(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106148547 A
(43)申请公布日 2016.11.23

(21)申请号 201610767315.8

(22)申请日 2010.07.12

(30)优先权数据
61/225,120 2009.07.13 US
61/351,733 2010.06.04 US

(62)分案原申请数据
201080036560.2 2010.07.12

(71)申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 M·施米特 L·桑德斯 R·拉贾
R·D·帕特尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 岑晓东

(51)Int.Cl.
C12Q 1/68(2006.01)
G01N 33/574(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书181页
序列表89页 附图104页

(54)发明名称

用于癌症治疗的诊断方法和组合物

(57)摘要

本申请涉及用于癌症治疗的诊断方法和组合物。本文中公开可用于血管发生性病症，包括例如癌症的诊断和治疗的方法和组合物。具体地，本发明公开了适合预测患者对抗NRP1、抗VEGFC和抗EGFL7治疗是否响应的标志物基因。

RNA 表达（qRT-PCR）与抗 NRP1 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效的相关性

	统计 ρ	p 值
模型	0.9566	7.95E-17
Sema3B	-0.8164	2.955E-07
LGALS1	0.7599	1.402E-05
TGFb	0.7499	2.475E-05
ITGa5	0.6744	0.0009
Bv8	0.6663	0.0013
HGF	-0.6613	0.0015
RGS5	-0.6389	0.0036
LGALS7	-0.6228	0.0063
Sema3F	-0.6206	0.0068
Sema3A	0.5988	0.0135
CSF2	0.5953	0.015
Prox1	-0.56	0.0428
PlGF	0.5507	0.05

CN 106148547 A

1.一种鉴定会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于该抗癌疗法的治疗。

2.一种鉴定会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于该抗癌疗法的治疗。

3.一种预测罹患癌症的患者对不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应该抗癌疗法的治疗。

4.一种预测罹患癌症的患者对不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应该抗癌疗法的治疗。

5.一种用于确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于该抗癌疗法的可能性。

6.一种用于确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法，该方法包括：

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于该抗癌疗法的可能性。

7.一种为癌症的治疗优化治疗功效的方法，该方法包括

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

8.一种为癌症的治疗优化治疗功效的方法，该方法包括

测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

9.一种用于在患者中治疗癌症的方法，该方法包括

确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种表1所列基因的表达水平，并

对所述患者施用有效量的不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法，由此该癌症得到治疗。

10.一种用于在患者中治疗癌症的方法,该方法包括

确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种表1所列基因的表达水平,并

对所述患者施用有效量的不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法,由此该癌症得到治疗。

用于癌症治疗的诊断方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2010年7月12日、中国申请号为201080036560.2、发明名称为“用于癌症治疗的诊断方法和组合物”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2009年7月13日提交的美国临时专利申请No.61/225120和2010年6月4日提交的No.61/351733的权益，通过述及将其公开完整收入本文用于所有目的。

发明领域

[0004] 本发明涉及可用于血管发生性病症(包括例如癌症)治疗的诊断方法和组合物。

[0005] 发明背景

[0006] 血管发生性病症诸如癌症是对人类健康的最致命威胁之一。仅在美国，癌症每年影响近130万新患者，而且是位于心血管疾病之后的第二位死因，占4例死亡中的大约1例。实体瘤对大多数那些死亡负有责任。虽然某些癌症的医学治疗中已经取得了重大进步，但是所有癌症的总体5年存活率在最近20年里只改进了约10％。癌症(或称作恶性肿瘤)以不受控制的方式快速生长和转移，使得及时检测和处理极端困难。

[0007] 根据癌症类型，患者通常有数个治疗选项可用，包括化疗、辐射和基于抗体的药物。对于预测不同治疗方案的临床结果有用的诊断方法会大大有利于这些患者的临床管理。数项研究探索了基因表达与特定癌症类型的鉴定(例如通过突变特异性测定法、微阵列分析、qPCR、等)的关联。此类方法对于患者所呈现的癌症的鉴定和归类可能是有用的。然而，关于基因表达对临床结果的预测或预后价值所知道的要少得多。

[0008] 如此，需要客观的、可再现的方法来实现每位患者的最佳治疗方案。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明的方法可用于多种背景，包括例如选择为患者最佳治疗过程、预测用特定治疗方案治疗患者个体时成功的可能性、评估疾病进展、监测治疗功效、为患者个体确定预后及评估个体受益于特定疗法(例如抗血管发生性疗法，包括例如抗癌疗法)的素因。

[0011] 本发明部分基于指示疗法(例如抗血管发生性疗法，包括例如抗癌疗法)功效的生物标志物的用途。更特别地，本发明基于测量至少一种选自下组的基因的表达水平的升高或降低，以预测疗法(例如抗血管发生性疗法，包括例如抗癌疗法)的功效：18S rRNA，ACTB，RPS13，VEGFA，VEGFC，VEGFD，Bv8，PlGF，VEGFR1/Flt1，VEGFR2，VEGFR3，NRP1，sNRP1，Podoplanin，Prox1，VE-钙粘蛋白(CD144、CDH5)，robo4，FGF2，IL8/CXCL8，HGF，THBS1/TSP1，Egf17，NG3/Egf18，ANG1，GM-CSF/CSF2，G-CSF/CSF3，FGF9，CXCL12/SDF1，TGFβ1，TNFα，Alk1，BMP9，BMP10，HSPG2/串珠蛋白聚糖，ESM1，Sema3a，Sema3b，Sema3c，Sema3e，Sema3f，NG2，ITGa5，ICAM1，CXCR4，LGALS1/半乳凝素1，LGALS7B/半乳凝素7，纤连蛋白，TMEM100，PECAM/CD31，PDGFβ，PDGFRβ，RGS5，CXCL1，CXCL2，robo4，LyPD6，VCAM1，胶原IV，Spred-1，Hhex，ITGa5，LGALS1/半乳凝素1，LGALS7/半乳凝素7，TMEM100，MFAP5，纤连蛋白，纤蛋白2，纤蛋白4/Efemp2，HMBS，SDHA，UBC，NRP2，CD34，DLL4，CLECSF5/CLEC5a，CCL2/MCP1，CCL5，CXCL5/ENA-78，ANG2，FGF8，FGF8b，PDGFC，cMet，JAG1，CD105/内皮糖蛋白，刻缺蛋白1，EphB4，

EphA3,EFNB2,TIE2/TEK,LAMA4,NID2,Map4k4,Bcl2A1,IGFBP4,VIM/波形蛋白,FGFR4,FRAS1,ANTXR2,CLECSF5/CLEC5a,和Mincle/CLEC4E/CLECSF9。

[0012] 本发明的一个实施方案提供鉴定会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0013] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法。该方法包括:测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0014] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0015] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法。该方法包括:测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0016] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法。该方法包括:测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

[0017] 本发明的另一个实施方案提供确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法。该方法包括:测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

[0018] 本发明的又一个实施方案提供在患者中治疗癌症的方法。该方法包括:确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种表1所列基因的表达水平,并对患者施用有效量的不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法,由此该癌症得到治疗。

[0019] 本发明的另一个实施方案提供在患者中治疗癌症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种表1所列基因的表达水平,并对患者施用有效量的不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法,由此该癌症得到治疗。

[0020] 在本发明的一些实施方案中,所述自患者获得的样品选自:组织,全血,血液衍生细胞,血浆,血清,及其组合。在本发明的一些实施方案中,所述表达水平是mRNA表达水平。

在本发明的一些实施方案中，所述表达水平是蛋白质表达水平。

[0021] 在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括检测至少第二种、第三种、第四种、第五种、第六种、第七种、第八种、第九种、第十种、第十一种、第十二种、第十三种、第十四种、第十五种、第十六种、第十七中、第十八种、第十九种、或第二十种表1所列基因的表达。

[0022] 在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用不同于VEGF拮抗剂的抗癌疗法。在本发明的一些实施方案中，所述抗癌疗法选自：抗体，小分子，和siRNA。在本发明的一些实施方案中，所述抗癌疗法是选自下组的成员：EGFL7拮抗剂，NRP1拮抗剂，和VEGF-C拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述EGFL7拮抗剂是抗体。在本发明的一些实施方案中，所述NRP1拮抗剂是抗体。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-C拮抗剂是抗体。

[0023] 在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。在本发明的一些实施方案中，所述抗癌疗法和所述VEGF拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述抗癌疗法和所述VEGF拮抗剂序贯施用。

[0024] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于确定患者是否会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的试剂盒。该试剂盒包括包含能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的多核苷酸的阵列和使用所述阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0025] 本发明的又一个实施方案提供用于确定患者是否会受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的试剂盒。该试剂盒包括包含能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的多核苷酸的阵列和使用所述阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0026] 本发明的另一个实施方案提供用于检测至少一种表1所列基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组。该套组包括能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的至少一种化合物，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中，所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0027] 本发明的还有另一个实施方案提供用于检测至少一种表1所列基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组。该套组包括能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的至少一种化合物，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实

施方案中，所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0028] 本发明的一个实施方案提供鉴定会受益于神经毡蛋白-1(neuropilin-1)(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0029] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Prox1，RGS5，HGF，Sema3B，Sema3F，LGALS7，FGRF4，PLC，IGFB4，和TSP1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0030] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0031] 本发明的甚至另一个又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Prox1，RGS5，HGF，Sema3B，Sema3F，LGALS7，FGRF4，PLC，IGFB4，和TSP1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0032] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0033] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Prox1，RGS5，HGF，Sema3B，Sema3F，LGALS7，FGRF4，PLC，IGFB4，和TSP1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0034] 本发明的还有另一个实施方案提供优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0035] 本发明的另一个实施方案提供优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Prox1，RGS5，HGF，Sema3B，

Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0036] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平:TGFβ1,Bv8,Sema3A,P1GF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,并对患者施用有效量的NRP1拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0037] 本发明的还有另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,并对患者施用有效量的NRP1拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0038] 在本发明的一些实施方案中,所述自患者获得的样品是选自下组的成员:组织,全血,血液衍生细胞,血浆,血清,及其组合。在本发明的一些实施方案中,所述表达水平是mRNA表达水平。在本发明的一些实施方案中,所述表达水平是蛋白质表达水平。在本发明的一些实施方案中,NRP1拮抗剂是抗NRP1抗体。

[0039] 在本发明的一些实施方案中,该方法进一步包括对患者施用VEGF拮抗剂。在本发明的一些实施方案中,所述VEGF拮抗剂和所述NRP1拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中,所述VEGF拮抗剂和所述NRP1拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中,所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在本发明的一些实施方案中,所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。

[0040] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于NRP1拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0041] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0042] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0043] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0044] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的P1GF的表达水平,并对该患者施用有效量的NRP1拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0045] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平,其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0046] 本发明的还有又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的

响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0047] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0048] 本发明的另一个实施方案提供优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0049] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的Sema3A的表达水平，并对该患者施用有效量的NRP1拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0050] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0051] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用有效量的NRP1拮抗剂。

[0052] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0053] 本发明的甚至又一个实施方案提供优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0054] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的TGFβ1的表达水平，并对该患者施用有效量的NRP1拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0055] 在本发明的一些实施方案中，所述NRP1拮抗剂是抗NRP1抗体。在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF-A拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0056] 本发明的另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，A1k1，和FGF8。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，

Alk1,和FGF8,和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的指令,其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0057] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的指令,其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0058] 本发明的还有另一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组:TGFβ1,Bv8,Sema3A,PlGF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8。该套组包括能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:TGFβ1,Bv8,Sema3A,PlGF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中,所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中,所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中,所述化合物是蛋白质,包括例如抗体。

[0059] 本发明的又一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1。该套组包括能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中,所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中,所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中,所述化合物是蛋白质,包括例如抗体。

[0060] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于血管内皮生长因子C(VEGF-C)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,VEGF-D,VEGFR3,FGF2,RGS5/CDH5,IL-8,CXCL1,和CXCL2,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0061] 本发明的甚至另一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-A,CSF2,Prox1,ICAM1,ESM1,PlGF,ITGa5,TGFβ,Hhex,Col4a1,Col4a2,和Alk1,其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0062] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水

平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0063] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0064] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0065] 本发明的还有又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0066] 本发明的甚至又一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0067] 本发明的还有又一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0068] 本发明的另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，并对患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0069] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，并对患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0070] 在本发明的一些实施方案中，所述自患者获得的样品选自：组织，全血，血液衍生细胞，血浆，血清，及其组合。在本发明的一些实施方案中，所述表达水平是mRNA表达水平。在本发明的一些实施方案中，所述表达水平是蛋白质表达水平。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-C拮抗剂是抗VEGF-C抗体。

[0071] 在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF-A拮抗剂。在本

发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0072] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0073] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0074] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0075] 本发明的还有另一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0076] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGF-C的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0077] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0078] 本发明的还有又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0079] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0080] 本发明的另一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0081] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGF-D的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0082] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平，其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0083] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平，其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0084] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平，其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0085] 本发明的又一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平，其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0086] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGFR3的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0087] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0088] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0089] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0090] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0091] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的FGF2的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0092] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平，其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0093] 本发明的还有又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平，其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0094] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平，其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0095] 本发明的另一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平，其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0096] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的VEGF-A的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0097] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测自患者获得的样品中定PlGF的表达水平，其中该样品中PlGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0098] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PlGF的表达水平，其中该样品中PlGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0099] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PlGF的表达水平，其中该样品中PlGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0100] 本发明的甚至又一个实施方案提供优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PlGF的表达水平，其中该样品中PlGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0101] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的PlGF的表达水平，并对该患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0102] 在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-C拮抗剂是抗VEGF-C抗体。在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF-A拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0103] 本发明的另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0104] 本发明的另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患

者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0105] 本发明的又一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2。该套组包括能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0106] 本发明的甚至另一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平以测定自癌症患者获得的样品中至少一种基因的表达水平的化合物套组：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1。该套组包括能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0107] 本发明的一个实施方案提供鉴定会受益于EGF样域，多重7(EGFL7)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0108] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0109] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0110] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0111] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0112] 本发明的还有又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗

的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0113] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0114] 本发明的还有又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，其中该样品中至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0115] 本发明的另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0116] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0117] 在本发明的一些实施方案中，所述自患者获得的样品选自：组织，全血，血液衍生细胞，血浆，血清，及其组合。在本发明的一些实施方案中，所述表达水平是mRNA表达水平。在本发明的一些实施方案中，所述表达水平是蛋白质表达水平。在本发明的一些实施方案中，所述EGFL7拮抗剂是抗EGFL7抗体。

[0118] 在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF-A拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0119] 本发明的又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0120] 本发明的另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0121] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中

VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0122] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0123] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有升高的VEGF-C的表达水平与参照样品相比，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0124] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中BV8的表达水平，其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0125] 本发明的另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中BV8的表达水平，其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0126] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中BV8的表达水平，其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0127] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中BV8的表达水平，其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0128] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有升高的BV8的表达水平与参照样品相比，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0129] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平，其中CSF2的表达水平该样品中与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0130] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平，其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0131] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平，其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0132] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平，其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0133] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的CSF2的表达水平，并对该患

者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0134] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0135] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0136] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0137] 本发明的还有另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0138] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的TNFα的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0139] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0140] 本发明的还有又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0141] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0142] 本发明的另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0143] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的Sema3B的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0144] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0145] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0146] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0147] 本发明的甚至又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0148] 本发明的另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FGF9的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0149] 本发明的甚至另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0150] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0151] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0152] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0153] 本发明的甚至又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的HGF的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0154] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0155] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0156] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0157] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0158] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该

方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的RGS5的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0159] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0160] 本发明的另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0161] 本发明的还有另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0162] 本发明的还有另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0163] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的NRP1的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0164] 本发明的甚至另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0165] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0166] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0167] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0168] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FGF2的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0169] 本发明的甚至又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0170] 本发明的另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的

表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0171] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0172] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0173] 本发明的还有另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的CXCR4的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0174] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中cMet的表达水平，其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0175] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中cMet的表达水平，其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0176] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中cMet的表达水平，其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0177] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中cMet的表达水平，其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0178] 本发明的又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的cMet的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0179] 本发明的还有又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FN1的表达水平，其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0180] 本发明的甚至又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FN1的表达水平，其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0181] 本发明的另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FN1的表达水平，其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0182] 本发明的另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中FN1的表达水平，其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0183] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FN1的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0184] 本发明的还有另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平，其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0185] 本发明的又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平，其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0186] 本发明的甚至又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平，其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0187] 本发明的甚至又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平，其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0188] 本发明的还有又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的纤蛋白2的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0189] 本发明的另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平，其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0190] 本发明的甚至另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平，其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0191] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平，其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0192] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平，其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0193] 本发明的甚至又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的纤蛋白4的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0194] 本发明的还有又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平，其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0195] 本发明的另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应

性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平，其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0196] 本发明的甚至另一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平，其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0197] 本发明的甚至另一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平，其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0198] 本发明的还有另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的MFAP5的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0199] 本发明的又一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平，其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0200] 本发明的甚至又一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平，其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0201] 本发明的还有又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平，其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0202] 本发明的还有又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平，其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0203] 本发明的另一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的PDGF-C的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0204] 本发明的甚至另一个实施方案提供鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0205] 本发明的还有另一个实施方案提供预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0206] 本发明的又一个实施方案提供确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法。该方法包括测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0207] 本发明的又一个实施方案提供优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法。该方法包括

测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0208] 本发明的甚至又一个实施方案提供用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法。该方法包括确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的Sema3F的表达水平，并对该患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0209] 在本发明的一些实施方案中，所述EGFL7拮抗剂是抗EGFL7抗体。在本发明的一些实施方案中，该方法进一步包括对患者施用VEGF-A拮抗剂。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂并行施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂序贯施用。在本发明的一些实施方案中，所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。在本发明的一些实施方案中，所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0210] 本发明的另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0211] 本发明的甚至另一个实施方案提供用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1。该试剂盒包括包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，和使用阵列来测定至少一种基因的表达水平以预测患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0212] 本发明的还有另一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle。该套组包括能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中，所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0213] 本发明的又一个实施方案提供能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1。该套组包括与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，其中至少一种基因的表达水平与参照样品中至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是多核苷酸。在本发明的一些实施方案中，所述多核苷酸包括三种表2所列序列。在本发明的一些实施方案中，所述化合物是蛋白质，诸如例如抗体。

[0214] 本申请涉及下述实施方案。

[0215] 1.一种鉴定会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法,该方法包括:

[0216] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于该抗癌疗法的治疗。

[0217] 2.一种鉴定会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法,该方法包括:

[0218] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于该抗癌疗法的治疗。

[0219] 3.一种预测罹患癌症的患者对不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法,该方法包括:

[0220] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应该抗癌疗法的治疗。

[0221] 4.一种预测罹患癌症的患者对不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的方法,该方法包括:

[0222] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应该抗癌疗法的治疗。

[0223] 5.一种用于确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法,该方法包括:

[0224] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于该抗癌疗法的可能性。

[0225] 6.一种用于确定有癌症的患者会展现出受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性的方法,该方法包括:

[0226] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于该抗癌疗法的可能性。

[0227] 7.一种为癌症的治疗优化治疗功效的方法,该方法包括

[0228] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

[0229] 8.一种为癌症的治疗优化治疗功效的方法,该方法包括

[0230] 测定自患者获得的样品中至少一种表1所列基因的表达水平,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的可能性。

[0231] 9.一种用于在患者中治疗癌症的方法,该方法包括

[0232] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种表1所列基因的表

达水平，并

[0233] 对所述患者施用有效量的不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法，由此该癌症得到治疗。

[0234] 10.一种用于在患者中治疗癌症的方法，该方法包括

[0235] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种表1所列基因的表达水平，并

[0236] 对所述患者施用有效量的不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法，由此该癌症得到治疗。

[0237] 11.实施方案1至10任一项的方法，其中所述自患者获得的样品选自下组：组织，全血，血液衍生细胞，血浆，血清，及其组合。

[0238] 12.实施方案1至10任一项的方法，其中所述表达水平是mRNA表达水平。

[0239] 13.实施方案1至10任一项的方法，其中所述表达水平是蛋白质表达水平。

[0240] 14.实施方案1至10任一项的方法，进一步包括检测至少第二种表1所列基因的表达。

[0241] 15.实施方案14的方法，进一步包括检测至少第三种表1所列基因的表达。

[0242] 16.实施方案15的方法，进一步包括检测至少第四种表1所列基因的表达。

[0243] 17.实施方案16的方法，进一步包括检测至少第五种表1所列基因的表达。

[0244] 18.实施方案17的方法，进一步包括检测至少第六种表1所列基因的表达。

[0245] 19.实施方案18的方法，进一步包括检测至少第七种表1所列基因的表达。

[0246] 20.实施方案19的方法，进一步包括检测至少第八种表1所列基因的表达。

[0247] 21.实施方案20的方法，进一步包括检测至少第九种表1所列基因的表达。

[0248] 22.实施方案21的方法，进一步包括检测至少第十种表1所列基因的表达。

[0249] 23.实施方案1至8任一项的方法，进一步包括对所述患者施用有效量的不同于VEGF-A拮抗剂的抗癌疗法。

[0250] 24.实施方案23的方法，其中所述抗癌疗法是选自下组的成员：抗体，小分子，和siRNA。

[0251] 25.实施方案23的方法，其中所述抗癌疗法是选自下组的成员：EGFL7拮抗剂，NRP1拮抗剂，和VEGF-C拮抗剂。

[0252] 26.实施方案25的方法，其中所述EGFL7拮抗剂是抗体。

[0253] 27.实施方案25的方法，其中所述NRP1拮抗剂是抗体。

[0254] 28.实施方案25的方法，其中所述VEGF-C拮抗剂是抗体。

[0255] 29.实施方案9、10、或23的方法，进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0256] 30.实施方案29的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0257] 31.实施方案30的方法，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0258] 32.实施方案29的方法，其中所述抗癌疗法和所述VEGF-A拮抗剂并行施用。

[0259] 33.实施方案29的方法，其中所述抗癌疗法和所述VEGF-A拮抗剂序贯施用。

[0260] 34.一种用于确定患者是否会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的试剂盒，该试剂盒包括

[0261] 包含能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的多核苷酸的阵列，和

[0262] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0263] 35.一种用于确定患者是否会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的试剂盒，该试剂盒包括

[0264] 包含能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的多核苷酸的阵列，和

[0265] 使用所述阵列来检测所述至少一种基因的表达水平以预测患者对包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0266] 36.一种用于检测至少一种表1所列基因的表达水平的化合物套组，该套组包括

[0267] 能够与至少一种表1所列基因特异性杂交的至少一种化合物，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0268] 37.一种用于检测至少一种表1所列基因的表达水平的化合物套组，该套组包括

[0269] 与至少一种表1所列基因特异性杂交的至少一种化合物，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于不同于VEGF-A拮抗剂或包括VEGF-A拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗。

[0270] 38.实施方案36或37的化合物套组，其中所述化合物是多核苷酸。

[0271] 39.实施方案38的化合物套组，其中所述多核苷酸包括三种表2所列序列。

[0272] 40.实施方案36或37的化合物套组，其中所述化合物是蛋白质。

[0273] 41.实施方案40的化合物套组，其中所述蛋白质是抗体。

[0274] 42.一种鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0275] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0276] 43.一种鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0277] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：Prox1，RGS5，HGF，Sema3B，Sema3F，LGALS7，FGRF4，PLC，IGFB4，和TSP1，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0278] 44.一种预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0279] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0280] 45.一种预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0281] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0282] 46.一种确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0283] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:TGFβ1,Bv8,Sema3A,P1GF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0284] 47.一种确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0285] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0286] 48.一种优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0287] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:TGFβ1,Bv8,Sema3A,P1GF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0288] 49.一种优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0289] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0290] 50.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0291] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平:TGFβ1,Bv8,Sema3A,P1GF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,并

[0292] 对所述患者施用有效量的NRP1拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0293] 51.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0294] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,并

[0295] 对所述患者施用有效量的NRP1拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0296] 52.实施方案42至51任一项的方法,其中所述自患者获得的样品选自下组:组织,全血,血液衍生细胞,血浆,血清,及其组合。

[0297] 53.实施方案42至51任一项的方法,其中所述表达水平是mRNA表达水平。

[0298] 54.实施方案42至51任一项的方法,其中所述表达水平是蛋白质表达水平。55.实

施方案42至49任一项的方法，进一步包括对所述患者施用NRP1拮抗剂。

[0299] 56.实施方案42至51或55任一项的方法，其中所述NRP1拮抗剂是抗NRP1抗体。

[0300] 57.实施方案50、51、或55的方法，其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0301] 58.实施方案57的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂并行施用。

[0302] 59.实施方案57的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂序贯施用。

[0303] 60.实施方案57的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0304] 61.实施方案60的方法，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0305] 62.一种鉴定会受益于NRP1拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0306] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平，其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0307] 63.一种预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0308] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平，

[0309] 其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0310] 64.一种确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0311] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平，

[0312] 其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0313] 65.一种优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0314] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平，

[0315] 其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0316] 66.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0317] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的P1GF的表达水平，并

[0318] 对所述患者施用有效量的NRP1拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0319] 67.一种鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0320] 测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0321] 68.一种预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0322] 测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0323] 69.一种确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0324] 测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0325] 70.一种优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0326] 测定自患者获得的样品中Sema3A的表达水平，其中该样品中Sema3A的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0327] 71.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0328] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的Sema3A的表达水平，并

[0329] 对所述患者施用有效量的NRP1拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0330] 72.一种鉴定会受益于神经毡蛋白-1(NRP1)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0331] 测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0332] 73.一种预测罹患癌症的患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0333] 测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应NRP1拮抗剂的治疗。

[0334] 74.一种确定患者会展现出受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0335] 测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0336] 75.一种优化NRP1拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0337] 测定自患者获得的样品中TGFβ1的表达水平，其中该样品中TGFβ1的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于NRP1拮抗剂的治疗的可能性。

[0338] 76.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0339] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的TGFβ1的表达水平，并

[0340] 对所述患者施用有效量的NRP1拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0341] 77.实施方案62至65、67至70、或72至75任一项的方法，进一步包括对所述患者施用NRP1拮抗剂。

[0342] 78.实施方案62至77任一项的方法，其中所述NRP1拮抗剂是抗NRP1抗体。

[0343] 79.实施方案66、71、76、或77的方法，其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0344] 80.实施方案79的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂并行施用。

[0345] 81.实施方案79的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述NRP1拮抗剂序贯施用。

[0346] 82.实施方案79的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0347] 83.实施方案82的方法，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0348] 84.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，该试剂盒包括

[0349] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：TGFβ1，Bv8，Sema3A，PlGF，LGALS1，ITGa5，CSF2，波形蛋白，CXCL5，CCL2，CXCL2，Alk1，和FGF8，和

[0350] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0351] 85.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,该试剂盒包括

[0352] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,和

[0353] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对NRP1拮抗剂的治疗的响应性的指令,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0354] 86.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组:TGFβ1,Bv8,Sema3A,PlGF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,该套组包括

[0355] 能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:TGFβ1,Bv8,Sema3A,PlGF,LGALS1,ITGa5,CSF2,波形蛋白,CXCL5,CCL2,CXCL2,Alk1,和FGF8,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0356] 87.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,该套组包括

[0357] 能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:Prox1,RGS5,HGF,Sema3B,Sema3F,LGALS7,FGRF4,PLC,IGFB4,和TSP1,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于NRP1拮抗剂的治疗。

[0358] 88.实施方案86或87的化合物套组,其中所述化合物是多核苷酸。

[0359] 89.实施方案88的化合物套组,其中所述多核苷酸包括三种表2所列序列。

[0360] 90.实施方案86或87的化合物套组,其中所述化合物是蛋白质。

[0361] 91.实施方案90的化合物套组,其中所述蛋白质是抗体。

[0362] 92.一种鉴定会受益于血管内皮生长因子C(VEGF-C)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0363] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,VEGF-D,VEGFR3,FGF2,RGS5/CDH5,IL-8,CXCL1,和CXCL2,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0364] 93.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0365] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-A,CSF2,Prox1,ICAM1,ESM1,PlGF,ITGa5,TGFβ,Hhex,Col4a1,Col4a2,和Alk1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0366] 94.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0367] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,VEGF-D,VEGFR3,FGF2,RGS5/CDH5,IL-8,CXCL1,和CXCL2,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0368] 95.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0369] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0370] 96.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0371] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0372] 97.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0373] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0374] 98.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0375] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0376] 99.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0377] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0378] 100.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0379] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，并

[0380] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0381] 101.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0382] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，并

[0383] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0384] 102.实施方案92至101任一项的方法，其中所述自患者获得的样品选自下组：组织，全血，血液衍生细胞，血浆，血清，及其组合。

[0385] 103.实施方案92至101任一项的方法，其中所述表达水平是mRNA表达水平。

[0386] 104.实施方案92至101任一项的方法，其中所述表达水平是蛋白质表达水平。

[0387] 105.实施方案92至99任一项的方法，进一步包括对所述患者施用VEGF-C拮抗剂。

[0388] 106.实施方案92至10或105任一项的方法，其中所述VEGF-C拮抗剂是抗VEGF-C抗体。

[0389] 107.实施方案100、101、或105的方法，其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0390] 108.实施方案107的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂并行施用。

[0391] 109.实施方案107的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂序贯施用。

[0392] 110.实施方案107的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0393] 111.实施方案110的方法，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0394] 112.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0395] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0396] 113.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0397] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0398] 114.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0399] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0400] 115.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0401] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平，

[0402] 其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0403] 116.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0404] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGF-C的表达水平，并

[0405] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0406] 117.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0407] 测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0408] 118.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0409] 测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0410] 119.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0411] 测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平，其中该样品中VEGF-D的表达水平与

参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0412] 120.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0413] 测定自患者获得的样品中VEGF-D的表达水平,其中该样品中VEGF-D的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0414] 121.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0415] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGF-D的表达水平,并

[0416] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0417] 122.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0418] 测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平,其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0419] 123.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0420] 测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平,其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0421] 124.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0422] 测定自患者获得的样品中VEGFR3的表达水平,其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0423] 125.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0424] 测定VEGFR3的表达水平自患者获得的样品中,其中该样品中VEGFR3的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0425] 126.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0426] 确定自该患者获得的样品具有升高的VEGFR3的表达水平与参照样品相比,并

[0427] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0428] 127.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0429] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平,其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0430] 128.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0431] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平,其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0432] 129.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0433] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平,其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0434] 130.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0435] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平,其中该样品中FGF2的表达水平与参照

样品相比升高指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0436] 131.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0437] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的FGF2的表达水平,并

[0438] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0439] 132.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0440] 测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平,其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0441] 133.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0442] 测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平,其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0443] 134.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0444] 测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平,其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0445] 135.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0446] 测定自患者获得的样品中VEGF-A的表达水平,其中该样品中VEGF-A的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0447] 136.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0448] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的VEGF-A的表达水平,并

[0449] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0450] 137.一种鉴定会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0451] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0452] 138.一种预测罹患癌症的患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0453] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0454] 139.一种确定患者会展现出受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0455] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0456] 140.一种优化VEGF-C拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0457] 测定自患者获得的样品中P1GF的表达水平,其中该样品中P1GF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于VEGF-C拮抗剂的治疗的可能性。

[0458] 141.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0459] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的P1GF的表达水平,并

[0460] 对所述患者施用有效量的VEGF-C拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0461] 142.实施方案112至115、117至120、122至125、127至130、132至135、或137至140任一项的方法，进一步包括对所述患者施用VEGF-C拮抗剂。

[0462] 143.实施方案112至142任一项的方法，其中所述VEGF-C拮抗剂是抗VEGF-C抗体。

[0463] 144.实施方案116、121、126、131、136、141、或142的方法，其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0464] 145.实施方案144的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂并行施用。

[0465] 146.实施方案144的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述VEGF-C拮抗剂序贯施用。

[0466] 147.实施方案144的方法，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0467] 148.实施方案147的方法，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0468] 149.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，该试剂盒包括

[0469] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，和

[0470] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0471] 150.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，该试剂盒包括

[0472] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，和

[0473] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对VEGF-C拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0474] 151.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，该套组包括

[0475] 能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：VEGF-C，VEGF-D，VEGFR3，FGF2，RGS5/CDH5，IL-8，CXCL1，和CXCL2，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0476] 152.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，该套组包括

[0477] 能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物：VEGF-A，CSF2，Prox1，ICAM1，ESM1，PlGF，ITGa5，TGFβ，Hhex，Col4a1，Col4a2，和Alk1，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于VEGF-C拮抗剂的治疗。

[0478] 153.实施方案151或152的化合物套组，其中所述化合物是多核苷酸。

[0479] 154.实施方案153的化合物套组，其中所述多核苷酸包括三种表2所列序列。

[0480] 155.实施方案151或152的化合物套组，其中所述化合物是蛋白质。

[0481] 156.实施方案155的化合物套组，其中所述蛋白质是抗体。

[0482] 157.一种鉴定会受益于EGF样域,多重7(EGFL7)拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0483] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0484] 158.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0485] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0486] 159.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0487] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0488] 160.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0489] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0490] 161.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0491] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0492] 162.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0493] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0494] 163.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0495] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0496] 164.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0497] 测定自患者获得的样品中至少一种选自下组的基因的表达水平:Sema3B,FGF9,

HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,其中该样品中所述至少一种基因的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0498] 165.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0499] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的至少一种选自下组的基因的表达水平:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,并

[0500] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0501] 166.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0502] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的至少一种选自下组的基因的表达水平:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,并

[0503] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0504] 167.实施方案157至166任一项的方法,其中所述自患者获得的样品选自下组:组织,全血,血液衍生细胞,血浆,血清,及其组合。

[0505] 168.实施方案157至166任一项的方法,其中所述表达水平是mRNA表达水平。

[0506] 169.实施方案157至166任一项的方法,其中所述表达水平是蛋白质表达水平。

[0507] 170.实施方案157至164任一项的方法,进一步包括对所述患者施用EGFL7拮抗剂。

[0508] 171.实施方案157至166,或170任一项的方法,其中所述EGFL7拮抗剂是抗EGFL7抗体。

[0509] 172.实施方案165、166、或170的方法,其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0510] 173.实施方案172的方法,其中所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂并行施用。

[0511] 174.实施方案172的方法,其中所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂序贯施用。

[0512] 175.实施方案172的方法,其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0513] 176.实施方案175的方法,其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0514] 177.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0515] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平,其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0516] 178.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0517] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平,其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0518] 179.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0519] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平,其中该样品中VEGF-C的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0520] 180.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0521] 测定自患者获得的样品中VEGF-C的表达水平,其中该样品中VEGF-C的表达水平与

参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0522] 181.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0523] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的VEGF-C的表达水平,并

[0524] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0525] 182.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0526] 测定自患者获得的样品中BV8的表达水平,其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0527] 183.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0528] 测定自患者获得的样品中BV8的表达水平,其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0529] 184.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0530] 测定自患者获得的样品中BV8的表达水平,其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0531] 185.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0532] 测定自患者获得的样品中BV8的表达水平,其中该样品中BV8的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0533] 186.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0534] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的BV8的表达水平,并

[0535] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0536] 187.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0537] 测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平,其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0538] 188.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0539] 测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平,其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0540] 189.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0541] 测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平,其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0542] 190.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0543] 测定自患者获得的样品中CSF2的表达水平,其中该样品中CSF2的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0544] 191.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0545] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的CSF2的表达水平,并

[0546] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0547] 192.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0548] 测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0549] 193.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0550] 测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0551] 194.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0552] 测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0553] 195.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0554] 测定自患者获得的样品中TNFα的表达水平，其中该样品中TNFα的表达水平与参照样品相比升高指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0555] 196.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0556] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比升高的TNFα的表达水平，并

[0557] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗

[0558] 197.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0559] 测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0560] 198.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0561] 测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0562] 199.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0563] 测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0564] 200.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0565] 测定自患者获得的样品中Sema3B的表达水平，其中该样品中Sema3B的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0566] 201.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0567] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的Sema3B的表达水平，并

[0568] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0569] 202.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0570] 测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0571] 203.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0572] 测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0573] 204.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0574] 测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0575] 205.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0576] 测定自患者获得的样品中FGF9的表达水平，其中该样品中FGF9的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0577] 206.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0578] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FGF9的表达水平，并

[0579] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0580] 207.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0581] 测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0582] 208.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0583] 测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0584] 209.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0585] 测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0586] 210.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0587] 测定自患者获得的样品中HGF的表达水平，其中该样品中HGF的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0588] 211.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0589] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的HGF的表达水平，并

[0590] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0591] 212.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0592] 测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0593] 213.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包

括

[0594] 测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0595] 214.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0596] 测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0597] 215.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0598] 测定自患者获得的样品中RGS5的表达水平，其中该样品中RGS5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0599] 216.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0600] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的RGS5的表达水平，并

[0601] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0602] 217.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0603] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0604] 218.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0605] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0606] 219.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0607] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0608] 220.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0609] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0610] 221.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0611] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的NRP1的表达水平，并

[0612] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0613] 222.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0614] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0615] 223.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0616] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0617] 224.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0618] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0619] 225.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0620] 测定自患者获得的样品中NRP1的表达水平，其中该样品中NRP1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0621] 226.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0622] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的NRP1的表达水平，并

[0623] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0624] 227.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0625] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0626] 228.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0627] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0628] 229.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0629] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0630] 230.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0631] 测定自患者获得的样品中FGF2的表达水平，其中该样品中FGF2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0632] 231.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0633] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FGF2的表达水平，并

[0634] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0635] 232.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法，该方法包括

[0636] 测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0637] 233.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0638] 测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0639] 234.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0640] 测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平，其中该样品中CXCR4的表达水平与参

照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0641] 235.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0642] 测定自患者获得的样品中CXCR4的表达水平,其中该样品中CXCR4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0643] 236.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0644] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的CXCR4的表达水平,并

[0645] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0646] 237.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0647] 测定自患者获得的样品中cMet的表达水平,其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0648] 238.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0649] 测定自患者获得的样品中cMet的表达水平,其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0650] 239.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0651] 测定自患者获得的样品中cMet的表达水平,其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0652] 240.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0653] 测定自患者获得的样品中cMet的表达水平,其中该样品中cMet的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0654] 241.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0655] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的cMet的表达水平,并

[0656] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0657] 242.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0658] 测定自患者获得的样品中FN1的表达水平,其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0659] 243.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0660] 测定自患者获得的样品中FN1的表达水平,其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0661] 244.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0662] 测定自患者获得的样品中FN1的表达水平,其中该样品中FN1的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0663] 245.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0664] 测定自患者获得的样品中FN1的表达水平,其中该样品中FN1的表达水平与参照样

品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0665] 246.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0666] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的FN1的表达水平,并

[0667] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0668] 247.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0669] 测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平,其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0670] 248.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0671] 测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平,其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0672] 249.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0673] 测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平,其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0674] 250.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0675] 测定自患者获得的样品中纤蛋白2的表达水平,其中该样品中纤蛋白2的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0676] 251.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0677] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的纤蛋白2的表达水平,并

[0678] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0679] 252.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0680] 测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平,其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0681] 253.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0682] 测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平,其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0683] 254.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0684] 测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平,其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0685] 255.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0686] 测定自患者获得的样品中纤蛋白4的表达水平,其中该样品中纤蛋白4的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0687] 256.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0688] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的纤蛋白4的表达水平,并

[0689] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0690] 257.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0691] 测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平,其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0692] 258.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0693] 测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平,其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0694] 259.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0695] 测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平,其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0696] 260.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0697] 测定自患者获得的样品中MFAP5的表达水平,其中该样品中MFAP5的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0698] 261.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0699] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的MFAP5的表达水平,并

[0700] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0701] 262.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0702] 测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平,其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0703] 263.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法,该方法包括

[0704] 测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平,其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0705] 264.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法,该方法包括

[0706] 测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平,其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0707] 265.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法,该方法包括

[0708] 测定自患者获得的样品中PDGF-C的表达水平,其中该样品中PDGF-C的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0709] 266.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法,该方法包括

[0710] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的PDGF-C的表达水平,并

[0711] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂,由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0712] 267.一种鉴定会受益于EGFL7拮抗剂的治疗的罹患癌症的患者的方法,该方法包括

[0713] 测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0714] 268.一种预测罹患癌症的患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的方法，该方法包括

[0715] 测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者更有可能响应EGFL7拮抗剂的治疗。

[0716] 269.一种确定患者会展现出受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性的方法，该方法包括

[0717] 测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0718] 270.一种优化EGFL7拮抗剂的治疗功效的方法，该方法包括

[0719] 测定自患者获得的样品中Sema3F的表达水平，其中该样品中Sema3F的表达水平与参照样品相比降低指示该患者具有升高的受益于EGFL7拮抗剂的治疗的可能性。

[0720] 271.一种用于在患者中治疗细胞增殖性病症的方法，该方法包括

[0721] 确定自该患者获得的样品具有与参照样品相比降低的Sema3F的表达水平，并

[0722] 对所述患者施用有效量的EGFL7拮抗剂，由此该细胞增殖性病症得到治疗。

[0723] 272.实施方案177至180、182至185、187至190、192至195、197至200、202至205、207至210、212至215、217至220、222至225、227至230、232至235、237至240、242至245、247至250、252至255、257至260、262至265、或267至270任一项的方法，进一步包括对所述患者施用EGFL7拮抗剂。

[0724] 273.实施方案177至272任一项的方法，其中所述EGFL7拮抗剂是抗EGFL7抗体。

[0725] 274.实施方案181、186、191、196、201、206、211、216、221、226、231、236、241、246、251、256、261、266、271、或272任一项的方法，其中所述方法进一步包括对所述患者施用VEGF-A拮抗剂。

[0726] 275.实施方案的方法274，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂并行施用。

[0727] 276.实施方案的方法274，其中所述VEGF-A拮抗剂和所述EGFL7拮抗剂序贯施用。

[0728] 277.实施方案的方法274，其中所述VEGF-A拮抗剂是抗VEGF-A抗体。

[0729] 278.实施方案的方法277，其中所述抗VEGF-A抗体是贝伐单抗。

[0730] 279.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，该试剂盒包括

[0731] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：VEGF-C，BV8，CSF2，TNFα，CXCL2，PDGF-C，和Mincle，和

[0732] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的指令，其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0733] 280.一种用于测定至少一种选自下组的基因的表达水平的试剂盒：Sema3B，FGF9，HGF，RGS5，NRP1，FGF2，CXCR4，cMet，FN1，纤蛋白2，纤蛋白4/EFEMP2，MFAP5，PDGF-C，Sema3F，和FN1，该试剂盒包括

[0734] 包含能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的多核苷酸的阵列：Sema3B，

FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,和

[0735] 使用所述阵列来测定所述至少一种基因的表达水平以预测患者对EGFL7拮抗剂的治疗的响应性的指令,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0736] 281.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle,该套组包括

[0737] 能够与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:VEGF-C,BV8,CSF2,TNFα,CXCL2,PDGF-C,和Mincle:其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比升高指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0738] 282.一种能够检测至少一种选自下组的基因的表达水平的化合物套组:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,该套组包括

[0739] 与至少一种选自下组的基因特异性杂交的至少一种化合物:Sema3B,FGF9,HGF,RGS5,NRP1,FGF2,CXCR4,cMet,FN1,纤蛋白2,纤蛋白4/EFEMP2,MFAP5,PDGF-C,Sema3F,和FN1,其中所述至少一种基因的表达水平与参照样品中所述至少一种基因的表达水平相比降低指示该患者会受益于EGFL7拮抗剂的治疗。

[0740] 283.实施方案281或282的化合物套组,其中所述化合物是多核苷酸。

[0741] 284.实施方案283的化合物套组,其中所述多核苷酸包括三种来自表2的序列。

[0742] 285.实施方案281或282的化合物套组,其中所述化合物是蛋白质。

[0743] 286.实施方案285的化合物套组,其中所述蛋白质是抗体。

[0744] 下面的详述中进一步描述本发明的这些和其它实施方案。

[0745] 附图简述

[0746] 图1是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0747] 图2是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的功效的相关性的p值和r值的表。

[0748] 图3是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对TGFβ1(转化生长因子β1)的相对表达的图。

[0749] 图4是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Bv8/Prokineticin 2的相对表达的图。

[0750] 图5是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Sema3A(脑信号蛋白3A)的相对表达的图。

[0751] 图6是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对PlGF(胎盘生长因子)的相对表达的图。

[0752] 图7是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对LGALS1(半乳凝素-1)的相对表达的图。

[0753] 图8是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对ITGa5(整联蛋白阿尔法5)的相对表达的图。

[0754] 图9是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对CSF2/GM-CSF(集落刺激因子2/粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)的相对表达的图。

[0755] 图10是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Prox1(prospero相关同源框1)的相对表达的图。

[0756] 图11是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对RGS5(G蛋白信号传导调节物5)的相对表达的图。

[0757] 图12是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对HGF(肝细胞生长因子)的相对表达的图。

[0758] 图13是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Sema3B(脑信号蛋白3B)的相对表达的图。

[0759] 图14是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Sema3F(脑信号蛋白3F)的相对表达的图。

[0760] 图15是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对LGALS7(半乳凝素-7)的相对表达的图。

[0761] 图16是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0762] 图17是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的功效的相关性的p值和r值的表。

[0763] 图18是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-A的相对表达的图。

[0764] 图19是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-C的相对表达的图。

[0765] 图20是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-D的相对表达的图。

[0766] 图21是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGFR3的相对表达的图。

[0767] 图22是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对FGF2的相对表达的图。

[0768] 图23是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对CSF2(集落刺激因子2)的相对表达的图。

[0769] 图24是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对ICAM1的相对表达的图。

[0770] 图25是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对RGS5(G蛋白信号传导调节物5)的相对表达的图。

[0771] 图26是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对ESM1的相对表达的图。

[0772] 图27是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Prox1(prospero相关同源框1)的相对表达的图。

[0773] 图28是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对PlGF的相对

表达的图。

[0774] 图29是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对ITGa5的相对表达的图。

[0775] 图30是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对TGF-β的相对表达的图。

[0776] 图31是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0777] 图32是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的功效的相关性的p值和r值的表。

[0778] 图33是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Sema3B的相对表达的图。

[0779] 图34是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FGF9的相对表达的图。

[0780] 图35是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对HGF的相对表达的图。

[0781] 图36是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-C的相对表达的图。

[0782] 图37是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对RGS5的相对表达的图。

[0783] 图38是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对NRP1的相对表达的图。

[0784] 图39是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FGF2的相对表达的图。

[0785] 图40是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对CSF2的相对表达的图。

[0786] 图41是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Bv8的相对表达的图。

[0787] 图42是显示效抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功对CXCR4的相对表达的图。

[0788] 图43是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对TNFa的相对表达的图。

[0789] 图44是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对cMet的相对表达的图。

[0790] 图45是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FN1的相对表达的图。

[0791] 图46是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对纤蛋白2的相对表达的图。

[0792] 图47是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对纤蛋白4的相对表达的图。

[0793] 图48是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对MFAP5的相对表达的图。

[0794] 图49是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对PDGF-C的相对表达的图。

[0795] 图50是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0796] 图51是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的功效的相关性的p值和r值的表。

[0797] 图52是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Sema3B的相对表达的图。

[0798] 图53是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对TGFβ的相对表达的图。

[0799] 图54是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对FGFR4的相对表达的图。

[0800] 图55是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对波形蛋白的相对表达的图。

[0801] 图56是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对Sema3A的相对表达的图。

[0802] 图57是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对PLC的相对表达的图。

[0803] 图58是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对CXCL5的相对表达的图。

[0804] 图59是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对ITGa5的相对表达的图。

[0805] 图60是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对P1GF的相对表达的图。

[0806] 图61是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对CCL2的相对表达的图。

[0807] 图62是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对IGFB4的相对表达的图。

[0808] 图63是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对LGALS1的相对表达的图。

[0809] 图64是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对HGF的相对表达的图。

[0810] 图65是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对TSP1的相对表达的图。

[0811] 图66是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对CXCL1的相对表达的图。

[0812] 图67是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对CXCL2的相对表达

的图。

[0813] 图68是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对A1k1的相对表达的图。

[0814] 图69是显示抗VEGF抗体和抗NRP1抗体的组合治疗的改良功效对FGF8的相对表达的图。

[0815] 图70是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0816] 图71是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的功效的相关性的值的表。

[0817] 图72是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-A的相对表达的图。

[0818] 图73是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-C的相对表达的图。

[0819] 图74是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-C的相对表达的图。

[0820] 图75是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-D的相对表达的图。

[0821] 图76是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对VEGFR3的相对表达的图。

[0822] 图77是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对ESM1的相对表达的图。

[0823] 图78是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对ESM1的相对表达的图。

[0824] 图79是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对P1GF的相对表达的图。

[0825] 图80是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对IL-8的相对表达的图。

[0826] 图81是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对IL-8的相对表达的图。

[0827] 图82是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对CXCL1的相对表达的图。

[0828] 图83是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对CXCL1的相对表达的图。

[0829] 图84是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对CXCL2的相对表达的图。

[0830] 图85是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对CXCL2的相对表达的图。

[0831] 图86是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Hhex的相对表达的图。

[0832] 图87是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Hhex的相对表达的图。

[0833] 图88是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Col4a1和Col4a2的相对表达的图。

[0834] 图89是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Col4a1和Col4a2的相对表达的图。

[0835] 图90是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Alk1的相对表达的图。

[0836] 图91是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Alk1的相对表达的图。

[0837] 图92是显示抗VEGF-A抗体和抗VEGF-C抗体的组合治疗的改良功效对Mincle的相对表达的图。

[0838] 图93是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗在各种肿瘤异种移植物模型中在抑制肿瘤生长中的功效的表。

[0839] 图94是显示标志物RNA表达(qPCR)和抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的功效的相关性的p值和r值的表。

[0840] 图95是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Sema3B的相对表达的图。

[0841] 图96是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FGF9的相对表达的图。

[0842] 图97是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对HGF的相对表达的图。

[0843] 图98是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对VEGF-C的相对表达的图。

[0844] 图99是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FGF2的相对表达的图。

[0845] 图100是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Bv8的相对表达的图。

[0846] 图101是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对TNFa的相对表达的图。

[0847] 图102是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对cMet的相对表达的图。

[0848] 图103是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对FN1的相对表达的图。

[0849] 图104是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对纤蛋白2的相对表达的图。

[0850] 图105是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对EFEMP2/纤蛋白4的相对表达的图。

[0851] 图106是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对MFAP5的相对

表达的图。

[0852] 图107是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对PDGF-C的相对表达的图。

[0853] 图108是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Fras1的相对表达的图。

[0854] 图109是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对CXCL2的相对表达的图。

[0855] 图110是显示抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的改良功效对Mincle的相对表达的图。

[0856] 发明详述

[0857] I.导言

[0858] 本发明提供用于鉴定会受益于抗血管发生性疗法,包括例如不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗癌疗法的治疗的患者的方法和组合物。本发明基于如下发现,即测量至少一种选自18S rRNA、ACTB、RPS13、VEGFA、VEGFC、VEGFD、Bv8、PlGF、VEGFR1/Flt1、VEGFR2、VEGFR3、NRP1、sNRP1、Podoplanin、Prox1、VE-钙粘蛋白(CD144、CDH5)、robo4、FGF2、IL8/CXCL8、HGF、THBS1/TSP1、Egf17、NG3/Egf18、ANG1、GM-CSF/CSF2、G-CSF/CSF3、FGF9、CXCL12/SDF1、TGFβ1、TNFα、Alk1、BMP9、BMP10、HSPG2/串珠蛋白聚糖、ESM1、Sema3a、Sema3b、Sema3c、Sema3e、Sema3f、NG2、ITGa5、ICAM1、CXCR4、LGALS1/半乳凝素1、LGALS7B/半乳凝素7、纤连蛋白、TMEM100、PECAM/CD31、PDGFβ、PDGFRβ、RGS5、CXCL1、CXCL2、robo4、LyPD6、VCAM1、胶原IV(a1)、胶原IV(a2)、胶原IV(a3)、Spred-1、Hhex、ITGa5、LGALS1/半乳凝素1、LGALS7/半乳凝素7、TMEM100、MFAP5、纤连蛋白、纤蛋白2、和纤蛋白4/Efemp2的基因的表达的升高或降低可用于监测患者对不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗血管发生性疗法的治疗的响应性或敏感性或用于确定患者会受益于或展现出受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗血管发生性疗法的治疗的可能性。合适的抗血管发生性疗法包括例如NRP1拮抗剂、VEGF-C拮抗剂、或EGFL7拮抗剂的治疗。

[0859] II.定义

[0860] 本文中描述或提到的技术和规程一般得到了本领域技术人员的充分理解,而且通常利用常规方法得以采用,诸如例如广泛应用的方法,记载于Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual 3rd.edition(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F.M.Ausubel,et al.eds.,(2003));the series METHODS IN ENZYMOLOGY(Academic Press,Inc.):PCR 2:A PRACTICAL APPROACH(M.J.MacPherson,B.D.Hames and G.R.Taylor eds.(1995)),Harlow and Lane,eds.(1988)ANTIBODIES,A LABORATORY MANUAL,and ANIMAL CELL CULTURE(R.I.Freshney,ed.(1987));Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait,ed.,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis,ed.,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney),ed.,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P.Mather and P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths,and D.G.Newell,eds.,1993-8)

J.Wiley and Sons;Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir and C.C.Blackwell,eds.);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller and M.P.Calos,eds.,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis et al.,eds.,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan et al.,eds.,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway and P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:A Practical Approach(D.Catty.,ed.,IRL Press,1988-1989);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach(P.Shepherd and C.Dean,eds.,Oxford University Press,2000);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow and D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti and J.D.Capra,eds.,Harwood Academic Publishers,1995);及Cancer:Principles and Practice of Oncology(V.T.DeVita et al.,eds.,J.B.Lippincott Company,1993)。

[0861] 除非另有定义,本文中所使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解相同的含义。以下文献为本领域技术人员提供了本申请中所使用的许多术语的一般性指导:Singleton et al.,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed.,J.Wiley&Sons(New York,N.Y.1994),and March,Advanced Organic Chemistry Reactions,Mechanisms and Structure 4th ed.,John Wiley&Sons(New York,N.Y.1992)。通过述及将本文中引用的所有参考文献,包括专利申请、专利出版物、和Genbank登录号收入本文,就像明确且个别地指出通过述及收录每一篇参考文献。

[0862] 为了解释本说明书的目的,应用以下定义,而且在任何适宜的时候,以单数使用的术语也会包括复数,反之亦然。在下文所列任何定义与通过述及收入本文的任何文件抵触的情况中,应当以下文所列定义为准。

[0863] “个体”、“受试者”、或“患者”指脊椎动物。在某些实施方案中,脊椎动物指哺乳动物。哺乳动物包括,但不限于,牲畜(诸如牛)、运动用动物、宠物(诸如猫、犬、和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中,哺乳动物指人。

[0864] 如本文中使用的,术语“样品”或“测试样品”指自感兴趣受试者获得或衍生的,含有要例如基于物理、生物化学、化学和/或生理学特征来表征和/或鉴定的细胞和/或其它分子实体的组合物。在一个实施方案中,该定义涵盖血液和生物起源的其它液体样品和组织样品诸如活检标本或自其衍生的组织培养物或细胞。组织样品的来源可以是实体组织,像来自新鲜的、冷冻的和/或保存的器官或组织样品或活检物或穿刺物;血液或任何血液组分;体液;和来自受试者的妊娠或发育任何时间的细胞或血浆。

[0865] 术语“样品”或“测试样品”包括在获得它们后已经以任何方式进行过操作的生物学样品,诸如用试剂处理、增溶、或富集某些成分诸如蛋白质或多核苷酸、或为切片目的而埋藏在半固体或固体基质中。为了本文中的目的,组织样品的“切片”意指一块或一片组织样品,例如自组织样品切下的一薄片组织或细胞。

[0866] 样品包括但不限于原代的或培养的细胞或细胞系、细胞上清液、细胞裂解物、血小板、血清、血浆、玻璃体液、淋巴液、滑液、卵泡液、精液、羊水、乳液、全血、血液衍生细胞、尿液、脑脊液、唾液、痰、泪液、汗液、粘液、肿瘤裂解物、和组织培养液、组织提取物诸如匀浆化组织、肿瘤组织、细胞提取物、及其组合。

[0867] 在一个实施方案中，样品是临床样品。在另一个实施方案中，样品用于诊断测定法。在一些实施方案中，样品是自原发性或转移性肿瘤获得的。常常使用组织活检来获得代表性的肿瘤组织块/片。或者，可以已知或认为包含感兴趣的肿瘤细胞的组织/流体的形式间接获取肿瘤细胞。例如，肺癌损伤的样品可通过切除术、支气管镜检、细针抽吸、支气管刷检、或从痰/唾液、胸膜液或血液中获得。

[0868] 在一个实施方案中，样品是在抗血管发生性疗法之前自受试者或患者获得的。在另一个实施方案中，样品是在VEGF拮抗剂疗法之前自受试者或患者获得的。在又一个实施方案中，样品是在抗VEGF抗体疗法之前自受试者或患者获得的。在还有一个实施方案中，样品是在VEGF拮抗剂疗法的至少一次处理之后自受试者或患者获得的。

[0869] 在一个实施方案中，样品是在抗血管发生性疗法的至少一次处理之后自受试者或患者获得的。在又一个实施方案中，样品是在抗VEGF抗体的至少一次处理之后自受试者或患者获得的。在一些实施方案中，样品是在癌症转移之前自患者获得的。在某些实施方案中，样品是在癌症转移之后自患者获得的。

[0870] 如本文中使用的，“参照样品”指用于比较目的的任何样品、标准、或水平。在一个实施方案中，参照样品是自相同受试者或患者的身体的健康和/或未患病部分(例如组织或细胞)获得的。在另一个实施方案中，参照样品是自相同受试者或患者的身体的未处理组织和/或细胞获得的。在又一个实施方案中，参照样品是自不是受试者或患者的个体的身体的健康和/或未患病部分(例如组织或细胞)获得的。在还有一个实施方案中，参照样品是自不是受试者或患者的个体的身体的未处理组织和/或细胞部分获得的。

[0871] 在某些实施方案中，参照样品是在一个或多个与获得测试样品的时间不同的时间点来自相同受试者或患者的单一样品或组合多份样品。例如，参照样品是在比获得测试样品的时间更早的时间点自相同受试者或患者获得的。如果参照样品是在癌症的初始诊断期间获得的而测试样品是更晚，在癌症已经转移时获得的话，此类参照样品可以是有用的。

[0872] 在某些实施方案中，参照样品包括自一个或多个不是受试者或患者的个体获得的，上文术语“样品”下定义的所有类型的生物学样品。在某些实施方案中，参照样品是自一个或多个有血管发生性病症(例如癌症)的、不是受试者或患者的个体获得的。

[0873] 在某些实施方案中，参照样品是来自一个或多个不是受试者或患者的健康个体的组合多份样品。在某些实施方案中，参照样品是来自一个或多个有疾病或病症(例如血管发生性病症，诸如例如癌症)的、不是受试者或患者的个体的组合多份样品。在某些实施方案中，参照样品是来自正常组织的合并RNA样品或来自一个或多个不是受试者或患者的个体的合并血浆或血清样品。在某些实施方案中，参照样品是来自肿瘤组织的合并RNA样品或来自一个或多个有疾病或病症(例如血管发生性病症，诸如例如癌症)的、不是受试者或患者的个体的合并血浆或血清样品。

[0874] 基因或生物标志物的表达水平/量可以基于本领域已知的任何合适标准(包括但不限于mRNA、cDNA、蛋白质、蛋白质片段和/或基因拷贝数)定性和/或定量测定。在某些实施方案中，第一样品中基因或生物标志物的表达/量与第二样品中的表达/量相比升高。在某些实施方案中，第一样品中基因或生物标志物的表达/量与第二样品中的表达/量相比降低。在某些实施方案中，该第二样品是参照样品。下文在本发明的方法下及在实施例1和2中描述了别的关于测定基因的表达水平/量的公开内容。

[0875] 在某些实施方案中，术语“升高”指通过本领域已知标准方法(诸如本文中描述的那些)检测的，蛋白质或核酸水平与参照样品相比5％、10％、20％、25％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或或更大的总体升高。在某些实施方案中，术语升高指样品中基因或生物标志物的表达水平/量的升高，其中该升高是参照样品中相应基因或生物标志物的表达水平/量的至少约1.5X、1.75X、2X、3X、4X、5X、6X、7X、8X、9X、10X、25X、50X、75X、或100X。

[0876] 在某些实施方案中，术语“降低”在本文中指通过本领域已知标准方法(诸如本文中描述的那些)检测的，蛋白质或核酸水平与参照样品相比5％、10％、20％、25％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的总体降低。在某些实施方案中，术语降低指样品中基因或生物标志物的表达水平/量的降低，其中该降低是参照样品中相应基因或生物标志物的表达水平/量的至少约0.9X、0.8X、0.7X、0.6X、0.5X、0.4X、0.3X、0.2X、0.1X、0.05X、或0.01X。

[0877] “检测”包括任何检测手段，包括直接和间接检测。

[0878] 在某些实施方案中，“关联”或“联系”指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行比较。例如，可以将第一分析或方案的结果用于实施第二分析或方案，和/或，可以使用第一分析或方案的结果来决定是否应当实施第二分析或方案。就基因表达分析或方案的实施方案而言，可以使用基因表达分析或方案的结果来决定是否应当实施特定治疗方案。

[0879] “神经毡蛋白(neuropilin)”或“NRP”指神经毡蛋白-1(NRP1)、神经毡蛋白-2(NRP2)及其同等型(isoform)和变体的统称，如Rossignol et al.(2000)Genomics 70:211-222中所述。神经毡蛋白是120至130kDa非酪氨酸激酶受体。有多种NRP-1和NRP-2剪接变体和可溶性同等型。神经毡蛋白的基本结构包含五个结构域：三个胞外结构域(a1a2、b1b2和c)、一个跨膜结构域、和一个胞质结构域。a1a2结构域与补体成分C1r和C1s(CUB)同源，其一般含有四个半胱氨酸残基，形成两个二硫桥。b1b2结构域与凝结因子V和VIII同源。c结构域的中央部分称为MAM，因为它与与跨膜肽酶(meprin)、A5和受体酪氨酸磷酸酶μ蛋白同源。a1a2和b1b2结构域负责配体结合，而c结构域对于同型二聚化或异型二聚化是至关重要的。Gu et al.(2002)J.Biol.Chem.277:18069-76;He and Tessier-Lavigne(1997)Cell 90:739-51。

[0880] “神经毡蛋白介导的生物学活性”或“NRP介导的生物学活性”一般指其中神经毡蛋白-1和/或神经毡蛋白-2发挥重大作用的生理性或病理性事件。此类活性的非限制性例子有胚胎神经系统发育或神经元再生、血管发生(包括血管造型)、肿瘤发生和肿瘤转移期间的轴突导向。

[0881] “NRP1拮抗剂”或“NRP1特异性拮抗剂”指能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰NRP介导的生物学活性(包括但不限于其结合一种或多种NRP配体，例如VEGF、P1GF、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、Sema3A、Sema3B、Sema3C、HGF、FGF1、FGF2、半乳凝素-1)的分子。NRP1拮抗剂包括但不限于抗NRP1抗体及其抗原结合片段和NRP1的小分子抑制剂。如本文中使用的，术语“NRP1拮抗剂”具体包括结合NRP1且能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰NRP1活性的分子，包括抗体、抗体片段、其它结合多肽、肽、和非肽小分子。如此，术语“NRP1活性”具体包括NRP1介导的NRP1生物学活性。在某些实施方案中，NRP1拮抗剂将NRP1的表达水平或生物

学活性降低或抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0882] “抗NRP1抗体”指以足够亲和力和特异性结合NRP1的抗体。“抗$NRP1^B$抗体”指结合NRP1之凝结因子V/VIII结构域(b1b2)的抗体。在某些实施方案中,所选择的抗体通常会具有足够的针对NRP1的结合亲和力,例如抗体可以以介于100nM-1pM之间的K_d值结合人NRP1。抗体亲和力可通过例如基于表面等离振子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中记载的BIAcore测定法);酶联免疫吸附测定法(ELISA);和竞争测定法(例如RIA)来测定。在某些实施方案中,抗NRP1抗体可以在靶向和干扰其中涉及NRP1活性的疾病或状况中用作治疗剂。还有,抗体可用于其它生物学活性测定法,例如为了评估它作为治疗剂的有效性。此类测定法是本领域已知的,而且依赖于靶抗原和抗体的预定用途。例子包括HUVEC抑制测定法;肿瘤细胞生长抑制测定法(例如WO 89/06692中记载的);抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)和补体介导的细胞毒性(CDC)测定法(美国专利5,500,362);和激动活性或造血测定法(参见WO 95/27062)。抗NRP1抗体通常不会结合其它神经毡蛋白,诸如NRP2。在一个实施方案中,本发明的抗$NRP1^B$抗体优选包括包含下述CDR氨基酸序列的轻链可变域:CDRL1(RASQYFSSYLA),CDRL2(GASSRAS)和CDRL3(QQYLGSPPT)。例如,抗$NRP1^B$抗体包含PCT公开号WO2007/056470的SEQ ID NO:5的轻链可变域序列。本发明的抗$NRP1^B$抗体优选包括包含下述CDR氨基酸序列的重链可变域:CDRH1(GFTFSSYAMS),CDRH2(SQISPAGGYTNYADSVKG)和CDRH3(ELPYYRMSKVMDV)。例如,抗$NRP1^B$抗体包含PCT公开号WO2007/056470的SEQ ID NO:6的重链可变域序列。在另一个实施方案中,抗$NRP1^B$抗体是依照PCT公开号WO2007/056470或美国公开号US2008/213268生成的。

[0883] 术语“EGFL7”或“EGF样域,多重7(EGF-domain,multiple 7)”在本文中可互换使用,指任何天然或变异(无论天然的还是合成的)EGFL7多肽。术语“天然序列”具体涵盖天然存在截短或分泌形式(例如胞外域序列)、天然存在变异形式(例如可变剪接形式)和天然存在等位变体。术语“野生型EGFL7”一般指包含天然存在EGFL7蛋白之氨基酸序列的多肽。术语“野生型EGFL7序列”一般指在天然存在EGFL7中找到的氨基酸序列。

[0884] “EGFL7拮抗剂”或“EGFL7特异性拮抗剂”指能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰EGFL7介导的生物学活性(包括但不限于EGFL7介导的HUVEC细胞粘附或HUVEC细胞迁移)的分子。EGFL7拮抗剂包括但不限于抗EGFL7抗体及其抗原结合片段和EGFL7的小分子抑制剂。如本文中使用的,术语“EGFL7拮抗剂”具体包括结合EGFL7且能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰EGFL7活性的分子,包括抗体、抗体片段、其它结合多肽、肽、和非肽小分子。如此,术语“EGFL7活性”具体包括EGFL7介导的EGFL7生物学活性。在某些实施方案中,EGFL7拮抗剂将EGFL7的表达水平或生物学活性降低或抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0885] “抗EGFL7抗体”指以足够亲和力和特异性结合EGFL7的抗体。在某些实施方案中,所选择的抗体通常会具有足够的针对EGFL7的结合亲和力,例如抗体可以以介于100nM-1pM之间的Kd值结合人EGFL7。抗体亲和力可通过例如基于表面等离振子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中记载的BIAcore测定法);酶联免疫吸附测定法(ELISA);和竞争测定法(例如RIA)来测定。在某些实施方案中,抗EGFL7抗体可以在靶向和干扰其中涉及EGFL7活性的疾病或状况中用作治疗剂。还有,抗体可经历其它生物学活性测定法,例如经历为了评估它作为治疗剂的有效性的测定。此类测定法是本领域已知的,而且依赖于靶

抗原和抗体的预定用途。例子包括HUVEC细胞粘附和/或迁移抑制;肿瘤细胞生长抑制测定法(例如WO 89/06692中记载的);抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)和补体介导的细胞毒性(CDC)测定法(美国专利5,500,362);和激动剂活性或造血测定法(参见WO 95/27062)。在一些实施方案中,本发明的抗EGFL7抗体包括包含下述CDR氨基酸序列的轻链可变域:CDRL1(KASQSVDYSGDSYMS),CDRL2(GASYRES)和CDRL3(QQNNEEPYT)。在一些实施方案中,本发明的抗EGFL7抗体包括包含下述CDR氨基酸序列的重链可变域:CDRL1(RTSQSLVHINAITYLH),CDRL2(RVSNRFS)和CDRL3(GQSTHVPLT)。在一些实施方案中,本发明的抗EGFL7抗体优选包括包含下述CDR氨基酸序列的重链可变域:CDRH1(GHTFTTYGMS),CDRH2(GWINTHSGVPTYADDFKG)和CDRH3(LGSYAVDY)。在一些实施方案中,本发明的抗EGFL7抗体优选包括包含下述CDR氨基酸序列的重链可变域:CDRH1(GYTFIDYYMN),CDRH2(GDINLDNSGTHYNQKFKG)和CDRH3(AREGVYHDYDDYAMDY)。

[0886] 术语“血管内皮生长因子-C”、“VEGF-C”、“VEGFC”、“VEGF相关蛋白”、“VRP”、“VEGF2”和“VEGF-2”可互换使用,而且指VEGF家族的成员,已知结合至少两种细胞表面受体家族,即酪氨酸激酶VEGF受体和神经毡蛋白(Nrp)受体。在三种VEGF受体中,VEGF-C能结合VEGFR2(KDR受体)和VEGFR3(Flt-4受体),导致受体二聚化(Shinkai et al.,J Biol Chem 273,31283-31288(1998))、激酶活化和自磷酸化(Heldin,Cell 80,213-223(1995);Waltenberger et al.,J.Biol Chem 269,26988-26995(1994))。磷酸化后的受体诱导多种底物活化,导致血管发生和淋巴管发生(Ferrara et al.,Nat Med 9,669-676(2003))。肿瘤细胞中VEGF-C的过表达显示出促进肿瘤相关淋巴管发生,导致增强的对局部淋巴结的转移(Karpanen et al.,Faseb J 20,1462-1472(2001);Mandriota et al.,EMBO J 20,672-682(2001);Skobe et al.,Nat Med 7,192-198(2001);Stacker et al.,Nat Rev Cancer 2,573-583(2002);Stacker et al.,Faseb J 16,922-934(2002))。VEGF-C表达还与多种人癌症的肿瘤相关淋巴管发生和淋巴结转移有关(综述见Achen et al.,2006,supra)。另外,阻断VEGF-C介导的信号传导在小鼠中显示出遏制肿瘤淋巴管发生和淋巴结转移(Chen et al.,Cancer Res 65,9004-9011(2005);He et al.,J.Natl Cancer Inst 94,8190825(2002);Krishnan et al.,Cancer Res 63,713-722(2003);Lin et al.,Cancer Res 65,6901-6909(2005))。

[0887] “血管内皮生长因子-C”、“VEGF-C”、“VEGFC”、“VEGF相关蛋白”、“VRP”、“VEGF2”和“VEGF-2”指全长多肽和/或全长多肽的活性片段。在一个实施方案中,所述活性片段包括全长氨基酸序列的任何部分,其具有少于美国专利No.6,451,764的SEQ ID NO:3所示全长氨基酸序列全部419个氨基酸的氨基酸,通过述及明确将其完整公开内容收入本文。此类活性片段含有VEGF-C生物学活性且包括但不限于成熟VEGF-C。在一个实施方案中,全长VEGF-C多肽经蛋白水解加工生成成熟形式的VEGF-C多肽,也称作成熟VEGF-C。此类加工包括切割信号肽和切割氨基末端肽和切割羧基末端肽以生成完全加工的成熟形式。实验证据证明了全长VEGF-C、VEGF-C的部分加工形式和VEGF-C的完全加工成熟形式能够结合VEGFR3(Flt-4受体)。然而,对VEGFR2的高亲和力结合只发生于VEGF-C的完全加工成熟形式。

[0888] 关于VEGF-C多肽的术语“生物学活性”和“有生物学活性的”指与全长和/或截短的VEGF-C有关的物理/化学特性和生物学功能。在一些实施方案中,VEGF-C“生物学活性”意指具有结合并刺激Flt-4受体(VEGFR3)磷酸化的能力。一般地,VEGF-C会结合Flt-4受体的胞

外域并由此活化或抑制其细胞内酪氨酸激酶域。因此，VEGF-C对受体的结合可在体内或在体外导致增强或抑制具有针对VEGF-C的Flt-4受体的细胞的增殖和/或分化和/或活化。VEGF-C对Flt-4受体的结合可使用常规技术来测定，包括竞争性结合方法，诸如RIA、ELISA、和其它竞争性结合测定法。配体/受体复合物可使用诸如过滤、离心、流式细胞术等分离方法来鉴定(参见例如Lyman et al.,Cell,75:1157-1167[1993];Urdal et al.,J.Biol.Chem.,263:2870-2877[1988];及Gearing et al.,EMBO J.,8:3667-3676[1989])。来自结合研究的结果可使用结合数据的任何常规图形呈现来分析，诸如Scatchard分析(Scatchard,Ann.NY Acad.Sci.,51:660-672[1949];Goodwin et al.,Cell,73:447-456[1993])等等。由于VEGF-C诱导Flt-4受体磷酸化，因此常规酪氨酸磷酸化测定法也可用作Flt-4受体/VEGF-C复合物形成的指示。在另一个实施方案中，VEGF-C“生物学活性”意指具有结合KDR受体(VEGFR2)的能力、血管通透性、以及内皮细胞的迁移和增殖。在某些实施方案中，VEGF-C对KDR受体的结合可在体内或在体外导致增强或抑制血管通透性以及具有针对VEGF-C的KDR受体的内皮细胞的迁移和/或增殖和/或分化和/或活化。

[0889] 术语“VEGF-C拮抗剂”在本文中用于指能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF-C活性的分子。在某些实施方案中，VEGF-C拮抗剂指能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF-C调控血管发生、淋巴内皮细胞(EC)迁移、增殖或成体淋巴管发生，尤其是肿瘤淋巴管发生和肿瘤转移的能力的分子。VEGF-C拮抗剂包括但不限于抗VEGF-C抗体及其抗原结合片段、特异性结合VEGF-C由此隔绝其与一种或多种受体结合的受体分子和衍生物、抗VEGF-C受体抗体和VEGF-C受体拮抗剂诸如VEGFR2和VEGFR3的小分子抑制剂。如本文中使用的，术语“VEGF-C拮抗剂”具体包括结合VEGF-C且能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF-C活性的分子，包括抗体、抗体片段、其它结合多肽、肽、和非肽小分子。如此，术语“VEGF-C活性”具体包括VEGF-C介导的VEGF-C生物学活性(如上文定义的)。

[0890] 术语“抗VEGF-C抗体”或“结合VEGF-C的抗体”指能够以足够亲和力结合VEGF-C使得该抗体在靶向VEGF-C中可用作诊断和/或治疗剂的抗体。抗VEGF-C抗体记载于例如Attorney Docket PR4291，通过述及明确将该专利申请的完整内容收入本文。在一个实施方案中，抗VEGF-C抗体对无关的非VEGF-C蛋白的结合程度小于该抗体对VEGF-C的结合的约10%，如通过例如放射免疫测定法(RIA)测量的。在某些实施方案中，结合VEGF-C的抗体具有≤1μM，≤100nM，≤10nM，≤1nM，或≤0.1nM的解离常数(Kd)。在某些实施方案中，抗VEGF-C抗体结合在来自不同物种的VEGF-C间保守的VEGF-C表位。

[0891] 如本文中使用的，术语“VEGF”或“VEGF-A”指165个氨基酸的人血管内皮细胞生长因子及相关的121个、189个和206个氨基酸的人血管内皮细胞生长因子，如Leung et al.(1989)Science 246:1306;及Houck et al.(1991)Mol.Endocrin.5:1806所述，及其天然存在等位基因形式和加工形式。术语“VEGF”还指来自非人物种诸如小鼠、大鼠或灵长类动物的VEGF。有时，来自特定物种的VEGF表示如下，hVEGF表示人VEGF，mVEGF表示小鼠VEGF，等等。术语“VEGF”还用于指包含165个氨基酸的人血管内皮细胞生长因子的氨基酸第8-109位或第1-109位的截短形式多肽。本申请中可能通过例如“VEGF(8-109)”、“VEGF(1-109)”或“$VEGF_{165}$”来鉴别任何此类形式VEGF。“截短的”天然VEGF的氨基酸位置如天然VEGF序列中所示编号。例如，截短的天然VEGF中的第17位氨基酸(甲硫氨酸)也是天然VEGF中的第17位(甲硫氨酸)。截短的天然VEGF具有与天然VEGF相当的对KDR和Flt-1受体的结合亲和力。

[0892] “VEGF生物学活性”包括对任何VEGF受体的结合或任何VEGF信号传导活性，调节诸如对正常的和异常的血管发生(angiogenesis)和脉管发生(vasculogenesis)(Ferrara和Davis-Smyth(1997)Endocrine Rev.18:4-25;Ferrara(1999)J.Mol.Med.77:527-543);促进胚胎脉管发生和血管发生(Carmeliet et al.(1996)Nature 380:435-439;Ferrara et al.(1996)Nature 380:439-442);及调控雌性生殖道中的和为了骨生长和软骨形成的周期性血管增殖(Ferrara et al.(1998)Nature Med.4:336-340;Gerber et al.(1999)Nature Med.5:623-628)。在作为血管发生和脉管发生中的血管发生因子之外，VEGF，作为多效生长因子，在生理过程诸如内皮细胞存活、血管通透性和血管舒张、单核细胞趋化性和钙内流中展现出多种生物学效应(Ferrara和Davis-Smyth(1997)，见上文;及Cebe-Suarez et al.Cell.Mol.Life Sci.63:601-615(2006))。此外，最近的研究报道了VEGF对少数非内皮细胞类型诸如视网膜色素上皮细胞、胰导管细胞、和许旺(Schwann)细胞的促有丝分裂效应(Guerrin et al.(1995)J.Cell Physiol.164:385-394;Oberg-Welsh et al.(1997)Mol.Cell.Endocrinol.126:125-132;Sondell et al.(1999)J.Neurosci.19:5731-5740)。

[0893] “VEGF拮抗剂”或“VEGF特异性拮抗剂”指能够结合VEGF，降低VEGF表达水平，或者中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物学活性(包括但不限于VEGF与一种或多种VEGF受体的结合及由VEGF介导的血管发生和内皮细胞存活或增殖)的分子。在本发明的方法中有用的VEGF特异性拮抗剂包括特异性结合VEGF的多肽、抗VEGF抗体及其抗原结合片段、特异性结合VEGF由此使其隔绝与一种或多种受体结合的受体分子和衍生物、融合蛋白(例如VEGF-Trap(Regeneron))、和VEGF121-白树毒素(Peregrine)。VEGF特异性拮抗剂还包括VEGF多肽的拮抗性变体、针对VEGF的反义核碱基寡聚物、针对VEGF的小RNA分子、RNA适体、肽体、和针对VEGF的核酶。VEGF特异性拮抗剂还包括结合VEGF且能够阻断、抑制、消除、降低、或干扰VEGF生物学活性的非肽小分子。如此，术语“VEGF活性”明确包括VEGF介导的VEGF生物学活性。在某些实施方案中，VEGF拮抗剂将VEGF的表达水平或生物学活性降低或抑制了至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0894] “抗VEGF抗体”指以足够亲和力和特异性结合VEGF的抗体。在某些实施方案中，所选择的抗体通常会具有足够的对VEGF的结合亲和力，例如，该抗体可以以介于100nM-1pM之间的Kd值结合hVEGF。抗体亲和力可通过例如基于表面等离振子共振的测定法(诸如PCT申请公开文本No.WO2005/012359中所记载的BIAcore测定法);酶联免疫吸附测定法(ELISA);和竞争测定法(例如RIA)来测定。

