(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101835902 B
(45)授权公告日 2014.03.26

(21)申请号 200880108689.2

(22)申请日 2008.08.04

(30)优先权数据
60/963,329 2007.08.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.03.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2008/072081 2008.08.04

(87)PCT国际申请的公布数据
W02009/020905 EN 2009.02.12

(73)专利权人 俄亥俄州立大学研究基金会
地址 美国俄亥俄

(72)发明人 C·M·克罗斯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 罗菊华

(51)Int.Cl.
C12Q 1/68(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 48/00(2006.01)

(56)对比文件
Gill Bejerano, et al..Ultraconserved Elements in the Human Genome.《Science》.2004,第304卷(第5675期),1321-1325.

Sasaki Yasnory T F et al..Coordinated expression of ncRNAs and HOX mRNAs in the human HOXA locus.《Biochemical and Biophysical Research Communications》.2007,第357卷(第3期),272-279.

肖章奎等.ncRNA研究技术进展.《生命科学》.2007,第19卷(第2期),122-126.

审查员 吕小蒙

权利要求书3页 说明书52页 序列表3页 附图70页

(54)发明名称

编码NCRNA的超保守区域

(57)摘要

本文中描述了用于区分人癌症的方法,包括使用一个或多个转录的超保守区域(T-UCR)的表达特征谱,其中UCR的基因组定位与分析的癌症相关基因组元件之间的相关性(association)在统计学上高度显著,并且与对于miRNA所报导的相关性相当。

1. 一种物质组合物，其包含 T-UCR/miRNA 相互作用对，所述相互作用对选自由下列组成的组：uc.160 ：：miR-24；和 uc.160 ：：miR-155。

2. 包含 UCR 基因产物和药学上可接受的载体的药物组合物，其中分离的 UCR 基因产物来自于位于与癌症相关染色体特征紧邻位置的 UCR 基因，所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

3. 权利要求 2 的药物组合物，其中所述癌症相关染色体特征选自：癌症相关基因组区域和染色体脆性位点。

4. 权利要求 2 的药物组合物，其中所述癌症相关染色体特征选自：癌症相关基因组区域、染色体脆性位点、人类乳头瘤病毒整合位点、和同源盒基因或基因簇。

5. 包含与癌症相关的分离的 UCR 基因产物的物质组合物，其中所述相关是统计学上显著的，并且所述组合物是用于评估一种或多种代谢途径的标志物，所述代谢途径促成了至少一种癌症相关疾病的起始、进展、严重性、病状、攻击性、分级、活性、失能、死亡率、发病率、疾病亚分类或其他潜在的致病或病理特征中的至少一种，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

6. 用于检测癌症的试剂，其中所述试剂包含多核苷酸，所述多核苷酸包含权利要求 5 的组合物的核苷酸序列或与标志物的核苷酸序列互补的核苷酸序列，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

7. 用于检测癌症的试剂，其中所述试剂包含识别权利要求 5 的组合物的抗体，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

8. 用于检测癌症的 DNA 芯片，在所述芯片上已固定探针以测定权利要求 5 的组合物，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

9. 用于筛选治疗癌症相关疾病的治疗剂的候选化合物的试剂盒，其中所述试剂盒包括：能够鉴定权利要求 5 的组合物的试剂，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

10. 权利要求 9 的试剂盒，其中所述试剂是抗体或抗体片段。

11. 权利要求 9 的试剂盒，其中所述试剂是放射性标记的或生物素标记的。

12. 权利要求 10 的试剂盒，其中所述抗体或抗体片段是放射性标记的、发色团标记的、荧光团标记的或酶标记的。

13. 权利要求 9 的试剂盒，其中所述试剂包含以下的一种或多种：抗体、所述试剂连接或可连接至其的探针和固定化的金属螯合物。

14. 用于预测受试者中癌症相关疾病的存在的微阵列，其包含针对权利要求 5 的组合物的抗体，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

15. 转录的超保守区域特异性探针在制备用于鉴定人中相对的癌症风险的试剂盒中的用途，其中所述试剂盒用于鉴定测试脊椎动物的测试组织样品是否包含与至少一种癌症具有统计学上显著的相关性的至少一个转录的超保守区域表达特征谱，其中所述统计学上显著的相 关性指示特定癌症的相对风险，其中所述至少一个转录的超保守区域包括 uc.160(N)，所述癌症是 CLL。

16. 权利要求 15 的用途，其中所述至少一个转录的超保守区域是 5 个 UCR：uc.269A(N)、uc.160(N)、uc.215(N)、uc.346A(P) 和 uc.348(N)。

17. 基因组 nc-UCG 特异性探针在制备用于评估癌症患者的预后的试剂盒中的用途，其中所述试剂盒用于鉴定来自癌症患者的测试样品中的改变的基因组 nc-UCG 从而评估预后，其中所述基因组 nc-UCG 编码 uc.160，所述癌症是 CLL。

18.UCR 基因特异性探针在制备用于诊断受试者是否患有与癌症相关染色体特征相关联的癌症或者处于发展所述癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中 UCR 基因位于与癌症相关染色体特征紧邻的位置，并且所述试剂盒用于测定所述受试者的测试样品中来自于测试样品的 UCR 基因的 UCR 基因产物的水平，其中所述测试样品中所述 UCR 基因产物水平相对于对照样品中相应的 UCR 基因产物水平的改变表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 基因是 uc.160，所述癌症是 CLL。

19. 权利要求 18 的用途，其中所述癌症相关染色体特征选自 :癌症相关基因组区域、染色体脆性位点、人类乳头瘤病毒整合位点、和同源盒基因或基因簇。

20.UCR 基因特异性探针在制备用于诊断受试者是否患有与癌症相关染色体特征相关联的癌症或者处于发展所述癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中 UCR 基因位于与癌症相关染色体特征紧邻的位置，并且所述试剂盒用于分析测试样品中 UCR 基因的缺失、突变或扩增，其中与对照样品中相应的 UCR 基因相比，UCR 基因中的缺失、突变 和 / 或扩增的检测表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 基因是 uc.160，所述癌症是 CLL。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述癌症相关染色体特征选自 :癌症相关基因组区域、染色体脆性位点、人类乳头瘤病毒整合位点、和同源盒基因或基因簇。

22.UCR 基因特异性探针在制备用于诊断受试者是否患有与癌症相关染色体特征相关联的癌症或者处于发展所述癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中 UCR 基因位于与癌症相关染色体特征紧邻的位置，并且所述试剂盒用于测定测试样品中的 UCR 基因的拷贝数，其中常染色体或雌性的性染色体上除了 2 个以外的 UCR 基因的拷贝数，或者雄性的性染色体上除了 1 个以外的 UCR 基因的拷贝数表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 基因是 uc.160，所述癌症是 CLL。

23. 权利要求 22 的用途，其中所述癌症相关染色体特征选自 :癌症相关基因组区域、染色体脆性位点、人类乳头瘤病毒整合位点、和同源盒基因或基因簇。

24. 包含一个或多个 UCR 特异性探针寡核苷酸的微阵列在制备用于诊断受试者是否患有癌症或者处于发展癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中所述试剂盒通过以下步骤使用 :(1) 逆转录来自于从受试者获得的测试样品的 RNA 以提供一组靶寡脱氧核苷酸 ;(2) 使靶寡脱氧核苷酸与包含一个或多个 UCR 特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交以提供测试样品的杂交特征谱 ;和 (3) 将测试样品的杂交特征谱与从对照样品产生的杂交特征谱进行比较，其中信号的改变表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 是 uc.160，所述癌症是 CLL。

25. 权利要求 24 的用途，其中所述癌症是 B- 细胞慢性淋巴细胞性白血病。

26. 包含一个或多个 UCR 特异性探针寡核苷酸的微阵列在制备用于诊断受试者是否患有与一个或多个不利预后标志物相关的癌症或者处于发展所述癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中所述试剂盒通过以下步骤使用 :(1) 逆转录来自于从受试者获得的测试样品的 RNA 以提供一组靶寡脱氧核苷酸 ;(2) 使靶寡脱氧核苷酸与包含一个或多个 UCR 特异性

探针寡核苷酸的微阵列杂交以提供所述测试样品的杂交特征谱；和 (3) 将测试样品的杂交特征谱与从对照样品产生的杂交特征谱进行比较，其中信号的改变表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 是 uc.160，所述癌症是 CLL。

27. 权利要求 26 的用途，其中所述癌症是 B- 细胞慢性淋巴细胞性白血病。

28. UCR 基因或基因产物特异性探针在制备用于诊断受试者是否患有癌症或者处于发展癌症的风险中的试剂盒中的用途，其中所述 UCR 基因或基因产物与癌症相关，并且所述试剂盒用于分析 UCR 基因或基因产物，其中与对照样品中相应的 UCR 基因或基因产物相比，UCR 基因或基因产物中的突变的检测表示所述受试者患有所述癌症或者处于发展所述癌症的风险中，其中所述 UCR 基因是 uc.160，所述癌症是 CLL。

29. 权利要求 28 的用途，其中所述癌症是 B- 细胞慢性淋巴细胞性白血病。

30. UCR 基因产物在制备癌症动物模型中的用途，其中在所述癌症动物模型中，所述 UCR 基因产物的表达被上调，其中所述 UCR 基因产物是 uc.160，所述癌症是 CLL。

31. 权利要求 30 的用途，其中所述动物模型是非人类脊椎动物。

32. 权利要求 30 的用途，其中所述动物模型是小鼠、大鼠、兔或灵长类动物。

编码 NCRNA 的超保守区域

[0001] 交叉引用相关申请

[0002] 本申请要求 2008 年 8 月 4 日提交的 PCT 申请 PCT/US08/072081(其要求 2007 年 8 月 3 日提交的美国临时申请案 60/963,329 的优先权)的权益,其全部公开内容明确地通过引用合并入本文。

[0003] 关于联邦政府支助的研究的声明

[0004] 本发明是在无任何政府支助的情况下进行的,因此政府在本发明中不具有权利。

[0005] 背景

[0006] 总体来说,癌症是美国和全世界范围内死亡率和发病率的重要来源。然而,癌症是种类繁多的具有不同病因学的疾病。因此研究者未能开发涵盖几种类型以上的癌症的治疗或诊断检测。

[0007] 例如,癌症与许多不同种类的染色体特征相关。一个这样的染色体特征是某些基因的基因组结构的扰乱(perturbation),例如肿瘤抑制基因的缺失或突变。基因扩增或启动子激活(例如,通过病毒整合)、表观遗传修饰(例如,DNA 甲基化的变化)和染色体易位导致的原癌基因的激活也可引起癌症发生(cancerigenesis)。基因组结构中牵涉癌症的病因学的此类扰乱称为"癌症相关基因组区域"或"CAGR"。

[0008] 染色体脆性位点是另一类牵涉癌症的病因学的染色体特征。染色体脆性位点是当 DNA 合成在中期被干扰时显示异常高的缺口或断裂发生的基因组 DNA 的区域。这些脆性位点被分类为"稀有的"或"普通的"。如它们的名称所暗示的,稀有脆性位点是不常见的。此类位点与二或三核苷酸重复相关,可通过叶酸缺乏在中期染色体中诱导,并且以孟德尔方式分离。示例性稀有脆性位点是脆性 X 位点。

[0009] 当在抑制 DNA 聚合酶的蚜肠霉素(aphidocolin)或 5- 氮杂胞苷存在的情况下培养细胞时,显现普通型脆性位点。已鉴定了至少 89 个普通型脆性位点,在每一个人染色体中发现至少一个这样的位点。因此,虽然对它们的功能了解甚少,但普通型脆性位点代表了人染色体结构的基本组成部分。

[0010] 脆性位点的体外诱导导致增加的姐妹染色单体交换和高比率的染色体缺失、扩增和易位,然而脆性位点在体内与染色体断裂点共定位。此外,在肿瘤细胞中研究的大多数普通型脆性位点含有大的基因座内缺失或易位,已鉴定许多肿瘤在多个脆性位点中具有缺失。因此染色体脆性位点在机制上参与产生许多通常见于癌细胞中的染色体损伤。

[0011] 所有恶性细胞在编码癌蛋白(oncoprotein)基因或肿瘤抑制基因的 DNA 基因座上具有特殊的改变(Balmain 等,2003 ;Wooster 和 Weber,2003)。该常见特征最近已被扩展至包括一大类称为 microRNA(miRNA) 的非编码 RNA(ncRNA)(Ambros,2004),所述 RNA 也参与癌症的起始和进展(Calin 等,2002 ;Croce 和 Calin,2005 ;Berezikov 和 Plasterk,2005a ;Esquela-Kerscher 和 Slack,2006 ;Calin 和 Croce,2006a)。MiRNA 在转录和转录后水平上影响基因表达的调控(Ambros,2003 ;Ambros,2004)。

[0012] miRNA 和其他类型的 ncRNA 在人肿瘤发生中的参与程度还不清楚。因此,存在对进一步研究癌症中发生改变的分子机制和信号转导途径的需要。

[0013] 存在对鉴定新型分子标记物和潜在治疗剂的另外的需要。

[0014] 人基因组的超保守区域(UCR)(Bejerano 等,2004b)也是在不同物种间几乎完全保守的 miRNA(Berezikov 等,2005b)。例如,已显示 miR-16-1/miR-15a 簇的活性分子是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的起始的必需参与者(Calin 等,2005a),并且在人、小鼠和大鼠中完全保守,在 10 个已测序的灵长类动物物种的 9 个中高度保守(Berezikov 等,2005b)。比较序列分析已鉴定了许多高度保守的基因组序列。一 些此类区域不产生翻译成蛋白质的转录物,从而被认为是非基因的(non-genic)。已将不同的名称用于该类序列:保守非基因序列(CNG)(Dermitzakis 等,2005)、保守非编码序列(CNS/CNC)(Meisler,2001)、多物种保守序列(MCS)(Thomas 等,2003)或高度保守区域(HCR)(Duret 等,1993)。

[0015] UCR 是位于基因区域内和基因区域间的保守序列的亚组(subset)。它们在人、大鼠和小鼠基因组的直系同源区域之间是绝对保守的(100%)(Bejerano 等,2004b)。与其他保守序列区域不同,53%的 UCR 被分类为非外显子的(non-exonic)(′N′,481 个中 256 个无编码蛋白质的证据),而其他 47%被指定为外显子的(′E′,481 个中 111 个与已知的蛋白质编码基因的 mRNA 交叠)或可能外显子的(′P′,481 个中 114 个具有不确定的与蛋白质编码基因交叠的证据)。

[0016] 非编码功能性基因组区域的大部分转录产物具有显著的 RNA 二级结构并且是含有其他具有功能性非编码意义的序列的簇的组成部分(Bejerano 等,2004a)。UCR 代表可能具有功能但不编码蛋白质的一小部分人基因组,并且一直以来被称为人基因组的“暗物质(darkmatter)”(Bejerano 等,2004a)。由于高度的保守程度,UCR 对于哺乳动物和其他脊椎动物的个体发生(ontogeny)和种系发生(phylogeny)具有基本的功能重要性。这可通过最近的发现:在 4 亿多年前的总鳍鱼(lobe-finned fish)和陆生脊椎动物中具有活性并且在“活化石”腔棘鱼(coelacanth)中保持活性的来源于新型反转录子的远侧增强子和超保守外显子来举例说明(Bejerano 等,2006)。

[0017] UCR 的功能重要性的另外的实验证据基于具有靶向的突变的小鼠的分析。缺乏超保守元件或高度保守序列的基因沙漠(gene desert)的兆碱基缺失(Megabase deletion)导致产生明显无可检测表型的活小鼠(Nobrega 等,2004)。相比之下,含有数个 UCR 的基因沙漠(例如围绕人染色体 13g21.33 上的 DA CHI 基因的两个基因沙漠)经显示含有远距离增强子,它们中的一些由 UCR 序列组成(Nobrega 等,2003)。

[0018] 虽然对癌症相关疾病的治疗进行了相当多的研究,但此类疾病仍然难以有效地诊断和治疗。因此,在本领域存在对用于诊断和/或治疗癌症的改良的方法的需要。本发明满足了这些需要,并且还提供了其他相关有利方面。

[0019] 发明概述

[0020] 本文中描述了 UCR 在一大组人白血病和癌中的状态的全面基因组探询(interrogation)。

[0021] 我们调查了 UCR 在各种正常样品和癌症样品中的基因组范围的表达,而且我们评估了此类序列的基因组定位与已知的参与癌症的区域之间的关系。

[0022] 此外,我们鉴定了 miRNA 在癌症相关 UCR 的转录调控中的功能性作用。

[0023] 本文中还描述了癌症系统中差异表达的UCR可改变恶性细胞的功能特征的证据。

[0024] 通过将这些数据与牵涉人肿瘤发生中的 miRNA 的精心建立的模型组合,本文还描

述了其中编码和非编码 RNA 的改变在恶性肿瘤的起始和进展中协同作用的模型。

[0025] 在一个广泛的方面，本文中描述了区分人癌症的方法，其包括使用一个或多个转录的超保守区域 (T-UCR) 表达特征谱，其中 UCR 的基因组定位与分析的癌症相关基因组元件之间的相关性在统计学上是高度显著的并且与对于 miRNA 所报导的相关性相当。

[0026] 附图概述

[0027] 本专利或申请文件包含至少一个以彩色制成的图。具有彩色附图的本专利或专利申请公开案的拷贝将应请求且支付必要的费用后由 Office 提供。

[0028] 图 1A-1E. 不同类型的 UCR 的转录特征 :

[0029] 图 1A. 显示不同 UCR 在正常组织中的表达的 Northern 印迹。在 uc.246(E) 和 uc.269A(N) 的情况下，长转录物的存在通过 RACE 克隆实验来确认。对于一些组织，获得一式两份的样品以确认重现性。用 U6 进行标准化。左侧上的箭头显示已鉴定的转录物。

[0030] 图 1B. T-UCR 291 和 73A 的表达 (针对 18S rRNA 进行标准化) 通过在正常 CD5+/CD19+ 淋巴细胞和恶性 CLL 样品中进行 qRT-PCR(图) 和微阵列分析 (图下的标准化的数字) 来验证。对于 qRT-PCR 和微阵列数据的统计比较，P- 值是显著的。各框代表对于正常人 (蓝色) 和 CLL 患者 (红色) 所测量的表达的分布，框的末端界定了第 25 和第 75 百分位数，直线表示中位数，条棒界定了第 10 和第 90 百分位数。

[0031] 图 1C. 在 19 个组织的 1 个或多个组织中表达的 UCR 的数目，如通过微阵列分析所显示的 ;显示了 UCR 类型 (E,N,P) 的数目。发现了 4 种类型的转录 :遍在表达的 UCR(在 19 个不同组织的 18 或 19 个中)、在大部分组织 (10 至 17 个) 中表达的 UCR、在少数组织 (2 至 9 个) 中表达的 UCR 和组织特异性表达的 UCR。

[0032] 图 1D. 在所有分析的组织中遍在转录 (单向和双向地) 的各 UCR 类型 (E、N、P) 的百分数 ;各 UCR 类型的绝对数目示于框中。

[0033] 图 1E. 在来自 3 个不同供体的 CD19+B 细胞中有义或反义链 UCR73、133 和 269(相对于 18S rRNA) 的表达。有义 / 反义链特异性实时 RT-PCR 用于验证利用微阵列分析观察到的 UCR 的链特异性表达 ;各图的下方是 CDS+ 样品的微阵列结果的平均值 +1- 标准差。如下命名微阵列探针 :有义基因组探针命名为“+”，而针对互补序列的探针命名为“A+”。

[0034] 图 2A-2B. 根据 UCR 表达的组织和肿瘤的层次聚类 (Hierarchicalclustering)。使用芯片的非外显子 UCR 进行的 22 个正常人组织 (图 2A) 和 133 个白血病和癌症 (图 2A\B) 的无监督聚类 (Unsupervisedcluster)。将组织类型 (图 2A) 或癌症与白血病 (图 2B) 良好区分的一些 T-UCR 在右边展开。样品示于列中，T-UCR 示于行中。与其在所有 样品中的中位表达相比，绿色标示的基因被下调，红色表示被上调，黄色表示无变化。组织和肿瘤的完整 UCR 特征谱可见于图 5 和 6 中。

[0035] 图 3A-3E. T-UCR 代表 miRNA 的直接的靶 (按出现的顺序，分别为 SEQ ID No. 1-3、2、4-8 和 2) :

[0036] 图 3A. 互补 T-UCR::miRNA 的位点的实例。uc.348::miR-155 配对显示为互补性水平较低的实例，与其他 4 对相互作用配对的基因 (对于所述配对的基因发现更高水平的互补性) 相比较。

[0037] 图 3B. 通过 qRT-PCR 测定的 miR-155、uc.160 和 uc.346A 在 9 个 CLL 患者中的表达的关系。来自 4 个不同个体的淋巴细胞用作正常对照。

[0038] 图 3C. 直接的 miRNA::T-UCR 相互作用。针对转染对照海肾萤光素酶标准化的萤火虫萤光素酶表达的相对抑制。pGL-3(Promega) 用作空载体。以一式三份进行所有实验 4 至 8 次。(n = 12-24)。

[0039] 图 3D.MEG-01 细胞中 miR-155 转染对 uc.160 和 uc.346A 的表达水平的作用。在转染后 0、24 和 48 小时时通过 qRT-PCR 测量作用。

[0040] 图 3E. 显示 mir-24-1 与 uc.160 以及 miR-155 与 uc.346A 的表达值之间的散点图。回归线显示两个基因之间的负相关性。相应的阵列探针的名称示于 Y 和 X 轴。两种探针都识别 miRNA 基因的成熟形式。

[0041] 图 4A-4D.T-UCR 73A(P) 在结肠癌细胞中充当癌基因。

[0042] 图 4A. 不同 siRNA 在 COLO-320 细胞中的表达抑制作用。我们使用来自 Dharmacon 的 siRNA 对照作为参照值。使用最有效的两个 siRNA 和 4 个不同的 siRNA 的混合物（包括这两个最有效的 siRNA)。

[0043] 图 2B. 在 COLO-320 结肠直肠癌细胞中使用 siRNA-uc73A 减少 uc.73A(P) 基因表达的抗增殖作用。所有结果表示 3 个独立的一式三份实验的中位数。uc.73A(P) 表达的水平通过 RT-PCR 来测量。两个星号表示 $P < 0.01$ 的统计学上显著的作用，而一个星号表示 $P < 0.05$ 的统计学上显著的作用。

[0044] 图 4C.uc.73A(P) 的减少的水平（通过使用不同 siRNA) 导致增强的 COLO-329 细胞的细胞凋亡，如通过膜联蛋白 -V 染色测定所显示的。我 们使用来自 Dharmacon 的 siRNA 对照作为参照值。

[0045] 图 4D. 不同 siRNA 对 uc.73A(P) 的抑制不影响 SW620 结肠癌细胞的存活。所有结果代表 3 个独立的一式三份实验的中位数。

[0046] 图 5. 通过 Northern 印迹测定的人正常和恶性组织中的 UCR 表达。显示正常单核细胞 (MNC) 和 CLL 样品中 uc.192(N) 和 uc.246(E) 的表达。用 U6 探针进行标准化。左侧的箭头显示已鉴定的转录物。在凝胶图像下方的是来自微阵列实验的 CLL 和 MNC 样品中的 UCR 的标准化的表达值的平均值 ;p- 值来自 ANOVA 统计。

[0047] 图 6. 通过 qRT-PCR 测定的人正常和恶性组织中的 UCR 表达。通过 qRT-PCR 测定的 CD5+/CD19+ 阳性淋巴细胞和人慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 样品中的相对基因表达。CLL 和 CD5+ 样品的 UCR 微阵列值示于图下方 ;p- 值来自 ANOVA 统计。

[0048] 图 7.22 个正常人组织的 T-UCR 表达特征谱。组织和 UCR 的聚类显示正常人组织中独特的 UCR 表达模式。样品示于列中，T-UCR 示于行中。与其在所有样品中的中位表达相比较，绿色标示的基因被下调，红色表示被上调，黄色表示无变化。

[0049] 图 8.173 个癌和相应的正常组织的 T-UCR 表达特征谱。将来自白血病和正常血细胞的样品与上皮来源的癌和组织分开。样品示于列中，T-UCR 示于行中。与其在所有样品中的中位表达相比较，绿色标示的基因被下调，红色表示被上调，黄色表示无变化。

[0050] 图 9. 通过定量 RT-PCR 测定的不同结肠癌细胞系中的 uc.73A(P) 基因的表达。正常结肠中的表达代表 4 个不同样品的中位数值。我们使用 β 肌动蛋白来进行标准化。

[0051] 图 10. 在 48 小时时，siRNA1 在 COLO-320 和 SW-620 细胞中对 uc.73A(P) 的抑制。在两种类型的细胞中都获得与对照 siRNA(Dharmacom) 相比较相当的抑制水平。尽管如此，只在 COLO-320 细胞中观察到生物学效应，其中当与正常结肠中的表达相比较时 T-UCR 过表

达大约 2.5 倍。

[0052]　图 11. 通过轻微干扰而导致的 uc.73A(P) 下调在 COLO-320 细胞 但非 SW-620 细胞中诱导细胞凋亡。利用胱天蛋白酶 -3 测定在 COLO-320 中获得的数据（上图），其中发现凋亡细胞显著增加，在对照细胞 SW620 中获得的数据（下图），其中未发现差异。COLO-320 表达高水平的 uc.73A(P)，然而在 SW620 中，表达与正常结肠水平相当。

[0053]　图 12- 表 1. 白血病和癌症中最显著差异表达的 UCR。

[0054]　图 13- 表 2. 混合效应泊松回归产生 UCR 与目的区域的相关性。

[0055]　图 14- 表 3. 其表达与 CLL 患者中差异表达的互补 miRNA 负相关的 T-UCR。

[0056]　图 15- 表 4.22 个人正常组织中的 T-UCR 的表达 (3 个组织是两份的，来自 2 个不同的个体）。

[0057]　图 16- 表 5. 通过 ANOVA 分析 (P ＜ 0.005) 鉴定的 (GeneSpring GX 软件）在 CLL、CRC 和 HCC 中差异表达的 T-UCR。

[0058]　图 17- 表 6.UCR 的基因组定位与 CAGR 相关。（如 (Bejerano 等，2004)；(Calin 等，2004) 中的数据库）。

[0059]　图 18- 表 7.CLL 患者中 miRNA 与 T-UCR 的表达之间的负相关性。考虑以 0.01 的阈值或 1％的假阳性结果通过 FDR 法验证的所有的负相关性 (R 相关性低至 0.40)。

[0060]　实施方案的描述

[0061]　如本文中所用的，“CAGR”包括含有与正常 DNA 不同的且与癌症相关的遗传或表观遗传变化（或遗传或表观遗传变化的潜能）的基因组 DNA 的任何区域。示例性遗传变化包括单链和双链断裂（包括在可能的癌基因或肿瘤抑制基因中或其附近的常见断裂点区域）；染色体异位；DNA 中的突变、缺失、插入（包括病毒、质粒或转座子整合）和扩增（包括基因复制）；暗示存在肿瘤抑制基因的最小杂合性丢失 (LOH) 区域；和暗示存在癌基因的最小扩增区域。示例性表观遗传变化包括 DNA 甲基化模式的任何变化（例如，DNA 超甲基化或低甲基化，特别是在启动子区域中）。

[0062]　人基因组中许多已知的 miR 基因在 CAGR 中或其附近，包括正好位 于与多种癌症相关的最小 LOH 区域或最小扩增区域中的 80 个 miR 基因。其他 miR 基因位于断裂点区域、缺失区域或扩增区域中或其附近。

[0063]　例如，与 CAGR 相关的癌症包括白血病（例如，AML、CLL、幼淋巴细胞性白血病 (pro-lymphocytic leukemia))、肺癌（例如，小细胞和非小细胞肺癌）、食管癌、胃癌、结肠直肠癌、脑癌（例如，星形细胞瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤 (medulloblastoma)、脑膜瘤、神经母细胞瘤 (neuroblastoma))、膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、上皮癌、鼻咽癌（例如，口或喉鳞状细胞癌）、淋巴瘤（例如，滤泡性淋巴瘤）、子宫癌（例如，恶性纤维组织细胞瘤）、肝癌（例如，肝细胞癌）、头颈癌（例如，头颈鳞状细胞癌）、肾癌、雄性生殖细胞肿瘤、恶性间皮瘤、骨髓增生异常综合征、卵巢癌、胰腺或胆管癌、前列腺癌、甲状腺癌（例如，散发性滤泡性甲状腺肿瘤 (sporadic follicularthyroid tumor)）和尿路上皮癌 (urothelial cancer)。

[0064]　如本文中所用的，“FRA”包括染色体中的任何稀有或普通型脆性位点；例如，可通过在 DNA 复制期间使细胞经历胁迫诱导的 FRA。例如，稀有 FRA 可通过在 DNA 复制期间使细胞经历叶酸缺乏来诱导。普通型 FRA 可通过在 DNA 复制期间用蚜肠霉素或 5- 氮杂胞苷处理

细胞来诱导。染色体脆性位点的鉴定或诱导在本领域技术人员的能力范围内；参见，例如，Arlt等(2003)，Cytogenet. Genome Res. 100：92-100和Arlt等(2002)，Genes，Chromosomes and Cancer 33：82-92，其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0065] 大约20％的已知的人miR基因位于克隆的FRA中(13个miR)或其3Mb(22个miR)内。实际上，脆性位点内的miR基因的相对发生率比非脆性位点中的高9.12倍。此外，在研究人核型中的113个脆性位点后，发现61个miR基因位于与FRA相同的染色体条带中。

[0066] 例如，与FRA相关的癌症包括膀胱癌、食管癌、肺癌、胃癌症、肾癌症、子宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤、尤文肉瘤(Ewingsarcoma)、血液肿瘤(hematopoietic tumors)、实体瘤和白血病。

[0067] 下列实施例用于例证本发明的优选实施方案。本领域技术人员应 当理解，随后的实施例中公开的技术代表了本发明者发现的在本发明的实施中行之有效的技术，从而可被认为构成本发明实施的优选模式。然而，本领域技术人员根据本公开内容应当理解，可在公开的特定实施方案中进行许多改变并且依然获得相同或相似的结果，而不背离本发明的精神和范围。

[0068] 实施例1

[0069] 基因组范围的特征谱分析揭示超保守区(UCR)在正常人组织中的广泛转录。

[0070] 为了研究UCR在人癌症中的参与状况，我们通过Northern印迹法、定量PCR(qRT-PCR)和微阵列分析了481个长度在200bp以上的基因组区域(Bejerano等，2004b)。

[0071] 外显子(E)和非外显子(N)UCR探针在大范围的长度上检测来自不同正常组织的转录物(以有义或反义-A，方向)(图1A和图5)。

[0072] 两个转录物的长度通过克隆cDNA(利用来自正常人结肠的外显子uc.246(E)和来自正常人骨髓的非外显子uc.269A(N)的5′-和3′-RACE)来确认。这两个cDNA中均不包含有效长度的开放阅读框架(ORF)，从而确认它们可能是非蛋白质编码性质的。我们称为非编码超保守基因nc-UCG的此类非剪接的全长cDNA的长度是可变的(对于超保守基因UCG.246为大约0.8kb，对于超保守基因UCG.269A为大约1.8kb和2.8kb)。

[0073] 此类nc-UCG的转录可始于富含多腺嘌呤的基因组区域，如最近对来自小鼠的几个长ncRNA所提及的(Furuno等，2006)。

[0074] 我们使用微阵列分析，然后通过qRT-PCR和Northern印迹确认比较了来自正常和患病组织的几个UCR的转录水平。正常CD5+/CD 19+淋巴细胞中uc.291(P)和uc.73A(P)的表达显著高于CLL细胞中的表达($P < 0.05$)(图1B)。已在不同的研究中验证了使用该微阵列平台获得的数据(Calin等，2005a；Yanaihara等，2006；Volinia等，2006)。

[0075] 将独立的两组正常CD5细胞包括在微阵列和定量RT-PCR实验中的 事件增强了我们的数据的说服力。当在CD5/CD19阳性B细胞和恶性B细胞的两个不同的组中利用qRT-PCR和微阵列来研究uc.291(P)和uc.73A(P)时，由两种测定检测到的差异表达在统计学上是显著的(图1B)。

[0076] 此外，qRT-PCR和Northern印迹(分别11个和6个UCR)产生与微阵列结果一致的结果(图5和图6)。

[0077] 通过使用微阵列分析，我们发现大多数转录的UCR(在本文中称为T-UCR)以遍在

和组织特异性的方式在正常人组织中表达（图 1C)。
[0078] 大约 34％的推定的 T-UCR(325/962) 在所有 19 个组织样品具有强度高于背景（计算为空白点的平均信号 +2 SD) 的杂交信号。在 B 细胞中发现最大数目的 T-UCR，然而在卵巢中发现最低数目。大约 93％的 UCR(962 个中的 890 个）在至少一个样品中表达高于背景，从而我们将这些 UCR 当作 T-UCR。3 种不同类型的 UCR 以相似的频率转录 ：41％的外显子 UCR、33％的可能的外显子 UCR 和 30％的非外显子 UCR。
[0079] 微阵列平台以有义和反义方向包含推定的 T-UCR。在所有分析的正常组织中，962 个 UCR 中有 84 个 (9％）是双向转录的，而 241 个只从一条链转录（图 1D，图 1E 和表 4)。
[0080] 由于基因组 DNA 的痕量污染可能妨碍通过微阵列分析进行的双向转录的鉴定，因此我们将 uc.269(N)、uc.233(E) 和 uc.73(P) 的微阵列结果与链特异性 qRT-PCR 的结果相比较。在所有 3 种情况下，数据是一致的，显示来自 1 条链的优势转录（图 1E)。
[0081] 要指出的是，在所有 19 个组织中表达的 156 个非外显子 T-UCR 中，92 个（大约 60％）是基因间的，而 64 个是基因内的。在后者中，与宿主基因相比较，37 个以反义方向存在，这表明大约 83％ (129/156) 的非外显子 T-UCR 不代表已知的宿主基因的长前体转录物的基因内转录 (intronic transcription)，但代表真实的独立的非编码转录物。
[0082] 与 miRNA 一样 (Liu 等，2004)，我们在造血组织（由 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和单核细胞代表，各自从两个健康个体收集）和非造血组织中进行了 T-UCR 表达的层次聚类。将来自不同个体的相同类型的组织 聚类为最近邻 (closest neighbor)（图 2A 和图 7)。
[0083] 这些发现表明，UCR 在大部分情况下代表了正常人组织中的非编码转录物，并且这些 T-UCR 的表达是组织特异性的。
[0084] 人白血病和癌症中的独特 UCR 特征
[0085] 由于已广泛地描述了蛋白质编码基因和 miRNA 在癌细胞中的大范围的基因表达变化 (Esquela-Kerscher 和 Slack，2006 ；Calin 和 Croce，2006a ；Calin 和 Croce，2006b ；Lu 等，2005)，因此我们研究了 UCR 在一组 173 个样品（包括 133 个人癌症组织和 40 个相应的正常组织）中的表达。
[0086] 样品的层次聚类显示，不同类型的癌症按照它们的发育来源产生不同的聚类 ：白血病 (CLL) 和正常造血组织分别从结肠直肠癌 (CRC) 和肝细胞癌 (HCC) 以及它们的正常对应物分支而来（图 8) ；此外，特定类型的 UCR 似乎在肿瘤类型中差异表达（图 2B)。
[0087] 因为不同的组织具有特定的 UCR 特征，因此该聚类模式可以是肿瘤的不同组织特异性来源的结果。因此，我们比较了相同来源的正常和肿瘤细胞之间的 UCR 表达。在 962 个可能的 T-UCR 中，88 个 (9.1％）以统计学上高度显著的水平 ($P < 0.005$) 在至少一种类型的癌症中差异表达（表 1 和表 5)。
[0088] 我们发现与相应的正常组织中的表达相比较在癌症中被下调和上调的 T-UCR。通过将各癌症类型与相应的正常组织相比较，我们发现 CLL 特征由 19 个 UCR(8 个被上调和 11 个被下调）组成、CRC 特征由 61 个 UCR(59 个被上调和 2 个被下调）组成以及 HCC 特征由 8 个 UCR(3 个被上调和 5 个被下调）组成（表 5)。
[0089] 18 个特征转录物是外显子 UCR(20％)，28 个是可能的外显子 UCR(32％）以及 42 个是非外显子 UCR(48％)。在 18 个外显子 T-UCR 中，9 个代表已知的宿主蛋白质编码基因转录物的反义方向。从而我们证明了 T-UCR 表达特征谱可用于区分人癌症。

[0090] UCR 通常位于脆性位点和牵涉癌症的基因组区域

[0091] 我们将 UCR 的基因组定位与之前报导的在人肿瘤中鉴定的非随机 遗传改变和如所描述的克隆的脆性位点 (FRA) 的基因组定位相比较 (Calin 等,2004b)。我们使用之前报导的一组 186 个 miRNA(Calin 等,2004b) 和一组 297 个锌指蛋白质编码基因 (ZNF)(genome.ucsc.edu)(熟知的显示与癌症相关的转录因子家族 (Huntley 等,2006))。

[0092] 我们之前报导了 miRNA 基因通常位于 FRA 位点、HOX 基因簇和牵涉癌症的基因组区域例如最小杂合性丢失区域 (LOH) 和最小扩增区域 (统称为癌症相关基因组区域 (CAGR))(Calin 等,2004b)。

[0093] 通过使用高分辨阵列比较基因组杂交 (aCGH),最近的研究确认了 miRNA 基因座在人癌症中以高频率展示基因组改变 (Zhang 等,2006)。此外,通过分析 NCI-60 细胞系中的 miRNA 表达,另一个小组发现候选肿瘤抑制基因和致癌 miRNA 位于 CAGR 中 (Gaur 等,2007)。

[0094] 在本文中,我们显示 UCR 的基因组定位与分析的癌症相关基因组元件之间的相关性在统计学上是高度显著的并且与对于 miRNA 所报导的相当。ZNF 转录因子未显示与任何分析的目的区域的任何显著相关性 (表 2 和表 6)。

[0095] 对于更小的参与 RNA 剪接的蛋白质编码基因的家族 (80 个基因,数据未显示) 相似地不存在相关性。例如,UCR 或 miRNA 与最小 LOH 区域对非缺失基因组区域的相关性的概率在两种情况下都低于 0.001(分别地,IRR 为 2.02 和 4.08)。我们使用通常存在于 FRA 位点中的人乳头状瘤病毒 16(HPV 16) 整合位点作为内部对照。如果 UCR 与 FRA 显著相关,那么我们预期发现与 HPV 16 整合位点的相关性。这正好是我们对于 UCR 和 miRNA 而非对于 ZNF 蛋白质编码基因 (表 2) 或参与 RNA 剪接的蛋白质编码基因 (数据未显示) 所观察到的。

[0096] 另外的数据举例说明了 UCR 的基因组定位的重要性。首先,我们发现,当与所有其他 UCR(189 个中的 97 个对 292 个中的 71 个) 相比较时,遍在表达的 T-UCR(图 1C 中,在 18 或 19 个正常组织中表达) 以明显更高的频率位于 CAGR 中 ($P < 0.005$,Fisher 精确检验)。第二,在人癌症中差异表达的 T-UCR 位于与该类型的癌症特异性相关的 CAGR 中。例如,染色体区域 13g 21.33-g22.2 与对家族性 CLL 的易感性相关 (Ng 等,2007)。在该间隔内,在筛选的 13 个蛋白质编码基因的任一个基因中未发现突变。

[0097] 我们鉴定了位于该 CAGR 内的 7 个 UCR(uc.347 至 uc.353) 的簇。其中两个,uc.349A(P) 和 uc.352(N) 属于在正常和恶性 B-CLL CD5 阳性细胞之间差异表达的 T-UCR。

[0098] 这表明,至少在该情况下,不是蛋白质编码基因而是 UCR 代表了位于 CAGR 内的“未知的”肇事者 (culprit)。这些数据一起提供了 UCR 位于在恶变过程中发生改变的基因组区域内的证据,并且表明 T-UCR 可能是癌症易感性的候选基因。

[0099] 通过与 microRNA 直接相互作用对 T-UCR 进行的负调节

[0100] 为了开始功能性表征一些参与人癌症的 UCR,我们在相同组的上面研究的 CLL 样品中进行了基因组范围的表达研究。我们发现 5 个 UCR :uc.269A(N)、uc.160(N)、uc.215(N)、uc.346A(P) 和 uc.348(N) 的特征能够区分之前通过 70-kDa 的 zeta 相关蛋白 (ZAP-70) 的表达区别的两个主要 CLL 预后组群。

[0101] 这 5 个 T-UCR 在它们的表达水平上展示了与 CLL 中报导的 miRNA 表达特征负相关的变化 (Cahn 等,2005a)(表 3)。

[0102] 然而不希望受理论束缚，本发明者现于本文中认为该发现产生了miRNA与T-UCR之间的复杂调控机制的可能性。我们通过序列比对发现，5个UCR中的3个与13个特征miRNA中的5个具有显著的反义互补性，从而产生6个可能的相互作用 对：uc.160::rniR-24、uc.160::miR-155、uc.160::miR-223、uc.160::miR-146a、uc.346A::miR-155和uc.-348::miR-29b（图3A）。

[0103] 在所分析的miRNA::UCR对中，验证了对于miRNA::mRNA相互作用所描述的5′－末端“6碱基种子(base seed)”互补性规则；此外，3′－末端互补性的水平是可变的：高于60％的互补性（对于miR-24::uc160或miR-155::uc.346A对）至低于25％的互补性（对于miR-155::uc.160对）。作为对照，当比较随机产生的5个UCR与13个miRNA的组合时，有义和反义互补性不显著。

[0104] 通过针对来自独立组的CLL患者和正常对照的淋巴细胞的选择的T-UCR和miRNA的qRT-PCR验证特定T-UCR与预测的相互作用miRNA(interactor miRNA)的微阵列表达值之间的负相关性（图3B）。

[0105] 我们进行了miRNA::UCR相互作用（牵涉在CLL的攻击形式(Calin等，2005)、一些淋巴瘤和癌(Eis等，2005；Kluiver等，2005；Volinia等，2006)）中过表达的miR-155以及在来自CLL患者的原始转录物中携带突变的miR-24-1和miR29-b(Calin等，2005a)）的体外测定。

[0106] 我们将UCR uc.160(N)、uc.346A(P)和uc.348(N)克隆到萤光素酶报告基因载体中以评估与miR-155、miR-24-1或miR-29-b的可能的直接相互作用。我们对4个miR::T-UCR配对观察到萤光素酶表达的一致且可重现的减少，与体外发生的相互作用一致（图3C）。

[0107] 相比之下，uc.348(N)不与miR155相互作用（如通过萤光素酶测定表明的），这是与这两个基因在CLL患者中的正表达相关性和低序列互补性（图3A）相一致的结果。

[0108] 体内相互作用

[0109] 为了确定这些相互作用是否在体内发生，我们将miR-155转染入MEG01白血病细胞并且估量uc.346A和uc.160（两者在该细胞系中都良好地表达）的水平。在转染后24小时，miR-155显著减少这两个T-UCR的表达水平；在48小时后，外源miR-155水平的减少伴随着T-UCR表达的增加（图3D）。

[0110] 该可恢复效应支持特异性miRNA对T-UCR的调控。由于已证明“ZAP-70特征”的基因的该相互作用，我们研究所有miRNA与T-UCR在所有50个CLL患者的基因组范围水平上的表达之间的相关性。有趣地，我们发现87个miRNA（在点在芯片上的235个miRNA中，37％）与T-UCR的表达水平之间的显著负相关（以低于0.01的假检出率(FDR)）（表7）。

[0111] 此外，在相关基因中，我们鉴定了经实验证明相互作用的miR-24-1::uc.160和miR155::uc346A(P)对（图3E）。

[0112] 此外，在实验中不相互作用的miR-155和uc.348不是该列表的成员。针对其鉴定到阳性萤光素酶测定的其他可能的相互作用对是miR-15-a::uc.78和miR16::uc.78（数据未显示）。因此，非编码T-UCR代表miRNA的可能的靶，并且此类相互作用对于癌症患者可具有生物学和预后意义。

[0113] T-UCR可充当癌基因

[0114] 为了扩展T-UCR的功能特征，我们在癌症模型中检查了uc.73A(P)的生物学效应。由于这是结肠癌中在统计学上最显著(P＜0.001)上调的T-UCR之一，我们决定研究其在表达高水平uc.73A(P)的COLO-320结肠直肠癌细胞中下调的作用。我们使用其中该基因的表达与正常结肠细胞无差别的SW620结肠癌细胞作为对照(图9)。

[0115] 两个小干扰RNA(siRNA1和siRNA3)以及4个siRNA的混合物(siRNApool)被设计为靶向uc.73A(P)并且被转染入COLO-320和SW620细胞。在48小时(图4A和图10)、72小时和144小时(数据未显示)后在用siRNA 1、3和混合物处理的COLO-320细胞中uc.73A(P)的表达显著减少。对于SW-620细胞也发现相同的结果(图6)。

[0116] COLO-320细胞的生长在用特异性siRNA处理144小时后与未处理的(空)或siRNA-处理的对照细胞相比较显著降低(P＜0.05，在96小时时，和P＜0.005，在144小时时)(图4B)。

[0117] 相比之下，SW620对照细胞的增殖未发生显著变化(在96和144小时时，分别地P＝0.83和P＝0.23)(数据未显示)。细胞周期研究显示，在COLO-320细胞但非SW620细胞中sub-G1部分的细胞增加(表明凋亡细胞的存在，数据未显示)，该发现通过细胞凋亡特异性膜联蛋白V测定(图4C和图4D)和通过胱天蛋白酶-3测定(图11)验证。

[0118] 此外，对细胞增殖和存活的作用的强度与siRNA产生的抑制的程度成正比(图4)。

[0119] 这些数据表明在结肠直肠癌中，uc.73A(P)如癌基因一样通过增加恶性细胞数目(作为减少的细胞凋亡的结果)来起作用。

[0120] 讨论

[0121] 根据分子肿瘤学的教导，癌症是牵涉肿瘤抑制基因和癌基因蛋白的遗传疾病(Bishop，1991；Hunter，1991；Weinberg，1991)。最近的发现强有力地支持microRNA参与大多数分析的癌症的发病机理，并且为人癌症的分子体系结构(molecular architecture)增加了新的一层复杂性(Calin等，2002；Esquela-Kerscher and Slack，2006；Calin和Croce，2006a)。然而，MiRNA仅代表特定的一组参与人癌症的ncRNA。已显示，在前列腺癌中反义基因内ncRNA水平与肿瘤分化的程度相关(Reis等，2005)并且MALAT-1 ncRNA的表达预示早期非小细胞肺癌的转移和存活(Ji等，2003)，从而暗示ncRNA与肿瘤生物学之间的更深层的关联。

[0122] 为了明确地阐明该问题，我们在基因组水平上研究了全新的ncRNA种类，即转录的非编码超保守区(T-UCR)。我们使用生物信息学工具来证明UCR位于在恶变过程中被靶向的基因组区域中(这预示着其可能参与人肿瘤发生)。

[0123] 如现在本文中所显示的，我们能够通过RACE扩增来克隆相应于uc.246(E)和uc.269A(N)的cDNA，只要UCR是被表达的并且可通过标准方法克隆的真实的基因(在本文中称为nc-UCG)。

[0124] 各种表达技术(包括Northern印迹法、qRT-PCR和基因组范围的微阵列特征谱分析)证明UCR频繁转录并且在人白血病和癌症中存在独特的特征。我们将注意力集中于慢性淋巴细胞性白血病(西方国家中最常发生的成人白血病)(Chiorazzi等，2005)、结肠直肠癌(工业化国家中最常见的癌症之一)(de la Chapelle，2004)和肝细胞癌(在美国增加最快速的癌症类型)(Wilson，2005)。

[0125] 我们发现对于所有检查的肿瘤类型，当与相应的正常细胞相比较时，恶性细胞具

有独特的UCR表达谱,这表明T-UCR表达中的显著变化牵涉恶变过程。

[0126] 表征T-UCR的改变在人癌症中的功能意义不是繁琐的工作。可假设T-UCR的许多推定的功能,包括对蛋白质编码基因或其他非编码RNA的反义抑制作用,或作为“非特异性(aspecific)”miRNA的作用, 意指具有独特性的miRNA例如非常长的前体(例如uc.339(P),其具有为通常miRNA的两倍的前体长度)。几个UCR不像基因一样起作用并且被发现具有如增强子一样的调控功能(Nobrega等,2003;Pennacchio等,2006),然而其他UCR代表了具有已知/未知癌症相关性的蛋白质编码基因的外显子的事实使该难题变得更复杂。特别有趣的区域是在大约700kb中含有7个UCR的DA CHI基因座(Bejerano等,2004b)。来自该区域的UCR中的3个在分析的癌症中差异表达,其中两个是CLL特征的成员。在小鼠模型中大部分来自该基因座的经扫描的保守区域是增强子,包括在我们的研究中不在任何分析的组织中表达的uc.351(N)。

[0127] 有趣地,未能具有增强子功能的仅有的两个区域是uc.348(N)和uc.352(N),两者都被分类为非编码性的并且两者在人癌症中都差异表达。进一步增加对此类特定T-UCR的兴趣是由于发现该基因组区域与对家族性CLL的易感性相关并且已知的蛋白质编码基因中没有一个发生突变(Ng等,2007)。

[0128] 最近发现,来自人基因组的非编码部分的数十bp的短片段(block)(称为pyknon)存在于几乎所有已知的蛋白质编码基因内(Rigoutsos等,2006)。然而pyknon与UCR不同,含有pyknon数目最多(4个)的超保守元件是uc.73(P),我们发现其为在CLL和CRC中最差异表达的T-UCR之一。这些吸引人的观察结果暗示着uc.73(P)对具有互补序列的编码基因的可能的调控作用。

[0129] 通过进一步探索该T-UCR在人癌症中的参与情况,我们能够证明uc.73(P)在结肠癌中的致癌功能,因为其过表达的减少诱导了细胞凋亡并且特别地在异常表达该T-UCR的结肠癌细胞中具有抗增殖作用。

[0130] 我们的发现:另一种类型的ncRNA,T-UCR,在高百分比的分析的白血病和癌症中在基因组水平上发生了一致的改变,支持其中编码和非编码基因参与人肿瘤发生并且在其中协同作用的模型(Calin和Croce,2006b)。

[0131] 此外,CLL患者中UCR与miRNA的表达之间的相关性产生了其中 两个或更多个类型的ncRNA相互作用和影响表型的复杂功能调控途径的吸引人的可能性。

[0132] 我们还证明其中两个不同类型的ncRNA相互作用的miRNA::T-UCR相互作用的存在。

[0133] 我们发现在高百分比的白血病和癌症中nc-UCG在基因组水平上发生了一致的改变,并且在白血病中可能与miRNA相互作用。该发现为其中编码和非编码基因参与人肿瘤发生且在其中协同作用的模型提供了支持。

[0134] 实施例I

[0135] 实验方法

[0136] A)RACE克隆和通过微阵列、qRT-PCR和Northern印迹法进行的表达分析

[0137] 1)RACE克隆

[0138] 使用设计用于扩增短产物的PCR引物的各种组合来分析6个UCR(uc.47(N)、uc.110(N)、uc.192(N)、uc.246(E)、uc.269A(N)和uc.352(N))在大脑、睾丸、骨髓、小肠、

结肠和肝组织中的表达。此类产物包括在微阵列分析中用于探针的 40- 聚体和全长大于 200bp 的 UCR 序列。通过在 5′ 和 3′ 方向上快速扩增 cDNA 末端 (RACE) 来克隆两个 UCR 产物，一个外显子 uc.246(E) 和一个非外显子 uc.269A(N)。按照厂商方案 (Marathon-ready cDNAs，Clontech，Palo Alto，CA)，从其克隆序列的组织来源是骨髓、白细胞、胎儿脑和结肠。

[0139] 2) 通过微阵列进行的 UCR 表达研究

[0140] 使用 Trizol(Invitrogen，Carlsbad，CA) 从 19 个正常人组织 (Liu 等，2004) 和从 50 个来自经诊断患有 CLL 的患者的 CLL 样品中提取总 RNA。从美国 CLL Research Consortium institutions 中的所有患者获得知情同意。如 (Calin 等，2005a) 中所报导的，使用来自 6 个健康个体的 CDS+B 细胞 (4 个不同的样品，两个为来自两个不同的健康个体的混合物) 和来自 3 个个体的单核细胞 (MNC) 作为对照。还从 在 University of Ferrara，University of Bologna 和 UniversityTor Vergata，Rome(Italy) 收集的 78 个原发性结肠直肠癌、21 个正常结肠粘膜、9 个原发性肝细胞癌和 4 个正常肝提取 RNA。按照用于保护人类受试者的制度化指导方针 (institutional guideline)，所有样品都在书面知情同意的情况下获得。

[0141] 利用如 (soe.ucsc.edu/-jill/ultra) 中的总共 481 个人 UCR 序列开发微阵列芯片。对于每一个 UCR，设计两个 40 聚体的探针，一个相应于有义基因组序列 (称为“+”)，另一个相应于互补序列 (称为“A+”)。设计标准如 (Liu 等，2004) 所述。将每一个寡聚物以一式两份印制在两个不同的载玻片位置，从而可获得一式四份的数值用于分析。数千个 (3484) 空白点用于背景扣除。如在其他地方 (Liu 等，2004 ;Calin 等，2004a) 所详述的，进行 RNA 提取和微阵列实验 (由 UCR 微阵列装配、靶的制备和阵列杂交组成)。

[0142] 简而言之，使用随机六聚物通过逆转录用生物素标记 5μg 来自各组织样品的 RNA。在我们的第二版 miRNA- 芯片 (ArrayExpress 目录号 :A-MEXP-258) 上进行杂交，所述芯片含有 962 个 UCR 探针、238 个用于成熟 miRNA 的探针和 143 个用于前体 miRNA 的探针。以一式两份将各寡聚物印制在两个不同的载玻片位置。使用 GenePix 4000B 扫描仪 (Axon Instruments)，利用链霉抗生物素 -Alexa647 缀合物 (单色信号) 的生物素结合检测杂交信号。使用 GenePix Pro 6.0(AxonInstruments) 对图像进行定量。

[0143] 在 GeneSpring GX 7.3(Agilent Technologies，Santa Clara，CA) 中对原始数据进行标准化和分析。22 个组织样品的表达数据使用 Bioconductor 中的 Lowess 功能 (Limma package) 来进行标准化，然后使用 GeneSpring 标准化来确定中位数 ;用于测定 UCR 表达水平的阈值计算为空白点的平均值 +2 SD(标准差)。使用 GeneSpring 软件的 on-chip 和 on-gene 中位数标准化来对肿瘤进行标准化。使用平均连锁 (average linkage) 和皮尔森相关性 (Pearson correlation) 作为相似性的量度来进行层次聚类。通过对倍数变化进行过滤，然后使 用 GeneSpring 软件的 ANOVA(方差分析) 统计以及 Benjamin 和 Hochberg 校正 (以减少假阳性) 来进行肿瘤和正常组织的统计比较。将对倍数变化的过滤设定为 1.2，因为已用于使用相同芯片分析的 microRNA 的该阈值 [参见例如 (Cahn 等，2005a ;Cimmino 等，2005 ;Iorio 等，2005)] 经证明反映真实的生物学差异。通过将 ANOVA 结果与 SAM(微阵列的显著性分析) 和 PAM(微阵列的预测分析) 分析组合来鉴定在 CLL 患者之间差异表达的 T-UCR(其按照 70-kDa 的 zeta 相关蛋白 (ZAP-70) 的表达分组)。将它们的表达与 microRNA

的表达(Calin 等,2005a)相比较。使用 MIAMExpress 将所有数据提交至 ArrayExpress 数据库,并且可使用登录号 E-TABM-184 检索所述数据。

[0144] 3)UCR 的定量 RT-PCR。

[0145] 定量 RT-PCR 是我们用于确认微阵列结果的第一方法。我们利用 qRT-PCR 在不同的样品组合(包括 15 至 17 个从 50 个样品的阵列组随机选择的 CLL 样品和各种正常 CD 19+/CD5+B 细胞以及 B 和 T 淋巴细胞对照)中验证了 11 个 UCR(包括 uc.73(P)/73A(P)、uc.135(E)、uc.160(N)、uc.233(E)/233A(E)、uc.269(N)/269A(N)、uc.289(N)、uc.291(P) 和 uc.346A(P))的微阵列数据。未用于微阵列研究的另外一组 3 个正常 CD19+/CD5+ 阳性 B 细胞购自 AllCells(Berkeley,CA),并且用作独立的确认组。在所有情况下,qRT-PCR 数据确认了微阵列数据。使用无 RNA 酶的 DNA 酶 I 处理 RNA,然后使用随机引物和 Superscript II 逆转录酶将其反转录成 cDNA。为了确定有义或反义 UCR 转录物是否被表达,使用 Thermoscript RT 和基因特异性(即有义或反义)引物反转录总 RNA。RT 条件如(Schmittgen 等,2004)所描述的。使用实时 PCR 和 SYBR green 检测,利用经设计用于扩增与微阵列上的寡核苷酸探针相同的 40bp 的区域的 PCR 引物扩增 cDNA。使用公式 2″ dcT,其中 dCT =(CTUCR-CT18s rRNA),来测定每一个 UCR 相对于 18S rRNA 的相对量。将相对基因表达数据乘以 106 以简化表述。

[0146] 4)T-UCR 的 Northern 印迹分析

[0147] 我们通过 Northern 印迹法分析了 5 个 UCR :uc.110(N)、uc.192(N)、uc.246(E)、uc.269A(N) 和 uc.352(N),然后通过 RACE 实验克隆其中两个。对于第 6 个 UCR,uc.47(N),未显示数据。将总 RNA 在 15% PAA- 尿素凝胶上进行电泳(Calin 等,2002)。RNA 来源包括一式二份或一式三份的 11 个正常组织(乳腺、肝、肺、肾和胰腺)(购自 Ambion 和 Clontech)和实验室中制备的 4 个正常 MNC 样品和 16 个 CLL 样品。由于这代表通过 Northern 印迹法进行的对 UCR 表达的研究,因而我们使用来自相同组织的多个样品来验证数据的重现性。探针经设计与芯片上的寡核苷酸同一,以检测与微阵列相同的转录物,如(Calin 等,2002)所描述的进行杂交。

