK15, MDM2, MMP1, MMP14, PIK3R1, SLC2A3 |
| 亮氨酸降解 I | BCAT2, HMGCLL1 |
| 多胺在结肠癌中的调节作用 | KRAS, MAX, TCF4 |
| 二十二碳六烯酸（DHA）信号转导 | APAF1, IL1B, PDPK1, PIK3R1 |
| 遗传性乳腺癌信号转导 | CCND1, CDK4, CDK6, CREBBP, DPF1, H2AFX, KRAS, PIK3R1, RFC4 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸代谢的超级途径 | INPPL1, ITPKA, SYNJ2 |
| 糖皮质激素受体信号转导 | CREBBP, CSF2, CXCL8, DPF1, IL1B, JAK2, KRAS, KRT10, KRT15, KRT79, MMP1, NCOA3, PIK3R1, PLAU, POU2F2, SOS2, TAF9B |
| 神经元中的信号蛋白信号转导 | PAK4, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |

[0379]

| | |
|---|---|
| 无粒白细胞粘附和渗出 | ACTG2, AOC3, CCL20, CXCL2, CXCL8, GNAI1, GNAI3, IL1B, ITGA2, MMP1, MMP14 |
| RAR 活化 | ADCY7, AKR1C3, CREBBP, DPF1, JAK2, MMP1, NR2F2, NSD1, PDPK1, PIK3R1, PRKCA |
| 血清素受体信号转导 | ADCY7, HTR7, PCBD1, QDPR |
| 松弛蛋白信号转导 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PIK3R1, PLD6 |
| 上皮粘附连接信号转导 | ACTG2, ARPC2, ARPC5, BMPR2, DLL1, KRAS, NOTCH2, TCF4, TGFBR3 |
| 味觉通路 | ADCY7, CACNG4, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLD6, SCNN1A, TAS2R14 |
| 多能干细胞造血 | CSF2, KITLG |
| Myc 介导的凋亡信号转导 | APAF1, KRAS, PIK3R1, SOS2, YWHAZ |
| 甘氨酸生物合成 I | SHMT2 |
| 鸟嘌呤和鸟苷补救 I | HPRT1 |
| L-半胱氨酸降解 III | MPST |
| 胆汁酸生物合成，中性途径 | AKR1C3, SCP2 |
| IL-17A 在银屑病中的作用 | CCL20, CXCL8 |
| 肝配蛋白 A 信号转导 | BCAR1, NGFR, PIK3R1, PTK2 |
| 上皮粘附连接的重塑 | ACTG2, ARPC2, ARPC5, DNM3, RAB5B |
| 多能干细胞造血 | CSF2, CXCL8, KITLG, LIF |
| 铁稳态信号转导途径 | ATP6V1B2, BMPR2, ERFE, GDF15, HFE, JAK2, PDGFRB, SKP2 |
| 脊椎动物中促心脏发生的因子 | BMPR2, LRP5, NKX2-5, PRKCA, TCF4, TGFBR3 |

[0380]

| | |
|---|---|
| 甲状腺癌信号转导 | CCND1, CXCL8, KRAS, TCF4 |
| 肝配蛋白 B 信号转导 | CBL, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PTK2 |
| 天然杀伤细胞信号转导 | INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2 |
| ATM 信号转导 | ABL1, CDC25A, CREBBP, H2AFX, MDM2, RAD17 |
| p53 信号转导 | APAF1, CCND1, CDK4, MDM2, PIK3R1, TP53INP1 |
| 颗粒酶 B 信号转导 | APAF1, LMNB1 |
| 维生素 C 转运 | SLC23A2, SLC2A3 |
| 左旋肉碱生物合成 | ALDH9A1 |
| N-乙酰葡糖胺降解 I | GNPDA1 |
| 硫代硫酸盐歧化 III（硫氢酸酶） | MPST |
| 甲状腺激素代谢 I（通过脱碘） | DIO2 |
| 甲状腺素和碘甲状腺素代谢 | DIO2 |
| 酪氨酸生物合成 IV | PCBD1 |
| 蛋白质泛素化途径 | CBL, DNAJB9, DNAJC3, HSPA13, HSPB7, MDM2, PSMB8, SKP2, UBE2L6, USP18, USP27X, USP39, USP40 |
| 大胞饮信号转导 | ITGB3, KRAS, PDGFD, PIK3R1, PRKCA |
| IL-17A 在关节炎中的作用 | CCL20, CXCL8, MMP1, PIK3R1 |
| 未折叠蛋白反应 | CEBPD, DNAJB9, DNAJC3, SREBF2 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸降解 | INPPL1, SYNJ2 |
| 硫酸皮肤素降解（后生动物） | HYAL2, IDS |
| CHK 蛋白在细胞周期检查点控制中的作用 | CDC25A, E2F8, RAD17, RFC4 |
| IL-17A 和 IL-17F 对巨噬细胞和辅助性 T 细胞中细胞因子产生的差异调节 | CSF2, IL1B |
| BTG 家族蛋白的细胞周期调控 | CCND1, CDK4, E2F8 |

| | |
|---|---|
| Notch 信号转导 | DLL1, NOTCH2, PSEN1 |
| GADD45 信号转导 | CCND1, CDK4 |
| 乙醇氧化降解III | ACSS2, ALDH9A1 |
| 乙酸盐转化为乙酰辅酶 A | ACSS2 |
| N-乙酰葡糖胺降解 II | GNPDA1 |
| 苯乙胺降解 I | AOC3 |
| BMP 受体介导的心肌细胞分化 | BMPR2, NKX2-5 |
| 肝纤维化/肝星状细胞活化 | COL5A1, CXCL8, EDNRA, IL1B, MMP1, NGFR, PDGFD, PDGFRB, TNFRSF1B |
| 病毒离开宿主细胞的机制 | ACTG2, LMNB1, PRKCA |
| 嘧啶核糖核苷酸相互转化 | AK4, NUDT18, SMARCA1 |
| 叶酸聚谷氨酸化 | SHMT2 |
| 蛋白瓜氨酸化 | PADI2 |
| dTMP 从头生物合成 | SHMT2 |
| [0381] PI3K/AKT 信号转导在流感发病机制中的作用 | CRKL, GNAI1, GNAI3, PIK3R1 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸从头生物合成 I | AK4, RRM2 |
| 色氨酸降解 III（真核生物） | IDO1, TDO2 |
| 嘧啶核糖核苷酸从头生物合成 | AK4, NUDT18, SMARCA1 |
| 紧密连接信号转导 | ACTG2, CDK4, LLGL1, NGFR, NSF, NUDT21, PARD6A, TNFRSF1B |
| IL-17A 和 IL-17F 对肠上皮细胞细胞因子生产的差异调节 | CSF2, IL1B |
| 乙醇降解 IV | ACSS2, ALDH9A1 |
| 硬脂酸生物合成 I（动物） | ACOT8, ACSL5, DHCR24 |
| iNOS 信号转导 | CREBBP, IRF1, JAK2 |
| 腺嘌呤和腺苷补救 III | HPRT1 |
| 糖原生物合成 II（来自 UDP-D-葡萄糖） | GBE1 |
| UDP-N-乙酰-D-葡糖胺生物合成 II | GFPT1 |
| 巨噬细胞中的 CCR5 信号转导 | CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, |

[0382]

| | |
|---|---|
| | PRKCA |
| PFKFB4 信号转导通路 | CREBBP, HK2, NCOA3 |
| JAK1 和 JAK3 在γc 细胞因子信号转导中的作用 | IL7R, JAK2, KRAS, PIK3R1 |
| GABA 受体信号转导 | ADCY7, ALDH9A1, AP2M1, CACNG4, NSF |
| Th1 和 Th2 活化途径 | BMPR2, DLL1, IRF1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFBR3 |
| IL-15 产生 | ABL1, ERBB2, IRF1, JAK2, PDGFRB, PTK2 |
| 胃细胞中的 IL-17A 信号转导 | CCL20, CXCL8 |
| JAK 家族激酶在 IL-6 型细胞因子信号转导中的作用 | JAK2, OSMR |
| TOB 在 T 细胞信号转导中的抗增殖作用 | CCNA2, SKP2 |
| NAD 补救途径 II | NT5E, PXYLP1 |
| GDP-葡萄糖生物合成 | PGM5 |
| 从 2-氨基-3-羧粘康酸半醛生物合成 NAD | ABL1 |
| 丝氨酸和甘氨酸生物合成超级途径 I | SHMT2 |
| UVC 诱导的 MAPK 信号转导 | KRAS, PRKCA, SMPD1 |
| B 淋巴细胞中的 FcγRIIB 信号转导 | CACNG4, KRAS, PDPK1, PIK3R1 |
| 肝胆汁淤积 | ADCY7, CSF2, CXCL8, IL1B, LIF, NGFR, PRKCA, TNFRSF1B |
| 葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸降解 | PGM5 |
| 鞘磷脂代谢 | SMPD1 |
| VDR/RXR 活化 | CSF2, LRP5, NCOA3, PRKCA |
| 细胞因子在介导免疫细胞间通讯中的作用 | CSF2, CXCL8, IL1B |
| T 细胞受体信号转导 | CBL, KRAS, PAG1, PIK3R1, SOS2 |
| p14/p19ARF 在肿瘤抑制中的作用 | MDM2, PIK3R1 |
| TNFR2 信号转导 | TNFRSF1B, TRAF1 |

[0383]

| | |
|---|---|
| 叶酸转化 I | SHMT2 |
| 蔗糖降解 V（哺乳动物） | TKFC |
| UDP-N-乙酰-D-半乳糖胺生物合成 II | GNPDA1 |
| IL-17 信号转导 | CXCL8, JAK2, KRAS, PIK3R1 |
| 人胚胎干细胞多能性 | BMPR2, PDGFD, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, TCF4 |
| EGF 信号转导 | PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 雌激素受体信号转导 | CREBBP, KRAS, MED21, NCOA3, SOS2, TAF9B |
| 乙醇降解 II | ACSS2, ALDH9A1 |
| 脂肪酸 β-氧化 I | ACSL5, SCP2 |
| 多利酰基二磷酸寡糖生物合成 | DPM3 |
| 胚胎干细胞分化为心脏品系 | NKX2-5 |
| 甘氨酸甜菜碱降解 | SHMT2 |
| 生酮 | HMGCLL1 |
| 通过药物外排产生的癌症耐药性 | KRAS, MDM2, PIK3R1 |
| 多巴胺降解 | ALDH9A1 |
| 音猬因子信号转导 | PTCH1 |
| MSP-RON 信号转导途径 | ACTG2, JAK2, PIK3R1 |
| 维甲酸介导的凋亡信号转导 | APAF1, IRF1, PARP14 |
| 胆固醇生物合成超级途径 | DHCR24 |
| 凝血系统 | PLAU, PLAUR |
| 成纤维细胞中的 IL-17A 信号转导 | CEBPD, MMP1 |
| TWEAK 信号转导 | APAF1, TRAF1 |
| 自噬 | CTSO, SQSTM1 |
| IL-2 信号转导 | KRAS, PIK3R1, SOS2 |
| SPINK1 胰腺癌途径 | CPA4, F2RL1 |
| 爱帕琳肽肝信号转导途径 | PDGFRB |
| CD1 的脂抗原递呈 | AP2M1 |
| T 淋巴细胞中的 Nur77 信号转导 | APAF1, MAP3K3 |
| 前体 mRNA 的切割和聚腺苷酸化 | NUDT21 |

[0384]

| | |
|---|---|
| 糖原降解 II | PGM5 |
| 鸟苷核苷酸降解 III | NT5E |
| IL-1 信号转导 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L |
| 动脉粥样硬化信号转导 | CXCL8, IL1B, MMP1, PDGFD |
| 色氨酸降解 X（哺乳动物，通过色胺） | ALDH9A1 |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞中的 CTLA4 信号转导 | AP2M1, JAK2, PIK3R1 |
| JAK1、JAK2 和 TYK2 在干扰素信号转导中的作用 | JAK2 |
| 肝自然杀伤细胞的杀瘤作用 | APAF1 |
| 树突细胞和天然杀伤细胞之间的串扰 | ACTG2, CSF2, TNFRSF1B |
| 破骨细胞中的 RANK 信号转导 | CBL, MAP3K3, PIK3R1 |
| 睾丸支持细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, TGFBR3 |
| 气道细胞中的 IL-17A 信号转导 | CCL20, JAK2, PIK3R1 |
| 染色体复制的细胞周期控制 | CDK4, CDK6 |
| 酰基辅酶 A 水解 | ACOT8 |
| 胆固醇生物合成 I | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 II (通过 24,25 二氢羊毛甾醇) | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 III (通过链甾醇) | DHCR24 |
| 脂肪酸活化 | ACSL5 |
| NAD 磷酸化和去磷酸化 | PXYLP1 |
| 尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解 | NT5E |
| 基质金属蛋白酶抑制 | MMP1, MMP14 |
| 磷脂酰甘油生物合成 II（非质体） | AGPAT1 |
| 雄激素生物合成 | AKR1C3 |
| 同源重组修复 DNA 双链断裂 | ABL1 |
| 糖原降解 III | PGM5 |
| 异亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| 淋巴细胞中的 CD27 信号转导 | APAF1, MAP3K3 |

[0385]

| | |
|---|---|
| UVB 诱导的 MAPK 信号转导 | PIK3R1, PRKCA |
| PKR 在干扰素诱导和抗病毒反应中的作用 | APAF1, IRF1 |
| 内质网应激途径 | DNAJC3 |
| 腐胺降解 III | ALDH9A1 |
| LPS 刺激的 MAPK 信号转导 | KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| PEDF 信号转导 | KRAS, PIK3R1, TCF4 |
| 淀粉样蛋白加工 | CDK5R1, PSEN1 |
| SPINK1 一般癌症途径 | JAK2, KRAS, PIK3R1 |
| 腺苷核苷酸降解 II | NT5E |
| 胆碱生物合成 III | PLD6 |
| 视黄醇生物合成 | AKR1C3, LIPE |
| CDP-二酰基甘油生物合成 I | AGPAT1 |
| 脂肪酸 α-氧化 | ALDH9A1 |
| 颗粒酶 A 信号转导 | CREBBP |
| 炎症小体途径 | IL1B |
| 视觉循环 | AKR1C3 |
| 辅助性 T 细胞中的 iCOS-iCOSL 信号转导 | GAB2, PDPK1, PIK3R1, PLEKHA2 |
| TNFR1 信号转导 | APAF1, PAK4 |
| BRCA1 在 DNA 损伤反应中的作用 | DPF1, E2F8, RFC4 |
| 高细胞因子血症/高趋化因子血症在流感发病机制中的作用 | CXCL8, IL1B |
| 硫酸软骨素降解（后生动物） | HYAL2 |
| 真核生物中的错配修复 | RFC4 |
| DNA 损伤诱导的 14-3-3σ 信号转导 | RAD17 |
| NER 途径 | COPS3, DDB1, POLE3, RFC4 |
| 生长抑素受体 2 的抗增殖作用 | GNB1L, KRAS, PIK3R1 |
| 心血管系统中的缺氧信号转导 | CREBBP, MDM2, UBE2L6 |
| 脂肪生成途径 | BMPR2, CEBPD, EBF1, KLF3, NR2F2 |
| 多巴胺受体信号转导 | ADCY7, PCBD1, QDPR |

| | |
|---|---|
| FAT10 信号转导途径 | SQSTM1 |
| 甲基乙二醛降解 III | AKR1C3 |
| 嘌呤核苷酸降解 II（需氧） | NT5E |
| 缬氨酸降解 I | BCAT2 |
| 组胺降解 | ALDH9A1 |
| 线粒体 L-肉碱穿梭途径 | ACSL5 |
| RAN 信号转导 | KPNA5 |
| γ-亚麻酸生物合成 II（动物） | ACSL5 |
| Oct4 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | NR2F2, NR6A1 |
| T 淋巴细胞中的 4-1BB 信号转导 | TRAF1 |
| 胞浆模式识别受体活化 IRF | CREBBP |
| 类风湿性关节炎中改变的 T 细胞和 B 细胞信号转导 | CSF2, IL1B |
| 抗原递呈途径 | PSMB8 |
| 爱帕琳肽胰脏信号转导途径 | PIK3R1 |
| April 介导的信号转导 | TRAF1 |
| RNA 聚合酶 II 复合物的装配 | TAF9B |
| B 细胞活化因子信号转导 | TRAF1 |
| B 细胞发育 | IL7R |
| BAG2 信号转导途径 | MDM2 |
| 基底细胞癌信号转导 | PTCH1, TCF4 |
| CD40 信号转导 | PIK3R1, TRAF1 |
| 钙信号转导 | CACNG4, CREBBP, RCAN1 |
| 钙诱导的 T 淋巴细胞凋亡 | PRKCA |
| 昼夜节律信号转导 | CREBBP |
| 先天性和适应性免疫细胞之间的通讯 | CSF2, CXCL8, IL1B |
| 补体系统 | C1QBP |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的靶细胞凋亡 | APAF1 |
| DNA 甲基化和转录抑制信号转导 | MTA2 |

[0386]

[0387]

| | |
|---|---|
| 类二十烷酸信号转导 | AKR1C3 |
| 雌激素生物合成 | AKR1C3 |
| FXR/RXR 活化 | CREBBP, IL1B |
| 移植物抗宿主病信号转导 | IL1B |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 | EXTL2, LIPE |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 (后期) | EXTL2, LIPE |
| IL-10 信号转导 | IL1B |
| 巨噬细胞中的 IL-12 信号转导和产生 | IRF1, PIK3R1, PRKCA |
| IL-9 信号转导 | PIK3R1 |
| LPS/IL-1 介导的 RXR 功能抑制 | ACSL5, ALDH9A1, IL1B, NGFR, TNFRSF1B |
| LXR/RXR 活化 | IL1B, NGFR, TNFRSF1B |
| 线粒体功能障碍 | ATP5PB, PSEN1 |
| Polo 样激酶的有丝分裂作用 | CDC25A |
| 神经轴突导向因子信号转导 | CACNG4 |
| THOP1 在阿尔茨海默病中的神经保护作用 | TPP1 |
| 心血管系统中的一氧化氮信号转导 | PDE5A, PIK3R1, PRKCA |
| 去甲肾上腺素和肾上腺素降解 | ALDH9A1 |
| 氧化性磷酸化 | ATP5PB |
| PCP 途径 | LGR4 |
| 吞噬体成熟 | ATP6V1B2, CTSO, NSF, RAB5B |
| 原发性免疫缺陷信号转导 | IL7R |
| 活化和无应变 T 淋巴细胞中的 IL-2 表达的调节 | KRAS, SOS2 |
| 视黄酸生物合成 I | AKR1C3 |
| JAK2 在激素样细胞因子信号转导中的作用 | JAK2 |
| MAPK 信号转导在流感发病机制中的作用 | KRAS, PRKCA |
| RIG1 样受体在抗病毒天然免疫中的作用 | CREBBP |

| | |
|---|---|
| Wnt/GSK-3β 信号转导在流感发病中的作用 | NCOA3, TCF4 |
| 血清素降解 | ALDH9A1 |
| 系统性红斑狼疮信号转导 | CBL, IL1B, KRAS, PIK3R1, PRPF40B, SOS2 |
| 辅助性 T 细胞分化 | NGFR, TNFRSF1B |
| 甲状腺激素代谢 II（通过偶联和/或降解） | DIO2 |
| Toll 样受体信号转导 | IL1B, TRAF1 |
| 胚胎干细胞的转录调控网络 | PAX6 |
| 三酰基甘油生物合成 | AGPAT1 |
| 三酰基甘油降解 | LIPE |
| 异种生物素代谢信号转导 | ALDH9A1, CREBBP, IL1B, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA |
| 神经元中的 nNOS 信号转导 | PRKCA |
| 骨骼肌细胞中的 nNOS 信号转导 | CACNG4 |
| tRNA 带电 | LARS2 |

[0388]

[0389] 表11-BT549乳腺癌下调途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| 蛋白激酶 A 信号转导 | ADCY7, AKAP12, CDC14B, CDC25A, CREBBP, DUSP16, DUSP2, DUSP4, EPM2A, GNAI1, GNAI3, GNB1L, LIPE, NGFR, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, PTCH1, PTK2, PTPN21, PTPN3, PTPN9, PTPRA, PTPRE, PTPRZ1, TCF4, YWHAZ |
| 神经调节蛋白信号转导 | CDK5R1, CRKL, ERBB2, ERBIN, ERRFI1, GRB7, ITGA2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, |

[0390]

[0391]

| | |
|---|---|
| | RPS6KB2, SOS2 |
| PI3K/AKT 信号转导 | CCND1, GAB2, GDF15, INPPL1, ITGA2, JAK2, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2, YWHAZ |
| 鞘氨醇-1-磷酸信号转导 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SMPD1 |
| 胶质瘤信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, E2F8, IDH1, KRAS, MDM2, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 整合素信号转导 | ABL1, ACTG2, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GIT1, GRB7, ITGA2, ITGB3, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2 |
| 多形性胶质母细胞瘤信号转导 | CCND1, CDK4, CDK6, E2F8, KRAS, MDM2, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, RHOU, RND1, RND3, SOS2 |
| 小细胞肺癌信号转导 | ABL1, APAF1, CCND1, CDK4, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2, SKP2, TRAF1 |
| 心肌肥大信号转导（增强） | ADCY7, BMPR2, CSF2, CXCL8, EDNRA, GNAI1, GNAI3, HSPB7, IL17RD, IL1B, IL7R, ITGA2, JAK2, KRAS, LIF, MAP3K3, NGFR, NKX2-5, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, PTK2, RCAN1, RPS6KB2, TGFBR3, TNFRSF1B |

[0392]

| | |
|---|---|
| CXCR4 信号转导 | ADCY7, BCAR1, ELMO2, ELMO3, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| B 细胞受体信号转导 | ABL1, CREBBP, EBF1, ETS1, GAB2, INPPL1, KRAS, MAP3K3, PAG1, PAX5, PDPK1, PIK3R1, POU2F2, PTK2, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2 |
| PDGF 信号转导 | ABL1, CRKL, INPPL1, JAK2, KRAS, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2 |
| Rho 家族 GTP 酶信号转导 | ACTG2, ARHGEF1, ARHGEF9, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2, RHOU, RND1, RND3, STMN1 |
| 非小细胞肺癌信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, ERBB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 巨噬细胞和单核细胞中 Fcγ 受体介导的吞噬作用 | ACTG2, ARPC2, ARPC5, CBL, CSF2, DGKB, GAB2, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RPS6KB2 |
| IL-7 信号转导途径 | CCND1, CDC25A, EBF1, IL7R, MCL1, PAX5, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 肝配蛋白受体信号转导 | ABL1, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CREBBP, CRKL, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, JAK2, KRAS, PAK4, PDGFD, PTK2, SOS2 |
| 肌醇磷酯化合物的超级途径 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, |

[0393]

| | |
|---|---|
| | INPPL1, ITPKA, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1, SYNJ2 |
| 凝血酶信号转导 | ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| ERK/MAPK 信号转导 | BCAR1, CREBBP, CRKL, DUSP2, DUSP4, ELK3, ETS1, HSPB7, ITGA2, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, YWHAZ |
| 上皮细胞中的醛固酮信号转导 | DNAJB9, DNAJC3, HSPA13, HSPB7, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SCNN1A, SOS2 |
| 胶质瘤侵袭信号转导 | ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLAU, PLAUR, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| P2Y 嘌呤能受体信号转导途径 | ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| Tec 激酶信号转导 | ACTG2, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, JAK2, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF21 |
| 神经肌肉连接处的集聚蛋白相互作用 | ACTG2, ERBB2, GABPA, ITGA2, ITGB3, KRAS, LAMC1, PAK4, PTK2 |
| HGF 信号转导 | CCND1, CRKL, ELK3, ETS1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2 |
| p70S6K 信号转导 | F2RL1, GNAI1, GNAI3, KRAS, |

[0394]

| | |
|---|---|
| | PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2, YWHAZ |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸生物合成 | PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3 |
| D-myo-肌醇-5-磷酸代谢 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1 |
| 胰岛素受体信号转导 | CBL, CRKL, INPPL1, JAK2, KRAS, LIPE, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SCNN1A, SOS2, SYNJ2 |
| RhoA 信号转导 | ACTG2, ARHGEF1, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, LPAR1, LPAR2, PIP4K2C, PTK2, RND3 |
| IL-8 信号转导 | CCND1, CXCL8, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| ARP-WASP 复合物对肌动蛋白的核化作用 | ARPC2, ARPC5, ITGA2, KRAS, RHOU, RND1, RND3, SOS2 |
| 胰脏腺癌信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, E2F8, ERBB2, JAK2, KRAS, MDM2, PIK3R1, PLD6 |
| Rac 信号转导 | ARPC2, ARPC5, CDK5R1, ITGA2, KRAS, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2 |
| Rho 对基于肌动蛋白的运动的调节 | ACTG2, ARPC2, ARPC5, ITGA2, PAK4, PIP4K2C, RHOU, RND1, RND3 |
| 磷脂酶 C 信号转导 | ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, CREBBP, GNB1L, ITGA2, KRAS, |

[0395]

| | |
|---|---|
| | PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TGM2 |
| NFAT 在心肌肥大中的作用 | ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, LIF, NKX2-5, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RCAN1, SOS2 |
| 内源性大麻素发育神经元途径 | ADCY7, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, MAPK15, PAX6, PIK3R1 |
| PAK 信号转导 | GIT1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| UVA 诱导的 MAPK 信号转导 | KRAS, PARP14, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RPS6KB2, SMPD1 |
| 细胞周期蛋白与细胞周期调控 | ABL1, CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, E2F8, SKP2 |
| 催乳素信号转导 | CREBBP, IRF1, JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 爱帕琳肽心肌细胞信号转导途径 | GNAI1, GNAI3, MAPK15, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SLC9A3 |
| 胆囊收缩素/胃泌素介导的信号转导 | BCAR1, IL1B, KRAS, PLCB2, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2 |
| 钙蛋白酶对细胞机制的调节 | CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, ITGA2, KRAS, PTK2 |
| 干扰素信号转导 | IFIT3, IRF1, JAK2, MX1, PSMB8 |
| 芳香烃受体信号转导 | ALDH9A1, APAF1, CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, HSPB7, IL1B, MDM2, NCOA3, TGM2 |
| ErbB4 信号转导 | KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, |

[0396]

| | |
|---|---|
| | PSEN1, SOS2, YAP1 |
| IL-6 信号转导 | CXCL8, HSPB7, IL1B, JAK2, KRAS, MCL1, NGFR, PIK3R1, SOS2, TNFRSF1B |
| GM-CSF 信号转导 | CCND1, CSF2, ETS1, JAK2, KRAS, PIK3R1, SOS2 |
| 急性髓系白血病信号转导 | CCND1, IDH1, KITLG, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, TCF4 |
| 褪黑素信号转导 | GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RORA |
| 桩蛋白信号转导 | ACTG2, BCAR1, ITGA2, ITGB3, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| GNRH 信号转导 | ADCY7, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAP3K3, PAK4, PLCB2, PRKCA, PTK2, SOS2 |
| 心肌肥大信号转导 | ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, MAP3K3, NKX2-5, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, RHOU, RND1, RND3 |
| 肌动蛋白细胞骨架信号转导 | ACTG2, ARHGEF1, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GIT1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDGFD, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| STAT3 途径 | BMPR2, CDC25A, IL17RD, IL1B, IL7R, JAK2, KRAS, NGFR, PDGFRB, TGFBR3 |
| 白细胞外渗信号转导 | ABL1, ACTG2, BCAR1, CRKL, GNAI1, GNAI3, ITGA2, ITGB3, MMP1, MMP14, PIK3R1, PRKCA, PTK2 |
| NGF 信号转导 | CREBBP, KRAS, MAP3K3, NGFR, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, |

[0397]

| | |
|---|---|
| | SMPD1, SOS2 |
| 抑瘤素 M 信号转导 | JAK2, KRAS, MMP1, OSMR, PLAU |
| 中性粒细胞中的 fMLP 信号转导 | ARPC2, ARPC5, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA |
| 嘧啶核糖核苷酸的补救途径 | AK4, APOBEC3F, APOBEC3G, CDK4, CDK6, DAPK1, FAM20B, UPRT |
| 子宫内膜癌信号转导 | CCND1, ERBB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| IL-23 信号转导途径 | CSF2, IL1B, JAK2, PIK3R1, RORA |
| FAT10 癌信号转导途径 | BMPR2, NGFR, TCF4, TGFBR3, TNFRSF1B |
| 神经元中的 CREB 信号转导 | ADCY7, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2 |
| 结直肠癌转移信号转导 | ADCY7, APPL1, CCND1, GNB1L, JAK2, KRAS, LRP5, MMP1, MMP14, PIK3R1, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TCF4 |
| 内皮素-1 信号转导 | ADCY7, EDNRA, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAPK15, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA |
| HMGB1 信号转导 | CSF2, CXCL8, IL1B, KRAS, LIF, NGFR, PIK3R1, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF1B |
| 小鼠胚胎干细胞多能性 | BMPR2, CREBBP, JAK2, KRAS, LIF, PIK3R1, SOS2, TCF4 |
| 造血祖细胞中的 FLT3 信号转导 | CBL, CREBBP, GAB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| ErbB2-ErbB3 信号转导 | CCND1, ERBB2, KRAS, PDPK1, |

[0398]

| | |
|---|---|
| | PIK3R1, SOS2 |
| IGF-1 信号转导 | JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, YWHAZ |
| 亨廷顿病信号转导 | APAF1, ATP5PB, CDK5R1, CREBBP, DNM3, GNB1L, NSF, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, SOS2, TAF9B, TGM2 |
| 14-3-3-介导的信号转导 | CBL, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, YAP1, YWHAZ |
| CDK5 信号转导 | ABL1, ADCY7, CDK5R1, ITGA2, KRAS, LAMC1, MAPK15, NGFR |
| 端粒酶信号转导 | ABL1, ELK3, ETS1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TPP1 |
| 黑色素瘤信号转导 | CCND1, CDK4, KRAS, MDM2, PIK3R1 |
| 3-磷酸肌醇降解 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, INPPL1, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1, SYNJ2 |
| 死亡受体信号转导 | ACTG2, APAF1, ARHGDIB, HSPB7, PARP14, TNFRSF1B, TNFRSF21 |
| ERK5 信号转导 | CREBBP, KRAS, LIF, MAP3K3, RPS6KB2, YWHAZ |
| GPCR 介导的肠内分泌细胞营养感应 | ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| 淋巴毒素 β 受体信号转导 | APAF1, CREBBP, PDPK1, PIK3R1, TRAF1 |
| cAMP 介导的信号转导 | ADCY7, AKAP12, CREBBP, DUSP4, GNAI1, GNAI3, HTR7, LPAR1, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6, RGS2 |
| B 淋巴细胞中的 PI3K 信号转导 | ABL1, CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, |

[0399]

| | |
|---|---|
| | PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLEKHA2 |
| ErbB 信号转导 | ERBB2, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 黑素细胞发育和色素沉着信号转导 | ADCY7, CREBBP, KITLG, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2 |
| 爱帕琳肽内皮信号转导途径 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, RPS6KB2 |
| FcεRI 信号转导 | CSF2, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2 |
| 肾素-血管紧张素信号转导 | ADCY7, JAK2, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2 |
| 神经营养素/TRK 信号转导 | CREBBP, KRAS, NGFR, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| GP6 信号转导途径 | COL5A1, ITGB3, LAMC1, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2 |
| mTOR 信号转导 | EIF4A1, EIF4B, GNB1L, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, RPS6KB2 |
| 3-磷酸肌醇生物合成 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPM1H, PPTC7, PXYLP1 |
| 巨噬细胞中一氧化氮和活性氧物质的产生 | CREBBP, IRF1, JAK2, MAP3K3, NGFR, PIK3R1, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF1B |
| Gβγ 信号转导 | CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PDPK1, PRKCA, SOS2 |
| 趋化因子信号转导 | GNAI1, GNAI3, KRAS, PLCB2, PRKCA, PTK2 |
| IL-3 信号转导 | CRKL, GAB2, JAK2, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| 肾细胞癌信号转导 | CREBBP, ETS1, KRAS, PAK4, PIK3R1, SOS2 |