[0895] 在某些实施方案中，抗VEGF抗体可用作治疗剂，用于靶向和干扰其中牵涉VEGF活性的疾病或疾患。还有，该抗体可进行其它生物学活性测定法，例如为了评估其作为治疗剂的效力。此类测定法是本领域已知的，而且取决于抗体的靶抗原和预定用途。例子包括HUVEC抑制测定法;肿瘤细胞生长抑制测定法(如例如WO 89/06692中所记载的);抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)和补体介导的细胞毒性(CDC)测定法(美国专利5,500,362);及激动活性或造血测定法(参见WO 95/27062)。抗VEGF抗体通常不会结合其它VEGF同系物，诸如VEGF-B或VEGF-C，也不会结合其它生长因子，诸如PlGF、PDGF或bFGF。在一个实施方案中，抗VEGF抗体是与杂交瘤ATCC HB 10709所生成的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1结合相同表位的单克隆抗体。在另一个实施方案中，抗VEGF抗体是依照Presta et al.(1997)Cancer Res.57:4593-4599生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体，包括但不限于称作贝伐单抗

(Bevacizumab,BV;AVASTIN®)的抗体。

[0896] 抗VEGF抗体“贝伐单抗(BV)”,也称作“rhuMAb VEGF”或“AVASTIN®”,是一种依照Presta et al.(1997)Cancer Res.57:4593-4599生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体。它涵盖突变的人IgG1框架区和来自鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1(其阻断人VEGF对其受体的结合)的抗原结合互补决定区。贝伐单抗大约93%的氨基酸序列,包括大部分框架区,衍生自人IgG1,而大约7%的序列衍生自小鼠抗体A4.6.1。贝伐单抗具有约149,000道尔顿的分子量,而且是糖基化的。贝伐单抗和其它人源化抗VEGF抗体进一步记载于2005年2月26日公告的美国专利No.6,884,879,通过述及明确将其完整公开内容收入本文。

[0897] 两种表征最全面的VEGF受体是VEGFR1(也称作Flt-1)和VEGFR2(鼠同系物也称作KDR和FLK-1)。每一种受体对每一种VEGF家族成员的特异性有所不同,但是VEGF-A结合Flt-1和KDR二者。全长Flt-1受体包括具有七个Ig结构域的胞外结构域、跨膜结构域、和具有酪氨酸激酶活性的胞内结构域。胞外结构域涉及VEGF结合,而胞内结构域涉及信号转导。

[0898] 特异性结合VEGF的VEGF受体分子或其片段可以在本发明的方法中用作结合和隔绝VEGF蛋白,由此阻止它发信号的VEGF抑制剂。在某些实施方案中,VEGF受体分子或其VEGF结合片段是可溶性形式,诸如sFlt-1。受体的可溶性形式发挥对VEGF蛋白生物学活性的抑制效应,其通过结合VEGF,由此阻止它结合其在靶细胞表面上存在的天然受体来实现。还包括VEGF受体融合蛋白,下文描述了它们的例子。

[0899] 嵌合VEGF受体蛋白指具有自至少两种不同蛋白质(其中至少一种是VEGF受体蛋白,例如flt-1或KDR受体)衍生的氨基酸序列且能够结合并抑制VEGF生物学活性的受体分子。在某些实施方案中,本发明的嵌合VEGF受体蛋白由自只有两种不同VEGF受体分子衍生的氨基酸序列组成;然而,可以将包含一个、两个、三个、四个、五个、六个、或所有七个来自flt-1和/或KDR受体胞外配体结合区的Ig样结构域的氨基酸序列连接至来自其它无关蛋白质的氨基酸序列,例如免疫球蛋白序列。与Ig样结构域组合的其它氨基酸序列对于本领域普通技术人员会是显而易见的。嵌合VEGF受体蛋白的例子包括但不限于可溶性Flt-1/Fc、KDR/Fc、或Flt-1/KDR/Fc(也称作VEGF Trap)(参见例如PCT申请公开文本No.WO97/44453)。

[0900] 可溶性VEGF受体蛋白或嵌合VEGF受体蛋白包括没有经跨膜结构域而固定至细胞表面的VEGF受体蛋白。因此,VEGF受体(包括嵌合受体蛋白)的可溶性形式,虽然能够结合并灭活VEGF,但是不包含跨膜结构域,并如此一般不会变成与该分子在其中表达的细胞的细胞膜相结合。

[0901] 别的VEGF抑制剂记载于例如WO 99/24440,PCT国际申请PCT/IB99/00797,WO 95/21613,WO 99/61422,美国专利No.6,534,524,美国专利No.5,834,504,WO 98/50356,美国专利No.5,883,113,美国专利No.5,886,020,美国专利No.5,792,783,美国专利No.6,653,308,WO 99/10349,WO 97/32856,WO 97/22596,WO 98/54093,WO 98/02438,WO 99/16755,及WO 98/02437,通过述及将它们都完整收入本文。

[0902] 如本文中使用的,术语“B20系列多肽”指包括结合VEGF的抗体的多肽。B20系列多肽包括但不限于自B20抗体的序列衍生的抗体或美国公开文本No.20060280747,美国公开文本No.20070141065和/或美国公开文本No.20070020267中记载的B20衍生抗体,通过述及明确将这些专利申请的内容收入本文。在一个实施方案中,B20系列多肽是美国公开文本No.20060280747,美国公开文本No.20070141065和/或美国公开文本No.20070020267中记

载的B20-4.1。在另一个实施方案中，B20系列多肽是美国专利申请60/991,302中记载的B20-4.1.1，通过述及将其完整公开内容收入本文。

[0903] 如本文中使用的，术语“G6系列多肽”指包括结合VEGF的抗体的多肽。G6系列多肽包括但不限于自G6抗体的序列衍生的抗体或美国公开文本No.20060280747，美国公开文本No.20070141065和/或美国公开文本No.20070020267中记载的G6衍生抗体。美国公开文本No.20060280747，美国公开文本No.20070141065和/或美国公开文本No.20070020267中记载的G6系列多肽包括但不限于G6-8，G6-23和G6-31。

[0904] 对于别的抗体，参见美国专利No.7,060,269，6,582,959，6,703,020；6,054,297；WO98/45332；WO 96/30046；WO94/10202；EP 0666868B1；美国专利申请公开No.2006009360，20050186208，20030206899，20030190317，20030203409，和20050112126；及Popkov et al.，Journal of Immunological Methods 288:149-164(2004)。在某些实施方案中，其它抗体包括那些结合人VEGF上包含残基F17，M18，D19，Y21，Y25，Q89，I91，K101，E103，和C104或者包含残基F17，Y21，Q22，Y25，D63，I83和Q89的功能性表位的。

[0905] 还知道其它抗VEGF抗体和抗NRP1抗体，而且记载于例如Liang et al.，J Mol Biol 366,815-829(2007)及Liang et al.，J Biol Chem 281,951-961(2006)，PCT公开号WO2007/056470和PCT申请号PCT/US2007/069179，通过述及明确将这些专利申请的内容收入本文。

[0906] 术语“标记物”在用于本文时指与试剂诸如核酸探针或抗体直接或间接偶联或融合，以便于检测它所偶联或融合的试剂的化合物或组合物。标记物可以是自身可检测的(例如放射性同位素标记物或荧光标记物)，或者在酶标记物的情况中，可催化可检测的底物化合物或组合物的化学改变。

[0907] “小分子”在本文中定义为分子量小于约500道尔顿。

[0908] 如本文中可互换使用的，“多核苷酸”或“核酸”指任何长度的核苷酸聚合物，包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经过修饰的核苷酸或碱基、和/或其类似物，或者是可通过DNA或RNA聚合酶或者通过合成反应掺入聚合物的任何底物。多核苷酸可包含经过修饰的核苷酸，诸如甲基化核苷酸及其类似物。

[0909] “寡核苷酸”在用于本文时一般指短的多核苷酸，一般是单链，一般是合成的，长度一般但不是必需小于约200个核苷酸。术语“寡核苷酸”与“多核苷酸”并不互相排斥。上文关于多核苷酸的描述平等且完全适用于寡核苷酸。

[0910] 在某些实施方案中，多核苷酸能够在各种严格条件下与基因特异性杂交。杂交反应的“严格性”可以由本领域普通技术人员容易的确定，而且通常根据探针长度、洗涤温度和盐浓度凭经验计算。一般而言，较长的探针要求较高的温度以正确退火，而较短的探针需要较低的温度。杂交通常依赖于当互补链存在于低于其解链温度的环境中时变性DNA重新退火的能力。探针和可杂交序列之间的期望同源性程度越高，可使用的相对温度也越高。结果是，推断出较高相对温度将趋向于使反应条件更为严格，而较低温度也就较不严格。关于杂交反应严格性的其它细节和解释，参见Ausubel等人，《Current Protocols in Molecular Biology》，Wiley Interscience Publishers，1995。

[0911] 严格条件或高严格性条件可由下述各项来鉴定：(1)采用低离子强度和高温进行清洗，例如0.015M氯化钠/0.0015M柠檬酸钠/0.1%十二烷基硫酸钠，于50℃；(2)在杂交过

程中采用变性剂,诸如甲酰胺,例如50%(v/v)甲酰胺及0.1%牛血清清蛋白/0.1%Ficoll/0.1%聚乙烯吡咯烷酮/50mM磷酸钠缓冲液pH 6.5及750mM氯化钠,75mM柠檬酸钠,于42℃;或(3)采用50%甲酰胺,5x SSC(0.75M NaCl,0.075M柠檬酸钠),50mM磷酸钠(pH6.8),0.1%焦磷酸钠,5x Denhardt氏溶液,超声处理的鲑鱼精DNA(50μg/ml),0.1%SDS,和10%硫酸右旋糖苷,于42℃,及于42℃在0.2x SSC(氯化钠/柠檬酸钠)和50%甲酰胺中于55℃清洗,接着于55℃在含EDTA的0.1x SSC中进行高严格性清洗。

[0912] 中等严格条件可以如Sambrook等人,《Molecular Cloning:A Laboratory Manual》,New York,Cold Spring Harbor Press,1989中所述鉴定,包括使用比上文所述较不严格的清洗溶液和杂交条件(例如温度、离子强度和%SDS)。中等严格条件的一个例子是于37℃在含20%甲酰胺,5x SSC(150mM NaCl,15mM柠檬酸三钠),50mM磷酸钠(pH 7.6),5x Denhardt氏溶液,10%硫酸右旋糖苷,和20mg/ml变性剪切的鲑鱼精DNA的溶液中温育过夜,接着于约37-50℃在1x SSC中清洗滤膜。技术人员将认识到如何在必要时调整温度、离子强度等以适应诸如探针长度等因素。

[0913] “分离的”核酸分子指已经鉴定且与多肽核酸的天然来源中通常与之关联的至少一种污染性核酸分子分开的核酸分子。分离的核酸分子不同于在自然界中发现它时的形式或背景。分离的核酸分子因此与存在于天然细胞中时的核酸分子有区别。然而,分离的核酸分子包括通常表达该多肽的细胞中所包含的核酸分子,例如当所述核酸分子在所述细胞中的染色体定位不同于它在天然细胞中的染色体定位时。

[0914] “引物”一般是短的单链多核苷酸,一般具有游离的3'-OH基团,其通过与靶序列杂交而结合目的样品中潜在存在的靶,然后促进与靶互补的多核苷酸的聚合。

[0915] 术语“持家基因”指所编码的蛋白质的活性对维持细胞功能来说是至关重要的一组基因。这些基因通常在所有细胞类型中相似表达。

[0916] 术语“生物标志物”在用于本文时一般指其在哺乳动物组织或细胞中/上的表达可以通过标准方法(或本文所披露的方法)来检测且预测、诊断和/或预后哺乳动物组织或细胞对基于抑制血管发生的治疗方案(例如抗血管发生剂,诸如VEGF特异性抗体)的敏感性的分子,包括基因、蛋白质、碳水化合物结构或糖脂。在某些实施方案中,此类生物标志物的表达测定出高于或低于在参照样品中所观察到的。此类生物标志物的表达可使用高通量多路免疫测定法来测定,诸如那些可购自Rules Based Medicine,Inc.或Meso Scale Discovery的。生物标志物的表达还可使用例如PCR或FACS测定法、免疫组织化学测定法或基于基因芯片的测定法来测定。

[0917] 术语“阵列”或“微阵列”在用于本文时指可杂交阵列元素,优选多核苷酸探针(例如寡核苷酸)在基片上的有序排列。基片可以是固体基片(诸如玻璃载玻片)或半固体基片(诸如硝酸纤维素膜)。核苷酸序列可以是DNA、RNA、或其任意排列。

[0918] 如本文中使用的,“基因”、“靶基因”、“靶生物标志物”、“靶序列”、“靶核酸”或“靶蛋白”为想要检测的感兴趣多核苷酸或蛋白质。一般地,如本文中使用的,“模板”为含有靶核苷酸序列的多核苷酸。在一些情况中,术语“靶序列”、“模板DNA”、“模板多核苷酸”、“靶核酸”、“靶多核苷酸”、及其变型可互换使用。

[0919] “扩增”在用于本文时一般指生成多拷贝的所需序列的过程。“多拷贝”指至少2个拷贝。“拷贝”不必指与模板序列有完美的序列互补性或同一性。例如,拷贝可包括诸如脱氧

肌苷的核苷酸类似物、故意引入的序列改变(诸如通过包含能与模板杂交但不互补的序列的引物而引入的序列改变)、和/或在扩增过程中发生的序列错误。

[0920] “天然序列”多肽包括与衍生自自然界的多肽具有相同氨基酸序列的多肽。如此，天然序列多肽可具有来自任何哺乳动物的天然存在多肽的氨基酸序列。此类天然序列多肽可以从自然界分离，或者可通过重组或合成手段生成。术语“天然序列”多肽明确涵盖该多肽的天然存在的截短或分泌形式(例如胞外结构域序列)、天然存在的变异形式(例如可变剪接形式)和天然存在的等位变体。

[0921] “分离的”多肽或“分离的”抗体指已经鉴定且与/由其天然环境的一种成分分开和/或回收的。多肽的天然环境的污染性成分指将会干扰其诊断或治疗用途的物质，可包括酶、激素、和其它蛋白质性质或非蛋白质性质的溶质。在某些实施方案中，将多肽纯化至(1)根据Lowry法的测定，多肽重量超过95％或重量超过99％，(2)足以通过使用转杯式测序仪获得至少15个残基的N-末端或内部氨基酸序列的程度，或(3)根据使用考马斯蓝或银染色的还原性或非还原性条件下的SDS-PAGE，达到同质。既然多肽的天然环境的至少一种成分不会存在，那么分离的多肽包括重组细胞内的原位多肽。然而，分离的多肽通常通过至少一个纯化步骤来制备。

[0922] 多肽“变体”意指与天然序列多肽具有至少约80％氨基酸序列同一性的生物学活性多肽。此类变体包括例如在多肽的N-末端或C-末端添加或删除一个或多个氨基酸残基的多肽。通常，变体与天然序列多肽将具有至少约80％的氨基酸序列同一性，更优选的是，至少约90％的氨基酸序列同一性，和甚至更优选的是，至少约95％的氨基酸序列同一性。

[0923] 术语“抗体”以最广义使用，明确覆盖单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、及抗体片段，只要它们展现出期望的生物学活性。

[0924] 术语“单克隆抗体”在用于本文时指从一群基本上同质的抗体获得的抗体，即构成群体的各个抗体是相同的，除了可以以极小量存在的可能突变(例如天然存在突变)外。如此，修饰语“单克隆”表明抗体不是不同抗体混合物的特征。在某些实施方案中，此类单克隆抗体典型的包括包含能结合靶物的多肽序列的抗体，其中靶物结合多肽序列是通过包括从众多多肽序列中选择单一靶物结合多肽序列在内的过程得到的。例如，选择过程可以是从众多克隆(诸如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆的集合)中选择独特克隆。应当理解，所选择的靶物结合序列可进一步改变，例如为了提高对靶物的亲和力、将靶物结合序列人源化、提高其在细胞培养物中的产量、降低其在体内的免疫原性、创建多特异性抗体等，而且包含改变后的靶物结合序列的抗体也是本发明的单克隆抗体。与典型的包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物不同，单克隆抗体制备物的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。在它们的特异性之外，单克隆抗体制备物的优点在于它们通常未受到其它免疫球蛋白的污染。

[0925] 修饰语“单克隆”表明抗体从基本上同质的抗体群获得的特征，不应解释为要求通过任何特定方法来生产抗体。例如，将依照本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术来生成，包括例如杂交瘤法(例如Kohler and Milstein,Nature 256:495-97(1975);Hongo et al.,Hybridoma,14(3):253-260(1995);Harlow et al.,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,2nd ed.1988;Hammerling et al.,于:

Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas,563-681,Elsevier,N.Y.,1981)、重组DNA法(参见例如美国专利No.4,816,567)、噬菌体展示技术(参见例如Clackson et al.,Nature 352:624-628(1991);Marks et al.,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Sidhu et al.,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee et al.,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);及Lee et al.,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004))、及用于在具有部分或整个人免疫球蛋白基因座或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中生成人或人样抗体的技术(参见例如WO 1998/24893;WO 1996/34096;WO 1996/33735;WO1991/10741;Jakobovits et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551(1993);Jakobovits et al.,Nature 362:255-258(1993);Bruggemann et al.,Year in Immuno.7:33(1993);美国专利No.5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016;Marks et al.,Bio/Technology 10:779-783(1992);Lonberg et al.,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-813(1994);Fishwild et al.,Nature Biotechnol.14:845-851(1996);Neuberger,Nature Biotechnol.14:826(1996);及Lonberg and Huszar,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。

[0926] 单克隆抗体在本文中明确包括“嵌合”抗体,其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而链的剩余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,以及此类抗体的片段,只要它们展现出期望的生物学活性(参见例如美国专利No.4,816,567;Morrison et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1984))。嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,其中抗体的抗原结合区衍生自通过例如用感兴趣抗原免疫猕猴而生成的抗体。

[0927] 除非另有说明,表述“多价抗体”指包含三个或更多个抗原结合位点的抗体。在某些实施方案中,多价抗体改造成具有三个或更多个抗原结合位点,而且一般不是天然序列IgM或IgA抗体。

[0928] 非人(例如鼠)抗体的“人源化”形式指最低限度包含衍生自非人免疫球蛋白的序列的嵌合抗体。在一个实施方案中,人源化抗体指人免疫球蛋白(受体抗体)中的HVR残基用具有期望特异性、亲和力和/或能力的非人物种(供体抗体)诸如小鼠、大鼠、家兔、或非人灵长类动物的HVR残基替换的免疫球蛋白。在有些情况中,将人免疫球蛋白的FR残基用相应的非人残基替换。此外,人源化抗体可包含在受体抗体或供体抗体中没有找到的残基。可以进行这些修饰来进一步改进抗体的性能。一般而言,人源化抗体将包含至少一个、通常两个基本上整个如下可变域,其中所有或基本上所有高变环对应于非人免疫球蛋白的高变环,且所有或基本上所有FR是人免疫球蛋白序列的FR。人源化抗体任选还将包含至少部分免疫球蛋白恒定区(Fc),通常是人免疫球蛋白的恒定区。更多细节参见例如Jones et al.,Nature 321:522-525(1986);Riechmann et al.,Nature 332:323-329(1988);和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596(1992)。还可参见例如Vaswani and Hamilton,Ann.Allergy,Asthma&Immunol.1:105-115(1998);Harris,Biochem.Soc.Transactions23:1035-1038(1995);Hurle and Gross,Curr.Op.Biotech.5:428-433(1994);及美国专利No.6,982,321和7,087,409。

[0929] “人抗体”指拥有与由人生成的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列和/或使用本

文所公开的用于生成人抗体的任何技术生成的抗体。人抗体的这种定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。人抗体可使用本领域已知的多种技术来生成，包括噬菌体展示文库(Hoogenboom and Winter,J.Mol.Biol.227:381(1991);Marks et al.,J.Mol.Biol.222:581(1991))。还可用于制备人单克隆抗体的是以下文献中记载的方法：Cole et al.,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,p.77(1985);Boerner et al.,J.Immunol.147(1):86-95(1991)。还可参见van Dijk and van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.,5:368-74(2001)。可通过给已经修饰以应答抗原性刺激而生成人抗体但其内源基因组已经失能的转基因动物例如经过免疫的异种小鼠(xenomice)施用抗原来制备人抗体(参见例如6,075,181和6,150,584，关于XENOMOUSE™技术)。还可参见例如Li et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)，关于经人B-细胞杂交瘤技术生成的人抗体。

[0930] 抗体的“可变区”或“可变域”指抗体重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变域可以称为“VH”。轻链的可变域可以称为“VL”。这些结构域一般是抗体的最易变部分且包含抗原结合位点。

[0931] 术语“可变的”指可变域中的某些部分在抗体间序列差异广泛且用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性的实情。然而，变异性并非均匀分布于抗体的整个可变域。它集中于轻链和重链可变域中称作高变区(HVR)的三个区段。可变域中更加高度保守的部分称作框架区(FR)。天然重链和轻链的可变域各自包含四个FR区，它们大多采取β-折叠片构象，通过形成环状连接且在有些情况中形成β-折叠片结构一部分的三个HVR连接。每条链中的HVR通过FR区非常接近的保持在一起，并与另一条链的HVR一起促成抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,National Institute of Health,Bethesda,MD.(1991))。恒定域不直接参与抗体与抗原的结合，但展现出多种效应器功能，诸如抗体在抗体依赖性细胞的细胞毒性中的参与。

[0932] “抗体片段”包含完整抗体的一部分，优选包含其抗原结合区。抗体片段的例子包括Fab、Fab'、$F(ab')_2$和Fv片段；双抗体(diabody)；线性抗体；单链抗体分子；及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0933] “Fv”是包含完整抗原结合位点的最小抗体片段。在一个实施方案中，双链Fv种类由紧密、非共价结合的一个重链可变域和一个轻链可变域的二聚体组成。在单链Fv(scFv)种类中，一个重链可变域和一个轻链可变域可以通过柔性肽接头共价相连接，使得轻链和重链可以在与双链Fv种类类似的“二聚体”结构中相结合。正是在这种构造中，每个可变域的三个HVR相互作用而在V_H-V_L二聚体表面上限定了一个抗原结合位点。六个HVR一起赋予抗体以抗原结合特异性。然而，即使是单个可变域(或是只包含对抗原特异性的三个HVR的半个Fv)也具有识别和结合抗原的能力，只是亲和力低于完整结合位点。

[0934] Fab片段包含重链和轻链可变域，而且还包含轻链的恒定域和重链的第一恒定域(CH1)。Fab'片段与Fab片段的不同之处在于重链CH1结构域的羧基末端增加了少数残基，包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文中对其中恒定域半胱氨酸残基携带游离硫醇基的Fab'的称谓。$F(ab')_2$抗体片段最初是作为在Fab'片段之间有铰链半胱氨酸的成对Fab'片段生成的。还知道抗体片段的其它化学偶联。

[0935] 术语“高变区”、“HVR”或“HV”在用于本文时指抗体可变域中序列上高度可变和/或

形成结构上定义的环的区域。通常，抗体包含六个HVR：三个在VH中(H1、H2、H3)，三个在VL中(L1、L2、L3)。在天然抗体中，H3和L3展示这六个HVR的最大多样性，而且认为特别是H3在赋予抗体以精密特异性中发挥独特作用。参见例如Xu et al.Immunity 13:37-45(2000)；Johnson and Wu于:Methods in Molecular Biology 248:1-25(Lo,ed.,Human Press,Totowa,NJ,2003)。事实上，仅由重链组成的天然存在camelid抗体在缺乏轻链时是有功能的且稳定的。参见例如Hamers-Casterman et al.Nature363:446-448(1993);Sheriff et al.Nature Struct.Biol.3:733-736(1996)。

[0936] “框架区”或“FR”残基指可变域中那些除此处定义的HVR残基以外的残基。

[0937] “亲和力成熟的”抗体指在抗体的一个或多个HVR中具有一处或多处改变、导致该抗体对抗原的亲和力与没有这些改变的亲本抗体相比有所改进的抗体。在一个实施方案，亲和力成熟的抗体具有纳摩尔或甚至皮摩尔量级的对靶抗原的亲和力。亲和力成熟的抗体可使用本领域已知的某些规程来生成。例如，Marks et al.,Bio/Technology 10:779-783(1992)记载了通过VH和VL结构域改组进行的亲和力成熟。以下文献记载了HVR和/或框架残基的随机诱变：例如Barbas et al.,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 91:3809-3813(1994)；Schier et al.,Gene 169:147-155(1995);Yelton et al.,J.Immunol.155:1994-2004(1995);Jackson et al.,J.Immunol.154(7):3310-9(1995);及Hawkins et al.,J.Mol.Biol.226:889-896(1992)。

[0938] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C-端区域，包括天然序列Fc区和变异Fc区。虽然免疫球蛋白重链Fc区的边界可以变化，但是人IgG重链Fc区通常定义为自其Cys226或Pro230位置的氨基酸残基至羧基末端的区段。Fc区的C-末端赖氨酸(残基447，依照EU编号系统)可以消除，例如在生产或纯化抗体的过程中，或者通过对编码抗体重链的核酸进行重组工程改造。因而，完整抗体组合物可以包括所有K447残基都被消除的抗体群、无一K447残基被消除的抗体群、或者混合了有K447残基的抗体和没有K447残基的抗体的抗体群。

[0939] “功能性Fc区”拥有天然序列Fc区的“效应器功能”。例示性的“效应器功能”包括C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)下调等。此类效应器功能一般要求Fc区与结合结构域(例如抗体可变域)联合，而且可以使用例如本文定义中公开的多种测定法来评估。

[0940] “天然序列Fc区”包含与在自然界中找到的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1Fc区(非A和A同种异型)；天然序列人IgG2Fc区；天然序列人IgG3Fc区；和天然序列人IgG4Fc区；及其天然存在变体。

[0941] “变异Fc区”包含由于至少一处氨基酸修饰(优选一处或多处氨基酸替代)而与天然序列Fc区有所不同的氨基酸序列。优选的是，变异Fc区与天然序列Fc区相比或与亲本多肽的Fc区相比具有至少一处氨基酸替代，例如在天然序列Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有约1处至约10处氨基酸替代，优选约1处至约5处氨基酸替代。变异Fc区在本文中优选与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区拥有至少约80％的同源性，最优选与它们具有至少约90％的同源性，更优选与它们具有至少约95％的同源性。

[0942] “Fc受体”或“FcR”描述结合抗体Fc区的受体。优选的FcR是天然序列人FcR。此外，优选的FcR是结合IgG抗体的FcR(γ受体)，包括FcγRI、FcγRII和FcγRIII亚类的受体，包

括这些受体的等位变体和可变剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA(“活化受体”)和FcγRIIB(“抑制受体”),它们具有相似的氨基酸序列,区别主要在其胞质结构域中。活化受体FcγRIIA在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的活化基序(ITAM)。抑制受体FcγRIIB在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的抑制基序(ITIM)(参见综述Daëron, Annu.Rev.Immunol.15:203-234(1997))。FcR的综述参见Ravetch and Kinet, Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991);Capel et al.,Immunomethods 4:25-34(1994);de Haas et al.,J.Lab.Clin.Med.126:330-41(1995)。术语“FcR”在本文中涵盖其它FcR,包括那些未来将会鉴定的。

[0943] 所述术语“Fc受体”或“FcR”还包括新生儿受体,FcRn,它负责将母体IgG转移给胎儿(Guyer et al.,J.Immunol.117:587(1976)和Kim et al.,J.Immunol.24:249(1994))并调节免疫球蛋白的动态平衡。测量对FcRn的结合的方法是已知的(参见例如Ghetie and Ward,Immunol.Today 18:592-8(1997);Hinton et al.,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216(2004);WO 2004/92219(Hinton et al.))。

[0944] 可测定人FcRn高亲和力结合多肽与人FcRn的体内结合和血清半衰期,例如在表达人FcRn的转基因小鼠或经转染的人细胞系中,或者在施用了Fc变体多肽的灵长类动物中。WO 00/42072(Presta)记载了对FcR的结合提高或降低的抗体变体。在此明确收入该专利出版物的内容作为参考。还可参见Shields et al.,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。

[0945] “人效应细胞”指表达一种或多种FcR并行使效应器功能的白细胞。在某些实施方案中,该细胞至少表达FcγRIII并行使ADCC效应器功能。介导ADCC的人白细胞的例子包括外周血单个核细胞(PBMC)、天然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞。效应细胞可以从其天然来源分离,例如血液。

[0946] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”指其中结合到某些细胞毒性细胞(例如NK细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上的分泌型Ig使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞,随后用细胞毒素杀死靶细胞的细胞毒性形式。介导ADCC的主要细胞,NK细胞,只表达FcγRIII,而单核细胞表达FcγRI、FcγRII、和FcγRIII。Ravetch and Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-92(1991)第464页表3总结了造血细胞上的FcR表达。为了评估目的分子的ADCC活性,可进行体外ADCC测定法,诸如美国专利No.5,500,362或5,821,337或美国专利No.6,737,056(Presta)中所记载的。可用于此类测定法的效应细胞包括PBMC和NK细胞。或者/另外,可在体内评估目的分子的ADCC活性,例如在动物模型中,诸如Clynes et al.,PNAS(USA)95:652-656(1998)中所披露的。

[0947] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”指存在补体时对靶细胞的溶解。经典补体途径的激活是由补体系统第一组分(C1q)结合抗体(适宜亚类的)起始的,该抗体已结合至其关联抗原。为了评估补体激活,可进行CDC测定法,例如如Gazzano-Santoro et al., J.Immunol.Methods 202:163(1996)中所记载的。具有更改的Fc区氨基酸序列(具有变异Fc区的多肽)及提高或降低的C1q结合能力的多肽变体记载于例如美国专利No.6,194,551B1和WO1999/51642。还可参见例如Idusogie et al.,J.Immunol.164:4178-4184(2000)。

[0948] “含Fc区的抗体”指包含Fc区的抗体。Fc区的C-末端赖氨酸(依照EU编号系统的残基447)可以消除,例如在纯化抗体的过程中或者通过重组改造编码抗体的核酸。因此,依照本发明包含具有Fc区的抗体的组合物可包含具有K447的抗体、消除了所有K447的抗体、或

具有与没有K447残基的抗体的混合物。

[0949] “阻断性”抗体或“拮抗性”抗体指抑制或降低其所结合的抗原的生物学活性的抗体。例如，VEGF特异性拮抗性抗体结合VEGF并抑制VEGF诱导血管内皮细胞增殖或血管通透性的能力。某些阻断性抗体或拮抗性抗体实质性或完全抑制抗原的生物学活性。

[0950] 在用于本文时，“治疗”或“处理”(及其变化)指试图改变所治疗个体或细胞的自然进程的临床干预，可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括预防疾病的发生或复发、缓解症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、预防转移、减缓疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态、及免除或改善预后。在有些实施方案中，本发明的方法和组合物可用于试图延迟疾病或病症的发生/发展或减缓疾病或病症的进展。

[0951] “有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的治疗或预防效果的量。

[0952] 本发明物质/分子的“治疗有效量”可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重及该物质/分子在个体中引发期望应答的能力等因素而变化。治疗有效量涵盖物质/分子的治疗有益效果胜过任何有毒或有害后果的量。治疗有效量还涵盖足以赋予好处，例如临床好处的量。

[0953] “预防有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的预防效果的量。通常而非必然，由于预防剂量是在疾病发作之前或在疾病的早期用于受试者的，因此预防有效量低于治疗有效量。预防有效量涵盖足以赋予好处，例如临床好处的量。

[0954] 在癌变前、良性、早期或晚期肿瘤的情况中，血管发生抑制剂的治疗有效量可减少癌细胞数；缩小原发性肿瘤尺寸；抑制(即一定程度的减缓，优选停止)癌细胞浸润到周围器官中；抑制(即一定程度的减缓，优选停止)肿瘤转移；一定程度的抑制或延迟肿瘤生长或肿瘤进展；和/或一定程度的减轻与病症有关的一种或多种症状。就药物可预防癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度而言，它可以是抑制细胞的和/或毒害细胞的。对于癌症疗法，体内功效可以通过例如评估存活持续时间、距疾病进展的时间(TTP)、响应率(RR)、响应持续时间、和/或生活质量来测量。

[0955] “降低”或“抑制”指与参照相比降低活性、功能、和/或量。在某些实施方案中，“降低”或“抑制”指引起20％或更多的总体降低的能力。在另一个实施方案中，“降低”或“抑制”指引起50％或更多的总体降低的能力。在又一个实施方案中，“降低”或“抑制”指引起75％、85％、90％、95％、或更多的总体降低的能力。降低或抑制可以指所治疗的病症的症状、转移的存在或尺寸、原发性肿瘤的尺寸、或血管发生性病症中血管的尺寸或数目。

[0956] “病症”指将会从处理中获益的任何疾患，包括但不限于慢性和急性病症，或者包括那些使哺乳动物趋向于所讨论病症的病理状况的疾病。病症包括血管发生性病症。如本文中使用的，“血管发生性病症”指涉及异常血管发生或异常血管通透性或渗漏的任何疾患。本文中要治疗的血管发生性病症的非限制性例子包括恶性和良性肿瘤；非白血病和淋巴样恶性肿瘤；和特别是肿瘤(癌症)转移。

[0957] “异常血管发生”发生于病情中的或引起病情的新血管生长过度或其它方面不当(例如从医学观点看不良的血管发生位置、时机、程度、或启动)时。在一些情况中，过度的、失控的、或其它方面不当的血管发生发生于有促成病情恶化或引起病情的新血管生长时。新血管可供应患病组织，破坏正常组织，而且，在癌症的情况中，新血管可容许肿瘤细胞逃入循环并停留在其它器官中(肿瘤转移)。涉及异常血管发生的病症的例子包括但不限于癌

症，尤其是血管化实体瘤和转移瘤(包括结肠癌、肺癌(尤其是小细胞肺癌、或前列腺癌)，由眼部新血管形成引起的疾病尤其是糖尿病性失明、视网膜病变、原发性糖尿病性视网膜病变(primarily diabetic retinopathy)或老年性黄斑变性，脉络膜新血管形成(CNV)，糖尿病黄斑水肿，病理性近视，von Hippel-Lindau病，眼部组织胞浆菌病，视网膜中央静脉阻塞(CRVO)，角膜新血管形成，视网膜新血管形成和发红；银屑病、银屑病关节炎、成血管细胞瘤诸如血管瘤；炎性肾病，诸如肾小球肾炎，尤其是膜增生性肾小球肾炎、溶血性尿毒综合征(haemolytic uremic syndrome)、糖尿病肾病或高血压肾硬化；各种炎性疾病，诸如关节炎，尤其是类风湿性关节炎、炎性肠病、银屑病、结节病、动脉硬化和移植后发生的疾病、子宫内膜异位症或慢性哮喘，及其它疾患。

[0958] “异常血管通透性”发生于疾病状态中的或引起疾病状态的血管与血管外区室之间的流体、分子(例如离子和营养物)和细胞(例如淋巴细胞)的流动过度或其它方面不当(例如从医学观点看不良的血管通透性位置、时间、程度、或启动)时。异常血管通透性可导致过度的或其它方面不当的离子、水、营养物、或细胞经由血管系统“渗漏”。在有些情况中，过度的、失控的、或其它方面不当的血管通透性或血管渗漏加剧或诱发疾病状态，包括例如与肿瘤(包括脑瘤)有关的水肿；与恶性肿瘤有关的腹水；梅格斯氏(Meigs)综合征；肺部炎症；肾病综合症征；心包积液；胸腔积液；与心血管疾病(诸如心肌梗死和中风后的疾患)有关的通透性等等。本发明涵盖治疗那些形成或有风险形成与异常血管通透性或渗漏有关的疾病和病症的患者。

[0959] 术语“细胞增殖性病症”和“增殖性病症”指与一定程度的异常细胞增殖有关的病症。在一个实施方案中，细胞增殖性病症指癌症。在一个实施方案中，细胞增殖性病症是肿瘤。

[0960] “肿瘤”在用于本文时指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”、“癌性”、“细胞增殖性病症”、“增殖性病症”和“肿瘤”在本文中提到时并不互相排斥。

[0961] 术语“癌症”和“癌性”指向或描述哺乳动物中特征通常为细胞生长不受调节的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌，淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更具体例子包括但不限于鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺的腺癌、和肺的鳞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠癌和胃肠基质癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、尿道癌、肝瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌、黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、肢端黑素瘤、结节性黑素瘤、多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞性(SL)NHL、中级/滤泡性NHL、中级弥漫性NHL、高级成免疫细胞性NHL、高级成淋巴细胞性NHL、高级小无核裂细胞性NHL、贮积病(bulky disease)NHL、套细胞淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、和瓦尔登斯特伦氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞性白血病、慢性成髓细胞性白血病、和移植后淋巴增殖性病症(PTLD)、以及与瘢痣病(phakomatoses)、水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖、脑瘤和脑癌、以及头颈癌、及相关转移。在某些实施方案中，适合于通过本发明的抗体来治疗的癌症包括乳腺癌、结肠直肠癌、直肠

癌、非小细胞肺癌、成胶质细胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、肾细胞癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、软组织肉瘤、卡波西(Kaposi)氏肉瘤、类癌癌(carcinoid carcinoma)、头颈癌、卵巢癌、间皮瘤、和多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症选自:小细胞肺癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、黑素瘤、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌(CRC)、和肝细胞癌。还有,在一些实施方案中,癌症选自:非小细胞肺癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤和乳腺癌,包括那些癌症的转移性形式。

[0962] 术语"抗癌疗法"指在治疗癌症中有用的疗法。抗癌治疗剂的例子包括但不限于例如化疗剂、生长抑制剂、细胞毒剂、放射疗法中所使用的药剂、抗血管发生剂、凋亡剂、抗微管蛋白剂、和其它治疗癌症的药剂,诸如抗HER-2抗体、抗CD20抗体、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)、HER1/EGFR抑制剂(例如erlotinib(Tarceva™))、血小板衍生生长因子抑制剂(例如Gleevec™(Imatinib Mesylate))、COX-2抑制剂(例如celecoxib)、干扰素、细胞因子、结合一种或多种以下靶物的拮抗剂(例如中和性抗体)(ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-β、BlyS、APRIL、BCMA或VEGF受体、TRAIL/Apo2)、和其它生物活性和有机化学剂,等。本发明还包括它们的组合。

[0963] "血管发生因子"或"血管发生剂"指涉及刺激血管发育,例如促进血管发生(angiogenesis)、内皮细胞生长、血管稳定性和/或血管生成(vasculogenesis)等的生长因子或其受体。例如,血管发生因子包括但不限于例如VEGF和VEGF家族的成员及其受体(VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3)、PlGF、PDGF家族、成纤维细胞生长因子家族(FGF)、TIE配体(血管生成素、ANGPT1、ANGPT2)、TIE1、TIE2、ephrin、Bv8、德尔塔样配体4(DLL4)、Del-1、酸性(aFGF)和碱性(bFGF)成纤维细胞生长因子、FGF4、FGF9、BMP9、BMP10、卵泡抑素(Follistatin)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、GM-CSF、肝细胞生长因子(HGF)/散射因子(SF)、白介素-8(IL-8)、CXCL-12、Leptin、Midkine、神经毡蛋白、NRP1、NRP2、胎盘生长因子、血小板衍生内皮细胞生长因子(PD-ECGF)、血小板衍生生长因子尤其是PDGF-BB、PDGFR-α、或PDGFR-β、Pleiotrophin(PTN)、Progranulin、Proliferin、转化生长因子-α(TGF-α)、转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、Alk1、CXCR4、Notch1、Notch4、Sema3A、Sema3C、Sema3F、Robo4、等。它会进一步包括促进血管发生的因子,诸如ESM1和Perlecan。它还包括加速伤口愈合的因子,诸如生长激素、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、VIGF、表皮生长因子(EGF)、EGF样域,多重7(EGFL7)、CTGF及其家族的成员、及TGF-α和TGF-β。参见例如Klagsbrun and D'Amore(1991)Annu.Rev.Physiol.53:217-39;Streit and Detmar(2003)Oncogene 22:3172-3179;Ferrara&Alitalo(1999)Nature Medicine 5(12):1359-1364;Tonini等(2003)Oncogene22:6549-6556(例如列举已知血管发生因子的表1);Sato(2003)Int.J.Clin.Oncol.8:200-206。

[0964] "抗血管发生剂"或"血管发生抑制剂"指或直接或间接抑制血管发生(angiogenesis)、血管生成(vasculogenesis)、或不想要的血管通透性的小分子量物质、多核苷酸(包括例如抑制性RNA(RNAi或siRNA))、多肽、分离的蛋白质、重组蛋白、抗体、或其偶联物或融合蛋白。应当理解,抗血管发生剂包括那些结合并阻断血管发生因子或其受体的血管发生活性的药剂。例如,抗血管发生剂是上文定义的血管发生剂的抗体或其它拮抗剂,例如VEGF-A的或VEGF-A受体(例如KDR受体或Flt-1受体)的抗体、抗PDGFR抑制剂、阻断VEGF受体信号传导的小分子(例如PTK787/ZK2284、SU6668、SUTENT®/SU11248(sunitinib

malate)、AMG706、或那些记载于例如国际专利公开文本WO 2004/113304的)。抗血管发生剂包括但不限于下述药剂:VEGF抑制剂诸如VEGF特异性拮抗剂、EGF抑制剂、EGFR抑制剂、Erbitux®(cetuximab,ImClone Systems,Inc.,Branchburg,N.J.)、Vectibix®(panitumumab,Amgen,Thousand Oaks,CA)、TIE2抑制剂、IGF1R抑制剂、COX-II(环氧合酶II)抑制剂、MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、和MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂、CP-547,632(Pfizer Inc.,NY,USA)、Axitinib(Pfizer Inc.;AG-013736)、ZD-6474(AstraZeneca)、AEE788(Novartis)、AZD-2171)、VEGF Trap(Regeneron/Aventis)、Vatalanib(也称作PTK-787,ZK-222584:Novartis&Schering A G)、Macugen(pegaptanib octasodium,NX-1838,EYE-001,Pfizer Inc./Gilead/Eyetech)、IM862(Cytran Inc.of Kirkland,Wash.,USA);和angiozyme(一种来自Ribozyme(Boulder,Colo.)和Chiron(Emeryville,Calif.)的合成核酶)及其组合。其它血管发生抑制剂包括血小板反应蛋白1、血小板反应蛋白2、胶原IV和胶原XVIII。VEGF抑制剂披露于美国专利No.6,534,524和No.6,235,764,完整收录二者用于所有目的。抗血管发生剂还包括天然血管发生抑制剂,例如血管他丁(angiostatin)、内皮他丁(endostatin)、等。参见例如Klagsbrun and D'Amore(1991)Annu.Rev.Physiol.53:217-39;Streit and Detmar(2003)Oncogene 22:3172-3179(例如列举恶性黑素瘤中抗血管发生疗法的表3);Ferrara&Alitalo(1999)Nature Medicine 5(12):1359-1364;Toniniet al.(2003)Oncogene 22:6549-6556(例如列举已知抗血管发生因子的表2);及Sato(2003)Int.J.Clin.Oncol.8:200-206(例如列举临床试验中所使用的抗血管发生剂的表1)。

[0965] 术语"抗血管发生疗法"指对于抑制血管发生有用的疗法,其包括施用抗血管发生剂。

[0966] 术语"细胞毒剂"在用于本文时指抑制或防止细胞的功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。该术语意图包括:放射性同位素,例如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}和Lu的放射性同位素;化疗剂,例如甲氨蝶呤(methotrexate)、阿霉素(adriamycin)、长春花生物碱类(vinca alkaloids)(长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、依托泊苷(etoposide))、多柔比星(doxorubicin)、美法仑(melphalan)、丝裂霉素(mitomycin)C、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、柔红霉素(daunorubicin)或其它嵌入剂;酶及其片段,诸如溶核酶;抗生素;和毒素,诸如小分子毒素或者细菌、真菌、植物或动物起源的酶活毒素,包括其片段和/或变体;及下文披露的各种抗肿瘤药或抗癌药。下文记载了其它细胞毒剂。杀肿瘤药引起肿瘤细胞的破坏。

[0967] "毒素"指能够对细胞的生长或增殖产生有害效果的任何物质。

[0968] "化疗剂"指可用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括烷化剂类(alkylating agents),诸如塞替派(thiotepa)和环磷酰胺(cyclophosphamide)(CYTOXAN®);磺酸烷基酯类(alkyl sulfonates),诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridines),诸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedepa)和乌瑞替派(uredepa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine);番

荔枝内酯类(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));δ-9-四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL®);β-拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙素类(colchicines);白桦脂酸(betulinic acid);喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物托泊替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康(irinotecan),CAMPTOSAR®)、乙酰喜树碱、东莨菪亭(scopoletin)和9-氨基喜树碱);苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);鬼臼毒素(podophyllotoxin);鬼臼酸(podophyllinic acid);替尼泊苷(teniposide);隐藻素类(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀(dolastatin);duocarmycin(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;海绵抑素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustards),诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝脲类(nitrosoureas),诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,诸如烯二炔类抗生素(enediyne)(如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素γ1I和加利车霉素ωI1(参见例如Nicolaou et al.,Angew.Chem Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994));CDP323,一种口服α-4整联蛋白抑制剂;蒽环类抗生素(dynemicin),包括dynemicin A;埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌素(neocarzinostatin)发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、氨茴霉素(anthramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、carabicin、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸、多柔比星(doxorubicin)(包括ADRIAMYCIN®、吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯代多柔比星、盐酸多柔比星脂质体注射剂(DOXIL®)、脂质体多柔比星TLC D-99(MYOCET®)、PEG化脂质体多柔比星(CAELYX®)、和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)诸如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物类,诸如甲氨蝶呤、吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR®)、替加氟(tegafur)(UFTORAL®)、卡培他滨(capecitabine)(XELODA®)、埃坡霉素(epothilone)和5-氟尿嘧啶(5-FU);考布他汀(combretastatin);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲

氨蝶呤、蝶酰三谷氨酸(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素类,诸如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺类,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(folinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defosfamide);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);elfornithine;依利醋铵(elliptinium acetate);epothilone;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);美登木素生物碱类(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);二胺硝吖啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西索菲兰(sizofiran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2″-三氯三乙胺;单端孢菌素类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verrucarin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇行菌素(anguidin));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine)(ELDISINE®,FILDESIN®);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");塞替派(thiotepa);类紫杉醇(taxoids),例如帕利他塞(paclitaxel)(TAXOL®,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、清蛋白改造的纳米颗粒剂型帕利他塞(ABRAXANE™)和多西他塞(doxetaxel)(TAXOTERE®, Rhône-Poulene Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥(chlorambucil);6-硫鸟嘌呤(thioguanine);巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤(methotrexate);铂类似物,诸如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)(例如ELOXATIN®)和卡铂(carboplatin);长春药类(vincas),其阻止微管蛋白聚合形成微管,包括长春碱(vinblastine)(VELBAN®)、长春新碱(vincristine)(ONCOVIN®)、长春地辛(vindesine)(ELDISINE®, FILDESIN®)、和长春瑞滨(vinorelbine)(NAVELBINE®);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌(mitoxantrone);亚叶酸(leucovorin);能灭瘤(novantrone);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);伊本膦酸盐(ibandronate);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类维A酸(retinoids),诸如维A酸(retinoic acid),包括贝沙罗汀(bexarotene)(TARGRETIN®

);二膦酸盐类(bisphosphonates),诸如氯膦酸盐(clodronate)(例如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸钠(etidronate)(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(zoledronic acid/zoledronate)(ZOMETA®)、阿伦膦酸盐(alendronate)(FOSAMAX®)、帕米膦酸盐(pamidronate)(AREDIA®)、替鲁膦酸盐(tiludronate)(SKELID®)或利塞膦酸盐(risedronate)(ACTONEL®);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,特别是抑制牵涉异常细胞增殖的信号途经中的基因表达的反义寡核苷酸,诸如例如PKC-α、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R)(例如依洛替尼(erlotinib)(Tarceva™));和降低细胞增殖的VEGF-A;疫苗,诸如THERATOPE®疫苗和基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗;拓扑异构酶1抑制剂(例如LURTOTECAN®);rmRH(例如ABARELIX®);BAY439006(sorafenib;Bayer);SU-11248(sunitinib,SUTENT®,Pfizer);哌立福辛(perifosine),COX-2抑制剂(如塞来考昔(celecoxib)或艾托考昔(etoricoxib)),蛋白体抑制剂(例如PS341);bortezomib(VELCADE®);CCI-779;tipifarnib(R11577);orafenib,ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如oblimersen sodium(GENASENSE®);pixantrone;EGFR抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂,诸如雷帕霉素(rapamycin)(sirolimus,RAPAMUNE®);法尼基转移酶抑制剂,诸如lonafarnib(SCH 6636,SARASARTM);及任何上述各项的药学可接受盐、酸或衍生物;以及两种或更多种上述各项的组合,诸如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙联合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写),及任何上述物质的药剂学可接受的盐、酸或衍生物;以及两种或多种上述物质的组合。

[0969] 本文中所定义的化疗剂包括“抗激素剂”或“内分泌治疗剂”,其作用于调节、降低、阻断、或抑制能促进癌症生长的激素的效果。它们自身可以是激素,包括但不限于:抗雌激素类和选择性雌激素受体调控物类(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和FARESTON®托瑞米芬(toremifene);抑制在肾上腺中调节雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,诸如例如4(5)-咪唑、氨鲁米特(aminoglutethimide)、MEGASE®醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法倔唑(fadrozole)、RIVISOR®伏罗唑(vorozole)、FEMARA®来曲唑(letrozole)和ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole);抗雄激素类,诸如氟他米特(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、和戈舍瑞林(goserelin);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,特别是抑制牵涉异常(abherant)细胞增殖的信号途经中的基因表达的反义寡核苷酸,诸如例如PKC-α、Raf和H-Ras;核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如ANGIOZYME®核酸)和HER2表达抑制剂;疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗;PROLEUKIN®rIL-2;LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂;ABARELIX®rmRH;长春瑞滨(Vinorelbine)

和埃斯波霉素(Esperamicins)(见美国专利No.4,675,187);及任何上述物质的药剂学可接受的盐、酸或衍生物;以及两种或多种上述物质的组合。

[0970] "生长抑制剂"在用于本文时指在体外或在体内抑制细胞生长的化合物或组合物。在一个实施方案中,生长抑制剂是阻止或降低表达抗体所结合的抗原的细胞增殖的生长抑制性抗体。在另一个实施方案中,生长抑制剂可以是显著降低处于S期的细胞百分比的药剂。生长抑制剂的例子包括阻断细胞周期行进(处于S期以外的位置)的药剂,诸如诱导G1停滞和M期停滞的药剂。经典的M期阻断剂包括长春药类(vincas)(长春新碱(vincristine)和长春碱(vinblastine))、紫杉烷类(taxanes)、和拓扑异构酶II抑制剂诸如多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、依托泊苷(etoposide)和博来霉素(bleomycin)。那些阻滞G1的药剂也溢出进入S期停滞,例如DNA烷化剂类诸如他莫昔芬(tamoxifen)、泼尼松(prednisone)、达卡巴嗪(dacarbazine)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、顺铂(cisplatin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和ara-C。更多信息可参见Mendelsohn和Israel编,《The Molecular Basis of Cancer》,第1章,题为"Cell cycle regulation,oncogenes,and antieioplastic drugs",Murakaini等人,WB Saunders,Philadelphia,1995,例如第13页。紫杉烷类(紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel))是衍生自紫杉树的抗癌药。衍生自欧洲紫杉的多西他赛(TAXOTERE®,Rhone-Poulenc Rorer)是紫杉醇(TAXOL®,Bristol-Myers Squibb)的半合成类似物。紫杉醇和多西他赛促进由微管蛋白二聚体装配成微管并通过防止解聚使微管稳定,导致对细胞中有丝分裂的抑制。

[0971] "放射疗法"或"放疗"指使用定向伽马射线或贝塔射线来诱发对细胞的足够损伤,以限制细胞正常发挥功能的能力或全然破坏细胞。应当领会,本领域知道许多方式来确定治疗的剂量和持续时间。典型的治疗作为一次施用来给予,而典型的剂量范围为每天10-200个单位(戈瑞(Gray))。

[0972] 术语"药物配制剂"指其形式容许活性成分的生物学活性是有效的,且不含对会施用该配制剂的受试者产生不可接受的毒性的别的成分的制备物。此类配制剂可以无菌的。

[0973] "无菌"配制剂是无菌的或者不含所有活的微生物及其孢子。

[0974] 与一种或多种别的治疗剂"组合"施用包括同时(并行)和任一次序的连续或序贯施用。

[0975] 术语"并行"在本文中用于指使用两种或更多种治疗剂,其中至少部分施用在时间上交叠。因而,并行施用包括如下的剂量给药方案,一种或多种药剂的施用中断后施用一种或多种其它药剂。

[0976] "长期"施用指以与短期模式相反的连续模式施用药剂,从而将初始治疗效果(活性)维持较长的一段时间。"间歇"施用指并非连续不间断进行的处理,本质上是循环的。

[0977] "载体"在用于本文时包括药剂学可接受的载体、赋形剂或稳定剂,它们在所采用的剂量和浓度对暴露于其的细胞或哺乳动物是无毒的。通常,生理学可接受的载体是pH缓冲水溶液。生理学可接受载体的例子包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清清蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸

如EDTA;糖醇,诸如甘露醇或山梨醇;成盐反荷离子,诸如钠;和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN®、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS®。

[0978] "脂质体"指由各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂构成的,可用于对哺乳动物投递药物(诸如抗VEGF抗体或抗NRP1抗体)的小囊泡。脂质体的成分通常排列成双层形式,与生物膜的脂质排列相似。

[0979] 术语"诊断"在用于本文时指鉴定分子或病理状态、疾病或疾患,诸如鉴定癌症,或者指鉴定会受益于特定治疗方案的癌症患者。

[0980] 术语"预后"在用于本文时指预测抗癌疗法的好处的可能性。

[0981] 术语"预测"在用于本文时指患者将对特定抗癌疗法有好的或不好的响应的可能性。在一个实施方案中,预测涉及那些响应的程度。在一个实施方案中,预测涉及患者在治疗(例如用特定治疗剂的治疗)后是否存活或改善和/或存活或改善且某段时间不复发疾病的可能性。本发明的预测方法在临床上可用于做出治疗决定,为任何特定患者选择最适宜的治疗形式。本发明的预测方法是有价值的工具,用于预测患者是否可能对治疗方案有好的响应,诸如给定的治疗方案,包括例如施用给定的治疗剂或组合、外科手术干预、类固醇治疗等,或用于预测患者在治疗方案后是否可能长期存活。

[0982] 患者的响应可利用表明对患者有益处的任何终点来评估,包括但不限于:(1)一定程度地抑制疾病进展,包括减缓和完全阻滞;(2)缩小损害尺寸;(3)抑制(即减轻、减缓或完全终止)疾病细胞浸润入临近周围器官和/或组织;(4)抑制(即减轻、减缓或完全终止)疾病扩散;(5)一定程度地减轻与病症有关的一种或多种症状;(6)治疗后无疾病呈现的长度延长;和/或(8)治疗后给定时间点的死亡率降低。

[0983] 术语"益处/好处"在最广义使用,而且指任何期望效果,具体包括本文中定义的临床益处。

[0984] 临床益处可以通过评估各种终点来测量,例如一定程度地抑制疾病进展,包括减缓和完全阻滞;减少疾病发作和/或症状的数目;缩小损害尺寸;抑制(即减轻、减缓或完全终止)疾病细胞浸润入临近周围器官和/或组织;抑制(即减轻、减缓或完全终止)疾病扩散;减轻自身免疫应答,其可以但非必然导致疾病损害的消退或消融;一定程度地减轻与病症有关的一种或多种症状;治疗后无疾病呈现(例如无进展存活)的长度延长;总体存活延长;响应率升高;和/或治疗后给定时间点的死亡率降低。

[0985] 术语"抗性癌症"或"抗性肿瘤"指对包含至少一种VEGF拮抗剂的癌症疗法的疗程没有完全响应,或丧失响应或显示降低的响应的癌症、癌性细胞、或肿瘤。在某些实施方案中,抗性肿瘤是对抗VEGF抗体疗法有抗性的肿瘤。在一个实施方案中,抗VEGF抗体是贝伐单抗。在某些实施方案患者,抗性肿瘤是不大可能响应包含至少一种VEGF拮抗剂的癌症疗法的肿瘤。

[0986] "复发"指患者的病退行回到其从前的患病状态,尤其是在表观恢复(apparent recovery)或部分恢复(partial recovery)后症状的回复。除非另有说明,复发状态指回到先前治疗(包括但不限于VEGF拮抗剂和化疗治疗)前的病的过程或回到先前治疗前的病。在某些实施方案中,VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。

[0987] III.本发明的方法

[0988] 本发明部分基于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的抗血管发生性疗法

或治疗的功效有关的特异性基因或生物标志物的用途。不同于VEGF拮抗剂的合适疗法或治疗或包括VEGF拮抗剂在内的合适疗法或治疗包括但不限于NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂。如此，所公开的方法提供方便、有效、且潜在划算的手段来获得在评估对治疗患者适宜或有效的疗法中有用的数据和信息。例如，可以对癌症患者实施活检以获得组织或细胞样品，并且可以通过各种体外测定法检查样品以确定一种或多种生物标志物的表达水平是否与参照样品中的表达水平相比升高或降低。如果至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种表1所列基因的表达水平升高或降低的话，患者有可能受益于不同于VEGF拮抗剂或包括VEGF拮抗剂在内的疗法或治疗的治疗。

[0989] 基因或生物标志物的表达水平/量可以基于本领域已知的任何合适标准来测定，包括但不限于mRNA、cDNA、蛋白质、蛋白质片段、和/或基因拷贝数。

[0990] 样品中各种基因或生物标志物的表达可以通过多种方法来分析，本领域已知且熟练技术人员了解许多方法，包括但不限于免疫组织化学和/或Western印迹分析、免疫沉淀、分子结合测定法、ELISA、ELIFA、荧光激活的细胞分选(FACS)等等、定量的基于血液的测定法(如例如血清ELISA)(用于检查例如蛋白质表达的水平)、生物化学酶活性测定法、原位杂交、mRNA的Northern分析和/或PCR分析、以及可通过基因和/或组织阵列分析来实施的极其多种测定法之任一。用于评估基因和基因产物的状态的典型方案可见于例如Ausubel et al.eds.,1995,Current Protocols In Molecular Biology,Units 2(Northern Blotting),4(Southern Blotting),15(Immunoblotting)和18(PCR Analysis)。也可使用多重免疫测定法，诸如那些可得自Rules Based Medicine或Meso Scale Discovery(MSD)的。

[0991] 在某些实施方案中，如果样品中基因或生物标志物的表达水平/量大于参照样品中基因或生物标志物的表达水平/量的话，该样品中基因或生物标志物的表达/量与参照样品中的表达/量相比升高。类似地，如果样品中基因或生物标志物的表达水平/量小于参照样品中基因或生物标志物的表达水平/量的话，该样品中基因或生物标志物的表达/量与参照样品中的表达/量相比降低。

[0992] 在某些实施方案中，为了测定的RNA或蛋白质的量的差异和使用的RNA或蛋白质样品的质量的可变性，及测定运行之间的可变性，将样品标准化。此类标准化可通过测量并掺入某些标准化基因的表达来实现，包括公知的持家基因，诸如ACTB。或者，标准化可基于所有测定的基因或其大子集的均值或中值信号(全局标准化法)。一种基因一种基因地，将测量得到的患者肿瘤mRNA或蛋白质的标准化量与在参照集中找到的量比较。每名患者的每个测试肿瘤的每一种mRNA或蛋白质的标准化表达水平可表述为相对于在参照集中测量得到的表达水平的百分比。要分析的特定患者样品中测量得到的表达水平会落在此范围内的某一百分位处，这可通过本领域公知方法来确定。

[0993] 在某些实施方案中，基因的相对表达水平如下确定：

[0994] 相对表达基因$1_{样品1}$＝$2\exp(Ct_{持家基因}-Ct_{基因1})$，其中测定样品中的Ct。

[0995] 相对表达基因$1_{参照RNA}$＝$2\exp(Ct_{持家基因}-Ct_{基因1})$，其中测定参照样品中的Ct。

[0996] 标准化相对表达基因$1_{样品1}$=(相对表达基因$1_{样品1}$/相对表达基因$1_{参照RNA}$)x 100

[0997] Ct为循环阈值(threshold cycle)。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[0998] 将所有实验相对于参照RNA标准化,参照RNA是来自多种组织来源的RNA的综合混合物(例如来自Clontech,Mountain View,CA的参照RNA#636538)。在每一次qRT-PCR运行中包括相同的参考RNA,容许在不同实验运行之间比较结果。

[0999] 包含靶基因或生物标志物的样品可通过本领域公知的方法获得,而且它们适于特定类型和位置的感兴趣癌症。见定义。例如,癌性损害的样品可通过切除术、支气管镜检、细针抽吸、支气管刷检、或从痰/唾液、胸膜液或血液中获得。可从癌症或肿瘤组织或从其它身体样品诸如尿、痰、血清或血浆中检测出基因或基因产物。上述用于检测癌性样品中靶基因或基因产物的同样技术可用于其它身体样品。癌细胞从癌症损害部位脱落下来,并出现在这些身体样品中。通过筛选这些身体样品,可实现对于这些癌症的简单早期诊断。另外,通过对这些身体样品测试靶基因或基因产物,可以更加容易地监测治疗的进程。

[1000] 对组织制备物富集癌细胞的手段是本领域已知的。例如,可以从石蜡或低温保存的切片中分离组织。癌细胞也可通过流式细胞术或激光捕捉显微解剖而与正常细胞分开。这些以及其它从正常细胞中分离癌性细胞的技术是本领域公知的。如果癌组织被正常细胞高度污染,那么检测签名基因(signature gene)或蛋白质表达序型可能更为困难,然而最小化污染和/或假阳性/阴性结果的技术是已知的,其中一些在下文有描述。例如,也可以对样品评估生物标志物的存在情况,所述标志物已知与感兴趣的癌细胞有关但与相应的正常细胞无关,反之亦然。

[1001] 在某些实施方案中,使用免疫组织化学(“IHC”)和染色方案来检验样品中蛋白质的表达。组织切片的免疫组织化学染色已经显示为评估或检测样品中蛋白质存在的可靠方法。免疫组织化学技术利用抗体来探查和原位显现细胞抗原,一般通过显色或荧光方法。

[1002] 可以通过常规方法来固定(即保存)组织样品(参见例如“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology,”3rd edition(1960)Lee G.Luna,HT(ASCP)Editor,The Blakston Division McGraw-Hill Book Company,New York;The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology和Pathology(1994)Ulreka V.Mikel,Editor,Armed Forces Institute of Pathology,American Registry of Pathology,Washington,D.C.)。本领域普通技术人员将领会,固定剂的选择由样品是用于组织学染色还是其它分析的目的来决定。本领域普通技术人员还将领会,固定时长取决于组织样品的大小和所使用的固定剂。例如,可以使用中性缓冲的福尔马林、Bouin氏液或低聚甲醛来固定样品。

[1003] 一般而言,将样品首先固定,然后通过酒精递增系列脱水,用石蜡或其它切片介质渗透和包埋使得该组织样品可以切片。或者,可以将组织切片并将所得切片固定。例如,可以通过常规方法学将组织样品包埋和加工(参见例如“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology”,见上文)。可以使用的石蜡的例子包括但不限于Paraplast、Broloid、和Tissuemay。一旦将组织样品包埋,就可以用切片机等等将样品切片(参见例如“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology”,见上文)。对于此规程,例如,切片的厚度范围可以是约

3微米至约5微米。一旦切片，就可以通过数种标准方法将切片附着至载玻片。载玻片粘合剂的例子包括但不限于硅烷、明胶、聚L-赖氨酸等等。例如，可以将石蜡包埋的切片附着于带正电荷的载玻片和/或聚L-赖氨酸包被的载玻片。

[1004] 若使用石蜡作为包埋材料，则一般将组织切片脱石蜡和复水。可以通过数种方法学将组织切片脱石蜡。例如，可以使用二甲苯和酒精逐渐递减系列(参见例如“Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology”，见上文)。或者，可以使用商品化的脱石蜡用非有机试剂，诸如Hemo-De7(CMS,Houston,Texas)。

[1005] 在某些实施方案中，在样品制备后，可以使用IHC来分析组织切片。IHC可以联合别的技术进行，诸如形态学染色和/或荧光原位杂交。可利用IHC的两种常用方法，即直接和间接测定法。依照第一种测定法，直接测定抗体对靶抗原的结合。此直接测定法使用经过标记的试剂，诸如荧光标签或酶标记的一抗，其可以在没有进一步抗体相互作用的情况下显现。在一种典型的间接测定法中，未偶联的一抗结合至抗原，然后经过标记的二抗结合至一抗。若二抗偶联有酶标记物，则添加显色或荧光底物以提供抗原显现。因为数个二抗可以与一抗上的不同表位起反应，所以发生了信号放大。

[1006] 用于免疫组织化学的一抗和/或二抗通常用可检测模块标记抗体。可利用许多标记物，一般可分成以下几类：

[1007] (a)放射性同位素，诸如^{35}S、^{14}C、^{125}I、^{3}H和^{131}I。例如，可使用Current Protocols in Immunology,Volumes 1和2,Coligen等,Ed.,Wiley-Interscience,New York,New York,Pubs.1991中描述的技术用放射性同位素标记抗体，并可使用闪烁计数来测量放射性。

[1008] (b)胶体金颗粒。

[1009] (c)荧光标记物，包括但不限于稀土螯合物(铕螯合物)、德州红、若丹明、荧光素、丹酰、丽丝胺、伞形酮、藻红蛋白、藻蓝蛋白、或商品化荧光团诸如SPECTRUM ORANGE7和SPECTRUM GREEN7和/或上述任一种或多种的衍生物。例如，可使用Current Protocols in Immunology，见上文中披露的技术使荧光标记物与抗体偶联。可使用荧光计对荧光进行定量。

[1010] (d)可利用各种酶-底物标记物且美国专利No.4,275,149中提供了有关它们中的一些的综述。酶一般催化可使用多种技术测量的显色底物的化学改变。例如，酶可以催化可通过分光光度法测量的底物的颜色改变。或者，酶可以改变底物的荧光或化学发光。上文描述了用于对荧光改变进行定量的技术。化学发光底物通过化学反应变成电子激发态，然后可发射可测量(例如使用化学发光计)或给荧光受体提供能量的光。酶标记物的例子包括萤光素酶(例如萤火虫萤光素酶和细菌萤光素酶；美国专利No.4,737,456)、萤光素、2,3-二氢酞嗪二酮类、苹果酸脱氢酶、尿素酶、过氧化物酶诸如辣根过氧化物酶(HRPO)、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡糖淀粉酶、溶菌酶、糖氧化酶(例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)、杂环氧化酶(诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶)、乳过氧化物酶、微过氧化物酶等。用于使酶与抗体偶联的技术描述于O'Sullivan等Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay,Methods in Enzym.,J.Langone&H.Van Vunakis Ed.,Academic Press,New York,73:147-166(1981)。

[1011] 酶-底物组合的例子包括例如：

[1012] (i)辣根过氧化物酶(HRPO)，其以过氧化氢为底物，其中过氧化氢氧化染料前体

(例如邻苯二胺(OPD)或3,3',5,5'-四甲基联苯胺盐酸盐(TMB))；

[1013] (ii)碱性磷酸酶(AP)与作为显色底物的对硝基苯基磷酸酯；和

[1014] (iii)β-D-半乳糖苷酶(β-D-Gal)与显色底物(例如对硝基苯基-β-D-半乳糖苷)或荧光底物(例如4-甲基伞形基-β-D-半乳糖苷)。

[1015] 本领域技术人员可利用许多其它酶-底物组合。有关它们的一般性综述参见美国专利No.4,275,149和4,318,980。有时，将标记物与抗体间接偶联。熟练技术人员了解实现这一目的的多种技术。例如，可将抗体与生物素偶联，而且可以将上述四大类标记物中的任一种与亲合素偶联，或反之亦然。生物素选择性结合亲合素，由此标记物可与抗体以这种间接方式偶联。或者，为了实现标记物与抗体的间接偶联，将抗体与小型半抗原偶联，并将上述不同类型的标记物之一与抗半抗原抗体偶联。由此，可实现标记物与抗体的间接偶联。

[1016] 在上文讨论的样品制备规程外，可能还需要在IHC之前、期间或之后对组织切片进行进一步的处理。例如，可以实施表位修复法，诸如在柠檬酸盐缓冲液中对组织样品进行加热(参见例如Leong et al.Appl.Immunohistochem.4(3):201(1996))。

[1017] 在任选的封闭步骤后，组织切片在合适条件下暴露于第一抗体足够时间，使得第一抗体结合至组织样品中的靶蛋白抗原。实现这一目的的适宜条件可以通过常规实验来确定。抗体与样品的结合程度通过使用上文讨论的任一种可检测标记物来测定。在某些实施方案中，标记物是酶标记物(例如HRPO)，其催化生色底物诸如3,3'-二氨基联苯胺色原体(chromogen)的化学变化。在一个实施方案中，将酶标记物偶联至特异性结合第一抗体的抗体(例如第一抗体是兔多克隆抗体，第二抗体是山羊抗兔抗体)。

[1018] 可以将如此制备的标本封固并盖上盖玻片。然后进行载玻片评估，例如利用显微镜，并且可以采用本领域常规使用的染色强度标准。染色强度标准可以如下评估：

[1019]

染色样式	得分
在细胞中没有观察到染色。	0
在超过10%的细胞中检测到微弱/刚刚可察觉的染色。	1+
在超过10%的细胞中观察到弱至中等的染色。	2+
在超过10%的细胞中观察到中等至强的染色。	3+

[1020] 在一些实施方案中，约1+或更高的染色样式得分是诊断性和/或预后性的。在某些实施方案中，IHC测定法中约2+或更高的染色样式得分是诊断性和/或预后性的。在其它实施方案中，约3或更高的染色样式得分是诊断性和/或预后性的。在一个实施方案中，要理解，当使用IHC检查来自肿瘤或结肠腺瘤的细胞和/或组织时，一般测定或评估肿瘤细胞和/或组织(与样品中可存在的基质或周围组织成对比)中的染色。

[1021] 在备选方法中，可以在足以使抗体-生物标志物复合物形成的条件下使样品接触对所述生物标志物特异性的抗体，然后检测所述复合物。可以以多种方式来检测生物标志物的存在，诸如通过Western印迹和ELISA规程，其用于测定极其广泛的组织和样品，包括血浆或血清。可利用多种使用这样测定法的免疫测定技术，参见例如美国专利4,016,043;4,424,279和4,018,653。这些包括非竞争性类型的单位点和双位点或“三明治/夹心式”测定法，以及传统的竞争性结合测定法。这些测定法也包括经标记抗体对靶生物标志物的直接结合。

[1022] 三明治测定法是最有用且常用的测定法之一。三明治测定技术有许多变化形式，本发明意图涵盖所有这些变化形式。简言之，在一种典型的正向测定法(forward assay)中，将未标记的抗体固定化在固体基片上，使待测试的样品接触所结合的分子。温育足以容许抗体-抗原复合物形成的合适长度的一段时间后，添加对抗原特异性的、用能够生成可检测信号的报道分子标记的第二抗体并温育足以使另一复合物即抗体-抗原-标记抗体形成的一段时间。洗去任何未反应的物质，并通过由报道分子生成的信号的观察结果来测定抗原的存在。结果可以是定性的，即通过可见信号的简单观察，或者可以量化，即通过与包含已知量生物标志物的对照样品比较。

[1023] 这项测定法的变化形式包括同时测定法，其中将样品和经标记抗体二者同时添加至所结合的抗体。这些技术是本领域技术人员所熟知的，包括任何显而易见的微小变化。在一种典型的正向三明治测定法中，具有针对生物标志物的特异性的第一抗体或是共价的或被动的结合至固体表面。所述固体表面典型地是玻璃或聚合物，最常用的聚合物是纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙稀或聚丙烯。所述固体支持物可以是管、珠、微孔板的盘、或适于实施免疫测定法的任何其它表面的形式。结合过程是本领域众所周知的，一般由交联、共价结合或物理吸附组成，清洗聚合物-抗体复合物，为测试样品做好准备。将待测样品的等分试样添加至固相复合物，并在合适条件(例如室温至40℃，诸如25℃和32℃之间，含两端值)下温育足够时间(例如2-40分钟或过夜，如果更方便的话)以容许抗体中存在的任何亚基结合。温育期后，将抗体亚基固相清洗并干燥并与对生物标志物的一部分特异性的第二抗体一起温育。所述第二抗体连接有用于指示第二抗体对分子标志物结合的报道分子。

[1024] 一种备选方法牵涉将样品中的靶生物标志物固定化，然后将固定化的靶物暴露于未标记的或用报道分子标记的特异性抗体。根据靶物的量和报道分子信号的强度，所结合的靶物可以是通过用抗体直接标记而可检测的。或者，将经标记的、对第一抗体特异性的第二抗体暴露于靶物-第一抗体复合物以形成靶物-第一抗体-第二抗体三元复合物。该复合物通过报道分子发射的信号来检测。“报道分子”在用于本说明书时指通过其化学本质提供分析上可鉴定的信号从而容许检测抗原所结合抗体的分子。这类测定法中最常用的报道分子是酶、荧光团或含放射性核素的分子(即放射性同位素)和化学发光分子。

[1025] 在酶免疫测定法的情况中，有酶偶联至第二抗体，一般通过戊二醛或高碘酸的手段。然而，正如易于领会的，有极其多种不同偶联技术可供技术人员使用。常用的酶包括辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶和碱性磷酸酶等等。与特定酶一起使用的底物一般选择成在被相应的酶水解后生成可检测的颜色变化。合适的酶的例子包括碱性磷酸酶和过氧化物酶。也有可能采用荧光底物，其生成荧光产物而非上文所述显色底物。在所有情况中，将酶标记的抗体添加至第一抗体-分子标志物复合物，容许结合，然后洗去过量的试剂。然后将含有适宜底物的溶液添加至抗体-抗原-抗体复合物。底物与第二抗体所连接的酶起反应，给出定性可视信号，其可以进一步量化，通常通过分光光度法，以给出样品中存在的生物标志物的量的指示。或者，可以将荧光化合物(诸如荧光素和罗丹明)化学偶联至抗体而不改变其结合能力。在被特定波长的光照射而激活后，荧光团标记的抗体吸收光能，在分子中诱导激发状态，接着以光学显微镜在视觉上可检测的特征性颜色发光。在EIA中，容许荧光标记的抗体结合至第一抗体-分子标志物复合物。洗去未结合的试剂后，将剩余的

三元复合物然后暴露于适宜波长的光，所观察到的荧光指示存在感兴趣的分子标志物。免疫荧光和EIA技术都是本领域已完善建立的。然而，也可以采用其它报道分子，诸如放射性同位素、化学发光或生物发光分子。

[1026] 本发明涵盖，上文所述技术也可用于检测至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种靶基因的表达，其中所述靶基因是表1所列基因。

[1027] 本发明的方法进一步包括检验组织或细胞样品中表1所列至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种靶基因的mRNA的存在和/或表达的方案。用于评估细胞中mRNA的方法是众所周知的，包括例如使用互补DNA探针的杂交测定法(诸如使用经标记的对一种或多种基因特异性的RNA探针的原位杂交、Northern印迹和相关技术)和各种核酸扩增测定法(诸如使用对一种或多种基因特异性的互补引物的RT-PCR，及其它扩增型检测方法，诸如例如分支DNA、SISBA、TMA等等)。

[1028] 可以使用Northern、点印迹或PCR分析对来自哺乳动物的组织或细胞样品测定mRNA。例如，RT-PCR测定法(诸如定量PCR测定法)是本领域众所周知的。在本发明的一个例示性实施方案中，用于检测生物学样品中的靶mRNA的方法包括使用至少一种引物通过逆转录自样品生成cDNA；使用靶多核苷酸作为有义和反义引物扩增如此生成的cDNA以扩增其中的靶cDNA；并使用多核苷酸探针检测所扩增靶cDNA的存在。在一些实施方案中，使用包含表2所列序列的引物和探针检测表1所列至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种靶基因的表达。另外，此类方法可以包括一个或多个如下步骤，其容许测定生物学样品中靶mRNA的水平(例如通过同时检验“持家”基因诸如肌动蛋白家族成员的比较性对照mRNA序列的水平)。任选的是，可以测定所扩增靶cDNA的序列。

[1029] 本发明的任选方法包括通过微阵列技术检验或检测组织或细胞样品中mRNA(诸如靶mRNA)的方案。使用核酸微阵列，将来自测试和对照组织样品的测试和对照mRNA样品逆转录和标记以生成cDNA探针。然后将所述探针杂交至在固体支持物上固定化的核酸阵列。所述该阵列配置成阵列的每个成员的序列和位置是已知的。例如，可以将其表达与抗血管发生疗法的临床好处升高或降低有关的基因选集在固体支持物上形成阵列。经标记探针与特定阵列成员的杂交指示衍生该探针的样品表达该基因。疾病组织的差异基因表达分析可提供有价值的信息。微阵列技术利用核酸杂交技术和计算技术在单一实验中评估数以千计基因的mRNA表达序型(expression profile)(参见例如2001年10月11日公布的WO 01/75166；参见例如美国专利5,700,637；5,445,934；和5,807,522；Lockart,Nature Biotechnology,14:1675-1680(1996)；Cheung,V.G.et al.,Nature Genetics 21(Suppl):15-19(1999)，关

于阵列制作的讨论)。DNA微阵列是包含基因片段的微型阵列,所述基因片段或是在玻璃或其它基质上直接合成或是点到玻璃或其它基质上。单一阵列中通常呈现数以千计的基因。一个典型的微阵列实验牵涉以下步骤:1)自分离自样品的RNA制备荧光标记的靶物;2)将经标记的靶物杂交至微阵列;3)清洗,染色,和扫描阵列;4)分析扫描图像;并5)生成基因表达序型。当前使用两种主要类型的DNA微阵列:包含自cDNA制备的PCR产物的基因表达阵列和寡核苷酸(通常25-70聚物)阵列。在形成阵列时,寡核苷酸可以是预制并点到表面上的,或者是直接在表面上合成的(原位)。

[1030] AffymetrixGeneChip®系统是包含通过在玻璃表面上直接合成寡核苷酸而制作的阵列的商品化微阵列系统。探针/基因阵列:寡核苷酸(通常25聚物)通过组合基于半导体的光刻和固相化学合成技术直接合成到玻璃晶片上。每个阵列包含多至400,000种不同寡聚物,每种寡聚物以数以百万计拷贝存在。因为寡核苷酸探针是在阵列上已知位置合成的,所以杂交样式和信号强度可以通过Affymetrix Microarray Suite软件解读成基因身份和相对表达水平。每种基因通过一系列不同寡核苷酸探针呈现在阵列上。每个探针对由完全匹配寡核苷酸和错配寡核苷酸组成。完全匹配探针具有与特定基因精确互补的序列,因而测量该基因的表达。错配探针因中央碱基位置的单一碱基替代而不同于完全匹配探针,从而扰乱了靶基因转录物的结合。这有助于测定有助于对完全匹配寡聚物测得的信号的背景和非特异性杂交。Microarray Suite软件将错配探针的杂交强度从完全匹配探针的杂交强度中扣除,以确定每个探针集的绝对或特异强度。探针的选择基于Genbank和其它核苷酸库的当前信息。认为其序列识别基因3'末端的独特区域。使用基因芯片杂交炉(“电转烤炉”)来进行多至64个阵列的同时杂交。射流站实施探针阵列的清洗和染色。它是完全自动化的,包括四个模块,每个模块持有一个探针阵列。每个模块经由Microarray Suite软件使用预编程射流方案独立控制。扫描仪是共焦激光荧光扫描仪,其测量由结合至探针阵列的经标记cRNA发射的荧光强度。安装有Microarray Suite软件的计算机工作站控制射流站和扫描仪。Microarray Suite软件可以控制多至八个射流站,使用探针阵列的预编程的杂交、清洗、和染色方案。该软件还获取杂交强度数据并使用适宜的算法将其转变成每种基因的有/无呼叫(presence/absence call)。最后,该软件通过比较分析来检测各实验间基因表达的变化,并将输出格式化为.txt文件,其可以与其它软件程序一起用于进一步的数据分析。