[0148] B) 数据库和统计分析

[0149] 1) 用于基因组定位的数据库。

[0150] 用于本文中报导的所有研究的 UCR 数据库如(Bejerano 等,2004b)所公布的。我们将我们的分析限制于 481 个长度在 200 个碱基对(bp)以上的区段。脆性位点(FRA)数据库和癌症相关基因组区域(CAGR)的数据库如之前(Cain 等,2004b)所公布的。

[0151] 2) 基因组定位的统计分析。

[0152] 为了检测超保守区域(UCR)的发生与脆性位点、癌症中被扩增的区域和癌症中的缺失区域相关的假设,我们使用随机效应 Poisson 和负二项回归模型。在这些模型下,“事件”被定义为 UCR 的数目,暴露“时间”(即脆性位点对非脆性位点)定义为目的区域的非交叠长度。区域的“长度”是确切的(如果已知的话),或估计为 1Mb(如果未知的话)。例如,对于各染色体,计算所有非交叠脆性位点的总长度,并且将其用作脆性位点的暴露时间。然后我们计数各染色体的脆性位点内发生的 UCR 的数目。各染色体的剩余长度(总 Mb- 脆性位点 Mb)假定是非脆性的,并且假定各染色体中的剩余 UCR 在非脆性区域发生。然后对于各区域,拟合备选的随机效应模型,零膨胀泊松和零膨胀负二项模型,在这三个模型中,使

用 Akaike′ s Information Criteria(基于对数似然 (log likelihood) 和参数的数目)选择最佳模型。该相同方法用于分析来自锌指蛋白的表达的数据。对于具有 UCR 的脆性位点 和具有锌指蛋白的 LOH,最佳拟合模型是零膨胀负二项模型。对于所有其他情况,报导了 Poisson 模型。当具有零事件的分类的数目大于对于泊松分布预期的时,零膨胀负二项模型是优选的。当事件的总数对于区域太少时,模型似然 (model likelihood) 不能收敛,结果未报导。泊松、零膨胀泊松和零膨胀负二项回归模型中的随机效应是单个染色体,因为染色体内的数据被假定是相关的。各模型中的固定效应由待比较的区域类型的指示变量 (indicator variable) 组成。我们报导了发生率比 (IRR)、发生率比的两侧 95%置信区间和两侧 P 值(用于检验发生率比为 1.0 的假设)。IRR 显著大于 1 表示区域内 UCR 的数目的增加高于偶然事件所预期的。

[0153] 使用两个独立比例的差异的渐近检验来比较 miRNA 和锌指蛋白的聚簇的比例,其中我们报导了差异、差异的 95%的置信区间和 P 值。要指出的是,当与 microRNA 相比较时,基因的 ZNF 转录因子类型显示显著更低的聚簇(聚簇定义为至少两个相同种类的基因在小于 50kb 基因组距离上的定位)(32%,95/297 聚簇的 ZNF 基因对 48%,90/186 聚簇的 miRNA,差异= 16.4%,95% CI =(7.5%,25.2%),P < 0.001)。使用 STATA v7.0 和 StatXact v7.0 进行所有计算。

[0154] 3)UCR 和 miRNA 的微阵列表达之间的负相关的统计分析。

[0155] 在实施例 II 和本文的数据中提供了详细描述。简而言之,输入数据由一列 T-UCR 和一列 miRNA(“种子”)以及相应的表达值的矩阵组成。我们计算 r,各对 (miR,UC) 基因的斯皮尔曼秩相关系数;即,我们估计相关性检验的 P- 值,并且选择其相关性值在给定的剔除值 (value of rejection) 上是显著的基因。如果进行大量的相关性检验,则通过使用假检出率 (FDR) 修正多重检验的 P 值,如 (Benjamini 和 Hochberg,1995) 中所述。这样,P 值控制高于真实空检验 (trulynull test) 数目的假阳性数目,而 FDR 控制高于显著检验数目的假阳性数目。

[0156] C) 功能研究

[0157] 1) 通过与 microRNA 直接相互作用进行的 UCR 下调。

[0158] 使用萤光素酶终止密码子的紧邻下游的 XbaI 位点将 uc.160,uc.346A 和 uc.348 的基因组序列克隆入 pGL3- 对照载体 (Clontech)。如 ATCC 所推荐的,培养人巨核细胞 MEG-01 和宫颈癌 HeLa 细胞系。按照厂商的方案使用 siPORT neoFX(Ambion),用 0.4μg 萤火虫萤光素酶报告基因载体和 0.08μg 含有海肾萤光素酶的对照载体 pRL-TK(Promega) 在 12 孔板中共转染细胞。对于每一个孔,使用 10nM miRNA- 有义前体和混杂的寡核苷酸 (Ambion)。在转染后 24 小时,使用双萤光素酶测定 (Promega) 连续测量萤火虫和海肾萤光素酶活性。以一式三份进行所有实验,进行 4 至 6 天不等的天数 (n = 12 至 18)。

[0159] 使用实时 PCR 分析超保守 RNA 和成熟 miRNA 的表达。如上所述,利用实时 PCR 测定 UCR RNA 的表达。如所描述的 (Chen 等,2005),使用针对 miR-155 的 TaqMan 环状引物测定 (Applied Biosystems) 分析成熟 miRNA 的表达。成熟 miRNA 的表达表示为 2-dCT,其中 dCT = CTmiRNA-CT1 ss rRNA);将数据乘以 106 以简化表述。

[0160] 关于患者的相关性,使用一组 13 个样品(包括 9 个 CLL 患者和 4 个正常淋巴细胞样品),如本文中所述分析 miR-155、uc.346A 和 uc.160 的水平。为了在 MEG01 中鉴定

miR-155 转染的“体内”效应，在使用 Lipofectamine 试剂用 pre-miRNA 155(Ambion) 转染后 0、24 和 48 小时，如所描述的利用 qRT-PCR 测量 uc.346A 和 uc.160 的水平。

[0161] 2)uc.73A(P) 抑制对癌细胞增殖的作用。

[0162] 通过使用 Dharmacon 算法 (Dharmacon siDESIGN(harmacon.com/sidesign)) 输入 UCR 的完整序列来设计针对 uc.73A(P) 的 siRNA。检测 8 个最高等级的靶序列。在转染后 48、72 和 144 小时，利用半定量 RT-PCR 评估性能。使用最有效的两个 siRNA 和 4 个不同 siRNA(包括这两个)的混合物。我们称这些 siRNA 为 siRNA1、siRNA3 和 siRNApool。对于细胞生长测定，将人结肠癌细胞系 COLO-320 和 SW620 培养于补充有 10% FBS 的 RPMI1640 培养基中，在转染前一天将 $1x10^4$ 个细胞铺板在 96 孔板中。按照厂商的方案，通过使用 Lipofectamine 2000(Invitrogen，Carlsbad，CA，USA)，以 200nM 的终浓度用 siRNA-uc.73A(P) 转染细胞。将 siCONTROL 非靶向性 siRNA 混合物 (Dharmacon Research，LaFayette，CO，USA) 用作阴性对照。每隔一天(在第 48 小时和 96 小时)在相同的条件下重复转染。为了评估细胞数目，使用 CellTiter 96 Aqueous One Solution CellProliferation Assay(Promega U.S.，Madison，WI，USA)。使用 ELISA 酶标仪 (plate reader)(Spectra MAX，Molecular Devices，Sunnyvale，CA，USA) 测量在 490nm 处的吸光率，分别在第 0、48、96 和 144 小时时进行读数。对于各处理以一式三份进行细胞生长测定 3 次。使用 t 检验计算相对于时间 0 在不同时间点上细胞数目之间的统计差异。

[0163] 对于细胞周期和细胞凋亡测定，将细胞以 $6x10^5$ 个细胞/孔铺板在 6 孔板中。第二天然后每 48 小时，用 200nM siRNA 转染细胞。收集细胞，将其固定在冷的 70% 乙醇中，进行至少 30 分钟。在第 48、96 和 144 小时时在 50μg/mL PI(Sigma Aldrich，St.Louis，MO) 和 5ig/mL 无 DNA 酶 RNA 酶 (Roche Diagnostics，Indianapolis，IN，USA) 的 PBS 溶液中进行碘化丙啶 (PI) 染色。按照厂商的方法，使用膜联蛋白 V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒 (BD Pharmingen，San Jose，CA，USA) 和使用 PE- 缀合的单克隆活性胱天蛋白酶 -3 抗体细胞凋亡试剂盒 (BDBiosciences) 在第 0 和 144 小时时进行细胞凋亡染色，然后使用 FACSCalibur(BD Biosciences，San Jose，CA，USA) 获取数据。每一个实验进行 3 次。

[0164] 本研究中所述的克隆的 T-UCR 的 GeneBank 登录号如下：DQ644536(UCG.246)、DQ644537(UCG.269A，短的形式)和 DQ644538(UCG.269A，长的形式)。

[0165] 实施例 II

[0166] 实验方法

[0167] UCR 与 miRNA 的微阵列表达之间的负相关性的统计分析。

[0168] 输入数据由一列 UCG 和一列 miRNA(“种子”)以及相应的表达值矩阵组成。我们计算 r，各对 (miR，UCR) 基因的斯皮尔曼秩相关系数，基于秩评定的数据趋势相关性的非参数量度；即，我们评估相关性检验的 P- 值，并且选择其相关性值在给定的剔除值上是显著的基因。通过假定相关性值使用学生氏 t 累积分布进行分布，来进行 P 值的评估，自由度的数目相应于微阵列实验中样品的数目。P 值测量单个相关性(在几对基因间)的“良好性”，从而，以了解真实的相关性是偶然产生的还是代表生物学上重要的信息，我们选择重排列的方法，对每一行 (miR 或 UCR) 改变样品的顺序，以不同的改变的样品顺序计算基因对 (miR，UCR) 之间的相关性。我们重复样品的重排列并计算相关性 100 次，这样，每一个真实的相关性具有 100 个随机相关性用于比较。通过使用所有 (100*n° MIR*n° UC) 随机相关

性和真实相关性,我们基于随机相关性秩评定和真实相关性的位置计算P值。

[0169] 如果进行大量的相关性检验,则通过使用假检出率(FDR)修正多重检验的P值,如(Benjamini 和 Hochberg,1995)中所述。这样,P值控制高于真实空检验数目的假阳性数目,而FDR控制高于显著检验数目的假阳性数目。已提出几种估计该数目的方法,我们采用由 TomNichols(参见 froi.sourceforge.net/documents/technical/matlab/FDR)设计的解决方法,所述方法通过将单个检验获得的P值乘以与所进行的检验的总数相关的指数的组合来重新调整该P值。逐个种子地进行修正,意指种子列表中的基因被认为是独立的检验。该统计学上有效的废物过滤(tripe filtering)允许靶向提取候选基因的入围名单,从而节约用于进行随后的昂贵且耗时的遗传分析的资源。

[0170] 为了建立miR-24-1与uc.160表达值之间的散点图,我们使用MatLab函数ROBUSTFIT绘制回归线,以解释这两个基因之间的负相关性的假设。注意,只有11.67%(7/60)的点(表达值的对)是离群值。

[0171] 实施例 III

[0172] 另外的实施例和信息

[0173] 如本文中所用的,miR和UCR可互换使用;以非限定性方式包括:“miR基因产物”、“microRNA”、“miR”或“miRNA”是指来自miR 基因的未经加工的(例如,前体)或已加工的(例如,成熟)RNA转录物。

[0174] 使用UCR(miRNA)进行的诊断

[0175] 在一个方面,本文中提供了诊断受试者是否患有癌症或处于发生癌症的风险中的方法,其包括测量来自受试者的测试样品中至少一种UCR的水平和将测试样品中该miR基因产物的水平与对照样品中相应的miR基因产物的水平相比较。如本文中所用的,“受试者”可以是患有或怀疑患有癌症的任何哺乳动物。在优选实施方案中,受试者是患有或怀疑患有癌症的人。

[0176] 可在从受试者获得的生物样品(例如,细胞、组织)中测量至少一种miR基因产物的水平。例如,可通过常规的活组织检查技术从怀疑患有癌症相关疾病的受试者中取出组织样品(例如,来自肿瘤)。在另一个实施方案中,可从受试者中取出血液样品,并且可通过标准技术分离血细胞(例如,白细胞)以用于DNA提取。优选在开始放射疗法、化学疗法或其他疗法之前从受试者获得血液或组织样品。可从受试者的未受影响的组织、从正常人个体或正常个体的群体或从相应于受试者的样品的大部分细胞的培养细胞获得相应的对照组织或血液样品。然后将对照组织或血液样品与来自受试者的样品一起进行处理,以便可将从受试者的样品的细胞中给定的miR基因产生的miR基因产物的水平与来自对照样品的细胞的相应的miR基因产物的水平进行比较。生物样品的参照miR表达标准也可用作对照。

[0177] 与对照样品中相应的miR基因产物的水平相比,从受试者获得的样品中miR基因产物水平的改变(例如,增加或减少)表示受试者中存在癌症相关疾病。

[0178] 在一个实施方案中,受试样品中至少一种miR基因产物水平高于对照样品中相应的miR基因产物的水平(即,miR基因产物的表达“上调”)。如本文中所使用的,当来自受试者的细胞或组织样品中miR基因产物的量大于对照细胞或组织样品中相同基因产物的量时,miR基因产物的表达“上调”。

[0179] 在另一个实施方案中，受试样品中至少一种 miR 基因产物水平低 于对照样品中相应 miR 基因产物的水平（即，miR 基因产物的表达“下调”）。如本文中所使用的，当从来自受试者的细胞或组织样品中的该基因产生的 miR 基因产物的量低于从对照细胞或组织样品中的相同基因产生的量时，miR 基因的表达“下调”。

[0180] 可根据一个或多个 RNA 表达标准确定对照和正常样品中相对 miR 基因表达。所述标准可包括例如 0miR 基因表达水平、标准细胞系中的 miR 基因表达水平、受试者的未受影响的组织中 miR 基因的表达水平或之前获得的正常人对照的群体的 miR 基因表达的平均水平。

[0181] 可使用适合用于检测生物样品中 RNA 表达水平的任何技术测量样品中 miR 基因产物的水平。用于测定生物样品（例如，细胞、组织）中的 RNA 表达水平的合适技术（例如，Northern 印迹分析、RT-PCR、原位杂交）对于本领域技术人员来说是熟知的。在特定的实施方案中，使用 Northern 印迹分析检测至少一种 miR 基因产物的水平。例如，可通过在核酸提取缓冲液存在的情况下进行匀浆，接着进行离心来从细胞纯化总的细胞 RNA。沉淀核酸，然后通过用 DNA 酶处理和沉淀来除去 DNA。然后按照标准技术在琼脂糖凝胶上通过凝胶电泳分离 RNA 分子，并将其转移至硝酸纤维素滤器。然后通过加热将 RNA 固定在滤器上。使用适当标记的与所述 RNA 互补的 DNA 或 RNA 探针进行特定 RNA 的检测和定量。参见，例如，Molecular Cloning :A Laboratory Manual，J.Sambrook 等人，eds.，第 2 版，Cold Spring Harbor LaboratoryPress，1989，Chapter 7，其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0182] 用于给定的 miR 基因产物的 Northern 印迹杂交的合适的探针可根据核酸序列产生，其包括但不限于与目的 miR 基因产物具有至少大约 70％，75％，80％，85％，90％，95％，98％，99％或完全的互补性的探针。用于制备标记的 DNA 和 RNA 探针的方法以及用于其与靶核苷酸序列的杂交的条件描述于 Molecular Cloning :A Laboratory Manual，J.Sambrook 等人，eds.，第 2 版，Cold Spring Harbor Laboratory Press，1989，Chapters 10 和 11，其公开内容通过引用合并入本文。

[0183] 在一个非限定性实例中，可用例如放射性核素例如 ^{3}H、^{32}P、^{33}P、^{14}C 或 ^{35}S；重金属；能够用作已标记的配体的特异性结合对成员的配体（例如，生物素、抗生物素蛋白或抗体）；荧光分子；化学发光分子；酶等来标记核酸探针。

[0184] 可通过 Rigby 等人 (1977)，J.Mol.Biol.113 :237-251 的切口平移法 (nick translation method) 或 Fienberg 等人 (1983)，Anal.Biochem.132 :6-13 的随机引物法（其全部公开内容通过引用合并入本文）将探针标记至高比放射性 (specific activity)。后者是选择用于从单链 DNA 或从 RNA 模板合成高比放射性的 ^{32}P- 标记的探针的方法。例如，按照切口平移法通过用高放射性的核苷酸置换预先存在的核苷酸，可能制备具有大大超过 10^{8}cpm/ 微克的比放射性的 ^{32}P- 标记的核酸探针。然后可通过将杂交滤器暴露于照相胶片来进行杂交的放射自显影检测。暴露于杂交滤器的照相胶片的光密度扫描提供了 miR 基因转录物水平的精确测量。使用另一个方法，可通过计算机化的成像系统例如可从 Amersham Biosciences，Piscataway，NJ 获得的 Molecular Dynamics 400-B 2D Phosphorimager 定量 miR 基因转录物水平。

[0185] 当不能进行 DNA 或 RNA 探针的放射性核素标记时，可使用随机引物法将类似物例如 dTTP 类似物 5-(N-(N- 生物素基 - ε - 氨基己酰基)-3- 氨基烯丙基) 脱氧尿苷三磷酸掺

入探针分子。可通过与偶联至荧光染料或产生颜色反应的酶的结合生物素的蛋白质例如抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白和抗体(例如抗生物素抗体)反应来检测生物素化的探针寡核苷酸。

[0186] 除了 Northern 和其他 RNA 杂交技术外,可使用原位杂交技术来测定 RNA 转录物的水平。该技术需要比 Northern 印迹技术更少的细胞,其包括将整个细胞置于显微镜盖玻片上和用含有放射性标记的或另外标记的核酸(例如,cDNA 或 RNA)探针的溶液探测细胞的核酸含量。该技术特别适合用于分析来自受试者的组织活检样品。原位杂交技术的实施在美国专利 5,427,916(其全部公开内容通过引用合并入本文)中进行了更详细的描述。

[0187] 在一个非限定性实例中,用于给定的 miR 基因产物的原位杂交的合适的探针可从核酸序列产生。并且包括但不限于与目的 miR 基因产物具有至少大约 70%,75%,80%,85%,90%,95%,98%,99%或完全的互补性的探针,如上所述的。

[0188] 细胞中 miR 基因转录物的相对数目还可通过对 miR 基因转录物进行逆转录,然后通过聚合酶链式反应扩增经逆转录的转录物 (RT-PCR) 来进行测定。可通过与内部标准例如来自存在于相同样品中的"持家"基因的 mRNA 的水平相比较来定量 miR 基因转录物的水平。用作内部标准的合适的"持家"基因包括例如,肌球蛋白或甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶(G3PDH)。用于进行定量和半定量 RT-PCR 的方法和其变型对于本领域技术人员来说是熟知的。

[0189] 在一些情况下,可能期望同时测定样品中多个不同 miR 基因产物的表达水平。在其他情况下,可能期望测定与癌症关联的所有已知 miR 基因的转录物的表达水平。评估数百种 miR 基因或基因产物的癌症特异性表达水平非常费时并且需要大量的总 RNA(例如,对于每一个 Northern 印迹需要至少 20μg) 和需要放射性同位素的放射自显影技术。

[0190] 为了克服这些限制,可构建以微芯片形式(即,微阵列)存在的寡核苷酸文库(oligolibrary),该文库包含特异于一组 miR 基因的一组寡核苷酸(例如,寡脱氧核苷酸)探针。使用该微阵列,可通过逆转录 RNA 以产生一组靶寡脱氧核苷酸,且将它们与微阵列上的探针寡核苷酸杂交以产生杂交特征谱或表达特征谱来测定生物样品中多个 microRNA 的表达水平。然后将受试样品的杂交特征谱与对照样品的杂交特征谱比较,从而确定在癌细胞中具有改变的表达水平的 microRNA。

[0191] 如本文中所使用的,"探针寡核苷酸"或"探针寡脱氧核苷酸"是指能够与靶寡核苷酸杂交的寡核苷酸。"靶寡核苷酸"或"靶寡脱氧核苷酸"是指待检测(例如,通过杂交)的分子。"miR- 特异性探针寡核苷酸"或"特异于 miR 的探针寡核苷酸"是指具有选择用于与特定 miR 基因产物或特定 miR 基因产物的逆转录物杂交的序列的探针寡核苷酸。

[0192] 特定样品的"表达特征谱"或"杂交特征谱"本质上是样品的状态指纹;虽然两种状态可能具有相似表达的任何特定基因,但同时评价大量基因允许产生对于细胞的状态是独特的基因表达特征谱。即,正常组织可与癌(例如,肿瘤)组织相区别,并且在癌组织中,可确定不同的预后状态(例如,良好的或不良的长期存活希望)。通过比较不同状态中癌组织的表达特征谱,获得关于哪个基因在这些状态的各状态中是很重要(包括基因的上调和下调)的信息。在癌组织中差异表达的序列的鉴定以及导致不同预后结果的差异表达的鉴定允许以许多方法使用该信息。

[0193] 在一个非限定性实例中,可评估特定的治疗方案(例如,以确定化疗药物是否改

善特定患者的长期预后)。类似地,可通过将患者样品与已知的表达特征谱比较来进行或确认诊断。此外,这些基因表达特征谱(或个体基因)允许筛选抑制癌症表达特征谱或将不良预后特征谱转变成更好的预后特征谱的药物候选物。

[0194] 因此,本文中还提供了诊断受试者是否患有癌症或处于发展癌症的风险中的方法,该方法包括逆转录获自受试者的受试样品的 RNA 以提供一组靶寡脱氧核苷酸,将靶寡脱氧核苷酸与包含 miRNA- 特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交以提供受试样品的杂交特征谱,和将受试样品杂交特征谱与从对照样品或参照标准产生的杂交特征谱比较,其中至少一种 miRNA 的信号的改变表示受试者患有癌症或处于发展癌症的风险中。

[0195] 在一个实施方案中,微阵列包含大部分所有已知的人 miRNA 的 miRNA 特异性探针寡核苷酸。在特定的实施方案中,微阵列包含一种或多种选自 miR29a、miR-29b、miR-29c 和其组合的 miRNA 的 miRNA 特异性探针寡核苷酸。

[0196] 可利用基因特异性寡核苷酸探针(所述探针从已知的 miRNA 序列产生)制备微阵列。对于各 miRNA,阵列可包含两种不同的寡核苷酸 探针,一种探针包含活性成熟序列,而另一种探针特异于 miRNA 的前体。阵列还可包含可用作杂交严格性条件的对照的对照,例如与人直系同源物只相异于少数几个碱基的一个或多个小鼠序列。还可将来自两个物种的 tRNA 或其他 RNA(例如,rRNA、mRNA)印制在微芯片上,从而为特异性杂交提供内部的、相对稳定的阳性对照。还可将用于非特异性杂交的一个或多个合适的对照包含在微芯片上。为了该目的,基于与任何已知的 miRNA 不存在任何同源性选择序列。

[0197] 可使用本领域内已知的技术制备微阵列。例如,在位置 C6 上对合适长度例如 40 个核苷酸的探针寡核苷酸进行 5′ -胺修饰,并且使用可商购获得的微阵列系统例如 GeneMachine OmniGrid™ 100Microarrayer 和 Amersham CodeLink™ 活化的载玻片进行印制。通过用标记的引物逆转录靶 RNA 来制备相应于靶 RNA 的标记的 cDNA 寡聚物。在第一链合成后,使 RNA/DNA 杂交物变性以降解 RNA 模板。然后将所制备的标记的靶 cDNA 在杂交条件(例如在 25℃下于 6X SSPE/30%甲酰胺中进行 18 小时,然后在 37℃下于 0.75X TNT(TrisHCl/NaCl/Tween 20) 中清洗 40 分钟)下与微阵列芯片杂交。在阵列上的其中固定的探针 DNA 识别样品中的互补靶 cDNA 的位置上,发生杂交。标记的靶 cDNA 标记阵列上的其中发生结合的确切位置,从而允许自动检测和定量。输出信号由一列杂交事件组成,其标示了特定 cDNA 序列的相对丰度,从而标示了患者样品中相应的互补 miR 的相对丰度。

[0198] 根据一个实施方案,标记的 cDNA 寡聚物是从生物素标记的引物制备的生物素标记的 cDNA。然后通过使用例如链霉抗生物素蛋白 -Alexa647 缀合物直接检测包含生物素的转录物来处理微阵列,和使用常规扫描方法扫描微阵列。阵列上的各点的图像强度与患者样品中相应的 miR 的丰度成比例。

[0199] 使用阵列对于 miRNA 表达的检测具有几个有利方面。第一,可在一个时间点上鉴定相同样品中的数百个基因的整体表达。第二,通过寡核苷酸探针的仔细设计,可鉴定成熟分子和前体分子的表达。第三,与 Northern 印迹分析相比,芯片需要少量 RNA,并且使用 2.5μg 总 RNA 可提供可重现的结果。数目相对有限的 miRNA(每物种数百个)允许对数个物种构建共同的微阵列,其中对每一物种使用不同的寡核苷酸探针。这样的工具允许分析各已知的 miR 在不同条件下的跨物种表达。

[0200] 除了用于特定 miR 的定量表达水平测定外,包含相应于 miRNome 的大部分(优选

整个 miRNome)的 miRNA- 特异性探针寡核苷酸的微芯片可用于进行 miR 基因表达特征谱分析,以分析 miR 的表达模式。可使不同的 miR 特征与已建立的疾病标志物关联或直接与疾病状态关联。

[0201] 按照本文中描述的表达特征谱分析法,对来自怀疑患有癌症相关疾病的受试者的样品的总 RNA 进行定量逆转录以提供一组与样品中的 RNA 互补的标记的靶寡脱氧核苷酸。然后将靶寡脱氧核苷酸与包含 miRNA- 特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,从而提供样品的杂交特征谱。结果是显示样品中 miRNA 的表达模式的样品的杂交特征谱。杂交特征谱包括来自靶寡脱氧核苷酸(其来自样品)与微阵列中的 miRNA- 特异性探针寡核苷酸结合的信号。所述特征谱可记录为结合的存在或不存在(信号对 0 信号)。

[0202] 更优选地,记录的特征谱包括来自各杂交的信号的强度。将所述特征谱与从正常的(即非癌的)对照样品产生的杂交特征谱相比较。信号的改变表示受试者中存在癌症或发生癌症的倾向。

[0203] 用于测量 miR 基因表达的其他技术也在本领域技术人员的能力范围之内,并且包括用于测量 RNA 转录和降解的速率的各种技术。

[0204] 本文中还提供了测定患有癌症的受试者的预后的方法,该方法包括测量受试者的测试样品中至少一种 miR 基因产物的水平,所述水平与癌症相关疾病的特定预后(例如,良好或积极的预后,不良或不利的预后)相关。

[0205] 根据这些方法,与对照样品中相应的 miR 基因产物的水平相比较,测试样品中与特定预后相关的 miR 基因产物的水平的改变表明受试者患有具有特定预后的癌症。在一个实施方案中,miR 基因产物与不利的(即,不良的)预后相关。不利预后的实例包括但不限于低存活率 和快速疾病发展。在某些实施方案中,这样测量至少一种 miR 基因产物的水平,即通过逆转录获自受试者的受试样品的 RNA 以提供一组靶寡脱氧核苷酸,将该靶寡脱氧核苷酸与包含 miRNA- 特异性探针寡核苷酸的微阵列杂交,从而提供受试样品的杂交特征谱,然后将受试样品的杂交特征谱与从对照样品产生的杂交特征谱相比较来进行测量。

[0206] 不希望受任何理论束缚,据信,细胞中一种或多种 miR 基因产物水平的改变可导致这些 miR 的一种或多种预期的靶失调,这可导致癌症形成。因此,改变 miR 基因产物水平(例如,通过减少在癌细胞中被上调的 miR 基因产物的水平,通过增加在癌细胞中被下调的 miR 基因产物的水平)可成功地治疗癌症。

[0207] 因此,本文中还提供了抑制受试者中的肿瘤发生的方法,所述受试者患有或怀疑患有癌症,其中至少一种 miR 基因产物在受试者的癌细胞中失调(例如,下调,上调)。当至少一种分离的 miR 基因产物(例如,miR-29 家族)在癌细胞中被下调时,方法包括施用有效量的至少一种分离的 miR 基因产物,或其分离的变体或生物活性片段,以便在受试者中抑制癌细胞的增殖。

[0208] 例如,当 miR 基因产物在受试者的癌细胞中被下调时,对受试者施用有效量的分离的 miR 基因产物可抑制癌细胞的增殖。对受试者施用的分离的 miR 基因产物可与在癌细胞中被下调的内源野生型 miR 基因产物(例如,miR 基因产物)相同或其可以是其变体或生物活性片段。

[0209] 如本文所定义的,miR 基因产物的“变体”是指与相应的野生型 miR 基因产物具有低于 100%的同一性并且具有相应的野生型 miR 基因产物的一种或多种生物活性的 miRNA。

这样的生物活性的实例包括但不限于靶 RNA 分子的表达的抑制（例如，抑制靶 RNA 分子的翻译，调节靶 RNA 分子的稳定性，抑制靶 RNA 分子的加工）和与癌症相关的细胞过程（例如，细胞分化、细胞生长、细胞死亡）的抑制。此类变体包括物种变体和其为 miR 基因中一个或多个突变（例如，置换、缺失、插入）的结果的变体。在某些实施方案中，变体与相应的野生型 miR 基因产物至少大约 70％，75％，80％，85％，90％，95％，98％或 99％的同 一。

[0210] 如本文所定义的，miR 基因产物的"生物活性片段"是指 miR 基因产物的 RNA 片段，其具有相应的野生型 miR 基因产物的一个或多个生物活性。如上所述，此类生物活性的实例包括但不限于靶 RNA 分子的表达的抑制和与癌症相关的细胞过程的抑制。在某些实施方案中，生物活性片段的长度是至少大约 5、7、10、12、15 或 17 个核苷酸。

[0211] 在特定的实施方案中，可将分离的 miR 基因产物与一种或多种另外的抗癌疗法组合来对受试者施用。适当的抗癌疗法包括但不限于化学疗法、放射疗法和其组合（例如，放化疗 (chemoradiation)）。

[0212] 当至少一种分离的 miR 基因产物在癌细胞中被上调时，方法包括对受试者施用有效量的至少一种用于抑制至少一种 miR 基因产物的表达的化合物（在本文中称为 miR 基因表达 - 抑制化合物），以便癌细胞的增殖被抑制。在特定的实施方案中，至少一种 miR 表达 - 抑制化合物特异于选自 miR29 家族的 miR 基因产物（包括 miR-29a、miR-29b、miR-29c 和其组合）。

[0213] 如本文中所使用的，术语"治疗"、"医治"和"疗法"是指改善与疾病或病况例如癌症相关的症状，包括预防或延迟疾病症状的发作，和 / 或减少疾病或病况的症状的严重性或频率。术语"受试者"、"患者"和"个体"在本文中定义为包括动物例如哺乳动物，包括但不限于灵长类动物、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔子、豚鼠、大鼠、小鼠或其他牛科、羊科、马科、犬科、猫科、啮齿目或鼠科物种。在优选实施方案中，动物是人。

[0214] 如本文中所使用的，分离的 miR 基因产物的"有效量"是足以在患有癌症的受试者中抑制癌细胞增殖的量。通过考虑因素例如受试者的大小和体重；疾病侵入的程度；受试者的年龄、健康和性别；施用的途径以及施用是局部的还是全身性的，本领域技术人员可容易地确定对给定的受试者施用的 miR 基因产物的有效量。

[0215] 例如，分离的 miR 基因产物的有效量可基于待治疗的肿瘤块的大致重量。肿瘤块的大致重量可通过计算肿瘤块的大致体积来测定，其 中 1 立方厘米的体积大约等于 1 克。基于肿瘤块的重量的分离的 miR 基因产物的有效量可在大约 10 至 500 微克 / 克肿瘤块的范围之内。在某些实施方案中，肿瘤块可以是至少大约 10 微克 / 克肿瘤块，至少大约 60 微克 / 克肿瘤块或至少大约 100 微克 / 克肿瘤块。

[0216] 分离的 miR 基因产物的有效量还可基于待治疗的受试者的大致或估计的体重。优选，如本文中所描述的，胃肠外或肠内施用这样的有效量。例如，对受试者施用的分离的 miR 基因产物的有效量可在大约 5 至大约 3000 微克 /kg 的体重，大约 700 至 1000 微克 /kg 的体重的范围内，或大于大约 1000 微克 /kg 的体重。

[0217] 本领域技术人员还可容易地确定用于对给定的受试者施用分离的 miR 基因产物的合适的给药方案。例如，可对受试者施用一次（例如，作为单次注射或沉积 (deposition)）miR 基因产物。可选择地，可以每天 1 次或 2 次对受试者施用 miR 基因产物，进行大约 3 至大约 28 天，特别地大约 7 至大约 10 天的时期。在特定的给药方案中，每天 1

次施用miR基因产物，进行7天。当给药方案包括多次施用时，应理解，对受试者施用的miR基因产物的有效量可包括在整个给药方案期间施用的基因产物的总量。

[0218] 如本文中使用的，"分离的"miR基因产物是合成的或通过人工介入从天然状态改变或取出的miR基因产物。例如，合成的miR基因产物，或部分或完全从其天然状态的共存材料分离的miR基因产物被认为是"分离的"。分离的miR基因产物可以以大体上纯化的形式存在，或可以存在于已将所述miR基因产物递送入其中的细胞中。因此，有意地被递送至细胞或在细胞中表达的miR基因产物被认为是"分离的"miR基因产物。在细胞内从miR前体分子产生的miR基因产物也被认为是"分离的"分子。根据一个特定的实施方案，本文所描述的分离的miR基因产物可用于制造用于治疗受试者（例如，人）中的癌症的药物。

[0219] 分离的miR基因产物可使用许多标准技术获得。例如，可使用本领域已知的方法化学合成或重组产生miR基因产物。在一个实施方案 中，使用适当保护的核糖核苷亚磷酰胺和常规的DNA/RNA合成仪化学合成miR基因产物。合成RNA分子或合成试剂的提供商包括例如Proligo(Hamburg,Germany)、Dharmacon Research(Lafayette,CO,U.S.A.)、Pierce Chemical(part of Perbio Science,Rockford,IL,U.S.A.)、Glen Research(Sterling,VA,U.S.A.)、ChemGenes(Ashland,MA,U.S.A.)和Cruachem(Glasgow,UK)。

[0220] 可选择地，可使用任何合适的启动子从重组环形或线性DNA质粒表达miR基因产物。用于从质粒表达RNA的合适的启动子包括例如U6或H1 RNA pol III启动子序列或巨细胞病毒启动子。其他合适启动子的选择在本领域技术人员的能力之内。本发明的重组质粒还可包括用于在癌细胞中表达miR基因产物的诱导型或可调控的启动子。

[0221] 可通过标准技术从培养的细胞表达系统分离从重组质粒表达的miR基因产物。还可将从重组质粒表达的miR基因产物递送至癌细胞并且在其中直接表达。下面更详细地论述重组质粒将miR基因产物递送至癌细胞的用途。

[0222] miR基因产物可从分开的重组质粒表达，或它们可从相同的重组质粒表达。在一个实施方案中，miR基因产物从单个质粒表达为RNA前体分子，然后通过合适的加工系统（包括但不限于癌细胞中现有的加工系统）将该前体分子加工成功能性miR基因产物。其他合适的加工系统包括例如体外果蝇细胞裂解物系统（例如，如属于Tuschl等人的美国公开专利申请2002/0086356中所描述的，其全部公开内容通过引用合并入本文）和大肠杆菌RNA酶III系统（例如，如属于Yang等人的美国公开专利申请2004/0014113中所描述的，其全部公开内容通过引用合并入本文）。

[0223] 适合用于表达miR基因产物的质粒的选择、用于将核酸序列插入质粒以表达基因产物的方法以及将重组质粒递送至目的细胞的方法在本领域技术人员的能力之内。参见，例如，Zeng等(2002)，MolecularCell 9:1327-1333;Tuschl(2002)，Nat.Biotechnol，20:446-448;Brummelkamp等(2002)，Science 296:550-553;Miyagishi等(2002)，Nat.Biotechnol.20:497-500;Paddison 等 (2002)，Genes Dev.16:948-958;Lee 等 (2002)，Nat.Biotechnol.20:500-505;和Paul等(2002)，Nat.Biotechnol.20:505-508，其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0224] 在一个实施方案中，表达miR基因产物的质粒包含在CMV立即早期启动子(intermediate-early promoter)控制下编码miR前体RNA的序列。如本文中所使用的，"在启动子的控制下"是指编码miR基因产物的核酸序列位于启动子的3′端，以便启动子

可起始 miR 基因产物编码序列的转录。

[0225] miR 基因产物还可从重组病毒载体表达。预期 miR 基因产物可从两个分开的重组病毒载体或从相同的病毒载体表达。可通过标准技术从培养的细胞表达系统分离从重组病毒载体表达的 RNA 或所述 RNA 可在癌细胞中直接表达。下面更详细地论述重组病毒载体将 mi R 基因产物递送至癌细胞的用途。

[0226] 本发明的重组病毒载体包含编码 miR 基因产物的序列和用于表达 RNA 序列的任何合适的启动子。合适的启动子包括但不限于 U6 或 H1RNA pol III 启动子序列,或巨细胞病毒启动子。其他合适的启动子的选择在本领域技术人员的能力之内。本发明的重组病毒载体还可包含用于在癌细胞中表达 miR 基因产物的诱导型或可调控的启动子。

[0227] 可使用能够接受 miR 基因产物的编码序列的任何病毒载体;例如,来源于腺病毒(AV)、腺伴随病毒(AAV)、逆转录病毒(例如,慢病毒(LV)、弹状病毒(Rhabdoviruses)、鼠白血病病毒)、疱疹病毒等的载体。可通过用来自其他病毒的包膜蛋白或其他表面抗原假型化载体或通过置换不同的病毒衣壳蛋白(如果合适)来改变病毒载体的趋向性。

[0228] 例如,可用来自水泡性口膜炎病毒(VSV)、狂犬病病毒(rabies)、埃博拉病毒(Ebola)、莫科拉病毒(Mokola)等的表面蛋白假型化本发明的慢病毒载体。可通过对载体进行工程改造以表达不同的衣壳蛋白血清型来制备本发明的 AAV 载体,使之靶向不同的细胞。例如,在血清型 2 型基因组上表达血清型 2 型衣壳的 AAV 载体称为 AAV 2/2。AAV 2/2 载体中的该血清型 2 型衣壳基因可用血清型 5 型衣壳基因替换,从而产生 AAV 2/5 载体。用于构建表达不同衣壳蛋白血清型的 AAV 载体的技术在本领域技术人员的能力之内;参见,例如,Rabinowitz,J.E.,等(2002),J.Virol.76:791-801,其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0229] 适合用于本发明的重组病毒载体的选择、用于将用于表达 RNA 的核酸序列插入载体的方法、将病毒载体递送至目的细胞的方法和表达的 RNA 产物的回收在本领域技术人员的能力之内。参见,例如,Dornburg(1995),Gene Therap.2:301-310;Eglitis(1988),Biotechniques 6:608-614;Miller(1990),Hum.Gene Therap.1:5-14;和 Anderson(1998),Nature 392:25-30,其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0230] 特别合适的病毒载体是来源于 AV 和 AAV 的载体。用于表达 miR 基因产物的合适的 AV 载体、用于构建重组 AV 载体的方法以及用于将载体递送至靶细胞的方法描述于 Xia 等(2002),Nat.Biotech.20:1006-1010,其全部公开内容通过引用合并入本文。用于表达 miR 基因产物的合适的 AAV 载体、用于构建重组 AAV 载体的方法以及用于将载体递送至靶细胞的方法描述于 Samulski 等(1987),J.Virol.61:3096-3101;Fisher 等(1996),J.Virol,70:520-532;Samulski 等(1989),J.Virol.63:3822-3826;美国专利 5,252,479;美国专利 5,139,941;国际专利申请 WO 94/13788;和国际专利申请 WO93/24641,其全部公开内容通过引用合并入本文。在一个实施方案中,从包含 CMV 立即早期启动子的单个重组 AAV 载体表达 miR 基因产物。

[0231] 在某些实施方案中,本发明的重组 AAV 病毒载体包含在人 U6 RNA 启动子控制下的与 polyT 终止序列有效连接的编码 miR 前体 RNA 的核酸序列。如本文中所使用的,“与 polyT 终止序列有效连接”是指编码有义或反义链的核酸序列以 5′ 方向与 polyT 终止信号紧密邻接。在从载体转录 miR 序列的过程中,polyT 终止信号用于终止转录。

[0232] 在本发明的治疗方法的其他实施方案中，可对受试者施用有效量 的至少一种抑制miR表达的化合物。如本文中所使用的，"抑制miR表达"是指治疗后miR基因产物的前体和/或活性成熟形式的产量低于治疗前产生的量。通过使用例如上述用于诊断方法的测定miR转录物水平的技术，本领域技术人员可容易地确定miR的表达在癌细胞中是否已被抑制。抑制可在基因表达的水平上（即，通过抑制编码miR基因产物的miR基因的转录）或在加工的水平上（例如，通过抑制miR前体至成熟的活性miR的加工）发生。

[0233] 如本文中所使用的，抑制miR表达的化合物的"有效量"是足以在患有癌症（例如，癌症）的受试者中抑制癌细胞的增殖的量。通过考虑因素，例如受试者的大小和体重；疾病侵入的程度；受试者的年龄、健康和性别；施用的途径以及施用是局部的还是全身性的，本领域技术人员可容易地确定对给定的受试者施用的miR表达抑制化合物的有效量。

[0234] 例如，表达抑制化合物的有效量可基于待治疗的肿瘤块的大致重量，如本文中所描述的。抑制miR表达的化合物的有效量还可基于待治疗的受试者的大致的或估计的体重，如本文中所描述的。

[0235] 本领域技术人员还可容易地确定用于对给定的受试者施用抑制miR表达的化合物的适当的给药方案。

[0236] 用于抑制miR基因表达的合适的化合物包括双链RNA（例如短或小干扰RNA或"siRNA"）、反义核酸和酶促RNA分子例如核酶。这些化合物中的每一种可被靶向给定的miR基因产物并且干扰靶miR基因产物的表达（例如，抑制其翻译，诱导其切割或破坏）。

[0237] 例如，给定的miR基因的表达可通过用分离的双链RNA（"dsRNA"）分子诱导miR基因的RNA干扰来抑制，所述双链RNA分子与miR基因产物的至少一部分具有至少90％、例如至少95％、至少98％、至少99％或100％的序列同源性。在特定的实施方案中，dsRNA分子是"短或小干扰RNA"或"siRNA"。

[0238] 用于本方法的siRNA包括长度大约17个核苷酸至大约29个核苷酸、优选长度大约19至大约25个核苷酸的短双链RNA。siRNA包含通 过标准Watson-Crick碱基配对相互作用（在下文中称为"碱基配对"）退火在一起的有义RNA链和互补反义RNA链。有义链包含与靶miR基因产物内包含的核酸序列大体上同一的核酸序列。

[0239] 如本文中所使用的，siRNA中与靶mRNA内包含的靶序列"大体上同一"的核酸序列是与靶序列同一的核酸序列或与靶序列相异于1或2个核苷酸的核酸序列。siRNA的有义和反义链可包括两个互补的单链RNA分子或可包括其中两个互补部分碱基配对并且通过单链"发夹结构"区域共价连接的单个分子。

[0240] siRNA还可以是与天然存在的RNA相异于一个或多个核苷酸的添加、缺失、置换和/或改变的经改变的RNA。这样的改变可包括非核苷酸材料的添加（例如至siRNA的末端或至siRNA的一个或多个内部核苷酸的添加），或使siRNA抵抗核酸酶降解的修饰或用脱氧核糖核苷酸对siRNA中的一个或多个核苷酸的置换。

[0241] siRNA的一条或两条链还可包含3′悬突。如本文中所用的，"3′悬突"是指从双链RNA链的3′-末端延伸的至少一个未配对的核苷酸。因此，在某些实施方案中，siRNA包含至少一个长度为1至大约6个核苷酸（其包括核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸）、长度为1至大约5个核苷酸、长度为1至大约4个核苷酸或长度为大约2至大约4个核苷酸的3′悬突。在特定的实施方案中，3′悬突存在于siRNA的两条链上，且其长度为2个核苷酸。例

如，siRNA 的各条链可包含二胸苷酸（“TT”）或二尿苷酸（“uu”）的 3′ 悬突。

[0242] siRNA 可通过化学或生物方法产生，或可从重组质粒或病毒载体表达，如上文对分离的 miR 基因产物所描述的。用于产生和检测 dsRNA 或 siRNA 分子的示例性方法描述于属于 Gewirtz 的美国公开专利申请 2002/0173478 和属于 Reich 等人的美国公开专利申请 2004/0018176，两者的全部公开内容通过引用合并入本文。

[0243] 给定的 miR 基因的表达还可通过反义核酸抑制。如本文中所使用的，“反义核酸”是指通过 RNA-RNA、RNA-DNA 或 RNA- 肽核酸相互作用与靶 RNA 结合的核酸分子，其改变靶 RNA 的活性。适合用于本方法 的反义核酸是通常包含与 miR 基因产物中的连续核酸序列互补的核酸序列的单链核酸（例如，RNA、DNA、RNA-DNA 嵌合物、肽核酸 (PNA))。反义核酸可包含与 miR 基因产物中的连续核酸序列 50-100％互补、75-100％互补或 95-100％互补的核酸序列。

[0244] 不希望受任何理论束缚，据信，反义核酸激活 RNA 酶 H 或降解 miR 基因产物 / 反义核酸双链体的另一种细胞核酸酶。

[0245] 反义核酸还可包含对核酸主链或对糖和碱基部分（或它们的等价物）的修饰，从而增加靶特异性、核酸酶抗性、递送或与分子的功效相关的其他性质。此类修饰包括胆固醇部分、双链体嵌入剂例如吖啶或一种或多种抗核酸酶基团。

[0246] 反义核酸可通过化学或生物方法产生，或可从重组质粒或病毒载体表达，如上文对分离的 miR 基因产物所描述的。用于产生和检测的示例性方法在本领域技术人员的能力之内 ；参见，例如，Stein 和 Cheng(1993)，Science 261 :1004 以及属于 Woolf 等人的美国专利 5,849,902，其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0247] 给定的 miR 基因的表达还可通过酶促核酸 (enzymatic nucleicacid) 抑制。如本文中所使用的“酶促核酸”是指包含与 miR 基因产物的连续核酸序列具有互补性的底物结合区并且能够特异性切割 miR 基因产物的核酸。酶促核酸底物结合区可以例如与 miR 基因产物中的连续核酸序列 50-100％互补、75-100％互补或 95-100％互补。酶促核酸还可包括在碱基、糖和 / 或磷酸基团上的修饰。

[0248] 用于本方法的示例性酶促核酸包括从头甲基转移酶包括 DNMT3A 和 DNMT3B，如本文中的实施例中所描述的。

[0249] 酶促核酸可通过化学或生物方法产生，或可从重组质粒或病毒载体表达，如上文对分离的 miR 基因产物所描述的。用于产生和检测 dsRNA 或 siRNA 分子的示例性方法描述于 Werner 和 Uhlenbeck(1995)，Nucl.Acids Res.23 :2092-96 ;Hammann 等人 (1999)，Antisense andNucleic Acid Drug Dev.9 :25-31 ;以及属于 Cech 等人的美国专利 4,987,071，其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0250] 至少一种 miR 基因产物或至少一种用于抑制 miR 表达的化合物的施用将在患有癌症的受试者中抑制癌细胞的增殖。

[0251] 如本文中所使用的，“抑制癌细胞的增殖”是指杀死细胞或永久性或暂时地阻止或减缓细胞的生长。如果受试者中癌细胞的数目在施用 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物后保持恒定或减少，那么可推断癌细胞增殖被抑制。如果癌细胞的绝对数目增加但肿瘤生长的速度下降，则也可推断癌细胞增殖被抑制。

[0252] 受试者体内的癌细胞数目可通过直接测量或通过对原发性或转移性肿瘤块的大

小的估计来确定。例如,受试者中癌细胞的数目可通过免疫组织学方法、流式细胞术或经设计用于检测癌细胞的特征表面标志物的其他技术来测量。

[0253] 肿瘤块的大小可通过直接目测观察或通过诊断成像法例如 X 射线、磁共振成像、超声和闪烁造影术(scintigraphy)来测定。可在使用造影剂或不使用造影剂的情况下使用用于测定肿瘤块的大小的诊断成像法,这在本领域内是已知的。肿瘤块的大小还可通过物理方法例如组织块的触诊或利用测量仪器例如测径器测量组织块来测定。

[0254] 可通过适合用于将此类化合物递送至受试者的癌细胞的任何方法来对受试者施用 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物。例如,可通过适合于用此类化合物或用包含编码此类化合物的序列的核酸转染受试者的细胞的方法来施用 miR 基因产物或 miR 表达抑制化合物。

[0255] 在一个实施方案中,用包含编码至少一种 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物的序列的质粒或病毒载体转染细胞。

[0256] 用于真核细胞的转染方法在本领域内是熟知的,包括例如核酸至细胞的细胞核或前核(pronucleus)的直接注射、电穿孔、脂质体转移或由亲脂材料介导的转移、受体介导的核酸递送、基因枪或微粒加速、磷酸钙沉淀以及由病毒载体介导的转染。

[0257] 例如,细胞可用质脂体转移化合物例如 DOTAP(N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基-甲基硫酸铵,Boehringer-Mannheim)或等价物例如 LIPOFECTIN 进行转染。使用的核酸的量对于实施本发明不 是至关重要的;可接受的结果可用 0.1-100 微克核酸 $/10^5$ 个细胞来获得。例如,可使用在 3 微克 DOTAP 中的大约 0.5 微克质粒载体 $/10^5$ 个细胞的比例。

[0258] 还可通过任何合适的肠内或胃肠外施用途径对受试者施用 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物。用于本方法的合适的肠内施用途径包括例如口服、直肠或鼻内递送。合适的胃肠外施用途径包括例如血管内施用(例如,静脉内团注(bolus injection)、静脉内输注、动脉内团注、动脉内输注和至脉管系统内的导管滴注);组织外周(peri-tissue)和组织内注射(例如,肿瘤外周和肿瘤内注射,视网膜内注射或视网膜下注射);皮下注射或沉积,包括皮下输注(例如通过渗透泵);对目的组织的直接施用,例如通过导管或其他安置装置(例如,视网膜丸剂(retinal pellet)或栓剂或包含多孔的、无孔的或凝胶状材料的植入物);以及吸入。特别合适的施用途径是注射、输注和直接注射入肿瘤。

[0259] 在本方法中,miR 基因产物或 miR 基因产物表达抑制化合物可以以裸露的 RNA 形式、与递送试剂一起或以包含表达 miR 基因产物或 miR 基因产物表达抑制化合物的序列的核酸(例如,重组质粒或病毒载体)的形式对受试者进行施用。合适的递送试剂包括例如 Mirus TransitTKO 亲脂试剂、lipofectin、lipofectamine、cellfectin、聚阳离子(例如,多聚赖氨酸)和脂质体。

[0260] 含有表达 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物的序列的重组质粒和病毒载体以及用于将此类质粒和载体递送至癌细胞的技术在本文中进行了论述和/或在本领域内是熟知的。

[0261] 在特定的实施方案中,脂质体用于将 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物(或包含编码它们的序列的核酸)递送至受试者。脂质体还可增加基因产物或核酸的血液半衰期。可从标准的形成小囊泡的脂质形成用于本发明的合适的脂质体,所述脂质通常

包括中性的或带负电荷的磷脂和固醇例如胆固醇。脂质的选择通常通过考虑因素例如期望的脂质体大小和脂质体在血流中的半衰期来进行指导。已知许多用 于制备脂质体的方法,例如如 Szoka 等人 (1980),Ann.Rev.Biophys.Bioeng.9 :467 ;和美国专利 4,235,871、4,501,728、4,837,028 和 5,019,369(其全部公开内容通过引用合并入本文)中所描述的方法。

[0262] 用于本方法的脂质体可包含将脂质体靶向癌细胞的配体分子。结合在癌细胞中普遍的受体的配体例如结合肿瘤细胞抗原的单克隆抗体是优选的。

[0263] 用于本方法的脂质体还可进行修饰以避免被单核巨噬细胞系统(“MMS”)和网状内皮系统(“RES”)清除。此类经修饰的脂质体在表面具有调理作用 - 抑制部分或所述部分被整合入脂质体结构。在特别优选实施方案中,本发明的脂质体可包含调理作用 - 抑制部分和配体。

[0264] 用于制备本发明的脂质体的调理作用 - 抑制部分通常是与脂质体膜结合的巨大的亲水聚合物。如本文中所使用的,调理作用 - 抑制部分,当其通过化学或物理方式(例如通过将脂溶性锚嵌入膜本身或通过与膜脂质的活性基团直接结合)附着至膜时,与脂质体膜“结合”。此类抑制调理作用的亲水聚合物形成了显著减少脂质体被 MMS 和 RES 吸收的保护性表面层 ;例如,如美国专利 4,920,016 中所描述的,其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0265] 适合于修饰脂质体的调理作用抑制部分优选是具有大约 500 至大约 40,000 道尔顿,更优选大约 2,000 至大约 20,000 道尔顿的数量平均分子量的水溶性聚合物。此类聚合物包括聚乙二醇 (PEG) 或聚丙二醇 (PPG) 衍生物 ;例如甲氧基 PEG 或 PPG 以及 PEG 或 PPG 硬脂酸酯 ;合成的聚合物,例如聚丙烯酰胺或聚 N- 乙烯基吡咯烷酮 ;线性的、分支的或树枝状聚酰胺 - 胺 (polyamidoamine) ;聚丙烯酸 ;多元醇,例如与羧基或氨基化学连接的聚木糖醇和聚乙烯醇,以及神经节苷脂,例如神经节苷脂 GM1。PEG、甲氧基 PEG 或甲氧基 PPG 或其衍生物的共聚物也是合适的。此外,抑制调理作用的聚合物可以是 PEG 和多聚氨基酸、多糖、聚酰胺 - 胺、聚乙烯胺或多核苷酸的嵌段共聚物。抑制调理作用的聚合物还可以是包含氨基酸或羧酸的天然多糖,例如半乳糖醛酸、葡糖醛酸、甘露糖醛酸、透明质酸、果胶酸、神经氨酸、褐藻酸、角 叉菜胶 (carrageenan) ;胺化的多糖或低聚糖(线性或分支的);或羧基化的多糖或低聚糖,例如与碳酸的衍生物反应从而与羧基连接的多糖或低聚糖。优选,调理作用抑制部分是 PEG、PPG 或其衍生物。用 PEG 或 PEG- 衍生物修饰的脂质体有时称为“PEG 化的脂质体”。

[0266] 可通过许多熟知的技术中的任一种将调理作用抑制部分结合至脂质体膜。例如,可将 PEG 的 N- 羟基琥珀酰亚胺酯与磷脂酰乙醇胺脂质可溶性锚结合,然后再与膜结合。类似地,可使用 $Na(CN)BH_3$ 和溶剂混合物(例如以 30 : 12 比例的四氢呋喃和水)在 60℃下通过还原胺化作用,用硬脂酰胺脂质可溶性锚衍生葡聚糖 (dextran) 聚合物。

[0267] 用调理作用 - 抑制部分修饰的脂质体在循环中比未修饰的脂质体保持更长时间。因此,此类脂质体有时称为“隐形 (stealth)”脂质体。已知隐形脂质体在通过多孔或“渗漏”微脉管系统供养的组织中积累。因此,由此类微脉管系统缺陷表征的组织例如肿瘤将有效地积累这些脂质体 ;参见 Gabizon 等 (1988),Proc.Natl.Acad.Sci.,U.S.A.,18 :6949-53。此外,减少的通过 RES 的吸收通过阻止脂质体在肝和脾中的大量积累来降低隐形脂质体的

毒性。因此,用调理作用 - 抑制部分修饰的脂质体特别适合用于将 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物(或包含编码它们的序列的核酸)递送至肿瘤细胞。

[0268] 可在对受试者施用前,按照本领域已知的技术将 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物配制为药物组合物,有时称为"药剂"。因此,本发明包括用于治疗癌症的药物组合物。

[0269] 在一个实施方案中,药物组合物包含至少一种分离的 miR 基因产物或其分离的变体或生物活性片段,和药学上可接受的载体。在特定的实施方案中,至少一种 miR 基因产物相应于在癌细胞中,相对于适当的对照细胞具有减少的表达水平的 miR 基因产物。

[0270] 在其他实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种 miR 表达抑制化合物。在特定的实施方案中,至少一种 miR 基因表达抑制化合物对于 miR 基因(所述 miR 基因的表达在癌细胞中比在对照细胞中高)是特异性的。

[0271] 本发明的药物组合物的特征在于至少是无菌的且无热原的。如本文中所用的,"药物组合物"包括用于人和兽医用途的制剂。制备本发明的药物组合物的方法在本领域技术人员的能力范围内,例如如 Remington′ s Pharmaceutical Science,第 17 版,Mack PublishingCompany,Easton,Pa.(1985) 中所描述的,其全部公开内容通过引用合并入本文。

[0272] 本药物组合物包含至少一种与药学上可接受的载体混合的 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物(或至少一种含有编码它们的序列的核酸)(例如,按重量计算 0.1 至 90%),或其生理学上可接受的盐。在某些实施方案中,本发明的药物组合物额外包含一种或多种抗癌剂(例如,化学治疗剂)。本发明的药物制剂还可包含至少一种被脂质体封装的 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物(或至少一种含有编码它们的序列的核酸)和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药物组合物包含为 miR29a、miR-29b 和 miR-29c 的一种或多种的 miR 基因或基因产物。

[0273] 特别适合的药学上可接受的载体是水、缓冲的水、生理盐水、0.4%的盐水、0.3%的甘氨酸、透明质酸等。

[0274] 在特定的实施方案中,本发明的药物组合物包含至少一种抗核酸酶降解的 miR 基因产物或 miR 基因表达抑制化合物(或至少一种含有编码它们的序列的核酸)。