[0400]

| | |
|---|---|
| tRNA 剪接 | PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6 |
| 嗜酸性粒细胞中的 CCR3 信号转导 | GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA |
| SAPK/JNK 信号转导 | CRKL, DUSP4, KRAS, MAP3K3, MAP4K5, PIK3R1, SOS2 |
| Wnt/Ca+途径 | CREBBP, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| 内源性大麻素神经元突触途径 | ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, MAPK15, PLCB2, PLCD1, PLCD3 |
| 肾上腺髓质素信号转导途径 | ADCY7, IL1B, KRAS, MAPK15, MAX, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PTK2, SOS2 |
| 促血小板生成素信号转导 | GAB2, JAK2, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| IL-17F 在过敏性炎症性气道疾病中的作用 | CREBBP, CSF2, CXCL8, IL1B |
| PD-1，PD-L1 癌症免疫治疗途径 | JAK2, LATS2, NGFR, PIK3R1, SKP2, TNFRSF1B, YAP1 |
| 急性期反应信号转导 | IL1B, JAK2, KRAS, NGFR, OSMR, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TCF4, TNFRSF1B |
| NF-κB 信号转导 | BMPR2, CREBBP, IL1B, KRAS, MAP3K3, NGFR, PDGFRB, PIK3R1, TGFBR3, TNFRSF1B |
| Gαq 信号转导 | GNB1L, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, RGS2, RHOU, RND1, RND3 |
| 细胞周期：G2/M DNA 损伤检查点调控 | ABL1, MDM2, SKP2, YWHAZ |
| 树突细胞成熟 | CREBBP, CSF2, IL1B, JAK2, NGFR, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, TNFRSF1B |
| 卵巢癌信号转导 | ABL1, CCND1, CDK4, EDNRA, |

[0401]

| | |
|---|---|
| | KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, TCF4 |
| AMPK 信号转导 | AK4, CCNA2, CCND1, CREBBP, DPF1, GNB1L, LIPE, PDPK1, PIK3R1, PPM1F, PPM1H |
| D-myo-肌醇（1,4,5,6）-四磷酸生物合成 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1 |
| D-myo-肌醇（3,4,5,6）-四磷酸生物合成 | CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1 |
| 生长激素信号转导 | JAK2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2 |
| α-肾上腺素能信号转导 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PRKCA |
| ILK 信号转导 | ACTG2, CCND1, CREBBP, ITGB3, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3 |
| II 型糖尿病信号转导 | ACSL5, CACNG4, NGFR, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SMPD1, TNFRSF1B |
| 促肾上腺皮质激素释放激素信号转导 | ADCY7, ARPC5, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, PRKCA, PTCH1 |
| 血管生成素信号转导 | GRB7, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2 |
| VEGF 信号转导 | ACTG2, KRAS, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2 |
| Gai 信号转导 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, LPAR1, SOS2 |
| 爱帕琳肽脂肪细胞信号转导途径 | ADCY7, GNAI1, GNAI3, LIPE, MAPK15 |
| 模式识别受体在细菌和病毒识别中的作用 | CSF2, CXCL8, IL1B, LIF, OAS2, PIK3R1, PRKCA, RIPK2 |
| Gα12/13 信号转导 | ARHGEF1, F2RL1, KRAS, LPAR1, LPAR2, PIK3R1, PTK2 |

[0402]

| | |
|---|---|
| 病毒活化 NF-κB | ITGA2, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PRKCA |
| CNTF 信号转导 | JAK2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2 |
| HIV1 诱导细胞凋亡 | APAF1, NGFR, TNFRSF1B, TRAF1 |
| 磷脂酶 | PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6 |
| FGF 信号转导 | CREBBP, CRKL, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| 雄激素信号转导 | CACNG4, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PRKCA |
| I 型糖尿病信号转导 | APAF1, IL1B, IRF1, JAK2, NGFR, TNFRSF1B |
| 多巴胺-DARPP32 反馈在 cAMP 信号转导中的作用 | ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| Th2 途径 | BMPR2, DLL1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFBR3 |
| 吡哆醛 5'-磷酸补救途径 | CDK4, CDK6, DAPK1, FAM20B |
| 神经酰胺信号转导 | KRAS, NGFR, PIK3R1, SMPD1, TNFRSF1B |
| NRF2 介导的氧化应激反应 | ACTG2, BACH1, CREBBP, DNAJB9, DNAJC3, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SQSTM1 |
| 心脏 β-肾上腺素能信号转导 | ADCY7, AKAP12, GNB1L, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6 |
| Th17 活化途径 | CCL20, CSF2, IL1B, JAK2, RORA |
| 精子活力 | ABL1, ERBB2, JAK2, PDE4D, PDGFRB, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTK2 |
| 阿片样物质信号转导途径 | ADCY7, AP2M1, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAPK15, PRKCA, RPS6KB2, SOS2 |
| p38 MAPK 信号转导 | CREBBP, HSPB7, IL1B, MAX, RPS6KB2, TNFRSF1B |

[0403]

| | |
|---|---|
| NANOG 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | BMPR2, JAK2, KRAS, LIF, PIK3R1, SOS2 |
| Wnt/β-连环蛋白信号转导 | APPL1, BMPR2, CCND1, CREBBP, LRP5, MDM2, TCF4, TGFBR3 |
| TGF-β 信号转导 | BMPR2, CREBBP, KRAS, NKX2-5, SOS2 |
| 突触发生信号转导途径 | ADCY7, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CREBBP, CRKL, EIF4EBP2, KRAS, NSF, PIK3R1, RAB5B, RPS6KB2, SOS2 |
| Th1 途径 | DLL1, IRF1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1 |
| 雌激素依赖性乳腺癌信号转导 | CCND1, CREBBP, KRAS, PIK3R1 |
| TREM1 信号转导 | CSF2, CXCL8, IL1B, JAK2 |
| NFAT 在免疫反应调节中的作用 | GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, RCAN1, SOS2 |
| 背角神经元的神经病理性疼痛信号转导 | PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| 突触长期增强 | CREBBP, KRAS, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| GDNF 家族配体-受体的相互作用 | DOK3, KRAS, PIK3R1, SOS2 |
| 骨关节炎途径 | BMPR2, CREBBP, CXCL8, IL1B, ITGA2, MMP1, PTCH1, TCF4, TNFRSF1B |
| EIF4 和 p70S6K 信号转导的调节 | EIF4A1, EIF4EBP2, ITGA2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| 突触长期功能低下 | CACNG4, GNAI1, GNAI3, KRAS, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA |
| eNOS 信号转导 | ADCY7, CCNA2, LPAR1, LPAR2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA |
| Gαs 信号转导 | ADCY7, CREBBP, GNB1L, HTR7, RGS2 |

[0404]

| | |
|---|---|
| JAK/Stat 信号转导 | JAK2, KRAS, PIK3R1, SOS2 |
| T 细胞信号转导途径中的系统性红斑狼疮 | CBL, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, RPS6KB2, SOS2 |
| Cdc42 信号转导 | ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, ITGA2, LLGL1, PAK4, PARD6A |
| BMP 信号转导途径 | BMPR2, CREBBP, KRAS, NKX2-5 |
| VEGF 家族配体-受体相互作用 | KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2 |
| T 淋巴细胞中的 PKCθ 信号转导 | CACNG4, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, SOS2 |
| 辅助性 T 细胞中的 CD28 信号转导 | ARPC2, ARPC5, PDPK1, PIK3R1 |
| 肌萎缩侧索硬化信号转导 | APAF1, HECW1, PIK3R1, RAB5B |
| EIF2 信号转导 | ACTG2, CCND1, EIF4A1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2 |
| 神经炎症信号转导途径 | BMPR2, CREBBP, CXCL8, IL1B, JAK2, MAPK15, PIK3R1, PSEN1, TGFBR3 |
| 去乙酰化酶信号转导途径 | ACSS2, ATP5PB, CXCL8, GABPA, MAPK15, SCNN1A |
| T 细胞耗竭信号转导途径 | BMPR2, JAK2, KRAS, PIK3R1, TGFBR3 |

[0405] 表12-H460肺癌上调途径和相关基因

[0406]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| PTEN 信号转导 | CASP9, CBL, CCND1, CDKN1A, FGFR2, INPPL1, KRAS, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, SYNJ2, TGFBR3 |
| 内源性大麻素抑癌途径 | ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, CCND1, CDKN1A, GNAI3, LEF1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, |

| | |
|---|---|
| | PTK2, SMPD1, TRIB3 |
| 胰脏腺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, CDKN1A, HMOX1, KRAS, MAPK8, NOTCH1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1 |
| PPARα/RXRα 活化 | ABCA1, ADCY1, ADCY9, FASN, GNA15, HELZ2, IL1RAP, IL1RL1, KRAS, MAPK8, PLCD3, PRKAA2, TGFBR3 |
| AMPK 信号转导 | ACTB, AK8, CCNA2, CCND1, CDKN1A, CPT1C, FASN, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPAT, PPM1F, PRKAA2 |
| RhoGDI 信号转导 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, GNA15, GNAI3, GNB1, PAK4, PIP4K2C, RHOB, RHOV |
| 维生素 C 的抗氧化作用 | HMOX1, MAPK13, MAPK8, PLCD3, PLD1, SLC23A2, SLC2A3 |
| 细胞周期：G1/S 检查点调控 | CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, MAX |
| 以 L 细胞为例，肠内分泌信号转导的 GPCR 介导的整合 | ADCY1, ADCY9, GNA15, GNAI3, PLCD3 |
| PPAR 信号转导 | FOS, IL1RAP, IL1RL1, KRAS, PDGFRB, TNFRSF1B |
| HIPPO 信号转导 | LATS2, TEAD3, TEAD4, WWTR1, YWHAZ |
| T 细胞信号转导途径中的系统性红斑狼疮 | CASP2, CASP7, CASP9, CBL, FOS, GNAI3, HLA-DMA, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PTK2, RHOB, RHOV |
| LXR/RXR 活化 | ABCA1, FASN, IL1RAP, IL1RL1, TNFRSF1B |

[0407]

[0408] 表13-H460肺癌异常途径和相关基因

[0409]

| 途径名称 | 基因 |
| --- | --- |
| 癌症的分子机制 | ADCY1, ADCY9, APH1B, BMP6, CAMK2B, CASP7, CASP9, CBL, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, CHEK1, FOS, FZD8, GNA15, GNAI3, HHAT, KRAS, LEF1, MAPK13, MAPK8, MAX, NOTCH1, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PMAIP1, PRKCH, PSEN1, PTK2, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A |
| 上皮-间质转化途径的调控 | APH1B, EGR1, ETS1, FGFR2, FGFRL1, FZD8, JAG1, JAG2, KRAS, LEF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PARD6A, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, WNT5A, WNT9A |
| IL-17A 在关节炎中的作用 | CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, MAPK13, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3 |
| Th1 和 Th2 活化途径 | APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL18R1, IL1RL1, IL4R, IL6R, IRF1, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, TGFBR3 |
| 轴突导向信号转导 | ADAMTS16, ARPC2, ARPC4, ARPC5, BMP6, CRKL, EFNB1, EFNB2, FZD8, GLI2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, KRAS, MMP1, PAK4, PAPPA2, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLXNA1, PLXNA2, PPP3R1, PRKCH, PTK2, PXN, |

[0410]

| | |
|---|---|
| | RASSF5, TUBB, TUBG1, WNT5A, WNT9A |
| 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在类风湿关节炎中的作用 | C5, CAMK2B, CCND1, CXCL8, F2RL1, FOS, FZD8, ICAM1, IL18R1, IL1RAP, IL1RL1, IL6R, KRAS, LEF1, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A |
| IL-17A 在银屑病中的作用 | CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8 |
| 成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞在类风湿关节炎中的作用 | BMP6, CASP9, CBL, FOS, FZD8, IL18R1, IL1RAP, IL1RL1, LEF1, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A |
| 慢性阻塞性肺疾病的气道病理学 | CXCL3, CXCL8, MMP1 |
| 乳腺癌中的 HER-2 信号转导 | CASP9, CCND1, CDK6, CDKN1A, KRAS, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| TR/RXR 活化 | AKR1C3, FASN, KLF9, PIK3R1, PIK3R3, SREBF2, TBL1XR1, THRA, THRB |
| 生殖细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTB, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV, TUBB, TUBG1 |
| 组织因子在癌症中的作用 | CXCL1, CXCL8, EGR1, F2RL1, GNA15, KRAS, MAPK13, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLAUR |
| 血清素受体信号转导 | ADCY1, ADCY9, GCH1, PCBD1, QDPR, SMOX |
| 粒细胞粘附和渗出 | C5, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, GNAI3, ICAM1, |

[0411]

| | |
|---|---|
| | IL1RAP, IL1RL1, MMP1, SDC1, TNFRSF1B |
| 微管不稳定蛋白 1 对乳腺癌的调节 | ADCY1, ADCY9, CAMK2B, CDK2, CDKN1A, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, STMN1, TUBB, TUBG1, UHMK1 |
| 前列腺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, CDKN1A, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| 肝纤维化/肝星状细胞活化 | COL5A2, COL5A3, CXCL3, CXCL8, FGFR2, ICAM1, IL1RAP, IL1RL1, IL4R, IL6R, MMP1, PDGFRB, SERPINE1, TNFRSF1B |
| FAK 信号转导 | ACTB, ARHGAP26, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN |
| 醋酸盐转化为乙酰辅酶 A | ACSS2, ACSS3 |
| 苯丙氨酸降解 I（需氧） | PCBD1, QDPR |
| IL-17 信号转导 | CXCL1, CXCL5, CXCL8, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 上皮粘附连接信号转导 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, LEF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, TGFBR3, TUBB, TUBG1 |
| RAR 活化 | ACTB, ADCY1, ADCY9, AKR1C3, ALDH1A3, FOS, MAPK13, MAPK8, MMP1, NR2F6, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 人胚胎干细胞多能性 | BMP6, FGFR2, FGFRL1, FZD8, LEF1, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A |
| 铁稳态信号转导途径 | ABCB10, ATP6V0A2, ATP6V1B2, BMP6, CYBRD1, ERFE, HFE, |

[0412]

| | |
|---|---|
| | HMOX1, IL6R, PCBP1, PDGFRB |
| Gαq 信号转导 | GNA15, GNB1, GRK2, HMOX1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PPP3R1, PRKCH, RGS2, RHOB, RHOV |
| IL-10 信号转导 | FOS, HMOX1, IL1RAP, IL1RL1, IL4R, MAPK13, MAPK8 |
| JAK 家族激酶在 IL-6 型细胞因子信号转导中的作用 | IL6R, MAPK13, MAPK8, OSMR |
| 染色体复制的细胞周期控制 | CDC45, CDC6, CDK2, CDK6, CDT1, MCM2 |
| 糖皮质激素受体信号转导 | ACTB, CDKN1A, CXCL3, CXCL8, FOS, HMGB1, ICAM1, KRAS, KRT80, MAPK13, MAPK8, MED14, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLAU, PPP3R1, PRKAA2, SERPINE1, TAF4B |
| 帕金森信号转导 | CASP9, MAPK13, MAPK8 |
| 促红细胞生成素信号转导 | CBL, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 间隙连接信号转导 | ACTB, ADCY1, ADCY9, GJB2, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, TUBB, TUBG1 |
| 遗传性乳腺癌信号转导 | ACTB, CCND1, CDK6, CDKN1A, CHEK1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, RFC3, TUBG1 |
| GADD45 信号转导 | CCND1, CDK2, CDKN1A |
| Myc 介导的凋亡信号转导 | CASP9, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, YWHAZ |
| 鞘磷脂代谢 | SGMS1, SMPD1 |
| IL-4 信号转导 | HLA-DMA, IL4R, INPPL1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2 |

[0413]

| | |
|---|---|
| T 细胞受体信号转导 | CBL, FOS, KRAS, MAPK8, PAG1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| 成纤维细胞中的 IL-17A 信号转导 | CXCL5, FOS, MAPK13, MMP1 |
| 甲基乙二醛降解 VI | LDHD |
| 内质网应激途径 | CASP7, CASP9, MAPK8 |
| 腐胺降解 III | ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX |
| 无粒白细胞粘附和渗出 | ACTB, C5, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, GNAI3, ICAM1, MMP1, PODXL |
| 网格蛋白介导的内吞信号转导 | ACTB, AP2M1, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CBL, HIP1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, RAB5B, STON2 |
| IL-15 信号转导 | CXCL8, KRAS, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3, PTK2 |
| 爱帕琳肽心肌成纤维细胞信号转导途径 | APLN, PRKAA2, SERPINE1 |
| 促进脊椎动物心脏发生的因子 | BMP6, CDC6, CDK2, FZD8, LEF1, PRKCH, TGFBR3 |
| 肥胖中的瘦素信号转导 | ADCY1, ADCY9, PDE3A, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3 |
| 二十二碳六烯酸（DHA）信号转导 | CASP9, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| CHK 蛋白在细胞周期检查点控制中的作用 | CDK2, CDKN1A, CHEK1, MDC1, RFC3 |
| 肝自然杀伤细胞的杀瘤作用 | CASP7, CASP9, ICAM1 |
| 血管生成素信号转导 | CASP9, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2 |
| 多巴胺受体信号转导 | ADCY1, ADCY9, GCH1, PCBD1, QDPR, SMOX |
| G 蛋白偶联受体信号转导 | ADCY1, ADCY9, CAMK2B, GNA15, GNAI3, GRK2, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTGER2, RGS2 |

[0414]

| | |
|---|---|
| 色氨酸降解 X（哺乳动物，通过色胺） | ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX |
| 神经元中的脑信号蛋白信号转导 | PAK4, PLXNA1, PTK2, RHOB, RHOV |
| 前体 mRNA 的切割和聚腺苷酸化 | NUDT21, PAPOLA |
| 4-羟脯氨酸降解 I | HOGA1 |
| 脂肪酸生物合成起始 II | FASN |
| 甘氨酸生物合成 I | SHMT2 |
| 鸟嘌呤和鸟苷补救 I | HPRT1 |
| L-半胱氨酸降解 III | MPST |
| 棕榈酸生物合成 I（动物） | FASN |
| 慢性髓系白血病信号转导 | CCND1, CDK6, CDKN1A, CRKL, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| 胆酸生物合成，中性途径 | AKR1C3, SCP2 |
| PI3K/AKT 信号转导在流感发病机制中的作用 | CASP9, CRKL, GNAI3, PIK3R1, PIK3R3 |
| Oct4 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | ETS2, FBXO15, KDM5B, NR2F6 |
| PD-1，PD-L1 癌症免疫治疗途径 | CDK2, HLA-DMA, LATS2, PDCD4, PIK3R1, PIK3R3, TNFRSF1B |
| 多巴胺降解 | ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX |
| TNFR2 信号转导 | FOS, MAPK8, TNFRSF1B |
| 胆碱生物合成 III | HMOX1, PLD1 |
| 5-氨基咪唑核糖核苷酸生物合成 I | PPAT |
| 左旋肉碱生物合成 | ALDH9A1 |
| 甲基乙二醛降解 I | GLO1 |
| N-乙酰葡糖胺降解 I | GNPDA1 |
| 四氢生物蝶呤生物合成 I | GCH1 |
| 四氢生物蝶呤生物合成 II | GCH1 |
| 硫代硫酸盐歧化 III（硫氢酸酶） | MPST |
| 酪氨酸生物合成 IV | PCBD1 |
| 甲状腺癌信号转导 | CCND1, CXCL8, KRAS, LEF1 |
| HIF1α 信号转导 | KRAS, MAPK13, MAPK8, MMP1, |

[0415]

| | |
|---|---|
| | PIK3R1, PIK3R3, SLC2A3 |
| 颗粒酶 B 信号转导 | CASP9, LMNB2 |
| 维生素 C 转运 | SLC23A2, SLC2A3 |
| 辅助性 T 细胞分化 | HLA-DMA, IL18R1, IL4R, IL6R, TNFRSF1B |
| TSP1 对血管生成的抑制 | MAPK13, MAPK8, SDC1 |
| GABA 受体信号转导 | ADCY1, ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, CACNG6, NSF |
| α-肾上腺素能信号转导 | ADCY1, ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, PRKCH |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸降解 | INPPL1, SYNJ2 |
| 硫酸皮肤素降解（后生动物） | FGFRL1, IDS |
| 组胺降解 | ALDH1A3, ALDH9A1 |
| 卵巢癌信号转导 | CCND1, FZD8, KRAS, LEF1, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A |
| 凝血系统 | PLAU, PLAUR, SERPINE1 |
| 去甲肾上腺素和肾上腺素降解 | ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX |
| 天然杀伤细胞信号转导 | INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SYNJ2 |
| 1D-myo-肌醇六磷酸生物合成 II（哺乳动物） | INPPL1, SYNJ2 |
| D-myo-肌醇（1,3,4）-三磷酸生物合成 | INPPL1, SYNJ2 |
| FAT10 信号转导途径 | SQSTM1, UBE2Z |
| 干扰素信号转导 | IRF1, MED14, PSMB8 |
| 血红素降解 | HMOX1 |
| 褪黑素降解 II | SMOX |
| N-乙酰葡糖胺降解 II | GNPDA1 |
| 精胺和亚精胺降解 I | SMOX |
| BTG 家族蛋白对细胞周期的调控 | BTG2, CCND1, CDK2 |
| 爱帕琳肽肌肉信号转导途径 | APLN, PRKAA2 |
| BRCA1 在 DNA 损伤反应中的作用 | ACTB, CDKN1A, CHEK1, MDC1, RFC3 |

[0416]

| | |
|---|---|
| T 淋巴细胞中的 Nur77 信号转导 | CASP9, HLA-DMA, MAP3K3, PPP3R1 |
| CDP-二酰基甘油生物合成 I | AGPAT1, CDS1 |
| 脂肪酸 α-氧化 | ALDH1A3, ALDH9A1 |
| April 介导的信号转导 | FOS, MAPK13, MAPK8 |
| 基质金属蛋白酶抑制 | MMP1, SDC1, TFPI2 |
| 叶酸聚谷氨酸化 | SHMT2 |
| dTMP 从头生物合成 | SHMT2 |
| 味觉途径 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNB1, P2RX5, PDE3A, PDE4D, PDE9A |
| B 细胞活化因子信号转导 | FOS, MAPK13, MAPK8 |
| 病毒离开宿主细胞的机制 | ACTB, LMNB2, PRKCH |
| 西地那非（伟哥）的细胞效应 | ACTB, ADCY1, ADCY9, CACNG6, PDE3A, PDE4D, PLCD3 |
| 病毒通过内吞途径进入 | ACTB, AP2M1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 磷脂酰甘油生物合成 II（非质体） | AGPAT1, CDS1 |
| 聚胺在结肠癌中的调节作用 | KRAS, MAX |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸从头生物合成 | AK8, NME5 |
| 嘧啶核糖核苷酸相互转化 | AK8, NME5, NUDT15 |
| tRNA 剪接 | PDE3A, PDE4D, PDE9A |
| 巨噬细胞中的 IL-12 信号转导和产生 | FOS, IRF1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸代谢的超级途径 | INPPL1, SYNJ2 |
| 腺嘌呤和腺苷补救 III | HPRT1 |
| UDP-N-乙酰-D-葡糖胺生物合成 II | GFPT1 |
| 尿循环 | CPS1 |
| 肝胆汁淤积症 | ADCY1, ADCY9, CXCL8, IL1RAP, IL1RL1, LIF, MAPK8, PRKCH, TNFRSF1B |
| 嘧啶核糖核苷酸从头生物合成 | AK8, NME5, NUDT15 |

[0417]

| | |
|---|---|
| 钙诱导的 T 淋巴细胞凋亡 | HLA-DMA, ORAI1, PPP3R1, PRKCH |
| IL-22 信号转导 | MAPK13, MAPK8 |
| TCA 循环 II（真核生物） | IDH3A, MDH1B |
| IL-17F 在过敏性炎症性气道疾病中的作用 | CXCL1, CXCL5, CXCL8 |
| iNOS 信号转导 | FOS, IRF1, MAPK13 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸生物合成 | PIP4K2C, PLCD3 |
| 天冬氨酸降解 II | MDH1B |
| 丝氨酸和甘氨酸生物合成的超级途径 I | SHMT2 |
| JAK1 和 JAK3 在 γc 细胞因子信号转导中的作用 | IL4R, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| TOB 在 T 细胞信号转导中的抗增殖作用 | CCNA2, CDK2 |
| 糖异生 I | ENO4, MDH1B |
| NAD 补救途径 II | NT5E, PXYLP1 |
| 肝配蛋白 A 信号转导 | PIK3R1, PIK3R3, PTK2 |
| 细胞周期：G2/M DNA 损伤检查点调控 | CDKN1A, CHEK1, YWHAZ |
| 组氨酸降解 III | AMDHD1 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸的补救途径 | TK2 |
| IL-15 产生 | FGFR2, IRF1, PDGFRB, PTK2, PTK7, ROR1 |
| 膀胱癌信号转导 | CCND1, CDKN1A, CXCL8, KRAS, MMP1 |
| 淀粉样蛋白加工 | APH1B, MAPK13, PSEN1 |
| 胆固醇生物合成超级途径 | DHCR24 |
| Toll 样受体信号转导 | FOS, IL1RL1, MAPK13, MAPK8 |
| 叶酸转化 I | SHMT2 |
| 亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| UDP-N-乙酰-D-半乳糖胺生物合成 II | GNPDA1 |
| 吞噬体形成 | PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, RHOB, RHOV |
| P14/p19ARF 在肿瘤抑制中的作用 | PIK3R1, PIK3R3 |

| | |
|---|---|
| 音猬因子信号转导 | GLI2, GRK2 |
| 糖酵解 I | ENO4 |
| CD1 的脂抗原递呈 | AP2M1 |
| Wnt/GSK-3β 信号转导在流感发病中的作用 | FZD8, LEF1, WNT5A, WNT9A |
| 神经元中的颤蛋白信号转导 | CRKL, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 未折叠蛋白反应 | MAPK8, SREBF2 |
| 多利酰基二磷酸寡糖生物合成 | DPM3 |
| 甘氨酸甜菜碱降解 | SHMT2 |
| 异种生物素代谢信号转导 | ALDH1A3, ALDH9A1, CAMK2B, HMOX1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SMOX |
| T 淋巴细胞中的 4-1BB 信号转导 | MAPK13, MAPK8 |
| 胚胎干细胞的转录调控网络 | HIST1H4H, SET |
| IL-17A 和 IL-17F 对肠上皮细胞细胞因子产生的差异调节 | CXCL1 |
| 光转导途径 | GNB1, OPN3 |
| 线粒体功能障碍 | APH1B, ATP5PB, CASP9, CPT1C, MAPK8, PSEN1 |
| 嘌呤核苷酸从头生物合成 II | PPAT |
| 睾丸支持细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTB, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, TGFBR3, TUBB, TUBG1 |
| 通过药物外排产生的癌症耐药性 | KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的靶细胞凋亡 | CASP7, CASP9 |
| DNA 甲基化和转录抑制信号转导 | HIST1H4H, MTA2 |
| IL-9 信号转导 | PIK3R1, PIK3R3 |
| 视黄酸生物合成 I | AKR1C3, ALDH1A3 |
| JAK2 在激素样细胞因子信号转导中的作用 | SH2B2, SH2B3 |

[0418]

[0419]

| | |
|---|---|
| 雄激素信号转导 | CACNG6, CCND1, GNA15, GNAI3, GNB1, PRKCH |
| MSP-RON 信号转导途径 | ACTB, PIK3R1, PIK3R3 |
| 原发性免疫缺陷信号转导 | RFX5, UNG |
| TWEAK 信号转导 | CASP7, CASP9 |
| 鸟苷核苷酸降解 III | NT5E |
| MAPK 信号转导在流感发病机制中的作用 | KRAS, MAPK13, MAPK8 |
| VDR/RXR 活化 | CDKN1A, IL1RL1, PRKCH |
| 多能干细胞造血 | CXCL8, LIF |
| 颗粒酶 A 信号转导 | SET |
| 视觉循环 | AKR1C3 |
| CNTF 信号转导 | KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| HIV1 诱导细胞凋亡 | CASP9, MAPK8, TNFRSF1B |
| 磷脂酶 | HMOX1, PLCD3, PLD1 |
| 脂肪生成途径 | FGFR2, FGFRL1, FZD8, TBL1XR1, WNT5A |
| 胆固醇生物合成 I | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 II (通过 24,25 二氢羊毛甾醇) | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 III (通过链甾醇) | DHCR24 |
| NAD 磷酸化和去磷酸化 | PXYLP1 |
| 尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解 | NT5E |
| 神经元中的 nNOS 信号转导 | PPP3R1, PRKCH |
| DNA 损伤诱导的 14-3-3σ 信号转导 | CDK2 |
| 补体系统 | C1QBP, C5 |
| 紧密连接信号转导 | ACTB, FOS, HSF1, NSF, NUDT21, PARD6A, TNFRSF1B |
| 活化和无应变 T 淋巴细胞中的 IL-2 表达的调节 | FOS, KRAS, MAPK8, PPP3R1 |
| FAT10 癌信号转导途径 | TGFBR3, TNFRSF1B |

[0420]

| | |
|---|---|
| 巨噬细胞和辅助性 T 细胞中 IL-17A 和 IL-17F 对细胞因子产生的差异调节 | CXCL1 |
| 甲基乙二醛降解 III | AKR1C3 |
| 嘌呤核苷酸降解 II（需氧） | NT5E |
| 缬氨酸降解 I | BCAT2 |
| IL-23 信号转导途径 | PIK3R1, PIK3R3 |
| 硬脂酸生物合成 I（动物） | DHCR24, FASN |
| 雄激素生物合成 | AKR1C3 |
| 异亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| 苯丙氨酸降解 IV（哺乳动物，通过侧链） | SMOX |
| 抗原递呈途径 | HLA-DMA, PSMB8 |
| tRNA 带电 | FARSA, LARS2 |
| 线粒体 L-肉碱穿梭途径 | CPT1C |
| RAN 信号转导 | TNPO1 |
| 腺苷核苷酸降解 II | NT5E |
| 组氨酸降解 VI | AMDHD1 |
| 瓜氨酸代谢的超级途径 | CPS1 |
| 血清素降解 | ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX |
| PKR 在干扰素诱导和抗病毒反应中的作用 | CASP9, IRF1 |
| MIF 对先天免疫的调节 | FOS, MAPK8 |
| 真核生物中的错配修复 | RFC3 |
| 吞噬体成熟 | ATP6V0A2, ATP6V1B2, NSF, RAB5B, TUBB, TUBG1 |
| 胞浆模式识别受体活化 IRF | MAPK8 |
| 同种异体移植排斥信号转导 | HLA-DMA |
| 类风湿性关节炎中改变的 T 细胞和 B 细胞信号转导 | HLA-DMA |
| RNA 聚合酶 II 复合物的装配 | TAF4B |
| 动脉粥样硬化信号转导 | COL5A3, CXCL8, ICAM1, MMP1 |

[0421]

| | |
|---|---|
| 自身免疫性甲状腺疾病信号转导 | HLA-DMA |
| 自噬 | SQSTM1 |
| B 细胞发育 | HLA-DMA |
| BAG2 信号转导途径 | CDKN1A |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞中的 CTLA4 信号转导 | AP2M1, PIK3R1, PIK3R3 |
| 钙信号转导 | CACNG6, CAMK2B, PPP3R1 |
| 小窝介导的内吞信号转导 | ACTB, RAB5B |
| 昼夜节律信号转导 | BHLHE40 |
| 先天性和适应性免疫细胞之间的通讯 | CXCL8 |
| 树突细胞和天然杀伤细胞之间的串扰 | ACTB, CAMK2B, TNFRSF1B |
| 硫酸皮肤素生物合成 | CHST14 |
| 硫酸皮肤素生物合成 (后期) | CHST14 |
| 类二十烷酸信号转导 | AKR1C3, PTGER2 |
| 雌激素生物合成 | AKR1C3 |
| 雌激素受体信号转导 | KRAS, MED14, MED21, TAF4B |
| FXR/RXR 活化 | FASN, MAPK8, SDC1 |
| 脂肪酸 β-氧化 I | SCP2 |
| Tubby 介导的 G 蛋白信号转导 | GNB1 |
| 谷氨酸受体信号转导 | GNB1 |
| 移植物抗宿主病信号转导 | HLA-DMA |
| 心血管系统中的缺氧信号转导 | UBE2L6, UBE2Z |
| 内源性凝血酶原活化途径 | COL5A3 |
| 神经轴突导向因子信号转导 | CACNG6, PPP3R1 |
| 心血管系统中的一氧化氮信号转导 | PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| OX40 信号转导途径 | HLA-DMA, MAPK8 |
| 氧化性磷酸化 | ATP5PB |
| PFKFB4 信号转导途径 | HK2 |
| 蛋白质泛素化途径 | CBL, DNAJB5, HSPA13, HSPB8, PSMB8, UBE2L6, UBE2Z, USP39, USP49 |

| | |
|---|---|
| 维甲酸介导的凋亡信号转导 | CASP9, IRF1 |
| 视黄醇生物合成 | AKR1C3 |
| 细胞因子介导免疫细胞间通讯中的作用 | CXCL8 |
| 高细胞因子血症/高趋化因子血症在流感发病机制中的作用 | CXCL8 |
| RIG1 样受体在抗病毒天然免疫中的作用 | TRIM25 |
| SPINK1 胰腺癌途径 | F2RL1 |
| 褪黑素降解的超级途径 | SMOX |
| 系统性红斑狼疮信号转导 | C5, CBL, FOS, IL6R, KRAS, LSM14B, PIK3R1, PIK3R3 |
| Th17 活化途径 | IL6R, PTGER2 |
| 三酰基甘油生物合成 | AGPAT1 |
| 骨骼肌细胞中的 nNOS 信号转导 | CACNG6 |

