



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116997572 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 03

(21) 申请号 202180088545.0

(22) 申请日 2021.11.05

(30) 优先权数据

63/110,664 2020.11.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/058218 2021.11.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/098979 EN 2022.05.12

(71) 申请人 德克萨斯大学系统董事会

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 伊丽莎白·M·帕克

劳伦·A·拜尔斯 卡尔·M·盖伊

约翰·V·海马赫

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

专利代理师 于作琛 王庆艳

(51) Int.Cl.

G07K 16/30 (2006.01)

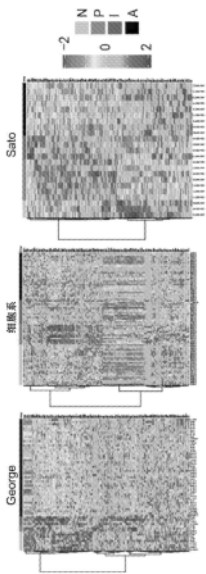
权利要求书4页 说明书138页 附图9页

(54) 发明名称

小细胞肺癌的分类与治疗的方法和系统

(57) 摘要

本公开的方面涉及小细胞肺癌(SCLC)的分类和治疗的方法。某些方面涉及使用细胞表面蛋白的靶向剂来治疗患有SCLC的对象,其中靶向剂是基于SCLC的亚型分类来选择的。公开了用于识别对象具有SCLC亚型(例如,SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P、SCLC-I)的方法以及用于施用被配置为靶向与所识别的SCLC亚型相关联的细胞表面蛋白的靶向剂的方法。还公开了包含用于治疗SCLC的靶向剂的组合物。



1. 一种治疗患有小细胞肺癌 (SCLC) 的对象的方法, 方法包括向被确定为患有 SCLC-A 的对象施用能够特异性结合表1、表2或表3的一种或多种蛋白质的靶向剂。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表1的一种或多种蛋白质。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表2的一种或多种蛋白质。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表3的一种或多种蛋白质。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与DLL3特异性结合。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与CEACAM5特异性结合。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与SCNN1A特异性结合。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中通过检测对象癌细胞中ASCL1的表达, 确定对象患有 SCLC-A。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中靶向剂包含抗体或其片段。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中靶向剂为双特异性T细胞衔接器。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中向对象施用包含靶向剂的细胞。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中细胞为免疫细胞。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中免疫细胞为T细胞。

14. 根据权利要求12所述的方法, 其中免疫细胞为NK细胞。

15. 根据权利要求11至13中任一项所述的方法, 其中靶向剂为嵌合抗原受体。

16. 根据权利要求11至13中任一项所述的方法, 其中靶向剂为T细胞受体。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中靶向剂与治疗剂可操作地连接。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中治疗剂为化学治疗剂。

19. 根据权利要求17所述的方法, 其中治疗剂为毒素。

20. 根据权利要求17所述的方法, 其中治疗剂为治疗性核酸。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-药物缀合物。

22. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-寡核苷酸缀合物。

23. 一种治疗患有 SCLC 的对象的方法, 方法包括向被确定为患有 SCLC-N 的对象施用能够特异性结合表4、表5或表6的一种或多种蛋白质的靶向剂。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表4的一种或多种蛋白质。

25. 根据权利要求23所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表5的一种或多种蛋白质。

26. 根据权利要求23所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表6的一种或多种蛋白质。

27. 根据权利要求23至26中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与SSTR2特异性结合。

28. 根据权利要求23至26中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与SEMA6D特异性结合。

29. 根据权利要求23至26中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与SGCD特异性结合。

30. 根据权利要求23至29中任一项所述的方法, 其中通过检测对象癌细胞中NEUROD1的

表达,确定对象患有SCLC-N。

31. 根据权利要求23至30中任一项所述的方法,其中靶向剂包含抗体或其片段。
32. 根据权利要求23至30中任一项所述的方法,其中靶向剂为双特异性T细胞衔接器。
33. 根据权利要求23至32中任一项所述的方法,其中向对象施用包含靶向剂的细胞。
34. 根据权利要求33所述的方法,其中细胞为免疫细胞。
35. 根据权利要求34所述的方法,其中免疫细胞为T细胞。
36. 根据权利要求34所述的方法,其中免疫细胞为NK细胞。
37. 根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中靶向剂为嵌合抗原受体。
38. 根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中靶向剂为T细胞受体。
39. 根据权利要求23至38中任一项所述的方法,其中靶向剂与治疗剂可操作地连接。
40. 根据权利要求39所述的方法,其中治疗剂为化学治疗剂。
41. 根据权利要求39所述的方法,其中治疗剂为毒素。
42. 根据权利要求39所述的方法,其中治疗剂为治疗性核酸。
43. 根据权利要求23至42中任一项所述的方法,其中靶向剂为抗体-药物缀合物。
44. 根据权利要求23至42中任一项所述的方法,其中靶向剂为抗体-寡核苷酸缀合物。
45. 一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用能够特异性结合表7、表8或表9的一种或多于一种蛋白质的靶向剂。
46. 根据权利要求45所述的方法,其中一种或多于一种蛋白质是表7的一种或多于一种蛋白质。
47. 根据权利要求45所述的方法,其中一种或多于一种蛋白质是表8的一种或多于一种蛋白质。
48. 根据权利要求45所述的方法,其中一种或多于一种蛋白质是表9的一种或多于一种蛋白质。
49. 根据权利要求45至48中任一项所述的方法,其中靶向剂能够与MICA特异性结合。
50. 根据权利要求45至48中任一项所述的方法,其中靶向剂能够与TMEM87A特异性结合。
51. 根据权利要求45至48中任一项所述的方法,其中靶向剂能够与ART3特异性结合。
52. 根据权利要求45至51中任一项所述的方法,其中通过检测对象癌细胞中POU2F3的表达,确定对象患有SCLC-P。
53. 根据权利要求45至52中任一项所述的方法,其中靶向剂包含抗体或其片段。
54. 根据权利要求45至52中任一项所述的方法,其中靶向剂为双特异性T细胞衔接器。
55. 根据权利要求45至54中任一项所述的方法,其中向对象施用包含靶向剂的细胞。
56. 根据权利要求55所述的方法,其中细胞为免疫细胞。
57. 根据权利要求56所述的方法,其中免疫细胞为T细胞。
58. 根据权利要求56所述的方法,其中免疫细胞为NK细胞。
59. 根据权利要求55至57中任一项所述的方法,其中靶向剂为嵌合抗原受体。
60. 根据权利要求55至57中任一项所述的方法,其中靶向剂为T细胞受体。
61. 根据权利要求45至60中任一项所述的方法,其中靶向剂与治疗剂可操作地连接。
62. 根据权利要求61所述的方法,其中治疗剂为化学治疗剂。

63. 根据权利要求61所述的方法, 其中治疗剂为毒素。
64. 根据权利要求61所述的方法, 其中治疗剂为治疗性核酸。
65. 根据权利要求45至64中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-药物缀合物。
66. 根据权利要求45至64中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-寡核苷酸缀合物。
67. 一种治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用能够特异性结合表10、表11或表12的一种或多种蛋白质的靶向剂。
68. 根据权利要求67所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表10的一种或多种蛋白质。
69. 根据权利要求67所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表11的一种或多种蛋白质。
70. 根据权利要求67所述的方法, 其中一种或多种蛋白质是表12的一种或多种蛋白质。
71. 根据权利要求67至70中任一项所述的方法, 其中靶向剂能够与SLAMF8特异性结合。
72. 根据权利要求67所述的方法, 其中靶向剂能够与MRC2特异性结合。
73. 根据权利要求67所述的方法, 其中靶向剂能够与PIEZO1特异性结合。
74. 根据权利要求67至73中任一项所述的方法, 其中通过确定对象的癌细胞不表达ASCL1、NEUROD1或POU2F3中的任何一种来确定对象患有SCLC-I。
75. 根据权利要求67至74中任一项所述的方法, 其中靶向剂包含抗体或其片段。
76. 根据权利要求67至74中任一项所述的方法, 其中靶向剂为双特异性T细胞衔接器。
77. 根据权利要求67至76中任一项所述的方法, 其中向对象施用包含靶向剂的细胞。
78. 根据权利要求77所述的方法, 其中细胞为免疫细胞。
79. 根据权利要求78所述的方法, 其中免疫细胞为T细胞。
80. 根据权利要求78所述的方法, 其中免疫细胞为NK细胞。
81. 根据权利要求77至79中任一项所述的方法, 其中靶向剂为嵌合抗原受体。
82. 根据权利要求77至79中任一项所述的方法, 其中靶向剂为T细胞受体。
83. 根据权利要求67至82中任一项所述的方法, 其中靶向剂与治疗剂可操作地连接。
84. 根据权利要求83所述的方法, 其中治疗剂为化学治疗剂。
85. 根据权利要求83所述的方法, 其中治疗剂为毒素。
86. 根据权利要求83所述的方法, 其中治疗剂为治疗性核酸。
87. 根据权利要求67至86中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-药物缀合物。
88. 根据权利要求67至86中任一项所述的方法, 其中靶向剂为抗体-寡核苷酸缀合物。
89. 一种治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用DLL3结合蛋白。
90. 一种治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用CEACAM5结合蛋白。
91. 一种治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用SCNN1A结合蛋白。
92. 一种治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SSTR2结合蛋白。

93.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SEMA6D结合蛋白。

94.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SGCD结合蛋白。

95.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用MICA结合蛋白。

96.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用TMEM87A结合蛋白。

97.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用ART3结合蛋白。

98.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用SLAMF8结合蛋白。

99.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用MRC2结合蛋白。

100.一种治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用PIEZ01结合蛋白。

小细胞肺癌的分类与治疗的方法和系统

[0001] 背景

[0002] 本申请要求2020年11月6日提交的美国临时专利申请第63/110,664号的优先权权益,其整体内容通过引用并入本文。

[0003] 本发明是在美国国立卫生研究院授予的拨款编号R01 CA207295的政府支持下完成的。政府拥有本发明的一定权利。

I. 技术领域

[0004] 本发明的各方面至少涉及癌症生物学和医学领域。

II. 背景技术

[0005] 小细胞肺癌 (SCLC) 是高度侵袭性的肺癌,过去30年来对其治疗的方法非常有限,改善甚微¹⁻³。因此,SCLC的所有阶段的5年存活率均低于7%^{2,3}。美国国家癌症研究所已经宣布小细胞肺癌是顽固性恶性肿瘤,迫切需要从机制上更深入地了解其耐药发展、识别和靶向其独特的脆弱性^{4,5}。

[0006] 以前认为小细胞肺癌是同质性疾病,几乎无处不在的肿瘤蛋白53 (TP53) 和RB转录辅阻遏物1 (RB1) 的表达缺失导致高突变率(肿瘤突变负荷,或TMB)⁶。遗憾的是,这两种普遍存在的突变都不是目前可用的治疗方法可以靶向的。患者目前的护理标准 (SOC) 是以铂类为基础的化学疗法,通常联合免疫疗法^{7,8}。单独化学疗法通常会带来缓解,但随之而来的是耐药疾病的迅速复发,而加上免疫疗法只会略微提高存活率^{9,10}。二线治疗仅包括拓扑替康,直到2020年中,卢比替定才被批准用于复发的小细胞肺癌患者^{11,12}。然而,这两种疗法对复发性疾病只取得了有限的成功¹³。将小细胞肺癌作为单一疾病进行治疗忽略了治疗发展的潜在的引人注目的途径。目前的治疗方法没有考虑疾病的异质性,这可以解释在非选定人群中临床试验和SOC令人失望的结果。与SCLC相比,NSCLC通过靶向特定的肿瘤脆弱性在患者护理和存活方面取得了显著进展,例如对EGFR突变患者的治疗^{14,15}。类似地,利用SCLC肿瘤中不同的遗传脆弱性和蛋白质组脆弱性,可以开发基于肿瘤独特特征的新型靶向治疗试剂。将SCLC的治疗从“一刀切”转变为更具针对性的方法,将允许开发抗肿瘤脆弱性的靶向治疗试剂,提供更有效的护理并最终提高患者的总体存活率。

[0007] 出人意料地,SCLC对免疫检查点阻断 (ICB) 无反应,尤其是与其他具有类似高TMB水平的癌症相比²⁰⁻²²。例如,与单独化学疗法^{9,10}相比,在化学疗法中加入抗PD-L1化合物阿替利珠单抗或度伐利尤单抗,仅有一个月的中位数改善。本领域需要用于治疗SCLC患者的新的和改进的方法和组合物,包括靶向疗法和基于免疫的疗法。

发明内容

[0008] 本公开通过识别每种SCLC亚型 (SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P和SCLC-I) 内的新的、可靶向的、表面表达的靶点来满足癌症药物领域的某些需求。本文确定了许多用于治疗靶向的SCLC四种亚型之间差异表达的表面蛋白。本公开的实施方案涉及使用靶向剂治疗被确定患

有SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P或SCLC-I的对象的方法,所述靶向剂被配置为靶向与对象的SCLC亚型相关联的一种或多于一种表面蛋白。

[0009] 本公开的实施方案包括检测SCLC的方法、治疗SCLC的方法、对患有SCLC的对象进行分类的方法、识别SCLC亚型的方法、治疗患有SCLC-A的对象的方法、治疗患有SCLC-N的对象的方法、治疗患有SCLC-P的对象的方法、治疗患有SCLC-I的对象的方法、靶向与SCLC-A相关联的表面标志物的方法、靶向与SCLC-N相关联的表面标志物的方法、靶向与SCLC-P相关联的表面标志物的方法、以及靶向与SCLC-I相关联的表面标志物的方法。本公开的方法可以包括以下步骤中的至少1个、2个、3个、4个或多于4个:将对象分类为患有SCLC-A、将对象分类为患有SCLC-N、将对象分类为患有SCLC-P、将对象分类为患有SCLC-I、对来自对象的肿瘤样本进行DNA测序、测量来自对象的生物样本中ASCL1的表达水平、测量来自对象的生物样本中NEUROD1的表达水平、测量来自对象的生物样本中POU2F3的表达水平、测量来自对象的核酸样本中的一个或多于一个甲基化位点的甲基化水平、以及向对象施用靶向剂。

[0010] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有小细胞肺癌(SCLC)的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用能够特异性结合表1、表2或表3的一种或多于一种蛋白质的靶向剂。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表1的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表2的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表3的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,靶向剂能够与DLL3特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与CEACAM5特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与SCNN1A特异性结合。在一些实施方案中,通过检测对象癌细胞中ASCL1的表达,确定对象患有SCLC-A。

[0011] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有小细胞肺癌(SCLC)的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用能够特异性结合表4、表5或表6的一种或多于一种蛋白质的靶向剂。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表4的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表5的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表6的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,靶向剂能够与SSTR2特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与SEMA6D特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与SGCD特异性结合。在一些实施方案中,通过检测对象癌细胞中NEUROD1的表达,确定对象患有SCLC-N。

[0012] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有小细胞肺癌(SCLC)的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用能够特异性结合表7、表8或表9的一种或多于一种蛋白质的靶向剂。在一些实施方案中,所述一种或多于一种蛋白质是表7的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表8的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表9的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,靶向剂能够与MICA特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与TMEM87A特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与ART3特异性结合。在一些实施方案中,通过检测对象癌细胞中POU2F3的表达,确定对象患有SCLC-P。

[0013] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有小细胞肺癌(SCLC)的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用能够特异性结合表10、表11或表12的一种或多于一种蛋白质的靶向剂。在一些实施方案中,所述一种或多于一种蛋白质是表10的一种或多于

一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表11的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,一种或多于一种蛋白质是表12的一种或多于一种蛋白质。在一些实施方案中,靶向剂能够与SLAMF8特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与MRC2特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与PIEZ01特异性结合。在一些实施方案中,通过确定对象的癌细胞不表达ASCL1、NEUROD1或POU2F3中的任何一种,确定对象患有SCLC-I。

[0014] 在一些实施方案中,靶向剂包含抗体或其片段。在一些实施方案中,靶向剂是双特异性T细胞衔接器。在一些实施方案中,向对象施用包含靶向剂的细胞。在一些实施方案中,细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是T细胞。在一些实施方案中,靶向剂是嵌合抗原受体。在一些实施方案中,靶向剂是T细胞受体。在一些实施方案中,靶向剂与治疗剂可操作地连接。在一些实施方案中,治疗剂是化学治疗剂。在一些实施方案中,治疗剂是毒素。在一些实施方案中,治疗剂是治疗性核酸。在一些实施方案中,靶向剂是抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,靶向剂是抗体-寡核苷酸缀合物。

[0015] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用DLL3结合蛋白。

[0016] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用CEACAM5结合蛋白。

[0017] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用SCNN1A结合蛋白。

[0018] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SSTR2结合蛋白。

[0019] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SEMA6D结合蛋白。

[0020] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用SGCD结合蛋白。

[0021] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用MICA结合蛋白。

[0022] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用TMEM87A结合蛋白。

[0023] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用ART3结合蛋白。

[0024] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用SLAMF8结合蛋白。

[0025] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用MRC2结合蛋白。

[0026] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患有SCLC的对象的方法,方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用PIEZ01结合蛋白。

[0027] 在本申请全文,术语“约”用于表明数值包含测量或定量方法的误差的固有变化。

[0028] 当与术语“包含”一起使用时,要素前面不使用数量词可以表示“一个”,但是其也符合“一个或更多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的意思。

[0029] 短语“和/或”表示“和”或“或”。举例而言，A、B和/或C包含：单独的A、单独的B、单独的C、A和B的组合、A和C的组合、B和C的组合或A、B和C的组合。换句话说，“和/或”用作包容性的“或”。

[0030] 词语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是包括性的或开放式的，并且不排除附加的、未列举的要素或方法步骤。

[0031] 使用的组合物和方法可以“包含”、“基本上组成为”或“组成为”本说明书通篇所公开的任何成分或步骤。“基本上组成为”所公开的任何成分或步骤的组合物和方法将权利要求的范围限制在不实质上影响所要求保护的发明的基础和新颖性特征的特定材料或步骤。如本说明书和权利要求所使用的，单词“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是包括性的或开放式的，并且不排除另外的、未列举的元素或方法步骤。预期在术语“包括”的上下文中描述的实施方案也可以在术语“组成为”或“基本上组成为”的上下文中实现。

[0032] “个体”、“对象”和“患者”可互换使用，并可指人类或非人类。

[0033] 明确预期的是，关于本发明的一个实施方案所讨论的任何限制可以适用于本发明的任何其他实施方案。此外，本发明的任何组合物可以在本发明的任何方法中使用，并且本发明的任何方法可以用于制备或利用本发明的任何组合物。在实施例中阐述的实施方案的各方面也是可以在不同实施例的别处或本申请的别处讨论的实施方案的上下文中实现的实施方案，如在发明内容、具体实施方式、权利要求和附图说明中。

[0034] 在治疗、诊断或生理目的或作用的上下文中的任何方法也可以用“用途”权利要求语言描述，例如本文讨论的用于实现或实施所述治疗、诊断或生理目的或作用的任何化合物、组合物或制剂的“用途”。

[0035] 本发明的其它目的、特征和优点通过下面的详细描述会变得明显。然而，应当理解，具体实施方案和具体实施例虽然表明了本发明的具体实施方案，但仅以说明的方式给出，因为根据本具体实施方案在本发明的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员将变得明显。

附图说明

[0036] 以下附图形成本说明书的一部分，并被包含以进一步证实本发明的特定方面。通过参考这些附图中的一个或多个结合本文所提供的具体实施方案的详细说明可以更好地理解本发明。

[0037] 图1示出了来自RNAseq数据(细胞系,George)和微阵列数据(Sato)的所有四种SCLC亚型表面蛋白的差异基因表达。

[0038] 图2A至2D示出了SCLC-A(图2A)、SCLC-N(图2B)、SCLC-P(图2C)和SCLC-I(图2D)的命中实施例。图中所示为George等人的数据集分析；对细胞系和Sato数据集进行了相同的分析。

[0039] 图3A至3D示出了细胞表面蛋白编码基因SSTR2在多个数据集(图3A至3C)中的平均表达，以及在亚类型细胞系中表达SSTR2蛋白的被分析细胞比例的流式细胞术分析(图3D)。

[0040] 图4A至4C示出了George等人肿瘤mRNA(图4A)、细胞系mRNA(图4B)和Sato等人肿瘤mRNA(图4C)编码MICA的基因亚型之间的差异平均表达。

[0041] 图5A至5C示出了George等人肿瘤mRNA(图5A)、细胞系mRNA(图5B)和Sato等人肿瘤

mRNA (图5C) 编码CEACAM5的基因亚型之间的差异平均表达。

[0042] 图6A和6B示出了四种SCLC亚型的每种细胞系的蛋白质印迹分析。(图6A) 示出了对SSTR2表达的分析。膜下面示出了SSTR2和GAPDH的条带强度之比, 该比可任意归一化到第一泳道(H82)。(图6B) 示出了对CEACAM5和MICA表达的分析。

具体实施方式

[0043] 根据mRNA基因表达谱, SCLC患者的肿瘤可分类为SCLC的四个主要亚型。其中三个是通过转录因子ASCL1 (SCLC-A)、NEUROD1 (SCLC-N) 和POU2F3 (SCLC-P) 的差异表达来定义的, 第四组的特征在于炎症相关基因 (SCLC-I) 的高表达。重要的是, 这些亚型具有不同的治疗脆弱性, 并对标准的护理和研究试剂表现出不同的反应模式。SCLC的这种分类和治疗的某些方法在美国专利申请公开号US2021/0062274中有所描述, 其全部内容通过引用并入本文。

[0044] 本公开至少部分基于与四种SCLC亚型中的每种相关联(即, 优先表达) 的表面标志物(也称为“细胞表面蛋白”或“表面蛋白”) 的识别。这些相关的表面标志物可用于选择靶向剂(例如, 抗体、抗体片段、CAR T细胞等) 以用于各亚型的治疗。例如, 被配置为与SCLC-A相关联的表面标志物结合的靶向剂可用于治疗已被确定为患有SCLC-A亚型的对象。类似地, 被配置为与SCLC-N、SCLC-P或SCLC-I相关联的表面标志物结合的靶向剂可用于分别治疗已被确定为患有SCLC-N、SCLC-P或SCLC-I亚型的对象。

[0045] 本公开的某些方面涉及治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-A的对象施用被配置为与表1、表2和/或表3的表面蛋白结合的靶向剂。在一些实施方案中, 靶向剂为DLL3结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是CEACAM5结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是SCNN1A结合蛋白。

[0046] 本公开的其他方面涉及治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-N的对象施用被配置为与表4、表5和/或表6的表面蛋白结合的靶向剂。在一些实施方案中, 靶向剂是SSTR2结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是SEMA6D结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是SGCD结合蛋白。

[0047] 本公开的其他方面涉及治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-P的对象施用被配置为与表7、表8和/或表9的表面蛋白结合的靶向剂。在一些实施方案中, 靶向剂是MICA结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是TMEM87结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是ART3结合蛋白。

[0048] 本公开的其他方面涉及治疗患有SCLC的对象的方法, 方法包括向被确定为患有SCLC-I的对象施用被配置为与表10、表11和/或表12的表面蛋白结合的靶向剂。在一些实施方案中, 靶向剂是SLAMF8结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是MRC2结合蛋白。在一些实施方案中, 靶向剂是PIEZ01结合蛋白。

[0049] I. 治疗方法

[0050] 本公开的方面包括治疗患有小细胞肺癌 (SCLC) 的患者的方法。某些方面涉及治疗患有SCLC对象的方法, 其中基于对象的SCLC亚型来选择治疗。如本文所述, 对象可以具患有SCLC, 其中SCLC可以被分类为四个亚型之一: SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P或SCLC-I。在一些实施方案中, 治疗是用本文公开的靶向剂进行的治疗, 其中靶向剂被配置为与识别为SCLC亚型