[0275] 本领域技术人员可通过将一个或多个在 2′ - 位置上进行修饰的核糖核苷酸掺入 miR 基因产物来容易地合成抗核酸酶的核酸。适当的 2′ - 修饰的核糖核苷酸包括在 2′ - 位置上用氟、氨基、烷基、烷氧基和 O- 烯丙基修饰的核糖核苷酸。

[0276] 药物组合物

[0277] 本发明的药物组合物还可包含常规药物赋形剂和/或添加剂。合适的药物赋形剂包括稳定剂、抗氧化剂、渗透压调节剂(osmolalityadjusting agent)、缓冲剂和 pH 调节剂。合适的添加剂包括例如生理上生物相容性缓冲剂(例如,氨丁三醇盐酸盐)、螯合剂(例如,DTPA 或 DTPA- 双酰胺)或钙螯合络合物(例如,DTPA 钙、CaNaDTPA- 双酰胺)的添加,或任选地,钙或钠盐(例如,氯化钙、抗坏血酸钙、葡萄糖酸钙或乳酸钙)的添加。本发明的药物组合物可以以液体形式包装使用或可以进行冻干。

[0278] 对于本发明的固体药物组合物,可使用常规无毒性的固体的药学上可接受的载体 :例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸

镁等。

[0279] 例如，用于口服施用的固体药物组合物可包含上文所列的任何载体和赋形剂以及10-95％，优选25％-75％的至少一种miR基因产物或miR基因表达抑制化合物（或至少一种包含编码它们的序列的核酸）。用于气雾剂（吸入）施用的药物组合物可包含封装在上文所述的脂质体中的按重量计算0.01-20％，优选1％-10％的至少一种miR基因产物或miR基因表达抑制化合物（或至少一种包含编码它们的序列的核酸）和喷射剂。需要时还可包含载体例如卵磷脂以用于鼻内递送。

[0280] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种抗癌剂。在特定的实施方案中，组合物包含至少一种miR基因产物或miR基因表达抑制化合物（或至少一种含有编码它们的序列的核酸）和至少一种化学治疗剂。适合于本发明的方法的化学治疗剂包括但不限于DNA-烷化剂、抗肿瘤抗生素剂、抗代谢剂(anti-metabolic agent)、微管蛋白稳定剂、微管蛋白去稳定剂、激素拮抗剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、HMG-CoA抑制剂、CDK抑制剂、细胞周期蛋白抑制剂、胱天蛋白酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、反义核酸、三链螺旋DNA、核酸适体和分子修饰的病毒、细菌和外毒素剂(exotoxic agent)。用于本发明的组合物的适当的试剂的实例包括但不限于阿糖胞苷(cytidinearabinoside)、甲氨蝶呤、长春新碱、依托泊苷(VP-16)、多柔比星（阿霉素(adriamycin)）、顺铂(CDDP)、地塞米松、arglabin、环磷酰胺、溶肉瘤素(sarcolysin)、甲基亚硝脲、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶(5FU)、长春碱、喜树碱、放线菌素D、丝裂霉素C、过氧化氢、奥沙利铂、伊立替康、托泊替康、亚叶酸、卡莫司汀、链佐星、CPT-11、紫杉醇、它莫西芬、达卡巴嗪、利妥昔单抗、柔红霉素、1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(arabinofuranosylcytosine)、伊马替尼、氟达拉滨、多西他赛、FOLFOX4。

[0281] 肿瘤发生的抑制剂

[0282] 本文中还提供了鉴定肿瘤发生抑制剂的方法，所述方法包括给细胞提供测试试剂和测量细胞中至少一种miR基因产物的水平。在一个实施方案中，方法包括给细胞提供测试试剂和测量至少一种在癌细胞中具有减少的表达水平的miR基因产物的水平。在提供试剂后，相对于适当的对照细胞(例如，未提供试剂)，细胞中miR基因产物的水平的增加表示测试试剂是肿瘤发生的抑制剂。

[0283] 在其他实施方案中，方法包括给细胞提供测试试剂和测量至少一种在癌细胞中具有增加的表达水平的miR基因产物的水平。在提供试剂后，与适当的对照细胞（例如，未提供试剂）相比较，细胞中miR基因产物水平的减少表示测试试剂是肿瘤发生的抑制剂。在特定的实施方案中，至少一种在癌细胞中具有增加的表达水平的miR基因产物选自miR29a、miR-29b、miR-29c和其组合。

[0284] 适当的试剂包括但不限于药物（例如，小分子、肽）和生物大分子（例如，蛋白质、核酸）。试剂可重组产生、合成产生，或其可从天然来源分离(即，纯化)。用于给细胞提供此类试剂的各种方法（例如，转染）在本领域内是熟知的，且下文中描述了几种这样的方法。用于检测至少一种miR基因产物的表达的方法（例如，Northern印迹、原位杂交、RT-PCR、表达特征谱分析）在本领域内也是熟知的。在下文中也描述了几种此类方法。

[0285] 实施例IV

[0286] 用于诊断、分期、预后、监控和治疗癌症相关疾病的方法、试剂和试剂盒。

[0287] 应理解，本文所中有实施例在它们的范围内将被认为是非限定性的。在下面部分

更详细地描述各个方面。

[0288] 诊断方法

[0289] 在一个实施方案中，提供了评估患者是否患有癌症相关疾病或具有高于正常的发生癌症相关疾病的风险的诊断方法，所述方法包括将患者样品中标志物的表达水平与对照例如来自无癌症相关疾病的患者的样品中的标志物的正常表达水平相比较的步骤。

[0290] 与正常水平相比，患者样品中显著更高的标志物表达水平表示患者患有癌症相关疾病或具有高于正常的发生癌症相关疾病的风险。

[0291] 选择标志物以使该方法的阳性预测值为至少大约10％，在某些非限定性实施方案中，大约25％、大约50％或大约90％。也优选用于本方法的是与正常细胞相比较在至少大约20％，在某些非限定性实施方案中，大约50％或大约75％的细胞中差异表达至少2倍的标志物。

[0292] 在一个评估患者是否患癌症相关疾病的诊断方法（例如，新检测（“筛查”）、复发的检测、反射测试（reflex testing））中，方法包括比较：a）患者样品中标志物的表达水平，和b）对照非癌症相关疾病样品中标志物的正常表达水平。与正常水平相比较患者样品中显著更高的标志物表达水平表示患者患有癌症相关疾病。

[0293] 还提供了用于评估抑制患者的癌症相关疾病的疗法的效果的诊断方法。此类方法包括比较：a）在对患者提供至少一部分治疗之前从患者获得的第一样品中标志物的表达，和b）在提供部分治疗后从患者获得的第二样品中标志物的表达。相对于第一样品中标志物的表达水平，第二样品中显著更低的标志物的表达水平表示疗法对于抑制患者的癌症相关疾病是有效的。

[0294] 应理解，在此类方法中，“疗法”可以是治疗癌症相关疾病的任何疗法，包括但不限于药物组合物、基因疗法和生物疗法例如抗体和趋化因子的施用。因此，本文中描述的方法可用于评估治疗前、治疗期间和治疗后的患者，例如用于评估疾病状态的减轻。

[0295] 在某些方面，诊断方法关注于使用化学或生物试剂的疗法。此类方法包括比较：a）从患者获得的并且在化学或生物试剂存在的情况下维持的第一样品中标志物的表达，和b）从患者获得的并且在所述试剂不存在的情况下维持的第二样品中标志物的表达。相对于第一样品中 标志物的表达水平，第二样品中显著更低的标志物的表达水平表示试剂对于抑制患者的癌症相关疾病是有效的。在一个实施方案中，第一和第二样品可以是从患者获得的单个样品的部分或从患者获得的混合样品的部分。

[0296] 评估预后的方法

[0297] 还提供了用于评估患者的癌症相关疾病的进展的监控方法，所述方法包括：a）在第一时间点检测患者样品中标志物的表达；b）在随后的时间点及时重复步骤a）；和c）比较步骤a）和b）中检测的表达水平，从而监控患者的癌症相关疾病的进展。与第一时间点上的样品的标志物的表达水平相比，在随后的时间点上的样品中显著更高的标志物的表达水平表示癌症相关疾病已向前发展，而显著更低的表达水平表示癌症相关疾病已消退。

[0298] 还提供了用于确定癌症相关疾病是否已恶化或可能在将来恶化的诊断方法，所述方法包括比较：a）患者样品中标志物的表达水平，和b）对照样品中标志物的正常表达水平。与正常水平相比较，患者样品中显著更高的表达水平表示癌症相关疾病已恶化或可能在将来恶化。

[0299] 评估抑制性、治疗性和/或有害组合物的方法

[0300] 还提供了用于选择抑制患者的癌症相关疾病的组合物的检测方法。该方法包括步骤:a)从患者获得含有细胞的样品;b)在多种受试组合物存在的情况下分别维持样品的等分;c)比较各等分中标志物的表达;和d)选择其中的一种受试组合物,所述组合物,相对于在其他受试组合物存在的情况下标志物的表达水平,显著减少含有该受试组合物的等分中标志物的表达水平。

[0301] 另外提供了评估化合物在引起癌症相关疾病中的有害潜能的检测方法。该方法包括步骤:a)在化合物存在和不存在的情况下维持分开的细胞等分;和b)比较各等分中标志物的表达。相对于在化合物不存在的情况下维持的等分中标志物的表达水平,在化合物存在的情况下维持的等分中显著更高的标志物的表达水平表示化合物具有这样的有害潜能。

[0302] 此外,还提供了抑制患者的癌症相关疾病的方法。该方法包括步骤:a)从患者获得含有细胞的样品;b)在多种组合物存在的情况下分别维持样品的等分;c)比较各等分中标志物的表达;和d)对患者施用至少一种组合物,所述组合物,相对于在其他组合物存在的情况下标志物的表达水平,在含有该组合物的等分中显著降低标志物的表达水平。

[0303] 样品中标志物的表达水平可以例如通过检测下列物质在样品中的存在来估量:相应的标志物蛋白或所述蛋白的片段(例如,通过使用特异性结合所述蛋白或蛋白片段的试剂,例如抗体、抗体衍生物、抗体片段或单链抗体)、相应的标志物核酸(例如,核苷酸转录物或其互补序列)或所述核酸的片段(例如,通过将从样品获得的转录的多核苷酸与在其上附着有一个或多个具有完整的所述核酸的序列或其区段或其互补序列的核酸的基质接触)、由相应的标志物蛋白直接(即,催化)或间接产生的代谢产物。

[0304] 可使用至少一个或多个(例如,2、3、5或10或更多个)癌症相关疾病标志物进行任何上述方法。在此类方法中,将多个标志物(其中至少一个是标志物)中的每一个在样品中的表达水平与多个标志物中的每一个在从未患有癌症相关疾病的对照人获得的相同类型的样品中的正常表达水平相比较。相对于该标志物的相应的正常或对照水平,一个或多个标志物或其一些组合在样品中显著改变的(即,如在上述使用单个标志物的方法中所详细说明的增加或减少)表达水平表示患者患有癌症相关疾病。对于所有上述方法,选择标志物以使方法的阳性预测值是至少大约10%。

[0305] 候选试剂的实例

[0306] 候选试剂可以是本领域已知的药理学试剂(pharmacologicagent)或可以是之前未知的具有任何药理活性的试剂。试剂可以是天然产生的或实验室中设计的。它们可从微生物、动物或植物分离,或可重组产生或通过任何适当的化学方法合成。它们可以是小分子、核酸、蛋白质、肽或模拟肽(peptidomimetics)。在某些实施方案中,候选试剂是具有大于50且小于大约2,500道尔顿的分子量的小有机化合物。候选试剂包含与蛋白质结构性相互作用所必需的官能团。还在生物分子中发现候选试剂,包括但不限于:肽、糖、脂肪酸、类固醇、嘌呤、嘧啶、其衍生物、结构类似物或组合。

[0307] 可从多种来源(包括合成的或天然化合物的文库)获得候选试剂。存在例如许多可获得用于随机和定向合成多种有机化合物和生物分子的方法,包括随机化寡核苷酸和寡肽的表达。备选地,以细菌、真菌、植物和动物提取物的形式存在的天然化合物的文库是可获得的或可容易地产生。此外,天然或合成产生的文库和化合物可容易地通过常规化学、

物理和生物学方法进行修饰，并且可用于产生组合文库。在某些实施方案中，候选试剂可使用组合文库方法领域中的许多方法中的任一方法来获得，所述方法包括非限定性实例：生物文库法；空间可定位平行固相或溶液相文库法（spatially addressable parallel solidphase or solution phase libraries）；需要解卷积（deconvolution）的合成文库法；“一珠一化合物（one-bead one-compound）”文库法；和使用亲和层析选择的合成文库法。

[0308] 在某些其他实施方案中，可将某些药理学药剂经历定向或随机化学修饰，例如酰化、烷化、酯化、酰胺化（amidification）等以产生结构类似物。

[0309] 用于鉴定治疗癌症相关疾病的治疗剂的相同方法还可用于验证体外研究产生的前导化合物（lead compound）/ 试剂。

[0310] 候选试剂可以是上调或下调一个或多个癌症相关疾病应答途径的试剂。在某些实施方案中，候选试剂可以是影响这样的途径的拮抗剂。

[0311] 用于治疗癌症相关疾病的方法

[0312] 本文提供了用于治疗、抑制、减轻或逆转癌症相关疾病应答的方法。在本文所述的方法中，对有此需要的个体施用干扰信号级联的试剂，所述个体例如但不限于其中这样的并发症还不明显的癌症相关疾病患者和已具有至少一种癌症相关疾病应答的患者。

[0313] 在前一种情况下，这样的治疗用于预防此类癌症相关疾病应答的 发生和 / 或减轻它们发生的程度。在后一种情况下，这样的治疗用于减轻此类癌症相关疾病应答发生的程度，阻止它们进一步发展或逆转癌症相关疾病应答。

[0314] 在某些实施方案中，干扰癌症相关疾病应答级联的试剂可以是对此类应答特异的抗体。

[0315] 标志物的表达

[0316] 可以以许多方式抑制标志物的表达，所述方式包括非限定性实例：可对癌症相关疾病细胞提供反义寡核苷酸以抑制标志物的转录、翻译或两者。备选地，可对细胞提供编码特异性结合标志物蛋白的抗体、抗体衍生物或抗体片段并且与适当的启动子 / 调节子区域有效连接的多核苷酸，以产生抑制所述蛋白的功能或活性的细胞内抗体。标志物的表达和 / 或功能还可通过用特异性结合标志物蛋白的抗体、抗体衍生物或抗体片段处理癌症相关疾病细胞来抑制。通过使用本文中描述的方法，可筛选多种分子，特别地包括足够小以使它们能够穿过细胞膜的分子，以鉴定抑制标志物的表达或抑制标志物蛋白的功能的分子。可对患者提供如此鉴定的化合物以抑制患者的癌症相关疾病细胞。

[0317] 任何标志物或标志物的组合，以及与所述标志物组合的任何特定标志物可用于本文中描述的组合物、试剂盒和方法中。一般地，期望使用这样的标志物，对于所述标志物，癌症相关疾病细胞中该标志物的表达水平与正常细胞中相同标志物的表达水平之间的差异尽可能大。虽然该差异可以小至用于估量标志物的表达的方法的检测极限，但期望差异至少大于估量方法的标准误，在一些实施方案中，与正常组织中相同标志物的表达水平相比，至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、100、500、1000 倍或更大的差异。

[0318] 已公认，某些标志物蛋白被分泌至围绕细胞的细胞外空间。由于此类标志物蛋白可在癌症相关体液样品中检测，因此将这些标志物用于组合物、试剂盒和方法的某些实施方案，所述体液样品可以比组织活检样品更容易地从人患者收集。此外，用于检测标志物蛋

白的体内技术包括将抗所述蛋白的标记抗体引入受试者。例如，抗体可用其在 受试者中的存在和定位可利用标准成像技术来检测的放射性标记物进行标记。

[0319] 为了确定任何特定的标志物蛋白是否是分泌蛋白，在例如哺乳动物细胞例如人细胞系中表达标志物蛋白，收集细胞外液体，估量蛋白质在细胞外液体中的存在或不存在（例如，使用特异性结合所述蛋白的标记抗体）。

[0320] 应理解，含有组织和／或体液细胞的患者样品可用于本文中所述的方法。在这些实施方案中，标志物的表达水平可通过估量样品中标志物的量（例如，绝对量或浓度）来估量。当然，可在估量样品中标志物的量之前将细胞样品经历多种收集后制备和贮藏技术（例如，核酸和／或蛋白质提取、固定、贮藏、冷冻、超滤、浓缩、蒸发、离心等）。

[0321] 还应理解，可使标志物流出细胞进入消化系统、血流和／或间质间隙。可以例如通过检查血清或血浆来检测流出的标志物。

[0322] 组合物、试剂盒和方法可用于检测标志物蛋白的表达，所述标志物蛋白具有至少一个展示于表达其的细胞的表面上的部分。例如，可将免疫学方法用于检测完整细胞上的此类蛋白，或可将基于计算机的序列分析法用于预测至少一个细胞外结构域（即，包括分泌蛋白和具有至少一个细胞表面结构域的蛋白质）的存在。可检测标志物蛋白的表达而无需裂解细胞（例如，使用特异性结合蛋白的细胞表面结构域的标记抗体），所述标志物蛋白具有至少一个展示于表达其的细胞的表面上的部分。

[0323] 标志物的表达可通过用多种用于检测转录的核酸或蛋白质的表达的方法中的任一种来估量。此类方法的非限定性实例包括用于检测分泌蛋白、细胞表面蛋白、细胞质蛋白或核蛋白的免疫学方法、蛋白质纯化法、蛋白质功能或活性测定法、核酸杂交法、核酸逆转录法以及核酸扩增法。

[0324] 在特定的实施方案中，标志物的表达可使用特异性结合标志物蛋白或其片段（包括已经历所有或部分其正常翻译后修饰的标志物蛋白）的抗体（例如，放射性标记的、发色团标记的、荧光团标记的或酶标 记的抗体）、抗体衍生物（例如，缀合有底物或蛋白质或蛋白质－配体对的配体的抗体）或抗体片段（例如，单链抗体、分离的抗体高变结构域等）来估量。

[0325] 在另一个特定的实施方案中，标志物的表达通过下述来估量：从患者样品的细胞制备mRNA/cDNA（即，转录的多核苷酸），然后将mRNA/cDNA与为标志物核酸的互补序列的参照多核苷酸或其片段杂交。任选地，可在与参照多核苷酸杂交前使用多种聚合酶链式反应方法中的任一种来扩增cDNA；优选，其不进行扩增。同样可使用定量PCR检测一个或多个标志物的表达以估量标志物的表达水平。备选地，可使用检测标志物的突变或变体（例如，单核苷酸多态性、缺失等）的许多方法中的任一种来检测患者中标志物的存在。

[0326] 在相关实施方案中，将获自样品的转录的多核苷酸的混合物与在其上固定有多核苷酸（其与标志物核酸的至少一部分（例如，至少7、10、15、20、25、30、40、50、100、500或更多个核苷酸残基）互补或同源）的基质接触。如果可在基质上差异地检测到互补或同源的多核苷酸（例如，可使用不同的发色团或荧光团检测或固定至不同的选择的位置），那么可使用单个基质（例如，固定在所选择的位置上的多核苷酸的“基因芯片”微阵列）同时估量多个标志物的表达水平。当使用包括将一个核酸与另一个核酸杂交的估量标志物表达的方法时，期望在严格杂交条件下进行杂交。

[0327]　生物标志物的测定

[0328]　在某些实施方案中，可使用质谱法或表面等离子共振术进行生物标志物测定(biomarker assay)。在不同的实施方案中，鉴定活性抗癌症相关疾病的试剂的方法可包括a)提供含有一个或多个标志物或其衍生物的细胞的样品；b)从所述细胞制备提取物；c)将所述提取物与含有标志物结合位点的标记核酸探针混合；和，d)在测试试剂存在或不存在的情况下测定标志物与核酸探针之间的复合物的形成。测定步骤可包括将所述提取物/核酸探针混合物经历电泳迁移率试验(electrophoretic mobility shift assay)。

[0329]　在某些实施方案中，测定步骤包括选自酶联免疫吸附测定(ELISA)、基于荧光的测定和超高通量测定，例如，表面等离子共振术(SPR)或荧光相关光谱(FCS)测定的测定。在此类实施方案中，SPR传感器用于指导生物分子相互作用的实时观察，因为SPR对金属-电介质表面上的微小折射率改变非常敏感。SPR是对大约200nm的SPR传感器/样品介面内的10^5至10^{-6}折射率(RI)单位的改变敏感的表面技术。因此，SPR光谱法用于监控沉积在传感层上的薄有机薄膜的生长。

[0330]　因为组合物、试剂盒和方法依赖于一种或多种标志物的表达水平的差异的检测，因此期望标志物的表达水平显著大于用于估量至少一种正常细胞和受癌症影响的细胞中的表达的方法的最小检测极限。

[0331]　应理解，通过使用一种或多种标志物对另外的患者样品进行常规筛选，将了解某些标志物在不同类型的细胞，包括特定的癌症相关疾病细胞中过表达。

[0332]　此外，通过就标志物的表达评估更大数量的患者样品，并且使从其获得样品的个体患者的结果相互关联，还将确认某些标志物的改变的表达与癌症相关疾病强相关以及其他标志物的改变的表达与其他疾病强相关。从而组合物、试剂盒和方法可用于表征患者的癌症相关疾病的分期、分级、组织学类型和性质中的一种或多种。

[0333]　当组合物、试剂盒和方法用于表征患者的癌症相关疾病的分期、分级、组织学类型和性质中的一种或多种时，期望选择标志物或标志物组以使在至少大约20％，在某些实施方案中，至少大约40％、60％或80％和基本上所有患者(其患有相应分期、分级、组织学类型或性质的癌症相关疾病)中获得阳性结果。可选择本发明的标志物或标志物组以使对于一般群体可获得大于大约10％的阳性预测值(在非限定性的实例中，外加大于80％的测定特异性)。

[0334]　当多个标志物用于组合物、试剂盒和方法时，可在单个反应混合物(即，使用针对各个标记物的试剂，例如不同的荧光探针)或在相应于一个或多个标志物的单独的反应混合物中，将患者样品中各标志物的表达水平与相同类型的非癌症样品中多个标志物中的每一个的正　常表达水平相比较。在一个实施方案中，相对于相应的正常水平，样品中一个以上的标志物的显著增加的表达水平表示患者患有癌症相关疾病。当使用多个标志物时，可使用2、3、4、5、8、10、12、15、20、30或50或更多个单独的标志物；在某些实施方案中，可能期望使用更少的标志物。

[0335]　为了使组合物、试剂盒和方法的灵敏性最大化(即在干扰可归因于患者样品中非组织和/或体液来源的细胞的情况下)，期望本文中所使用的标志物是具有受限制的组织分布(例如通常不在非组织细胞中表达)的标志物。

[0336]　应认识到，组合物、试剂盒和方法对于具有增加的发生癌症相关疾病的风险的患

者和他们的医学顾问将是特别有用的。被认为具有增加的发生癌症相关疾病的风险的患者包括例如具有癌症相关疾病家族史的患者。

[0337] 可以以多种方法估量正常人细胞中标志物的表达水平。在一个实施方案中，该正常表达水平通过下述来估量：估量一部分表现正常的细胞中标志物的表达水平且将该正常表达水平与一部分怀疑为异常的细胞中的表达水平相比较。备选地，特别是当由于常规进行本文中所述的方法而可获得进一步的信息时，可使用标志物的正常表达的群体平均值。在其他实施方案中，标志物的“正常”表达水平可通过估量标志物在从未患有癌症的患者获得的患者样品、在怀疑癌症相关疾病在患者中发作之前从患者获得的患者样品、编档保存的患者样品等中的表达来进行测定。

[0338] 本文中还提供了用于估量癌症相关疾病细胞在样品（例如编档保存的组织样品或从患者获得的样品）中的存在的组合物、试剂盒和方法。这些组合物、试剂盒和方法基本上与上述的相同，除了必要时，使组合物、试剂盒和方法适用于除了患者样品外的样品。例如，当待使用的样品是石蜡包埋的 (parafinized) 编档保存的人组织样品时，可能必需在用于估量样品中标志物表达水平的组合物、试剂盒或方法中调整化合物的比例。

[0339] 产生抗体的方法

[0340] 本文中还提供了制备产生用于估量患者是否患有癌症相关疾病的抗体的分离的杂交瘤的方法。在该方法中，合成或分离（例如通过从其中表达其的细胞纯化或通过体内或体外转录和翻译编码蛋白质或肽的核酸）含有完整标志物蛋白或其区段的蛋白质或肽。使用蛋白质或肽免疫脊椎动物例如哺乳动物例如小鼠、大鼠、兔或绵羊。任选地（和优选地）可用蛋白质或肽免疫脊椎动物至少另外一次，从而使脊椎动物呈现强烈的针对蛋白质或肽的免疫应答。从免疫的脊椎动物分离脾细胞，使用多种方法中的任一种将其与永生化的细胞系融合从而形成杂交瘤。然后使用标准方法筛选以该方式形成的杂交瘤，从而鉴定一个或多个产生特异性结合标志物蛋白或其片段的抗体的杂交瘤。本文还提供了通过该方法制备的杂交瘤和使用这样的杂交瘤制备的抗体。

[0341] 估量功效的方法

[0342] 本文还提供了估量测试化合物抑制癌症相关疾病细胞的功效的方法。如本文中述，标志物的表达水平的差异与细胞的异常状态相关。虽然公认，某些标志物的表达水平的变化可能由细胞的异常状态引起，但同样公认，其他标志物的表达水平的变化诱导、维持和促进此类细胞的异常状态。因此，抑制患者的癌症相关疾病的化合物将使一个或多个标志物的表达水平改变至更接近该标志物的正常表达水平（即，所述标志物在正常细胞中的表达水平）的水平。

[0343] 因此本方法包括将在测试化合物存在的情况下维持的第一细胞样品中的标志物的表达与在测试化合物不存在的情况下维持的第二细胞样品中的标志物的表达相比较。在测试化合物存在的情况下标志物的显著减少的表达表示该测试化合物抑制癌症相关疾病。细胞样品可以例如是获自患者的正常细胞的单个样品的等分、获自患者的正常细胞的混合样品、正常细胞系的细胞、获自患者的癌症相关疾病细胞的单个样品的等分、获自患者的癌症相关疾病细胞的混合样品、癌症相关疾病细胞系的细胞等。

[0344] 在一个实施方案中，样品是获自患者的癌症相关疾病细胞，并且 检测多种据认为对于抑制各种癌症相关疾病是有效的化合物，以鉴定可能最佳地抑制患者的癌症相关疾病

的化合物。

[0345] 同样可将该方法用于估量疗法抑制患者的癌症相关疾病的功效。在该方法中，估量一个或多个标志物在样品对（一个样品经历疗法，另一个不经历疗法）中的表达水平。与估量测试化合物的功效的方法一样，如果疗法诱导显著更低的标志物表达水平，则疗法对于抑制癌症相关疾病是有效的。如上，如果来自选择的患者的样品用于本方法，那么可在体外估量备选疗法以选择对于抑制患者的癌症相关疾病最可能有效的疗法。

[0346] 用于评估有害潜能的方法

[0347] 如本文中所描述的，人细胞的异常状态与标志物的表达水平的变化相关。还提供了用于评估测试化合物的有害潜能的方法。该方法包括在测试化合物存在和不存的情况下维持分开的人细胞等分。比较各等分中标志物的表达。在测试化合物存在的情况下维持的等分中标志物的显著更高的表达水平（相对于在测试化合物不存在的情况下维持的等分）表示测试化合物具有有害的潜能。各种测试化合物的相对有害潜能可通过比较相关标志物的表达水平的增强或抑制的程度，通过比较其表达水平被增强或抑制的的标志物的数目，或通过比较两者来估量。

[0348] 分离的蛋白质和抗体

[0349] 一个方面涉及分离的标志物蛋白和其生物活性部分，以及适合用作免疫原以引发抗标志物蛋白或其片段的抗体的多肽片段。在一个实施方案中，天然标志物蛋白可使用标准蛋白质纯化技术通过适当的纯化方案从细胞或组织来源分离。在另一个实施方案中，含有完整的标志物蛋白或其区段的蛋白质或肽通过重组 DNA 技术产生。除重组表达外，可使用标准肽合成技术化学合成此类蛋白质或肽。

[0350] “分离的”或“纯化的”蛋白质或其生物活性部分基本上不含细胞材料或来自细胞或组织来源（所述蛋白质源自于其）的其他污染性蛋白，或当化学合成时基本上不含化学前体或其他化学药品。术语“基 本上不含细胞材料”包括其中将蛋白质与从其分离或重组产生所述蛋白质的细胞的细胞组分分离的蛋白质制剂。因此，基本上不含细胞材料的蛋白质包括具有低于大约 30％、20％、10％或 5％（按干重计算）的异种蛋白质（在本文中也称为“污染性蛋白”）的蛋白质制剂。

[0351] 当重组产生蛋白质或其生物活性部分时，其也优选基本上不含培养基，即，培养基占据低于大约 20％、10％或 5％的蛋白质制剂的体积。当通过化学合成产生蛋白质时，其优选基本上不含化学前体或其他化学药品，即，其与参与蛋白质合成的化学前体或其他化学药品分离。因此，此类蛋白质制剂具有低于大约 30％、20％、10％、5％（按干重计算）的化学前体或除了目的多肽外的化合物。

[0352] 标志物蛋白的生物活性部分包括含有与标志物蛋白的氨基酸序列充分同一或源自于其的氨基酸序列的多肽，其包含比全长蛋白质更少的氨基酸，并且展示相应的全长蛋白质的至少一种活性。通常，生物活性部分包含具有相应的全长蛋白质的至少一种活性的结构域或基序。标志物蛋白的生物活性部分可以是其长度为例如 10、25、50、100 或更多个氨基酸的多肽。此外，其中标志物蛋白的其他区域被缺失的其他生物活性部分可通过重组技术来制备，并且可就标志物蛋白的天然形式的一种或多种功能活性对其进行评估。在某些实施方案中，有用的蛋白质与此类序列之一基本上同一（例如，至少大约 40％，在某些实施方案中，50％、60％、70％、80％、90％、95％或 99％同一）并且保持相应的天然发生的标

志物蛋白的功能活性但因天然等位基因变异或诱变而在氨基酸序列上不同。

[0353] 此外，标志物蛋白的区段文库可用于产生用于筛选和随后选择变异标志物蛋白或其区段的多肽的多样化(variegated)群体。

[0354] 预测医学

[0355] 本文中还提供了动物模型和标志物在预测医学领域中的用途，其中诊断测定、预后测定、药物基因组学和监控临床试验用于预后(预测)目的，从而预防性治疗个体。因此，本文中还提供了用于测定一个或多个标志物蛋白或核酸的表达水平以确定个体是否处于发生癌症 相关疾病的风险中的诊断测定。此类测定可用于预后或预测目的，从而在癌症相关疾病发作之前预防性治疗个体。

[0356] 在另一个方面，方法可用于相同个体的至少周期性筛查以观察该个体是否已暴露于改变他/她的表达模式的化学药品或毒素。

[0357] 另一方面涉及监控试剂(例如，被施用以抑制癌症相关疾病或治疗或预防任何其他障碍的药物或其他化合物(例如，以了解这样的治疗可能具有的任何系统性作用))在临床试验中对标志物的表达或活性的影响。

[0358] 药物基因组学

[0359] 标志物还可用作药物基因组学标志物。如本文中所用的，“药物基因组学标志物”是其表达水平与患者中特定临床药物应答或易感性相关的目的生物化学标志物。药物基因组学标志物表达的存在或量与预测的患者应答和更特别地患者的肿瘤对用特定药物或药物种类的疗法的应答相关。通过估量患者中一个或多个药物基因组学标志物的表达的存在或量，可选择最适合于患者的或预测具有更大的成功程度的药物疗法。

[0360] 监控临床试验

[0361] 监控试剂(例如，药物化合物)对标志物的表达水平的影响不仅可用于基础药物筛选，而且还可用于临床试验。例如，可在接受癌症相关疾病治疗的受试者的临床试验中监控试剂影响标志物表达的有效性。

[0362] 在一个非限定性实施方案中，本发明提供了用于监控利用试剂(例如，激动剂、拮抗剂、模拟肽、蛋白质、肽、核酸、小分子或其他药物候选物)治疗受试者的有效性的方法，该方法包括步骤(i)在施用试剂之前从受试者获得施用前的样品；(ii)检测一个或多个选择的标志物在施用前的样品中的表达水平；(iii)从受试者获得一个或多个施用后样品；(iv)检测标志物在施用后样品中的表达水平；(v)将施用前样品中标志物的表达水平与施用后样品中标志物的表达水平相比较；以及(vi)相应地改变试剂至受试者的施用。

[0363] 例如，在治疗过程中增加的标志物基因的表达可表明无效剂量，从而需要增加剂量。相反地，减少的标志基因的表达可表明有效治疗，从而不需要改变剂量。

[0364] 电子设备可读介质、系统、阵列和使用其的方法

[0365] 如本文中所使用的，“电子设备可读介质”是指用于存储、保存或包含可用电子设备直接阅读和存取的数据或信息的任何适当介质。此类介质可包括但不限于：磁性存储介质，例如软盘、硬盘存储介质以及磁带；光学存储介质例如光盘；电子存储介质例如RAM、ROM、EPROM、EEPROM等；以及普通硬盘和这些类别的混合体例如磁性/光学存储介质。可对介质进行改造或设定以用于在其上记录本文中所述的标志物。

[0366] 如本文中所用的，术语“电子设备”旨在包括任何适当的计算或处理设备或其他经

改造或设定用于存储数据或信息的装置。适合用于本发明的电子设备的实例包括独立的计算设备；网络，包括局域网（LAN）、广域网络（WAN）因特网、内联网和外联网；电子器具例如个人数字助理（PDA）、手机、寻呼机（pager）等；以及局域和分布式处理系统。

[0367] 如本文中所使用的，“记录”是指在电子设备可读介质上存储或编码信息的过程。本领域技术人员可容易地采用任何用于在介质上记录信息的方法来产生包含本文中所述的标志物的材料。

[0368] 许多软件程序和格式可用于在电子设备可读介质上存储本发明的标志物信息。为了获得或产生在其上记录了标志物的介质，可使用许多数据处理程序构建格式（data processor structuring format）（例如，文本文件或数据库）。通过以可读形式提供标志物，可常规存取用于多种目的的标志物序列信息。例如，本领域技术人员可使用可读形式的核苷酸或氨基酸序列来将靶序列或靶结构基序与存储在数据存储工具中的序列相比较。搜索工具用于鉴定匹配特定靶序列或靶基序的序列的片段或区域。

[0369] 因此，本文中还提供了用于保存进行确定受试者是否具有癌症相 关疾病或对癌症相关疾病的易感性的方法的说明书的介质，其中所述方法包括步骤：确定标志物的存在或不存在并且基于标志物的存在或不存在来确定受试者是否具有癌症相关疾病或对癌症相关疾病的易感性和/或推荐用于癌症相关疾病或癌症相关疾病前状况（pre-cancer-related disease condition）的特定治疗。

[0370] 本文中还提供了电子系统和/或在网络中提供了用于确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对与标志物相关的癌症相关疾病的易感性的方法，其中所述方法包括步骤：确定标志物的存在或不存在，并且基于标志物的存在或不存在来确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对癌症相关疾病的易感性和/或推荐用于癌症相关疾病或癌症相关疾病前状况的特定治疗。方法还可包括接收与受试者相关的表型信息和/或从网络获取与受试者相关的表型信息的步骤。

[0371] 本文中还提供了网络，用于确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对与标志物相关的癌症相关疾病的易感性的方法，所述方法包括步骤：接收与标志物相关的信息，接收与受试者相关的表型信息，从网络获取相应于标志物和/或癌症相关疾病的信息，并且基于表型信息、标志物和获取的信息中的一个或多个，确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对癌症相关疾病的易感性。方法还包括推荐用于癌症相关疾病或癌症相关疾病前状况的特定治疗的步骤。

[0372] 本文中还提供了用于确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对癌症相关疾病的易感性的商业方法，所述方法包括步骤：接收与标志物相关的信息，接收与受试者相关的表型信息，从网络获取相应于标志物和/或癌症相关疾病的信息，并且基于表型信息、标志物和获得的信息中的一个或多个，确定受试者是否患有癌症相关疾病或具有对癌症相关疾病的易感性。方法还包括推荐用于癌症相关疾病或癌症相关疾病前状况的特定治疗的步骤。

[0373] 阵列

[0374] 本文中还提供了可用于测定阵列中一个或多个基因的表达的阵列。在一个实施方案中，阵列可用于测定组织中基因的表达，从而确 定阵列中基因的组织特异性。这样，可就表达同时测定直至大约 7000 或更多个基因。这使得能够产生显示在一个或多个组织中特

异性表达的一组基因的特征谱。

[0375] 除了此类定性测定外，本文中还提供了基因表达的定量。因此，不仅组织特异性而且一组基因在组织中的表达水平也是可确定的。因此，可基于基因本身的组织表达和在该组织中的表达水平来对基因进行分类。这可用于例如确定组织间基因表达的关系。因此，可干扰一个组织，然后可测定对第二组织中的基因表达的影响。在本说明书中，可测定一种细胞类型对另一种细胞类型（响应生物刺激）的影响。

[0376] 此类测定可用于例如在基因表达的水平上了解细胞间相互作用的效果。如果试剂被治疗性施用以治疗一种细胞类型但其对另一种细胞类型具有不期望的作用，则所述方法提供了确定不期望的作用的分子基础的测定，从而提供共施用中和剂(counteracting agent)或另外治疗不期望的作用的机会。类似地，即使在单个细胞类型中，可在分子水平上测定不期望的生物学效应。因此，可确定和中和试剂对非靶基因的表达的作用。

[0377] 在另一个实施方案中，阵列可用于监控阵列中一个或多个基因的表达的时程。如本文中所公开的，这可发生在各种生物学背景（例如癌症相关疾病的发生，癌症相关疾病的进展）和过程（例如与癌症相关疾病相关的细胞转化）中。

[0378] 阵列还可用于确定基因的表达或其他基因的表达在相同细胞或不同细胞中的作用。如果不能调控最终或下游靶，那么这提供了例如用于治疗性干预的备选分子靶的选择。

[0379] 阵列还可用于确定一个或多个基因在正常和异常细胞中的差异表达模式。这提供了可用作诊断或治疗性干预的分子靶的一组基因。

[0380] 替代标志物(Surrogate Marker)

[0381] 标志物可用作一种或多种障碍或疾病状态或导致癌症相关疾病状态的状况的替代标志物。如本文中所使用的，“替代标志物”是与疾病或障碍的不存在或存在，或与疾病或障碍的进展相关的目的生物化 学标志物。此类标志物的存在或量不依赖于疾病。因此，此类标志物可用于指示特定的疗程在减轻疾病状态或障碍中是否有效。当疾病状态或障碍的存在或程度难以通过标准方法来评估，或当在达到潜在危险的临床终点之前期望评估疾病进展时，替代标志物是特别有用的。

[0382] 标志物还可用作药效标志物(pharmacodynamic marker)。如本文中所使用的，“药效标志物”是与药物作用特异性相关的目的生物化学标志物。药效标志物的存在或量与将对其施用药物的疾病状态或障碍无关；因此，标志物的存在或量表示药物在受试者中的存在或活性。例如，药效标志物可表示药物在生物组织中的浓度，因为标志物在该组织中表达或转录，或者不表达或转录与药物的水平相关。这样，药物的分布或吸收可通过药效标志物来监控。类似地，药效标志物的存在或量可与药物的代谢产物的存在或量相关，这样标志物的存在或量表示药物在体内的相对分解速率。

[0383] 药效标志物在增加药物作用的检测的灵敏性中特别有用，特别是当以低剂量施用药物时。由于即使少量的药物也可足以激活多轮的标志物转录或表达，因此扩增的标志物可以以比药物本身更容易检测的量存在。同样，标志物由于其本身的性质而可以更容易地进行检测；例如，通过使用本文中描述的方法，可将抗体用于针对蛋白标志物的基于免疫的检测系统，或可使用标志物特异性放射性标记探针来检测 mRNA 标志物。此外，药效标志物的使用可提供由于药物治疗而产生的超出可直接观察的范围的风险的基于机制的预测。

[0384] 用于检测的方案

[0385] 检测癌症相关疾病的方法包括例如在一段时间内测量各标志物基因在来自受试者的生物样品中的表达水平和将该水平与对照生物样品中标志物基因的水平相比较。

[0386] 当标志物基因是本文中描述的基因之一并且表达水平差异表达（例如，比对照中的表达水平更高或更低）时，受试者被判断为患有癌症相关疾病。当标志物基因的表达水平落在容许的范围内时，受试者不可能患有癌症相关疾病。

[0387] 可通过测量对照中标志物基因的表达水平来预先测定对照的标准值，以比较表达水平。例如，可基于上述标志物基因在对照中的表达水平来测定标准值。例如，在某些实施方案中，容许的范围基于标准值采用 ±2S.D.。在测定标准值后，可通过只测量来自受试者的生物样品中的表达水平并将该值与测定的对照的标准值相比较来进行检测方法。

[0388] 标志物基因的表达水平包括标志物基因至 mRNA 的转录和至蛋白质的翻译。因此，基于相应于标志物基因的 mRNA 的表达强度或由标志物基因编码的蛋白质的表达水平的比较，进行检测癌症相关疾病的一个方法。

[0389] 探针

[0390] 可根据各种基因分析方法在癌症相关疾病的检测中测量标志物基因的表达水平。具体地，可使用例如利用与此类基因杂交的核酸作为探针的杂交技术，或利用与标志物基因杂交的 DNA 作为引物的基因扩增技术。

[0391] 可基于标志物基因的核苷酸序列设计用于检测的探针或引物。本文中描述了各标志物基因的核苷酸序列的标识号。

[0392] 此外，应理解，高等动物的基因通常伴有高频率的多态性。也存在许多在剪接过程中产生含有相互不同的氨基酸序列的同种型的分子。与癌症相关疾病相关的具有与标志物基因的活性相似的活性的任何基因包括在标志物基因中，即使其由于多态性或为同种型而具有核苷酸序列差异。

[0393] 也应理解，标志物基因可包括除了人外的其他物种的同源物。因此，除非明确指出，否则表述"标志物基因"是指对于物种独特的标志物基因的同源物或已被导入个体的外源标志物基因。

[0394] 同样，应理解，"标志物基因的同源物"是指来源于除了人以外的物种的基因，其在严格条件下可作为探针与人标志物基因杂交。这样的严格条件对于本领域技术人员（其可通过实验或凭经验选择适当的条件来产生相同严格性）来说是已知的。

[0395] 含有标志物基因的核苷酸序列或与标志物基因的核苷酸序列的互补链互补并且具有至少 15 个核苷酸的核苷酸序列的多核苷酸可用作引物或探针。因此，"互补链"是指由 A:T（对于 RNA 为 U）和 G:C 碱基对组成的双链 DNA 中相对于另一条链的一条链。

[0396] 此外，"互补"不仅意指与至少 15 个连续核苷酸的区域完全互补的序列，而且还指具有在某些情况下至少 40％，在某些情况下 50％，在某些情况下 60％，在某些情况下 70％，至少 80％、90％和 95％或更高的核苷酸序列同源性的序列。核苷酸序列之间的同源性的程度可利用算法 BLAST 等来测定。

[0397] 此类多核苷酸可用作检测标志物基因的探针，或用作扩增标志物基因的引物。当用作引物时，多核苷酸通常包含 15bp 至 100bp，在某些实施方案中 15bp 至 35bp 的核苷酸。当用作探针时，DNA 包含标志物基因的整个核苷酸序列（或其互补链），或具有至少 15bp 核苷酸的其部分序列。当用作引物时，3′ 区域必须与标志物基因互补，而 5′ 区域可连接至限

制性内切酶识别序列或标签(tag)。

[0398] “多核苷酸”可以是 DNA 或 RNA。此类多核苷酸可以是合成的或天然发生的。同样,通常也标记用作杂交探针的 DNA。本领域技术人员易于理解此类标记方法。在本文中,术语“寡核苷酸”意指具有相对低的聚合程度的多核苷酸。寡核苷酸也包括在多核苷酸内。

[0399] 用于癌症相关疾病的检测

[0400] 可使用例如 Northern 杂交、斑点印迹杂交或 DNA 微阵列技术进行利用杂交技术的癌症相关疾病的检测。此外,可使用基因扩增技术例如 RT-PCR 法。通过在 RT-PCR 的基因扩增步骤中使用 PCR 扩增监控法,可更加定量地分析标志物基因的表达。

[0401] 在 PCR 基因扩增监控法中,将检测靶(DNA 或 RNA 的反转录物)与用荧光染料和吸收荧光的猝灭剂标记的探针杂交。当 PCR 进行并且 Taq 聚合酶以其 5′ -3′ 外切核酸酶活性降解探针时,荧光染料与猝灭剂彼此分离,从而检测到荧光。实时检测荧光。通过同时测量其中靶的拷贝数是已知的标准样品,可利用循环数(其中 PCR 扩增是线性的)测定受试者样品中靶的拷贝数。同样,本领域技术人员公认 PCR 扩增监控法可使用任何适当的方法来进行。

[0402] 还可通过检测标志物基因编码的蛋白质来进行检测癌症相关疾病的方法。在下文中,标志物基因编码的蛋白质被描述为“标志物蛋白”。对于此类检测方法,可通过使用结合各标志物蛋白的抗体来应用例如,Western 印迹法、免疫沉淀法和 ELISA 法。

[0403] 用于检测的结合标志物蛋白的抗体可通过任何适当的技术来产生。同样,为了检测标志物蛋白,可适当地标记这样的抗体。备选地,可不标记抗体,而是标记特异性结合抗体的物质例如蛋白 A 或蛋白 G 以间接检测标志物蛋白。更特别地,此类检测方法可包括 ELISA 法。

[0404] 可以例如通过将标志物基因或其部分插入表达载体,将构建体导入适当的宿主细胞来产生转化株,培养所述转化株以表达重组蛋白,然后从培养物或培养上清液纯化表达的重组蛋白来获得用作抗原的蛋白质或其部分肽。备选地,可化学合成由基因编码的氨基酸序列或含有由全长 cDNA 编码的氨基酸序列的一部分的寡肽,以用作免疫原。

[0405] 此外,可通过使用指数(不仅生物样品中标志物基因的表达水平而且标志物蛋白的活性)来进行癌症相关疾病的检测。标志物蛋白的活性意指蛋白本身固有的生物活性。可使用各种方法测量每一种蛋白的活性。

[0406] 即使在常规检测中患者未被诊断为患有癌症相关疾病(尽管症状暗示此类疾病),这样的患者是否患有癌症相关疾病也可通过按照本文中所述的方法进行检测来容易地确定。

[0407] 更特别地,在某些实施方案中,当标志物基因是本文描述的基因之一时,其症状至少暗示对癌症相关疾病的易感性的患者中标志物基因的表达水平的增加或减少表明症状主要由癌症相关疾病引起。

[0408] 此外,检测可用于确定癌症相关疾病是否在患者中得到改善。换句话说,本文中描述的方法可用于判断癌症相关疾病治疗的治疗效果。此外,当标志物基因是本文描述的基因之一时,已被诊断为患有癌症相关疾病的患者中标志物基因的表达水平的增加或减少意味着疾病已 向前发展。

[0409] 还可基于表达水平的差异测定癌症相关疾病的严重性和 / 或易感性。例如,当标

志物基因是本文描述的基因之一时，标志物基因的表达水平的增加程度与癌症相关疾病的存在和 / 或严重性相关。

[0410] 标志物的表达的控制

[0411] 此外，标志物基因本身的表达可通过向基因的转录调控区导入突变来控制。本领域技术人员理解此类氨基酸置换。同样，被突变的氨基酸的数目不受特别限制，只要活性得到保持即可。通常，其在 50 个氨基酸以内，在某些非限定性实施方案中，在 30 个氨基酸以内，在 10 个氨基酸以内，或在 3 个氨基酸以内。突变的位点可以是任何位点，只要活性得到保持即可。

[0412] 筛选方法

[0413] 在另一个方面，本文中提供了治疗癌症相关疾病的治疗剂的候选化合物的筛选方法。一个或多个标志物基因选自本文中描述的基因。可通过选择能够增加或减少标志物基因的表达水平的化合物来获得癌症相关疾病的治疗剂。

[0414] 应理解，表述“增加基因的表达水平的化合物”是指促进基因转录、基因翻译或蛋白质活性的表达的步骤中的任一步骤的化合物。另一方面，表述“减少基因的表达水平的化合物”，如本文中所用的，是指抑制这些步骤中的任一步骤的化合物。

[0415] 在特定的方面，可在体内或体外进行筛选癌症相关疾病的治疗剂的方法。该筛选方法可以例如通过下列步骤来进行 ：(1) 对动物受试者施用候选化合物 ；(2) 测量动物受试者的生物样品中标志物基因的表达水平 ；或 (3) 选择与对照 (其未与候选化合物接触) 中标志物基因的表达水平相比较增加或减少标志物基因的表达水平的化合物。

[0416] 在另一个方面，本文中提供了这样的方法，其通过将动物受试者与候选化合物接触，然后监控化合物对来源于动物受试者的生物样品中标志物基因的表达水平的作用来评估药剂的候选化合物对标志物基因的表达水平的功效。来源于动物受试者的生物样品中标志物基因的 表达水平的变化可使用与上述检测方法中所用的相同的技术来监控。此外，基于评估，可通过筛选来选择药剂的候选化合物。

[0417] 试剂盒

[0418] 在另一个方面，提供了各种诊断和检测试剂盒。在一个实施方案中，试剂盒可用于估量患者是否患有癌症相关疾病。试剂盒包含用于估量标志物的表达的试剂。在另一个实施方案中，试剂盒可用于估量化学或生物试剂用于抑制患者的癌症相关疾病的适合性。此类试剂盒包含用于估量标志物的表达的试剂，并且可包含一种或多种此类试剂。

[0419] 在另外的实施方案中，试剂盒可用于估量癌症相关疾病细胞的存在或治疗癌症相关疾病。此类试剂盒包含特异性结合标志物蛋白或所述蛋白的片段的抗体、抗体衍生物或抗体片段。此类试剂盒还可包含多种抗体、抗体衍生物或抗体片段，其中多种此类抗体试剂特异性结合标志物蛋白或所述蛋白的片段。

[0420] 在另外的实施方案中，试剂盒可用于估量癌症相关疾病细胞的存在，其中试剂盒包含特异性结合标志物核酸或所述核酸的片段的核酸探针。试剂盒还可包含多种探针，其中每一种探针特异性结合标志物核酸或所述核酸的片段。

[0421] 本文中所述的组合物、试剂盒和方法尤其可具有下列用途 ：1) 估量患者是否患有癌症相关疾病 ；2) 估量人患者中癌症相关疾病的分期 ；3) 估量患者中癌症相关疾病的分级 ；4) 估量患者中癌症相关疾病的性质 ；5) 估量患者中发生癌症相关疾病的可能性 ；6) 估

量患者中与癌症相关疾病相关的细胞的组织学类型 ;7) 制备用于治疗癌症相关疾病和 / 或评估患者是否患有癌症相关疾病的抗体、抗体片段或抗体衍生物 ;8) 估量癌症相关疾病细胞的存在 ;9) 估量一种或多种测试化合物抑制患者的癌症相关疾病的功效 ;10) 估量疗法抑制患者的癌症相关疾病的功效 ;11) 监控患者的癌症相关疾病的进展 ;12) 选择抑制患者的癌症相关疾病的组合物或疗法 ;13) 治疗患有癌症相关疾病的患者 ;14) 抑制患者的癌症相关疾病 ;15) 评估测试化合物的有害潜能 ;和 16) 在处于发生癌症相关疾病的风险中的患者中预防癌症相关疾病的发生。

[0422] 试剂盒可用于评估癌症相关疾病细胞(例如在样品例如患者样品中)的存在。试剂盒包含多种试剂,每一种所述试剂能够特异性结合标志物核酸或蛋白。适合于结合标志物蛋白的试剂包括抗体、抗体衍生物、抗体片段等。适合于结合标志物核酸(例如基因组DNA、MRNA、剪接的 MRNA、cDNA 等)的试剂包括互补核酸。例如,核酸试剂可包括固定至基质的寡核苷酸(标记或未标记的)、未与基质结合的标记的寡核苷酸、PCR 引物对、分子信标探针等。

[0423] 试剂盒可任选地包含用于进行本文中所述的方法的另外的成分。例如,试剂盒可包含适合于使互补核酸退火或适合于使抗体与其特异性结合的蛋白质结合的液体(例如SSC 缓冲液)、一个或多个样品隔室、描述方法的进行的说明书、正常细胞样品、癌症相关疾病细胞样品等。

[0424] 动物模型

[0425] 可产生用于评估至少一种癌症相关疾病的非人动物模型。该方法包括将动物暴露于重复剂量的至少一种据认为引起目的癌症的化学药品。在某些方面,该方法还包括收集一种或多种选择的动物样品 ;和将收集的样品与一种或多种潜在的癌症起始或发生的指示物 (indicia) 相比较。

[0426] 产生动物模型的方法包括 :在无特定化学药品的环境中维持动物并且用至少一种据认为引起癌症的化学药品敏化动物。在某些实施方案中,通过多次连续暴露敏化动物的至少一部分。

[0427] 筛选有效地抗至少一种癌症相关疾病的试剂的方法通常包括 :对受试动物施用至少一种试剂,确定试剂是否减轻或加重癌症相关疾病的一个或多个症状 ;使一个或多个症状的减轻与试剂抗癌症相关疾病的有效性相互关联 ;或使一个或多个症状的减轻的不存在与试剂的无效性相互关联。动物模型用于评估一个或多个代谢途径,所述代谢途径促成了至少一种癌症相关疾病的起始、进展、严重性、病状、攻击性、分级、活性、失能 (disability)、死亡率、发病率、疾病亚分类或其他潜在的致病或病理特征中的至少一种。可利用 :层次聚类 (hierarchical clustering)、特征网络构建 (signature networkconstruction)、质谱蛋白组学分析、表面等离子共振术、线性统计建模、偏最小二乘法判别分析 (partial least squares discriminantanalysis) 和多次线性回归分析中的一种或多种来进行分析。

[0428] 可通过检查一个或多个标志物或其功能等同物的表达水平来就至少一种癌症相关疾病评估动物模型。

[0429] 动物模型可用于筛选可用于治疗或预防癌症相关疾病的治疗剂。因此,方法可用于鉴定用于治疗或预防癌症相关疾病的治疗剂。方法包括对由本文中所述方法产生的动物

模型施用候选试剂,评估与未施用候选试剂的对照动物模型相比动物模型中至少一种癌症相关疾病应答。如果至少一种癌症相关疾病应答在症状上减轻或在发生上延迟,则候选试剂是用于治疗或预防癌症相关疾病的试剂。

[0430] 癌症相关疾病的动物模型可包括动物,其中一个或多个标志物基因或功能上与标志物基因等同的基因的表达水平在所述动物模型中已被提高。如本文中所用的,“功能上等同的基因”通常是编码具有与由标志物基因编码的蛋白质的已知活性相似的活性的蛋白质的基因。功能上等同的基因的代表性实例包括受试动物的标志物基因对应物,其是动物本身固有的。

[0431] 癌症相关疾病动物模型可用于检测由于癌症相关疾病而引起的生理学变化。在某些实施方案中,动物模型可用于揭示标志物基因的另外的功能和评估其靶为标志物基因的药物。

[0432] 在一个实施方案中,癌症相关疾病动物模型可通过控制对应物基因的表达水平或施用对应物基因来产生。方法可包括通过控制选自本文中所述的基因的基因的表达水平来产生癌症相关疾病动物模型。在另一个实施方案中,方法可包括通过施用由本文中所描述的基因编码的蛋白质或施用抗所述蛋白的抗体来产生癌症相关疾病动物模型。还应理解,在某些其他实施方案中,可过表达标志物,以便可使用适当的方法测量标志物。

[0433] 在另一个实施方案中,癌症相关疾病动物模型可通过导入选自此类基因的基因,或通过施用由这样的基因编码的蛋白质来产生。

[0434] 在另一个实施方案中,癌症相关疾病可通过抑制选自此类基因的基因的表达或由这样的基因编码的蛋白质的活性来诱导。反义核酸、核酶或 RNAi 可用于抑制表达。蛋白质的活性可通过施用抑制所述活性的物质例如抗体来有效地控制。

[0435] 动物模型可用于阐明癌症相关疾病背后的机制,还可用于检测通过筛选获得的化合物的安全性。例如,当动物模型产生癌症相关疾病的症状时,或当牵涉某种癌症相关疾病的测量值在动物中改变时,可构建筛选系统以探测具有减轻疾病的活性的化合物。

[0436] 如本文中所使用的,表述“表达水平的增加”是指下列情况的任一种 :在人工表达作为外源基因导入的标志物基因的情况下 ;在受试动物本身固有的标志物基因的转录和其至蛋白质的翻译得到增强的情况下 ;或在作为翻译产物的蛋白质的水解被抑制的情况下。如本文中所用的,表述“表达水平的减少”是指其中受试动物的标志物基因的转录和其至蛋白质的翻译被抑制的状态,或其中作为翻译产物的蛋白质的水解被增强的状态。基因的表达水平可以例如通过 DNA 芯片上信号强度的差异来测定。此外,翻译产物(蛋白质)的活性可通过与正常状态中的活性相比较来测定。

[0437] 也在预期的范围内的是 :动物模型可包括转基因动物,包括例如其中已人工导入并且表达标志物基因的动物 ;标志物基因敲除动物 ;和其中已用另一个基因置换标志物基因的基因敲入动物。已向其中导入了标志物基因的反义核酸、核酶、具有 RNAi 作用的多核苷酸或用作诱饵核酸的 DNA 等的转基因动物可用作转基因动物。此类转基因动物还包括例如这样的动物,在所述动物中标志物蛋白的活性已通过将突变导入基因的编码区而被增强或被抑制,或氨基酸序列已被修饰而变得抗水解或对水解敏感。氨基酸序列中的突变包括置换、缺失、插入和添加。