[0422]

[0423] 表14-H460肺癌下调途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| HGF 信号转导 | CCND1, CDK2, CDKN1A, CRKL, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, FOS, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN |
| CXCR4 信号转导 | ADCY1, ADCY9, EGR1, ELMO2, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN, RHOB, RHOV |
| 鞘氨醇-1-磷酸信号转导 | ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, GNAI3, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PTK2, RHOB, RHOV, SMPD1 |
| 内皮素-1 信号转导 | ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, FOS, GNA15, GNAI3, |

[0424]

[0425]

| | |
|---|---|
| | HMOX1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLD1, PRKCH, PTGER2 |
| GNRH 信号转导 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, EGR1, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PAK4, PRKCH, PTK2, PXN |
| Rac 信号转导 | ABI2, ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, MAPK8, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLD1, PTK2 |
| IL-8 信号转导 | CCND1, CXCL1, CXCL8, FOS, GNAI3, GNB1, HMOX1, ICAM1, KRAS, LASP1, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKCH, PTK2, RHOB, RHOV |
| 结直肠癌转移信号转导 | ADCY1, ADCY9, APPL1, CASP9, CCND1, FOS, FZD8, GNB1, GRK2, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PTGER2, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A |
| Notch 信号转导 | APH1B, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PSEN1 |
| Th2 途径 | APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL1RL1, IL4R, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, TGFBR3 |
| Rho 家族 GTP 酶信号转导 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK8, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLD1, |

[0426]

| | |
|---|---|
| | PTK2, RHOB, RHOV, STMN1 |
| 巨噬细胞和单核细胞中 Fcγ 受体介导的吞噬作用 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CBL, HMOX1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKCH, PXN |
| 心肌肥大信号转导（增强） | ADCY1, ADCY9, CAMK2B, CXCL8, FGFR2, FGFRL1, FZD8, GNA15, GNAI3, GNB1, IL18R1, IL1RL1, IL4R, IL6R, KRAS, LIF, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, PTK2, TGFBR3, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A |
| 多形性胶质母细胞瘤信号转导 | CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, FZD8, KRAS, LEF1, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A |
| 爱帕琳肽内皮信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, APLN, FOS, GNAI3, ICAM1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH |
| B 细胞受体信号转导 | CAMK2B, EGR1, ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PAG1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PTK2, RASSF5, SYNJ2 |
| 肝配蛋白 B 信号转导 | CBL, EFNB1, EFNB2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, PTK2, PXN |
| 肾素-血管紧张素信号转导 | ADCY1, ADCY9, FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTGER2, PTK2 |
| 凝血酶信号转导 | ADCY1, ADCY9, CAMK2B, GATA2, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, PTK2, RHOB, |

[0427]

| | |
|---|---|
| | RHOV |
| Th1 途径 | APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL18R1, IL6R, IRF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1 |
| 胃细胞中的 IL-17A 信号转导 | CXCL1, CXCL8, FOS, MAPK13, MAPK8 |
| IL-6 信号转导 | CXCL8, FOS, IL1RAP, IL1RL1, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, MCL1, PIK3R1, PIK3R3, TNFRSF1B |
| 胶质瘤信号转导 | CAMK2B, CCND1, CDK6, CDKN1A, IDH1, IDH2, KRAS, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 肌醇磷酯化合物的超级途径 | DUSP5, HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLCD3, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3, SYNJ2 |
| 14-3-3-介导的信号转导 | CBL, FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, TP73, TUBB, TUBG1, YWHAZ |
| Tec 激酶信号转导 | ACTB, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, RHOB, RHOV, TNFRSF21 |
| ATM 信号转导 | CBX1, CDK2, CDKN1A, CHEK1, HP1BP3, MAPK13, MAPK8, MDC1, RNF168, TP73 |
| 嘧啶核糖核苷酸的补救途径 | AK8, CDK2, CDK6, FAM20B, GRK5, MAPK8, NME5, PRKAA2, PRKCH, UPP1 |
| HMGB1 信号转导 | CXCL8, FOS, HMGB1, ICAM1, KRAS, LIF, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, RHOB, RHOV, |

[0428]

| | |
|---|---|
| | SERPINE1, TNFRSF1B |
| STAT3 途径 | BMP6, CDKN1A, FGFR2, IL18R1, IL1RL1, IL4R, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, PDGFRB, TGFBR3 |
| PDGF 信号转导 | CRKL, FOS, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2 |
| 小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK2, CDK6, MAX, PIK3R1, PIK3R3, PTK2 |
| IGF-1 信号转导 | CASP9, FOS, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, YWHAZ |
| 氧化性乙醇降解 III | ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1 |
| 整合素信号转导 | ACTB, ARF3, ARHGAP26, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV |
| 急性期反应信号转导 | C5, FOS, HMOX1, IL1RAP, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, OSMR, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SERPINE1, TNFRSF1B |
| 非小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RASSF5 |
| 肝配蛋白受体信号转导 | ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, EFNB1, EFNB2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, KRAS, PAK4, PTK2, PXN |
| IL-1 信号转导 | ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, IL1RAP, MAPK13, MAPK8 |

[0429]

| | |
|---|---|
| 芳香烃受体信号转导 | ALDH1A3, ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, CHEK1, FOS, MAPK8, TGM2, TP73 |
| 胶质瘤侵袭信号转导 | KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLAU, PLAUR, PTK2, RHOB, RHOV |
| 端粒酶信号转导 | CDKN1A, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, TERT |
| 子宫内膜癌信号转导 | CASP9, CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| 3-磷酸肌醇生物合成 | DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3 |
| 神经肌肉连接处的集聚蛋白相互作用 | ACTB, GABPA, GABPB1, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, PXN |
| p70S6K 信号转导 | F2RL1, GNAI3, IL4R, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLD1, PRKCH, YWHAZ |
| ErbB 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| IL-7 信号转导途径 | CCND1, CDK2, MAPK13, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2 |
| 神经调节蛋白信号转导 | CRKL, ERBIN, ERRFI1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PSEN1 |
| UVA 诱导的 MAPK 信号转导 | CASP9, FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, SMPD1 |
| p53 信号转导 | CCND1, CDK2, CDKN1A, CHEK1, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PMAIP1, |

[0430]

| | |
|---|---|
| | TP73 |
| 内源性大麻素发育神经元途径 | ADCY1, ADCY9, CCND1, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 气道细胞中的 IL-17A 信号转导 | CXCL1, CXCL3, CXCL5, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 吡哆醛 5'-磷酸补救途径 | CDK2, CDK6, FAM20B, GRK5, MAPK8, PRKAA2, PRKCH |
| TNFR1 信号转导 | CASP2, CASP7, CASP9, FOS, MAPK8, PAK4 |
| 乙醇降解 IV | ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1 |
| 中性粒细胞中的 fMLP 信号转导 | ARPC2, ARPC4, ARPC5, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PRKCH |
| 骨关节炎途径 | CASP2, CASP7, CASP9, CXCL8, FZD8, GLI2, HMGB1, IL1RAP, IL1RL1, JAG1, LEF1, MMP1, NOTCH1, PRKAA2, TNFRSF1B |
| 钙蛋白酶对细胞机制的调节 | CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, KRAS, PTK2, PXN |
| 3-磷酸肌醇降解 | DUSP5, HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3, SYNJ2 |
| UVC 诱导的 MAPK 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PRKCH, SMPD1 |
| NFAT 在心肌肥大中的作用 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, GNAI3, GNB1, KRAS, LIF, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH |
| D-myo-肌醇-5-磷酸代谢 | DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIP4K2C, PLCD3, PPP4R1, |

[0431]

| | |
|---|---|
| | PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3 |
| 辅助性 T 细胞中的 CD28 信号转导 | ARPC2, ARPC4, ARPC5, FOS, HLA-DMA, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| ErbB4 信号转导 | APH1B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PSEN1 |
| 上皮粘附连接的重塑 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, RAB5B, TUBB, TUBG1 |
| UVB 诱导的 MAPK 信号转导 | FOS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 小鼠胚胎干细胞多能性 | FZD8, ID1, ID3, KRAS, LEF1, LIF, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3 |
| 心肌肥大信号转导 | ADCY1, ADCY9, GNA15, GNAI3, GNB1, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, RHOB, RHOV |
| GM-CSF 信号转导 | CAMK2B, CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| 爱帕琳肽肝信号转导途径 | APLN, COL5A3, MAPK8, PDGFRB |
| 雌激素介导的 S 期进入 | CCNA2, CCND1, CDK2, CDKN1A |
| 破骨细胞中的 RANK 信号转导 | CBL, FOS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| 内源性大麻素神经元突触途径 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK13, MAPK8, PLCD3, PPP3R1 |
| P2Y 嘌呤能受体信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH |
| 桩蛋白信号转导 | ACTB, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN |
| 松弛素信号转导 | ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, PDE3A, PDE4D, |

[0432]

| | |
|---|---|
| | PDE9A, PIK3R1, PIK3R3 |
| Rho 对基于肌动蛋白的运动的调节 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, PAK4, PIP4K2C, RHOB, RHOV |
| NRF2 介导的氧化应激反应 | ACTB, DNAJB5, FOS, FOSL1, HMOX1, HSPB8, KRAS, MAFF, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SQSTM1 |
| PI3K/AKT 信号转导 | CCND1, CDKN1A, INPPL1, KRAS, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2, YWHAZ |
| ERK/MAPK 信号转导 | CRKL, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, YWHAZ |
| 爱帕琳肽胰脏信号转导途径 | APLN, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2 |
| PAK 信号转导 | KRAS, MAPK8, PAK4, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN |
| 趋化因子信号转导 | CAMK2B, FOS, GNAI3, KRAS, MAPK13, MAPK8, PTK2 |
| IL-3 信号转导 | CRKL, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PRKCH |
| FcεRI 信号转导 | INPPL1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SYNJ2 |
| 爱帕琳肽脂肪细胞信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, APLN, GNAI3, MAPK13, MAPK8, PRKAA2 |
| 白细胞外渗信号转导 | ACTB, CRKL, GNAI3, ICAM1, MAPK13, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN, RASSF5 |
| 爱帕琳肽心肌细胞信号转导途径 | APLN, GNAI3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH |

[0433]

| | |
|---|---|
| 催乳素信号转导 | FOS, IRF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 乙醇降解 II | ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1 |
| LPS 刺激的 MAPK 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| D-myo-肌醇（1,4,5,6）-四磷酸生物合成 | DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3 |
| D-myo-肌醇（3,4,5,6）-四磷酸生物合成 | DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3 |
| SAPK/JNK 信号转导 | CRKL, GNB1, KRAS, MAP3K3, MAP4K5, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| CD40 信号转导 | FOS, ICAM1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| FGF 信号转导 | CRKL, FGFR2, FGFRL1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| RhoA 信号转导 | ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, PIP4K2C, PLD1, PLXNA1, PTK2 |
| 阿片样物质信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, AP2M1, CACNG6, CAMK2B, FOS, FOSB, GNAI3, GNB1, GRK2, GRK5, KRAS, OGFR, PPP3R1, PRKCH |
| 嗜酸性粒细胞中的 CCR3 信号转导 | CCL26, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 黑色素瘤信号转导 | CCND1, CDKN1A, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| mTOR 信号转导 | EIF4B, HMOX1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKAA2, |

[0434]

| | |
|---|---|
| | PRKCH, RHOB, RHOV, RPS17, RPS21 |
| 神经酰胺信号转导 | FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, SMPD1, TNFRSF1B |
| 急性髓系白血病信号转导 | CCND1, IDH1, IDH2, KRAS, LEF1, PIK3R1, PIK3R3 |
| ILK 信号转导 | ACTB, CCND1, FOS, LEF1, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV |
| 死亡受体信号转导 | ACTB, CASP2, CASP7, CASP9, MAPK8, TNFRSF1B, TNFRSF21 |
| ARP-WASP 复合物对肌动蛋白的核化作用 | ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, RHOB, RHOV |
| ERK5 信号转导 | FOS, FOSL1, KRAS, LIF, MAP3K3, YWHAZ |
| 淋巴毒素 β 受体信号转导 | CASP9, CXCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| 亨廷顿病信号转导 | ATP5PB, CASP2, CASP7, CASP9, GNA15, GNB1, HIP1, MAPK8, NSF, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, TGM2 |
| 基底细胞癌信号转导 | BMP6, FZD8, GLI2, LEF1, WNT5A, WNT9A |
| 蛋白激酶 A 信号转导 | ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, CAMK2B, DUSP18, DUSP5, GNAI3, GNB1, HHAT, LEF1, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, PTK2, PTPRA, PXN, YWHAZ |
| 肌动蛋白细胞骨架信号转导 | ABI2, ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, SSH3 |

[0435]

| | |
|---|---|
| 肾上腺髓质素信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, KRAS, MAPK13, MAPK8, MAX, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PTK2 |
| EGF 信号转导 | FOS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 雌激素依赖性乳腺癌信号转导 | CCND1, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, TERT |
| 巨噬细胞中的 CCR5 信号转导 | CACNG6, FOS, GNAI3, GNB1, MAPK13, MAPK8, PRKCH |
| T 淋巴细胞中的 PKCθ 信号转导 | CACNG6, CAMK2B, FOS, HLA-DMA, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| 突触发生信号转导途径 | ADCY1, ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CAMK2B, CRKL, EFNB1, EFNB2, KALRN, KRAS, NSF, PIK3R1, PIK3R3, RAB5B, THBS4 |
| B 淋巴细胞中的 FcγRIIB 信号转导 | CACNG6, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| 上皮细胞中的醛固酮信号转导 | DNAJB5, HSPA13, HSPB8, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLCD3, PRKCH |
| 神经营养素/TRK 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| B 淋巴细胞中的 PI3K 信号转导 | CAMK2B, CBL, FOS, IL4R, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, PPP3R1 |
| cAMP 介导的信号转导 | ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, CAMK2B, GNAI3, GRK2, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PPP3R1, PTGER2, RGS2 |
| 心脏 β-肾上腺素能信号转导 | ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, GNB1, GRK2, PDE3A, PDE4D, |

[0436]

| | |
|---|---|
| | PDE9A |
| 胰岛素受体信号转导 | CBL, CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2 |
| 胆囊收缩素/胃泌素介导的信号转导 | FOS, KRAS, MAPK8, PRKCH, PTK2, PXN, RHOB, RHOV |
| NANOG 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | BMP6, FZD8, KRAS, LIF, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A |
| 凋亡信号转导 | CASP2, CASP7, CASP9, KRAS, MAPK8, MCL1, TNFRSF1B |
| 抑瘤素 M 信号转导 | KRAS, MMP1, OSMR, PLAU |
| 神经元中的 CREB 信号转导 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH |
| PCP 途径 | EFNB1, FZD8, MAPK8, WNT5A, WNT9A |
| II 型糖尿病信号转导 | CACNG6, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH, SMPD1, TNFRSF1B |
| IL-2 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| Gβγ 信号转导 | ADCY1, CACNG6, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, PDPK1, PRKCH |
| 肾细胞癌信号转导 | ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3 |
| 巨噬细胞中一氧化氮和活性氧物质的产生 | FOS, IRF1, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, RHOB, RHOV, TNFRSF1B |
| 促肾上腺皮质激素释放激素信号转导 | ADCY1, ADCY9, ARPC5, CACNG6, FOS, GLI2, GNAI3, MAPK13, PRKCH |

[0437]

| | |
|---|---|
| SUMO 化途径 | ETS1, FOS, MAPK8, RFC3, RHOB, RHOV, SENP1 |
| Cdc42 信号转导 | ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, FOS, HLA-DMA, MAPK13, MAPK8, PAK4, PARD6A |
| 促血小板生成素信号转导 | FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 造血祖细胞中的 FLT3 信号转导 | CBL, KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| ErbB2-ErbB3 信号转导 | CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3 |
| Wnt/β-连环蛋白信号转导 | APPL1, CCND1, FZD8, LEF1, SOX18, SOX6, SOX7, TGFBR3, WNT5A, WNT9A |
| CDK5 信号转导 | ADCY1, ADCY9, EGR1, FOSB, KRAS, MAPK13, MAPK8 |
| 去乙酰化酶信号转导途径 | ABCA1, ACSS2, ATP5PB, CPS1, CPT1C, CXCL8, GABPA, GABPB1, HSF1, IDH2, LDHD, PRKAA2, TOMM20, TOMM34, TP73 |
| I 型糖尿病信号转导 | CASP9, HLA-DMA, IL1RAP, IRF1, MAPK13, MAPK8, TNFRSF1B |
| GPCR 介导的肠内分泌细胞营养感应 | ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNA15, GNAI3, PLCD3, PRKCH |
| NFAT 在免疫反应调节中的作用 | FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, HLA-DMA, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| 生长激素信号转导 | FOS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| 神经炎症信号转导途径 | APH1B, CXCL8, FOS, HLA-DMA, HMGB1, HMOX1, ICAM1, IL6R, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, |

[0438]

| | |
|---|---|
| | PPP3R1, PSEN1, TGFBR3 |
| NGF 信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SMPD1 |
| eNOS 信号转导 | ADCY1, ADCY9, CASP9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH |
| 淋巴细胞中的 CD27 信号转导 | CASP9, FOS, MAP3K3, MAPK8 |
| 黑素细胞发育和色素沉着信号转导 | ADCY1, ADCY9, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, SH2B2 |
| GP6 信号转导途径 | COL5A2, COL5A3, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2 |
| 肌萎缩侧索硬化信号转导 | CASP7, CASP9, NEFH, PIK3R1, PIK3R3, RAB5B |
| GDNF 家族配体-受体的相互作用 | FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3 |
| 生长抑素受体 2 的抗增殖作用 | CDKN1A, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| VEGF 信号转导 | ACTB, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN |
| 背角神经元的神经病理性疼痛信号转导 | CAMK2B, FOS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH |
| 细胞周期蛋白与细胞周期调控 | CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A |
| JAK/Stat 信号转导 | CDKN1A, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| PEDF 信号转导 | CASP7, KRAS, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3 |
| 突触长期增强 | ADCY1, CAMK2B, GNA15, KRAS, PLCD3, PPP3R1, PRKCH |
| Wnt/Ca+途径 | FZD8, PLCD3, ROR1, WNT5A |
| Gα12/13 信号转导 | F2RL1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN |

[0439]

| | |
|---|---|
| 模式识别受体在细菌和病毒识别中的作用 | C5, CXCL8, LIF, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTX3 |
| VEGF 家族配体-受体相互作用 | FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| NF-κB 信号转导 | FGFR2, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, TGFBR3, TNFRSF1B |
| 磷脂酶 C 信号转导 | ADCY1, ADCY9, GNB1, HMOX1, KRAS, PLCD3, PLD1, PPP3R1, PRKCH, RHOB, RHOV, TGM2 |
| 树突细胞成熟 | COL5A3, HLA-DMA, ICAM1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, TNFRSF1B |
| 辅助性 T 细胞中的 iCOS-iCOSL 信号转导 | CAMK2B, HLA-DMA, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1 |
| SPINK1 一般癌症途径 | IL6R, KRAS, PIK3R1, PIK3R3 |
| 褪黑素信号转导 | CAMK2B, GNAI3, PLCD3, PRKCH |
| TGF-β 信号转导 | FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, SERPINE1 |
| TREM1 信号转导 | CXCL3, CXCL8, ICAM1, IL1RL1 |
| T 细胞耗竭信号转导途径 | FOS, HLA-DMA, IL6R, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, TGFBR3 |
| 大胞饮信号转导 | KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| NER 途径 | COPS3, DDB1, HIST1H4H, POLE3, RFC3 |
| EIF4 和 p70S6K 信号转导的调节 | KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RPS17, RPS21 |
| Gαs 信号转导 | ADCY1, ADCY9, GNB1, PTGER2, RGS2 |
| 病毒活化 NF-κB | KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH |
| BMP 信号转导途径 | BMP6, KRAS, MAPK13, MAPK8 |
| 精子活力 | FGFR2, PDE4D, PDGFRB, PLCD3, |

[0440]

| | |
|---|---|
| | PRKCH, PTK2, PTK7, ROR1 |
| 多巴胺-DARPP32 反馈在 cAMP 信号转导中的作用 | ADCY1, ADCY9, GNAI3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH |
| LPS/IL-1 介导的 RXR 功能抑制 | ABCA1, ALDH1A3, ALDH9A1, CPT1C, IL1RAP, IL1RL1, MAPK8, SMOX, TNFRSF1B |
| EIF2 信号转导 | ACTB, CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RPS17, RPS21, TRIB3 |
| p38 MAPK 信号转导 | IL1RAP, IL1RL1, MAPK13, MAX, TNFRSF1B |
| Gαi 信号转导 | ADCY1, ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS |
| 突触长期功能低下 | CACNG6, GNA15, GNAI3, KRAS, PLCD3, PRKCH |

[0441] 表15-HEP3B肝癌上调途径和相关基因

[0442]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| PTEN 信号转导 | BCAR1, CBL, CCND1, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAGI3, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOS2, TGFBR2, TGFBR3 |
| PPARα/RXRα 活化 | ABCA1, ADCY9, CREBBP, CYP2C8, EP300, KRAS, MAPK8, NOTUM, PLCD3, PPARGC1A, PRKAA2, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| SUMO 化途径 | CREBBP, EP300, ETS1, MAPK8, MDM2, MYB, RHOH, RND3, RNF4, SENP5 |
| RhoGDI 信号转导 | ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CREBBP, DLC1, EP300, GNAI3, |

| | |
|---|---|
| | PAK4, PIP4K2C, PIP5K1A, RHOH, RND3 |
| 内源性大麻素抑癌途径 | ADCY9, CASP2, CASP7, CCND1, CREBBP, GNAI3, LEF1, PIK3R1, PRKAA2, PTK2, SMPD1 |
| 爱帕琳肽心肌成纤维细胞信号转导途径 | CCN2, PRKAA2, SERPINE1, TGFB2 |
| HIPPO 信号转导 | AJUBA, DLG1, FAT4, SMAD3, TEAD4, YAP1, YWHAZ |
| 钙蛋白酶对细胞机制的调节 | CCNA2, CCND1, CDK6, KRAS, PTK2, RRAS |
| 细胞周期：G1/S 检查点调控 | CCND1, CDK6, MAX, MDM2, SMAD3, TGFB2 |
| 以 L 细胞为例，肠内分泌信号转导的 GPCR 介导的整合 | ADCY9, GNAI3, NOTUM, PLCD3 |

[0443]

[0444] 表16-HEP3B肝癌异常途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| 癌症的分子机制 | ADCY9, ARHGEF12, CASP7, CBL, CCND1, CDK6, CREBBP, EP300, FZD5, GNAI3, HHAT, KRAS, LEF1, MAPK8, MAX, MDM2, NF1, NOTCH1, PAK4, PIK3R1, PSEN1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 慢性髓系白血病信号转导 | CCND1, CDK6, CRKL, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 生殖细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTB, BCAR1, KRAS, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, TGFB2, TGFBR2, TUBB4A |

[0445]

[0446]

| | |
|---|---|
| TOB 在 T 细胞信号转导中的抗增殖作用 | CCNA2, SMAD3, TGFB2, TGFBR2, TWSG1 |
| 糖皮质激素受体信号转导 | ACTB, CREBBP, DUSP1, EP300, KRAS, KRT17, KRT80, MAPK8, PBX1, PHF10, PIK3R1, PRKAA2, RRAS, SERPINE1, SMAD3, SMARCA2, SOS2, TAF4B, TGFB2, TGFBR2, TSC22D3 |
| 前列腺癌信号转导 | CCND1, CREBBP, KRAS, LEF1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| RAR 活化 | ACTB, ADCY9, CREBBP, DUSP1, EP300, MAPK8, NR2F6, PDPK1, PHF10, PIK3R1, PPARGC1A, SMAD3, SMARCA2, TGFB2 |
| 上皮-间质转化途径的调控 | ETS1, FZD5, KRAS, LEF1, LOX, NOTCH1, PDGFRB, PIK3R1, PSEN1, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| FAK 信号转导 | ACTB, BCAR1, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| 遗传性乳腺癌信号转导 | ACTB, CCND1, CDK6, CREBBP, EP300, GADD45B, KRAS, PHF10, PIK3R1, RRAS, SMARCA2 |
| 醋酸盐转化为乙酰辅酶 A | ACSS2, ACSS3 |
| 上皮粘附连接信号转导 | ACTB, ARPC2, ARPC5, KRAS, LEF1, NOTCH1, RRAS, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TUBB4A |
| 心血管系统中的缺氧信号转导 | CREBBP, EDN1, EP300, MDM2, UBE2F, UBE2J1, UBE2L6 |
| 促红细胞生成素信号转导 | CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, |

[0447]

| | |
|---|---|
| | RRAS, SOCS3, SOS2 |
| p53 信号转导 | CCND1, EP300, GADD45B, MAPK8, MDM2, PIK3R1, TNFRSF10B, TP53INP1 |
| 轴突导向信号转导 | ADAMTS1, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, CXCR4, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, FZD5, GLIS2, GNAI3, KRAS, NOTUM, NRP2, PAK4, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RRAS, SOS2, TUBB4A |
| 乳腺癌中的 HER-2 信号转导 | CCND1, CDK6, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 肝配蛋白 A 信号转导 | BCAR1, EFNA4, EPHA2, PIK3R1, PTK2 |
| Myc 介导的凋亡信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2, YWHAZ |
| IL-4 信号转导 | INPP5B, INPPL1, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| 丝氨酸和甘氨酸生物合成的超级途径 I | PHGDH, SHMT2 |
| 活化和无应变 T 淋巴细胞中的 IL-2 表达的调节 | KRAS, MAPK8, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 氧化性乙醇降解 III | ACSS2, ACSS3, ALDH9A1 |
| 促进脊椎动物心脏发生的因子 | CER1, FZD5, LEF1, NPPB, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| HIF1α 信号转导 | CREBBP, EDN1, EP300, KRAS, MAPK8, MDM2, PIK3R1, RRAS |
| 雌激素受体信号转导 | CREBBP, EP300, KRAS, MED21, PPARGC1A, RBFOX2, RRAS, SOS2, TAF4B |
| 鞘磷脂代谢 | SGMS1, SMPD1 |
| 肥胖中的瘦素信号转导 | ADCY9, NOTUM, PDE3A, PIK3R1, |

[0448]

| | |
|---|---|
| | PLCD3, SOCS3 |
| 硫钼辅因子生物合成 | MOCOS |
| 乙醇降解 IV | ACSS2, ACSS3, ALDH9A1 |
| 神经元中的脑信号蛋白信号转导 | ARHGEF12, PAK4, PTK2, RHOH, RND3 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸生物合成 | PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3 |
| JAK 家族激酶在 IL-6 型细胞因子信号转导中的作用 | IL6R, MAPK8, SOCS3 |
| T 细胞受体信号转导 | CBL, KRAS, MAPK8, PAG1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 爱帕琳肽肝信号转导途径 | EDN1, MAPK8, PDGFRB |
| Oct4 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | IGF2BP1, NR2F6, NR6A1, SPP1 |
| 人胚胎干细胞多能性 | FZD5, LEF1, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, SMAD3, TGFB2, TGFBR2 |
| 铁稳态信号转导途径 | ATP6V1B2, GDF15, HFE, HJV, IL6R, PDGFRB, SMAD3, TWSG1 |
| 上皮粘附连接的重塑 | ACTB, ARPC2, ARPC5, RAB5B, TUBB4A |
| 甘氨酸生物合成 I | SHMT2 |
| 鸟嘌呤和鸟苷补救 I | HPRT1 |
| L-半胱氨酸降解 III | MPST |
| 甲状腺癌信号转导 | CCND1, KRAS, LEF1, RRAS |
| 天然杀伤细胞信号转导 | INPP5B, INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 间隙连接信号转导 | ACTB, ADCY9, GNAI3, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, TUBB4A |
| Th1 和 Th2 活化途径 | CXCR4, IL6R, IRF1, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3, TGFBR2, TGFBR3 |
| 凋亡信号转导 | CASP2, CASP7, KRAS, MAPK8, |

[0449]

| | |
|---|---|
| | MCL1, RRAS |
| 淋巴毒素 β 受体信号转导 | CREBBP, EP300, PDPK1, PIK3R1 |
| 神经元中的颤蛋白信号转导 | ARHGEF12, CDK5R1, CRKL, MAPK8, PIK3R1 |
| 左旋肉碱生物合成 | ALDH9A1 |
| 甲基乙二醛降解 I | GLO1 |
| N-乙酰葡糖胺降解 I | GNPDA1 |
| S-腺苷-L-甲硫氨酸生物合成 | MAT1A |
| 四氢生物蝶呤生物合成 I | GCH1 |
| 四氢生物蝶呤生物合成 II | GCH1 |
| 硫代硫酸盐歧化 III（硫氢酸酶） | MPST |
| 酪氨酸生物合成 IV | PCBD1 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸降解 | INPP5B, INPPL1 |
| RAN 信号转导 | KPNA2, KPNA5 |
| 通过药物外排产生的癌症耐药性 | KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS |
| 西地那非（伟哥）的细胞效应 | ACTB, ADCY9, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PLCD3 |
| 1D-myo-肌醇六磷酸生物合成 II（哺乳动物） | INPP5B, INPPL1 |
| D-myo-肌醇（1,3,4）-三磷酸生物合成 | INPP5B, INPPL1 |
| 病毒通过内吞途径进入 | ACTB, AP2M1, FLNC, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| 肝纤维化/肝星状细胞活化 | CCN2, EDN1, IGFBP4, IL6R, PDGFRB, SERPINE1, SMAD3, TGFB2, TGFBR2 |
| 爱帕琳肽肌肉信号转导途径 | PPARGC1A, PRKAA2 |
| GADD45 信号转导 | CCND1, GADD45B |
| TR/RXR 活化 | EP300, MDM2, PIK3R1, PPARGC1A, TBL1XR1 |
| G 蛋白偶联受体信号转导 | ADCY9, CREBBP, DUSP1, GNAI3, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDPK1, PIK3R1, RGS2, RRAS, SOS2 |