的表面蛋白结合。

[0051] 在一些实施方案中,根据对象癌组织核酸中ASCL1、NEUROD1和POU2F3的表达或甲基化状态,将对象识别为患有SCLC亚型。可以根据ASCL1的表达和NEUROD1或POU2F3的表达缺失来识别SCLC-A。可以根据NEUROD1的表达和ASCL1或POU2F3的表达缺失来识别SCLC-N。可以根据POU2F3的表达和ASCL1或NEUROD1的表达缺失来识别SCLC-P。可以根据ASCL1、NEUROD1或POU2F3的表达缺失来识别SCLC-I。

[0052] 可以基于亚型确定结果来确定对象的治疗。这种治疗也可以联合另一种治疗方案如化学疗法或免疫疗法。此外,由于对象的癌症落入多于一个亚型,例如,如果一部分癌细胞落入SCLC-A亚型(例如,表达ASCL1),而另一部分癌细胞落入SCLC-N亚型(例如,表达NEUROD1),则治疗可以是联合的。给定癌症的类型和/或亚型可能随时间而改变,在一些实施方案中,关于识别类型和/或亚型并选择适当治疗方法的执行次数大于一次,如在患者对所选治疗产生抗性之后或在预定时间段之后重复这些方法,并相应地修改治疗。

[0053] 在一些实施方案中,对象被确定患有SCLC-A亚型癌症或曾经被确定患有SCLC-A亚型癌症。在一些实施方案中,向对象施用B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂。BCL-2抑制剂可以描述能够抑制BCL-2家族蛋白质活性的任何试剂、分子或化合物。BCL-2抑制剂的实例包括ABT-737、ABT-263(Navitoclax)、ABT-199(Venoclax)、GX15-070(Obtoclax)、HA14-1、TW-37、AT101和BI-97C1(Sabutoclax)。在一些实施方案中,BCL-2抑制剂为ABT-737或navitoclax。在一些实施方案中,向对象施用DLL3靶向治疗剂。DLL3靶向治疗剂可以描述任何能够与DLL3蛋白质结合的试剂、分子或化合物。在一些实施方案中,DLL3靶向治疗剂为抗DLL3抗体或其片段。在一些实施方案中,DLL3靶向治疗剂为洛伐妥珠单抗。在一些实施方案中,DLL3靶向治疗剂为抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,DLL3靶向治疗剂为特司林-洛伐妥珠单抗(rovalpituzumab tesirine)。在一些实施方案中,向患有SCLC-A亚型的癌症的对象施用被配置为与表1、表2和/或表3的蛋白质中的一种或多种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表1的蛋白质中的一种或多种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表2的蛋白质中的一种或多种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表3的蛋白质中的一种或多种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与DLL3(例如,DLL3结合蛋白)结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与CEACAM5结合的靶向剂(例如,CEACAM5结合蛋白)。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与SCNN1A结合的靶向剂(例如,SCNN1A结合蛋白)。

[0054] 在一些实施方案中,对象被确定患有SCLC-N亚型癌症或曾经被确定患有SCLC-N亚型癌症。在一些实施方案中,向对象施用极光激酶(AURK)抑制剂、JAK抑制剂、或c-Met抑制剂。在一些实施方案中,向对象施用AURK抑制剂。AURK抑制剂的实例包括阿立塞替、ZM447439、橙皮苷、ilorasertib、VX-680、CCT 137690、来他替尼、NU 6140、PF 03814735、SNS 314甲磺酸盐、TC-A 2317盐酸盐、TAK-901、AMG-900、AS-703569、AT-9283、CYC-116、SCH-1473759和TC-S 7010。在一些实施方案中,AURK抑制剂为CYC-116、阿立塞替、或AS-703569。JAK抑制剂的实例包括鲁索利替尼、托法替尼、奥拉替尼、巴瑞替尼、培菲替尼、菲达替尼、乌帕替尼、菲格替尼、赛度替尼、盐酸巴多昔芬(gandotinib)、来他替尼、莫洛替尼、帕西替尼和PF-04975842。C-Met抑制剂的实例包括BMS-777607、卡博替尼、MK-2461、AMG-458、

JNJ-38877605、PF-04217903和GSK-1363089。患有SCLC-N亚型癌症的对象可对其他药物包括PF-562271、VS-507、KW-2449、匹莫齐特、CB-64D、AC-220、高三尖杉酯碱、XL-888、XL-880、异环磷酰胺、SL-0101、GW-5074、来曲唑、CYC-202和BIM-46187敏感。在一些实施方案中，向被确定为患有SCLC-N亚型的癌症的对象施用被配置为与表4、表5和/或表6的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与表4的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与表5的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与表6的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与SSTR2结合的靶向剂(例如，SSTR2结合蛋白)。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与SEMA6D结合的靶向剂(例如，SEMA6D结合蛋白)。在一些实施方案中，向对象施用被配置为与SGCD结合的靶向剂(例如，SGCD结合蛋白)。

[0055] 在一些实施方案中，对象被确定患有SCLC-P亚型癌症或曾经被确定患有SCLC-P亚型癌症。在一些实施方案中，向对象施用PARP抑制剂、AKT抑制剂、Syk抑制剂、JAK抑制剂、SRC抑制剂、BET抑制剂、ERK抑制剂、mTor抑制剂、HSP90抑制剂、PI3K抑制剂、CDK抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、核苷类似物、抗代谢物或含铂的化学治疗剂。PARP抑制剂的实例包括奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼、帕米帕利、CEP 9722、E7016、iniparib、AZD2461和3-氨基苯甲酰胺。在一些实施方案中，PARP抑制剂为他拉唑帕尼、奥拉帕尼、尼拉帕尼、AZD-2461、或卢卡帕尼。AKT抑制剂的实例包括CCT-128930、GSK690693、MK 2206、SC79、capiwasertib、ipatasertib、borussertib、uprosertib、哌立福新、AZD-5363和A-443654。Syk抑制剂的实例包括R-406、R-788(福他替尼)、BAY 61-3606和尼伐地平。JAK抑制剂的实例包括鲁索利替尼、托法替尼、奥拉替尼、巴瑞替尼、巴瑞替尼、培菲替尼、菲达替尼、乌帕替尼、菲格替尼、赛度替尼、盐酸巴多昔芬、来他替尼、莫洛替尼、帕西替尼、AZD-1480、XL-019、SB-1578、WL-1034和PF-04975842。SRC抑制剂的实例包括达沙替尼、AZD-0530、KX2-391、博舒替尼、塞卡替尼和槲皮素。BET抑制剂的实例包括GSK1210151A、GSK525762、(+)-JQ1、OTX-015、TEN-010、CPI-203、CPI-0610、LY294002、AZD5153、MT-1和MS645。ERK抑制剂的实例包括SC-1(pluripotin)、AX 15836、BIX 02189、ERK5-IN-1、FR 180204、TCS ERK 11e、TMCB和XMD 8-92。CDK抑制剂的实例包括R-547、帕博西尼、LY-2835219、CYC-202、瑞博西尼、阿贝西利和曲拉西利。mTor抑制剂的实例包括PF-04212384、OSI-027、雷帕霉素、AZD-2014、RG-7603、BGT-226、PI-103、GSK-2126458、依维莫司、替西罗莫司、地磷莫司、西罗莫司、达克利司和沙帕色替。抗代谢物和核苷类似物的实例包括特立氟胺、培美曲塞、ONX-0801、氟脲嘧啶、克拉屈滨、甲氨蝶呤、硫嘌呤、吉西他滨、卡培他滨、羟基脲、氟达拉滨、2-氟腺苷、普拉曲沙、奈拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨、地西他滨、阿扎胞苷、阿糖胞苷、氟尿苷和硫鸟嘌呤。在一些实施方案中，抗代谢物为培美曲塞、甲氨蝶呤、或普拉曲沙。在一些实施方案中，核苷类似物为氟尿苷、阿糖胞苷、氯法拉滨、或氟达拉滨。含铂的化学治疗剂的实例包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、吡铂和赛特铂。在一些实施方案中，含铂的化学治疗剂为顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、吡铂或赛特铂。患有SCLC-P亚型癌症的患者可对其他药物包括ENMD-2076、HPI1、CP-868596、TL-32711、FGF抑制剂、AS-703569、凡德他尼、CYC-116、KW-2499、GSK-2334470、BMS-582664、AEG-40730、ICG-001、CB-64D、SCH-1473759、MK-2461、CH-5132799、多韦替尼、AM-2282、PP-242、ZSTK-474、克唑替尼、apitolisib、AT-9283、MPC-

3100、阿立塞替、LOR-253、INK-128、AZD-8055、AZD-8055、高三尖杉酯碱、依维莫司、XL-888、XL-880、PF-04929113、PF-4942847、达克利司、PF-04691502、TAK901、CUDC-305、维A酸、GSK-461364、BAY-80-6946、柔红霉素(danorubicin)、阿霉素、戊柔比星、YK-4-279、PF-4176340、BKM-120、AP0-866、EB-1627、阿西替尼、XR-5944、XR-5000、BX-912、米托蒽醌、LY-294002、伊沙匹隆、GDC-0941、BMS-536924、3-AP、噻替哌、贝利司他和ABT-348敏感。在一些实施方案中,向被确定为患有SCLC-P亚型的癌症的对象施用被配置为与表7、表8和/或表9的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表7的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表8的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表9的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与MICA结合的靶向剂(例如,MICA结合蛋白)。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与TMEM87A结合的靶向剂(例如,TMEM87A结合蛋白)。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与ART3结合的靶向剂(例如,ART3结合蛋白)。

[0056] 在一些实施方案中,对象被确定患有SCLC-I亚型癌症或曾经被确定患有SCLC-I亚型癌症。这些细胞可以表达免疫检查点蛋白、炎症标志物、STING通路蛋白、CCL5、CXCL10、MHC蛋白、CD274(PD-L1)、LAG3、C10orf54(VISTA)、IDO1、CD38和ICOS。在这种情况下,选择使用免疫检查点抑制剂、BTK抑制剂、Syk抑制剂、多激酶抑制剂、ERK抑制剂、VEGFR抑制剂、MEK抑制剂、FGFR抑制剂治疗患者。BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼、LCB 03-0110、LFM-A13、PCI 29732、PF 06465469和土曲霉酸。Syk抑制剂的实例包括R-406、R-788(福他替尼)、BAY 61-3606和尼伐地平。多激酶抑制剂的实例包括LY-2801653、ENMD-2076、普纳替尼和帕唑帕尼。ERK抑制剂的实例包括SC-1(pluripotin)、AX 15836、BIX 02189、ERK5-IN-1、FR 180204、TCS ERK 11e、TMCB和XMD 8-92。VEGFR抑制剂的实例包括ASP-4130(替沃扎尼)、仑伐替尼、RG-7167、索拉菲尼、舒尼替尼、贝伐珠单抗、卡博替尼、瑞戈非尼、尼达尼布和阿帕替尼。MEK抑制剂的实例包括R0-5126766、AZD-8330、TAK-733、XL-518、PD-0325901、ARRY-162、曲美替尼、匹马赛替尼(pimasertib)、考比替尼、比美替尼和司美替尼。FGFR抑制剂的实例包括PD-173074、OTX-015、LY-2874455、BGJ-398、普纳替尼、尼达尼布、多韦替尼、达鲁舍替和布立尼布。患有SCLC-I亚型癌症的患者可能对其他药物包括AZD-1480、AZD-0530、ASP-3026、氟维司群、SCH-1473759、MK-2461、LY-2090314、PP-242、17-AAG、BPR1J-097、INK-128、AZD-8055、高三尖杉酯碱、依维莫司、XL-888、XL-880、达克利司、PF-04691502、OSI-027、雷帕霉素、CUDC-305和博来霉素敏感。在一些实施方案中向被确定为患有SCLC-I亚型的癌症的对象施用被配置为与表10、表11和/或表12的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表10的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表11的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与表12的蛋白质中的一种或多于一种结合的靶向剂。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与SLAMF8结合的靶向剂(例如,SLAMF8结合蛋白)。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与MRC2结合的靶向剂(例如,MRC2结合蛋白)。在一些实施方案中,向对象施用被配置为与PIEZ01结合的靶向剂(例如,PIEZ01结合蛋白)。

[0057] II. 靶向剂

[0058] 本公开的方面包括靶向剂。本公开的“靶向剂”是指能够与细胞表面蛋白特异性结

合的分子。在一些实施方案中,靶向剂是抗原结合蛋白。抗原结合蛋白是指能够与抗原特异性结合的蛋白质。抗原结合蛋白的实例包括抗体、抗体片段(例如,ScFv、Fab等)、类抗体分子(例如,双特异性T细胞衔接器)、嵌合抗原受体、以及配体(例如,天然配体、合成配体)。在一些实施方案中,靶向剂包含抗体。能够与细胞表面蛋白特异性结合的各种靶向剂在本领域中是已知的,并且是本文所预期的。

[0059] 本公开的靶向剂包括包含抗原结合蛋白的分子和一个或多个其他组分。在一些实施方案中,抗原结合蛋白与一种或多种治疗剂可操作地连接(例如,共价连接、非共价连接)。在一些实施方案中,治疗剂是化学治疗剂。在一些实施方案中,治疗剂是毒素(例如,MMAE、DM1、tesirine等)。在一些实施方案中,治疗剂是治疗性核酸(例如,反义寡核苷酸、小干扰RNA、小发夹RNA等)。在一些实施方案中,本公开的靶向分子是抗体-药物缀合物(ADC)。在一些实施方案中,本公开的靶向分子是抗体-寡核苷酸缀合物(AOC)。

[0060] 本公开的靶向剂可以是能够与表1至表12中的任何一个的一种或多种表面标志物特异性结合的分子。在一些实施方案中,靶向剂能够与表1的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表2的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表3的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表4的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表5的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表6的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表7的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表8的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表9的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表10的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表11的表面标志物特异性结合。在一些实施方案中,靶向剂能够与表12的表面标志物特异性结合。

[0061] III. 细胞表面蛋白

[0062] 如本文所用,“蛋白质”或“多肽”是指包含至少五个氨基酸残基的分子。如本文所用,术语“野生型”是指天然存在于生物体中的内源性分子。在一些实施方案中,使用了蛋白质或多肽的野生型版本,然而,在本公开的许多实施方案中,则使用经修饰的蛋白质或多肽。以上描述的术语可以互换使用。“经修饰的蛋白质”或“经修饰的多肽”或“变体”指的是相对于野生型蛋白质或多肽,化学结构、特别是氨基酸序列改变的蛋白质或多肽。在一些实施方案中,经修饰的/变体蛋白质或多肽具有至少一种经修饰的活性或功能(认识到蛋白质或多肽可能具有多种活性或功能)。特别地预期了经修饰的/变体蛋白质或多肽在一种活性或功能方面可以改变,但在其他方面还保持了野生型活性或功能,例如免疫原性。

[0063] 在本文中具体提及蛋白质的情况下,通常参考天然(野生型)或重组蛋白或,任选地,其中已经移除任何信号序列的蛋白质。蛋白质可以直接从其天然生物体中分离出来,通过重组DNA/外源表达方法产生,或者通过固相多肽合成(SPPS)或其他体外方法产生。在具体的实施方案中,有分离的核酸节段和包含核酸序列的重组载体,核酸序列编码多肽(例如抗体或其片段)。术语“重组的”可以与多肽或特异性多肽的名称一起使用,这通常是指由已经在体外操作的核酸分子或为这种分子的复制产物的核酸分子所生产的多肽。

[0064] 如本文所用,“细胞表面蛋白”(也称“表面蛋白”或“表面标志物”)是指可以在细胞表面(例如,细胞膜)上表达的蛋白质。细胞表面蛋白可以附着在细胞的膜上。细胞表面蛋白可以嵌入细胞的膜中。细胞表面蛋白可以包含一个或多个跨膜区域。在一些实施方案

中,可以预期细胞表面蛋白与SCLC亚型相关联(即在其中优先表达)。还预期了靶向细胞表面蛋白治疗SCLC的方法。可以靶向细胞表面蛋白,例如通过抗体或抗体片段,用于向SCLC细胞递送治疗剂。例如,可以使用抗体靶向细胞表面蛋白,以将毒素或其他治疗剂递送至表达细胞表面蛋白的SCLC细胞。使用本公开的方法或组合物靶向细胞表面蛋白的实例包括δ样典型Notch配体3(DLL3)、CEA细胞黏附分子5(CEACAM5)、钠通道上皮1亚基α(SCNN1A)、生长抑素受体2型(SSTR2)、脑信号蛋白6D(SEMAD6)、肌聚糖δ(SGCD)、MHC I类多肽相关序列A(MICA)、跨膜蛋白87A(TMEM87A)、ADP-核糖基转移酶3(ART3)、SLAM家族成员8(SLAMF8)、甘露糖受体C2型(MRC2)和压电型机械敏感离子通道组件1(PIEZ01)。

[0065] A. DLL3

[0066] δ样典型Notch配体3(DLL3),也称SCD01,是在神经内分泌肿瘤中高表达的抑制性Notch配体。人DLL3的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_016941。DLL3表达是由ASCL1驱动的,因此,如本文所示,DLL3在SCLC-A中优先表达。新型的DLL3的抗体-药物缀合物(ADC)、特司林-洛伐妥珠单抗(Rova-T),在表达DLL3的患者来源的异种移植(PDX)模型中显示出活性。在临床试验中,在部分患者中观察到Rova-T的临床活性,但由于ADC有效载荷毒性和复发SCLC的缓解率低于预期,进一步的临床开发被阻止。尽管Rova-T的结果令人失望,但其他DLL3方法似乎很有希望,并正在进行研究,包括DLL3CAR-T(NCT03392064),这是SCLC的第一个CAR-T治疗试验。此外,DLL3是双特异性T细胞衔接器(BiTE)免疫肿瘤学治疗AMG 757的靶点,因为Rova-T的中止表达(cessation)似乎是ADC毒性作用的结果,而不是DLL3特异性作用的结果。

[0067] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用DLL3结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-A。本公开的DLL3结合蛋白的某些非限制性实例包括抗DLL3抗体、抗DLL3抗体片段、抗DLL3抗体药物缀合物、抗DLL3双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗DLL3嵌合抗原受体。在一些实施方案中,DLL3结合蛋白为洛伐妥珠单抗或包含洛伐妥珠单抗。在一些实施方案中,DLL3结合蛋白为特司林-洛伐妥珠单抗。在一些实施方案中,DLL3结合蛋白为AMG 119。在一些实施方案中,DLL3结合蛋白为AMG 757。

[0068] B. CEACAM5

[0069] CEA细胞黏附分子5(CEACAM5),也称CD66e,是在胃肠道肿瘤、乳腺癌以及NSCLC中过表达的细胞黏附分子。人CEACAM5的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_001291484。CEACAM5是戈沙妥珠单抗和CAR T细胞的靶标,戈沙妥珠单抗是用于难治性转移性结直肠癌患者临床研究的ADC。

[0070] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用CEACAM5结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-A。本公开的CEACAM5结合蛋白的某些非限制性实例包括抗CEACAM5抗体、抗CEACAM5抗体片段、抗CEACAM5抗体药物缀合物、抗CEACAM5双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗CEACAM5嵌合抗原受体。在一些实施方案中,CEACAM5结合蛋白为拉贝珠单抗或包含拉贝珠单抗。在一些实施方案中,DLL3结合蛋白为戈维替康-拉贝珠单抗(labetuzumab govitecan)。

[0071] C. SCNN1A

[0072] 钠通道上皮1亚基α(SCNN1A),也称BES2,是非电压门控、阿米洛利敏感的钠通道。人SCNN1A的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_001038。

[0073] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用SCNN1A结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-A。本发明的SCNN1A结合蛋白的某些非限制性实例包括抗SCNN1A抗体、抗SCNN1A抗体片段、抗SCNN1A抗体药物缀合物、抗SCNN1A双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗SCNN1A嵌合抗原受体。

[0074] D.SSTR2

[0075] 生长抑素受体2型(SSTR2)为七穿膜受体。SSTR2是在低级和中级神经内分泌肿瘤(NET)中表达的成熟靶点,其中与SSTR2结合的生长抑素类似物,如常规用于治疗 of 的奥曲肽和兰瑞肽。SSTR2也是ADC、PEN-221的靶点。人SSTR2的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_001050。

[0076] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用SSTR2结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-N。本发明的SSTR2结合蛋白的某些非限制性实例包括抗SSTR2抗体、抗SSTR2抗体片段、抗SSTR2抗体药物缀合物、抗SSTR2双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗SSTR2嵌合抗原受体。在一些实施方案中,SSTR2结合蛋白为PEN-221。

[0077] E.SEMAD6

[0078] 脑信号蛋白6D(SEMAD6)为细胞表面蛋白。人SEMAD6的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_020858。

[0079] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用SEMAD6结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-N。本发明的SEMAD6结合蛋白的某些非限制性实例包括抗SEMAD6抗体、抗SEMAD6抗体片段、抗SEMAD6抗体药物缀合物、抗SEMAD6双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗SEMAD6嵌合抗原受体。

[0080] F.SGCD

[0081] 肌聚糖 δ (SGCD)是肌聚糖复合体的组分。人SGCD的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_000337。

[0082] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用SGCD结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-N。本发明的SGCD结合蛋白的某些非限制性实例包括抗SGCD抗体、抗SGCD抗体片段、抗SGCD抗体药物缀合物、抗SGCD双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗SGCD嵌合抗原受体。

[0083] G.MICA

[0084] MHC I类多肽相关序列A(MICA)为细胞表面蛋白。MICA通常作为自然杀伤细胞组2(NKG2D)受体激活的配体,但长期激活NKG2D最终会抑制自然杀伤细胞(NK)和CD8+T细胞的活性,从而实现免疫逃避。人MICA的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_000247。

[0085] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用MICA结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-P。本发明的MICA结合蛋白的某些非限制性实例包括抗MICA抗体、抗MICA抗体片段、抗MICA抗体药物缀合物、抗MICA双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗MICA嵌合抗原受体。在一些实施方案中,MICA结合蛋白为IPH43。

[0086] H.TMEM87A

[0087] 跨膜蛋白87A(TMEM87A)为细胞表面蛋白。人TMEM87A的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_015497。

[0088] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用TMEM87A结合蛋白,其

中对象被确定为患有SCLC-P。本发明的TMEM87A结合蛋白的某些非限制性实例包括抗TMEM87A抗体、抗TMEM87A抗体片段、抗TMEM87A抗体药物缀合物、抗TMEM87A双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗TMEM87A嵌合抗原受体。

[0089] I. ART3

[0090] ADP-核糖基转移酶3(ART3)为细胞表面蛋白。人ART3的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_001130016。

[0091] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用ART3结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-P。本发明的ART3结合蛋白的某些非限制性实例包括抗ART3抗体、抗ART3抗体片段、抗ART3抗体药物缀合物、抗ART3双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗ART3嵌合抗原受体。

[0092] J. SLAMF8

[0093] SLAM家族成员8(SLAMF8),也称CD353,是参与淋巴细胞活化的细胞表面蛋白CD2家族的成员。人SLAMF8的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_020125。

[0094] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用SLAMF8结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-I。本发明的SLAMF8结合蛋白的某些非限制性实例包括抗SLAMF8抗体、抗SLAMF8抗体片段、抗SLAMF8抗体药物缀合物、抗SLAMF8双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗SLAMF8嵌合抗原受体。

[0095] K. MRC2

[0096] 甘露糖受体C2型(MRC2),也称CD280,是蛋白质甘露糖受体家族的成员。人MRC2的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_006039。

[0097] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用MRC2结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-I。本发明的MRC2结合蛋白的某些非限制性实例包括抗MRC2抗体、抗MRC2抗体片段、抗MRC2抗体药物缀合物、抗MRC2双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗MRC2嵌合抗原受体。