[0438] 治疗性应用

[0439]　本发明可广泛用于多种情况，其中期望能够以快速、有效和受控的方式调节基因表达的水平（例如通过“打开”和“关闭”基因表达） 而不引起多效性或细胞毒性。本发明可特别用于人中的基因治疗，用于治疗遗传或获得性疾病。基因治疗的一般方法包括将一个或多个核酸分子导入细胞以使一个或多个由导入的遗传物质编码的基因产物在细胞中产生，从而恢复或增强功能活性。关于基因治疗方法的综述，参见 Anderson，等 (1992)；Miller 等 (1992)；Friedmann 等 (1989)；and Cournoyer 等 (1990)。然而，目前的基因治疗载体通常利用对内源转录因子作出应答的组成型调控元件。此类载体系统没有提供在受试者中调控基因表达的水平的能力。相比之下，本发明的调控系统提供了该能力。

[0440]　为了将本发明的系统用于基因治疗目的，将至少一种 DNA 分子导入需要基因治疗的受试者（例如，患有遗传或获得性疾病的人受试者）的细胞以修饰细胞。对细胞进行修饰以使其包含：1) 以适合于在宿主细胞中表达诱导型调节子的形式存在的编码本发明的诱导型调节子的核酸；和 2) 与组织特异性启动子例如 s-ship1 启动子有效连接的 siRNA（例如，用于治疗目的）。可使用编码本发明的调控系统的组件的单个 DNA 分子，或备选地，可使用编码各组件的分开的 DNA 分子。可对受试者的细胞进行离体修饰，然后将其导入受试者或可通过用于将核酸导入细胞的常规技术直接在体内修饰细胞。因此，本发明的调控系统提供了优于组成型调控系统的有利方面，其允许根据治疗状况的需要而调控基因表达的水平。

[0441]　在受试者的细胞中待抑制或敲除以治疗遗传或获得性疾病的特别吸引人的基因包括编码有害基因产物例如异常蛋白质的基因。非限定性疾病的实例包括贫血症、血液相关癌症、帕金森病和糖尿病。

[0442]　本发明可用于开发用于治疗目的的自体或同种异体细胞系。例如，在细胞和 / 或器官移植中特别吸引人的基因治疗应用可利用本发明。在示例性实施方案中，移植抗原的下调（例如，通过 siRNA 下调 β2- 微球蛋白的表达）允许同种异体细胞的移植同时使患者的免疫系统产生排异反应的风险降至最低。本发明将允许在不利作用（例如移植的细胞的不可控制的复制）的情况下关闭 RNAi。

[0443]　可使其经历本发明的细胞类型包括造血干细胞、成肌细胞、肝细胞、淋巴细胞、气道上皮细胞、皮肤上皮细胞、胰岛细胞、多巴胺能神经元、角质细胞等。关于用于基因治疗的细胞类型、基因和方法的进一步描述，参见例如，Armentano 等 (1990)；Wolff 等 (1990)；Chowdhury 等 (1991)；Ferry 等 (1991)；Quantin 等 (1992)；Dai 等 (1992)；van Beusechem 等 (1992)；Rosenfeld 等 (1992)；Kay 等 (1992)；Cristiano 等 (1993)；Hwu 等 (1993)；以及 Herz 和 Gerard(1993)。

[0444]　在本发明的特定实施方案中，存在治疗顺从于使用 s-ship 启动子的治疗的任何疾病状况的方法。在特定的实施方案中，方法包括制备具有编码与启动子有效连接的治疗性或诊断性（标志物）基因的区域的多核苷酸构建体，其中由构建体编码的基因用于治疗所述疾病状况。

[0445]　A. 药物制剂、递送和治疗方案

[0446]　在本发明的实施方案中，设想了治疗方法。药物组合物的有效量通常定义为足以可检测地和重复地改善、减轻、最小化或限制疾病或其症状的程度的量。可使用更严格的定义，包括疾病的消除、根除或治愈。

[0447] 施用途径当然可随损伤的位置和性质而变化，并且包括，例如，皮内、经皮、胃肠外、静脉内、肌内、鼻内、皮下、透皮、气管内、腹膜内、瘤内、灌注、灌洗、直接注射和口服施用和制剂。

[0448] 可在与表面活性剂例如羟丙纤维素适当地混合的水中制备以游离碱或药理学上可接受的盐形式存在的活性化合物的溶液。还可在甘油、液体聚乙二醇和其混合物中和油中制备分散体。在普通贮存和使用条件下，此类制剂含有防腐剂以防止微生物生长。适合于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及用于无菌注射液或分散体的临时制备的无菌粉剂（美国专利 5,466,468，明确地以其全文通过引用合并入本文）。在所有情况下，所述形式必须是无菌的且必须具有达到容易注射的程度的流动性。其在制造和贮存的条件下必须是稳定的并且必须进行保护以防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含 有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等），其适当的混合物和／或植物油的溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过使用包衣例如卵磷脂，通过维持所需的颗粒大小（在分散体的情况下）和通过使用表面活性剂来维持。预防微生物的作用可利用各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来实现。在许多情况下，优选包含等渗剂例如糖或氯化钠。可注射组合物的延长的吸收可通过在组合物中使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0449] 对于水溶液中的胃肠外施用，例如，应当适当缓冲溶液（必要时）并且首先用充足的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。此类特定的水溶液特别适合用于静脉内、肌内、皮下、瘤内和腹膜内施用。就此而论，根据本公开内容，可使用的无菌水性介质对于本领域技术人员来说是已知的。例如，可将一个剂量溶解在 1ml 等渗 NaCl 溶液中，然后加入至 1000ml 皮下输液液体 (hypodermoclysis fluid) 或在打算输注的位点进行注射，（参见，例如，″ Remington′ s PharmaceuticalSciences″ 第 15 版，第 1035-1038 页和 1570-1580 页）。取决于待治疗的受试者的状况，剂量必需发生一些变化。负责施用的人将，在任何情况下，确定用于个体受试者的适当剂量。此外，对于人施用，制剂应当满足 FDA Office of Biologics standards 要求的无菌、致热原性、一般安全性和纯度的标准。

[0450] 通过将活性化合物以所需的量与各种上面列举的其他成分（需要时）一起掺入适当的溶剂中，然后进行过滤灭菌来制备无菌注射液。通常，通过将不同的已灭菌的活性成分掺入无菌媒介物（其含有基本分散介质和所需的来自上面例举的那些的其他成分）来制备分散体。在用于制备无菌注射液的无菌粉剂的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术（所述技术从其之前无菌过滤的溶液产生活性成分加任何额外的期望的成分的粉剂）。

[0451] 可以以中性或盐形式制备本文中公开的组合物。药学上可接受的盐包括酸加成盐（与蛋白质的游离氨基形成的），其由无机酸例如盐 酸或磷酸，或这样的有机酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。与游离羧基形成的盐还可来源于无机碱例如，氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁，和这样的有机碱如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等。在配制后，以与剂量配方 (dosage formulation) 相容的方式和以这样的量如治疗有效量施用溶液。制剂可以以多种剂型例如注射液、药物释放胶囊等容易地施用。

[0452] 如本文中所用的，“载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、媒介物、包衣、稀释剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂、缓冲剂、载体溶液、悬浮液、胶体等。此类介质和

试剂用于药物活性成分的用途在本领域内是熟知的。除非任何常规介质或试剂与所述活性成分不相容，否则预期其在治疗性组合物中的用途。还可将补充活性成份掺入组合物中。

[0453] 短语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指当施用给人时不产生变应性反应或类似的不利反应的分子实体和组合物。含有蛋白质作为活性成分的水性组合物的制备在本领域内是熟知的。通常，此类组合物可制备为可注射的液体溶液或悬浮液；还可制备适合用于在注射前配制于液体形式的溶液或悬浮液中的固体剂型。

[0454] B. 联合治疗

[0455] 可在常规疗法的背景中使用本发明的化合物和方法。为了增加使用本发明的组合物的治疗的功效，可能期望将此类组合物与有效治疗此类疾病和状况的其他试剂组合。例如，可用本发明的治疗性化合物和其他抗癌疗法例如抗癌剂或手术进行癌症的治疗。同样，血管疾病或状况的治疗可包括本发明和常规血管药物或疗法。

[0456] 可应用不同的组合；例如，本发明的宿主细胞是“A”并且第二抗癌剂 / 疗法是“B”：TABLE-US-00005 A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/BB/A/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/AB/A/A B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A。

[0457] 考虑到治疗的毒性（如果有的话），本发明的治疗性表达构建体至患者的施用将遵从用于施用该特定的第二疗法的一般方案。预期必 要时重复治疗周期。还设想可将各种标准疗法以及手术介入（surgicalintervention）与所述疗法组合使用。

[0458] 本文中所引用的所有专利、专利申请和参考文献以其全文通过引用合并入本文。虽然对于制备和使用其的本领域技术人员来说已十分详尽地描述和例示了本发明，但各种改变、修饰和改进是显然的，且不背离本发明的精神和范围。本领域技术人员易于理解，本发明可进行适当地改变以适合实现目的和获得提及的目标和有利方面以及其中固有的那些。

[0459] 本文中所描述的方法和试剂代表优选实施方案，是示例性的，并且不意欲限制本发明的范围。其中的改进和其他用途对于本领域技术人员来说显然的。这些改进包括在本发明的精神内并且由权利要求的范围界定。对于本领域技术人员来说，同样极显然的是可对本文中公开的发明进行各种替代和改进而不背离本发明的范围和精神。

[0460] 应理解，虽然本发明已通过优选实施方案和任选特征明确地公开，但本领域技术人员可采用本文中公开的概念的改进和变化，并且此类改进和变化被认为在由所附权利要求界定的本发明的范围内。

[0461] 虽然通过参考各种和优选实施方案描述了本发明，但本领域技术人员应当理解，可进行各种变化并且可用等同物替代其元素而不背离本发明的基本范围。此外，可进行许多改进以使特定的情况或材料适合于本发明的教导而不背离本发明的基本范围。

[0462] 因此，本发明不意欲限定于本文中公开的预期用于进行本发明的特定实施方案，而是意欲包括落在权利要求的范围内的所有实施方案。

[0463] 根据本公开内容，可制备和执行本文中公开和要求保护的所有组合物和 / 或方法和 / 或设备。虽然已根据优选实施方案描述了本发明的组合物和方法，但对于本领域技术人员很明显的是，可对本文中描述的组合物和 / 或方法和 / 或设备以及方法的步骤或步骤的顺序进行变动而不背离本发明的概念、精神和范围。更特别地，很明显的是，可用在化学

和生理学上都相关的某些试剂替代本文中描述的试剂同时获得相同或相似的结果。对于本领域内技术人员来说很显然的所有此类类 似的替代和修改视为在由所附权利要求界定的本发明的精神、范围和概念之内。

[0464] 在整个本公开内容中，通过标识引用来引用各种公开物、专利和公开的专利说明书。这些公开物、专利和公开的专利说明书的公开内容通过引用合并入本文以更全面地描述本发明涉及的现有技术。

[0465] 除非另外定义，否则本文中所用的所有技术和科学术语具有与本领域（例如，细胞培养、分子遗传学、核酸化学、杂交技术和生物化学领域）技术人员通常所理解的意义相同的意义。标准技术用于在本领域技术人员的能力范围之内的分子、遗传学和生物化学方法。此类技术在文献中得到详尽的解释。参见，例如，Molecular Cloning ALaboratory Manual，第2版，由Sambrook，Fritsch和Maniatis编著(Cold Spring Harbor Laboratory Press:1989)；DNA Cloning， 第 I 和 II 卷 (Glover ed.，1985)；Oligonucleotide Synthesis(Gait ed.，1984)；Mullis 等， 美 国 专 利：4,683,195；Nucleic Acid Hybridization(Hames & Higgins eds.，1984)；Transcription And Translation(Hames & Higgins eds.，1984)；Culture Of Animal Cells(R.I.Freshney，Alan R.Liss，Inc.，1987)；Immobilized Cells AndEnzymes(IRL Press，1986)；Perbal，A Practical Guide ToMolecular Cloning(1984)；the treatise，Methods In Enzymology(Academic Press，Inc.，N.Y.)；Gene Transfer Vectors ForMammalian Cells(Miller 和 Calos eds.，1987，Cold Spring HarborLaboratory)；Methods In Enzymology，第154和155卷(Wu等eds.)，Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Mayer 和 Walker，eds.，Academic Press，London，1987)；Handbook OfExperimental Immunology，第I-IV卷(Weir 和 Blackwell，eds.，1986)；The Laboratory Rat，主编：Mark A.Suckow；作者：Sharp 和 LaRegina.CRC Press，Boston，1988，所述文献通过引用合并入本文）和化学方法。

[0466] 参考文献

[0467] 本文中用于举例说明本发明或提供关于本发明的实施的另外的详细内容的公开案和其他材料通过引用合并入本文，并且为方便起见提供于下列参考书目中。

[0468] 本文中引用的任何文献的引用不意欲作为任何前述内容是相关现有技术的承认。关于日期的所有声明和关于这些文献的内容的所有陈述基于申请人可获得的信息，并且不构成关于这些文献的日期或内容的正确性的任何承认。

[0469] 1.Ambros，V.(2003).MicroRNA pathways in flies and worms：growth，death，fat，stress，and timing.Cell 113，673-676.

[0470] 2.Ambros，V.(2004).The functions of animal microRNAs.Nature 431，350-355.

[0471] 3.Balmain，A.，Gray，J.W.，and Ponder，B.A.(2003).The genetics and genomics ofcancer.Nat Genet 33 Suppl，238-244.

[0472] 4.Bejerano，G.，Haussler，D.，and Blanchette，M.(2004a).Into the heart of darkness：large-scale clustering of human non-coding DNA.Bioinformatics 20，140-148.

[0473] 5.Bejerano，G.，Pheasant，M.，Makunin，I.，Stephen，S.，Kent，W.J.，Mattick， J.S.,andHaussler,D.

[0474] 6.(2004b).Ultraconserved elements in the human genome.Science 304,1321-1325.Benjamini Y and Hochberg Y.Controlling the False Discovery Rate:a Practical andPowerful

[0475] 7.Approach to Multiple Testing.Journal of the Royal Statistical Society.B,57,289-300.Berezikov,E.and Plasterk,R.H.Camels and zebrafish,viruses and cancer:amicroRNA update

[0476] 8.(2005a).Hum Mol Genet.14,R183-90.

[0477] 9.Berezikov,E.,Guryev,V.,van de Belt,J.,Wienholds,E.,Plasterk,R.H.,andCuppen,E.(2005b).Phylogenetic shadowing and computational identification of humanmicroRNA genes.Cell 120,21-24.

[0478] 10.Bejerano,G.,Lowe,C.B.,Ahituv,N.,King,B.,Siepel,A.,Salama,S.R.,Rubin,E.M.,Kent,W.J.,and Haussler,D.(2006).A distal enhancer and an ultraconserved exon arederived from a novel retroposon.Nature 441,87-90.

[0479] 11.Bishop,J.M.(1991).Molecular themes in oncogenesis.Cell 64,235-248.

[0480] 12.Calin,G.A.,Dumitru,C.D.,Shimizu,M.,Bichi,R.,Zupo,S.,Noch,E.,Aldler,H.,Rattan,S.,Keating,M.,Rai,K.,et al.(2002).Frequent deletions and down-regulation ofmicroRNA genes riR15 and miR16 at 13g14 in chronic lymphocytic leukemia.Proc NatlAcad Sc U S A 99,15524-15529.

[0481] 13.Calin,G.A.,Liu,C.G.,Sevignani,C.,Ferracin,M.,Felli,N.,Dumitru,C.D.,Shimizu,M.,Cimmino,A.,Zupo,S.,Dono,M.,et al.(2004a).MicroRNA profiling revealsdistinct signatures in B cell chronic lymphocytic leukemias.Proc Natl Acad Sci U S A 101,11755-11760.

[0482] 14.Calin,G.A.,Sevignani,C.,Dumitru,C.D.,Hyslop,T.,Noch,E.,Yendamuri,S.,Shimizu,M.,Rattan,S.,Bullrich,F.,Negrini;M.,and Croce,C.M.(2004b).HumanmicroRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved incancers.Proc Natl Acad Sci U S A 101,2999-3004.

[0483] 15.Calin,G.A.,Ferracin,M.,Cimmino,A.,Di Leva,G.,Shimizu,M.,Wojcik,S.,Iorio,M.V.,Visone,R.,Sever,N.I.,Fabbri,M.,et al.(2005a).A Unique MicroRNA SignatureAssociated with Prognostic Factors and Disease Progression in B cell Chronic LymphocyticLeukemia.N Engl J Med 352,1667-1676.

[0484] 16.Calin,G.A.,and Croce,C.M.(2006a).MicroRNA signatures in human cancers.Nature Reviews Cancer 6,857-866.

[0485] 17.Calin,G.A.,and Croce,C.M.(2006b).MicroRNA-cancer connection:the beginningof a new tale.Cancer Res 66,7390-7394.

[0486] 18.Chen,C.,Ridzon,D.A.,Broomer,A.J.,Zhou,Z.,Lee,D.H.,Nguyen,J.T.,Barbisin,M.,Xu,N.L.,Mahuvakar,V.R.,Andersen,M.R.,et al.(2005).Real-timequantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR.Nucleic Acids Res 33,e179.

[0487] 19. Chiorazzi, N., Rai, K. R., and Ferrarini, M. (2005). Chronic lymphocytic leukemia. NEngl J Med 352,804-815.

[0488] 20. Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M., Iorio, M. V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S. E., Aqeilan, R., Zupo, S., Dono, M., et al. (2005). miR-15 and miR-16 induceapoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sc U S A 102,13944-13949.

[0489] 21. Croce, C. M., and Calin, G. A. (2005). miRNAs, Cancer, and Stem Cell Division. Cell122,6-7. de la Chapelle, A. (2004). Genetic predisposition to colorectal cancer. NatureReviews Cancer 4,769-780.

[0490] 22. Dermitzakis, E. T., Reymond, A., and Antonarakis, S. E. (2005). Conserved non-genic sequences-an unexpected feature of mammalian genomes. Nat Rev Genet 6, 151-157.

[0491] 23. Duret, L., Dorkeld, F., and Gautier, C. (1993). Strong conservation of non-codingsequences during vertebrates evolution: potential involvement in post-transcriptionalregulation of gene expression. Nucleic Acids Res 21, 2315-2322.

[0492] 24. Eis, P. S., Tam, W., Sun, L., Chadburn, A., Li, Z., Gomez, M. F., Lund, E., andDahlberg, J. E. (2005). Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B celllymphomas. Proc Natl Acad Sci U S A 102,3627-3632.

[0493] 25. Esquela-Kerscher, A., and Slack, F. J. (2006). Oncomirs-microRNAs with a role incancer. Nat Rev Cancer 6,259-269.

[0494] 26. Furuno, M., Pang, K, C., Ninomiya, N., Fukuda, S., Frith, M. C., Bult, C., Kai, C., Kawai, J., Carninci, P., Hayashizaki, Y., et al. (2006). Clusters of internally primedtranscripts reveal novel long noncoding RNAs. PLoS Genet 2, e37.

[0495] 27. Hunter, T. (1991). Cooperation between oncogenes. Cell 64,249-270.

[0496] 28. Huntley, S., Baggott, D. M., Hamilton, A. T., Tran-Gyamfi, M., Yang, S. C., Kim, J., Gordon, L., Branscomb, E., and Stubbs, S. (2006). A comprehensive catalog of humanKRAB-associated zinc finger genes: Insights into the evolutionary history of a large family oftranscriptional repressors. Genome Res 16: 669-677.

[0497] 29. Gaur A, Jewell DA, Liang Y, Ridzon D, Moore JH, Chen C, Ambros VR, Israel MA. Characterization of MicroRNA Expression Levels and Their Biological Correlates in HumanCancer Cell Lines. Cancer Res. 2007 Mar 15; 67(6): 2456-68.

[0498] 30. Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C. G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., Magri, E., Pedriali, M., Fabbri, M., Campiglio, M., et al. (2005). microRNA gene expressionderegulation in human breast cancer. Cancer Res 65,7065-7070.

[0499] 31. Ji, P., Diederichs, S., Wang, W., Boing, S., Metzger, R., Schneider, P. M., Tidow, N., Brandt, B., Buerger, H., Bulk, E., et al. (2003). MALAT-1, a novel noncoding RNA, andthymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene 22,8031-8041.

[0500] 32. Kluiver, J., Poppema, S., de Jong, D., Blokzijl, T., Harms, G., Jacobs, S., Kroesen, B.J., and van den Berg, A. (2005). BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primarymediastinal and diffuse large B cell lymphomas. J Pathol 207, 243-249.

[0501] 33. Liu, C.-G., Cahn, G.A., Meloon, B., Gamliel, N., Sevignani, C., Ferracin, M., Dumitru, D.C., Shimizu, M., Zupo, S., Dono, M., et al. (2004). An oligonucleotidemicrochip for genome-wide miRNA profiling in human and mouse tissues. Proc Natl AcadSci U S A 101, 9740-9744.

[0502] 34. Lu, J., Getz, G., Miska, E.A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B.L., Mak, R.H., Ferrando, A.A., et al. (2005). MicroRNA expressionprofiles classify human cancers. Nature 435, 834-838.

[0503] 35. Meisler, M.H. (2001). Evolutionarily conserved noncoding DNA in the humangenome: how much and what for? Genome Res 11, 1617-1618.

[0504] 36. Ng, D., Toure, O., Wei, M.H., Arthur, D.C., Abbasi, F., Fontaine, L., Marti, G.E., Fraumeni, J.F.J., Goldin, L.R., Caporaso, N.E., and Toro, J.R. (2007). Identification of anovel chromosome region, 13g21.33-g22.2, for susceptibility genes in familial chroniclyinphocytic leukemia. Blood 109, 916-925.

[0505] 37. Nobrega, M.A., Ovcharenko, I., Afzal, V., and Rubin, E.M. (2003). Scanning humangene deserts for long-range enhancers. Science 302, 413.

[0506] 38. Nobrega, M.A., Zhu, Y., Plajzer-Frick, I., Afzal, V., and Rubin, E.M. (2004). Megabase deletions of gene deserts result in viable mice. Nature 431, 988-993.

[0507] 39. Pennacchio, L.A., Ahituv, N., Moses, A.M., Prabhakar, S., Nobrega, M.A., Shoukry, M., Minovitsky, S., Dubchak, I., Holt, A., Lewis, K.D., et al. (2006). In vivoenhancer analysis of human conserved non-coding sequences. Nature Nov 5; [Epub ahead ofprint].

[0508] 40. Raveche ES, Salerno E, Scaglione BJ, Manohar V, Abbasi F, Lin YC, Fredrickson T, Landgraf P, Ramachandra S, Huppi K, Toro JR, Zenger VE, Metcalf RA, Marti GE. Abnormal microRNA-16 locus with synteny to human 13814 linked to CLL in NZB mice. Blood. 2007 Mar 9; [Epub ahead of print]

[0509] 41. Reis, E.M., Louro, R., Nakaya, H.I., and Verjovski-Almeida, S. (2005). As antisenseRNA gets intronic. OMICS 9.

[0510] 42. Rhodes, D.R., and Chinnaiyan, A.M. (2005). Integrative analysis of the cancertranscriptome. Nat Genet 37, Suppl: S31-37.

[0511] 43. Rigoutsos, I., Huynh, T., Miranda, K., Tsirigos, A., McHardy, A., and Platt, D. (2006). Short blocks from the noncoding parts of the human genome have instances withinnearly all known genes and relate to biological processes. Proc Natl Acad Sci U S A 103, 66056610.

[0512] 44. Schmittgen, T.D., Jiang, J., Liu, Q., and yang, L. (2004). A high-throughput methodto monitor the expression of microRNA precursor. Nucleic Acid Research 32, 43-53.

[0513] 45.Thomas, J.W., Touchman, J.W., Blakesley, R.W., Bouffard, G.G., Beckstrom-Sternberg, S.M., Margulies, E.H., Blanchette, M., Siepel, A.C., Thomas, P.J., McDowell, J.C., et al.(2003).Comparative analyses of multi-species sequences from targeted genomicregions.Nature 424,788-793.

[0514] 46.Volinia, S., Calin, G.A., Liu, C.-G., Ambs, S., Cimmino, A., Petrocca, F., Visone, R., Iorio, M.

[0515] 47.V., Roldo, C., Ferracin, M., et al.(2006).A microRNA expression signature of human

[0516] 48.solid tumors define cancer gene targets.Proc Natl Acad Sc U S A 103, 2257-2261.Weinberg, R.A.(1991).Tumor suppressor genes.Science 254,1138-1146.

[0517] 49.Wilson, J.F.(2005).Liver cancer on the rise.Ann Intern Med 142, 1029-1032.

[0518] 50.Wooster, R., and Weber, B.L.(2003).Breast and ovarian cancer.N Engl J Med 348,2339-2347.Yanaihara, N., Caplen, N., Bowman, E., Kumamoto, K., Okamoto, A., Yokota, J., Tanaka, T.,

[0519] 51.Calin, G.A., Liu, C.G., Croce, C.M., and Harris, C.C.(2006).microRNA Signaturein

[0520] 52.Lung Cancer Diagnosis and Prognosis.Cancer Cell 9,189-198.

[0521] 53.Zhang, L., and al, e.(2006).MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterationsin human cancer.Proc Natl Acad Sc U S A 103,9136-9141.

[0522] 实施例 II 的参考文献

[0523] 54.Bejerano, G., Pheasant, M., Makunin, I., Stephen, S., Kent, W.J., Mattick, J.S., andHaussler, D.(2004).Ultraconserved elements in the human genome.Science 304,1321-1325.

[0524] 55.Benjamini Y and Hochberg Y.Controlling the False Discovery Rate：a Practical andPowerful Approach to Multiple Testing.Journal of the Royal Statistical Society.B,57,289-300.

[0525] 56.Calin, G.A., Sevignani, C., Dumitru, C.D., Hyslop, T., Noch, E., Yendamuri, S., Shimizu, M., Rattan, S., Bullrich, F., Negrini, M., and Croce, C.M.(2004). HumanmicroRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved incancers.Proc Natl Acad Sci U S A 101,2999-3004.

[0001]

序列表

<110> THE OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION

<120> 编码 NCRNA 的超保守区域

<130> 53-29302

<140> PCT/US2008/072081
<141> 2008-08-04

<150> 60/963,329
<151> 2007-08-03

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 1
acttccccct tctattatag cattagcaac g 31

<210> 2
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 2
ttaatgcata tcgtgatagg gg 22

<210> 3
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

[0002]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 3
tcaatgcact attgcaagag cattattgca t 31

<210> 4
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 4
ccgccatgta cctgcctact tagcccaagg g 31

<210> 5
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 5
tggctcagtt cagcaggaac ag 22

<210> 6
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 6
ctaatgagac tgagtttaca gtgccataga 30

<210> 7
<211> 23

[0003]

<212> DNA
<213> 人工序列

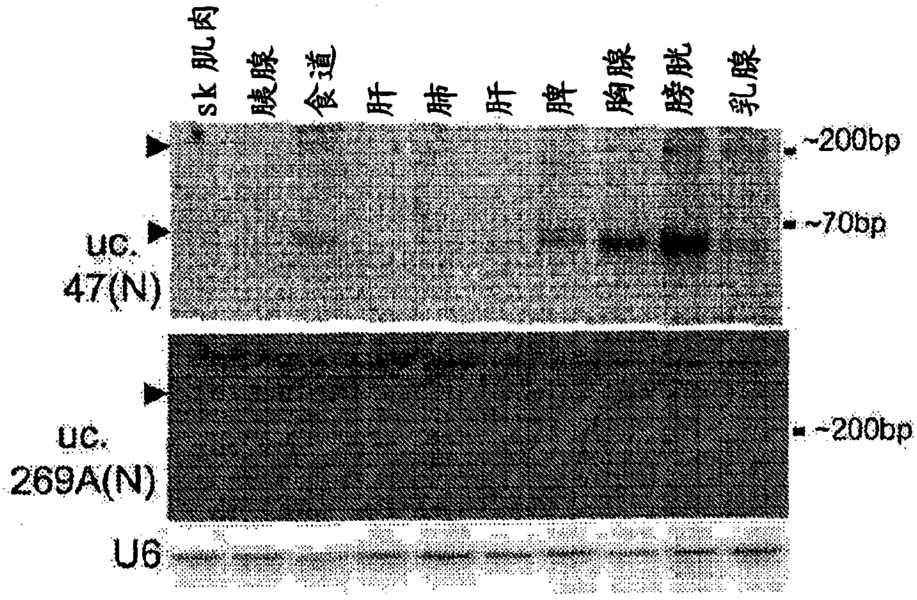
<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 7
tagcaccatt tgaaatcagt gtt 23

<210> 8
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸

<400> 8
tggagataca acaagataac attaatgagt 30


sk 肌肉
胰腺
食道
肝
肺
肝
脾
胸腺
膀胱
乳腺
~200bp
~70bp
uc.
47(N)
uc.
269A(N)
~200bp
U6

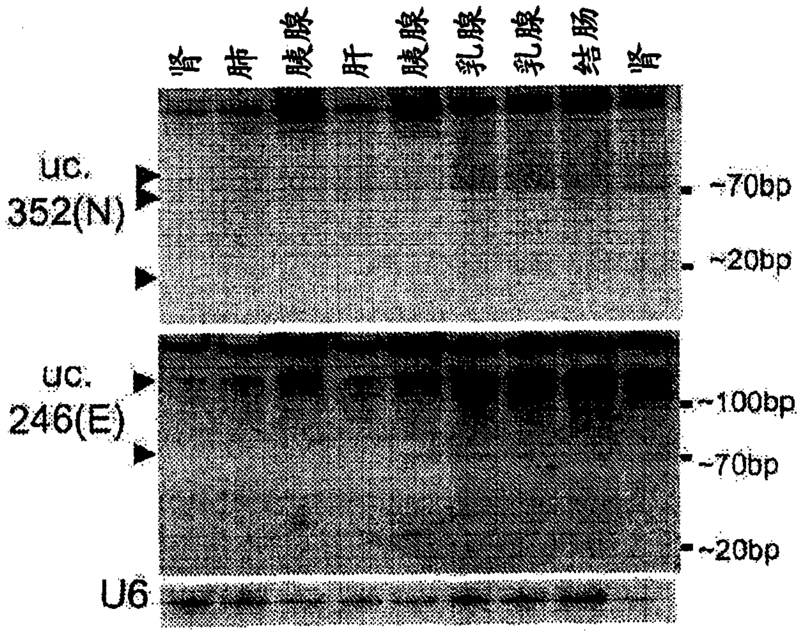
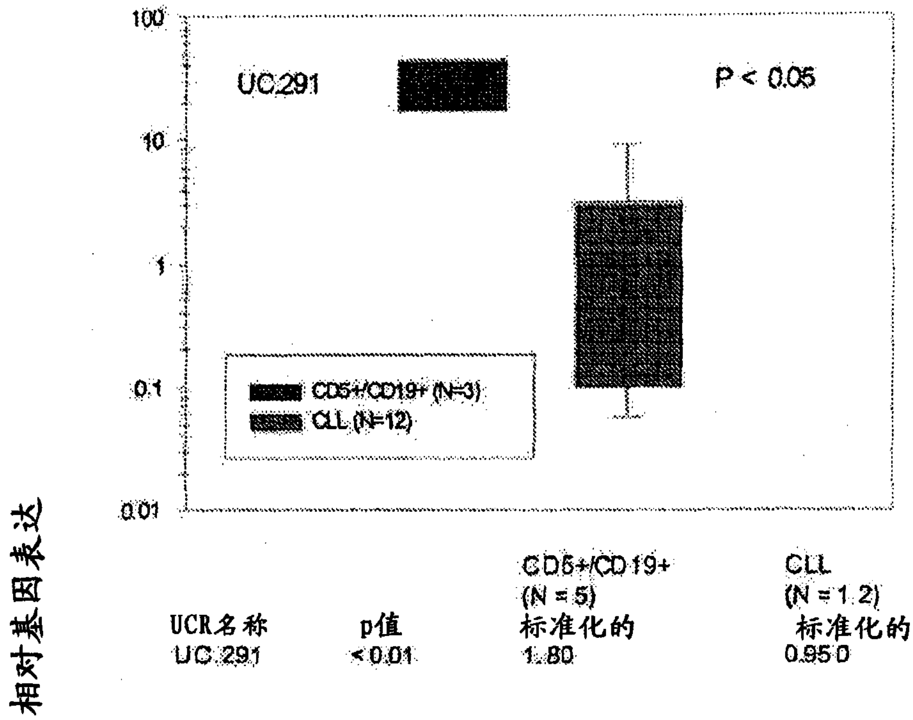
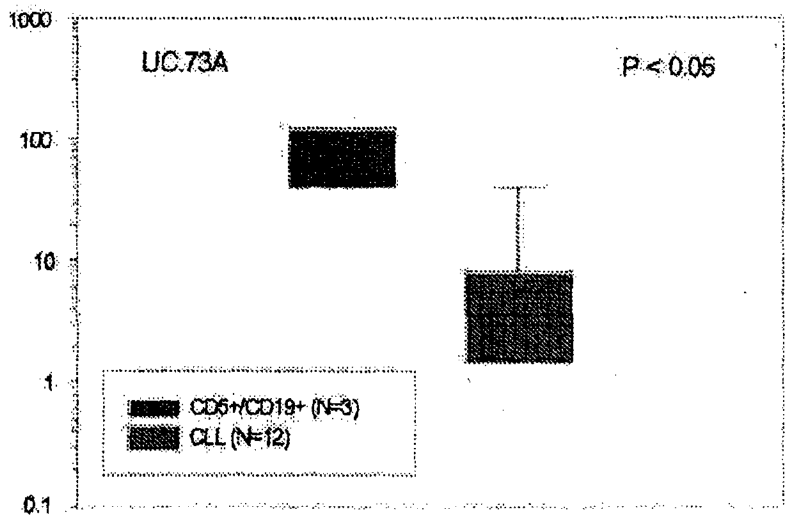

肾
肺
胰腺
肝
胰腺
乳腺
乳腺
结肠
肾
uc.
352(N)
~70bp
~20bp
uc.
246(E)
~100bp
~70bp
~20bp
U6

图 1A



UCR名称	p值	CD5+/CD19+ (N = 5) 标准化的	CLL (N = 1 2) 标准化的
UC.291	< 0.01	1.80	0.95 0



UCR名称	p值	CD5+/CD19+ (N = 5) 标准化的	CLL (N = 12) 标准化的
UC.73A	4.60E-06	5.06	2.90

图 1B

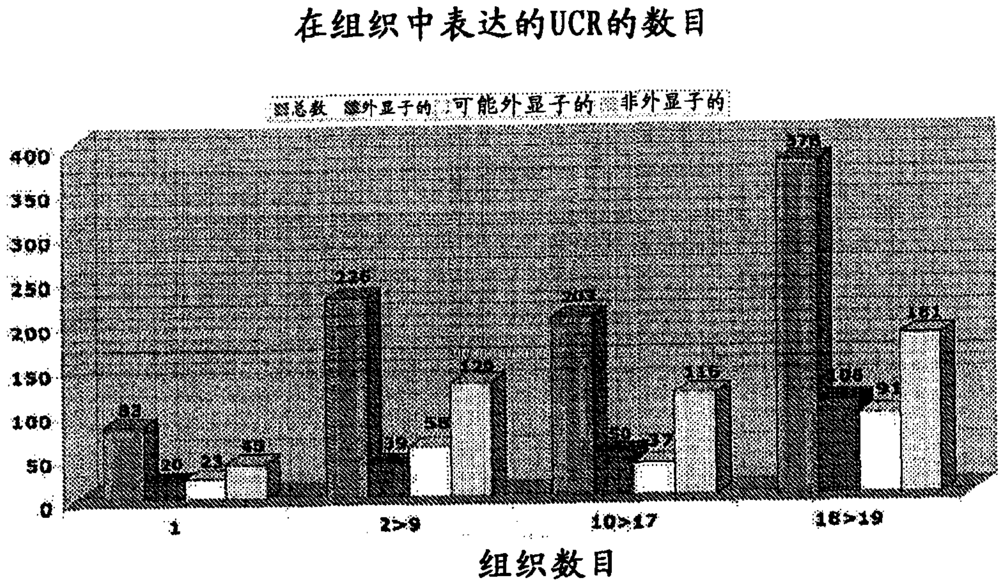

在组织中表达的UCR的数目
总数
外显子的
可能外显子的
非外显子的
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
2>9
10>17
18>19
组织数目

图 1C

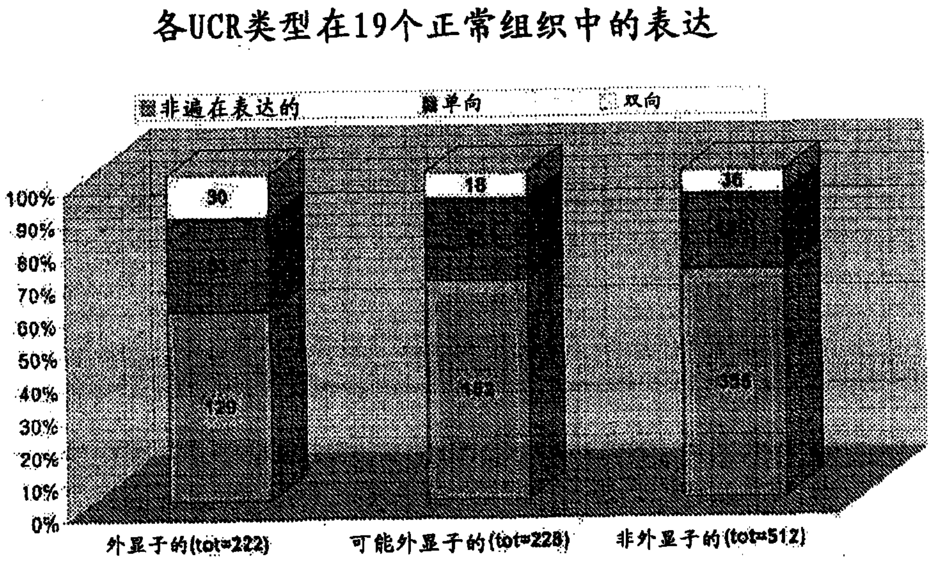
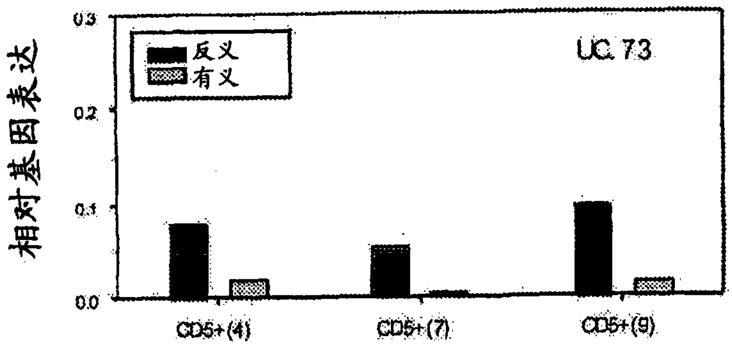
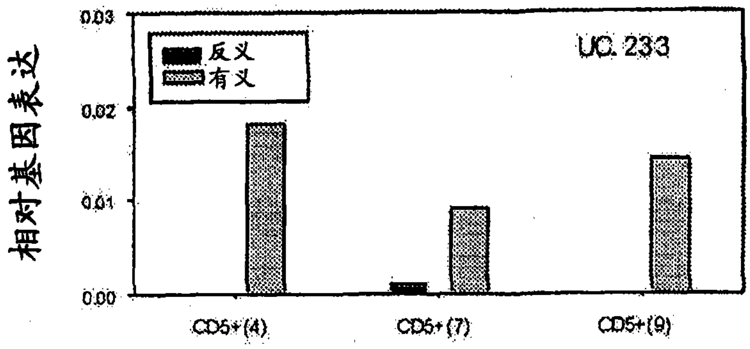

各UCR类型在19个正常组织中的表达
非遍在表达的
单向
双向
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
30
18
36
外显子的(tot=222)
可能外显子的(tot=228)
非外显子的(tot=512)

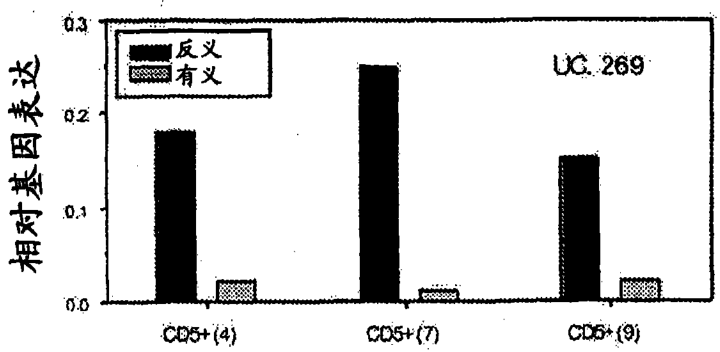
图 1D



		CD5 Av	CD5 StDev
阵列	uc.73+(S)	1.2	0.21
数据	uc.73+A(AS)	5.1	0.46



		CD5 Av	CD5 StDev
阵列	uc.233+(S)	2.42	1.64
数据	uc.233+A(AS)	1.56	0.08



		CD5 Av	CD5 StDev
阵列	uc.269+(S)	0.8	0.14
数据	uc.269+A(AS)	1.7	0.75

图 1E

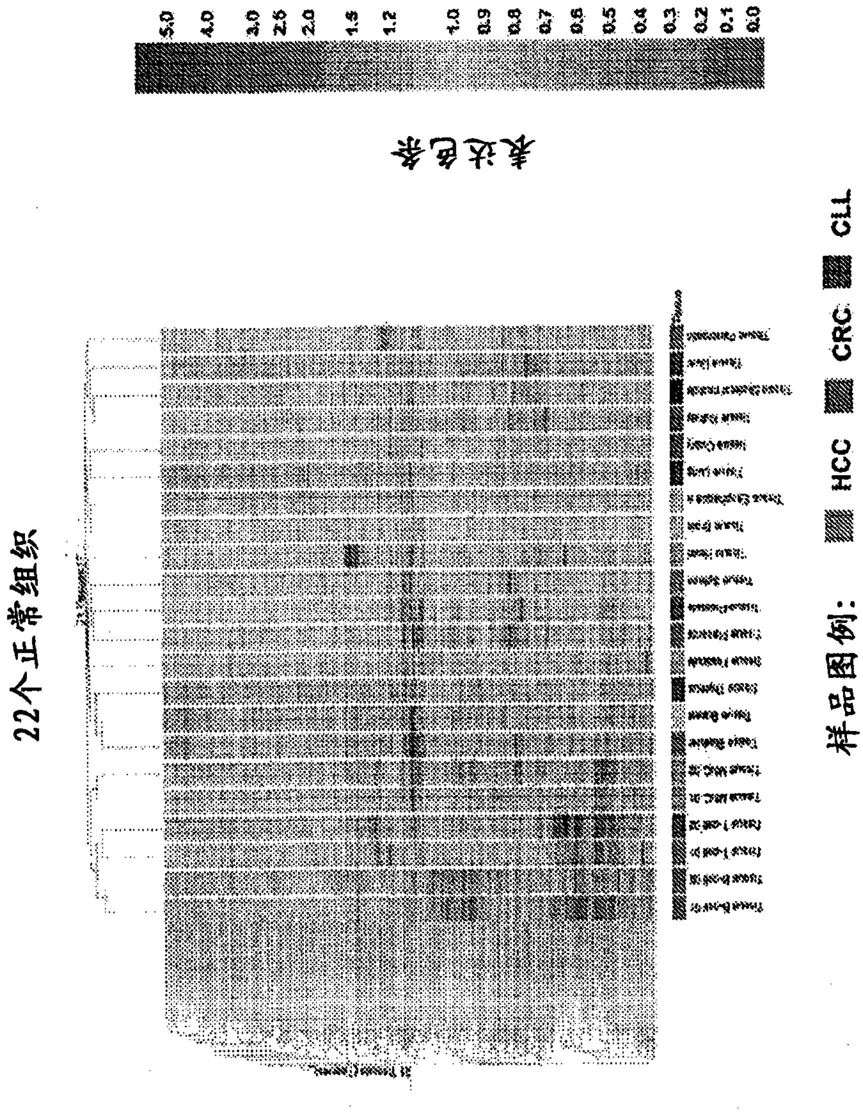

5.0 4.0 3.0 2.5 2.0 1.5 1.2 1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5 0.4 0.3 0.2 0.1 0.0
表达色条
22个正常组织
样品图例：
HCC
CRC
CLL

图 2A

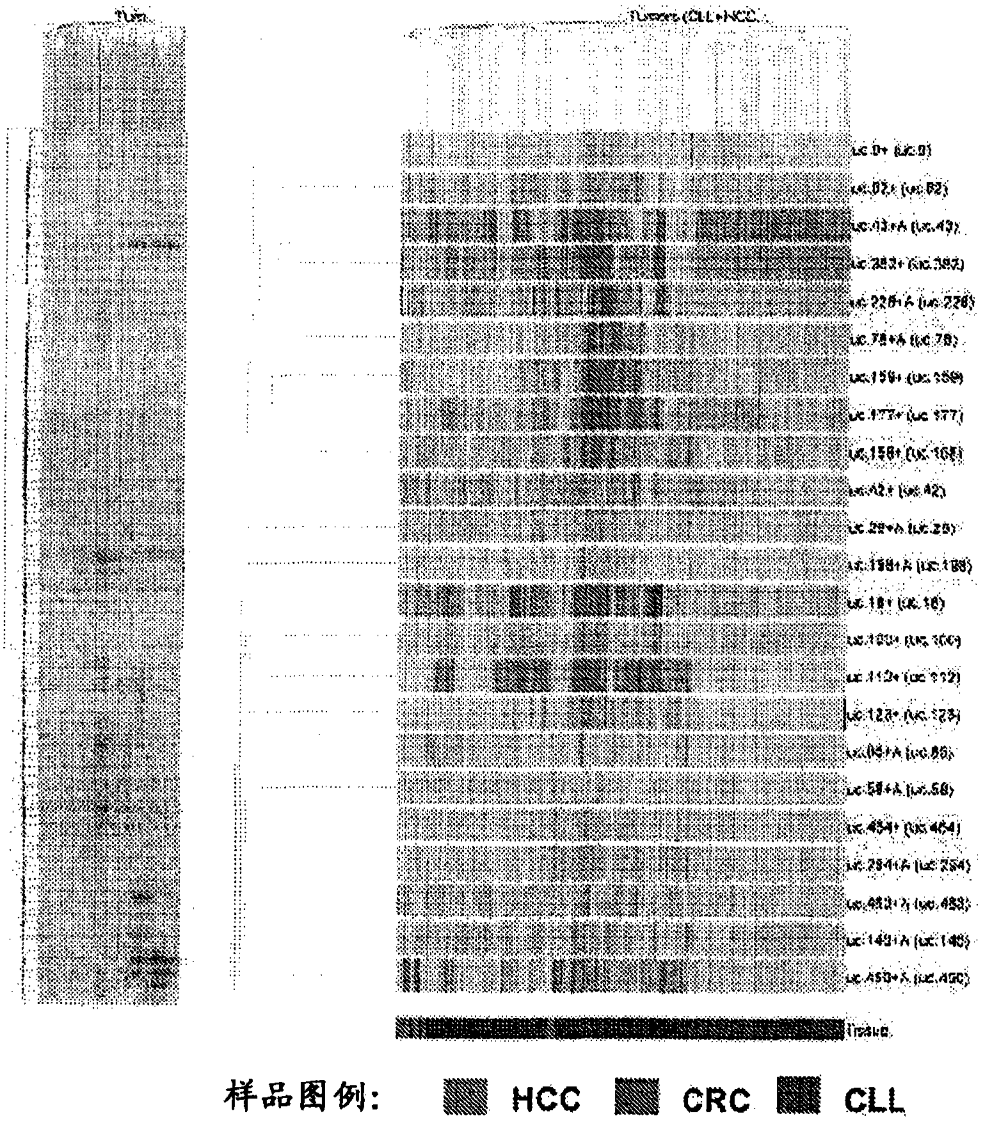


图 2B

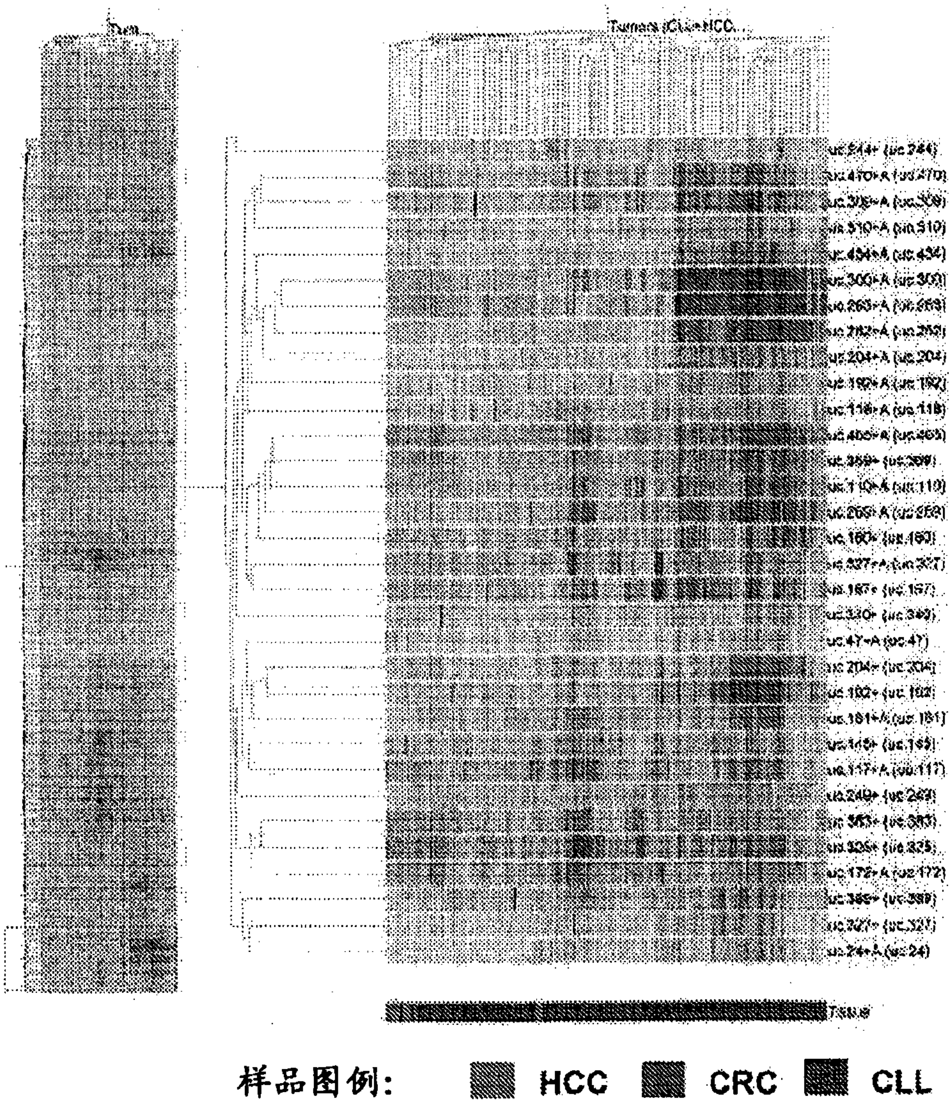


图 2B 续

```
5'- ACTTCCCCCT:TCTATTA:TAGCATTAGCAACG   uc.346A
(bp.158)
      3' -GGGGATAG:TGCTATACGTAATT          miR-155

5'- TCAATGCACTATTGC:AAGAGCATTATTGCAT   uc.160 (bp.184)
     3' -GGGGATAG:TGCTATACGTAATT           miR-155

5'- CCGCCATGTACCTGC:CTACTTAGCCCAAGGG   uc.160 (bp.136)
      3'- GACAAGGACGACTTGACTCGGT           miR-24

5'- CTAATGAGACTGAGTTTACA::GTGCCATAGA   uc.348 (bp.170)
      3'- TTGTGACTAAAGTTTACCACGAT          miR-29b

5'- TGGAGATAC:AACAAGA:TAACATTAATGAGT   uc.348 (bp.111)
      3' -GGGGATAG:TGCTATACGTAATT          miR-155
```

图 3A

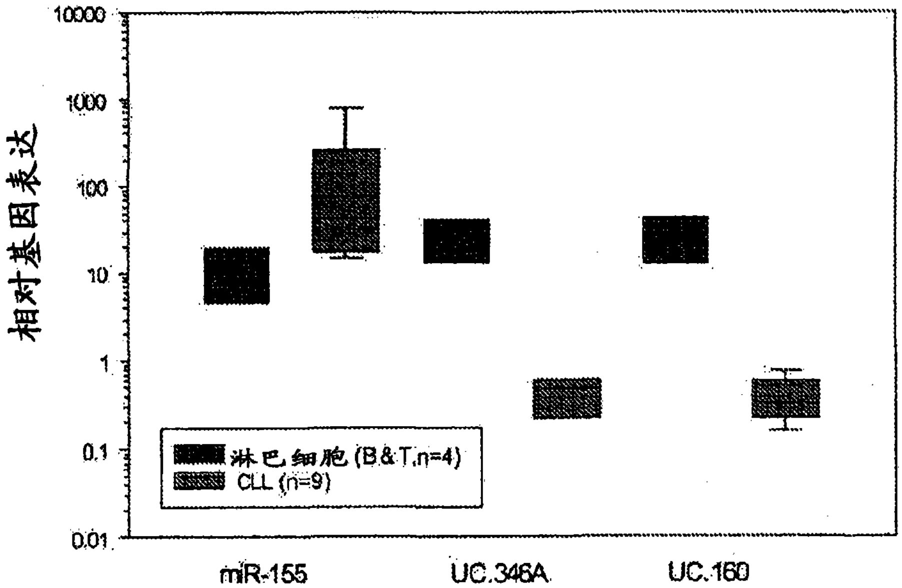


图 3B

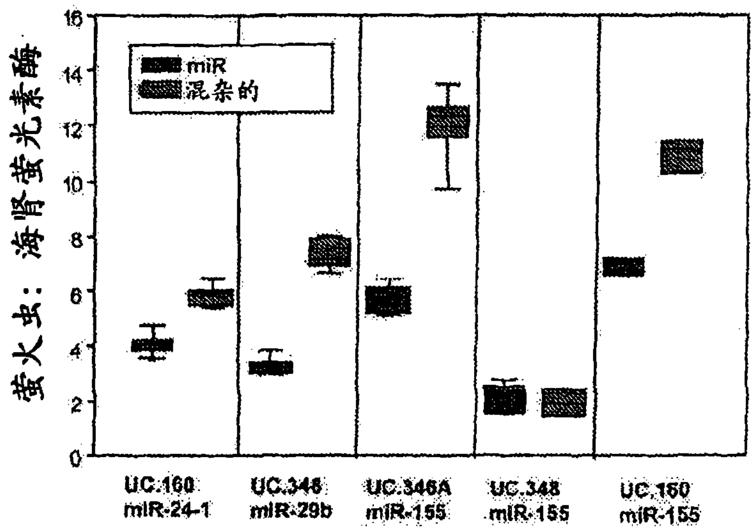

萤火虫：海肾萤光素酶
miR
混杂的
UC.160 miR-24-1
UC.348 miR-29b
UC.346A miR-155
UC.348 miR-155
UC.160 miR-155

图 3C

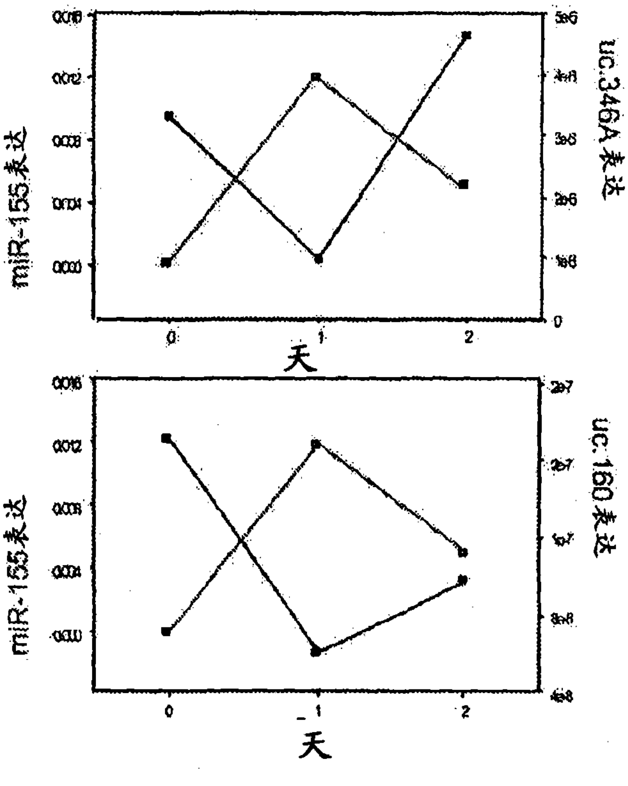

miR-155表达
uc.346A 表达
天
miR-155表达
uc.160 表达
天

图 3D

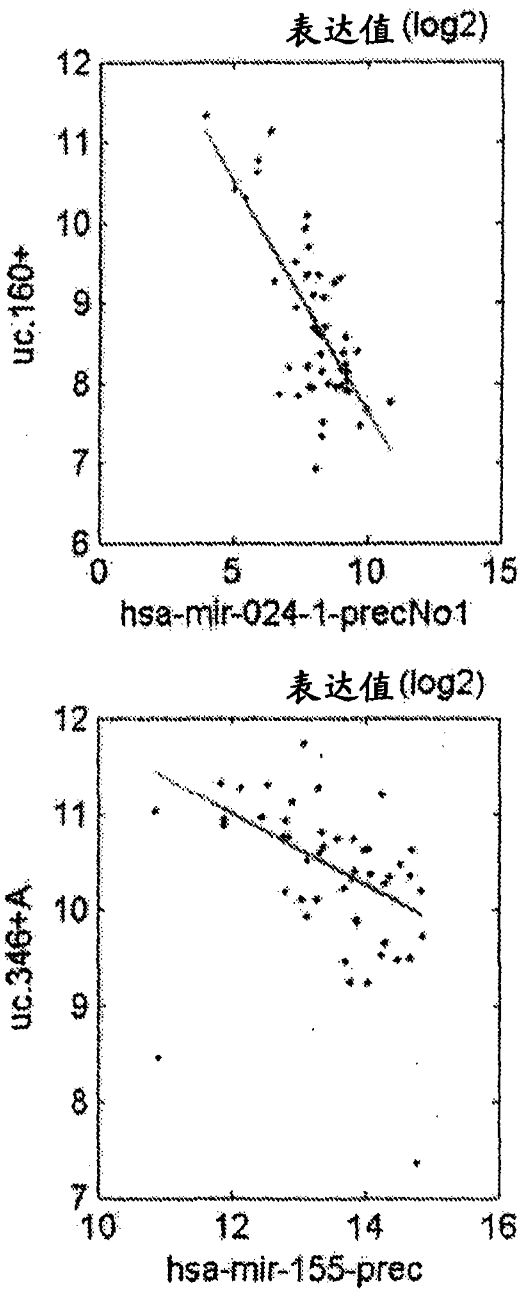

表达值(log2)
uc.160+
hsa-mir-024-1-precNo1
12
11
10
9
8
7
6
0
5
10
15
表达值(log2)
uc.346+A
hsa-mir-155-prec
12
11
10
9
8
7
10
12
14
16