[0450]

| | |
|---|---|
| 谷胱甘肽氧化还原反应 II | GSR |
| N-乙酰葡糖胺降解 II | GNPDA1 |
| 苯丙氨酸降解 I（需氧） | PCBD1 |
| CDP-二酰基甘油生物合成 I | AGPAT1, CDS1 |
| 脂肪酸 α-氧化 | ALDH9A1, BCO2 |
| 颗粒酶 A 信号转导 | CREBBP, EP300 |
| 网格蛋白介导的内吞信号转导 | ACTB, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, CD2AP, MDM2, PIK3R1, RAB5B |
| 神经酰胺信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SMPD1 |
| 内质网应激途径 | CASP7, MAPK8 |
| tRNA 剪接 | PDE3A, PDE4D, TSEN2 |
| 血清素受体信号转导 | ADCY9, GCH1, PCBD1 |
| 磷脂酰甘油生物合成 II（非质体） | AGPAT1, CDS1 |
| 聚胺在结肠癌中的调节作用 | KRAS, MAX |
| 叶酸聚谷氨酸化 | SHMT2 |
| 丝氨酸生物合成 | PHGDH |
| dTMP 从头生物合成 | SHMT2 |
| 微管不稳定蛋白 1 对乳腺癌的调节 | ADCY9, ARHGEF12, GNAI3, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2, STMN1, TUBB4A |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸代谢的超级途径 | INPP5B, INPPL1 |
| 爱帕琳肽胰脏信号转导途径 | MAPK8, PIK3R1, PRKAA2 |
| 硬脂酸生物合成 I（动物） | ACOT8, ACSL4, DHCR24 |
| GABA 受体信号转导 | ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, NSF, SLC6A12 |
| JAK1 和 JAK3 在 γc 细胞因子信号转导中的作用 | KRAS, PIK3R1, RRAS, SOCS3 |
| 谷胱甘肽氧化还原反应 I | GPX2, GSR |
| IL-22 信号转导 | MAPK8, SOCS3 |

[0451]

| | |
|---|---|
| 肝自然杀伤细胞的杀瘤作用 | CASP7, M6PR |
| ATM 信号转导 | CBX1, CREBBP, GADD45B, MAPK8, MDM2 |
| 腺嘌呤和腺苷补救 III | HPRT1 |
| 软骨素与皮肤素生物合成 | CHSY1 |
| UDP-N-乙酰-D-葡糖胺生物合成 II | GFPT1 |
| IL-15 信号转导 | KRAS, PIK3R1, PTK2, RRAS |
| 细胞周期：G2/M DNA 损伤检查点调控 | EP300, MDM2, YWHAZ |
| 雌激素介导的 S 期进入 | CCNA2, CCND1 |
| NAD 补救途径 II | NT5E, PXYLP1 |
| 睾丸支持细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | ACTB, BCAR1, DLG1, KRAS, MAPK8, RRAS, TGFBR3, TUBB4A |
| 蛋白质泛素化途径 | CBL, CRYAA/CRYAA2, DNAJA1, HSPA13, HSPB8, MDM2, UBE2F, UBE2J1, UBE2L6, USP39, USP53 |
| 胆固醇生物合成超级途径 | DHCR24, MVK |
| VDR/RXR 活化 | EP300, HR, SPP1, TGFB2 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸的补救途径 | TK2 |
| IL-17 信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS |
| 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在类风湿关节炎中的作用 | CCND1, CREBBP, FRZB, FZD5, IL6R, KRAS, LEF1, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOCS3 |
| P14/p19ARF 在肿瘤抑制中的作用 | MDM2, PIK3R1 |
| EGF 信号转导 | MAPK8, PIK3R1, SOS2 |
| PEDF 信号转导 | CASP7, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| 叶酸转化 I | SHMT2 |
| 亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| 磷脂酰乙醇胺生物合成 II | ETNK1 |
| UDP-N-乙酰-D-半乳糖胺生物合成 II | GNPDA1 |
| T 淋巴细胞中的 4-1BB 信号转导 | MAPK8, TNFSF9 |
| 脂肪酸 β-氧化 I | ACSL4, SCP2 |
| 昼夜节律信号转导 | CREBBP, GRIN2D |

[0452]

| | |
|---|---|
| 甘氨酸甜菜碱降解 | SHMT2 |
| DNA 甲基化和转录抑制信号转导 | MECP2, MTA2 |
| IL-9 信号转导 | PIK3R1, SOCS3 |
| TSP1 对血管生成的抑制 | MAPK8, TGFBR2 |
| 去甲肾上腺素和肾上腺素降解 | ADH1A, ALDH9A1 |
| 吞噬体成熟 | ATP6V1B2, M6PR, NCF2, NSF, RAB5B, TUBB4A |
| IL-15 产生 | EPHA2, ERBB4, IRF1, PDGFRB, PTK2 |
| 丙酮降解 I（成甲基乙二醛） | CYP2C8 |
| 多巴胺降解 | ALDH9A1 |
| 音猬因子信号转导 | GLIS2 |
| TNFR2 信号转导 | MAPK8 |
| 促血小板生成素信号转导 | KRAS, PIK3R1, RRAS |
| CD40 信号转导 | MAPK8, PIK3R1 |
| 补体系统 | C1QBP, C8A |
| PI3K/AKT 信号转导在流感发病机制中的作用 | CRKL, GNAI3, PIK3R1 |
| 前体 mRNA 的切割和聚腺苷酸化 | NUDT21 |
| 鸟苷核苷酸降解 III | NT5E |
| 气道细胞中的 IL-17A 信号转导 | MAPK8, PIK3R1 |
| 烟碱降解 II | CYP2C8, UGT2B7 |
| PXR/RXR 活化 | CYP2C8, PPARGC1A |
| 褪黑素降解的超级途径 | CYP2C8, UGT2B7 |
| Notch 信号转导 | NOTCH1, PSEN1 |
| α-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, GNAI3, KRAS, RRAS |
| 模式识别受体在细菌和病毒识别中的作用 | IL11, MAPK8, PIK3R1, PTX3, TGFB2, TNFSF9 |
| 胞浆模式识别受体活化 IRF | CREBBP, MAPK8 |
| 吞噬体形成 | NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3 |

[0453]

| | |
|---|---|
| 血清素降解 | ADH1A, ALDH9A1, UGT2B7 |
| 二十二碳六烯酸（DHA）信号转导 | PDPK1, PIK3R1 |
| 酰基辅酶 A 水解 | ACOT8 |
| 胆酸生物合成，中性途径 | SCP2 |
| 胆固醇生物合成 I | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 II (通过 24,25 二氢羊毛甾醇) | DHCR24 |
| 胆固醇生物合成 III (通过链甾醇) | DHCR24 |
| 脂肪酸活化 | ACSL4 |
| 甲羟戊酸途径 I | MVK |
| NAD 磷酸化和去磷酸化 | PXYLP1 |
| 尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解 | NT5E |
| 膀胱癌信号转导 | CCND1, KRAS, MDM2, RRAS |
| HIV1 诱导细胞凋亡 | CXCR4, MAPK8 |
| 磷脂酶 | NOTUM, PLCD3 |
| CD1 的脂抗原递呈 | AP2M1 |
| 成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞在类风湿关节炎中的作用 | CBL, FRZB, FZD5, IL11, LEF1, MAPK8, PIK3R1, SPP1 |
| 褪黑素降解 I | CYP2C8, UGT2B7 |
| 维甲酸介导的凋亡信号转导 | IRF1, TNFRSF10B |
| SPINK1 胰腺癌途径 | SMAD3, TGFBR2 |
| 安非他酮降解 | CYP2C8 |
| 胃细胞中的 IL-17A 信号转导 | MAPK8 |
| 色氨酸降解 X（哺乳动物，通过色胺） | ALDH9A1 |
| MSP-RON 信号转导途径 | ACTB, PIK3R1 |
| 异亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| FXR/RXR 活化 | APOH, CREBBP, MAPK8, PPARGC1A |
| eNOS 信号转导 | ADCY9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2 |
| 异种生物素代谢信号转导 | ALDH9A1, CREBBP, CYP2C8, EP300, KRAS, MAPK8, PIK3R1, |

[0454]

| | |
|---|---|
| | PPARGC1A, RRAS, UGT2B7 |
| 半胱氨酸生物合成 III（哺乳动物） | MAT1A |
| 嘧啶核糖核苷酸相互转化 | ENTPD7, NUDT15 |
| IL-1 信号转导 | ADCY9, GNAI3, MAPK8 |
| 巨噬细胞中的 IL-12 信号转导和产生 | EP300, IRF1, MAPK8, PIK3R1, TGFB2 |
| 褪黑素信号转导 | GNAI3, NOTUM, PLCD3 |
| 腺苷核苷酸降解 II | NT5E |
| NER 途径 | COPS3, EP300, POLD3, POLE3 |
| 抑瘤素 M 信号转导 | KRAS, RRAS |
| 烟碱降解 III | CYP2C8, UGT2B7 |
| 基底细胞癌信号转导 | FZD5, GLIS2, LEF1 |
| 小窝介导的内吞信号转导 | ACTB, FLNC, RAB5B |
| 破骨细胞中的 RANK 信号转导 | CBL, MAPK8, PIK3R1 |
| IL-17A 在关节炎中的作用 | MAPK8, PIK3R1 |
| 嘧啶核糖核苷酸从头生物合成 | ENTPD7, NUDT15 |
| RIG1 样受体在抗病毒天然免疫中的作用 | CREBBP, EP300 |
| 甲硫氨酸降解 I（转化为高半胱氨酸） | MAT1A |
| 组织因子在癌症中的作用 | CCN2, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| 雄激素信号转导 | CCND1, CREBBP, EP300, GNAI3, SMAD3 |
| 系统性红斑狼疮信号转导 | C8A, CBL, IL6R, KRAS, LSM14B, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 紧密连接信号转导 | ACTB, MYLK, NSF, NUDT21, TGFB2, TGFBR2 |
| 帕金森信号转导 | MAPK8 |
| 维生素 C 转运 | SLC23A2 |
| 味觉途径 | ADCY9, P2RY1, PDE3A, PDE4D, SCNN1A |
| IL-23 信号转导途径 | PIK3R1, SOCS3 |
| IL-17F 在过敏性炎症性气道疾病中的 | CREBBP, IL11 |

[0455]

| 作用 | |
|---|---|
| iNOS 信号转导 | CREBBP, IRF1 |
| UVB 诱导的 MAPK 信号转导 | MAPK8, PIK3R1 |
| 腐胺降解 III | ALDH9A1 |
| 维生素 C 的抗氧化作用 | MAPK8, NOTUM, PLCD3, SLC23A2 |
| PD-1，PD-L1 癌症免疫治疗途径 | PIK3R1, SMAD3, TGFB2, YAP1 |
| 肝胆汁淤积症 | ADCY9, ATP8B1, IL11, MAPK8, TGFB2, TNFSF9 |
| 松弛素信号转导 | ADCY9, GNAI3, PDE3A, PDE4D, PIK3R1 |
| 多巴胺受体信号转导 | ADCY9, GCH1, PCBD1 |
| 大胞饮信号转导 | KRAS, PIK3R1, RRAS |
| 硫酸皮肤素降解（后生动物） | IDS |
| 组胺降解 | ALDH9A1 |
| 线粒体 L-肉碱穿梭途径 | ACSL4 |
| 二磷酸香叶二酯生物合成的超级途径 I（通过甲羟戊酸） | MVK |
| γ-亚麻酸生物合成 II（动物） | ACSL4 |
| BMP 受体介导的心肌细胞分化 | NPPB |
| 生长抑素受体 2 的抗增殖作用 | KRAS, PIK3R1, RRAS |
| MAPK 信号转导在流感发病机制中的作用 | KRAS, MAPK8, RRAS |
| 淀粉样蛋白加工 | CDK5R1, PSEN1 |
| 病毒活化 NF-κB | KRAS, PIK3R1, RRAS |
| FAT10 信号转导途径 | SQSTM1 |
| 嘌呤核苷酸降解 II（需氧） | NT5E |
| 缬氨酸降解 I | BCAT2 |
| BRCA1 在 DNA 损伤反应中的作用 | ACTB, PHF10, SMARCA2 |
| 脂肪生成途径 | FZD5, SMAD3, TBL1XR1 |
| 无粒白细胞粘附和渗出 | ACTB, CXCR4, GNAI3 |
| 类风湿性关节炎中改变的 T 细胞和 B 细胞信号转导 | SPP1 |

[0456]

| | |
|---|---|
| April 介导的信号转导 | MAPK8 |
| RNA 聚合酶 II 复合物的装配 | TAF4B |
| 动脉粥样硬化信号转导 | CXCR4 |
| 自噬 | SQSTM1 |
| B 细胞活化因子信号转导 | MAPK8 |
| BAG2 信号转导途径 | MDM2 |
| 巨噬细胞中的 CCR5 信号转导 | GNAI3, MAPK8 |
| 淋巴细胞中的 CD27 信号转导 | MAPK8 |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞中的 CTLA4 信号转导 | AP2M1, PIK3R1 |
| 钙信号转导 | CREBBP, EP300, GRIN2D |
| 钙诱导的 T 淋巴细胞凋亡 | EP300 |
| 心脏 β-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, AKAP12, PDE3A, PDE4D |
| 染色体复制的细胞周期控制 | CDK6 |
| BTG 家族蛋白对细胞周期的调控 | CCND1 |
| 硫酸软骨素生物合成 | CHSY1 |
| 硫酸软骨素生物合成 (后期) | CHSY1 |
| 凝血系统 | SERPINE1 |
| 促肾上腺皮质激素释放激素信号转导 | ADCY9, ARPC5, CREBBP, GNAI3 |
| 树突细胞和天然杀伤细胞之间的串扰 | ACTB |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的靶细胞凋亡 | CASP7 |
| 硫酸皮肤素生物合成 | CHSY1 |
| 雌激素生物合成 | CYP2C8 |
| 谷氨酸受体信号转导 | GRIN2D |
| 粒细胞粘附和渗出 | CXCR4, GNAI3 |
| Gαq 信号转导 | PIK3R1, RGS2, RHOH, RND3 |
| Gαs 信号转导 | ADCY9, CREBBP, RGS2 |
| 多能干细胞造血 | IL11 |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 | NOTUM |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 (后期) | NOTUM |

[0457]

| | |
|---|---|
| IL-10 信号转导 | MAPK8, SOCS3 |
| 基质金属蛋白酶抑制 | TIMP4 |
| 干扰素信号转导 | IRF1 |
| LXR/RXR 活化 | ABCA1, APOH |
| MIF 对先天免疫的调节 | MAPK8 |
| 病毒离开宿主细胞的机制 | ACTB |
| 线粒体功能障碍 | ATP5PB, GSR, MAPK8, MT-CO3, PSEN1 |
| THOP1 在阿尔茨海默病中的神经保护作用 | TPP1 |
| 心血管系统中的一氧化氮信号转导 | PIK3R1 |
| T 淋巴细胞中的 Nur77 信号转导 | EP300 |
| OX40 信号转导途径 | MAPK8 |
| 氧化性磷酸化 | ATP5PB, MT-CO3 |
| 原发性免疫缺陷信号转导 | UNG |
| JAK2 在激素样细胞因子信号转导中的作用 | SOCS3 |
| PKR 在干扰素诱导和抗病毒反应中的作用 | IRF1 |
| Wnt/GSK-3β 信号转导在流感发病中的作用 | FZD5, LEF1 |
| 甲硫氨酸降解的超级途径 | MAT1A |
| 辅助性 T 细胞分化 | IL6R, TGFBR2 |
| TWEAK 信号转导 | CASP7 |
| Th17 活化途径 | IL6R, SOCS3 |
| 甲状腺激素代谢 II（通过偶联和/或降解） | UGT2B7 |
| Toll 样受体信号转导 | MAPK8 |
| 胚胎干细胞的转录调控网络 | FOXC1 |
| 三酰基甘油生物合成 | AGPAT1 |
| 三酰基甘油降解 | NOTUM |

[0458]

| | |
|---|---|
| I 型糖尿病信号转导 | IRF1, MAPK8, SOCS3 |
| 未折叠蛋白反应 | MAPK8 |
| 辅助性 T 细胞中的 iCOS-iCOSL 信号转导 | PDPK1, PIK3R1 |
| 神经元中的 nNOS 信号转导 | GRIN2D |
| tRNA 带电 | LARS2 |

[0459] 表17-HEP3B肝癌下调途径和相关基因

[0460]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| Rac 信号转导 | ABI2, ARPC2, ARPC5, CDK5R1, ELK4, KRAS, MAPK8, NCF2, PAK4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RRAS |
| RhoA 信号转导 | ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, CDC42EP4, DLC1, MYLK, NRP2, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RND3 |
| 神经调节蛋白信号转导 | CDK5R1, CRKL, ERBB4, ERBIN, GRB7, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PSEN1, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| 肝配蛋白受体信号转导 | ARPC2, ARPC5, BCAR1, CREBBP, CRKL, CXCR4, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, GNAI3, GRIN2D, KRAS, PAK4, PTK2, RRAS, SOS2 |
| IGF-1 信号转导 | CCN2, IGFBP4, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOCS3, SOS2, YWHAZ |
| 整合素信号转导 | ACTB, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GRB7, KRAS, MAPK8, MYLK, NEDD9, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SOS2 |

[0461]

| | |
|---|---|
| 神经肌肉连接处的集聚蛋白相互作用 | ACTB, ERBB4, GABPA, GABPB1, KRAS, LAMC1, MAPK8, PAK4, PTK2, RRAS |
| Rho 家族 GTP 酶信号转导 | ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, CDC42EP4, GNAI3, MAPK8, MYLK, NCF2, PAK4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RHOH, RND3, STMN1 |
| 多形性胶质母细胞瘤信号转导 | CCND1, CDK6, FZD5, KRAS, LEF1, MDM2, NF1, NOTUM, PDGFRB, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, SOS2 |
| PI3K/AKT 信号转导 | CCND1, GDF15, INPP5B, INPPL1, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2, YWHAZ |
| 鞘氨醇-1-磷酸信号转导 | ADCY9, CASP2, CASP7, GNAI3, NOTUM, PDGFRB, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RHOH, RND3, SMPD1 |
| 胰岛素受体信号转导 | CBL, CRKL, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SCNN1A, SOCS3, SOS2 |
| 上皮细胞中的醛固酮信号转导 | CRYAA/CRYAA2, DNAJA1, DUSP1, HSPA13, HSPB8, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3, SCNN1A, SOS2 |
| TGF-β 信号转导 | CREBBP, EP300, KRAS, MAPK8, RRAS, SERPINE1, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 催乳素信号转导 | CREBBP, EP300, IRF1, KRAS, |

[0462]

| | |
|---|---|
| | PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2 |
| 肌醇磷酯化合物的超级途径 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, INPPL1, NUDT15, NUDT4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| ErbB4 信号转导 | ERBB4, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PSEN1, RRAS, SOS2, YAP1 |
| PDGF 信号转导 | CRKL, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 3-磷酸肌醇生物合成 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| 急性髓系白血病信号转导 | CCND1, IDH1, IDH2, KRAS, LEF1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| CXCR4 信号转导 | ADCY9, BCAR1, CXCR4, ELMO2, GNAI3, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS |
| 胶质瘤信号转导 | CCND1, CDK6, IDH1, IDH2, KRAS, MDM2, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| HGF 信号转导 | CCND1, CRKL, ELF4, ETS1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| Rho 对基于肌动蛋白的运动的调节 | ACTB, ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, PIP5K1A, RHOH, RND3 |
| ERK/MAPK 信号转导 | BCAR1, CREBBP, CRKL, DUSP1, ELF4, ETS1, KRAS, MYCN, PAK4, |

[0463]

| | |
|---|---|
| | PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2, YWHAZ |
| Wnt/β-连环蛋白信号转导 | APPL1, CCND1, CREBBP, EP300, FRZB, FZD5, LEF1, MDM2, SOX5, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TLE4 |
| 子宫内膜癌信号转导 | CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 肌动蛋白细胞骨架信号转导 | ABI2, ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PIP5K1A, PTK2, RRAS, SOS2 |
| D-myo-肌醇-5-磷酸代谢 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PIP4K2C, PLCD3, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| PAK 信号转导 | KRAS, MAPK8, MYLK, PAK4, PDGFRB, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| 肾细胞癌信号转导 | CREBBP, EP300, ETS1, KRAS, PAK4, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| B 细胞受体信号转导 | CREBBP, ETS1, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PAG1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| 结直肠癌转移信号转导 | ADCY9, APPL1, CCND1, FZD5, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, PIK3R1, RHOH, RND3, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| 蛋白激酶 A 信号转导 | ADCY9, AKAP12, CDC14B, CREBBP, DUSP1, DUSP16, FLNC, GNAI3, HHAT, LEF1, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PLCD3, PTK2, PTPN9, PTPRA, SMAD3, |

[0464]

| | |
|---|---|
| | TGFB2, TGFBR2, YWHAZ |
| AMPK 信号转导 | ACTB, CAB39, CCNA2, CCND1, CREBBP, EP300, PDPK1, PFKFB4, PHF10, PIK3R1, PPARGC1A, PPM1K, PRKAA2, SMARCA2 |
| 14-3-3-介导的信号转导 | CBL, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, TUBB4A, YAP1, YWHAZ |
| ARP-WASP 复合物对肌动蛋白的核化作用 | ARPC2, ARPC5, KRAS, RHOH, RND3, RRAS, SOS2 |
| 胰脏腺癌信号转导 | CCND1, KRAS, MAPK8, MDM2, NOTCH1, PIK3R1, SMAD3, TGFB2, TGFBR2 |
| 桩蛋白信号转导 | ACTB, BCAR1, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| 心肌肥大信号转导 | ADCY9, CREBBP, EP300, GNAI3, IL6R, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, TGFB2, TGFBR2 |
| 突触发生信号转导途径 | ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CREBBP, CRKL, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, GRIN2D, KRAS, NSF, PIK3R1, RAB5B, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| 非小细胞肺癌信号转导 | CCND1, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 3-磷酸肌醇降解 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, INPPL1, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| 胶质瘤侵袭信号转导 | KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, TIMP4 |
| STAT3 途径 | IL17RD, IL6R, KRAS, MAPK8, |

[0465]

| | |
|---|---|
| | PDGFRB, RRAS, SOCS3, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| NGF 信号转导 | CREBBP, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SMPD1, SOS2 |
| ErbB 信号转导 | ERBB4, KRAS, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 黑素细胞发育和色素沉着信号转导 | ADCY9, CREBBP, EP300, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| GDNF 家族配体-受体的相互作用 | DOK7, GFRA3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 神经营养素/TRK 信号转导 | CREBBP, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 爱帕琳肽内皮信号转导途径 | ADCY9, GNAI3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PRKAA2, RPS6KB2, RRAS, SMAD3 |
| UVA 诱导的 MAPK 信号转导 | KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RPS6KB2, RRAS, SMPD1 |
| D-myo-肌醇（1,4,5,6）-四磷酸生物合成 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| D-myo-肌醇（3,4,5,6）-四磷酸生物合成 | DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3 |
| 凝血酶信号转导 | ADCY9, ARHGEF12, GNAI3, KRAS, MYLK, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RHOH, RND3, RRAS |
| 爱帕琳肽脂肪细胞信号转导途径 | ADCY9, GNAI3, GPX2, MAPK8, NCF2, PPARGC1A, PRKAA2 |
| 心肌肥大信号转导（增强） | ADCY9, DLG1, EDN1, EP300, FZD5, GNAI3, IL11, IL17RD, IL6R, KRAS, MAPK8, NOTUM, NPPB, |

[0466]

| | |
|---|---|
| | PDE3A, PDE4D, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RPS6KB2, RRAS, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3, TNFSF9 |
| FAT10 癌信号转导途径 | CXCR4, SMAD3, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| 骨关节炎途径 | CASP2, CASP7, CREBBP, FRZB, FZD5, GLIS2, LEF1, NOTCH1, PPARGC1A, PRKAA2, SMAD3, SPP1, TGFBR2 |
| SAPK/JNK 信号转导 | CRKL, KRAS, MAP4K5, MAPK8, MINK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| NRF2 介导的氧化应激反应 | ACTB, CREBBP, DNAJA1, EP300, GPX2, GSR, HSPB8, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SQSTM1 |
| 造血祖细胞中的 FLT3 信号转导 | CBL, CREBBP, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 小鼠胚胎干细胞多能性 | CREBBP, FZD5, ID3, KRAS, LEF1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| NFAT 在心肌肥大中的作用 | ADCY9, EP300, GNAI3, IL11, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, TGFB2, TGFBR2 |
| ErbB2-ErbB3 信号转导 | CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 乙醇降解 II | ACSS2, ACSS3, ADH1A, ALDH9A1 |
| P2Y 嘌呤能受体信号转导途径 | ADCY9, CREBBP, GNAI3, KRAS, NOTUM, P2RY1, PIK3R1, PLCD3, RRAS |
| 端粒酶信号转导 | ELF4, ETS1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2, TPP1 |
| p70S6K 信号转导 | GNAI3, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, YWHAZ |

[0467]

| | |
|---|---|
| 白细胞外渗信号转导 | ACTB, BCAR1, CRKL, CXCR4, DLC1, GNAI3, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PTK2, RHOH, TIMP4 |
| 黑色素瘤信号转导 | CCND1, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS |
| GM-CSF 信号转导 | CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| ERK5 信号转导 | CREBBP, ELK4, KRAS, RPS6KB2, RRAS, YWHAZ |
| 肝配蛋白 B 信号转导 | CBL, CXCR4, EFNB1, EFNB2, GNAI3, PTK2 |
| 巨噬细胞和单核细胞中 Fcγ 受体介导的吞噬作用 | ACTB, ARPC2, ARPC5, CBL, PIK3R1, PIP5K1A, RPS6KB2 |
| 内源性大麻素发育神经元途径 | ADCY9, CCND1, CREBBP, GNAI3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS |
| 内皮素-1 信号转导 | ADCY9, CASP2, CASP7, EDN1, GNAI3, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS |
| FcεRI 信号转导 | INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 血管生成素信号转导 | GRB7, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS |
| Tec 激酶信号转导 | ACTB, GNAI3, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, TNFRSF10B, TNFRSF21 |
| 胆囊收缩素/胃泌素介导的信号转导 | BCAR1, KRAS, MAPK8, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SOS2 |
| 肾素-血管紧张素信号转导 | ADCY9, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| HMGB1 信号转导 | IL11, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RHOH, RND3, RRAS, SERPINE1, TGFB2, TNFSF9 |

[0468]

| | |
|---|---|
| 芳香烃受体信号转导 | ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK6, EP300, MAPK8, MDM2, TGFB2, TGM2 |
| ILK 信号转导 | ACTB, CCND1, CREBBP, FLNC, LEF1, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3 |
| IL-7 信号转导途径 | CCND1, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2 |
| 趋化因子信号转导 | CXCR4, GNAI3, KRAS, MAPK8, PTK2, RRAS |
| IL-6 信号转导 | IL6R, KRAS, MAPK8, MCL1, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2 |
| 肾上腺髓质素信号转导途径 | ADCY9, KRAS, MAPK8, MAX, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RRAS, SOS2 |
| PPAR 信号转导 | CREBBP, EP300, KRAS, PDGFRB, PPARGC1A, RRAS, SOS2 |
| IL-2 信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 急性期反应信号转导 | APOH, IL6R, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SERPINE1, SOCS3, SOS2 |
| CDK5 信号转导 | ADCY9, CABLES1, CDK5R1, KRAS, LAMC1, MAPK8, RRAS |
| 吡哆醛 5'-磷酸补救途径 | CDK6, FAM20B, MAPK8, PDXK, PRKAA2 |
| PFKFB4 信号转导途径 | CREBBP, HK2, PFKFB4, TGFB2 |
| 神经元中的 CREB 信号转导 | ADCY9, CREBBP, EP300, GNAI3, GRIN2D, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2 |
| 亨廷顿病信号转导 | ATP5PB, CASP2, CASP7, CDK5R1, CREBBP, EP300, MAPK8, NSF, |

[0469]

| | |
|---|---|
| | PDPK1, PIK3R1, SOS2, TGM2 |
| 死亡受体信号转导 | ACTB, CASP2, CASP7, MAPK8, TNFRSF10B, TNFRSF21 |
| 卵巢癌信号转导 | CCND1, EDN1, FZD5, KRAS, LEF1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS |
| 中性粒细胞中的 fMLP 信号转导 | ARPC2, ARPC5, GNAI3, KRAS, NCF2, PIK3R1, RRAS |
| TNFR1 信号转导 | CASP2, CASP7, MAPK8, PAK4 |
| 小细胞肺癌信号转导 | CCND1, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2 |
| UVC 诱导的 MAPK 信号转导 | KRAS, MAPK8, RRAS, SMPD1 |
| GNRH 信号转导 | ADCY9, CREBBP, GNAI3, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, RRAS, SOS2 |
| 雌激素依赖性乳腺癌信号转导 | CCND1, CREBBP, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| IL-8 信号转导 | CCND1, GNAI3, KRAS, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS |
| B 淋巴细胞中的 FcγRIIB 信号转导 | KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS |
| 爱帕琳肽心肌细胞信号转导途径 | GNAI3, MAPK8, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PLCD3 |
| VEGF 信号转导 | ACTB, KRAS, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2 |
| 突触长期增强 | CREBBP, EP300, GRIN2D, KRAS, NOTUM, PLCD3, RRAS |
| NF-κB 信号转导 | CREBBP, EP300, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, TGFBR2, TGFBR3 |
| JAK/Stat 信号转导 | KRAS, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2 |
| 去乙酰化酶信号转导途径 | ABCA1, ACSS2, ATP5PB, GABARAPL1, GABPA, GABPB1, |

[0470]

| | |
|---|---|
| | GADD45B, IDH2, MYCN, PPARGC1A, PRKAA2, SCNN1A, TOMM20 |
| mTOR 信号转导 | EIF4B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2, RHOH, RND3, RPS17, RPS6KB2, RRAS |
| CNTF 信号转导 | KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS |
| PCP 途径 | EFNB1, FZD5, LGR4, MAPK8 |
| FGF 信号转导 | CREBBP, CRKL, MAPK8, PIK3R1, SOS2 |
| VEGF 家族配体-受体相互作用 | KRAS, NRP2, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| Wnt/Ca+途径 | CREBBP, FZD5, NOTUM, PLCD3 |
| B 淋巴细胞中的 PI3K 信号转导 | CBL, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, RRAS |
| Th2 途径 | CXCR4, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3, TGFBR2, TGFBR3 |
| EIF2 信号转导 | ACTB, CCND1, KRAS, MYCN, PDPK1, PIK3R1, RPL27A, RPS17, RRAS, SOS2 |
| II 型糖尿病信号转导 | ACSL4, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2, SMPD1, SOCS3 |
| p38 MAPK 信号转导 | CREBBP, DUSP1, MAX, RPS6KB2, TGFB2, TGFBR2 |
| 磷脂酶 C 信号转导 | ADCY9, ARHGEF12, CREBBP, EP300, KRAS, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, SOS2, TGM2 |
| T 细胞耗竭信号转导途径 | IL6R, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SMAD3, TGFBR2, TGFBR3 |
| SPINK1 一般癌症途径 | IL6R, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| Th1 途径 | IL6R, IRF1, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3 |
| 生长激素信号转导 | PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOCS3 |

[0471]

| | |
|---|---|
| 嗜酸性粒细胞中的 CCR3 信号转导 | GNAI3, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, RRAS |
| 内源性大麻素神经元突触途径 | ADCY9, GNAI3, GRIN2D, MAPK8, NOTUM, PLCD3 |
| T 细胞信号转导途径中的系统性红斑狼疮 | CASP2, CASP7, CBL, CREBBP, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| 阿片样物质信号转导途径 | ADCY9, AP2M1, CREBBP, EP300, GNAI3, GRIN2D, KRAS, RPS6KB2, RRAS, SOS2 |
| IL-3 信号转导 | CRKL, KRAS, PIK3R1, RRAS |
| 细胞周期蛋白与细胞周期调控 | CCNA2, CCND1, CDK6, TGFB2 |
| LPS 刺激的 MAPK 信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS |
| BMP 信号转导途径 | CREBBP, KRAS, MAPK8, RRAS |
| 神经炎症信号转导途径 | CREBBP, GRIN2D, IL6R, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PSEN1, SLC6A12, TGFB2, TGFBR2, TGFBR3 |
| GP6 信号转导途径 | LAMC1, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PTK2 |
| NANOG 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | FZD5, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 辅助性 T 细胞中的 CD28 信号转导 | ARPC2, ARPC5, MAPK8, PDPK1, PIK3R1 |
| Gβγ 信号转导 | GNAI3, KRAS, PDPK1, RRAS, SOS2 |
| Gai 信号转导 | ADCY9, GNAI3, KRAS, RRAS, SOS2 |
| 嘧啶核糖核苷酸的补救途径 | CDK6, FAM20B, MAPK8, PRKAA2 |
| EIF4 和 p70S6K 信号转导的调节 | KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS17, RRAS, SOS2 |
| 巨噬细胞中一氧化氮和活性氧物质的 | CREBBP, IRF1, MAPK8, NCF2, |

| | |
|---|---|
| 产生 | PIK3R1, RHOH, RND3 |
| 肌萎缩侧索硬化信号转导 | CASP7, GRIN2D, PIK3R1, RAB5B |
| 精子活力 | EPHA2, ERBB4, NOTUM, NPPB, PDE4D, PDGFRB, PLCD3, PTK2 |
| Gα12/13 信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, PTK2, RRAS |
| 多巴胺-DARPP32 反馈在 cAMP 信号转导中的作用 | ADCY9, CREBBP, GNAI3, GRIN2D, NOTUM, PLCD3 |
| 背角神经元的神经病理性疼痛信号转导 | GRIN2D, NOTUM, PIK3R1, PLCD3 |
| cAMP 介导的信号转导 | ADCY9, AKAP12, CREBBP, DUSP1, GNAI3, PDE3A, PDE4D, RGS2 |
| T 淋巴细胞中的 PKCθ 信号转导 | KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| Cdc42 信号转导 | ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, MAPK8, MYLK, PAK4 |
| GPCR 介导的肠内分泌细胞营养感应 | ADCY9, GNAI3, NOTUM, PLCD3 |
| 树突细胞成熟 | CREBBP, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3 |
| LPS/IL-1 介导的 RXR 功能抑制 | ABCA1, ACSL4, ALDH9A1, CYP2C8, MAPK8, PPARGC1A |
| NFAT 在免疫反应调节中的作用 | GNAI3, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2 |
| 突触长期功能低下 | GNAI3, KRAS, NOTUM, PLCD3, RRAS |