[0098] L. PIEZO1

[0099] 压电型机械敏感离子通道组件1(PIEZO1)为机械激活的离子通道。人PIEZO1的mRNA全序列的Genbank登录号为NM_001142864。

[0100] 在一些实施方案中,公开的方法包括对患有SCLC的对象施用PIEZO1结合蛋白,其中对象被确定为患有SCLC-I。本发明的PIEZO1结合蛋白的某些非限制性实例包括抗PIEZO1抗体、抗PIEZO1抗体片段、抗PIEZO1抗体药物缀合物、抗PIEZO1双特异性T细胞衔接器(BiTE)和抗PIEZO1嵌合抗原受体。

[0101] IV. 抗体

[0102] 本公开的各方面涉及抗体或其片段。术语“抗体”是指可与完整抗体竞争与靶标抗原的特异性结合的任何同种型的完整免疫球蛋白或其片段,并包括嵌合抗体、人源化抗体、全人抗体和双特异性抗体。如本文所用,术语“抗体”或“免疫球蛋白”可互换使用并且是指作为动物免疫反应的一部分起作用的几类结构相关蛋白质中的任何一种,包括IgG、IgD、IgE、IgA、IgM和相关蛋白质,以及包含保留抗原结合活性的抗体CDR结构域的多肽。

[0103] 术语“抗原”是指能够被选择性结合剂如抗体结合的分子或分子的一部分。抗原可具有一个或多个能够与不同抗体相互作用的表位。

[0104] 术语“表位”包括能够通过与免疫球蛋白或与T-细胞受体结合而引发免疫反应的分子的任何区域或部分。表位决定簇可包括化学活性表面基团如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基,并可具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。通常,对特定靶标抗原特异性的抗体将优先识别复杂混合物内靶标抗原上的表位。

[0105] 可使用本领域熟知的许多不同的表位作图技术来识别给定多肽的表位区域,包括:X-射线晶体学、核磁共振波谱法、定点诱变作图、蛋白质展示阵列,参见例如Epitope Mapping Protocols, (Johan Rockberg and Johan Nilvebrant, Ed., 2018) Humana Press, New York, N.Y.. 这样的技术是本领域已知的并见述于例如美国专利第4,708,871号; Geysen等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998-4002 (1984); Geysen等人Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:178-182 (1985); Geysen等人Molec. Immunol. 23:709-715 (1986)中。参见例如Epitope Mapping Protocols, 出处同上。此外,还可使用标准抗原性和亲水性图来预测和识别蛋白质的抗原区。

[0106] 完整抗体通常由两条全长重链和两条全长轻链组成,但在一些情况下可包括更少的链,如骆驼科动物中天然存在的抗体,其可仅包含重链。如本文所公开,抗体可仅源自单一来源或可以是“嵌合的”,即抗体的不同部分可源自两种不同的抗体。例如,可变区或CDR区可源自大鼠或小鼠源,而恒定区源自不同的动物源,如人类。抗体或结合片段可在杂交瘤中通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学裂解产生。除非另有说明,否则术语“抗体”包括其衍生物、变体、片段和突变蛋白,其实例如下所述 (Sela-Culang等人Front Immunol. 2013;4:302;2013)。

[0107] 术语“轻链”包括具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的全长轻链及其片段。全长轻链具有约25000道尔顿的分子量并包括可变区结构域(本文缩写为VL)和恒定区结构域(本文缩写为CL)。轻链分为两类,确定为kappa (κ) 和lambda (λ)。术语“VL片段”指的是单克隆抗体的轻链片段,其包括全部或部分轻链可变区,包括CDR。VL片段还可包括轻链恒定区序列。轻链的可变区结构域在多肽的氨基末端处。

[0108] 术语“重链”包括具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的全长重链及其片段。全长重链具有约50000道尔顿的分子量并包括可变区结构域(本文缩写为VH)和三个恒定区结构域(本文缩写为CH1、CH2和CH3)。术语“VH片段”指的是单克隆抗体的重链片段,其包括重链可变区的全部或部分,包括CDR。VH片段还可包括重链恒定区序列。重链恒定区结构域的数量将取决于同种型。VH结构域在多肽的氨基末端处,CH结构域在羧基末端处,CH3最靠近-COOH端。抗体的同种型可为IgM、IgD、IgG、IgA或IgE并由存在的重链定义,其中有五个分类,分别为: μ (μ) 链、 δ (δ) 链、 γ (γ) 链、 α (α) 链或 ϵ (ϵ) 链。IgG有若干亚型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM亚型包括IgM1和IgM2。IgA亚型包括IgA1和IgA2。

[0109] 抗体可以是任何同种型或分类的完整免疫球蛋白、嵌合抗体或对两种或更多种抗原具有特异性的杂交抗体。它们还可以是片段(例如F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv等,包括杂交的片段)。免疫球蛋白还包括天然的、合成的或基因改造的蛋白质,其通过与特异性抗原结合以形成复合物来表现得像抗体。术语抗体包括基因工程化的或以其他方式修饰的形式的免疫球蛋白,如下:

[0110] 术语“单体”是指仅含一个Ig单元的抗体。单体是抗体的基本功能单位。术语“二聚

体”指的是含有两个经由抗体重链的恒定结构域(Fc或片段可结晶区)彼此连接的Ig单元的抗体。复合物可通过接合(J)链蛋白来稳定。术语“多聚体”指的是含有不止两个经由抗体重链的恒定结构域(Fc区)彼此连接的Ig单元的抗体。复合物可通过接合(J)链蛋白来稳定。

[0111] 术语“二价抗体”指的是包含两个抗原结合位点的抗体。两个结合位点可具有相同的抗原特异性或者它们可以是双特异性的,这意味着两个抗原结合位点具有不同的抗原特异性。

[0112] 双特异性抗体是一类具有两个互补位的抗体,其具有针对两个或多于两个不同表位的不同结合位点。在一些实施方案中,双特异性抗体可以是双互补位的,其中双特异性抗体可特异性地识别来自相同抗原的不同表位。在一些实施方案中,双特异性抗体可由称为“纳米抗体”的一对不同的单结构域抗体构建。单结构域抗体来源于软骨鱼类和骆驼科动物并自其修饰而来。可使用对于本领域技术人员典型的技术通过接头将纳米抗体接合于一起;用于纳米抗体的选择和接合的此类方法见述于PCT公开号W02015044386A1、W02010037838A2和Bever等人,Anal. Chem. 86:7875-7882(2014)中,其各自通过其全文引用明确并入本文。

[0113] 双特异性抗体可构建为:完全IgG、Fab' 2、Fab' PEG、双体或者构建为scFv。双体和scFv可在无Fc区的情况下仅使用可变结构域构建,这可能会降低抗独特型反应的作用。双特异性抗体可通过多种方法产生,包括但不限于杂交瘤的融合或Fab' 片段的连接。参见例如Songsivilai and Lachmann,Clin. Exp. Immunol. 79:315-321(1990);Kostelny等人,J. Immunol. 148:1547-1553(1992),其各自通过其全文引用明确并入本文。

[0114] 在某些方面,通过与结合不同抗原的VH和VL区对进行多聚化,抗原结合结构域可以是多特异性或异源特异性的。例如,抗体可与(a)细胞表面抗原、(b)效应细胞表面上的Fc受体或(c)至少一种其他组分结合或相互作用。相应地,方面可包括但不限于双特异性、三特异性、四特异性和其他多特异性抗体或其抗原结合片段,其针对表位和其他靶标,如效应细胞上的Fc受体。

[0115] 在一些实施方案中,可使用多特异性抗体并使用本领域已知的常规方法经由短的柔性多肽链直接连接。一个这样的实例为双体,其为二价双特异性抗体,其中VH和VL结构域在单个多肽链上表达并利用太短而无法在同一链上的结构域之间配对的接头,从而迫使结构域与另一条链的互补结构域配对产生两个抗原结合位点。接头功能适用于三体、四体和更高阶抗体多聚体的实施方案。(参见例如Hollinger等人,Proc Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448(1993);Polijak等人,Structure 2:1121-1123(1994);Todorovska等人,J. Immunol. Methods 248:47-66(2001))。

[0116] 双特异性双体,与双特异性完全抗体相反,也可能是有利的,因为它们可容易地在大肠杆菌中构建和表达。可使用噬菌体展示(W094/13804)从文库中容易地选择具有适宜的结合特异性的双体(和其他多肽如抗体片段)。如果双体的一条臂保持恒定,例如,具有针对某蛋白质的特异性,则可制作文库,其中改变另一条臂并选择具有适宜的特异性的抗体。双特异性完全抗体可通过如Ridgeway等人(Protein Eng., 9:616-621,1996)和Krah等人(N Biotechnol. 39:167-173,2017)中所述的替代工程方法制备,其各自通过其全文引用并入本文。

[0117] 异源缀合物抗体由具有不同特异性的两种共价连接的单克隆抗体组成。参见例如

美国专利第6,010,902号,其全部内容通过引用并入本文。

[0118] 以高特异性与抗原的表位结合的抗体分子的Fv片段部分在本文中称为“互补位”。互补位由与抗原的表位接触以促进抗原识别的氨基酸残基组成。抗体的两个Fv片段中的每一个都由二聚化构型的两个可变结构域VH和VL组成。每个可变结构域的一级结构包括三个由框架区(FR)隔开并在其两侧的高变环。高变环为来自任何哺乳动物的抗体分子中一级序列变异性最高的区域。术语高变环有时与术语“互补决定区(CDR)”可互换地使用。高变环(或CDR)的长度因抗体分子而异。来自给定哺乳动物的所有抗体分子的框架区具有高度的一级序列相似性/一致性。本领域技术人员可使用框架区的一致性来识别框架区和散布在框架区之间的高变环(或CDR)。高变环被赋予标识名,这些标识名区分它们在多肽内的位置以及它们出现在哪个结构域上。VL结构域中的CDR被标识为L1、L2和L3,L1出现在CL结构域的最远端,L3出现在最靠近CL结构域处。CDR也可被赋予名称CDR-1、CDR-2和CDR-3。L3(CDR-3)通常是给定生物产生的所有抗体分子中变异性最高的区域。CDR为在一级结构中线性排列并由框架区彼此隔开的多肽链区域。VL链的氨基末端(N-末端)被命名为FR1。标识为FR2的区域出现在L1和L2高变环之间。FR3出现在L2和L3高变环之间,FR4区域最靠近CL结构域。VH链重复了这种结构和命名法,其包括三个CDR,分别标识为H1、H2和H3。可变结构域或Fv片段(VH和VL)中的大部分氨基酸残基是框架区的一部分(大约85%)。抗体分子的三维或三级结构使得框架区更位于分子内部并提供大部分结构,而CDR在分子的外表面上。

[0119] 已开发了若干方法并且本领域技术人员可使用这些方法来识别构成这些区域中的每一个的确切氨基酸。这可使用多种多序列比对方法和算法中的任何一种来实现,这些方法和算法识别构成框架区的保守氨基酸残基,因此识别长度可能不同但位于框架区之间的CDR。已开发了三种常用的方法来识别抗体的CDR:Kabat(如T.T.Wu and E.A.Kabat,“AN ANALYSIS OF THE SEQUENCES OF THE VARIABLE REGIONS OF BENZ JONES PROTEINS AND MYELOMA LIGHT CHAINS AND THEIR IMPLICATIONS FOR ANTIBODY COMPLEMENTARITY,”J Exp Med,vol.132,no.2,pp.211-250,Aug.1970中所述);Chothia(如C.Chothia等人,“Conformations of immunoglobulin hypervariable regions,”Nature,vol.342,no.6252,pp.877-883,Dec.1989中所述);和IMGT(如M.-P.Lefranc等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Developmental&Comparative Immunology,vol.27,no.1,pp.55-77,Jan.2003中所述)。这些方法各包括用于识别构成可变区的氨基酸残基的独特编号系统。在大多数抗体分子中,实际接触抗原表位的氨基酸残基出现在CDR中,但在一些情况下,框架区内的残基有助于抗原结合。

[0120] 本领域技术人员可使用若干方法中的任何一种来确定抗体的互补位。这些方法包括:1)基于抗体可变区的氨基酸序列的化学性质和表位的组成对抗体/表位结合相互作用的三级结构进行计算预测;2)氢-氘交换和质谱法;3)多肽片段化和肽图谱方法,其中从多肽的全长生成多个重叠的肽片段并评价这些肽对表位的结合亲和力;4)抗体噬菌体展示文库分析,其中编码哺乳动物的基因的抗体Fab片段以引入到噬菌体外壳中的方式被噬菌体表达。然后让此表达Fab的噬菌体群体与已固定的抗原相互作用或可通过不同的外源表达系统在其中表达。未结合的Fab片段被洗掉,从而只留下附着于抗原的特异性结合的Fab片段。结合的Fab片段可容易地分离并确定编码它们的基因。这种方法也可用于Fab片段的较

小区域,视情况而定包括Fv片段或特定的VH和VL结构域。

[0121] 在某些方面,亲和力成熟的抗体通过其一个或多个于一个CDR中的一个或多个于一个修饰来增强,与不具有那些改变的亲本抗体相比,这导致抗体对靶标抗原的亲 and 力的改善。某些亲和力成熟的抗体将对靶标抗原具有纳摩尔或皮摩尔的亲和力。亲和力成熟的抗体通过本领域已知的程序产生,例如,Marks等人,Bio/Technology 10:779(1992)描述了通过VH和VL结构域洗牌实现亲和力的成熟,Rajpal等人,PNAS.24:8466-8471(2005)和Thie等人,Methods Mol Biol.525:309-22(2009)结合如Tiller等人,Front.Immunol.8:986(2017)中所演示的计算方法描述了噬菌体展示中采用的CDR和/或框架残基的随机诱变。

[0122] 嵌合免疫球蛋白是源自不同物种的融合基因的产物;“人源化”嵌合体通常具有来自人类免疫球蛋白的框架区(FR)并且一个或多个于一个CDR来自非人类来源。

[0123] 在某些方面,重链和/或轻链的部分与来自另一特定物种或属于特定抗体类别或亚类的相应序列相同或同源,而链的其余部分与源自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体以及这样的抗体的片段中的相应序列相同或同源,只要它们表现出所需的生物活性即可。美国专利第4,816,567号;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851(1984)。对于与嵌合抗体有关的方法,参见例如美国专利第4,816,567号;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1985),其各自通过其全文引用明确并入本文。CDR移植见述于例如美国专利第6,180,370、5,693,762、5,693,761、5,585,089和5,530,101号中,其均出于所有目的通过引用并入本文。

[0124] 在一些实施方案中,最小化来自非人物种的抗体多肽序列将优化嵌合抗体功能并降低免疫原性。来自非人抗体的非抗原识别区的特定氨基酸残基被修饰为与人抗体或同种型中的相应残基同源。一个实例是“CDR移植”抗体,其中抗体包含一个或多个于一个来自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的CDR,而一个或多个于一个抗体链的其余部分与源自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源。为了在人类中使用,将对于来自非人免疫球蛋白的轻链和重链变异区两者来说均由CDR1、CDR2和部分CDR3组成的V区移植以人抗体框架区,从而用非人CDR替代人抗体的天然存在的抗原受体。在一些情况下,相应的非人残基替代人免疫球蛋白的框架区残基。此外,人源化抗体可包含在受体抗体或供体抗体中未发现的残基以进一步改进性能。人源化抗体还可包含免疫球蛋白恒定区(Fc),通常为人免疫球蛋白的恒定区的至少一部分。参见例如Jones等人,Nature321:522(1986);Riechmann等人,Nature 332:323(1988);Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593(1992);Vaswani and Hamilton,Ann.Allergy,Asthma and Immunol.1:105(1998);Harris,Biochem.Soc.Transactions 23:1035(1995);Hurle and Gross,Curr.Op.Biotech.5:428(1994);Verhoeyen等人,Science 239:1534-36(1988)。

[0125] 胞内抗体是与细胞内抗原结合的细胞内定位的免疫球蛋白,而不是结合细胞外空间中的抗原的分泌抗体。

[0126] 多克隆抗体制剂通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体。为了生产多克隆抗体,利用一般具有辅助剂和如有必要与载体耦合的抗原或抗原片段免疫宿主,例如兔或山羊。随后,从宿主的血清收集抗原的抗体。可以针对抗原亲和纯化多克隆抗体,使其单特异性。

[0127] 单克隆抗体或“mAb”是指从来自排他性亲本细胞的同质抗体群体获得的抗体,例

如,除了可能以少量存在的天然发生的突变外,群体是相同的。每个单克隆抗体针对单个抗原决定簇。

[0128] A. 功能性抗体片段和抗原结合片段

[0129] 1. 抗原结合片段

[0130] 某些方面涉及抗体片段,如结合癌细胞上的细胞表面蛋白的抗体片段。术语功能性抗体片段包括保留与抗原特异性结合的能力的抗体的抗原结合片段。这些片段由可变区重链(VH)和/或轻链(VL)的各种排列构成;并且在一些实施方案中,包括恒定区重链1(CH1)和轻链(CL)。在一些实施方案中,它们不含由重链2(CH2)和3(CH3)结构域构成的Fc区。抗原结合片段及其修饰的实施方案可包括:(i)由VL、VH、CL和CH1结构域构成的Fab片段类型;(ii)由VH和CH1结构域构成的Fd片段类型;(iii)由VH和VL结构域构成的Fv片段类型;(iv)由单个VH或VL结构域构成的单结构域片段类型dAb(Ward,1989;McCafferty等人,1990;Holt等人,2003);(v)分离的互补决定区(CDR)区。例如,Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1989); Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers, R.A. (ed.), New York: VCH Publisher, Inc.); Huston等人, *Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993); Pluckthun and Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989) and in Day, E.D., *Advanced Immunochimistry*, 2d ed., Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. (1990); *Antibodies*, 4:259-277 (2015) 中描述了这样的术语。该段中的引证通过引用并入。

[0131] 抗原结合片段还包括恰好保留了来自轻链可变区的至少或至多1个、2个或3个互补决定区(CDR)的抗体片段。含CDR的序列与Fc区(或其CH2或CH3区)的融合包括在该定义的范围,包括例如直接或间接与Fc区融合的scFv也包括在本文中。

[0132] 术语Fab片段指的是含VL、VH、CL和CH1结构域的抗体的单价抗原结合片段。术语Fab'片段指的是比Fab片段大的单克隆抗体的单价抗原结合片段。例如,Fab'片段包括VL、VH、CL和CH1结构域以及铰链区的全部或部分。术语F(ab')₂片段指的是包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab'片段的单克隆抗体的二价抗原结合片段。F(ab')₂片段包括例如两个VH和VL结构域的全部或部分,并还可包括两个CL和CH1结构域的全部或部分。

[0133] 术语Fd片段指的是单克隆抗体的重链片段,其包括VH的全部或部分,包括CDR。Fd片段还可包括CH1区序列。

[0134] 术语Fv片段指的是单克隆抗体的单价抗原结合片段,包括VL和VH的全部或部分,而不存在CL和CH1结构域。VL和VH包括例如CDR。单链抗体(sFv或scFv)为其中VL和VH区已通过柔性接头连接形成单个多肽链的Fv分子,该单个多肽链形成抗原结合片段。单链抗体在国际专利申请公开号W0 88/01649及美国专利第4,946,778和5,260,203号中有详细讨论,其公开内容通过引用并入本文。术语(scFv)₂指的是二价或双特异性sFv多肽链,其在其C-末端处包括通过铰链区与sFv隔开的寡聚化结构域(Pack等人1992)。寡聚化结构域包含自缔合 α -螺旋,例如亮氨酸拉链,其可通过额外的二硫键进一步稳定。(scFv)₂片段也称为“微型抗体”或“微体”。

[0135] 单结构域抗体为仅含VH或VL结构域的抗原结合片段。在一些情况下,两个或多于两个VH区与肽接头共价接合产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个VH区可靶向相同或不同的抗原。

[0136] 2. 片段可结晶区, Fc

[0137] Fc区含有包含抗体的CH2和CH3结构域的两个重链片段。两个重链片段由两个或两个二硫键以及由CH3结构域的疏水相互作用保持于一起。如本文所用, 术语“Fc多肽”包括源自抗体的Fc区的多肽的天然和突变蛋白形式。含有将促进二聚化的铰链区的此类多肽的截短形式也包括在内。

[0138] B. 具有抗体CDR和展示CDR的支架结构域的多肽

[0139] 根据实施方案, 使用抗原结合肽支架如互补决定区(CDR)来生成蛋白质结合分子。通常, 本领域技术人员可确定向其上移植至少一个CDR的蛋白质支架的类型。已知最佳的是支架必须满足许多标准如: 良好的系统发育保守性; 已知的三维结构; 小的尺寸; 很少或没有转录后修饰; 和/或易于产生、表达和纯化。Skerra, J Mol Recognit, 13:167-87(2000)。

[0140] 蛋白质支架可来源于但不限于: 纤维黏连蛋白III型FN3结构域(称为“monobodies”)、纤维黏连蛋白III型结构域10、脂质运载蛋白、抗运载蛋白(anticalin)、金黄色葡萄球菌的蛋白A的Z-结构域、硫氧还蛋白A或具有重复基序的蛋白质如“锚蛋白重复序列”、“狢狢重复序列”、“富含亮氨酸的重复序列”和“三角形四肽重复序列”。这样的蛋白质见述于美国专利公开号2010/0285564、2006/0058510、2006/0088908、2005/0106660及PCT公开号W02006/056464中, 其各自通过其全文引用明确并入本文。也可使用源自来自蝎子、昆虫、植物、软体动物等的毒素及神经元NO合成酶的蛋白质抑制剂(PIN)的支架。

[0141] V. 制样

[0142] 在某些方面, 方法涉及获得来自对象的样本(也称“生物样本”)。本文提供的获得方法可以包括活体组织检查方法, 如细针抽吸活检、针穿活检、真空辅助活检、切取活检、切除活检、穿刺活检、刮取活检或皮肤活检。在某些实施方案中, 通过前面提到的任何活体组织检查方法从肺组织的活体组织检查获得样本。在其他实施方案中, 样本可以从本文提供的任何组织中获得, 组织包括但不限于非癌组织或癌组织和来自血清、胆囊、黏膜、皮肤、心脏、肺、乳腺、胰腺、血液、肝脏、肌肉、肾脏、平滑肌、膀胱、结肠、肠、脑、前列腺、食管、或甲状腺组织的非癌组织或癌组织。或者, 样本可以从任何其他来源获得, 包括但不限于血液、血浆、血清、汗液、毛囊、颊组织、泪、月经、粪便、或唾液。在目前方法的某些方面, 任何医疗专业人员, 如医生、护士或医疗技术员, 都可以获取用于检测的生物样本。此外, 生物样本可以在没有医疗专业人员帮助的情况下获得。

[0143] 样本可包括但不限于组织、细胞或来自对象细胞或源自对象细胞的生物材料。生物样本可以是异质或同质的细胞或组织群体。样本还可以包含不含细胞的样本, 如包含无细胞核酸的无细胞样本, 如血清样本。生物样本可以使用本领域已知的可提供适合于本文所述的分析方法的样本的任何方法获得。样本可以通过无创性方法获得, 包括但不限于: 刮皮肤或子宫颈、擦拭脸颊、唾液收集、尿液收集、粪便收集、月经收集、泪收集或精液收集。

[0144] 样本可以通过本领域已知的方法获得。在某些实施方案中, 样本通过活体组织检查获得。在其他实施方案中, 样本通过拭子检查、内窥镜检查、刮取、静脉切开术或本领域已知的任何其他方法获得。在一些情况下, 样本可以使用本方法的试剂盒的组分获得、储存或运输。在一些情况下, 多个样本, 如多个肺样本或多个血液或血浆样本, 可以通过本文描述的方法获得以用于诊断。在其他情况下, 多个样本, 如来自一种组织类型(例如肺)的一个或多个样本和来自另一种标本(例如血清)的一个或多个样本, 可以通过方法获得以