[1031] 组织或细胞样品中选定基因或生物标志物的表达还可以通过基于功能或活性的测定法来检验。例如,若生物标志物是酶,则可以实施本领域已知测定法来测定或检测组织或细胞样品中给定酶活性的存在。

[1032] 本发明的试剂盒具有许多实施方案。在某些实施方案中,试剂盒包括容器、所述容器上的标签、和所述容器内的组合物的试剂盒,其中所述组合物包含能结合一种或多种靶多肽序列(对应于表1所列至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种基因)的一种或多种第一抗体,所述容器上的标签指出该组合物可用于评估至少一种类型的哺乳动物细胞中一种或多种靶蛋白质的存在,及使用抗体来评估至少一种类型的哺乳动物细胞中一种或多种靶蛋白质存在的说明书。该试剂盒可以进一步包含一套用于制备组织样

品并将抗体和探针应用于组织样品的同一切片的说明书和材料。该试剂盒可以包括第一抗体和第二抗体二者，其中所述第二抗体偶联有标记物，例如酶标记物。

[1033] 另一个实施方案是包括容器、所述容器上的标签、和所述容器内的组合物的试剂盒，其中所述组合物包含能在严格条件下与表1所列至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种基因的多核苷酸序列杂交的一种或多种多核苷酸，所述容器上的标签指出该组合物可用于评估至少一种类型的哺乳动物细胞中一种或多种靶基因的存在和/或表达水平，及使用多核苷酸来评估至少一种类型的哺乳动物细胞中一种或多种靶RNA或DNA存在和/或表达水平的说明书。在一些实施方案中，所述试剂盒包括包含表2所列序列的多核苷酸引物和探针。

[1034] 试剂盒中的其它任选成分包括一种或多种缓冲剂(例如封闭缓冲液、清洗缓冲液、底物缓冲液等)、其它试剂(诸如可以被酶标记物化学改变的底物，例如色原)、表位修复液、对照样品(阳性和/或阴性对照)、对照载玻片等。

[1035] IV.药物配制剂

[1036] 对于本发明的方法，抗NRP1、抗EGFL7抗体、抗VEGF-C抗体、或抗VEGF抗体的治疗性配制剂通过将具有期望纯度的抗体与任选的药学可接受载体、赋形剂或稳定剂(《Remington's Pharmaceutical Sciences》，第16版，Osol，A.编，1980)混合来制备成冻干配制剂或水溶液的形式供贮存。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的，并且包括：缓冲剂，诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄基铵；氯己双铵；苯扎氯铵、苄索氯铵；酚、丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烃基酯，诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，诸如血清清蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，诸如EDTA；糖类，诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成盐抗衡离子，诸如钠；金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物)；和/或非离子表面活性剂，诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[1037] 本文中的配制剂还可含有超过一种所治疗具体适应症所必需的活性化合物，优选活性互补且彼此没有不利影响的。例如，可能还期望提供免疫抑制剂。合适的是，此类分子以对于预定目的有效的量组合存在。

[1038] 活性成分还可包载于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)、在胶状药物投递系统中(例如脂质体、清蛋白微球体、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)或在粗滴乳状液中。此类技术公开于《Remington's Pharmaceutical Sciences》，第16版，Osol，A.编，1980。

[1039] 可以制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适例子包括含有抗体的固体疏水聚合物的半透性基质，该基质是定型产品的形式，例如薄膜或微胶囊。持续释放基质的例子包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利No.3，

773,919)、L-谷氨酸和γ-乙基L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球体)及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。虽然诸如乙烯-乙酸乙烯和乳酸-乙醇酸的聚合物能够释放分子达100天以上,但是某些水凝胶释放蛋白质的时间较短。当所封装的抗体在体内长时间维持时,它们可能由于暴露于37℃的潮湿环境而变性或聚集,导致生物学活性损失和免疫原性可能改变。可以根据相关机制来设计合理的稳定化策略。例如,如果发现聚集机制是经由硫-二硫化物互换的分子间S-S键形成,那么可通过修饰巯基、自酸性溶液冻干、控制含水量、使用适宜添加剂和开发特定聚合物基质组合物来实现稳定化。

[1040] V.治疗用途

[1041] 本发明涵盖一种用于在患者中治疗血管发生性病症(例如以异常血管发生或异常血管渗漏为特征的病症)的方法,包括确定自该患者获得的样品具有升高的或降低的至少1、2、3、4、5、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、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、或94种表1所列基因的表达水平,并对该患者施用有效量的抗癌疗法的步骤,由此肿瘤、癌症或细胞增殖性病症得到治疗。抗癌疗法可以是例如NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂。

[1042] 本文中要治疗的血管发生性病症的例子包括但不限于癌症,尤其是血管化实体瘤和转移瘤(包括结肠、肺癌(尤其是小细胞肺癌)、或前列腺癌),由眼部新血管形成引起的疾病尤其是糖尿病性失明、视网膜病变、原发性糖尿病性视网膜病变(primarily diabetic retinopathy)或老年性黄斑变性,脉络膜新血管形成(CNV),糖尿病黄斑水肿,病理性近视,von Hippel-Lindau病,眼部组织胞浆菌病,视网膜中央静脉阻塞(CRVO),角膜新血管形成,视网膜新血管形成和发红;银屑病、银屑病关节炎、成血管细胞瘤诸如血管瘤;炎性肾病,诸如肾小球肾炎,尤其是膜增生性肾小球肾炎、溶血性尿毒综合征(haemolytic uremic syndrome)、糖尿病肾病或高血压肾硬化;各种炎性疾病,诸如关节炎,尤其是类风湿性关节炎、炎性肠病、银屑病、结节病、动脉硬化和移植后发生的疾病、子宫内膜异位症或慢性哮喘,及其它疾患;疾病状态,包括例如与肿瘤(包括脑瘤)有关的水肿;与恶性肿瘤有关的腹水;梅格斯氏(Meigs)综合征;肺部炎症;肾病综合症征;心包积液;胸腔积液;与心血管疾病(诸如心肌梗死和中风后的疾患)有关的通透性等等。

[1043] 本文中要治疗的癌症的例子包括但不限于癌,淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更具体例子包括鳞状细胞癌,肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺的腺癌、和肺的鳞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌和各种类型的头颈癌、以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞性(SL)NHL、中级/滤泡性NHL、中级弥漫性NHL、高级成免疫细胞性NHL、高级成淋巴细胞性NHL、高级小无核裂细胞性NHL、贮积病(bulky disease)NHL、套细胞淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、和瓦尔登斯特伦氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞性白血病、慢性成髓细胞性白血病、和移植后淋巴增殖性病症(PTLD)、以及与瘢痣病

(phakomatoses)、水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖。更特别地,适合于通过本发明的抗体来治疗的癌症包括乳腺癌、结肠直肠癌、直肠癌、非小细胞肺癌、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、肾细胞癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、软组织肉瘤、卡波西(Kaposi)氏肉瘤、类癌癌(carcinoid carcinoma)、头颈癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤、和多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症可以是抗性癌症。在一些实施方案中,癌症可以是复发性癌症。

[1044] 涵盖在用于治疗各种疾病诸如肿瘤时,NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂可以与一种或多种适合于相同或相似疾病的其它治疗剂组合。例如,在用于治疗癌症时,NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂可以与常规抗癌疗法,诸如手术、放疗、化疗或其组合组合使用。

[1045] 在某些方面,可以与NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂一起用于组合癌症疗法的其它治疗剂包括其它抗血管发生剂。已经鉴定且本领域知道许多抗血管发生剂,包括Carmeliet and Jain(2000)Nature 407(6801):249-57所列那些。

[1046] 在一个方面,NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂与VEGF拮抗剂或VEGF受体拮抗剂诸如抗VEGF抗体、VEGF变体、可溶性VEGF受体片段、能够阻断VEGF或VEGFR的适体、中和性抗VEGFR抗体、VEGFR酪氨酸激酶的抑制剂及其任意组合组合使用。或者/另外,可以将两者或更多种NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂共施用于患者。在一个优选的实施方案中,抗NRP1抗体与抗VEGF抗体组合使用以产生叠加或协同效应。在另一个优选的实施方案中,抗EGFL7抗体与抗VEGF抗体组合使用以产生叠加或协同效应。在又一个优选的实施方案中,抗VEGF-C抗体与抗VEGF抗体组合使用以产生叠加或协同效应。优选的抗VEGF抗体包括那些与抗hVEGF抗体A4.6.1结合相同表位的。更优选地,抗VEGF抗体是贝伐单抗或ranibizumab。

[1047] 在本发明方法的一些其它方面,可以与NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂一起用于组合肿瘤疗法的其它治疗剂包括涉及肿瘤生长的其它因子,诸如EGFR、ErbB2(也称作Her2)、ErbB3、ErbB4、或TNF的拮抗剂。优选地,本发明的抗NRP1抗体、抗EGFL7抗体、或VEGF-C抗体可以与靶向一种或多种酪氨酸激酶受体诸如VEGF受体、FGF受体、EGF受体和PDGF受体的小分子受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKI)组合使用。许多治疗性小分子RTKI是本领域已知的,包括但不限于vatalanib(PTK787)、erlotinib(TARCEVA®)、OSI-7904、ZD6474(ZACTIMA®)、ZD6126(ANG453)、ZD1839、sunitinib(SUTENT®)、semaxanib(SU5416)、AMG706、AG013736、Imatinib(GLEEVEC®)、MLN-518、CEP-701、PKC-412、Lapatinib(GSK572016)、VELCADE®、AZD2171、sorafenib(NEXAVAR®)、XL880、和CHIR-265。

[1048] 本发明的方法还可包括NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂的使用,或是单独地或是与第二治疗剂(诸如抗VEGF抗体)组合,可进一步与一种或多种化疗剂组合。多种化疗剂可用于本发明的联合治疗方法。本文上文提供了涵盖的化疗剂的例示性和非限制性列表。

[1049] 对于本发明的方法,当NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂与第二治疗剂共施用时,可以先施用第二治疗剂,接着是NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂。然

而，也涵盖同时施用或先施用NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂。第二治疗剂的合适剂量就是当前所用的那些，而且可以由于药剂与NRP1拮抗剂、EGFL7拮抗剂、或VEGF-C拮抗剂的联合作用(协同)而降低。

[1050] 若本发明的方法涵盖将抗体施用于患者，根据疾病的类型和严重性，约1μg/kg至50mg/kg(例如0.1-20mg/kg)抗体是施用于患者的初始候选剂量，无论是例如通过一次或多次分开的施用，还是通过连续输注。根据上述因素，典型的每日剂量的范围可以是约1μg/kg至约100mg/kg或更多。对于持续数天或更长时间的重复施用，根据状况，治疗持续到发生所希望的疾病症状遏制。然而，可以用其它剂量方案。在一个优选的方面，每两至三周施用抗体，剂量范围为约5mg/kg至约15mg/kg。在一个方面，每两至三周施用抗体，剂量为约5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg或15mg/kg。此类剂量给药方案可以与化疗方案组合使用。在一些方面，化疗方案涉及传统的高剂量间歇施用。在一些其它方面，化疗剂使用更小且更频繁的剂量来施用，没有排定的中断(“节拍疗法”(metronomic therapy))。本发明的疗法的进展易于通过常规技术和测定法来监测。

[1051] 抗体组合物会以与优良医学实践一致的方式配成剂型、定剂量(dosed)、和施用。本文考虑的因素包括所治疗的特定疾病、所治疗的特定哺乳动物、患者个体的临床状况、病症成因、药剂投递位置、施用方法、施用计划、和医学从业人员已知的其它因素。要施用的抗体的“治疗有效量”将根据这类考量而决定，而且是预防、改善、或治疗疾病或病症所必需的最小量。抗体不必是但任选与一种或多种当前用于预防或治疗所讨论病症的药剂配制成剂型。这类其它药剂的有效量取决于存在于配方中的抗体量、病症或治疗法的类型、和以上讨论的其它因素。这些通常是以与上文所用相同剂量和施用路径使用，或是迄今所用剂量的大约1-99%。通常，疾病或病症的改善或治疗涉及与疾病或病症有关的一种或多种症状或医学问题的减轻。在癌症的情况中，治疗有效量的药物可实现下述的一项或组合：减少癌细胞的数目；缩小肿瘤尺寸；抑制(即一定程度地降低和/或终止)癌细胞浸润入周围器官；抑制肿瘤转移；一定程度地抑制肿瘤生长；和/或一定程度地减轻与癌症有关的一种或多种症状。就药物可阻止癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度而言，它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。在一些实施方案中，本发明的组合物可用于预防受试者或哺乳动物中疾病或病症的发作或复发。

[1052] 虽然在上文描述中参照某些实施方案例示了本发明，但是本发明不限于此。实际上，根据上面的描述，在本文所显示和描述之外，本发明的多种改动对于本领域技术人员是显而易见的，而且在所附权利要求的范围内。通过述及明确将整篇说明书中引用的所有参考文献及其中引用的参考文献完整收入本文用于所有目的。

实施例

[1053] 实施例1：鉴定具有肿瘤抑制活性的药剂

[1054] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23，1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1055] 研究使用标准化技术用合适的肿瘤模型进行，包括例如乳腺癌模型，诸如例如MDA-MB231、MX1、BT474、MCF7、KPL-4、66c14、Fo5、和MAXF583；结肠癌模型，诸如例如LS174t、DLD-1、HT29、SW620、SW480、HCT116、colo205、HM7、LoVo、LS180、CXF243、和CXF260；肺癌模

型，诸如例如A549、H460、SKMES、H1299、MV522、Calu-6、Lewis肺癌、H520、NCI-H2122、LXFE409、LXFL1674、LXFA629、LXFA737、LXFA1335、和1050489；卵巢癌模型，诸如例如OVCAR3、A2780、SKOV3、和IGROV-1；胰腺癌模型，诸如例如BxPC3、PANC1、MiaPaCa-2、KP4、和SU8686；前列腺癌模型，诸如例如PC3、DU145；脑癌模型，诸如例如U87MG(成胶质细胞瘤)、SF295(成胶质细胞瘤)、和SKNAS(成神经细胞瘤)；肝癌模型，诸如例如Hep3B、Huh-7、和JHH-7；黑素瘤模型，诸如例如A2058、A375、SKMEL-5、A2058、和MEXF989；肾癌模型，诸如例如Caki-1、Caki-2、和786-0；尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)和骨癌，诸如例如MHH-ES-1；胃癌模型，诸如例如SNU5；横纹肌肉瘤模型，诸如例如A673和SXF463；骨髓瘤模型，诸如例如OPM2-FcRH5；和B细胞淋巴瘤，诸如例如WSU-DLCL2；和尿道癌模型和膀胱癌模型，诸如例如BXF1218和BXF1352。简言之，在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。在植入肿瘤那天，收获肿瘤细胞，并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个肿瘤细胞，并监测肿瘤生长。

[1056] 作为接近120-180mm^3的平均大小，监测肿瘤生长。在研究第1天，通过肿瘤大小将小鼠分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积：

[1057] 肿瘤体积(mm^3)＝(w^2x 1)/2

[1058] 其中w＝肿瘤的宽度且l＝长度，以mm为单位。

[1059] 所有处理腹膜内施用。小鼠用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF活性的药剂、或阻断VEGF活性的药剂与测试药剂的组合每周处理两次，持续长达10-20周。对于组合处理组，抗血管发生剂与抗VEGF抗体并行或序贯施用。如果测试药剂和抗VEGF抗体序贯施用的话，测试药剂在不早于施用抗VEGF抗体之前30分钟或不晚于施用抗VEGF抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递，而且根据动物的体重定标。

[1060] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准)，对每只动物施以安乐死。收获肿瘤，并或是在10％NBF中固定过夜，接着是70％乙醇，随后在石蜡中包埋，或是在液氮中冷冻2分钟以内，随后保存于-80℃。

[1061] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算：

[1062] TTE(天)＝(log_{10}(终点体积，mm^3-b)/m

[1063] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1064] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。

[1065] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估，其定义为与对照组相比，处理组中距终点时间(TTE)中值的延长，其如下计算：

[1066] TGD＝T-C，以天表示，或作为对照组的TTE中值的百分比，其如下计算：

[1067] ％TGD＝[(T-C)/C]x 100，

[1068] 其中T＝处理组的TTE中值且C＝对照组的TTE中值。

[1069] Δ％TGD如上计算，其中C＝对照组，即仅接受抗VEGF-A处理的组，且T＝处理组，即接受抗VEGF与测试药剂的组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著

性。在显著性水平p＝0.05进行双尾统计分析。“1”值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。“0”值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1070] 实施例2:鉴定处理功效的生物标志物

[1071] 使用qRT-PCR对自上文实施例1所述肿瘤模型实验获得的肿瘤样品实施下文表1所列至少一种基因的基因表达分析。

[1072] 表1

[1073]

基因
18S rRNA
ACTB
RPS13
VEGFA
VEGFC
VEGFD
Bv8
PlGF
VEGFR1/Flt1
VEGFR2
VEGFR3
NRP1 (跨膜的且可溶的)
Podoplanin
Prox1
VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)
FGF2
IL8/CXCL8
HGF
THBS1/TSP1
Egfl7

[1074]

NG3/Egfl8
ANG1
GM-CSF/CSF2
G-CSF/CSF3
FGF9
CXCL12/SDF1
TGFb1
TNFa
Alk1
BMP9
BMP10
HSPG2/串珠蛋白聚糖
ESM1
Sema3a
Sema3b
Sema3c
Sema3e
Sema3f
NG2
ICAM1
CXCR4
TMEM100
PECAM/CD31
PDGFb
PDGFRb
RGS5
CXCL1
CXCL2
Robo4
LyPD6

[1075]

VCAM1
胶原IV (a1，a2，或a3)
Spred-1
Hhex
ITGa5
LGALS1/半乳凝素1
LGALS7/半乳凝素7
MFAP5
纤连蛋白
纤蛋白2
纤蛋白4/Efemp2
HMBS
SDHA
UBC
NRP2
CD34
DLL4
CLECSF5/CLEC5a
CCL2/MCP1
CCL5
CXCL5/ENA-78
ANG2
FGF8
FGF8b
PDGFC
cMet
JAG1
CD105/内皮糖蛋白
刻缺蛋白1
EphB4

[1076]

EphA3
EFNB2
TIE2/TEK
LAMA4
NID2
Map4k4
Bcl2A1
IGFBP4
VIM/波形蛋白
FGFR4
FRAS1
ANTXR2
CLECSF5/CLEC5a
Mincle/CLEC4E/CLECSF9
PTGS2
PDGFA

[1077] 使用商品化试剂和设备(RNeasy®,Tissuelyzer,均来自Qiagen Inc,Germany)溶解来自冷冻材料,边长最大3mm的小块。柱纯化后,用H_2O洗脱RNA,添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA,用80%乙醇清洗两次,并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent,Foster City,CA)来评估RNA浓度,并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。为qRT-PCR表达分析设计基因特异性引物和探针集。引物和探针集序列显示于下文表2。

[1078] 表2

[1079]

		SEQ ID NO:
人18S rRNA		
正向引物	AGT CCC TGC CCT TTG TAC ACA	1
反向引物	CCG AGG GCC TCA CTA AAC C	2

[1080]

探针	CGC CCG TCG CTA CTA CCG ATT GG	3
人ACTB		
正向引物	GAAGGCTTTTGGTCTCCCTG	4
反向引物	GGTGTGCACTTTTATTCAACTGG	5
探针	AGGGCTTACCTGTACACTG	6
鼠ACTB		
正向引物	CCA TGA AAT AAG TGG TTA CAG GAA GTC	7
反向引物	CAT GGA CGC GAC CAT CCT	8
探针	TCC CAA AAG CCA CCC CCA CTC CTA AG	9
人RPS13		
正向引物	CACCGTTTGGCTCGATATTA	10
反向引物	GGCAGAGGCTGTAGATGATTC	11
探针	ACCAAGCGAGTCCTCCCTCCC	12
鼠RPS13		
正向引物	CACCGATTGGCTCGATACTA	13
反向引物	TAGAGCAGAGGCTGTGGATG	14
探针	CGGGTGCTCCCACCTAATTGGA	15
人VEGF-A		
正向引物	ATC ACC ATG CAG ATT ATG CG	16
反向引物	TGC ATT CAC ATT TGT TGT GC	17
探针	TCA AAC CTC ACC AAG GCC AGC A	18
鼠VEGF-A		
正向引物	GCAGAAGTCCCATGAAGTGA	19
反向引物	CTCAATCGGACGGCAGTAG	20

[1081]

探针	TCAAGTTCATGGATGTCTACCAGCGAA	21
人VEGF-C		
正向引物	CAGTGTCAGGCAGCGAACAA	22
反向引物	CTTCCTGAGCCAGGCATCTG	23
探针	CTGCCCCACCAATTACATGTGGAATAATCA	24
鼠VEGF-C		
正向引物	AAAGGGAAGAAGTTCCACCA	25
反向引物	CAGTCCTGGATCACAATGCT	26
探针	TCAGTCGATTCGCACACGGTCTT	27
人VEGF-D		
正向引物	CTGCCAGAAGCACAAGCTAT	28
反向引物	ACATGGTCTGGTATGAAAGGG	29
探针	CACCCAGACACCTGCAGCTGTG	30
鼠VEGF-D		
正向引物	TTG ACC TAG TGT CAT GGT AAA GC	31
反向引物	TCA GTG AAC TGG GGA ATC AC	32
探针	ACA TTT CCA TGC AAT GGC GGC T	33
人Bv8		
正向引物	ATG GCA CGG AAG CTA GGA	34
反向引物	GCA GAG CTG AAG TCC TCT TGA	35
探针	TGC TGC TGG ACC CTT CCT AAA CCT	36
鼠Bv8		
正向引物	CGG AGG ATG CAC CAC ACC	37
反向引物	CCG GTT GAA AGA AGT CCT TAA ACA	38

[1082]

探针	CCC CTG CCT GCC AGG CTT GG	39
人PlGF 所有同等型		
正向引物	CAGCAGTGGGCCTTGTCT	40
反向引物	AAGGGTACCACTTCCACCTC	41
探针	TGACGAGCCGTTCCCAGC	42
人PlGF， 同等型1和2		
正向引物	GAGCTGACGTTCTCTCAGCA	43
反向引物	CTTTCCGGCTTCATCTTCTC	44
探针	CTGCGAATGCCGGCCTCTG	45
鼠PlGF		
正向引物	TGCTTCTTACAGGTCCTAGCTG	46
反向引物	AAAGGCACCACTTCCACTTC	47
探针	CCCTGGGAATGCACAGCCAA	48
人VEGFR1/Flt1		
正向引物	CCGGCTTTCAGGAAGATAAA	49
反向引物	TCCATAGTGATGGGCTCCTT	50
探针	AACCGTCAGAATCCTCCTCTTCCTCA	51
鼠VEGFR1/Flt (ECD)		
正向引物	GGCACCTGTACCAGACAAACTAT	52
反向引物	GGCGTATTTGGACATCTAGGA	53
探针	TGACCCATCGGCAGACCAATACA	54

[1083]

鼠VEGFR1/Flt1 (IC激酶域)		
正向引物	CGGAAACCTGTCCAACTACC	55
反向引物	TGGTTCCAGGCTCTCTTTCT	56
探针	CAACAAGGACGCAGCCTTGCA	57
人VEGFR2		
正向引物	GGTCAGGCAGCTCACAGTCC	58
反向引物	ACTTGTCGTCTGATTCTCCAGGTT	59
探针	AGCGTGTGGCACCCACGATCAC	60
鼠VEGFR2		
正向引物	TCATTATCCTCGTCGGCACTG	61
反向引物	CCTTCATTGGCCCGCTTAA	62
探针	TTCTGGCTCCTTCTTGTCATTGTCCTACGG	63
人VEGFR3		
正向引物	ACAGACAGTGGGATGGTGCTGGCC	64
反向引物	CAAAGGCTCTGTGGACAACCA	65
探针	TCTCTATCTGCTCAAACTCCTCCG	66
鼠VEGFR3		
正向引物	AGGAGCTAGAAAGCAGGCAT	67
反向引物	CTGGGAATATCCATGTGCTG	68
探针	CAGCTTCAGCTGTAAAGGTCCTGGC	69
人NRP1 (跨膜的且可溶的)		
正向引物	CGGACCCATACCAGAGAATTA	70
反向引物	CCATCGAAGACTTCCACGTA	71

[1084]

探针	TCAACCCTCACTTCGATTTGGAGGA	72
人NRP1（跨膜的)		
正向引物	AAACCAGCAGACCTGGATAAA	73
反向引物	CACCTTCTCCTTCACCTTCG	74
探针	TCCTGGCGTGCTCCCTGTTTC	75
鼠NRP1 (跨膜的且可溶的)		
正向引物	TTTCTCAGGAAGACTGTGCAA	76
反向引物	TGGCTTCCTGGAGATGTTCT	77
探针	CCTGGAGTGCTCCCTGTTTCATCA	78
鼠NRP1（跨膜的)		
正向引物	CTGGAGATCTGGGATGGATT	79
反向引物	TTTCTGCCCACAATAACGC	80
探针	CCTGAAGTTGGCCCTCACATTGG	81
人NRP1（可溶的，同等型12)		
正向引物	CCACAGTGGAACAGGTGATG	82
反向引物	CTGTCACATTTCGTATTTTATTTGA	83
探针	GAAAAGCCCACGGTCATAGA	84
人NRP1（可溶的，同等型11)		
正向引物	CCACAGTGGAACAGGTGATG	85
反向引物	ATGGTACAGCAATGGGATGA	86

[1085]

探针	CCAGCTCACAGGTGCAGAAACCA	87
人NRP1（可溶的，同等型IV)		
正向引物	GACTGGGGCTCAGAATGG	88
反向引物	CTATGACCGTGGGCTTTTCT	89
探针	TGAAGTGGAAGGTGGCACCAC	90
人Podoplanin		
正向引物	CCGCTATAAGTCTGGCTTGA	91
反向引物	GATGCGAATGCCTGTTACAC	92
探针	AACTCTGGTGGCAACAAGTGTCAACA	93
鼠Podoplanin		
正向引物	GGATGAAACGCAGACAACAG	94
反向引物	GACGCCAACTATGATTCCAA	95
探针	TGGCTTGCCAGTAGTCACCCTGG	96
人Prox1		
正向引物	ACAAAAATGGTGGCACGGA	97
反向引物	CCT GAT GTA CTT CGG AGC CTG	98
探针	CCCAGTTTCCAAGCCAGCGGTCTCT	99
鼠Prox1		
正向引物	GCTGAAGACCTACTTCTCGGA	100
反向引物	ACGGAAATTGCTGAACCACT	101
探针	TTCAACAGATGCATTACCTCGCAGC	102
人VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)		

[1086]

正向引物	GAACAACTTTACCCTCACGGA	103
反向引物	GGTCAAACTGCCCATACTTG	104
探针	CACGATAACACGGCCAACATCACA	105
鼠VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)		
正向引物	TGAAGAACGAGGACAGCAAC	106
反向引物	CCCGATTAAACTGCCCATAC	107
探针	CACCGCCAACATCACGGTCA	108
人robo4		
正向引物	GGGACCCACTAGACTGTCG	109
反向引物	AGTGCTGGTGTCTGGAAGC	110
探针	TCGCTCCTTGCTCTCCTGGGA	111
人ICAM1		
正向引物	AACCAGAGCCAGGAGACACT	112
反向引物	CGTCAGAATCACGTTGGG	113
探针	TGACCATCTACAGCTTTCCGGCG	114
鼠ICAM1		
正向引物	CACGCTACCTCTGCTCCTG	115
反向引物	CTTCTCTGGGATGGATGGAT	116
探针	CACCAGGCCCAGGGATCACA	117
人ESM1		
正向引物	TTCAGTAACCAAGTCTTCCAACA	118
反向引物	TCACAATATTGCCATCTCCAG	119
探针	TCTCACGGAGCATGACATGGCA	120

[1087]

鼠ESM1		
正向引物	CAGTATGCAGCAGCCAAATC	121
反向引物	CTCTTCTCTCACAGCGTTGC	122
探针	TGCCTCCCACACAGAGCGTG	123
人NG2		
正向引物	AGGCAGCTGAGATCAGAAGG	124
反向引物	GATGTCTGCAGGTGGCACT	125
探针	CTCCTGGGCTGCCTCCAGCT	126
鼠NG2		
正向引物	ACAGTGGGCTTGTGCTGTT	127
反向引物	AGAGAGGTCGAAGTGGAAGC	128
探针	TCCTTCCAGGGCTCCTCTGTGTG	129
人FGF2		
正向引物	ACCCCGACGGCCGA	130
反向引物	TCTTCTGCTTGAAGTTGTAGCTTGA	131
探针	TCCGGGAGAAGAGCGACCCTCAC	132
鼠FGF2		
正向引物	ACCTTGCTATGAAGGAAGATGG	133
反向引物	TTCCAGTCGTTCAAAGAAGAAA	134
探针	AACACACTTAGAAGCCAGCAGCCGT	135
人IL8/CXCL8		
正向引物	GGCAGCCTTCCTGATTTCT	136
反向引物	TTCTTTAGCACTCCTTGGCA	137
探针	AAACTGCACCTTCACACAGAGCTGC	138

[1088]

人HGF		
正向引物	TGGGACAAGAACATGGAAGA	139
反向引物	GCATCATCATCTGGATTTCG	140
探针	TCAGCTTACTTGCATCTGGTTCCCA	141
鼠HGF		
正向引物	GGACCAGCAGACACCACA	142
反向引物	TATCATCAAAGCCCTTGTCG	143
探针	CCGGCACAAGTTCTTGCCAGAA	144
人THBS1/TSP1		
正向引物	TTTGGAACCACACCAGAAGA	145
反向引物	GTCAAGGGTGAGGAGGACAC	146
探针	CCTCAGGAACAAAGGCTGCTCCA	147
鼠THBS1/TSP1		
正向引物	CGATGACAACGACAAGATCC	148
反向引物	TCTCCCACATCATCTCTGTCA	149
探针	CCATTCCATTACAACCCAGCCCA	150
人ANG1		
正向引物	AGTTAATGGACTGGGAAGGG	151
反向引物	GCTGTCCCAGTGTGACCTTT	152
探针	ACCGAGCCTATTCACAGTATGACAGA	153
人 GM-CSF/CSF2		
正向引物	TGCTGCTGAGATGAATGAAA	154
反向引物	CCCTGCTTGTACAGCTCCA	155
探针	CTCCAGGAGCCGACCTGCCT	156

[1089]

鼠 GM-CSF/CSF2		
正向引物	AGCCAGCTACTACCAGACATACTG	157
反向引物	GAAATCCGCATAGGTGGTAAC	158
探针	AACTCCGGAAACGGACTGTGAAACAC	159
人G-CSF/CSF3		
正向引物	GTCCCACCTTGGACACACT	160
反向引物	TCCCAGTTCTTCCATCTGCT	161
探针	CTGGACGTCGCCGACTTTGC	162
鼠G-CSF/CSF3		
正向引物	GAGTGGCTGCTCTAGCCAG	163
反向引物	GACCTTGGTAGAGGCAGAGC	164
探针	TGCAGCAGACACAGTGCCTAAGCC	165
人FGF9		
正向引物	TATCCAGGGAACCAGGAAAG	166
反向引物	CAGGCCCACTGCTATACTGA	167
探针	CACAGCCGATTTGGCATTCTGG	168
人 CXCL12/SDF1		
正向引物	ACACTCCAAACTGTGCCCTT	169
反向引物	GGGTCAATGCACACTTGTCT	170
探针	TGTAGCCCGGCTGAAGAACAACA	171
鼠 CXCL12/SDF1		

[1090]

正向引物	CCAACGTCAAGCATCTGAAA	172
反向引物	GGGTCAATGCACACTTGTCT	173
探针	TGCCCTTCAGATTGTTGCACGG	174
人TGFb1		
正向引物	CGTCTGCTGAGGCTCAAGT	175
反向引物	GGAATTGTTGCTGTATTTCTGG	176
探针	CAGCTCCACGTGCTGCTCCA	177
鼠TGFb1		
正向引物	CCCTATATTTGGAGCCTGGA	178
反向引物	CGGGTTGTGTTGGTTGTAGA	179
探针	CACAGTACAGCAAGGTCCTTGCCC	180
人TNFa		
正向引物	TCAGATCATCTTCTCGAACCC	181
反向引物	CAGCTTGAGGGTTTGCTACA	182
探针	CGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATG	183
鼠TNFa		
正向引物	AGTTCTATGGCCCAGACCCT	184
反向引物	TCCACTTGGTGGTTTGCTAC	185
探针	TCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCA	186
人BMP9		
正向引物	CAACATTGTGCGGAGCTT	187
反向引物	GAGCAAGATGTGCTTCTGGA	188
探针	CAGCATGGAAGATGCCATCTCCA	189
人BMP10		

[1091]

正向引物	CCTTGGTCCACCTCAAGAAT	190
反向引物	GGAGATGGGCTCTAGCTTTG	191
探针	CCAAAGCCTGCTGTGTGCCC	192
人Sema3a		
正向引物	GAGGTTCTGCTGGAAGAAATG	193
反向引物	CTGCTTAGTGGAAAGCTCCAT	194
探针	CGGGAACCGACTGCTATTTCAGC	195
鼠Sema3a		
正向引物	TCCTCATGCTCACGCTATTT	196
反向引物	AGTCAGTGGGTCTCCATTCC	197
探针	CGTCTTGTGCGCCTCTTTGCA	198
人Sema3b		
正向引物	ACCTGGACAACATCAGCAAG	199
反向引物	GCCCAGTTGCACTCCTCT	200
探针	CCGGCCAGGCCAGCTTCTT	201
鼠Sema3b		
正向引物	AGCTGCCGATGGACACTAC	202
反向引物	GGGACTGAGATCACTTTCAGC	203
探针	TGTGCCCACATCTGTACCAATGAAGA	204
人Sema3c		
正向引物	CAGGGCAGAATTCCATATCC	205
反向引物	CGCATATTGGGTGTAAATGC	206
探针	CGCCCTGGAACTTGTCCAGGA	207
鼠Sema3c		

[1092]

正向引物	ATGTGAGACATGGAAACCCA	208
反向引物	TTCAGCTGCATTTCTGTATGC	209
探针	TTGAACCCTCGGCATTGTGTCA	210
人Sema3e		
正向引物	GCTCACGCAATTTACACCAG	211
反向引物	TTCTCTGCCCTCCTACATCA	212
探针	TTCACACAGAGTCGCCCGACC	213
鼠Sema3e		
正向引物	CCACTGGTCACTATATGAAGGAA	214
反向引物	CTTGCCTCCGTTTACTTTGC	215
探针	CAAGGCCTGGTTCCTGTGCCA	216
人Sema3f		
正向引物	GGAACCCTGTCATTTACGCT	217
反向引物	GTAGACACACACGGCAGAGC	218
探针	CCTCTGGCTCCGTGTTCCGA	219
鼠Sema3f		
正向引物	CGTCAGGAACCCAGTCATTT	220
反向引物	AGACACACACTGCAGACCCT	221
探针	CTTTACCTCTTCAGGCTCTGTGTTCCG	222
人LGALS1/ 半乳凝素1		
正向引物	CTCAAACCTGGAGAGTGCCT	223
反向引物	GGTTCAGCACGAAGCTCTTA	224
探针	CGTCAGGAGCCACCTCGCCT	225

[1093]

鼠LGALS1/ 半乳凝素1		
正向引物	AATCATGGCCTGTGGTCTG	226
反向引物	CCCGAACTTTGAGACATTCC	227
探针	TCGCCAGCAACCTGAATCTCA	228
人LGALS7B/ 半乳凝素7		
正向引物	CCTTCGAGGTGCTCATCATC	229
反向引物	GGCGGAAGTGGTGGTACT	230
探针	ACCACGGCCTTGAAGCCGTC	231
鼠LGALS7B/ 半乳凝素7		
正向引物	GAGAATTCGAGGCATGGTC	232
反向引物	ATCTGCTCCTTGCTCCTCAC	233
探针	CATGGAACCTGCCAGCCTGG	234
人TMEM100		
正向引物	TGGTAATGGATTGCCTCTCTC	235
反向引物	CAGTGCTTCTAAGCTGGGTTT	236
探针	CGAGCTTTCACCCTGGTGAGACTG	237
鼠TMEM100		
正向引物	AGTCAAGTGGCCTCTCTGGT	238
反向引物	CGCTTCACAGGCTAGATTTG	239
探针	TGAGCTTGCATCCTGACCAGGC	240
人Alk1		
正向引物	AGGTGGTGTGTGTGGATCAG	241

[1094]

反向引物	CCGCATCATCTGAGCTAGG	242
探针	CTGGCTGCAGACCCGGTCCT	243
鼠Alk1		
正向引物	CTTTGGCCTAGTGCTATGGG	244
反向引物	GAAAGGTGGCCTGTAATCCT	245
探针	CGGCGGACCATCATCAATGG	246
人ITGa5		
正向引物	GCCTCAATGCTTCTGGAAA	247
反向引物	CAGTCCAGCTGAAGTTCCAC	248
探针	CGTTGCTGACTCCATTGGTTTCACA	249
鼠ITGa5		
正向引物	ACCGTCCTTAATGGCTCAGA	250
反向引物	CCACAGCATAGCCGAAGTAG	251
探针	CAACGTCTCAGGAGAACAGATGGCC	252
人CXCR4		
正向引物	CTTCCTGCCCACCATCTACT	253
反向引物	CATGACCAGGATGACCAATC	254
探针	CATCTTCTTAACTGGCATTGTGGGCA	255
人Egfl7		
正向引物	GTGTACCAGCCCTTCCTCAC	256
反向引物	CGGTCCTATAGATGGTTCGG	257
探针	ACCGGGCCTGCAGCACCTA	258
鼠Egfl7		
正向引物	GGCAGCAGATGGTACTACTGAG	259

[1095]

反向引物	GATGGAACCTCCGGAAATC	260
探针	CCCACAGTACACACTCTACGGCTGG	261
人NG3/Egfl8		
正向引物	AAGCCCTACCTGACCTTGTG	262
反向引物	ATAACGCGGTACATGGTCCT	263
探针	AGTGCTGCAGATGCGCCTCC	264
鼠NG3/Egfl8		
正向引物	CTGTCAGGGCTGGAAGAAG	265
反向引物	CACCTCCATTAAGACAAGGCT	266
探针	TCACCTGTGATGCCATCTGCTCC	267
人HSPG2/ 串珠蛋白聚糖		
正向引物	CGGCCATGAGTCCTTCTACT	268
反向引物	GGAGAGGGTGTATCGCAACT	269
探针	CCGTAGGCCGCCACCTTGTC	270
人纤连蛋白		
正向引物	GGTTCGGGAAGAGGTTGTTA	271
反向引物	TCATCCGTAGGTTGGTTCAA	272
探针	CCGTGGGCAACTCTGTCAACG	273
鼠纤连蛋白		
正向引物	AGAACCAGAGGAGGCACAAG	272
反向引物	CATCTGTAGGCTGGTTCAGG	275
探针	CCTTCGCTGACAGCGTTGCC	276
鼠LyPD6		

[1096]

正向引物	CTCAGTCCCGAGACTTCACA	277
反向引物	AAACACTTAAACCCACCAGGA	278
探针	CCTCCACCCTTCAACCACTCCG	279
鼠Spred-1		
正向引物	CGAGGCATTCGAAGAGCTA	280
反向引物	TCCTCCTTCAGCCTCAGTTT	281
探针	TCTCTAGGGTGCCCAGCGTCAA	282
鼠MFAP5		
正向引物	CATCGGCCAGTCAGACAGT	283
反向引物	AGTCGGGAACAGATCTCATTATT	284
探针	CTGCTTCACCAGTTTACGGCGC	285
鼠MFAP5		
正向引物	GACACACTCAGCAGCCAGAG	286
反向引物	CCAAGAACAGCATATTGTCTACAG	287
探针	CCGGCAGACAGATCGCAGCT	288
鼠纤蛋白2		
正向引物	AGAATGGTGCCCAGAGTGA	289
反向引物	TTCTCTTTCAAGTAGGAGATGCAG	290
探针	CATTGCCTCTGGGCTATCCTACAGATG	291
鼠纤蛋白4/Efemp2		
正向引物	CACCTGCCCTGATGGTTAC	292
反向引物	CAATAGCGGTAACGACACTCA	293
探针	TGTCCACACATTCGGGTCCAATTT	294

[1097]

鼠胶原IV (a1)		
正向引物	CGGCAGAGATGGTCTTGAA	295
反向引物	TCTCTCCAGGCTCTCCCTTA	296
探针	CCTTGTGGACCCGGCAATCC	297
鼠胶原IV (a2)		
正向引物	TTCATTCCTCATGCACACTG	298
反向引物	GCACGGAAGTCCTCTAGACA	299
探针	ACTGGCCACCGCCTTCATCC	300
鼠胶原IV (a3)		
正向引物	TTACCCTGCTGCTACTCCTG	301
反向引物	GCATTGTCCTTTGCCTTTG	302
探针	CACAGCCCTTGCTAGCCACAGG	303
鼠Hhex		
正向引物	GGCCAAGATGTTACAGCTCA	304
反向引物	TTGCTTTGAGGATTCTCCTG	305
探针	CCTGGTTTCAGAATCGCCGAGC	306
鼠robo4		
正向引物	CCTTTCTCTTCGTGGAGCTT	307
反向引物	GTCAGAGGAGGGAGCTTGG	308
探针	TCCACACACTGGCTCTGTGGGTC	309
鼠PDGFb		
正向引物	CATCTCGAGGGAGGAGGAG	310
反向引物	CACTCGGCGATTACAGCA	311
探针	TGCTGCTGCCAGGGACCCTA	312

[1098]

鼠PDGFRb		
正向引物	CTTATGATAACTATGTCCCATCTGC	313
反向引物	CTGGTGAGTCGTTGATTAAGGT	314
探针	CCCTGAAAGGACCTATCGCGCC	315
鼠RGS5		
正向引物	GAGGAGGTCCTGCAGTGG	316
反向引物	TGAAGCTGGCAAATCCATAG	317
探针	CGCCAGTCCCTGGACAAGCTT	318
鼠CXCL1		
正向引物	CCGAAGTCATAGCCACACTC	319
反向引物	TTTCTGAACCAAGGGAGCTT	320
探针	AAGGCAAGCCTCGCGACCAT	321
鼠CXCL2		
正向引物	AAAGGCAAGGCTAACTGACC	322
反向引物	CTTTGGTTCTTCCGTTGAGG	323
探针	CAGCAGCCCAGGCTCCTCCT	324
鼠PECAM/CD31		
正向引物	TCC CCG AAG CAG CAC TCT T	325
反向引物	ACC GCA ATG AGC CCT TTC T	326
探针	CAG TCA GAG TCT TCC TTG CCC CAT GG	327
鼠VCAM1		
正向引物	AACCCAAACAGAGGCAGAGT	328
反向引物	CAGATGGTGGTTTCCTTGG	329
探针	CAGCCTCTTTATGTCAACGTTGCCC	330

[1099]

人HMBS		
正向引物	CTTGATGACTGCCTTGCCTC	331
反向引物	GGTTACATTCAAAGGCTGTTGCT	332
探针	TCTTTAGAGAAGTCC	333
人SDHA		
正向引物	GGGAGCGTGGCACTTACCT	334
反向引物	TGCCCAGTTTTATCATCTCACAA	335
探针	TGTCCCTTGCTTCATT	336
人UBC		
正向引物	TGCACTTGGTCCTGCGCTT	337
反向引物	GGGAATGCAACAACTTTATTGAAA	338
探针	TGTCTAAGTTTCCCCTTTTA	339
人VEGFD		
正向引物	ATTGACATGCTATGGGATAGCAACA	340
反向引物	CTGGAGATGAGAGTGGTCTTCT	341
探针	TGTGTTTTGCAGGAGGAAAATCCACTTGCTGGA	342
人VEGFR1		
正向引物	CTGGCAAGCGGTCTTACC	343
反向引物	GCAGGTAACCCATCTTTTAACCATAC	344
探针	AAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAA	345
人VEGFR2		
正向引物	AGG GAG TCT GTG GCA TCT G	346
反向引物	GGA GTG ATA TCC GGA CTG GTA	347
探针	AGG CTC AAA CCA GAC AAG CGG C	348

[1100]

人NRP2		
正向引物	AGGACTGGATGGTGTACCG	350
反向引物	TTCAGAACCACCTCAGTTGC	351
探针	CCACAAGGTATTTCAAGCCAACAACG	352
人Prox1		
正向引物	TCAGATCACATTACGGGAGTTT	352
反向引物	CAGCTTGCAGATGACCTTGT	353
探针	TCAATGCCATTATCGCAGGCAAA	354
人VE-钙粘蛋白 (CD144,CDH5)		
正向引物	ACA ATG TCC AAA CCC ACT CAT G	355
反向引物	GAT GTG ACA ACA GCG AGG TGT AA	356
探针	TGC ATG ACG GAG CCG AGC CAT	357
人CD31/ Pecam		
正向引物	AGAAGCAAAATACTGACAGTCAGAG	358
反向引物	GAG CAA TGA TCA CTC CGA TG	359
探针	CTGCAATAAGTCCTTTCTTCCATGG	360
人Col4a1		
正向引物	CTGGAGGACAGGGACCAC	361
反向引物	GGGAAACCCTTCTCTCCTTT	362
探针	CCAGGAGGGCCTGACAACCC	363
人Col4a2		
正向引物	GCTACCCTGAGAAAGGTGGA	364

[1101]

反向引物	GGGAATCCTTGTAATCCTGGT	365
探针	CACTGGCCCAGGCTGACCAC	366
人Col4a3		
正向引物	AGGAATCCCAGGAGTTGATG	367
反向引物	CCTGGGATATAAGGGCACTG	368
探针	CCCAAAGGAGAACCAGGCCTCC	369
人Hhex		
正向引物	CTCAGCGAGAGACAGGTCAA	370
反向引物	TTTATTGCTTTGAGGGTTCTCC	371
探针	TCTCCTCCATTTAGCGCGTCGA	372
人DLL4		
正向引物	AGGCCTGTTTTGTGACCAAGA	373
反向引物	GAGCACGTTGCCCCATTCT	374
探针	ACTGCACCCACCACT	375
人PDGFRb		
正向引物	CGGAAACGGCTCTACATCTT	376
反向引物	AGTTCCTCGGCATCATTAGG	377
探针	CCAGATCCCACCGTGGGCTT	378
人RGS5		
正向引物	ACCAGCCAAGACCCAGAAA	379
反向引物	GCAAGTCCATAGTTGTTCTGC	380
探针	CACTGCAGGGCCTCGTCCAG	381
人CCL2/ MCP1		

[1102]

正向引物	GAAGATCTCAGTGCAGAGGCT	382
反向引物	TGAAGATCACAGCTTCTTTGG	383
探针	CGCGAGCTATAGAAGAATCACCAGCA	384
人CCL5		
正向引物	TACACCAGTGGCAAGTGCTC	385
反向引物	CACACTTGGCGGTTCTTTC	386
探针	CCCAGCAGTCGTCTTTGTCACCC	387
人CXCL5/ ENA-78		
正向引物	GACGGTGGAAACAAGGAAA	388
反向引物	TCTCTGCTGAAGACTGGGAA	389
探针	TCCATGCGTGCTCATTTCTCTTAATCA	390
人FGF8		
正向引物	GGCCAACAAGCGCATCA	391
反向引物	AAGGTGTCCGTCTCCACGAT	392
探针	CCTTCGCAAAGCT	393
人FGF8b		
正向引物	GCTGGTCCTCTGCCTCCAA	394
反向引物	TCCCTCACATGCTGTGTAAAATTAG	395
探针	CCCAGGTAACTGTTCAGT	396
人CXCL12/ SDF1		
正向引物	TCTCAACACTCCAAACTGTGC	397
反向引物	GGGTCAATGCACACTTGTCT	170
探针	CCTTCAGATTGTAGCCCGGCTGA	398

[1103]

人TGFb1		
正向引物	TTTGATGTCACCGGAGTTGT	399
反向引物	GCGAAAGCCCTCAATTTC	400
探针	TCCACGGCTCAACCACTGCC	401
人BMP9		
正向引物	GGAGTAGAGGGAAGGAGCAG	402
反向引物	CTGGGTTGTGGGAAATAACA	403
探针	CCGCGTGTCACACCCATCATT	404
人Sema3c		
正向引物	GCCATTCCTGTTCCAGATTC	405
反向引物	TCAGTGGGTTTCCATGTCTC	406
探针	TCGGCTCCTCCGTTTCCCAG	407
人cMet		
正向引物	CACCATAGCTAATCTTGGGACAT	408
反向引物	TGATGGTCCTGATCGAGAAA	409
探针	CCACAACCTGCATGAAGCGACC	410
人JAG1		
正向引物	CGGGAACATACTGCCATGAA	411
反向引物	GCAAGTGCCACCGTTTCTACA	412
探针	ATGACTGTGAGAGCAAC	413
人刻缺蛋白1		
正向引物	CACCTGCCTGGACCAGAT	414
反向引物	GTCTGTGTTGACCTCGCAGT	415
探针	TCTGCATGCCCGGCTACGAG	416

[1104]

人EphB4		
正向引物	TCTGAAGTGGGTGACATTCC	417
反向引物	CTGTGCTGTTCCTCATCCAG	418
探针	CTCCCACTGCCCGTCCACCT	419
人EFNB2		
正向引物	ATCCAGGTTCTAGCACAGACG	420
反向引物	TGAAGCAATCCCTGCAAATA	421
探针	TCCTCGGTTCCGAAGTGGCC	422
人FN1_EIIIA		
正向引物	GAATCCAAGCGGAGAGAGTC	423
反向引物	ACATCAGTGAATGCCAGTCC	424
探针	TGCAGTAACCAACATTGATCGCCC	425
人EFEMP2		
正向引物	GATCAGCTTCTCCTCAGGATTC	426
反向引物	TGTCTGGGTCCCACTCATAG	427
探针	CCCGACAGCTACACGGAATGCA	428
人FBLN2		
正向引物	GAGCCAAGGAGGGTGAGAC	429
反向引物	CCACAGCAGTCACAGCATT	430
探针	ACGACAGCTGCGGCATCTCC	431
人MFAP5		
正向引物	AGGAGATCTGCTCTCGTCTTG	432
反向引物	AGCCATCTGACGGCAAAG	433
探针	CTCATCTTTCATAGCTTCGTGTTCCTT	434

[1105]

人LyPD6		
正向引物	AGAGACTCCGAGCATGAAGG	435
反向引物	GGGCAGTGGCAAGTTACAG	436
探针	CCACAAGGTCTGCACTTCTTGTTGTG	437
人Map4k4		
正向引物	TTCTCCATCTAGCGGAACAACA	438
反向引物	GGTCTCATCCCATCACAGGAA	439
探针	TGACATCTGTGGTGGGAT	440
人FRAS1		
正向引物	TACTTGGAGAGCACTGGCAT	441
反向引物	CTGTGCAGTTATGTGGGCTT	442
探针	TGTGAAGCTTGCCACCAGTCCTG	443
鼠ACTB		
正向引物	GCAAGCAGGAGTACGATGAG	444
反向引物	TAACAGTCCGCCTAGAAGCA	445
探针	CCTCCATCGTGCACCGCAAG	446
鼠HMBS		
正向引物	CTCCCACTCAGAACCTCCTT	447
反向引物	AGCAGCAACAGGACACTGAG	448
探针	CCCAAAGCCCAGCCTGGC	449
鼠SDHA		
正向引物	CTACAAGGGACAGGTGCTGA	450
反向引物	GAGAGAATTTGCTCCAAGCC	451
探针	CCTGCGCCTCAGTGCATGGT	452

[1106]

鼠VEGFD		
正向引物	ATG CTG TGG GAT AAC ACC AA	453
反向引物	GTG GGT TCC TGG AGG TAA GA	454
探针	CGA GAC TCC ACT GCC TGG GAC A	455
鼠Bv8		
正向引物	AAAGTCATGTTGCAAATGGAAG	456
反向引物	AATGGAACCTCCTTCTTCCTC	457
探针	TCTTCGCCCTTCTTCTTTCCTGC	458
鼠NRP1		
正向引物	CTCAGGTGGAGTGTGCTGAC	459
反向引物	TTGCCATCTCCTGTATGGTC	460
探针	CTGAATCGGCCCTGTCTTGCTG	461
鼠NRP1		
正向引物	CTACTGGGCTGTGAAGTGGA	462
反向引物	CACACTCATCCACTGGGTTC	463
探针	CAGCTGGACCAACCACACCCA	464
鼠NRP2		
正向引物	GCATTATCCTGCCCAGCTAT	465
反向引物	GATCGTCCCTTCCCTATCAC	466
探针	TCCCTCGAACACGATCTGATACTCCA	467
鼠Prox1		
正向引物	CGGACGTGAAGTTCAACAGA	468
反向引物	ACGCGCATACTTCTCCATCT	469

[1107]

探针	CGCAGCTCATCAAGTGGTTCAGC	470
鼠鼠CD34		
正向引物	CCTGGAAGTACCAGCCACTAC	471
反向引物	GGGTAGCTGTAAAGTTGACCGT	472
探针	ACCACACCAGCCATCTCAGAGACC	473
鼠FGF8		
正向引物	CAGGTCTCTACATCTGCATGAAC	474
反向引物	AATACGCAGTCCTTGCCTTT	475
探针	AAGCTAATTGCCAAGAGCAACGGC	476
鼠FGF8b	CTGCCTGCTGTTGCACTT	477
正向引物	TTAGGTGAGGACTGAACAGTTACC	478
反向引物	CTGGTTCTCTGCCTCCAAGCCC	479
探针		
鼠CXCL2		
正向引物	ACATCCAGAGCTTGAGTGTGA	480
反向引物	GCCCTTGAGAGTGGCTATG	481
探针	CCCACTGCGCCCAGACAGAA	482
鼠CCL5		
正向引物	GCCCACGTCAAGGAGTATTT	483
反向引物	TCGAGTGACAAACACGACTG	484
探针	CACCAGCAGCAAGTGCTCCAATC	485
鼠TNFa		
正向引物	CAGACCCTCACACTCAGATCA	486
反向引物	TCCACTTGGTGGTTTGCTAC	185

[1108]

探针	TCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCA	186
鼠Sema3b		
正向引物	AGTACCTGGAGTTGAGGGTGA	487
反向引物	GTCTCGGGAGGACAGAAGG	488
探针	CACCCACTTTGACCAACTTCAGGATG	489
鼠PDGFC		
正向引物	CCATGAGGTCCTTCAGTTGAG	490
反向引物	TCCTGCGTTTCCTCTACACA	491
探针	CCTCGTGGTGTTCCAGAGCCA	492
鼠Ang1		
正向引物	CACGAAGGATGCTGATAACG	493
反向引物	ACCACCAACCTCCTGTTAGC	494
探针	CAACTGTATGTGCAAATGCGCTCTCA	495
鼠Ang2		
正向引物	CACAAAGGATTCGGACAATG	496
反向引物	AAGTTGGAAGGACCACATGC	497
探针	CAAACCACCAGCCTCCTGAGAGC	498
鼠BMP9		
正向引物	CTTCAGCGTGGAAGATGCTA	499
反向引物	TGGCAGGAGACATAGAGTCG	500
探针	CGACAGCTGCCACGGAGGAC	501
鼠BMP10		
正向引物	CCATGCCGTCTGCTAACAT	502
反向引物	GATATTTCCGGAGCCCATTA	503

[1109]

探针	CAGATCTTCGTTCTTGAAGCTCCGG	504
鼠cMet		
正向引物	ACGTCAGAAGGTCGCTTCA	505
反向引物	ACATGAGGAGTGAGGTGTGC	506
探针	TGTTCGAGAGAGCACCACCTGCA	507
鼠CXCR4		
正向引物	TGTAGAGCGAGTGTTGCCA	508
反向引物	CCAGAACCCACTTCTTCAGAG	509
探针	TGTATATACTCACACTGATCGGTTCCA	510
鼠DLL4		
正向引物	ATGCCTGGGAAGTATCCTCA	511
反向引物	GGCTTCTCACTGTGTAACCG	512
探针	TGGCACCTTCTCTCCTAAGCTCTTGTC	513
鼠JAG1		
正向引物	ACATAGCCTGTGAGCCTTCC	514
反向引物	CTTGACAGGGTTCCCATCAT	515
探针	CGTGGCCATCTCTGCAGAAGACA	516
鼠EFNB2		
正向引物	GTCCAACAAGACGTCCAGAG	517
反向引物	CGGTGCTAGAACCTGGATTT	518
探针	TCAACAACAAGTCCCTTTGTGAAGCC	519
鼠EFNB2		
正向引物	TTGGACAAGATGCAAGTTCTG	520
反向引物	TCTCCCATTTGTACCAGCTTC	521

[1110]

探针	TCAGCCAGGAATCACGGTCCA	522
鼠刻缺蛋白1		
正向引物	CACTGCATGGACAAGATCAA	523
反向引物	TCATCCACATCATACTGGCA	524
探针	CCCAAAGGCTTCAACGGGCA	525
鼠TIE2		
正向引物	CACGAAGGATGCTGATAACG	526
反向引物	ACCACCAACCTCCTGTTAGC	527
探针	CAACTGTATGTGCAAATGCGCTCTCA	528
鼠EphA3		
正向引物	TTGCAATGCTGGGTATGAAG	529
反向引物	AGCCTTGTAGAAGCCTGGTC	530
探针	AACGAGGTTTCATATGCCAAGCTTGTC	531
鼠Bcl2A1		
正向引物	CAGAATTCATAATGAATAACACAGGA	532
反向引物	CAGCCAGCCAGATTTGG	533
探针	GAATGGAGGTTGGGAAGATGGCTTC	534
鼠Map4k4		
正向引物	TTGCCACGTACTATGGTGCT	535
反向引物	CCATAACAAGCCAGAGTTGG	536
探针	TCATCATGTCCTGGAGGGCTCTTCT	537
鼠ANTXR2		
正向引物	TGGGAAGTCTGCTGTCTCAA	538
反向引物	AATAGCTACGATGGCTGCAA	539

[1111]

探针	CACAGCCACAGAATGTACCAATGGG	540
鼠IGFBP4		
正向引物	CCCTGCGTACATTGATGC	541
反向引物	GCTCTCATCCTTGTCAGAGGT	542
探针	ACAGCTCCGTGCACACGCCT	543
鼠FGFR4		
正向引物	GAGGCATGCAGTATCTGGAG	544
反向引物	CTCGGTCACCAGCACATTT	545
探针	CTCGGAAGTGCATCCACCGG	546
鼠CLECSF5/ CLEC5a		
正向引物	GTACGTCAGCCTGGAGAGAA	547
反向引物	ATTGGTAACATTGCCATTGAAC	548
探针	AAAGTGGCGCTGGATCAACAACTCT	549
鼠Mincle/ CLECSF9		
正向引物	GAATGAATTCAACCAAATCGC	550
反向引物	CAGGAGAGCACTTGGGAGTT	551
探针	TCCCACCACACAGAGAGAGGATGC	552
鼠FBLN2/ 纤蛋白2		
正向引物	TTGTCCACCCAACTATGTCC	553
反向引物	CGTGATATCCTGGCATGTG	554
探针	TGCGCTCGCACTTCGTTTCTG	555

[1112]

鼠Egfl7		
正向引物	AGCCTTACCTCACCACTTGC	556
反向引物	ATAGGCAGTCCGGTAGATGG	557
探针	CGGACACAGAGCCTGCAGCA	558
鼠LAMA4		
正向引物	ATTCCCATGAGTGCTTGGAT	559
反向引物	CACAGTGCTCTCCTGTTGTGT	560
探针	CTGTCTGCACTGCCAGCGGA	561
鼠NID2		
正向引物	GCAGATCACTTCTACCACACG	562
反向引物	CTGGCCACTGTCCTTATTCA	563
探针	TGATATAACACCATCCCTCCGCCA	564
鼠FRAS1		
正向引物	GGC AAT AAA CCG AGG ACT TC	565
反向引物	TCA AGT GCT GCT CTG TGA TG	566
探针	CGT GCT ACG GAC CCT GCT GAA A	567
鼠PLC/HSPG2		
正向引物	GAGACAAGGTGGCAGCCTAT	568
反向引物	TGTTATTGCCCGTAATCTGG	569
探针	CGGGAAGCTGCGGTACACCC	570
人hPTGS2		
正向引物	GCTGGAACATGGAATTACCC	571
反向引物	GTACTGCGGGTGGAACATT	572
探针	ACCAGCAACCCTGCCAGCAA	573

[1113]

人PDGFA		
正向引物	GTCCATGCCACTAAGCATGT	574
反向引物	ACAGCTTCCTCGATGCTTCT	575
探针	CCCTGCCCATTCGGAGGAAG	576

[1114] 实施例3:抗NRP1抗体的肿瘤抑制活性

[1115] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1116] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:LS174t,A549,H1299,MV522,MDA-MB231,HT29,SKMES。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于H1299,异种移植物源自培养的H1299人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获H1299细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个H1299肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences,San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。又例如,将LXFA629肿瘤碎块植入每只测试小鼠的右体侧,并监测肿瘤生长。

[1117] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1118] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x 1)/2

[1119] 其中w=肿瘤的宽度且1=长度,以mm为单位。

[1120] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断NRP1活性的药剂(抗NRP1抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗NRP1抗体在不晚于施用抗VEGF抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1121] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。

[1122] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1123] TTE(天)=($\log_{10}$(终点体积,mm^3-b)/m

[1124] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1125] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。

给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1126] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1127] TGD=T-C,以天表示,或作为对照组的TTE中值的百分比,其如下计算:

[1128] %TGD=[(T-C)/C]x 100,

[1129] 其中T=处理组的TTE中值且C=对照组的TTE中值。

[1130] Δ%TGD如上计算,其中C=对照组,即仅接受抗VEGF-A处理的组,且T=处理组,即接受抗VEGF-A与抗NRP1处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p=0.05进行双尾统计分析。"1"值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。"0"值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1131] 抗NRP1抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在MDA-MB231、HT29、SKMES和H1299肿瘤中导致与单独抗VEGF处理相比肿瘤进展的额外延迟(图1)。

[1132] 实施例4:鉴定抗NRP1抗体处理功效的生物标志物

[1133] 使用qRT-PCR对自上文实施例3所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®,Tissuelyzer,均来自Qiagen Inc,Germany)溶解来自冷冻材料,边长最大3mm的小块。柱纯化后,用H_2O洗脱RNA,添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA,用80%乙醇清洗两次,并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent,Foster City,CA)来评估RNA浓度,并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1134] 使用上文实施例1所列基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、人和小鼠RPS13(持家基因)、NRP1(仅跨膜形式,和跨膜的且可溶的形式)、Sema3A、Sema3B、Sema3F、PlGF、TGFβ1、HGF、Bv8、RGS5、Prox1、CSF2、LGALS1、LGALS7、和ITGa5的qRT-PCR表达分析。

[1135] 测定NRP1、Sema3A、Sema3B、Sema3F、PlGF、TGFβ1、HGF、Bv8、RGS5、Prox1、CSF2、LGALS1、LGALS7和ITGa5的相对表达水平。例如,NRP1的相对表达水平如下计算:

[1136] 相对表达$NRP1_{样品}=2exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{NRP1})$,其中测定样品中的Ct,其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1137] 为了容许比较来自不同反应板的结果,然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数,乘以100来计算相对表达:

[1138] 标准化相对表达$NRP1_{样品}$=(相对表达$NRP1_{样品}$/相对表达$NRP1_{参照RNA}$)x100,其中相对表达$NRP1_{参照RNA}=2exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{NRP1})$,其中测定参照RNA的Ct。

[1139] 使用此计算,在qRT-PCR反应中具有任何信号的样品具有高于'1'的值,将具有低于'1'的值的样品归类为特定分析物'阴性'。

[1140] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的p和r值显示于图2。

[1141] 来自基因表达分析的结果显示于图3-图15。在图3-图15每一幅中,将所测定的基因的相对表达与由所检查的七种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ%TGD)比较。

[1142] 响应抗NRP1抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗

的肿瘤模型相比更高水平的TGFβ1、Bv8、Sema3A、PlGF、LGALS1、ITGa5和CSF2(见图3-图9)。

[1143] 响应抗NRP1抗体和抗VEGF-A抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的Prox1、RGS5、HGF、Sema3B、Sema3F和LGALS7(见图10-图15)。

[1144] 实施例5:抗VEGF-C抗体的肿瘤抑制活性

[1145] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1146] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:A549,MDA-MB231,H460,BxPC3,DLD-1,HT29,SKMES,MV522和PC3。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于A549,异种移植物源自培养的A549人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获A549细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个A549肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences,San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。

[1147] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1148] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x l)/2

[1149] 其中w=肿瘤的宽度且l=长度,以mm为单位。

[1150] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断VEGF-C活性的药剂(抗VEGF-C抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗VEGF-C抗体在不晚于施用抗VEGF-A抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1151] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1152] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1153] TTE(天)=($\log_{10}$(终点体积,mm^3-b)/m

[1154] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1155] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。

[1156] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1157] TGD=T-C,以天表示,或作为对照组的TTE中值的百分比,其如下计算:

[1158] %TGD=[(T-C)/C]x 100,

[1159] 其中T=处理组的TTE中值且C=对照组的TTE中值。

[1160] Δ%TGD如上计算,其中C=对照组,即仅接受抗VEGF-A处理的组,且T=处理组,即接受抗VEGF-A与抗VEGF-C处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p=0.05进行双尾统计分析。"1"值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。"0"值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1161] 抗VEGF-C抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在A549和H460肿瘤中导致与单独抗VEGF-A抗体处理相比肿瘤进展的额外延迟(图16)。

[1162] 实施例6:鉴定抗VEGF-C抗体处理功效的生物标志物

[1163] 使用qRT-PCR对自上文实施例5所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®,Tissuelyzer,均来自Qiagen Inc,Germany)溶解来自冷冻材料,边长最大3mm的小块。柱纯化后,用H_2O洗脱RNA,添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA,用80%乙醇清洗两次,并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent,Foster City,CA)来评估RNA浓度,并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1164] 设计基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、人和小鼠RPS13(持家基因)、VEGF-C、VEGF-A、VEGF-D、VEGFR3、FGF2、CSF2、ICAM1、RGS5/CDH5、ESM1、Prox1、PlGF、ITGa5和TGF-β的qRT-PCR表达分析。引物和探针集序列列于表2。

[1165] 测定VEGF-C、VEGF-A、VEGF-D、VEGFR3、FGF2、CSF2、ICAM1、RGS5/CDH5、ESM1、Prox1、PlGF、ITGa5和TGF-β的相对表达水平。例如,VEGF-C的相对表达水平如下计算:

[1166] 相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$,其中测定样品中的Ct,其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1167] 为了容许比较来自不同反应板的结果,然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数,乘以100来计算相对表达:

[1168] 标准化相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}$=(相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}$/相对表达$VEGF\text{-}C_{参照RNA}$)x 100,其中相对表达$VEGF\text{-}C_{参照RNA}=2exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$,其中测定参照RNA的Ct。

[1169] 使用此计算,在qRT-PCR反应中具有任何信号的样品具有高于'1'的值,将具有低于'1'的值的样品归类为特定分析物'阴性'。

[1170] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的p和r值显示于图17。

[1171] 来自基因表达分析的结果显示于图18-图30。在图18-图30每一幅中,将所测定的基因的相对表达与由所检查的七种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ%TGD)比较。响应抗VEGF-C抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更高水平的VEGF-C、VEGF-D、VEGFR3、FGF2和RGS5/CDH5(见图19-图22和图25)。

[1172] 响应抗VEGF-C抗体和抗VEGF-A抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的VEGF-A、CSF2、Prox1、ICAM1、ESM1、PlGF、ITGa5和TGFβ(见

图图18、图23-图24、和图26-图30)。

[1173] 实施例7:抗EGFL7抗体的肿瘤抑制活性

[1174] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1175] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:A549,MDA-MB231,H460,BxPC3,SKMES,SW620,H1299,MV522和PC3。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于A549,异种移植物源自培养的A549人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获A549细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个A549肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences,San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。

[1176] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1177] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x 1)/2

[1178] 其中w=肿瘤的宽度且l=长度,以mm为单位。

[1179] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断EGFL7活性的药剂(抗EGFL7抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗EGFL7抗体在不晚于施用抗VEGF-A抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1180] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1181] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1182] TTE(天)=($\log_{10}$(终点体积,mm^3-b)/m

[1183] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1184] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。

[1185] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1186] TGD＝T-C，以天表示，或作为对照组的TTE中值的百分比，其如下计算：

[1187] %TGD＝[(T-C)/C]x 100，

[1188] 其中T＝处理组的TTE中值且C＝对照组的TTE中值。

[1189] Δ%TGD如上计算，其中C＝对照组，即仅接受抗VEGF-A处理的组，且T＝处理组，即接受抗VEGF-A与抗VEGF-C处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p＝0.05进行双尾统计分析。“1”值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。“0”值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1190] 抗EGFL7抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在MDA-MB231、H460、和H1299肿瘤中导致与单独抗VEGF-A抗体处理相比肿瘤进展的额外延迟(图31)。

[1191] 实施例8：鉴定抗EGFL7抗体处理功效的生物标志物

[1192] 使用qRT-PCR对自上文实施例7所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®，Tissuelyzer，均来自Qiagen Inc，Germany)溶解来自冷冻材料，边长最大3mm的小块。柱纯化后，用H_2O洗脱RNA，添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA，用80%乙醇清洗两次，并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent，Foster City，CA)来评估RNA浓度，并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1193] 设计基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、人和小鼠RPS13(持家基因)、cMet、Sema3B、FGF9、FN1、HGF、MFAP5、EFEMP2/纤蛋白4、VEGF-C、RGS5、NRP1、FBLN2、FGF2、CSF2、PDGF-C、BV8、CXCR4、和TNFa的qRT-PCR表达分析。引物和探针集序列列于表2。

[1194] 测定cMet、Sema3B、FGF9、FN1、HGF、MFAP5、EFEMP2/纤蛋白4、VEGF-C、RGS5、NRP1、FBLN2、FGF2、CSF2、PDGF-C、BV8、CXCR4、和TNFa的相对表达水平。例如，VEGF-C的相对表达水平如下计算：

[1195] 相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2\exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中测定样品中的Ct，其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1196] 为了容许比较来自不同反应板的结果，然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数，乘以100来计算相对表达：

[1197] 标准化相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=(相对表达VEGF\text{-}C_{样品}/相对表达VEGF\text{-}C_{参照RNA})x\ 100$，其中相对表达$VEGF\text{-}C_{参照RNA}=2\exp(Ct_{[(18SrRNA+RPS13)/2]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中测定参照RNA的Ct。

[1198] 使用此计算，在qRT-PCR反应中具有任何信号的样品具有高于‘1’的值，将具有低于‘1’的值的样品归类为特定分析物‘阴性’。

[1199] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的p和r值显示于图32。

[1200] 来自基因表达分析的结果显示于图33-图49。在图33-图49每一幅中，将所测定的基因的相对表达与由所检查的九种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ%TGD)比较。响应抗EGFL7抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更高水平的VEGF-C、BV8、CSF2和TNFα(见图36、图40、图41、和图43)。

[1201] 响应抗VEGF-C抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的Sema3B、FGF9、HGF、RGS5、NRP1、FGF2、CXCR4、cMet、FN1、纤蛋白2、纤蛋白4、MFAP5、PDGF-C和Sema3F(见图33-图35、图37-图39、图42、和图44-图49)。

[1202] 实施例9：抗NRP1抗体的肿瘤抑制活性

[1203] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1204] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:MDA-MB231,H1299,SKMES,HT29,1050489,A2780,U87MG,MV522,LS174t,A549,和Caki-2。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于H1299,异种移植物源自培养的H1299人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获H1299细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个H1299肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences,San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。又例如,将1050489肿瘤碎块植入每只测试小鼠的右体侧,并监测肿瘤生长。

[1205] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1206] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x 1)/2

[1207] 其中w=肿瘤的宽度且l=长度,以mm为单位。

[1208] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断NRP1活性的药剂(抗NRP1抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗NRP1抗体在不晚于施用抗VEGF-A抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1209] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。

[1210] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1211] TTE(天)=($\log_{10}$(终点体积,mm^3-b)/m

[1212] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1213] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1214] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1215] TGD=T-C,以天表示,或作为对照组的TTE中值的百分比,其如下计算:

[1216] %TGD=[(T-C)/C]x 100,

[1217] 其中T＝处理组的TTE中值且C＝对照组的TTE中值。

[1218] Δ％TGD如上计算，其中C＝对照组，即仅接受抗VEGF-A处理的组，且T＝处理组，即接受抗VEGF-A与抗NRP1处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p＝0.05进行双尾统计分析。“1”值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。“0”值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1219] 抗NRP1抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在MDA-MB231、H1299、SKMES、HT29、1050489、A2780、和U87MG肿瘤中导致与单独抗VEGF-A处理相比肿瘤进展的额外延迟(图50)。

[1220] 实施例10：鉴定抗NRP1抗体处理功效的生物标志物

[1221] 使用qRT-PCR对自上文实施例9所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®，Tissuelyzer，均来自Qiagen Inc，Germany)溶解来自冷冻材料，边长最大3mm的小块。柱纯化后，用H_2O洗脱RNA，添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA，用80％乙醇清洗两次，并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent，Foster City，CA)来评估RNA浓度，并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1222] 使用上文实施例1所列基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、RPS13、HMBS、ACTB、和SDHA(持家基因)和SEMA3B、TGFB1、FGFR4、波形蛋白、SEMA3A、PLC、CXCL5、ITGa5、PLGF、CCL2、IGFBP4、LGALS1、HGF、TSP1、CXCL1、CXCL2、Alk1、和FGF8的qRT-PCR表达分析。

[1223] 测定SEMA3B、TGFB1、FGFR4、波形蛋白、SEMA3A、PLC、CXCL5、ITGa5、PLGF、CCL2、IGFBP4、LGALS1、HGF、TSP1、CXCL1、CXCL2、Alk1、和FGF8的相对表达水平。例如，SEMA3B的相对表达水平如下计算：相对表达$SEMA3B_{样品}$＝$2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]}-Ct_{SEMA3B})$，其中HK是持家基因(例如18sRNA、ACTB、RPS13、HMBS、SDHA、ORUBC)，且x是用于数据标准化的持家基因总数，其中测定样品中的Ct，其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1224] 为了容许比较来自不同反应板的结果，然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数来计算相对表达：

[1225] 标准化相对表达$SEMA3B_{样品}$＝(相对表达$SEMA3B_{样品}$/相对表达$SEMA3B_{参照RNA}$)，其中相对表达$SEMA3B_{样品}$＝$2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]}-Ct_{SEMA3B})$，其中测定参照RNA的Ct。

[1226] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的p和r值显示于图51。

[1227] 来自基因表达分析的结果显示于图52-图69。在图52-图69每一幅中，将所测定的基因的相对表达与由所检查的七种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ％TGD)比较。

[1228] 响应抗NRP1抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更高水平的TGFβ1、波形蛋白、Sema3A、CXCL5、ITGa5、PlGF、CCL2、LGALS1、CXCL2、Alk1、和FGF8(见图53、图55-图56、图58-图61、图63、和图66-图69)。

[1229] 响应抗NRP1抗体和抗VEGF-A抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的Sema3B、FGRF4、PLC、IGFB4、HGF、和TSP1(见图52、图54、图57、图62、和图64-图65)。

[1230] 实施例11：抗VEGF-C抗体的肿瘤抑制活性

[1231] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1232] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:A549,MDA-MB231,H460,BxPC3,DLD-1,HT29,SKMES,MV522,PC3,LXFE409,LXFL1674,LXFA629,LXFA737,LXFA1335,CXF243,CXF260,MAXF583,MEXF989,BXF1218,BXF1352,和SXF463。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于A549,异种移植物源自培养的A549人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获A549细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x10^7个A549肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences, San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。作为又一个实例,将LXFA629肿瘤碎块植入每只测试小鼠的右体侧,并监测肿瘤生长。

[1233] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1234] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x 1)/2

[1235] 其中w=肿瘤的宽度且l=长度,以mm为单位。

[1236] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断VEGF-C活性的药剂(抗VEGF-C抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗VEGF-C抗体在不晚于施用抗VEGF-A抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1237] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1238] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1239] TTE(天)=($\log_{10}$(终点体积,mm^3-b)/m

[1240] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1241] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。

[1242] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1243] TGD＝T-C，以天表示，或作为对照组的TTE中值的百分比，其如下计算：

[1244] %TGD＝[(T-C)/C]x 100，

[1245] 其中T＝处理组的TTE中值且C＝对照组的TTE中值。

[1246] Δ%TGD如上计算，其中C＝对照组，即仅接受抗VEGF-A处理的组，且T＝处理组，即接受抗VEGF-A与抗VEGF-C处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p＝0.05进行双尾统计分析。“1”值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。“0”值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1247] 抗VEGF-C抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在A549、H460、LXFA629、CXF243、BXF1218、和BXF1352肿瘤中导致与单独抗VEGF-A抗体处理相比肿瘤进展的额外延迟(图70)。

[1248] 实施例12：鉴定抗VEGF-C抗体处理功效的生物标志物

[1249] 使用qRT-PCR对自上文实施例11所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®，Tissuelyzer，均来自Qiagen Inc，Germany)溶解来自冷冻材料，边长最大3mm的小块。柱纯化后，用H_2O洗脱RNA，添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA，用80%乙醇清洗两次，并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent，Foster City，CA)来评估RNA浓度，并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1250] 设计基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、RPS13、HMBS、ACTB、和SDHA(持家基因)和VEGF-A、PLGF、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR3、IL-8、CXCL1、CXCL2、Hhex、Col4a1、Col4a2、Alk1、ESM1、和Mincle的qRT-PCR表达分析。引物和探针集序列列于表2。

[1251] 测定VEGF-A、PLGF、VEGF-C、VEGF-D、VEGFR3、IL-8、CXCL1、CXCL2、Hhex、Col4a1、Col4a2、Alk1、ESM1、和Mincle的相对表达水平如下计算：

[1252] 相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中HK是持家基因(例如18SrRNA、RPS13、HMBS、ACTB、和SDHA)且x是用于数据标准化的持家基因总数，其中测定样品中的Ct，其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1253] 为了容许比较来自不同反应板的结果，然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数来计算相对表达：

[1254] 标准化相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}$＝(相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}$/相对表达$VEGF\text{-}C_{参照RNA}$)，其中相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中测定参照RNA的Ct。

[1255] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的值显示于图71。

[1256] 来自基因表达分析的结果显示于图72-图92。在图72-图92每一幅中，将所测定的基因的相对表达与由所检查的七种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ%TGD)比较。响应抗VEGF-C抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更高水平的VEGF-C、VEGF-D、VEGFR3、IL-8、CXCL1、和CXCL2(见图73-图76和图80-图85)。