[0472]

[0473] 表18-HUH7肝癌上调途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| CHK 蛋白在细胞周期检查点控制中的作用 | BRCA1, CDC25A, CDK1, CDK2, CHEK1, CLSPN, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, MDC1, PCNA, PLK1, PPP2R2B, RAD17, RFC2, RFC3 |

[0474]

| | |
|---|---|
| 细胞周期：G1/S 检查点调控 | CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK2, CDK6, CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, MAX, MDM2, RBL1, TFDP1 |
| 细胞周期：G2/M DNA 损伤检查点调控 | BRCA1, CCNB1, CDK1, CHEK1, MDM2, PKMYT1, PLK1, TOP2A, YWHAZ |
| PTEN 信号转导 | CASP9, CCND1, INPPL1, KRAS, MAGI3, PDGFRB, PDPK1, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2, TGFBR3 |
| SUMO 化途径 | ETS1, MAPK8, MDM2, MYB, PCNA, RAC2, RCC1, RFC2, RFC3 |
| 内源性大麻素抑癌途径 | ADCY9, ATF3, CASP2, CASP9, CCND1, CCNE2, LEF1, PTK2, SMPD1, TCF4 |
| PPAR 信号转导 | KRAS, NR0B2, PDGFRB, SOS2 |
| AMPK 信号转导 | CCNA2, CCND1, CHRNA5, PDPK1, PFKP, PHLPP2, PPAT, PPP2R2B |
| RhoGDI 信号转导 | ARHGEF12, ARHGEF5, ARPC2, ARPC5, PAK4, PIP4K2C, RAC2 |
| 亨廷顿病信号转导 | ATP5PB, CASP2, CASP9, MAPK8, NSF, PDPK1, POLR2D, SOS2 |
| PPARα/RXRα 活化 | ADCY9, KRAS, MAPK8, NR0B2, SOS2, TGFBR3 |

[0475]

[0476] 表19-HUH7肝癌异常途径和相关基因

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| 染色体复制的细胞周期控制 | CDC45, CDC6, CDK1, CDK2, CDK6, CDT1, DNA2, LIG1, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, ORC1, PCNA, POLA1, POLA2, POLE, PRIM1, TOP2A |
| 遗传性乳腺癌信号转导 | BLM, BRCA1, BRCA2, CCNB1, |

[0477]

[0478]

| | |
|---|---|
| | CCND1, CDK1, CDK6, CHEK1, E2F1, FANCD2, FANCE, FANCG, H2AFX, KRAS, MSH2, POLR2D, RAD51, RFC2, RFC3, TUBG1 |
| GADD45 信号转导 | BRCA1, CCNB1, CCND1, CCNE2, CDK1, CDK2, PCNA |
| 真核生物中的错配修复 | EXO1, FEN1, MSH2, PCNA, RFC2, RFC3 |
| 癌症的分子机制 | ADCY9, APH1B, ARHGEF12, ARHGEF5, BRCA1, CASP9, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, CDK6, CDKN2C, CHEK1, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, FANCD2, KRAS, LEF1, MAPK8, MAX, MDM2, PAK4, PTK2, RAC2, RBL1, SOS2, TCF4, TFDP1 |
| DNA 损伤诱导的 14-3-3σ 信号转导 | BRCA1, CCNB1, CCNE2, CDK1, CDK2, RAD17 |
| 胶质瘤信号转导 | CCND1, CDK6, CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, IDH2, KRAS, MDM2, PDGFRB, RBL1, SOS2, TFDP1 |
| 同源重组修复 DNA 双链断裂 | BRCA1, BRCA2, LIG1, POLA1, RAD51 |
| 微管不稳定蛋白 1 对乳腺癌的调节 | ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, CCNE2, CDK1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, PPP2R2B, SOS2, STMN1, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 慢性髓系白血病信号转导 | CCND1, CDK6, CRKL, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, MDM2, RBL1, SOS2, TFDP1 |

[0479]

| | |
|---|---|
| 前列腺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CCNE2, CDK2, E2F1, KRAS, LEF1, MDM2, PDPK1, SOS2, TFDP1 |
| dTMP 从头生物合成 | DHFR, SHMT2, TYMS |
| BER 途径 | FEN1, LIG1, PCNA, POLE |
| 鸟嘌呤和鸟苷补救 I | HPRT1, PNP |
| 上皮粘附连接的重塑 | ARPC2, ARPC5, RAB5B, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| Oct4 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | BRCA1, CCNF, IGF2BP1, NR2F6, NR6A1, SPP1 |
| 醋酸盐转化为乙酰辅酶 A | ACSS2, ACSS3 |
| 苯丙氨酸降解 I（需氧） | PCBD1, QDPR |
| 钙蛋白酶对细胞机制的调节 | CCNA2, CCND1, CDK1, CDK2, CDK6, KRAS, PTK2 |
| 胆酸生物合成，中性途径 | AKR1C1/AKR1C2, BAAT, SCP2 |
| 乳腺癌中的 HER-2 信号转导 | CASP9, CCND1, CCNE2, CDK6, ITGB8, KRAS, MDM2, SOS2 |
| 卵巢癌信号转导 | BRCA1, BRCA2, CCND1, E2F1, KRAS, LEF1, MSH2, RAD51, RPS6KB2, TCF4, TFDP1 |
| 叶酸聚谷氨酸化 | MTHFD1, SHMT2 |
| 腺嘌呤和腺苷补救 III | HPRT1, PNP |
| 颗粒酶 B 信号转导 | CASP9, LMNB1, LMNB2 |
| 上皮粘附连接信号转导 | ARPC2, ARPC5, KRAS, LEF1, TCF4, TGFBR3, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 生殖细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PDPK1, PTK2, RAC2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 氧化性乙醇降解 III | ACSS2, ACSS3, ALDH9A1 |

[0480]

| | |
|---|---|
| 鞘磷脂代谢 | SGMS1, SMPD1 |
| 甲状腺癌信号转导 | CCND1, CXCL12, KRAS, LEF1, TCF4 |
| 硫钼辅因子生物合成 | MOCOS |
| 黄嘌呤和黄嘌呤核苷补救 | PNP |
| 叶酸转化 I | MTHFD1, SHMT2 |
| 聚胺在结肠癌中的调节作用 | KRAS, MAX, TCF4 |
| 促进脊椎动物心脏发生的因子 | CCNE2, CDC6, CDK2, DKK1, LEF1, TCF4, TGFBR3 |
| 乙醇降解 IV | ACSS2, ACSS3, ALDH9A1 |
| 甘氨酸甜菜碱降解 | BHMT, SHMT2 |
| JAK 家族激酶在 IL-6 型细胞因子信号转导中的作用 | IL6R, MAPK8, OSMR |
| TOB 在 T 细胞信号转导中的抗增殖作用 | CCNA2, CCNE2, CDK2 |
| 鸟苷核苷酸降解 III | NT5E, PNP |
| 腺嘌呤和腺苷补救 I | PNP |
| 甘氨酸生物合成 I | SHMT2 |
| L-半胱氨酸降解 III | MPST |
| 硬脂酸生物合成 I（动物） | ACOT11, ACOT8, DHCR24, ELOVL2 |
| 酰基辅酶 A 水解 | ACOT11, ACOT8 |
| 胆固醇生物合成 I | DHCR24, LBR |
| 胆固醇生物合成 II (通过 24,25 二氢羊毛甾醇) | DHCR24, LBR |
| 胆固醇生物合成 III (通过链甾醇) | DHCR24, LBR |
| 尿酸盐生物合成/肌苷 5'-磷酸降解 | NT5E, PNP |
| Myc 介导的凋亡信号转导 | CASP9, KRAS, MAPK8, SOS2, YWHAZ |
| 14-3-3-介导的信号转导 | KRAS, MAPK8, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1, YWHAZ |
| 雄激素生物合成 | HSD17B3, SRD5A2 |

[0481]

| | |
|---|---|
| 音猬因子信号转导 | CCNB1, CDK1, DYRK1B |
| 腺苷核苷酸降解 II | NT5E, PNP |
| 乙醇降解 II | ACSS2, ACSS3, ALDH9A1 |
| 5-氨基咪唑核糖核苷酸生物合成 I | PPAT |
| 左旋肉碱生物合成 | ALDH9A1 |
| 甲硫氨酸补救 II（哺乳动物） | BHMT |
| 甲基乙二醛降解 I | GLO1 |
| N-乙酰葡糖胺降解 I | GNPDA1 |
| 硫代硫酸盐歧化 III（硫氢酸酶） | MPST |
| 酪氨酸生物合成 IV | PCBD1 |
| 帕金森信号转导 | CASP9, MAPK8 |
| DNA 甲基化和转录抑制信号转导 | DNMT1, HIST4H4, MTA2 |
| 睾丸支持细胞-睾丸支持细胞连接信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, PRKG2, TGFBR3, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 鞘氨醇-1-磷酸信号转导 | ADCY9, CASP2, CASP9, PDGFRB, PTK2, RAC2, SMPD1 |
| 膀胱癌信号转导 | CCND1, E2F1, FGF19, KRAS, MDM2, TFDP1 |
| UVA 诱导的 MAPK 信号转导 | CASP9, KRAS, MAPK8, PARP14, RPS6KB2, SMPD1 |
| 1D-myo-肌醇六磷酸生物合成 II（哺乳动物） | INPPL1, ITPKA |
| D-myo-肌醇（1,3,4）-三磷酸生物合成 | INPPL1, ITPKA |
| 嘌呤核苷酸降解 II（需氧） | NT5E, PNP |
| 多巴胺受体信号转导 | ADCY9, PCBD1, PPP2R2B, PRL, QDPR |
| 砷酸盐解毒 I（谷氧还蛋白） | PNP |
| 谷胱甘肽氧化还原反应 II | GSR |
| N-乙酰葡糖胺降解 II | GNPDA1 |
| PRPP 生物合成 I | PRPS2 |

| | |
|---|---|
| 颗粒酶 A 信号转导 | HIST1H1E, HMGB2 |
| 吞噬体成熟 | CTSK, NSF, RAB5B, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 神经元中的脑信号蛋白信号转导 | ARHGEF12, PAK4, PTK2, RAC2 |
| 从 5,10-甲基四氢叶酸中回收四氢叶酸 | MTHFD1 |
| PCP 途径 | CTHRC1, JUND, LGR4, MAPK8 |
| 内质网应激途径 | CASP9, MAPK8 |
| TR/RXR 活化 | AKR1C1/AKR1C2, MDM2, NRGN, PFKP, TBL1XR1 |
| tRNA 剪接 | PDE3A, PDE4D, PLD6 |
| 抑瘤素 M 信号转导 | KRAS, OSMR, PLAU |
| 血清素受体信号转导 | ADCY9, PCBD1, QDPR |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸代谢的超级途径 | INPPL1, ITPKA |
| 甘氨酸裂解复合物 | OCA2 |
| 酵母甾醇生物合成 | LBR |
| IL-22 信号转导 | IL22RA1, MAPK8 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸生物合成 | PIP4K2A, PIP4K2C |
| 嘌呤核糖核苷降解为核糖-1-磷酸 | PNP |
| 丝氨酸和甘氨酸生物合成的超级途径 I | SHMT2 |
| 爱帕琳肽肝信号转导途径 | MAPK8, PDGFRB |
| NAD 补救途径 II | NT5E, PXYLP1 |
| GABA 受体信号转导 | ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, KCNH2, NSF |
| FAK 信号转导 | KRAS, PAK4, PDPK1, PTK2, SOS2 |
| 组氨酸降解 III | MTHFD1 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸的补救途径 | TK1 |
| 胆固醇生物合成超级途径 | DHCR24, LBR |
| 轴突导向信号转导 | ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CRKL, CXCL12, CXCR4, EFNA4, KRAS, |

[0482]

[0483]

| | |
|---|---|
| | PAK4, PLXNA3, PLXNC1, PTK2, RAC2, SEMA4B, SOS2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| 心血管系统中的缺氧信号转导 | MDM2, UBE2C, UBE2L6, UBE2T |
| 间隙连接信号转导 | ADCY9, KRAS, PRKG2, SOS2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1 |
| UVC 诱导的 MAPK 信号转导 | KRAS, MAPK8, SMPD1 |
| 亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| UDP-N-乙酰-D-半乳糖胺生物合成 II | GNPDA1 |
| 淋巴细胞中的 CD27 信号转导 | CASP9, MAP3K3, MAPK8 |
| P14/p19ARF 在肿瘤抑制中的作用 | E2F1, MDM2 |
| 糖酵解 I | PFKP |
| CD1 的脂抗原递呈 | AP2M1 |
| 神经元中的颤蛋白信号转导 | ARHGEF12, ARHGEF5, CRKL, MAPK8 |
| 胃细胞中的 IL-17A 信号转导 | MAPK8 |
| 色氨酸降解 X（哺乳动物，通过色胺） | ALDH9A1 |
| 胚胎干细胞分化为心脏谱系 | SP4 |
| EGF 信号转导 | MAPK8, SOS2 |
| 西地那非（伟哥）的细胞效应 | ADCY9, KCNH2, MYLK, PDE3A, PDE4D, PRKG2 |
| 谷胱甘肽氧化还原反应 I | GSR |
| TCA 循环 II（真核生物） | IDH3A |
| 肝自然杀伤细胞的杀瘤作用 | CASP9 |
| BMP 信号转导途径 | FST, KRAS, MAPK8 |
| 淋巴毒素 β 受体信号转导 | CASP9, PDPK1 |
| 胚胎干细胞的转录调控网络 | HIST4H4, PAX6 |
| HIF1α 信号转导 | KRAS, MAPK8, MDM2, SLC2A14 |
| 造血祖细胞中的 FLT3 信号转导 | KRAS, PDPK1, SOS2 |

[0484]

| | |
|---|---|
| PEDF 信号转导 | ARHGAP22, KRAS, TCF4 |
| 嘌呤核苷酸从头生物合成 II | PPAT |
| 磷脂酰甘油生物合成 II（非质体） | AGPAT1 |
| JAK/Stat 信号转导 | KRAS, SOCS2, SOS2 |
| JAK2 在激素样细胞因子信号转导中的作用 | PRL, SOCS2 |
| 腐胺降解 III | ALDH9A1 |
| 病毒通过内吞途径进入 | AP2M1, ITGB8, KRAS, RAC2 |
| 雌激素受体信号转导 | KRAS, MED21, NR0B2, POLR2D, SOS2 |
| RNA 聚合酶 I 复合物的组装 | POLR1E |
| 前体 mRNA 的切割和聚腺苷酸化 | NUDT21 |
| 凝血系统 | PLAU, PLAUR |
| 网格蛋白介导的内吞信号转导 | AP2M1, ARPC2, ARPC5, FGF19, ITGB8, MDM2, RAB5B |
| 维生素 C 的抗氧化作用 | MAPK8, PLD6, SLC23A2, SLC2A14 |
| IL-4 信号转导 | INPPL1, KRAS, RPS6KB2, SOS2 |
| CDP-二酰基甘油生物合成 I | AGPAT1 |
| 脂肪酸 α-氧化 | ALDH9A1 |
| 视觉循环 | RDH5 |
| T 细胞受体信号转导 | KRAS, MAPK8, PAG1, SOS2 |
| HIV1 诱导细胞凋亡 | CASP9, CXCR4, MAPK8 |
| 干扰素信号转导 | IFIT3, PSMB8 |
| 促红细胞生成素信号转导 | KRAS, PDPK1, SOS2 |
| GDNF 家族配体-受体的相互作用 | KRAS, MAPK8, SOS2 |
| 肝配蛋白 A 信号转导 | EFNA4, PTK2 |
| 上皮-间质转化途径的调控 | APH1B, ETS1, FGF19, KRAS, LEF1, PDGFRB, SOS2, TCF4 |
| B 淋巴细胞中的 FcγRIIB 信号转导 | KRAS, MAPK8, PDPK1 |
| IL-2 信号转导 | KRAS, MAPK8, SOS2 |
| RNA 聚合酶 III 复合物的组装 | GTF3C5 |
| NAD 磷酸化和去磷酸化 | PXYLP1 |

[0485]

| | |
|---|---|
| 补体系统 | C1QBP, MBL2 |
| 雌激素依赖性乳腺癌信号转导 | CCND1, HSD17B3, KRAS |
| 神经酰胺信号转导 | KRAS, MAPK8, PPP2R2B, SMPD1 |
| 蛋白质泛素化途径 | BRCA1, CDC20, DNAJB5, MDM2, PSMB8, UBE2C, UBE2L6, UBE2T, USP1, USP39 |
| G 蛋白偶联受体信号转导 | ADCY9, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDPK1, PLD6, RGS10, RGS16, RGS2, SOS2 |
| FAT10 信号转导途径 | SQSTM1 |
| 甲基乙二醛降解 III | AKR1C1/AKR1C2 |
| 缬氨酸降解 I | BCAT2 |
| 异亮氨酸降解 I | BCAT2 |
| PI3K/AKT 信号转导在流感发病机制中的作用 | CASP9, CRKL, ZNF346 |
| 二十二碳六烯酸（DHA）信号转导 | CASP9, PDPK1 |
| tRNA 带电 | FARSA, LARS2 |
| Wnt/β-连环蛋白信号转导 | CCND1, DKK1, LEF1, MDM2, PPP2R2B, TCF4, TGFBR3 |
| D-myo-肌醇（1,4,5）-三磷酸降解 | INPPL1 |
| 硫酸皮肤素降解（后生动物） | IDS |
| 组胺降解 | ALDH9A1 |
| RAN 信号转导 | RCC1 |
| 天然杀伤细胞信号转导 | INPPL1, KRAS, PAK4, RAC2, SOS2 |
| 胆碱生物合成 III | PLD6 |
| IL-15 产生 | MST1R, PDGFRB, PTK2, ROR1, TWF1 |
| 病毒离开宿主细胞的机制 | LMNB1, LMNB2 |
| 三酰基甘油生物合成 | AGPAT1, ELOVL2 |
| 维生素 C 转运 | SLC23A2 |
| T 淋巴细胞中的 4-1BB 信号转导 | MAPK8 |

[0486]

| | |
|---|---|
| 胞浆模式识别受体活化 IRF | MAPK8 |
| 脂肪生成途径 | EZH2, TBL1XR1 |
| 无粒白细胞粘附和渗出 | CXCL12, CXCR4, PODXL |
| 类风湿性关节炎中改变的 T 细胞和 B 细胞信号转导 | SPP1 |
| 淀粉样蛋白加工 | APH1B |
| 肌萎缩侧索硬化信号转导 | CASP9, NEFH, RAB5B |
| 雄激素信号转导 | CCND1, POLR2D |
| 抗原递呈途径 | PSMB8 |
| 生长抑素受体 2 的抗增殖作用 | KRAS |
| 爱帕琳肽脂肪细胞信号转导途径 | ADCY9, MAPK8 |
| 爱帕琳肽心肌细胞信号转导途径 | MAPK8, MYLK |
| 爱帕琳肽胰脏信号转导途径 | MAPK8 |
| April 介导的信号转导 | MAPK8 |
| RNA 聚合酶 II 复合物的装配 | POLR2D |
| 动脉粥样硬化信号转导 | CXCL12, CXCR4 |
| 自噬 | CTSK, SQSTM1 |
| B 细胞活化因子信号转导 | MAPK8 |
| BAG2 信号转导途径 | MDM2 |
| 基底细胞癌信号转导 | LEF1, TCF4 |
| 嗜酸性粒细胞中的 CCR3 信号转导 | KRAS, MYLK, PAK4 |
| 巨噬细胞中的 CCR5 信号转导 | MAPK8 |
| CD40 信号转导 | MAPK8 |
| CNTF 信号转导 | KRAS, RPS6KB2 |
| 神经元中的 CREB 信号转导 | ADCY9, KRAS, POLR2D, SOS2 |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞中的 CTLA4 信号转导 | AP2M1, PPP2R2B |
| 钙信号转导 | CHRNA5, RCAN3 |
| 钙诱导的 T 淋巴细胞凋亡 | ORAI1 |
| 通过药物外排产生的癌症耐药性 | KRAS, MDM2 |
| 小窝介导的内吞信号转导 | ITGB8, RAB5B |

| | |
|---|---|
| 促肾上腺皮质激素释放激素信号转导 | ADCY9, ARPC5, JUND |
| 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的靶细胞凋亡 | CASP9 |
| 树突细胞成熟 | MAPK8 |
| 硫酸皮肤素生物合成 | CHST14 |
| 硫酸皮肤素生物合成 (后期) | CHST14 |
| 多巴胺降解 | ALDH9A1 |
| 多巴胺-DARPP32 反馈在 cAMP 信号转导中的作用 | ADCY9, PPP2R2B, PRKG2 |
| 内源性大麻素神经元突触途径 | ADCY9, MAPK8 |
| 雌激素生物合成 | HSD17B3 |
| FXR/RXR 活化 | BAAT, FGF19, MAPK8, NR0B2 |
| 脂肪酸 β-氧化 I | SCP2 |
| Gβγ 信号转导 | KRAS, PDPK1, SOS2 |
| GP6 信号转导途径 | LAMC1, PDPK1, PTK2 |
| [0487] 以 L 细胞为例，肠内分泌信号转导的 GPCR 介导的整合 | ADCY9 |
| GPCR 介导的肠内分泌细胞营养感应 | ADCY9 |
| 糖皮质激素受体信号转导 | HMGB1, KRAS, KRT23, MAPK8, PBX1, PLAU, POLR2D, PRL, SOS2 |
| 粒细胞粘附和渗出 | CXCL12, CXCR4 |
| 味觉途径 | ADCY9, ASIC3, PDE3A, PDE4D, PLD6 |
| Gai 信号转导 | ADCY9, KRAS, RGS10, SOS2 |
| Gαq 信号转导 | PLD6, RAC2, RGS16, RGS2 |
| Gαs 信号转导 | ADCY9, RGS2 |
| HIPPO 信号转导 | PPP2R2B, YWHAZ |
| HMGB1 信号转导 | HMGB1, KRAS, MAPK8, RAC2 |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 | PNPLA7 |
| 硫酸乙酰肝素生物合成 (后期) | PNPLA7 |
| 肝胆汁淤积症 | ADCY9, FGF19, MAPK8, NR0B2 |

[0488]

| | |
|---|---|
| 肝纤维化/肝星状细胞活化 | IL6R, PDGFRB |
| 人胚胎干细胞多能性 | LEF1, PDGFRB, PDPK1, TCF4 |
| IL-1 信号转导 | ADCY9, MAPK8 |
| IL-10 信号转导 | MAPK8 |
| 巨噬细胞中的 IL-12 信号转导和产生 | MAPK8, MST1R |
| IL-15 信号转导 | KRAS, PTK2 |
| IL-17 信号转导 | KRAS, MAPK8 |
| 气道细胞中的 IL-17A 信号转导 | MAPK8 |
| IL-3 信号转导 | CRKL, KRAS |
| IL-9 信号转导 | SOCS2 |
| TSP1 对血管生成的抑制 | MAPK8 |
| 基质金属蛋白酶抑制 | TIMP4 |
| 铁稳态信号转导途径 | ABCB10, IL6R, PDGFRB |
| LPS 刺激的 MAPK 信号转导 | KRAS, MAPK8 |
| LPS/IL-1 介导的 RXR 功能抑制 | ALDH9A1, MAPK8, NR0B2 |
| 肥胖中的瘦素信号转导 | ADCY9, PDE3A |
| MIF 对先天免疫的调节 | MAPK8 |
| MSP-RON 信号转导途径 | MST1R |
| 大胞饮信号转导 | ITGB8, KRAS |
| 线粒体功能障碍 | APH1B, ATP5PB, CASP9, GSR, MAPK8 |
| 病毒活化 NF-κB | KRAS |
| 神经轴突导向因子信号转导 | RAC2 |
| 背角神经元的神经病理性疼痛信号转导 | KCNH2 |
| THOP1 在阿尔茨海默病中的神经保护作用 | TPP1 |
| 心血管系统中的一氧化氮信号转导 | PRKG2 |
| 去甲肾上腺素和肾上腺素降解 | ALDH9A1 |
| Notch 信号转导 | APH1B |
| 核苷酸切除修复途径 | POLR2D |
| T 淋巴细胞中的 Nur77 信号转导 | CASP9, MAP3K3 |

[0489]

| | |
|---|---|
| OX40 信号转导途径 | MAPK8 |
| 氧化性磷酸化 | ATP5PB |
| P2Y 嘌呤能受体信号转导途径 | ADCY9, KRAS |
| PD-1，PD-L1 癌症免疫治疗途径 | CDK2, PDCD4 |
| PFKFB4 信号转导途径 | HK2 |
| B 淋巴细胞中的 PI3K 信号转导 | ATF3, KRAS, PDPK1 |
| PXR/RXR 活化 | NR0B2 |
| 吞噬体形成 | MBL2, RAC2 |
| 磷脂酶 | PLD6 |
| 原发性免疫缺陷信号转导 | UNG |
| 巨噬细胞中一氧化氮和活性氧物质的产生 | MAP3K3, MAPK8, PPP2R2B, RAC2 |
| 破骨细胞中的 RANK 信号转导 | MAP3K3, MAPK8 |
| RAR 活化 | ADCY9, MAPK8, NR2F6, PDPK1, PNRC1, RDH5 |
| 活化和无应变 T 淋巴细胞中的 IL-2 表达的调节 | KRAS, MAPK8, SOS2 |
| 松弛素信号转导 | ADCY9, PDE3A, PDE4D, PLD6 |
| 视黄酸生物合成 I | RDH5 |
| 维甲酸介导的凋亡信号转导 | CASP9, PARP14 |
| IL-17A 在关节炎中的作用 | MAPK8 |
| JAK1 和 JAK3 在 γc 细胞因子信号转导中的作用 | KRAS |
| MAPK 信号转导在流感发病机制中的作用 | KRAS, MAPK8 |
| 巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在类风湿关节炎中的作用 | CCND1, CXCL12, DKK1, IL6R, KRAS, LEF1, TCF4 |
| NANOG 在哺乳动物胚胎干细胞多能性中的作用 | KRAS, SOS2 |
| NFAT 在免疫反应调节中的作用 | KRAS, ORAI1, RCAN3, SOS2 |
| 成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞在类风湿关节炎中的作用 | CASP9, CTSK, DKK1, LEF1, MAPK8, SPP1, TCF4 |

[0490]

| | |
|---|---|
| PKR 在干扰素诱导和抗病毒反应中的作用 | CASP9 |
| 模式识别受体在细菌和病毒识别中的作用 | MAPK8, MBL2, OAS3 |
| 组织因子在癌症中的作用 | KRAS, PLAUR |
| Wnt/GSK-3β 信号转导在流感发病中的作用 | LEF1, TCF4 |
| 血清素降解 | ALDH9A1 |
| 甲硫氨酸降解的超级途径 | BHMT |
| 突触长期功能低下 | KRAS, PPP2R2B, PRKG2 |
| 突触长期增强 | KRAS |
| T 细胞信号转导途径中的系统性红斑狼疮 | CASP2, CASP9, DNMT1, KRAS, ORAI1, PPP2R2B, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2 |
| 系统性红斑狼疮信号转导 | IL6R, KRAS, LSM14B, SOS2 |
| T 细胞耗竭信号转导途径 | IL6R, KRAS, MAPK8, PPP2R2B, TGFBR3 |
| 辅助性 T 细胞分化 | IL6R |
| TGF-β 信号转导 | KRAS, MAPK8, SOS2 |
| TNFR2 信号转导 | MAPK8 |
| TWEAK 信号转导 | CASP9 |
| Th1 途径 | APH1B, IL6R |
| Th1 和 Th2 活化途径 | APH1B, CXCR4, IL6R, PTGDR2, TGFBR3 |
| Th17 活化途径 | IL6R |
| Th2 途径 | APH1B, CXCR4, PTGDR2, TGFBR3 |
| 促血小板生成素信号转导 | KRAS |
| 紧密连接信号转导 | MYLK, NSF, NUDT21, PPP2R2B, STX4 |
| Toll 样受体信号转导 | MAPK8 |
| 三酰基甘油降解 | PNPLA7 |
| I 型糖尿病信号转导 | CASP9, MAPK8, SOCS2 |

[0491]

| | |
|---|---|
| II 型糖尿病信号转导 | MAPK8, PDPK1, SMPD1, SOCS2 |
| UVB 诱导的 MAPK 信号转导 | MAPK8 |
| 未折叠蛋白反应 | MAPK8 |
| VDR/RXR 活化 | SPP1 |
| VEGF 家族配体-受体相互作用 | KRAS, SOS2 |
| VEGF 信号转导 | KRAS, PTK2, SOS2 |
| Wnt/Ca+途径 | ROR1 |
| 异种生物素代谢信号转导 | ALDH9A1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PPP2R2B |
| 中性粒细胞中的 fMLP 信号转导 | ARPC2, ARPC5, KRAS |
| 辅助性 T 细胞中的 iCOS-iCOSL 信号转导 | PDPK1 |
| p38 MAPK 信号转导 | MAX, RPS6KB2 |
| α-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, KRAS |

[0492] 表20-HUH7肝癌下调途径和相关基因

[0493]

| 途径名称 | 基因 |
|---|---|
| 雌激素介导的 S 期进入 | CCNA2, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, RBL1, TFDP1 |
| BRCA1 在 DNA 损伤反应中的作用 | BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK1, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, FANCD2, FANCE, FANCG, MDC1, MSH2, PLK1, RAD51, RBL1, RFC2, RFC3 |
| ATM 信号转导 | BLM, BRCA1, CBX1, CCNB1, CDC25A, CDK1, CDK2, CHEK1, FANCD2, H2AFX, HP1BP3, MAPK8, MDC1, MDM2, PPP2R2B, RAD17, RAD51, RNF168 |
| 细胞周期蛋白与细胞周期调控 | CCNA2, CCNB1, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, CDK6, |

[0494]

| | |
|---|---|
| | CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, PPP2R2B, TFDP1 |
| NER 途径 | CHAF1A, CHAF1B, COPS3, DNA2, HIST4H4, LIG1, PCNA, POLA1, POLA2, POLE, POLE3, POLR2D, PRIM1, RFC2, RFC3, TOP2A |
| Polo 样激酶的有丝分裂作用 | CCNB1, CDC20, CDC25A, CDK1, ESPL1, FBXO5, KIF11, KIF23, PKMYT1, PLK1, PLK4, PPP2R2B |
| BTG 家族蛋白对细胞周期的调控 | BTG2, CCND1, CCNE2, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, PPP2R2B |
| 胰脏腺癌信号转导 | BRCA2, CASP9, CCND1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, MAPK8, MDM2, PLD6, RAD51, TFDP1 |
| 芳香烃受体信号转导 | ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CCNE2, CDK2, CDK6, CHEK1, DHFR, E2F1, MAPK8, MCM7, MDM2, NR0B2, POLA1, RBL1, TFDP1 |
| 小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CCNE2, CDK2, CDK6, E2F1, MAX, PTK2, TFDP1 |
| 神经肌肉连接处的集聚蛋白相互作用 | GABPA, KRAS, LAMC1, MAPK8, NRG3, NRG4, PAK4, PTK2, RAC2 |
| 神经调节蛋白信号转导 | CRKL, ERBIN, GRB7, KRAS, NRG3, NRG4, PDPK1, RPS6KB2, SOS2, TMEFF2 |
| p53 信号转导 | BRCA1, CCND1, CDK2, CHEK1, E2F1, MAPK8, MDM2, PCNA, TP53INP1, TRIM29 |
| 非小细胞肺癌信号转导 | CASP9, CCND1, CDK6, E2F1, KRAS, PDPK1, SOS2, TFDP1 |