图 3E

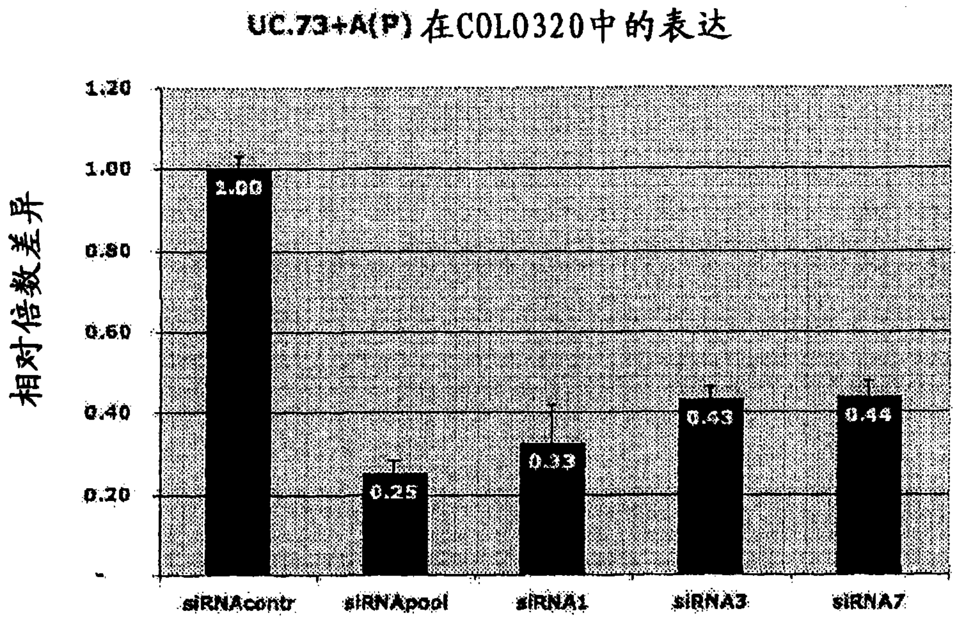

UC.73+A(P) 在COLO320中的表达
相对倍数差异
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
1.00
0.25
0.33
0.43
0.44
siRNAcontr
siRNApool
siRNA1
siRNA3
siRNA7

图 4A

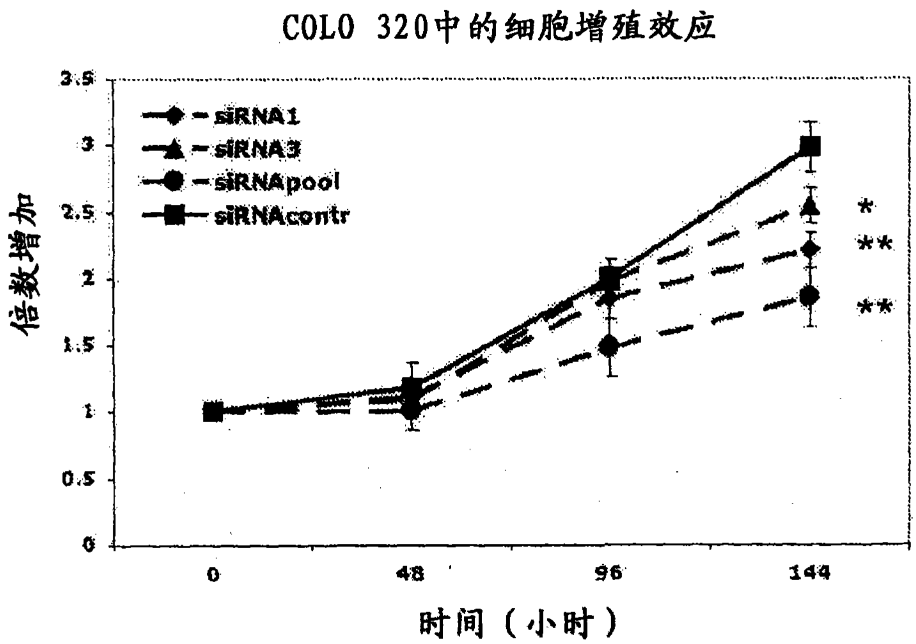

COLO 320中的细胞增殖效应
倍数增加
siRNA1
siRNA3
siRNApool
siRNAcontr
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
*
**
**
0
48
96
144
时间（小时）

图 4B

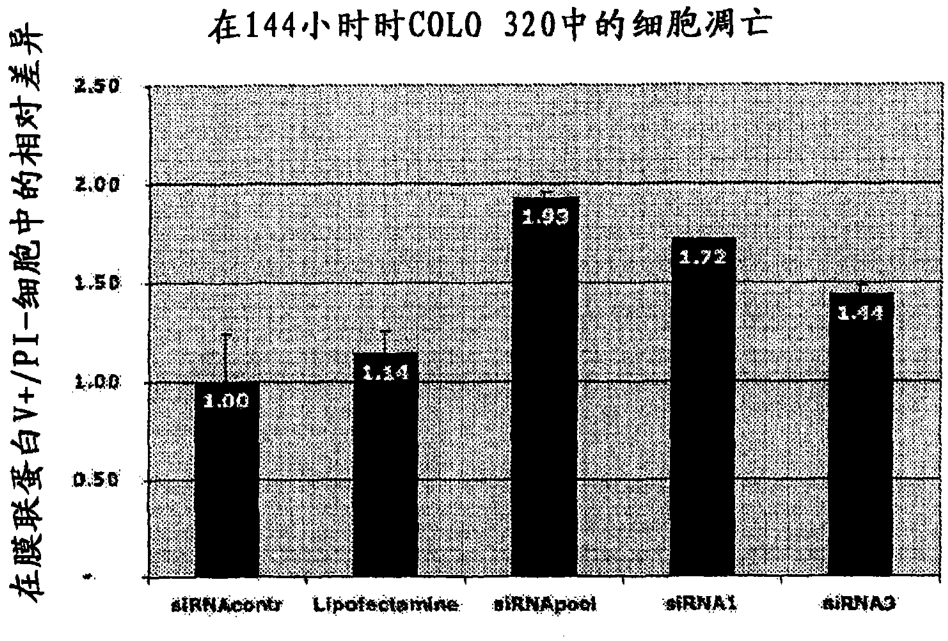

在144小时时COLO 320中的细胞凋亡
在膜联蛋白V+/PI-细胞中的相对差异
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
-
1.00
1.14
1.93
1.72
1.44
siRNAcontr
Lipofectamine
siRNApool
siRNA1
siRNA3

图 4C

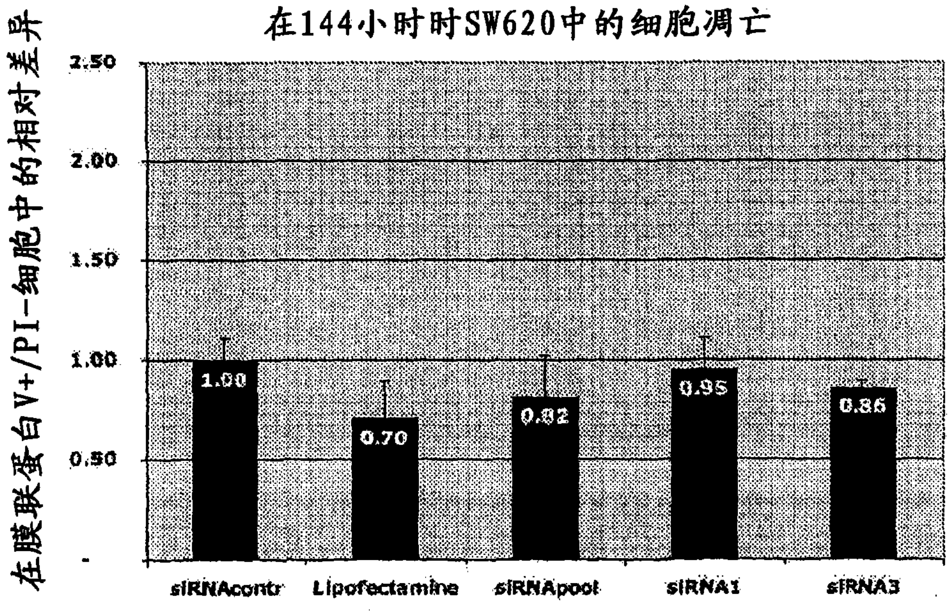
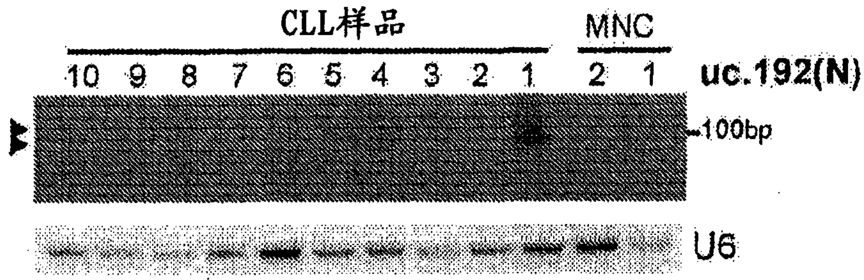
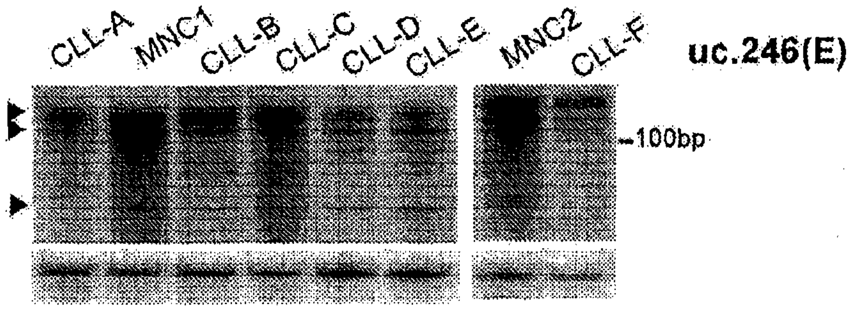

在144小时时SW620中的细胞凋亡
在膜联蛋白V+/PI-细胞中的相对差异
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
-
1.00
0.70
0.82
0.95
0.86
siRNAcontr
Lipofectamine
siRNApool
siRNA1
siRNA3

图 4D

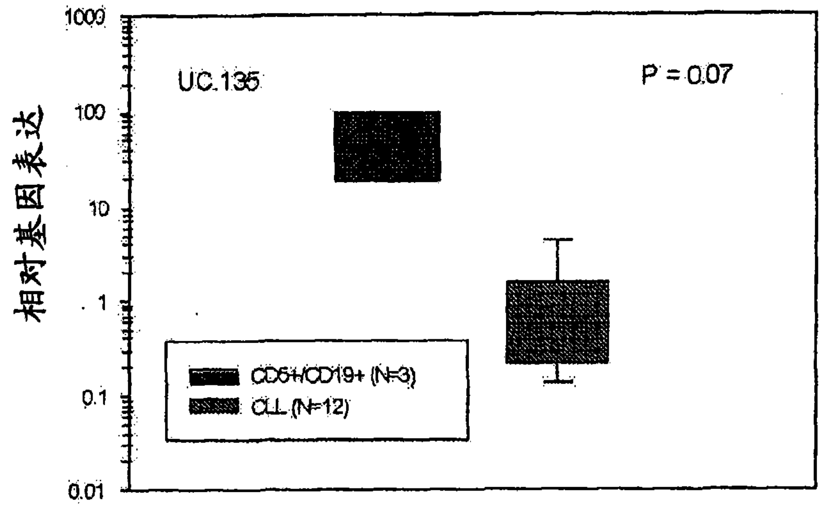


阵列数据	UCR名称	p值	CLL 标准化的	MNC 标准化的
	uc.192(N)	5.49E-11	1.39	0.54

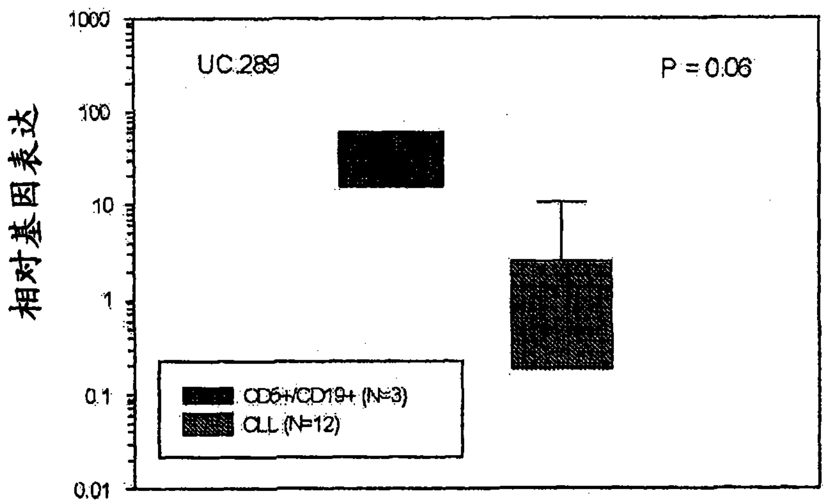


阵列数据	UCR名称	p值	CLL 标准化的	MNC 标准化的
	uc.246(N)	0.0091	1.01	1.31

图 5



阵列数据	UCR名称	p值	CD5+/CD19+ (N = 5) 标准化的	CLL (N = 12) 标准化的
	UC. 135	< 0.01	1.10	0.935



阵列数据	UCR名称	p值	CD5+/CD19+ (N = 3) 标准化的	CLL (N = 12) 标准化的
	UC. 289	< 0.01	3.78	0.771

图 6

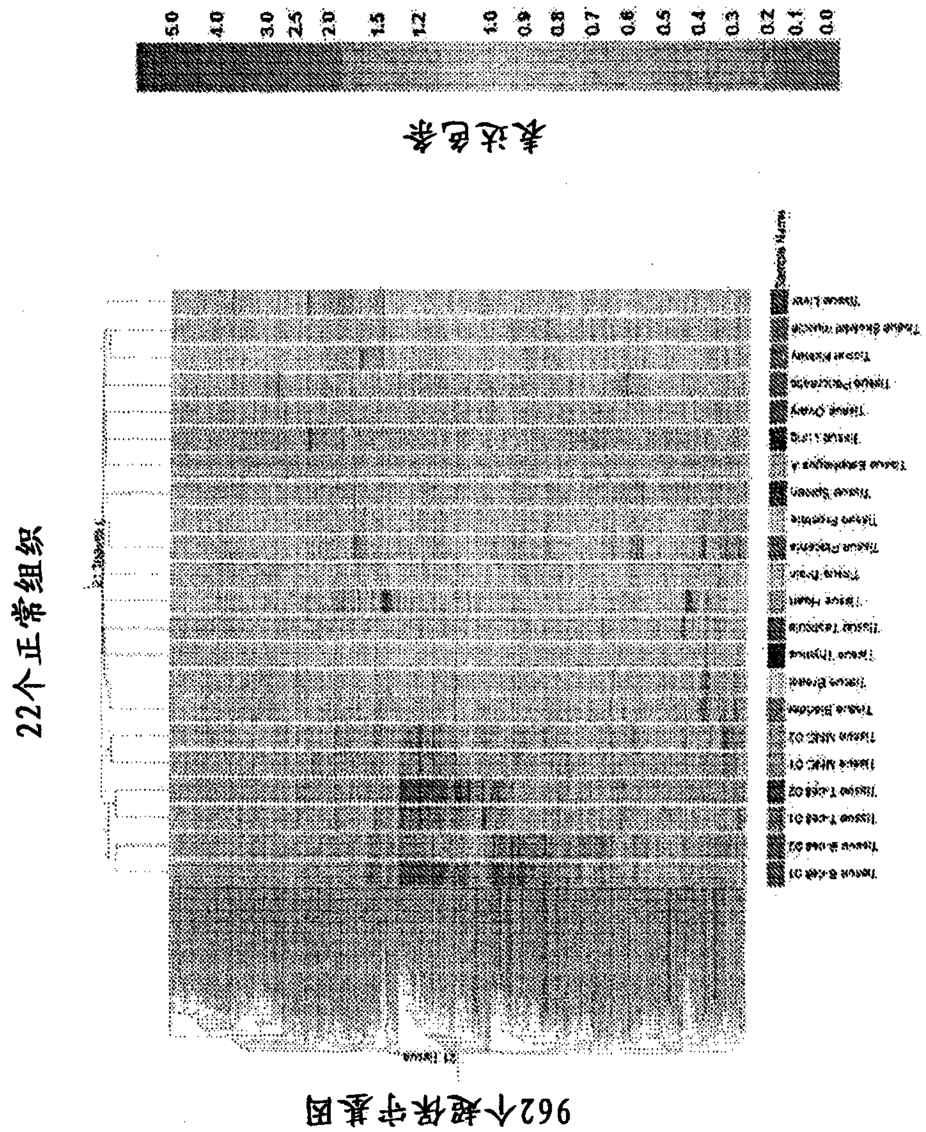

5.0 4.0 3.0 2.5 2.0 1.5 1.2 1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5 0.4 0.3 0.2 0.1 0.0
表达色条
22个正常组织
962个超保守基因

图 7

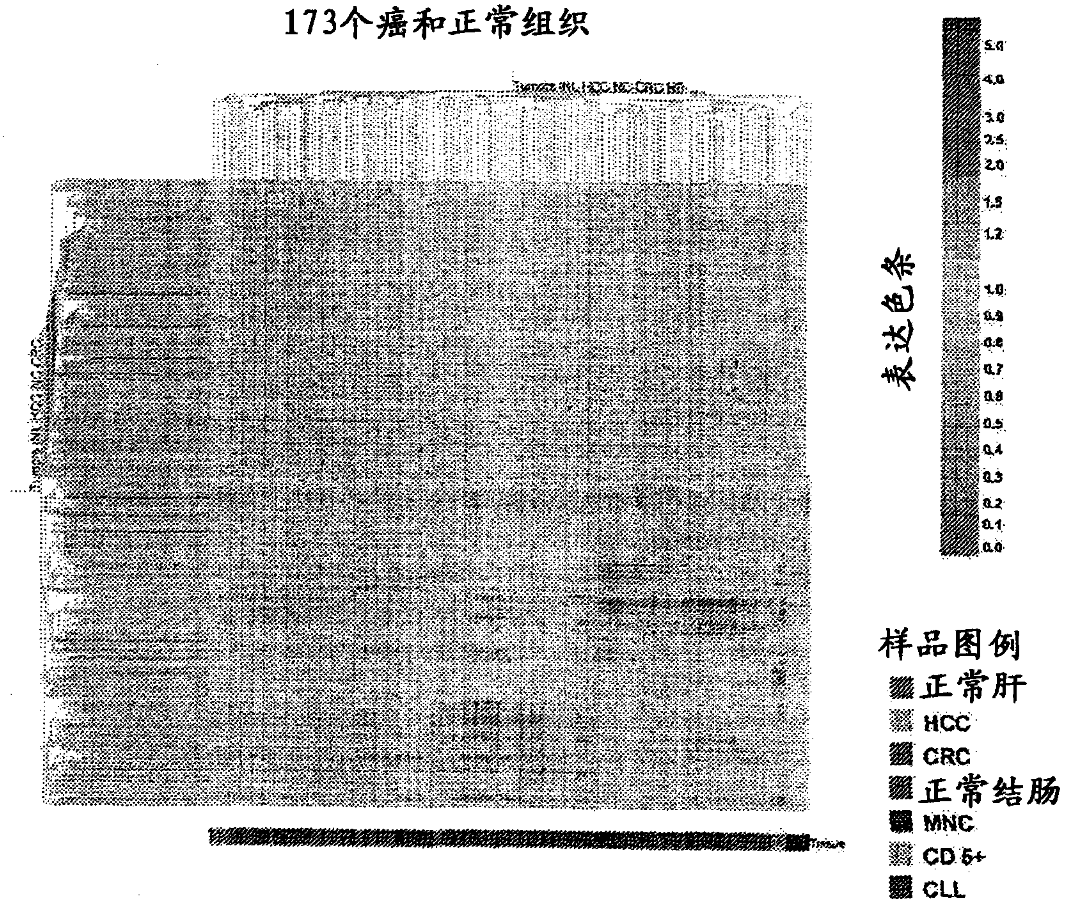

173个癌和正常组织
962个超保守基因
表达色条
5.0
4.0
3.0
2.5
2.0
1.5
1.2
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
样品图例
正常肝
HCC
CRC
正常结肠
MNC
CD 5+
CLL

图 8

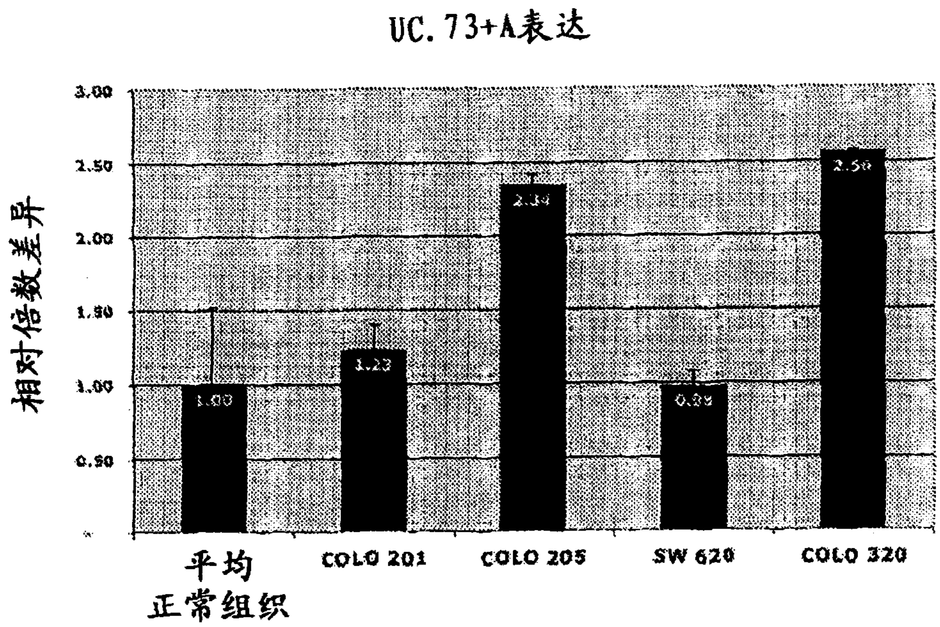

UC.73+A表达
相对倍数差异
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
1.00
1.23
2.34
0.98
2.59
平均
正常组织
COLO 201
COLO 205
SW 620
COLO 320

图 9

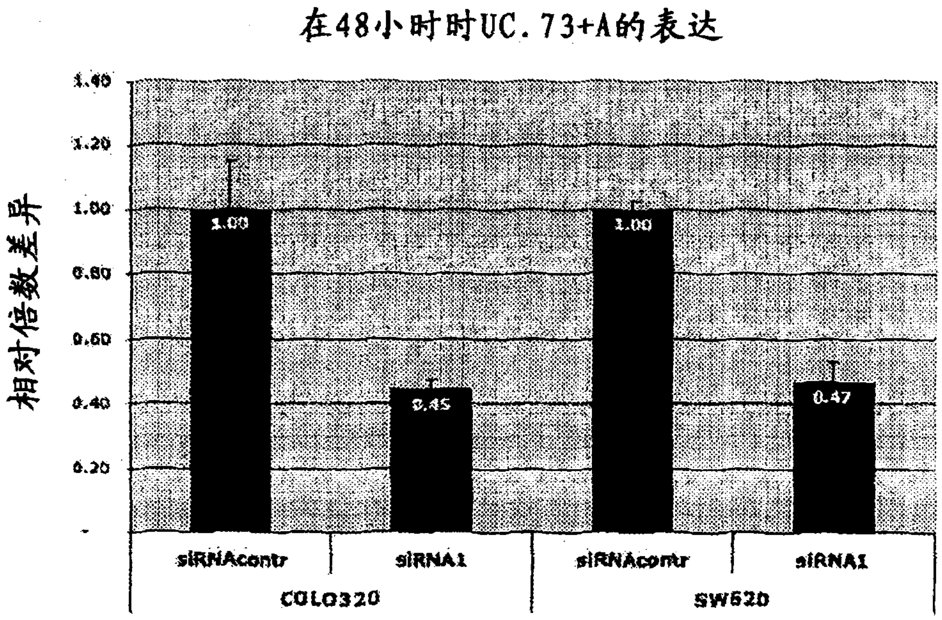

在48小时时UC.73+A的表达
相对倍数差异
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
-
1.00
0.45
1.00
0.47
siRNAcontr
siRNA1
siRNAcontr
siRNA1
COLO320
SW620

图 10

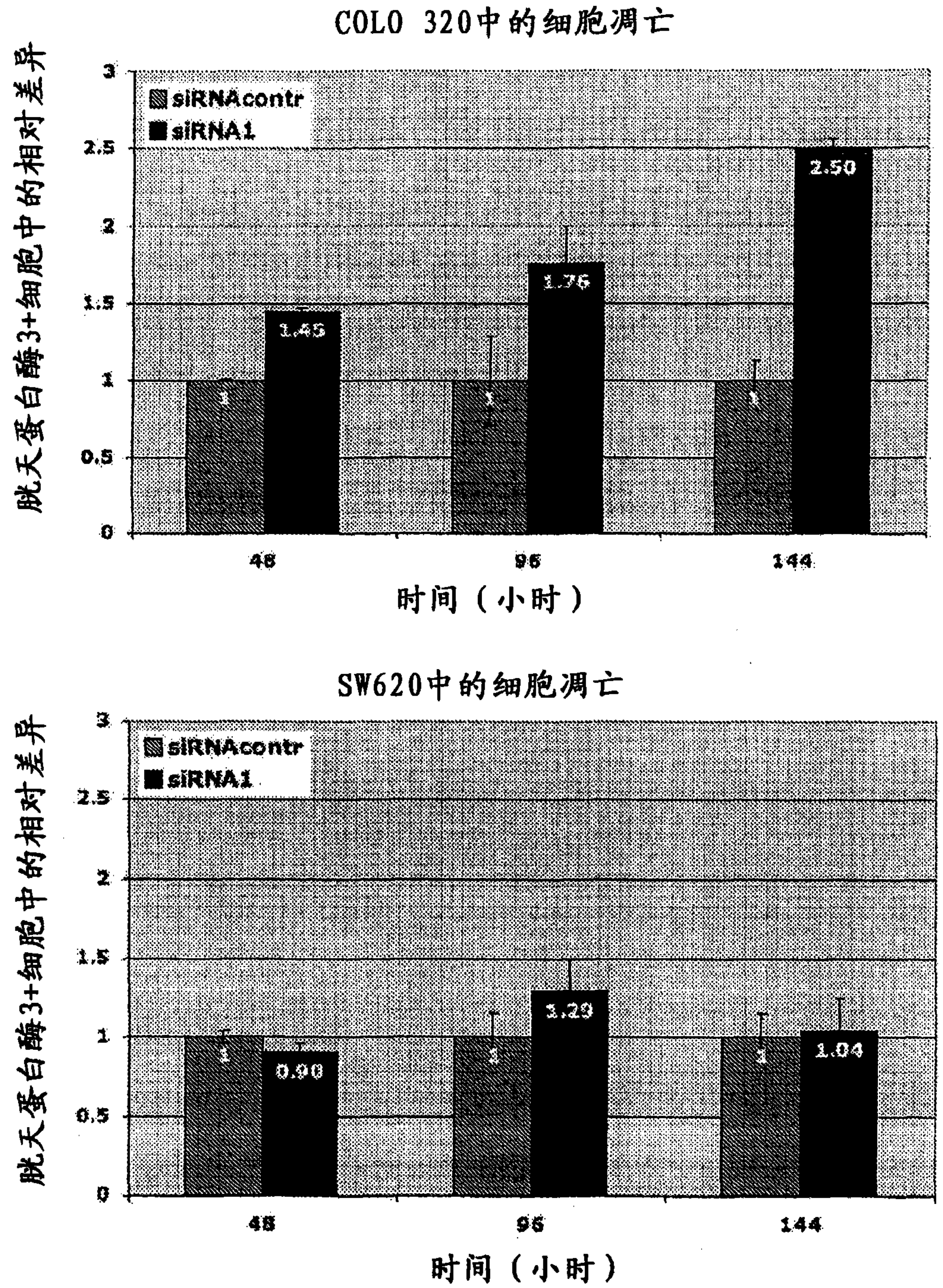

COLO 320中的细胞凋亡
siRNAcontr
siRNA1
胱天蛋白酶3+细胞中的相对差异
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1
1.45
1
1.76
1
2.50
48
96
144
时间（小时）
SW620中的细胞凋亡
siRNAcontr
siRNA1
胱天蛋白酶3+细胞中的相对差异
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1
0.90
1
1.29
1
1.04
48
96
144
时间（小时）

图 11

表1. 白血病和癌中最显著差异表达的UCR*。

UCR名称	探针 (T-UCR)	类型和定位	显著性	上游，宿主和下游基因	CAGR定位和宿主基因癌症关联
uc.29	uc.29+A	非外显子的	高 CRC vs norm.	LMO4, \N AF118089	
uc.73	uc.73+A	可能外显子的	低 CLL vs CD5; 高 CRC vs norm.	AK126774; BC017741 ZFHX1B	
uc.111	uc.111+	可能外显子的	高 CRC vs norm.	AK128398, \N AB051544	是
uc.112	uc.112+	非外显子的	高 CRC vs norm.	TBC1D5, \N SATB1	
uc.134	uc.134+A	可能外显子的	高 CRC vs norm.	AF257098, MGC12197, MLF1	
uc.135	uc.135+	外显子的	低 CLL vs CD5	GOLPH4, EVI1 ARPM1	是 与EVI-1癌基因反义 由t(3:21)(q26:q22)过表达
uc.206	uc.206+	非外显子的	高 CRC vs norm.	SP8, \N SP4	
uc.230	uc.230+	可能外显子的	高 CRC vs norm.	AK096400, \N TFEC	
uc.233	uc.233+	外显子的	低 CLL vs CD5	C7orf21, CENTG3 ASB10	与CENTG3有义
uc.291	uc.291+	可能外显子的	低 CLL vs CD5	AK024492, C10orf11 KCNMA1	

图 12

uc.292	uc.292+	外显子的	高CRC vs norm	AF338191, MLR2 C10orf12	与MLR2有义
uc.339	uc.339+	可能外显子的	高CRC vs norm	ATP5G2, \N KIAA1536	是
uc.341	uc.341+	外显子的	高CRC vs norm	HOXC11, HOXC10 HOXC9	是 与HOXC10有义
uc.388	uc.388+	非外显子的	高CRC vs norm	BX641000, TCF12 FLJ14957	
uc.399	uc.399+A	非外显子的	高CRC vs norm	CYLD, \N SALL1	
uc.420	uc.420+A	外显子的	高CRC vs norm	POLG2, DDX5 LOC90799	与DDX5有义，在结肠中下调

*注意：仅选择P<0.0001的UCR。关于全部的UCR，参见补充表3。CAGR-癌症相关基因组区域，如（Calin等，2004b）报导的。\N-内含子定位。基因名称如www.ncbi.nlm.nih.gov/上。

图 12 续

表2. UCR与目的区域的相关性的混合效应泊松回归结果*。

目的区域	超保守区域			microRNAs			锌指蛋白		
	IRR	95% CI IRR	p	IRR	95% CI IRR	p	IRR	95% CI IRR	p
脆性位点对非脆性位点	2.98	1.69, 5.07	<0.001	9.12	6.22, 13.38	<0.001	1.36	0.76, 2.44	0.29
HPV16插入对所有其他	5.07	3.37, 7.64	<0.001	3.22	1.55, 6.68	0.002	0.50	0.07, 3.60	0.49
同源异型框基因对所有其他	2.39	1.69, 3.39	<0.001	2.95	1.63, 5.34	<0.001	0.16	0.02, 1.14	0.07
HOX簇对所有其他	7.09	3.61, 13.93	<0.001	15.77	7.39, 33.62	<0.001	—†	—	—
扩增区域对非扩增的	3.05	1.99, 4.67	<0.001	3.97	2.31, 6.83	<0.001	0.39	0.12, 1.23	0.11
LOH对其他	2.02	1.62, 2.53	<0.001	4.08	2.99, 5.56	<0.001	0.54	0.14, 2.10	0.37

*分别呈现了各基因，microRNA和锌指蛋白的与“阳性”和“阴性”对照类别的比较。IRR=发生率比。

†事件太少，基于似然的模型数字上不稳定。

图 13

表3：其表达与CLL患者中差异表达的互补miRNA负相关的T-UCR*

T-UCR名称	类型和定位	在ZAP 70阳性（对阴性）中的T-UCR表达	互补miRNA	在ZAP70阳性（对阴性）中的miRNA表达	上游，宿主，下游基因
uc.269A	非外显子的 chr 9	下调	无互补位点		AK123000, KIAA1608 LHX2
uc.160	非外显子的 chr 5	下调	miR-153, miR-146a, miR-24 和 miR-223	上调 下调	AK128395, IN AP3B1
uc.215	非外显子的 chr 7	上调	无互补位点		INHBA GLI3 C7orf25
uc.346A	可能外显子的，chr12	下调	miR-155	上调	RPC2, IN RFX4
uc.348	非外显子的 chr 13	上调	miR-29b, miR-29a, miR-29c, 和 miR-155, miR-24	下调 上调	KLHL1 DACH FLJ22624 基因沙漠

*在70kD zeta相关蛋白（ZAP-70）阳性和阴性CLL之间差异表达的UCR中，我们仅选择通过3种不同算法（GeneSpring ANOVA, PAM（微阵列预测分析）和SAM（微阵列显著性分析））鉴定的UCR，以及与在相同CLL组之间差异表达的microRNA具有互补位点的那些。

图 14

补充的表1.在19个人正常组织（3个组织以两份来自不同的个体）中表达高于背景的T-UCR的清单。使用空白点的平均值+2倍标准差进行过滤。表达值通过Lowess和居中的on-chip中位数进行标准化。

Calin GA等 1

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	B细胞01	B细胞02	膀胱	大脑	乳腺	食道A	心脏	肾	肝	肺	MNC 01
uc.188+A	19	3.299	2.322	1.020	1.111	0.945	1.322	0.981	0.942	1.041	1.294	1.402
uc.177+A	19	5.091	4.313	1.480	2.045	2.251	1.556	1.691	2.002	2.132	2.414	1.700
uc.245+A	19	1.719	1.043	1.006	1.058	1.140	1.141	1.379	0.944	1.008	1.060	0.996
uc.426+	19	2.020	1.708	1.000	1.031	1.231	1.196	1.067	0.968	1.241	1.286	1.248
uc.335+A	19	2.179	1.898	1.740	1.156	1.116	1.568	1.097	1.289	1.053	1.637	1.241
uc.97+A	19	1.333	1.539	1.154	1.166	1.073	1.273	1.522	1.154	1.099	1.326	1.010
uc.234+A	19	1.709	1.246	0.945	1.041	1.038	1.043	0.953	0.907	0.985	1.039	1.152
uc.422+	19	1.541	1.322	1.146	1.179	1.066	1.264	0.998	1.084	1.264	1.248	1.222
uc.317+	19	0.903	0.969	1.193	1.319	1.224	1.177	1.080	1.001	1.025	1.292	1.255
uc.206+	19	1.699	1.300	0.936	1.037	0.961	0.988	0.914	0.926	1.045	1.009	1.023
uc.411+A	19	3.420	1.943	1.010	1.098	1.011	1.051	0.995	0.944	1.079	1.080	1.135
uc.400+A	19	2.745	2.603	1.415	1.751	1.212	1.821	1.370	1.519	1.206	2.385	1.585
uc.192+	19	0.967	0.925	1.178	1.106	1.228	1.252	1.021	0.964	0.994	1.202	1.038
uc.343+A	19	1.043	1.046	0.962	0.934	0.987	1.029	1.061	1.004	0.999	1.039	1.009
uc.196+A	19	2.443	1.227	0.953	1.024	0.961	0.950	0.938	0.906	0.927	0.999	1.236
uc.346+A	19	4.279	4.936	4.121	3.290	3.567	2.873	2.635	1.976	3.259	4.939	3.304
uc.427+	19	3.093	3.142	2.218	2.363	1.878	1.879	2.129	2.315	2.871	2.662	2.370
uc.50+A	19	1.297	1.516	1.110	1.060	1.124	1.131	0.985	1.111	1.018	1.304	1.372
uc.73+	19	0.893	0.914	1.245	1.086	1.333	0.997	1.162	1.004	1.027	1.114	1.124
uc.321+A	19	1.097	0.984	1.161	1.006	1.063	0.996	1.036	0.960	0.973	0.971	0.932
uc.238+	19	0.927	0.909	1.001	1.026	1.020	0.978	1.688	1.434	1.743	1.278	1.182
uc.310+	19	1.930	1.089	1.402	1.152	1.378	1.112	1.128	1.112	1.184	1.188	1.216
uc.133+A	19	2.558	2.571	1.074	1.258	1.130	1.202	1.445	1.249	1.521	1.352	1.273
uc.456+	19	3.653	1.644	1.437	1.705	1.891	1.311	1.326	1.806	2.074	1.488	2.444
uc.338+A	19	2.900	2.304	0.982	1.459	1.068	1.346	0.974	1.059	0.972	1.533	1.487
uc.128+	19	1.450	1.043	1.065	1.033	1.106	1.098	1.093	0.978	1.079	1.222	1.086
uc.345+	19	1.207	0.981	1.035	1.025	1.073	1.013	0.982	0.936	0.967	1.038	1.126
uc.248+A	19	1.763	1.635	1.318	1.291	1.550	1.140	2.024	1.803	2.469	1.512	1.547
uc.347+	19	0.898	0.917	1.089	0.954	1.086	1.122	1.024	0.958	1.007	1.050	0.993
uc.346+	19	24.635	33.548	11.343	12.676	21.023	24.865	13.634	6.536	15.675	35.282	15.595
uc.204+	19	1.825	2.176	2.900	1.616	2.385	2.462	2.284	1.888	1.612	2.510	2.145
uc.391+A	19	2.105	1.979	1.106	1.227	1.161	1.337	1.015	0.959	1.307	1.308	1.329
uc.457+	19	2.156	1.853	1.413	1.706	1.438	1.422	1.765	1.857	2.215	2.149	1.824
uc.310+A	19	1.458	1.639	1.497	1.659	1.435	1.669	1.220	1.651	1.306	1.722	1.410
uc.470+A	19	6.550	6.053	6.978	11.972	8.041	7.532	6.759	3.437	5.064	15.702	5.101
uc.417+A	19	0.937	0.939	1.050	0.992	0.967	0.960	0.968	0.957	0.966	0.920	0.924
uc.420+	19	6.201	5.773	2.604	3.135	2.480	3.992	2.900	2.713	3.062	7.049	4.700
uc.327+A	19	2.291	3.278	3.256	2.719	3.406	3.451	3.332	1.900	3.060	5.580	3.194
uc.349+	19	1.771	2.209	1.802	1.457	1.494	1.527	1.328	1.440	1.426	3.688	1.784
uc.223+A	19	1.782	1.729	1.219	1.314	1.071	1.284	1.048	1.365	1.090	1.143	1.199
uc.348+	19	1.104	1.337	1.641	1.675	2.082	2.004	1.623	1.267	1.902	1.859	1.239
uc.10+	19	2.455	1.386	1.400	1.386	1.276	1.402	1.314	1.126	1.364	1.520	1.469
uc.46+	19	1.245	1.134	0.951	1.021	0.978	0.973	0.949	0.978	0.920	1.006	0.996
uc.275+	19	2.832	1.291	1.021	1.080	1.161	1.078	1.079	0.938	1.219	1.113	1.808
uc.362+A	19	3.420	2.761	1.723	2.045	2.044	2.062	2.658	1.846	3.457	3.562	2.318
uc.131+	19	1.050	1.111	1.178	1.033	1.097	1.088	1.130	0.994	0.942	1.207	1.173
uc.309+A	19	2.576	2.460	3.077	3.334	4.134	2.815	3.026	1.906	2.487	3.122	3.066
uc.383+	19	3.465	4.800	2.459	2.819	2.494	3.776	2.535	2.736	3.364	7.434	3.232
uc.398+A	19	1.462	1.454	2.613	2.183	2.364	2.182	2.337	1.204	1.476	2.950	2.025
uc.167+	19	11.447	13.139	24.697	16.005	30.161	52.178	21.496	6.796	13.735	71.374	18.629
uc.283+A	19	24.122	23.244	12.128	10.635	17.655	21.088	12.781	5.804	8.923	46.720	14.112
uc.21+A	19	1.292	1.303	0.986	1.053	0.964	1.148	0.958	1.058	1.115	1.121	1.157
uc.133+	19	1.629	1.045	0.981	1.051	1.026	1.048	0.941	0.901	0.993	1.083	0.997
uc.48+	19	2.968	1.881	1.467	2.046	2.675	1.677	1.522	1.190	1.466	1.596	2.076
uc.190+A	19	3.073	3.881	1.745	2.444	1.974	2.161	2.471	2.442	3.109	3.237	3.196
uc.134+	19	2.967	2.350	2.071	2.014	1.713	1.842	1.504	1.426	1.755	2.412	2.048
uc.47+	19	2.281	2.351	1.744	1.964	1.552	1.585	1.911	1.639	2.187	2.147	1.735
uc.10+A	19	1.887	1.921	1.156	1.998	1.114	1.601	1.218	1.616	1.652	1.586	1.450
uc.477+A	19	9.461	8.824	2.869	4.081	3.248	3.748	4.869	3.374	6.340	6.680	5.001
uc.278+	19	5.020	5.384	2.968	3.294	2.751	7.359	2.634	2.270	3.033	10.904	6.726
uc.350+	19	2.495	2.491	1.137	1.531	1.057	1.214	1.294	1.513	1.660	1.597	1.281
uc.118+A	19	1.065	1.066	1.011	1.166	1.072	1.466	1.192	1.113	1.100	1.177	1.192
uc.196+	19	1.050	1.084	1.074	1.068	1.277	1.031	1.265	1.392	1.239	1.200	1.140

图 15

Calin GA等　　　　2

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	B细胞01	B细胞02	膀胱	大脑	乳腺	食道A	心脏	肾	肝	肺	MNC 01
uc.75+	19	1.378	1.691	0.977	1.177	1.002	1.064	0.945	0.979	1.177	1.025	0.979
uc.297+A	19	1.315	1.272	1.007	0.988	1.001	1.002	1.115	0.961	0.940	1.018	1.015
uc.161+	19	1.379	1.223	1.034	1.252	1.475	1.149	1.206	1.016	1.312	1.557	1.291
uc.195+	19	1.256	1.199	1.235	1.531	1.443	1.021	1.975	1.399	2.458	1.644	1.225
uc.275+A	19	1.167	1.137	1.141	1.127	1.152	1.056	1.333	1.429	1.555	1.202	1.098
uc.469+A	19	1.394	1.535	1.294	1.757	1.790	1.256	2.256	1.833	2.939	2.034	1.683
uc.160+	19	0.921	0.912	2.876	2.724	4.630	2.594	2.820	0.973	1.123	4.875	5.155
uc.354+A	19	2.216	1.932	1.807	1.829	1.872	1.920	2.081	1.746	3.044	2.528	1.902
uc.43+	19	2.729	2.529	1.957	2.177	1.525	2.257	2.009	1.996	2.224	2.573	1.998
uc.78+	19	2.967	3.917	1.678	1.567	1.901	2.435	1.688	1.695	2.423	3.432	2.083
uc.182+A	19	1.670	1.448	1.107	1.082	1.144	1.129	0.987	1.035	1.043	1.210	1.084
uc.373+A	19	1.081	1.176	0.979	0.954	0.922	1.050	0.996	1.074	0.934	0.998	0.977
uc.44+	19	0.992	0.954	2.195	1.098	2.266	1.352	1.648	1.051	1.032	1.084	1.047
uc.77+	19	5.741	7.437	2.978	4.447	3.316	5.462	2.823	3.354	4.181	7.342	3.715
uc.13+A	19	1.237	1.141	0.995	0.993	0.963	0.960	1.056	0.969	1.004	1.101	0.998
uc.422+A	19	2.846	1.710	1.117	1.161	1.017	0.954	0.981	0.919	0.984	1.276	1.210
uc.382+	19	1.655	2.144	1.162	1.366	1.321	1.669	1.197	1.106	1.532	1.845	1.430
uc.162+	19	1.422	1.026	0.947	0.986	0.907	0.939	1.013	1.027	0.990	1.079	1.047
uc.117+A	19	3.317	2.659	3.748	2.641	3.811	4.049	3.042	1.763	2.523	5.085	3.694
uc.186+	19	1.311	1.137	0.932	1.121	0.926	0.965	0.927	1.123	0.994	1.029	1.097
uc.48+A	19	3.796	4.735	3.401	4.793	3.433	4.505	3.510	2.686	4.799	8.173	4.530
uc.151+	19	2.230	1.345	1.068	0.989	1.076	1.046	1.023	0.965	1.073	1.086	1.381
uc.295+	19	1.132	1.037	0.965	0.966	0.947	0.991	0.935	0.935	0.990	0.943	1.074
uc.106+A	19	1.608	1.432	1.205	1.294	1.646	1.008	1.457	1.302	1.801	1.677	1.644
uc.63+	19	6.406	5.658	1.362	1.575	1.401	1.536	1.405	1.192	2.004	1.544	1.729
uc.389+A	19	0.994	0.915	1.089	0.976	0.997	1.004	1.015	0.938	0.969	1.015	1.047
uc.285+A	19	2.101	1.439	1.172	1.284	1.066	1.083	1.157	1.034	1.097	1.333	1.255
uc.185+	19	1.319	1.257	1.226	1.145	0.960	1.264	1.079	1.210	1.113	1.143	1.174
uc.181+A	19	2.596	2.714	2.265	1.418	1.508	1.501	1.535	1.600	1.624	2.113	1.786
uc.207+A	19	1.294	1.215	0.908	1.136	0.909	1.017	0.960	1.057	0.961	0.928	0.977
uc.443+A	19	1.295	1.355	0.965	1.113	1.016	1.150	0.993	1.131	1.086	1.089	1.119
uc.371+	19	1.397	1.594	1.681	1.217	1.339	1.334	1.239	1.038	1.057	1.376	1.458
uc.153+	19	3.933	2.398	1.116	1.465	1.414	1.898	1.164	1.162	1.568	1.674	2.817
uc.170+A	19	2.296	1.539	0.918	1.010	0.902	1.196	0.944	1.022	1.137	1.133	1.282
uc.128+A	19	7.916	10.716	2.611	3.473	2.814	3.505	1.942	1.842	3.592	4.833	4.116
uc.468+A	19	3.113	1.443	1.010	1.207	1.007	1.033	0.975	0.944	1.082	1.224	1.517
uc.189+	19	2.409	2.395	3.340	3.323	3.290	2.953	2.768	1.722	2.841	5.286	3.384
uc.188+	19	1.381	1.369	1.157	1.138	1.074	1.011	1.156	1.142	1.481	1.460	1.277
uc.95+	19	7.874	8.014	2.567	3.761	2.059	4.648	2.264	2.390	3.429	4.134	3.960
uc.309+	19	2.063	1.161	1.166	1.136	1.118	1.068	1.114	0.935	1.096	1.085	1.337
uc.277+A	19	1.166	1.047	0.974	1.001	1.000	1.056	0.965	1.054	0.981	0.992	1.019
uc.96+	19	1.309	1.450	1.278	1.755	1.558	1.458	1.686	1.575	2.293	1.705	1.581
uc.241+A	19	1.137	1.122	1.514	1.149	1.267	1.159	1.110	1.199	1.408	1.111	1.198
uc.266+A	19	5.431	8.578	2.521	2.901	1.884	3.411	2.081	2.821	2.192	3.495	2.858
uc.334+A	19	1.289	1.224	1.044	1.052	1.027	0.978	0.984	1.133	1.142	1.315	1.107
uc.92+	19	1.455	1.309	1.016	1.079	1.013	1.139	1.017	0.961	0.973	1.057	1.155
uc.288+A	19	1.312	1.313	1.036	1.243	1.027	1.017	1.255	1.316	1.286	1.131	1.058
uc.151+A	19	1.407	1.487	1.130	1.550	1.363	1.105	1.398	1.390	1.807	1.354	1.503
uc.183+	19	1.955	1.655	1.378	1.261	1.183	1.606	1.321	1.044	1.134	1.526	1.257
uc.378+A	19	5.805	5.682	3.190	6.598	4.521	6.591	5.666	5.232	9.471	13.484	6.133
uc.291+	19	1.178	1.304	0.995	1.009	0.989	1.071	0.937	0.981	1.036	1.025	1.014
uc.31+	19	1.487	2.106	1.559	1.331	1.852	1.823	1.460	1.613	1.841	1.391	1.531
uc.263+A	19	1.620	1.824	2.093	2.552	2.345	1.339	2.559	2.373	4.174	3.280	2.269
uc.299+A	19	5.938	7.807	3.976	5.207	5.001	5.415	3.687	3.588	5.083	13.260	5.531
uc.181+	19	1.035	1.064	1.044	1.025	1.091	0.974	1.090	1.063	1.115	0.984	1.059
uc.345+A	19	1.045	1.121	1.248	1.016	1.121	1.208	1.316	1.193	1.412	1.256	1.114
uc.331+A	19	3.955	2.266	2.691	1.875	1.990	1.747	1.934	1.328	2.012	2.456	2.027
uc.252+A	19	1.138	1.189	1.308	1.077	1.067	1.105	1.137	1.104	1.163	1.178	1.168
uc.182+	19	4.215	1.794	1.282	1.194	1.465	1.428	1.299	1.106	1.229	1.604	1.931
uc.378+	19	2.975	1.968	1.701	2.523	1.722	1.572	1.466	1.429	1.903	2.224	2.457
uc.462+A	19	8.768	8.357	4.006	7.407	4.339	6.853	6.064	4.677	7.351	10.334	6.308
uc.233+	19	0.942	1.007	1.166	1.774	1.266	1.047	2.289	2.070	1.185	1.197	1.023
uc.158+A	19	1.224	1.487	1.199	1.188	1.219	1.067	1.210	1.218	1.334	1.573	1.301
uc.234+	19	2.728	2.617	1.574	2.068	1.551	1.826	2.712	2.365	3.415	2.467	2.304
uc.215+A	19	1.105	1.037	0.993	1.085	0.977	1.046	1.168	1.026	1.482	1.046	1.010
uc.268+	19	3.141	3.086	1.440	2.376	1.288	1.744	1.888	1.784	2.323	1.769	1.762
uc.20+A	19	2.654	1.304	0.957	1.085	1.093	1.161	1.058	1.023	1.032	1.102	1.974
uc.342+	19	1.264	1.234	1.058	1.252	1.296	1.308	1.376	1.299	1.463	1.349	1.256
uc.450+	19	1.302	1.339	1.095	1.686	1.196	1.097	1.203	1.252	1.611	1.482	1.197
uc.453+	19	2.184	1.357	1.633	1.359	1.526	1.071	1.226	1.027	1.204	1.292	1.350
uc.237+A	19	1.423	1.451	0.940	1.003	0.963	0.964	1.004	1.090	1.026	0.995	0.946

图 15

Calin GA等 3

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	B细胞01	B细胞02	膀胱	大脑	乳腺	食道A	心脏	肾	肝	肺	MNC 01
uc.452+	19	1.439	1.394	1.019	1.160	1.013	1.260	1.021	1.265	1.071	1.118	1.018
uc.41+	19	1.227	1.330	1.150	1.287	1.161	1.248	1.171	1.312	1.388	1.195	1.104
uc.200+	19	6.017	4.815	2.040	3.308	2.252	3.152	2.342	2.922	2.729	2.817	2.877
uc.305+A	19	2.910	2.410	1.531	2.232	1.327	1.725	1.385	1.689	1.694	1.720	1.774
uc.343+	19	1.165	1.159	0.966	0.967	0.989	1.063	0.994	1.014	1.012	1.028	1.040
uc.383+A	19	1.418	1.141	0.994	0.992	0.926	0.977	1.060	0.953	1.000	0.974	1.083
uc.122+A	19	1.623	1.273	0.968	0.987	0.962	1.113	1.032	1.136	0.996	1.083	1.101
uc.473+A	19	6.485	4.115	4.231	5.594	5.543	4.109	7.036	3.836	10.952	16.614	4.492
uc.229+A	19	1.724	1.767	1.821	2.065	1.859	1.544	2.207	1.883	2.623	1.865	2.040
uc.372+	19	2.034	1.900	1.090	1.370	1.172	1.364	1.120	1.280	1.296	1.277	1.336
uc.465+A	19	9.943	14.994	5.270	7.080	5.869	7.967	5.044	4.957	7.991	11.358	6.270
uc.282+A	19	9.618	17.358	7.878	9.769	13.558	18.494	8.609	5.974	15.622	57.165	8.412
uc.476+A	19	3.785	3.532	1.954	2.908	1.647	2.681	1.604	1.801	1.795	3.137	2.632
uc.299+	19	3.573	2.948	2.824	3.696	3.582	2.843	2.038	1.731	2.663	3.681	3.972
uc.192+A	19	1.340	1.531	1.482	1.107	1.011	1.261	1.239	1.196	1.035	1.268	1.077
uc.33+	19	2.159	1.957	1.813	2.172	1.934	1.795	2.205	2.600	2.825	2.009	2.433
uc.34+	19	1.529	1.159	0.983	1.016	0.981	0.961	0.968	1.016	1.155	1.020	1.458
uc.34+A	19	1.662	1.762	1.272	1.193	1.473	1.249	1.533	1.617	2.117	1.682	1.535
uc.158+	19	2.032	1.211	1.167	1.181	1.139	1.151	1.029	0.995	1.222	1.327	1.261
uc.440+A	19	1.242	1.237	0.971	1.066	1.050	1.008	1.066	1.039	1.176	1.089	1.207
uc.37+	19	1.312	1.239	1.075	1.173	1.041	1.095	1.758	1.152	1.026	1.088	1.127
uc.42+A	19	1.427	1.724	1.054	1.114	0.976	1.092	0.984	1.162	1.053	1.316	1.096
uc.340+	19	2.921	2.797	1.683	2.141	1.913	2.363	1.684	1.723	2.103	2.160	1.977
uc.319+A	19	0.951	0.941	1.147	1.137	1.045	1.155	1.080	1.263	1.051	1.099	1.002
uc.483+	19	1.097	1.360	1.511	1.444	1.614	1.501	1.489	1.545	1.938	2.770	1.623
uc.263+	19	2.926	1.592	1.054	1.261	1.267	1.297	0.909	1.016	1.187	1.419	1.643
uc.204+A	19	2.523	2.777	2.162	1.696	1.907	2.582	1.964	1.456	1.747	2.702	2.088
uc.230+	19	1.291	1.655	3.488	11.308	5.278	4.831	5.044	3.187	5.279	5.932	1.999
uc.292+A	19	1.543	1.604	1.101	1.111	0.997	1.125	0.939	1.415	0.975	1.300	1.053
uc.220+	19	0.959	1.004	0.956	1.071	1.094	0.906	1.011	1.182	1.351	1.032	1.083
uc.473+	19	5.476	5.222	1.170	2.177	1.293	2.111	1.128	1.713	2.043	1.739	1.903
uc.329+A	19	2.042	2.067	1.390	1.392	1.281	1.514	1.256	1.512	1.280	1.461	1.329
uc.203+A	19	1.077	0.973	0.934	0.935	0.930	0.947	1.154	0.929	0.946	0.985	0.925
uc.472+	19	1.408	1.273	1.119	1.308	1.193	1.439	1.150	1.089	1.247	1.522	1.281
uc.475+A	19	3.919	2.136	2.083	2.354	2.275	1.860	1.765	1.179	1.860	2.431	2.447
uc.146+	19	1.027	1.186	1.059	1.250	1.072	1.104	1.302	1.222	1.264	1.226	1.203
uc.27+	19	0.879	0.929	1.031	1.024	1.011	1.066	0.994	1.080	1.044	1.054	0.967
uc.111+	19	1.389	1.263	1.216	1.138	1.176	1.231	1.152	1.086	1.049	1.327	1.186
uc.382+A	19	2.287	1.662	1.422	1.267	1.221	1.248	1.164	1.094	1.505	1.230	1.625
uc.331+	19	2.161	2.163	1.597	2.434	1.446	1.906	1.779	1.689	1.865	1.670	1.554
uc.450+A	19	1.930	1.160	1.202	1.073	0.986	0.991	1.001	0.988	1.049	1.105	1.151
uc.476+	19	1.599	1.216	1.365	1.138	1.247	1.189	1.134	0.992	1.147	1.403	1.225
uc.29+	19	0.993	1.042	1.003	0.989	0.987	1.030	0.982	1.120	1.008	1.054	0.953
uc.28+	19	1.187	1.399	1.259	1.482	1.309	1.239	1.342	1.385	1.617	1.569	1.421
uc.330+	19	1.410	1.366	1.234	1.510	1.020	1.509	1.178	1.245	1.439	1.166	1.195
uc.281+A	19	4.319	5.805	2.535	3.939	2.456	5.342	2.566	4.029	3.090	6.196	4.496
uc.77+A	19	2.153	1.241	1.162	0.995	1.086	1.061	1.120	1.116	1.041	1.164	1.233
uc.475+	19	8.803	11.423	4.463	6.384	5.046	8.229	5.408	4.406	6.394	12.810	8.528
uc.396+	19	0.939	0.963	1.160	1.220	1.071	1.262	1.135	1.176	1.054	1.091	1.074
uc.374+A	19	1.073	0.985	0.954	0.983	1.019	0.958	1.133	1.057	1.280	1.007	1.020
uc.206+A	19	2.480	1.295	1.314	1.252	1.160	1.182	1.350	1.117	1.878	1.367	1.456
uc.22+A	19	2.349	2.260	1.053	1.184	1.036	1.536	1.016	1.141	1.047	1.437	1.364
uc.180+A	19	1.074	1.065	1.007	0.986	0.959	0.964	0.986	0.929	1.677	1.159	1.024
uc.250+	19	1.264	1.343	0.973	1.000	0.966	0.978	1.044	1.124	1.078	1.089	0.973
uc.363+A	19	3.628	2.940	1.311	1.233	1.215	1.266	1.568	1.619	1.693	1.513	1.530
uc.20+	19	3.417	2.994	2.046	2.978	2.322	1.905	2.768	2.118	3.727	2.718	2.848
uc.138+A	19	1.198	1.045	0.906	0.933	0.920	0.958	0.909	0.972	0.997	0.933	1.080
uc.142+	19	1.642	1.464	1.091	1.045	1.055	1.058	1.092	0.962	0.938	1.018	1.324
uc.228+A	19	1.124	0.961	1.024	1.017	1.007	1.049	1.020	0.973	0.948	1.020	0.947
uc.398+	19	23.405	27.414	19.585	19.964	21.304	48.460	19.979	8.140	11.515	56.962	30.263
uc.464+A	19	2.021	2.235	1.236	1.483	1.193	1.635	1.147	1.189	1.546	1.605	1.655
uc.149+	19	1.062	1.145	1.023	1.021	1.037	1.047	1.054	1.065	1.229	1.035	0.987
uc.44+A	19	4.251	4.877	2.815	3.948	2.602	4.374	2.776	2.393	3.207	7.170	4.768
uc.217+A	19	3.240	2.287	2.147	2.432	2.237	2.234	2.712	1.836	4.090	3.238	2.588
uc.453+A	19	8.414	9.429	2.130	5.289	2.032	5.673	2.265	2.855	3.004	5.203	5.102
uc.295+A	19	1.204	1.091	1.012	1.047	1.067	1.034	1.038	1.091	1.020	1.103	1.084
uc.145+	19	1.168	0.978	1.007	1.063	1.103	1.035	1.107	0.966	0.960	1.062	1.091
uc.33+A	19	2.557	1.570	1.438	1.108	1.436	1.279	1.329	0.993	1.166	1.580	2.116
uc.144+	19	1.318	1.132	1.110	1.028	1.054	0.995	1.097	1.029	0.966	1.057	1.100
uc.447+	19	1.665	1.549	1.036	1.087	0.995	1.069	1.006	1.083	1.112	1.304	1.093
uc.338+	19	4.418	4.023	3.565	3.277	3.098	3.288	2.372	2.101	5.761	5.742	3.613