[1257] 响应抗VEGF-C抗体和抗VEGF-A抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的VEGF-A、PlGF、Hhex、Col4a1、Col4a2、Alk1、和ESM1(见图72、图77-图79、和图86-图92)。

[1258] 实施例13：抗EGFL7抗体的肿瘤抑制活性

[1259] 所有研究依照NIH(NIH出版物85-23,1985年修订版)出版的实验动物护理和使用指导进行。科研动物护理和使用委员会(IACUC)批准了所有动物方案。

[1260] 研究使用标准化技术用下述人肿瘤模型进行:A549,MDA-MB231,H460,BxPC3,SKMES,SW620,H1299,MV522和PC3。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入人肿瘤细胞。例如,对于A549,异种移植物源自培养的A549人非小细胞肺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、1mM丙酮酸钠、2mM谷氨酰胺、10mM HEPES、0.075%碳酸氢钠、和25μg/mL庆大霉素的RPMI-1640培养基中培养至对数中期)或源自A549人肺腺癌细胞(在含有10%热灭活的胎牛血清、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL硫酸链霉素、0.25μg/mL两性霉素B、2mM谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、和25μg/mL庆大霉素的Kaighn氏改良的Ham氏F12培养基中培养)。在植入肿瘤那天,收获A549细胞,并以5x 10^7个细胞/mL的浓度在PBS中重悬浮。每只测试小鼠接受右体侧皮下植入的1x 10^7个A549肿瘤细胞。对于A549肿瘤,在100%Matrigel™基质(BD Biosciences,San Jose,CA)中以5x 10^7个细胞/mL的浓度重悬浮A549细胞。在每只测试小鼠的右体侧皮下植入A549细胞(1x 10^7个,0.2mL体积),并监测肿瘤生长。

[1261] 作为接近120-180mm^3的平均大小,监测肿瘤生长。在研究第1天,各个肿瘤大小的范围为126至196mm^3,并通过肿瘤大小将动物分成三个测试组(一个对照组和两个处理组)。使用下式计算肿瘤体积:

[1262] 肿瘤体积(mm^3)=(w^2x 1)/2

[1263] 其中w=肿瘤的宽度且1=长度,以mm为单位。

[1264] 所有处理腹膜内施用。肿瘤用5-10mg/kg每种对照抗体、阻断VEGF-A活性的药剂(抗VEGF-A抗体B20-4.1,5mg/kg)、或阻断VEGF-A活性的药剂与阻断EGFL7活性的药剂(抗EGFL7抗体,10mg/kg)的组合每周处理两次,持续长达10-20周。对于组合处理组,抗EGFL7抗体在不晚于施用抗VEGF-A抗体之后30分钟施用。每剂以每20克体重0.2mL(10mL/kg)的体积投递,而且根据动物的体重定标。

[1265] 肿瘤体积使用测径器每周记录两次。当其肿瘤达到终点大小(一般是1000mm^3)时或在研究结束时(以先到者为准),对每只动物施以安乐死。收获肿瘤,并或是在10%NBF中固定过夜,接着是70%乙醇,随后在石蜡中包埋,或是在液氮中冷冻2分钟以内,随后保存于-80℃。

[1266] 距终点时间(TTE)根据下述方程计算:

[1267] TTE(天)=(log_{10}(终点体积,mm^3-b)/m

[1268] 其中b是通过log换算肿瘤生长数据集的线性回归获得的线的截距且m是斜率。

[1269] 给达到终点的动物指派等于研究最后一天的TTE值。归类为事故(NTRa)所致或未知原因(NTRu)所致NTR(非处理相关)死亡的动物排除在TTE计算(和所有进一步分析)之外。给归类为TR(处理相关)死亡或NTRm(转移所致非处理相关死亡)的动物指派等于死亡日的TTE值。

[1270] 处理结果通过肿瘤生长延迟(TGD)来评估,其定义为与对照组相比,处理组中距终点时间(TTE)中值的延长,其如下计算:

[1271] TGD=T-C,以天表示,或作为对照组的TTE中值的百分比,其如下计算:

[1272] %TGD=[(T-C)/C]x 100,

[1273] 其中T＝处理组的TTE中值且C＝对照组的TTE中值。

[1274] Δ％TGD如上计算，其中C＝对照组，即仅接受抗VEGF-A处理的组，且T＝处理组，即接受抗VEGF-A与抗VEGF-C处理组合的组。采用时序检验来分析两组的TTE值之间的差异的显著性。在显著性水平p＝0.05进行双尾统计分析。“1”值指示处理导致肿瘤进展的额外延迟。“0”值指示处理不导致肿瘤进展的额外延迟。

[1275] 抗EGFL7抗体和抗VEGF-A抗体组合的处理在MDA-MB231、H460、和H1299肿瘤中导致与单独抗VEGF-A抗体处理相比肿瘤进展的额外延迟(图93)。

[1276] 实施例14：鉴定抗EGFL7抗体处理功效的生物标志物

[1277] 使用qRT-PCR对自上文实施例13所述肿瘤模型实验获得的冷冻肿瘤样品实施基因表达分析。使用商品化试剂和设备(RNeasy®，Tissuelyzer，均来自Qiagen Inc，Germany)溶解来自冷冻材料，边长最大3mm的小块。柱纯化后，用H_2O洗脱RNA，添加糖原和乙酸钠之后用乙醇沉淀。通过离心至少30分钟来沉淀RNA，用80％乙醇清洗两次，并在干燥后在H_2O中重悬浮团粒。使用分光光度计或生物分析仪(Agilent，Foster City，CA)来评估RNA浓度，并在后续基因表达分析中的每个反应使用50ng总RNA。

[1278] 设计基因特异性引物和探针集来进行18SrRNA、RPS13、ACTB、HNBS、和SDHA(持家基因)和FRAS1、cMet、Sema3B、FGF9、FN1、HGF、MFAP5、EFEMP2/纤蛋白4、VEGF-C、CXCL2、FBLN2、FGF2、PDGF-C、BV8、TNFa、和Mincle的qRT-PCR表达分析。引物和探针集序列列于表2。

[1279] 测定FRAS1、cMet、Sema3B、FGF9、FN1、HGF、MFAP5、EFEMP2/纤蛋白4、VEGF-C、CXCL2、FBLN2、FGF2、PDGF-C、BV8、TNFa、和Mincle的相对表达水平。例如，VEGF-C的相对表达水平如下计算：

[1280] 相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中HK是持家基因(例如18SrRNA、RPS13、HMBS、ACTB、和SDHA)且x是用于数据标准化的持家基因总数，其中测定样品中的Ct，其中Ct为循环阈值。Ct为反应内生成的荧光穿过阈值线时的循环数。

[1281] 为了容许比较来自不同反应板的结果，然后作为相对于在所有实验运行中相同的内部参照RNA的相对表达的分数，乘以100来计算相对表达：

[1282] 标准化相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=(相对表达VEGF\text{-}C_{样品}/相对表达VEGF\text{-}C_{参照RNA})\times 100$，其中相对表达$VEGF\text{-}C_{样品}=2exp(Ct_{[(HK1+HK2+HKx)/x]}-Ct_{VEGF\text{-}C})$，其中测定参照RNA的Ct。

[1283] 标志物RNA表达(qPCR)和组合治疗功效的相关性的p和r值显示于图94。

[1284] 来自基因表达分析的结果显示于图95-图110。在图95-图110每一幅中，将所测定的基因的相对表达与由所检查的九种不同肿瘤模型展现的肿瘤生长延迟的百分比变化(Δ％TGD)比较。响应抗EGFL7抗体与抗VEGF-A抗体组合的治疗的肿瘤模型表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更高水平的VEGF-C、CXCL2、PDGF-C、BV8、TNFα、和Mincle(见图98、图100、图101、图107、图109-图110)。

[1285] 响应抗VEGF-A抗体和抗EGFL7抗体的组合治疗的肿瘤模型还表达与不响应组合治疗的肿瘤模型相比更低水平的FRAS1、cMet、Sema3B、FGF9、FN1、HGF、MFAP5、EFEMP2/纤蛋白4、纤蛋白2、和FGF2(见图95-图97、图102-图106、和图108)。

[1286] 非正式序列表

[1287] SEQ ID NO：1

[1288] 人18S Rrna正向引物核酸

[1289] AGT CCC TGC CCT TTG TAC ACA

[1290] SEQ ID NO:2

[1291] 人18S Rrna反向引物核酸

[1292] CCG AGG GCC TCA CTA AAC C

[1293] SEQ ID NO:3

[1294] 人18S Rrna探针核酸

[1295] CGC CCG TCG CTA CTA CCG ATT GG

[1296] SEQ ID NO:4

[1297] 人ACTB正向引物核酸

[1298] GAAGGCTTTTGGTCTCCCTG

[1299] SEQ ID NO:5

[1300] 人ACTB反向引物核酸

[1301] GGTGTGCACTTTTATTCAACTGG

[1302] SEQ ID NO:6

[1303] 人ACTB探针核酸

[1304] AGGGCTTACCTGTACACTG

[1305] SEQ ID NO:7

[1306] 鼠ACTB正向引物核酸

[1307] CCA TGA AAT AAG TGG TTA CAG GAA GTC

[1308] SEQ ID NO:8

[1309] 鼠ACTB反向引物核酸

[1310] CAT GGA CGC GAC CAT CCT

[1311] SEQ ID NO:9

[1312] 鼠ACTB探针核酸

[1313] TCC CAA AAG CCA CCC CCA CTC CTA AG

[1314] SEQ ID NO:10

[1315] 人RPS13正向引物核酸

[1316] CACCGTTTGGCTCGATATTA

[1317] SEQ ID NO:11

[1318] 人RPS13反向引物核酸

[1319] GGCAGAGGCTGTAGATGATTC

[1320] SEQ ID NO:12

[1321] 人RPS13探针核酸

[1322] ACCAAGCGAGTCCTCCCTCCC

[1323] SEQ ID NO:13

[1324] 鼠RPS13正向引物核酸

[1325] CACCGATTGGCTCGATACTA

[1326] SEQ ID NO:14

[1327] 鼠RPS13反向引物核酸

[1328] TAGAGCAGAGGCTGTGGATG

[1329] SEQ ID NO:15

[1330] 鼠RPS13探针核酸

[1331] CGGGTGCTCCCACCTAATTGGA

[1332] SEQ ID NO:16

[1333] 人VEGF-A正向引物核酸

[1334] ATC ACC ATG CAG ATT ATG CG

[1335] SEQ ID NO:17

[1336] 人VEGF-A反向引物核酸

[1337] TGC ATT CAC ATT TGT TGT GC

[1338] SEQ ID NO:18

[1339] 人VEGF-A探针核酸

[1340] TCA AAC CTC ACC AAG GCC AGC A

[1341] SEQ ID NO:19

[1342] 鼠VEGF-A正向引物核酸

[1343] GCAGAAGTCCCATGAAGTGA

[1344] SEQ ID NO:20

[1345] 鼠VEGF-A反向引物核酸

[1346] CTCAATCGGACGGCAGTAG

[1347] SEQ ID NO:21

[1348] 鼠VEGF-A探针核酸

[1349] TCAAGTTCATGGATGTCTACCAGCGAA

[1350] SEQ ID NO:22

[1351] 人VEGF-C正向引物核酸

[1352] CAGTGTCAGGCAGCGAACAA

[1353] SEQ ID NO:23

[1354] 人VEGF-C反向引物核酸

[1355] CTTCCTGAGCCAGGCATCTG

[1356] SEQ ID NO:24

[1357] 人VEGF-C探针核酸

[1358] CTGCCCCACCAATTACATGTGGAATAATCA

[1359] SEQ ID NO:25

[1360] 鼠VEGF-C

[1361] 正向引物核酸

[1362] AAAGGGAAGAAGTTCCACCA

[1363] SEQ ID NO:26

[1364] 鼠VEGF-C反向引物核酸

[1365] CAGTCCTGGATCACAATGCT

[1366] SEQ ID NO:27

[1367] 鼠VEGF-C探针核酸

[1368] TCAGTCGATTCGCACACGGTCTT

[1369] SEQ ID NO:28

[1370] 人VEGF-D正向引物核酸

[1371] CTGCCAGAAGCACAAGCTAT

[1372] SEQ ID NO:29

[1373] 人VEGF-D反向引物核酸

[1374] ACATGGTCTGGTATGAAAGGG

[1375] SEQ ID NO:30

[1376] 人VEGF-D探针核酸

[1377] CACCCAGACACCTGCAGCTGTG

[1378] SEQ ID NO:31

[1379] 鼠VEGF-D正向引物核酸

[1380] TTG ACC TAG TGT CAT GGT AAA GC

[1381] SEQ ID NO:32

[1382] 鼠VEGF-D反向引物核酸

[1383] TCA GTG AAC TGG GGA ATC AC

[1384] SEQ ID NO:33

[1385] 鼠VEGF-D探针核酸

[1386] ACA TTT CCA TGC AAT GGC GGC T

[1387] SEQ ID NO:34

[1388] 人Bv8正向引物核酸

[1389] ATG GCA CGG AAG CTA GGA

[1390] SEQ ID NO:35

[1391] 人Bv8反向引物核酸

[1392] GCA GAG CTG AAG TCC TCT TGA

[1393] SEQ ID NO:36

[1394] 人Bv8探针核酸

[1395] TGC TGC TGG ACC CTT CCT AAA CCT

[1396] SEQ ID NO:37

[1397] 鼠Bv8正向引物核酸

[1398] CGG AGG ATG CAC CAC ACC

[1399] SEQ ID NO:38

[1400] 鼠Bv8反向引物核酸

[1401] CCG GTT GAA AGA AGT CCT TAA ACA

[1402] SEQ ID NO:39

[1403] 鼠Bv8探针核酸

[1404] CCC CTG CCT GCC AGG CTT GG

[1405] SEQ ID NO:40

[1406] 人P1GF正向引物核酸

[1407] CAGCAGTGGGCCTTGTCT

[1408] SEQ ID NO:41

[1409] 人P1GF反向引物核酸

[1410] AAGGGTACCACTTCCACCTC

[1411] SEQ ID NO:42

[1412] 人P1GF探针核酸

[1413] TGACGAGCCGTTCCCAGC

[1414] SEQ ID NO:43

[1415] 人P1GF正向引物核酸

[1416] GAGCTGACGTTCTCTCAGCA

[1417] SEQ ID NO:44

[1418] 人P1GF反向引物核酸

[1419] CTTTCCGGCTTCATCTTCTC

[1420] SEQ ID NO:45

[1421] 人P1GF探针核酸

[1422] CTGCGAATGCCGGCCTCTG

[1423] SEQ ID NO:46

[1424] 鼠P1GF正向引物核酸

[1425] TGCTTCTTACAGGTCCTAGCTG

[1426] SEQ ID NO:47

[1427] 鼠P1GF反向引物核酸

[1428] AAAGGCACCACTTCCACTTC

[1429] SEQ ID NO:48

[1430] 鼠P1GF探针核酸

[1431] CCCTGGGAATGCACAGCCAA

[1432] SEQ ID NO:49

[1433] 人VEGFR1/Flt1正向引物核酸

[1434] CCGGCTTTCAGGAAGATAAA

[1435] SEQ ID NO:50

[1436] 人VEGFR1/Flt1反向引物核酸

[1437] TCCATAGTGATGGGCTCCTT

[1438] SEQ ID NO:51

[1439] 人VEGFR1/Flt1探针核酸

[1440] AACCGTCAGAATCCTCCTCTTCCTCA

[1441] SEQ ID NO:52

[1442] 鼠VEGFR1正向引物核酸

[1443] GGCACCTGTACCAGACAAACTAT

[1444] SEQ ID NO:53

[1445] 鼠VEGFR1反向引物核酸

[1446] GGCGTATTTGGACATCTAGGA

[1447] SEQ ID NO:54

[1448] 鼠VEGFR1探针核酸

[1449] TGACCCATCGGCAGACCAATACA

[1450] SEQ ID NO:55

[1451] 鼠VEGFR1/Flt1正向引物核酸

[1452] CGGAAACCTGTCCAACTACC

[1453] SEQ ID NO:56

[1454] 鼠VEGFR1/Flt1反向引物核酸

[1455] TGGTTCCAGGCTCTCTTTCT

[1456] SEQ ID NO:57

[1457] 鼠VEGFR1/Flt1探针核酸

[1458] CAACAAGGACGCAGCCTTGCA

[1459] SEQ ID NO:58

[1460] 人VEGFR2正向引物核酸

[1461] GGTCAGGCAGCTCACAGTCC

[1462] SEQ ID NO:59

[1463] 人VEGFR2反向引物核酸

[1464] ACTTGTCGTCTGATTCTCCAGGTT

[1465] SEQ ID NO:60

[1466] 人VEGFR2探针核酸

[1467] AGCGTGTGGCACCCACGATCAC

[1468] SEQ ID NO:61

[1469] 鼠VEGFR2正向引物核酸

[1470] TCATTATCCTCGTCGGCACTG

[1471] SEQ ID NO:62

[1472] 鼠VEGFR2反向引物核酸

[1473] CCTTCATTGGCCCGCTTAA

[1474] SEQ ID NO:63

[1475] 鼠VEGFR2探针核酸

[1476] TTCTGGCTCCTTCTTGTCATTGTCCTACGG

[1477] SEQ ID NO:64

[1478] 人VEGFR3正向引物核酸

[1479] ACAGACAGTGGGATGGTGCTGGCC

[1480] SEQ ID NO:65

[1481] 人VEGFR3反向引物核酸

[1482] CAAAGGCTCTGTGGACAACCA

[1483] SEQ ID NO:66

[1484] 人VEGFR3探针核酸

[1485] TCTCTATCTGCTCAAACTCCTCCG

[1486] SEQ ID NO:67

[1487] 鼠VEGFR3正向引物核酸

[1488] AGGAGCTAGAAAGCAGGCAT

[1489] SEQ ID NO:68

[1490] 鼠VEGFR3反向引物核酸

[1491] CTGGGAATATCCATGTGCTG

[1492] SEQ ID NO:69

[1493] 鼠VEGFR3探针核酸

[1494] CAGCTTCAGCTGTAAAGGTCCTGGC

[1495] SEQ ID NO:70

[1496] 人NRP1正向引物核酸

[1497] CGGACCCATACCAGAGAATTA

[1498] SEQ ID NO:71

[1499] 人NRP1反向引物核酸

[1500] CCATCGAAGACTTCCACGTA

[1501] SEQ ID NO:72

[1502] 人NRP1探针核酸

[1503] TCAACCCTCACTTCGATTTGGAGGA

[1504] SEQ ID NO:73

[1505] 人NRP1

[1506] 正向引物核酸

[1507] AAACCAGCAGACCTGGATAAA

[1508] SEQ ID NO:74

[1509] 人NRP1反向引物核酸

[1510] CACCTTCTCCTTCACCTTCG

[1511] SEQ ID NO:75

[1512] 人NRP1探针核酸

[1513] TCCTGGCGTGCTCCCTGTTTC

[1514] SEQ ID NO:76

[1515] 鼠NRP1正向引物核酸

[1516] TTTCTCAGGAAGACTGTGCAA

[1517] SEQ ID NO:77

[1518] 鼠NRP1反向引物核酸

[1519] TGGCTTCCTGGAGATGTTCT

[1520] SEQ ID NO:78

[1521] 鼠NRP1探针核酸

[1522] CCTGGAGTGCTCCCTGTTTCATCA

[1523] SEQ ID NO:79

[1524] 鼠NRP1正向引物核酸

[1525] CTGGAGATCTGGGATGGATT

[1526] SEQ ID NO:80

[1527] 鼠NRP1反向引物核酸

[1528] TTTCTGCCCACAATAACGC

[1529] SEQ ID NO:81

[1530] 鼠NRP1探针核酸

[1531] CCTGAAGTTGGCCCTCACATTGG

[1532] SEQ ID NO:82

[1533] 人NRP1正向引物核酸

[1534] CCACAGTGGAACAGGTGATG

[1535] SEQ ID NO:83

[1536] 人NRP1反向引物核酸

[1537] CTGTCACATTTCGTATTTTATTTGA

[1538] SEQ ID NO:84

[1539] 人NRP1探针核酸

[1540] GAAAAGCCCACGGTCATAGA

[1541] SEQ ID NO:85

[1542] 人NRP1

[1543] 正向引物核酸

[1544] CCACAGTGGAACAGGTGATG

[1545] SEQ ID NO:86

[1546] 人NRP1反向引物核酸

[1547] ATGGTACAGCAATGGGATGA

[1548] SEQ ID NO:87

[1549] 人NRP1探针核酸

[1550] CCAGCTCACAGGTGCAGAAACCA

[1551] SEQ ID NO:88

[1552] 人NRP1正向引物核酸

[1553] GACTGGGGCTCAGAATGG

[1554] SEQ ID NO:89

[1555] 人NRP1反向引物核酸

[1556] CTATGACCGTGGGCTTTTCT

[1557] SEQ ID NO:90

[1558] 人NRP1探针核酸

[1559] TGAAGTGGAAGGTGGCACCAC

[1560] SEQ ID NO:91

[1561] 人Podoplanin正向引物核酸CCGCTATAAGTCTGGCTTGA

[1562] SEQ ID NO:92

[1563] 人Podoplanin反向引物核酸

[1564] GATGCGAATGCCTGTTACAC

[1565] SEQ ID NO:93

[1566] 人Podoplanin探针核酸

[1567] AACTCTGGTGGCAACAAGTGTCAACA

[1568] SEQ ID NO:94

[1569] 鼠Podoplanin正向引物核酸

[1570] GGATGAAACGCAGACAACAG

[1571] SEQ ID NO:95

[1572] 鼠Podoplanin反向引物核酸

[1573] GACGCCAACTATGATTCCAA

[1574] SEQ ID NO:96

[1575] 鼠Podoplanin探针核酸

[1576] TGGCTTGCCAGTAGTCACCCTGG

[1577] SEQ ID NO:97

[1578] 人Prox1正向引物核酸

[1579] ACAAAAATGGTGGCACGGA

[1580] SEQ ID NO:98

[1581] 人Prox1反向引物核酸

[1582] CCT GAT GTA CTT CGG AGC CTG

[1583] SEQ ID NO:99

[1584] 人Prox1探针核酸

[1585] CCCAGTTTCCAAGCCAGCGGTCTCT

[1586] SEQ ID NO:100

[1587] 鼠Prox1正向引物核酸

[1588] GCTGAAGACCTACTTCTCGGA

[1589] SEQ ID NO:101

[1590] 鼠Prox1反向引物核酸

[1591] ACGGAAATTGCTGAACCACT1

[1592] SEQ ID NO:102

[1593] 鼠Prox1探针核酸

[1594] TTCAACAGATGCATTACCTCGCAGC

[1595] SEQ ID NO:103

[1596] 人VE-钙粘蛋白正向引物核酸

[1597] GAACAACTTTACCCTCACGGA

[1598] SEQ ID NO:104

[1599] 人VE-钙粘蛋白反向引物核酸

[1600] GGTCAAACTGCCCATACTTG

[1601] SEQ ID NO:105
[1602] 人VE-钙粘蛋白探针核酸
[1603] CACGATAACACGGCCAACATCACA
[1604] SEQ ID NO:106
[1605] 鼠VE-钙粘蛋白正向引物核酸
[1606] TGAAGAACGAGGACAGCAAC
[1607] SEQ ID NO:107
[1608] 鼠VE-钙粘蛋白反向引物核酸
[1609] CCCGATTAAACTGCCCATAC
[1610] SEQ ID NO:108
[1611] 鼠VE-钙粘蛋白探针核酸
[1612] CACCGCCAACATCACGGTCA
[1613] SEQ ID NO:109
[1614] 人robo4正向引物核酸
[1615] GGGACCCACTAGACTGTCG
[1616] SEQ ID NO:110
[1617] 人robo4反向引物核酸
[1618] AGTGCTGGTGTCTGGAAGC
[1619] SEQ ID NO:111
[1620] 人robo4探针核酸
[1621] TCGCTCCTTGCTCTCCTGGGA
[1622] SEQ ID NO:112
[1623] 人ICAM1正向引物核酸
[1624] AACCAGAGCCAGGAGACACT
[1625] SEQ ID NO:113
[1626] 人ICAM1反向引物核酸
[1627] CGTCAGAATCACGTTGGG
[1628] SEQ ID NO:114
[1629] 人ICAM1探针核酸
[1630] TGACCATCTACAGCTTTCCGGCG
[1631] SEQ ID NO:115
[1632] 鼠ICAM1正向引物核酸
[1633] CACGCTACCTCTGCTCCTG
[1634] SEQ ID NO:116
[1635] 鼠ICAM1反向引物核酸
[1636] CTTCTCTGGGATGGATGGAT
[1637] SEQ ID NO:117
[1638] 鼠ICAM1探针核酸
[1639] CACCAGGCCCAGGGATCACA

[1640] SEQ ID NO:118

[1641] 人ESM1正向引物核酸

[1642] TTCAGTAACCAAGTCTTCCAACA

[1643] SEQ ID NO:119

[1644] 人ESM1反向引物核酸

[1645] TCACAATATTGCCATCTCCAG

[1646] SEQ ID NO:120

[1647] 人ESM1探针核酸

[1648] TCTCACGGAGCATGACATGGCA

[1649] SEQ ID NO:121

[1650] 鼠ESM1正向引物核酸

[1651] CAGTATGCAGCAGCCAAATC

[1652] SEQ ID NO:122

[1653] 鼠ESM1反向引物核酸

[1654] CTCTTCTCTCACAGCGTTGC

[1655] SEQ ID NO:123

[1656] 鼠ESM1探针核酸

[1657] TGCCTCCCACACAGAGCGTG

[1658] SEQ ID NO:124

[1659] 人NG2正向引物核酸

[1660] AGGCAGCTGAGATCAGAAGG

[1661] SEQ ID NO:125

[1662] 人NG2反向引物核酸

[1663] GATGTCTGCAGGTGGCACT

[1664] SEQ ID NO:126

[1665] 人NG2探针核酸

[1666] CTCCTGGGCTGCCTCCAGCT

[1667] SEQ ID NO:127

[1668] 鼠NG2正向引物核酸

[1669] ACAGTGGGCTTGTGCTGTT

[1670] SEQ ID NO:128

[1671] 鼠NG2反向引物核酸

[1672] AGAGAGGTCGAAGTGGAAGC

[1673] SEQ ID NO:129

[1674] 鼠NG2探针核酸

[1675] TCCTTCCAGGGCTCCTCTGTGTG

[1676] SEQ ID NO:130

[1677] 人FGF2正向引物核酸

[1678] ACCCCGACGGCCGA

[1679] SEQ ID NO:131

[1680] 人FGF2反向引物核酸

[1681] TCTTCTGCTTGAAGTTGTAGCTTGA

[1682] SEQ ID NO:132

[1683] 人FGF2探针核酸

[1684] TCCGGGAGAAGAGCGACCCTCAC

[1685] SEQ ID NO:133

[1686] 鼠FGF2正向引物核酸

[1687] ACCTTGCTATGAAGGAAGATGG

[1688] SEQ ID NO:134

[1689] 鼠FGF2反向引物核酸

[1690] TTCCAGTCGTTCAAAGAAGAAA

[1691] SEQ ID NO:135

[1692] 鼠FGF2探针核酸

[1693] AACACACTTAGAAGCCAGCAGCCGT

[1694] SEQ ID NO:136

[1695] 人IL8/CXCL8正向引物核酸

[1696] GGCAGCCTTCCTGATTTCT

[1697] SEQ ID NO:137

[1698] 人IL8/CXCL8反向引物核酸

[1699] TTCTTTAGCACTCCTTGGCA

[1700] SEQ ID NO:138

[1701] 人IL8/CXCL8探针核酸

[1702] AAACTGCACCTTCACACAGAGCTGC

[1703] SEQ ID NO:139

[1704] 人HGF正向引物核酸

[1705] TGGGACAAGAACATGGAAGA

[1706] SEQ ID NO:140

[1707] 人HGF反向引物核酸

[1708] GCATCATCATCTGGATTTCG

[1709] SEQ ID NO:141

[1710] 人HGF探针核酸

[1711] TCAGCTTACTTGCATCTGGTTCCCA

[1712] SEQ ID NO:142

[1713] 鼠HGF正向引物核酸

[1714] GGACCAGCAGACACCACA

[1715] SEQ ID NO:143

[1716] 鼠HGF反向引物核酸

[1717] TATCATCAAAGCCCTTGTCG

[1718] SEQ ID NO:144

[1719] 鼠HGF探针核酸

[1720] CCGGCACAAGTTCTTGCCAGAA

[1721] SEQ ID NO:145

[1722] 人THBS1/TSP1正向引物核酸

[1723] TTTGGAACCACACCAGAAGA

[1724] SEQ ID NO:146

[1725] 人THBS1/TSP1反向引物核酸

[1726] GTCAAGGGTGAGGAGGACAC

[1727] SEQ ID NO:147

[1728] 人THBS1/TSP1探针核酸

[1729] CCTCAGGAACAAAGGCTGCTCCA

[1730] SEQ ID NO:148

[1731] 鼠THBS1/TSP1正向引物核酸

[1732] CGATGACAACGACAAGATCC

[1733] SEQ ID NO:149

[1734] 鼠THBS1/TSP1反向引物核酸

[1735] TCTCCCACATCATCTCTGTCA

[1736] SEQ ID NO:150

[1737] 鼠THBS1/TSP1探针核酸

[1738] CCATTCCATTACAACCCAGCCCA

[1739] SEQ ID NO:151

[1740] 人ANG1正向引物核酸

[1741] AGTTAATGGACTGGGAAGGG

[1742] SEQ ID NO:152

[1743] 人ANG1反向引物核酸

[1744] GCTGTCCCAGTGTGACCTTT

[1745] SEQ ID NO:153

[1746] 人ANG1探针核酸

[1747] ACCGAGCCTATTCACAGTATGACAGA

[1748] SEQ ID NO:154

[1749] 人GM-CSF/CSF2正向引物核酸

[1750] TGCTGCTGAGATGAATGAAA

[1751] SEQ ID NO:155

[1752] 人GM-CSF/CSF2反向引物核酸

[1753] CCCTGCTTGTACAGCTCCA

[1754] SEQ ID NO:156

[1755] 人GM-CSF/CSF2探针核酸

[1756] CTCCAGGAGCCGACCTGCCT

[1757] SEQ ID NO:157

[1758] 鼠GM-CSF/CSF2正向引物核酸

[1759] AGCCAGCTACTACCAGACATACTG

[1760] SEQ ID NO:158

[1761] 鼠GM-CSF/CSF2反向引物核酸

[1762] GAAATCCGCATAGGTGGTAAC

[1763] SEQ ID NO:159

[1764] 鼠GM-CSF/CSF2探针核酸

[1765] AACTCCGGAAACGGACTGTGAAACAC

[1766] SEQ ID NO:160

[1767] 人G-CSF/CSF3正向引物核酸

[1768] GTCCCACCTTGGACACACT

[1769] SEQ ID NO:161

[1770] 人G-CSF/CSF3反向引物核酸

[1771] TCCCAGTTCTTCCATCTGCT

[1772] SEQ ID NO:162

[1773] 人G-CSF/CSF3探针核酸

[1774] CTGGACGTCGCCGACTTTGC

[1775] SEQ ID NO:163

[1776] 鼠G-CSF/CSF3正向引物核酸

[1777] GAGTGGCTGCTCTAGCCAG

[1778] SEQ ID NO:164

[1779] 鼠G-CSF/CSF3反向引物核酸

[1780] GACCTTGGTAGAGGCAGAGC

[1781] SEQ ID NO:165

[1782] 鼠G-CSF/CSF3探针核酸

[1783] TGCAGCAGACACAGTGCCTAAGCC

[1784] SEQ ID NO:166

[1785] 人FGF9正向引物核酸

[1786] TATCCAGGGAACCAGGAAAG

[1787] SEQ ID NO:167

[1788] 人FGF9反向引物核酸

[1789] CAGGCCCACTGCTATACTGA

[1790] SEQ ID NO:168

[1791] 人FGF9探针核酸

[1792] CACAGCCGATTTGGCATTCTGG

[1793] SEQ ID NO:169

[1794] 人CXCL12/SDF1正向引物核酸

[1795] ACACTCCAAACTGTGCCCTT

[1796] SEQ ID NO:170

[1797] 人CXCL12/SDF1反向引物核酸

[1798] GGGTCAATGCACACTTGTCT

[1799] SEQ ID NO:171

[1800] 人CXCL12/SDF1探针核酸

[1801] TGTAGCCCGGCTGAAGAACAACA

[1802] SEQ ID NO:172

[1803] 鼠CXCL12/SDF1正向引物核酸

[1804] CCAACGTCAAGCATCTGAAA

[1805] SEQ ID NO:173

[1806] 鼠CXCL12/SDF1反向引物核酸

[1807] GGGTCAATGCACACTTGTCT

[1808] SEQ ID NO:174

[1809] 鼠CXCL12/SDF1探针核酸

[1810] TGCCCTTCAGATTGTTGCACGG

[1811] SEQ ID NO:175

[1812] 人TGFb1正向引物核酸

[1813] CGTCTGCTGAGGCTCAAGT

[1814] SEQ ID NO:176

[1815] 人TGFb1反向引物核酸

[1816] GGAATTGTTGCTGTATTTCTGG

[1817] SEQ ID NO:177

[1818] 人TGFb1探针核酸

[1819] CAGCTCCACGTGCTGCTCCA

[1820] SEQ ID NO:178

[1821] 鼠TGFb1正向引物核酸

[1822] CCCTATATTTGGAGCCTGGA

[1823] SEQ ID NO:179

[1824] 鼠TGFb1反向引物核酸

[1825] CGGGTTGTGTTGGTTGTAGA

[1826] SEQ ID NO:180

[1827] 鼠TGFb1探针核酸

[1828] CACAGTACAGCAAGGTCCTTGCCC

[1829] SEQ ID NO:181

[1830] 人TNFa正向引物核酸

[1831] TCAGATCATCTTCTCGAACCC

[1832] SEQ ID NO:182

[1833] 人TNFa反向引物核酸

[1834] CAGCTTGAGGGTTTGCTACA

[1835] SEQ ID NO:183

[1836] 人TNFa探针核酸

[1837] CGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATG

[1838] SEQ ID NO:184

[1839] 鼠TNFa正向引物核酸

[1840] AGTTCTATGGCCCAGACCCT

[1841] SEQ ID NO:185

[1842] 鼠TNFa反向引物核酸

[1843] TCCACTTGGTGGTTTGCTAC

[1844] SEQ ID NO:186

[1845] 鼠TNFa探针核酸

[1846] TCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCA

[1847] SEQ ID NO:187

[1848] 人BMP9正向引物核酸

[1849] CAACATTGTGCGGAGCTT

[1850] SEQ ID NO:188

[1851] 人BMP9反向引物核酸

[1852] GAGCAAGATGTGCTTCTGGA

[1853] SEQ ID NO:189

[1854] 人BMP9探针核酸

[1855] CAGCATGGAAGATGCCATCTCCA

[1856] SEQ ID NO:190

[1857] 人BMP10正向引物核酸

[1858] CCTTGGTCCACCTCAAGAAT

[1859] SEQ ID NO:191

[1860] 人BMP10反向引物核酸

[1861] GGAGATGGGCTCTAGCTTTG

[1862] SEQ ID NO:192

[1863] 人BMP10探针核酸

[1864] CCAAAGCCTGCTGTGTGCCC

[1865] SEQ ID NO:193

[1866] 人Sema3a正向引物核酸

[1867] GAGGTTCTGCTGGAAGAAATG

[1868] SEQ ID NO:194

[1869] 人Sema3a反向引物核酸

[1870] CTGCTTAGTGGAAAGCTCCAT

[1871] SEQ ID NO:195

[1872] 人Sema3a探针核酸

[1873] CGGGAACCGACTGCTATTTCAGC

[1874] SEQ ID NO:196
[1875] 鼠Sema3a正向引物核酸
[1876] TCCTCATGCTCACGCTATTT
[1877] SEQ ID NO:197
[1878] 鼠Sema3a反向引物核酸
[1879] AGTCAGTGGGTCTCCATTCC
[1880] SEQ ID NO:198
[1881] 鼠Sema3a探针核酸
[1882] CGTCTTGTGCGCCTCTTTGCA
[1883] SEQ ID NO:199
[1884] 人Sema3b正向引物核酸
[1885] ACCTGGACAACATCAGCAAG
[1886] SEQ ID NO:200
[1887] 人Sema3b反向引物核酸
[1888] GCCCAGTTGCACTCCTCT
[1889] SEQ ID NO:201
[1890] 人Sema3b探针核酸
[1891] CCGGCCAGGCCAGCTTCTT
[1892] SEQ ID NO:202
[1893] 鼠Sema3b正向引物核酸
[1894] AGCTGCCGATGGACACTAC
[1895] SEQ ID NO:203
[1896] 鼠Sema3b反向引物核酸
[1897] GGGACTGAGATCACTTTCAGC
[1898] SEQ ID NO:204
[1899] 鼠Sema3b探针核酸
[1900] TGTGCCCACATCTGTACCAATGAAGA
[1901] SEQ ID NO:205
[1902] 人Sema3c正向引物核酸
[1903] CAGGGCAGAATTCCATATCC
[1904] SEQ ID NO:206
[1905] 人Sema3c反向引物核酸
[1906] CGCATATTGGGTGTAAATGC
[1907] SEQ ID NO:207
[1908] 人Sema3c探针核酸
[1909] CGCCCTGGAACTTGTCCAGGA
[1910] SEQ ID NO:208
[1911] 鼠Sema3c正向引物核酸
[1912] ATGTGAGACATGGAAACCCA

[1913] SEQ ID NO:209

[1914] 鼠Sema3c反向引物核酸

[1915] TTCAGCTGCATTTCTGTATGC

[1916] SEQ ID NO:210

[1917] 鼠Sema3c探针核酸

[1918] TTGAACCCTCGGCATTGTGTCA

[1919] SEQ ID NO:211

[1920] 人Sema3e正向引物核酸

[1921] GCTCACGCAATTTACACCAG

[1922] SEQ ID NO:212

[1923] 人Sema3e反向引物核酸

[1924] TTCTCTGCCCTCCTACATCA

[1925] SEQ ID NO:213

[1926] 人Sema3e探针核酸

[1927] TTCACACAGAGTCGCCCGACC

[1928] SEQ ID NO:214

[1929] 鼠Sema3e正向引物核酸

[1930] CCACTGGTCACTATATGAAGGAA

[1931] SEQ ID NO:215

[1932] 鼠Sema3e反向引物核酸

[1933] CTTGCCTCCGTTTACTTTGC

[1934] SEQ ID NO:216

[1935] 鼠Sema3e探针核酸

[1936] CAAGGCCTGGTTCCTGTGCCA

[1937] SEQ ID NO:217

[1938] 人Sema3f正向引物核酸

[1939] GGAACCCTGTCATTTACGCT

[1940] SEQ ID NO:218

[1941] 人Sema3f反向引物核酸

[1942] GTAGACACACACGGCAGAGC

[1943] SEQ ID NO:219

[1944] 人Sema3f探针核酸

[1945] CCTCTGGCTCCGTGTTCCGA

[1946] SEQ ID NO:220

[1947] 鼠Sema3f正向引物核酸

[1948] CGTCAGGAACCCAGTCATTT

[1949] SEQ ID NO:221

[1950] 鼠Sema3f反向引物核酸

[1951] AGACACACACTGCAGACCCT

[1952] SEQ ID NO:222

[1953] 鼠Sema3f探针核酸

[1954] CTTTACCTCTTCAGGCTCTGTGTTCCG

[1955] SEQ ID NO:223

[1956] 人LGALS1/半乳凝素1正向引物核酸

[1957] CTCAAACCTGGAGAGTGCCT

[1958] SEQ ID NO:224

[1959] 人LGALS1/半乳凝素1反向引物核酸

[1960] GGTTCAGCACGAAGCTCTTA

[1961] SEQ ID NO:225

[1962] 人LGALS1/半乳凝素1探针核酸

[1963] CGTCAGGAGCCACCTCGCCT

[1964] SEQ ID NO:226

[1965] 鼠LGALS1/半乳凝素1正向引物核酸

[1966] AATCATGGCCTGTGGTCTG

[1967] SEQ ID NO:227

[1968] 鼠LGALS1/半乳凝素1反向引物核酸

[1969] CCCGAACTTTGAGACATTCC

[1970] SEQ ID NO:228

[1971] 鼠LGALS1/半乳凝素1探针核酸

[1972] TCGCCAGCAACCTGAATCTCA

[1973] SEQ ID NO:229

[1974] 人LGALS7B/半乳凝素7正向引物核酸

[1975] CCTTCGAGGTGCTCATCATC

[1976] SEQ ID NO:230

[1977] 人LGALS7B/半乳凝素7反向引物核酸

[1978] GGCGGAAGTGGTGGTACT

[1979] SEQ ID NO:231

[1980] 人LGALS7B/半乳凝素7探针核酸

[1981] ACCACGGCCTTGAAGCCGTC

[1982] SEQ ID NO:232

[1983] 鼠LGALS7B/半乳凝素7正向引物核酸

[1984] GAGAATTCGAGGCATGGTC

[1985] SEQ ID NO:233

[1986] 鼠LGALS7B/半乳凝素7反向引物核酸

[1987] ATCTGCTCCTTGCTCCTCAC

[1988] SEQ ID NO:234

[1989] 鼠LGALS7B/半乳凝素7探针核酸

[1990] CATGGAACCTGCCAGCCTGG

[1991] SEQ ID NO:235

[1992] 人TMEM100正向引物核酸

[1993] TGGTAATGGATTGCCTCTCTC

[1994] SEQ ID NO:236

[1995] 人TMEM100反向引物核酸

[1996] CAGTGCTTCTAAGCTGGGTTT

[1997] SEQ ID NO:237

[1998] 人TMEM100探针核酸

[1999] CGAGCTTTCACCCTGGTGAGACTG

[2000] SEQ ID NO:238

[2001] 鼠TMEM100正向引物核酸

[2002] AGTCAAGTGGCCTCTCTGGT

[2003] SEQ ID NO:239

[2004] 鼠TMEM100反向引物核酸

[2005] CGCTTCACAGGCTAGATTTG

[2006] SEQ ID NO:240

[2007] 鼠TMEM100探针核酸

[2008] TGAGCTTGCATCCTGACCAGGC

[2009] SEQ ID NO:241

[2010] 人Alk1正向引物核酸

[2011] AGGTGGTGTGTGTGGATCAG

[2012] SEQ ID NO:242

[2013] 人Alk1反向引物核酸

[2014] CCGCATCATCTGAGCTAGG

[2015] SEQ ID NO:243

[2016] 人Alk1探针核酸

[2017] CTGGCTGCAGACCCGGTCCT

[2018] SEQ ID NO:244

[2019] 鼠Alk1正向引物核酸

[2020] CTTTGGCCTAGTGCTATGGG

[2021] SEQ ID NO:245

[2022] 鼠Alk1反向引物核酸

[2023] GAAAGGTGGCCTGTAATCCT

[2024] SEQ ID NO:246

[2025] 鼠Alk1探针核酸

[2026] CGGCGGACCATCATCAATGG

[2027] SEQ ID NO:247

[2028] 人ITGa5正向引物核酸

[2029] GCCTCAATGCTTCTGGAAA

[2030] SEQ ID NO:248

[2031] 人ITGa5反向引物核酸

[2032] CAGTCCAGCTGAAGTTCCAC

[2033] SEQ ID NO:249

[2034] 人ITGa5探针核酸

[2035] CGTTGCTGACTCCATTGGTTTCACA

[2036] SEQ ID NO:250

[2037] 鼠ITGa5正向引物核酸

[2038] ACCGTCCTTAATGGCTCAGA

[2039] SEQ ID NO:251

[2040] 鼠ITGa5反向引物核酸

[2041] CCACAGCATAGCCGAAGTAG

[2042] SEQ ID NO:252

[2043] 鼠ITGa5探针核酸

[2044] CAACGTCTCAGGAGAACAGATGGCC

[2045] SEQ ID NO:253

[2046] 人CXCR4正向引物核酸

[2047] CTTCCTGCCCACCATCTACT

[2048] SEQ ID NO:254

[2049] 人CXCR4反向引物核酸

[2050] CATGACCAGGATGACCAATC

[2051] SEQ ID NO:255

[2052] 人CXCR4探针核酸

[2053] CATCTTCTTAACTGGCATTGTGGGCA

[2054] SEQ ID NO:256

[2055] 人Egf17正向引物核酸

[2056] GTGTACCAGCCCTTCCTCAC

[2057] SEQ ID NO:257

[2058] 人Egf17反向引物核酸

[2059] CGGTCCTATAGATGGTTCGG

[2060] SEQ ID NO:258

[2061] 人Egf17探针核酸

[2062] ACCGGGCCTGCAGCACCTA

[2063] SEQ ID NO:259

[2064] 鼠Egf17正向引物核酸

[2065] GGCAGCAGATGGTACTACTGAG

[2066] SEQ ID NO:260

[2067] 鼠Egf17反向引物核酸

[2068] GATGGAACCTCCGGAAATC

[2069] SEQ ID NO:261

[2070] 鼠Egf17探针核酸

[2071] CCCACAGTACACACTCTACGGCTGG

[2072] SEQ ID NO:262

[2073] 人NG3/Egf18正向引物核酸

[2074] AAGCCCTACCTGACCTTGTG

[2075] SEQ ID NO:263

[2076] 人NG3/Egf18反向引物核酸

[2077] ATAACGCGGTACATGGTCCT

[2078] SEQ ID NO:264

[2079] 人NG3/Egf18探针核酸

[2080] AGTGCTGCAGATGCGCCTCC

[2081] SEQ ID NO:265

[2082] 鼠NG3/Egf18正向引物核酸

[2083] CTGTCAGGGCTGGAAGAAG

[2084] SEQ ID NO:266

[2085] 鼠NG3/Egf18反向引物核酸

[2086] CACCTCCATTAAGACAAGGCT

[2087] SEQ ID NO:267

[2088] 鼠NG3/Egf18探针核酸

[2089] TCACCTGTGATGCCATCTGCTCC

[2090] SEQ ID NO:268

[2091] 人HSPG2/串珠蛋白聚糖正向引物核酸

[2092] CGGCCATGAGTCCTTCTACT

[2093] SEQ ID NO:269

[2094] 人HSPG2/串珠蛋白聚糖反向引物核酸

[2095] GGAGAGGGTGTATCGCAACT

[2096] SEQ ID NO:270

[2097] 人HSPG2/串珠蛋白聚糖探针核酸

[2098] CCGTAGGCCGCCACCTTGTC

[2099] SEQ ID NO:271

[2100] 人纤连蛋白正向引物核酸

[2101] GGTTCGGGAAGAGGTTGTTA

[2102] SEQ ID NO:272

[2103] 人纤连蛋白反向引物核酸

[2104] TCATCCGTAGGTTGGTTCAA

[2105] SEQ ID NO:273

[2106] 人纤连蛋白探针核酸

[2107] CCGTGGGCAACTCTGTCAACG

[2108] SEQ ID NO:274

[2109] 鼠纤连蛋白正向引物核酸

[2110] AGAACCAGAGGAGGCACAAG

[2111] SEQ ID NO:275

[2112] 鼠纤连蛋白反向引物核酸

[2113] CATCTGTAGGCTGGTTCAGG

[2114] SEQ ID NO:276

[2115] 鼠纤连蛋白探针核酸

[2116] CCTTCGCTGACAGCGTTGCC

[2117] SEQ ID NO:277

[2118] 鼠LyPD6正向引物核酸

[2119] CTCAGTCCCGAGACTTCACA

[2120] SEQ ID NO:278

[2121] 鼠LyPD6反向引物核酸

[2122] AAACACTTAAACCCACCAGGA

[2123] SEQ ID NO:279

[2124] 鼠LyPD6探针核酸

[2125] CCTCCACCCTTCAACCACTCCG

[2126] SEQ ID NO:280

[2127] 鼠Spred-1正向引物核酸

[2128] CGAGGCATTCGAAGAGCTA

[2129] SEQ ID NO:281

[2130] 鼠Spred-1反向引物核酸

[2131] TCCTCCTTCAGCCTCAGTTT

[2132] SEQ ID NO:282

[2133] 鼠Spred-1探针核酸

[2134] TCTCTAGGGTGCCCAGCGTCAA

[2135] SEQ ID NO:283

[2136] 鼠MFAP5正向引物核酸

[2137] CATCGGCCAGTCAGACAGT

[2138] SEQ ID NO:284

[2139] 鼠MFAP5反向引物核酸

[2140] AGTCGGGAACAGATCTCATTATT

[2141] SEQ ID NO:285

[2142] 鼠MFAP5探针核酸

[2143] CTGCTTCACCAGTTTACGGCGC

[2144] SEQ ID NO:286

[2145] 鼠MFAP5正向引物核酸

[2146] GACACACTCAGCAGCCAGAG

[2147] SEQ ID NO:287

[2148] 鼠MFAP5反向引物核酸

[2149] CCAAGAACAGCATATTGTCTACAG

[2150] SEQ ID NO:288

[2151] 鼠MFAP5探针核酸

[2152] CCGGCAGACAGATCGCAGCT

[2153] SEQ ID NO:289

[2154] 鼠纤蛋白2正向引物核酸

[2155] AGAATGGTGCCCAGAGTGA

[2156] SEQ ID NO:290

[2157] 鼠纤蛋白2反向引物核酸

[2158] TTCTCTTTCAAGTAGGAGATGCAG

[2159] SEQ ID NO:291

[2160] 鼠纤蛋白2探针核酸

[2161] CATTGCCTCTGGGCTATCCTACAGATG

[2162] SEQ ID NO:292

[2163] 鼠纤蛋白4/Efemp2正向引物核酸

[2164] CACCTGCCCTGATGGTTAC

[2165] SEQ ID NO:293

[2166] 鼠纤蛋白4/Efemp2反向引物核酸

[2167] CAATAGCGGTAACGACACTCA

[2168] SEQ ID NO:294

[2169] 鼠纤蛋白4/Efemp2探针核酸

[2170] TGTCCACACATTCGGGTCCAATTT

[2171] SEQ ID NO:295

[2172] 鼠胶原IV(a1)正向引物核酸

[2173] CGGCAGAGATGGTCTTGAA

[2174] SEQ ID NO:296

[2175] 鼠胶原IV(a1)反向引物核酸

[2176] TCTCTCCAGGCTCTCCCTTA

[2177] SEQ ID NO:297

[2178] 鼠胶原IV(a1)探针核酸

[2179] CCTTGTGGACCCGGCAATCC

[2180] SEQ ID NO:298

[2181] 鼠胶原IV(a2)正向引物核酸

[2182] TTCATTCCTCATGCACACTG

[2183] SEQ ID NO:299

[2184] 鼠胶原IV(a2)反向引物核酸

[2185] GCACGGAAGTCCTCTAGACA

[2186] SEQ ID NO:300

[2187] 鼠胶原IV(a2)探针核酸

[2188] ACTGGCCACCGCCTTCATCC

[2189] SEQ ID NO:301

[2190] 鼠胶原IV(a3)正向引物核酸

[2191] TTACCCTGCTGCTACTCCTG

[2192] SEQ ID NO:302

[2193] 鼠胶原IV(a3)反向引物核酸

[2194] GCATTGTCCTTTGCCTTTG

[2195] SEQ ID NO:303

[2196] 鼠胶原IV(a3)探针核酸

[2197] CACAGCCCTTGCTAGCCACAGG

[2198] SEQ ID NO:304

[2199] 鼠Hhex正向引物核酸

[2200] GGCCAAGATGTTACAGCTCA

[2201] SEQ ID NO:305

[2202] 鼠Hhex反向引物核酸

[2203] TTGCTTTGAGGATTCTCCTG

[2204] SEQ ID NO:306

[2205] 鼠Hhex探针核酸

[2206] CCTGGTTTCAGAATCGCCGAGC

[2207] SEQ ID NO:307

[2208] 鼠robo4正向引物核酸

[2209] CCTTTCTCTTCGTGGAGCTT

[2210] SEQ ID NO:308

[2211] 鼠robo4反向引物核酸

[2212] GTCAGAGGAGGGAGCTTGG

[2213] SEQ ID NO:309

[2214] 鼠robo4探针核酸

[2215] TCCACACACTGGCTCTGTGGGTC

[2216] SEQ ID NO:310

[2217] 鼠PDGFb正向引物核酸

[2218] CATCTCGAGGGAGGAGGAG

[2219] SEQ ID NO:311

[2220] 鼠PDGFb反向引物核酸

[2221] CACTCGGCGATTACAGCA

[2222] SEQ ID NO:312

[2223] 鼠PDGFb探针核酸

[2224] TGCTGCTGCCAGGGACCCTA

[2225] SEQ ID NO:313

[2226] 鼠PDGFRb正向引物核酸

[2227] CTTATGATAACTATGTCCCATCTGC

[2228] SEQ ID NO:314

[2229] 鼠PDGFRb反向引物核酸

[2230] CTGGTGAGTCGTTGATTAAGGT

[2231] SEQ ID NO:315

[2232] 鼠PDGFRb探针核酸

[2233] CCCTGAAAGGACCTATCGCGCC

[2234] SEQ ID NO:316

[2235] 鼠RGS5正向引物核酸

[2236] GAGGAGGTCCTGCAGTGG

[2237] SEQ ID NO:317

[2238] 鼠RGS5反向引物核酸

[2239] TGAAGCTGGCAAATCCATAG

[2240] SEQ ID NO:318

[2241] 鼠RGS5探针核酸

[2242] CGCCAGTCCCTGGACAAGCTT

[2243] SEQ ID NO:319

[2244] 鼠CXCL1正向引物核酸

[2245] CCGAAGTCATAGCCACACTC

[2246] SEQ ID NO:320

[2247] 鼠CXCL1反向引物核酸

[2248] TTTCTGAACCAAGGGAGCTT

[2249] SEQ ID NO:321

[2250] 鼠CXCL1探针核酸

[2251] AAGGCAAGCCTCGCGACCAT

[2252] SEQ ID NO:322

[2253] 鼠CXCL2正向引物核酸

[2254] AAAGGCAAGGCTAACTGACC

[2255] SEQ ID NO:323

[2256] 鼠CXCL2反向引物核酸

[2257] CTTTGGTTCTTCCGTTGAGG

[2258] SEQ ID NO:324

[2259] 鼠CXCL2探针核酸

[2260] CAGCAGCCCAGGCTCCTCCT

[2261] SEQ ID NO:325

[2262] 鼠PECAM/CD31正向引物核酸

[2263] TCC CCG AAG CAG CAC TCT T

[2264] SEQ ID NO:326

[2265] 鼠PECAM/CD31反向引物核酸

[2266] ACC GCA ATG AGC CCT TTC T

[2267] SEQ ID NO:327

[2268] 鼠PECAM/CD31探针核酸

[2269] CAG TCA GAG TCT TCC TTG CCC CAT GG

[2270] SEQ ID NO:328

[2271] 鼠VCAM1正向引物核酸

[2272] AACCCAAACAGAGGCAGAGT

[2273] SEQ ID NO:329

[2274] 鼠VCAM1反向引物核酸

[2275] CAGATGGTGGTTTCCTTGG

[2276] SEQ ID NO:330

[2277] 鼠VCAM1探针核酸

[2278] CAGCCTCTTTATGTCAACGTTGCCC

[2279] SEQ ID NO:331

[2280] 人HMBS正向引物核酸

[2281] CTTGATGACTGCCTTGCCTC

[2282] SEQ ID NO:332

[2283] 人HMBS反向引物核酸

[2284] GGTTACATTCAAAGGCTGTTGCT

[2285] SEQ ID NO:333

[2286] 人HMBS探针核酸

[2287] TCTTTAGAGAAGTCC

[2288] SEQ ID NO:334

[2289] 人SDHA正向引物核酸

[2290] GGGAGCGTGGCACTTACCT

[2291] SEQ ID NO:335

[2292] 人SDHA反向引物核酸

[2293] TGCCCAGTTTTATCATCTCACAA

[2294] SEQ ID NO:336

[2295] 人SDHA探针核酸

[2296] TGTCCCTTGCTTCATT

[2297] SEQ ID NO:337

[2298] 人UBC正向引物核酸

[2299] TGCACTTGGTCCTGCGCTT

[2300] SEQ ID NO:338

[2301] 人UBC反向引物核酸

[2302] GGGAATGCAACAACTTTATTGAAA

[2303] SEQ ID NO:339

[2304] 人UBC探针核酸

[2305] TGTCTAAGTTTCCCCTTTTA

[2306] SEQ ID NO:340

[2307] 人VEGFD正向引物核酸

[2308] ATTGACATGCTATGGGATAGCAACA

[2309] SEQ ID NO:341

[2310] 人VEGFD反向引物核酸

[2311] CTGGAGATGAGAGTGGTCTTCT

[2312] SEQ ID NO:342

[2313] 人VEGFD探针核酸

[2314] TGTGTTTTGCAGGAGGAAAATCCACTTGCTGGA

[2315] SEQ ID NO:343

[2316] 人VEGFR1正向引物核酸

[2317] CTGGCAAGCGGTCTTACC

[2318] SEQ ID NO:344

[2319] 人VEGFR1反向引物核酸

[2320] GCAGGTAACCCATCTTTTAACCATAC

[2321] SEQ ID NO:345

[2322] 人VEGFR1探针核酸

[2323] AAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAA

[2324] SEQ ID NO:346

[2325] 人VEGFR2正向引物核酸

[2326] AGG GAG TCT GTG GCA TCT G

[2327] SEQ ID NO:347

[2328] 人VEGFR2反向引物核酸

[2329] GGA GTG ATA TCC GGA CTG GTA

[2330] SEQ ID NO:348

[2331] 人VEGFR2探针核酸

[2332] AGG CTC AAA CCA GAC AAG CGG C

[2333] SEQ ID NO:349

[2334] 人NRP2正向引物核酸

[2335] AGGACTGGATGGTGTACCG

[2336] SEQ ID NO:350

[2337] 人NRP2反向引物核酸

[2338] TTCAGAACCACCTCAGTTGC

[2339] SEQ ID NO:351

[2340] 人NRP2探针核酸

[2341] CCACAAGGTATTTCAAGCCAACAACG

[2342] SEQ ID NO:352

[2343] 人Prox1正向引物核酸

[2344] TCAGATCACATTACGGGAGTTT

[2345] SEQ ID NO:353

[2346] 人Prox1反向引物核酸

[2347] CAGCTTGCAGATGACCTTGT

[2348] SEQ ID NO:354

[2349] 人Prox1探针核酸

[2350] TCAATGCCATTATCGCAGGCAAA

[2351] SEQ ID NO:355

[2352] 人VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)正向引物核酸

[2353] ACA ATG TCC AAA CCC ACT CAT G

[2354] SEQ ID NO:356

[2355] 人VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)反向引物核酸

[2356] GAT GTG ACA ACA GCG AGG TGT AA

[2357] SEQ ID NO:357

[2358] 人VE-钙粘蛋白(CD144,CDH5)探针核酸

[2359] TGC ATG ACG GAG CCG AGC CAT

[2360] SEQ ID NO:358

[2361] 人CD31/Pecam正向引物核酸

[2362] AGAAGCAAAATACTGACAGTCAGAG

[2363] SEQ ID NO:359

[2364] 人CD31/Pecam反向引物核酸

[2365] GAG CAA TGA TCA CTC CGA TG

[2366] SEQ ID NO:360

[2367] 人CD31/Pecam探针核酸

[2368] CTGCAATAAGTCCTTTCTTCCATGG

[2369] SEQ ID NO:361

[2370] 人Col4a1正向引物核酸

[2371] CTGGAGGACAGGGACCAC

[2372] SEQ ID NO:362

[2373] 人Col4a1反向引物核酸

[2374] GGGAAACCCTTCTCTCCTTT

[2375] SEQ ID NO:363

[2376] 人Col4a1探针核酸

[2377] CCAGGAGGGCCTGACAACCC

[2378] SEQ ID NO:364

[2379] 人Col4a2正向引物核酸

[2380] GCTACCCTGAGAAAGGTGGA

[2381] SEQ ID NO:365

[2382] 人Col4a2反向引物核酸

[2383] GGGAATCCTTGTAATCCTGGT

[2384] SEQ ID NO:366

[2385] 人Col4a2探针核酸

[2386] CACTGGCCCAGGCTGACCAC

[2387] SEQ ID NO:367

[2388] 人Col4a3正向引物核酸

[2389] AGGAATCCCAGGAGTTGATG

[2390] SEQ ID NO:368

[2391] 人Col4a3反向引物核酸

[2392] CCTGGGATATAAGGGCACTG

[2393] SEQ ID NO:369

[2394] 人Col4a3探针核酸

[2395] CCCAAAGGAGAACCAGGCCTCC

[2396] SEQ ID NO:370

[2397] 人Hhex正向引物核酸

[2398] CTCAGCGAGAGACAGGTCAA

[2399] SEQ ID NO:371

[2400] 人Hhex反向引物核酸

[2401] TTTATTGCTTTGAGGGTTCTCC

[2402] SEQ ID NO:372

[2403] 人Hhex探针核酸

[2404] TCTCCTCCATTTAGCGCGTCGA

[2405] SEQ ID NO:373

[2406] 人DLL4正向引物核酸

[2407] AGGCCTGTTTTGTGACCAAGA

[2408] SEQ ID NO:374

[2409] 人DLL4反向引物核酸

[2410] GAGCACGTTGCCCCATTCT

[2411] SEQ ID NO:375

[2412] 人DLL4探针核酸

[2413] ACTGCACCCACCACT

[2414] SEQ ID NO:376

[2415] 人PDGFRb正向引物核酸

[2416] CGGAAACGGCTCTACATCTT

[2417] SEQ ID NO:377

[2418] 人PDGFRb反向引物核酸

[2419] AGTTCCTCGGCATCATTAGG

[2420] SEQ ID NO:378

[2421] 人PDGFRb探针核酸

[2422] CCAGATCCCACCGTGGGCTT

[2423] SEQ ID NO:379

[2424] 人RGS5正向引物核酸

[2425] ACCAGCCAAGACCCAGAAA

[2426] SEQ ID NO:380

[2427] 人RGS5反向引物核酸

[2428] GCAAGTCCATAGTTGTTCTGC

[2429] SEQ ID NO:381

[2430] 人RGS5探针核酸

[2431] CACTGCAGGGCCTCGTCCAG

[2432] SEQ ID NO:382

[2433] 人CCL2/MCP1正向引物核酸

[2434] GAAGATCTCAGTGCAGAGGCT

[2435] SEQ ID NO:383

[2436] 人CCL2/MCP1反向引物核酸

[2437] TGAAGATCACAGCTTCTTTGG

[2438] SEQ ID NO:384

[2439] 人CCL2/MCP1探针核酸

[2440] CGCGAGCTATAGAAGAATCACCAGCA

[2441] SEQ ID NO:385

[2442] 人CCL5正向引物核酸

[2443] TACACCAGTGGCAAGTGCTC

[2444] SEQ ID NO:386

[2445] 人CCL5反向引物核酸

[2446] CACACTTGGCGGTTCTTTC

[2447] SEQ ID NO:387

[2448] 人CCL5探针核酸

[2449] CCCAGCAGTCGTCTTTGTCACCC

[2450] SEQ ID NO:388

[2451] 人CXCL5/ENA-78正向引物核酸

[2452] GACGGTGGAAACAAGGAAA

[2453] SEQ ID NO:389

[2454] 人CXCL5/ENA-78反向引物核酸

[2455] TCTCTGCTGAAGACTGGGAA

[2456] SEQ ID NO:390

[2457] 人CXCL5/ENA-78探针核酸

[2458] TCCATGCGTGCTCATTTCTCTTAATCA

[2459] SEQ ID NO:391
[2460] 人FGF8正向引物核酸
[2461] GGCCAACAAGCGCATCA
[2462] SEQ ID NO:392
[2463] 人FGF8反向引物核酸
[2464] AAGGTGTCCGTCTCCACGAT
[2465] SEQ ID NO:393
[2466] 人FGF8探针核酸
[2467] CCTTCGCAAAGCT
[2468] SEQ ID NO:394
[2469] 人FGF8正向引物核酸
[2470] GCTGGTCCTCTGCCTCCAA
[2471] SEQ ID NO:395
[2472] 人FGF8反向引物核酸
[2473] TCCCTCACATGCTGTGTAAAATTAG
[2474] SEQ ID NO:396
[2475] 人FGF8探针核酸
[2476] CCCAGGTAACTGTTCAGT
[2477] SEQ ID NO:397
[2478] 人CXCL12/SDF1正向引物核酸
[2479] TCTCAACACTCCAAACTGTGC
[2480] SEQ ID NO:398
[2481] 人CXCL12/SDF1探针核酸
[2482] CCTTCAGATTGTAGCCCGGCTGA
[2483] SEQ ID NO:399
[2484] 人TGFb1正向引物核酸
[2485] TTTGATGTCACCGGAGTTGT
[2486] SEQ ID NO:400
[2487] 人TGFb1反向引物核酸
[2488] GCGAAAGCCCTCAATTTC
[2489] SEQ ID NO:401
[2490] 人TGFb1探针核酸
[2491] TCCACGGCTCAACCACTGCC
[2492] SEQ ID NO:402
[2493] 人BMP9正向引物核酸
[2494] GGAGTAGAGGGAAGGAGCAG
[2495] SEQ ID NO:403
[2496] 人BMP9反向引物核酸
[2497] CTGGGTTGTGGGAAATAACA

[2498] SEQ ID NO:404

[2499] 人BMP9探针核酸

[2500] CCGCGTGTCACACCCATCATT

[2501] SEQ ID NO:405

[2502] 人Sema3c正向引物核酸

[2503] GCCATTCCTGTTCCAGATTC

[2504] SEQ ID NO:406

[2505] 人Sema3c反向引物核酸

[2506] TCAGTGGGTTTCCATGTCTC

[2507] SEQ ID NO:407

[2508] 人Sema3c探针核酸

[2509] TCGGCTCCTCCGTTTCCCAG

[2510] SEQ ID NO:408

[2511] 人cMet正向引物核酸

[2512] CACCATAGCTAATCTTGGGACAT

[2513] SEQ ID NO:409

[2514] 人cMet反向引物核酸

[2515] TGATGGTCCTGATCGAGAAA

[2516] SEQ ID NO:410

[2517] 人cMet探针核酸

[2518] CCACAACCTGCATGAAGCGACC

[2519] SEQ ID NO:411

[2520] 人JAG1正向引物核酸

[2521] CGGGAACATACTGCCATGAA

[2522] SEQ ID NO:412

[2523] 人JAG1反向引物核酸

[2524] GCAAGTGCCACCGTTTCTACA

[2525] SEQ ID NO:413

[2526] 人JAG1探针核酸

[2527] ATGACTGTGAGAGCAAC

[2528] SEQ ID NO:414

[2529] 人刻缺蛋白1正向引物核酸

[2530] CACCTGCCTGGACCAGAT

[2531] SEQ ID NO:415

[2532] 人刻缺蛋白1反向引物核酸

[2533] GTCTGTGTTGACCTCGCAGT

[2534] SEQ ID NO:416

[2535] 人刻缺蛋白1探针核酸

[2536] TCTGCATGCCCGGCTACGAG

[2537] SEQ ID NO:417

[2538] 人EphB4正向引物核酸

[2539] TCTGAAGTGGGTGACATTCC

[2540] SEQ ID NO:418

[2541] 人EphB4反向引物核酸

[2542] CTGTGCTGTTCCTCATCCAG

[2543] SEQ ID NO:419

[2544] 人EphB4探针核酸

[2545] CTCCCACTGCCCGTCCACCT

[2546] SEQ ID NO:420

[2547] 人EFNB2正向引物核酸

[2548] ATCCAGGTTCTAGCACAGACG

[2549] SEQ ID NO:421

[2550] 人EFNB2反向引物核酸

[2551] TGAAGCAATCCCTGCAAATA

[2552] SEQ ID NO:422

[2553] 人EFNB2探针核酸

[2554] TCCTCGGTTCCGAAGTGGCC

[2555] SEQ ID NO:423

[2556] 人FN1_EIIIA正向引物核酸

[2557] GAATCCAAGCGGAGAGAGTC

[2558] SEQ ID NO:424

[2559] 人FN1_EIIIA反向引物核酸

[2560] ACATCAGTGAATGCCAGTCC

[2561] SEQ ID NO:425

[2562] 人FN1_EIIIA探针核酸

[2563] TGCAGTAACCAACATTGATCGCCC

[2564] SEQ ID NO:426

[2565] 人EFEMP2正向引物核酸

[2566] GATCAGCTTCTCCTCAGGATTC

[2567] SEQ ID NO:427

[2568] 人EFEMP2反向引物核酸

[2569] TGTCTGGGTCCCACTCATAG

[2570] SEQ ID NO:428

[2571] 人EFEMP2探针核酸

[2572] CCCGACAGCTACACGGAATGCA

[2573] SEQ ID NO:429

[2574] 人FBLN2正向引物核酸

[2575] GAGCCAAGGAGGGTGAGAC

[2576] SEQ ID NO:430

[2577] 人FBLN2反向引物核酸

[2578] CCACAGCAGTCACAGCATT

[2579] SEQ ID NO:431

[2580] 人FBLN2探针核酸

[2581] ACGACAGCTGCGGCATCTCC

[2582] SEQ ID NO:432

[2583] 人MFAP5正向引物核酸

[2584] AGGAGATCTGCTCTCGTCTTG

[2585] SEQ ID NO:433

[2586] 人MFAP5反向引物核酸

[2587] AGCCATCTGACGGCAAAG

[2588] SEQ ID NO:434

[2589] 人MFAP5探针核酸

[2590] CTCATCTTTCATAGCTTCGTGTTCCTT

[2591] SEQ ID NO:435

[2592] 人LyPD6正向引物核酸

[2593] AGAGACTCCGAGCATGAAGG

[2594] SEQ ID NO:436

[2595] 人LyPD6反向引物核酸

[2596] GGGCAGTGGCAAGTTACAG

[2597] SEQ ID NO:437

[2598] 人LyPD6探针核酸

[2599] CCACAAGGTCTGCACTTCTTGTTGTG

[2600] SEQ ID NO:438

[2601] 人Map4k4正向引物核酸

[2602] TTCTCCATCTAGCGGAACAACA

[2603] SEQ ID NO:439

[2604] 人Map4k4反向引物核酸

[2605] GGTCTCATCCCATCACAGGAA

[2606] SEQ ID NO:440

[2607] 人Map4k4探针核酸

[2608] TGACATCTGTGGTGGGAT

[2609] SEQ ID NO:441

[2610] 人FRAS1正向引物核酸

[2611] TACTTGGAGAGCACTGGCAT

[2612] SEQ ID NO:442

[2613] 人FRAS1反向引物核酸

[2614] CTGTGCAGTTATGTGGGCTT

[2615] SEQ ID NO:443

[2616] 人FRAS1探针核酸

[2617] TGTGAAGCTTGCCACCAGTCCTG

[2618] SEQ ID NO:444

[2619] 鼠ACTB正向引物核酸

[2620] GCAAGCAGGAGTACGATGAG

[2621] SEQ ID NO:445

[2622] 鼠ACTB反向引物核酸

[2623] TAACAGTCCGCCTAGAAGCA

[2624] SEQ ID NO:446

[2625] 鼠ACTB探针核酸

[2626] CCTCCATCGTGCACCGCAAG

[2627] SEQ ID NO:447

[2628] 鼠HMBS正向引物核酸

[2629] CTCCCACTCAGAACCTCCTT

[2630] SEQ ID NO:448

[2631] 鼠HMBS反向引物核酸

[2632] AGCAGCAACAGGACACTGAG

[2633] SEQ ID NO:449

[2634] 鼠HMBS探针核酸

[2635] CCCAAAGCCCAGCCTGGC

[2636] SEQ ID NO:450

[2637] 鼠SDHA正向引物核酸

[2638] CTACAAGGGACAGGTGCTGA

[2639] SEQ ID NO:451

[2640] 鼠SDHA反向引物核酸

[2641] GAGAGAATTTGCTCCAAGCC

[2642] SEQ ID NO:452

[2643] 鼠SDHA探针核酸

[2644] CCTGCGCCTCAGTGCATGGT

[2645] SEQ ID NO:453

[2646] 鼠VEGFD正向引物核酸

[2647] ATG CTG TGG GAT AAC ACC AA

[2648] SEQ ID NO:454

[2649] 鼠VEGFD反向引物核酸

[2650] GTG GGT TCC TGG AGG TAA GA

[2651] SEQ ID NO:455

[2652] 鼠VEGFD探针核酸

[2653] CGA GAC TCC ACT GCC TGG GAC A

[2654] SEQ ID NO:456

[2655] 鼠Bv8正向引物核酸

[2656] AAAGTCATGTTGCAAATGGAAG

[2657] SEQ ID NO:457

[2658] 鼠Bv8反向引物核酸

[2659] AATGGAACCTCCTTCTTCCTC

[2660] SEQ ID NO:458

[2661] 鼠Bv8探针核酸

[2662] TCTTCGCCCTTCTTCTTTCCTGC

[2663] SEQ ID NO:459

[2664] 鼠NRP1正向引物核酸

[2665] CTCAGGTGGAGTGTGCTGAC

[2666] SEQ ID NO:460

[2667] 鼠NRP1反向引物核酸

[2668] TTGCCATCTCCTGTATGGTC

[2669] SEQ ID NO:461

[2670] 鼠NRP1探针核酸

[2671] CTGAATCGGCCCTGTCTTGCTG

[2672] SEQ ID NO:462

[2673] 鼠NRP1正向引物核酸

[2674] CTACTGGGCTGTGAAGTGGA

[2675] SEQ ID NO:463

[2676] 鼠NRP1反向引物核酸

[2677] CACACTCATCCACTGGGTTC

[2678] SEQ ID NO:464

[2679] 鼠NRP1探针核酸

[2680] CAGCTGGACCAACCACACCCA

[2681] SEQ ID NO:465

[2682] 鼠NRP2正向引物核酸

[2683] GCATTATCCTGCCCAGCTAT

[2684] SEQ ID NO:466

[2685] 鼠NRP2反向引物核酸

[2686] GATCGTCCCTTCCCTATCAC

[2687] SEQ ID NO:467

[2688] 鼠NRP2探针核酸

[2689] TCCCTCGAACACGATCTGATACTCCA

[2690] SEQ ID NO:468

[2691] 鼠Prox1正向引物核酸

[2692] CGGACGTGAAGTTCAACAGA

[2693] SEQ ID NO:469

[2694] 鼠Prox1反向引物核酸

[2695] ACGCGCATACTTCTCCATCT

[2696] SEQ ID NO:470

[2697] 鼠Prox1探针核酸

[2698] CGCAGCTCATCAAGTGGTTCAGC

[2699] SEQ ID NO:471

[2700] 鼠鼠CD34正向引物核酸

[2701] CCTGGAAGTACCAGCCACTAC

[2702] SEQ ID NO:472

[2703] 鼠鼠CD34反向引物核酸

[2704] GGGTAGCTGTAAAGTTGACCGT

[2705] SEQ ID NO:473

[2706] 鼠鼠CD34探针核酸

[2707] ACCACACCAGCCATCTCAGAGACC

[2708] SEQ ID NO:474

[2709] 鼠FGF8b正向引物核酸

[2710] CAGGTCTCTACATCTGCATGAAC

[2711] SEQ ID NO:475

[2712] 鼠FGF8b反向引物核酸

[2713] AATACGCAGTCCTTGCCTTT

[2714] SEQ ID NO:476

[2715] 鼠FGF8b探针核酸

[2716] AAGCTAATTGCCAAGAGCAACGGC

[2717] SEQ ID NO:477

[2718] 鼠FGF8b正向引物核酸

[2719] CTGCCTGCTGTTGCACTT

[2720] SEQ ID NO:478

[2721] 鼠FGF8b反向引物核酸

[2722] TTAGGTGAGGACTGAACAGTTACC

[2723] SEQ ID NO:479

[2724] 鼠FGF8b探针核酸

[2725] CTGGTTCTCTGCCTCCAAGCCC

[2726] SEQ ID NO:480

[2727] 鼠CXCL2正向引物核酸

[2728] ACATCCAGAGCTTGAGTGTGA

[2729] SEQ ID NO:481

[2730] 鼠CXCL2反向引物核酸

[2731] GCCCTTGAGAGTGGCTATG

[2732] SEQ ID NO:482

[2733] 鼠CXCL2探针核酸

[2734] CCCACTGCGCCCAGACAGAA

[2735] SEQ ID NO:483

[2736] 鼠CCL5正向引物核酸

[2737] GCCCACGTCAAGGAGTATTT

[2738] SEQ ID NO:484

[2739] 鼠CCL5反向引物核酸

[2740] TCGAGTGACAAACACGACTG

[2741] SEQ ID NO:485

[2742] 鼠CCL5探针核酸

[2743] CACCAGCAGCAAGTGCTCCAATC

[2744] SEQ ID NO:486

[2745] 鼠TNFa正向引物核酸

[2746] CAGACCCTCACACTCAGATCA

[2747] SEQ ID NO:487

[2748] 鼠Sema3b正向引物核酸

[2749] AGTACCTGGAGTTGAGGGTGA

[2750] SEQ ID NO:488

[2751] 鼠Sema3b反向引物核酸

[2752] GTCTCGGGAGGACAGAAGG

[2753] SEQ ID NO:489

[2754] 鼠Sema3b探针核酸

[2755] CACCCACTTTGACCAACTTCAGGATG

[2756] SEQ ID NO:490

[2757] 鼠PDGFC正向引物核酸

[2758] CCATGAGGTCCTTCAGTTGAG

[2759] SEQ ID NO:491

[2760] 鼠PDGFC反向引物核酸

[2761] TCCTGCGTTTCCTCTACACA

[2762] SEQ ID NO:492

[2763] 鼠PDGFC探针核酸

[2764] CCTCGTGGTGTTCCAGAGCCA

[2765] SEQ ID NO:493

[2766] 鼠Ang1正向引物核酸

[2767] CACGAAGGATGCTGATAACG

[2768] SEQ ID NO:494

[2769] 鼠Ang1反向引物核酸

[2770] ACCACCAACCTCCTGTTAGC

[2771] SEQ ID NO:495

[2772] 鼠Ang1探针核酸

[2773] CAACTGTATGTGCAAATGCGCTCTCA

[2774] SEQ ID NO:496

[2775] 鼠Ang2正向引物核酸

[2776] CACAAAGGATTCGGACAATG

[2777] SEQ ID NO:497

[2778] 鼠Ang2反向引物核酸

[2779] AAGTTGGAAGGACCACATGC

[2780] SEQ ID NO:498

[2781] 鼠Ang2探针核酸

[2782] CAAACCACCAGCCTCCTGAGAGC

[2783] SEQ ID NO:499

[2784] 鼠BMP9正向引物核酸

[2785] CTTCAGCGTGGAAGATGCTA

[2786] SEQ ID NO:500

[2787] 鼠BMP9反向引物核酸

[2788] TGGCAGGAGACATAGAGTCG

[2789] SEQ ID NO:501

[2790] 鼠BMP9探针核酸

[2791] CGACAGCTGCCACGGAGGAC

[2792] SEQ ID NO:502

[2793] 鼠BMP10正向引物核酸

[2794] CCATGCCGTCTGCTAACAT

[2795] SEQ ID NO:503

[2796] 鼠BMP10反向引物核酸

[2797] GATATTTCCGGAGCCCATTA

[2798] SEQ ID NO:504

[2799] 鼠BMP10探针核酸

[2800] CAGATCTTCGTTCTTGAAGCTCCGG

[2801] SEQ ID NO:505

[2802] 鼠cMet正向引物核酸

[2803] ACGTCAGAAGGTCGCTTCA

[2804] SEQ ID NO:506

[2805] 鼠cMet反向引物核酸

[2806] ACATGAGGAGTGAGGTGTGC

[2807] SEQ ID NO:507

[2808] 鼠cMet探针核酸

[2809] TGTTCGAGAGAGCACCACCTGCA

[2810] SEQ ID NO:508

[2811] 鼠CXCR4正向引物核酸

[2812] TGTAGAGCGAGTGTTGCCA

[2813] SEQ ID NO:509

[2814] 鼠CXCR4反向引物核酸

[2815] CCAGAACCCACTTCTTCAGAG

[2816] SEQ ID NO:510

[2817] 鼠CXCR4探针核酸

[2818] TGTATATACTCACACTGATCGGTTCCA

[2819] SEQ ID NO:511

[2820] 鼠DLL4正向引物核酸

[2821] ATGCCTGGGAAGTATCCTCA

[2822] SEQ ID NO:512

[2823] 鼠DLL4反向引物核酸

[2824] GGCTTCTCACTGTGTAACCG

[2825] SEQ ID NO:513

[2826] 鼠DLL4探针核酸

[2827] TGGCACCTTCTCTCCTAAGCTCTTGTC

[2828] SEQ ID NO:514

[2829] 鼠JAG1正向引物核酸

[2830] ACATAGCCTGTGAGCCTTCC

[2831] SEQ ID NO:515

[2832] 鼠JAG1反向引物核酸

[2833] CTTGACAGGGTTCCCATCAT

[2834] SEQ ID NO:516

[2835] 鼠JAG1探针核酸

[2836] CGTGGCCATCTCTGCAGAAGACA

[2837] SEQ ID NO:517

[2838] 鼠EFNB2正向引物核酸

[2839] GTCCAACAAGACGTCCAGAG

[2840] SEQ ID NO:518

[2841] 鼠EFNB2反向引物核酸

[2842] CGGTGCTAGAACCTGGATTT

[2843] SEQ ID NO:519

[2844] 鼠EFNB2探针核酸

[2845] TCAACAACAAGTCCCTTTGTGAAGCC

[2846] SEQ ID NO:520

[2847] 鼠EFNB2正向引物核酸

[2848] TTGGACAAGATGCAAGTTCTG

[2849] SEQ ID NO:521

[2850] 鼠EFNB2反向引物核酸

[2851] TCTCCCATTTGTACCAGCTTC

[2852] SEQ ID NO:522

[2853] 鼠EFNB2探针核酸

[2854] TCAGCCAGGAATCACGGTCCA

[2855] SEQ ID NO:523

[2856] 鼠刻缺蛋白1正向引物核酸

[2857] CACTGCATGGACAAGATCAA

[2858] SEQ ID NO:524

[2859] 鼠刻缺蛋白1反向引物核酸

[2860] TCATCCACATCATACTGGCA

[2861] SEQ ID NO:525

[2862] 鼠刻缺蛋白1探针核酸

[2863] CCCAAAGGCTTCAACGGGCA

[2864] SEQ ID NO:526

[2865] 鼠TIE2正向引物核酸

[2866] CACGAAGGATGCTGATAACG

[2867] SEQ ID NO:527

[2868] 鼠TIE2反向引物核酸

[2869] ACCACCAACCTCCTGTTAGC

[2870] SEQ ID NO:528

[2871] 鼠TIE2探针核酸

[2872] CAACTGTATGTGCAAATGCGCTCTCA

[2873] SEQ ID NO:529

[2874] 鼠EphA3正向引物核酸

[2875] TTGCAATGCTGGGTATGAAG

[2876] SEQ ID NO:530

[2877] 鼠EphA3反向引物核酸

[2878] AGCCTTGTAGAAGCCTGGTC

[2879] SEQ ID NO:531

[2880] 鼠EphA3探针核酸

[2881] AACGAGGTTTCATATGCCAAGCTTGTC

[2882] SEQ ID NO:532

[2883] 鼠Bc12A1正向引物核酸

[2884] CAGAATTCATAATGAATAACACAGGA

[2885] SEQ ID NO:533

[2886] 鼠Bc12A1反向引物核酸

[2887] CAGCCAGCCAGATTTGG

[2888] SEQ ID NO:534

[2889] 鼠Bcl2A1探针核酸

[2890] GAATGGAGGTTGGGAAGATGGCTTC

[2891] SEQ ID NO:535

[2892] 鼠Map4k4正向引物核酸

[2893] TTGCCACGTACTATGGTGCT

[2894] SEQ ID NO:536

[2895] 鼠Map4k4反向引物核酸

[2896] CCATAACAAGCCAGAGTTGG

[2897] SEQ ID NO:5437

[2898] 鼠Map4k4探针核酸

[2899] TCATCATGTCCTGGAGGGCTCTTCT

[2900] SEQ ID NO:538

[2901] 鼠ANTXR2正向引物核酸

[2902] TGGGAAGTCTGCTGTCTCAA

[2903] SEQ ID NO:539

[2904] 鼠ANTXR2反向引物核酸

[2905] AATAGCTACGATGGCTGCAA

[2906] SEQ ID NO:540

[2907] 鼠ANTXR2探针核酸

[2908] CACAGCCACAGAATGTACCAATGGG

[2909] SEQ ID NO:541

[2910] 鼠IGFBP4正向引物核酸

[2911] CCCTGCGTACATTGATGC

[2912] SEQ ID NO:542

[2913] 鼠IGFBP4反向引物核酸

[2914] GCTCTCATCCTTGTCAGAGGT

[2915] SEQ ID NO:543

[2916] 鼠IGFBP4探针核酸

[2917] ACAGCTCCGTGCACACGCCT

[2918] SEQ ID NO:544

[2919] 鼠FGFR4正向引物核酸

[2920] GAGGCATGCAGTATCTGGAG

[2921] SEQ ID NO:545

[2922] 鼠FGFR4反向引物核酸

[2923] CTCGGTCACCAGCACATTT

[2924] SEQ ID NO:546

[2925] 鼠FGFR4探针核酸

[2926] CTCGGAAGTGCATCCACCGG

[2927] SEQ ID NO:547

[2928] 鼠CLECSF5/CLEC5a正向引物核酸

[2929] GTACGTCAGCCTGGAGAGAA

[2930] SEQ ID NO:548

[2931] 鼠CLECSF5/CLEC5a反向引物核酸

[2932] ATTGGTAACATTGCCATTGAAC

[2933] SEQ ID NO:549

[2934] 鼠CLECSF5/CLEC5a探针核酸

[2935] AAAGTGGCGCTGGATCAACAACTCT

[2936] SEQ ID NO:550

[2937] 鼠Mincle/CLECSF9正向引物核酸

[2938] GAATGAATTCAACCAAATCGC

[2939] SEQ ID NO:551

[2940] 鼠Mincle/CLECSF9反向引物核酸

[2941] CAGGAGAGCACTTGGGAGTT

[2942] SEQ ID NO:552

[2943] 鼠Mincle/CLECSF9探针核酸

[2944] TCCCACCACACAGAGAGAGGATGC

[2945] SEQ ID NO:553

[2946] 鼠FBLN2/纤蛋白2正向引物核酸TTGTCCACCCAACTATGTCC

[2947] SEQ ID NO:554

[2948] 鼠FBLN2/纤蛋白2反向引物核酸

[2949] CGTGATATCCTGGCATGTG

[2950] SEQ ID NO:555

[2951] 鼠FBLN2/纤蛋白2探针核酸

[2952] TGCGCTCGCACTTCGTTTCTG

[2953] SEQ ID NO:556

[2954] 鼠Egf17正向引物核酸

[2955] AGCCTTACCTCACCACTTGC

[2956] SEQ ID NO:557

[2957] 鼠Egf17反向引物核酸

[2958] ATAGGCAGTCCGGTAGATGG

[2959] SEQ ID NO:558

[2960] 鼠Egf17探针核酸

[2961] CGGACACAGAGCCTGCAGCA

[2962] SEQ ID NO:559

[2963] 鼠LAMA4正向引物核酸

[2964] ATTCCCATGAGTGCTTGGAT

[2965] SEQ ID NO:560

[2966] 鼠LAMA4反向引物核酸

[2967] CACAGTGCTCTCCTGTTGTGT

[2968] SEQ ID NO:561

[2969] 鼠LAMA4探针核酸

[2970] CTGTCTGCACTGCCAGCGGA

[2971] SEQ ID NO:562

[2972] 鼠NID2正向引物核酸

[2973] GCAGATCACTTCTACCACACG

[2974] SEQ ID NO:563

[2975] 鼠NID2反向引物核酸

[2976] CTGGCCACTGTCCTTATTCA

[2977] SEQ ID NO:564

[2978] 鼠NID2探针核酸

[2979] TGATATAACACCATCCCTCCGCCA

[2980] SEQ ID NO:565

[2981] 鼠FRAS1正向引物核酸

[2982] GGC AAT AAA CCG AGG ACT TC

[2983] SEQ ID NO:566

[2984] 鼠FRAS1反向引物核酸

[2985] TCA AGT GCT GCT CTG TGA TG

[2986] SEQ ID NO:567

[2987] 鼠FRAS1探针核酸

[2988] CGT GCT ACG GAC CCT GCT GAA A

[2989] SEQ ID NO:568

[2990] 鼠PLC/HSPG2正向引物核酸

[2991] GAGACAAGGTGGCAGCCTAT

[2992] SEQ ID NO:569

[2993] 鼠PLC/HSPG2反向引物核酸

[2994] TGTTATTGCCCGTAATCTGG

[2995] SEQ ID NO:570

[2996] 鼠PLC/HSPG2探针核酸

[2997] CGGGAAGCTGCGGTACACCC

[2998] SEQ ID NO:571

[2999] 人hPTGS2正向引物核酸

[3000] GCTGGAACATGGAATTACCC

[3001] SEQ ID NO:572

[3002] 人hPTGS2反向引物核酸

[3003] GTACTGCGGGTGGAACATT

[3004] SEQ ID NO:573

[3005] 人hPTGS2探针核酸

[3006] ACCAGCAACCCTGCCAGCAA

[3007] SEQ ID NO:574

[3008] 人PDGFA正向引物核酸

[3009] GTCCATGCCACTAAGCATGT

[3010] SEQ ID NO:575

[3011] 人PDGFA反向引物核酸

[3012] ACAGCTTCCTCGATGCTTCT

[3013] SEQ ID NO:576

[3014] 人PDGFA探针核酸

[3015] CCCTGCCCATTCGGAGGAAG

序列表

<110> 健泰科生物技术公司(GENENTECH, INC.)