[0495]

| | |
|---|---|
| 多形性胶质母细胞瘤信号转导 | CCND1, CDK2, CDK6, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, LEF1, MDM2, PDGFRB, RAC2, SOS2 |
| 嘧啶脱氧核糖核苷酸从头生物合成 | DUT, RRM1, RRM2, TYMS |
| IGF-1 信号转导 | CASP9, KRAS, MAPK8, PDPK1, PTK2, RPS6KB2, SOCS2, SOS2, YWHAZ |
| HGF 信号转导 | CCND1, CDK2, CRKL, ETS1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PTK2, SOS2 |
| Rac 信号转导 | ABI2, ARPC2, ARPC5, IQGAP3, KRAS, MAPK8, PAK4, PIP4K2C, PTK2 |
| PI3K/AKT 信号转导 | CCND1, INPPL1, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PPP2R2B, RPS6KB2, SOS2, YWHAZ |
| 整合素信号转导 | ARF3, ARPC2, ARPC5, CRKL, GRB7, ITGB8, KRAS, MAPK8, MYLK, MYLK2, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2 |
| 子宫内膜癌信号转导 | CASP9, CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, SOS2 |
| IL-7 信号转导途径 | CCND1, CDC25A, CDK2, MCL1, PDPK1, PTK2, SOS2 |
| FAT10 癌信号转导途径 | CXCR4, MAD2L1, PCNA, TCF4, TGFBR3 |
| 肌动蛋白细胞骨架信号转导 | ABI2, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CRKL, FGF19, IQGAP3, KRAS, MYLK, MYLK2, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2 |
| 吡哆醛 5'-磷酸补救途径 | CDK1, CDK2, CDK6, FAM20B, MAPK8, PLK1 |
| ErbB2-ErbB3 信号转导 | CCND1, KRAS, NRG3, NRG4, |

[0496]

| | |
|---|---|
| | PDPK1, SOS2 |
| RhoA 信号转导 | ANLN, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, LPAR3, MYLK, MYLK2, PIP4K2C, PTK2 |
| ErbB4 信号转导 | APH1B, KRAS, NRG3, NRG4, PDPK1, SOS2 |
| 急性髓系白血病信号转导 | CCND1, IDH2, KRAS, LEF1, RPS6KB2, SOS2, TCF4 |
| STAT3 途径 | CDC25A, IL17RD, IL22RA1, IL6R, KRAS, MAPK8, PDGFRB, SOCS2, TGFBR3 |
| D-myo-肌醇-5-磷酸代谢 | CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PIP4K2A, PIP4K2C, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| 肌醇磷酯化合物的超级途径 | CDC25A, DUSP8, HACD2, INPPL1, ITPKA, MTMR9, NUDT15, PIP4K2A, PIP4K2C, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| 胶质瘤侵袭信号转导 | KRAS, PLAU, PLAUR, PTK2, RAC2, TIMP4 |
| ErbB 信号转导 | KRAS, MAPK8, NRG3, NRG4, PAK4, PDPK1, SOS2 |
| 肝配蛋白受体信号转导 | ARPC2, ARPC5, CRKL, CXCL12, CXCR4, EFNA4, KRAS, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2 |
| PAK 信号转导 | KRAS, MAPK8, MYLK, PAK4, PDGFRB, PTK2, SOS2 |
| 胰岛素受体信号转导 | ASIC3, CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, RPS6KB2, SOS2, STX4 |
| 凋亡信号转导 | CASP2, CASP9, CDK1, GAS2, KRAS, MAPK8, MCL1 |
| 嘧啶核糖核苷酸相互转化 | BLM, NUDT15, RAD54L, RECQL4 |

[0497]

| | |
|---|---|
| B 细胞受体信号转导 | ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAG1, PDPK1, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2 |
| 嘧啶核糖核苷酸从头生物合成 | BLM, NUDT15, RAD54L, RECQL4 |
| SAPK/JNK 信号转导 | CRKL, DUSP8, KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2, SOS2 |
| 端粒酶信号转导 | E2F1, ETS1, KRAS, PDPK1, PPP2R2B, SOS2, TPP1 |
| PDGF 信号转导 | CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, SOS2 |
| 3-磷酸肌醇降解 | CDC25A, DUSP8, HACD2, INPPL1, MTMR9, NUDT15, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| TNFR1 信号转导 | CASP2, CASP9, MAPK8, PAK4 |
| 死亡受体信号转导 | CASP2, CASP9, GAS2, MAPK8, PARP14, TNFRSF21 |
| SPINK1 一般癌症途径 | IL6R, KRAS, MT1F, MT1M, MT1X |
| 黑色素瘤信号转导 | CCND1, E2F1, KRAS, MDM2 |
| ARP-WASP 复合物对肌动蛋白的核化作用 | ARPC2, ARPC5, KRAS, RAC2, SOS2 |
| NGF 信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDPK1, RPS6KB2, SMPD1, SOS2 |
| Rho 对基于肌动蛋白的运动的调节 | ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, RAC2 |
| 内源性大麻素发育神经元途径 | ADCY9, BRCA1, CCND1, KRAS, MAPK8, PAX6, RAC2 |
| D-myo-肌醇（1,4,5,6）-四磷酸生物合成 | CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| D-myo-肌醇（3,4,5,6）-四磷酸生物合成 | CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| 嘧啶核糖核苷酸的补救途径 | CDK1, CDK2, CDK6, FAM20B, MAPK8, PLK1 |

[0498]

| | |
|---|---|
| 血管生成素信号转导 | CASP9, GRB7, KRAS, PAK4, PTK2 |
| 3-磷酸肌醇生物合成 | CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PIP4K2C, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1 |
| CXCR4 信号转导 | ADCY9, CXCL12, CXCR4, ELMO2, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, RAC2 |
| ERK/MAPK 信号转导 | CRKL, ETS1, KRAS, MYCN, PAK4, PPP2R2B, PTK2, RAC2, SOS2, YWHAZ |
| 趋化因子信号转导 | CXCL12, CXCR4, KRAS, MAPK8, PTK2 |
| 肾上腺髓质素信号转导途径 | ADCY9, KCNH2, KRAS, MAPK8, MAX, MYLK, MYLK2, PRKG2, PTK2, SOS2 |
| 催乳素信号转导 | KRAS, PDPK1, PRL, SOCS2, SOS2 |
| 急性期反应信号转导 | IL6R, KRAS, MAPK8, MBL2, OSMR, PDPK1, SOCS2, SOS2, TCF4 |
| 结直肠癌转移信号转导 | ADCY9, CASP9, CCND1, GRK3, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, MSH2, RAC2, SOS2, TCF4 |
| 桩蛋白信号转导 | ITGB8, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2 |
| FcεRI 信号转导 | INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, RAC2, SOS2 |
| 巨噬细胞和单核细胞中 Fcγ 受体介导的吞噬作用 | ARPC2, ARPC5, PLD6, RAC2, RPS6KB2 |
| Rho 家族 GTP 酶信号转导 | ARHGEF12, ARHGEF5, ARPC2, ARPC5, MAPK8, MYLK, PAK4, PIP4K2C, PTK2, RAC2, STMN1 |
| GM-CSF 信号转导 | CCND1, ETS1, KRAS, SOS2 |
| 肾素-血管紧张素信号转导 | ADCY9, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2 |

[0499]

| | |
|---|---|
| ERK5 信号转导 | KRAS, MAP3K3, RPS6KB2, YWHAZ |
| 肝配蛋白 B 信号转导 | CXCL12, CXCR4, PTK2, RAC2 |
| 生长激素信号转导 | PDPK1, PRL, RPS6KB2, SOCS2 |
| 神经营养素/TRK 信号转导 | KRAS, MAPK8, PDPK1, SOS2 |
| 突触发生信号转导途径 | ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CADM1, CRKL, EFNA4, KRAS, NSF, RAB5B, RPS6KB2, SOS2, THBS3 |
| 肾细胞癌信号转导 | ETS1, KRAS, PAK4, SOS2 |
| mTOR 信号转导 | EIF4B, KRAS, PDPK1, PLD6, PPP2R2B, RAC2, RPS17, RPS21, RPS6KB2 |
| 去乙酰化酶信号转导途径 | ACSS2, ATP5PB, E2F1, GABPA, HIST1H1E, IDH2, MYCN, POLR1E, TOMM20, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A |
| CDK5 信号转导 | ADCY9, KRAS, LAMC1, MAPK8, PPP2R2B |
| 白细胞外渗信号转导 | CRKL, CXCL12, CXCR4, MAPK8, PTK2, RAC2, TIMP4 |
| Cdc42 信号转导 | ARPC2, ARPC5, IQGAP3, MAPK8, MYLK, PAK4 |
| FGF 信号转导 | CRKL, FGF19, MAPK8, SOS2 |
| ILK 信号转导 | CCND1, ITGB8, LEF1, MAPK8, PDPK1, PPP2R2B, PTK2, RAC2 |
| 阿片样物质信号转导途径 | ADCY9, AP2M1, GRK3, KRAS, RAC2, RGS10, RGS16, RPS6KB2, SOS2 |
| NRF2 介导的氧化应激反应 | DNAJB5, GSR, HERPUD1, JUND, KRAS, MAPK8, SQSTM1 |
| 心脏 β-肾上腺素能信号转导 | ADCY9, GRK3, PDE3A, PDE4D, PLD6, PPP2R2B |

[0500]

| | |
|---|---|
| 小鼠胚胎干细胞多能性 | KRAS, LEF1, SOS2, TCF4 |
| eNOS 信号转导 | ADCY9, CASP9, CCNA2, CHRNA5, LPAR3, PDPK1 |
| 上皮细胞中的醛固酮信号转导 | ASIC3, DNAJB5, KRAS, PDPK1, PIP4K2C, SOS2 |
| p70S6K 信号转导 | KRAS, PDPK1, PPP2R2B, SOS2, YWHAZ |
| EIF4 和 p70S6K 信号转导的调节 | KRAS, PDPK1, PPP2R2B, RPS17, RPS21, SOS2 |
| EIF2 信号转导 | ATF3, CCND1, KRAS, MYCN, PDPK1, RPL27A, RPS17, RPS21, SOS2 |
| GNRH 信号转导 | ADCY9, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2 |
| 胆囊收缩素/胃泌素介导的信号转导 | KRAS, MAPK8, PTK2, RAC2, SOS2 |
| IL-6 信号转导 | IL6R, KRAS, MAPK8, MCL1, SOS2 |
| 凝血酶信号转导 | ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, KRAS, MYLK, PDPK1, PTK2, RAC2 |
| 蛋白激酶 A 信号转导 | ADCY9, CDC25A, DUSP8, HIST1H1E, LEF1, MYLK, MYLK2, PDE3A, PDE4D, PLD6, PTK2, PTPN3, PTPN9, TCF4, YWHAZ |
| 黑素细胞发育和色素沉着信号转导 | ADCY9, KRAS, RPS6KB2, SOS2 |
| 爱帕琳肽内皮信号转导途径 | ADCY9, KRAS, MAPK8, RPS6KB2 |
| 辅助性 T 细胞中的 CD28 信号转导 | ARPC2, ARPC5, MAPK8, PDPK1 |
| 心肌肥大信号转导 | ADCY9, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2 |
| 心肌肥大信号转导（增强） | ADCY9, FGF19, IL17RD, IL22RA1, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDE3A, PDE4D, PLD6, PTK2, RPS6KB2, TGFBR3 |
| 内皮素-1 信号转导 | ADCY9, CASP2, CASP9, KRAS, |

[0501]

| | |
|---|---|
| | MAPK8, PLD6 |
| Gα12/13 信号转导 | KRAS, LPAR3, MAPK8, PTK2 |
| IL-8 信号转导 | CCND1, KRAS, MAPK8, PLD6, PTK2, RAC2 |
| NF-κB 信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDGFRB, TGFBR3 |
| 神经炎症信号转导途径 | APH1B, CXCL12, HMGB1, IL6R, MAPK8, TGFBR3 |
| 骨关节炎途径 | CASP2, CASP9, DKK1, HMGB1, LEF1, SPP1, TCF4 |
| T 淋巴细胞中的 PKCθ 信号转导 | KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2, SOS2 |
| 磷脂酶 C 信号转导 | ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, KRAS, PLD6, RAC2, SOS2 |
| NFAT 在心肌肥大中的作用 | ADCY9, KRAS, MAPK8, RCAN3, SOS2 |
| 精子活力 | MST1R, PDE4D, PDGFRB, PRKG2, PTK2, ROR1, TWF1 |
| Tec 激酶信号转导 | MAPK8, PAK4, PTK2, RAC2, TNFRSF21 |
| cAMP 介导的信号转导 | ADCY9, PDE3A, PDE4D, PLD6, RGS10, RGS2 |

[0502] 实施例2-不同癌细胞系中miRNA-193a处理后的RNA测序、差异基因表达和途径分析

[0503] 在不同的癌细胞系中检测miRNA-193a(见表2.1)。如实施例1所述,以不同浓度(1,3,10nM)的miRNA-193a处理细胞。对所有细胞类型的对照(模拟、未处理和乱序)进行测量。在24小时、48小时和72小时后进行检测。表2.1显示了指定时间点10nM浓度的结果。结果量化并对模拟对照标准化。10nM是合适的浓度,因为在该浓度细胞未表现出毒性作用的迹象。

[0504] 表2.1-miRN-193a对各种肿瘤的效果

[0505]

| 癌症类型 | 细胞系 | 活力(96 小时) | 凋亡(48/72 小时) | 细胞周期停滞(72 小时) | 运动性(18 到 24 小时) |
|---|---|---|---|---|---|
| 肝 | HEP3B | < *50%* | < *2x* | G2/M | > *50%* |
| | HUH7 | < *50%* | < *2x* | - | n.a. |
| 肺 | A549 | < *50%* | > 2x | SubG1 | > *50%* |
| | H460 | < *50%* | > 2x | SubG1 | n.a |

[0506] 通过MTS分析或细胞计数测量,癌细胞系中的miRNA-193a处理随时间降低细胞活力。通过胱天蛋白酶3/7凋亡试验测定,凋亡诱导随时间增强。通过细胞核成像或流式细胞术测量细胞周期停滞概况。miRNA-193a处理诱导G2/M或亚G1细胞周期停滞,方式取决于细胞系。在HUH7中,按照所示方法没有观察到明显的细胞周期停滞特征,但在该细胞系中,miRNA-193a处理后,通过半胱天冬酶3/7活化和蛋白质印迹上增强的切割-PARP蛋白质(数据未显示),观察到凋亡增加。这一结果表明,miRNA-193a处理会影响细胞活力。根据博伊登室分析,两种细胞系的细胞运动性在处理后显著降低。

[0507] 结论

[0508] miRNA-193a处理部分通过诱导细胞凋亡和增加细胞周期停滞来降低细胞活力。miRNA-193a处理还会降低癌细胞的细胞运动性,表明其在抑制癌细胞迁移中的作用。

[0509] 实施例3-PTEN途径活化的进一步研究

[0510] 实施例1显示,IPA分析确定肿瘤抑制PTEN途径是被miRNA-193a激活的丰度最高的典型途径。在本文中,通过蛋白质印迹分析蛋白质水平上所选miRNA-193a靶标的调节,包括:FAK(PTK2)、P70S6(RPS6KB2)、PI3KR1、TGFBRIII和其他重要的信号转导分子,包括P-AKT、AKT、P-ERK1/2、ERK1/2、P-c-RAF和c-RAF,这些都是PTEN途径中的因子。

[0511] 材料和方法

[0512] 细胞制备

[0513] 人癌细胞系在适当的培养基中培养(见下表),接种到6孔板中,然后用10nM miRNA-193a-3p模拟物(如实施例1所述)、10nM乱序随机对照或模拟物通过Lipofectamine RNAiMAX(Thermofisher)转染。转染后72小时吸出培养基,并将板保存在-80℃。

[0514] 3.1.细胞系详情

[0515]

| 细胞系 | 癌症类型 | 培养基 |
|---|---|---|
| A549 | 肺 (NSCLC) | F-12K + 10% FBS + P/S |
| BT549 | 乳腺 (TNBC) | RPMI-1640 + 10% FBS + P/S + 0.023 IU/mL 胰岛素 |
| H460 | 肺 (NSCLC) | RPMI-1640 + 10% FBS + P/S |
| HEP3B | 肝 (HCC) | EMEM + 10% FBS + P/S |
| HUH7 | 肝 (HCC) | DMEM 低葡萄糖+ 10% FBS + P/S + L-谷氨酰胺 |
| PANC-1 | 胰脏 | DMEM + 10% FBS + P/S |
| SNU449 | 肝 (HCC) | RPMI-1640 + 10% FBS + P/S |

[0516] FBS:胎牛血清,P/S:青霉素链霉素

[0517] 蛋白质分离和定量

[0518] 向收获的细胞中添加补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物的RIPA缓冲液(50mM Tris-HCl pH 8,150mM NaCl,1%NP40,0.5%脱氧胆酸钠,0.1%SDS,0.5mM EDTA)。在4℃下,以15000g离心裂解物1小时,并通过去除细胞碎片颗粒进行澄清。使用Pierce BCA蛋白质分析试剂盒(Thermo Fisher)测定蛋白质浓度。

[0519] 电泳和免疫印迹

[0520] 样品在120V下通过SDS-PAGE在Mini-PROTEAN TGX无染料预制凝胶(Bio-Rad)上分离。蛋白质在200mA下经2小时转移到转移缓冲液(25mM Tris,192mM甘氨酸,20%甲醇)中的PVDF膜上。使用5%牛奶或5%BSA在含吐温的Tris缓冲盐水(20mM Tris pH 7.6,137mM NaCl,0.1%吐温)中封闭膜。用一抗和辣根过氧化物酶偶联的二抗检测印迹。使用ECL试剂检测蛋白质。在50℃,在剥离缓冲液(62.5mM Tris pH 6.8,2%SDS,100mM 2-巯基乙醇)中剥离膜30分钟,并视情况重新探测。

[0521] 结果

[0522] 对如实施例1所述用10nM乱序对照或10nM miRNA-193a-3p模拟物转染的细胞裂解物进行免疫印迹,以评估所选预测的miR-193a-3p靶基因的蛋白质水平以及PTEN途径中关键信号转导蛋白的磷酸化状态。在所有受试细胞系(A549、HUH7、SNU449、BT549、H460、A2058、HEP3B和PANC-1)中,与模拟和乱序对照相比,在miRNA-193a样本中观察到FAK,也称为PTK2的下调(图4)。在可以观察到组成性表达水平的细胞系(A549、HUH7、SNU449、BT549和H460)中,miRNA-193a也下调TGFBRIII。PI3K的调节亚基PIK3R1的蛋白水平在除SNU449外的所有细胞系中均降低。P70S6,也称为RPS6KB2,在H460、A2058和HEP3B中下调。以粘着斑蛋白和微管蛋白作为上样对照。在A549和H460中,微管蛋白受到miRNA-193a的影响,而粘着斑蛋白是稳定的,这表明miRNA-193a不会降低一般蛋白质水平。此外,我们在大多数细胞系(A549、A2058、SNU449、HUH7、H460和HEP3B)中观察到miRNA-193a下调AKT磷酸化(图5)。有趣的是,miRNA-193a增加了至少两个细胞系(A549和A2058)中ERK的磷酸化。在SNU449中,ERK磷酸化和ERK总蛋白水平均上调。c-RAF的磷酸化仅在PANC-1中下调。

[0523] 结论

[0524] 这些结果与之前获得的RNA测序数据一致。miRNA-193a-3p模拟物miRNA-193a降低多个人肿瘤细胞系中FAK、P70S6K、PIK3R1和TGFBRIII的蛋白表达。此外，用miRNA-193a-3p模拟物miRNA-193a处理细胞会导致AKT磷酸化降低，这可能是由于上游信号转导蛋白如PIK3R1和FAK的下调。此外，我们观察到ERK的磷酸化增加，这可能是通过对RAF的影响降低AKT活性的结果，尽管只有一个细胞系(PANC-1)的c-RAF磷酸化降低。ERK磷酸化增加也可能是其他上游事件的结果，包括磷酸酶活性降低或上游激酶活性增加。

[0525] 实施例4-miRNA-193a是一种免疫原性细胞死亡(ICD)诱导物

[0526] 引言：免疫原性细胞死亡(ICD)的概念定义为一类独特的调节性细胞死亡，能够通过发出一组时空上确定的危险信号，即损伤相关分子模式(DAMP)，引发抗原特异性适应性免疫反应(Krysko等人，Nat.Rev.Cancer，，2012年；Casares等人，J.Exp.Med.，2005年；Kroemer等人，Annu.Rev.Immunol.，2013年)。最显著的DAMP是：HGMB1的释放、ATP的释放和钙网蛋白(CRT)的表面表达，作为内质网应激的标志。诱导癌细胞死亡后的一些(特异性)抗癌物质诱导ICD，导致DAMP释放到肿瘤微环境(TME)中，TME作用于树突状细胞表达的受体，进而刺激肿瘤相关抗原递呈到T细胞，导致T细胞活化和增殖，最终对肿瘤细胞的细胞毒性增强，形成针对肿瘤抗原的免疫记忆。

[0527] 材料和方法

[0528] 转染如实施例1所述，用不同浓度的miRNA-193a或模拟(“假转染”)对照转染A2058黑色素瘤和HEP3B肝细胞肿瘤细胞。简而言之，将$5x10^5$ A2058或HEP3B细胞接种在6孔细胞培养板中的1.5mL完全培养基中。4小时后转染两种细胞系。将含有7.5μL Lipofectamine RNAiMAX(Thermo Fisher)和适当浓度miRNA-193a-3p的500μL转染混合物添加到每个孔中。转染条件包括0.1、1、3或10nM miRNA-193a和模拟转染的阴性对照。两种细胞系在转染后16小时通过吸取和保留5-mL试管中的培养基，用TrypLE(Gibco)洗涤1次，孵育10至12分钟直至分离，传代至24孔板。用1毫升新鲜培养基收集细胞，并添加到保留的培养基中。试管以1500RPM的转速离心5分钟，并去除上清液。将细胞重悬浮在500μL新鲜培养基中，并使用Luna II细胞计数器(Westburg)使用台盼蓝1:1稀释液进行计数。将$5x10^4$个细胞接种在每个孔1ml的新鲜培养基中。

[0529] 流式细胞术：对于转染后在所提及时间的流式细胞术分析，在用TrypLE(Gibco)洗涤1次后收集细胞，孵育10至12分钟直到分离。对于每种条件，在4-mL聚丙烯管中制备200μL含有$5x10^4$个细胞的单细胞悬浮液。细胞用1:200稀释度的荧光标记抗体染色。使用DyLight™ 488偶联抗-人钙网蛋白(CRT)抗体(克隆FMC 75，Enzo Life science)测量CRT的表达。此外，添加最终浓度为2μM的DAPI(BioLegend)以检测活/死细胞，并将死细胞排除在进一步分析之外。使用FACSCanto II细胞仪(BD Biosciences)进行流式细胞术，使用FlowJo软件(Tree Star inc.)分析数据。

[0530] 与CFSE标记的PBMC共培养：使用SepMate™-50试管(STEMCELL)根据厂商说明从新鲜血沉棕黄层(Sanquin)中分离PBMC。使用Ficoll®Paque Plus(SigmaAldrich)作为密度梯度培养基。然后按照厂商方案，使用CFSE细胞分裂追踪试剂盒(BioLegend)用CFSE标记PBMC。转染A2058细胞，转染16小时后，如前所述，将细胞传代至24孔板。将$3x10^4$个A2058细胞接种在每孔0.5mL的新鲜培养基中。此外，向每个孔中加入0.5毫升CFSE标记的PBMC悬液，其中含有$1.2x10^5$个PBMC。同样数量的PBMC(不含任何A2058细胞)作为“仅PBMC”对照条件培

养。将共培养物在37℃下培养所提及的时间。为了检测T细胞，细胞用1:200稀释的Brilliant Violet 510™抗人CD3抗体(UCHT1克隆，BioLegend)染色。

[0531] 结果

[0532] 为了研究miRNA-193a对肿瘤细胞的影响，通过流式细胞术评估转染miRNA-193a的肿瘤细胞表面CRT的表达。如图6A和6B所示，与仅含5％和4％表面$CRT^+$细胞的模拟转染细胞相比，miRNA-193a分别在A2058细胞(72小时后高达46％)和Hep3B细胞(72小时后达8％，程度较小)的表面诱导CRT标志物的表达。此外，通过靶向两种主要的外核苷酸酶CD39和CD73，miRNA-193a可以阻止细胞外ATP转化为ADP、AMP和腺苷，从而保留TME的ATP含量。

[0533] 接着，我们在与miRNA-193a转染的肿瘤细胞共培养的情况下，研究了miRNA-193a对T细胞增殖的影响。用CFSE标记PBMC:CFSE是一种荧光无毒标志物，可保留在细胞内，并随着细胞的每次分裂而稀释。比较三种情况之间通过流式细胞术测量的CFSE水平:1)PBMC单独培养，2)PBMC与模拟转染的A2058细胞一起培养，3)PBMC与1nM miRNA-193a转染的A2058细胞一起培养。结果表明，将PBMC与miRNA-193a转染的A2058细胞共培养可增强T细胞增殖。

[0534] 此外，miRNA-193a增加了肿瘤细胞对PBMC介导的细胞毒性的易感性，如与PBMC共培养后存活的肿瘤细胞的固定、染色和比色定量所示。有趣的是，在同基因鼠4T1原位乳腺癌模型中进行的体内实验证实，在miRNA-193a处理的动物中，或在接受过miRNA-193a处理的小鼠过继性T细胞转移的原初小鼠中，形成了长期T细胞介导的抗肿瘤免疫。

[0535] 综上所述，这些结果强烈表明miRNA-193a是一种真正的ICD诱导物，其杀伤肿瘤细胞的方式不仅刺激PBMC介导的细胞毒性以增强整体抗肿瘤功效，而且还活化形成适应性抗肿瘤免疫。

[0536] 实施例5转染到人类肿瘤细胞后，miRNA-193a对人类PBMC介导的肿瘤细胞杀伤的影响

[0537] 对癌症生物学理解的最新进展之一是免疫肿瘤学(IO)。肿瘤通常具有逃避癌症免疫监视的能力，这是癌症的标志之一(Hanahan等人，2011年)。因此，癌症免疫治疗的主要目标是通过提高肿瘤识别能力和破坏免疫抑制机制来增强患者对肿瘤的免疫反应(Chen等人，2017年)。作为支持显著肿瘤免疫抑制的诱导机制的一部分，肿瘤微环境(TME)中的腺苷水平最近引起了人们的极大关注，以开发新的肿瘤治疗干预。肿瘤微环境(TME)中的腺苷主要由外核苷酸酶CD39(ENTPD1;将胞外三磷酸腺苷(ATP)转化为二磷酸腺苷(ADP)，然后转化为单磷酸腺苷(AMP))和CD73(NT5E;负责从AMP生成腺苷)产生(Stagg等人，2010年)。NT5E可作为抑制性免疫检查点分子，因为NT5E产生的游离腺苷可抑制细胞免疫反应，从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸。事实上，腺苷是一种强有力的免疫抑制代谢物，是对促炎症刺激(如缺氧或缺血引起的细胞应激)产生的反应。Ohta及其同事的里程碑式研究强调了腺苷对肿瘤免疫逃逸的重要性(Ohta等人，2006年)。据报道，实体瘤中的胞外腺苷浓度高于正常生理条件下的浓度(Blay等人，1997年)。

[0538] 我们的转录组分析从表达受实施例1所述的miR-193a-3p模拟物影响的基因中确定了一组免疫相关基因。其中包括TME的修饰物，如CD73。此外，我们在鼠模型中的体内研究强烈提示，miR-193a-3p最重要的其他作用是通过使得免疫细胞在杀死肿瘤细胞方面变得更加活跃的方式，修饰肿瘤细胞与免疫系统之间的相互作用。为了评估miR-193a-3p在人细胞中的IO相关效应，并探讨miR-193a-3p介导IO效应的机制，我们建立了一种体外试验，其

中肿瘤细胞与从健康供体外周血分离的人外周血单核细胞(hPBMC)共培养,转染或不转染miR-193a-3p,来评估hPBMC对肿瘤细胞的细胞毒性作用(参见实施例4)。

[0539] 作为第一步,且为了确定这种基于细胞的检测技术的有效性,将人抗CD3/CD28 T细胞活化剂抗体(阳性对照)添加到肿瘤细胞和PBMC共培养物中。所用活化剂包含结合CD3和CD28免疫细胞表面配体的可溶性四聚抗体复合物。这种结合导致CD3和CD28交联,从而为有效活化T细胞提供所需的主要的共刺激信号(Riddell等人,1990年;Bashour等人,2014年)。如图8所示,尽管未受刺激的人类PBMC对肿瘤细胞存活(共培养)的影响有限,但在共培养中添加抗CD3/CD28抗体导致肿瘤细胞存活率显著降低,这很可能是由于有效活化T细胞和随后的T细胞介导的肿瘤细胞杀伤所致。有趣的是,在对原代人皮肤成纤维细胞进行的类似研究中,未观察到抗CD3/CD28对成纤维细胞活性的影响(数据未显示),这强烈表明实验性T细胞活化不会导致T细胞介导的对正常成纤维细胞的杀伤。

[0540] 接下来,用递增浓度的miR-193a-3p转染人黑色素瘤A2058和NSCLC A549肿瘤细胞,然后将其与人外周血单核细胞(不同的外周血单核细胞:肿瘤细胞比率)共培养不同时间。来自独立供体的人PBMC在如实施例1所述用miRNA-193a转染肿瘤细胞时能够诱导时间依赖性的标记肿瘤细胞杀伤,但(阴性)miRNA对照(乱序)不能,因此证实miRNA-193a活性的序列特异性(图9)。

[0541] 综上所述,我们的结果表明,miR-193a-3p转染肿瘤细胞,通过使肿瘤细胞对PBMC敏化,和/或通过从转染的肿瘤细胞释放信号活化含T细胞的PBMC,明显增加了肿瘤细胞(例如A2058和A549肿瘤细胞)对人PBMC细胞毒性的易感性。

序列表

<110> 因特尔纳技术有限公司(InteRNA Technologies BV)

<120> 涉及miRNA-193a的新疗法

<130> P6086579PCT

<150> EP19191222.9

<151> 2019-08-12

<150> EP20160235.6

<151> 2020-02-28

<160> 251

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 86

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-mir-323前体

<400> 1

uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuuu auuuauggcg cacauuacac 60

ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc 86

<210> 2

<211> 99

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-mir-342前体

<400> 2

gaaacugggc ucaaggugag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaauug 60

ucucacacag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuua 99

<210> 3

<211> 87

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-mir-520f前体

<400> 3

ucucaggcug ugacccucua aagggaagcg cuuucugugg ucagaaagaa aagcaagugc 60

uuccuuuuag aggguuaccg uuuggga 87

<210> 4

<211> 85
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157前体
<400> 4
gggaagggcu ucagccaggc uagugcaguc ugcuuugugc caacacuggg gugaugacug 60
cccuagucua gcugaagcuu uuccc 85
<210> 5
<211> 88
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a前体
<400> 5
cgaggauggg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg 60
ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg 88
<210> 6
<211> 110
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-1前体
<400> 6
uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agauaacuaa 60
aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccau gccucuacag 110
<210> 7
<211> 110
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-2前体
<400> 7
cuggauacag aguggaccgg cuggccccau cuggaagacu agugauuuug uuguugucuu 60
acugcgcuca acaacaaauc ccagucuacc uaauggugcc agccaucgca 110
<210> 8
<211> 110
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-7-3前体
<400> 8
agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug 60
uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac 110
<210> 9
<211> 483
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-mir-323 DNA序列筛选
<400> 9
ttcctggtat ttgaagatgc ggttgaccat ggtgtgtacg ctttatttgt gacgtaggac 60
acatggtcta cttcttctca atatcacatc tcgccttgga agacttccag gaggtgatat 120
cagctttgcg gaagagccac tgtcctggtg tcagtacggc tgctgcttgg tacttggaga 180
gaggtggtcc gtggcgcgtt cgctttttt atggcgcaca ttacacggtc gacctctttg 240
cagtatctaa tcccgccttg caagctttcc tggagctaac atcaactgcg ggggtggggg 300
ccactaggtc tgcgctcagt gcgacccagc ggggtttgtg atgtgtctgt cttgtgtgtg 360
acgataactc acgtgtggca gccctcttct cagcacactg ctctggcttg gcagcagggt 420
taacttgcgg acgaggagcg tggtgtcagc acgtgcctgg atacatgaga tggttgacca 480
gag 483
<210> 10
<211> 488
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-mir-342 DNA序列筛选
<400> 10
cctgaagaga gactgacaca tcagaggtgt cyggtgactg aacaagctcc cagcttgcgc 60
ccatgtcata ttgtgtgcct ctcatagcct ggcacttcct gccattgcat ccttctctgc 120
agactaagat ggagttcctg aaccaagacc gcttgctggc caacctgtga aactgggctc 180
aaggtgaggg gtgctatctg tgattgaggg acatggttaa tggaattgtc tcacacagaa 240
atcgcacccg tcaccttggc ctacttatca ccaccccaaa cagaggaaca cgccttctcc 300
agccacagcc tatggaaggg ccttcagctg ctgtggcccc gaggtgtgca tactgtggaa 360
ggaacttcgg acgtgaactc ggatctggtt ccagtaccag ctgtgccagg agtgcccttg 420
ggcatgtcac tgacctaaga ctcagtttcg ccatctgtga aatggctgaa tcagactcac 480
ctcacagg 488
<210> 11
<211> 214

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-mir-520f DNA序列筛选
<400> 11
tgtgtccatt taaacctggt caaggaagat tcccacaaaa aatccacggt gctggagcaa 60
gaggatctca ggctgtgacc ctctaaaggg aagcgctttc tgtggtcaga aagaaaagca 120
agtgcttcct tttagagggt taccgtttgg gaaaagcaat gttgaagttg atgctgatct 180
tggtaaaata tttgcagagc gtgcttatca tcag 214
<210> 12
<211> 240
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-miR-3157 DNA序列筛选
<400> 12
acaacttctc aatgagtctg ccctcactgt ccaacaattg agctgagaat ataagaaggg 60
aagggcttca gccaggctag tgcagtctgc tttgtgccaa cactggggtg atgactgccc 120
tagtctagct gaagcttttc ccttctttct acacccagct caagtcccag gtccataaaa 180
cctttagaaa ctcttcagaa actctttaga gcttcagaag ctcttgagaa ttggaagatg 240
<210> 13
<211> 294
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-miR-193a DNA序列筛选
<400> 13
agggacaccc agagcttcgg cggagcggag cgcggtgcac agagccggcg accggaccca 60
gccccgggaa gcccgtcggg gacgcacccc gaactccgag gatgggagct gagggctggg 120
tctttgcggg cgagatgagg gtgtcggatc aactggccta caaagtccca gttctcggcc 180
cccgggacca gcgtcttctc cccggtcctc gccccaggcc ggcttcctcc cgggctggcg 240
tgcgctccgg ccaggctgcc tctcaggtcc acgctggaga aggagtggtg aggt 294
<210> 14
<211> 255
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-miR-7-1 DNA序列筛选
<400> 14

gccttaacca agcaaacttc tcatttctct ggtgaaaact gctgccaaaa ccacttgtta 60
aaaattgtac agagcctgta gaaaatatag aagattcatt ggatgttggc ctagttctgt 120
gtggaagact agtgattttg ttgtttttag ataactaaat cgacaacaaa tcacagtctg 180
ccatatggca caggccatgc ctctacagga caaatgattg gtgctgtaaa atgcagcatt 240
tcacacctta ctagc 255
<210> 15
<211> 239
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-miR-7-2 DNA序列筛选
<400> 15
tgaaggagca tccagaccgc tgacctggtg gcgaggggag gggggtggtc ctcgaacgcc 60
ttgcagaact ggcctggata cagagtggac cggctggccc catctggaag actagtgatt 120
ttgttgttgt cttactgcgc tcaacaacaa atcccagtct acctaatggt gccagccatc 180
gcagcggggt gcaggaaatg ggggcagccc ccctttttgg ctatccttcc acgtgttct 239
<210> 16
<211> 282
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hsa-miR-7-3 DNA序列筛选
<400> 16
tcatagcttg gctcaggtga gaaggaggag ctgggcaggg gtctcagaca tggggcagag 60
ggtggtgaag aagattagag tggctgtggt ctagtgctgt gtggaagact agtgattttg 120
ttgttctgat gtactacgac aacaagtcac agccggcctc atagcgcaga ctcccttcga 180
ccttcgcctt caatgggctg gccagtgggg gagaaccggg gaggtcgggg aagaatcgct 240
tccactcgga gtgggggggc tggctcactc caggcgatac ag 282
<210> 17
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p种子
<400> 17
gguggguc 7
<210> 18
<211> 7
<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p种子
<400> 18
ggggugc 7
<210> 19
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p 种子
<400> 19
agugcuu 7
<210> 20
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p-i3种子
<400> 20
aagugcu 7
<210> 21
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p种子
<400> 21
ucagcca 7
<210> 22
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p种子
<400> 22
acuggcc 7
<210> 23
<211> 7

<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p种子
<400> 23
ggaagac 7
<210> 24
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR种子
<400> 24
cugcuug 7
<210> 25
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR种子
<400> 25
ugcuugg 7
<210> 26
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR种子
<400> 26
gcugcuu 7
<210> 27
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR种子
<400> 27
agguggu 7
<210> 28

<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR种子
<400> 28
guggucc 7
<210> 29
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 29
gggugcu 7
<210> 30
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 30
gcuaucu 7
<210> 31
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 31
ggugcua 7
<210> 32
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 32
ugugaaa 7

<210> 33
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 33
gugcuau 7
<210> 34
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 34
ugaaacu 7
<210> 35
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 35
cugugaa 7
<210> 36
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 36
cuaucug 7
<210> 37
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 37

ugcuauc 7
<210> 38
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 38
augguua 7
<210> 39
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 39
aucugug 7
<210> 40
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 40
gaaacug 7
<210> 41
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子
<400> 41
uaucugu 7
<210> 42
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR种子

<400> 42
gugaaac 7
<210> 43
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p isomiR种子
<400> 43
agugcuu 7
<210> 44
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p isomiR种子
<400> 44
aagugcu 7
<210> 45
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR种子
<400> 45
ucagcca 7
<210> 46
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR种子
<400> 46
uucagcc 7
<210> 47
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>

<223> hsa-miR-3157-5p isomiR种子
<400> 47
cagccag 7
<210> 48
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR种子
<400> 48
uucagcc 7
<210> 49
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p isomiR种子
<400> 49
acuggcc 7
<210> 50
<211> 7
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR种子
<400> 50
ggaagac 7
<210> 51
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p成熟miRNA
<400> 51
aggugguccg uggcgcguuc gc 22
<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p成熟miRNA
<400> 52
aggggugcua ucugugauug a 21
<210> 53
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p 成熟miRNA
<400> 53
aagugcuucc uuuuagaggg uu 22
<210> 54
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p-i3成熟miRNA
<400> 54
caagugcuuc cuuuuagagg guu 23
<210> 55
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p成熟miRNA
<400> 55
uucagccagg cuagugcagu cu 22
<210> 56
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p成熟miRNA
<400> 56
aacuggccua caaaguccca gu 22
<210> 57
<211> 23
<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p成熟miRNA
<400> 57
uggaagacua gugauuuugu ugu 23
<210> 58
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 58
aggugguccg uggcgcguuc 20
<210> 59
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 59
aggugguccg uggcgcguuc g 21
<210> 60
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 60
gcugcuuggu acuuggagag 20
<210> 61
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 61
aggugguccg uggcgcguu 19
<210> 62
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 62
cugcuuggua cuuggagag 19
<210> 63
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 63
ugcugcuugg uacuuggaga g 21
<210> 64
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 64
gagguggucc guggcgcguu c 21
<210> 65
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 65
aggugguccg uggcgcguuc gcu 23
<210> 66
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 66
ggugguccgu ggcgcguu 18
<210> 67

<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 67
aggugguccg uggcgcgu 18
<210> 68
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR
<400> 68
gagguggucc guggcgcguu 20
<210> 69
<211> 26
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 69
ggggugcuau cugugauuga gggaca 26
<210> 70
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 70
ggggugcuau cugugauuga gggac 25
<210> 71
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 71
ggggugcuau cugugauuga ggga 24

<210> 72
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 72
ggggugcuau cugugauuga gg 22
<210> 73
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 73
ugcuaucugu gauugaggga ca 22
<210> 74
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 74
aggggugcua ucugugauug agg 23
<210> 75
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 75
ggggugcuau cugugauuga ggg 23
<210> 76
<211> 27
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 76

aggggugcua ucugugauug agggaca 27

<210> 77

<211> 25

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR

<400> 77

aggggugcua ucugugauug aggga 25

<210> 78

<211> 20

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR

<400> 78

ggggugcuau cugugauuga 20

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR

<400> 79

ugcuaucugu gauugaggga c 21

<210> 80

<211> 23

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR

<400> 80

gggugcuauc ugugauugag gga 23

<210> 81

<211> 24

<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR

<400> 81
aggggugcua ucugugauug aggg 24
<210> 82
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 82
gggugcuauc ugugauugag ggac 24
<210> 83
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 83
aggggugcua ucugugauug ag 22
<210> 84
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 84
gggugcuauc ugugauugag gg 22
<210> 85
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 85
gggugcuauc ugugauugag g 21
<210> 86
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>

<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 86
ugcuaucugu gauugaggga 20
<210> 87
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 87
gggugcuauc ugugauugag ggaca 25
<210> 88
<211> 26
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 88
aggggugcua ucugugauug agggac 26
<210> 89
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 89
cugugaaacu gggcucaagg ug 22
<210> 90
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 90
aggggugcua ucugugauug 20
<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 91
ggggugcuau cugugauuga g 21
<210> 92
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 92
ugcuaucugu gauugaggga cau 23
<210> 93
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 93
cugugaaacu gggcucaagg uga 23
<210> 94
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 94
ggugcuaucu gugauugagg gac 23
<210> 95
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 95
gugaaacugg gcucaaggug 20
<210> 96
<211> 20
<212> RNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 96
gggugcuauc ugugauugag 20
<210> 97
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 97
ggggugcuau cugugauug 19
<210> 98
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 98
gcuaucugug auugagggac a 21
<210> 99
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 99
ccugugaaac ugggcucaag gug 23
<210> 100
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 100
gugcuaucug ugauugaggg ac 22
<210> 101
<211> 28

<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 101
aggggugcua ucugugauug agggacau 28
<210> 102
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 102
ugcuaucugu gauugaggg 19
<210> 103
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 103
gggugcuauc ugugauug 18
<210> 104
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 104
caugguuaau ggaauuguc 19
<210> 105
<211> 27
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 105
ggggugcuau cugugauuga gggacau 27
<210> 106

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 106
gggugcuauc ugugauuga 19
<210> 107
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 107
uaucugugau ugagggaca 19
<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 108
gugaaacugg gcucaaggug a 21
<210> 109
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 109
ccugugaaac ugggcucaag guga 24
<210> 110
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 110
ggugcuaucu gugauugagg 20

<210> 111
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 111
cuaucuguga uugagggaca 20
<210> 112
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 112
ugaaacuggg cucaaggug 19
<210> 113
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR
<400> 113
ugugaaacug ggcucaaggu ga 22
<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p isomiR
<400> 114
aagugcuucc uuuuagaggg u 21
<210> 115
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p isomiR
<400> 115

caagugcuuc cuuuuagagg gu 22
<210> 116
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR
<400> 116
uucagccagg cuagugcagu c 21
<210> 117
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR
<400> 117
cuucagccag gcuagugcag uc 22
<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR
<400> 118
ucagccaggc uagugcaguc u 21
<210> 119
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR
<400> 119
uucagccagg cuagugcagu 20
<210> 120
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR

<400> 120
cuucagccag gcuagugcag ucug 24
<210> 121
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p isomiR
<400> 121
aacuggccua caaaguccca 20
<210> 122
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p isomiR
<400> 122
aacuggccua caaaguccca g 21
<210> 123
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR
<400> 123
uggaagacua gugauuuugu uguu 24
<210> 124
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR
<400> 124
uggaagacua gugauuuugu ug 22
<210> 125
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>

<223> hsa-miR-7-5p isomiR
<400> 125
uggaagacua gugauuuugu uguuc 25
<210> 126
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p成熟miRNA正义
<400> 126
gcgaacgcgc cacggaccac cu 22
<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p成熟miRNA正义
<400> 127
ucaaucacag auagcacccc u 21
<210> 128
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p 成熟miRNA正义
<400> 128
aacccucuaa aaggaagcac uu 22
<210> 129
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p-i3成熟miRNA正义
<400> 129
aacccucuaa aaggaagcac uug 23
<210> 130
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-3157-5p成熟miRNA正义
<400> 130
agacugcacu agccuggcug aa 22
<210> 131
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p成熟miRNA正义
<400> 131
acugggacuu uguaggccag uu 22
<210> 132
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p成熟miRNA正义
<400> 132
acaacaaaau cacuagucuu cca 23
<210> 133
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 133
acgcgccacg gaccaccunn 20
<210> 134
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 134
aacgcgccac ggaccaccun n 21
<210> 135
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 135
cuccaaguac caagcagcnn 20
<210> 136
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 136
cgcgccacgg accaccunn 19
<210> 137
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u

<400> 137
cuccaaguac caagcagnn 19
<210> 138
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 138
cuccaaguac caagcagcan n 21
<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 139
acgcgccacg gaccaccucn n 21
<210> 140
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 140
cgaacgcgcc acggaccacc unn 23
<210> 141

<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 141
cgcgccacgg accaccnn 18
<210> 142
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 142
gcgccacgga ccaccunn 18
<210> 143
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 143
cgcgccacgg accaccucnn 20
<210> 144
<211> 26
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(26)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 144
ucccucaauc acagauagca ccccnn 26
<210> 145
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 145
cccucaauca cagauagcac cccnn 25
<210> 146
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 146
ccucaaucac agauagcacc ccnn 24
<210> 147
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 147
ucaaucacag auagcacccc nn 22
<210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 148
ucccucaauc acagauagca nn 22
<210> 149
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 149
ucaaucacag auagcacccc unn 23
<210> 150
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u

<400> 150
cucaaucaca gauagcaccc cnn 23
<210> 151
<211> 27
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 151
ucccucaauc acagauagca ccccunn 27
<210> 152
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 152
ccucaaucac agauagcacc ccunn 25
<210> 153
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 153
aaucacagau agcaccccnn 20
<210> 154

<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 154
cccucaauca cagauagcan n 21
<210> 155
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 155
ccucaaucac agauagcacc cnn 23
<210> 156
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 156
cucaaucaca gauagcaccc cunn 24
<210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 157
cccucaauca cagauagcac ccnn 24
<210> 158
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 158
caaucacaga uagcaccccu nn 22
<210> 159
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 159
cucaaucaca gauagcaccc nn 22
<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 160
ucaaucacag auagcacccn n 21
<210> 161
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 161
ccucaaucac agauagcann 20
<210> 162
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 162
ucccucaauc acagauagca cccnn 25
<210> 163
<211> 26
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(26)
<223> n是a, c, g,或u

<400> 163
cccucaauca cagauagcac cccunn 26
<210> 164
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 164
ccuugagccc aguuucacag nn 22
<210> 165
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 165
aucacagaua gcaccccunn 20
<210> 166
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 166
caaucacaga uagcaccccn n 21
<210> 167

<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 167
gucccucaau cacagauagc ann 23
<210> 168
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 168
accuugagcc caguuucaca gnn 23
<210> 169
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 169
cccucaauca cagauagcac cnn 23
<210> 170
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 170
ccuugagccc aguuucacnn 20
<210> 171
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 171
caaucacaga uagcacccnn 20
<210> 172
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 172
aucacagaua gcaccccnn 19
<210> 173
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 173
ucccucaauc acagauagcn n 21
<210> 174
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 174
ccuugagccc aguuucacag gnn 23
<210> 175
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 175
cccucaauca cagauagcac nn 22
<210> 176
<211> 28
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(28)
<223> n是a, c, g,或u

<400> 176
gucccucaau cacagauagc accccunn 28
<210> 177
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 177
cucaaucaca gauagcann 19
<210> 178
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 178
aucacagaua gcacccnn 18
<210> 179
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 179
caauuccauu aaccaugnn 19
<210> 180

<211> 27
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 180
gucccucaau cacagauagc accccnn 27
<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 181
aaucacagau agcacccnn 19
<210> 182
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 182
ucccucaauc acagauann 19
<210> 183
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 183
accuugagcc caguuucacn n 21
<210> 184
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 184
accuugagcc caguuucaca ggnn 24
<210> 185
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 185
ucaaucacag auagcaccnn 20
<210> 186
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 186
ucccucaauc acagauagnn 20
<210> 187
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 187
ccuugagccc aguuucann 19
<210> 188
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 188
accuugagcc caguuucaca nn 22
<210> 189
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u

<400> 189
ccucuaaaag gaagcacuun n 21
<210> 190
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 190
cccucuaaaa ggaagcacuu gnn 23
<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 191
cugcacuagc cuggcugaan n 21
<210> 192
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 192
cugcacuagc cuggcugaag nn 22
<210> 193

<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 193
acugcacuag ccuggcugan n 21
<210> 194
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 194
ugcacuagcc uggcugaann 20
<210> 195
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 195
gacugcacua gccuggcuga agnn 24
<210> 196
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hsa-miR-193a-3p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 196
ggacuuugua ggccaguunn 20
<210> 197
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 197
gggacuuugu aggccaguun n 21
<210> 198
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 198
caacaaaauc acuagucuuc cann 24
<210> 199
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR正义
<220>

<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 199
acaaaaucac uagucuucca nn 22
<210> 200
<211> 25
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p isomiR正义
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> n是a, c, g,或u
<400> 200
acaacaaaau cacuagucuu ccann 25
<210> 201
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p 模拟物正义
<400> 201
gaacgcgcca cggaccaccu uu 22
<210> 202
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p 模拟物正义
<400> 202
aaucacagau agcaccccuu u 21
<210> 203
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> has-miR-520f-3p 模拟物正义

<400> 203
cccucuaaaa ggaagcacuu 20
<210> 204
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-mir-520f-3p-i3 模拟物正义
<400> 204
cccucuaaaa ggaagcacuu g 21
<210> 205
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p 模拟物正义
<400> 205
agacugcacu agccuggcug aa 22
<210> 206
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p 模拟物正义
<400> 206
ugggacuuug uaggccaguu 20
<210> 207
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p 模拟物正义
<400> 207
aacaaaauca cuagucuucc a 21
<210> 208
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>

<223> hsa-miR-323-5p 模拟物正义
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<400> 208
gaacgcgcca cggaccaccu uu 22
<210> 209
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-323-5p 模拟物反义
<400> 209
aggugguccg uggcgcguuc gc 22
<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p 模拟物正义
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<400> 210
aaucacagau agcaccccuu u 21
<210> 211
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-342-5p 模拟物反义
<400> 211
aggggugcua ucugugauug a 21
<210> 212
<211> 22
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-520f-3p 模拟物正义

<220>
<221> RNA
<222> (1)..(20)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (19)..(20)
<220>
<221> DNA
<222> (21)..(22)
<400> 212
cccucuaaaa ggaagcacuu tt 22
<210> 213
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-520f-3p 模拟物反义
<400> 213
aagugcuucc uuuuagaggg uu 22
<210> 214
<211> 23
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-520-i3-3p 模拟物正义
<220>
<221> RNA
<222> (1)..(21)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (20)..(21)
<220>
<221> DNA

<222> (22)..(23)
<400> 214
cccucuaaaa ggaagcacuu gtt 23
<210> 215
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-520-i3-3p 模拟物反义
<400> 215
caagugcuuc cuuuuagagg guu 23
<210> 216
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p 模拟物正义
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(1)
<400> 216
agacugcacu agccuggcug aa 22
<210> 217
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-3157-5p 模拟物反义
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (22)..(24)
<400> 217
uucagccagg cuagugcagu cuua 24
<210> 218
<211> 22
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p 模拟物正义

<220>
<221> RNA
<222> (1)..(20)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (19)..(20)
<220>
<221> DNA
<222> (21)..(22)
<400> 218
ugggacuuug uaggccaguu tt 22
<210> 219
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-193a-3p 模拟物反义
<400> 219
aacuggccua caaaguccca gu 22
<210> 220
<211> 23
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p 模拟物正义
<220>
<221> RNA
<222> (1)..(21)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (1)..(2)
<220>
<221> 2'-O-甲基核苷
<222> (20)..(21)
<220>
<221> DNA

<222> (22)..(23)
<400> 220
aacaaaauca cuagucuucc att 23
<210> 221
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> hsa-miR-7-5p 模拟物反义
<400> 221
uggaagacua gugauuuugu ugu 23
<210> 222
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HPRT1正向引物
<400> 222
tccaaagatg gtcaaggtcg c 21
<210> 223
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HPRT1反向引物
<400> 223
cacgaagatc tgcattgtca agt 23
<210> 224
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> UBS正向引物
<400> 224
cagccgggat ttgggtcg 18
<210> 225
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> UBS反向引物
<400> 225
cacgaagatc tgcattgtca agt 23
<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> GUSB正向引物
<400> 226
tgcgtaggga caagaaccac 20
<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> GUSB反向引物
<400> 227
gggaggggtc caaggatttg 20
<210> 228
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mPPIH正向引物
<400> 228
aatcgagctc tttgcagacg 20
<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mPPIH反向引物
<400> 229
tatcctatcg gaacgccatc 20
<210> 230
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> mSDHA正向引物
<400> 230
gaggaagcac accctctcat 20
<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mSDHA反向引物
<400> 231
ggagcggata gcaggaggta 20
<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mMCL-1正向引物
<400> 232
taaggacgaa acgggactgg 20
<210> 233
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mMCL-1反向引物
<400> 233
cgccttctag gtcctgtacg 20
<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mENTPD1正向引物
<400> 234
gccgaatgca tggaactgtc 20
<210> 235
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mENTPD1反向引物
<400> 235
ctgccgattg ttcgctttcc 20
<210> 236
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mKRAS正向引物
<400> 236
gtggatgagt atgaccctac ga 22
<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mKRAS反向引物
<400> 237
ctcctcttga cctgctgtgt 20
<210> 238
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mTIM3正向引物
<400> 238
gcaggataca gttccctggt 20
<210> 239
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> mTIM3反向引物
<400> 239
tctgagctgg agtgaccttg 20
<210> 240

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hMpp2正向引物
<400> 240
ccaggatgat gccaactggt 20
<210> 241
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hMpp2反向引物
<400> 241
atgctttccg cttctcctcc 20
<210> 242
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hSTMN1正向引物
<400> 242
ccagaattcc ccctttcccc 20
<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hSTMN1反向引物
<400> 243
ccagctgctt caagacctca 20
<210> 244
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hYWHAZ正向引物
<400> 244
agaaaattga gacggagcta agaga 25

<210> 245
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hYWHAZ反向引物
<400> 245
agaagacttt gctctctgct tgtg 24
<210> 246
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hCCNA2正向引物
<400> 246
cggtactgaa gtccgggaac 20
<210> 247
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hCCNA2反向引物
<400> 247
tgctttccaa ggaggaacgg 20
<210> 248
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hNT5E正向引物
<400> 248
aacaacctga gacacacgga 20
<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> hNT5E反向引物
<400> 249

tggattccat tgttgcgttc a 21

<210> 250

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> hENTPD1正向引物

<400> 250

gcttcttgtg ctatgggaag ga 22

<210> 251

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列h

<220>

<223> hENTPD1反向引物

<400> 251

gatgaaagca tgggtccctg a 21

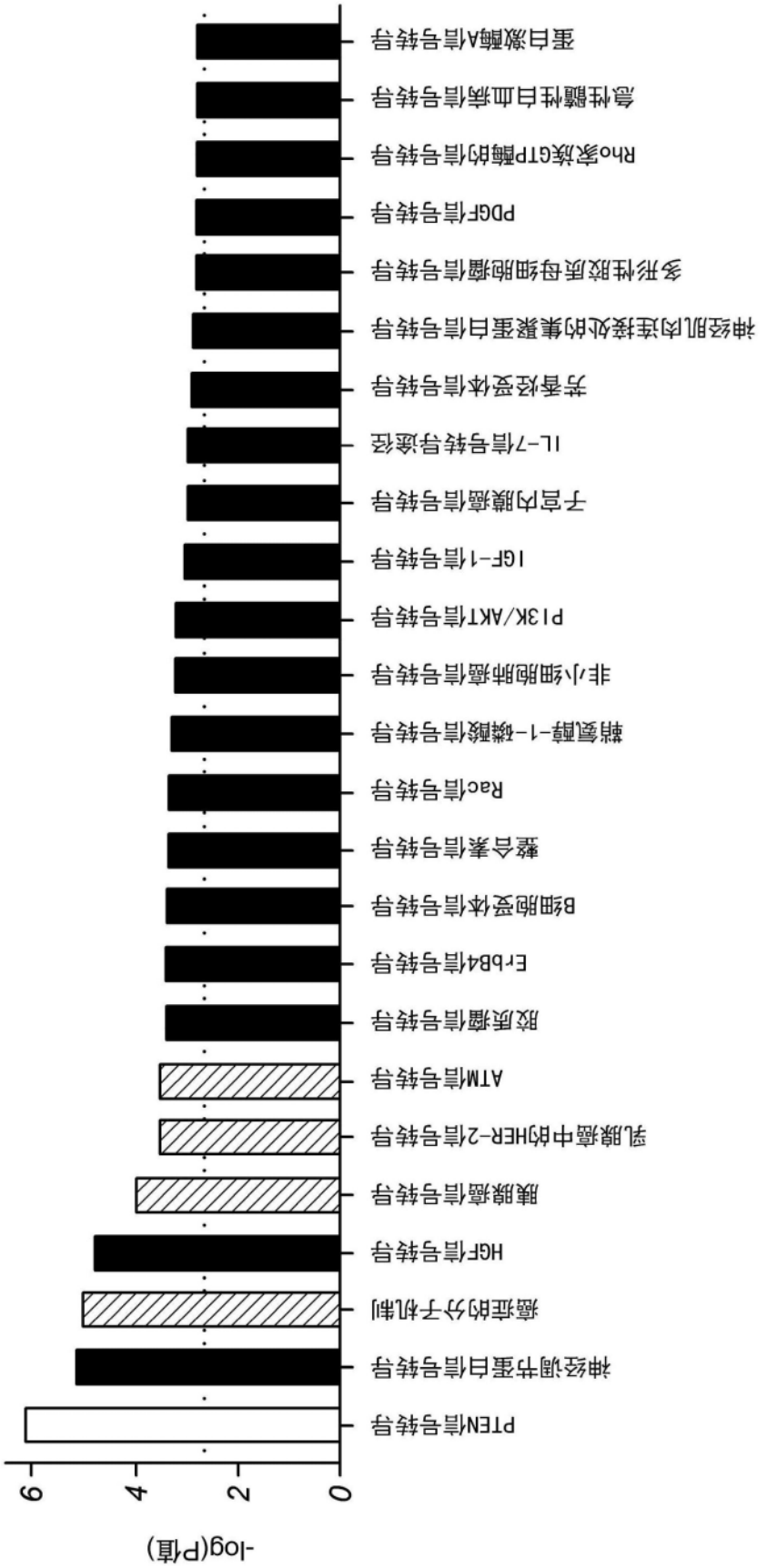

PTEN信号转导
神经调节蛋白信号转导
癌症的分子机制
HGF信号转导
胰腺癌信号转导
乳腺癌中的HER-2信号转导
ATM信号转导
胶质瘤信号转导
ErbB4信号转导
B细胞受体信号转导
整合素信号转导
Rac信号转导
鞘氨醇-1-磷酸信号转导
非小细胞肺癌信号转导
PI3K/AKT信号转导
IGF-1信号转导
子宫内膜癌信号转导
IL-7信号转导途径
芳香烃受体信号转导
神经肌肉连接处的集聚蛋白信号转导
多形性胶质母细胞瘤信号转导
PDGF信号转导
Rho家族GTP酶的信号转导
急性髓性白血病信号转导
蛋白激酶A信号转导
0
2
4
6
-log(P值)

图1A

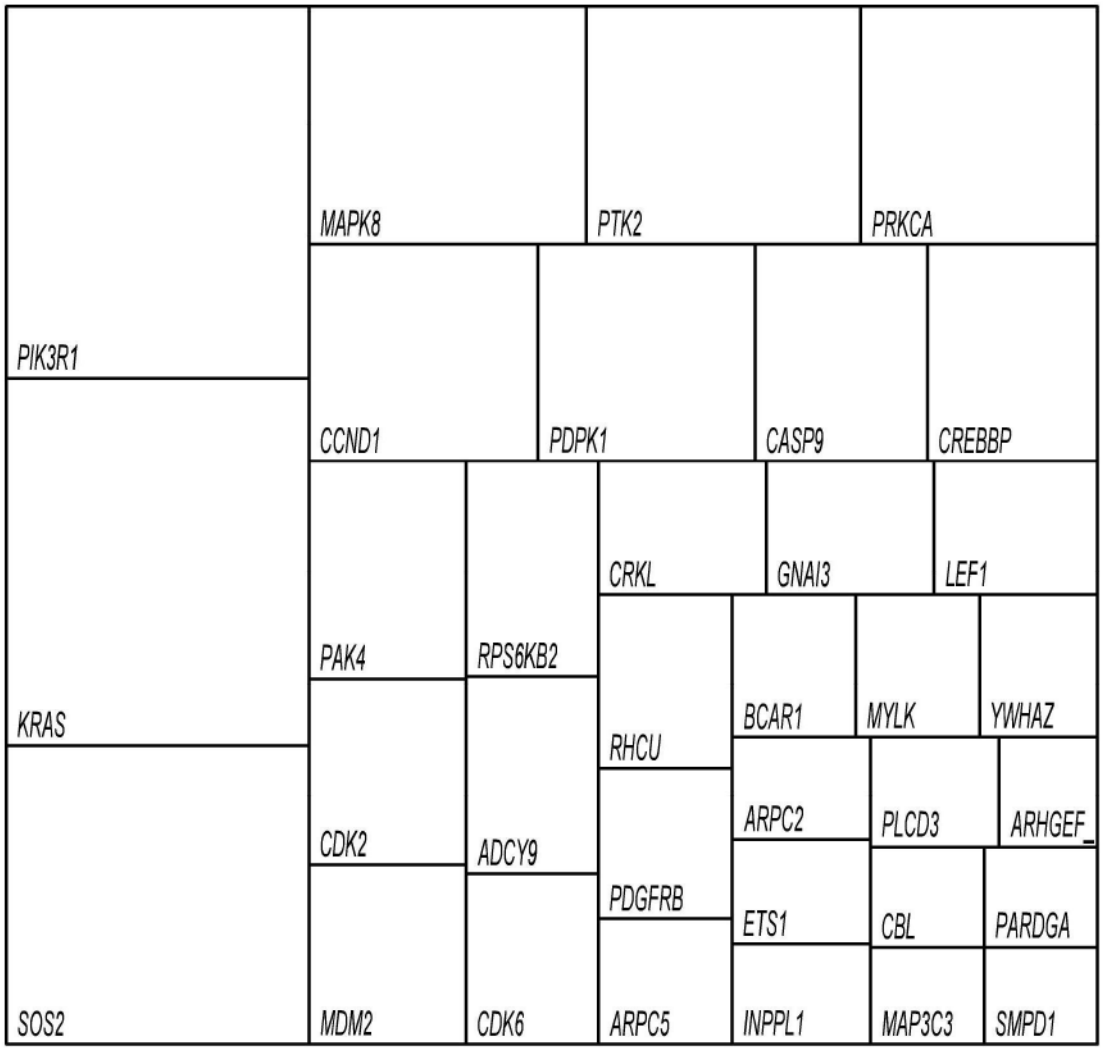

MAPK8
PTK2
PRKCA
PIK3R1
CCND1
PDPK1
CASP9
CREBBP
CRKL
GNAI3
LEF1
PAK4
RPS6KB2
RHCU
BCAR1
MYLK
YWHAZ
KRAS
CDK2
ADCY9
ARPC2
PLCD3
ARHGEF_
PDGFRB
ETS1
CBL
PARDGA
SOS2
MDM2
CDK6
ARPC5
INPPL1
MAP3C3
SMPD1