用于诊断。在一些情况下,多个样本,如来自一种组织类型(例如肺)的一个或多个样本和来自另一种标本(例如血清)的一个或多个样本,可以在相同或不同时间获得。

[0145] 在一些实施方案中,本文分析的生物样本是液体样本。在一些实施方案中,样本是血液样本。在一些实施方案中,样本是血浆样本。在一些实施方案中,样本是血清样本。液体样本可以包括肿瘤DNA。来自液体样本的肿瘤DNA可以是无细胞DNA(cfDNA)和/或来自循环肿瘤细胞的DNA。如本文所述,“循环肿瘤DNA”,或“ctDNA”是指从对象的血液或血液成分(例如,血浆、血清)中获得的肿瘤DNA。肿瘤DNA,包括循环肿瘤DNA(ctDNA),可以从样本中分离并如本文所公开的那样进行分析(例如,通过测序如亚硫酸氢盐测序)。

[0146] 在一些实施方案中,生物样本可以通过医师、护士或其他医疗专业人员,如医疗技术人员、内分泌学家、细胞学家、抽血医师、放射科医师或肺科医师获得。医疗专业人员可以指示对样本进行适当的检测或分析。在某些方面,分子图谱分析公司可以咨询哪种分析或检测是最适当的指示。在目前方法的其他方面,患者或对象可以在无医疗专业人员帮助的情况下获得生物样本,如获得全血样本、尿液样本、粪便样本、颊样本、或唾液样本,用于检测。

[0147] 在其他情况下,样本通过侵入性治疗获得,其包括但不限于:活体组织检查、针吸、内窥镜检查或静脉切开术。针吸方法还可以包括细针抽吸活检、针穿活检、真空辅助活检或粗针活检。在一些实施方案中,可以通过本文的方法获得多个样本以确保足够量的生物材料。

[0148] 在本方法的一些实施方案中,分子图谱分析公司可以直接从对象、从医疗专业人员、从第三方、或者从分子图谱分析公司或第三方提供的试剂盒获得生物样本。在一些情况下,从对象、医疗专业人员或第三方获得生物样本并将其寄送给分子图谱分析公司后,可以通过分子图谱分析公司获得生物样本。在一些情况下,分子图谱分析公司可以向分子图谱分析公司提供用于存储和运输生物样本的合适的容器和赋形剂。

[0149] 在本文所述的方法的一些实施方案中,医疗专业人员无需参与初步诊断或样本采集。个人也可以通过使用非处方药(OTC)试剂盒获得样本。OTC试剂盒可以包含用于获得本文所述的所述样本的装置、用于存储所述样本以供检查的装置、以及正确使用试剂盒的说明书。在一些情况下,分子图谱分析服务包括在购买试剂盒的价格中。在其他情况下,分子图谱分析服务单独收费。适合于分子图谱分析公司使用的样本可以是任何含有待测个体的组织、细胞、核酸、基因、基因片段、表达产物、基因表达产物或基因表达产物片段的材料。提供了用于确定样本适宜性和/或充分性的方法。

[0150] 在一些实施方案中,可将对象转诊给专家,如肿瘤学家、外科医师或内分泌学家。专家同样可以获得用于检测的生物样本,或将个人转诊到检测中心或实验室以提交该生物样本。在一些情况下,医疗专业人员可以将对象提交给检测中心或实验室,以提交生物样本。在其他情况下,对象可以提供样本。在一些情况下,分子图谱分析公司可以获得样本。

[0151] VI. 分析方法

[0152] A. 甲基化DNA的检测

[0153] 方法的各方面包括分析核酸(例如,肿瘤DNA)以确定核酸的表达水平和/或甲基化水平。在一些实施方案中,公开了包括确定甲基化DNA的一种或多种甲基化位点的甲基化状态的方法。所公开的方法可以包括确定对象(即,来自对象的DNA如肿瘤DNA)在一个或多个甲基化位点具有差异甲基化。如本文所用,甲基化位点的“差异甲基化”是指与对

照或参照物(例如,来自健康对象的DNA)相比,样本(例如,包括患有癌症的对象的肿瘤DNA的样本)中甲基化位点的甲基化状态有显著差异。例如,在一些实施方案中,与来自对照(例如,健康的、非肿瘤的)DNA的相同甲基化位点相比,来自包含肿瘤DNA的样本的甲基化位点显著增加了甲基化水平。在一些实施方案中,与来自对照(例如,健康的、非肿瘤的)DNA的相同甲基化位点相比,来自包含肿瘤DNA的样本的甲基化位点显著降低了甲基化水平。检测甲基化DNA的检测方法是本领域众所周知的。例如,甲基化的DNA包括甲基化的循环肿瘤DNA。本文所述了这种方法的某些非限制性实例。

[0154] 1.HPLC-UV

[0155] Kuo及其同事于1980年开发的HPLC-UV(高效液相色谱-紫外)技术(还描述于Kuo K.C.等人,Nucleic Acids Res.1980;8:4763-4776,其通过引用并入本文)可用于定量水解DNA样品中存在的脱氧胞苷(dC)和甲基化胞嘧啶(5mC)的量。方法包括将DNA水解成其成分核苷碱基,用色谱法分离5mC和dC碱基,然后测量其组分。然后,可以计算每个样品的5mC/dC比,并且可以在实验样品和对照样品之间进行比较。

[0156] 2.LC-MS/MS

[0157] 高效液相色谱与串联质谱联用(LC-MS/MS)是高灵敏度的HPLC-UV检测方法,需要更少量的水解DNA样品。在哺乳动物DNA中,所有约2%至5%胞嘧啶残基被甲基化,已验证LC-MS/MS可检测0.05%至10%的甲基化水平,并且它可以有把握地检测到样品间的差异,小至总胞嘧啶残基的约0.25%,相当于全局DNA甲基化的约5%差异。该程序通常需要50ng至100ng的DNA样品,尽管已经成功地分析了更小量的DNA(低至5ng)。这种方法的另一个主要益处是它不会受到低质量DNA(例如,源自FFPE样品中的DNA)的不利影响。

[0158] 3.基于ELISA的方法

[0159] 有几种可商业获得的试剂盒,都是基于酶联免疫吸附测定(ELISA)的试剂盒,能够快速评估DNA甲基化状态。这些分析包括全局DNA甲基化ELISA,可从Cell Biolabs获得;Imprint甲基化DNA定量试剂盒(夹心法ELISA),可从Sigma-Aldric获得;EpiSeeker甲基化DNA定量试剂盒,可从abcam获得;全局DNA甲基化检测—LINE-1,可从Active Motif获得;5-mC DNA ELISA试剂盒,可从Zymo Research获得;MethylFlash甲基化DNA 5-mC定量试剂盒和MethylFlash甲基化DNA 5-mC定量试剂盒,可从Epigentek获得。

[0160] 简而言之,将DNA样品捕获在ELISA板上,并通过以下顺序的孵化步骤检测甲基化胞嘧啶:(1)抗5Mc的一抗;(2)标记的二抗;以及(3)比色/荧光检测试剂。

[0161] 全局DNA甲基化检测-LINE-1特异性地确定LINE-1(长分布核元素-1)反转录转座子的甲基化水平,人类基因组的约17%由反转录转座子组成。这些是公认的全局DNA甲基化的替代物。简而言之,将片段DNA与生物素化的LINE-1探针杂交,然后将其固定在链霉亲和素涂层板上。在洗涤和封闭步骤之后,使用抗5mC抗体、HRP偶联二抗和化学发光检测试剂对甲基化胞嘧啶进行定量。根据已知LINE-1甲基化水平的标准生成的标准曲线对样品进行定量。制造商声称,该检测方法可以检测到低至0.5%的DNA甲基化水平。因此,通过检测基因组的一部分,有可能实现更好的定量准确性。

[0162] 4.LINE-1焦磷酸测序

[0163] LINE-1甲基化水平可以通过另一种方法进行评估,方法包括DNA的亚硫酸氢盐转化,然后是LINE-1保守序列的PCR扩增。然后通过焦磷酸测序对扩增片段的甲基化状态进行

定量,这能够解决DNA样品之间最小约5%的差异。尽管这项技术评估的是LINE-1元件,因此CpG位点相对较少,但这已经被证明很好地反映了全局DNA甲基化的变化。方法特别适用于癌症样品的高通量分析,在癌症样品中,低甲基化往往与预后不良有关。这种方法特别适用于人DNA,但也有适用于大鼠和小鼠基因组的版本。

[0164] 5. AFLP和RFLP

[0165] 检测差异甲基化的片段可以通过传统的基于PCR的扩增片段长度多态性(AFLP)、限制性片段长度多态性(RFLP)或采用两者的组合的方案来实现。

[0166] 6. LUMA

[0167] LUMA(荧光甲基化检测)技术利用平行进行的两个DNA限制性消化反应和随后的焦磷酸测序反应的组合来填充消化的DNA链的突出端。一个消化反应是用CpG甲基化敏感酶HpaII进行的;而平行反应使用甲基化不敏感酶MspI,其将在CCGG的所有位点切割。在这两个反应中都包括EcoRI酶作为内部对照。MspI和HpaII都在DNA切割后产生5'-CG突出端,而EcoRI产生5'-AATT突出端,然后用随后基于焦磷酸测序的延伸分析进行填充。基本上,以HpaII/MspI比计算的测量光信号与样本中存在的未甲基化DNA的数量成正比。由于焦磷酸测序反应中添加的核苷酸序列是已知的,方法的特异性很高,变异性很低,这对于检测全局甲基化的微小变化是必不可少的。LUMA只需要相对少量的DNA(250ng至500ng),几乎没有可变性,并且具有内部控制的优势,可以解决DNA输入量的可变性。

[0168] 7. 亚硫酸氢盐测序

[0169] DNA的亚硫酸氢盐处理介导胞嘧啶脱氨为尿嘧啶,通过PCR扩增和随后的桑格测序分析确定,这些转化后的残基将被读作胸腺嘧啶。然而,5mC残基对这种转化具有抵抗力,因此仍将被读作胞嘧啶。因此,将未处理的DNA样品的桑格测序读数与亚硫酸氢盐处理后的相同样品进行比较,可以检测甲基化的胞嘧啶。随着二代测序(NGS)技术的出现,这种方法可以扩展到整个基因组的DNA甲基化分析。为了确保非甲基化胞嘧啶的完全转化,可以对亚硫酸氢盐反应进行控制。

[0170] 全基因组亚硫酸氢盐测序(WGBS)类似于全基因组测序,除了亚硫酸氢盐转化的其他步骤。对基因组中富含5mC的部分进行测序不仅是一种成本较低的方法,而且还可以增加测序的覆盖范围,从而提高揭示不同甲基化区域的精确度。测序可以使用任何现有的NGS平台来完成;Illumina和Life Technologies都提供了用于此类分析的试剂盒。

[0171] 亚硫酸氢盐测序方法包括简化的代表性亚硫酸氢盐测序(RRBS),即只对基因组的一部分进行测序。在RRBS中,CpG-rich区域的富集是通过MspI消化后识别CCGG位点的短片段分离实现的(它同时切割甲基化和非甲基化位点)。它确保了人类基因组中约85%的CpG岛的分选。然后,进行与WGBS相同的亚硫酸氢盐转化和文库制备。RRBS程序通常需要约100ng至1μg的DNA。

[0172] 8. 排除亚硫酸氢盐转化的方法

[0173] 在一些方面,可以使用直接检测修饰碱基而不进行亚硫酸氢盐转化来检测甲基化。例如,太平洋生物科学公司已经开发出通过监测单分子测序期间聚合酶的动力学来直接检测甲基化碱基的方法,并提供了用于这种测序的商业产品(还描述于Flusberg B.A.等人,Nat.Methods.2010;7:461-465,其通过引用并入本文)。其他方法包括基于纳米孔的单分子实时测序技术(SMRT),该技术能够直接检测修饰的碱基(描述于Laszlo A.H.等人,

Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2013and Schreiber J.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2013,其通过引用并入本文)。

[0174] 9.阵列或微珠杂交

[0175] 基因组的甲基化DNA片段通常是通过免疫沉淀获得的,可以用于与微阵列的杂交。目前可用的这种阵列的实例包括:Human CpG Island Microarray Kit(Agilent)、GeneChip Human Promoter 1.0R Array和GeneChip Human Tiling 2.0R Array Set(Affymetrix)。

[0176] 使用亚硫酸氢盐转化的DNA寻找差异甲基化区域可以通过使用不同的技术来完成。其中一些比其他的更容易进行和分析,因为只使用了基因组的一部分。DNA甲基化最显著的功能效应发生在基因启动子区域、增强子调控元件和3'非翻译区域(3'UTR)。可以使用集中于这些特定区域的分析,如Illumina的Infinium HumanMethylation450 Bead Chip阵列。该阵列可用于检测基因的甲基化状态,包括miRNA启动子、5'UTR、3'UTR、编码区(每个基因约17个CpG)和岛岸(CpG岛上游约2kb的区域)。

[0177] 简而言之,亚硫酸氢盐处理的基因组DNA与分析寡核苷酸混合,其中一个与尿嘧啶互补(由最初的未甲基化的胞嘧啶转化而来),另一个与甲基化位点的胞嘧啶互补(因此避免了转化)。杂交后,将引物延伸并连接至基因座特异性寡核苷酸上,以创建通用PCR的模板。最后,使用标记的PCR引物产生可检测的产物,将其固定在条形码微珠上,并测量信号。每个基因座(单个CpG)的两种类型的微珠之间的比是其甲基化水平的指标。

[0178] 可以购买利用甲基化特异性引物延伸进行验证研究的试剂盒。在Illumina的VeraCode甲基化分析中,使用GoldenGate分析对96个或384个用户指定的CpG基因座进行甲基化分析。与BeadChip检测不同,VeraCode检测需要BeadXpress阅读器进行扫描。

[0179] 10.甲基敏感切割计数:核酸内切酶消化后测序

[0180] 作为对大量甲基化(或未甲基化)DNA测序的替代方案,人们可以从这些区域生成片段,并在测序后将它们与基因组作图。基因表达序列分析(SAGE)技术已被用于此目的,并被称为甲基化特异性数字核型分析,以及一种类似的技术,称为甲基敏感切割计数(MSCC)。

[0181] 总之,在所有这些方法中,甲基化敏感的核酸内切酶,例如,HpaII用于基因组DNA在未甲基化位点的初始消化,然后进行接头连接,该接头连接含有另一种消化酶的位点,该酶在其识别位点之外被切割,例如EcoPI5I或MmeI。通过这些方式,产生位于原始HpaII位点附近的小片段。然后,进行NGS和基因组作图。每个HpaII位点的读数与其甲基化水平相关。

[0182] 已经发现了许多使用甲基化DNA作为底物的限制酶(甲基化依赖的核酸内切酶)。大部分都是SibEnzyme发现并出售的:BisI、BlsI、GlaI、GluI、KroI、MteI、PcsI、PkrI。这些酶仅切割甲基化位点的独特能力已被用于实现甲基化DNA选择性扩增的方法中。来自New England Biolabs的三种甲基化依赖的核酸内切酶(FspEI、MspJI和LpnPI)是IIS型酶,它们切割在识别位点之外,因此能够在包含CpG的完全甲基化识别位点周围产生32bp的片段。这些短片段可以是序列,并与参考基因组比对。对于每个特定的32bp片段,获得的读数可以作为其甲基化水平的指标。类似地,可以用大肠杆菌的甲基特异性核酸内切酶McrBC从甲基化的CpG岛生成短片段,McrBC在(G/A)mC的两个相距50bp至3000bp的半位点之间切割DNA。这是分离甲基化CpG岛的非常有用的工具,该甲基化CpG岛可以再次与NGS结合。由于不含亚硫酸氢盐,这三种方法对于快速全基因组甲基化图谱分析具有巨大的潜力。

[0183] B. 测序

[0184] 在一些实施方案中,本公开的方法包括测序方法。测序方法的实例包括下面描述的那些。

[0185] 1. 大规模平行测序 (MPSS)

[0186] 第一个二代测序技术,大规模平行测序(或MPSS),是在20世纪90年代由Lynx治疗公司开发的。MPSS是基于微珠的方法,方法使用接头连接,然后接头解码的复杂方法,以4个核苷酸的增量读取序列。这种方法使其易受序列特异性偏差或特定序列丢失的影响。因为这项技术非常复杂,MPSS只能由Lynx Therapeutics在“内部”进行,没有DNA测序仪出售给独立的实验室。Lynx Therapeutics于2004年与Solexa(后来被Illumina收购)合并,导致了合成测序的发展,这是从Manteia Predictive Medicine获得的更简单的方法。MPSS输出的基本属性是后来的“二代”数据类型的典型,包括数十万个短DNA序列。在MPSS的情况下,这些通常用于对cDNA测序,以测量基因表达水平。事实上,功能强大的Illumina HiSeq2000、HiSeq2500和MiSeq系统都基于MPSS。

[0187] 2. Polony 测序

[0188] Polony测序方法由哈佛大学George M.Church的实验室开发,是第一个二代测序系统之一,并于2005年用于全基因组测序。它将体外成对标签文库与乳液PCR、自动化显微镜和基于连接的测序化学相结合,以>99.9999%的准确度对大肠杆菌基因组进行测序,成本约为桑格测序的1/9。

[0189] 3. 454 焦磷酸测序

[0190] 454生命科学公司开发了焦磷酸测序的平行版本,该公司后来被罗氏诊断公司收购。方法在油溶液(乳液PCR)中扩增水滴内的DNA,每个水滴包含附着于单个引物包被微珠的单个DNA模板,然后形成克隆集落。测序仪包含许多皮升体积的孔,每个孔包含单个微珠和测序酶。焦磷酸测序使用荧光素酶生成光来检测加入新生DNA的单个核苷酸,并将组合的数据用于生成序列读数。与一端的桑格测序和另一端的Solexa和SOLiD相比,该技术提供了中等的阅读长度和每碱基的价格。

[0191] 4. Illumina (Solexa) 测序

[0192] Solexa,现在是Illumina的一部分,它开发了基于可逆染料终止子技术的测序方法,并设计了其内部开发的聚合酶。终止化学是在Solexa内部开发的,Solexa系统的概念是由剑桥大学化学系的Balasubramanian和Klennerman发明的。2004年,Solexa收购了Manteia Predictive Medicine公司,以获得基于“DNA簇”的大规模平行测序技术,这涉及到DNA在表面的克隆扩增。这项集群技术是与加利福尼亚州的Lynx Therapeutics共同获得的。Solexa Ltd.后来与Lynx合并,成立了Solexa Inc.。

[0193] 在这种方法中,DNA分子和引物首先附着在玻片上,然后用聚合酶扩增,从而形成局部克隆DNA集落,后来被称为“DNA簇”。为了确定序列,加入四种类型的可逆终止子碱基(RT-碱基),洗去未合并的核苷酸。摄像机拍摄荧光标记的核苷酸的图像,然后染料和末端3' 阻断剂一起从DNA中化学去除,从而开始下一个循环。不同于焦磷酸测序,DNA链一次延长一个核苷酸,图像采集可以在延迟的时刻进行,从而允许通过从单个相机拍摄的顺序图像捕获非常大的DNA集落阵列。

[0194] 酶促反应的解耦和图像捕获允许最佳的吞吐量和理论上无限的测序能力。在最佳

配置下,最终可达到的仪器吞吐量仅由相机的模数转换速率决定,乘以相机数量,除以最佳可视化所需的每个DNA集落的像素数(大约10个像素/集落)。2012年,随着摄像机以超过10MHz的A/D转换速率运行,以及可用的光学、流体和酶学技术,吞吐量可达到100万核苷酸/秒的倍数,大致相当于每台仪器以每小时覆盖1倍的一个人类基因组当量,每天每台仪器(配备单个摄像头)对一个人类基因组进行重新测序(大约30倍)。

[0195] 5.SOLiD测序

[0196] Applied Biosystems' (现为Thermo Fisher Scientific品牌) SOLiD技术采用连接测序。这里,根据测序位置标记了固定长度的所有可能的寡核苷酸的池。寡核苷酸被退火和连接;DNA连接酶优先连接序列以匹配序列,结果是该位置的核苷酸的信号信息。测序前,用乳液PCR扩增DNA。产生的微珠,每个都包含同一DNA分子的单一副本,被沉积在玻璃片上。其结果是序列的数量和长度可与Illumina测序相媲美。据报道,这种连接测序方法在对回文序列进行测序时存在一些问题。

[0197] 6. 离子激流半导体测序

[0198] Ion Torrent Systems Inc. (现由Thermo Fisher Scientific所有)开发了基于使用标准测序化学的系统,但使用了新颖的基于半导体的检测系统。与其他测序系统中使用的光学方法相反,这种测序方法基于对DNA聚合过程中释放的氢离子的检测。含有待测序的模板DNA链的微孔充满了单一类型的核苷酸。如果引入的核苷酸与前导模板核苷酸互补,它就被并入正在生长的互补链中。这导致氢离子的释放,从而触发高灵敏度的离子传感器,这表明反应已经发生。如果模板序列中存在均聚体重复序列,则多个核苷酸将被合并到单个循环中。这导致相应数量的氢的释放和成比例的更高的电子信号。

[0199] 7.DNA纳米球测序

[0200] DNA纳米球测序是高通量测序技术,用于确定生物体的整个基因组序列。Complete Genomics公司使用这项技术对独立研究人员提交的样本进行测序。方法使用滚环复制将基因组DNA的小片段扩增成DNA纳米球。然后使用连接的非链测序来确定核苷酸序列。与其他二代测序平台相比,这种DNA测序方法允许在每次运行时对大量DNA纳米球进行测序,并且试剂成本较低。然而,从每个DNA纳米球中只确定了DNA的短序列,这使得将短读数与参考基因组作图变得困难。这项技术已被用于多个基因组测序项目。

[0201] 8.Heliscope单分子测序

[0202] Heliscope测序是Helicos Biosciences开发的单分子测序方法。它使用DNA片段和添加的PolyA尾部接头,这些接头附着在流动细胞表面。接下来的步骤包括对带有荧光标记核苷酸的流动细胞进行循环清洗的基于延伸的测序(一次一种核苷酸类型,就像桑格法一样)。由Heliscope测序仪进行读数。读数很短,每次最多55个碱基,但最近的改进允许更准确地读出一种类型的核苷酸的片段。该测序方法和设备用于对M13噬菌体的基因组进行测序。

[0203] 9. 单分子实时测序(SMRT)

[0204] SMRT测序基于合成测序法的测序。DNA是在零模波导(ZMW)中合成的,ZMW是类似井的小容器,捕获工具位于孔的底部。使用未经修饰的聚合酶(附着在ZMW底部)和荧光标记的核苷酸在溶液中自由流动进行测序。以这样的方式构建孔,即只检测孔底部出现的荧光。当并入DNA链时,荧光标记从核苷酸上分离,留下未修饰的DNA链。根据SMRT技术开发商太平洋

生物科学公司的说法,这种方法可以检测核苷酸修饰(如胞嘧啶甲基化)。这是通过观察聚合酶动力学来实现的。这种方法允许读取20000个或多于20000个核苷酸,平均读取长度为5千个碱基。

[0205] VII. 癌症治疗

[0206] 在一些实施方案中,方法还包括对患者施用癌症疗法。可以基于表达水平测量,单独或结合为患者计算的临床风险评分来选择癌症疗法。在一些实施方案中,癌症疗法包括局部癌症疗法。在一些实施方案中,癌症疗法不包括全身癌症疗法。在一些实施方案中,癌症疗法不包括局部疗法。在一些实施方案中,癌症疗法包括局部癌症疗法而不施用全身癌症疗法。在一些实施方案中,癌症疗法包括免疫疗法,其可能是免疫检查点疗法。也可以不包括这些癌症疗法的任何。也可以施用这些疗法的组合。如本文所用,术语“癌症”可以用于描述实体瘤、转移瘤或非转移瘤。在某些实施方案中,癌症可能起源于膀胱、血液、骨、骨髓、脑、乳房、结肠、食管、胃肠、头、肾、肝、肺、鼻咽、颈部、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤、胃、睾丸、舌头或子宫。在一些实施方案中,癌症是复发性癌症。在一些实施方案中,癌症是I期癌症。在一些实施方案中,癌症是II期癌症。在一些实施方案中,癌症是III期癌症。在一些实施方案中,癌症是IV期癌症。