<120> 用于癌症治疗的诊断方法和组合物

<130> P4332R1WO

<141> 2010-07-12

<150> US 61/351,733
<151> 2010-06-04

<150> US 61/225,120
<151> 2009-07-13

<160> 576

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 1
agtccctgcc ctttgtacac a 21

<210> 2
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0001] <223> 序列是合成的

<400> 2
ccgagggcct cactaaacc 19

<210> 3
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 3
cgcccgtcgc tactaccgat tgg 23

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 4
gaaggctttt ggtctccctg 20

<210> 5
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 5
ggtgtgcact tttattcaac tgg 23

<210> 6
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 6
agggcttacc tgtacactg 19

<210> 7
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 7
ccatgaaata agtggttaca ggaagtc 27

<210> 8
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 8
catggacgcg accatcct 18

[0002]

<210> 9
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 9
tcccaaaagc cacccccact cctaag 26

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 10
caccgtttgg ctcgatatta 20

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 11
ggcagaggct gtagatgatt c 21

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 12
accaagcgag tcctccctcc c 21

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 13
caccgattgg ctcgatacta 20

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 14
tagagcagag gctgtggatg 20

<210> 15
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0003]

<400> 15
cgggtgctcc cacctaattg ga 22

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 16
atcaccatgc agattatgcg 20

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 17
tgcattcaca tttgttgtgc 20

<210> 18
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 18
tcaaacctca ccaaggccag ca 22

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 19
gcagaagtcc catgaagtga 20

<210> 20
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 20
ctcaatcgga cggcagtag 19

<210> 21
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 21
tcaagttcat ggatgtctac cagcgaa 27

[0004]

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 22
cagtgtcagg cagcgaacaa 20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 23
cttcctgagc caggcatctg 20

<210> 24
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 24
ctgccccacc aattacatgt ggaataatca 30

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 25
aaagggaaga agttccacca 20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 26
cagtcctgga tcacaatgct 20

<210> 27
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 27
tcagtcgatt cgcacacggt ctt 23

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0005] <400> 28
ctgccagaag cacaagctat 20

<210> 29
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 29
acatggtctg gtatgaaagg g 21

<210> 30
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 30
cacccagaca cctgcagctg tg 22

<210> 31
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 31
ttgacctagt gtcatggtaa agc 23

<210> 32

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 32
tcagtgaact ggggaatcac 20

<210> 33
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 33
acatttccat gcaatggcgg ct 22

<210> 34
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 34
atggcacgga agctagga 18

<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

[0006]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 35
gcagagctga agtcctcttg a 21

<210> 36
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 36
tgctgctgga cccttcctaa acct 24

<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 37
cggaggatgc accacacc 18

<210> 38
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 38
ccggttgaaa gaagtcctta aaca 24

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 39
cccctgcctg ccaggcttgg 20

<210> 40
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 40
cagcagtggg cettgtct 18

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 41
aagggtacca cttccacctc 20

[0007]

<210> 42
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 42
tgacgagccg ttcccagc 18

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 43
gagctgacgt tctctcagca 20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 44
ctttccggct tcatcttctc 20

<210> 45
<211> 19

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 45
ctgcgaatgc cggcctctg 19

<210> 46
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 46
tgcttcttac aggtcctagc tg 22

<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 47
aaaggcacca cttccacttc 20

<210> 48
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0008]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 48
ccctgggaat gcacagccaa 20

<210> 49
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 49
ccggctttca ggaagataaa 20

<210> 50
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 50
tccatagtga tgggctcctt 20

<210> 51
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 51
aaccgtcaga atcctcctct tcctca 26

<210> 52
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 52
ggcacctgta ccagacaaac tat 23

<210> 53
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 53
ggcgtatttg gacatctagg a 21

<210> 54
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 54
tgacccatcg gcagaccaat aca 23

[0009]

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 55
cggaaacctg tccaactacc 20

<210> 56
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 56
tggttccagg ctctctttct 20

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 57
caacaaggac gcagccttgc a 21

<210> 58
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 58
ggtcaggcag ctcacagtcc 20

<210> 59
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 59
acttgtcgtc tgattctcca ggtt 24

<210> 60
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 60
agcgtgtggc acccacgatc ac 22

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

[0010] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 61
tcattatcct cgtcggcact g 21

<210> 62
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 62
ccttcattgg cccgcttaa 19

<210> 63
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 63
ttctggctcc ttcttgtcat tgtcctacgg 30

<210> 64
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 64

acagacagtg ggatggtgct ggcc 24

<210> 65
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 65
caaaggctct gtggacaacc a 21

<210> 66
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 66
tctctatctg ctcaaactcc tccg 24

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 67
aggagctaga aagcaggcat 20

[0011]

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 68
ctgggaatat ccatgtgctg 20

<210> 69
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 69
cagcttcagc tgtaaaggtc ctggc 25

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 70
cggacccata ccagagaatt a 21

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 71
ccatcgaaga cttccacgta 20

<210> 72
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 72
tcaaccctca cttcgatttg gagga 25

<210> 73
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 73
aaaccagcag acctggataa a 21

<210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0012]

<400> 74
caccttctcc ttcaccttcg 20

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 75
tcctggcgtg ctccctgttt c 21

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 76
tttctcagga agactgtgca a 21

<210> 77
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 77
tggcttcctg gagatgttct 20

<210> 78
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 78
cctggagtgc tccctgtttc atca 24

<210> 79
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 79
ctggagatct gggatggatt 20

<210> 80
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 80
tttctgccca caataacgc 19

[0013]

<210> 81
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 81
cctgaagttg gccctcacat tgg 23

<210> 82
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 82
ccacagtgga acaggtgatg 20

<210> 83
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 83
ctgtcacatt tcgtattta tttga 25

<210> 84
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 84
gaaaagccca cggtcataga 20

<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 85
ccacagtgga acaggtgatg 20

<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 86
atggtacagc aatgggatga 20

<210> 87
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0014]

<400> 87
ccagctcaca ggtgcagaaa cca 23

<210> 88
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 88
gactggggct cagaatgg 18

<210> 89
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 89
ctatgaccgt gggcttttct 20

<210> 90
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 90
tgaagtggaa ggtggcacca c 21

<210> 91
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 91
ccgctataag tctggcttga 20

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 92
gatgcgaatg cctgttacac 20

<210> 93
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 93
aactctggtg gcaacaagtg tcaaca 26

<210> 94
<211> 20
[0015] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 94
ggatgaaacg cagacaacag 20

<210> 95
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 95
gacgccaact atgattccaa 20

<210> 96
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 96
tggcttgcca gtagtcaccc tgg 23

<210> 97
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 97
acaaaaatgg tggcacgga 19

<210> 98
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 98
cctgatgtac ttcggagcct g 21

<210> 99
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 99
cccagtttcc aagccagcgg tctct 25

<210> 100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0016] <400> 100
gctgaagacc tacttctcgg a 21

<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 101
acggaaattg ctgaaccact 20

<210> 102
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 102
ttcaacagat gcattacctc gcagc 25

<210> 103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 103
gaacaacttt accctcacgg a 21

<210> 104

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 104
ggtcaaactg cccatacttg 20

<210> 105
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 105
cacgataaca cggccaacat caca 24

<210> 106
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 106
tgaagaacga ggacagcaac 20

<210> 107
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0017]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 107
cccgattaaa ctgcccatac 20

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 108
caccgccaac atcacggtca 20

<210> 109
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 109
gggacccact agactgtcg 19

<210> 110
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 110
agtgctggtg tctggaagc 19

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 111
tcgctccttg ctctcctggg a 21

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 112
aaccagagcc aggagacact 20

<210> 113
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 113
cgtcagaatc acgttggg 18

[0018]

<210> 114
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 114
tgaccatcta cagctttccg gcg 23

<210> 115
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 115
cacgctacct ctgctcctg 19

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 116
cttctctggg atggatggat 20

<210> 117
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 117
caccaggccc agggatcaca 20

<210> 118
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 118
ttcagtaacc aagtcttcca aca 23

<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 119
tcacaatatt gccatctcca g 21

<210> 120
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

[0019]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 120
tctcacggag catgacatgg ca 22

<210> 121
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 121
cagtatgcag cagccaaatc 20

<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 122
ctcttctctc acagcgttgc 20

<210> 123
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 123
tgcctcccac acagagcgtg 20

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 124
aggcagctga gatcagaagg 20

<210> 125
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 125
gatgtctgca ggtggcact 19

<210> 126
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 126
ctcctgggct gcctccagct 20

[0020]

<210> 127
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 127
acagtgggct tgtgctgtt 19

<210> 128
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 128
agagaggtcg aagtggaagc 20

<210> 129
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 129
tccttccagg gctcctctgt gtg 23

<210> 130
<211> 14
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 130
accccgacgg ccga 14

<210> 131
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 131
tcttctgctt gaagttgtag cttga 25

<210> 132
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 132
tccgggagaa gagcgaccct cac 23

<210> 133
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

[0021] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 133
accttgctat gaaggaagat gg 22

<210> 134
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 134
ttccagtcgt tcaaagaaga aa 22

<210> 135
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 135
aacacactta gaagccagca gccgt 25

<210> 136
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 136

ggcagccttc ctgatttct 19

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 137
ttcttiagca ctccttggca 20

<210> 138
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 138
aaactgcacc ttcacacaga gctgc 25

<210> 139
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 139
tgggacaaga acatggaaga 20

[0022]

<210> 140
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 140
gcatcatcat ctggatttcg 20

<210> 141
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 141
tcagcttact tgcatctggt tccca 25

<210> 142
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 142
ggaccagcag acaccaca 18

<210> 143
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 143
tatcatcaaa gcccttgtcg 20

<210> 144
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 144
ccggcacaag ttcttgccag aa 22

<210> 145
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 145
tttggaacca caccagaaga 20

<210> 146
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0023]

<400> 146
gtcaagggtg aggaggacac 20

<210> 147
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 147
cctcaggaac aaaggctgct cca 23

<210> 148
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 148
cgatgacaac gacaagatcc 20

<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 149
tctcccacat catctctgtc a 21

<210> 150
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 150
ccattccatt acaacccagc cca 23

<210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 151
agttaatgga ctgggaaggg 20

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 152
gctgtcccag tgtgacctit 20

[0024]

<210> 153
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 153
accgagccta ttcacagtat gacaga 26

<210> 154
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 154
tgctgctgag atgaatgaaa 20

<210> 155
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 155
ccctgcttgt acagctcca 19

<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 156
ctccaggagc cgacctgcct 20

<210> 157
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 157
agccagctac taccagacat actg 24

<210> 158
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 158
gaaatccgca taggtggtaa c 21

<210> 159
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0025]

<400> 159
aactccggaa acggactgtg aaacac 26

<210> 160
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 160
gtcccacctt ggacacact 19

<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 161
tcccagttct tccatctgct 20

<210> 162
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 162
ctggacgtcg ccgactttgc 20

<210> 163
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 163
gagtggctgc tctagccag 19

<210> 164
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 164
gaccttggta gaggcagagc 20

<210> 165
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 165
tgcagcagac acagtgccta agcc 24

[0026]

<210> 166
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 166
tatccaggga accaggaaag 20

<210> 167
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 167
caggcccact gctatactga 20

<210> 168
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 168
cacagccgat ttggcattct gg 22

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 169
acactccaaa ctgtgccctt 20

<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 170
gggtcaatgc acacttgtct 20

<210> 171
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 171
tgtagcccgg ctgaagaaca aca 23

<210> 172
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0027] <400> 172
ccaacgtcaa gcatctgaaa 20

<210> 173
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 173
gggtcaatgc acacttgtct 20

<210> 174
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 174
tgcccttcag attgttgcac gg 22

<210> 175
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 175
cgtctgctga ggctcaagt 19

<210> 176

<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 176
ggaattgttg ctgtatttct gg 22

<210> 177
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 177
cagctccacg tgctgctcca 20

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 178
ccctatattt ggagcctgga 20

<210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0028]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 179
cgggttgtgt tggttgtaga 20

<210> 180
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 180
cacagtacag caaggtcctt gccc 24

<210> 181
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 181
tcagatcatc ttctcgaacc c 21

<210> 182
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 182
cagcttgagg gtttgctaca 20

<210> 183
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 183
cgagtgacaa gcctgtagcc catg 24

<210> 184
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 184
agttctatgg cccagaccct 20

<210> 185
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 185
tccacttggt ggttgctac 20

[0029]

<210> 186
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 186
tcgagtgaca agcctgtagc cca 23

<210> 187
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 187
caacattgtg cggagctt 18

<210> 188
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 188
gagcaagatg tgcttctgga 20

<210> 189
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 189
cagcatggaa gatgccatct cca 23

<210> 190
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 190
ccttggtcca cctcaagaat 20

<210> 191
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 191
ggagatgggc tctagctttg 20

<210> 192
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0030]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 192
ccaaagcctg ctgtgtgccc 20

<210> 193
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 193
gaggttctgc tggaagaaat g 21

<210> 194
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 194
ctgcttagtg gaaagctcca t 21

<210> 195
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 195
cgggaaccga ctgctatttc agc 23

<210> 196
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 196
tcctcatgct cacgctattt 20

<210> 197
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 197
agtcagtggg tctccattcc 20

<210> 198
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 198
cgtcttgtgc gcctctttgc a 21

[0031]

<210> 199
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 199
acctggacaa catcagcaag 20

<210> 200
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 200
gcccagttgc actcctct 18

<210> 201
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 201
ccggccaggc cagcttctt 19

<210> 202
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 202
agctgccgat ggacactac 19

<210> 203
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 203
gggactgaga tcactttcag c 21

<210> 204
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 204
tgtgcccaca tctgtaccaa tgaaga 26

<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0032] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 205
cagggcagaa ttccatatcc 20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 206
cgcatattgg gtgtaaatgc 20

<210> 207
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 207
cgccctggaa cttgtccagg a 21

<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 208

atgtgagaca tggaaaccca 20

<210> 209
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 209
ttcagctgca tttctgtatg c 21

<210> 210
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 210
ttgaaccctc ggcattgtgt ca 22

<210> 211
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 211
gctcacgcaa tttacaccag 20

[0033]

<210> 212
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 212
ttctctgccc tcctacatca 20

<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 213
ttcacacaga gtcgcccgac c 21

<210> 214
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 214
ccactggtca ctatatgaag gaa 23

<210> 215
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 215
cttgcctccg tttactttgc 20

<210> 216
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 216
caaggcctgg ttcctgtgcc a 21

<210> 217
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 217
ggaaccctgt catttacgct 20

<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0034]

<400> 218
gtagacacac acggcagagc 20

<210> 219
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 219
cctctggctc cgtgttccga 20

<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 220
cgtcaggaac ccagtcattt 20

<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 221
agacacacac tgcagaccct 20

<210> 222
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 222
cttacctct tcaggctctg tgttccg 27

<210> 223
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 223
ctcaaacctg gagagtgcct 20

<210> 224
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 224
ggttcagcac gaagctctta 20

[0035]

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 225
cgtcaggagc cacctcgcct 20

<210> 226
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 226
aatcatggcc tgtggtctg 19

<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 227
cccgaacttt gagacattcc 20

<210> 228
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 228
tcgccagcaa cctgaatctc a 21

<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 229
ccttcgaggt gctcatcatc 20

<210> 230
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 230
ggcggaagtg gtggtact 18

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0036]

<400> 231
accacggcct tgaagccgtc 20

<210> 232
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 232
gagaattcga ggcatggtc 19

<210> 233
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 233
atctgctcct tgctcctcac 20

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 234
catggaacct gccagcctgg 20

<210> 235
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 235
tggtaatgga ttgcctctct c 21

<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 236
cagtgcttct aagctgggtt t 21

<210> 237
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 237
cgagctttca ccctggtgag actg 24

<210> 238
<211> 20
<212> DNA
[0037] <213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 238
agtcaagtgg cctctctggt 20

<210> 239
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 239
cgcttcacag gctagatttg 20

<210> 240
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 240
tgagcttgca tcctgaccag gc 22

<210> 241
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 241
aggtggtgtg tgtggatcag 20

<210> 242
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 242
ccgcatcatc tgagctagg 19

<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 243
ctggctgcag acccggtcct 20

<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0038] <400> 244
ctttggccta gtgctatggg 20

<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 245
gaaaggtggc ctgtaatcct 20

<210> 246
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 246
cggcggacca tcatcaatgg 20

<210> 247
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 247
gcctcaatgc ttctggaaa 19

<210> 248

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 248
cagtccagct gaagttccac 20

<210> 249
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 249
cgttgctgac tccattggtt tcaca 25

<210> 250
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 250
accgtcctta atggctcaga 20

<210> 251
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0039]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 251
ccacagcata gccgaagtag 20

<210> 252
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 252
caacgtctca ggagaacaga tggcc 25

<210> 253
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 253
cttcctgccc accatctact 20

<210> 254
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 254
catgaccagg atgaccaatc 20

<210> 255
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 255
catcttctta actggcattg tgggca 26

<210> 256
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 256
gtgtaccagc ccttcctcac 20

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 257
cggtcctata gatggttcgg 20

[0040]

<210> 258
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 258
accgggcctg cagcaccta 19

<210> 259
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 259
ggcagcagat ggtactactg ag 22

<210> 260
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 260
gatggaacct ccggaaatc 19

<210> 261
<211> 25

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 261
cccacagtac acactctacg gctgg 25

<210> 262
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 262
aagccctacc tgaccttgtg 20

<210> 263
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 263
ataacgcggt acatggtcct 20

<210> 264
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0041]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 264
agtgctgcag atgcgcctcc 20

<210> 265
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 265
ctgtcagggc tggaagaag 19

<210> 266
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 266
cacctccatt aagacaaggc t 21

<210> 267
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 267
tcacctgtga tgccatctgc tcc 23

<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 268
cggccatgag tccttctact 20

<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 269
ggagagggtg tatcgcaact 20

<210> 270
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 270
ccgtaggccg ccaccttgtc 20

[0042]

<210> 271
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 271
ggttcgggaa gaggttgtta 20

<210> 272
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 272
tcatccgtag gttggttcaa 20

<210> 273
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 273
ccgtgggcaa ctctgtcaac g 21

<210> 274
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 274
agaaccagag gaggcacaag 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 275
catctgtagg ctggttcagg 20

<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 276
ccttcgctga cagcgttgcc 20

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0043] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 277
ctcagtcccg agacttcaca 20

<210> 278
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 278
aaacacttaa acccaccagg a 21

<210> 279
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 279
cctccaccct tcaaccactc cg 22

<210> 280
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 280

cgaggcattc gaagagcta 19

<210> 281
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 281
tcctccttca gcctcagttt 20

<210> 282
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 282
tctctagggt gcccagcgtc aa 22

<210> 283
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 283
catcggccag tcagacagt 19

[0044]

<210> 284
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 284
agtcgggaac agatctcatt att 23

<210> 285
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 285
ctgcttcacc agtttacggc gc 22

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 286
gacacactca gcagccagag 20

<210> 287
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 287
ccaagaacag catattgtct acag 24

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 288
ccggcagaca gatcgcagct 20

<210> 289
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 289
agaatggtgc ccagagtga 19

<210> 290
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0045]

<400> 290
ttctctttca agtaggagat gcag 24

<210> 291
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 291
cattgcctct gggctatcct acagatg 27

<210> 292
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 292
cacctgccct gatggttac 19

<210> 293
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 293
caatagcggt aacgacactc a 21

<210> 294
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 294
tgtccacaca ttcgggtcca atti 24

<210> 295
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 295
cggcagagat ggtcttgaa 19

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 296
tctctccagg ctctccctta 20

[0046]

<210> 297
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 297
ccttgtggac ccggcaatcc 20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 298
ttcattcctc atgcacactg 20

<210> 299
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 299
gcacggaagt cctctagaca 20

<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 300
actggccacc gccttcatcc 20

<210> 301
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 301
ttaccctgct gctactcctg 20

<210> 302
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 302
gcattgtcct ttgcctttg 19

<210> 303
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0047]

<400> 303
cacagccctt gctagccaca gg 22

<210> 304
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 304
ggccaagatg ttacagctca 20

<210> 305
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 305
ttgctttgag gattctcctg 20

<210> 306
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 306
cctggtttca gaatcgccga gc 22

<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 307
cctttctctt cgtggagctt 20

<210> 308
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 308
gtcagaggag ggagcttgg 19

<210> 309
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 309
tccacacact ggctctgtgg gtc 23

[0048]

<210> 310
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 310
catctcgagg gaggaggag 19

<210> 311
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 311
cactcggcga ttacagca 18

<210> 312
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 312
tgctgctgcc agggacccta 20

<210> 313
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 313
cttatgataa ctatgtccca tctgc 25

<210> 314
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 314
ctggtgagtc gttgattaag gt 22

<210> 315
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 315
ccctgaaagg acctatcgcg cc 22

<210> 316
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0049] <400> 316
gaggaggtcc tgcagtgg 18

<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 317
tgaagctggc aaatccatag 20

<210> 318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 318
cgccagtccc tggacaagct t 21

<210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 319
ccgaagtcat agccacactc 20

<210> 320

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 320
tttctgaacc aagggagctt 20

<210> 321
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 321
aaggcaagcc tcgcgaccat 20

<210> 322
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 322
aaaggcaagg ctaactgacc 20

<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0050]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 323
ctttggttct tccgttgagg 20

<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 324
cagcagccca ggctcctcct 20

<210> 325
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 325
tccccgaagc agcactctt 19

<210> 326
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 326
accgcaatga gccctttct 19

<210> 327
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 327
cagtcagagt cttccttgcc ccatgg 26

<210> 328
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 328
aacccaaaca gaggcagagt 20

<210> 329
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 329
cagatggtgg tttccttgg 19

[0051]

<210> 330
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 330
cagcctcttt atgtcaacgt tgccc 25

<210> 331
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 331
cttgatgact gccttgcctc 20

<210> 332
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 332
ggttacattc aaaggctgtt gct 23

<210> 333
<211> 15

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 333
tctttagaga agtcc 15

<210> 334
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 334
gggagcgtgg cacttacct 19

<210> 335
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 335
tgcccagttt tatcatctca caa 23

<210> 336
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

[0052]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 336
tgtcccttgc ttcatt 16

<210> 337
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 337
tgcacttggt cctgcgctt 19

<210> 338
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 338
gggaatgcaa caactttatt gaaa 24

<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 339
tgtctaagtt tccccttta 20

<210> 340
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 340
attgacatgc tatgggatag caaca 25

<210> 341
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 341
ctggagatga gagtggtctt ct 22

<210> 342
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 342
tgtgttttgc aggaggaaaa tccacttgct gga 33

[0053]

<210> 343
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 343
ctggcaagcg gtcttacc 18

<210> 344
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 344
gcaggtaacc catcttttaa ccatac 26

<210> 345
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 345
aagtgaaggc atttccctcg ccggaa 26

<210> 346
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 346
agggagtctg tggcatctg 19

<210> 347
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 347
ggagtgatat ccggactggt a 21

<210> 348
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 348
aggctcaaac cagacaagcg gc 22

<210> 349
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

[0054] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 349
aggactggat ggtgtaccg 19

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 350
ttcagaacca cctcagttgc 20

<210> 351
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 351
ccacaaggta tttcaagcca acaacg 26

<210> 352
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 352

tcagatcaca ttacgggagt tt 22

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 353
cagcttgcag atgaccttgt 20

<210> 354
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 354
tcaatgccat tatcgcaggc aaa 23

<210> 355
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 355
acaatgtcca aacccactca tg 22

[0055]

<210> 356
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 356
gatgtgacaa cagcgaggtg taa 23

<210> 357
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 357
tgcatgacgg agccgagcca t 21

<210> 358
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 358
agaagcaaaa tactgacagt cagag 25

<210> 359
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 359
gagcaatgat cactccgatg 20

<210> 360
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 360
ctgcaataag tcctttcttc catgg 25

<210> 361
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 361
ctggaggaca gggaccac 18

<210> 362
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0056]

<400> 362
gggaaaccct tctctccttt 20

<210> 363
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 363
ccaggagggc ctgacaaccc 20

<210> 364
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 364
gctaccctga gaaaggtgga 20

<210> 365
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 365
gggaatcctt gtaatcctgg t 21

<210> 366
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 366
cactggccca ggctgaccac 20

<210> 367
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 367
aggaatccca ggagttgatg 20

<210> 368
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 368
cctgggatat aagggcactg 20

[0057]

<210> 369
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 369
cccaaaggag aaccaggcct cc 22

<210> 370
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 370
ctcagcgaga gacaggtcaa 20

<210> 371
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 371
tttattgctt tgagggttct cc 22

<210> 372
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 372
tctcctccat ttagcgcgtc ga 22

<210> 373
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 373
aggcctgttt tgtgaccaag a 21

<210> 374
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 374
gagcacgttg ccccattct 19

<210> 375
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0058]

<400> 375
actgcaccca ccact 15

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 376
cggaaacggc tctacatctt 20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 377
agttcctcgg catcattagg 20

<210> 378
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 378
ccagatccca ccgtgggctt 20

<210> 379
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 379
accagccaag acccagaaa 19

<210> 380
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 380
gcaagtccat agttgttctg c 21

<210> 381
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 381
cactgcaggg cctcgtccag 20

[0059]

<210> 382
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 382
gaagatctca gtgcagaggc t 21

<210> 383
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 383
tgaagatcac agcttctttg g 21

<210> 384
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 384
cgcgagctat agaagaatca ccagca 26

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 385
tacaccagtg gcaagtgctc 20

<210> 386
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 386
cacacttggc ggttctttc 19

<210> 387
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 387
cccagcagtc gtctttgtca ccc 23

<210> 388
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0060] <400> 388
gacggtggaa acaaggaaa 19

<210> 389
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 389
tctctgctga agactgggaa 20

<210> 390
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 390
tccatgcgtg ctcatttctc ttaatca 27

<210> 391
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 391
ggccaacaag cgcatca 17

<210> 392

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 392
aaggtgtccg tctccacgat 20

<210> 393
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 393
ccttcgcaaa gct 13

<210> 394
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 394
gctggtcctc tgcctccaa 19

<210> 395
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

[0061]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 395
tccctcacat gctgtgtaaa attag 25

<210> 396
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 396
cccaggtaac tgttcagt 18

<210> 397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 397
tctcaacact ccaaactgtg c 21

<210> 398
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 398
ccttcagatt gtagcccggc tga 23

<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 399
tttgatgtca ccggagttgt 20

<210> 400
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 400
gcgaaagccc tcaatttc 18

<210> 401
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 401
tccacggctc aaccactgcc 20

[0062]

<210> 402
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 402
ggagtagagg gaaggagcag 20

<210> 403
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 403
ctgggttgtg ggaaataaca 20

<210> 404
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 404
ccgcgtgtca cacccatcat t 21

<210> 405
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 405
gccattcctg ttccagattc 20

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 406
tcagtgggtt tccatgtctc 20

<210> 407
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 407
tcggctcctc cgtttcccag 20

<210> 408
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

[0063]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 408
caccatagct aatcttggga cat 23

<210> 409
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 409
tgatggtcct gatcgagaaa 20

<210> 410
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 410
ccacaacctg catgaagcga cc 22

<210> 411
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 411
cgggaacata ctgccatgaa 20

<210> 412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 412
gcaagtgcca ccgtttctac a 21

<210> 413
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 413
atgactgtga gagcaac 17

<210> 414
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 414
cacctgcctg gaccagat 18

[0064]

<210> 415
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 415
gtctgtgttg acctcgcagt 20

<210> 416
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 416
tctgcatgcc cggctacgag 20

<210> 417
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 417
tctgaagtgg gtgacattcc 20

<210> 418
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 418
ctgtgctgtt cctcatccag 20

<210> 419
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 419
ctcccactgc ccgtccacct 20

<210> 420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 420
atccaggttc tagcacagac g 21

<210> 421
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0065] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 421
tgaagcaatc cctgcaaata 20

<210> 422
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 422
tcctcggttc cgaagtggcc 20

<210> 423
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 423
gaatccaagc ggagagagtc 20

<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 424

acatcagtga atgccagtcc 20

<210> 425
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 425
tgcagtaacc aacattgatc gccc 24

<210> 426
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 426
gatcagcttc tcctcaggat tc 22

<210> 427
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 427
tgtctgggtc ccactcatag 20

[0066]

<210> 428
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 428
cccgacagct acacggaatg ca 22

<210> 429
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 429
gagccaagga gggtgagac 19

<210> 430
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 430
ccacagcagt cacagcatt 19

<210> 431
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 431
acgacagctg cggcatctcc 20

<210> 432
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 432
aggagatctg ctctcgtctt g 21

<210> 433
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 433
agccatctga cggcaaag 18

<210> 434
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0067]

<400> 434
ctcatctttc atagcttcgt gttcctt 27

<210> 435
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 435
agagactccg agcatgaagg 20

<210> 436
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 436
gggcagtggc aagttacag 19

<210> 437
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 437
ccacaaggtc tgcacttctt gttgtg 26

<210> 438
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 438
ttctccatct agcggaacaa ca 22

<210> 439
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 439
ggtctcatcc catcacagga a 21

<210> 440
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 440
tgacatctgt ggtgggat 18

[0068]

<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 441
tacttggaga gcactggcat 20

<210> 442
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 442
ctgtgcagtt atgtgggctt 20

<210> 443
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 443
tgtgaagctt gccaccagtc ctg 23

<210> 444
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 444
gcaagcagga gtacgatgag 20

<210> 445
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 445
taacagtccg cctagaagca 20

<210> 446
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 446
cctccatcgt gcaccgcaag 20

<210> 447
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0069]

<400> 447
ctcccactca gaacctcctt 20

<210> 448
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 448
agcagcaaca ggacactgag 20

<210> 449
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 449
cccaaagccc agcctggc 18

<210> 450
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 450
ctacaaggga caggtgctga 20

<210> 451
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 451
gagagaattt gctccaagcc 20

<210> 452
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 452
cctgcgcctc agtgcatggt 20

<210> 453
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 453
atgctgtggg ataacaccaa 20

<210> 454
<211> 20
[0070] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 454
gtgggttcct ggaggtaaga 20

<210> 455
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 455
cgagactcca ctgcctggga ca 22

<210> 456
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 456
aaagtcatgt tgcaaatgga ag 22

<210> 457
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 457
aatggaacct ccttcttcct c 21

<210> 458
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 458
tcttcgccct tcttctttcc tgc 23

<210> 459
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 459
ctcaggtgga gtgtgctgac 20

<210> 460
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0071] <400> 460
ttgccatctc ctgtatggtc 20

<210> 461
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 461
ctgaatcggc cctgtcttgc tg 22

<210> 462
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 462
ctactgggct gtgaagtgga 20

<210> 463
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 463
cacactcatc cactgggttc 20

<210> 464

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 464
cagctggacc aaccacaccc a 21

<210> 465
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 465
gcattatcct gcccagctat 20

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 466
gatcgtccct tccctatcac 20

<210> 467
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

[0072]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 467
tccctcgaac acgatctgat actcca 26

<210> 468
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 468
cggacgtgaa gttcaacaga 20

<210> 469
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 469
acgcgcatac ttctccatct 20

<210> 470
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 470
cgcagctcat caagtggttc agc 23

<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 471
cctggaagta ccagccacta c 21

<210> 472
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 472
gggtagctgt aaagttgacc gt 22

<210> 473
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 473
accacaccag ccatctcaga gacc 24

[0073]

<210> 474
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 474
caggtctcta catctgcatg aac 23

<210> 475
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 475
aatacgcagt ccttgccttt 20

<210> 476
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 476
aagctaattg ccaagagcaa cggc 24

<210> 477
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 477
ctgcctgctg ttgcactt 18

<210> 478
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 478
ttaggtgagg actgaacagt tacc 24

<210> 479
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 479
ctggttctct gcctccaagc cc 22

<210> 480
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

[0074]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 480
acatccagag cttgagtgtg a 21

<210> 481
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 481
gcccttgaga gtggctatg 19

<210> 482
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 482
cccactgcgc ccagacagaa 20

<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 483
gcccacgtca aggagtattt 20

<210> 484
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 484
tcgagtgaca aacacgactg 20

<210> 485
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 485
caccagcagc aagtgctcca atc 23

<210> 486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 486
cagaccctca cactcagatc a 21

[0075]

<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 487
agtacctgga gttgagggtg a 21

<210> 488
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 488
gtctcgggag gacagaagg 19

<210> 489
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 489
cacccacttt gaccaacttc aggatg 26

<210> 490
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 490
ccatgaggtc cttcagttga g 21

<210> 491
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 491
tcctgcgttt cctctacaca 20

<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 492
cctcgtggtg ttccagagcc a 21

<210> 493
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0076] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 493
cacgaaggat gctgataacg 20

<210> 494
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 494
accaccaacc tcctgttagc 20

<210> 495
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 495
caactgtatg tgcaaatgcg ctctca 26

<210> 496
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 496

cacaaaggat tcggacaatg 20

<210> 497
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 497
aagttggaag gaccacatgc 20

<210> 498
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 498
caaaccacca gcctcctgag agc 23

<210> 499
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 499
cttcagcgtg gaagatgcta 20

[0077]

<210> 500
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 500
tggcaggaga catagagtcg 20

<210> 501
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 501
cgacagctgc cacggaggac 20

<210> 502
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 502
ccatgccgtc tgctaacat 19

<210> 503
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 503
gatatttccg gagcccatta 20

<210> 504
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 504
cagatcttcg ttcttgaagc tccgg 25

<210> 505
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 505
acgtcagaag gtcgcttca 19

<210> 506
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0078]

<400> 506
acatgaggag tgaggtgtgc 20

<210> 507
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 507
tgttcgagag agcaccacct gca 23

<210> 508
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 508
tgtagagcga gtgttgcca 19

<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 509
ccagaaccca cttcttcaga g 21

<210> 510
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 510
tgtatatact cacactgatc ggttcca 27

<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 511
atgcctggga agtatcctca 20

<210> 512
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 512
ggcttctcac tgtgtaaccg 20

[0079]

<210> 513
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 513
tggcaccttc tctcctaagc tcttgtc 27

<210> 514
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 514
acatagcctg tgagccttcc 20

<210> 515
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 515
cttgacaggg ttcccatcat 20

<210> 516
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 516
cgtggccatc tctgcagaag aca 23

<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 517
gtccaacaag acgtccagag 20

<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 518
cggtgctaga acctggattt 20

<210> 519
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0080]

<400> 519
tcaacaacaa gtccctttgt gaagcc 26

<210> 520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 520
ttggacaaga tgcaagttct g 21

<210> 521
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 521
tctcccattt gtaccagctt c 21

<210> 522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 522
tcagccagga atcacggtcc a 21

<210> 523
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 523
cactgcatgg acaagatcaa 20

<210> 524
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 524
tcatccacat catactggca 20

<210> 525
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 525
cccaaaggct tcaacgggca 20

<210> 526
<211> 20
[0081] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 526
cacgaaggat gctgataacg 20

<210> 527
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 527
accaccaacc tcctgttagc 20

<210> 528
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 528
caactgtatg tgcaaatgcg ctctca 26

<210> 529
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列是合成的

<400> 529
ttgcaatgct gggtatgaag 20

<210> 530
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 530
agccttgtag aagcctggtc 20

<210> 531
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 531
aacgaggttt catatgccaa gcttgtc 27

<210> 532
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

[0082] <400> 532
cagaattcat aatgaataac acagga 26

<210> 533
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 533
cagccagcca gatttgg 17

<210> 534
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 534
gaatggaggt tgggaagatg gcttc 25

<210> 535
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 535
ttgccacgta ctatggtgct 20

<210> 536

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 536
ccataacaag ccagagttgg 20

<210> 537
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 537
tcatcatgtc ctggagggct cttct 25

<210> 538
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 538
tgggaagtct gctgtctcaa 20

<210> 539
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0083]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 539
aatagctacg atggctgcaa 20

<210> 540
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 540
cacagccaca gaatgtacca atggg 25

<210> 541
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 541
ccctgcgtac attgatgc 18

<210> 542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 542
gctctcatcc ttgtcagagg t 21

<210> 543
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 543
acagctccgt gcacacgcct 20

<210> 544
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 544
gaggcatgca gtatctggag 20

<210> 545
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 545
ctcggtcacc agcacattt 19

[0084]

<210> 546
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 546
ctcggaagtg catccaccgg 20

<210> 547
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 547
gtacgtcagc ctggagagaa 20

<210> 548
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 548
attggtaaca ttgccattga ac 22

<210> 549
<211> 25

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 549
aaagtggcgc tggatcaaca actct 25

<210> 550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 550
gaatgaattc aaccaaatcg c 21

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 551
caggagagca cttgggagtt 20

<210> 552
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

[0085]

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 552
tcccaccaca cagagagagg atgc 24

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 553
ttgtccaccc aactatgtcc 20

<210> 554
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 554
cgtgatatcc tggcatgtg 19

<210> 555
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 555
tgcgctcgca cttcgtttct g 21

<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 556
agccttacct caccacttgc 20

<210> 557
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 557
ataggcagtc cggtagatgg 20

<210> 558
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 558
cggacacaga gcctgcagca 20

[0086]

<210> 559
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 559
attcccatga gtgcttggat 20

<210> 560
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 560
cacagtgctc tcctgttgtg t 21

<210> 561
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 561
ctgtctgcac tgccagcgga 20

<210> 562
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 562
gcagatcact tctaccacac g 21

<210> 563
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 563
ctggccactg tccttattca 20

<210> 564
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 564
tgatataaca ccatccctcc gcca 24

<210> 565
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0087] <220>
<223> 序列是合成的

<400> 565
ggcaataaac cgaggacttc 20

<210> 566
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 566
tcaagtgctg ctctgtgatg 20

<210> 567
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 567
cgtgctacgg accctgctga aa 22

<210> 568
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 568

gagacaaggt ggcagcctat 20

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 569
tgttattgcc cgtaatctgg 20

<210> 570
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 570
cgggaagctg cggtacaccc 20

<210> 571
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 571
gctggaacat ggaattaccc 20

[0088]

<210> 572
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 572
gtactgcggg tggaacatt 19

<210> 573
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 573
accagcaacc ctgccagcaa 20

<210> 574
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 574
gtccatgcca ctaagcatgt 20

<210> 575
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 575
acagcttcct cgatgcttct 20

[0089]

<210> 576
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列是合成的

<400> 576
ccctgcccat tcggaggaag 20

抗 NRP1 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

	TGD [%]		Δ % TGD	功效（二元）
	B20	组合	组合 /B20	p≤ 0.05
MDA-MB231	50	88	25.04	1
H1299	216	294	24.47	1
SKMES	60	96	22.62	1
HT29	95	115	10.49	1
MV522	81	88	4.13	0
LS174T	87	54	0	0
A549	163	151	0	0

图1

RNA 表达（qRT-PCR）与抗 NRP1 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效的相关性

	统计 ρ	p 值
模型	0.9566	7.95E-17
Sema3B	-0.8164	2.955E-07
LGALS1	0.7599	1.402E-05
TGFb	0.7499	2.475E-05
ITGa5	0.6744	0.0009
Bv8	0.6663	0.0013
HGF	-0.6613	0.0015
RGS5	-0.6389	0.0036
LGALS7	-0.6228	0.0063
Sema3F	-0.6206	0.0068
Sema3A	0.5988	0.0135
CSF2	0.5953	0.015
Prox1	-0.56	0.0428
PlGF	0.5507	0.05

图2

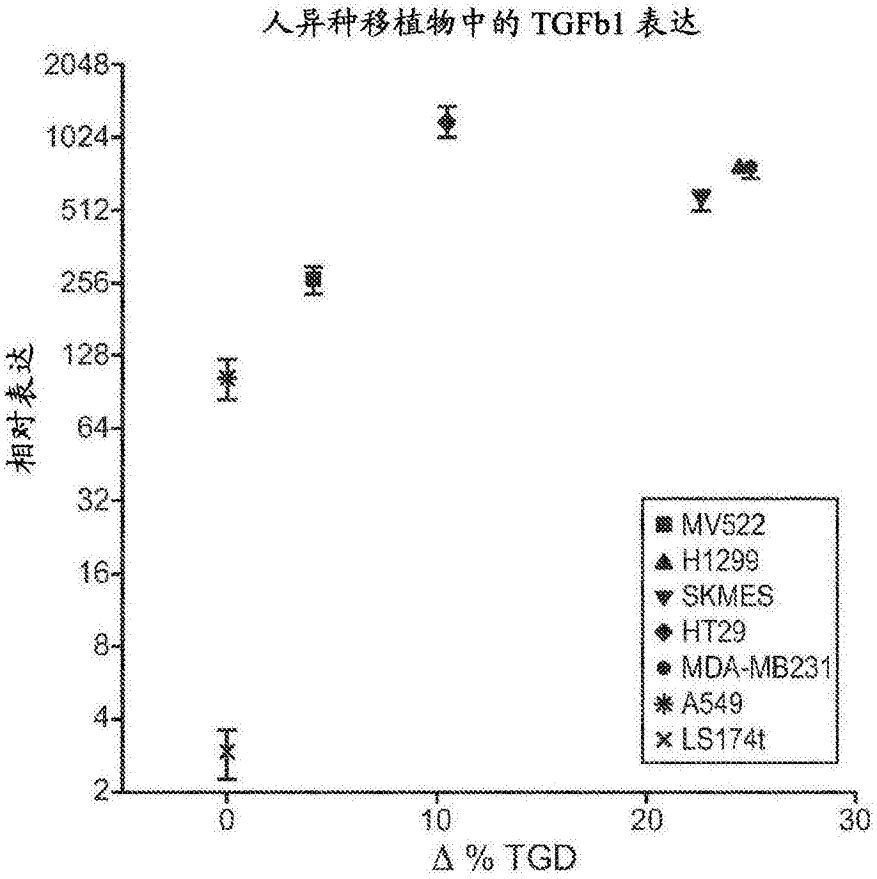
人异种移植物中的 TGFb1 表达
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图3

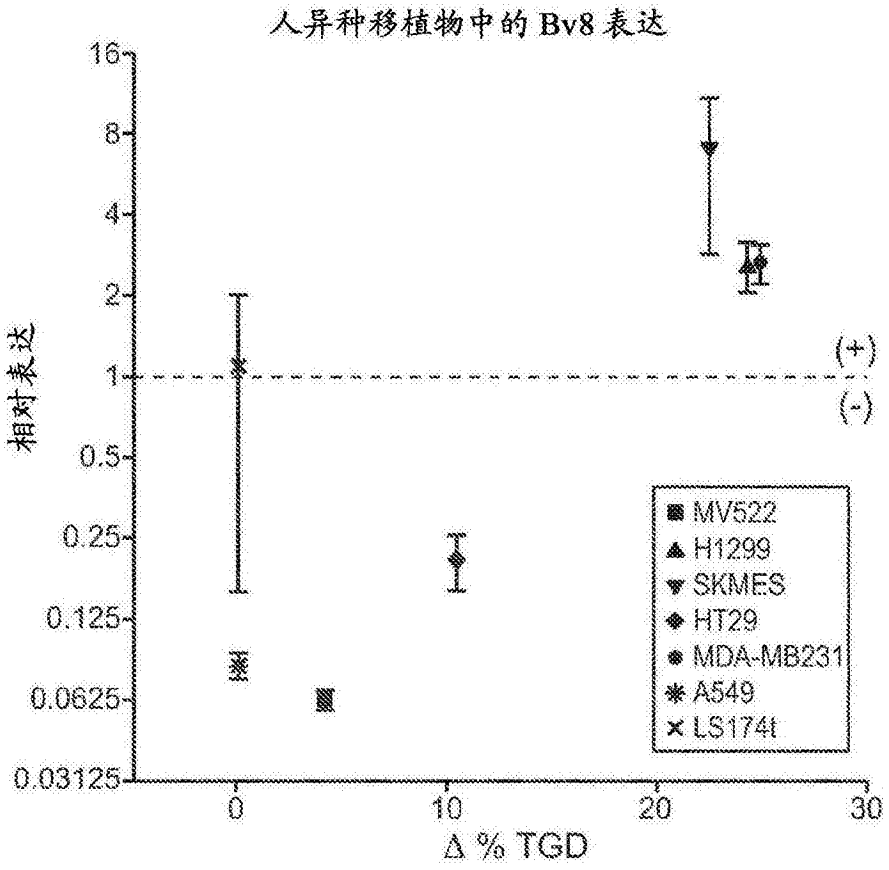
人异种移植物中的Bv8表达
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
相对表达
(+)
(-)
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t
0
10
20
30
Δ % TGD

图4

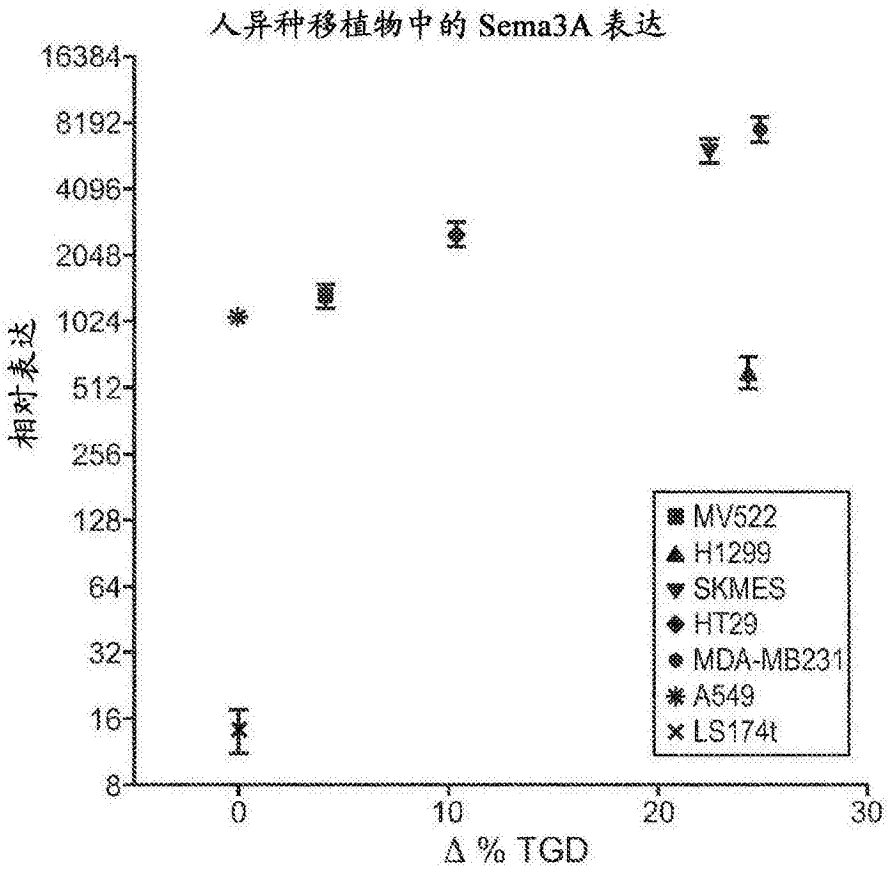
人异种移植物中的 Sema3A 表达
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图5

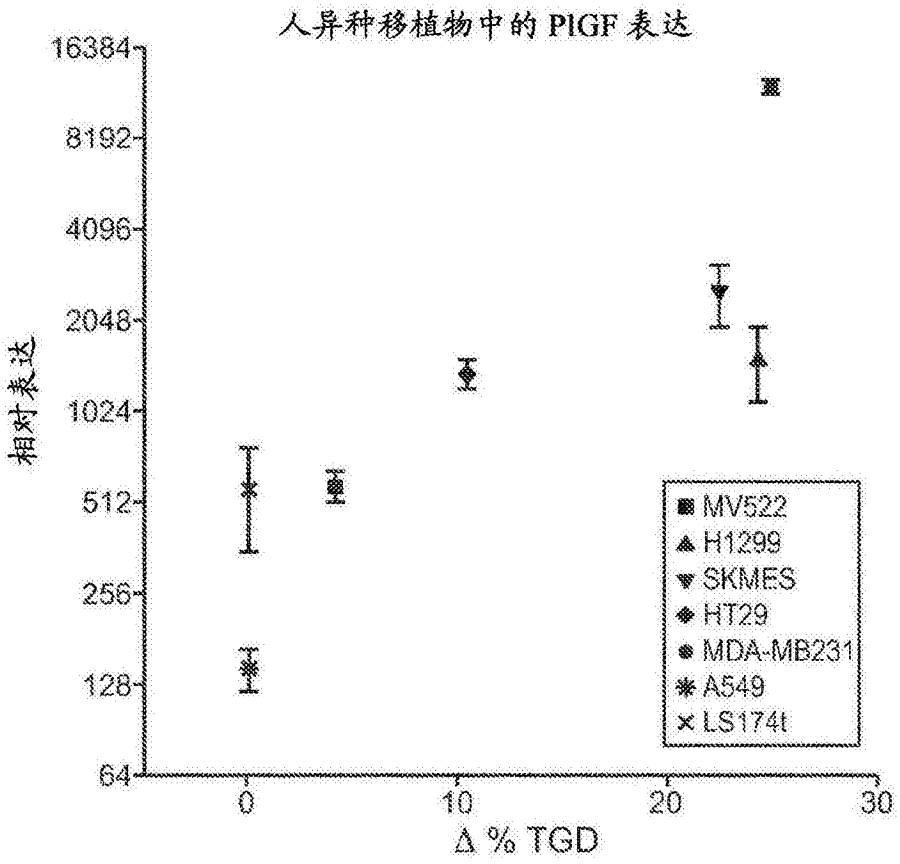
人异种移植物中的 PlGF 表达
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图6

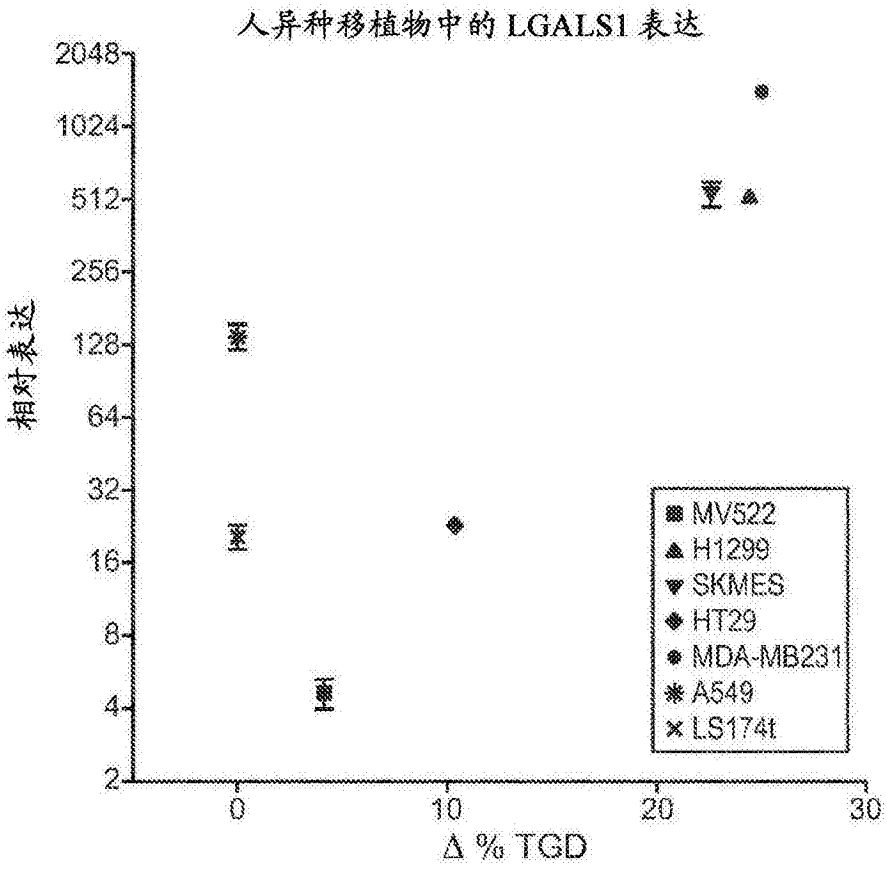
人异种移植物中的 LGALS1 表达
相对表达
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图7

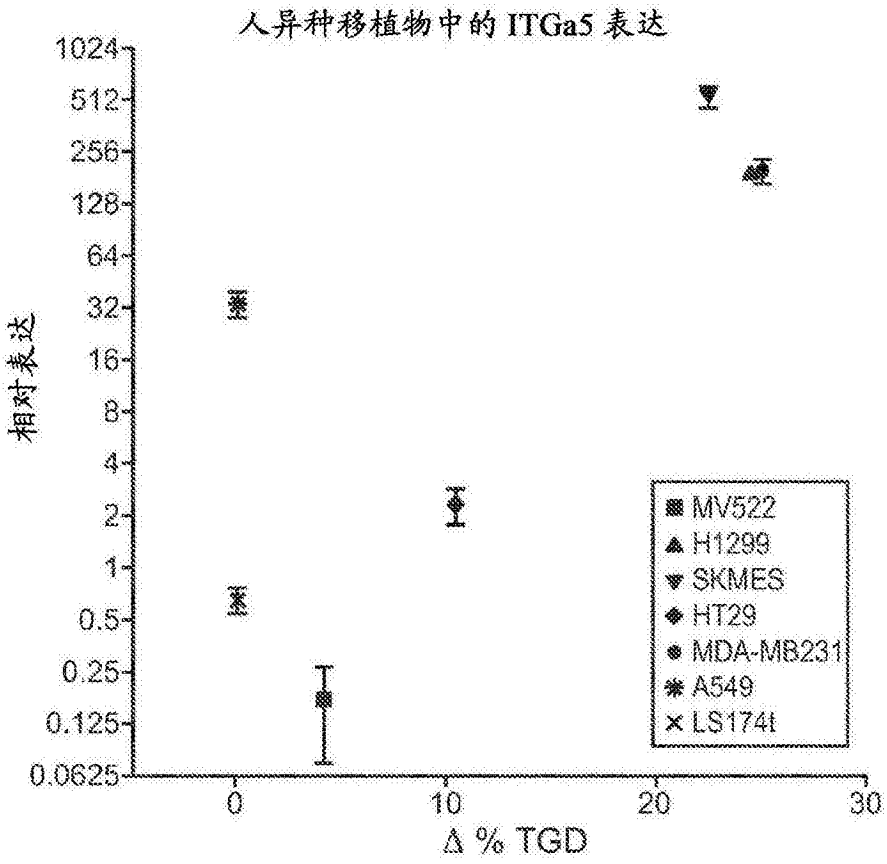
人异种移植物中的 ITGa5 表达
相对表达
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图8

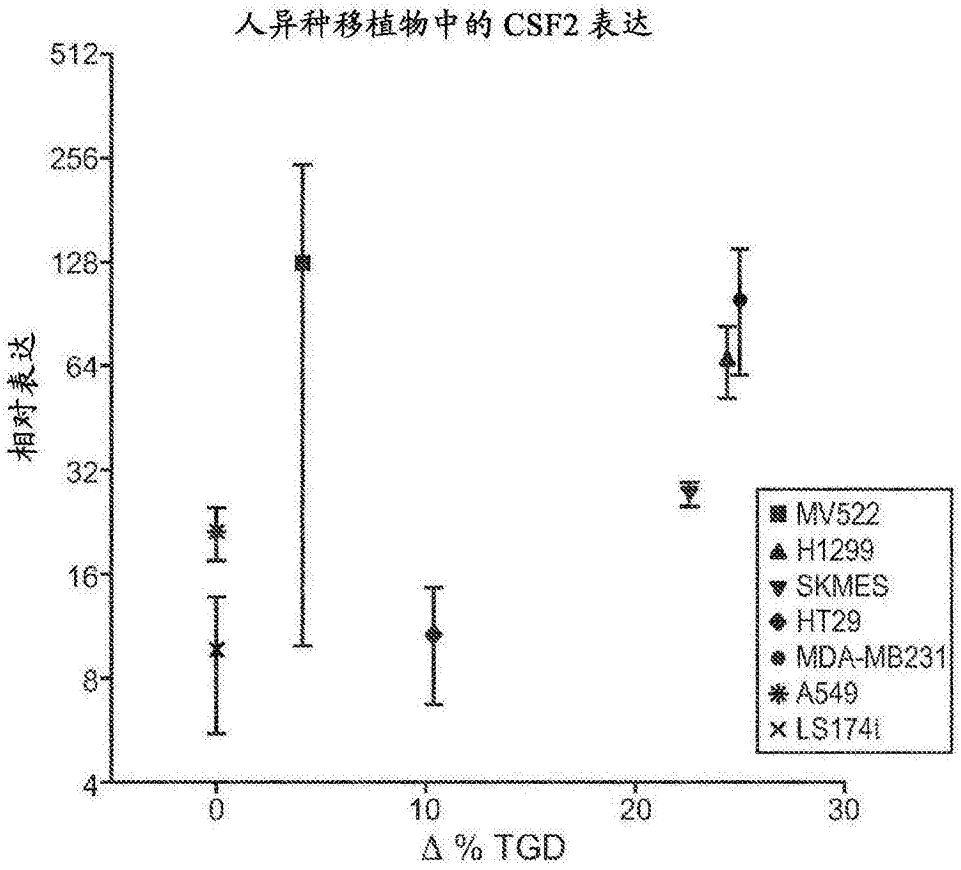
人异种移植物中的 CSF2 表达
512
256
128
64
32
16
8
4
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图9

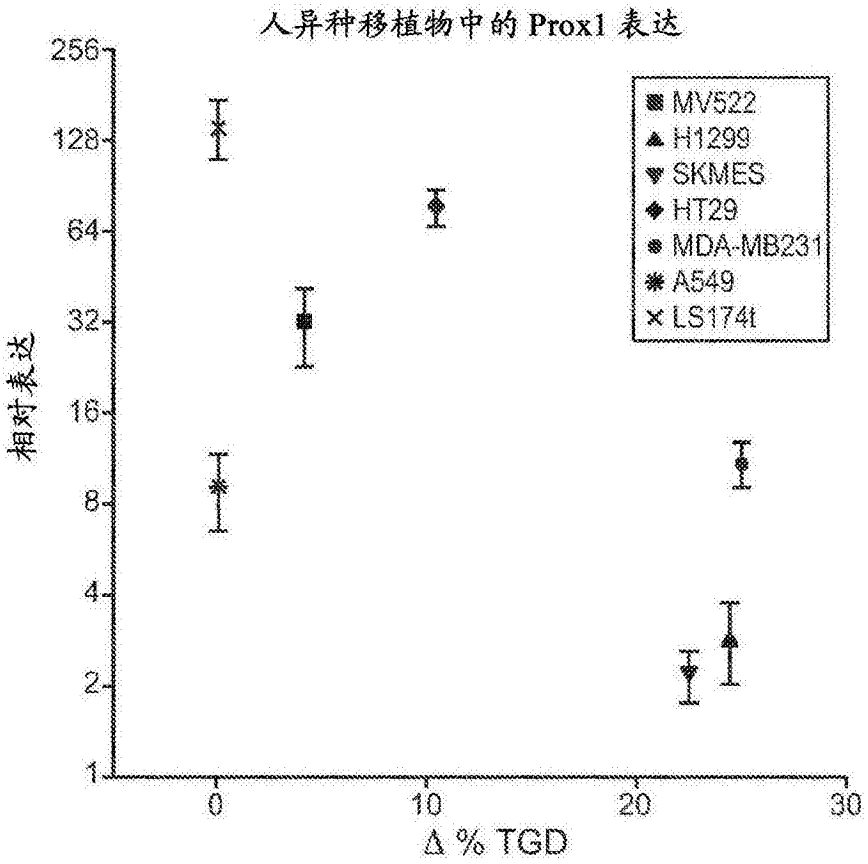
人异种移植物中的 Prox1 表达
256
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图10

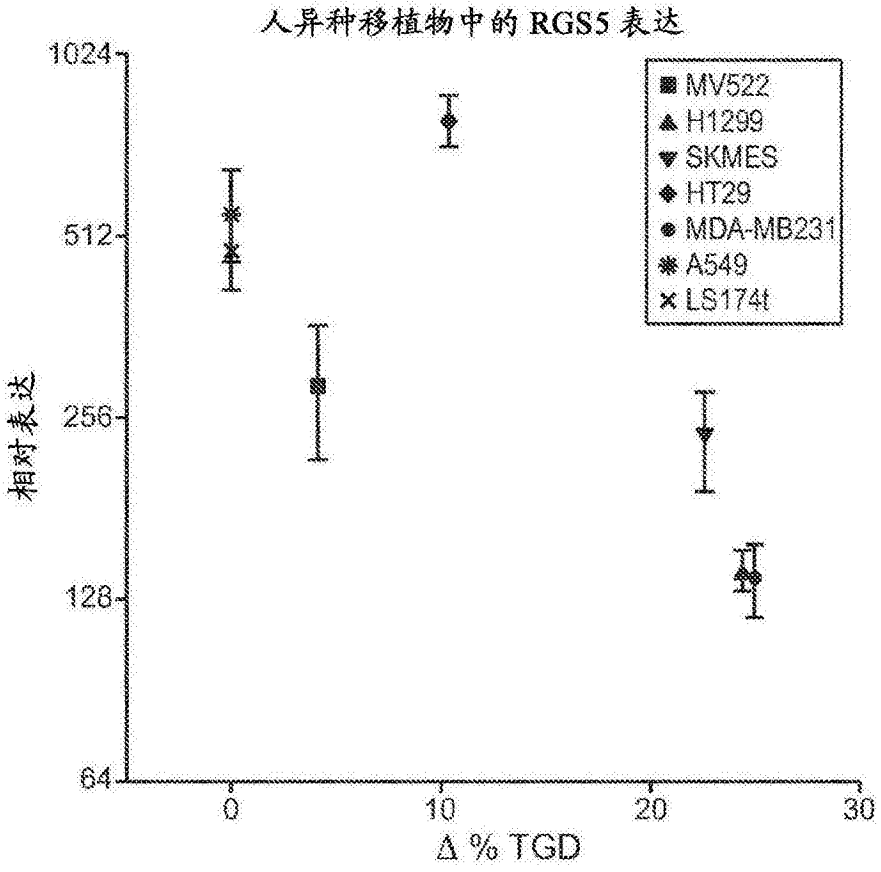
人异种移植物中的 RGS5 表达
1024
512
256
128
64
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图11

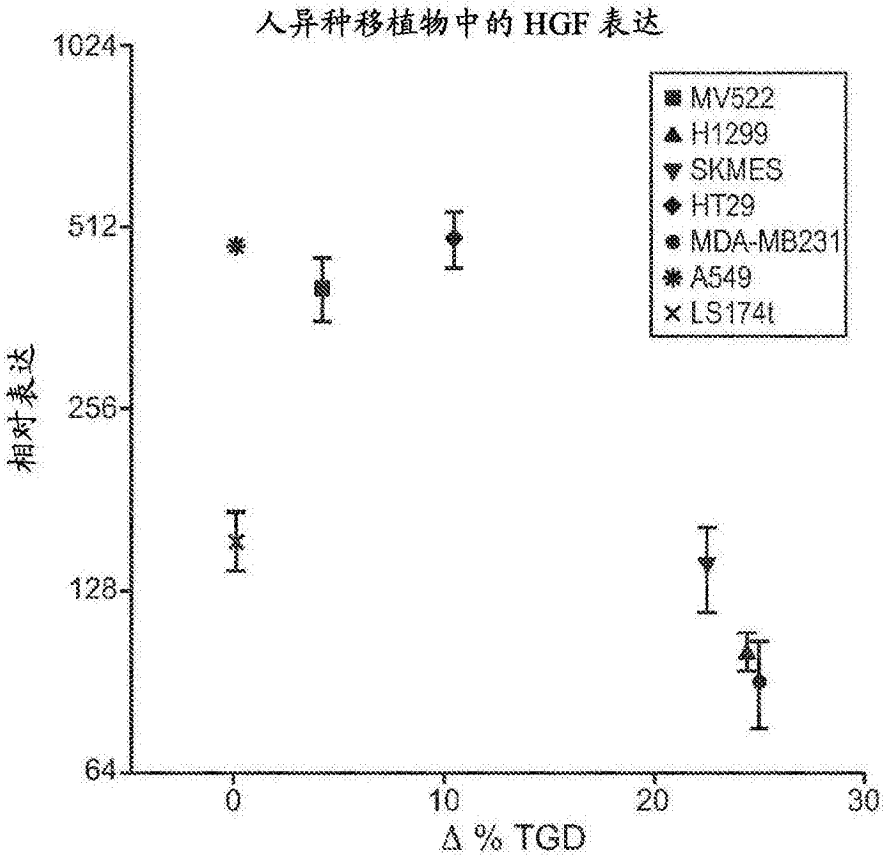
人异种移植物中的 HGF 表达
1024
512
256
128
64
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t

图12

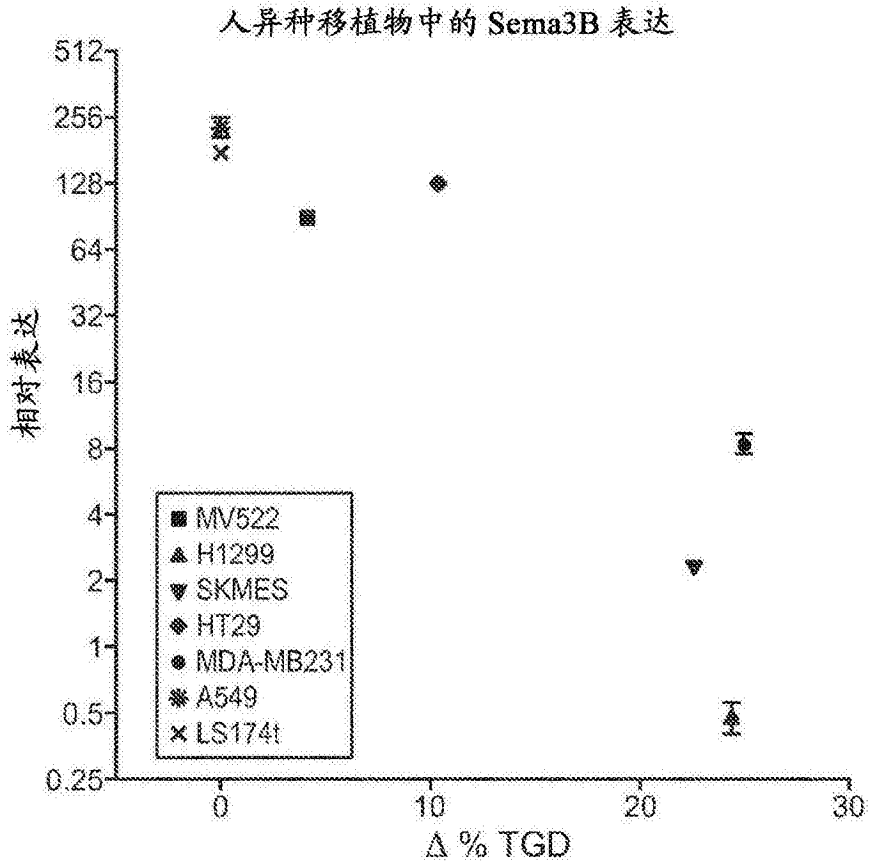
人异种移植物中的 Sema3B 表达
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
相对表达
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t
0
10
20
30
Δ % TGD

图13

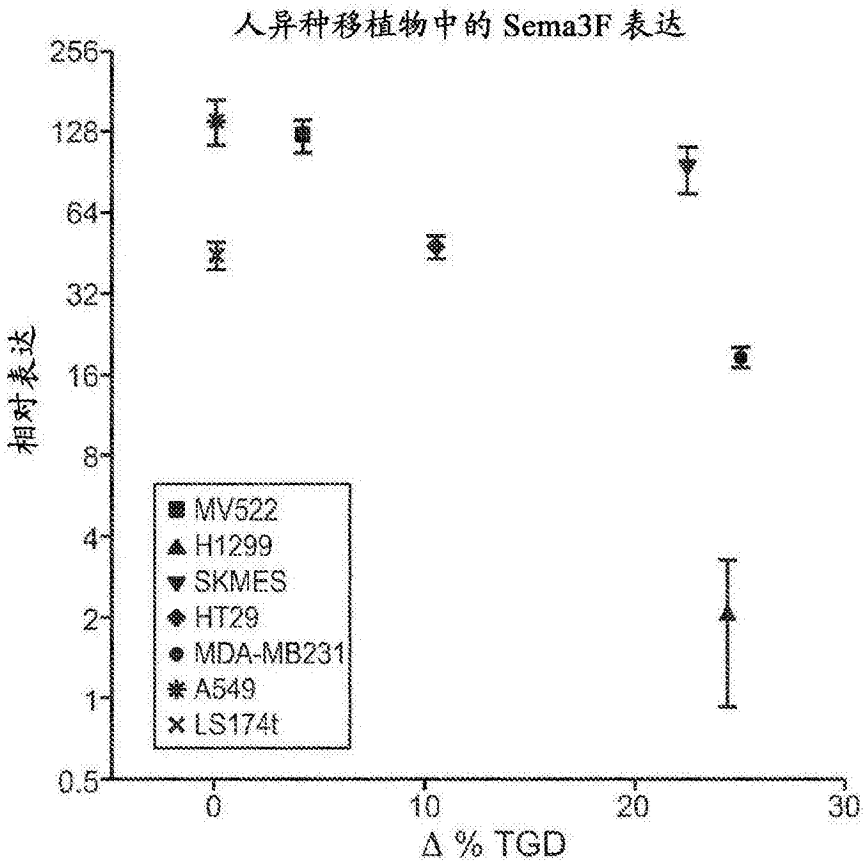
人异种移植物中的 Sema3F 表达
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
MV522
H1299
SKMES
HT29
MDA-MB231
A549
LS174t
0
10
20
30
Δ % TGD