图1B

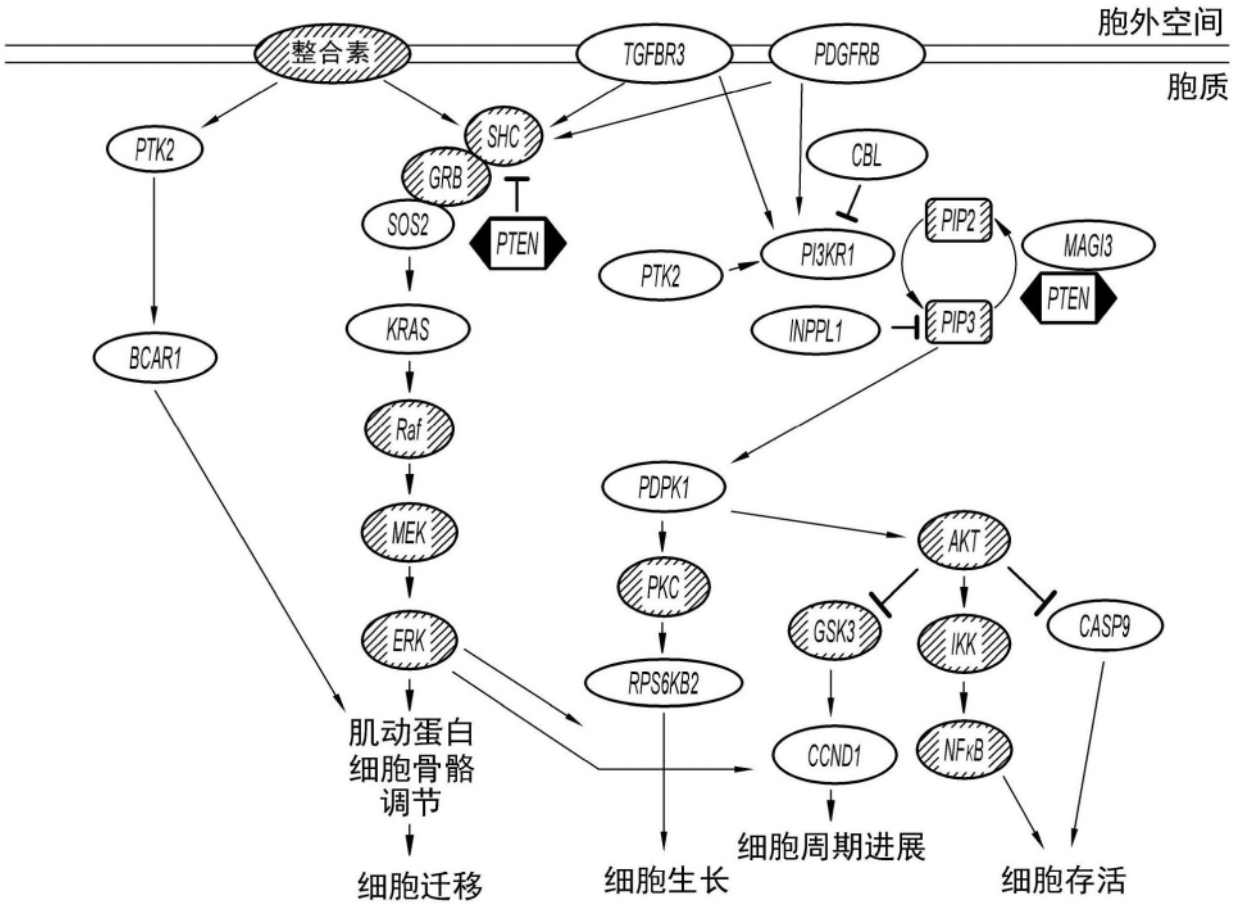

胞外空间
胞质
整合素
TGFBR3
PDGFRB
PTK2
SHC
GRB
SOS2
PTEN
CBL
PIP2
MAGI3
PI3KR1
PTK2
PTEN
INPPL1
PIP3
KRAS
BCAR1
Raf
PDPK1
MEK
AKT
PKC
GSK3
IKK
CASP9
ERK
RPS6KB2
CCND1
NFκB
肌动蛋白
细胞骨骼
调节
细胞迁移
细胞生长
细胞周期进展
细胞存活

图2

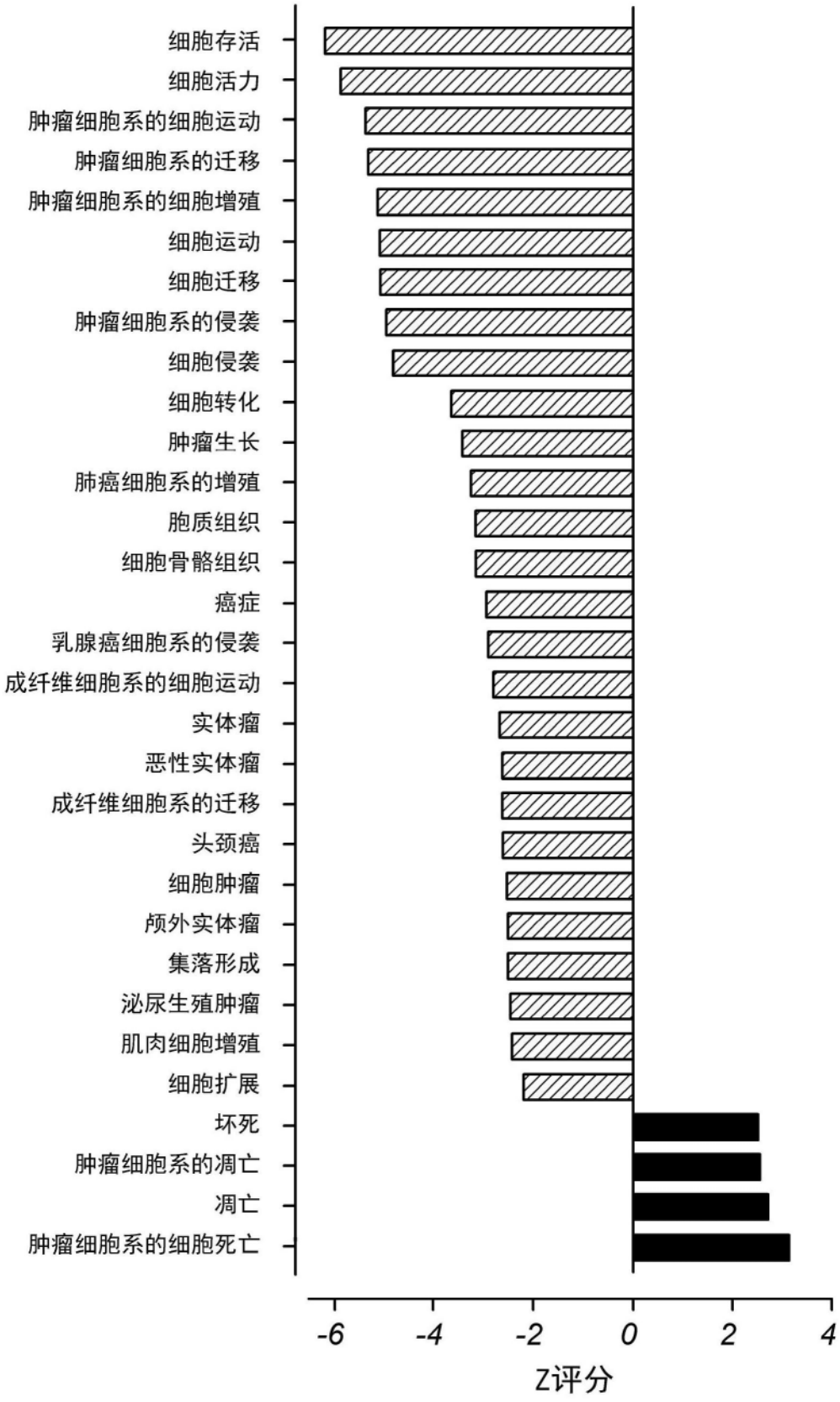

细胞存活
细胞活力
肿瘤细胞系的细胞运动
肿瘤细胞系的迁移
肿瘤细胞系的细胞增殖
细胞运动
细胞迁移
肿瘤细胞系的侵袭
细胞侵袭
细胞转化
肿瘤生长
肺癌细胞系的增殖
胞质组织
细胞骨骼组织
癌症
乳腺癌细胞系的侵袭
成纤维细胞系的细胞运动
实体瘤
恶性实体瘤
成纤维细胞系的迁移
头颈癌
细胞肿瘤
颅外实体瘤
集落形成
泌尿生殖肿瘤
肌肉细胞增殖
细胞扩展
坏死
肿瘤细胞系的凋亡
凋亡
肿瘤细胞系的细胞死亡
-6
-4
-2
0
2
4
Z评分

图3

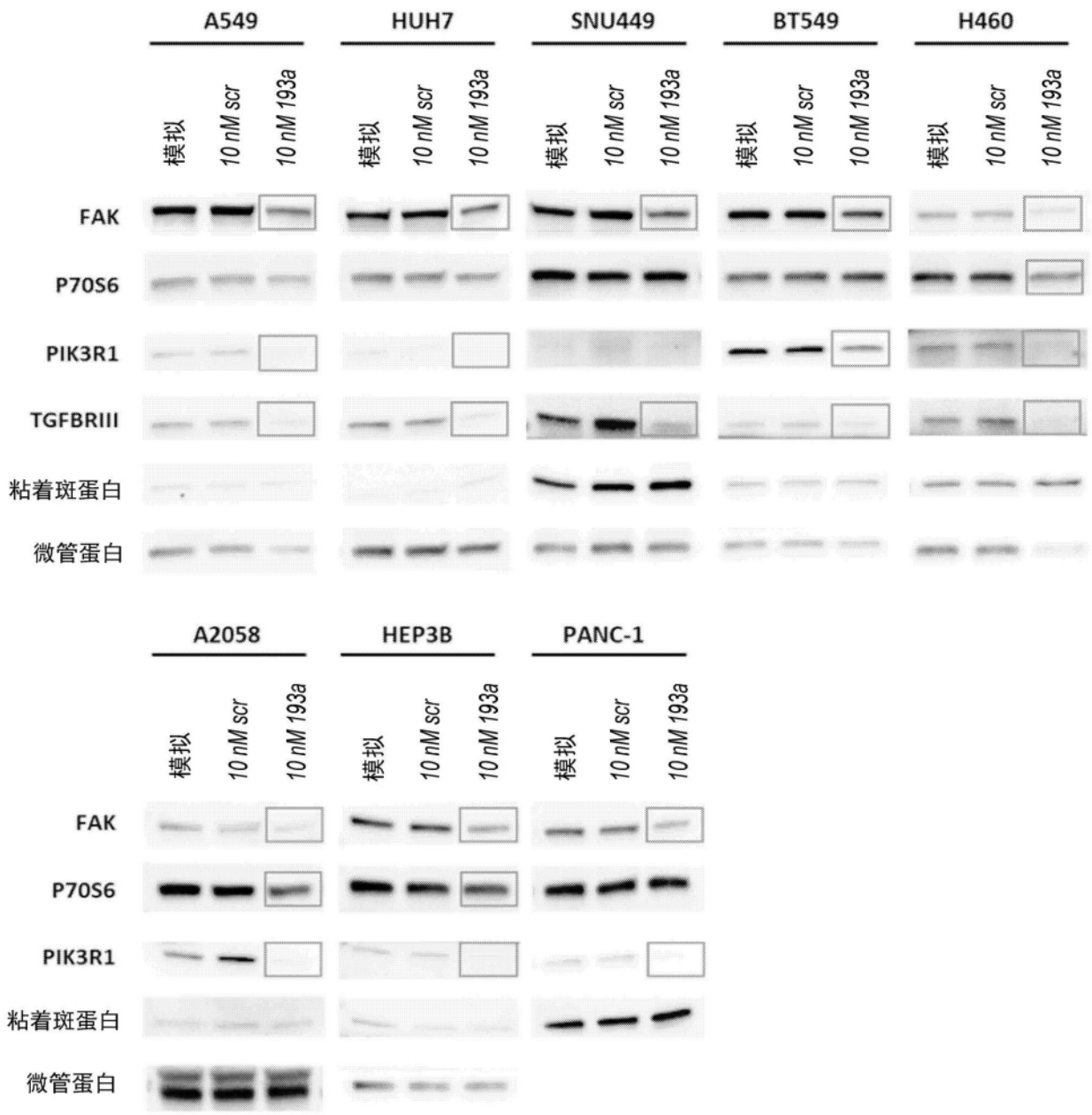

A549
HUH7
SNU449
BT549
H460
模拟
10 nM scr
10 nM 193a
FAK
P70S6
PIK3R1
TGFBRIII
粘着斑蛋白
微管蛋白
A2058
HEP3B
PANC-1
模拟
10 nM scr
10 nM 193a
FAK
P70S6
PIK3R1
粘着斑蛋白
微管蛋白

图4

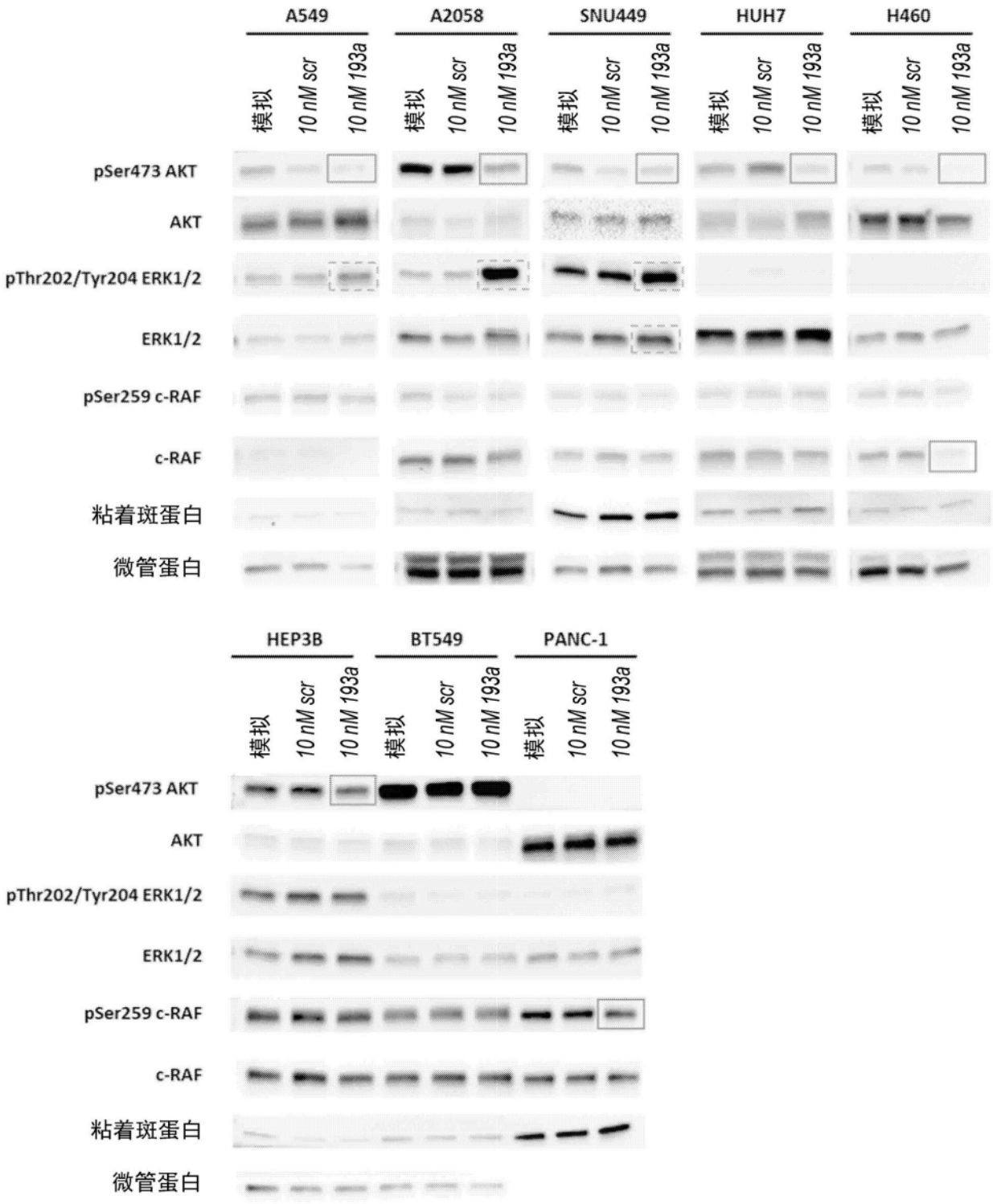
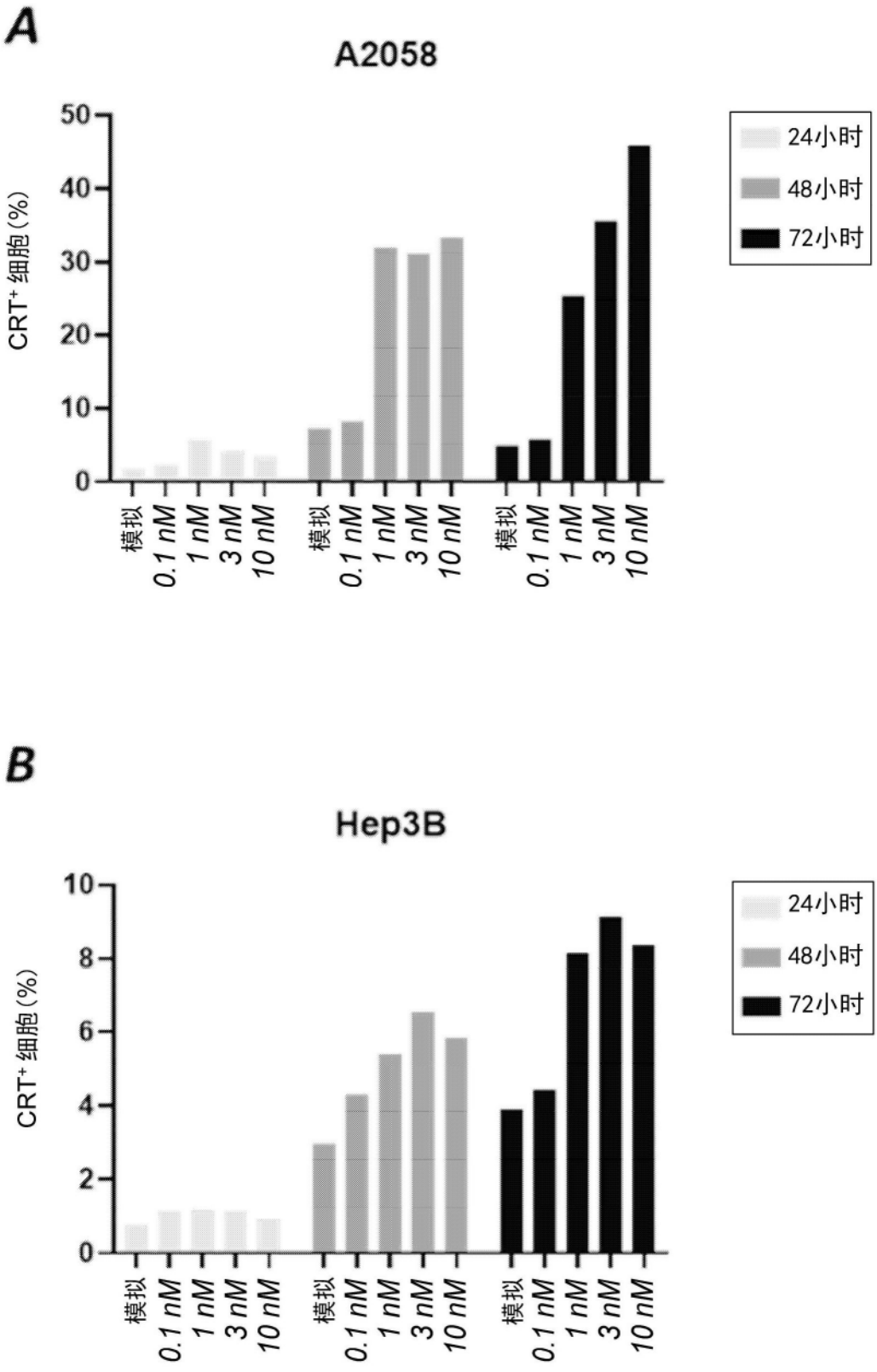

A549
A2058
SNU449
HUH7
H460
模拟
10 nM scr
10 nM 193a
pSer473 AKT
AKT
pThr202/Tyr204 ERK1/2
ERK1/2
pSer259 c-RAF
c-RAF
粘着斑蛋白
微管蛋白
HEP3B
BT549
PANC-1
模拟
10 nM scr
10 nM 193a
pSer473 AKT
AKT
pThr202/Tyr204 ERK1/2
ERK1/2
pSer259 c-RAF
c-RAF
粘着斑蛋白
微管蛋白

图5


A
A2058
CRT+ 细胞(%)
50
40
30
20
10
0
模拟
0.1 nM
1 nM
3 nM
10 nM
24小时
48小时
72小时
B
Hep3B
CRT+ 细胞(%)
10
8
6
4
2
0

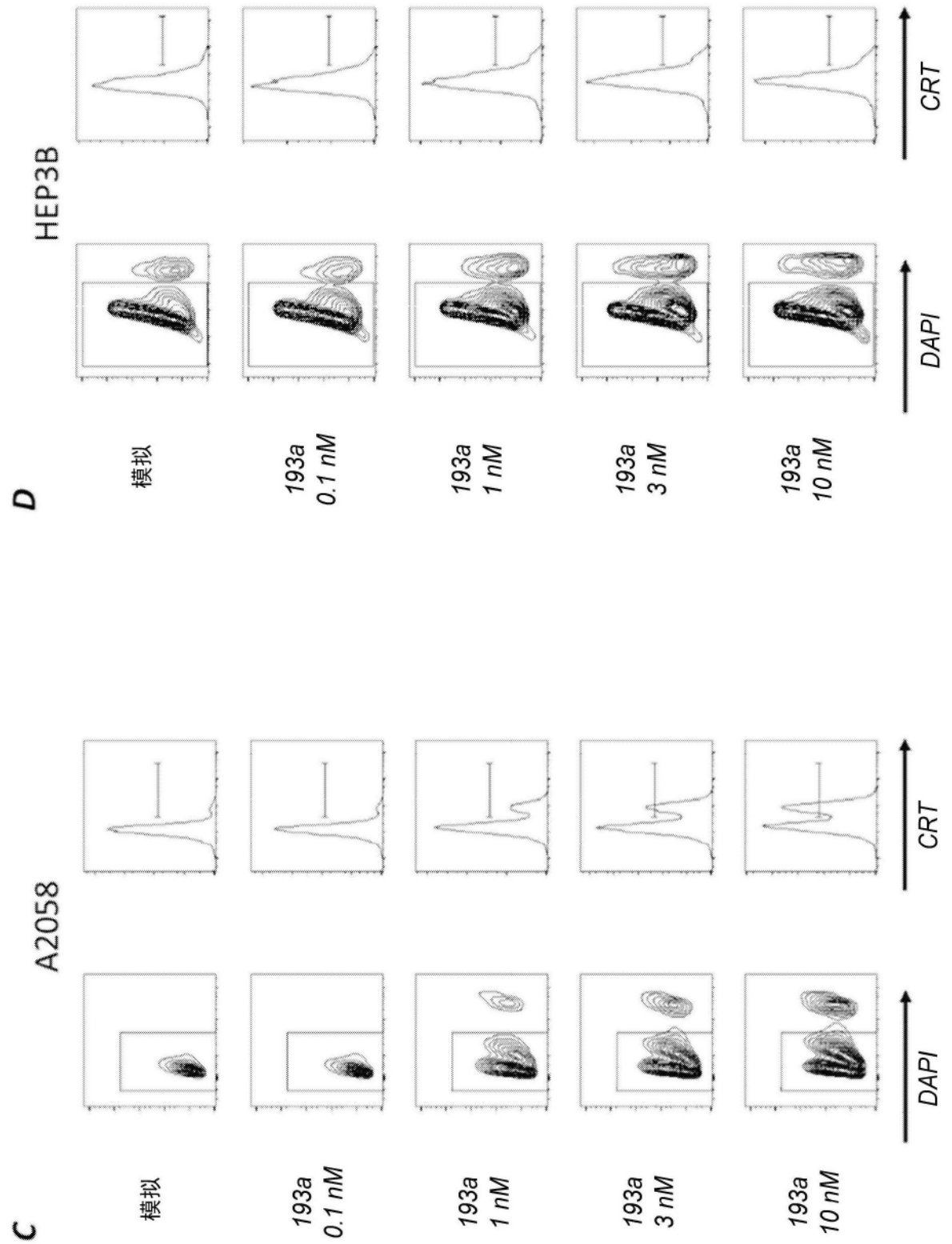

C
A2058
模拟
193a 0.1 nM
193a 1 nM
193a 3 nM
193a 10 nM
DAPI
CRT
D
HEP3B
模拟
193a 0.1 nM
193a 1 nM
193a 3 nM
193a 10 nM
DAPI
CRT

图6

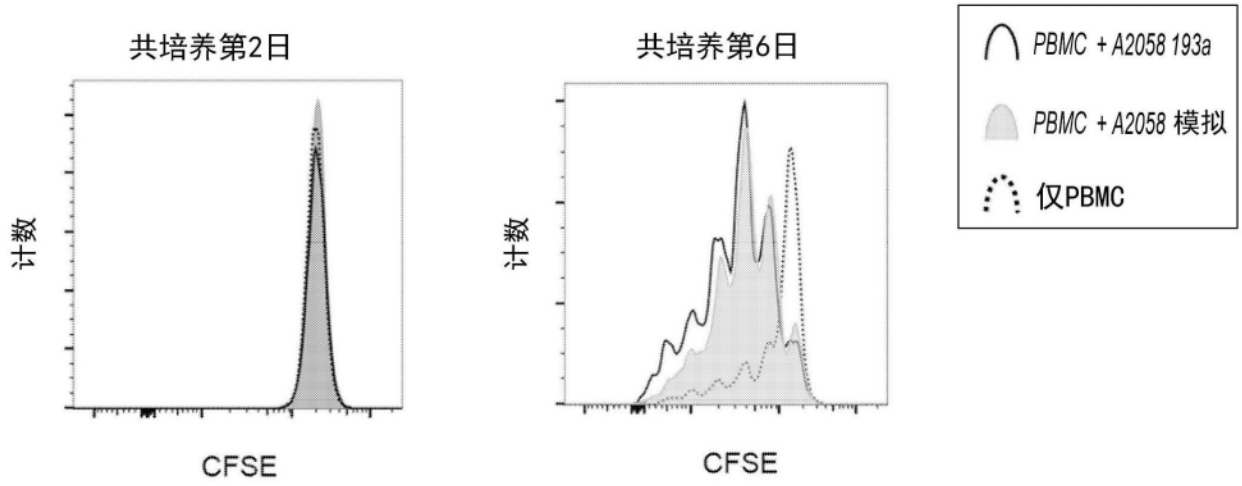

共培养第2日
共培养第6日
计数
计数
CFSE
CFSE
PBMC + A2058 193a
PBMC + A2058 模拟
仅PBMC

图7

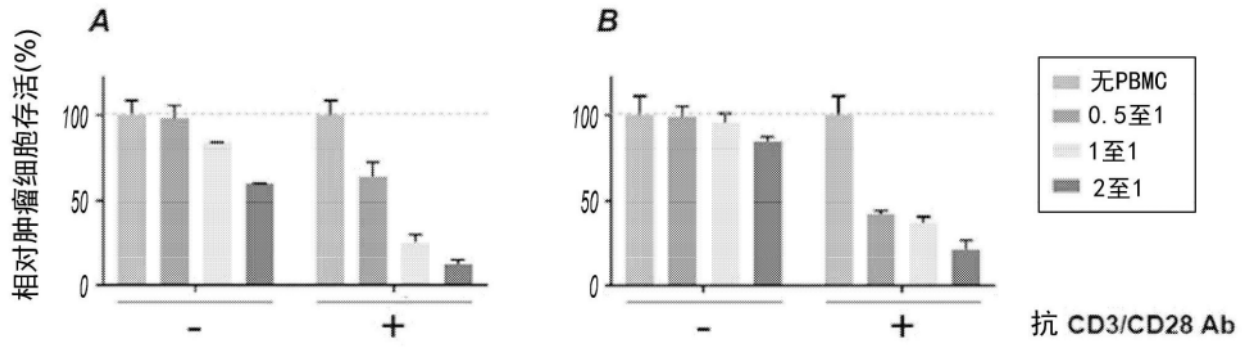

A
B
相对肿瘤细胞存活(%)
100
50
0
-
+
无PBMC
0.5至1
1至1
2至1
抗 CD3/CD28 Ab

图8

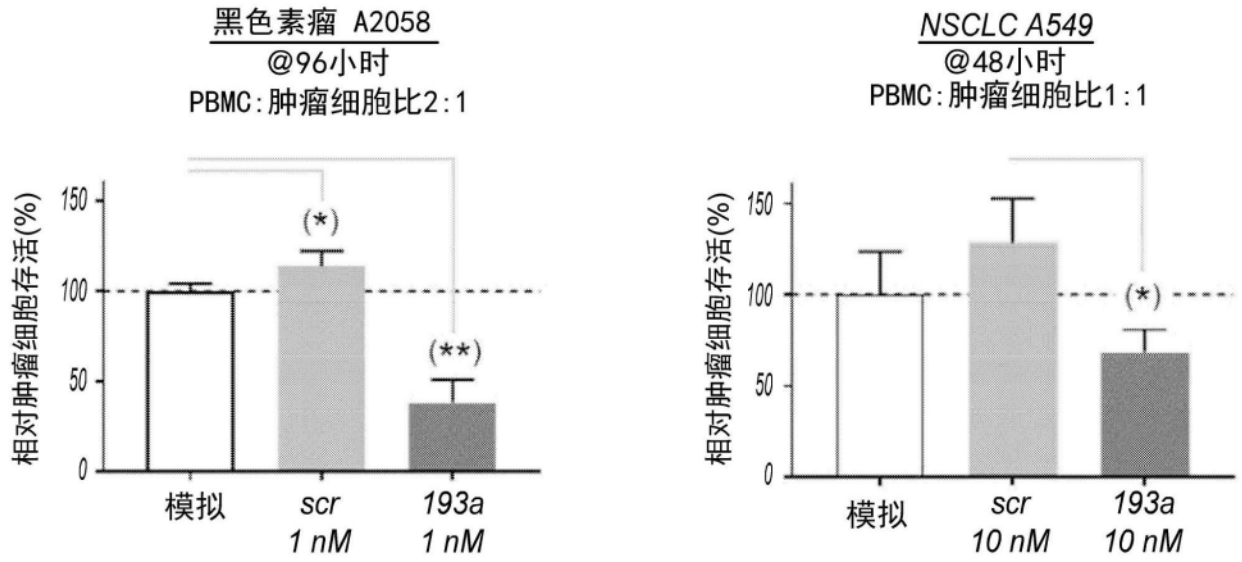

黑色素瘤 A2058
@96小时
PBMC:肿瘤细胞比2:1
NSCLC A549
@48小时
PBMC:肿瘤细胞比1:1
相对肿瘤细胞存活(%)
150
100
50
0
(*)
(**)
模拟
scr
1 nM
193a
1 nM
scr
10 nM
193a
10 nM

图9