[0207] 癌症可以特定地是下列病理学分型,尽管它不限制于这些:瘤,恶性的;癌;癌,未分化的;巨型和梭形细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛母质癌;移行细胞癌;乳头状移行细胞癌;腺癌;胃泌素瘤,恶性的;胆管细胞型肝癌;肝细胞癌;肝细胞和胆管细胞混合性肝癌;小梁腺瘤;腺样囊性癌;腺瘤性息肉内腺癌;腺癌,家族性结肠息肉;实体癌;类癌瘤,恶性的;细支气管肺泡癌;乳头状腺癌;嫌色细胞癌;嗜酸细胞癌;亲氧腺癌;嗜碱细胞癌;透明细胞腺癌;颗粒细胞癌;滤泡腺癌;乳头状滤泡腺癌;非包裹性硬化性癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜癌;皮肤附属器癌;大汗腺腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺癌;黏液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;黏液性囊腺癌;黏液腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;佩吉特氏病,乳腺的;腺泡细胞癌;腺鳞状细胞癌;腺癌/鳞状上皮化生;胸腺瘤,恶性的;卵巢间质肿瘤,恶性的;卵泡膜细胞瘤,恶性的;粒层细胞瘤,恶性的;男性母细胞瘤,恶性的;塞尔托利氏细胞瘤;莱迪希细胞瘤,恶性的;脂细胞瘤,恶性的;副神经节瘤,恶性的;乳腺外副神经节瘤,恶性的;嗜铬细胞瘤;血管球肉瘤;恶性黑色素瘤;无黑素性黑色素瘤;浅表扩散性黑色素瘤;恶性黑色素瘤巨大色素痣;上皮样细胞黑色素瘤;蓝痣,恶性的;肉瘤;纤维肉瘤;纤维性组织细胞瘤,恶性的;黏液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎性横纹肌肉瘤;腺泡状横纹肌肉瘤;间质肉瘤;混合肿瘤,恶性的;苗勒氏管混合瘤;肾胚细胞瘤;肝母细胞瘤;癌肉瘤;间质瘤,恶性的;布伦纳瘤,恶性的;叶状柄肿瘤,恶性的;滑膜肉瘤;间皮瘤,恶性的;无性细胞瘤;胚胎性癌;畸胎瘤,恶性的;卵巢甲状腺瘤,恶性的;绒毛膜癌;中肾瘤,恶性的;血管内皮瘤;血管内皮瘤,恶性的;卡波济氏肉瘤;血管外皮细胞瘤,恶性的;淋巴管肉瘤;成骨肉瘤;皮质旁成骨肉瘤;软骨肉瘤;成软骨细胞瘤,恶性的;间叶性软骨肉瘤;骨巨细胞瘤;尤因氏肉瘤;牙源性肿瘤,恶性的;成釉细胞牙肉瘤;成釉细胞瘤,恶性的;成釉细胞纤维肉瘤;松果体瘤,恶性的;脊索瘤;胶质瘤,恶性的;室管膜瘤;星形细胞瘤;原浆型星形胶质细胞瘤;纤维型星形胶质细胞瘤;星形细胞瘤;恶性胶质瘤;少突神经胶质瘤;成少突神经胶质细胞瘤;原始神经外胚层;小脑肉瘤;成神经节细胞瘤;成神经细胞瘤;成视网膜细胞瘤;嗅觉神经源性肿瘤;脑膜瘤,

恶性的；神经纤维肉瘤；神经鞘膜瘤，恶性的；颗粒细胞瘤，恶性的；恶性淋巴瘤；霍奇金病；霍奇金氏；副肉芽肿；恶性淋巴瘤，小淋巴细胞性；恶性淋巴瘤，大细胞，扩散的；恶性淋巴瘤，卵泡的；阿利贝尔氏病；其他具体的非霍奇金淋巴瘤；恶性组织细胞增生症；多发性骨髓瘤；浆细胞白血病；红白血病；淋巴肉瘤细胞白血病；骨髓性白血病；嗜碱性粒细胞白血病；嗜酸性粒细胞白血病；单核细胞性白血病；肥大细胞白血病；巨核细胞白血病；髓样肉瘤和毛细胞白血病。

[0208] A. 化学疗法

[0209] 在一些实施方案中，本公开的方法包括施用化学疗法。合适的化学治疗剂类别包括：(a) 烷基化剂，例如氮芥（例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥）、亚乙基亚胺和甲基三聚氰胺（例如六甲基三聚氰胺、塞替派）、烷基磺酸盐（例如白消安）、亚硝基脲（例如卡莫斯汀、洛莫斯汀、chlorozotecin、链脲菌素）和三嗪（例如二卡巴嗪），(b) 抗代谢药，例如叶酸类似物（例如甲氨蝶呤）、嘧啶类似物（例如5-氟尿嘧啶、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氮杂嘧啶）以及嘌呤类似物和相关物质（例如6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、喷司他丁），(c) 天然产物，例如长春花碱（例如长春碱，长春新碱）、表鬼臼毒素（例如依托泊苷，替尼泊苷）、抗生素（例如放线菌素、柔红霉素、阿霉素、博来霉素、普卡霉素和米托蒽醌）、酶（例如L-天冬酰胺酶）和生物反应调节剂（例如干扰素-α）和(d) 其他试剂，例如铂类配合物（例如顺铂、卡铂）、经取代的尿素（例如羟基脲）、甲基胍衍生物（例如甲基胍）和肾上腺皮质激素抑制剂（例如紫杉醇和米托坦）。在一些实施方案中，顺铂是特别合适的化学治疗剂。其他合适的化学治疗剂包括抗微管剂，例如紫杉醇（“Taxol”）和盐酸阿霉素（“阿霉素”）。

[0210] 其他合适的化学治疗剂包括嘧啶类似物，例如阿糖胞苷（胞嘧啶阿拉伯糖苷）、5-氟尿嘧啶（氟尿嘧啶；5-FU）和氟尿苷（氟脱氧尿苷；FudR）。5-FU可以以约7.5mg/m²至约1000mg/m²的任何剂量施用于对象。此外，5-FU剂量时间表可以是各种时间段，例如至多六个星期，或由本公开所属领域的普通技术人员确定。

[0211] 递送至患者的化学治疗剂的量可以是可变的。在一个合适的实施方案中，化学治疗剂可以以有效地引起宿主中癌症的阻止或消退的量施用。在其他实施方案中，可以以比化学治疗剂的化学治疗有效剂量低2到10000倍的量来施用化学治疗剂。例如，可以以比化学治疗剂的化学治疗有效剂量低约20倍、约500倍或甚至约5000倍的量来给予化学治疗剂。可以在体内与组合物一起测试本发明的化学治疗剂的所需治疗活性，以及用于确定有效剂量。例如，这些化合物可以在人体试验之前在合适的动物模型系统中进行试验，包括但不限于大鼠、小鼠、鸡、牛、猴、兔等。体外试验也可用于确定如实施例中所描述的合适的组合和剂量。

[0212] B. 手术

[0213] 在一些实施方案中，公开的方法包括手术。约60%的癌症患者将经历一些类型的手术，包括预防性手术、诊断性手术或分阶段手术、治愈性手术和姑息性手术。治愈性手术包括切除术，其中全部或部分癌组织被物理地除去、切除和/或破坏并可与其他疗法如本发明实施方案的治疗、化学疗法、放射疗法、激素疗法、基因疗法、免疫疗法和/或替代疗法结合使用。肿瘤切除是指物理地除去肿瘤的至少一部分。除了肿瘤切除外，通过手术的治疗还包括激光手术、冷冻手术、电外科和显微控制手术（莫氏手术）。

[0214] 在切除部分或全部癌细胞、组织或肿瘤后，可能在体内形成空腔。治疗可通过灌

注、直接注射或区域局部应用抗癌疗法来完成,如化学疗法。这样的治疗可例如每1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天或者每周、2周、3周、4周和5周或者每月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月重复一次。这些治疗也可具有不同的剂量。

[0215] C. 免疫疗法

[0216] 在一些实施方案中,公开的方法包括施用癌症免疫疗法。癌症免疫疗法(有时称为免疫肿瘤学,缩写为IO)是利用免疫系统来治疗癌症。免疫疗法可分为主动型、被动型或混合型(主动和被动)。这些方法利用了癌细胞在其表面上通常有可被免疫系统检测到的分子,称为肿瘤相关抗原(TAA);它们通常是蛋白质或其他大分子(例如,碳水化合物)。主动免疫疗法通过靶向TAA来引导免疫系统攻击肿瘤细胞。被动免疫疗法增强现有的抗肿瘤反应并包括使用单克隆抗体、淋巴细胞和细胞因子。免疫疗法是本领域已知的,并且下文描述了一些。在一些实施方案中,向已被确定患有SCLC-I亚型癌症的对象施用癌症免疫疗法。在一些实施方案中,癌症免疫疗法与一种或多种其他癌症疗法相结合施用于对象。

[0217] 1. 检查点抑制剂和联合治疗

[0218] 本公开的实施方案可以包括免疫检查点抑制剂的施用,其将在下面进一步描述。

[0219] a. PD-1、PDL1和PDL2抑制剂

[0220] PD-1可在T细胞遇到感染或肿瘤的肿瘤微环境中起作用。激活的T细胞将上调PD-1并继续在外周组织中表达它。细胞因子如IFN- γ 将诱导PDL1在上皮细胞和肿瘤细胞上的表达。PDL2在巨噬细胞和树突状细胞上表达。PD-1的主要作用是限制外周中效应T细胞的活性并防止在免疫反应过程中对组织的过度损伤。本公开的抑制剂可阻断PD-1和/或PDL1活性的一种或多种功能。

[0221] “PD-1”的替代名称包括CD279和SLEB2。“PDL1”的替代名称包括B7-H1、B7-4、CD274和B7-H。“PDL2”的替代名称包括B7-DC、Btde和CD273。在一些实施方案中,PD-1、PDL1和PDL2为人PD-1、PDL1和PDL2。

[0222] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂为将抑制PD-1与其配体结合配偶体的结合的分子。在一具体的方面,PD-1配体结合配偶体为PDL1和/或PDL2。在另一个实施方案中,PDL1抑制剂为将抑制PDL1与其结合配偶体的结合的分子。在一具体的方面,PDL1结合配偶体为PD-1和/或B7-1。在另一个实施方案中,PDL2抑制剂为将抑制PDL2与其结合配偶体的结合的分子。在一具体的方面,PDL2结合配偶体为PD-1。抑制剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。示例性抗体在美国专利第8,735,553、8,354,509和8,008,449号中有所描述,其均通过引用并入本文。用于本文提供的方法和组合物中的其他PD-1抑制剂是本领域已知的,如在美国专利申请第US2014/0294898、US2014/022021和US2011/0008369号中描述的,其均通过引用并入本文。

[0223] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂为抗PD-1抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体选自纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂为免疫黏附素(例如,包含融合到恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)的PDL1或PDL2的细胞外或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中,PDL1抑制剂包含AMP-224。纳武单抗,也称MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558和OPDIVO®,是W02006/121168中描述的抗PD-1抗体。派姆单抗,也称MK-3475、Merck 3475、

lambrolizumab、KEYTRUDA®和SCH-900475,是W02009/114335中描述的抗PD-1抗体。匹地利珠单抗,也称CT-011、hBAT或hBAT-1,是W02009/101611中描述的抗PD-1抗体。AMP-224,也称B7-DCIg,是W02010/027827和W02011/066342中描述的PDL2-Fc融合可溶性受体。另外的PD-1抑制剂包括MEDI0680,也称AMP-514和REGN2810。

[0224] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为PDL1抑制剂如度伐利尤单抗(也称MEDI4736)、阿替利珠单抗(也称MPDL3280A)、阿维鲁单抗(也称MSB00010118C、MDX-1105、BMS-936559)或其组合。在某些方面,免疫检查点抑制剂为PDL2抑制剂如rHIgM12B7。

[0225] 在一些实施方案中,抑制剂包含纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的重链和轻链CDR或VR。因此,在一个实施方案中,抑制剂包含纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,与上述抗体一样,该抗体竞争结合至和/或结合至PD-1、PDL1或PDL2上的同一表位。在另一个实施方案中,该抗体与上述抗体具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%(或其中任何可衍生的范围)的可变区氨基酸序列同一性。

[0226] b. CTLA-4、B7-1和B7-2

[0227] 可在本文提供的方法中靶向的另一个免疫检查点为细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4),也称CD152。人CTLA-4的完整cDNA序列具有Genbank登录号L15006。CTLA-4存在于T细胞的表面上并在与抗原呈递细胞的表面上的B7-1(CD80)或B7-2(CD86)结合时充当“关闭”开关。CTLA4是免疫球蛋白超家族的成员,其在辅助性T细胞的表面上表达并向T细胞传递抑制信号。CTLA4类似于T细胞共刺激蛋白CD28,两种分子都与抗原呈递细胞上的B7-1和B7-2结合。CTLA-4向T细胞传递抑制信号,而CD28则传递刺激信号。细胞内CTLA-4也见于调节性T细胞中并且对其功能可能很重要。通过T细胞受体和CD28激活T细胞会导致CTLA-4(B7分子的抑制性受体)的表达增加。本公开的抑制剂可阻断CTLA-4、B7-1和/或B7-2活性的一种或多种功能。在一些实施方案中,抑制剂将阻断CTLA-4和B7-1相互作用。在一些实施方案中,抑制剂将阻断CTLA-4和B7-2相互作用。

[0228] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为抗CTLA-4抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

[0229] 适合用于本发明方法中的抗人CTLA-4抗体(或自其衍生的VH和/或VL结构域)可使用本领域公知的方法生成。或者,可以使用本领域公认的抗CTLA-4抗体。例如,可在本文公开的方法中使用以下文献中公开的抗CTLA-4抗体:US 8,119,129;W0 01/14424;W0 98/42752;W0 00/37504(CP675,206,也称曲美木单抗,原先的替西木单抗);美国专利号6,207,156;Hurwitz等人,1998。前述出版物中的每一个的教导在此通过引用并入。也可使用与任何这些本领域公认的抗体竞争与CTLA-4的结合的抗体。例如,国际专利申请号W02001/014424、W02000/037504和美国专利第8,017,114号中描述了人源化的CTLA-4抗体;所有内容均通过引用并入本文。

[0230] 可在本公开的方法和组合物中用作检查点抑制剂的又一种抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(也称10D1、MDX-010、MDX-101和Yervoy®)或其抗原结合片段和变体(参见例如W001/14424)。

[0231] 在一些实施方案中,抑制剂包含曲美木单抗或伊匹单抗的重链和轻链CDR或VR。因

此,在一个实施方案中,抑制剂包含曲美木单抗或伊匹单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及曲美木单抗或伊匹单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,与上述抗体一样,该抗体竞争结合至和/或结合至PD-1、B7-1或B7-2上的同一表位。在另一个实施方案中,该抗体与上述抗体具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%(或其中任何可衍生的范围)的可变区氨基酸序列同一性。

[0232] c. LAG3

[0233] 可在本文提供的方法中靶向的另一个免疫检查点为淋巴细胞活化基因3 (LAG3),也称CD223和淋巴细胞激活基因3。人LAG3的完整mRNA序列具有Genbank登录号NM_002286。LAG3是免疫球蛋白超家族的成员,其存在于活化的T细胞、自然杀伤细胞、B细胞和浆细胞样树突状细胞表面。LAG3的主配体是MHC II类分子,与CTLA-4和PD-1类似,负向调节T细胞的增殖、激活和稳态,已有报道其在Treg抑制功能中发挥作用。LAG3还有助于维持CD8+T细胞处于耐受状态,并与PD-1合作,帮助在慢性病毒感染期间维持CD8的耗竭。LAG3也被认为与树突状细胞的成熟与激活有关。本公开的抑制物可以阻断LAG3活性的一个或多于一个功能。

[0234] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为抗LAG3抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

[0235] 适合用于本发明方法中的抗人LAG3抗体(或自其衍生的VH和/或VL结构域)可使用本领域公知的方法产生。或者,可以使用本领域公认的抗LAG3抗体。例如,抗LAG3抗体可以包括:GSK2837781、IMP321、FS-118、Sym022、TSR-033、MGD013、BI754111、AVA-017、或GSK2831781。可在本文公开的方法中使用以下文献中公开的抗LAG3抗体:US 9,505,839 (BMS-986016,也称瑞拉利单抗);US 10,711,060 (IMP-701,也称LAG525);US 9,244,059 (IMP731,也称H5L7BW);US 10,344,089 (25F7,也称LAG3.1);WO 2016/028672 (MK-4280,也称28G-10);WO 2017/019894 (BAP050);Burova E.,等人,J.ImmunoTherapy Cancer,2016;4 (Supp.1):P195 (REGN3767);Yu,X.,等人,mAbs,2019;11:6 (LBL-007)。这些和其他在所要求保护的发明中有用的抗LAG-3抗体可以在以下中发现,例如:WO 2016/028672、WO 2017/106129、WO 2017062888、WO 2009/044273、WO 2018/069500、WO 2016/126858、WO 2014/179664、WO 2016/200782、WO 2015/200119、WO 2017/019846、WO 2017/198741、WO 2017/220555、WO 2017/220569、WO 2018/071500、WO 2017/015560、WO 2017/025498、WO 2017/087589、WO 2017/087901、WO 2018/083087、WO 2017/149143、WO 2017/219995、US 2017/0260271、WO 2017/086367、WO 2017/086419、WO 2018/034227和WO 2014/140180。前述出版物中的每一个的教导在此通过引用并入。也可使用与任何这些本领域公认的抗体竞争与LAG3的结合的抗体。

[0236] 在一些实施方案中,抑制剂包含抗LAG3抗体的重链和轻链CDR或VR。因此,在一个实施方案中,抑制剂包含抗LAG3抗体的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及抗LAG3抗体的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,该抗体与上述抗体具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%(或其中任何可衍生的范围)的可变区氨基酸序列同一性。

[0237] d. TIM-3

[0238] 在本文提供的方法中可以作为靶点的另一个免疫检查点是T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3 (TIM-3),也称为甲型肝炎病毒细胞受体2 (HAVCR2) 和CD366。人TIM-3的完整mRNA序

列具有Genbank登录号NM_032782。TIM-3发现于IFN γ 表面,产生CD4+Th1细胞和CD8+Tc1细胞。TIM-3的胞外区域由膜远端单一可变免疫球蛋白结构域(IGV)和靠近膜的糖基化黏蛋白结构域组成。TIM-3是免疫检查点,与包括PD-1和LAG3的其他抑制性受体一起,介导T细胞的耗竭。TIM-3也被证明是CD4+Th1特异性细胞表面蛋白,调节巨噬细胞的激活。本公开的抑制物可以阻断TIM-3活性的一个或多个功能。

[0239] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为抗TIM-3抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

[0240] 适合用于本发明方法中的抗人TIM-3抗体(或自其衍生的VH和/或VL结构域)可使用本领域公知的方法生成。或者,可以使用本领域公认的抗TIM-3抗体。例如,可以在本文公开的方法中使用包括以下的抗TIM-3抗体:MBG453、TSR-022(也称考伯利单抗)和LY3321367。这些和其他在所要求保护的发明中有用的抗TIM-3抗体可以在以下中发现,例如:US 9,605,070、US 8,841,418、US2015/0218274和US 2016/0200815。前述出版物中的每一个的教导在此通过引用并入。也可使用与任何这些本领域公认的抗体竞争与LAG3的结合的抗体。

[0241] 在一些实施方案中,抑制剂包含抗TIM-3抗体的重链和轻链CDR或VR。因此,在一个实施方案中,抑制剂包含抗TIM-3抗体的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及抗TIM-3抗体的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,该抗体与上述抗体具有至少约70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%(或其中任何可衍生的范围)的可变区氨基酸序列同一性。

[0242] 2. 共刺激分子的激活

[0243] 在一些方面,免疫疗法包括共刺激分子的激活剂(又称“激动剂”)。在一些方面,激动剂包括B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD28、ICOS、OX40(TNFRSF4)、4-1BB(CD137;TNFRSF9)、CD40L(CD40LG)、GITR(TNFRSF18)的激动剂及其组合。激动剂包括激活型抗体、多肽、化合物和核酸。

[0244] 3. 树突状细胞疗法

[0245] 树突状细胞疗法通过使树突状细胞将肿瘤抗原呈递给淋巴细胞来激活淋巴细胞,引发它们杀伤呈递抗原的其他细胞,从而激发抗肿瘤反应。树突状细胞是哺乳动物免疫系统中的抗原呈递细胞(APC)。在癌症治疗中,它们有助于癌症抗原靶向。基于树突状细胞的细胞癌症疗法的一个实例为sipuleucel-T。

[0246] 诱导树突状细胞呈递肿瘤抗原的一种方法是用自体肿瘤裂解物或短肽(对应于癌细胞上的蛋白质抗原的小部分蛋白质)接种。这些肽通常与佐剂(高免疫原性物质)联合施用以增加免疫和抗肿瘤反应。其他佐剂包括吸引和/或激活树突状细胞的蛋白质或其他化学品,如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

[0247] 树突状细胞也可通过使肿瘤细胞表达GM-CSF而在体内被激活。这可通过基因工程改造肿瘤细胞以产生GM-CSF或通过用表达GM-CSF的溶瘤病毒感染肿瘤细胞来实现。

[0248] 另一种策略是从患者的血液中取出树突状细胞并在体外激活它们。在肿瘤抗原的存在下激活树突状细胞,肿瘤抗原可以是单一肿瘤特异性肽/蛋白质或肿瘤细胞裂解物(裂解的肿瘤细胞的溶液)。输注这些细胞(与任选的佐剂)并激发免疫反应。

[0249] 树突状细胞疗法包括使用与树突状细胞表面上的受体结合的抗体。可向抗体中加

入抗原并可诱导树突状细胞成熟和提供对肿瘤的免疫力。树突状细胞受体如TLR3、TLR7、TLR8或CD40已被用作抗体靶标。

[0250] 4. CAR-T细胞疗法

[0251] 嵌合抗原受体 (CAR, 也称嵌合免疫受体、嵌合T细胞受体或人工T细胞受体) 为工程化的受体, 其将新的非MHC限制特异性与免疫细胞相结合来靶向癌细胞。通常, 这些受体将单克隆抗体的特异性移植到T细胞、自然杀伤细胞 (NK)、或其他免疫细胞上。这些受体被称为嵌合体, 因为它们由来自不同来源的部分融合而成。CAR-T细胞疗法是指使用这种转化细胞用于癌症疗法的治疗, 其中转化细胞为T细胞。例如, 类似的疗法包括使用转化的NK细胞的CAR-NK细胞疗法。

[0252] CAR-T细胞设计的基本原理涉及组合抗原结合和T细胞激活功能的重组受体。CAR-T细胞的一般前提是人工生成靶向至癌细胞上发现的标志物的T细胞。科学家可从人身上取出T细胞, 对它们进行基因改造, 然后将它们放回到患者体内以便它们攻击癌细胞。一旦T细胞被工程化为CAR-T细胞, 它便会充当“活药”。CAR-T细胞将在细胞外配体识别结构域与细胞内信号传导分子之间建立联系, 这继而会激活T细胞。细胞外配体识别结构域通常是衍生自抗体的单链可变片段 (scFv)。CAR-T细胞疗法的安全性的重要方面是如何确保仅癌性肿瘤细胞被靶向, 而正常细胞不被靶向。CAR-T细胞的特异性由被靶向的分子的选择所决定。