图14

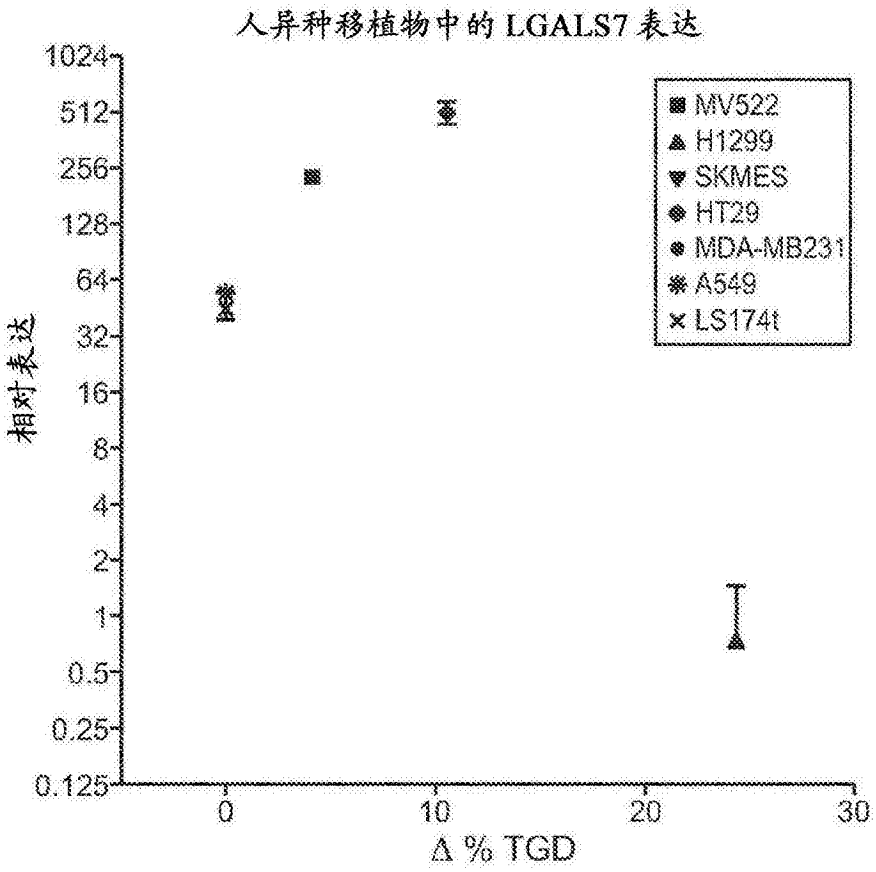

图15

抗 VEGF-C 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

	TGD [%]		Δ % TGD	功效（二元）
	B20	组合	组合 /B20	p≤ 0.05
A549	155	254	38.86	1
MDA-MB231	109	111	1.3	0
H460	188	242	18.72	1
BxPC3	80	99	10.4	0
DLD-1	71.5	75.5	2.18	0
HT29	73	90.5	10.05	0
SKMES	53	78	16.67	0
MV522	74	58	0	0
PC3	22	27	3.95	0

图16

VEGF-C 功效建模

	统计 ρ	p 值
模型	0.895	3.47E-14
VEGF-D	0.941	1.81E-18
FGF2	0.776	1.03E-08
CSF2	-0.736	1.41E-07
VEGF-A	-0.705	7.86E-07
VEGFR3	0.667	4.81E-06
RGS5/CDH5	0.595	8.02E-05
Prox1	-0.582	0.00013
ICAM1	-0.552	0.00032
ESM1	-0.533	0.00056
PlGF	-0.490	0.00177
ITGa5	-0.383	0.01760
TGFb	*-0.498*	*0.0007*
VEGF-C	*0.332*	*0.0296*

图17

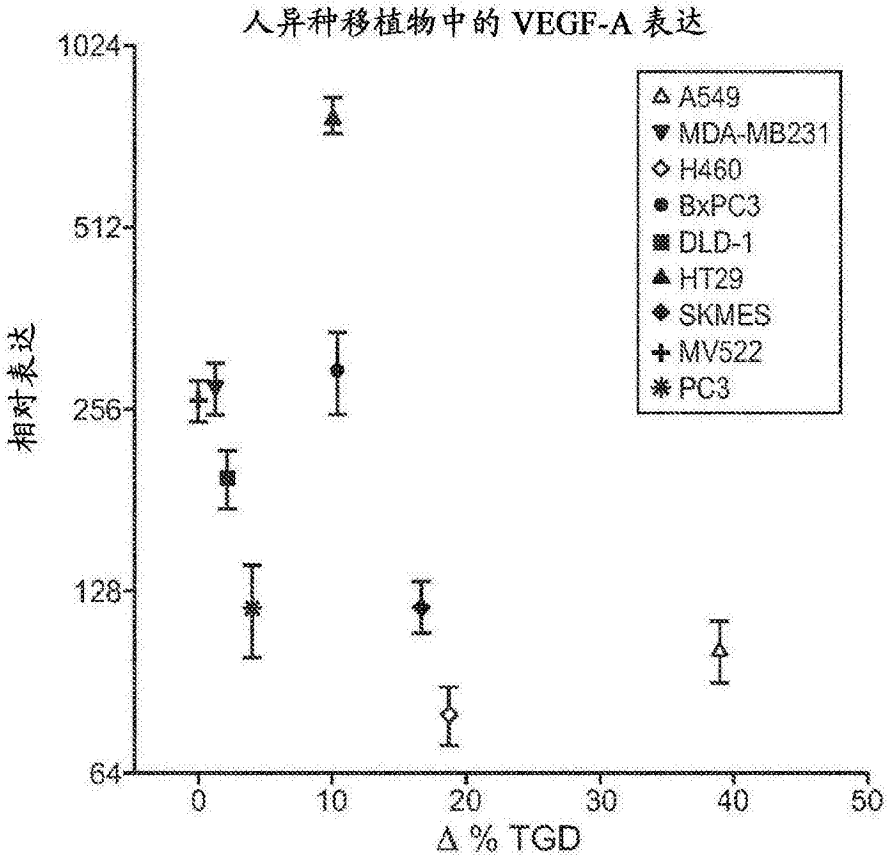

图18

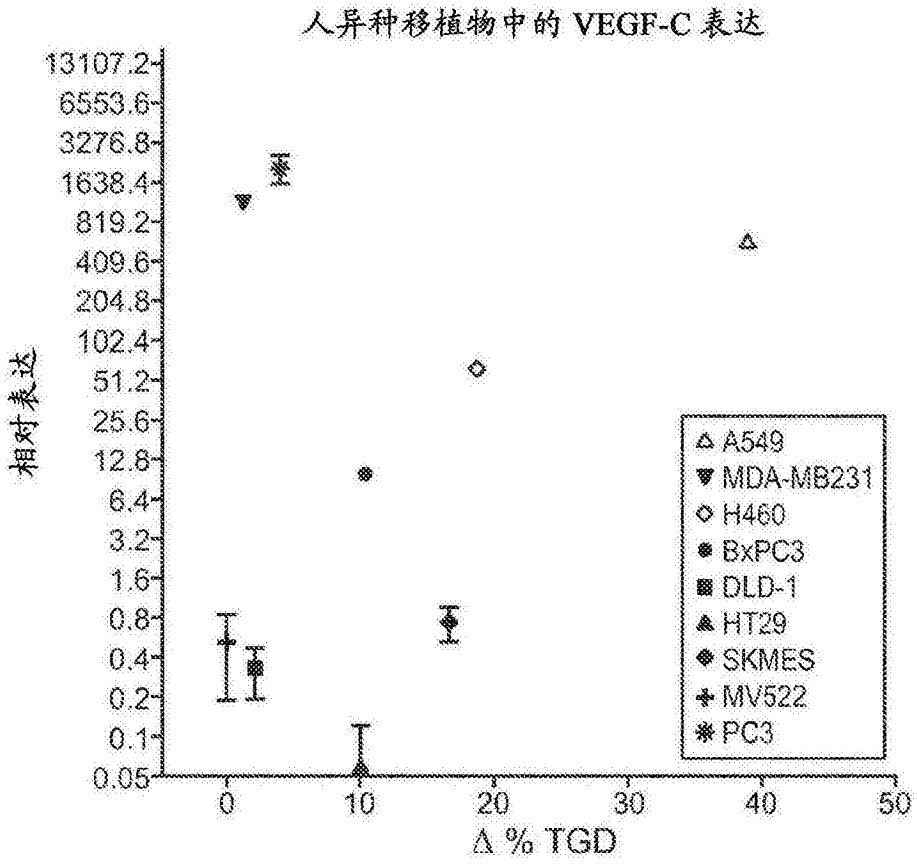
人异种移植物中的 VEGF-C 表达
相对表达
13107.2
6553.6
3276.8
1638.4
819.2
409.6
204.8
102.4
51.2
25.6
12.8
6.4
3.2
1.6
0.8
0.4
0.2
0.1
0.05
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图19

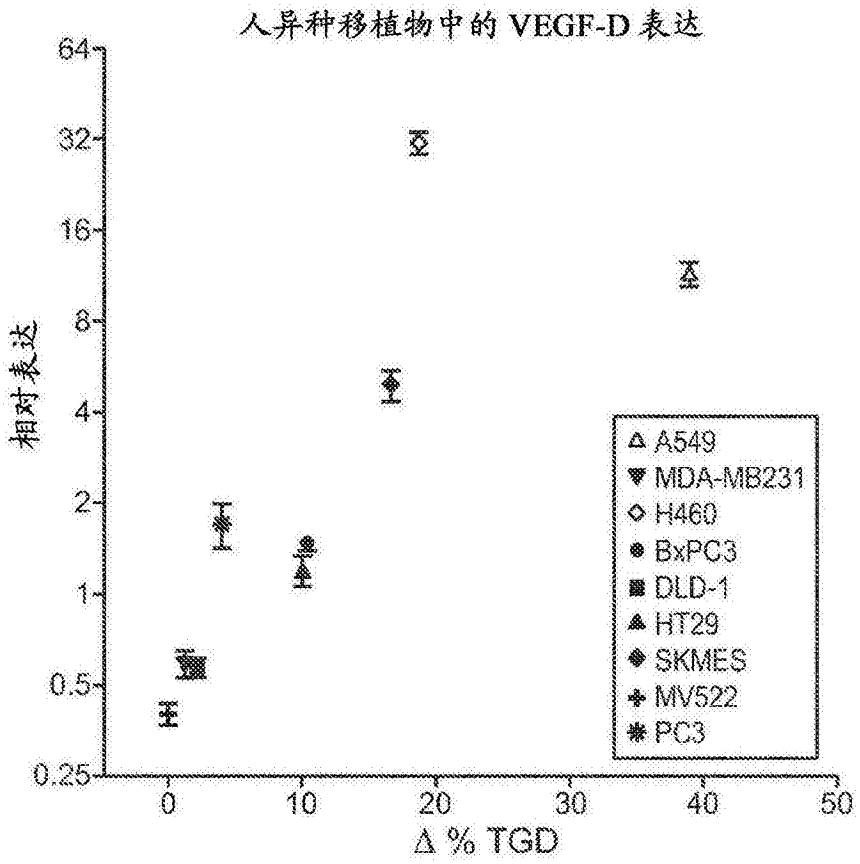
人异种移植物中的 VEGF-D 表达
相对表达
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图20

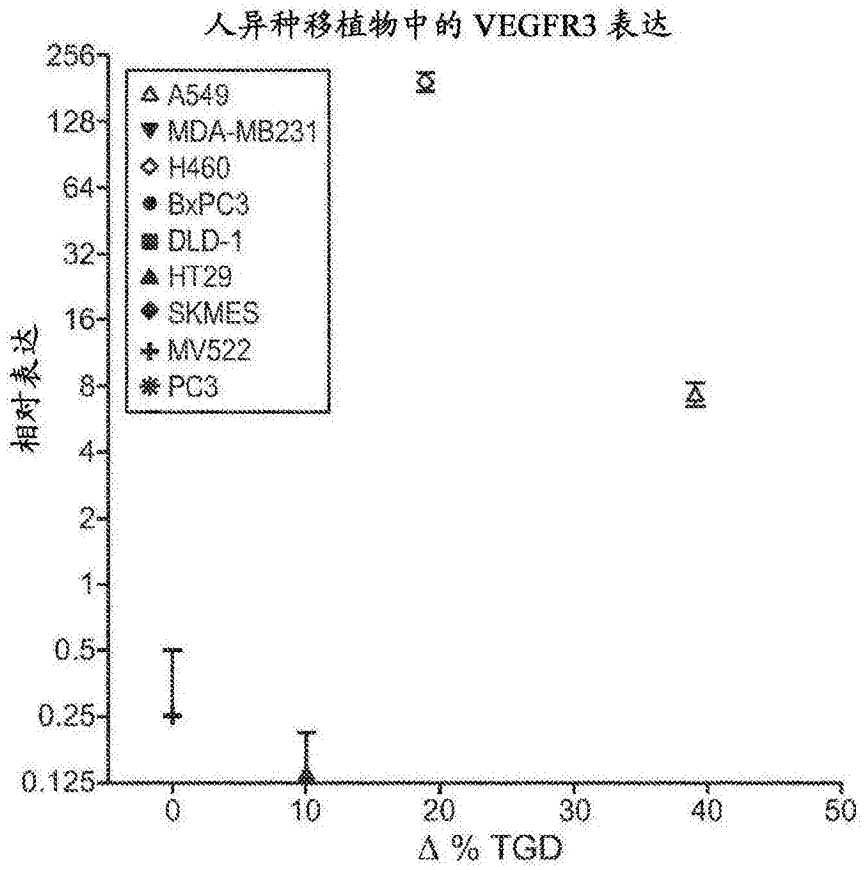
人异种移植物中的 VEGFR3 表达
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
相对表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD

图21

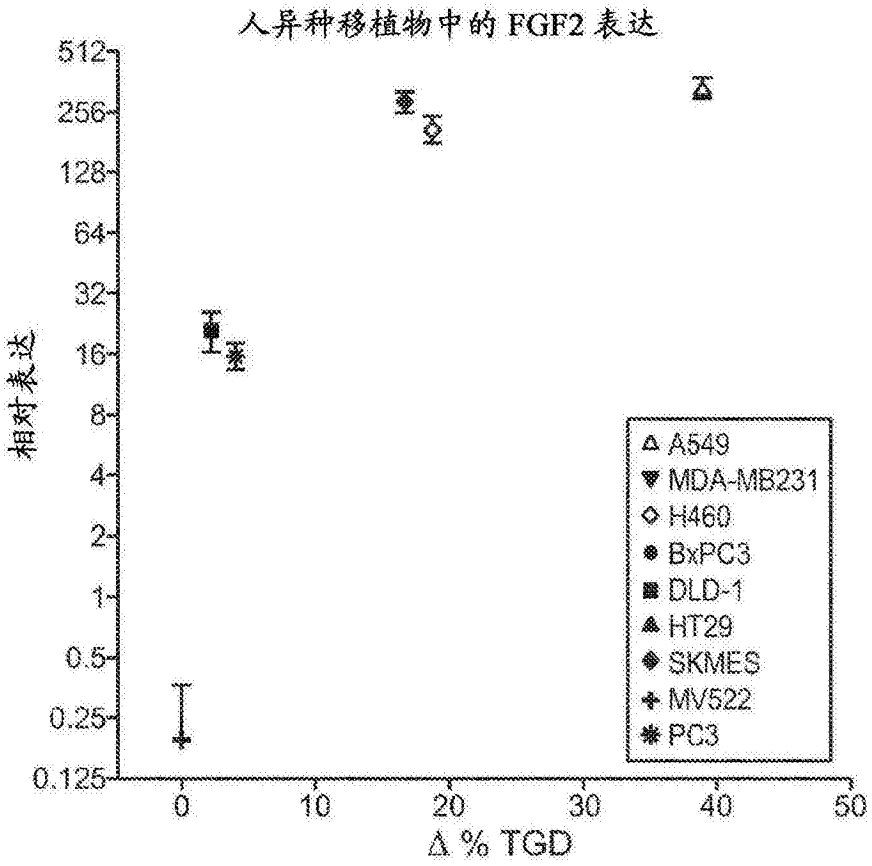
人异种移植物中的 FGF2 表达
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图22

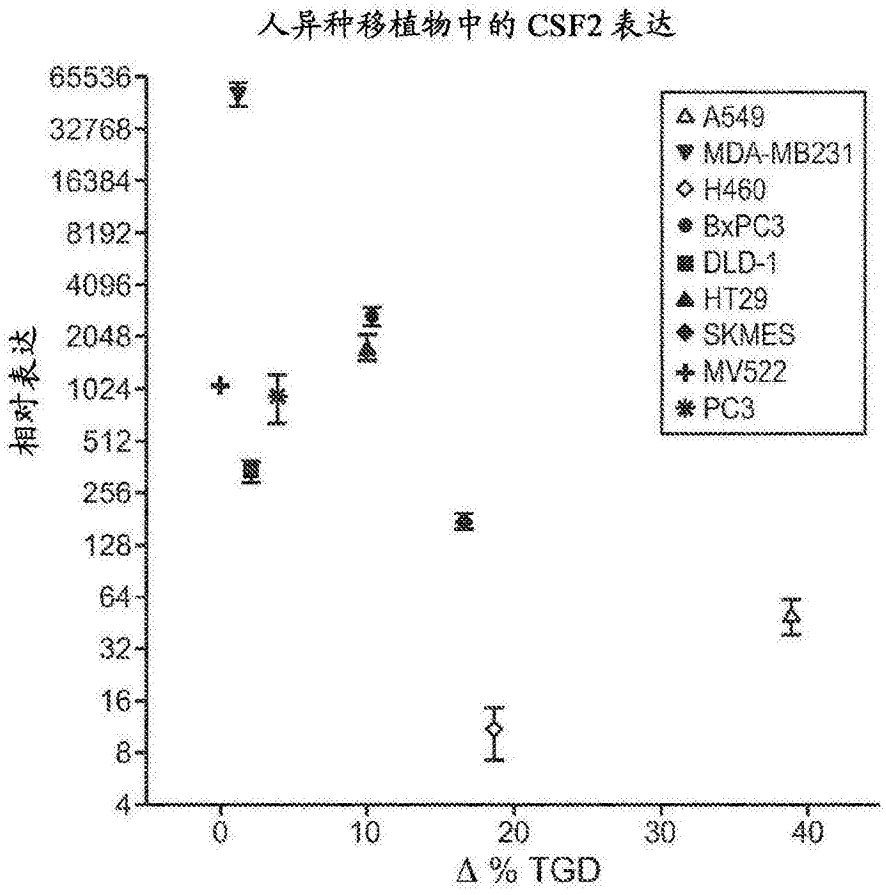
人异种移植物中的 CSF2 表达
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
相对表达
0
10
20
30
40
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图23

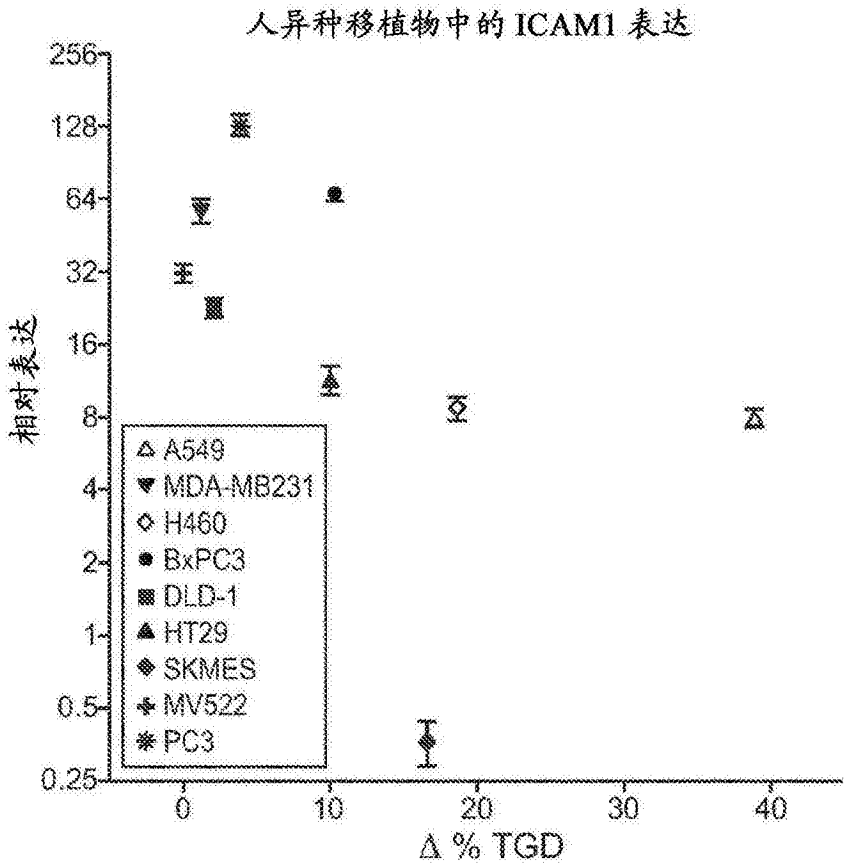
人异种移植物中的 ICAM1 表达
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
相对表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3
0
10
20
30
40
Δ % TGD

图24

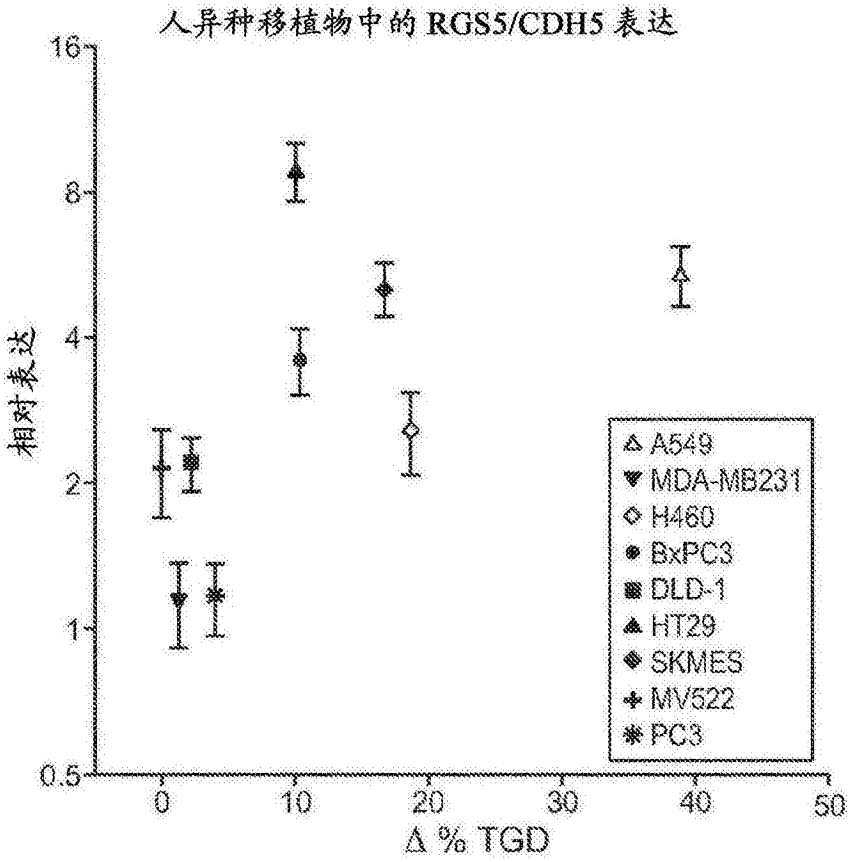
人异种移植物中的 RGS5/CDH5 表达
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图25

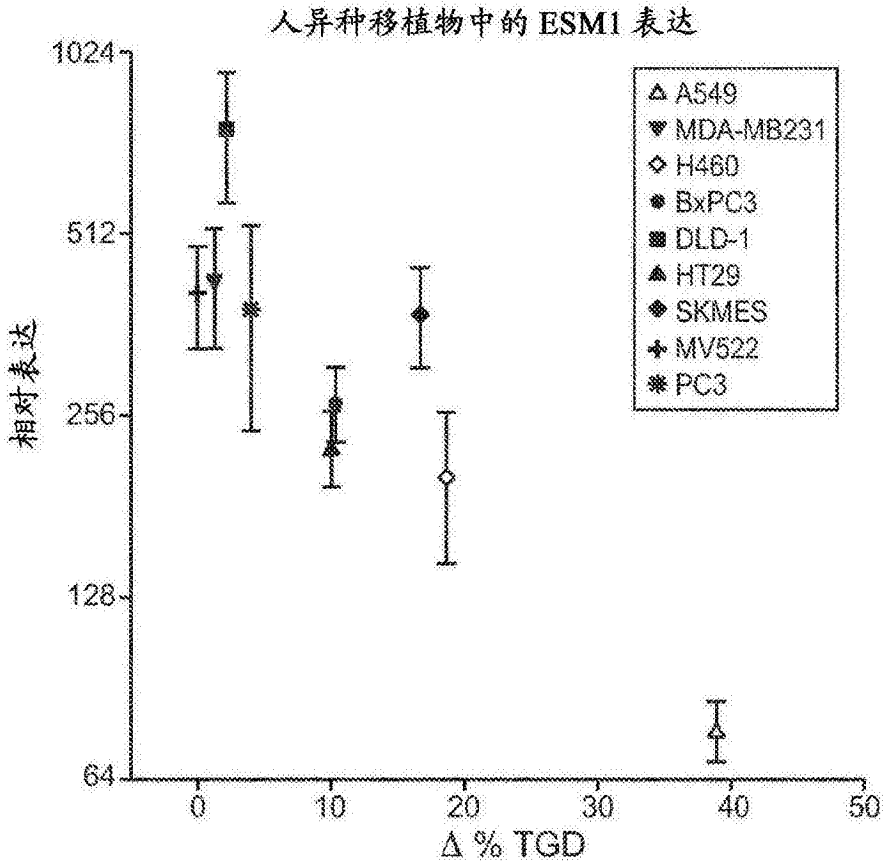
人异种移植物中的 ESM1 表达
1024
512
256
128
64
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图26

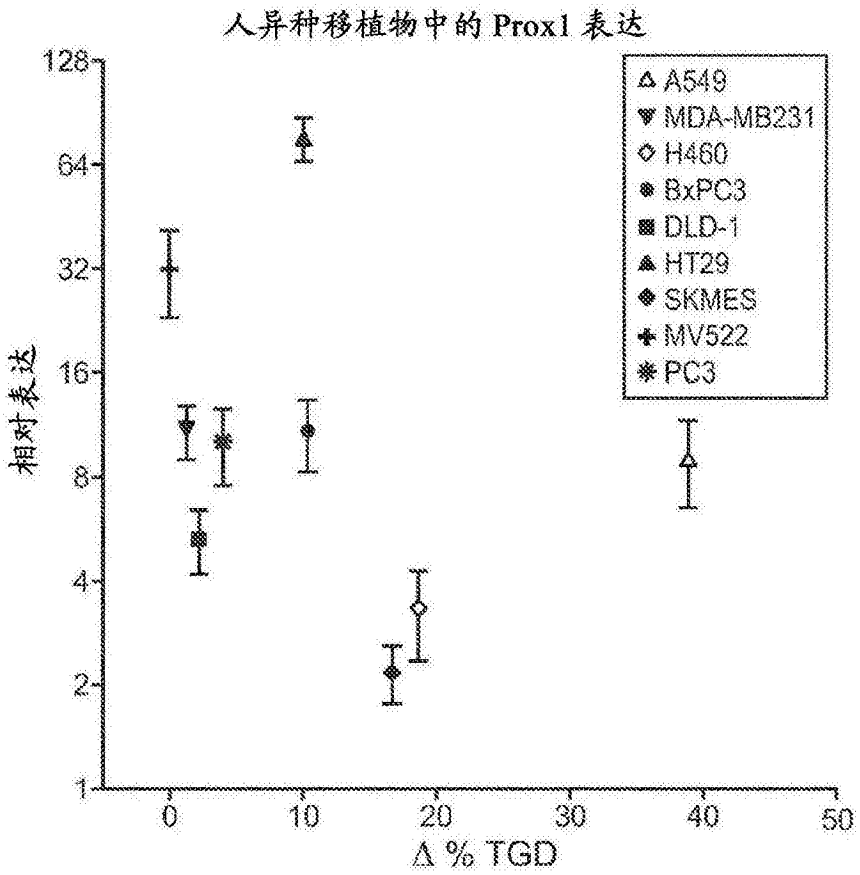
人异种移植物中的 Prox1 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图27

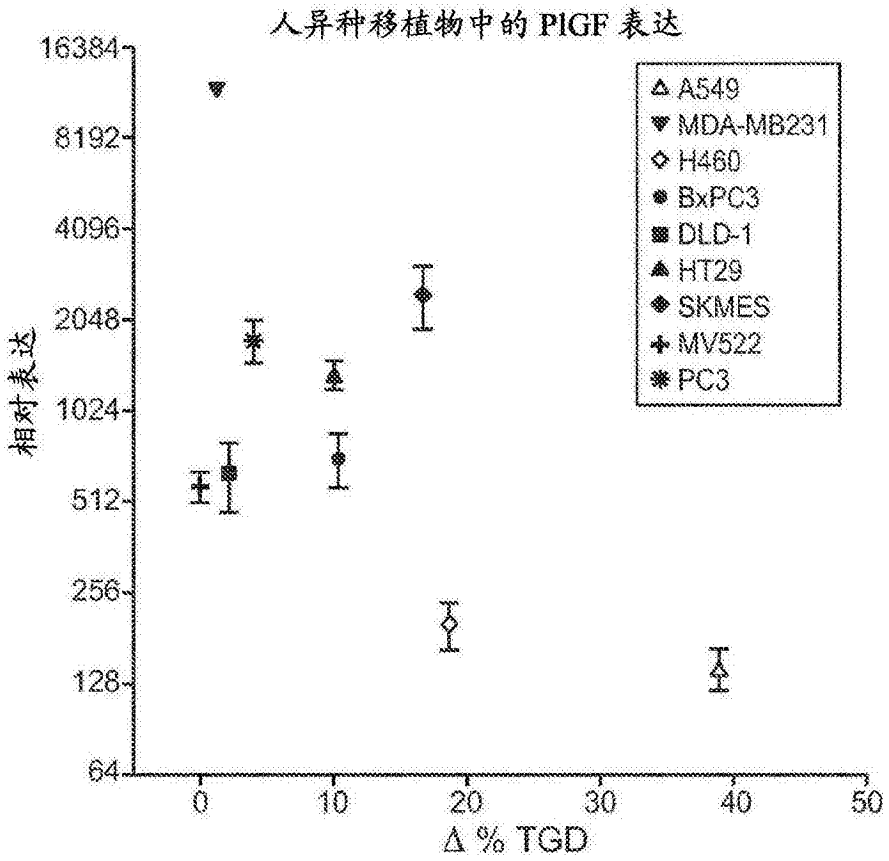
人异种移植物中的 PlGF 表达
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图28

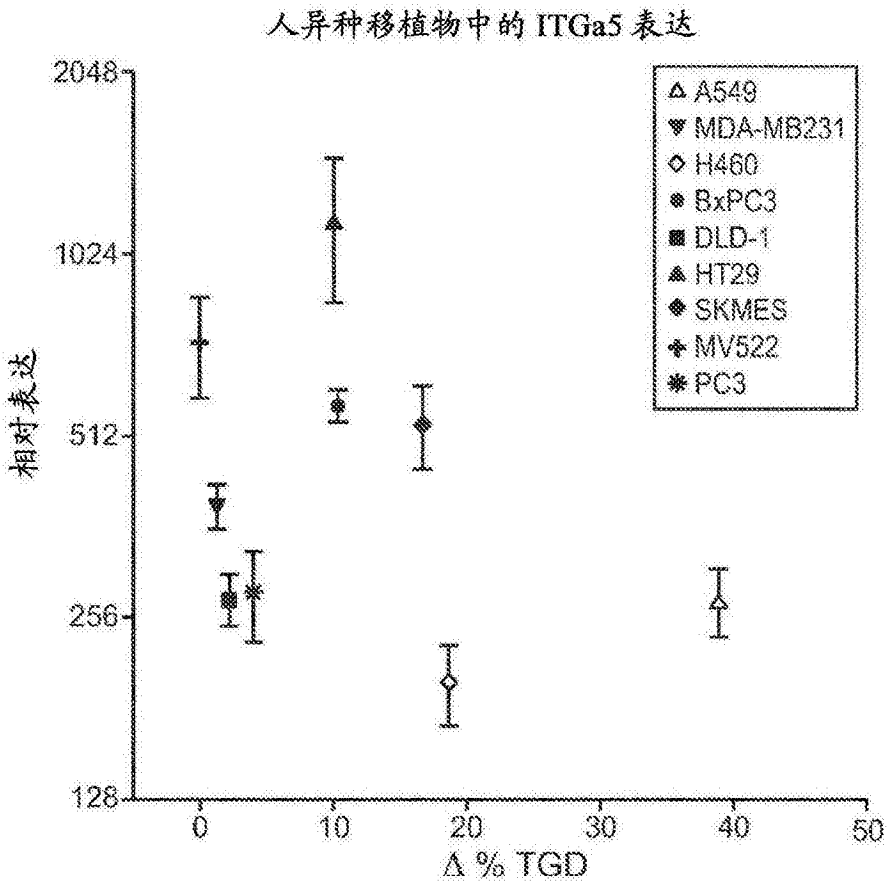
人异种移植物中的 ITGa5 表达
2048
1024
512
256
128
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图29

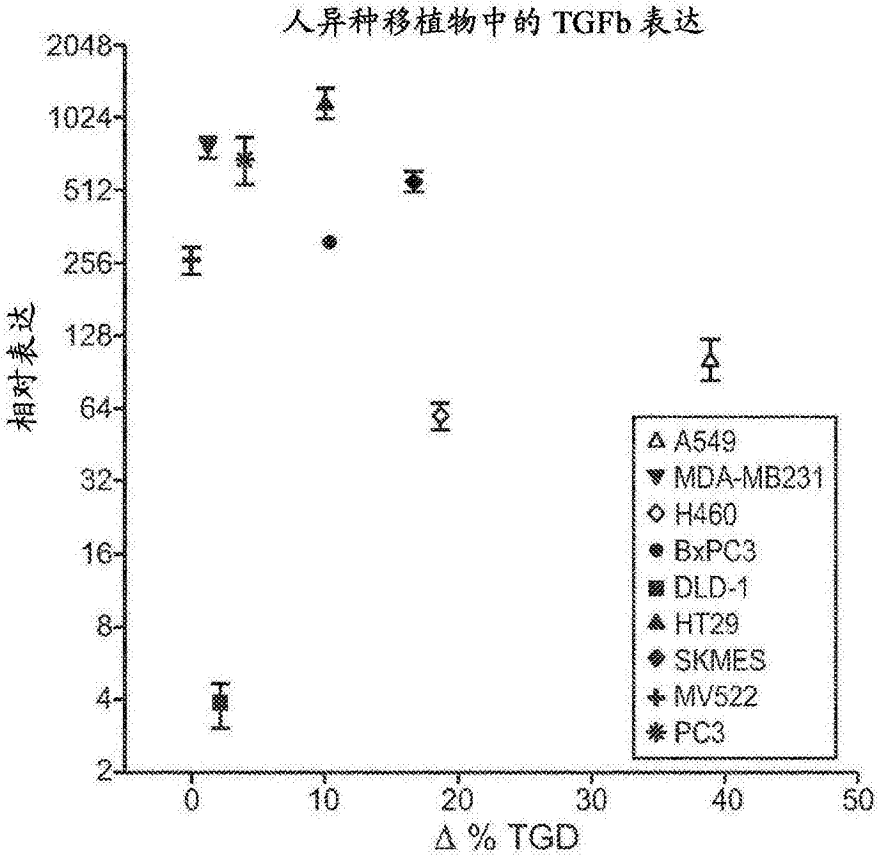

图30

抗 EGFL7 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

	TGD [%]		Δ % TGD
	B20	组合	组合 /B20
A549	184	184	0
MDA-MB231	101	193	46.1
H460	143.5	229.7	40.25
BxPC3	199.5	302	34.22
SKMES	71	72	0
SW620	155	150	0
H1299	47.8	232	124.6
MV522	62	58	0
PC3	14.4	21.3	6

图31

EGFL7 功效建模

	统计 ρ	p 值
模型	0.809	5.18E-11
cMet	-0.811	4.33E-11
Sema3B	-0.806	6.77E-11
FGF9	-0.648	2.63E-06
FN1	-0.639	3.97E-06
HGF	-0.637	4.39E-06
MFAP5	-0.606	1.68E-05
EFEMP2	-0.588	3.42E-05
VEGF-C	0.576	5.25E-05
RGS5	-0.575	5.54E-05
NRP1	-0.549	0.00014
FBLN2	-0.540	0.00019
FGF2	-0.518	0.00037
CSF2	0.512	0.00045
PDGF-C	-0.500	0.00064
Bv8	0.499	0.00066
CXCR4	-0.454	0.00221
TNFa	0.426	0.00439

图32

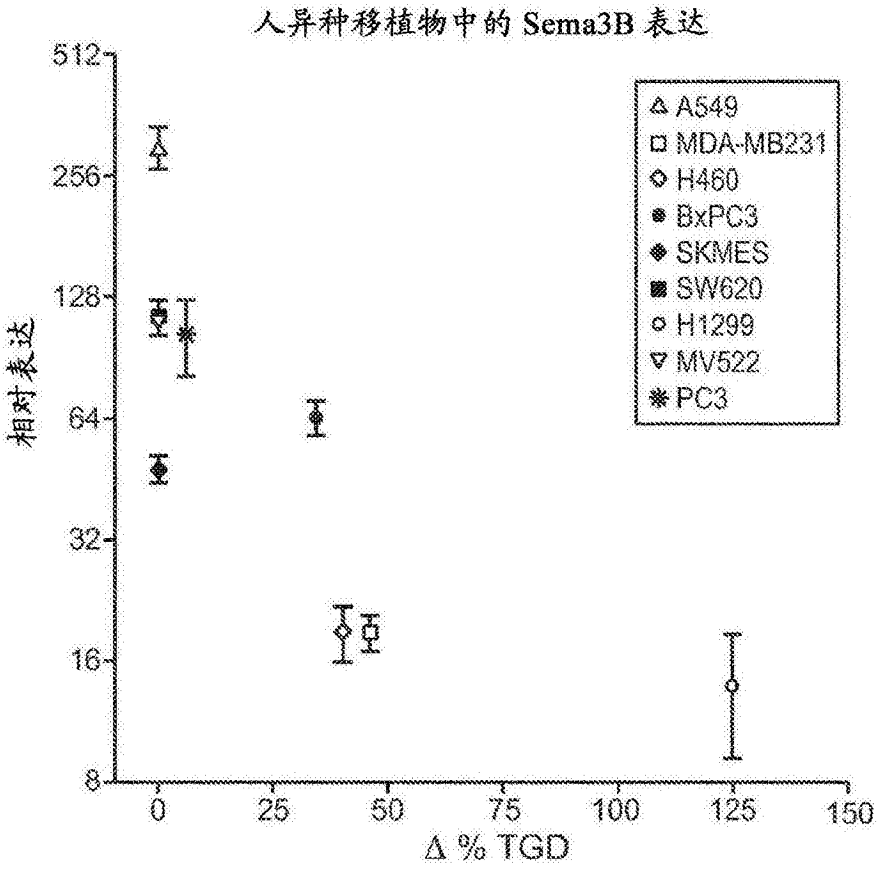
人异种移植物中的 Sema3B 表达
512
256
128
64
32
16
8
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图33

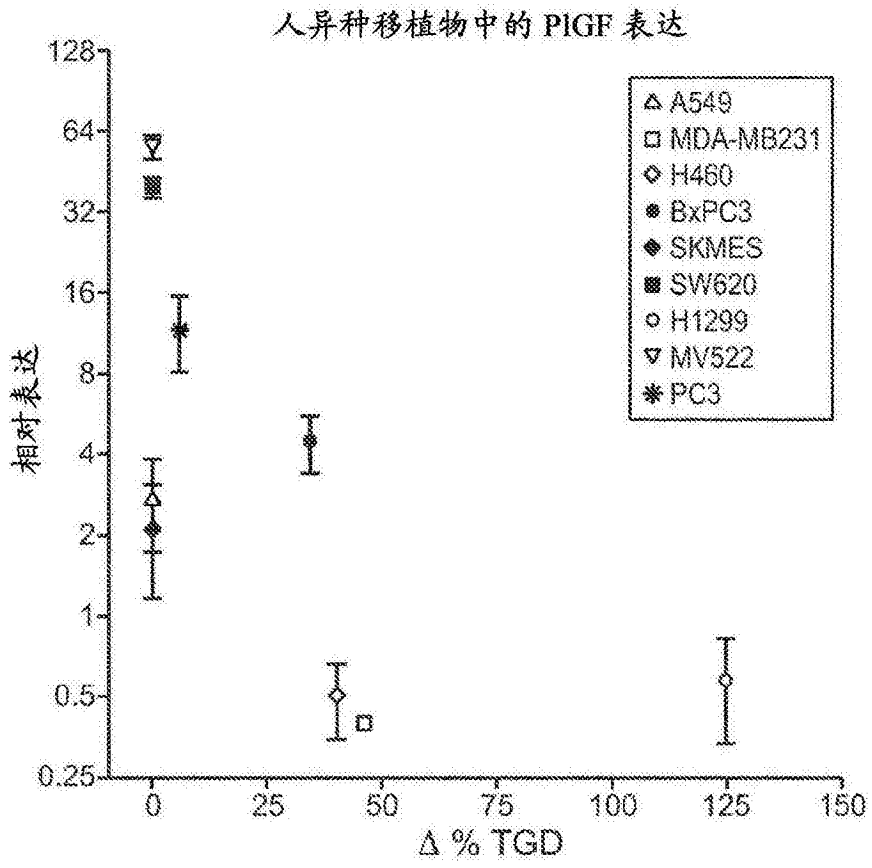
人异种移植物中的 PlGF 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图34

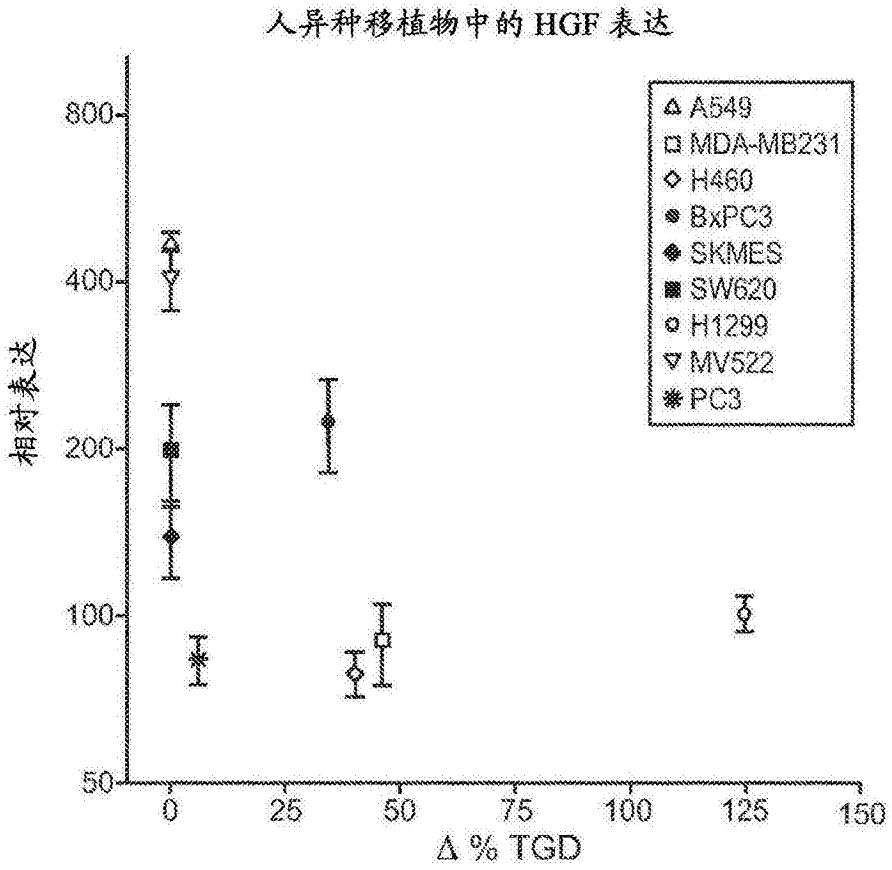
人异种移植物中的 HGF 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
相对表达
800
400
200
100
50
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图35

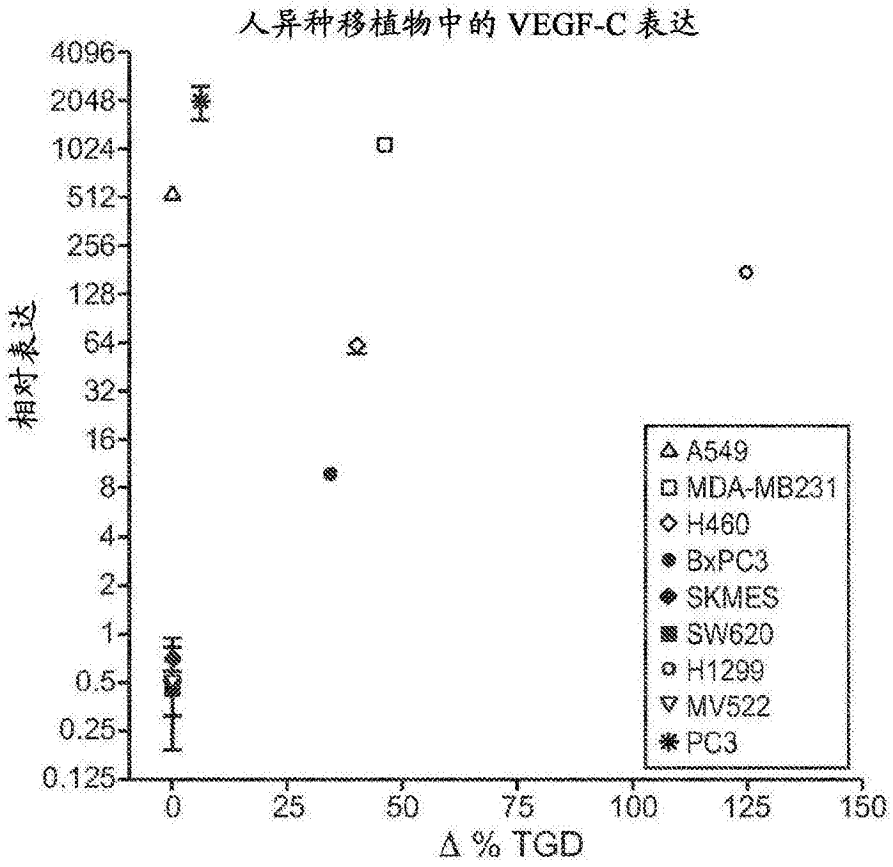
人异种移植物中的 VEGF-C 表达
相对表达
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图36

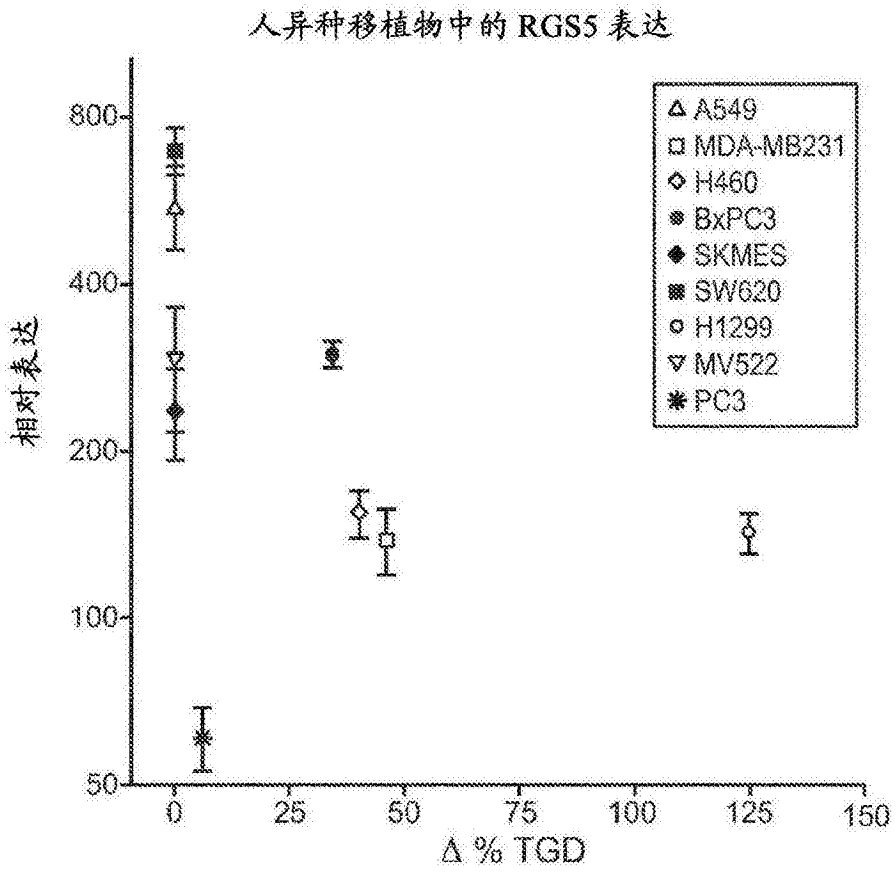
人异种移植物中的 RGS5 表达
相对表达
800
400
200
100
50
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图37

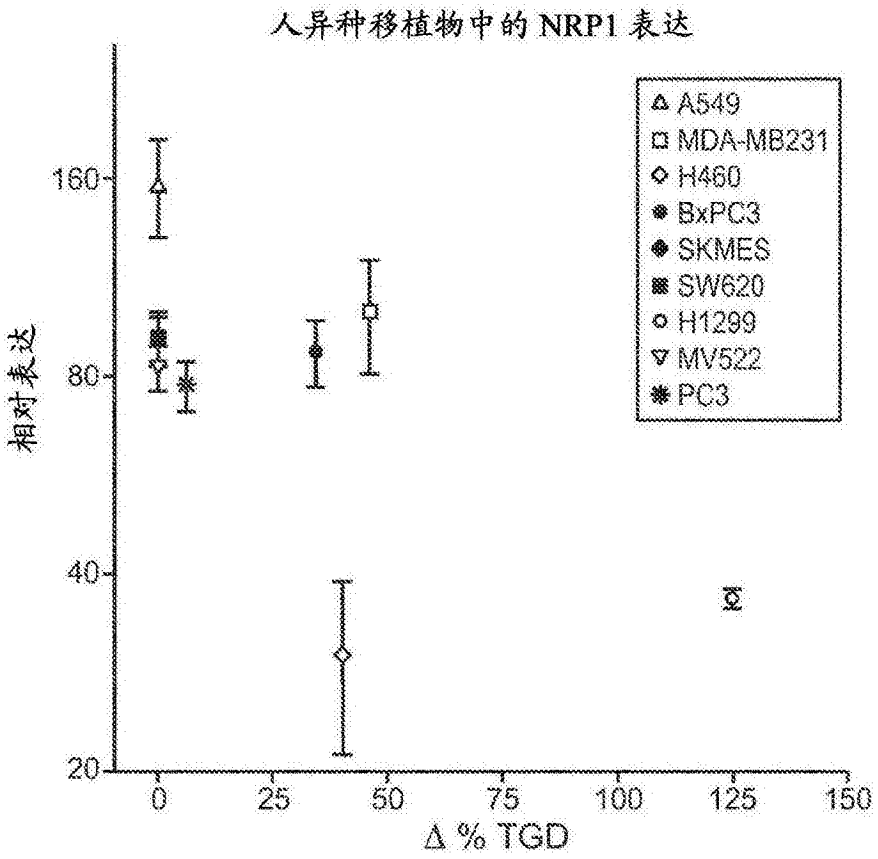
人异种移植物中的 NRP1 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
相对表达
160
80
40
20
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图38

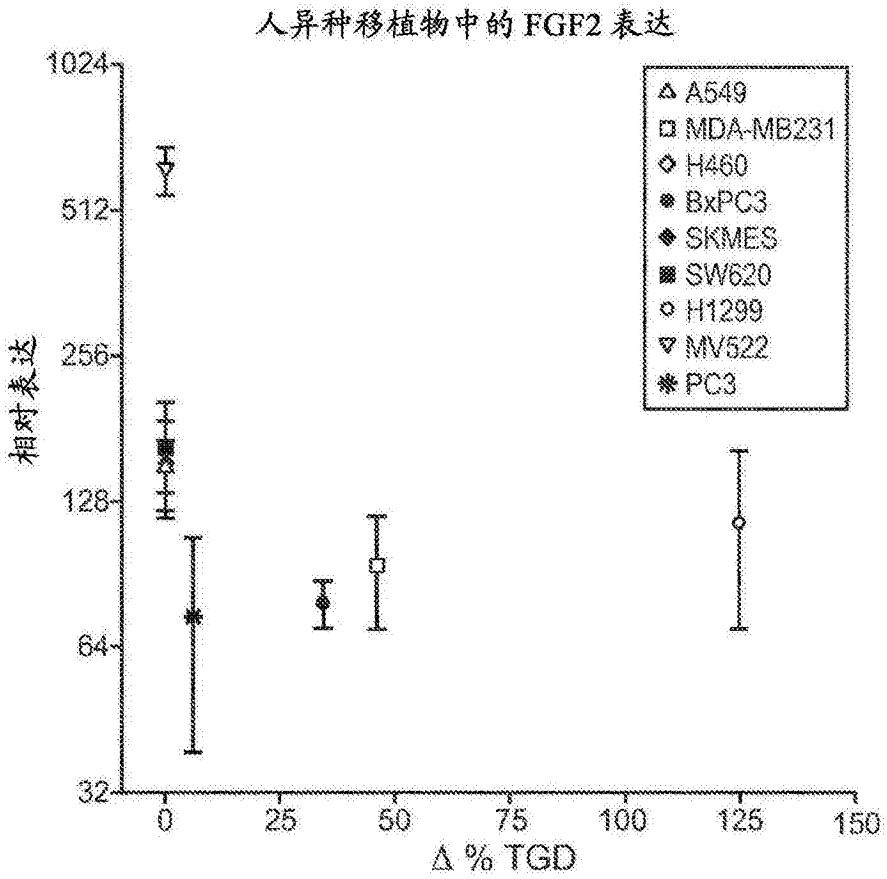
人异种移植物中的 FGF2 表达
1024
512
256
128
64
32
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图39

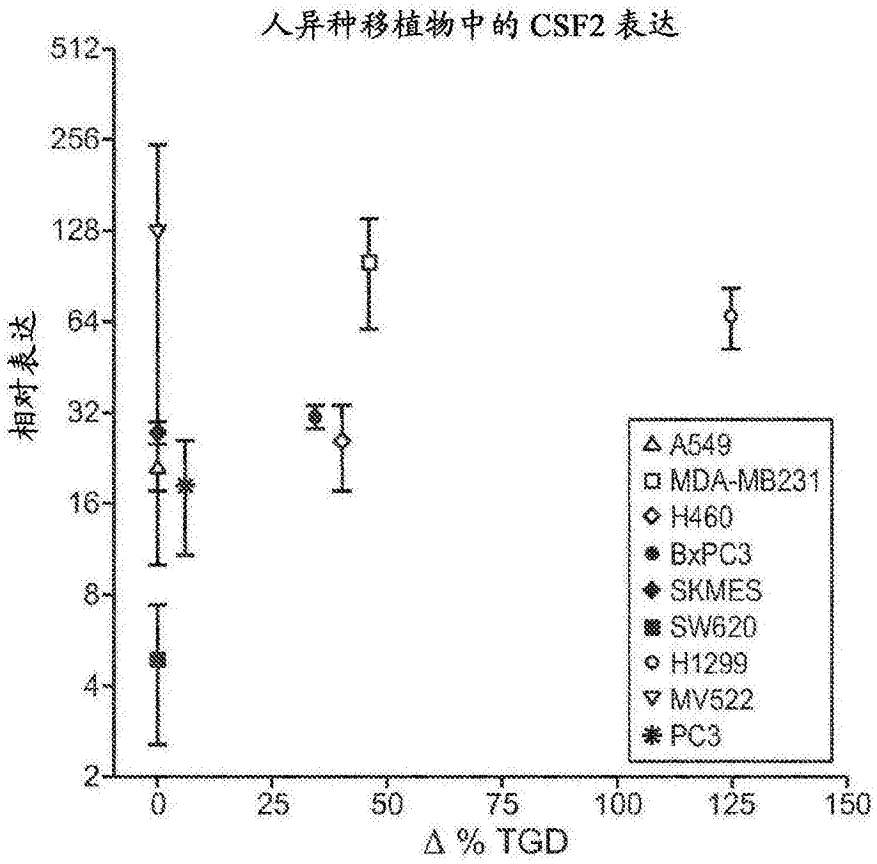
人异种移植物中的 CSF2 表达
512
256
128
64
32
16
8
4
2
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图40

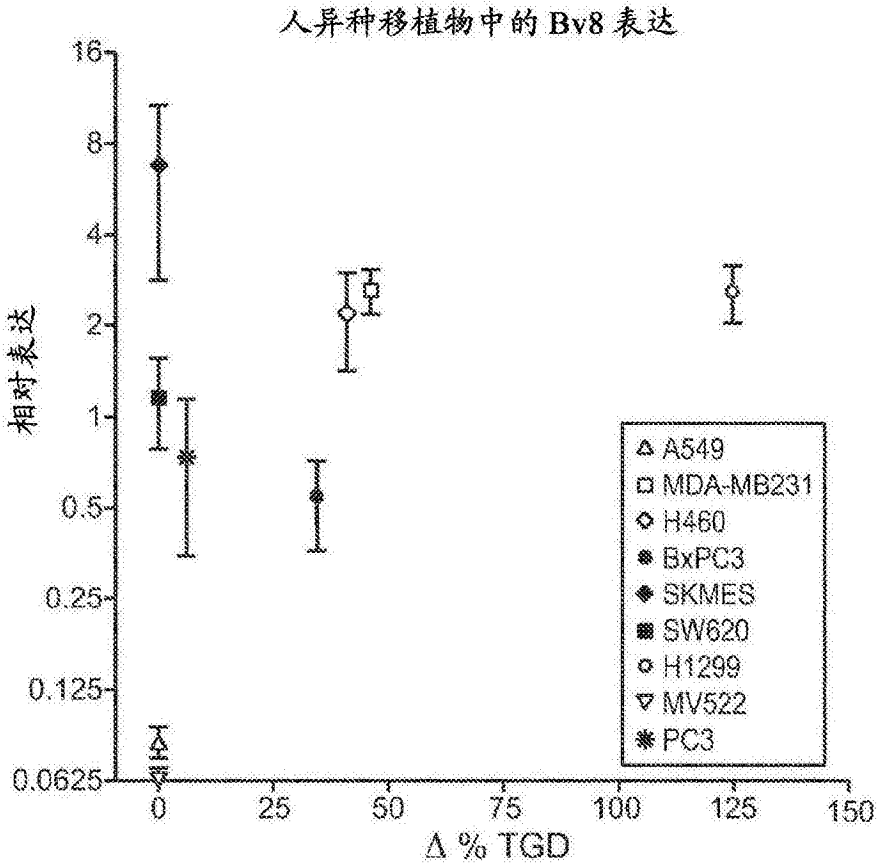
人异种移植物中的 Bv8 表达
相对表达
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图41

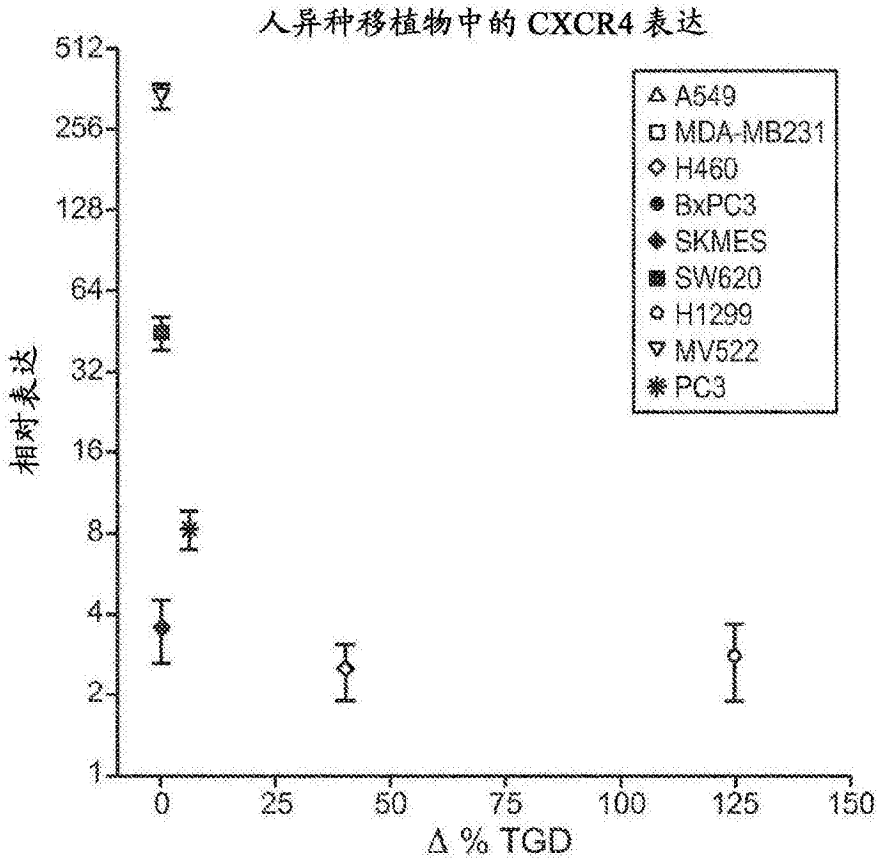
人异种移植物中的 CXCR4 表达
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图42

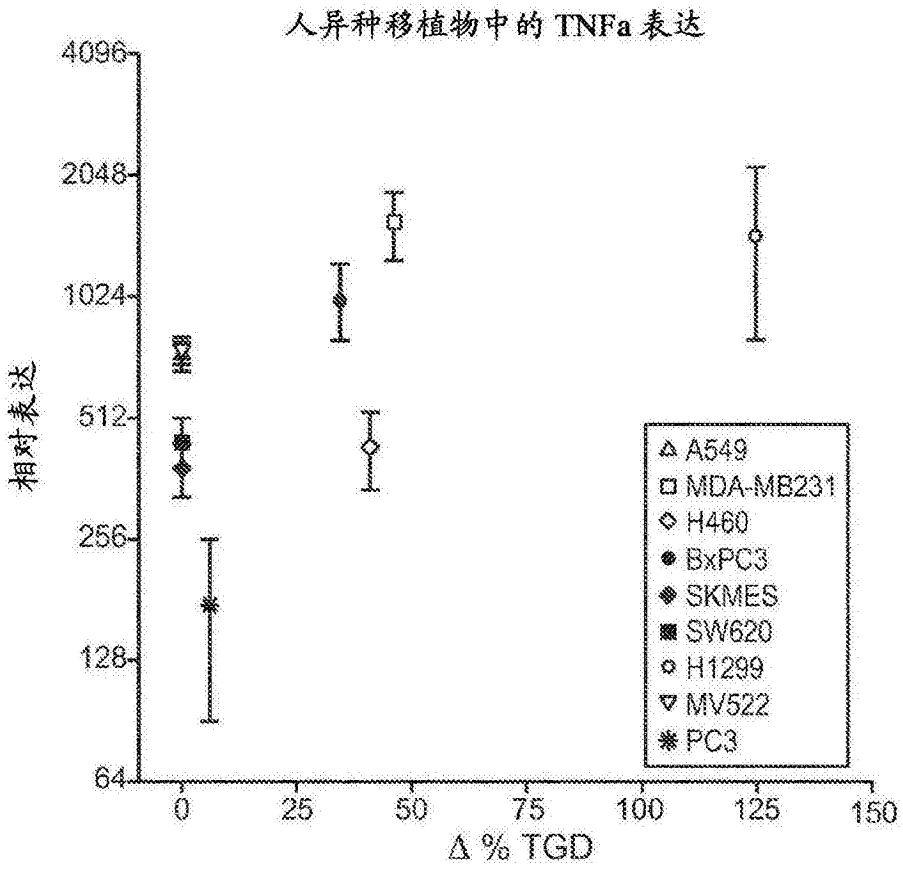
人异种移植物中的 TNFa 表达
4096
2048
1024
512
256
128
64
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图43

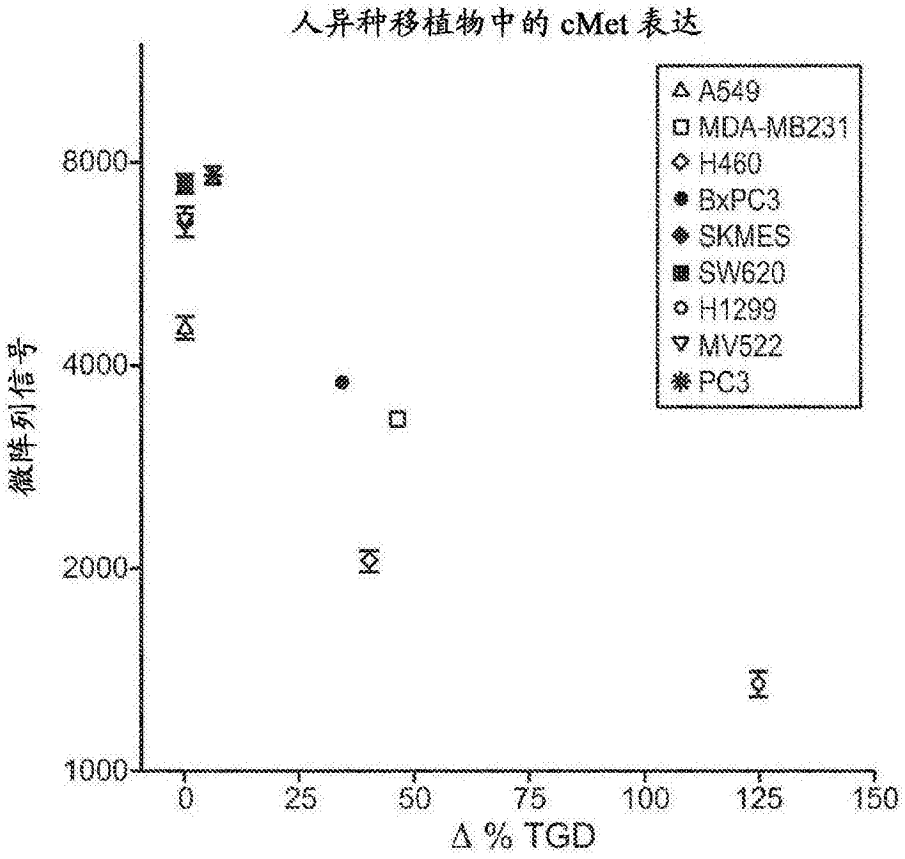
人异种移植物中的 cMet 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
8000
4000
2000
1000
微阵列信号
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图44

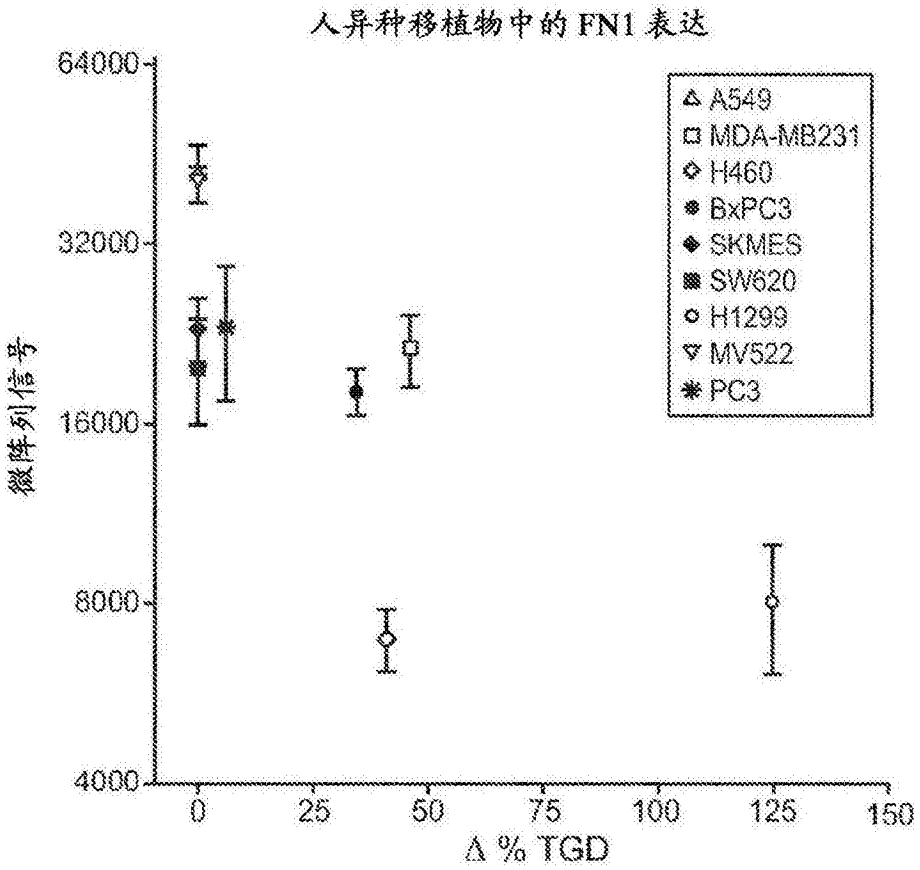
人异种移植物中的 FN1 表达
64000
32000
16000
8000
4000
微阵列信号
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图45

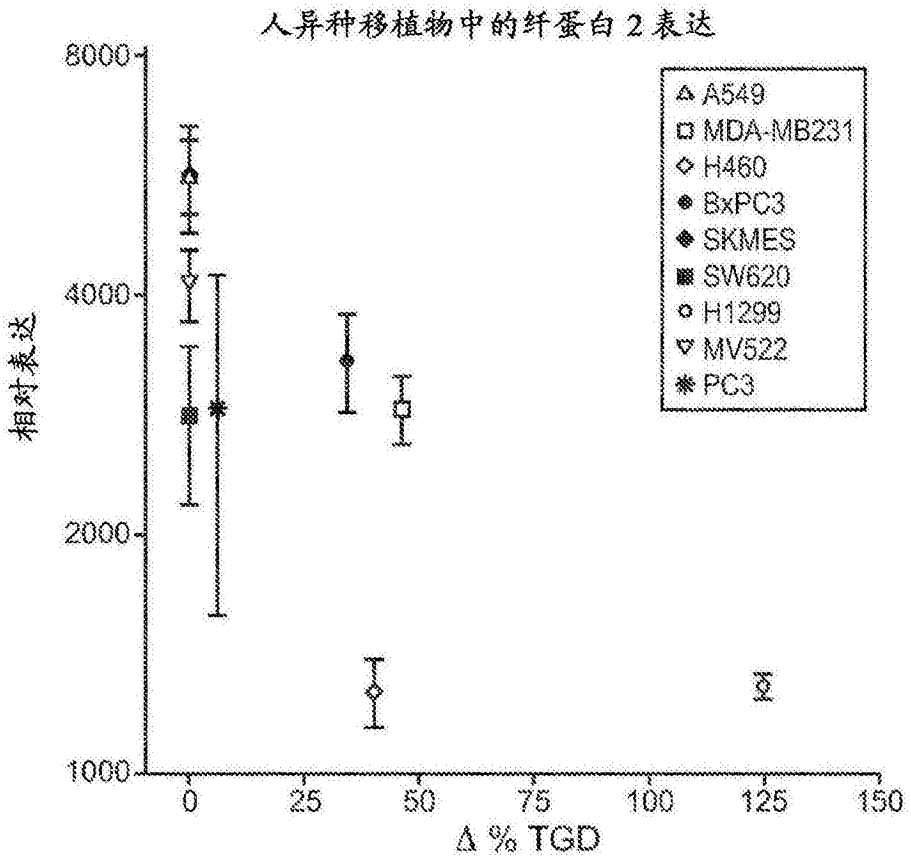
人异种移植物中的纤蛋白2表达
8000
4000
2000
1000
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3

图46

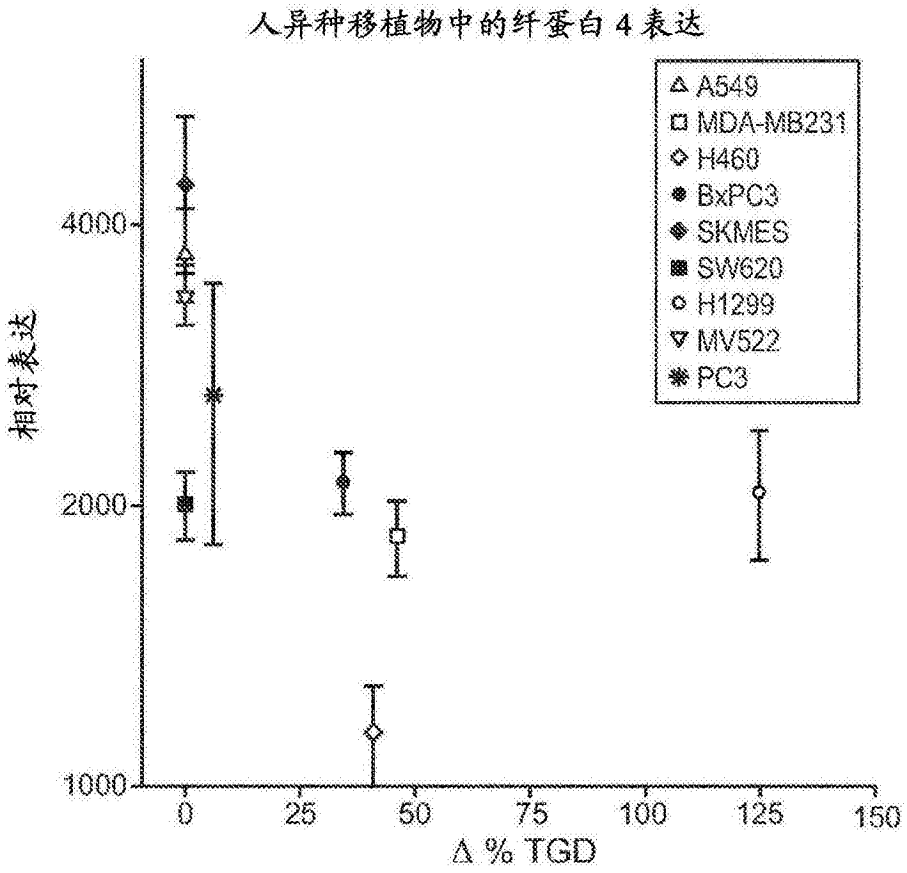
人异种移植物中的纤蛋白 4 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
相对表达
4000
2000
1000
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图47

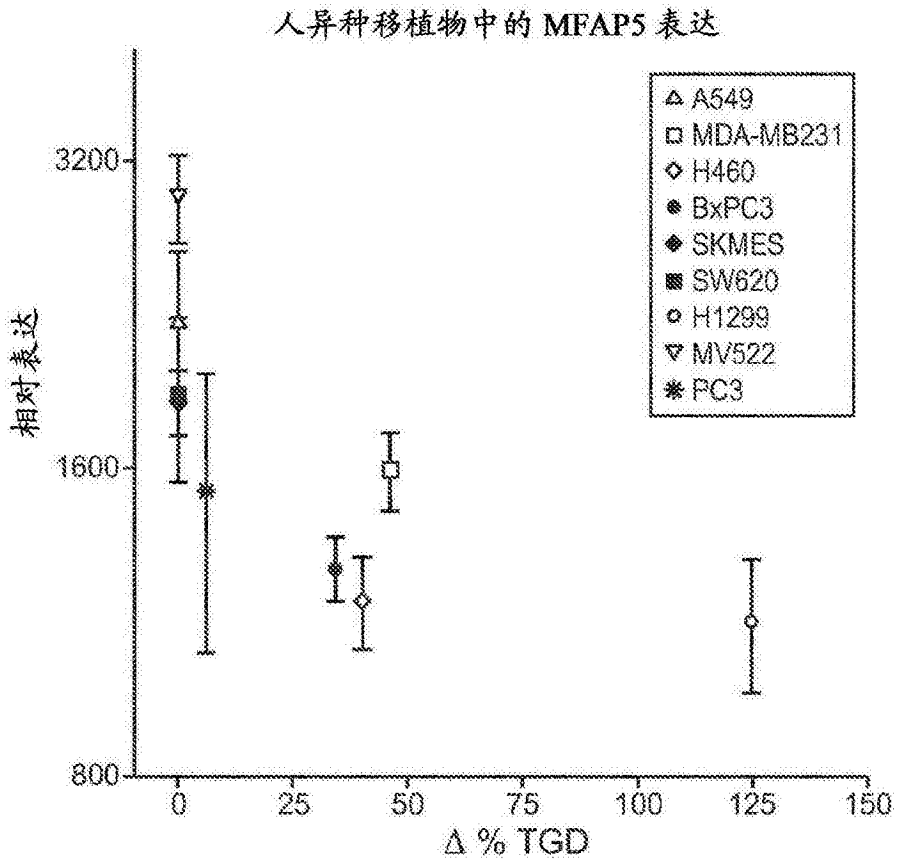
人异种移植物中的 MFAP5 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
相对表达
3200
1600
800
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图48

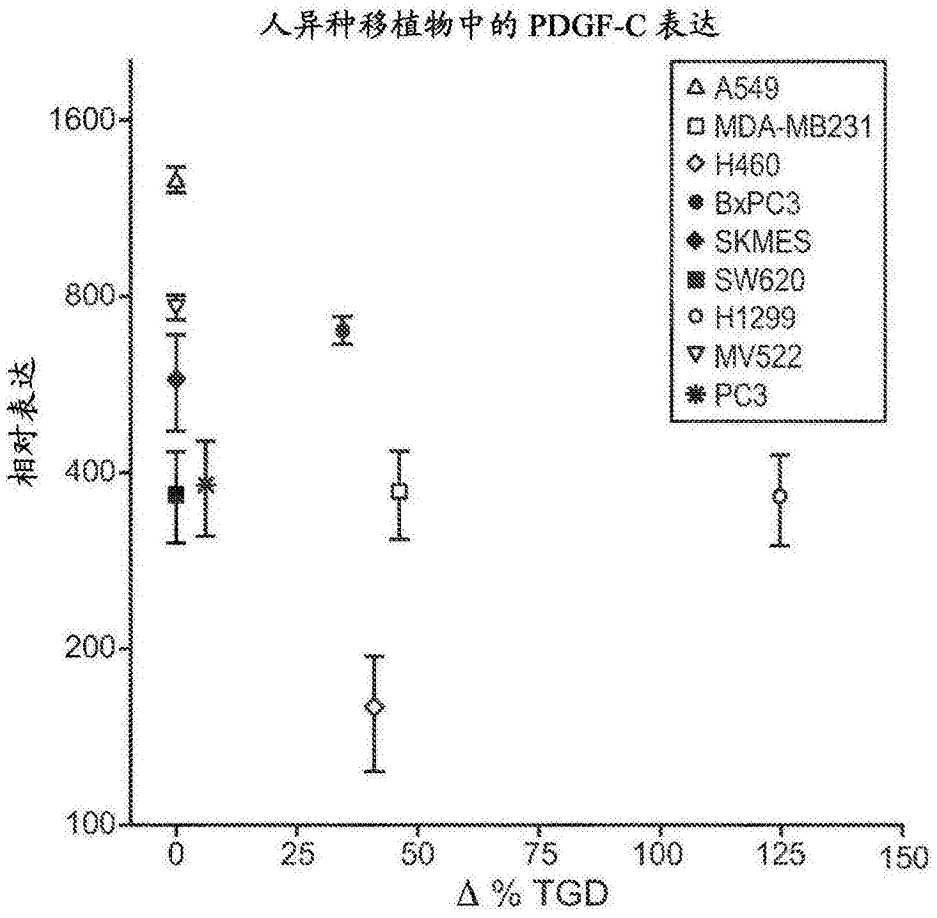
人异种移植物中的 PDGF-C 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
PC3
相对表达
1600
800
400
200
100
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD

图49

抗 NRP1 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

	Δ % TGD 组合 /B20	功效 （二元） p≤ 0.05
MDA-MB231	25.04	1
H1299	24.47	1
SKMES	22.62	1
HT29	10.49	1
1050489	15	1
A2780	24.3	1
U87MG	16.7	1
MV522	4.13	0
LS174T	0	0
A549	0	0
Caki-2	0	0

图50

RNA 表达（qRT-PCR）与抗 NRP1 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效的 Speraman ρ 相关性

	TGD		二元	
	统计 ρ	p 值	统计 ρ	p 值
Sema3B	-0.8356	<0.0001	-0.7568	<0.0001
TGFb1	0.8323	<0.0001	0.6487	<0.0001
FGFR4	-0.7475	<0.0001	-0.8534	<0.0001
波形蛋白	0.6423	<0.0001	0.5406	<0.0001
Sema3A	0.6364	<0.0001	0.6119	<0.0001
PLC	-0.6218	<0.0001	-0.8166	<0.0001
CXCL5	0.3158	0.0188	0.5071	<0.0001
ITGa5	0.5819	<0.0001	0.7131	<0.0001
PIGF	0.5527	<0.0001	0.5291	<0.0001
CCL2	0.5183	<0.0001	0.4619	0.0004
IGFBP4	-0.4891	0.0002	-0.5981	<0.0001
LGALS1	0.484	0.0002	0.5751	<0.0001
HGF	-0.57	<0.0001	-0.687	<0.0001
TSP1	-0.4441	0.0007	-0.6924	<0.0001
CXCL1	0.4902	0.0001	0.6671	<0.0001
CXCL2	0.4222	0.0013	0.5314	<0.0001
Alk1	0.4511	0.0005	0.5682	<0.0001
FGF8	0.3926	0.003		n.s.