图 15

Calin GA等

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	B细胞01	B细胞02	膀胱	大脑	乳腺	食道A	心脏	肾	肝	肺	MNC 01
uc.269+A	19	1.743	2.019	5.273	3.715	4.911	5.814	4.741	2.206	3.115	10.031	7.560
uc.301+A	19	0.967	0.983	0.967	1.007	1.043	1.056	1.142	1.014	0.952	1.033	0.993
uc.339+	19	15.107	22.611	7.585	40.022	8.322	23.904	8.153	8.047	15.017	75.435	9.369
uc.5+	19	2.001	1.050	1.222	0.989	1.189	1.126	1.116	1.240	1.052	0.928	1.087
uc.445+	19	1.979	1.781	1.774	1.193	1.345	1.694	1.026	1.139	1.425	1.438	1.449
uc.132+A	19	0.915	0.931	1.053	1.044	1.067	0.993	1.134	1.060	1.063	1.067	1.026
uc.411+	19	2.155	1.921	1.417	1.320	1.347	1.324	1.221	1.509	1.197	1.284	1.423
uc.446+	19	1.477	1.602	1.115	1.168	1.179	1.212	1.161	1.262	1.307	1.259	1.303
uc.312+A	19	1.115	1.129	0.994	0.963	0.949	1.205	0.939	1.116	1.098	1.063	1.097
uc.413+	19	1.081	0.972	1.006	0.984	0.985	1.018	1.205	0.923	0.914	0.943	0.987
uc.359+A	19	0.967	1.018	1.002	1.206	1.344	0.948	1.012	0.901	0.945	1.019	0.895
uc.402+A	19	2.434	1.431	0.982	0.922	0.966	1.029	0.925	0.920	1.044	0.986	1.059
uc.91+	19	1.768	1.551	0.978	1.080	0.961	1.027	1.018	0.945	0.987	1.060	1.143
uc.412+	19	3.427	2.069	1.868	1.592	2.229	2.197	1.518	1.336	1.517	2.458	2.215
uc.448+	19	2.450	1.229	1.288	1.370	1.344	1.212	1.119	1.013	1.152	1.523	1.921
uc.9+A	19	1.001	0.989	1.041	1.010	1.069	1.050	0.992	1.169	1.060	1.145	1.093
uc.305+	19	2.359	1.354	1.169	1.256	1.455	1.081	1.172	1.060	1.233	1.268	1.525
uc.233+A	19	2.795	2.009	1.124	1.855	1.495	1.488	0.977	1.112	1.538	1.955	1.787
uc.304+A	19	1.512	1.671	1.022	1.013	1.030	1.086	0.961	1.083	0.950	1.042	1.081
uc.369+	19	3.938	4.798	4.691	2.681	4.221	4.141	3.301	2.075	2.274	4.028	4.047
uc.88+A	19	11.292	12.414	1.898	4.652	1.925	6.634	2.206	2.516	3.390	4.627	4.434
uc.2+	19	0.936	0.955	1.020	0.974	1.013	0.930	1.025	1.270	0.922	0.935	0.985
uc.110+A	19	3.631	5.255	4.457	4.067	4.018	5.847	3.794	1.774	2.708	4.292	4.268
uc.461+A	19	1.004	1.076	1.261	1.266	1.190	1.139	1.174	1.355	1.062	1.127	1.223
uc.419+A	19	1.006	1.047	2.182	1.676	1.836	1.674	1.644	1.315	1.383	2.195	1.643
uc.440+	19	1.149	1.028	1.018	1.013	0.951	0.928	0.931	0.942	0.933	0.953	1.021
uc.478+	19	1.518	1.296	1.844	1.789	1.717	1.824	1.268	1.051	1.202	1.850	1.429
uc.1+	19	3.470	3.835	3.574	2.570	3.012	2.862	3.719	2.840	2.311	2.445	2.353
uc.4+	19	1.839	1.290	1.188	1.246	1.280	1.080	1.471	1.462	1.619	1.217	1.276
uc.335+	19	1.362	1.459	1.135	1.465	1.103	1.373	1.045	1.074	1.031	1.260	1.250
uc.483+A	19	1.594	1.840	2.676	3.099	2.774	3.535	2.635	2.009	2.875	5.520	2.646
uc.8+	19	2.169	3.013	9.916	10.562	5.625	12.980	8.160	2.464	9.704	2.855	5.425
uc.63+A	19	2.937	3.482	1.057	1.316	1.198	1.606	0.976	1.223	1.086	1.437	1.535
uc.443+	19	1.252	1.142	1.021	0.967	0.992	1.008	1.086	0.931	0.936	0.990	0.983
uc.117+	19	5.433	6.885	5.401	5.382	6.179	6.823	5.232	4.995	4.688	8.902	5.933
uc.477+	19	2.604	1.353	0.998	1.737	0.995	1.045	0.933	0.953	1.092	1.144	1.421
uc.200+A	19	2.895	1.682	1.413	1.309	1.292	1.710	1.524	1.016	1.242	1.899	1.598
uc.3+	19	1.053	0.965	1.242	1.257	1.248	1.175	1.797	1.354	1.713	1.202	1.211
uc.322+	19	1.224	1.259	0.935	1.090	1.034	0.959	0.978	0.987	0.992	1.032	1.220
uc.213+	19	10.045	15.102	6.177	5.492	7.526	6.915	5.834	3.246	6.768	9.875	5.788
uc.249+	19	1.994	1.567	2.087	2.545	2.133	1.931	2.288	1.680	2.047	2.013	1.358
uc.303+A	19	1.139	1.195	1.168	1.276	1.291	1.256	1.202	1.267	1.532	1.353	1.163
uc.323+	19	1.320	1.365	1.016	1.173	1.056	1.056	1.161	1.097	1.305	1.220	1.158
uc.248+	19	2.110	1.283	0.937	0.962	0.978	0.984	0.960	1.001	1.044	1.046	1.228
uc.465+	19	1.459	1.089	1.077	1.026	1.185	0.955	1.616	0.903	1.010	1.010	0.982
uc.139+	19	2.470	2.089	2.654	3.207	2.084	4.690	2.562	2.987	1.607	4.478	4.248
uc.214+	19	1.189	1.286	1.111	1.146	1.109	1.360	1.201	1.153	1.548	1.430	1.236
uc.145+A	19	2.067	3.014	11.933	10.163	15.697	15.905	10.732	3.298	7.588	22.091	17.102
uc.325+A	19	1.156	0.966	1.162	1.044	1.161	1.014	1.525	1.175	1.527	1.242	1.106
uc.217+	19	5.017	4.299	1.550	2.139	1.630	2.735	1.311	1.303	2.558	2.893	2.793
uc.325+	19	13.837	20.922	10.216	9.218	10.185	10.609	8.718	5.053	9.949	13.644	9.529
uc.435+	19	1.552	1.601	1.335	1.473	1.342	1.235	1.576	1.377	1.884	1.458	1.380
uc.326+	19	2.817	3.230	1.754	1.741	1.641	3.019	1.303	1.912	1.562	2.767	2.590
uc.106+	19	4.035	1.443	0.985	1.045	1.072	1.127	0.924	0.958	1.029	1.420	2.445
uc.468+	19	1.408	1.171	1.385	1.846	1.528	1.610	1.904	1.560	2.165	1.494	1.933
uc.213+A	19	1.490	1.604	2.324	2.477	2.591	1.935	2.617	2.040	3.249	3.618	2.286
uc.62+A	19	1.178	1.078	0.979	0.988	1.014	1.042	0.909	0.934	0.933	1.011	1.027
uc.246+A	19	1.922	1.374	1.361	1.236	1.335	1.459	1.140	1.132	1.230	1.348	1.434
uc.43+A	19	1.665	1.165	0.950	1.066	1.033	1.034	0.983	0.950	1.002	1.005	1.369
uc.389+	19	1.332	1.299	1.228	1.203	1.237	1.419	1.600	1.166	1.419	1.634	1.215
uc.159+A	19	3.485	3.462	3.926	4.120	3.696	3.593	1.586	2.256	3.162	4.488	4.764
uc.100+	19	1.575	1.769	1.354	1.278	1.638	1.784	1.206	1.168	1.792	1.626	1.410
uc.462+	19	2.441	1.802	2.094	1.775	1.869	1.531	1.455	1.312	1.402	1.830	1.953
uc.352+	19	5.661	5.806	2.825	2.453	3.361	3.686	2.784	1.741	2.804	5.951	3.903
uc.388+	19	4.497	1.918	1.191	1.492	1.407	1.636	1.114	1.068	1.993	1.653	2.461
uc.125+A	19	1.066	0.964	0.994	1.051	1.042	0.992	0.986	0.993	1.519	1.084	1.035
uc.136+	19	1.688	2.509	1.535	1.245	1.232	1.602	1.219	1.321	1.039	1.504	1.640
uc.244+	19	1.179	1.296	0.969	1.006	1.036	0.972	0.966	0.983	1.069	1.092	1.023
uc.138+	19	1.451	1.352	0.992	1.092	0.987	1.180	1.015	1.300	1.047	1.147	1.312
uc.291+A	19	1.219	1.031	1.531	1.257	2.102	1.128	1.686	1.051	1.275	2.536	1.076
uc.249+A	19	2.356	1.484	1.122	1.151	1.154	1.137	1.038	0.982	1.161	1.230	1.322

图 15

Calin GA等

S

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	B细胞01	B细胞02	膀胱	大脑	乳腺	食道A	心脏	肾	肝	肺	MNC 01
uc.469+	19	1.160	0.994	0.968	0.983	0.961	0.975	0.930	0.961	0.933	0.981	1.051
uc.18+	19	5.129	6.741	2.912	4.286	4.056	5.620	3.577	2.919	6.117	5.531	3.189
uc.245+	19	1.153	1.162	0.955	1.449	1.090	1.100	1.333	1.177	1.026	1.084	1.074
uc.280+A	19	1.490	1.415	1.078	1.118	0.962	1.172	0.993	1.065	1.049	1.079	1.193
uc.14+	19	0.969	1.180	1.059	1.164	1.011	1.117	1.003	1.111	1.082	1.136	1.020
uc.134+A	19	4.401	5.256	2.803	2.033	2.004	2.437	1.875	1.472	1.698	1.962	2.025
uc.246+	19	5.160	5.479	3.346	6.561	3.495	5.679	3.786	4.593	5.518	4.774	3.610
uc.16+	19	2.675	2.369	1.438	1.914	1.316	1.698	1.490	1.739	1.717	1.594	1.658
uc.391+	19	1.060	1.191	1.207	1.238	1.242	1.306	1.136	1.131	1.119	1.296	1.267
uc.262+A	19	3.912	3.639	3.198	3.937	2.364	4.984	2.868	5.025	2.621	5.453	5.133
uc.456+A	19	4.226	5.263	2.251	3.260	2.006	2.899	2.647	2.866	3.611	6.068	3.096
uc.53+	19	0.883	1.046	1.317	1.031	1.230	1.018	1.615	1.208	1.164	0.942	1.119
uc.89+	19	1.175	0.983	1.014	1.050	1.036	1.003	1.270	1.171	1.667	1.353	1.156
uc.390+	19	2.266	2.188	1.194	1.342	1.089	1.506	1.071	1.092	1.208	1.729	1.454
uc.183+A	19	4.222	3.333	1.423	1.597	1.242	1.738	1.367	1.769	1.529	1.814	1.581
uc.377+A	19	1.638	1.230	1.117	1.192	1.100	1.157	1.337	1.011	1.054	1.245	1.095
uc.388+A	19	1.868	1.660	1.734	2.172	1.700	1.393	1.827	1.356	2.525	2.175	1.984
uc.173+	19	1.914	1.388	1.002	1.040	1.007	1.090	0.961	0.925	0.972	1.093	1.168
uc.478+A	19	4.673	4.251	3.632	6.523	4.011	5.537	3.849	4.033	5.148	10.182	5.340
uc.47+A	19	2.507	1.934	1.102	1.212	1.191	1.357	1.197	1.134	1.346	1.400	1.416
uc.393+	19	1.023	1.309	1.220	1.179	1.434	1.126	1.266	1.123	1.245	1.106	1.103
uc.315+A	19	1.382	1.390	1.052	1.037	1.168	1.037	1.017	1.132	1.022	1.032	1.104
uc.177+	19	3.037	2.810	2.021	2.032	2.137	1.981	1.666	1.539	2.052	2.264	2.313
uc.392+	19	1.447	1.187	0.944	0.989	1.005	1.046	0.921	0.969	0.946	1.075	1.024
uc.341+A	19	1.158	1.095	1.036	1.007	1.011	0.958	0.995	0.996	0.942	0.944	0.981
uc.88+	19	3.506	1.594	2.521	2.275	2.226	1.955	2.133	1.489	2.138	3.369	2.367
uc.285+	19	2.164	2.424	2.603	2.393	2.312	3.085	2.128	1.801	3.209	5.887	2.786
uc.420+A	19	2.046	1.671	1.103	1.317	1.079	1.219	0.980	0.945	1.054	1.340	1.315
uc.164+A	19	1.253	1.360	1.027	1.036	0.948	1.030	1.061	1.107	1.041	1.280	1.144
uc.300+A	19	19.467	25.679	6.912	9.169	6.818	16.240	6.685	5.466	6.485	17.350	11.124
uc.153+A	19	1.854	1.736	1.855	2.320	2.180	1.439	2.633	1.961	4.238	2.789	2.369
uc.448+A	19	8.965	10.577	2.801	4.849	2.938	3.573	4.106	3.254	5.187	7.430	3.942
uc.17+A	19	1.028	1.161	1.047	1.304	1.056	1.061	1.034	1.083	1.218	2.016	1.166
uc.436+	19	1.262	1.544	1.099	1.175	1.089	1.191	1.080	1.064	1.096	1.207	1.087
uc.142+A	19	4.770	7.363	2.914	4.927	2.807	3.560	3.168	3.271	5.981	4.971	4.119
uc.73+A	19	3.522	5.222	2.880	3.811	2.964	3.665	2.947	3.081	4.295	5.430	3.600
uc.404+	19	1.039	1.065	0.975	1.140	1.032	0.963	1.327	1.187	1.366	1.220	1.105
uc.84+A	19	2.818	2.794	8.722	5.866	6.605	9.429	4.983	2.851	4.429	12.692	4.198
uc.280+	19	1.773	1.353	1.041	1.038	1.054	1.108	1.043	1.033	1.119	1.068	1.177
uc.172+A	19	10.788	16.805	4.384	6.111	4.931	11.485	5.924	6.007	15.230	26.972	5.607
uc.287+A	19	3.880	3.866	2.522	3.700	2.857	3.232	4.413	3.350	6.476	5.313	3.575
uc.54+	19	0.905	0.915	1.029	0.985	0.969	0.958	0.983	1.004	0.945	1.000	0.993
uc.445+A	19	1.989	1.499	1.307	1.601	1.681	1.268	2.409	1.678	2.961	1.698	1.771
uc.407+	19	1.525	1.422	1.192	1.336	1.141	1.174	1.202	1.233	1.418	1.788	1.428
uc.412+A	19	3.861	4.442	2.470	2.995	2.430	2.991	3.362	2.850	3.831	3.906	3.033
uc.347+A	19	1.167	1.440	1.316	1.095	1.396	1.336	1.305	1.559	1.516	1.416	1.352
uc.87+	19	1.148	1.325	1.011	1.211	0.962	1.136	1.157	1.114	1.139	1.078	1.144
uc.170+	19	4.728	2.962	2.106	2.840	2.466	2.423	1.874	1.746	2.687	2.482	2.613
uc.161+A	19	3.885	4.183	2.241	2.023	1.908	2.308	1.780	1.905	1.841	2.602	2.565

图 15

Calin GA等 6

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	MNC 02	卵巢	胰腺	胎盘	前列腺	骨骼肌	脾	T细胞01	T细胞02	睾丸	胸腺
uc.188+A	19	1.523	1.056	1.059	1.215	1.195	1.109	1.071	1.961	3.386	1.116	1.150
uc.177+A	19	1.959	1.689	2.833	2.269	1.924	2.574	1.852	1.970	2.344	2.119	2.187
uc.245+A	19	1.107	0.971	1.128	1.049	1.082	1.054	1.063	2.095	4.229	1.060	1.054
uc.426+	19	1.509	1.043	0.956	1.095	1.170	0.973	1.564	1.672	4.504	1.176	1.124
uc.335+A	19	1.516	1.050	0.965	1.443	1.441	1.432	1.115	1.079	1.370	1.171	1.072
uc.97+A	19	1.206	1.132	1.322	1.272	1.397	1.329	1.095	1.019	0.962	1.254	1.152
uc.234+A	19	1.368	0.915	0.980	1.028	0.975	0.933	0.962	1.585	1.752	0.962	0.941
uc.422+	19	1.277	1.044	0.998	1.256	1.246	1.136	1.329	1.219	1.072	1.223	1.138
uc.317+	19	1.104	1.137	0.969	1.003	1.042	1.084	0.961	1.056	0.998	0.971	1.002
uc.206+	19	0.995	0.980	0.917	0.904	0.963	0.998	0.905	1.236	1.445	1.005	1.012
uc.411+A	19	1.090	1.047	1.051	0.978	1.022	1.055	1.015	2.136	3.238	1.017	1.053
uc.400+A	19	2.185	1.196	1.275	1.658	1.711	2.121	1.453	1.580	1.511	1.284	1.121
uc.192+	19	0.989	1.093	1.300	2.037	1.554	1.080	1.637	3.054	1.183	1.279	1.537
uc.343+A	19	1.016	0.917	0.972	0.957	0.950	1.025	0.931	0.926	0.980	0.954	0.971
uc.196+A	19	1.193	0.914	0.973	1.052	1.021	0.976	1.056	1.879	2.715	1.116	0.952
uc.346+A	19	3.839	3.284	9.153	3.219	2.985	3.118	4.932	9.129	6.721	4.381	4.538
uc.427+	19	2.355	1.715	1.571	1.736	2.196	2.566	1.639	1.612	1.717	2.050	2.073
uc.50+A	19	1.203	1.019	0.930	1.177	1.244	1.233	1.155	0.933	0.903	1.086	1.144
uc.73+	19	1.315	1.211	1.311	1.645	1.222	1.129	1.351	1.277	1.055	1.235	1.378
uc.321+A	19	0.931	0.964	1.022	0.967	0.955	1.027	1.018	0.997	1.055	0.988	0.969
uc.238+	19	1.203	1.156	1.161	1.073	1.140	1.219	0.967	0.936	0.945	1.028	1.129
uc.310+	19	1.174	1.094	1.114	0.942	0.981	1.233	1.105	1.624	1.804	1.155	1.098
uc.133+A	19	1.337	1.249	1.082	1.058	1.229	1.466	1.127	1.170	1.246	1.130	1.067
uc.456+	19	2.252	1.301	2.051	1.765	1.675	1.450	1.841	2.841	3.798	1.405	2.004
uc.338+A	19	1.790	0.953	1.033	1.213	1.226	1.691	1.624	1.547	1.592	1.093	1.135
uc.128+	19	0.949	0.931	1.091	1.042	0.927	1.011	0.953	1.299	1.779	0.997	1.099
uc.345+	19	1.027	1.068	0.982	0.966	0.948	0.933	0.949	1.364	1.449	0.961	1.124
uc.248+A	19	1.584	1.363	1.632	1.230	1.619	1.677	1.633	1.224	1.096	1.642	1.646
uc.347+	19	1.030	0.983	1.015	1.035	0.979	0.973	0.952	1.056	0.988	0.983	0.999
uc.346+	19	14.384	8.615	17.507	9.276	8.670	9.897	8.334	12.290	14.745	11.466	14.697
uc.204+	19	2.516	2.101	2.231	4.205	2.075	2.326	1.941	3.723	2.478	2.266	2.894
uc.391+A	19	1.557	1.089	1.107	1.165	1.134	1.058	1.103	1.782	2.149	1.028	1.147
uc.457+	19	1.828	1.514	1.387	1.500	1.809	2.146	1.817	1.614	1.462	1.792	1.453
uc.310+A	19	1.538	1.743	1.365	1.486	1.572	1.707	1.415	1.511	1.434	1.317	1.769
uc.470+A	19	3.994	12.430	5.221	5.656	8.459	5.114	5.014	4.462	3.776	9.171	6.962
uc.417+A	19	0.957	0.944	1.005	1.024	1.036	0.985	1.304	1.024	1.008	1.148	1.085
uc.420+	19	4.071	2.130	2.760	3.404	3.448	3.500	2.183	2.516	2.319	2.730	2.514
uc.327+A	19	3.260	2.825	5.073	4.119	3.684	3.341	3.093	3.728	3.064	4.084	4.606
uc.349+	19	1.423	1.415	1.183	1.477	1.543	1.820	1.533	1.132	1.142	1.236	1.645
uc.223+A	19	1.184	1.152	1.189	1.018	1.119	1.209	1.194	1.290	1.256	1.139	1.035
uc.348+	19	1.268	1.508	2.097	1.549	1.581	1.457	1.637	1.263	1.147	1.793	2.074
uc.10+	19	1.728	1.100	1.213	1.613	1.798	1.268	1.467	2.209	2.307	1.546	1.372
uc.46+	19	1.021	0.991	0.905	1.300	0.986	0.989	0.986	1.032	1.017	0.935	0.935
uc.275+	19	2.528	1.184	1.218	0.963	1.088	1.114	1.134	2.609	3.100	1.048	1.031
uc.362+A	19	2.467	1.667	2.263	1.705	2.203	2.720	1.361	2.326	3.273	2.684	2.277
uc.131+	19	0.980	0.929	1.359	1.056	0.971	1.025	1.018	1.010	0.961	1.170	1.068
uc.309+A	19	3.136	2.360	2.831	3.819	2.886	1.682	1.664	1.630	1.526	2.104	3.169
uc.383+	19	3.180	3.775	3.916	3.286	2.910	3.993	2.962	3.493	2.326	3.368	3.568
uc.398+A	19	2.083	1.480	1.297	1.934	2.156	1.244	2.326	1.884	1.498	2.022	1.880
uc.167+	19	14.211	12.406	15.961	20.443	13.270	8.197	8.118	8.518	5.069	11.896	12.398
uc.283+A	19	12.275	7.926	21.491	9.841	13.435	14.103	7.481	20.563	13.651	13.268	14.464
uc.21+A	19	0.906	0.934	0.970	1.027	1.129	1.085	0.994	0.931	0.943	0.930	1.010
uc.133+	19	1.000	0.946	1.039	0.924	0.903	0.983	0.912	1.500	2.325	0.978	0.983
uc.48+	19	2.323	1.253	1.663	1.783	1.526	1.487	1.654	3.224	2.800	2.097	1.562
uc.190+A	19	2.974	1.989	2.338	1.767	2.224	3.928	1.901	1.502	1.754	2.192	2.055
uc.134+	19	2.082	1.209	1.544	2.188	1.976	1.726	1.308	2.056	2.399	2.962	1.969
uc.47+	19	1.770	1.239	1.516	1.522	1.741	1.727	1.407	1.540	1.736	1.720	1.608
uc.10+A	19	1.354	0.985	1.313	1.120	1.154	1.345	1.360	1.193	1.269	1.048	1.266
uc.477+A	19	4.958	3.046	4.192	3.073	3.390	5.724	2.936	3.595	4.156	3.460	3.446
uc.278+	19	8.195	2.624	2.278	4.226	3.745	2.859	5.817	2.933	2.039	2.626	2.691
uc.350+	19	1.429	1.231	1.335	1.132	1.357	1.995	1.385	1.188	1.154	1.341	1.195
uc.118+A	19	1.375	1.149	1.215	1.426	1.165	1.155	1.183	1.118	0.966	1.001	1.028
uc.196+	19	1.120	1.293	1.191	1.391	1.081	1.373	1.143	1.037	0.942	1.113	1.115

图 15

Calin GA等 7

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	MNC 02	卵巢	胰腺	胎盘	前列腺	骨骼肌	脾	T细胞01	T细胞02	睾丸	胸腺
uc.75+	19	0.991	0.980	1.074	0.976	1.027	1.019	1.064	0.981	0.938	1.049	1.076
uc.297+A	19	1.059	0.900	1.068	1.002	1.037	1.075	1.078	1.031	1.026	0.956	0.975
uc.161+	19	1.643	1.181	1.105	1.315	1.369	1.043	1.164	1.376	1.500	1.072	1.108
uc.195+	19	1.131	1.207	1.238	1.213	1.294	1.677	1.136	0.971	0.972	1.390	1.260
uc.275+A	19	1.207	1.191	1.224	1.031	1.225	1.268	1.066	1.154	1.072	1.197	1.144
uc.469+A	19	1.479	1.401	2.019	1.083	1.646	2.033	1.426	1.043	1.169	1.211	1.608
uc.160+	19	3.202	2.081	1.227	2.193	2.190	1.463	1.268	0.983	0.828	2.669	4.124
uc.354+A	19	1.930	1.444	1.846	1.583	1.661	1.888	1.643	1.694	1.987	2.109	1.642
uc.43+	19	2.066	1.657	1.539	1.505	1.773	2.122	1.555	1.683	1.819	1.627	1.381
uc.78+	19	2.200	1.514	2.435	1.863	2.534	2.202	2.078	2.220	1.960	1.902	2.035
uc.182+A	19	1.214	1.050	1.210	0.977	1.074	1.232	1.167	1.259	1.063	1.078	1.093
uc.373+A	19	1.032	0.944	1.007	0.944	0.907	1.105	1.017	0.972	0.927	2.733	1.044
uc.44+	19	1.027	1.162	0.958	1.219	1.444	1.094	1.059	1.041	1.021	1.095	2.087
uc.77+	19	3.258	3.027	4.665	2.527	2.663	4.280	3.763	4.250	3.634	3.473	3.492
uc.13+A	19	0.945	0.905	0.996	1.075	0.980	1.020	0.912	0.974	0.975	0.970	1.028
uc.422+A	19	1.054	0.980	0.916	1.048	1.011	0.996	1.065	1.297	1.683	1.117	1.064
uc.382+	19	1.541	1.646	1.417	1.281	1.269	1.510	1.668	1.155	1.542	1.032	1.301
uc.162+	19	0.933	1.010	0.927	0.977	1.400	0.988	0.912	0.989	1.474	0.999	1.043
uc.117+A	19	3.880	2.349	2.690	2.466	2.657	1.950	2.986	3.953	3.201	2.574	3.184
uc.186+	19	0.920	0.996	1.045	1.024	1.098	1.281	1.047	0.925	1.096	1.040	1.008
uc.48+A	19	5.022	3.304	4.970	3.896	3.803	3.872	2.982	4.174	2.806	3.324	3.036
uc.151+	19	1.466	0.936	1.050	0.969	1.004	0.977	1.023	1.619	2.811	1.078	1.012
uc.295+	19	0.959	0.990	0.960	0.989	0.963	1.054	0.928	0.960	0.960	0.936	0.943
uc.106+A	19	1.679	1.099	1.224	1.027	1.146	1.512	1.098	1.130	1.286	1.133	1.207
uc.63+	19	1.855	1.302	1.504	1.768	1.705	1.682	1.425	2.403	3.762	2.247	1.722
uc.389+A	19	0.998	1.069	0.977	0.973	0.974	0.923	0.946	0.996	1.110	0.927	0.996
uc.285+A	19	1.638	1.115	1.135	1.202	1.397	1.249	1.363	1.514	1.596	1.311	1.164
uc.185+	19	1.239	1.039	1.013	1.494	1.150	1.230	1.098	0.995	1.030	1.036	1.047
uc.181+A	19	2.200	1.763	1.405	1.921	2.034	2.171	1.921	2.273	1.911	2.041	1.867
uc.207+A	19	1.102	1.010	1.039	0.997	1.028	1.113	1.080	0.972	1.006	1.815	0.961
uc.443+A	19	1.021	1.080	1.022	1.033	1.006	1.048	1.000	0.960	1.014	1.013	1.024
uc.371+	19	1.015	1.059	1.048	1.014	1.010	1.109	1.010	1.019	0.927	0.985	1.133
uc.153+	19	3.037	1.269	1.490	1.115	1.403	1.305	1.354	3.277	5.077	1.375	1.223
uc.170+A	19	1.401	1.083	1.100	1.030	1.036	1.020	1.003	2.358	3.051	1.061	0.944
uc.128+A	19	3.363	3.299	4.714	3.077	2.852	2.985	4.776	3.126	3.017	3.746	4.194
uc.468+A	19	1.594	1.072	1.090	0.980	1.003	1.114	1.032	3.034	4.007	1.145	1.084
uc.189+	19	4.013	1.808	2.051	3.346	3.133	1.966	2.006	1.750	1.845	3.053	2.489
uc.188+	19	1.145	1.005	1.055	1.131	1.301	1.172	1.100	1.008	1.502	1.139	1.338
uc.95+	19	3.364	2.629	2.615	2.447	2.853	2.602	2.272	2.599	2.439	2.591	2.441
uc.309+	19	1.579	1.136	0.956	1.071	1.097	1.042	0.997	1.720	1.952	1.015	1.081
uc.277+A	19	1.061	0.998	1.083	1.060	1.019	1.135	1.152	1.048	1.135	1.085	1.108
uc.96+	19	1.828	1.441	1.378	1.467	1.491	1.701	1.600	1.111	1.046	1.107	1.481
uc.241+A	19	1.621	1.300	1.024	1.239	1.422	1.318	1.221	1.163	0.961	1.237	1.121
uc.266+A	19	3.149	2.815	2.324	2.966	2.806	4.445	2.868	2.339	2.209	2.813	2.237
uc.334+A	19	0.987	0.938	0.959	1.056	1.070	1.134	1.050	0.961	0.946	1.193	1.077
uc.92+	19	1.101	1.027	1.018	1.104	1.039	1.029	1.018	1.251	1.533	1.031	1.032
uc.288+A	19	1.124	1.104	1.107	1.160	1.082	1.240	1.115	1.054	0.990	1.053	1.119
uc.151+A	19	1.207	1.257	1.353	1.331	1.135	1.431	1.313	1.119	1.235	1.217	1.169
uc.183+	19	1.383	1.272	1.257	1.171	1.439	1.326	1.219	1.252	1.484	1.104	1.082
uc.378+A	19	5.523	1.773	4.463	4.456	4.337	7.869	3.038	2.945	2.509	4.554	4.272
uc.291+	19	1.026	0.980	0.957	0.937	0.978	1.078	0.961	0.978	0.996	0.936	0.949
uc.31+	19	1.277	1.479	2.385	1.834	1.457	1.650	1.781	2.337	1.397	1.781	1.716
uc.263+A	19	2.181	1.881	2.161	1.775	2.074	2.542	2.019	1.138	1.335	1.960	2.544
uc.299+A	19	5.265	3.433	4.842	3.324	4.320	4.771	2.672	3.178	2.495	3.548	3.557
uc.181+	19	0.976	0.971	1.116	0.979	0.939	1.004	1.023	1.220	1.049	1.006	1.013
uc.345+A	19	1.069	1.050	1.104	1.165	1.031	1.188	1.089	1.053	0.962	1.137	1.163
uc.331+A	19	2.045	1.406	1.684	1.869	1.973	1.816	1.722	2.684	3.311	1.988	1.951
uc.252+A	19	1.144	1.025	1.069	1.385	1.440	1.486	1.221	1.093	0.958	1.245	1.260
uc.182+	19	1.960	1.101	1.349	1.609	1.468	1.763	1.417	4.179	4.780	2.611	1.483
uc.378+	19	3.180	1.597	1.769	1.789	1.936	1.760	1.859	2.986	2.997	2.015	1.510
uc.462+A	19	5.458	3.300	3.913	3.389	3.795	6.992	3.464	3.737	3.600	3.503	3.287
uc.233+	19	1.035	1.015	1.154	1.088	1.290	2.514	0.918	1.026	0.987	1.090	1.371
uc.158+A	19	1.522	1.146	1.115	1.407	1.276	1.486	1.330	1.130	0.996	1.295	1.184
uc.234+	19	2.571	1.488	3.977	1.880	1.683	1.741	1.615	1.458	1.566	1.774	1.437
uc.215+A	19	1.060	1.051	0.946	1.073	1.070	1.164	1.030	1.009	0.982	1.084	0.982
uc.268+	19	2.080	1.571	2.574	0.948	1.650	2.615	1.696	1.955	1.763	1.436	1.265
uc.20+A	19	2.386	1.065	1.400	1.037	1.174	1.081	1.059	2.298	2.742	1.052	1.079
uc.342+	19	1.020	1.128	1.249	0.975	0.933	1.397	1.025	0.988	0.983	1.101	1.046
uc.450+	19	1.319	1.142	1.164	1.080	1.091	1.194	1.093	1.312	1.174	1.164	1.181
uc.453+	19	1.705	1.059	1.045	1.141	1.418	1.173	1.240	1.744	1.925	1.323	1.205
uc.237+A	19	1.124	1.000	0.964	1.055	1.233	1.061	1.030	1.037	1.021	1.308	1.091

图 15

Calin GA等

8

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	MNC 02	卵巢	胰腺	胎盘	前列腺	骨骼肌	脾	T细胞01	T细胞02	睾丸	胸腺
uc.452+	19	1.205	1.171	0.996	1.117	1.024	1.403	1.155	1.176	1.325	0.998	1.142
uc.41+	19	1.269	1.278	1.133	1.142	1.110	1.227	1.143	1.282	0.918	1.144	1.131
uc.200+	19	3.237	2.051	2.652	2.664	2.513	3.066	2.578	2.629	3.037	2.429	2.267
uc.305+A	19	1.776	1.513	1.263	1.611	1.562	1.830	1.344	1.280	1.442	1.090	1.167
uc.343+	19	1.006	0.977	0.939	1.191	1.013	1.016	0.938	1.010	0.982	0.968	0.980
uc.383+A	19	1.190	1.027	1.025	1.031	1.118	1.098	1.010	0.974	1.254	1.053	1.000
uc.122+A	19	1.073	1.037	1.038	1.119	1.054	1.150	0.957	1.158	1.096	0.955	0.957
uc.473+A	19	4.289	3.154	4.532	3.629	4.163	5.880	2.983	4.842	6.286	4.375	3.911
uc.229+A	19	1.733	1.267	2.003	1.209	1.559	1.938	1.444	1.294	1.293	1.822	1.667
uc.372+	19	1.293	1.046	1.070	1.225	1.222	1.414	1.153	1.143	1.337	1.097	1.011
uc.465+A	19	5.119	5.262	6.826	5.094	5.482	8.347	4.420	5.633	5.290	5.650	5.375
uc.282+A	19	10.295	9.517	27.695	9.776	9.015	11.141	9.206	18.238	12.357	13.227	14.084
uc.476+A	19	2.673	1.803	1.653	1.715	1.968	2.481	1.690	2.319	2.136	1.764	1.133
uc.299+	19	3.453	2.601	3.325	2.724	2.860	2.347	2.904	3.309	3.461	3.295	3.264
uc.192+A	19	1.562	1.095	1.128	1.342	1.402	1.828	1.286	1.086	0.988	1.050	1.214
uc.33+	19	1.920	1.677	2.069	1.712	1.925	2.290	1.691	1.517	1.652	1.829	1.789
uc.34+	19	1.236	0.919	1.000	0.998	0.964	0.957	1.066	1.340	1.707	1.020	0.950
uc.34+A	19	1.398	1.371	1.403	1.142	1.323	1.565	1.378	1.387	0.958	1.274	1.380
uc.158+	19	1.041	0.982	1.211	1.242	1.263	1.087	1.505	1.226	1.594	1.142	1.275
uc.440+A	19	0.979	1.072	1.019	0.963	0.970	0.972	0.940	0.995	1.088	1.033	1.037
uc.37+	19	1.124	0.998	1.153	1.045	1.096	1.178	1.418	1.114	1.040	1.129	1.064
uc.42+A	19	1.175	1.138	0.957	0.997	0.967	1.312	1.058	0.941	0.950	1.007	1.015
uc.340+	19	2.155	1.573	1.832	1.584	1.351	1.886	1.681	1.904	1.545	1.372	1.319
uc.319+A	19	1.030	1.065	1.603	1.607	1.036	1.067	1.956	1.088	1.062	1.061	1.068
uc.483+	19	1.117	1.650	1.819	1.183	1.118	1.334	1.192	1.043	1.197	1.258	1.204
uc.263+	19	2.064	1.143	0.998	1.277	1.047	1.041	1.024	2.311	3.298	1.340	1.099
uc.204+A	19	2.285	1.738	2.294	1.950	2.118	2.572	2.071	3.113	2.006	2.024	1.938
uc.230+	19	2.597	5.286	3.133	3.363	6.241	2.259	5.755	2.292	1.506	4.436	4.043
uc.292+A	19	1.053	1.053	1.371	1.041	1.061	1.451	1.096	1.070	0.956	1.069	1.027
uc.220+	19	1.103	1.171	1.121	0.925	1.041	1.234	1.058	0.953	0.898	1.127	1.125
uc.473+	19	2.203	1.555	1.492	1.419	1.600	2.132	1.953	2.605	3.274	1.514	1.224
uc.329+A	19	1.618	1.280	1.310	1.562	1.354	1.671	1.238	1.178	1.490	1.162	1.157
uc.203+A	19	1.015	0.929	0.997	1.001	0.995	1.034	0.987	1.015	1.029	0.950	1.016
uc.472+	19	1.156	1.416	1.290	1.171	1.118	1.055	1.146	1.240	1.252	1.048	1.302
uc.475+A	19	2.841	1.689	1.374	1.610	2.241	1.820	2.191	3.056	3.024	1.858	1.967
uc.146+	19	0.959	1.038	1.212	1.169	1.231	1.598	1.091	0.962	0.967	1.221	1.181
uc.27+	19	0.986	1.031	1.116	1.050	1.046	1.060	1.079	0.966	0.890	0.941	0.974
uc.111+	19	1.140	1.198	0.972	1.530	1.327	1.218	1.104	1.020	1.108	1.081	0.996
uc.382+A	19	1.477	1.048	1.089	1.290	1.471	1.582	1.044	1.802	2.002	1.711	1.256
uc.331+	19	1.687	1.785	1.833	3.173	1.799	2.205	2.049	1.590	1.550	1.688	1.701
uc.450+A	19	1.132	1.072	0.959	0.920	1.064	1.138	1.048	1.222	1.658	1.031	0.989
uc.476+	19	1.245	1.017	1.051	1.591	1.366	1.055	1.145	1.109	1.305	1.081	1.110
uc.29+	19	0.946	0.913	0.972	0.962	1.298	0.965	1.020	0.947	0.927	1.007	0.960
uc.28+	19	1.520	1.134	1.415	1.284	1.652	1.620	1.272	1.075	1.019	1.284	1.291
uc.330+	19	1.467	1.335	1.273	2.086	1.424	1.382	1.174	1.022	1.040	1.210	1.274
uc.281+A	19	4.443	2.837	2.459	4.318	3.177	4.804	3.487	2.566	1.917	2.146	2.006
uc.77+A	19	1.505	0.999	1.073	0.989	1.031	1.106	0.992	1.819	1.703	1.117	1.091
uc.475+	19	6.941	4.399	5.240	4.769	4.529	5.520	4.472	4.177	3.240	4.767	4.995
uc.396+	19	1.044	1.090	1.089	1.902	1.358	1.136	2.054	1.065	0.939	1.313	1.136
uc.374+A	19	0.914	0.962	1.024	1.339	0.981	1.178	0.986	0.982	0.948	1.035	1.029
uc.206+A	19	1.270	1.027	1.254	1.280	1.315	1.429	1.291	1.767	2.710	1.344	1.478
uc.22+A	19	1.363	1.223	1.130	1.294	1.267	1.261	1.521	1.489	1.343	1.177	1.130
uc.180+A	19	1.058	0.952	1.039	0.979	1.103	1.040	1.021	1.028	1.204	1.006	1.030
uc.250+	19	1.003	1.024	1.061	1.000	0.945	1.206	0.961	1.032	1.038	0.997	1.058
uc.363+A	19	1.216	1.120	1.243	0.964	0.949	1.181	1.086	1.164	1.459	1.080	1.114
uc.20+	19	2.909	1.922	1.997	1.480	1.866	2.212	1.841	1.552	1.872	1.825	2.113
uc.138+A	19	1.342	1.236	0.949	0.952	0.960	0.933	0.923	1.050	1.245	0.957	1.002
uc.142+	19	1.384	0.900	1.070	1.096	0.990	0.963	1.063	1.991	1.599	1.079	1.143
uc.228+A	19	1.016	0.979	1.200	0.965	0.967	0.991	1.094	1.116	1.052	0.998	1.026
uc.398+	19	20.839	10.397	23.531	12.466	12.512	9.475	12.736	17.514	9.002	12.372	14.021
uc.464+A	19	1.547	1.400	1.476	1.798	1.483	1.485	1.678	1.284	1.721	1.421	1.378
uc.149+	19	1.021	1.049	1.073	0.984	0.941	0.972	0.951	0.964	0.975	0.970	0.984
uc.44+A	19	4.564	2.233	2.843	3.383	2.869	2.917	2.832	2.732	2.679	2.841	2.480
uc.217+A	19	2.783	1.954	1.913	2.019	2.390	2.111	2.083	2.261	2.903	2.271	2.531
uc.453+A	19	4.134	3.752	3.131	4.288	2.832	4.706	2.407	3.423	3.236	2.486	2.352
uc.295+A	19	1.071	0.963	1.105	0.985	1.004	1.088	1.029	0.961	1.071	1.068	0.950
uc.145+	19	1.361	1.031	0.988	0.998	1.121	0.944	1.051	1.235	1.273	1.069	0.998
uc.33+A	19	2.344	1.132	1.226	1.048	1.368	1.025	1.201	2.062	3.061	1.185	1.223
uc.144+	19	0.955	0.961	0.927	1.330	1.197	1.055	0.968	0.944	1.001	1.027	1.106
uc.447+	19	1.247	0.974	1.031	1.529	1.301	1.273	1.195	1.088	1.083	1.435	1.102
uc.338+	19	4.241	3.146	2.195	4.692	3.857	3.410	2.586	2.726	2.793	4.111	3.565

图 15

Calin GA等

9

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	MNC 02	卵巢	胰腺	胎盘	前列腺	骨骼肌	脾	T细胞01	T细胞02	睾丸	胸腺
uc.269+A	19	6.573	2.898	3.533	2.003	3.120	2.069	6.861	2.945	1.834	2.903	3.003
uc.301+A	19	1.029	0.956	1.072	0.919	0.968	1.028	1.004	0.964	1.036	0.941	0.933
uc.339+	19	12.665	7.763	11.640	13.797	17.123	11.131	15.008	16.259	11.467	12.505	10.631
uc.5+	19	1.169	1.079	1.147	1.118	1.046	1.067	1.273	2.066	2.996	1.252	1.248
uc.445+	19	1.647	1.286	1.244	1.118	1.470	1.153	1.592	1.910	2.764	1.466	1.397
uc.132+A	19	1.145	1.003	0.978	0.974	1.077	1.196	1.015	1.025	0.907	1.033	1.081
uc.411+	19	1.381	1.375	1.725	1.564	1.696	2.004	1.790	1.358	1.251	1.823	1.303
uc.446+	19	1.306	1.150	1.079	1.126	1.177	1.240	1.295	1.136	1.025	1.356	1.137
uc.312+A	19	0.890	1.181	0.992	0.985	1.062	1.142	1.047	0.980	0.946	0.957	1.051
uc.413+	19	1.073	0.904	1.040	0.954	0.971	1.023	1.003	1.000	0.987	0.937	0.949
uc.359+A	19	1.008	0.959	1.567	1.617	1.440	1.057	1.054	0.961	1.139	1.048	1.043
uc.402+A	19	1.017	0.971	0.949	0.957	0.966	0.964	0.971	1.802	2.720	1.010	0.995
uc.91+	19	1.168	0.971	0.951	1.145	1.086	1.008	1.054	1.126	1.416	1.303	1.055
uc.412+	19	2.008	1.494	1.581	1.653	1.457	1.459	1.781	2.691	3.006	1.651	1.924
uc.448+	19	2.279	1.275	1.233	1.202	1.387	1.280	1.222	2.586	2.891	1.221	1.281
uc.9+A	19	1.059	1.025	1.086	1.061	0.984	1.253	1.011	0.905	0.951	0.936	1.049
uc.305+	19	1.951	1.062	1.038	1.270	1.317	1.153	1.203	1.939	3.336	1.123	1.246
uc.233+A	19	2.397	1.283	1.263	1.125	1.321	1.297	1.283	1.866	2.504	1.272	1.252
uc.304+A	19	0.965	0.944	0.901	1.029	1.056	1.207	1.007	0.935	0.963	0.963	1.007
uc.369+	19	3.072	2.308	3.662	2.792	2.864	2.664	2.784	3.419	2.485	2.211	2.496
uc.88+A	19	4.283	2.710	2.877	3.448	2.575	3.959	2.770	3.500	4.043	2.716	2.154
uc.2+	19	0.978	0.993	1.006	1.188	1.048	1.071	1.031	0.997	0.920	0.952	0.938
uc.110+A	19	4.142	2.701	3.240	3.795	2.845	2.222	2.861	2.311	1.831	3.107	3.625
uc.461+A	19	1.153	1.132	1.009	1.041	1.039	1.337	1.130	1.212	1.744	1.052	1.256
uc.419+A	19	1.809	1.175	1.092	1.920	1.914	1.113	1.081	1.016	0.943	1.354	1.386
uc.440+	19	1.015	0.925	0.940	0.979	0.957	0.995	1.012	1.010	0.978	0.913	1.030
uc.478+	19	2.399	1.508	1.885	2.880	1.931	1.062	1.346	4.275	1.996	1.614	1.926
uc.1+	19	1.888	2.443	3.644	3.343	3.860	3.191	3.457	3.139	2.046	4.080	2.857
uc.4+	19	1.161	1.080	1.161	1.061	1.144	1.396	1.139	1.217	1.427	1.336	1.350
uc.335+	19	1.517	1.019	1.014	1.637	1.117	1.427	1.237	1.031	0.968	1.102	1.106
uc.483+A	19	2.476	2.419	3.509	1.857	2.114	2.707	2.062	1.871	1.904	2.341	2.587
uc.8+	19	5.871	3.210	6.693	17.981	8.321	7.728	10.597	4.058	2.772	12.067	10.934
uc.63+A	19	1.444	1.193	1.102	1.509	1.389	1.535	1.445	1.572	1.914	1.054	1.050
uc.443+	19	1.024	0.918	1.067	0.954	1.038	1.078	1.031	1.191	1.272	1.004	0.986
uc.117+	19	6.207	3.642	4.607	4.206	4.847	6.134	3.149	4.091	3.576	3.145	3.286
uc.477+	19	1.959	1.134	1.032	1.116	1.050	1.073	1.162	2.319	2.875	1.274	1.049
uc.200+A	19	1.847	1.225	1.191	1.580	1.648	1.142	1.477	2.421	2.638	1.454	1.441
uc.3+	19	1.155	1.396	1.150	1.146	1.185	1.312	1.106	1.062	1.106	1.274	1.239
uc.322+	19	0.939	0.976	0.990	0.944	0.928	0.949	0.943	0.955	1.088	0.999	0.989
uc.213+	19	5.487	4.939	5.080	7.083	3.284	3.856	5.529	5.675	5.520	6.395	7.742
uc.249+	19	1.478	1.919	1.688	1.701	2.103	1.535	1.996	2.016	1.562	2.004	2.139
uc.303+A	19	1.422	1.245	1.347	1.144	1.147	1.120	1.129	0.996	1.038	1.102	1.049
uc.323+	19	0.986	1.150	1.108	0.994	0.999	1.041	0.958	1.009	0.960	0.930	1.023
uc.248+	19	1.509	1.053	1.007	0.924	0.939	0.984	0.987	1.700	1.963	0.945	0.954
uc.465+	19	1.102	0.955	0.982	1.047	1.045	1.006	1.090	1.307	1.492	1.128	1.049
uc.139+	19	5.473	1.949	1.576	2.984	2.659	2.715	2.813	1.848	1.336	1.628	2.006
uc.214+	19	1.394	1.509	1.623	1.472	1.279	1.345	1.228	1.164	1.074	1.214	1.447
uc.145+A	19	7.250	5.579	5.641	15.993	4.461	4.560	7.540	3.766	2.756	10.465	9.467
uc.325+A	19	1.002	0.967	1.291	0.920	1.004	1.193	1.012	0.964	1.148	1.182	1.040
uc.217+	19	2.930	1.575	1.524	2.214	1.190	1.626	2.009	4.305	4.295	2.191	1.919
uc.325+	19	7.184	9.000	12.195	7.353	7.289	5.588	5.881	7.133	6.944	7.447	10.892
uc.435+	19	1.298	1.129	1.620	1.112	1.200	1.554	1.301	1.323	1.662	1.281	1.280
uc.326+	19	2.679	1.756	1.413	1.755	1.881	2.695	2.346	1.719	1.309	1.621	1.462
uc.106+	19	3.375	1.013	1.341	0.987	1.025	1.177	0.998	4.189	6.963	1.208	1.157
uc.468+	19	1.599	1.560	1.409	1.097	1.283	1.325	1.292	1.448	1.253	1.553	1.361
uc.213+A	19	2.222	1.834	2.054	1.982	1.928	2.327	1.911	1.618	1.613	2.136	2.295
uc.62+A	19	0.982	0.922	1.051	1.005	0.995	1.143	1.014	1.017	1.007	1.012	0.937
uc.246+A	19	1.481	1.115	1.391	1.220	1.205	1.095	1.287	2.474	2.031	1.346	1.366
uc.43+A	19	1.499	1.045	1.081	1.025	1.053	1.048	1.043	1.071	1.790	1.039	0.931
uc.389+	19	1.447	1.067	1.796	1.210	1.150	1.419	1.185	2.047	1.024	1.200	1.256
uc.159+A	19	3.358	2.353	2.208	3.616	2.644	2.957	2.511	2.209	2.211	2.632	2.688
uc.100+	19	1.101	1.373	1.623	1.276	1.259	1.312	1.584	1.486	1.069	1.424	1.795
uc.462+	19	2.063	1.385	1.507	1.613	1.745	1.397	1.821	2.569	2.365	1.640	1.788
uc.352+	19	4.345	2.225	3.942	2.334	2.486	3.094	1.860	5.051	3.683	2.394	3.026
uc.388+	19	2.326	1.321	1.296	1.204	1.405	1.256	1.459	3.942	5.143	1.554	1.373
uc.125+A	19	1.484	1.068	1.101	1.020	1.045	1.018	0.990	0.988	1.270	1.050	1.122
uc.136+	19	2.027	1.037	1.573	1.609	1.550	2.018	1.905	2.804	2.828	1.675	1.799
uc.244+	19	1.177	1.056	0.988	0.925	1.074	1.137	1.256	1.029	0.929	0.932	1.033
uc.138+	19	0.925	1.013	0.974	0.982	1.046	1.187	0.968	0.969	1.138	0.959	1.126
uc.291+A	19	0.908	1.176	1.377	1.263	2.262	1.140	1.507	1.055	1.103	2.199	1.743
uc.249+A	19	1.447	1.142	1.286	1.083	1.172	1.050	1.162	2.314	2.122	1.132	1.186

图 15

Calin GA等

样品	其中UCR通过过滤的组织的数目	MNC 02	卵巢	胰腺	胎盘	前列腺	骨骼肌	脾	T细胞01	T细胞02	睾丸	胸腺
uc.469+	19	1.166	0.907	0.989	0.936	0.926	0.935	0.963	1.244	1.458	0.988	0.929
uc.18+	19	3.390	3.614	4.712	2.379	2.944	3.843	3.323	3.911	3.271	5.127	5.072
uc.245+	19	0.966	1.132	1.114	0.986	1.374	1.111	1.053	1.059	1.091	0.980	0.957
uc.280+A	19	1.126	1.096	0.997	1.120	1.121	1.154	1.140	1.288	1.469	1.130	0.991
uc.14+	19	1.102	1.133	1.102	1.325	1.162	1.283	1.221	1.032	0.942	1.147	1.027
uc.134+A	19	2.530	1.679	1.470	2.176	2.492	1.965	3.870	2.203	2.548	2.426	2.572
uc.246+	19	3.279	3.477	3.665	4.015	2.975	5.144	2.441	3.318	2.669	2.711	2.959
uc.16+	19	1.697	1.430	1.296	1.133	1.270	1.425	1.439	1.347	1.623	1.274	1.208
uc.391+	19	1.156	1.032	1.322	1.377	1.216	1.183	1.174	1.077	0.938	1.142	1.141
uc.262+A	19	5.156	3.671	2.332	2.388	2.827	3.992	3.690	2.254	1.668	2.634	2.310
uc.456+A	19	3.191	2.290	2.816	2.374	2.219	4.331	2.206	2.124	2.338	2.345	2.119
uc.53+	19	1.129	1.363	1.178	1.131	1.139	1.077	1.125	1.106	0.971	1.171	1.161
uc.89+	19	1.172	1.057	1.062	1.116	1.137	1.194	1.077	1.177	1.579	1.115	1.127
uc.390+	19	1.556	1.155	1.262	1.265	1.204	1.496	1.604	1.347	1.137	1.262	1.235
uc.183+A	19	1.878	1.509	1.189	1.762	1.117	2.269	1.367	2.675	2.909	1.212	1.263
uc.377+A	19	1.337	1.144	1.059	1.383	1.414	1.109	1.143	1.240	1.463	1.134	1.099
uc.388+A	19	1.853	1.181	1.582	1.202	1.469	1.452	1.197	1.590	1.781	1.473	1.391
uc.173+	19	1.171	0.943	1.036	0.919	0.909	0.971	0.959	1.794	2.257	0.985	0.993
uc.478+A	19	5.702	5.041	7.227	3.697	4.289	6.193	4.162	5.264	3.696	4.023	3.658
uc.47+A	19	1.787	1.355	1.147	1.338	1.295	1.149	1.109	1.944	2.304	0.982	1.100
uc.393+	19	1.159	1.002	1.233	1.141	1.041	1.079	1.158	0.955	0.928	1.138	1.128
uc.315+A	19	1.168	0.962	0.982	1.194	1.039	1.141	1.018	0.996	1.027	1.048	1.077
uc.177+	19	2.075	1.574	2.310	1.484	1.459	1.453	1.832	2.510	2.125	1.988	1.927
uc.392+	19	1.048	0.978	0.922	0.951	0.955	0.938	1.020	1.435	3.546	1.037	0.989
uc.341+A	19	0.965	0.956	1.139	0.996	0.960	1.065	0.978	1.502	1.152	1.041	0.983
uc.88+	19	2.495	1.782	1.825	1.803	2.100	2.176	1.817	3.178	4.193	2.068	2.042
uc.285+	19	3.559	1.753	2.019	2.296	2.232	2.191	1.954	2.129	2.927	2.162	2.171
uc.420+A	19	1.610	1.144	1.103	0.970	1.042	1.023	1.140	1.999	2.100	1.250	1.025
uc.164+A	19	1.248	1.111	0.979	1.344	1.127	1.252	1.039	0.998	0.984	1.005	1.112
uc.300+A	19	11.305	6.271	10.132	8.368	5.453	7.133	6.574	10.090	7.640	4.684	5.212
uc.153+A	19	2.353	1.594	2.235	1.284	1.811	2.085	1.585	1.552	1.985	1.960	1.651
uc.448+A	19	3.772	2.983	4.117	2.371	3.175	4.683	2.819	4.244	4.399	3.509	2.721
uc.17+A	19	1.243	1.118	1.237	1.154	1.637	1.139	0.997	0.923	0.887	1.025	1.491
uc.436+	19	1.117	1.114	1.188	1.159	1.008	1.045	1.217	1.102	0.984	1.110	1.103
uc.142+A	19	4.748	2.818	4.135	2.708	2.427	3.569	2.338	4.830	3.344	2.433	2.828
uc.73+A	19	4.743	2.904	4.313	3.258	3.532	3.692	2.955	2.572	2.781	3.182	2.997
uc.404+	19	1.022	1.012	0.992	0.989	1.024	1.096	0.951	0.963	1.014	0.998	0.997
uc.84+A	19	3.780	4.511	8.488	5.964	4.908	3.053	4.186	5.387	2.647	4.585	4.175
uc.280+	19	1.355	1.067	1.678	1.874	1.293	1.204	1.049	1.135	1.403	1.146	1.211
uc.172+A	19	6.390	7.669	18.509	8.125	6.448	9.018	7.936	6.680	4.294	8.306	7.686
uc.287+A	19	3.526	2.591	2.773	2.302	2.976	4.956	2.617	2.152	2.201	2.832	3.052
uc.54+	19	0.966	0.952	1.040	1.006	1.028	1.069	1.083	1.271	0.900	0.998	0.995
uc.445+A	19	1.844	1.264	1.607	1.490	1.567	2.044	1.196	1.317	2.009	1.283	1.487
uc.407+	19	1.749	1.246	1.195	1.308	1.406	1.441	1.200	1.120	1.119	1.121	1.124
uc.412+A	19	2.949	1.942	1.868	2.179	2.402	3.570	2.145	1.987	1.911	2.426	2.074
uc.347+A	19	1.326	1.317	1.559	1.057	1.081	1.524	1.248	1.422	1.183	1.167	1.166
uc.87+	19	1.119	1.070	1.116	1.428	1.164	1.250	1.182	1.046	0.940	1.264	1.089
uc.170+	19	2.879	1.322	2.229	2.103	2.783	2.699	1.959	4.648	5.083	2.809	3.014
uc.161+A	19	3.148	1.741	1.161	2.979	2.830	4.067	1.895	1.787	1.988	2.126	2.196