[0253] 示例性的CAR-T疗法包括Tisagenlecleucel (Kymriah) 和Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)。在一些实施方案中, CAR-T疗法靶向CD19。

[0254] 5. 细胞因子疗法

[0255] 细胞因子是由存在于肿瘤内的许多类型的细胞产生的蛋白质。它们可调节免疫反应。肿瘤常采用它们来让其生长并降低免疫反应。这些免疫调节作用使得它们能够用作激发免疫反应的药物。两种常用的细胞因子是干扰素和白介素。

[0256] 干扰素由免疫系统的细胞产生。它们通常涉及抗病毒反应, 但也对癌症有影响。它们分为三组: I型 (IFN α 和IFN β)、II型 (IFN γ) 和III型 (IFN λ)。

[0257] 白介素具有一系列免疫系统作用。IL-2是示例性的白介素细胞因子疗法。

[0258] 6. 过继性T细胞疗法

[0259] 过继性T细胞疗法是通过转输T细胞 (过继细胞转移) 的被动免疫形式。T细胞存在于血液和组织中并通常在其发现外来病原体时激活。具体地, 当T细胞受体 (TCR) 遇到在其表面抗原上显示出部分外来蛋白质的细胞时, 它们就会激活。这些细胞可以是被感染的细胞, 也可以是抗原呈递细胞 (APC)。它们见于正常组织中和肿瘤组织中, 在那里它们被称为肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。它们会因APC如呈递肿瘤抗原的树突状细胞的存在而激活。尽管这些细胞可攻击肿瘤, 但肿瘤内的环境是高度免疫抑制性的, 从而将防止免疫介导的肿瘤死亡。

[0260] 已开发了多种产生和获得肿瘤靶向T细胞的方法。可从肿瘤样本 (TIL) 中取出或从血液过滤对肿瘤抗原特异性的T细胞。离体进行随后的激活和培养, 并重新输注所得结果。激活可通过基因疗法或将T细胞暴露于肿瘤抗原来进行。

[0261] 预期癌症治疗可以不包括本文所述的任何癌症治疗。此外, 本公开的实施方案包括先前已经接受本文所述的疗法的治疗、当前正在接受本文所述的疗法的治疗、或者没有

接受本文所述的疗法的治疗的患者。在一些实施方案中,患者是已经被确定对本文所述的治疗具有抗性的患者。在一些实施方案中,患者是已经被确定对本文所述的治疗敏感的患者。

[0262] VIII. 治疗组合物的施用

[0263] 本文提供的疗法包括施用治疗剂的组合,如第一癌症治疗剂和第二癌症治疗剂。疗法可以本领域已知的任何合适的方式施用。例如,第一癌症治疗剂和第二癌症治疗剂可以依次施用(在不同的时间)或同时施用(在相同的时间)施用。在一些实施方案中,第一癌症治疗剂和第二癌症治疗剂在分开的单独组合物中。在一些实施方案中,第一癌症治疗剂和第二癌症治疗剂在同一组合物中。

[0264] 本公开的实施方案涉及包含治疗组合物的组合物和方法。不同的治疗剂可以在一种组合物中或在多于一种组合物如2种组合物、3种组合物或4种组合物中施用。可以采用治疗剂的各种组合。

[0265] 本公开的治疗剂可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。在一些实施方案中,癌症疗法静脉内、肌肉内、皮下、局部、经口、经皮、腹膜内、眼眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施方案中,抗生素静脉内、肌肉内、皮下、局部、经口、经皮、腹膜内、眼眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。适宜的剂量可基于待治疗的疾病的类型、疾病的严重程度和病程、个体的临床状况、个体的临床病史和对治疗的应答以及主治医师的判断来确定。

[0266] 治疗可以包括各种“单位剂量”。单位剂量定义为含有预定的量的治疗组合物。待施用的量及具体的途径和剂型的确定在临床领域技术人员的判断能力范围内。单位剂量不必作为单次注射施用,而是可包括在设定的时间段内连续输注。在一些实施方案中,单位剂量包含单一可施用剂量。

[0267] 待施用的量,根据处理的次数和单位剂量两者,取决于期望的治疗效果。有效剂量应理解是指达到特定效果所需的量。在某些实施方案的实践中,预期在10mg/kg至200mg/kg的范围内的剂量可影响这些药剂的保护能力。因此,预期剂量包括约0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195和200、300、400、500、1000 μ g/kg、mg/kg、 μ g/天或mg/天的剂量或其中可衍生的任何范围。此外,这样的剂量可在一天中多次和/或在数天、数周或数月内施用。

[0268] 在某些实施方案中,药物组合物的有效剂量为可以提供约1 μ M至150 μ M的血液水平的剂量。在另一个实施方案中,有效剂量提供的血液水平为约4 μ M至100 μ M;或约1 μ M至100 μ M;或约1 μ M至50 μ M;或约1 μ M至40 μ M;或约1 μ M至30 μ M;或约1 μ M至20 μ M;或约1 μ M至10 μ M;或约10 μ M至150 μ M;或约10 μ M至100 μ M;或约10 μ M至50 μ M;或约25 μ M至150 μ M;或约25 μ M至100 μ M;或约25 μ M至50 μ M;或约50 μ M至150 μ M;或约50 μ M至100 μ M(或其中可衍生的任何范围)。在其他实施方案中,所述剂量可提供由向对象施用治疗剂产生的以下药剂血液水平:约、至少约或至多约1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63

μM 、64 μM 、65 μM 、66 μM 、67 μM 、68 μM 、69 μM 、70 μM 、71 μM 、72 μM 、73 μM 、74 μM 、75 μM 、76 μM 、77 μM 、78 μM 、79 μM 、80 μM 、81 μM 、82 μM 、83 μM 、84 μM 、85 μM 、86 μM 、87 μM 、88 μM 、89 μM 、90 μM 、91 μM 、92 μM 、93 μM 、94 μM 、95 μM 、96 μM 、97 μM 、98 μM 、99 μM 或100 μM 或其中可衍生的任何范围。在某些实施方案中，施用于对象的治疗剂在体内代谢为经代谢的治疗剂，在这种情况下，血液水平可指该经代谢的治疗剂的量。或者，就治疗剂未被对象代谢的程度而言，本文讨论的血液水平可指未代谢的治疗剂。

[0269] 治疗组合物的精确量还取决于医师的判断，并且对每一个体都是独特的。影响剂量的因素包括患者的身体和临床状态、施用途径、预期的治疗目标（缓解症状还是治愈）以及对象可能正在接受的特定治疗性物质或其他疗法的效力、稳定性和毒性。

[0270] 本领域技术人员应理解并意识到，剂量单位 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 mg/kg 体重可换算并以 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或 mM （血液水平）的相当浓度单位表示，如4 μM 至100 μM 。还应理解，吸收是物种和器官/组织依赖性的。与吸收和浓度量度相关的适用换算因子和生理学假设是众所周知的，并且将允许本领域技术人员将一种浓度量度换算为另一种并就本文所述的剂量、功效和结果做出合理的比较和结论。

[0271] IX. 药物组合物

[0272] 根据本公开的组合物的施用一般会经由各种常用途径。这包括但不限于肠胃外、原位、皮内、皮下、经口、经皮、肌肉内、腹膜内、眼眶内、通过植入、通过吸入、心室内、鼻内或静脉内注射。在一些实施方案中，本公开的组合物（例如，包括靶向剂的组合物）静脉内施用于对象。

[0273] 施加的方式可广泛地变化。任何用于施用包含细胞组分的药物组合物的常规方法都是适用的。药物组合物的剂量会取决于施用的途径，并会根据对象的尺寸和健康而改变。

[0274] 在许多情况下，需要至多或至少3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次或更多次的多次施用。施用时间间隔可为2天至12周，更常见的是间隔一周至两周。

[0275] 短语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指当施用于动物或人时不会产生不良反应、过敏反应或其他意外反应的分子实体和组合物。如本文中所使用的，“药物可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。这种介质和用于药物活性物质的使用在本领域中是已知的。除非传统介质或试剂与活性成分不相容，否则预期其在致免疫和治疗的组合物中的使用。本公开的药物组合物是药学上可接受的药物组合物。

[0276] 本公开的组合物可以配制用于肠胃外施用，例如配制用于经由静脉内、肌肉内、皮下或甚至腹膜内途径的注射。通常，这样的组合物可制备为注射剂，或液体溶液剂或混悬剂，并且制剂也可被乳化。

[0277] 适合于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散液；包含芝麻油、花生油或丙二醇水溶液的制剂。其还应是在制造和储存的条件下稳定的，并且必须在防微生物，例如细菌和真菌的污染作用的条件下保存。

[0278] 无菌的可注射溶液通过以下方法来制备：在适当溶剂中将活性成分（例如本公开的细胞）以所需量与以上列举的各种其他成分合并，如果需要的话然后进行过滤杀菌。通常，分散体通过将各种无菌的活性成分并入到无菌载剂中来制备，所述无菌载剂含有基本的分散介质和选自以上列举的那些的所需的成分。

[0279] 基于预期的目标来确定组合物的有效量。术语“单位剂量”或“剂量”是指适用于受试者的物理不连续的单位,各单位含有结合其施用,即适当途径和方案计算以产生本文期望的响应的预定量的组合物。待施用的量,根据处理的数量和单位剂量两者,取决于期望的结果和/或保护。组合物的精确量还取决于医师的判断,并且对每一个体都是独特的。影响剂量的因素包括对象的身体和临床状态、施用的途径、处理的预期目标(症状减轻与治愈)和效力、稳定性以及特定组合物的毒性。在配制后,溶液会以与剂型相容的方式和在治疗或预防上有效的量来施用。以各种剂型,例如上述可注射溶液的类型容易地施用制剂。

[0280] 本公开的组合物和相关方法,特别是本公开的组合物的施用,也可以与其它治疗方法如本文所述的其它治疗方法的施用结合使用,或者与本领域已知的其它传统治疗方法结合使用。

[0281] 本文公开的治疗性组合物和疗法可以在另一种疗法或药物之前、同时和/或之后进行,间隔为数分钟至数周。在实施方案中,当分别向细胞、组织或生物体施用治疗剂时,通常会确保在各次递送的时间之间不经过明显的时段,使得治疗剂会一直能够发挥对细胞、组织或生物体有利的组合效果。例如,在这种情况下,预期人们可以使细胞、组织或生物体与两种、三种、四种或多于四种药剂或治疗基本上同时(即少于约一分钟内)接触。在其他方面,在施用其他治疗剂和/或治疗之前和/或之后,可以在1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时、25小时、26小时、27小时、28小时、29小时、30小时、31小时、32小时、33小时、34小时、35小时、36小时、37小时、38小时、39小时、40小时、41小时、42小时、43小时、44小时、45小时、46小时、47小时、48小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周或大于8周以及其中可衍生的任何范围内施用或提供一种或多于一种治疗剂和/或治疗。

[0282] 治疗可以包括各种“单位剂量”。单位剂量定义为含有预定的量的治疗组合物。待施用的量及具体的途径和剂型的确定在临床领域技术人员的判断能力范围内。单位剂量不必作为单次注射施用,而是可包括在设定的时间段内连续输注。在一些实施方案中,单位剂量包含单一可施用剂量。

[0283] 待施用的量,根据处理的治疗和单位剂量两者,取决于期望的治疗效果。有效剂量应理解为是指达到特定效果所需的量。在某些实施方案的实践中,预期在10mg/kg至200mg/kg的剂量可影响这些药剂的保护能力。因此,预期剂量包括约0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195和200、300、400、500、1000 μ g/kg、mg/kg、 μ g/天或mg/天的剂量或其中可衍生的任何范围。此外,这样的剂量可在一天中多次和/或在数天、数周或数月内施用。

[0284] 在一些实施方案中,无论是通过一次还是多于一次施用,施用于人的免疫检查点抑制剂如抗体或微生物调节剂的治疗有效或足够量将在约0.01mg/kg至约50mg/kg患者体重的范围内。在一些实施方案中,使用的治疗剂例如每天施用约0.01mg/kg至约45mg/kg、约0.01mg/kg至约40mg/kg、约0.01mg/kg至约35mg/kg、约0.01mg/kg至约30mg/kg、约

0.01mg/kg至约25mg/kg、约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.01mg/kg至约15mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.01mg/kg至约5mg/kg或约0.01mg/kg至约1mg/kg。在一个实施方案中,在21天周期的第1天以约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg或约1400mg的剂量向对象施用本文所述的治疗剂。该剂量可作为一剂或作为多剂(例如,2剂或3剂)施用,如输注。该疗法的进展可通过常规技术容易地监测。

[0285] 在某些实施方案中,药物组合物的有效剂量为可提供约1 μ M至150 μ M的血液水平的剂量。在另一个实施方案中,有效剂量提供的血液水平为约4 μ M至100 μ M;或约1 μ M至100 μ M;或约1 μ M至50 μ M;或约1 μ M至40 μ M;或约1 μ M至30 μ M;或约1 μ M至20 μ M;或约1 μ M至10 μ M;或约10 μ M至150 μ M;或约10 μ M至100 μ M;或约10 μ M至50 μ M;或约25 μ M至150 μ M;或约25 μ M至100 μ M;或约25 μ M至50 μ M;或约50 μ M至150 μ M;或约50 μ M至100 μ M(或其中任何可衍生的范围)。在其他实施方案中,所述剂量可提供由向对象施用治疗剂产生的以下药剂血液水平:约、至少约或至多约1 μ M、2 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、6 μ M、7 μ M、8 μ M、9 μ M、10 μ M、11 μ M、12 μ M、13 μ M、14 μ M、15 μ M、16 μ M、17 μ M、18 μ M、19 μ M、20 μ M、21 μ M、22 μ M、23 μ M、24 μ M、25 μ M、26 μ M、27 μ M、28 μ M、29 μ M、30 μ M、31 μ M、32 μ M、33 μ M、34 μ M、35 μ M、36 μ M、37 μ M、38 μ M、39 μ M、40 μ M、41 μ M、42 μ M、43 μ M、44 μ M、45 μ M、46 μ M、47 μ M、48 μ M、49 μ M、50 μ M、51 μ M、52 μ M、53 μ M、54 μ M、55 μ M、56 μ M、57 μ M、58 μ M、59 μ M、60 μ M、61 μ M、62 μ M、63 μ M、64 μ M、65 μ M、66 μ M、67 μ M、68 μ M、69 μ M、70 μ M、71 μ M、72 μ M、73 μ M、74 μ M、75 μ M、76 μ M、77 μ M、78 μ M、79 μ M、80 μ M、81 μ M、82 μ M、83 μ M、84 μ M、85 μ M、86 μ M、87 μ M、88 μ M、89 μ M、90 μ M、91 μ M、92 μ M、93 μ M、94 μ M、95 μ M、96 μ M、97 μ M、98 μ M、99 μ M或100 μ M或其中可衍生的任何范围。在某些实施方案中,施用于对象的治疗剂在体内代谢为经代谢的治疗剂,在这种情况下,血液水平可指该经代谢的治疗剂的量。或者,就治疗剂未被对象代谢的程度而言,本文讨论的血液水平可指未代谢的治疗剂。

[0286] 治疗组合物的精确量还取决于医师的判断,并且对每一个体都是独特的。影响剂量的因素包括患者的身体和临床状态、施用途径、预期的治疗目标(缓解症状还是治愈)以及对对象可能正在接受的特定治疗性物质或其他疗法的效力、稳定性和毒性。

[0287] 本领域技术人员应理解并意识到,剂量单位 μ g/kg或mg/kg体重可换算并以 μ g/ml或mM(血液水平)的相当浓度单位表示,如4 μ M至100 μ M。还应理解,吸收是物种和器官/组织依赖性的。与吸收和浓度量度相关的适用换算因子和生理学假设是众所周知的,并且将允许本领域技术人员将一种浓度量度换算为另一种并就本文所述的剂量、功效和结果做出合理的比较和结论。

[0288] X. 试剂盒

[0289] 本发明的某些方面还涉及包含本发明的组合物或用于实现本发明的方法的组合物的试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒可用于评估一种或多于一种生物标志物。在某些实施方案中,试剂盒包含、包含至少或包含至多1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、100个、500个、1000个或多于1000个探针、引物或引物集、合成分子或抑制剂、或其中可衍生的任何值或范围和组合。在一些实施方案中,存在用于评估细胞中生物标志物活性的试剂盒。

[0290] 试剂盒可以包括可单独包装或放置在容器中的组件,如管、瓶、小瓶、注射器或其他合适的容器装置。

[0291] 单个组分也可以以浓缩量提供在试剂盒中;在一些实施方案中,组分以与其在含有其它组分的溶液中相同的浓度单独提供。可以提供1x、2x、5x、10x或20x或多于20x的组分浓度。

[0292] 本公开包括用于使用探针、合成核酸、非合成核酸和/或用于预测或诊断应用的公开的抑制剂的试剂盒。特别预期的是对应于在本文识别的任何生物标志物的任何此类分子,其包括与生物标物的全部或部分相同或互补的核酸引物/引物组和探针,其可以包括生物标志物的非编码序列以及生物标志物的编码序列。

[0293] 在某些方面,一些试剂盒实施方案中包括阴性和/或阳性对照核酸、探针和抑制剂。

[0294] 本公开的任何实施方案涉及具体生物标志物的名称也可用于涵盖涉及其序列与特定核酸的成熟序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一性的生物标志物的实施方案。

[0295] 本公开的实施方案包括用于通过评估样品的生物标志物谱来分析病理样品的试剂盒,所述试剂盒在合适的容器装置中包含两种或多于两种生物标志物探针,其中所述生物标志物探针检测本文中识别的一种或多于一种生物标志物。试剂盒还可以包括用于标记样品中的核酸的试剂。试剂盒还可以包括标记试剂,包括胺修饰的核苷酸、聚(A)聚合酶和聚(A)聚合酶缓冲液中的至少一种。标记试剂可以包括胺类活性染料。

[0296] 预期本文所述的任何方法或组合物可以相对于本文所述的任何其他方法或组合物实施,并且可以组合不同的实施方案。最初提交的权利要求被认为涵盖了从属于任何提交的权利要求或提交的权利要求的组合物权利要求。

[0297] 实施例

[0298] 列出了以下实施例以说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中所公开的技术代表本发明人发现的在本发明的实践中发挥良好作用的技术,并因此可以被认为为其实践建立某些模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,在所公开的具体实方案中可以做许多改变,并仍获得相同或相似的结果。

[0299] 实施例1-SCLC亚型的表面组学分析

[0300] 方法

[0301] 数据集:检查了三个数据集以确定表面靶点:来自81个治疗初期患者肿瘤的已发表的RNA-Seq数据(George数据集)¹⁸,来自23个癌症和42个正常患者样本的已发表的微阵列数据(Sato数据集)¹⁷,以及来自63个SCLC细胞系(细胞系数据集)的内部收集的RNA-Seq数据^{16,23,24}。

[0302] 统计分析:使用1300-基因标记¹⁹将每个肿瘤或细胞系样品分类为其各自的亚型,然后使用ANOVA p值比较三个数据集中每个亚型之间的表面组²⁵转录物的表达,基于Sato和细胞系组的FDR为0.01和George数据集的FDR为0.0001,将命中表征为p值小于0.05(图2)。对George数据集的FDR进行了调整,因为作为最大的数据集,它使用已建立的0.01的FDR给出了更多重要的基因。为了确保命中的严谨性,FDR相应地被降低了。同时,发明人检查了每

个数据集内每个亚型之间转录表达的百分比差异。将每个转录本归入它表现出最高表达的子集,并计算不同亚型之间的表达差异百分比。任何基因在其最高亚型中的表达高于或超过其他任何亚型的基因都被认为是成功的。这两种分析方法在所有三个数据集上的命中结果被合并到一个目标候选列表中,如表1至表12所示。与SCLC-A亚型相关的目标如表1至表3所示。与SCLC-N亚型相关的目标如表4至表6所示。与SCLC-P亚型相关的目标如表7至表9所示。与SCLC-I亚型相关的目标如表10至表12所示。为了被认为是命中(即与特定亚型相关),候选转录物必须具有a) 小于或等于0.05的ANOVA p值,或b) 在转录物表现出最高表达的亚型中表达增加至少10%。重要的是,本发明人基于详述计算机模拟人类表面体的报告将蛋白质分类为表面表达的²⁵。

[0303] 结果

[0304] 命中分析揭示了2373个表面表达转录物的列表,这些转录物在SCLC的四种不同亚型中有差异表达(表A至表I)。下面列出了候选子集,如图2A至图2D所示。

[0305] SCLC-A: DLL3以前被证明主要在SCLCA中表达,这项分析将这些发现联系起来。发明人还发现CEA细胞黏附分子5(CEACAM5)和钠通道上皮1亚基 α (SCNN1A)在SCLC-A中强烈表达。

[0306] SCLC-N: 生长抑素受体2型(SSTR2)、脑信号蛋白6D(SEMAD6)和肌聚糖 δ (SGCD)在SCLC-N中强烈表达。

[0307] SCLC-P: MHC I类多肽相关序列A(MICA)、跨膜蛋白87A(TMEMP87A)和ADP-核糖基转移酶3(ART3)在SCLC-P中强烈表达。

[0308] SCLC-I: SLAM家族成员8(SLAMF8)、甘露糖受体C2型(MRC2)和压电型机械敏感离子通道组件1(PIEZ01)在SCLC-I中高度表达。

[0309] 表1-来自George等人数据集的与SCLC-A亚型相关的表面蛋白

[0310]	表面蛋白	ANOVA P 值	A vs N	A vs P	A vs I
	ROBO1	2.84105E-15	0.513318	65.52%	41.66%
	SCN3A	3.94687E-13	0.477538	89.30%	51.39%
	PTPRN2	7.98399E-13	0.223642	72.06%	37.88%
	DLL3	9.9566E-13	0.22315	81.31%	36.96%
	SCN2A	1.3185E-12	0.72742	96.86%	71.38%

[0311]

SEZ6L2	3.03851E-09	0.167686	62.51%	38.45%
EPOR	6.58233E-09	0.109658	44.58%	30.25%
SGCE	1.4434E-08	0.107614	43.60%	24.78%
ALCAM	2.27058E-08	0.474648	36.19%	40.92%
JAM3	2.50974E-08	0.140215	45.45%	22.18%
PTPRH	5.79499E-08	0.518246	69.24%	76.74%
SLC6A17	9.06298E-08	0.217736	78.00%	46.12%
BDKRB1	1.4514E-07	0.382055	77.14%	47.77%
LRP11	1.54942E-07	0.120421	24.43%	11.95%
KCNMB2	1.6141E-07	0.161155	81.80%	50.54%
CEACAM5	1.92784E-07	0.602428	88.52%	51.91%
DNER	1.94019E-07	0.108691	79.60%	39.20%
GPR6	2.04931E-07	0.111667	88.53%	54.81%
GJB1	4.11699E-07	0.622747	59.82%	65.16%
MFSD12	7.75528E-07	0.226654	25.44%	11.62%
SLC7A2	1.3774E-06	0.685447	38.09%	54.71%
NPC1L1	1.78602E-06	0.591312	87.93%	65.71%
GRIN2C	1.93207E-06	0.48594	78.53%	36.29%
PTPRN	2.91319E-06	0.150986	85.16%	50.66%
CALY	3.26088E-06	0.676083	92.31%	79.19%
SLC36A4	4.15749E-06	0.121561	32.42%	12.06%
SLC2A12	4.69219E-06	0.392637	51.60%	31.32%
TMEM154	8.21862E-06	0.584381	44.31%	26.01%
CLDN12	9.05944E-06	0.248436	19.94%	26.53%
FAM174A	1.2936E-05	0.197447	25.50%	18.90%
TMEM184A	1.40777E-05	0.293346	58.31%	19.06%
NLGN1	1.84516E-05	0.30062	71.46%	56.87%
TNFRSF11A	1.97931E-05	0.353285	53.16%	36.22%
CDH1	3.73036E-05	0.224274	11.44%	20.78%
CPD	4.07671E-05	0.217368	26.62%	25.05%
ILDR1	5.77417E-05	0.430687	39.11%	43.25%
CCR10	6.25666E-05	0.428066	55.65%	38.61%
CLDN7	8.61026E-05	0.289436	10.60%	22.28%
SLC7A4	0.000102933	0.162167	65.25%	40.36%
SPINT2	0.000113296	0.108017	16.78%	15.31%
GPR111	0.000119261	0.802409	95.08%	74.09%
SLC39A14	0.00013616	0.183869	31.59%	20.17%
KIAA1644	0.000150509	0.334594	78.28%	45.61%
BCAM	0.000151493	0.26964	24.32%	25.53%
TAAR1	0.00016684	0.831891	96.97%	89.12%
HTR3A	0.000175471	0.524177	81.02%	69.83%
NMUR2	0.000195944	0.805154	83.86%	71.98%
ABCA3	0.00020242	0.156733	35.63%	17.30%
SCNN1A	0.000240791	0.243577	37.52%	27.11%