图51

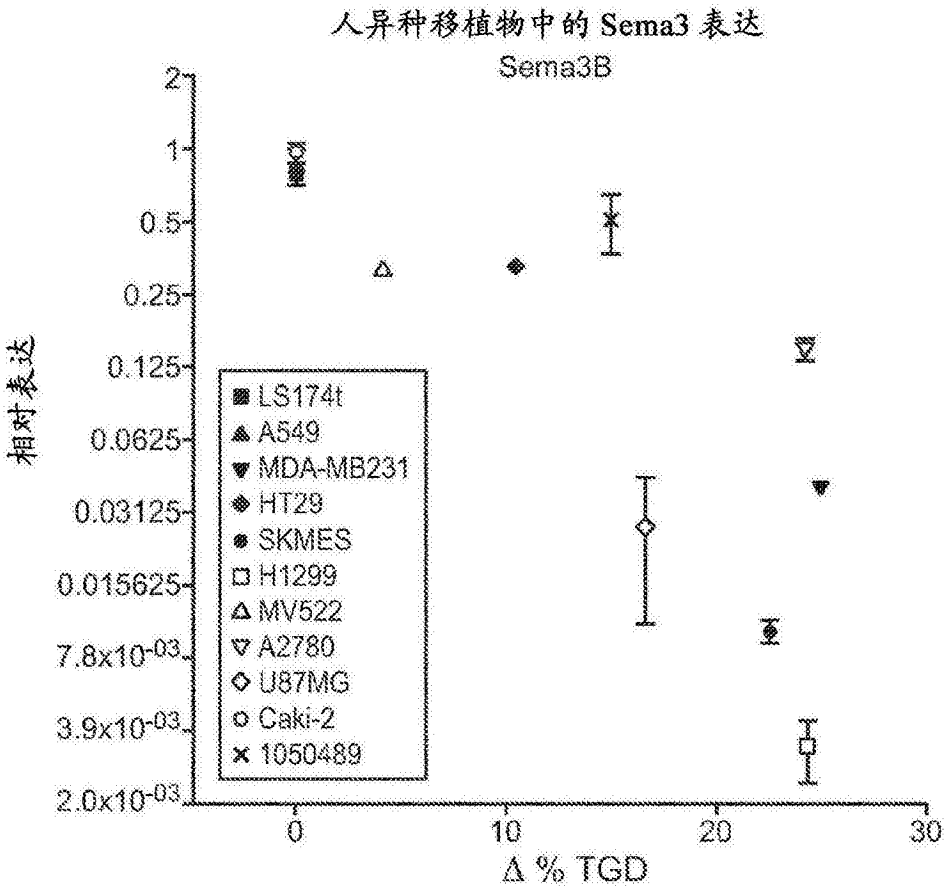
人异种移植物中的 Sema3 表达
Sema3B
相对表达
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489
0
10
20
30
Δ % TGD

图52

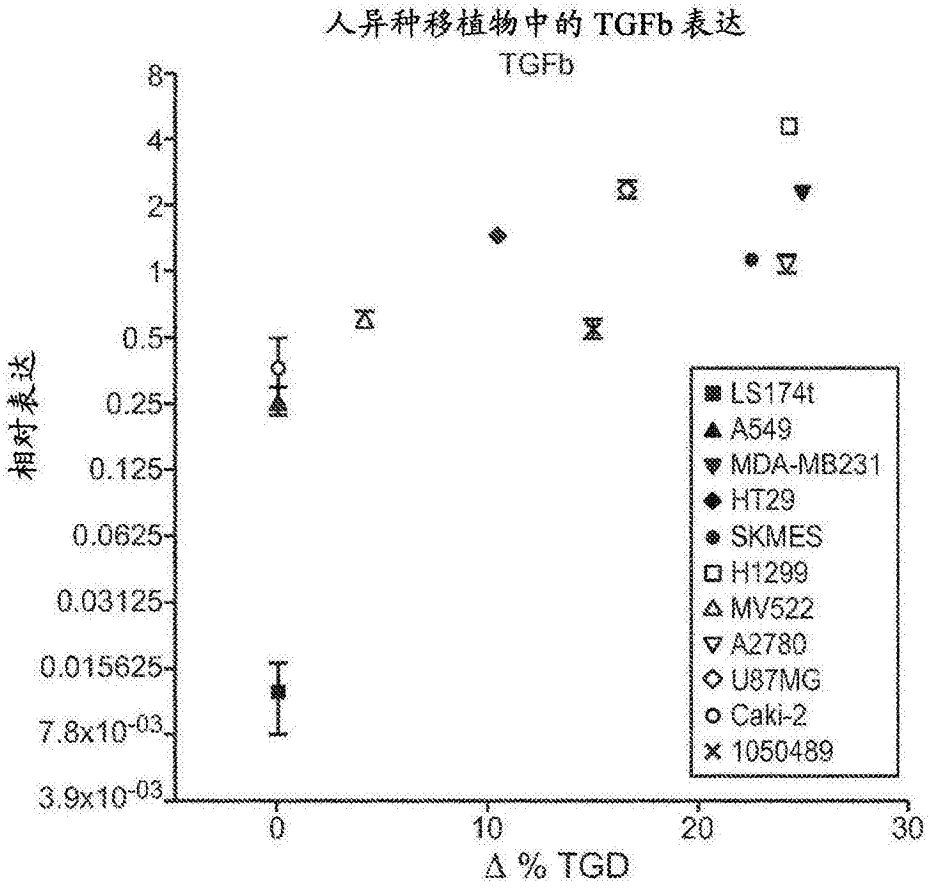
人异种移植物中的 TGFb 表达
TGFb
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图53

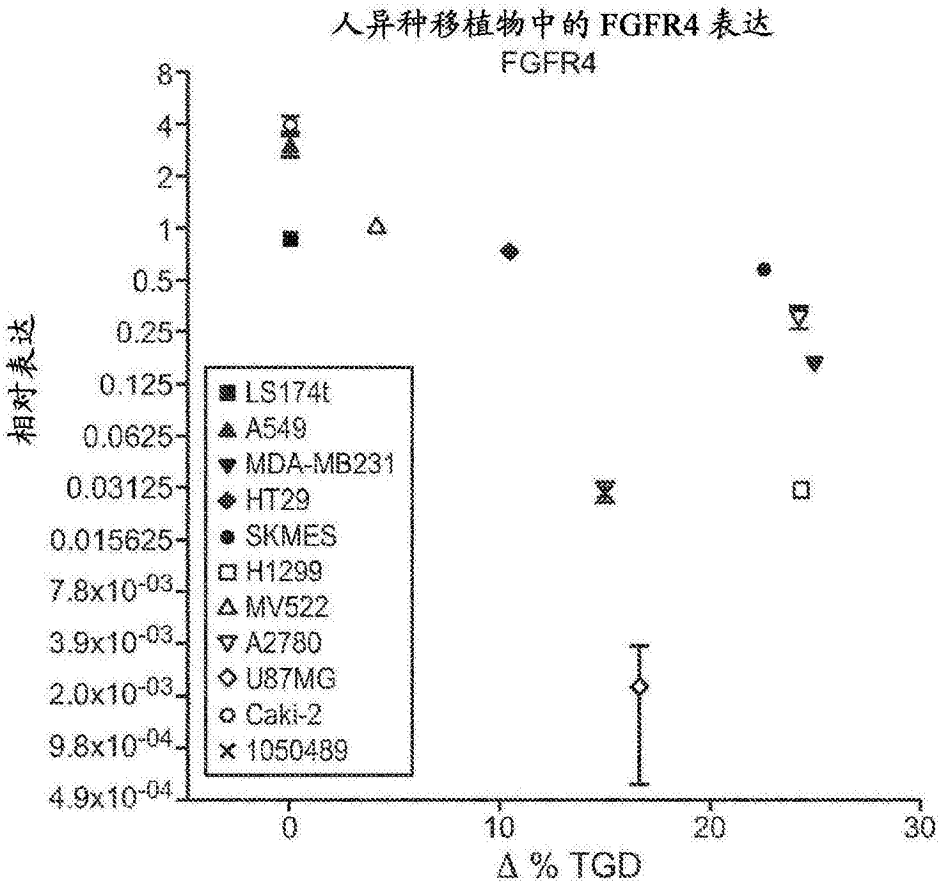
人异种移植物中的 FGFR4 表达
FGFR4
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
9.8x10-04
4.9x10-04
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489
0
10
20
30
Δ % TGD

图54

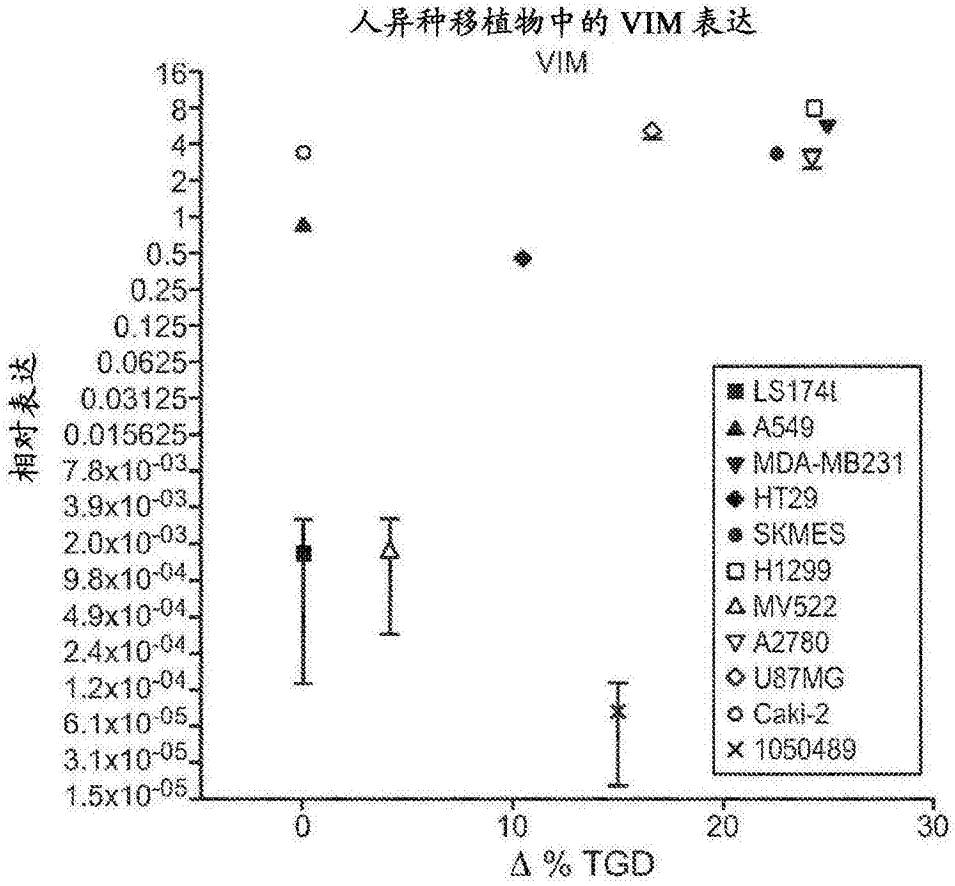
人异种移植物中的 VIM 表达
VIM
相对表达
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
9.8x10-04
4.9x10-04
2.4x10-04
1.2x10-04
6.1x10-05
3.1x10-05
1.5x10-05
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图55

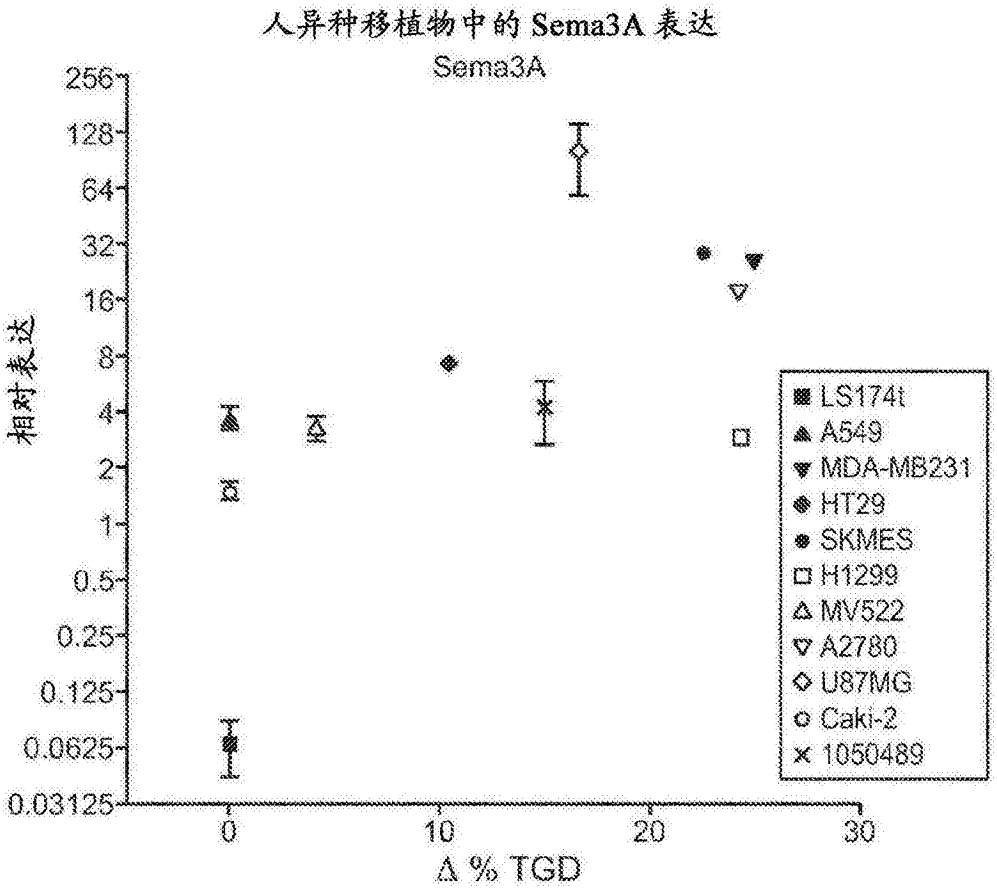
人异种移植物中的 Sema3A 表达
Sema3A
相对表达
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图56

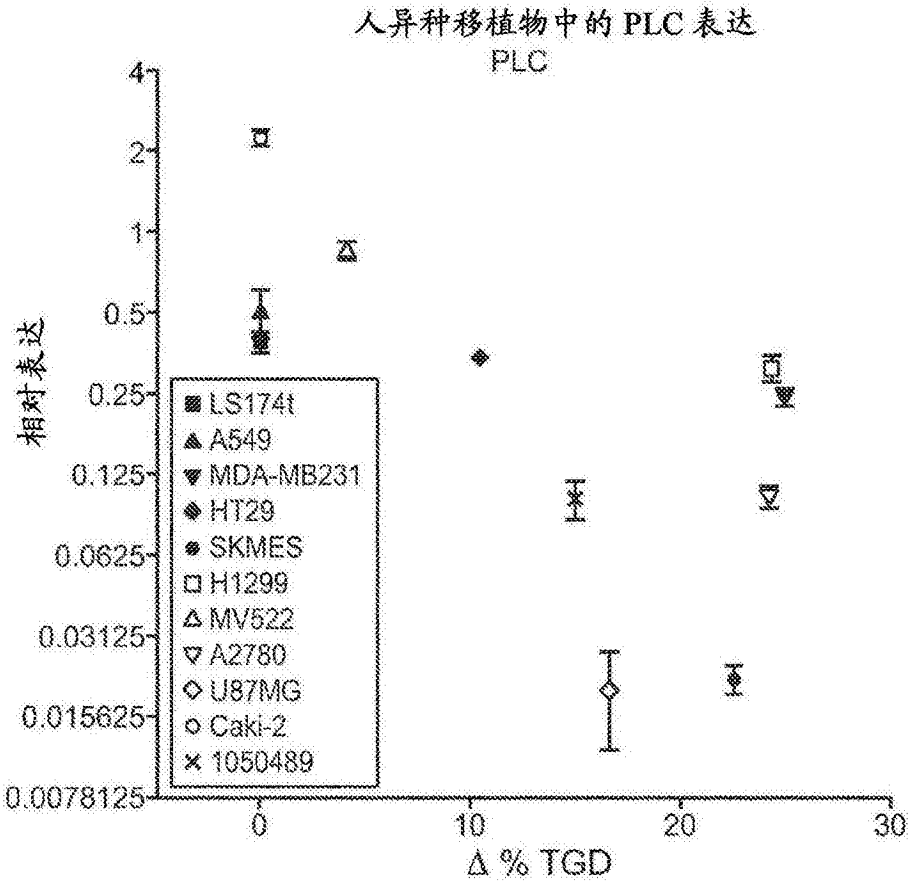
人异种移植物中的 PLC 表达
PLC
相对表达
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
0.0078125
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489
0
10
20
30
Δ % TGD

图57

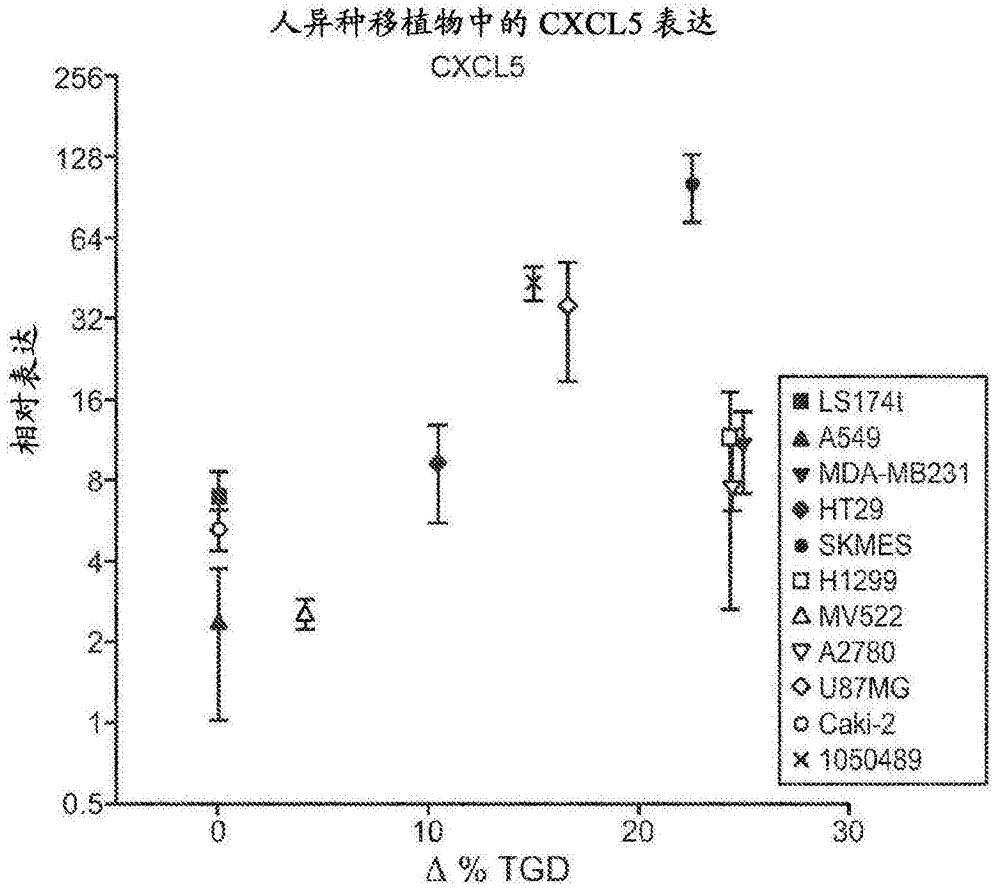
人异种移植物中的 CXCL5 表达
CXCL5
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图58

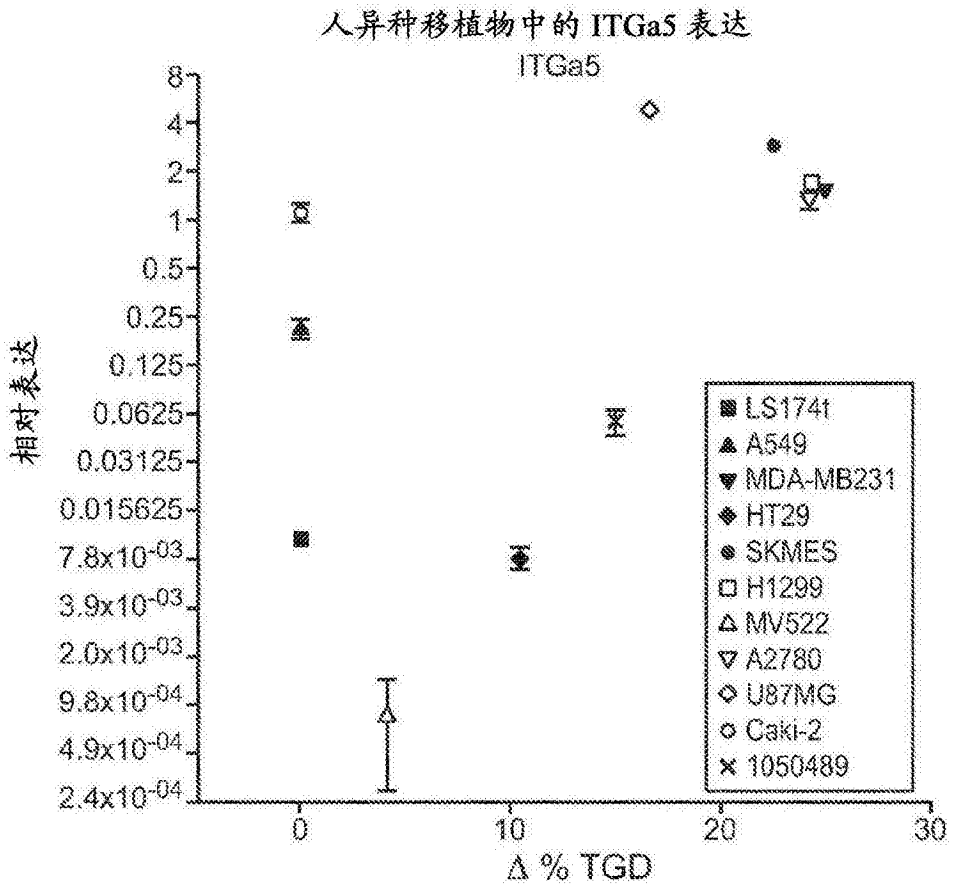
人异种移植物中的 ITGa5 表达
ITGa5
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
9.8x10-04
4.9x10-04
2.4x10-04
0
10
20
30
Δ % TGD
LS1741
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图59

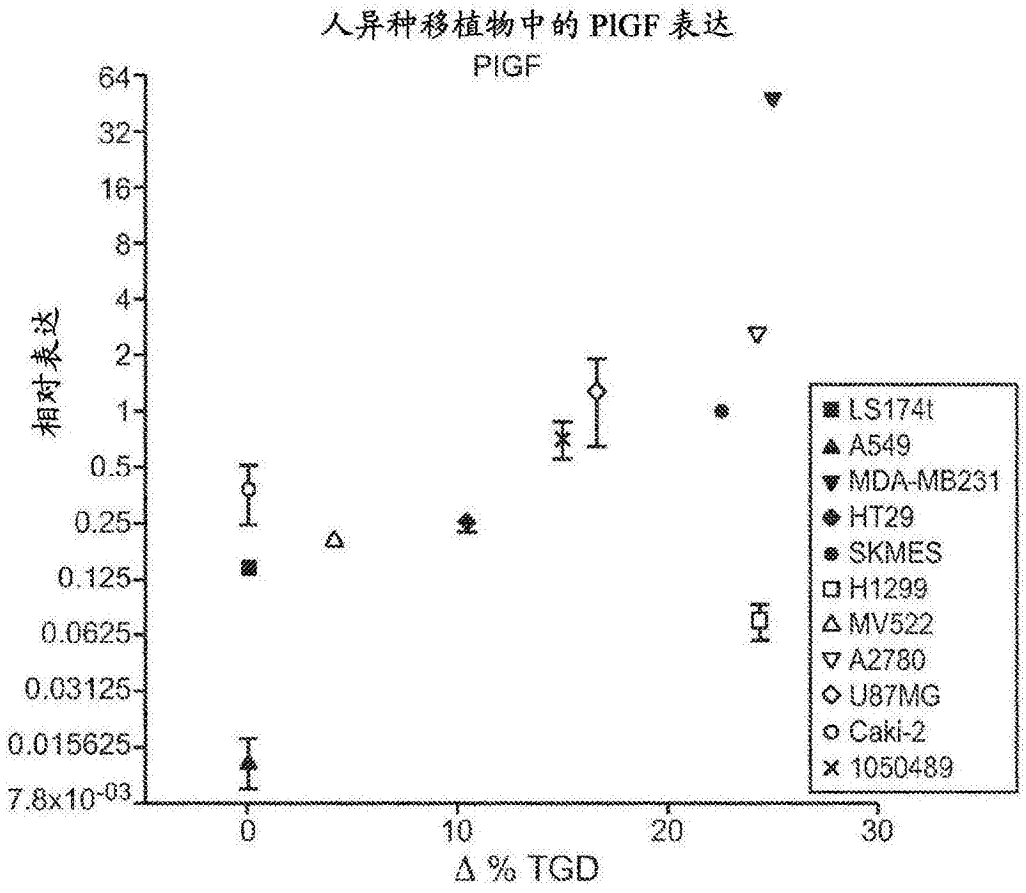
人异种移植物中的 PlGF 表达
PlGF
相对表达
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图60

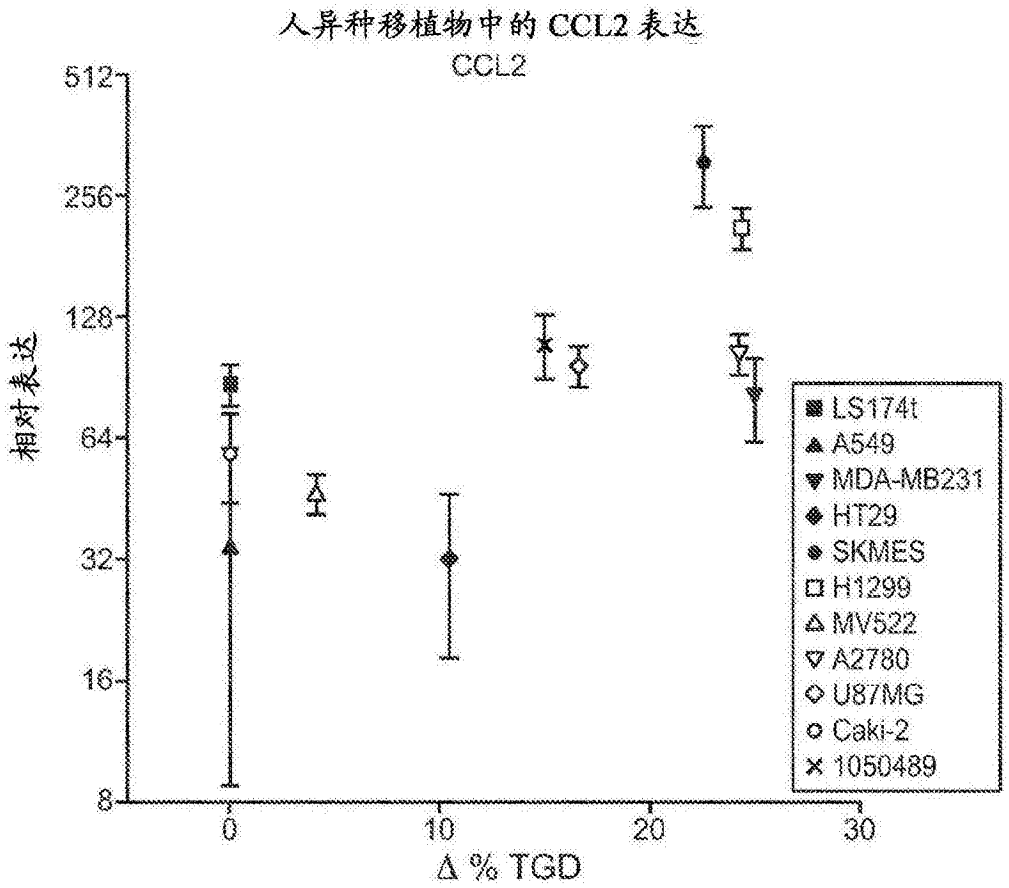
人异种移植物中的 CCL2 表达
CCL2
512
256
128
64
32
16
8
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图61

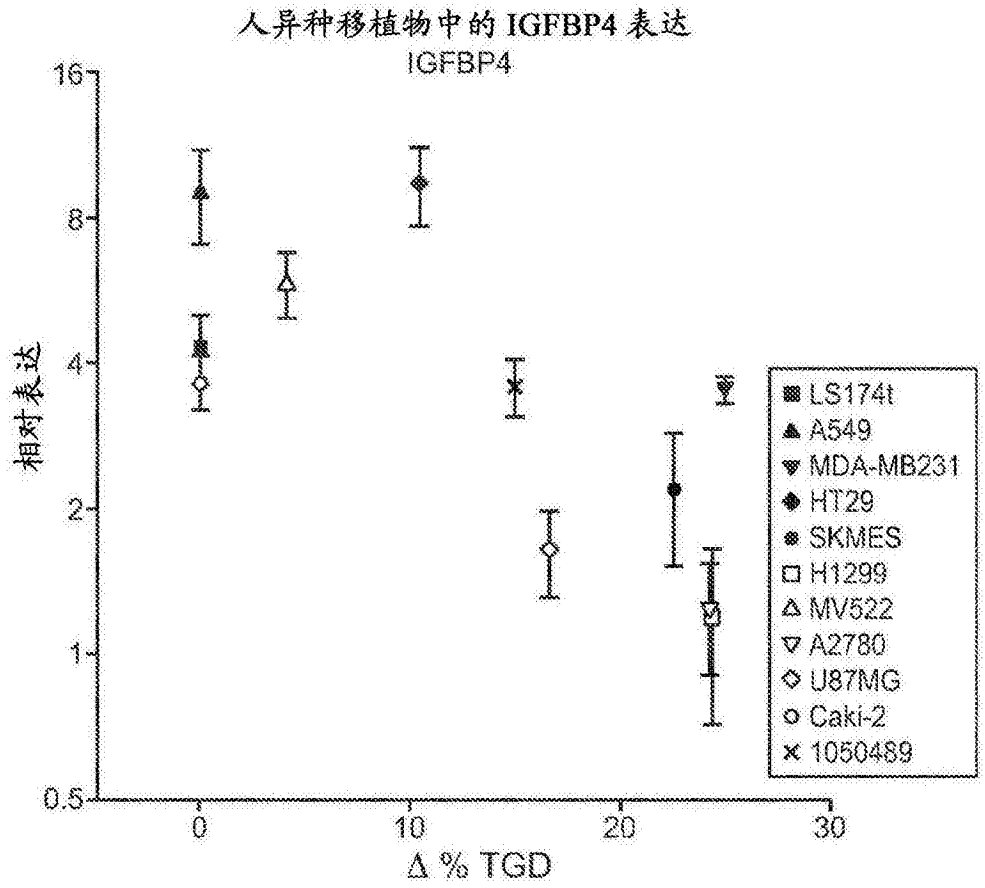
人异种移植物中的 IGFBP4 表达
IGFBP4
相对表达
16
8
4
2
1
0.5
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图62

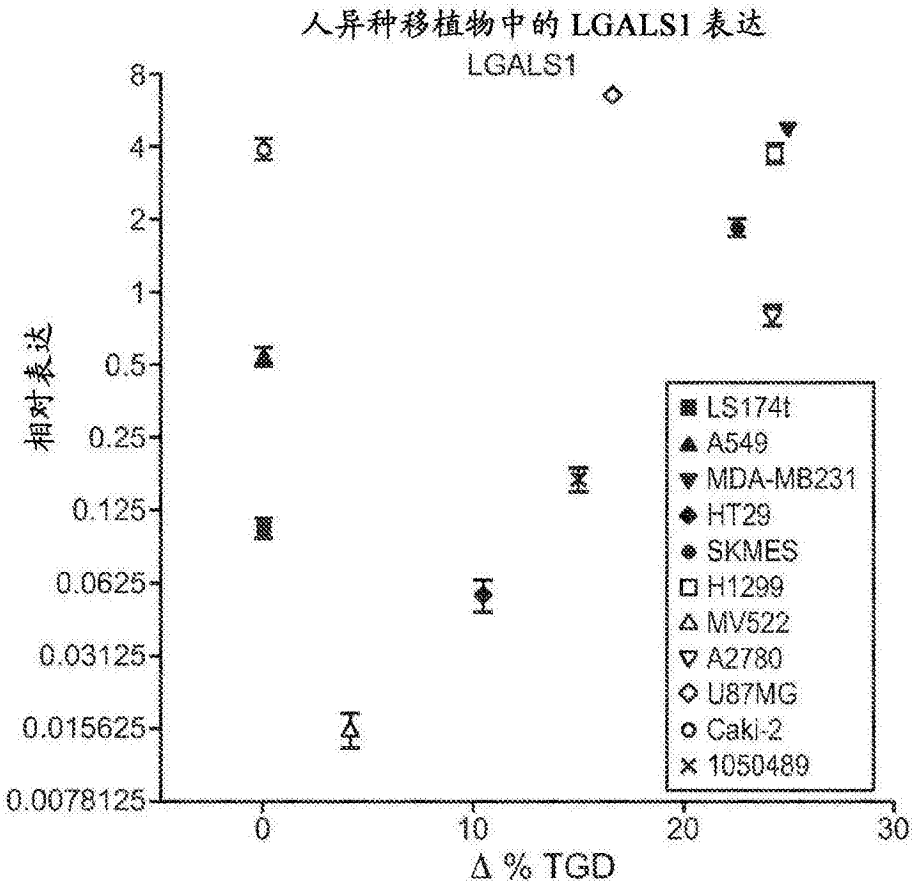
人异种移植物中的 LGALS1 表达
LGALS1
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
0.0078125
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图63

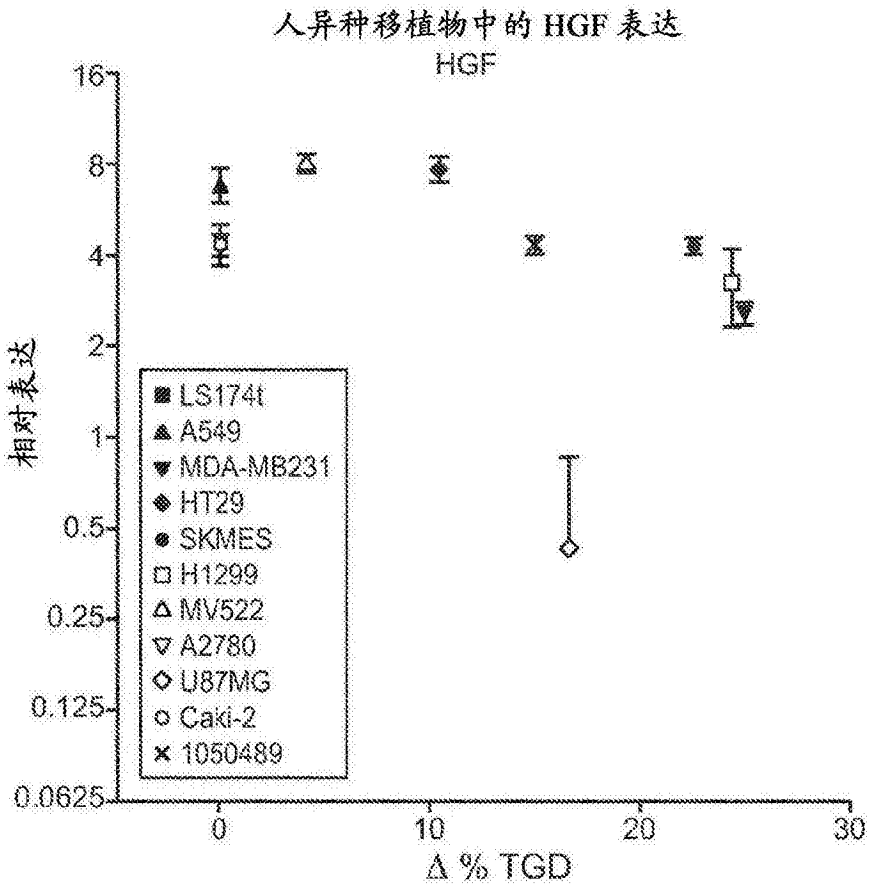
人异种移植物中的 HGF 表达
HGF
相对表达
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489
0
10
20
30
Δ % TGD

图64

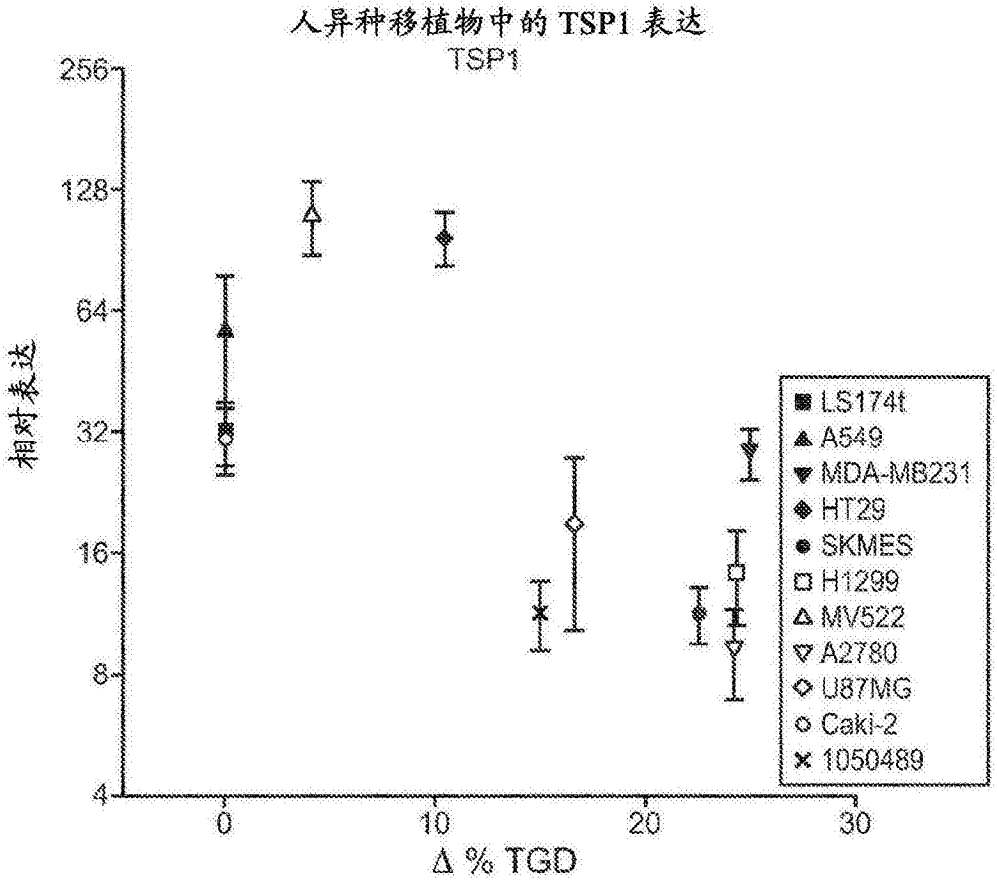
人异种移植物中的 TSP1 表达
TSP1
256
128
64
32
16
8
4
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图65

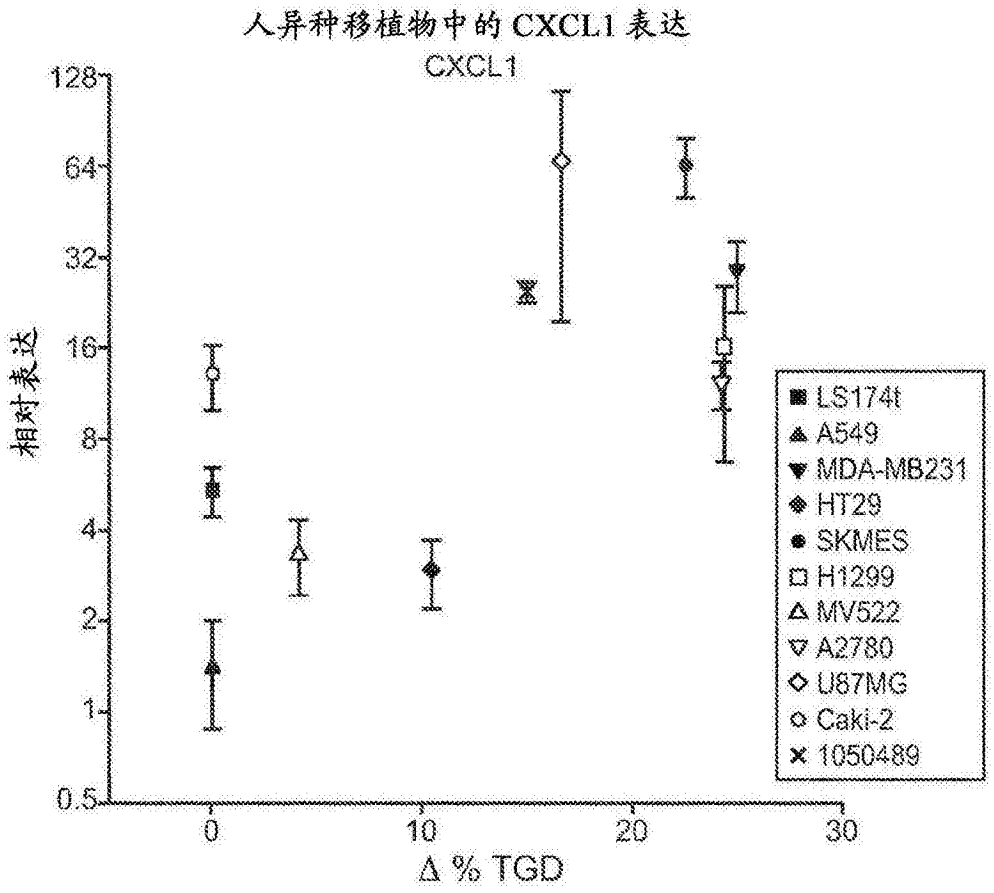
人异种移植物中的 CXCL1 表达
CXCL1
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图66

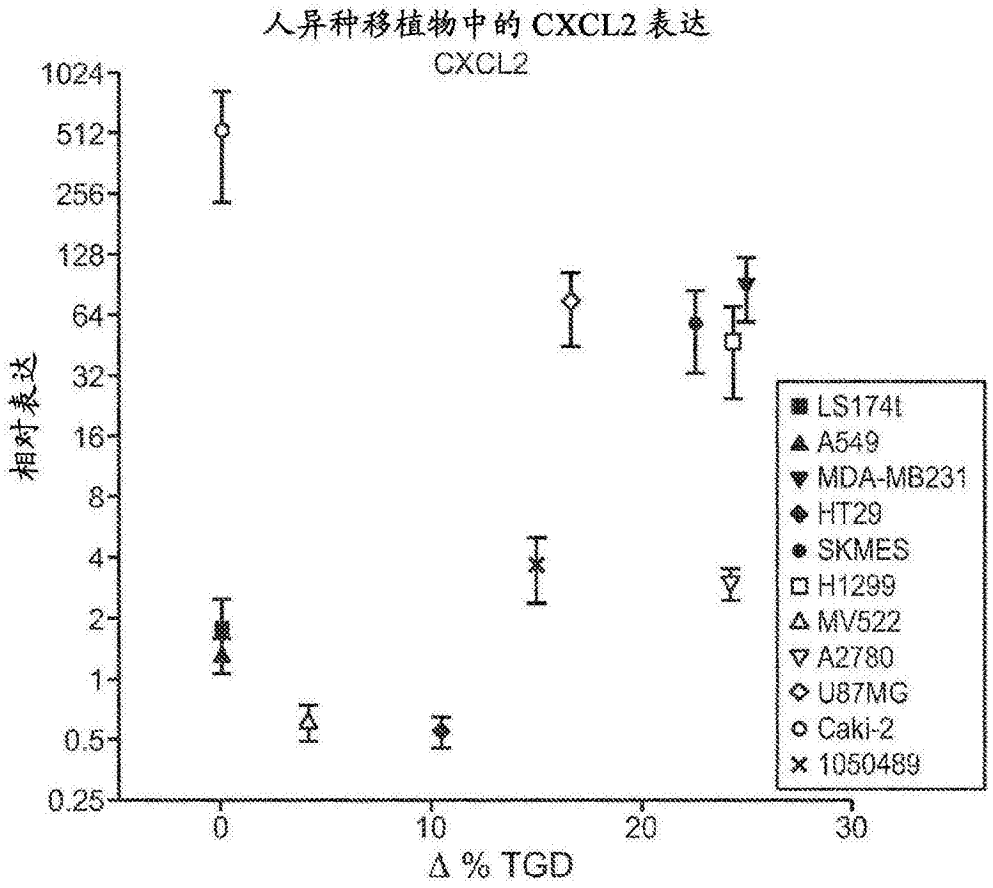
人异种移植物中的 CXCL2 表达
CXCL2
相对表达
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图67

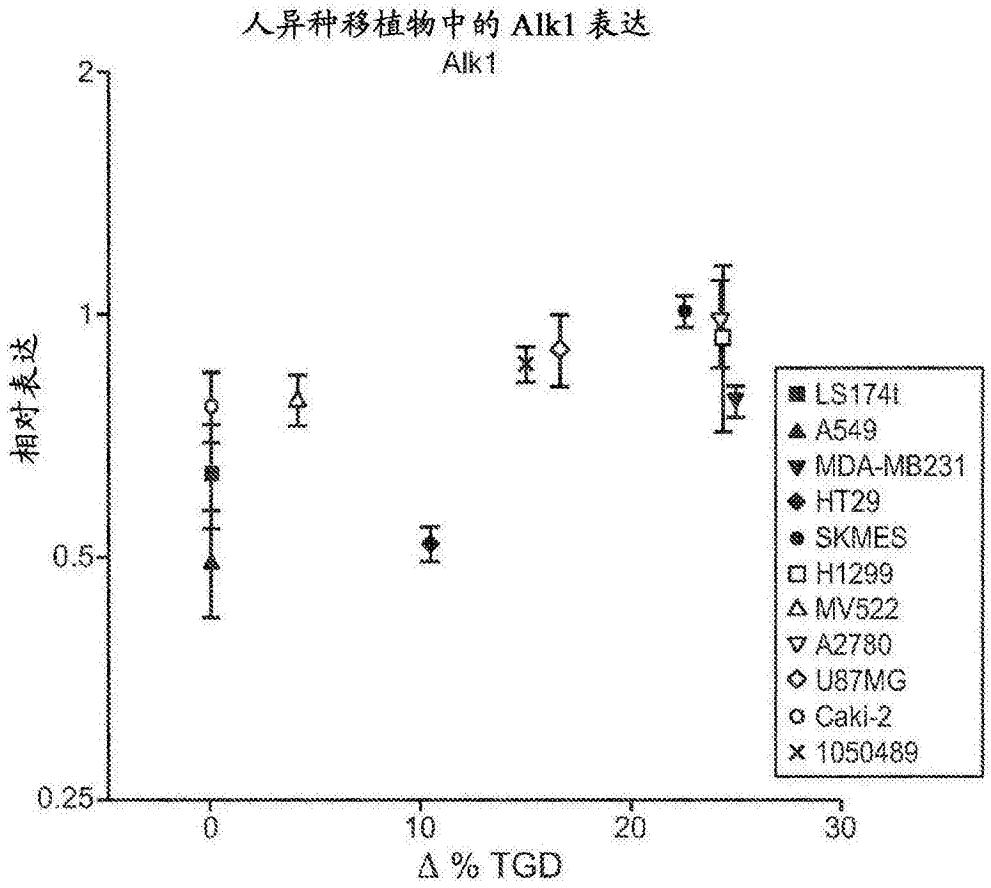
人异种移植物中的 Alk1 表达
Alk1
相对表达
2
1
0.5
0.25
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图68

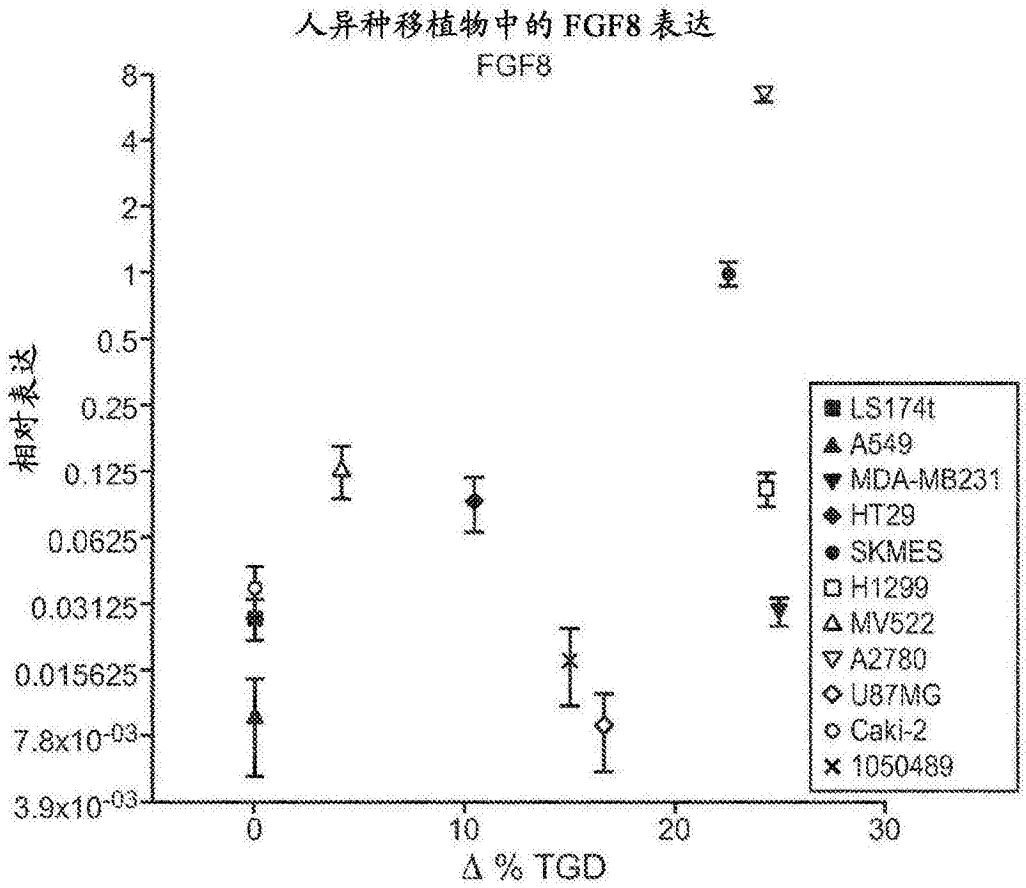
人异种移植物中的FGF8表达
FGF8
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
0
10
20
30
Δ % TGD
LS174t
A549
MDA-MB231
HT29
SKMES
H1299
MV522
A2780
U87MG
Caki-2
1050489

图69

抗 VEGF-C 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

异种移植物集 I	Δ % TGD 组合 /B20	功效（二元） p≤ 0.05
A549	38.86	1
MDA-MB231	1.3	0
H460	18.72	1
BxPC3	10.4	0
DLD-1	2.18	0
HT29	10.05	0
SKMES	16.67	0
MV522	0	0
PC3	3.95	0

异种移植物集 II	Δ % TGI 组合 /B20	功效（二元） p≤ 0.05
LXFE409	0	0
LXFL1674	3	0
LXFA629	12	1
LXFA737	2	0
LXFA1335	11	0
CXF243	14	1
CXF260	1	0
MAXF583	2	0
MEXF989	0	0
BXF1218	15	1
BXF1352	21	1
SXF463	0	0

图70

VEGF-C 功效建模

基因 [肿瘤]	异种移植物集 I	异种移植物集 II
VEGF-A	-0.51	n.s.
PIGF	-0.65	n.s.
VEGF-C	**0.32**	**0.49 (0.71*)**
VEGF-D	0.72	-0.27
VEGFR3	0.72	n.s.
IL8	**0.55**	**0.53**
CXCL1/2	**0.55/0.62**	**0.65/0.74**
Hhex	-0.61	-0.54
Col4a1/2	-0.58	-0.49
Alk1	-0.54	-0.51
ESM	-0.58	-0.52
Mincle	n.s.	0.62

图71

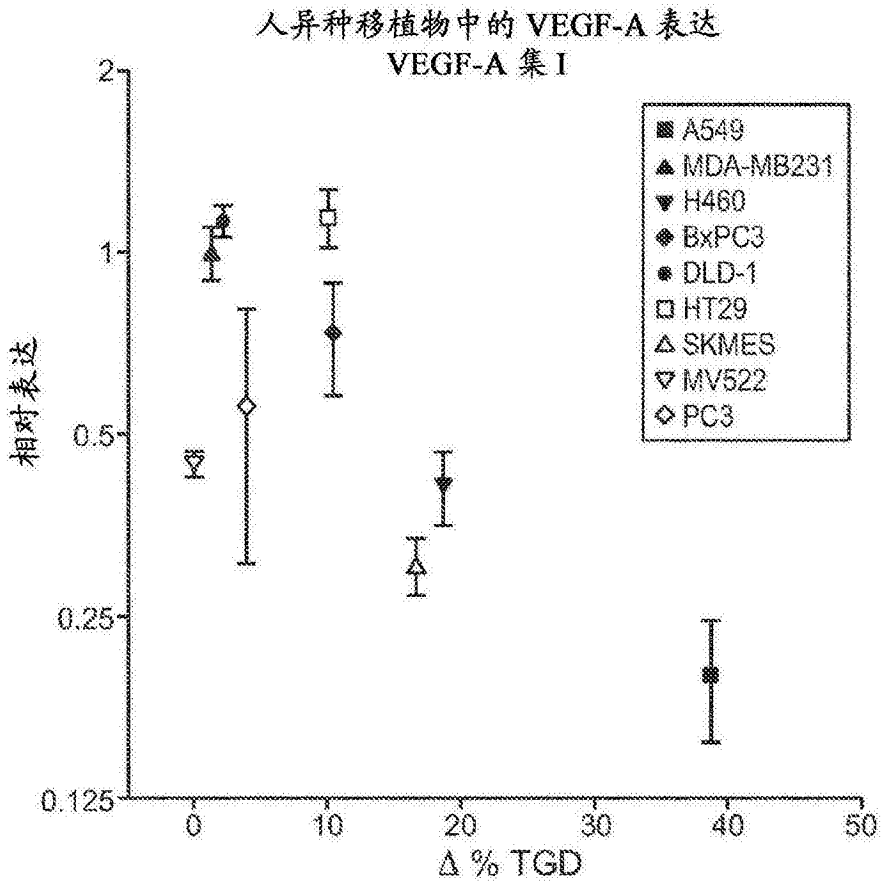

图72

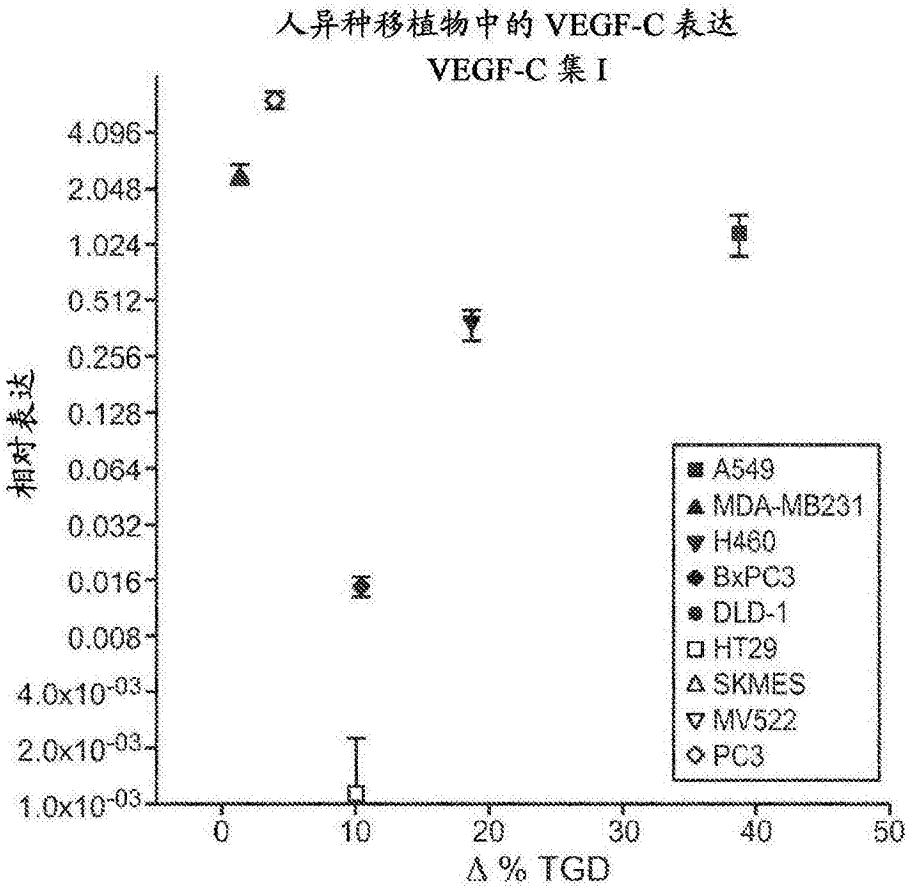
人异种移植物中的 VEGF-C 表达
VEGF-C 集 I
相对表达
4.096
2.048
1.024
0.512
0.256
0.128
0.064
0.032
0.016
0.008
4.0x10-03
2.0x10-03
1.0x10-03
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图73

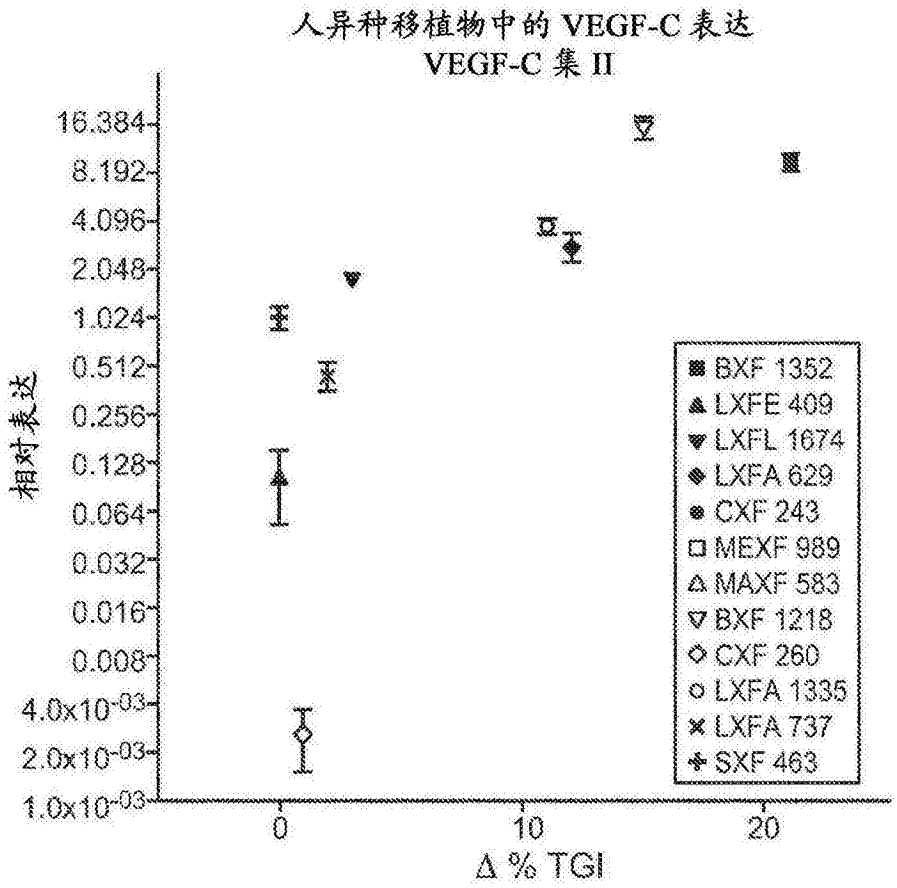
人异种移植物中的 VEGF-C 表达
VEGF-C 集 II
相对表达
16.384
8.192
4.096
2.048
1.024
0.512
0.256
0.128
0.064
0.032
0.016
0.008
4.0x10-03
2.0x10-03
1.0x10-03
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图74

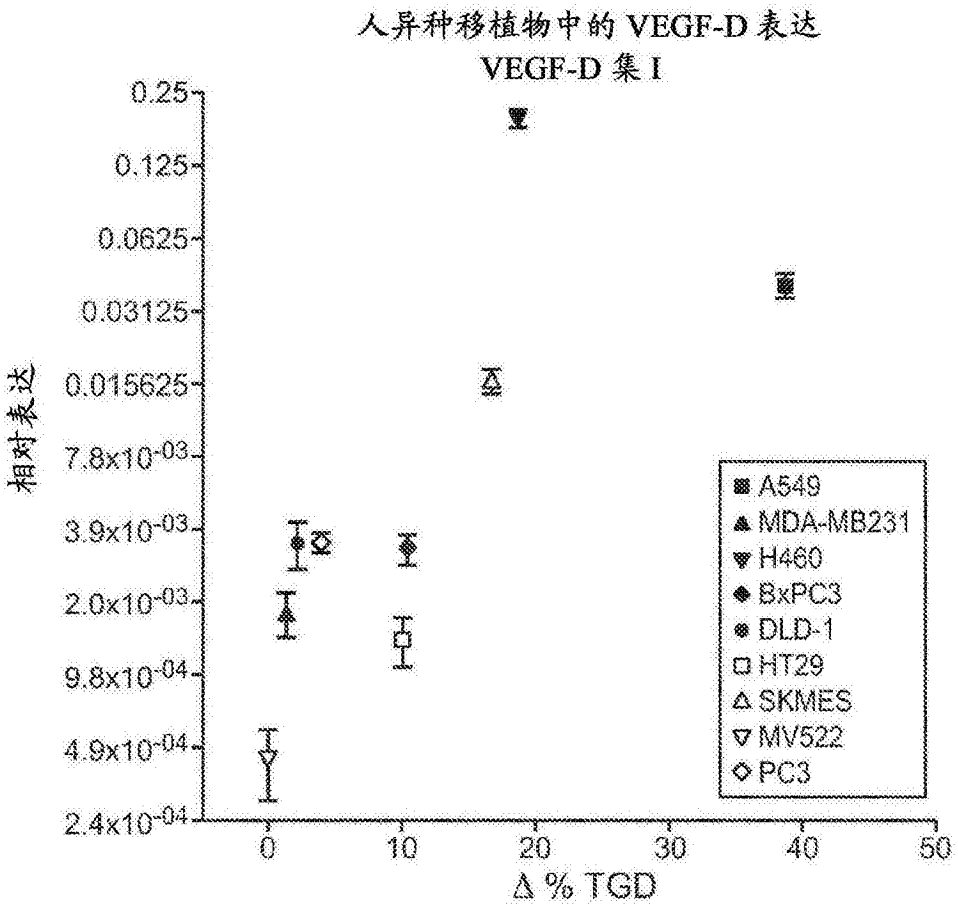
人异种移植物中的 VEGF-D 表达
VEGF-D 集 I
相对表达
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
9.8x10-04
4.9x10-04
2.4x10-04
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图75

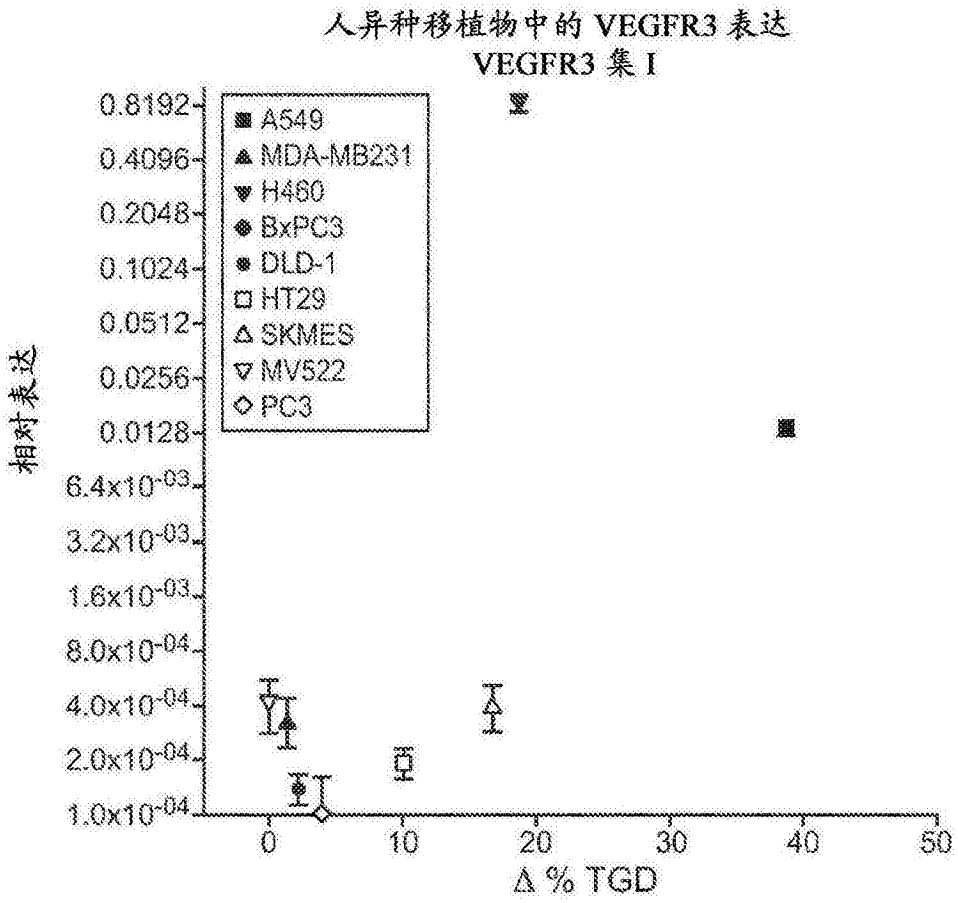
人异种移植物中的 VEGFR3 表达
VEGFR3 集 I
相对表达
0.8192
0.4096
0.2048
0.1024
0.0512
0.0256
0.0128
6.4x10-03
3.2x10-03
1.6x10-03
8.0x10-04
4.0x10-04
2.0x10-04
1.0x10-04
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD

图76

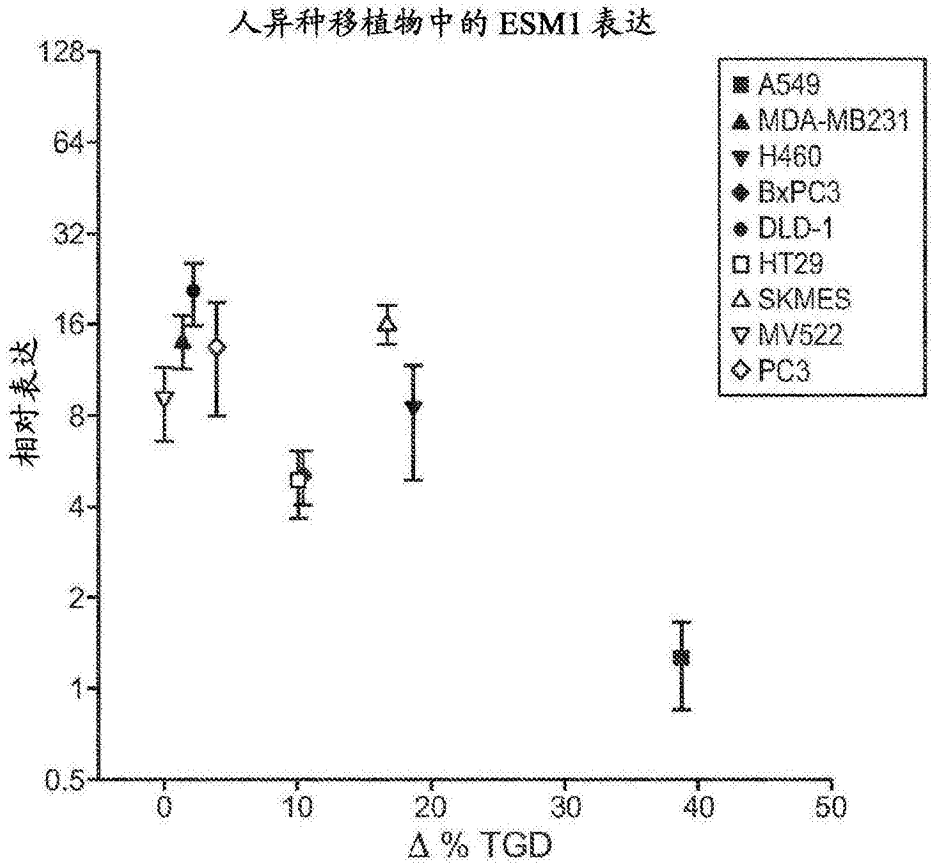
人异种移植物中的 ESM1 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图77

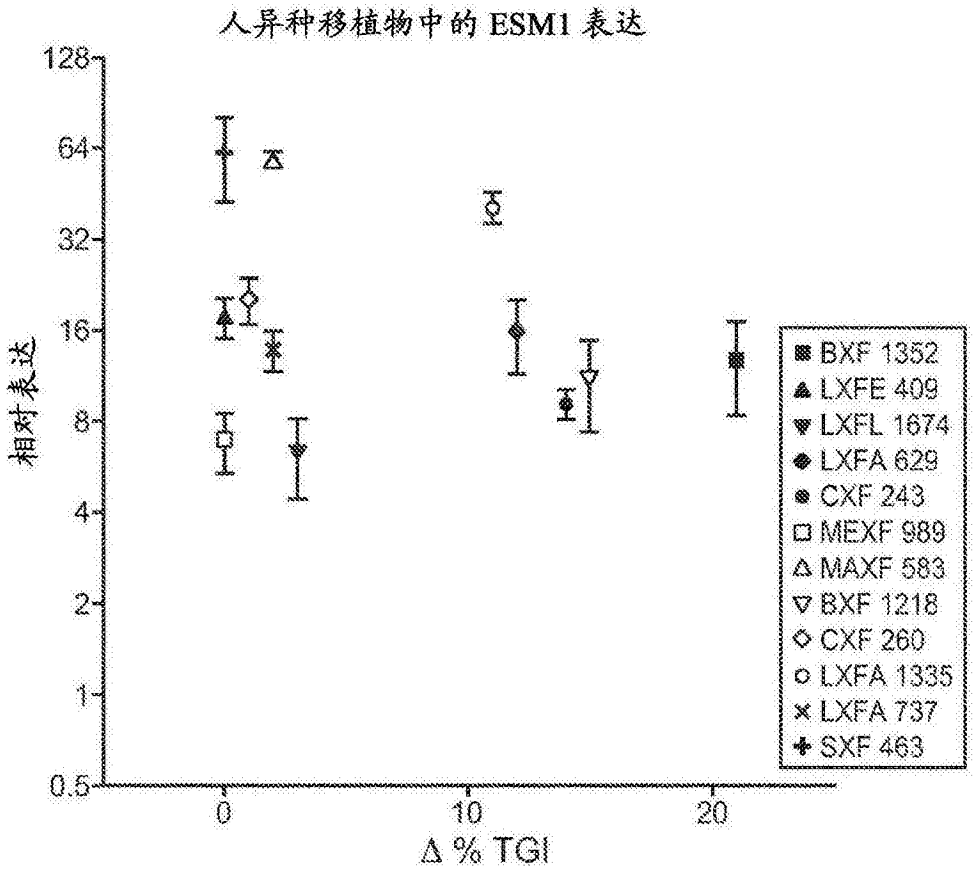
人异种移植物中的 ESM1 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图78

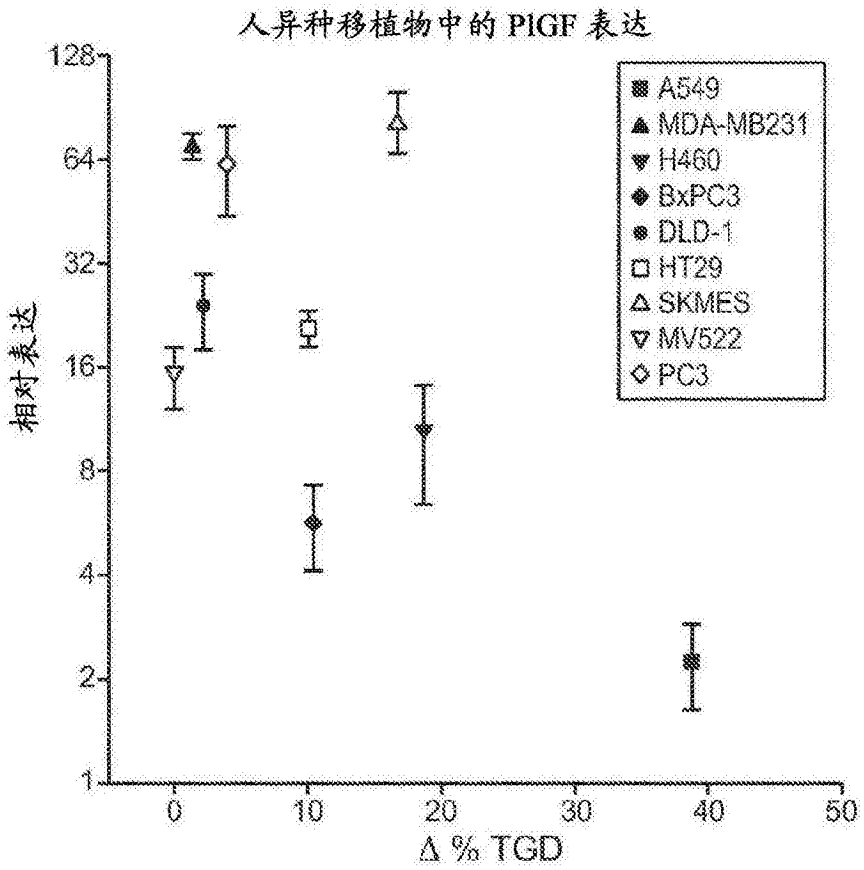
人异种移植物中的 PlGF 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图79

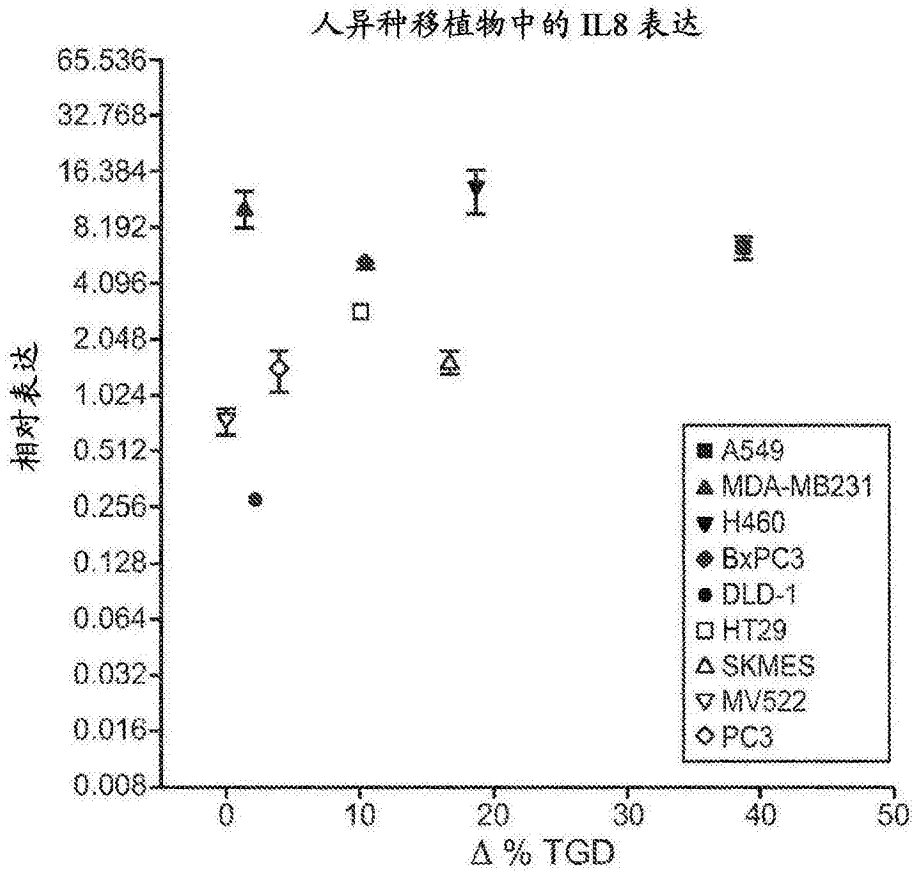
人异种移植物中的 IL8 表达
65.536
32.768
16.384
8.192
4.096
2.048
1.024
0.512
0.256
0.128
0.064
0.032
0.016
0.008
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图80