图 15

Calin GA等 1

补充的表2. 在各癌症类型与相应的正常组织之间差异表达（ANOVA，p<0.005）的T-UCR。

			表达			
比较	探针	P值	肿瘤/正常	显著性	UCR名称	UCR类型
CLL vs CD5+	uc.289+	0.00097	0.22	在肿瘤中下调	uc.289	N
CLL vs CD5+	uc.285+	0.00021	0.39	在肿瘤中下调	uc.285	E
CLL vs CD5+	uc.73+A	1.36E-07	0.58	在肿瘤中下调	uc.73	P
CLL vs CD5+	uc.291+	1.12E-06	0.58	在肿瘤中下调	uc.291	P
CLL vs CD5+	uc.231+	0.000106	0.58	在肿瘤中下调	uc.231	N
CLL vs CD5+	uc.233+	4.42E-05	0.68	在肿瘤中下调	uc.233	E
CLL vs CD5+	uc.435+	0.00426	0.69	在肿瘤中下调	uc.435	N
CLL vs CD5+	uc.183+	0.00481	0.81	在肿瘤中下调	uc.183	E
CLL vs CD5+	uc.135+	8.91E-06	0.85	在肿瘤中下调	uc.135	E
CLL vs CD5+	uc.349+A	0.000699	0.88	在肿瘤中下调	uc.349	P
CLL vs CD5+	uc.316+	0.00166	0.92	在肿瘤中下调	uc.316	N
CLL vs CD5+	uc.122+	0.000553	1.15	在肿瘤中上调	uc.122	N
CLL vs CD5+	uc.422+A	8.46E-05	1.20	在肿瘤中上调	uc.422	P
CLL vs CD5+	uc.144+	0.000352	1.21	在肿瘤中上调	uc.144	E
CLL vs CD5+	uc.377+A	0.000352	1.21	在肿瘤中上调	uc.377	E
CLL vs CD5+	uc.262+	0.000847	1.48	在肿瘤中上调	uc.262	N
CLL vs CD5+	uc.352+	0.000537	1.61	在肿瘤中上调	uc.352	N
CLL vs CD5+	uc.192+	0.000106	2.34	在肿瘤中上调	uc.192	N
CLL vs CD5+	uc.160+	0.000115	2.48	在肿瘤中上调	uc.160	N
比较	探针	P值	肿瘤/正常	肿瘤/正常	UCR名称	UCR类型
CRC vs结肠粘膜	uc.43+	0.00342	0.84	在肿瘤中下调	uc.43	N
CRC vs结肠粘膜	uc.3+	0.00429	0.94	在肿瘤中下调	uc.3	P
CRC vs结肠粘膜	uc.204+A	0.00353	1.07	在肿瘤中上调	uc.204	N
CRC vs结肠粘膜	uc.305+A	0.00341	1.08	在肿瘤中上调	uc.305	P
CRC vs结肠粘膜	uc.9+	0.0044	1.08	在肿瘤中上调	uc.9	N
CRC vs结肠粘膜	uc.340+A	0.00121	1.09	在肿瘤中上调	uc.340	N
CRC vs结肠粘膜	uc.198+A	0.000842	1.09	在肿瘤中上调	uc.198	N
CRC vs结肠粘膜	uc.330+	0.000934	1.09	在肿瘤中上调	uc.330	E
CRC vs结肠粘膜	uc.249+A	0.000253	1.09	在肿瘤中上调	uc.249	N
CRC vs结肠粘膜	uc.221+A	0.00191	1.10	在肿瘤中上调	uc.221	P
CRC vs结肠粘膜	uc.422+A	0.00497	1.10	在肿瘤中上调	uc.422	P
CRC vs结肠粘膜	uc.427+A	0.000972	1.10	在肿瘤中上调	uc.427	P
CRC vs结肠粘膜	uc.413+A	0.00176	1.11	在肿瘤中上调	uc.413	E
CRC vs结肠粘膜	uc.29+A	3.26E-05	1.11	在肿瘤中上调	uc.29	N
CRC vs结肠粘膜	uc.292+	0.000013	1.11	在肿瘤中上调	uc.292	E
CRC vs结肠粘膜	uc.92+	0.0039	1.12	在肿瘤中上调	uc.92	N
CRC vs结肠粘膜	uc.144+	0.000223	1.12	在肿瘤中上调	uc.144	E
CRC vs结肠粘膜	uc.206+	2.16E-05	1.14	在肿瘤中上调	uc.206	N
CRC vs结肠粘膜	uc.202+A	0.00441	1.14	在肿瘤中上调	uc.202	N
CRC vs结肠粘膜	uc.310+	0.0049	1.14	在肿瘤中上调	uc.310	N
CRC vs结肠粘膜	uc.298+A	7.37E-05	1.14	在肿瘤中上调	uc.298	N
CRC vs结肠粘膜	uc.249+	0.000208	1.15	在肿瘤中上调	uc.249	N
CRC vs结肠粘膜	uc.234+A	0.00139	1.16	在肿瘤中上调	uc.234	P
CRC vs结肠粘膜	uc.91+	0.00424	1.16	在肿瘤中上调	uc.91	N
CRC vs结肠粘膜	uc.435+A	0.00201	1.17	在肿瘤中上调	uc.435	N
CRC vs结肠粘膜	uc.338+A	0.000673	1.17	在肿瘤中上调	uc.338	E
CRC vs结肠粘膜	uc.10+	0.00322	1.18	在肿瘤中上调	uc.10	N
CRC vs结肠粘膜	uc.457+A	0.00281	1.19	在肿瘤中上调	uc.457	E
CRC vs结肠粘膜	uc.426+	0.00497	1.19	在肿瘤中上调	uc.426	P
CRC vs结肠粘膜	uc.281+	0.00237	1.19	在肿瘤中上调	uc.281	P
CRC vs结肠粘膜	uc.399+A	9.97E-06	1.20	在肿瘤中上调	uc.399	N
CRC vs结肠粘膜	uc.445+	0.00322	1.20	在肿瘤中上调	uc.445	N
CRC vs结肠粘膜	uc.1+	0.00429	1.20	在肿瘤中上调	uc.1	P

图 16

Calin GA等 2

			表达			
比较	探针	P值	肿瘤/正常	显著性	UCR名称	UCR类型
CRC vs结肠粘膜	uc.158+	0.00156	1.20	在肿瘤中上调	uc.158	N
CRC vs结肠粘膜	uc.326+	0.000355	1.21	在肿瘤中上调	uc.326	P
CRC vs结肠粘膜	uc.111+	4.04E-05	1.21	在肿瘤中上调	uc.111	P
CRC vs结肠粘膜	uc.182+	0.000355	1.22	在肿瘤中上调	uc.182	P
CRC vs结肠粘膜	uc.63+	0.000511	1.22	在肿瘤中上调	uc.63	E
CRC vs结肠粘膜	uc.468+A	0.000198	1.23	在肿瘤中上调	uc.468	P
CRC vs结肠粘膜	uc.475+	0.00455	1.24	在肿瘤中上调	uc.475	E
CRC vs结肠粘膜	uc.200+	0.000763	1.24	在肿瘤中上调	uc.200	N
CRC vs结肠粘膜	uc.341+	0.000045	1.24	在肿瘤中上调	uc.341	E
CRC vs结肠粘膜	uc.420+A	0.000013	1.27	在肿瘤中上调	uc.420	E
CRC vs结肠粘膜	uc.106+	0.00137	1.28	在肿瘤中上调	uc.106	P
CRC vs结肠粘膜	uc.246+	0.000511	1.28	在肿瘤中上调	uc.246	E
CRC vs结肠粘膜	uc.470+A	0.000253	1.29	在肿瘤中上调	uc.470	N
CRC vs结肠粘膜	uc.362+	0.000603	1.29	在肿瘤中上调	uc.362	P
CRC vs结肠粘膜	uc.383+	0.000308	1.31	在肿瘤中上调	uc.383	N
CRC vs结肠粘膜	uc.73+A	0.000972	1.31	在肿瘤中上调	uc.73	P
CRC vs结肠粘膜	uc.412+	0.000105	1.31	在肿瘤中上调	uc.412	N
CRC vs结肠粘膜	uc.266+A	0.00081	1.36	在肿瘤中上调	uc.266	P
CRC vs结肠粘膜	uc.63+A	0.00305	1.36	在肿瘤中上调	uc.63	E
CRC vs结肠粘膜	uc.388+	3.05E-06	1.37	在肿瘤中上调	uc.388	N
CRC vs结肠粘膜	uc.300+A	0.000208	1.37	在肿瘤中上调	uc.300	N
CRC vs结肠粘膜	uc.230+	3.16E-06	1.40	在肿瘤中上调	uc.230	P
CRC vs结肠粘膜	uc.18+	0.000536	1.50	在肿瘤中上调	uc.18	N
CRC vs结肠粘膜	uc.134+A	2.92E-08	1.53	在肿瘤中上调	uc.134	P
CRC vs结肠粘膜	uc.398+	0.000777	1.54	在肿瘤中上调	uc.398	P
CRC vs结肠粘膜	uc.112+	1.88E-14	1.71	在肿瘤中上调	uc.112	N
CRC vs结肠粘膜	uc.145+A	0.000253	1.79	在肿瘤中上调	uc.145	N
CRC vs结肠粘膜	uc.339+	2.33E-09	2.17	在肿瘤中上调	uc.339	P
比较	探针	P值*	肿瘤/正常	肿瘤/正常	UCR名称	UCR类型
HCC vs正常肝	uc.198+	0.000477	0.89	在肿瘤中下调	uc.198	N
HCC vs正常肝	uc.23+	0.00221	0.90	在肿瘤中下调	uc.23	N
HCC vs正常肝	uc.27+	0.00175	0.93	在肿瘤中下调	uc.27	N
HCC vs正常肝	uc.274+	0.00367	0.93	在肿瘤中下调	uc.274	P
HCC vs正常肝	uc.396+	0.00105	0.95	在肿瘤中下调	uc.396	N
HCC vs正常肝	uc.252+A	0.00152	1.17	在肿瘤中上调	uc.252	N
HCC vs正常肝	uc.20+A	0.00372	1.38	在肿瘤中上调	uc.20	P
HCC vs正常肝	uc.402+A	0.00141	1.38	在肿瘤中上调	uc.402	P

*在无Benjamini和Hochberg校正的情况下进行统计比较。

图 16

1

Calin GA等

补充的表3. UCR的基因组定位与CAGR（癌症相关基因组区域）相关。
（数据库如Bejerano G等，Science 2004;Calin GA等，PNAS 2004中）

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.1	p	chr1:10307243-10307449						
uc.2	n	chr1:10442089-10442295						
uc.3	p	chr1:10460711-10460935						
uc.4	n	chr1:10467795-10468153						
uc.5	n	chr1:10490897-10491110						
uc.6	p	chr1:10504667-10504967						
uc.7	p	chr1:10545679-10545934						
uc.8	n	chr1:10561364-10561579						
uc.9	n	chr1:10634956-10635157						
uc.10	n	chr1:10675120-10675394						
uc.12	p	chr1:35077889-35078089						
uc.13	e	chr1:35786852-35787088						
uc.14	p	chr1:37908298-37908510						
uc.15	n	chr1:37974370-37974602						
uc.16	p	chr1:38041493-38041703						
uc.17	n	chr1:38215445-38215681						
uc.18	n	chr1:44128955-44129192						
uc.19	n	chr1:44403606-44403861						
uc.20	p	chr1:44415666-44415934						
uc.21	n	chr1:48482903-48483137						
uc.22	n	chr1:50376149-50376456						
uc.23	n	chr1:50405695-50405923						
uc.24	n	chr1:50469063-50469398						
uc.25	n	chr1:50535952-50536186						
uc.26	n	chr1:62739563-62739774						
uc.27	n	chr1:62739797-62740086						
uc.28	e	chr1:70066629-70066983						
uc.29	n	chr1:87244976-87245194						
uc.30	n	chr1:87451593-87451835						
uc.31	n	chr1:88395168-88395420						
uc.33	e	chr1:96743538-96743849						
uc.34	e	chr1:96751973-96752180						
uc.35	p	chr1:97465205-97465409						
uc.36	p	chr1:108587040-108587303						
uc.37	e	chr1:114578780-114578981						
uc.38	n	chr1:161127332-161127555						
uc.39	n	chr1:161210912-161211267						
uc.40	p	chr1:161825339-161825585						
uc.41	n	chr1:210655265-210655480						
uc.42	n	chr1:212945530-212945795						
uc.43	n	chr1:240842759-240843015						
uc.44	e	chr1:241164431-241164660						
uc.45	e	chr1:241963410-241963612						
uc.46	e	chr1:241964327-241964543						
uc.47	n	chr2:7796390-7796616						
uc.48	e	chr2:20462845-20463142						
uc.49	e	chr2:33787944-33788150						
uc.50	e	chr2:38950836-38951057						

图 17

Calin GA等

2

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型!	Build 34 coords	■	■	■	■	■	■
uc.51	n	chr2:57947093-57947299						
uc.52	n	chr2:59082720-59082993						
uc.53	n	chr2:59107845-59108076						
uc.54	n	chr2:59173937-59174145						
uc.55	n	chr2:59721112-59721351						
uc.56	n	chr2:59922365-59922566						
uc.57	n	chr2:60113774-60114019						
uc.58	n	chr2:60272497-60272699						
uc.59	n	chr2:60272917-60273136						
uc.60	n	chr2:60416094-60416310						
uc.61	e	chr2:60662107-60662432						
uc.62	e	chr2:60755216-60755449			■			
uc.63	e	chr2:61727035-61727312			■			
uc.64	p	chr2:63168625-63168869						
uc.65	n	chr2:66273125-66273336						
uc.66	n	chr2:73149541-73149787						■
uc.67	n	chr2:104358126-104358342						
uc.68	n	chr2:144125491-144125745						
uc.69	n	chr2:144322879-144323179						
uc.70	p	chr2:144648108-144648344						
uc.71	n	chr2:144923625-144923872						
uc.72	n	chr2:144925741-144926147						
uc.73	p	chr2:144973082-144973282						
uc.74	p	chr2:145036732-145037269						
uc.75	e	chr2:145356619-145356854						
uc.76	n	chr2:145371902-145372236						
uc.77	e	chr2:145396534-145396829						
uc.78	n	chr2:145399123-145399370						
uc.79	p	chr2:145407946-145408240						
uc.80	n	chr2:145411621-145411914						
uc.81	n	chr2:147344834-147345044						
uc.82	n	chr2:156929644-156929853						
uc.83	n	chr2:157194172-157194467						
uc.84	p	chr2:157397251-157397459						
uc.85	n	chr2:157753959-157754206						
uc.86	n	chr2:157862655-157862994						
uc.87	n	chr2:158102814-158103103						
uc.88	n	chr2:162297586-162297897						
uc.89	p	chr2:162441217-162441523						
uc.90	e	chr2:162475571-162475776						
uc.91	n	chr2:163247566-163247772						
uc.92	n	chr2:164653223-164653531						
uc.93	n	chr2:164864451-164864713						
uc.94	n	chr2:165046714-165046913						
uc.95	p	chr2:171774074-171774324		■				
uc.96	p	chr2:173023218-173023478						■
uc.97	e	chr2:173025175-173025616						■
uc.98	n	chr2:173159062-173159299						■
uc.99	n	chr2:173160925-173161322						■
uc.100	n	chr2:174317324-174317530						
uc.101	e	chr2:174977025-174977278						
uc.102	e	chr2:175148953-175149290						
uc.103	p	chr2:175172216-175172448						
uc.104	n	chr2:175189478-175189693						
uc.105	n	chr2:175192331-175192553						
uc.106	p	chr2:175227967-175228172						
uc.107	n	chr2:175410152-175410388						
uc.108	n	chr2:177142901-177143274					■	
uc.109	n	chr2:177705882-177706105					■	
uc.110	n	chr2:237358132-237358374						■
uc.111	p	chr3:9446461-9446756	■					
uc.483	p	chr3:17567733-17568134						

图 17

Calin GA等

3

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.112	n	chr3:18144568-18144913						
uc.113	p	chr3:18651408-18651654						
uc.114	n	chr3:18819454-18819747						
uc.115	n	chr3:19009162-19009380						
uc.116	n	chr3:70499494-70499699						
uc.117	n	chr3:70792683-70792933						
uc.118	n	chr3:70792935-70793153						
uc.119	n	chr3:115754368-115754668						
uc.120	p	chr3:115755940-115756209						
uc.121	n	chr3:115896375-115896667						
uc.122	n	chr3:115932792-115933006						
uc.123	n	chr3:138304453-138304944						
uc.124	n	chr3:138369353-138369639						
uc.125	n	chr3:138389226-138389490						
uc.126	n	chr3:138446557-138446827						
uc.127	n	chr3:148351617-148351888						
uc.128	p	chr3:148370547-148370845						
uc.129	e	chr3:153485296-153485507						
uc.130	p	chr3:159097487-159097710						
uc.131	n	chr3:159310953-159311159						
uc.132	n	chr3:159347072-159347279						
uc.133	n	chr3:159347391-159347667						
uc.134	p	chr3:159566817-159567027						
uc.135	e	chr3:170155196-170155396						
uc.136	p	chr3:170514865-170515211						
uc.137	n	chr3:181757770-181758154						
uc.138	e	chr3:186970209-186970627						
uc.139	p	chr4:4587982-4588319						
uc.140	n	chr4:12760753-12760975						
uc.141	e	chr4:24280045-24280339						
uc.142	p	chr4:41665611-41665869						
uc.143	e	chr4:77037519-77037736						
uc.144	e	chr4:83805060-83805264						
uc.145	n	chr4:105805133-105805380						
uc.146	n	chr4:112375296-112375509						
uc.147	p	chr4:151814010-151814317						
uc.148	p	chr4:152071579-152071818						
uc.149	p	chr4:152071820-152072023						
uc.150	n	chr5:3565359-3565620						
uc.151	e	chr5:32425638-32425851						
uc.152	n	chr5:50351523-50351723						
uc.153	e	chr5:72279759-72279998						
uc.154	p	chr5:72294088-72294290						
uc.155	p	chr5:77018437-77018643						
uc.156	p	chr5:77019492-77019704						
uc.157	n	chr5:77025234-77025440						
uc.158	n	chr5:77224326-77224549						
uc.159	n	chr5:77232005-77232476						
uc.160	n	chr5:77352917-77353238						
uc.161	p	chr5:77442602-77442879						
uc.162	p	chr5:81231434-81231651						
uc.163	n	chr5:87252696-87253071						
uc.164	n	chr5:87324478-87324680						
uc.165	n	chr5:87777006-87777229						
uc.166	p	chr5:88045878-88046187						
uc.167	n	chr5:88263697-88263897						
uc.168	n	chr5:91012866-91013085						
uc.169	e	chr5:92995090-92995293						
uc.170	n	chr5:93301743-93302052						
uc.171	n	chr5:93649920-93650127						
uc.172	n	chr5:93724792-93725009						
uc.173	e	chr5:133802376-133802651						

图 17

Calin GA等

4

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.174	e	chr5:138719870-138720129						
uc.175	n	chr5:158322733-158322982						
uc.176	n	chr5:167313590-167313835						
uc.177	n	chr5:170398551-170398807				■		
uc.178	n	chr5:170398920-170399168				■		
uc.179	n	chr5:170609134-170609352				■		
uc.180	n	chr5:170609411-170609635				■		
uc.181	n	chr5:170610401-170610678				■		
uc.182	p	chr5:170684001-170684239				■		
uc.183	e	chr5:171365442-171365677						■
uc.184	e	chr5:173366215-173366444						
uc.185	e	chr5:178157908-178158318						
uc.186	e	chr5:179155889-179156193						
uc.187	n	chr6:10502663-10502874						
uc.188	e	chr6:16407363-16407577						
uc.189	e	chr6:36614372-36614944						
uc.190	n	chr6:41570295-41570494						
uc.191	n	chr6:51123630-51123837						
uc.192	n	chr6:51195833-51196076						
uc.193	e	chr6:86317282-86317600	■					
uc.194	e	chr6:93964662-93964862	■					
uc.195	p	chr6:97708954-97709226						
uc.196	n	chr6:98162138-98162358						
uc.197	n	chr6:98408397-98408620						
uc.198	n	chr6:98765487-98765793						
uc.199	n	chr6:98859453-98859708						
uc.200	n	chr6:99041131-99041384						
uc.201	n	chr6:100097582-100097821						
uc.202	n	chr6:101019581-101019810						
uc.203	e	chr6:163900992-163901194	■					
uc.204	n	chr7:1010242-1010443						
uc.205	n	chr7:20574105-20574356						
uc.206	n	chr7:20748081-20748579						
uc.207	n	chr7:21555809-21556038						
uc.208	e	chr7:23303942-23304159						
uc.209	e	chr7:23304160-23304409						
uc.210	p	chr7:26439350-26439606					■	■
uc.211	n	chr7:26471744-26472034					■	■
uc.212	p	chr7:26884210-26884414					■	■
uc.213	e	chr7:26925404-26925604					■	■
uc.214	n	chr7:31144670-31144912						
uc.215	n	chr7:41933365-41933626						
uc.216	p	chr7:50102955-50103266						
uc.217	p	chr7:54378405-54378625						
uc.218	p	chr7:69215092-69215377						
uc.219	p	chr7:69392897-69393106						
uc.220	n	chr7:96245647-96245903						■
uc.221	p	chr7:96253032-96253380						■
uc.222	n	chr7:113611674-113611874		■				
uc.223	n	chr7:113612688-113612955		■				
uc.224	n	chr7:113617522-113617816		■				
uc.225	n	chr7:113627358-113627558		■				
uc.226	n	chr7:113763821-113764025		■				
uc.227	n	chr7:113849819-113850049		■				
uc.228	n	chr7:114671200-114671464	■	■				
uc.229	n	chr7:114689148-114689443	■	■				
uc.230	p	chr7:114873964-114874201	■	■				
uc.231	n	chr7:115136620-115136843		■				
uc.232	p	chr7:121499109-121499355						
uc.233	e	chr7:150220055-150220320						
uc.234	p	chr7:156229240-156229511						
uc.235	n	chr8:25797831-25798057	■					

图 17

Calin GA等

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.236	n	chr8:37307753-37308019						
uc.237	p	chr8:53187862-53188329						
uc.238	p	chr8:53217077-53217434						
uc.239	p	chr8:59992334-59992633						
uc.240	p	chr8:65542500-65542705						
uc.241	n	chr8:65547091-65547292						
uc.242	n	chr8:66199258-66199522						
uc.243	p	chr8:77740924-77741139						
uc.244	n	chr8:105918932-105919252						
uc.245	n	chr8:106290415-106290753						
uc.246	e	chr8:119079806-119080089						
uc.247	p	chr9:959154-959514						
uc.248	n	chr9:964189-964410						
uc.249	n	chr9:8085728-8085987						
uc.250	n	chr9:13929910-13930118						
uc.251	n	chr9:15864309-15864521						
uc.252	n	chr9:16700753-16700983						
uc.253	n	chr9:17322212-17322433						
uc.254	n	chr9:23486725-23487003						
uc.255	e	chr9:23681768-23681999						
uc.256	e	chr9:23682234-23682439						
uc.257	n	chr9:37205204-37205467						
uc.258	p	chr9:37314424-37314624						
uc.259	p	chr9:75084998-75085305						
uc.260	n	chr9:76929543-76929773						
uc.261	n	chr9:77328693-77329003						
uc.262	n	chr9:79184841-79185095						
uc.263	e	chr9:82047403-82047609						
uc.264	e	chr9:82047611-82047877						
uc.265	e	chr9:103498309-103498525						
uc.266	p	chr9:104758130-104758372						
uc.267	e	chr9:120429935-120430137						
uc.268	p	chr9:120982873-120983123						
uc.269	n	chr9:121913982-121914198						
uc.270	p	chr9:123680114-123680391						
uc.271	p	chr9:123680397-123680607						
uc.272	n	chr9:123808633-123808845						
uc.273	p	chr9:123893643-123893963						
uc.274	p	chr9:123897916-123898242						
uc.275	n	chr9:123960161-123960415						
uc.276	p	chr9:123981857-123982288						
uc.277	p	chr9:123983755-123984030						
uc.278	p	chr9:124022210-124022446						
uc.279	n	chr9:124048604-124048939						
uc.280	e	chr9:124054051-124054270						
uc.281	p	chr9:130771570-130771807						
uc.282	e	chr9:135399783-135399989						
uc.283	n	chr10:49949360-49949636						
uc.284	p	chr10:49951459-49951667						
uc.285	e	chr10:69860594-69860825						
uc.286	n	chr10:76483627-76483878						
uc.287	p	chr10:76840546-76840802						
uc.288	n	chr10:77071786-77072008						
uc.289	n	chr10:77335142-77335395						
uc.290	e	chr10:77386885-77387090						
uc.291	p	chr10:77628227-77628457						
uc.292	e	chr10:98380042-98380258						
uc.293	n	chr10:102037256-102037498						
uc.294	n	chr10:102038204-102038647						
uc.295	n	chr10:102039687-102039895						
uc.296	n	chr10:102079693-102080153						
uc.297	n	chr10:102083807-102084170						

图 17

Calin GA等

6

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.298	n	chr10:102112245-102112603						
uc.299	e	chr10:102174022-102174231						
uc.300	n	chr10:102211705-102211912						
uc.301	p	chr10:102232378-102232661						
uc.302	n	chr10:102643767-102644107						
uc.303	n	chr10:102717014-102717285						
uc.304	p	chr10:102747091-102747362						
uc.305	p	chr10:102876022-102876326						
uc.306	p	chr10:102876626-102876849						
uc.307	p	chr10:102908570-102908801						
uc.308	p	chr10:102910399-102910675						
uc.309	n	chr10:102931618-102931885						
uc.310	n	chr10:114068810-114069038						
uc.311	p	chr10:119738989-119739207						
uc.312	p	chr10:119741124-119741445						
uc.313	e	chr10:121004761-121004991						
uc.314	n	chr10:124392535-124392736						
uc.315	n	chr10:124392947-124393181						
uc.316	n	chr10:126479965-126480204						
uc.317	n	chr10:130920738-130920955						
uc.318	p	chr10:131165986-131166306						
uc.319	n	chr11:8269004-8269319						
uc.320	n	chr11:8282143-8282477						
uc.321	n	chr11:15588733-15588936						
uc.322	n	chr11:16280660-16280882						
uc.323	p	chr11:16439645-16439844						
uc.324	e	chr11:30521830-30522054						
uc.325	n	chr11:31649953-31650187						
uc.326	p	chr11:31749989-31750303						
uc.327	n	chr11:31750593-31750860						
uc.328	p	chr11:31789972-31790202						
uc.329	n	chr11:32162301-32162607						
uc.330	e	chr11:66169256-66169462						
uc.331	e	chr11:82921467-82921684						
uc.332	n	chr11:115770342-115770678						
uc.333	e	chr11:124182299-124182568						
uc.334	n	chr11:131405597-131405818						
uc.335	n	chr12:16606681-16606894						
uc.336	n	chr12:24183273-24183523						
uc.337	n	chr12:40035446-40035663						
uc.338	e	chr12:52144756-52144978						
uc.339	p	chr12:52357363-52357614						
uc.340	n	chr12:52377099-52377357						
uc.341	e	chr12:52669185-52669498						
uc.342	e	chr12:52696761-52696987						
uc.343	e	chr12:52708708-52709095						
uc.344	e	chr12:52713153-52713406						
uc.345	e	chr12:52733867-52734167						
uc.346	p	chr12:105478977-105479178						
uc.347	n	chr13:69591989-69592197						
uc.348	n	chr13:69861358-69861597						
uc.349	p	chr13:69919303-69919505						
uc.350	n	chr13:70054101-70054340						
uc.351	n	chr13:70466901-70467155						
uc.352	n	chr13:70492166-70492365						
uc.353	n	chr13:70569554-70569876						
uc.354	p	chr13:76774830-76775064						
uc.355	n	chr13:93316883-93317110						
uc.356	e	chr13:95706821-95707071						
uc.357	p	chr13:110664338-110664579						
uc.358	n	chr14:24368162-24368387						
uc.359	e	chr14:24905096-24905419						

图 17

Calin GA等

7

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.360	e	chr14:24905510-24905796						
uc.361	p	chr14:27223174-27223440						
uc.362	p	chr14:27338791-27339029						
uc.363	n	chr14:27851358-27851622						
uc.364	n	chr14:28702798-28703004						
uc.365	n	chr14:28732401-28732678						
uc.366	e	chr14:29372746-29372947						
uc.367	p	chr14:31834502-31834799						
uc.368	n	chr14:32058615-32058842						
uc.369	n	chr14:32112656-32112868						
uc.370	n	chr14:32192610-32193002						
uc.371	n	chr14:34010228-34010523						
uc.372	n	chr14:34033074-34033350						
uc.373	n	chr14:34571846-34572239						
uc.374	p	chr14:35705952-35706175						
uc.375	e	chr14:35767259-35767558						
uc.376	e	chr14:43555788-43556077						
uc.377	e	chr14:43569061-43569277						
uc.378	e	chr14:78317518-78317768						
uc.379	n	chr14:95421409-95421660						
uc.380	n	chr14:95752635-95752866						
uc.381	n	chr14:95869331-95869568						
uc.382	n	chr15:33634968-33635167						
uc.383	n	chr15:34535983-34536251						
uc.384	p	chr15:34681449-34681714						
uc.385	p	chr15:34901726-34901934						
uc.386	n	chr15:35238065-35238267						
uc.387	e	chr15:39748110-39748347						
uc.388	n	chr15:55141581-55141878						
uc.389	n	chr15:65381203-65381473						
uc.390	e	chr15:65593988-65594192						
uc.391	e	chr15:65756122-65756432						
uc.392	n	chr15:68107952-68108207						
uc.393	e	chr15:72630059-72630333						
uc.394	n	chr15:94965868-94966069						
uc.395	e	chr16:24545554-24545802						
uc.396	n	chr16:48872692-48872899						
uc.397	p	chr16:49513876-49514186						
uc.398	p	chr16:49668919-49669240						
uc.399	n	chr16:50627024-50627237						
uc.400	n	chr16:51450088-51450293						
uc.401	p	chr16:52273300-52273549						
uc.402	p	chr16:53432987-53433231						
uc.403	p	chr16:54102457-54102662						
uc.404	p	chr16:55001959-55002193						
uc.405	n	chr16:59350792-59351001						
uc.406	e	chr16:69456552-69456762						
uc.407	e	chr16:69457343-69457668						
uc.408	e	chr16:72597321-72597572						
uc.409	e	chr16:72869147-72869390						
uc.410	n	chr17:35207780-35207998						
uc.411	n	chr17:35525169-35525397						
uc.412	n	chr17:35532036-35532303						
uc.413	e	chr17:37941482-37941753						
uc.414	e	chr17:38624137-38624382						
uc.415	n	chr17:47138544-47138750						
uc.416	e	chr17:47145525-47145810						
uc.417	e	chr17:47156950-47157171						
uc.418	e	chr17:56556866-56557082						
uc.419	e	chr17:56557353-56557641						
uc.420	e	chr17:63046872-63047104						
uc.421	n	chr18:20945142-20945486						

图 17

Calin GA et al　　　　8

超保守元件			LOH精确的	FRA <2Mb	AMPLIF精确的	HPV 16 <2.5Mb	HOX簇	HOX基因
名称	类型	Build 34 coords						
uc.422	p	chr18:21000175-21000400						
uc.423	n	chr18:21008342-21008564						
uc.424	p	chr18:21019766-21019980						
uc.425	n	chr18:21117194-21117518						
uc.426	p	chr18:22167579-22167840						
uc.427	p	chr18:22489186-22489400						
uc.428	p	chr18:28605196-28605434						
uc.429	n	chr18:32732528-32732765						
uc.430	n	chr18:33315637-33315849						
uc.431	n	chr18:33430587-33430816						
uc.432	n	chr18:33816919-33817129						
uc.433	n	chr18:34315619-34315824						
uc.434	n	chr18:43022775-43023023						
uc.435	n	chr18:51238918-51239144						
uc.436	e	chr18:51403228-51403437						
uc.437	n	chr18:70484635-70484849						
uc.438	n	chr18:70484851-70485091						
uc.439	n	chr18:70490008-70490270						
uc.440	n	chr18:70490342-70490670						
uc.441	p	chr18:70695569-70695816						
uc.442	n	chr18:70719689-70719937						
uc.443	e	chr19:8433269-8433507						
uc.444	n	chr19:35186619-35187006						
uc.445	n	chr19:35258275-35258584						
uc.446	p	chr19:35439694-35439965						
uc.447	n	chr19:35459621-35459893						
uc.448	n	chr19:35533370-35533601						
uc.449	n	chr19:35695381-35695670						
uc.450	n	chr19:36279466-36279676						
uc.451	n	chr19:36498460-36498684						
uc.452	e	chr19:36519787-36519990						
uc.453	n	chr19:47129157-47129481						
uc.454	e	chr20:4861440-4861647						
uc.455	e	chr20:35043808-35044052						
uc.456	e	chr20:42773185-42773504						
uc.457	e	chr22:17770463-17770673						
uc.458	e	chr22:34420305-34420508						
uc.459	e	chrX:20895986-20896240						
uc.460	p	chrX:24184937-24185211						
uc.461	n	chrX:24226223-24226619						
uc.462	p	chrX:24256252-24257030						
uc.463	n	chrX:24277308-24277582						
uc.464	n	chrX:24277584-24278353						
uc.465	n	chrX:24278907-24279216						
uc.466	n	chrX:24307884-24308232						
uc.467	n	chrX:24369780-24370510						
uc.468	p	chrX:24378989-24379477						
uc.469	p	chrX:24379479-24379700						
uc.470	n	chrX:24762642-24762982						
uc.471	e	chrX:40239309-40239547						
uc.472	e	chrX:40410244-40410445						
uc.473	e	chrX:69240015-69240236						
uc.474	e	chrX:69335634-69335843						
uc.475	e	chrX:69632846-69633242						
uc.476	n	chrX:80545473-80545710						
uc.477	e	chrX:101813348-101813556						
uc.478	e	chrX:121297212-121297463						
uc.479	e	chrX:121311506-121311807						
uc.480	e	chrX:121933027-121933228						
uc.481	e	chrX:121933230-121933433						
uc.482	n	chrX:137876095-137876389						

图 17

Calin GA

补充的表4. CLL患者中miRNA和T-UCR的表达之间的负相关。考虑由FDR方法（0.01阈值，或1%假阳性结果）验证的所有负相关，R相关性低至-0.040。与基因组方向互补的探针称为“+”，而与互补序列互补的探针称为“A+”

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-let-7a-1-prec	uc.420+	-0.7315	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.73+A	-0.7284	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.189+	-0.6855	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.285+	-0.6832	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.299+A	-0.6717	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.462+A	-0.6683	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.73+A	-0.6596	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.477+A	-0.6589	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.456+A	-0.6518	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.200+	-0.6496	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.448+A	-0.6475	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.287+A	-0.6465	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.190+A	-0.6443	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.388+A	-0.6224	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.462+A	-0.6077	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.153+A	-0.6059	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.217+	-0.6049	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.420+	-0.603	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.33+	-0.598	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.378+A	-0.594	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.412+A	-0.5928	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.161+A	-0.5926	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.262+A	-0.5889	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.354+A	-0.5867	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.8+	-0.5855	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.88+A	-0.583	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.412+	-0.5829	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.234+	-0.5827	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.378+	-0.5826	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.338+	-0.5807	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.8+	-0.5782	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.161+A	-0.577	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.145+A	-0.5761	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.151+A	-0.5756	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.145+A	-0.5745	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.456+A	-0.5716	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.33+A	-0.5702	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.427+	-0.5685	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.468+	-0.5659	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.160+	-0.5658	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.412+A	-0.5634	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.134+	-0.5563	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.134+	-0.554	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.338+	-0.5524	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.420+	-0.5507	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.189+	-0.5502	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.95+	-0.5486	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.117+	-0.5479	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.44+A	-0.5461	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.281+A	-0.5384	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.190+A	-0.5302	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.478+A	-0.5285	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.183+	-0.5275	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.299+A	-0.5255	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.445+A	-0.5253	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.234+	-0.5203	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.420+A	-0.5185	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.183+	-0.5149	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.378+A	-0.5138	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.352+	-0.5131	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.262+A	-0.5101	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.43+	-0.5074	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.217+A	-0.5033	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.44+A	-0.5027	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.354+A	-0.5016	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.275+	-0.4998	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.159+A	-0.4975	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.338+	-0.4951	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.388+	-0.495	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.456+	-0.4948	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.189+	-0.4939	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.285+	-0.4917	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.275+	-0.4882	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.462+A	-0.4878	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.285+	-0.4856	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.299+A	-0.4848	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.153+A	-0.484	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.234+	-0.4836	hsa-let-7a

图 18

Calin GA　　　　2

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.190+	-0.4768	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.78+	-0.4758	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.73+A	-0.4754	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.173+	-0.4738	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.117+	-0.4697	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.477+A	-0.466	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.78+	-0.4656	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.473+A	-0.4646	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.331+A	-0.4591	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.190+	-0.4586	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.233+A	-0.4572	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.106+	-0.4547	hsa-let-7a
hsa-let-7a-3-prec	uc.268+	-0.4545	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.287+A	-0.4538	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.170+	-0.4518	hsa-let-7a
hsa-let-7a-1-prec	uc.427+	-0.4493	hsa-let-7a
hsa-let-7a-2-precNo2	uc.388+	-0.4484	hsa-let-7a
hsa-let-7c-prec	uc.145+A	-0.5297	hsa-let-7c
hsa-let-7c-prec	uc.352+	-0.5169	hsa-let-7c
hsa-let-7c-prec	uc.281+A	-0.4844	hsa-let-7c
hsa-let-7c-prec	uc.262+A	-0.4484	hsa-let-7c
hsa-let-7d-prec	uc.352+	-0.6191	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.145+A	-0.5737	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.269+A	-0.5569	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.262+A	-0.5485	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.478+A	-0.5376	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.262+	-0.5259	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.160+	-0.4846	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.78+	-0.484	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.283+A	-0.4636	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.161+A	-0.458	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.398+	-0.4513	hsa-let-7d
hsa-let-7d-prec	uc.339+	-0.4495	hsa-let-7d
hsa-let-7e-prec	uc.473+	-0.6242	hsa-let-7e
hsa-let-7e-prec	uc.95+	-0.5034	hsa-let-7e
hsa-let-7e-prec	uc.453+A	-0.4872	hsa-let-7e
hsa-let-7e-prec	uc.88+A	-0.4812	hsa-let-7e
hsa-let-7f-2-prec2	uc.420+	-0.7661	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.299+A	-0.7152	hsa-let-7f
hsa-let-7f-1-precNo2	uc.352+	-0.6966	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.189+	-0.6916	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.285+	-0.6809	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.78+	-0.6496	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.8+	-0.6458	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.462+A	-0.6427	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.151+	-0.631	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.33+A	-0.6246	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.33+	-0.581	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.44+A	-0.5784	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.73+A	-0.5747	hsa-let-7f
hsa-let-7f-1-precNo2	uc.283+A	-0.5705	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.327+A	-0.5608	hsa-let-7f
hsa-let-7f-1-precNo2	uc.262+	-0.5535	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.177+	-0.5533	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.153+	-0.5486	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.412+	-0.5483	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.234+	-0.5421	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.134+	-0.5385	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.412+A	-0.5381	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.338+	-0.5376	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.153+A	-0.5346	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.183+	-0.532	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.88+	-0.5177	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.106+	-0.5168	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.378+	-0.5128	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.151+A	-0.4967	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.388+A	-0.4962	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.173+	-0.4842	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.477+A	-0.4775	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.331+A	-0.4771	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.167+	-0.4762	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.190+A	-0.4672	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.420+A	-0.465	hsa-let-7f
hsa-let-7f-1-precNo2	uc.269+A	-0.4627	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.354+A	-0.4595	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.378+A	-0.4592	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.10+	-0.4591	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.456+A	-0.4518	hsa-let-7f
hsa-let-7f-2-prec2	uc.43+	-0.4493	hsa-let-7f
hsa-let-7g-precNo1	uc.420+	-0.7906	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.234+	-0.7436	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.412+A	-0.7325	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.73+A	-0.7293	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.354+A	-0.7201	hsa-let-7g

图 18

Calin GA 3

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-let-7g-precNo1	uc.190+A	-0.7168	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.153+A	-0.7122	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.189+	-0.7059	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.285+	-0.6955	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.456+A	-0.6835	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.33+A	-0.6647	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.427+	-0.6627	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.106+	-0.6607	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.43+	-0.6584	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.462+A	-0.6574	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.299+A	-0.6537	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.33+	-0.6498	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.8+	-0.6443	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.378+A	-0.6308	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.388+A	-0.6239	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.477+A	-0.6184	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.468+	-0.6122	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.287+A	-0.6008	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.153+	-0.5961	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.445+A	-0.5906	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.217+A	-0.5796	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.378+	-0.5785	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.44+A	-0.572	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.200+	-0.5646	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.233+A	-0.5626	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.473+A	-0.5575	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.327+A	-0.5546	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.18+	-0.5523	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.190+	-0.546	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.388+	-0.5406	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.420+A	-0.5365	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.20+	-0.5357	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.448+A	-0.5327	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.78+	-0.5237	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.275+	-0.5215	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.468+A	-0.5211	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.213+	-0.5193	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.161+A	-0.5192	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.383+	-0.5128	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.412+	-0.5076	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.10+	-0.5064	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.263+	-0.5059	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.151+A	-0.5047	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.88+	-0.5042	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.456+	-0.5034	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.263+A	-0.5023	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.217+	-0.5018	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.134+	-0.499	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.338+	-0.4948	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.173+	-0.4869	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.177+	-0.4836	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.172+A	-0.4752	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.20+A	-0.4696	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.466+A	-0.4696	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.362+A	-0.4632	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.151+	-0.4573	hsa-let-7g
hsa-let-7g-precNo1	uc.262+A	-0.4494	hsa-let-7g
hsa-let-7INo1	uc.326+	-0.5234	hsa-let-7i
hsa-let-7INo1	uc.262+A	-0.5231	hsa-let-7i
hsa-let-7INo1	uc.125+A	-0.4855	hsa-let-7i
hsa-let-7INo1	uc.136+	-0.4768	hsa-let-7i
hsa-let-7INo1	uc.345+A	-0.4675	hsa-let-7i
hsa-let-7INo1	uc.278+	-0.4673	hsa-let-7i
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.346+A	-0.6765	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.282+A	-0.6633	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.325+	-0.6073	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.34+A	-0.5571	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.283+A	-0.5373	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.339+	-0.5287	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.398+	-0.5028	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.465+A	-0.5	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.269+A	-0.482	hsa-miR-103
hsa-mir-103-prec-5=103-1	uc.478+A	-0.4723	hsa-miR-103
hsa-mir-106-prec-X	uc.167+	-0.6399	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.48+A	-0.6329	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.283+A	-0.6323	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.478+A	-0.6299	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.282+A	-0.6256	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.478+A	-0.6253	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.48+A	-0.6244	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.160+	-0.6177	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.327+A	-0.6067	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.465+A	-0.6057	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.167+	-0.6024	hsa-miR-106a

图 18

Calin GA 4

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-106-prec-X	uc.160+	-0.59	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.282+A	-0.58	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.283+A	-0.5735	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.339+	-0.5724	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.465+A	-0.5685	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.325+	-0.565	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.117+	-0.5566	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.339+	-0.5533	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.327+A	-0.5461	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.325+	-0.5384	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.213+	-0.5257	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.84+A	-0.5242	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.117+	-0.5217	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.84+A	-0.5149	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.170+	-0.5004	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.213+	-0.4948	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.170+	-0.4931	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.300+A	-0.485	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.263+	-0.4845	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.299+	-0.4807	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.269+A	-0.4782	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.200+	-0.4742	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.153+A	-0.4735	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.153+	-0.4728	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.88+A	-0.4711	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.427+	-0.4703	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.427+	-0.4654	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.448+A	-0.4608	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.263+	-0.4606	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.300+A	-0.4559	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.285+	-0.454	hsa-miR-106a
hsa-mir-106aNo1	uc.346+A	-0.4533	hsa-miR-106a
hsa-mir-106-prec-X	uc.346+A	-0.452	hsa-miR-106a
hsa-mir-106bNo1	uc.478+A	-0.6573	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.48+A	-0.6432	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.465+A	-0.6366	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.327+A	-0.613	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.167+	-0.6037	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.117+	-0.5939	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.160+	-0.5934	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.325+	-0.5738	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.283+A	-0.569	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.346+	-0.5522	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.282+A	-0.5496	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.84+A	-0.5416	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.339+	-0.5323	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.110+A	-0.5313	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.153+	-0.5296	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.285+	-0.5289	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.151+A	-0.5224	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.213+	-0.522	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.153+A	-0.5214	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.106+	-0.5074	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.217+A	-0.4977	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.300+A	-0.4952	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.18+	-0.4794	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.33+	-0.4706	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.462+A	-0.4705	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.269+A	-0.4634	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.172+A	-0.4623	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.234+	-0.4571	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.33+A	-0.4569	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.388+A	-0.4555	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.263+	-0.4542	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.170+	-0.4532	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.88+	-0.4517	hsa-miR-106b
hsa-mir-106bNo1	uc.352+	-0.4478	hsa-miR-106b
hsa-mir-107No1	uc.282+A	-0.665	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.346+A	-0.6312	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.282+A	-0.6273	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.283+A	-0.616	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.346+A	-0.6094	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.283+A	-0.5694	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.325+	-0.551	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.325+	-0.5381	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.339+	-0.5338	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.142+A	-0.5334	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.34+A	-0.5257	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.339+	-0.5191	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.478+A	-0.5132	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.84+A	-0.5122	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.398+	-0.5097	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.465+A	-0.5005	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.84+A	-0.4869	hsa-miR-107

图 18

Calin GA

5

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-107-prec-10	uc.34+A	-0.4807	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.352+	-0.479	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.478+A	-0.4774	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.204+A	-0.4658	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.142+A	-0.4655	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.269+A	-0.4565	hsa-miR-107
hsa-mir-107-prec-10	uc.48+A	-0.4559	hsa-miR-107
hsa-mir-107No1	uc.48+A	-0.4535	hsa-miR-107
hsa-mir-122a-prec	uc.230+	-0.6636	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.366+	-0.6077	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.192+	-0.6018	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.389+	-0.5285	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.345+A	-0.5157	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.125+A	-0.4675	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.73+	-0.4493	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.181+A	-0.448	hsa-miR-122a
hsa-mir-122a-prec	uc.310+A	-0.448	hsa-miR-122a
hsa-mir-128a-precNo1	uc.420+	-0.5341	hsa-mir-128a
hsa-mir-128a-precNo1	uc.299+A	-0.5232	hsa-mir-128a
hsa-mir-128a-precNo1	uc.134+	-0.5068	hsa-mir-128a
hsa-mir-128a-precNo1	uc.33+A	-0.4685	hsa-mir-128a
hsa-mir-129-precNo1	uc.466+A	-0.479	hsa-miR-129
hsa-mir-130bNo2	uc.8+	-0.6653	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.420+	-0.605	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.189+	-0.5375	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.33+	-0.5232	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.388+A	-0.5015	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo1	uc.48+A	-0.4947	hsa-miR-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.468+	-0.4887	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.229+	-0.4844	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.299+A	-0.4723	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.466+A	-0.4686	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo1	uc.167+	-0.4682	hsa-miR-130b
hsa-mir-130bNo1	uc.142+A	-0.4661	hsa-miR-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.177+	-0.4529	hsa-mir-130b
hsa-mir-130bNo1	uc.84+A	-0.4503	hsa-miR-130b
hsa-mir-130bNo2	uc.134+	-0.4479	hsa-mir-130b
hsa-mir-136-precNo2	uc.378+	-0.4528	hsa-miR-136
hsa-mir-138-2-prec	uc.20+	-0.5607	hsa-miR-138
hsa-mir-138-2-prec	uc.477+	-0.5512	hsa-miR-138
hsa-mir-138-2-prec	uc.20+A	-0.5388	hsa-miR-138
hsa-mir-138-2-prec	uc.362+	-0.4761	hsa-miR-138
hsa-mir-138-2-prec	uc.263+	-0.469	hsa-miR-138
hsa-mir-140No2	uc.465+A	-0.575	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.299+A	-0.5569	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.388+A	-0.5525	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.151+A	-0.5378	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.18+	-0.5346	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.420+	-0.5319	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.213+	-0.5249	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.153+A	-0.5216	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.33+A	-0.519	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.327+A	-0.5149	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.172+A	-0.5107	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.151+	-0.5103	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.325+	-0.5074	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.77+	-0.499	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.173+	-0.4987	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.285+	-0.4973	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.117+	-0.4921	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.128+A	-0.4741	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.468+	-0.4735	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.234+	-0.4726	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.462+A	-0.4707	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.478+A	-0.4692	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.106+	-0.4635	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.354+A	-0.4628	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.346+	-0.4618	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.339+	-0.4597	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.427+	-0.4596	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.44+A	-0.4561	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.8+	-0.4517	hsa-mir-140
hsa-mir-140No2	uc.177+	-0.4477	hsa-mir-140
hsa-mir-142-prec	uc.420+	-0.8325	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.33+A	-0.8101	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.462+A	-0.7796	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.189+	-0.775	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.106+	-0.7498	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.383+	-0.7397	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.456+A	-0.7304	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.153+A	-0.7288	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.73+A	-0.7259	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.468+	-0.7169	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.275+	-0.7114	hsa-miR-142-5p

图 18

Calin GA 6

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-142-prec	uc.354+A	-0.7079	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.378+A	-0.7073	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.190+A	-0.7067	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.33+	-0.701	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.412+A	-0.6934	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.234+	-0.688	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.299+A	-0.6812	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.88+	-0.6807	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.473+A	-0.6767	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.153+	-0.6735	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.8+	-0.6726	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.217+A	-0.6688	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.477+A	-0.6672	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.18+	-0.6586	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.388+	-0.6484	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.44+A	-0.6436	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.287+A	-0.643	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.378+	-0.6406	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.388+A	-0.6403	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.427+	-0.6392	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.20+	-0.6283	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.263+	-0.6193	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.285+	-0.614	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.213+	-0.6089	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.217+	-0.6062	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.43+	-0.6049	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.445+A	-0.6041	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.468+A	-0.5924	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.20+A	-0.5842	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.327+A	-0.5712	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.456+	-0.5614	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.151+A	-0.5488	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.170+	-0.5193	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.448+A	-0.519	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.412+	-0.5176	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.10+	-0.5173	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.331+A	-0.5152	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.420+A	-0.5145	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.448+	-0.5103	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.338+	-0.5096	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.190+	-0.5058	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.182+	-0.5	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.362+A	-0.4983	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.263+A	-0.4789	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.200+	-0.4748	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.177+	-0.4718	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.173+	-0.4716	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.183+	-0.4633	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.134+	-0.4615	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.128+A	-0.45	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-142-prec	uc.151+	-0.4493	hsa-miR-142-5p
hsa-mir-145-prec	uc.223+A	-0.5491	hsa-miR-145
hsa-mir-145-prec	uc.278+A	-0.5047	hsa-miR-145
hsa-mir-145-prec	uc.291+	-0.4904	hsa-miR-145
hsa-mir-145-prec	uc.90+A	-0.4838	hsa-miR-145
hsa-mir-145-prec	uc.298+	-0.4764	hsa-miR-145
hsa-mir-146-prec	uc.478+A	-0.4815	hsa-miR-146a
hsa-mir-146-prec	uc.160+	-0.4667	hsa-miR-146a
hsa-mir-146-prec	uc.325+	-0.4649	hsa-miR-146a
hsa-mir-148-prec	uc.145+A	-0.5377	hsa-miR-148a
hsa-mir-148-prec	uc.478+A	-0.4857	hsa-miR-148a
hsa-mir-148-prec	uc.475+	-0.4619	hsa-miR-148a
hsa-mir-149-prec	uc.8+	-0.5258	hsa-miR-149
hsa-mir-149-prec	uc.299+A	-0.466	hsa-miR-149
hsa-mir-149-prec	uc.420+	-0.4481	hsa-miR-149
hsa-mir-150-prec	uc.8+	-0.7279	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.466+A	-0.657	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.189+	-0.6232	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.420+	-0.577	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.299+A	-0.5766	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.468+	-0.5347	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.134+A	-0.5124	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.190+A	-0.4915	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.73+A	-0.4885	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.412+A	-0.4814	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.43+	-0.477	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.412+	-0.4661	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.177+	-0.4644	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.229+	-0.4602	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.462+A	-0.4546	hsa-miR-150
hsa-mir-150-prec	uc.456+A	-0.4474	hsa-miR-150
hsa-mir-151-prec	uc.412+	-0.5811	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.189+	-0.5673	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.8+	-0.5411	hsa-miR-151

图 18

Calin GA

7

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-151-prec	uc.299+A	-0.5331	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.338+	-0.4979	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.73+A	-0.4795	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.477+A	-0.471	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.134+A	-0.467	hsa-miR-151
hsa-mir-151-prec	uc.420+	-0.4534	hsa-miR-151
hsa-mir-152-precNo1	uc.229+	-0.7536	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.466+A	-0.734	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.349+	-0.7159	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.177+	-0.7128	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.262+A	-0.6541	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.278+	-0.6345	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.8+	-0.62	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.134+A	-0.6118	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.388+	-0.5947	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.346+	-0.5874	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.468+A	-0.5752	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.128+A	-0.5626	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.426+	-0.5546	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.462+	-0.5515	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.473+A	-0.5506	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.183+	-0.5492	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.172+A	-0.5416	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.151+	-0.5342	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.477+	-0.5269	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.310+	-0.5167	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.77+	-0.5107	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.204+	-0.5101	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.18+	-0.5089	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.20+A	-0.5056	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.20+	-0.5038	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.263+	-0.4976	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.186+A	-0.4883	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.153+	-0.4869	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.136+	-0.485	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.362+	-0.4786	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.165+	-0.4775	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.134+	-0.4751	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.445+A	-0.475	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.73+	-0.4741	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.106+	-0.4678	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.420+A	-0.4643	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.465+A	-0.4641	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.88+	-0.4619	hsa-mir-152
hsa-mir-152-precNo1	uc.139+	-0.4518	hsa-miR-152
hsa-mir-152-precNo2	uc.63+	-0.4495	hsa-mir-152
hsa-mir-153-1-prec1	uc.466+A	-0.7389	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.229+	-0.7232	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.349+	-0.7215	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.177+	-0.6679	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.262+A	-0.6193	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.426+	-0.605	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.278+	-0.5817	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.8+	-0.5706	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.73+	-0.5675	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.346+	-0.5664	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.136+	-0.5601	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.204+	-0.5479	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.134+A	-0.5266	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.462+	-0.5212	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.172+A	-0.5128	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.165+	-0.5083	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.128+A	-0.4974	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.77+	-0.4872	hsa-miR-153
hsa-mir-153-1-prec1	uc.483+	-0.4773	hsa-miR-153
hsa-mir-155-prec	uc.282+A	-0.6215	hsa-miR-155
hsa-mir-155-prec	uc.283+A	-0.6176	hsa-miR-155
hsa-mir-155-prec	uc.346+A	-0.528	hsa-miR-155
hsa-mir-155-prec	uc.465+A	-0.525	hsa-miR-155
hsa-mir-155-prec	uc.84+A	-0.4589	hsa-miR-155
hsa-mir-15aNo1	uc.420+	-0.7206	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.420+	-0.7013	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.285+	-0.6703	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.33+A	-0.6354	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.285+	-0.6268	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.151+	-0.6262	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.327+A	-0.612	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.8+	-0.604	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.327+A	-0.6035	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.462+A	-0.601	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.262+A	-0.586	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.78+	-0.5824	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.189+	-0.582	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.177+	-0.5817	hsa-miR-15a