[0312]

RXFP3	0.000262175	0.138332	94.50%	82.36%
ENTPD3	0.000273885	0.226454	61.17%	38.28%
CD320	0.000302997	0.186224	14.27%	16.31%
SV2B	0.000420383	0.402711	56.07%	55.39%
GPR152	0.000426642	0.531875	67.95%	56.92%
SLCO3A1	0.0005138	0.239712	18.42%	19.49%
DPP10	0.000542401	0.401299	75.13%	45.96%
APP	0.00059644	0.102058	14.20%	14.64%
SLC18A1	0.000598735	0.360389	87.06%	83.53%
SDK2	0.000668337	0.216239	42.42%	46.03%
PKD1L3	0.000677872	0.705778	87.82%	52.10%
ANO9	0.0006877	0.29025	18.17%	29.43%
NKAIN2	0.000691291	0.272325	58.62%	52.84%
IL17RE	0.000720317	0.30643	38.50%	40.86%
GRIN1	0.000721706	0.701276	92.56%	70.58%
GLRA3	0.000810376	0.744026	90.13%	79.86%
TSPAN1	0.00081067	0.308206	44.58%	41.76%
SLC5A2	0.000882596	0.270054	70.63%	63.71%
IL20RA	0.000979405	0.666634	20.55%	42.30%
SPACA4	0.000989342	0.693894	54.32%	64.00%
SHISA8	0.00100122	0.14828	74.43%	43.82%
EPHA7	0.001092927	0.281773	49.57%	34.01%
TMEM116	0.001113645	0.135198	27.06%	15.94%
DLL1	0.00112921	0.283026	33.02%	19.35%
ZP1	0.001561421	0.257511	86.96%	69.24%
LRFN3	0.001566479	0.101462	25.75%	14.84%
CDH8	0.001633859	0.671096	48.60%	53.86%
LRIG1	0.001657351	0.114158	20.55%	10.86%
EPHB1	0.002010498	0.2352	53.22%	37.33%
TSPAN8	0.002121172	0.470899	31.34%	42.28%
GFRA3	0.002175194	0.605733	56.86%	54.19%
SLC26A6	0.002260401	0.225542	33.52%	21.22%
CLDN18	0.002408984	0.735808	31.77%	32.65%
FZD5	0.002557049	0.169006	29.95%	29.23%
UGT8	0.00262277	0.270944	14.21%	30.72%
NIPAL1	0.002640345	0.367205	14.44%	59.31%
PTH2R	0.002718192	0.572014	85.11%	22.22%
CCKBR	0.002950713	0.348152	80.04%	44.82%
SLC4A10	0.003102873	0.836458	61.29%	83.55%
HEPACAM2	0.003364408	0.288534	11.89%	37.82%
OR51E1	0.003670912	0.529062	64.78%	56.07%
BAMBI	0.003937506	0.124444	32.72%	23.27%
TMEM25	0.005076015	0.113137	16.13%	22.82%
GPR27	0.00595835	0.107616	48.84%	25.40%

[0313]

CD47	0.005971164	0.155759	16.43%	16.99%
LYPD6B	0.006667331	0.515922	16.45%	32.77%
TPBG	0.006918377	0.317762	15.23%	22.57%
SLC22A23	0.007282072	0.254882	14.87%	32.56%
KIRREL2	0.007553205	0.197278	90.11%	62.60%
SLC2A13	0.008133276	0.367651	17.22%	17.06%
ACVR1C	0.008198981	0.549338	76.39%	62.72%
DLL4	0.008400227	0.172189	22.50%	14.75%
UNC93A	0.008486685	0.548395	87.31%	67.17%
CDH7	0.008507328	0.525223	86.31%	28.86%
SLITRK5	0.009181416	0.409606	81.31%	58.10%
NEGR1	0.009654704	0.368091	59.26%	46.39%
SLITRK6	0.010256541	0.249755	53.01%	52.15%
SLC37A1	0.010299059	0.154556	20.04%	12.30%
PCDHA1	0.010469816	0.200406	77.07%	73.88%
LRFN2	0.011657549	0.313324	14.95%	67.99%
GPR115	0.012887629	0.724504	64.64%	63.34%
BCAN	0.013082657	0.705165	58.46%	71.33%
GP2	0.014390617	0.870841	63.97%	87.05%
KISS1R	0.014691855	0.631176	59.36%	46.96%
NCAM2	0.01495719	0.574525	13.22%	13.53%
JAG2	0.015320507	0.123251	28.91%	17.83%
PRPH2	0.015938273	0.218703	59.46%	56.88%
OR8G1	0.016332738	0.812903	100.00%	100.00%
PTGER1	0.016428746	0.464843	48.69%	44.24%
OR51G2	0.017016783	0.610332	90.24%	92.32%
NRN1	0.017114781	0.296517	41.60%	17.56%
LPHN3	0.017398384	0.105528	48.07%	36.49%
NPHS1	0.018038642	0.391864	92.90%	66.15%
KIAA1324	0.019204802	0.144505	42.06%	18.99%
PCDHB14	0.01989985	0.23259	30.09%	24.50%
SLC45A2	0.020204874	0.146653	56.00%	65.47%
SCARB1	0.02091067	0.215994	18.81%	14.26%
SLC5A1	0.023194202	0.352354	65.18%	41.98%
AMIGO2	0.023669182	0.250072	15.46%	36.48%
GLRB	0.023978169	0.250079	41.21%	36.23%
ENPP1	0.025333073	0.202569	55.34%	31.01%
GABRA2	0.02581235	0.898768	83.82%	95.94%
CADM2	0.026724848	0.262917	88.15%	68.40%
SLITRK3	0.02779597	0.419223	65.59%	54.37%
OR51E2	0.027850862	0.601597	84.61%	76.27%
MET	0.029443618	0.163592	28.79%	33.81%
PKD2L1	0.033329961	0.597712	74.03%	52.20%
OR51S1	0.03443262	0.695061	100.00%	100.00%

[0314]

CEACAM3	0.034736354	0.627567	43.70%	13.53%
SLC7A9	0.034866161	0.132988	61.12%	42.60%
ABCA12	0.036267598	0.659658	18.44%	70.41%
CDHR3	0.036445654	0.179738	65.97%	54.34%
OR51F1	0.037238532	0.560063	100.00%	100.00%
OR51L1	0.037274686	0.912869	100.00%	67.13%
SLC1A5	0.038122893	0.131175	13.31%	14.63%
SLC4A5	0.039046047	0.171187	10.99%	19.33%
DAG1	0.039359211	0.156186	11.94%	13.56%
OR8D1	0.044146729	0.906771	100.00%	100.00%
CD24	0.04478253	0.126977	15.70%	10.14%
GJB4	0.045238901	0.368761	79.41%	48.66%
SLITRK1	0.045845498	0.649526	61.33%	40.37%
SCN9A	0.046290464	0.319877	24.27%	51.12%
PTGDR2	0.046940022	0.556022	48.74%	59.95%
SSTR5	0.049548712	0.428603	97.85%	80.92%
LYPD5	0.050390723	0.168328	11.83%	39.82%
FZD3	0.050840924	0.121895	16.82%	28.70%
LINGO2	0.051488414	0.497153	61.92%	85.78%
SLC39A4	0.05155746	0.230646	22.47%	21.11%
SLC8A1	0.055683173	0.2683	19.48%	17.76%
CEACAM20	0.05645749	0.94661	97.66%	98.38%
MANSC1	0.060362259	0.126194	12.53%	16.79%
IL5RA	0.061991206	0.292696	47.81%	35.85%
OR8A1	0.064199917	0.947314	90.89%	79.37%
OR56A5	0.066441287	0.757234	34.32%	95.44%
SLC8A3	0.070473098	0.295359	87.15%	71.17%
OR52B4	0.070833748	1	17.16%	100.00%
SLCO1A2	0.071664988	0.484353	48.62%	69.20%
NCR2	0.081128593	0.599899	45.53%	78.69%
GPC3	0.082397966	0.226161	33.74%	31.63%
OR51A7	0.085724844	0.757758	85.91%	100.00%
GPR56	0.085744928	0.203505	20.94%	19.17%
CHL1	0.085856017	0.499857	35.93%	22.98%
OR1J2	0.086388495	0.813048	16.42%	49.95%
SGCZ	0.086457707	0.721765	55.72%	73.90%
PCDHA13	0.087239323	0.492689	88.37%	54.59%
ZACN	0.088033335	0.305461	79.39%	41.84%
MUC12	0.091755769	0.4751	84.60%	67.64%
PCDHB8	0.091950401	0.336234	33.55%	48.22%
UTS2R	0.09236842	0.236408	77.45%	20.44%
HTR1E	0.098631893	0.510789	86.27%	96.13%
SYNPR	0.099424732	0.424215	49.20%	70.90%
ACPT	0.101996953	0.172541	81.16%	61.02%

[0315]

MFSD2B	0.104647085	0.199805	51.22%	44.30%
TMC7	0.109715468	0.191021	16.52%	26.12%
MS4A15	0.110898446	0.746087	52.09%	24.32%
OR51F2	0.114529932	0.698836	100.00%	65.11%
GRIA2	0.115696545	0.502523	37.59%	56.31%
GALR1	0.120909898	0.420528	76.19%	56.16%
SLC32A1	0.121131002	0.738544	97.93%	78.76%
FFAR2	0.129810246	0.119595	55.02%	36.60%
SLC13A3	0.131090881	0.436619	19.72%	49.03%
RNF150	0.133545778	0.237511	37.88%	34.97%
CHRM5	0.134954761	0.643328	19.81%	47.44%
OR52R1	0.135308114	0.743844	91.81%	81.51%
NETO1	0.136383182	0.435375	85.26%	33.43%
SLC5A12	0.138407917	0.451971	48.11%	62.46%
GRIK1	0.13890028	0.774247	40.96%	61.64%
ADAM29	0.139801139	0.641763	24.58%	63.82%
SLCO5A1	0.141583549	0.316595	27.90%	23.05%
ADAM21	0.147660529	0.148199	51.40%	50.57%
GPR37	0.148497131	0.335368	45.21%	34.83%
PCDHB16	0.14964025	0.253341	17.74%	39.49%
OR56B4	0.155286966	0.416374	36.04%	69.88%
CNTNAP3B	0.156215375	0.198115	68.70%	38.14%
SLC38A11	0.165681894	0.598921	78.94%	45.42%
HTR4	0.166055241	0.414149	68.27%	81.77%
MST1R	0.171722942	0.134391	16.71%	31.26%
PMEL	0.172241872	0.233045	31.54%	42.33%
SLC15A5	0.177222694	0.435818	80.62%	100.00%
MEP1B	0.179479737	0.209065	57.17%	63.18%
ART1	0.184855852	0.512029	77.07%	78.94%
LGR5	0.190299628	0.214657	56.92%	32.17%
GABRR1	0.191134594	0.935444	97.84%	100.00%
OR51T1	0.192575362	0.534236	73.02%	71.37%
PIGR	0.195634422	0.381963	23.44%	14.43%
PCDHA7	0.198105226	0.152205	59.22%	59.88%
SLC2A7	0.200172164	0.389601	63.39%	55.87%
OR2T2	0.202845671	0.540744	100.00%	100.00%
PLXNA2	0.205565774	0.148909	17.56%	20.13%
CHRNA4	0.21323047	0.422938	97.08%	53.37%
MRGPRX2	0.215983064	0.855124	55.81%	62.84%
CHRM3	0.217633548	0.23049	25.72%	53.53%
GPR148	0.219300333	0.525458	74.64%	91.55%
SLC44A5	0.236569238	0.293996	31.83%	32.39%
PLD5	0.237947047	0.463887	62.94%	30.98%
TGFBR3	0.238729359	0.223404	33.42%	12.27%

[0316]

OR1J4	0.238749781	0.47034	63.96%	50.28%
OR1Q1	0.241675133	0.404288	19.54%	64.39%
BEST2	0.244576766	0.592918	78.39%	83.86%
OR1F1	0.247679011	0.716483	93.01%	82.59%
OR14I1	0.254154812	0.654576	87.93%	81.23%
TACR3	0.256873797	0.138153	48.76%	74.79%
SLC20A2	0.260899684	0.47988	36.02%	20.25%
TBXA2R	0.261240502	0.22995	35.56%	16.61%
GPR101	0.262437498	0.576105	83.17%	61.26%
OR2G2	0.263274302	0.711543	100.00%	64.36%
OR10P1	0.264740003	0.285346	100.00%	68.65%
ZP3	0.265528678	0.115483	19.26%	21.51%
HTR3C	0.271703182	0.868092	36.92%	32.33%
SLC5A7	0.273328515	0.419321	95.31%	90.15%
RXFP1	0.274291063	0.640113	31.88%	29.69%
CDHR4	0.275830566	0.445499	52.06%	61.96%
GABRA3	0.276147578	0.510692	37.78%	43.02%
PCDHB10	0.279015447	0.202287	25.58%	20.18%
BEST4	0.279529035	0.252307	29.91%	27.63%
OR2F2	0.285177702	0.832881	100.00%	81.99%
OR51Q1	0.287759935	0.801022	54.15%	100.00%
LHFPL5	0.293518396	0.21691	30.72%	34.51%
GPR37L1	0.298958368	0.38006	20.98%	30.12%
PCDHB6	0.303185061	0.139004	23.24%	54.67%
SLC12A1	0.304749154	0.821557	60.97%	89.86%
CFC1	0.311391988	0.990789	100.00%	89.23%
GPR119	0.311805215	0.457402	100.00%	77.97%
IL1RAPL1	0.3136187	0.471525	62.18%	75.23%
BRS3	0.317560714	0.275005	91.46%	64.32%
OR2L3	0.325542542	0.791928	62.09%	100.00%
NMBR	0.32639682	0.138086	51.40%	36.03%
SLC34A3	0.343822185	0.369108	87.55%	43.72%
ZNRF4	0.351218852	0.505083	95.65%	74.00%
CHRNA2	0.352021588	0.852557	89.06%	88.78%
GALR3	0.353632174	0.586378	27.76%	57.48%
GIPR	0.354815735	0.213851	50.07%	22.04%
GABRA4	0.358534778	0.768526	86.57%	74.43%
PTPRZ1	0.364759277	0.633729	21.92%	41.20%
P2RX6	0.372284329	0.184313	29.40%	46.40%
OR51G1	0.374237004	0.514699	100.00%	84.28%
CNTN5	0.383557411	0.676637	56.38%	64.09%
OR1C1	0.388589636	1	56.15%	62.78%
GABRB1	0.390463253	0.618987	58.03%	49.04%
OR51B2	0.394225873	1	54.28%	17.48%

[0317]

TACR2	0.394580056	0.21082	51.40%	10.06%
SLC6A18	0.394713425	0.263789	100.00%	61.92%
OR8G2	0.396345118	0.545095	100.00%	100.00%
OR1L1	0.397354663	0.83068	70.82%	73.51%
OR10AG1	0.401198599	0.52291	84.67%	100.00%
OR2S2	0.41170195	0.587798	58.68%	73.04%
CCR9	0.417804595	0.393008	57.09%	66.87%
GJB5	0.421998357	0.180577	50.83%	20.16%
CACNG3	0.425279062	0.230333	97.52%	86.12%
OR2L13	0.426916519	0.7394	10.94%	78.54%
NUP210L	0.430722039	0.157832	61.64%	67.34%
SLC26A3	0.432045118	0.738256	75.74%	46.73%
GPRC6A	0.446303254	0.982045	87.55%	95.09%
OR7D4	0.455205742	0.603949	100.00%	83.33%
MUC17	0.46122426	0.32458	96.89%	53.84%
OR1L3	0.468035802	0.58562	46.99%	68.65%
LRRC4C	0.47309339	0.790211	53.14%	75.68%
RXFP2	0.47356422	1	49.20%	100.00%
NPBWR1	0.478981981	0.384959	19.76%	55.23%
OR7C2	0.482071482	0.928642	73.97%	100.00%
GCGR	0.484284551	0.392066	89.68%	83.91%
OR8B12	0.495204567	0.199983	100.00%	100.00%
PCDH10	0.49819273	0.238572	47.43%	66.75%
OR2A25	0.50715683	0.360482	73.54%	100.00%
GLRA2	0.512056674	0.661314	66.68%	95.27%
TAAR5	0.521170378	0.14502	100.00%	51.66%
OTOP2	0.527633573	0.756464	98.53%	57.66%
TMPRSS15	0.529964199	0.613393	67.52%	54.53%
OR13F1	0.530608489	0.742802	82.56%	68.24%
OR5A1	0.534414833	0.458599	100.00%	36.84%
ASGR2	0.534688	0.3959	43.47%	14.70%
GHSR	0.536780388	0.887473	91.92%	88.46%
KCNK18	0.548471162	0.761076	100.00%	38.39%
OR8K1	0.567010311	0.291298	100.00%	71.70%
LRRTM4	0.571301144	0.331909	21.06%	70.71%
CDH10	0.591179559	0.533814	32.21%	31.48%
OR2T10	0.592870688	1	14.66%	85.27%
NTNG1	0.592879926	0.240935	60.32%	22.78%
LRTM1	0.597870931	0.157215	80.49%	81.47%
TACR1	0.59816171	0.26735	36.79%	32.95%
OR11A1	0.598998302	0.295719	89.97%	58.08%
SLC17A1	0.599370324	0.502156	100.00%	60.50%
PCDHGB6	0.599663955	0.21695	30.34%	46.95%
OR10G3	0.611490713	0.74702	100.00%	20.64%

[0318]

OR4D9	0.613727779	0.398394	48.70%	100.00%
SLC22A6	0.615993812	0.327099	90.60%	22.74%
TYR	0.622900631	0.788116	65.92%	85.10%
EGFR	0.627012522	0.173057	29.98%	21.94%
PKD1L2	0.627138204	0.170139	54.02%	29.57%
SLC22A14	0.627836328	0.837303	64.23%	72.07%
DRD3	0.628693142	0.319338	59.32%	12.29%
GPC5	0.636579657	0.400156	42.14%	34.80%
OR6A2	0.639116497	0.808372	93.39%	100.00%
OR4D6	0.644465007	0.89489	45.90%	100.00%
CACNA1I	0.647825326	0.482865	61.76%	35.82%
OR4X2	0.659557232	0.795779	100.00%	100.00%
SLC44A4	0.669722054	0.181155	13.03%	15.58%
PTCHD3	0.675579697	0.889982	57.94%	60.90%
AQP10	0.680129188	0.439666	15.42%	38.32%
OR7G3	0.683683855	0.2655	100.00%	51.56%
CRB1	0.691759031	0.171984	48.30%	47.33%
ADAM30	0.69755855	0.540237	65.31%	77.62%
OPN5	0.704011413	0.828511	96.92%	50.32%
OR9Q1	0.709790119	0.620133	73.87%	71.28%
LRRTM3	0.722653288	0.105728	79.85%	42.52%
SLC2A2	0.750041962	0.557398	20.44%	72.05%
TMEM114	0.761434161	0.206386	90.87%	50.03%
KCNJ3	0.773441601	0.242145	47.19%	34.73%
OR1K1	0.778808459	0.278018	46.73%	50.89%
MUC21	0.784645007	0.347383	35.29%	54.94%
GP5	0.787311346	0.230306	31.92%	30.11%
GYPA	0.79142846	0.682098	34.95%	34.81%
SLC16A12	0.800712751	0.102803	42.54%	33.24%
PTPRR	0.819079688	0.192063	12.44%	22.47%
NTSR2	0.821965712	0.483076	51.32%	62.11%
OR5B12	0.834986035	0.758609	64.29%	50.95%
GPR112	0.874242494	0.363501	29.65%	48.44%
TAAR8	0.905692412	0.361322	27.52%	49.90%
SLC9A7	0.931945612	0.410788	31.75%	14.70%
ADRA1D	0.933185867	0.230098	23.28%	23.30%
OR2A14	0.935214939	0.251381	45.19%	34.10%
OR52K2	0.993735068	0.260296	29.90%	19.22%
OR10J5	0.996448953	0.201452	16.77%	13.86%
CNTNAP2	9.47371E-12	0.045283	70.31%	26.44%
SYP	1.25311E-11	0.013618	48.43%	21.91%
SEZ6	6.94855E-11	0.050499	66.22%	35.83%
IL10RB	1.53692E-07	0.197341	11.50%	0.33%
VLDLR	1.90564E-07	0.388037	1.81%	47.00%

[0319]

CHRN2	1.50541E-06	0.050225	52.96%	21.24%
QSOX2	3.19787E-06	0.071822	27.20%	7.78%
NPTN	4.11171E-06	0.214732	8.05%	10.15%
SV2A	4.87056E-06	0.022505	27.04%	18.72%
SIGIRR	1.66864E-05	0.267117	4.46%	20.89%
ITFG1	2.99819E-05	0.145539	2.23%	5.25%
CADM1	3.06039E-05	0.064151	38.80%	10.40%
SLC29A4	5.87081E-05	0.001259	55.04%	20.99%
LRRC24	6.84993E-05	0.01443	47.89%	25.21%
TSPAN31	7.94379E-05	0.176463	5.43%	5.55%
PVR	0.000131708	0.296659	1.80%	33.59%
PODXL2	0.000171054	0.051888	19.39%	13.20%
FAM171B	0.000348213	0.090878	48.37%	27.73%
ENPP4	0.000556761	0.214433	7.41%	17.90%
PIGT	0.000621992	0.13698	1.94%	13.38%
SGCB	0.000624351	0.009972	23.21%	9.15%
RET	0.000700213	0.060464	65.72%	53.26%
LGR4	0.000718549	0.057668	26.04%	22.82%
ADCY5	0.000768431	0.031072	58.69%	31.66%
CLDN3	0.000786408	0.043539	25.59%	20.60%
SLC17A5	0.000819867	0.17861	16.12%	6.95%
LRP12	0.00085377	0.01955	22.90%	16.08%
GGT7	0.000985048	0.034975	5.67%	16.80%
TMEM182	0.001067196	0.289553	2.98%	25.17%
LMBR1	0.001082348	0.066479	16.03%	8.41%
PAM	0.001181299	0.018784	29.92%	26.30%
IFNAR1	0.001600572	0.10435	8.97%	1.88%
SERINC3	0.00186261	0.101053	1.84%	5.67%
SERINC1	0.001934137	0.061776	8.85%	5.34%
MFSD6	0.002322247	0.012274	15.95%	11.68%
SSR1	0.00248723	0.109119	2.80%	2.75%
P2RX4	0.002513039	0.146105	14.51%	0.66%
TMEM8B	0.002606002	0.050811	19.10%	28.71%
CRB3	0.002738949	0.290113	6.60%	29.70%
TMEM161A	0.003043568	0.10575	5.63%	14.62%
LIFR	0.003323269	0.021622	47.05%	9.40%
SLC37A3	0.00334168	0.068352	13.79%	12.12%
PVRL2	0.003954317	0.19781	0.97%	10.46%
ATP13A3	0.004788394	0.103693	7.02%	10.99%
CXADR	0.006731902	0.067652	19.39%	25.99%
SLC26A5	0.00719155	0.020972	66.27%	27.82%
OPRD1	0.008009037	0.025836	63.53%	47.62%
GPR160	0.009903187	0.299374	18.19%	6.12%
HIAT1	0.010748544	0.074637	5.61%	3.31%