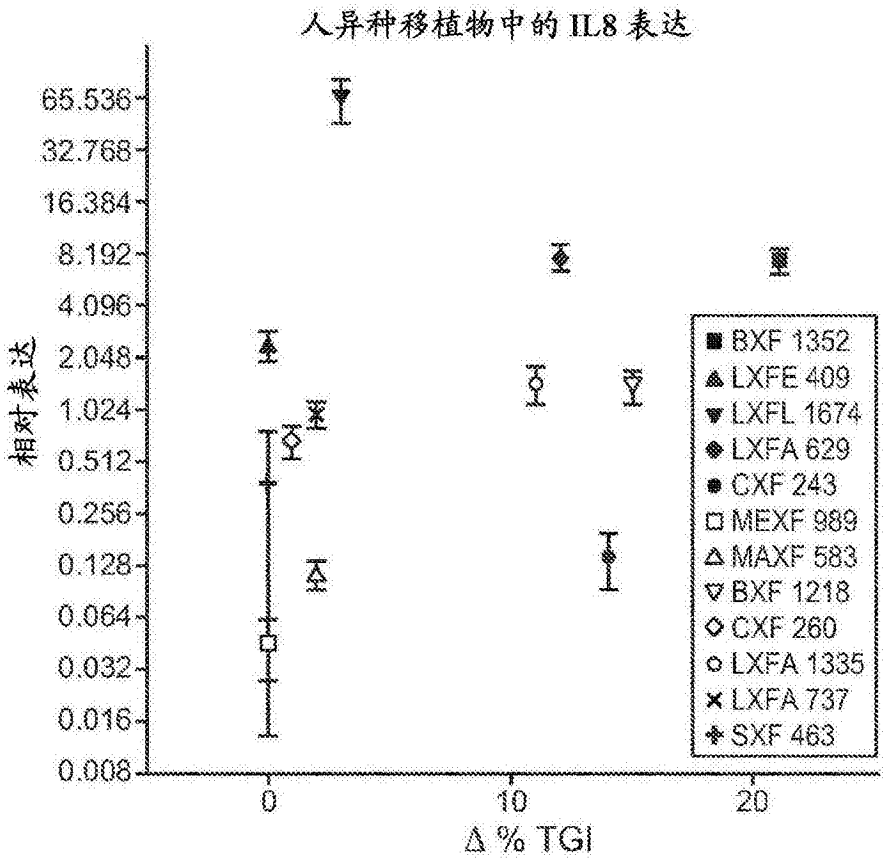
人异种移植物中的 IL8 表达
相对表达
65.536
32.768
16.384
8.192
4.096
2.048
1.024
0.512
0.256
0.128
0.064
0.032
0.016
0.008
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图81

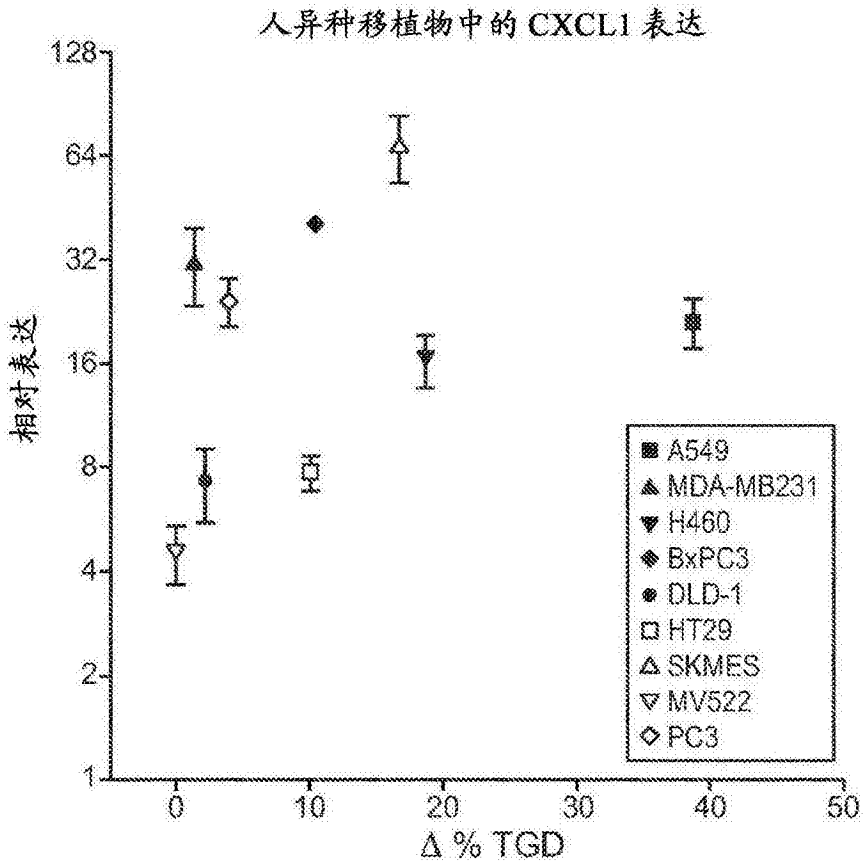
人异种移植物中的 CXCL1 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图82

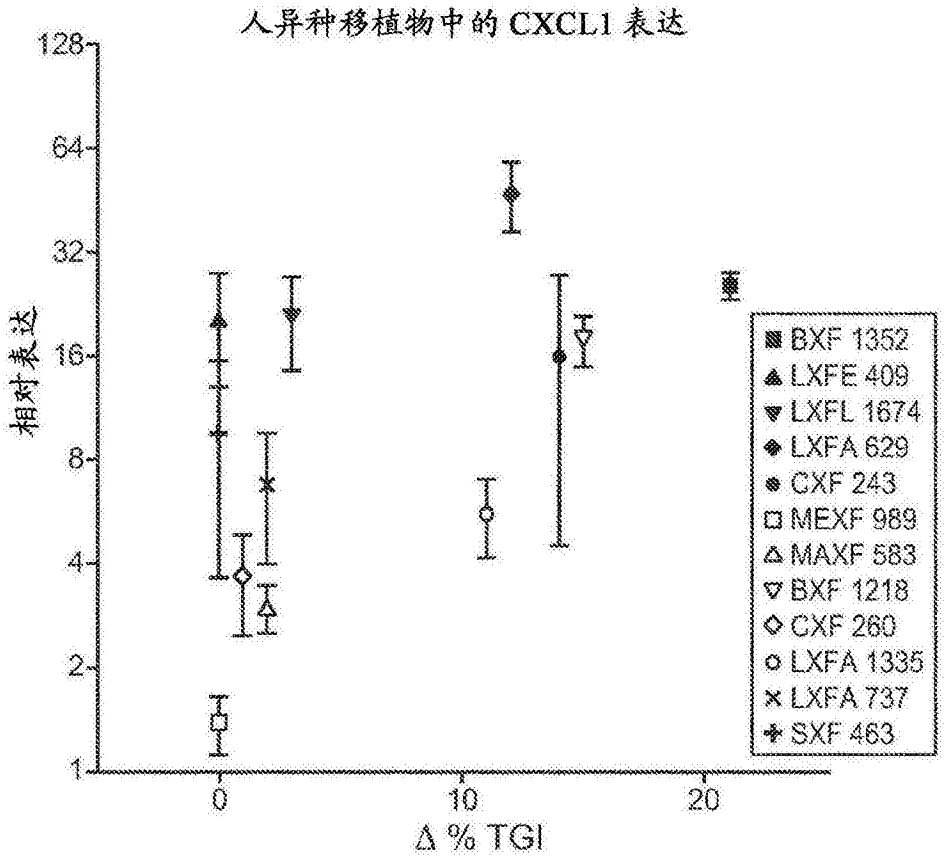
人异种移植物中的 CXCL1 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
相对表达
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图83

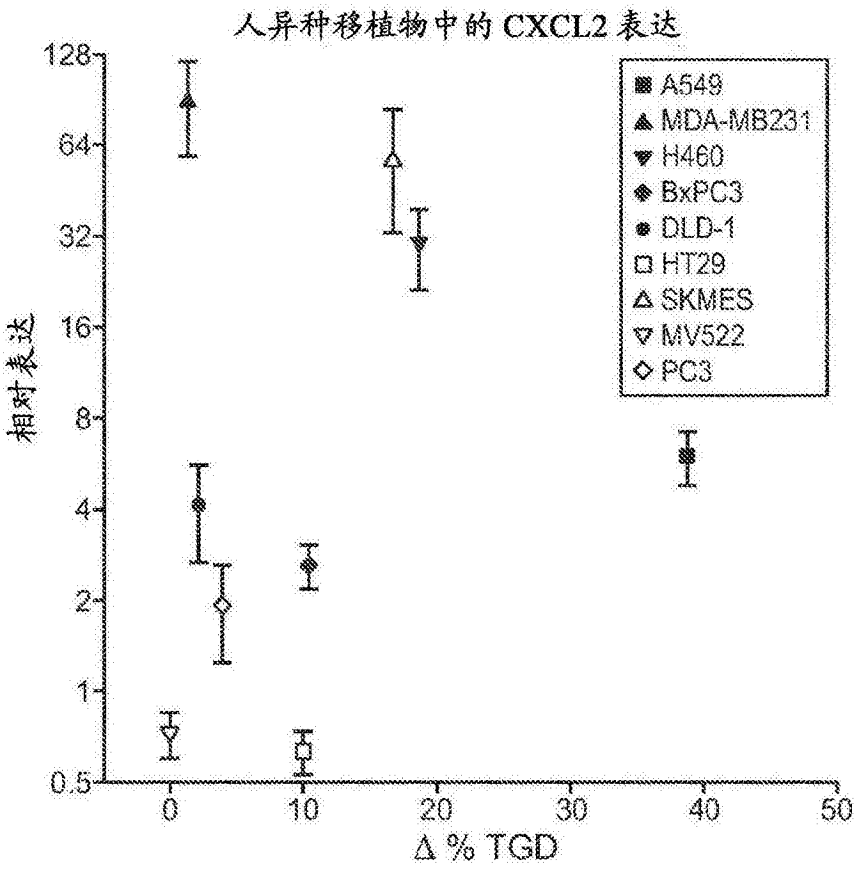
人异种移植物中的 CXCL2 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图84

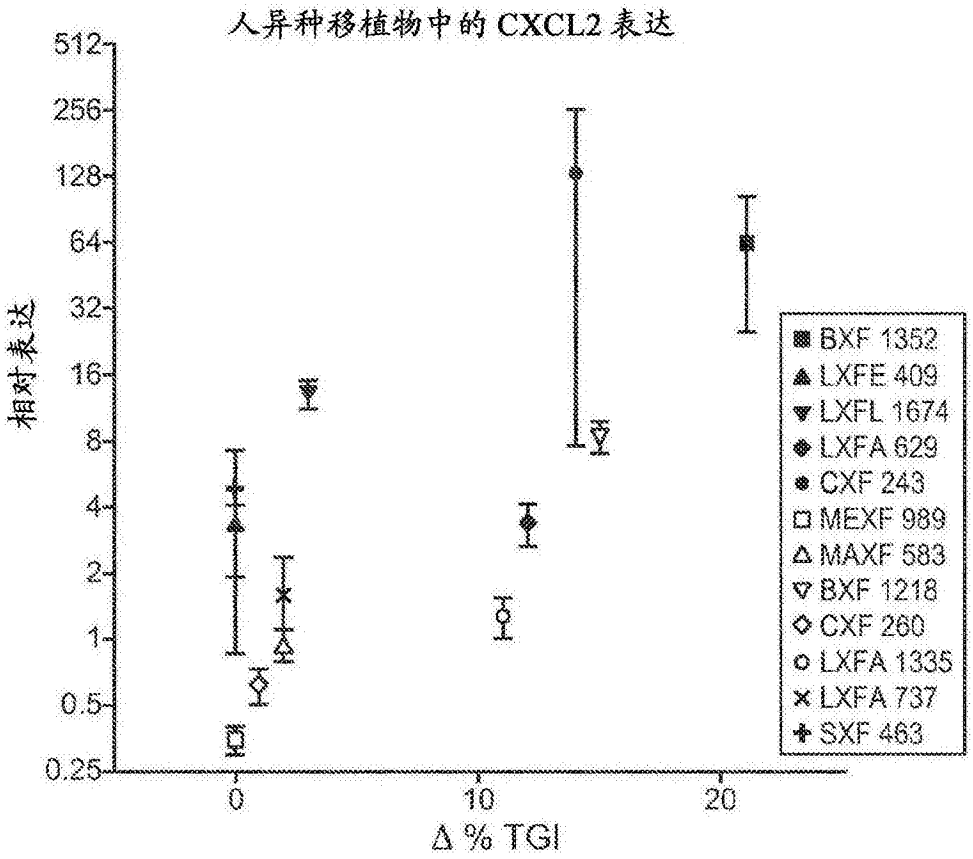
人异种移植物中的 CXCL2 表达
相对表达
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图85

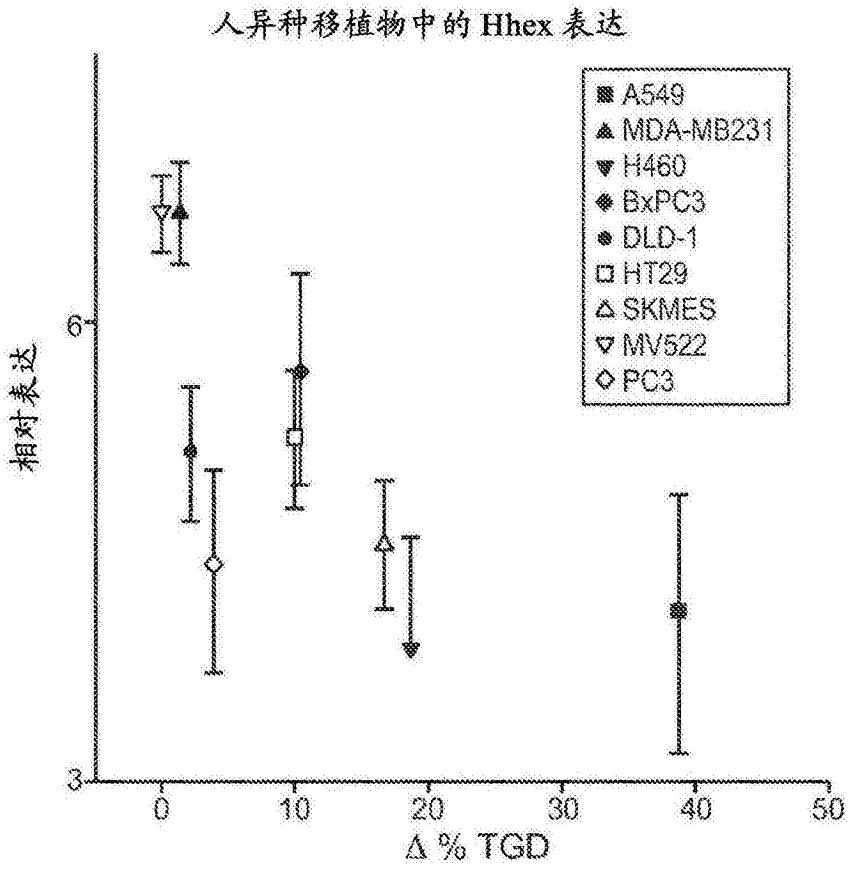
人异种移植物中的 Hhex 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3
相对表达
6
3
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD

图86

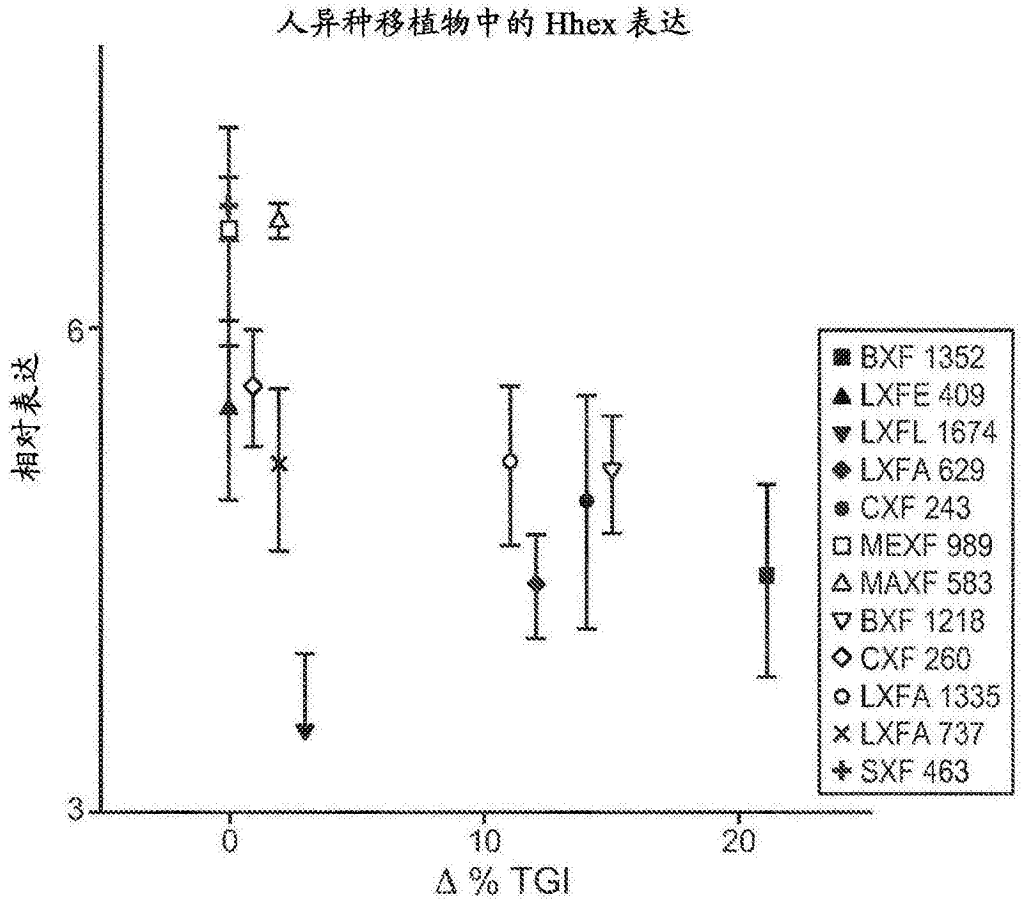
人异种移植物中的 Hhex 表达
相对表达
6
3
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图87

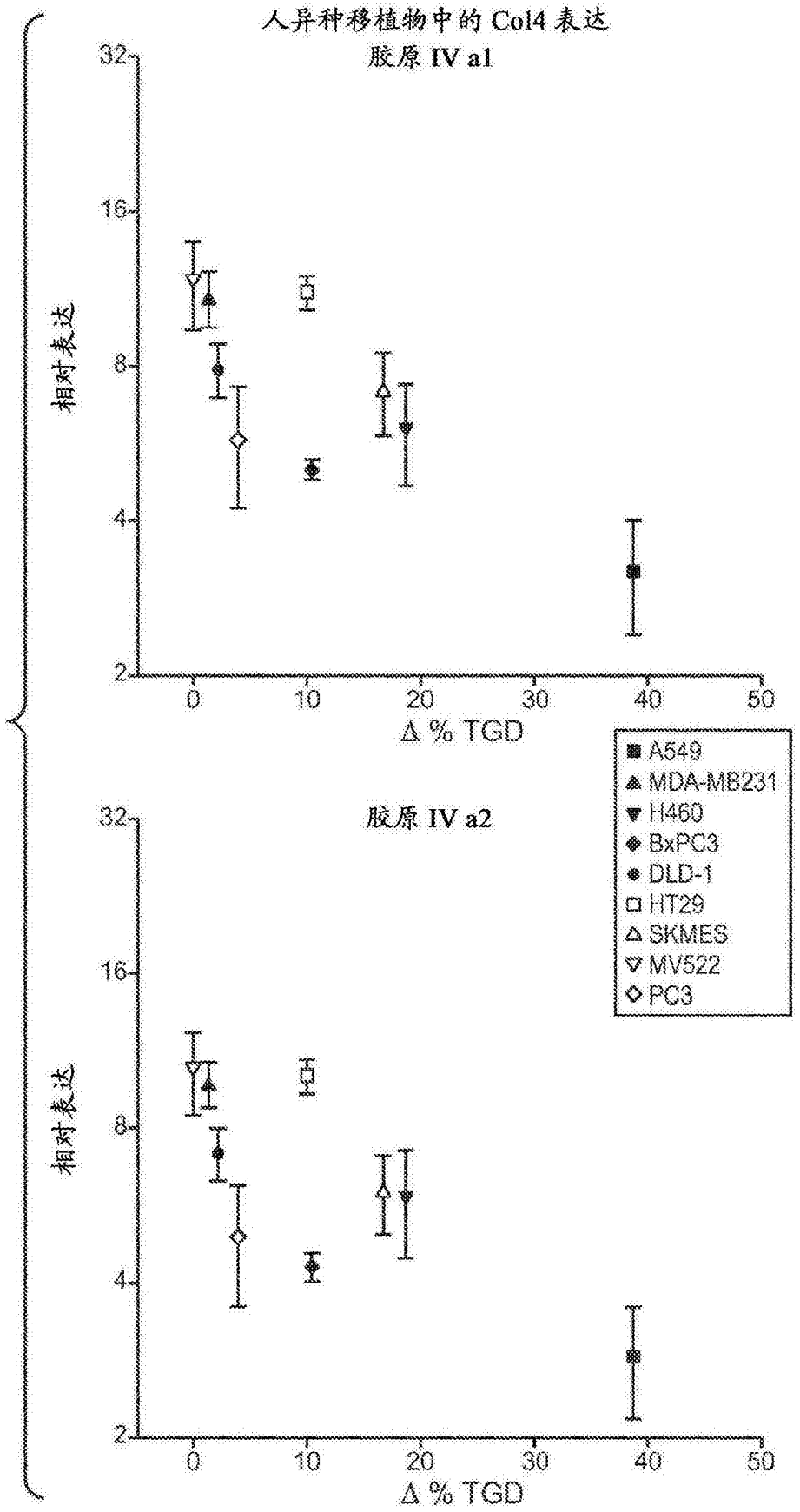
人异种移植物中的 Col4 表达
胶原 IV a1
相对表达
32
16
8
4
2
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
胶原 IV a2
相对表达
32
16
8
4
2
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3

图88

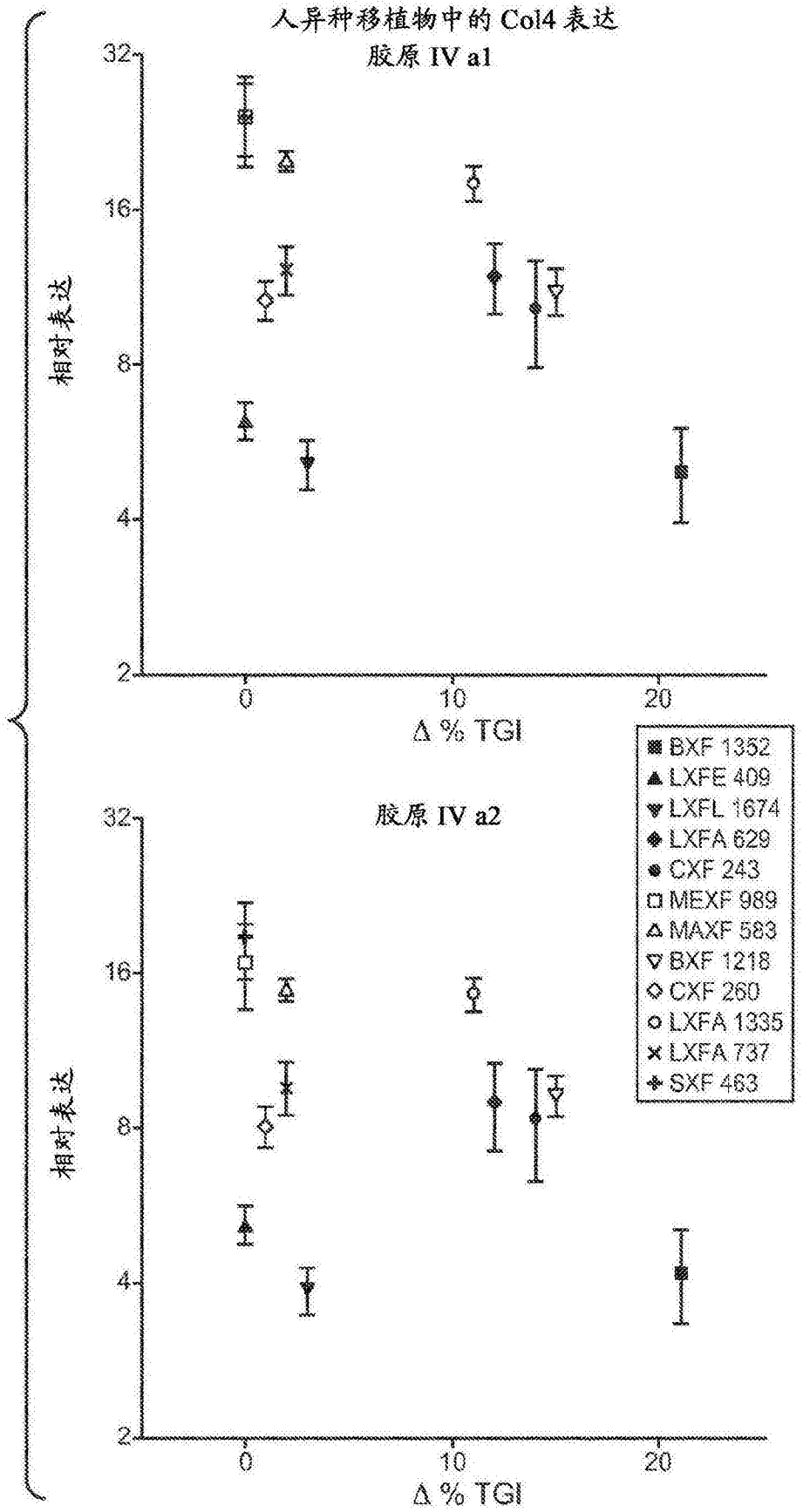
人异种移植物中的 Col4 表达
胶原 IV a1
相对表达
32
16
8
4
2
0
10
20
Δ % TGI
胶原 IV a2
相对表达
32
16
8
4
2
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图89

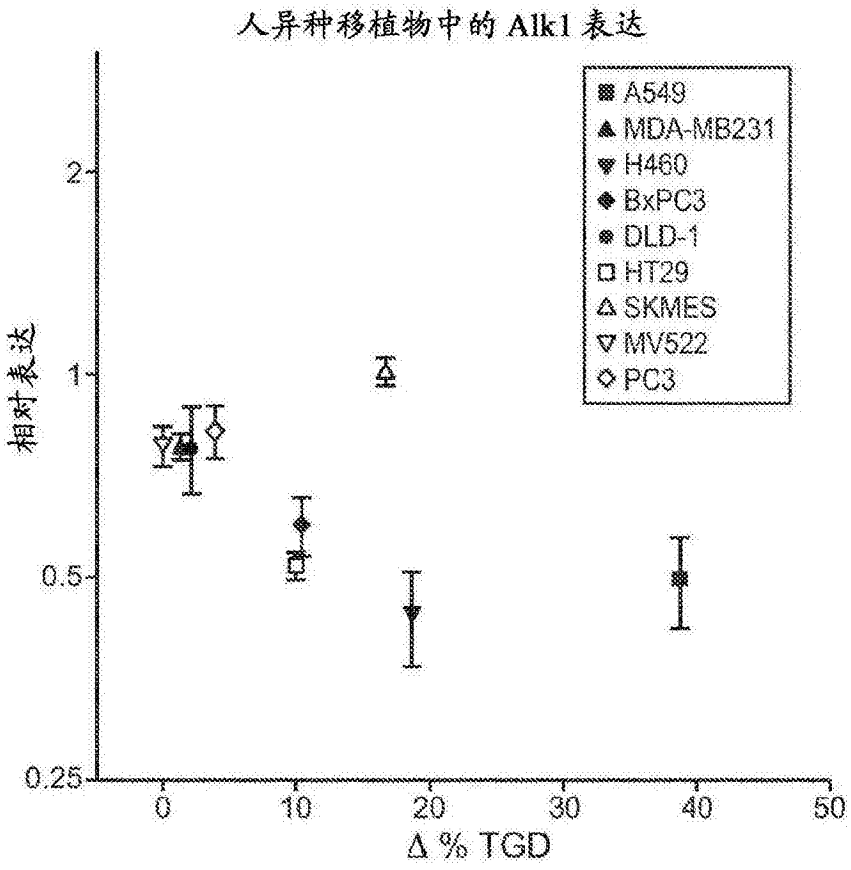
人异种移植物中的 Alk1 表达
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
DLD-1
HT29
SKMES
MV522
PC3
相对表达
2
1
0.5
0.25
0
10
20
30
40
50
Δ % TGD

图90

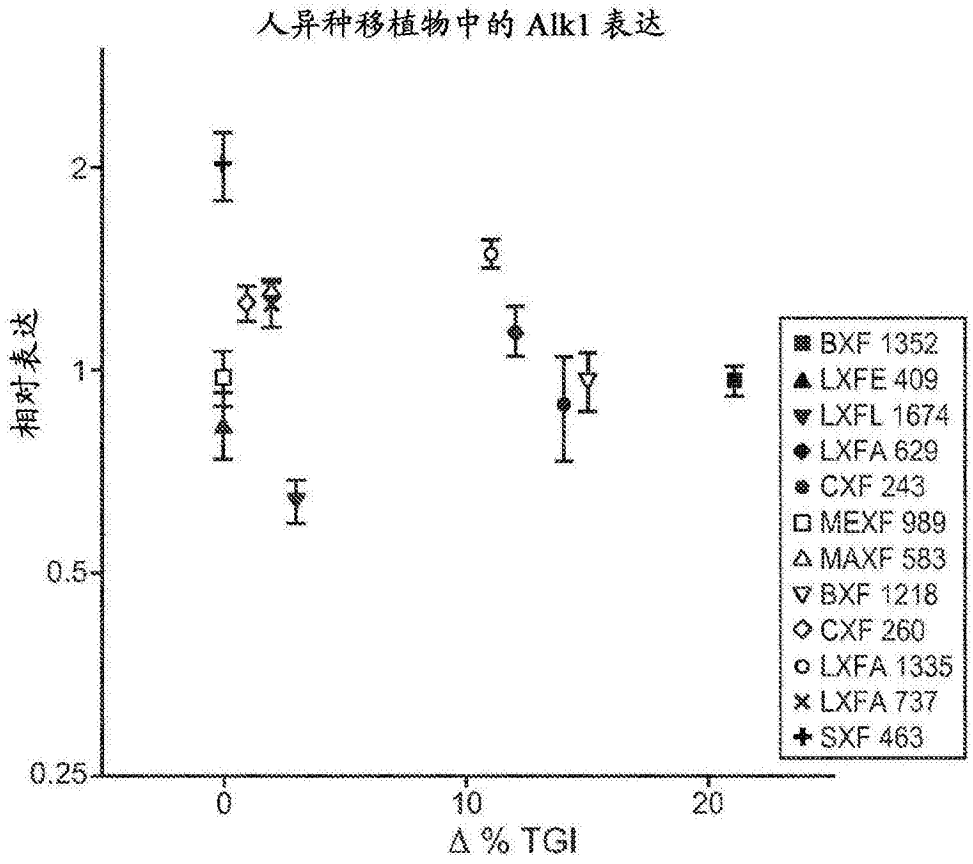
人异种移植物中的 Alk1 表达
相对表达
2
1
0.5
0.25
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图91

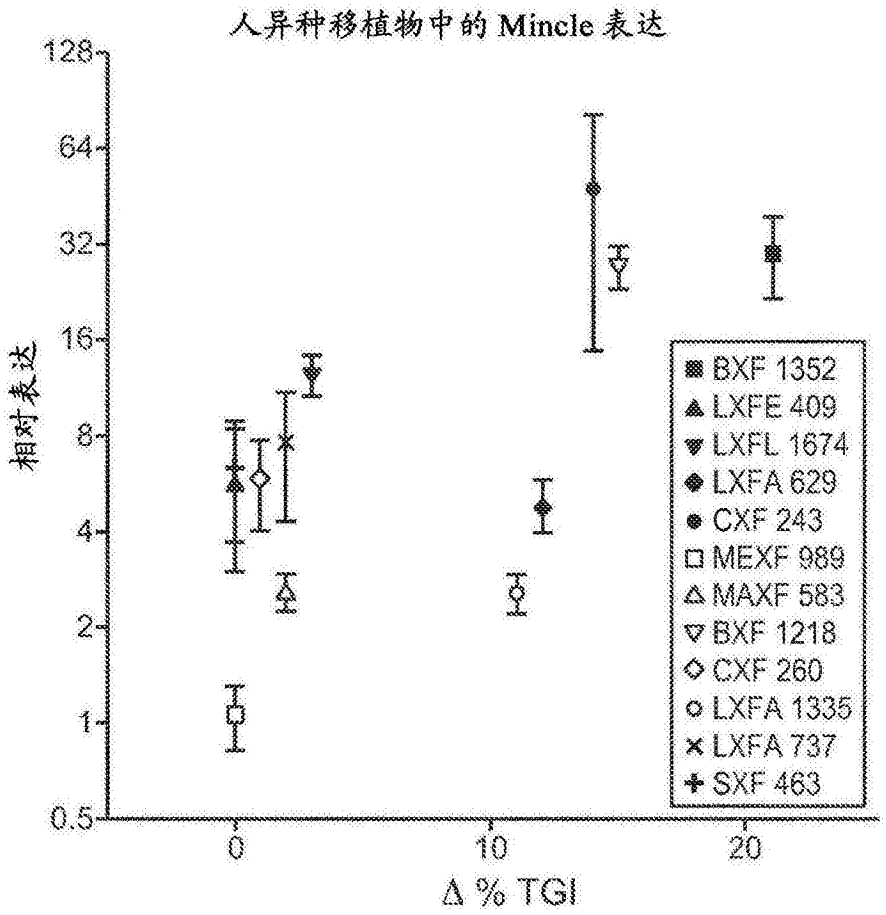
人异种移植物中的 Mincle 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
10
20
Δ % TGI
BXF 1352
LXFE 409
LXFL 1674
LXFA 629
CXF 243
MEXF 989
MAXF 583
BXF 1218
CXF 260
LXFA 1335
LXFA 737
SXF 463

图92

抗 EGFL7 和抗 VEGF-A 组合治疗的功效

	Δ % TGD 组合 /B20	功效（二元） p≤ 0.05
A549	0	0
MDA-MB231	46.1	1
H460	40.25	1
BxPC3	34.22	0
SKMES	0	0
SW620	0	0
H1299	124.6	1
MV522	0	0
PC3	6	0
Mx1	12.56	0
OVCAR3	0	0

图93

EGFL7 功效建模

	统计 ρ	p 值
模型		
Fras1	-0.63	< 0.0001
cMet	-0.56	< 0.0001
Sema3B	-0.65	< 0.0001
FGF9	-0.41	0.0021
FN1	-0.50	< 0.0001
HGF	-0.511	< 0.0001
MFAP5	-0.48	0.0002
EFEMP2	-0.46	0.0004
VEGF-C	0.43	0.0011
CXCL2	0.66	< 0.0001
FBLN2	-0.53	< 0.0001
FGF2	-0.42	0.0016
PDGF-C	0.66	< 0.0001
Bv8	0.47	0.0003
TNFa	0.46	0.0004
Mincle	0.48	0.0002

图94

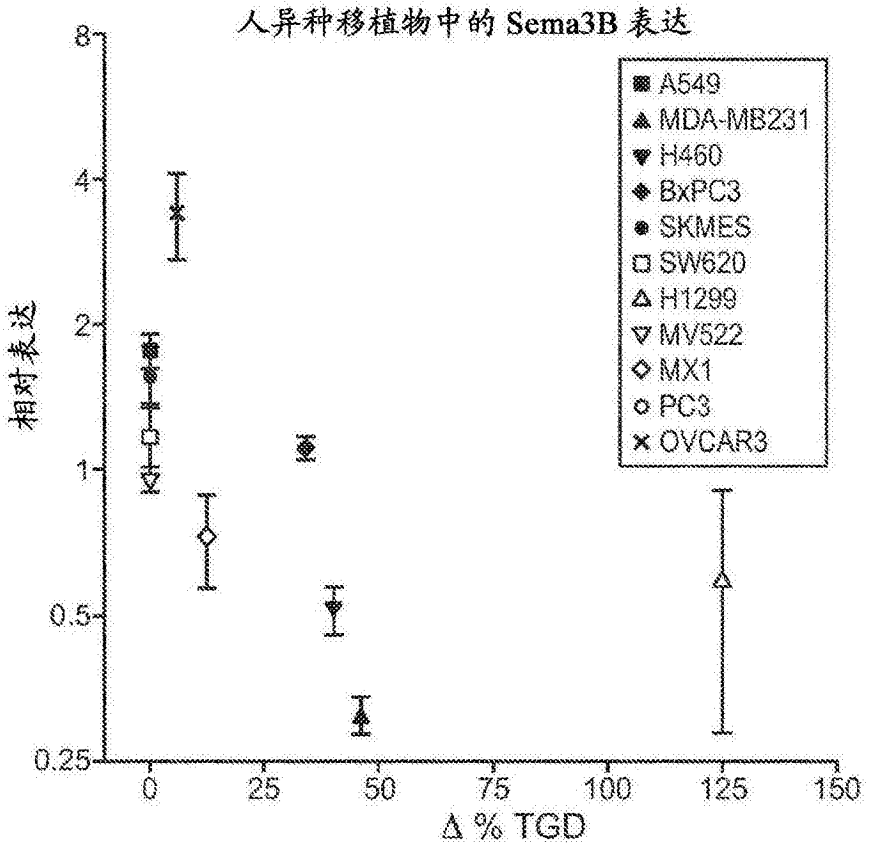
人异种移植物中的 Sema3B 表达
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图95

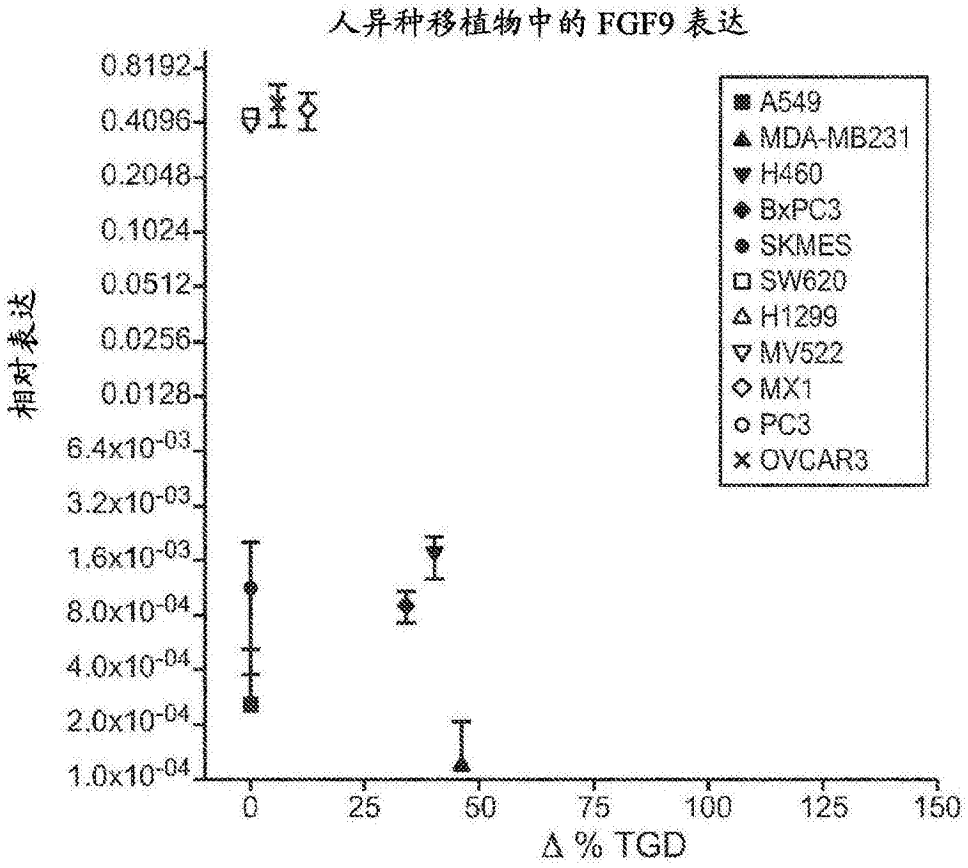
人异种移植物中的 FGF9 表达
相对表达
0.8192
0.4096
0.2048
0.1024
0.0512
0.0256
0.0128
6.4x10-03
3.2x10-03
1.6x10-03
8.0x10-04
4.0x10-04
2.0x10-04
1.0x10-04
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图96

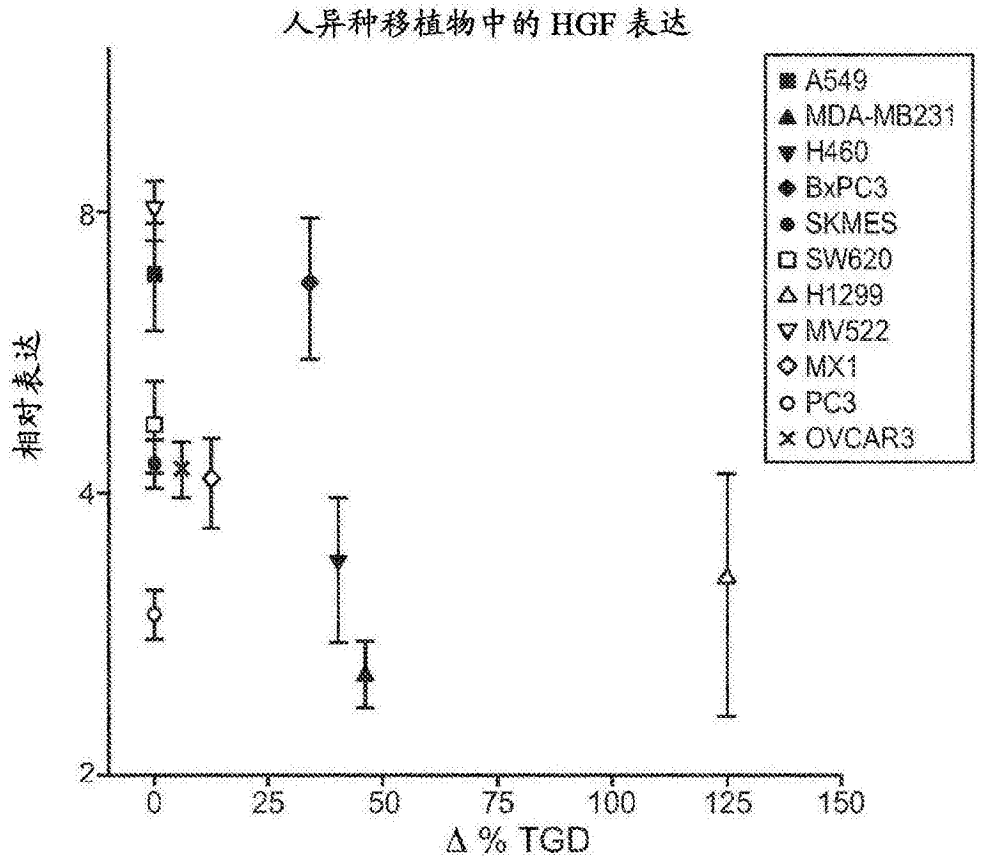
人异种移植物中的 HGF 表达
相对表达
8
4
2
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图97

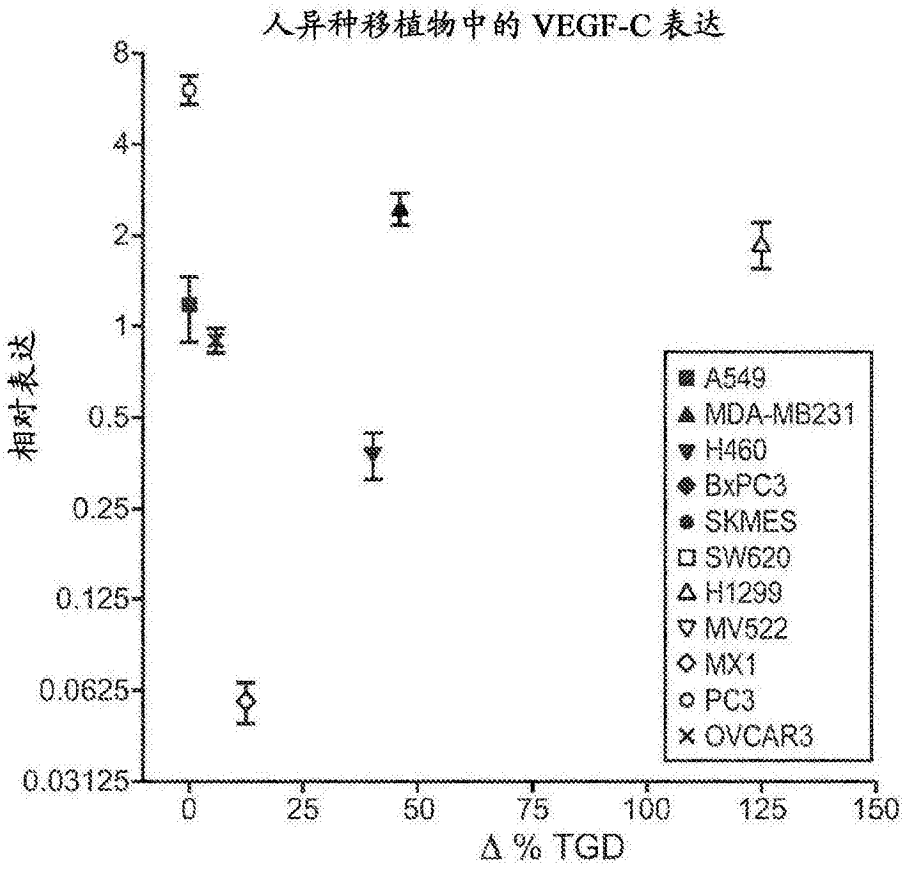
人异种移植物中的 VEGF-C 表达
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图98

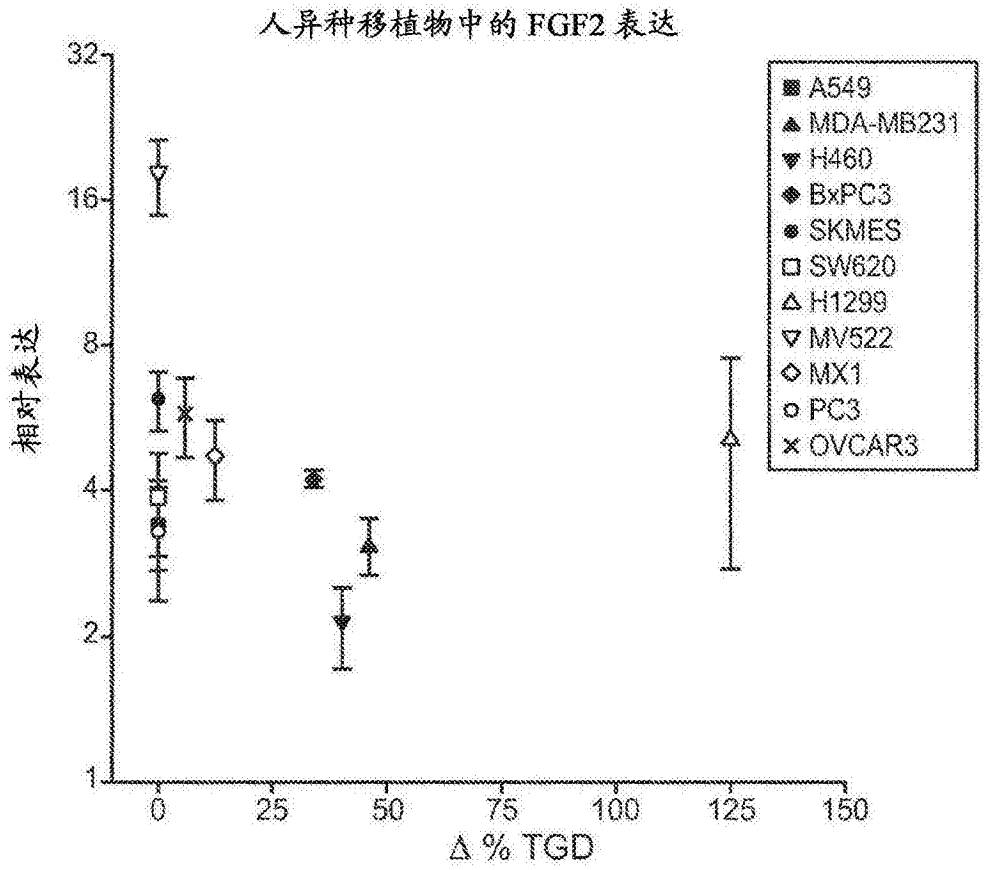
人异种移植物中的 FGF2 表达
相对表达
32
16
8
4
2
1
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图99

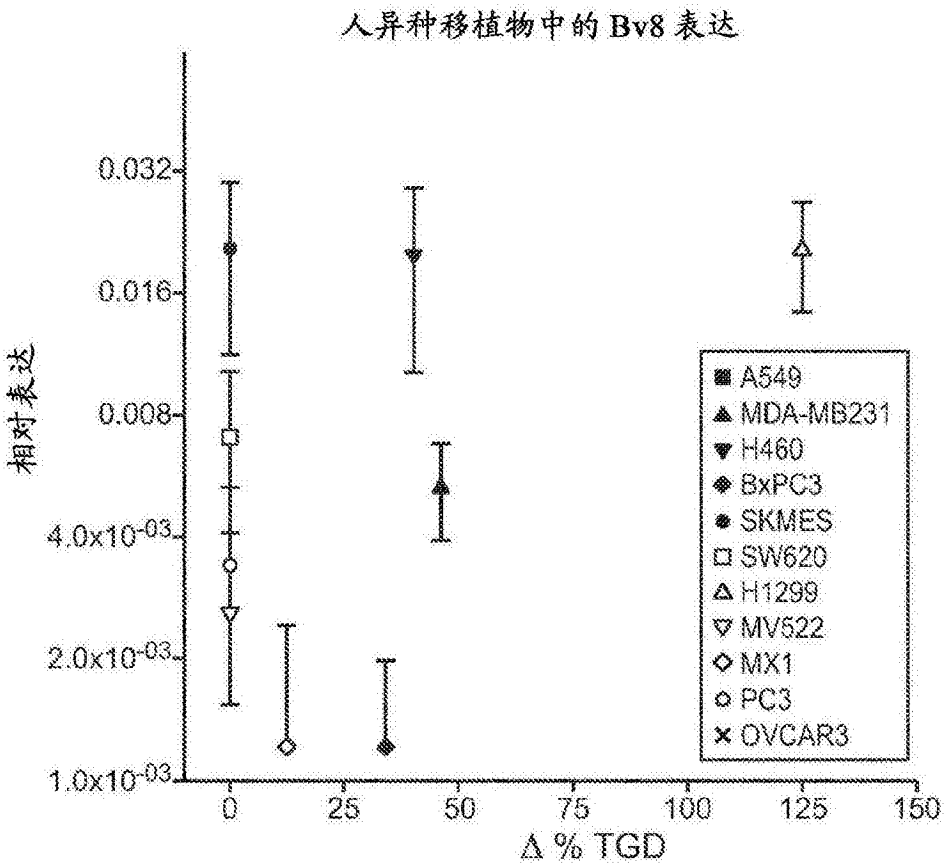
人异种移植物中的Bv8表达
相对表达
0.032
0.016
0.008
4.0x10-03
2.0x10-03
1.0x10-03
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图100

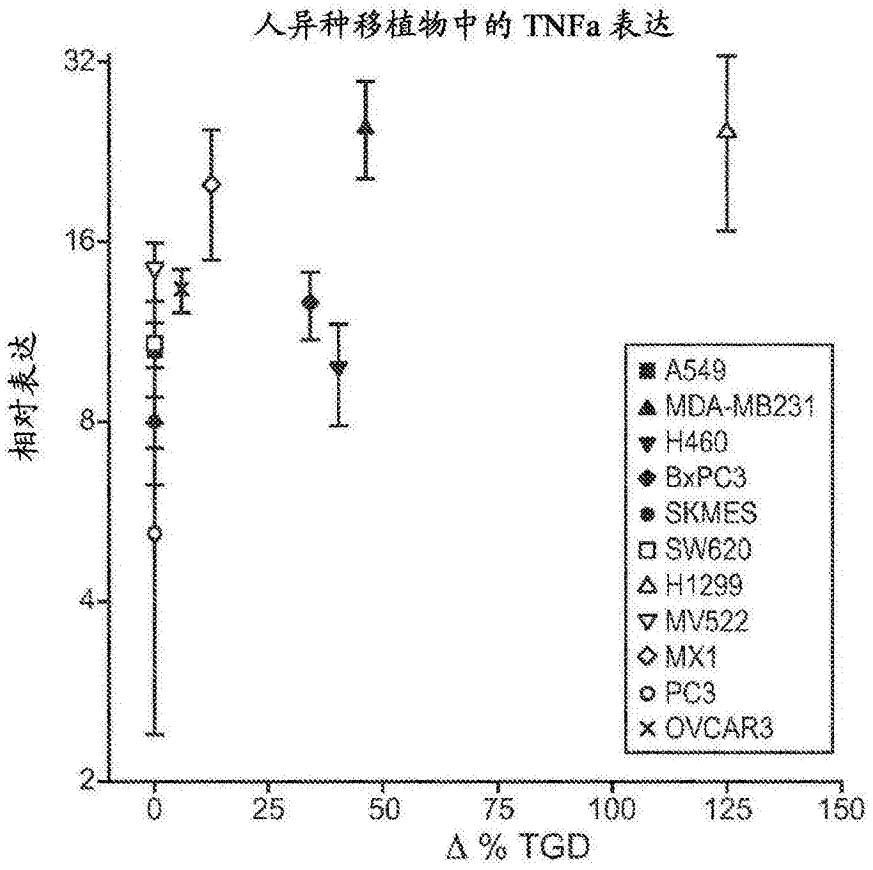
人异种移植物中的 TNFa 表达
32
16
8
4
2
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图101

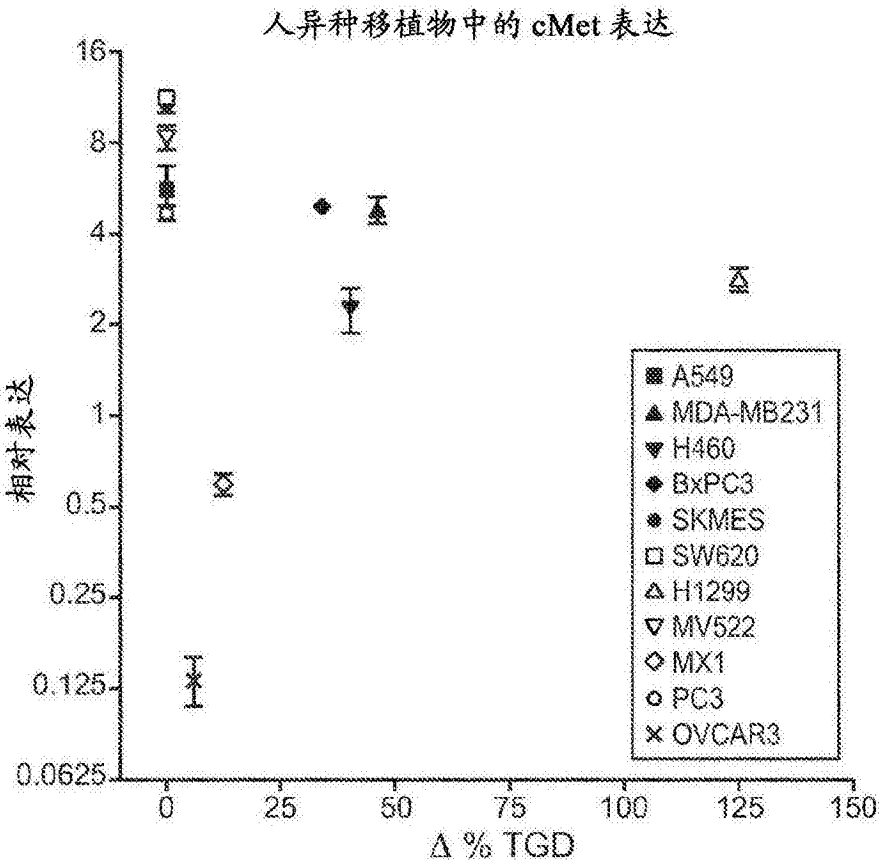
人异种移植物中的 cMet 表达
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图102

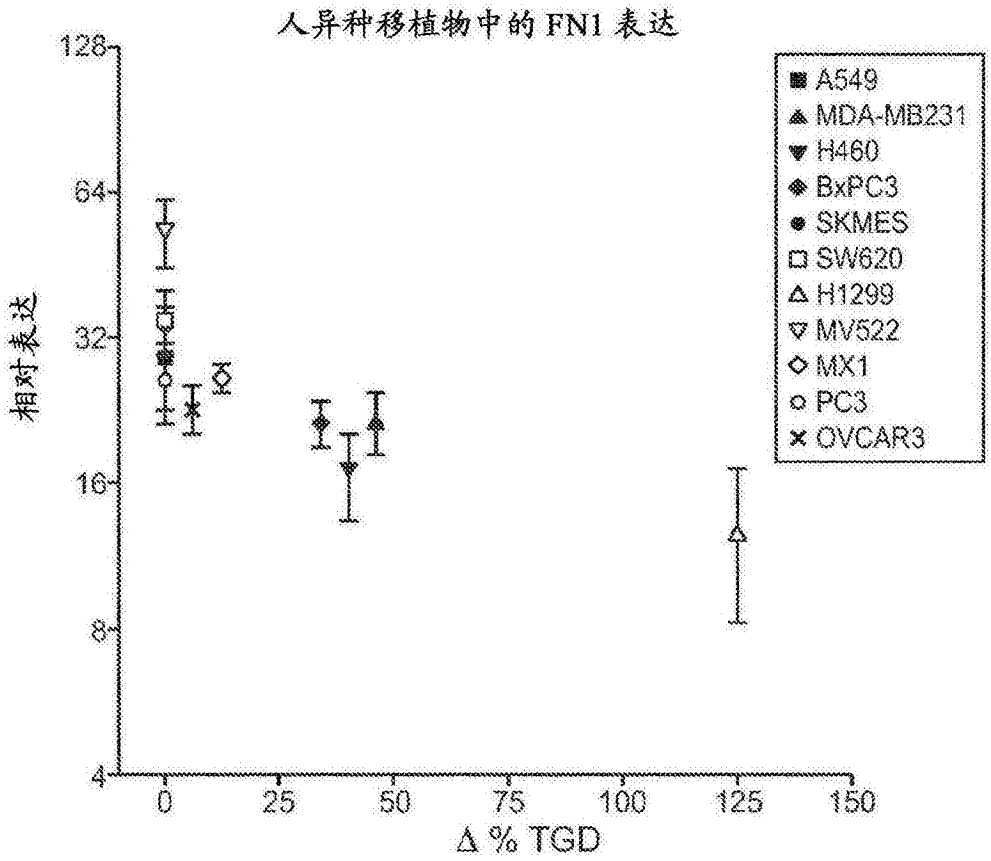
人异种移植物中的 FN1 表达
128
64
32
16
8
4
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图103

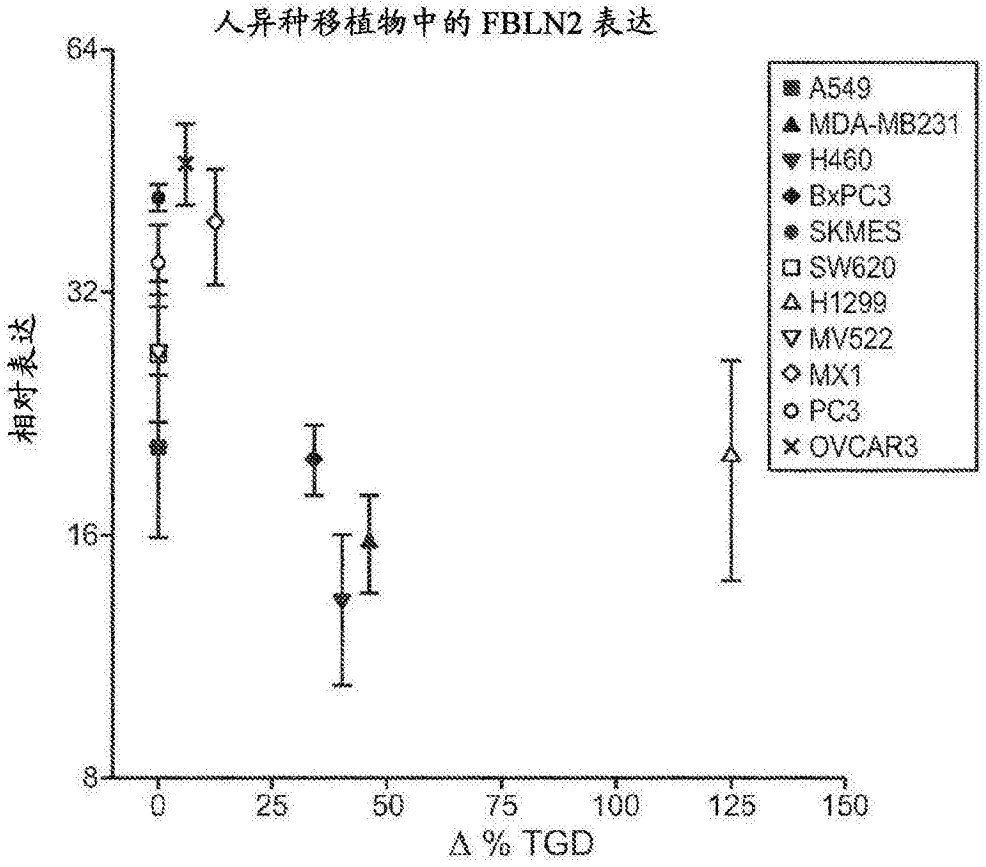
人异种移植物中的 FBLN2 表达
64
32
16
8
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图104

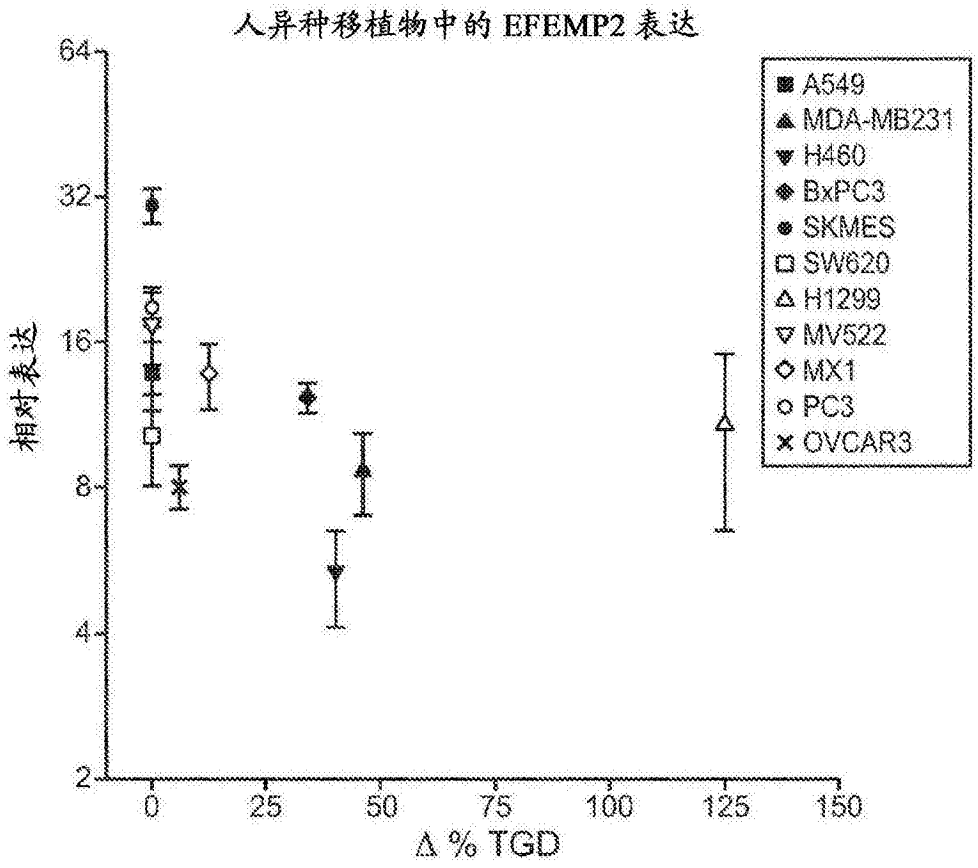
人异种移植物中的 EFEMP2 表达
64
32
16
8
4
2
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图105

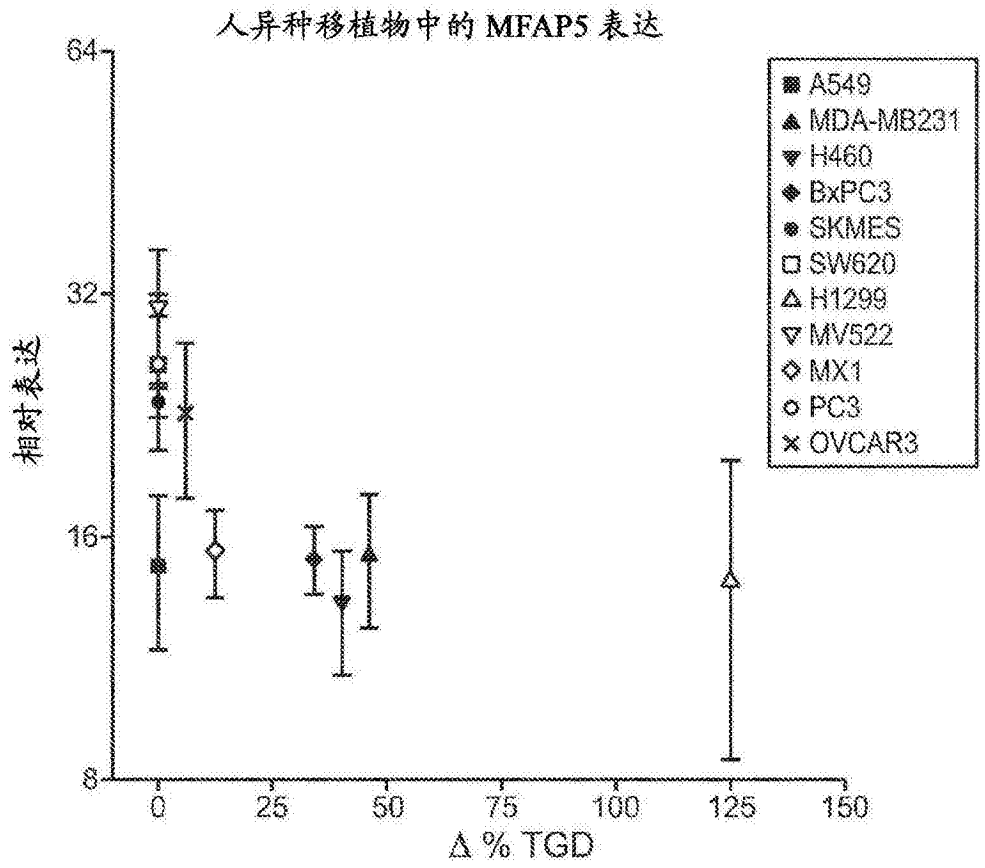
人异种移植物中的 MFAP5 表达
64
32
16
8
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图106

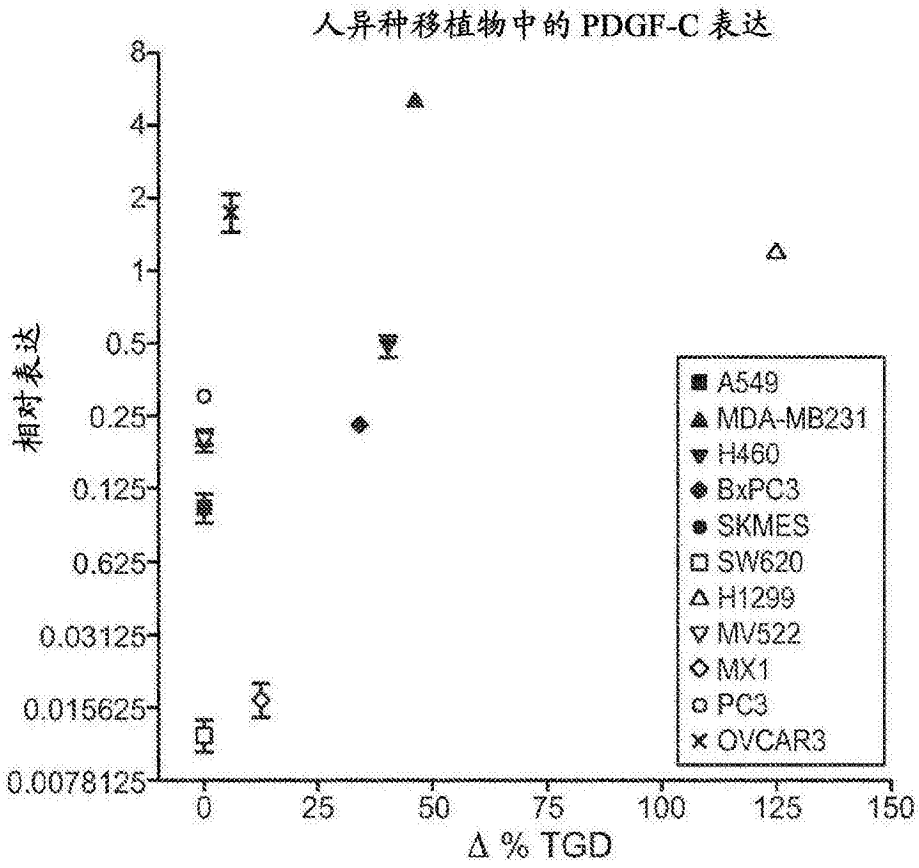
人异种移植物中的 PDGF-C 表达
相对表达
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.625
0.03125
0.015625
0.0078125
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图107

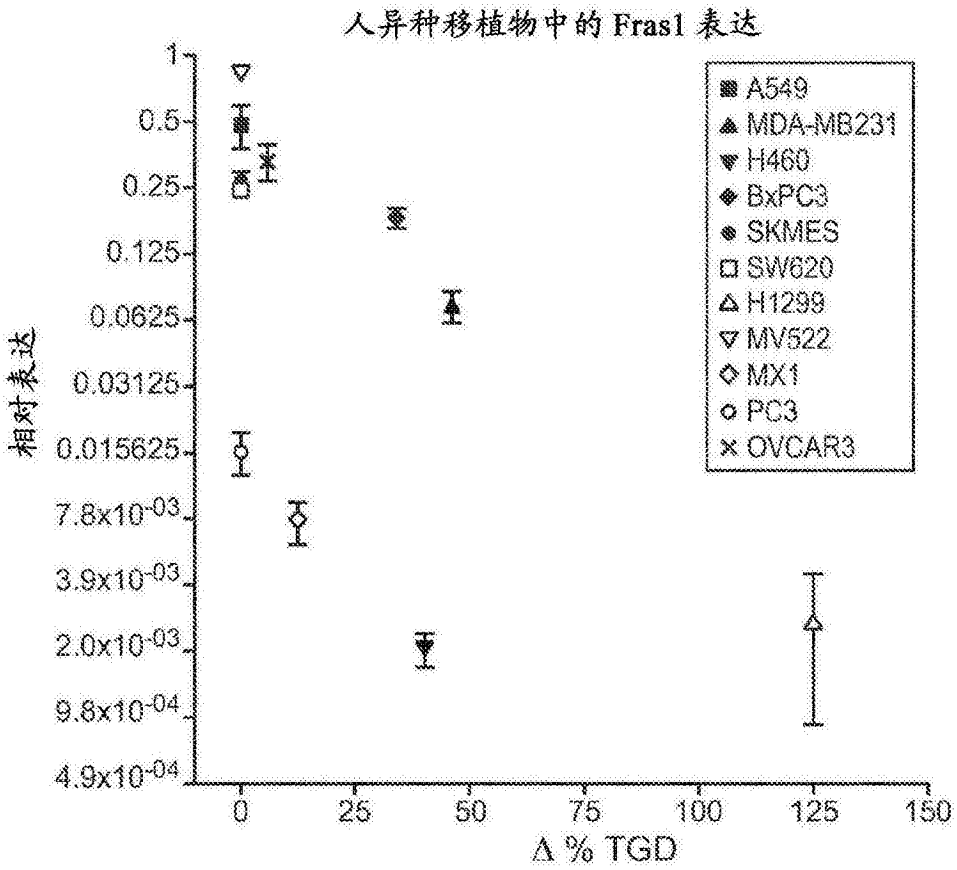
人异种移植物中的 Fras1 表达
相对表达
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
0.03125
0.015625
7.8x10-03
3.9x10-03
2.0x10-03
9.8x10-04
4.9x10-04
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图108

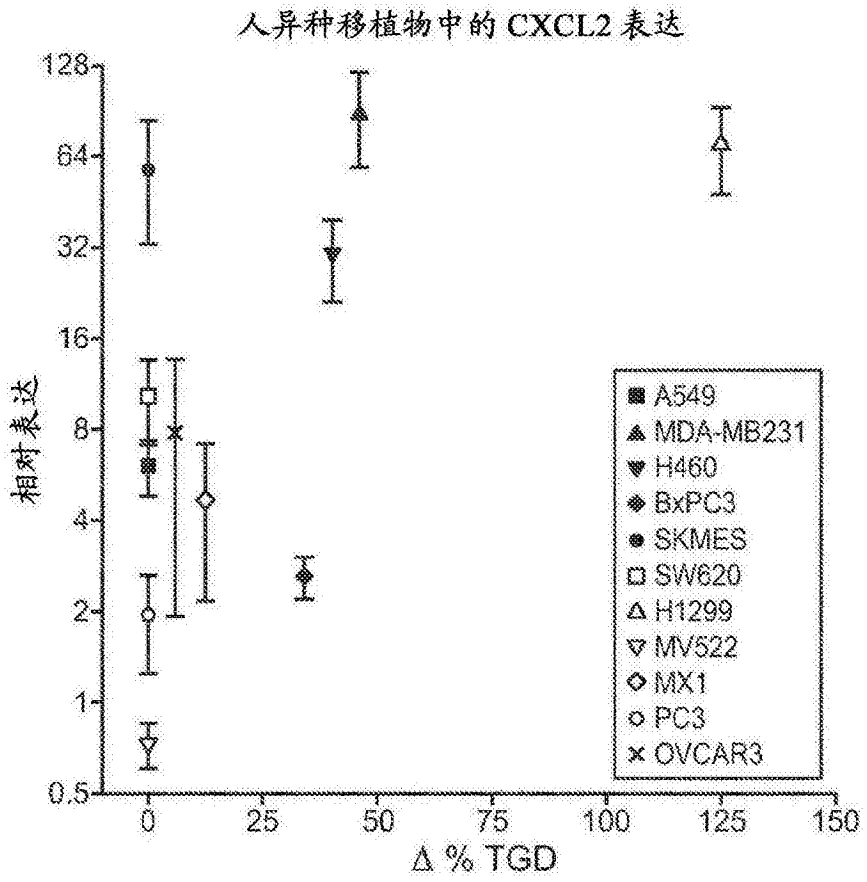
人异种移植物中的 CXCL2 表达
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图109

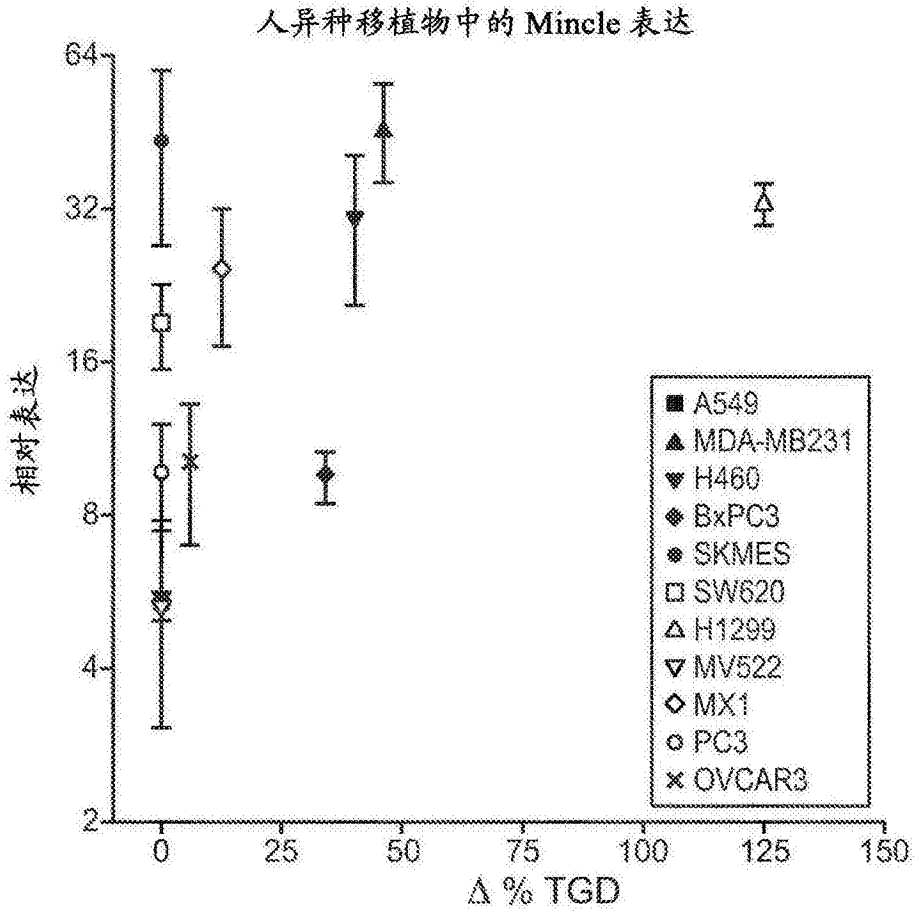
人异种移植物中的 Mincle 表达
64
32
16
8
4
2
相对表达
0
25
50
75
100
125
150
Δ % TGD
A549
MDA-MB231
H460
BxPC3
SKMES
SW620
H1299
MV522
MX1
PC3
OVCAR3

图110

Abstract

This invention related to diagnostic methods and compositions for treatment of cancer. Disclosed herein are methods and compositions useful for the diagnosis and treatment of angiogenic disorders, including, e.g., cancer. In particular, marker genes suitable for predicting whether or not a patient will respond to anti-NRP1, anti -VEGFC and anti-EGFL7 treatment are diclosed.