图 18

Calin GA 8

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.8+	-0.58	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.427+	-0.5784	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.73+A	-0.5784	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.44+A	-0.5756	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.33+A	-0.5754	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.465+A	-0.571	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.189+	-0.5684	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.172+A	-0.5602	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.44+A	-0.5494	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.346+	-0.5457	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.160+	-0.5437	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.299+A	-0.5333	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.153+A	-0.5317	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.456+A	-0.529	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.462+A	-0.527	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.78+	-0.5231	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.151+	-0.5195	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.183+	-0.5163	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.388+A	-0.5151	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.299+A	-0.5148	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.420+A	-0.5139	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.427+	-0.5125	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.153+A	-0.5114	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.378+A	-0.5087	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.354+A	-0.5078	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.234+	-0.5078	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.77+	-0.5067	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.354+A	-0.5051	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.161+A	-0.5041	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.33+	-0.5038	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.338+	-0.5031	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.412+A	-0.5026	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.167+	-0.5	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.412+A	-0.4977	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.234+	-0.4949	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.456+A	-0.4865	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.173+	-0.4856	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.128+A	-0.4826	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.456+	-0.4819	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.477+A	-0.477	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.331+A	-0.4758	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.160+	-0.4755	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.190+A	-0.475	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.217+A	-0.4722	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.73+A	-0.4695	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.213+	-0.4641	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.331+A	-0.4633	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.478+A	-0.4612	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.106+	-0.4601	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.262+A	-0.4597	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.465+A	-0.4592	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.134+	-0.4567	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.213+	-0.4553	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.378+	-0.4546	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.151+A	-0.45	hsa-miR-15a
hsa-mir-015a-2-precNo1	uc.33+	-0.4495	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.217+A	-0.4481	hsa-miR-15a
hsa-mir-15aNo1	uc.378+A	-0.4475	hsa-miR-15a
hsa-mir-015b-precNo1	uc.420+	-0.7727	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.462+A	-0.7277	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.189+	-0.7125	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.73+A	-0.6877	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.338+	-0.6657	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.78+	-0.6637	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.44+A	-0.6532	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.299+A	-0.646	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.285+	-0.6458	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.412+	-0.6146	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.8+	-0.6097	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.331+A	-0.6019	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.456+	-0.5974	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.477+A	-0.5942	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.378+	-0.591	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.378+A	-0.5734	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.427+	-0.5729	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.33+A	-0.5723	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.327+A	-0.5714	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.217+	-0.5697	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.456+A	-0.5693	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.412+A	-0.5626	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.161+A	-0.5595	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.88+	-0.5592	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.275+	-0.5508	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.153+	-0.5415	hsa-miR-15b

图 18

Calin GA　　　　　　　　9

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-015b-precNo1	uc.190+A	-0.5337	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.234+	-0.5316	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.151+	-0.5265	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.167+	-0.5187	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.263+	-0.5174	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.473+A	-0.5071	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.354+A	-0.5015	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.145+A	-0.4998	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.153+A	-0.499	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.448+A	-0.4979	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.170+	-0.497	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.287+A	-0.4894	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.448+	-0.482	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.106+	-0.4731	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.33+	-0.4708	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.388+	-0.4693	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.217+A	-0.4608	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.213+	-0.4576	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.134+	-0.4548	hsa-miR-15b
hsa-mir-015b-precNo1	uc.88+A	-0.4513	hsa-miR-15b
hsa-mir-16-2No1	uc.420+	-0.7565	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.420+	-0.741	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.420+	-0.7116	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.420+	-0.7036	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.8+	-0.6832	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.177+	-0.668	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.8+	-0.6536	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.151+	-0.636	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.8+	-0.6347	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.8+	-0.6272	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.33+A	-0.6254	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.33+A	-0.6236	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.151+	-0.6215	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.33+A	-0.6215	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.466+A	-0.6213	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.33+A	-0.613	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.189+	-0.6116	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.151+	-0.6068	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.189+	-0.6024	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.189+	-0.5978	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.151+	-0.5912	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.456+	-0.5902	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.427+	-0.5896	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.462+A	-0.5804	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.172+A	-0.5797	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.177+	-0.5791	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.456+A	-0.5694	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.412+A	-0.5687	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.412+A	-0.5627	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.299+A	-0.5607	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.346+	-0.5605	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.456+A	-0.5557	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.262+A	-0.555	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.462+A	-0.5523	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.299+A	-0.5521	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.177+	-0.551	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.299+A	-0.5477	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.412+A	-0.5468	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.327+A	-0.546	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.285+	-0.5458	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.456+A	-0.5453	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.285+	-0.5431	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.466+A	-0.5399	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.462+A	-0.5382	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.128+A	-0.5375	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.189+	-0.5355	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.354+A	-0.5236	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.190+A	-0.523	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.383+	-0.5206	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.285+	-0.5192	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.172+A	-0.5183	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.378+	-0.5182	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.78+	-0.5177	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.77+	-0.5143	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.420+A	-0.5135	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.234+	-0.5117	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.106+	-0.5098	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.378+A	-0.5074	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.173+	-0.5068	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.173+	-0.5064	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.10+	-0.5059	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.172+A	-0.5049	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.234+	-0.5038	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.153+A	-0.5036	hsa-miR-16

图 18

Calin GA 10

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-16-2No1	uc.190+A	-0.5022	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.44+A	-0.5005	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.466+A	-0.4986	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.78+	-0.4982	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.73+A	-0.4975	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.20+	-0.4966	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.477+A	-0.4958	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.106+	-0.495	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.354+A	-0.4944	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.427+	-0.494	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.173+	-0.4929	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.234+	-0.4927	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.456+	-0.4908	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.354+A	-0.4897	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.229+	-0.4894	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.420+A	-0.4894	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.420+A	-0.489	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.153+A	-0.4884	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.190+A	-0.4881	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.285+	-0.4871	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.327+A	-0.4863	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.10+	-0.4856	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.299+A	-0.484	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.412+	-0.4833	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.153+	-0.4824	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.33+	-0.4824	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.173+	-0.4805	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.263+	-0.4786	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.213+	-0.4774	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.106+	-0.4768	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.262+A	-0.4756	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.427+	-0.4749	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.153+A	-0.4736	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.78+	-0.4717	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.88+	-0.4711	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.473+A	-0.4701	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.18+	-0.4699	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.128+A	-0.4694	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.177+	-0.4686	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.134+	-0.465	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.128+A	-0.4648	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.262+A	-0.4645	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.378+A	-0.4637	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.456+	-0.4627	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.172+A	-0.4617	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.182+	-0.4612	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.378+A	-0.4608	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.275+	-0.4596	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.327+A	-0.4587	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.388+A	-0.458	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.77+	-0.4571	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.161+A	-0.4556	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.161+A	-0.4556	hsa-miR-16
hsa-mir-016b-chr3	uc.44+A	-0.4512	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.465+A	-0.4509	hsa-miR-16
hsa-mir-16-1No1	uc.331+A	-0.4506	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.134+A	-0.4495	hsa-miR-16
hsa-mir-016a-chr13	uc.327+A	-0.4494	hsa-miR-16
hsa-mir-16-2No1	uc.18+	-0.4493	hsa-miR-16
hsa-mir-017-precNo1	uc.420+	-0.5884	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.299+A	-0.5716	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.462+A	-0.5506	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.338+	-0.5454	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.8+	-0.5347	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.78+	-0.5153	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.145+A	-0.4627	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.412+	-0.4624	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.73+A	-0.4577	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.161+A	-0.451	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo1	uc.189+	-0.4488	hsa-miR-17-3p
hsa-mir-017-precNo2	uc.160+	-0.6241	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.48+A	-0.6134	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.478+A	-0.5866	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.167+	-0.5711	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.170+	-0.5611	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.448+A	-0.529	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.325+	-0.5271	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.427+	-0.5219	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.117+	-0.5114	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.153+A	-0.5091	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.282+A	-0.506	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.327+A	-0.501	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.283+A	-0.499	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.88+A	-0.4971	hsa-miR-17-5p

图 18

Calin GA

11

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-017-precNo2	uc.339+	-0.4912	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.263+	-0.4901	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.84+A	-0.4843	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.473+A	-0.4792	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.465+A	-0.4764	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.217+A	-0.4747	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.106+	-0.4741	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.200+	-0.4718	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.213+	-0.464	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.153+	-0.4632	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.448+	-0.4586	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.234+	-0.4565	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.88+	-0.4548	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.151+A	-0.4526	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-017-precNo2	uc.269+A	-0.4498	hsa-miR-17-5p
hsa-mir-181a-precNo1	uc.95+	-0.6264	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.281+A	-0.6145	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.475+	-0.6131	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.142+A	-0.5892	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.88+A	-0.5668	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.159+A	-0.5604	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.299+	-0.5529	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.117+	-0.5251	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.200+	-0.5103	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.84+A	-0.5008	hsa-miR-181a
hsa-mir-181b-precNo1	uc.338+	-0.4732	hsa-miR-181a
hsa-mir-181b-precNo1	uc.427+	-0.4671	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.167+	-0.4658	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.473+	-0.4656	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.73+A	-0.4654	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.291+	-0.4629	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.448+A	-0.4598	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.448+	-0.4555	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.145+A	-0.4513	hsa-miR-181a
hsa-mir-181a-precNo1	uc.78+	-0.4495	hsa-miR-181a
hsa-mir-213-precNo1	uc.204+	-0.7109	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.73+	-0.7034	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.41+	-0.6853	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.165+	-0.6522	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.366+	-0.6408	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.349+	-0.6308	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.483+	-0.6172	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.278+	-0.6149	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.229+	-0.6035	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.426+	-0.5906	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.346+	-0.5627	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.345+	-0.5573	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.136+	-0.5534	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.345+A	-0.5449	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.44+A	-0.5289	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.77+	-0.5244	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.139+	-0.5213	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.465+A	-0.5145	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.338+	-0.5071	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.192+	-0.4984	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.125+A	-0.4954	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.262+A	-0.495	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.172+A	-0.4932	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.299+A	-0.4913	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.177+	-0.4888	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.117+	-0.4882	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-2No1	uc.165+	-0.4866	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-2No1	uc.419+A	-0.4865	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.466+A	-0.4847	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.419+A	-0.4828	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.346+A	-0.4822	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.462+	-0.4723	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.34+A	-0.4583	hsa-miR-181b
hsa-mir-181b-1No1	uc.285+	-0.4539	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.339+	-0.4538	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.24+A	-0.4518	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.128+A	-0.4508	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.389+	-0.4494	hsa-miR-181b
hsa-mir-213-precNo1	uc.31+	-0.4489	hsa-miR-181b
hsa-mir-184-precNo2	uc.366+	-0.6711	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.389+	-0.6576	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.192+	-0.6345	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.478+	-0.5881	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.346+A	-0.5472	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.24+A	-0.5016	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.341+A	-0.479	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.34+A	-0.4743	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.73+	-0.4685	hsa-mir-184
hsa-mir-184-precNo2	uc.310+A	-0.4608	hsa-mir-184

图 18

Calin GA

12

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-185-precNo2	uc.462+	-0.553	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.345+	-0.5482	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.204+	-0.5346	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.229+	-0.5101	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.131+	-0.4978	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.177+	-0.4969	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.346+	-0.4961	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.41+	-0.4817	hsa-mir-185
hsa-mir-185-precNo2	uc.349+	-0.4518	hsa-mir-185
hsa-mir-191-prec	uc.41+	-0.5999	hsa-miR-191
hsa-mir-191-prec	uc.465+A	-0.5892	hsa-miR-191
hsa-mir-191-prec	uc.142+	-0.4801	hsa-miR-191
hsa-mir-191-prec	uc.73+	-0.4703	hsa-miR-191
hsa-mir-191-prec	uc.282+A	-0.4678	hsa-miR-191
hsa-mir-191-prec	uc.241+A	-0.4531	hsa-miR-191
hsa-mir-193-precNo2	uc.388+	-0.7732	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.477+A	-0.7699	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.287+A	-0.7676	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.190+A	-0.7657	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.20+A	-0.7459	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.477+	-0.7449	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.456+A	-0.7433	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.20+	-0.7382	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.378+	-0.7376	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.468+A	-0.729	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.378+A	-0.7006	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.217+	-0.6952	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.43+	-0.6917	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.473+A	-0.6852	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.362+	-0.6841	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.354+A	-0.6795	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.190+	-0.6704	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.263+	-0.6594	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.106+	-0.6571	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.462+A	-0.6558	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.448+A	-0.6482	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.275+	-0.6458	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.153+	-0.6408	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.456+	-0.6334	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.73+A	-0.6307	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.362+A	-0.6287	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.63+	-0.6281	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.427+	-0.6069	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.338+	-0.5983	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.412+A	-0.5972	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.448+	-0.5929	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.153+A	-0.5863	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.234+	-0.5721	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.95+	-0.5709	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.170+	-0.5703	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.412+	-0.5652	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.182+	-0.5558	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.445+A	-0.5488	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.200+	-0.5483	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.468+	-0.5482	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.248+	-0.545	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.383+	-0.5417	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.88+	-0.5295	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.88+A	-0.5215	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.475+A	-0.5077	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.44+A	-0.5047	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.189+	-0.5009	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.48+A	-0.4902	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.159+A	-0.4807	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.217+A	-0.479	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.177+A	-0.4761	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.18+	-0.4545	hsa-mir-193a
hsa-mir-193-precNo2	uc.263+A	-0.454	hsa-mir-193a
hsa-mir-194-precNo1	uc.159+A	-0.6811	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.95+	-0.6761	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.287+A	-0.6403	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.88+A	-0.6004	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.200+	-0.5976	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.477+A	-0.5561	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.217+	-0.5458	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.73+A	-0.5439	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.475+A	-0.5427	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.448+	-0.5099	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.475+	-0.506	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.448+A	-0.4951	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.473+	-0.4945	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.362+A	-0.4914	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.412+	-0.4779	hsa-miR-194
hsa-mir-194-2No1	uc.1+	-0.4717	hsa-miR-194

图 18

Calin GA

13

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-194-2No1	uc.453+A	-0.462	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.388+	-0.4574	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.462+A	-0.4567	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.281+A	-0.456	hsa-miR-194
hsa-mir-194-precNo1	uc.63+	-0.4508	hsa-miR-194
hsa-mir-195-prec	uc.420+	-0.7876	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.189+	-0.7078	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.299+A	-0.6525	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.44+A	-0.6169	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.78+	-0.6154	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.412+A	-0.6149	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.462+A	-0.6119	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.33+A	-0.6097	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.412+	-0.6071	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.8+	-0.5817	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.338+	-0.5741	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.456+A	-0.5716	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.285+	-0.5586	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.151+	-0.5445	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.161+A	-0.5436	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.190+A	-0.5413	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.354+A	-0.5353	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.73+A	-0.5318	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.331+A	-0.5276	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.427+	-0.5234	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.456+	-0.5217	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.477+A	-0.5094	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.378+A	-0.5092	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.10+	-0.4824	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.134+	-0.4814	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.88+	-0.467	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.378+	-0.4667	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.275+	-0.4599	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.448+	-0.4581	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.234+	-0.4533	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.33+	-0.4519	hsa-miR-195
hsa-mir-195-prec	uc.153+A	-0.4503	hsa-miR-195
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.366+	-0.674	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.192+	-0.653	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.230+	-0.5495	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.478+	-0.5265	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.181+A	-0.5243	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-1-precNo1	uc.478+	-0.4941	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.125+A	-0.4886	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.345+A	-0.4551	hsa-miR-196a
hsa-mir-196-2-precNo2	uc.131+	-0.4493	hsa-miR-196a
hsa-mir-196bNo2	uc.192+	-0.5465	hsa-mir-196b
hsa-mir-196bNo2	uc.341+A	-0.5396	hsa-mir-196b
hsa-mir-196bNo2	uc.204+	-0.4733	hsa-mir-196b
hsa-mir-196bNo2	uc.41+	-0.4731	hsa-mir-196b
hsa-mir-196bNo2	uc.366+	-0.454	hsa-mir-196b
hsa-mir-197-prec	uc.229+	-0.745	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.466+A	-0.6606	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.73+	-0.6459	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.345+	-0.6329	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.349+	-0.6289	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.426+	-0.6162	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.483+	-0.6125	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.41+	-0.5966	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.204+	-0.5663	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.177+	-0.5607	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.278+	-0.543	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.134+A	-0.5007	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.346+	-0.4916	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.462+	-0.4872	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.128+A	-0.4698	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.131+	-0.4663	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.366+	-0.4641	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.77+	-0.4641	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.345+A	-0.4601	hsa-miR-197
hsa-mir-197-prec	uc.172+A	-0.4516	hsa-miR-197
hsa-mir-019b-1-prec	uc.117+	-0.5477	hsa-miR-19b
hsa-mir-019b-1-prec	uc.285+	-0.4772	hsa-miR-19b
hsa-mir-204-precNo2	uc.287+A	-0.7123	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.378+A	-0.6691	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.445+A	-0.6689	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.190+A	-0.6664	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.354+A	-0.659	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.275+	-0.6581	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.477+A	-0.6528	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.43+	-0.6526	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.473+A	-0.6519	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.462+A	-0.6483	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.383+	-0.6306	hsa-mir-204

图 18

Calin GA

14

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-204-precNo2	uc.420+	-0.614	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.189+	-0.6121	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.20+	-0.5883	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.468+	-0.5848	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.88+	-0.5815	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.217+A	-0.5741	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.362+A	-0.5707	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.378+	-0.5684	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.8+	-0.5606	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.20+A	-0.5593	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.412+A	-0.5556	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.468+A	-0.5538	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.388+	-0.5469	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.299+A	-0.5419	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.153+A	-0.5392	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.33+	-0.5329	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.73+A	-0.514	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.63+	-0.5134	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.106+	-0.5125	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.234+	-0.5107	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.153+	-0.5062	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.18+	-0.5051	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.338+	-0.4907	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.456+A	-0.4881	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.456+	-0.4788	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.217+	-0.4772	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.477+	-0.4756	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.182+	-0.4648	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.388+A	-0.4644	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.190+	-0.4643	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.475+A	-0.461	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.448+A	-0.4577	hsa-mir-204
hsa-mir-204-precNo2	uc.427+	-0.45	hsa-mir-204
hsa-mir-206-precNo1	uc.181+A	-0.6652	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.90+A	-0.6609	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.298+	-0.6521	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.159+A	-0.6404	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.278+A	-0.6383	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.95+	-0.6274	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.291+	-0.6115	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.217+	-0.5949	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.480+	-0.5927	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.392+	-0.5749	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.156+	-0.5645	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.88+A	-0.5614	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.125+A	-0.553	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.366+	-0.5487	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.223+A	-0.5471	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.475+A	-0.5422	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.192+	-0.5404	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.230+	-0.5395	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.456+	-0.5335	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.477+	-0.5185	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.477+A	-0.5149	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.378+	-0.5001	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.317+	-0.4959	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.389+	-0.4836	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.20+A	-0.4773	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.287+A	-0.4719	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.345+A	-0.4716	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.448+A	-0.459	hsa-mir-206
hsa-mir-206-precNo1	uc.31+	-0.4561	hsa-miR-206
hsa-mir-206-precNo2	uc.448+	-0.4504	hsa-mir-206
hsa-mir-020-prec	uc.160+	-0.6597	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.325+	-0.6068	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.478+A	-0.5995	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.339+	-0.5973	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.283+A	-0.5956	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.282+A	-0.593	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.465+A	-0.5781	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.167+	-0.5697	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.327+A	-0.5497	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.117+	-0.5329	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.48+A	-0.5303	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.269+A	-0.5251	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.300+A	-0.5206	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.213+	-0.5038	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.170+	-0.4686	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.346+	-0.4629	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.84+A	-0.4629	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.285+	-0.4605	hsa-miR-20a
hsa-mir-020-prec	uc.153+A	-0.4507	hsa-miR-20a
hsa-mir-21No1	uc.33+A	-0.7553	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.153+A	-0.7091	hsa-miR-21

图 18

Calin GA　　　　15

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.88+	-0.7013	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.106+	-0.7002	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.33+A	-0.698	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.106+	-0.6969	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.213+	-0.695	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.473+A	-0.6828	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.88+	-0.6739	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.217+A	-0.6686	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.153+	-0.6594	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.153+A	-0.6543	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.427+	-0.6481	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.153+	-0.6477	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.33+	-0.6461	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.263+	-0.6454	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.420+	-0.6425	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.383+	-0.6417	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.285+	-0.6381	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.263+	-0.6346	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.18+	-0.6343	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.20+	-0.634	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.213+	-0.6292	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.448+	-0.6269	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.217+A	-0.6255	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.462+A	-0.6247	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.383+	-0.6235	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.33+	-0.6214	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.275+	-0.6197	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.378+A	-0.6197	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.473+A	-0.6179	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.170+	-0.6165	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.275+	-0.6162	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.427+	-0.6122	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.388+A	-0.6096	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.420+	-0.6093	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.18+	-0.6089	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.354+A	-0.6071	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.354+A	-0.6069	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.327+A	-0.6025	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.20+	-0.5999	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.448+A	-0.5961	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.189+	-0.5936	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.48+A	-0.5889	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.234+	-0.5864	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.378+	-0.5807	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.448+	-0.5737	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.287+A	-0.5709	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.48+A	-0.5696	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.477+A	-0.5659	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.73+A	-0.5624	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.73+A	-0.5593	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.456+A	-0.5587	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.456+A	-0.5581	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.44+A	-0.5571	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.346+	-0.5571	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.378+A	-0.5569	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.20+A	-0.5554	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.190+A	-0.5522	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.234+	-0.5513	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.388+A	-0.5497	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.189+	-0.5494	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.327+A	-0.548	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.217+	-0.5479	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.445+A	-0.5446	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.285+	-0.5435	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.190+A	-0.5417	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.44+A	-0.5414	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.462+A	-0.5363	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.172+A	-0.5303	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.151+A	-0.5301	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.170+	-0.5291	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.456+	-0.5264	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.20+A	-0.5258	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.468+	-0.5256	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.151+A	-0.5255	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.378+	-0.523	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.412+A	-0.522	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.362+A	-0.5192	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.483+A	-0.5152	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.299+A	-0.5116	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.477+A	-0.5086	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.468+A	-0.5035	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.468+A	-0.4983	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.388+	-0.4914	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.412+A	-0.4907	hsa-miR-21

图 18

Calin GA

16

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-21No1	uc.445+A	-0.4896	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.299+A	-0.4883	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.388+	-0.4876	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.331+A	-0.4855	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.287+A	-0.4752	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.483+A	-0.4745	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.160+	-0.4736	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.263+A	-0.4725	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.77+	-0.4692	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.167+	-0.4681	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.43+	-0.4668	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.217+	-0.4603	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.456+	-0.4594	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.465+A	-0.4578	hsa-miR-21
hsa-mir-021-prec-17No1	uc.95+	-0.4522	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.263+A	-0.4515	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.128+A	-0.4498	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.183+	-0.4488	hsa-miR-21
hsa-mir-21No1	uc.331+A	-0.4487	hsa-miR-21
hsa-mir-210-prec	uc.159+A	-0.4855	hsa-miR-210
hsa-mir-210-prec	uc.298+	-0.461	hsa-miR-210
hsa-mir-210-prec	uc.278+A	-0.4527	hsa-miR-210
hsa-mir-212-precNo1	uc.483+	-0.6884	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.41+	-0.6482	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.77+	-0.5846	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.389+	-0.5803	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.229+	-0.5656	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.41+	-0.5624	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.128+A	-0.5609	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.177+	-0.5507	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.34+A	-0.5308	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.142+	-0.5306	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.172+A	-0.5202	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.204+	-0.5041	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.345+	-0.5016	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.346+	-0.4992	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.73+	-0.4991	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.310+A	-0.4986	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.466+A	-0.4863	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.426+	-0.4768	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.478+	-0.4719	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.204+A	-0.4713	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo2	uc.483+	-0.4628	hsa-mir-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.366+	-0.4568	hsa-miR-212
hsa-mir-212-precNo1	uc.349+	-0.4532	hsa-miR-212
hsa-mir-214-prec	uc.466+A	-0.6614	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.136+	-0.6576	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.426+	-0.6547	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.229+	-0.6505	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.345+A	-0.6157	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.73+	-0.6091	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.366+	-0.6015	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.349+	-0.5879	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.204+	-0.5678	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.278+	-0.5276	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.345+	-0.5223	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.177+	-0.5221	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.483+	-0.5202	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.462+	-0.5156	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.165+	-0.5051	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.346+	-0.5041	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.131+	-0.5017	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.41+	-0.4941	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.262+A	-0.4932	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.125+A	-0.4826	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.134+A	-0.4761	hsa-miR-214
hsa-mir-214-prec	uc.192+	-0.4684	hsa-miR-214
hsa-mir-215-precNo1	uc.151+A	-0.45	hsa-miR-215
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.448+	-0.6982	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.456+	-0.686	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.477+A	-0.6519	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.20+	-0.6431	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.473+A	-0.6284	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.95+	-0.6152	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.287+A	-0.6065	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.475+A	-0.6013	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.263+	-0.5944	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.217+	-0.5942	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.20+A	-0.5892	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.448+A	-0.5858	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.427+	-0.5846	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.362+A	-0.5694	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.378+	-0.564	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.275+	-0.549	hsa-miR-218

图 18

Calin GA 17

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.378+A	-0.5473	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.170+	-0.5371	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.477+	-0.5153	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.468+A	-0.5117	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.88+	-0.5116	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.88+A	-0.5041	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.63+	-0.5025	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.383+	-0.4995	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.159+A	-0.4888	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.331+A	-0.4886	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.388+	-0.488	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.263+A	-0.4774	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.200+	-0.4738	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.462+A	-0.4668	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.190+A	-0.4628	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.412+	-0.4594	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.445+A	-0.4551	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.362+	-0.4504	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.456+A	-0.4495	hsa-miR-218
hsa-mir-218-2-precNo2	uc.44+A	-0.4477	hsa-miR-218
hsa-mir-219-1No1	uc.248+	-0.4836	hsa-miR-219
hsa-mir-219-1No1	uc.378+	-0.4756	hsa-miR-219
hsa-mir-219-1No1	uc.153+	-0.4548	hsa-miR-219
hsa-mir-219-1No1	uc.477+	-0.4536	hsa-miR-219
hsa-mir-219-1No1	uc.456+	-0.4534	hsa-miR-219
hsa-mir-219-1No2	uc.8+	-0.6477	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.189+	-0.583	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.190+A	-0.5699	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.477+A	-0.5555	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.420+	-0.5543	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.378+	-0.5441	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.412+A	-0.5309	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.412+	-0.5279	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.468+A	-0.5259	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.462+A	-0.5229	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.388+	-0.5183	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.354+A	-0.5059	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.287+A	-0.4809	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.190+	-0.4782	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.217+	-0.4717	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.43+	-0.468	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.445+A	-0.4672	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.473+A	-0.4655	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.456+	-0.4634	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.378+A	-0.461	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.275+	-0.4607	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.338+	-0.4497	hsa-mir-219-1
hsa-mir-219-1No2	uc.477+	-0.4488	hsa-mir-219-1
hsa-mir-221-prec	uc.282+A	-0.6376	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.325+	-0.6289	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.346+A	-0.6232	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.339+	-0.596	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.465+A	-0.5944	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.283+A	-0.5151	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.204+	-0.4824	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.269+A	-0.4761	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.398+	-0.4728	hsa-miR-221
hsa-mir-221-prec	uc.300+A	-0.4688	hsa-miR-221
hsa-mir-222-precNo2	uc.331+A	-0.5434	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.213+	-0.5191	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.419+A	-0.5138	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.275+	-0.5104	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.465+A	-0.5054	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.285+	-0.5004	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.420+	-0.4996	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.33+A	-0.4881	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.172+A	-0.4818	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.456+A	-0.4695	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.282+A	-0.4683	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.398+A	-0.4659	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.173+	-0.4619	hsa-mir-222
hsa-mir-222-precNo2	uc.325+	-0.4502	hsa-mir-222
hsa-mir-223-prec	uc.18+	-0.5605	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.128+A	-0.5212	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.151+	-0.5035	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.33+	-0.496	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.177+	-0.4948	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.468+	-0.4941	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.483+A	-0.4941	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.388+A	-0.4912	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.172+A	-0.4797	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.299+A	-0.4656	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.483+	-0.4587	hsa-miR-223
hsa-mir-223-prec	uc.151+A	-0.4559	hsa-miR-223

图 18

Calin GA 18

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-223-prec	uc.153+	-0.4478	hsa-miR-223
hsa-mir-224-prec	uc.167+	-0.533	hsa-miR-224
hsa-mir-224-prec	uc.217+A	-0.4895	hsa-miR-224
hsa-mir-224-prec	uc.462+A	-0.458	hsa-miR-224
hsa-mir-224-prec	uc.48+A	-0.4522	hsa-miR-224
hsa-mir-023a-prec	uc.389+	-0.6337	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.346+A	-0.623	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.34+A	-0.5688	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.24+A	-0.5386	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.282+A	-0.5119	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.478+	-0.5053	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.366+	-0.4963	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.192+	-0.489	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.310+A	-0.4631	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.31+	-0.4617	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.125+A	-0.4556	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.73+	-0.4534	hsa-miR-23a
hsa-mir-023a-prec	uc.398+	-0.4503	hsa-miR-23a
hsa-mir-023b-prec	uc.389+	-0.6586	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.478+	-0.6064	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.346+A	-0.5747	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.192+	-0.5196	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.34+A	-0.481	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.24+A	-0.4542	hsa-miR-23b
hsa-mir-023b-prec	uc.341+A	-0.4531	hsa-miR-23b
hsa-mir-024-2-prec	uc.462+A	-0.7119	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.427+	-0.6964	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.44+A	-0.6715	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.465+A	-0.6419	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.167+	-0.6385	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.153+	-0.6366	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.73+A	-0.6354	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.48+A	-0.634	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.263+	-0.627	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.275+	-0.618	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.378+A	-0.6089	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.331+A	-0.608	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.456+A	-0.6023	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.153+A	-0.5931	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.153+A	-0.5877	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.160+	-0.5875	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.327+A	-0.586	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.420+	-0.584	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.448+	-0.582	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.287+A	-0.5777	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.477+A	-0.5732	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.388+	-0.5731	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.327+A	-0.5722	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.88+	-0.571	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.213+	-0.5686	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.48+A	-0.5656	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.338+	-0.5638	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.473+A	-0.5601	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.172+A	-0.5596	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.20+	-0.5571	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.282+A	-0.5557	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.362+	-0.5555	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.106+	-0.555	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.339+	-0.5524	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.456+	-0.5523	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.20+A	-0.5502	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.217+A	-0.5496	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.77+	-0.547	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.190+A	-0.5469	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.299+A	-0.545	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.285+	-0.544	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.478+A	-0.541	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.234+	-0.5386	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.378+	-0.5368	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.476+A	-0.5363	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.153+	-0.5355	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.33+A	-0.5343	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.448+A	-0.5342	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.170+	-0.5333	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.420+A	-0.5318	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.167+	-0.5288	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.234+	-0.5252	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.427+	-0.525	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.285+	-0.5236	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.151+	-0.5232	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.117+	-0.5203	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.465+A	-0.5181	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.420+	-0.5179	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.170+	-0.515	hsa-miR-24

图 18

Calin GA 19

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-024-2-prec	uc.354+A	-0.515	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.263+	-0.5141	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.106+	-0.5046	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.346+	-0.5038	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.383+	-0.5031	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.412+A	-0.5026	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.275+	-0.5003	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.217+A	-0.4991	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.63+	-0.4985	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.189+	-0.4978	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.173+	-0.4949	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.217+	-0.4926	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.213+	-0.4921	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.456+A	-0.4912	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.33+	-0.4912	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.362+A	-0.4899	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.88+A	-0.4895	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.331+A	-0.4842	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.419+A	-0.4814	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.151+A	-0.4792	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.151+A	-0.4789	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.378+A	-0.4758	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.128+A	-0.4752	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.145+A	-0.4718	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.233+A	-0.4695	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.462+A	-0.4678	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.473+A	-0.4674	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.354+A	-0.4668	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.88+	-0.4663	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.95+	-0.4652	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.445+A	-0.4628	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.33+A	-0.4612	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.200+	-0.4609	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.388+	-0.459	hsa-miR-24
hsa-mir-024-2-prec	uc.160+	-0.4582	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.362+	-0.4581	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.233+A	-0.4572	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.325+	-0.4497	hsa-miR-24
hsa-mir-024-1-precNo1	uc.20+	-0.4492	hsa-miR-24
hsa-mir-025-prec	uc.389+	-0.698	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.346+A	-0.6873	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.478+	-0.6722	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.398+	-0.6055	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.192+	-0.5962	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.366+	-0.5764	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.34+A	-0.5702	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.181+A	-0.5638	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.31+	-0.5488	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.125+A	-0.5441	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.24+A	-0.5203	hsa-miR-25
hsa-mir-025-prec	uc.283+A	-0.4882	hsa-miR-25
hsa-mir-26a-2No1	uc.128+A	-0.7743	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.73+A	-0.7387	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.229+	-0.7132	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.177+	-0.7103	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.420+	-0.6998	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.172+A	-0.6956	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.346+	-0.6915	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.106+	-0.6852	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.456+A	-0.6713	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.383+	-0.6713	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.73+A	-0.67	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.18+	-0.6691	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.77+	-0.6684	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.285+	-0.6632	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.153+A	-0.6606	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.33+	-0.6551	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.213+	-0.649	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.33+A	-0.6486	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.462+A	-0.6426	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.483+	-0.6256	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.234+	-0.622	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.477+A	-0.6198	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.153+	-0.6197	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.412+A	-0.6184	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.189+	-0.6139	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.299+A	-0.6133	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.354+A	-0.6118	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.327+A	-0.6113	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.285+	-0.6089	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.420+	-0.6062	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.151+	-0.6037	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.466+A	-0.6001	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.378+	-0.5995	hsa-miR-26a

图 18

Calin GA

20

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-026a-precNo1	uc.378+	-0.5988	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.173+	-0.5976	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.462+A	-0.5953	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.412+A	-0.5948	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.465+A	-0.5927	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.217+A	-0.5922	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.456+A	-0.5915	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.477+A	-0.5892	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.383+	-0.5886	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.388+A	-0.5868	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.44+A	-0.5867	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.468+	-0.5845	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.106+	-0.584	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.88+	-0.582	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.173+	-0.581	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.420+A	-0.5792	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.388+	-0.5703	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.189+	-0.5662	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.473+A	-0.565	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.128+A	-0.5601	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.263+	-0.5601	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.427+	-0.5591	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.190+A	-0.5586	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.339+	-0.5576	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.420+A	-0.5559	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.151+	-0.5557	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.190+A	-0.5549	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.8+	-0.5511	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.20+	-0.5508	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.354+A	-0.5479	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.445+A	-0.5467	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.213+	-0.5444	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.278+	-0.544	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.299+A	-0.5424	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.172+A	-0.5375	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.153+A	-0.5371	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.412+	-0.5329	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.177+	-0.5315	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.275+	-0.5312	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.349+	-0.5307	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.262+A	-0.5265	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.151+A	-0.5261	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.217+	-0.5257	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.217+A	-0.5248	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.44+A	-0.5238	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.234+	-0.5182	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.327+A	-0.5149	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.20+	-0.5143	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.78+	-0.5101	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.20+A	-0.5096	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.217+	-0.5081	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.43+	-0.508	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.468+A	-0.5071	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.378+A	-0.5064	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.427+	-0.5063	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.456+	-0.5047	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.190+	-0.5041	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.18+	-0.503	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.20+A	-0.4995	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.153+	-0.4987	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.388+	-0.4984	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.287+A	-0.4972	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.183+	-0.4957	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.285+	-0.4952	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.388+A	-0.494	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.18+	-0.4894	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.275+	-0.4886	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.33+A	-0.4872	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.287+A	-0.4856	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.8+	-0.4815	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.263+A	-0.48	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.473+A	-0.4796	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.468+	-0.4789	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.33+	-0.475	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.33+A	-0.4745	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.420+	-0.4732	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.8+	-0.4726	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.483+A	-0.4722	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-2No1	uc.213+	-0.4704	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No1	uc.190+	-0.4692	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.263+	-0.4632	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.420+A	-0.4616	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.43+	-0.4589	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.378+A	-0.4581	hsa-miR-26a

图 18

Calin GA 21

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-26a-1No1	uc.77+	-0.453	hsa-miR-26a
hsa-mir-026a-precNo1	uc.173+	-0.4478	hsa-miR-26a
hsa-mir-26a-1No2	uc.229+	-0.7848	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.466+A	-0.7637	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.177+	-0.7241	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.349+	-0.6869	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.346+	-0.6334	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.128+A	-0.6276	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.172+A	-0.6271	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.483+	-0.6171	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.77+	-0.6104	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.426+	-0.5757	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.151+	-0.5346	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.134+A	-0.527	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.278+	-0.524	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.8+	-0.5154	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.262+A	-0.5069	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.204+	-0.5047	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.173+	-0.4692	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.134+	-0.4678	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.165+	-0.4653	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.73+	-0.4614	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.420+A	-0.4584	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-26a-1No2	uc.136+	-0.4485	hsa-mir-26a-1
hsa-mir-027a-prec	uc.159+A	-0.6883	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.44+A	-0.6488	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.73+A	-0.6343	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.217+	-0.6231	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.448+	-0.6211	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.477+A	-0.6075	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.475+A	-0.5957	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.142+A	-0.5905	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.287+A	-0.5796	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.338+	-0.5745	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.20+A	-0.5728	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.331+A	-0.5709	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.95+	-0.5648	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.462+A	-0.5534	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.278+A	-0.5491	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.427+	-0.5479	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.291+	-0.5375	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.223+A	-0.5367	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.90+A	-0.5292	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.263+	-0.5258	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.456+	-0.5236	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.298+	-0.5211	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.299+	-0.5208	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.48+A	-0.5141	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.475+	-0.506	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.378+	-0.504	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.412+	-0.4942	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.448+A	-0.4864	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.275+	-0.486	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.456+A	-0.4804	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.477+	-0.4748	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.388+	-0.4692	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.117+	-0.462	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.299+A	-0.4552	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.362+A	-0.4492	hsa-miR-27a
hsa-mir-027a-prec	uc.362+	-0.448	hsa-miR-27a
hsa-mir-029a-2No1	uc.33+A	-0.7241	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.18+	-0.7165	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.153+A	-0.7101	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.106+	-0.6964	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.172+A	-0.6841	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.420+	-0.6822	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.388+A	-0.6634	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.33+	-0.6613	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.213+	-0.6581	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.354+A	-0.6547	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.383+	-0.6536	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.346+	-0.6487	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.77+	-0.6462	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.234+	-0.6449	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.128+A	-0.6403	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.327+A	-0.6293	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.153+	-0.6226	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.285+	-0.6206	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.468+	-0.6194	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.177+	-0.6126	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.217+A	-0.598	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.462+A	-0.5977	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.88+	-0.5851	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.465+A	-0.5818	hsa-miR-29a

图 18

Calin GA

22

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-029a-2No1	uc.427+	-0.5684	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.263+	-0.5658	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.190+A	-0.5606	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.473+A	-0.5553	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.189+	-0.5484	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.173+	-0.5473	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.20+	-0.5473	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.456+A	-0.5383	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.412+A	-0.5377	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.483+A	-0.5375	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.151+	-0.5365	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.151+A	-0.5348	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.445+A	-0.5315	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.468+A	-0.5282	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.183+	-0.5259	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.420+A	-0.5204	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.275+	-0.5156	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.388+	-0.5115	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.378+A	-0.4976	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.8+	-0.4922	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.43+	-0.4883	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.48+A	-0.4857	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.160+	-0.4856	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.44+A	-0.4708	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.229+	-0.4696	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.96+	-0.4694	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.378+	-0.4688	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.299+A	-0.4679	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.483+	-0.4599	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.73+A	-0.4546	hsa-miR-29a
hsa-mir-029a-2No1	uc.339+	-0.4531	hsa-miR-29a
hsa-mir-29b-1No1	uc.33+A	-0.807	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.106+	-0.8012	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.106+	-0.7814	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.153+A	-0.7787	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.33+A	-0.7718	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.18+	-0.7641	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.383+	-0.7596	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.213+	-0.7533	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.420+	-0.7426	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.153+A	-0.7389	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.153+	-0.7381	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.354+A	-0.7284	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.18+	-0.7283	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.234+	-0.7262	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.88+	-0.7207	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.383+	-0.7198	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.153+	-0.7124	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.462+A	-0.7117	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.354+A	-0.7044	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.462+A	-0.6981	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.420+	-0.694	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.263+	-0.6934	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.468+	-0.6931	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.33+	-0.6924	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.213+	-0.6881	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.217+A	-0.6856	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.263+	-0.6855	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.88+	-0.6851	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.473+A	-0.683	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.468+	-0.6816	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.327+A	-0.6814	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.189+	-0.6811	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.190+A	-0.6782	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.473+A	-0.671	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.33+	-0.6708	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.20+	-0.6697	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.465+A	-0.6666	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.427+	-0.6642	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.388+A	-0.6638	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.275+	-0.6635	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.234+	-0.662	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.456+A	-0.6592	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.20+	-0.6588	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.217+A	-0.6576	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.427+	-0.6568	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.275+	-0.6548	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.190+A	-0.6547	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.388+	-0.6521	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.456+A	-0.6521	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.378+	-0.6481	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.468+A	-0.6473	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.412+A	-0.6444	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.388+	-0.6424	hsa-miR-29b

图 18

Calin GA

23

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-29b-1No1	uc.378+	-0.6417	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.445+A	-0.6408	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.189+	-0.6373	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.73+A	-0.6347	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.20+A	-0.6344	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.287+A	-0.6329	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.477+A	-0.6322	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.388+A	-0.6321	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.73+A	-0.6311	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.468+A	-0.6279	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.285+	-0.6216	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.378+A	-0.6176	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.378+A	-0.6157	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.412+A	-0.6069	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.217+	-0.6014	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.445+A	-0.598	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.43+	-0.5968	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.477+A	-0.5946	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.20+A	-0.5915	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.327+A	-0.5913	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.173+	-0.5912	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.287+A	-0.5847	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.173+	-0.5795	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.128+A	-0.5777	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.43+	-0.574	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.172+A	-0.5726	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.151+	-0.5721	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.299+A	-0.5715	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.448+	-0.5623	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.44+A	-0.5602	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.8+	-0.5596	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.299+A	-0.5586	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.151+A	-0.558	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.44+A	-0.5579	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.190+	-0.5573	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.151+A	-0.5569	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.285+	-0.5563	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.170+	-0.5562	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.483+A	-0.5488	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.448+	-0.5482	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.263+A	-0.5465	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.456+	-0.5464	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.217+	-0.5452	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.483+A	-0.5409	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.420+A	-0.5406	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.420+	-0.5394	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.190+	-0.5322	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.170+	-0.5312	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.263+A	-0.5248	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.77+	-0.5215	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.151+	-0.5207	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.362+	-0.5194	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.177+	-0.5176	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.151+A	-0.517	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.420+A	-0.5147	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.456+	-0.5118	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.182+	-0.5111	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.77+	-0.5099	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.448+A	-0.5098	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.128+A	-0.5098	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.48+A	-0.5069	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.362+	-0.5056	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.346+	-0.5014	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.362+A	-0.5013	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.362+A	-0.4977	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.172+A	-0.4976	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.300+A	-0.4972	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.8+	-0.497	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.134+	-0.4959	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.269+A	-0.4947	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.183+	-0.492	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.182+	-0.4911	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.48+A	-0.491	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.10+	-0.4825	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.477+	-0.4808	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.173+	-0.4807	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.33+A	-0.4764	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.63+	-0.4762	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.63+	-0.4738	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.172+A	-0.4735	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.448+A	-0.4733	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.325+	-0.466	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.183+	-0.4653	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.419+A	-0.4647	hsa-miR-29b

图 18

Calin GA

24

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-29b-2=102prec7.1=7.2	uc.204+	-0.4619	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.248+	-0.4617	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.233+A	-0.4594	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.200+	-0.4591	hsa-miR-29b
hsa-mir-102-prec-1	uc.248+	-0.4555	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.477+	-0.455	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.465+A	-0.454	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.167+	-0.4507	hsa-miR-29b
hsa-mir-29b-1No1	uc.200+	-0.4495	hsa-miR-29b
hsa-mir-029c-prec	uc.106+	-0.7586	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.153+A	-0.7466	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.354+A	-0.7247	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.383+	-0.7195	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.33+A	-0.7185	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.462+A	-0.7154	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.456+A	-0.7066	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.190+A	-0.7064	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.234+	-0.7034	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.18+	-0.7017	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.468+	-0.6997	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.427+	-0.6947	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.388+	-0.6915	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.213+	-0.688	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.153+	-0.6869	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.73+A	-0.6835	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.420+	-0.6784	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.263+	-0.67	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.473+A	-0.6687	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.275+	-0.6662	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.20+	-0.6608	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.287+A	-0.6604	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.477+A	-0.6599	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.217+A	-0.6569	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.378+	-0.6539	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.20+A	-0.6522	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.88+	-0.647	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.378+A	-0.6368	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.33+	-0.6322	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.388+A	-0.6228	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.412+A	-0.6209	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.189+	-0.6208	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.468+A	-0.6189	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.445+A	-0.6083	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.217+	-0.6001	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.43+	-0.5863	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.327+A	-0.5852	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.44+A	-0.5792	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.170+	-0.5568	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.285+	-0.5559	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.299+A	-0.555	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.263+A	-0.5516	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.448+	-0.5516	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.362+	-0.5513	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.448+A	-0.5469	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.190+	-0.5464	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.48+A	-0.545	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.362+A	-0.5366	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.456+	-0.5164	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.151+A	-0.5074	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.173+	-0.5017	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.200+	-0.4979	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.477+	-0.4973	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.8+	-0.4934	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.63+	-0.4924	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.483+A	-0.4923	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.172+A	-0.4851	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.420+A	-0.4814	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.182+	-0.4763	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.248+	-0.4746	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.233+A	-0.4698	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.10+	-0.4508	hsa-miR-29c
hsa-mir-029c-prec	uc.128+A	-0.4479	hsa-miR-29c
hsa-mir-030a-precNo1	uc.282+A	-0.7	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.465+A	-0.633	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.325+	-0.6138	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.346+A	-0.5258	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.339+	-0.5164	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.151+A	-0.5097	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.142+	-0.4975	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.285+	-0.4758	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.142+A	-0.4757	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.77+	-0.4573	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.172+A	-0.4541	hsa-miR-30a-5p
hsa-mir-030a-precNo1	uc.346+	-0.4496	hsa-miR-30a-5p

图 18

Calin GA　　　　25

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-030c-prec	uc.420+	-0.6341	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.339+	-0.6082	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.346+	-0.5928	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.189+	-0.5918	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.172+A	-0.5838	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.339+	-0.5644	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.285+	-0.5631	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.285+	-0.5622	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.177+	-0.545	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.299+A	-0.5439	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.213+	-0.5393	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.172+A	-0.5363	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.278+	-0.532	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.151+	-0.531	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.468+	-0.5264	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.73+A	-0.5231	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.213+	-0.5135	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.229+	-0.5097	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.128+A	-0.5092	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.189+	-0.508	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.465+A	-0.5036	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.128+A	-0.5012	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.278+	-0.498	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.420+	-0.4974	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.466+A	-0.4963	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.77+	-0.4963	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.349+	-0.496	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.234+	-0.4921	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.173+	-0.488	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.465+A	-0.4874	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.173+	-0.4871	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.18+	-0.4869	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.234+	-0.4851	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.8+	-0.4842	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.160+	-0.484	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.151+	-0.4826	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.419+A	-0.4825	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.153+A	-0.4823	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.33+A	-0.481	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.217+A	-0.4775	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.419+A	-0.4775	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.177+	-0.4754	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.233+A	-0.4738	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.18+	-0.4729	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.153+A	-0.472	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.468+	-0.4717	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.183+	-0.4713	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.262+A	-0.4678	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.388+A	-0.464	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.134+A	-0.462	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.354+A	-0.4614	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.282+A	-0.4607	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.33+	-0.4602	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.412+A	-0.4571	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.183+	-0.4554	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.299+A	-0.4544	hsa-miR-30c
hsa-mir-30c-1No1	uc.33+A	-0.4504	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.420+A	-0.4491	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.44+A	-0.4483	hsa-miR-30c
hsa-mir-030c-prec	uc.466+A	-0.4481	hsa-miR-30c
hsa-mir-030d-precNo2	uc.325+	-0.6363	hsa-miR-30d
hsa-mir-030d-precNo2	uc.465+A	-0.6068	hsa-miR-30d
hsa-mir-030d-precNo2	uc.282+A	-0.533	hsa-miR-30d
hsa-mir-030d-precNo2	uc.339+	-0.4846	hsa-miR-30d
hsa-mir-30eNo1	uc.285+	-0.6838	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.420+	-0.6583	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.33+A	-0.6517	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.153+A	-0.6433	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.73+A	-0.6378	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.213+	-0.631	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.234+	-0.6107	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.327+A	-0.6071	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.18+	-0.5974	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.462+A	-0.5968	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.106+	-0.595	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.275+	-0.5876	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.388+A	-0.5848	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.44+A	-0.5762	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.189+	-0.5713	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.153+	-0.5619	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.33+	-0.5613	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.465+A	-0.561	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.88+	-0.5554	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.173+	-0.5536	hsa-miR-30e-5p

图 18

Calin GA

26

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-30eNo1	uc.354+A	-0.5512	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.383+	-0.5499	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.388+	-0.5358	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.299+A	-0.5345	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.217+A	-0.5278	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.151+A	-0.5268	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.172+A	-0.5259	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.346+	-0.5255	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.151+	-0.5234	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.183+	-0.5203	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.456+A	-0.519	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.8+	-0.5157	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.427+	-0.5153	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.117+	-0.5067	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.177+	-0.5023	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.167+	-0.4966	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.77+	-0.4959	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.412+A	-0.4889	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.263+	-0.4869	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.473+A	-0.4836	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.128+A	-0.4823	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.190+A	-0.4798	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.468+	-0.4784	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.48+A	-0.47	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.420+A	-0.4697	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.478+A	-0.4692	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.20+A	-0.466	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-30eNo1	uc.190+	-0.4498	hsa-miR-30e-5p
hsa-mir-032-precNo2	uc.478+	-0.6778	hsa-miR-32
hsa-mir-032-precNo2	uc.1+	-0.6241	hsa-miR-32
hsa-mir-032-precNo2	uc.475+	-0.483	hsa-miR-32
hsa-mir-032-precNo2	uc.192+	-0.471	hsa-miR-32
hsa-mir-032-precNo2	uc.389+	-0.4667	hsa-miR-32
hsa-mir-320No1	uc.262+A	-0.6262	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.278+	-0.618	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.160+	-0.6056	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.339+	-0.6013	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.269+A	-0.5776	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.349+	-0.563	hsa-miR-320
hsa-mir-320No2	uc.229+	-0.5378	hsa-mir-320
hsa-mir-320No2	uc.466+A	-0.5314	hsa-mir-320
hsa-mir-320No1	uc.136+	-0.5267	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.73+	-0.5223	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.400+A	-0.5113	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.229+	-0.508	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.204+	-0.475	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.317+	-0.4726	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.398+	-0.4724	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.285+	-0.4659	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.186+A	-0.4629	hsa-miR-320
hsa-mir-320No1	uc.377+A	-0.4596	hsa-miR-320
hsa-mir-320No2	uc.345+	-0.4594	hsa-mir-320
hsa-mir-320No1	uc.466+A	-0.4551	hsa-miR-320
hsa-miR-324-5pNo1	uc.378+	-0.6435	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.88+	-0.6372	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.287+A	-0.6257	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.477+A	-0.6203	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.473+A	-0.6191	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.468+A	-0.6112	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.217+A	-0.6071	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.462+A	-0.5899	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.63+	-0.5893	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.445+A	-0.5876	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.477+	-0.5781	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.388+	-0.5754	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.153+	-0.5736	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.354+A	-0.5702	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.378+A	-0.5702	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.170+	-0.5645	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.20+A	-0.562	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.182+	-0.5558	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.217+	-0.5518	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.190+A	-0.5457	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.362+A	-0.5423	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.106+	-0.5351	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.43+	-0.5339	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.263+	-0.5321	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.190+	-0.5253	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.33+	-0.5147	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.189+	-0.51	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.338+	-0.5086	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.20+	-0.4955	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.383+	-0.4933	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.95+	-0.4919	hsa-miR-324-5p

图 18

Calin GA

27

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-miR-324-5pNo1	uc.234+	-0.4877	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.275+	-0.4865	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.420+	-0.4815	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.88+A	-0.4798	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.153+A	-0.4773	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.362+	-0.4721	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.468+	-0.4719	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.412+	-0.4669	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.299+A	-0.457	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.412+A	-0.4554	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.475+A	-0.4516	hsa-miR-324-5p
hsa-miR-324-5pNo1	uc.448+A	-0.4483	hsa-miR-324-5p
hsa-mir-328No1	uc.229+	-0.6749	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.483+	-0.6617	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.466+A	-0.5846	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.128+A	-0.5712	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.177+	-0.5702	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.346+	-0.5528	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.77+	-0.5454	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.172+A	-0.5328	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.142+	-0.4902	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.345+	-0.4807	hsa-miR-328
hsa-mir-328No1	uc.41+	-0.4667	hsa-miR-328
hsa-mir-331No2	uc.366+	-0.5883	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.125+A	-0.5798	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.345+A	-0.5671	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.136+	-0.548	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.73+	-0.5026	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.192+	-0.4928	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.230+	-0.4886	hsa-mir-331
hsa-mir-331No2	uc.31+	-0.4558	hsa-mir-331
hsa-mir-033b-prec	uc.159+A	-0.5238	hsa-miR-33b
hsa-mir-340No2	uc.383+	-0.5595	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.462+A	-0.5231	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.20+A	-0.4993	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.48+A	-0.4757	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.63+	-0.4736	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.477+	-0.4717	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.153+	-0.4698	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.20+	-0.4698	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.263+	-0.4673	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.287+A	-0.4579	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.468+A	-0.4483	hsa-mir-340
hsa-mir-340No2	uc.388+	-0.4477	hsa-mir-340
hsa-mir-342No1	uc.192+	-0.7322	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.389+	-0.7241	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.478+	-0.6819	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.366+	-0.6742	hsa-miR-342
hsa-mir-342No2	uc.136+	-0.5518	hsa-mir-342
hsa-mir-342No1	uc.125+A	-0.5505	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.346+A	-0.5347	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.24+A	-0.5191	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.73+	-0.5188	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.181+A	-0.5034	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.230+	-0.5023	hsa-miR-342
hsa-mir-342No2	uc.110+A	-0.4937	hsa-mir-342
hsa-mir-342No1	uc.31+	-0.4617	hsa-miR-342
hsa-mir-342No1	uc.345+A	-0.4516	hsa-miR-342
hsa-mir-346No1	uc.462+	-0.6113	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.204+	-0.6083	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.229+	-0.544	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.345+	-0.5386	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.131+	-0.4891	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.41+	-0.4822	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.73+	-0.4746	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.177+	-0.4563	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.483+	-0.4557	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.346+	-0.4534	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.192+	-0.4531	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.349+	-0.4507	hsa-miR-346
hsa-mir-346No1	uc.366+	-0.4497	hsa-miR-346
hsa-miR-373No1	uc.181+A	-0.7065	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.125+A	-0.681	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.366+	-0.6479	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.345+A	-0.6197	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.192+	-0.5652	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.230+	-0.5647	hsa-miR-373
hsa-miR-373No1	uc.317+	-0.4556	hsa-miR-373
hsa-mir-009-3No1	uc.477+A	-0.6051	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.345+A	-0.6035	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.125+A	-0.5789	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.287+A	-0.555	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.31+	-0.5493	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.192+	-0.5477	hsa-miR-9

图 18

Calin GA 28

阵列上的miRNA探针	阵列上的UCR探针	相关性（斯皮尔曼法）	miRNA
hsa-mir-009-1No1	uc.366+	-0.5436	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.477+	-0.5428	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.217+	-0.5426	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.378+	-0.5219	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.159+A	-0.5153	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.230+	-0.5152	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.362+A	-0.4909	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.95+	-0.4895	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.448+A	-0.4804	hsa-miR-9
hsa-mir-009-1No1	uc.136+	-0.4591	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.475+A	-0.453	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.338+	-0.4526	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.412+	-0.451	hsa-miR-9
hsa-mir-009-3No1	uc.20+A	-0.4482	hsa-miR-9
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.478+	-0.7591	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.478+	-0.7553	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.389+	-0.7431	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.192+	-0.7375	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.389+	-0.7308	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.192+	-0.7224	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.346+A	-0.7064	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.366+	-0.6828	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.346+A	-0.6735	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.366+	-0.6722	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.24+A	-0.5623	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.181+A	-0.5452	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.24+A	-0.5418	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.34+A	-0.5234	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.125+A	-0.523	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.34+A	-0.5132	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.341+A	-0.5126	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.73+	-0.503	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.31+	-0.4945	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.31+	-0.4884	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.125+A	-0.4787	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.230+	-0.4745	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.181+A	-0.4655	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.204+A	-0.4646	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.73+	-0.4646	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-13=092-1No2	uc.398+	-0.4624	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.341+A	-0.4594	hsa-miR-92
hsa-mir-092-prec-X=092-2	uc.230+	-0.4581	hsa-miR-92
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.465+A	-0.6446	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.346+A	-0.6245	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.167+	-0.6053	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.283+A	-0.5887	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.478+A	-0.5851	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.300+A	-0.5787	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.282+A	-0.5446	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.84+A	-0.5424	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.325+	-0.531	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.269+A	-0.5227	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.352+	-0.4992	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.398+	-0.495	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.160+	-0.4929	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.117+	-0.482	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.48+A	-0.4761	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.299+	-0.4755	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.339+	-0.4717	hsa-miR-93
hsa-mir-093-prec-7.1=093-1	uc.110+A	-0.4521	hsa-miR-93
hsa-mir-095-prec-4	uc.204+	-0.6042	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.345+	-0.5157	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.73+	-0.5079	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.192+	-0.4705	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.41+	-0.4661	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.346+A	-0.4615	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.366+	-0.4572	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.465+A	-0.451	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.341+A	-0.4507	hsa-miR-95
hsa-mir-095-prec-4	uc.462+	-0.4506	hsa-miR-95

图 18