[0320]

ADAM28	0.011485543	0.426139	24.99%	3.02%
SPPL2B	0.011489005	0.028025	19.47%	12.83%
PTTG1IP	0.012178726	0.050763	6.79%	3.73%
NUP210	0.013228414	0.1221	11.14%	9.53%
EPCAM	0.013861589	0.066145	7.79%	12.85%
TMEM8A	0.014941666	0.140918	9.54%	7.66%
LRRC37B	0.015292209	0.070554	11.60%	15.48%
DIRC2	0.015750615	0.049001	21.44%	3.46%
TMEM219	0.015837944	0.099902	3.06%	1.95%
STT3B	0.01697836	0.076165	0.77%	0.49%
IGSF8	0.017926295	0.156815	6.89%	10.06%
TMEM123	0.018384773	0.10213	3.42%	7.79%
DAGLA	0.018990173	0.062827	32.83%	23.95%
FZD9	0.019025909	0.121833	64.78%	8.59%
SLC7A5	0.019735889	0.20518	11.27%	9.68%
SLC39A9	0.021042591	0.013011	13.62%	9.70%
FREM2	0.021128353	0.40561	8.44%	53.92%
ACVR1	0.02233146	0.164949	1.40%	4.97%
SLC9A6	0.023756876	0.07958	17.01%	15.55%
BSG	0.024425203	0.088992	7.17%	4.48%
SEMA4F	0.026736167	0.08673	23.60%	15.68%
TMEM108	0.028703465	0.110059	6.47%	29.28%
SLC2A11	0.028949765	0.084674	34.19%	23.56%
SLC41A3	0.031855762	0.046125	14.27%	16.88%
PPAP2C	0.03277155	0.195446	7.35%	27.08%
SLC2A8	0.036955992	0.122282	14.68%	5.91%
TMEM179B	0.03701416	0.084872	0.88%	0.36%
CLDN4	0.037642954	0.001793	14.24%	10.28%
TM9SF1	0.038196952	0.083833	10.12%	5.67%
NETO2	0.039255946	0.160351	8.82%	18.80%
RNF167	0.039610855	0.06436	1.73%	0.71%
TSPAN15	0.040748581	0.064938	14.20%	11.65%
GABRG3	0.043676947	0.094642	88.03%	5.54%
SLC3A2	0.046660579	0.105099	0.078519	0.056853

[0321] 表2-细胞系数数据集中与SCLC-A亚型相关的表面蛋白

[0322]

表面蛋白	ANOVA P 值	A vs N	A vs P	A vs I
CLDN3	2.42551E-13	0.719746	59.47%	81.14%
NKAIN2	3.38063E-13	0.462799	20.37%	36.96%
SCNN1A	6.71207E-11	0.619875	36.18%	66.62%
PTPRN2	3.57913E-09	0.260752	45.18%	40.09%
DNER	5.17956E-09	0.563469	34.00%	32.34%
FAM174B	7.17107E-09	0.215947	29.42%	61.31%

[0323]

GPR56	9.74635E-09	0.177952	27.01%	42.15%
DLL4	1.44489E-08	0.342869	48.18%	62.62%
KCNMB2	2.35185E-08	0.276975	14.63%	29.58%
CLDN4	2.51125E-08	0.373644	52.95%	65.47%
KIAA1324	8.52893E-08	0.202579	32.53%	47.27%
OR51F1	2.5326E-07	0.741796	54.03%	52.07%
OR51T1	3.15478E-07	0.95222	73.14%	86.02%
F11R	8.6059E-07	0.393838	10.45%	26.21%
GPR6	9.43586E-07	0.62593	69.64%	89.85%
TMEM116	9.49245E-07	0.116633	10.12%	11.75%
TMEM154	1.03977E-06	0.488411	56.73%	42.52%
OR51G1	1.18153E-06	0.894596	74.63%	79.00%
BAMBI	1.30824E-06	0.425267	16.33%	29.25%
OR51F2	1.76533E-06	0.684157	60.86%	65.69%
SDK2	2.79986E-06	0.215895	38.16%	36.37%
MTNR1B	2.85489E-06	0.718696	70.73%	61.65%
CXCR4	3.01882E-06	0.105171	31.48%	43.83%
SLC36A4	3.59191E-06	0.148415	18.74%	16.36%
OR52R1	5.08417E-06	0.62271	56.16%	62.29%
OR51H1P	6.71689E-06	0.835138	72.51%	70.11%
OR51S1	1.23112E-05	0.856013	54.78%	83.03%
CLDN7	1.36784E-05	0.445548	14.30%	75.36%
GRM8	1.56799E-05	0.255458	28.23%	57.22%
CEACAM5	1.67657E-05	0.456221	65.01%	41.14%
GPR39	2.0823E-05	0.708464	54.81%	73.64%
OR51L1	2.76272E-05	0.944632	86.72%	71.37%
OR51A4	2.78456E-05	0.850676	60.23%	75.82%
OR51A2	3.46569E-05	0.883599	70.15%	77.76%
FRAS1	3.57098E-05	0.152946	16.43%	25.65%
OR51A7	5.13974E-05	0.926519	75.45%	88.77%
CEACAM6	5.9763E-05	0.697588	75.50%	61.56%
LYPD1	6.97097E-05	0.576418	70.68%	71.19%
JAM3	7.10708E-05	0.100866	14.53%	14.09%
ATP4B	0.000124845	0.566772	53.35%	28.01%
KL	0.000150403	0.316534	44.43%	62.89%
TMEM255B	0.000210166	0.447391	48.21%	37.19%
OR52J3	0.00028157	0.858534	99.46%	79.47%
MUC1	0.000281706	0.418791	32.71%	11.27%
PTH2R	0.000394211	0.528961	70.03%	53.52%
CEACAM7	0.000401652	0.824287	99.43%	81.31%
DSCAML1	0.000428411	0.13678	19.10%	55.37%
NMUR2	0.000465995	0.531378	50.69%	62.11%
PROM1	0.000514814	0.321741	11.00%	25.20%
ABCB5	0.000650776	0.493423	65.55%	39.92%

[0324]

TMEM132D	0.000699523	0.634272	21.33%	80.07%
TIGIT	0.000711936	0.318193	16.58%	37.50%
OR52A4	0.000743244	0.80462	82.39%	85.20%
NLGN1	0.000762407	0.12472	28.25%	33.92%
OR51G2	0.000815476	0.931449	80.30%	74.63%
PLXNA2	0.000883663	0.166267	27.84%	22.94%
PLB1	0.000886089	0.173229	60.91%	34.00%
TMEM211	0.000903827	0.451466	51.58%	56.14%
ADCY2	0.000924544	0.267393	48.20%	54.76%
FNDC9	0.001027742	0.163174	13.25%	37.72%
SLC6A17	0.001171438	0.113421	70.34%	20.86%
CSMD1	0.001541352	0.440894	18.89%	42.04%
TSPAN8	0.001664174	0.483321	58.42%	11.17%
MPZ	0.001960371	0.47327	32.86%	57.35%
SLC45A2	0.002061415	0.374183	42.86%	50.51%
CHL1	0.002097906	0.371243	24.96%	33.93%
IL5RA	0.002227456	0.335831	70.63%	52.82%
TMEM184A	0.002336914	0.178724	16.50%	18.00%
SLC2A12	0.002557362	0.208757	18.09%	20.29%
PCDHB1	0.002591703	0.675631	44.57%	50.61%
LIFR	0.003185162	0.13777	15.37%	20.51%
SPPL2B	0.003313453	0.16231	13.59%	15.28%
SLC5A9	0.003729648	0.328247	21.84%	21.12%
STEAP4	0.004297974	0.285109	25.12%	28.78%
TMEM178B	0.004738132	0.118263	23.28%	22.80%
SLC18A1	0.005078518	0.538404	59.10%	82.23%
SCN2A	0.005183802	0.203847	43.44%	18.98%
GPR158	0.00559701	0.182099	33.50%	11.00%
TSPAN11	0.005935321	0.105031	10.63%	32.52%
OR51E2	0.006425491	0.464681	60.55%	42.55%
GRIN3A	0.006427088	0.166567	29.03%	27.53%
KLRC3	0.006460354	0.827042	10.83%	36.94%
HEPHL1	0.0066345	0.398492	17.78%	38.57%
OR52A5	0.006876442	0.861014	40.41%	72.27%
CADM2	0.006912669	0.156053	36.21%	16.89%
BTLA	0.007819411	0.218228	64.45%	35.83%
GALR1	0.007873528	0.545259	87.08%	72.16%
THBD	0.008144678	0.836794	78.35%	83.67%
SLC6A5	0.008733233	0.218806	66.07%	50.55%
OR52E2	0.008875518	0.697298	65.95%	88.60%
TM4SF1	0.009828902	0.582092	99.69%	11.90%
PANX2	0.011500501	0.450012	22.26%	34.62%
RET	0.013323451	0.473224	29.09%	34.46%
SCN3A	0.015665583	0.133641	14.93%	26.18%

[0325]

SLITRK4	0.017598956	0.266781	56.08%	40.87%
TNFSF15	0.017811031	0.565279	35.26%	20.46%
OR2AE1	0.019078549	0.565892	31.70%	14.00%
MS4A1	0.019332289	0.520081	79.02%	45.30%
OR52A1	0.019887299	0.842151	98.90%	100.00%
CD200	0.02032333	0.382683	28.45%	45.42%
FFAR4	0.020384015	0.493797	83.70%	50.67%
TSPAN1	0.020737739	0.479562	52.59%	21.83%
EPHB1	0.025803765	0.16633	23.58%	30.74%
PCDH1	0.025925525	0.367423	26.26%	15.43%
CNTN4	0.030821929	0.222679	22.61%	29.36%
GPR143	0.031196622	0.170402	16.21%	19.95%
OR2AG2	0.031381897	0.559685	59.72%	100.00%
AVPR1A	0.031769305	0.315882	67.64%	72.54%
GPR144	0.031815936	0.520263	79.86%	75.54%
GPR114	0.033564891	0.266623	99.60%	43.90%
TLR10	0.033774749	0.63845	57.09%	50.25%
GJB1	0.034227595	0.7153	99.37%	66.03%
TLR1	0.037289655	0.603098	57.60%	13.88%
MAMDC4	0.038907212	0.314596	61.24%	14.98%
SLC24A3	0.039275276	0.129541	77.30%	27.28%
ICAM2	0.046963398	0.82728	98.97%	26.99%
CDH17	0.049357256	0.149412	33.39%	10.67%
LRTM1	0.049881692	0.254531	56.65%	26.87%
OR51E1	0.057873303	0.39426	36.42%	53.85%
HTR5A	0.060966983	0.781424	98.81%	73.90%
NETO1	0.061280475	0.124161	63.66%	37.61%
HTR1D	0.062424675	0.276345	44.16%	33.15%
OR10AD1	0.063295452	0.547734	11.47%	31.82%
SCNN1G	0.064272807	0.428267	74.48%	31.38%
TLR6	0.065104936	0.373262	54.56%	23.45%
P2RY12	0.068122543	0.112945	16.74%	18.63%
SLC34A2	0.07384138	0.525343	52.77%	32.40%
GLRA3	0.076258206	0.362804	13.84%	56.15%
SLC7A9	0.076612149	0.233394	40.58%	27.54%
CCKAR	0.077838652	0.451114	45.93%	45.25%
CHRNA10	0.079366153	0.490539	50.10%	11.94%
KIAA1644	0.081777828	0.213633	28.13%	57.82%
OR1L6	0.082566594	0.61398	59.91%	60.94%
LCT	0.083929719	0.214314	11.57%	26.17%
LRRN4	0.084831855	0.335084	20.92%	25.28%
GRPR	0.093599699	0.329395	23.64%	37.35%
FCRL6	0.094053988	0.512733	78.37%	18.41%
PCDH17	0.094280193	0.138028	20.28%	29.82%

[0326]

OR2C1	0.105489764	0.691383	98.84%	22.78%
GPR139	0.109840931	0.563193	99.15%	100.00%
AQP9	0.114420742	0.268749	77.44%	60.90%
CSMD2	0.117920936	0.127842	37.00%	24.12%
GABRP	0.119858515	0.285521	79.33%	37.78%
GP2	0.12109813	0.697751	63.22%	60.18%
SLC2A9	0.127552251	0.461735	12.09%	34.53%
CCR8	0.129503819	0.608588	50.07%	63.52%
GPR115	0.139420627	0.199964	63.64%	74.58%
PRSS8	0.143302283	0.20152	22.70%	56.78%
PCDHA7	0.149025155	0.21111	21.37%	22.73%
TEX101	0.151357321	0.740308	48.34%	75.46%
MUC4	0.151998995	0.17201	14.73%	30.74%
NTM	0.152298627	0.173338	35.80%	52.44%
CHRM4	0.154316689	0.310639	32.01%	39.36%
NAALADL1	0.155664822	0.273845	53.82%	25.66%
KIRREL3	0.160339999	0.102269	47.57%	18.30%
BTNL10	0.161012809	0.321967	23.15%	44.76%
GLRA4	0.161339509	0.104277	33.06%	44.28%
GJB3	0.163399011	0.383729	77.33%	23.67%
ADAM28	0.163421263	0.180578	21.58%	30.85%
OR51D1	0.167235034	0.977668	98.09%	100.00%
TAAR1	0.169676454	0.830415	70.38%	64.32%
LRRC4C	0.172968676	0.303982	78.07%	20.22%
CASR	0.180071376	0.72817	10.51%	78.51%
TMPRSS13	0.180606284	0.106	18.38%	73.91%
MPL	0.181982745	0.132992	16.82%	18.75%
RXFP3	0.195262717	0.974637	97.83%	100.00%
PLP1	0.196855329	0.202745	19.78%	12.92%
UMOD	0.203472941	0.984645	98.68%	16.14%
NPC1L1	0.208111162	0.177569	50.34%	59.47%
SLC16A12	0.211359962	0.384344	26.26%	46.91%
ADAM29	0.219564057	0.674931	11.48%	15.95%
TPO	0.230214212	0.410634	73.11%	34.47%
CLDN8	0.230826406	0.975655	97.91%	100.00%
SLAMF9	0.239443665	0.803716	45.21%	60.42%
OR56A4	0.24526769	0.712488	16.24%	53.43%
GRIA1	0.247999743	0.118381	41.28%	47.55%
GPR61	0.269250031	0.147287	98.77%	27.41%
TACSTD2	0.270576747	0.843263	29.07%	100.00%
GPR111	0.270949315	0.27181	45.49%	53.23%
RXFP4	0.275641874	0.756933	43.73%	59.35%
SSTR5	0.285760023	0.621207	47.10%	100.00%
ZP1	0.286417239	0.275397	52.04%	45.41%

[0327]

LHFPL1	0.290557161	0.130155	64.05%	67.56%
TREM1	0.291276251	0.529909	60.56%	29.12%
P2RY6	0.293812431	0.761492	98.18%	100.00%
SLITRK3	0.298052908	0.114055	24.70%	40.92%
OR2AG1	0.298981285	0.317617	19.95%	57.95%
CX3CR1	0.308359296	0.379878	99.10%	35.66%
MUC15	0.322581996	0.102786	38.91%	32.52%
CDH9	0.336510422	0.111464	82.27%	23.50%
DCSTAMP	0.346386452	0.428186	98.10%	100.00%
PCDH11X	0.350927663	0.228486	35.53%	15.12%
TRAT1	0.356444465	0.292886	98.95%	72.35%
OR13C4	0.363448784	0.250674	98.37%	100.00%
GPR97	0.364496471	0.241852	98.68%	56.91%
GPR50	0.366015279	0.253139	80.25%	18.80%
DRD1	0.373528691	0.198974	57.45%	48.01%
CHRM5	0.390903944	0.323917	26.60%	22.80%
PVRL4	0.395927064	0.471404	98.64%	18.51%
SCN1A	0.40052708	0.133629	25.29%	15.61%
SLC22A7	0.417435959	0.421769	29.45%	26.09%
TREML2	0.429760152	0.654546	97.80%	51.60%
CDH26	0.442764199	0.170486	13.77%	18.62%
CLDN9	0.448499624	0.121858	98.73%	51.50%
OR6A2	0.464019468	0.375298	10.04%	30.22%
OR52N4	0.46837279	0.543369	21.42%	16.84%
SORCS3	0.470945076	0.334882	29.37%	37.19%
SELL	0.482522576	0.270109	20.95%	18.33%
OR51B2	0.49050313	0.238092	39.15%	75.52%
VIPR1	0.493166622	0.174589	25.55%	13.23%
SLC44A4	0.493325335	0.124078	23.96%	52.04%
PKD1L2	0.499836618	0.260788	73.53%	17.54%
DRD5	0.501647631	0.443843	67.66%	31.39%
OR2G6	0.521852047	0.624042	98.44%	29.89%
OR52E4	0.528009097	0.414756	53.62%	30.49%
CCR7	0.528589134	0.284491	70.83%	17.59%
OR52E8	0.543144092	0.457579	99.12%	11.80%
OR52N2	0.54364032	0.469246	36.87%	29.28%
MS4A6A	0.56272475	0.468199	98.61%	43.98%
GPR37L1	0.569660997	0.454327	32.00%	29.86%
OR5AK2	0.571029371	0.52337	98.81%	25.01%
OR52L1	0.581079191	0.651071	18.47%	66.06%
OR6C70	0.589966926	0.385499	98.03%	55.10%
CEACAM21	0.591307598	0.512154	97.78%	51.31%
GRM1	0.603547953	0.199233	26.29%	15.28%
PTPRO	0.605148475	0.117836	10.83%	12.97%

[0328]

OR56A3	0.605413463	0.233456	33.07%	70.48%
FCGR1B	0.611416363	0.157712	98.35%	26.50%
OR52N1	0.616368764	0.316361	27.49%	37.74%
OR51B4	0.625043893	0.212658	36.16%	63.84%
SIT1	0.670741496	0.454638	97.67%	47.24%
RNF128	0.698191117	0.168108	26.79%	25.13%
OR1E1	0.765370966	0.403748	96.91%	100.00%
OR2Z1	0.772339568	0.551807	97.14%	100.00%
MSLN	0.832716302	0.335762	31.86%	55.59%
TRGC2	0.877961037	0.308061	47.81%	24.39%
OR51Q1	0.89044125	0.216263	13.16%	40.13%
CD2	0.901949109	0.257533	96.63%	10.98%
OR3A3	0.918956986	0.355678	93.70%	100.00%
OR51I1	0.928903846	0.118784	12.11%	48.30%
OR51I2	0.933934547	0.234344	29.46%	23.59%
NPY1R	0.954579812	0.203248	20.47%	10.79%
NRXN1	2.81822E-13	0.000138	41.20%	32.71%
SLC37A1	1.73598E-10	0.282594	3.80%	54.72%
ILDR1	3.81693E-10	0.591516	9.63%	71.40%
CADM1	2.05992E-08	0.097347	18.55%	37.36%
CNTNAP2	1.93462E-07	0.080886	27.79%	36.81%
KIAA0319	1.99897E-06	0.268488	40.00%	9.84%
PLXNB1	2.56777E-06	0.193511	2.88%	6.29%
MANSC1	4.95483E-06	0.077139	11.71%	17.51%
CPM	5.92894E-06	0.35473	9.41%	34.60%
VSIG10	6.98693E-06	0.156953	5.37%	2.76%
PCNXL2	8.89734E-06	0.03691	6.30%	18.41%
TNFSF13B	1.08318E-05	0.572241	6.52%	38.67%
NCAM1	1.26863E-05	0.032152	0.36%	32.60%
TNFRSF11A	1.7428E-05	0.195698	6.01%	47.87%
LAMP3	3.27086E-05	0.349462	7.97%	24.67%
SLCO3A1	4.23488E-05	0.133386	1.16%	20.47%
CD164	5.88986E-05	0.110949	4.87%	1.26%
LRRC19	6.40915E-05	0.132696	7.69%	12.78%
DLL3	6.99064E-05	0.021607	26.61%	38.03%
CELSR3	7.84076E-05	0.043083	21.81%	3.79%
SPINT2	8.432E-05	0.463714	0.12%	27.87%
GPR98	0.000111511	0.080098	12.09%	30.63%
DSCAM	0.000142465	0.084568	37.30%	66.39%
MFSD6	0.000155596	0.078808	3.37%	11.82%
NRCAM	0.000241684	0.01606	4.02%	21.51%
CDHR2	0.000417751	0.048345	19.16%	19.90%
CD274	0.000435901	0.361162	2.78%	31.17%
SLC26A5	0.000457813	0.229818	6.87%	18.86%

[0329]

SCN8A	0.00046048	0.030231	13.89%	6.97%
SLC19A2	0.000471901	0.017147	2.97%	14.87%
TMEM30A	0.00047847	0.049206	2.10%	1.18%
LTBR	0.000601952	0.558914	3.06%	45.93%
CNTNAP5	0.000944472	0.047497	55.74%	72.69%
GPR137B	0.001001296	0.160058	3.96%	15.19%
SLCO4C1	0.001355291	0.027975	25.08%	27.10%
CD226	0.00148	0.327766	7.32%	7.98%
SLC15A1	0.001495143	0.488211	0.18%	73.74%
IL17RE	0.001650383	0.549996	5.20%	9.29%
FAM174A	0.001831702	0.125693	11.96%	3.65%
OR13D1	0.002084051	0.482306	4.38%	37.76%
MEP1B	0.002138482	0.079696	25.53%	30.89%
SELP	0.002486472	0.329723	4.22%	52.38%
GPR171	0.00257369	0.130563	8.54%	33.36%
SV2B	0.002605544	0.14781	1.58%	58.45%
CDH2	0.002945579	0.005672	8.15%	17.29%
NIPAL2	0.003184126	0.292185	20.99%	5.70%
PCDHAC1	0.004493167	0.096666	10.94%	17.64%
SLC24A5	0.004530771	0.00781	2.82%	12.80%
EPHA7	0.00591625	0.105303	1.14%	23.73%
LRP11	0.006693531	0.057794	6.75%	3.65%
CADM4	0.007260938	0.165916	0.04%	12.91%
HTR4	0.007408214	0.785335	9.56%	61.17%
GPR107	0.007843444	0.045573	6.16%	2.48%
PAM	0.008245061	0.103585	8.72%	8.04%
SLC4A8	0.008671296	0.014193	20.01%	12.26%
NIPAL3	0.008955911	0.085266	1.17%	13.35%
GPR19	0.009621378	0.018444	25.07%	18.52%
ATP13A3	0.010339182	0.033086	2.61%	6.69%
CLCA4	0.011761077	0.365154	8.42%	36.31%
LMBRD2	0.013003468	0.052016	3.03%	4.46%
P2RY14	0.015391254	0.08558	9.26%	21.00%
DPP10	0.016109634	0.066815	15.21%	44.03%
SLC16A7	0.01830618	0.058351	7.28%	36.64%
SDK1	0.018394001	0.097402	5.86%	26.61%
KLRC2	0.0199057	0.665188	2.29%	6.94%
CHRNA2	0.019970912	0.009941	11.02%	15.33%
PGAP1	0.020448682	0.020757	6.72%	9.19%
SIDT1	0.020510928	0.07108	5.70%	24.67%
LDLRAD4	0.020833278	0.239747	8.54%	16.19%
CD5	0.021375005	0.025398	37.68%	56.44%
ABCA12	0.021687914	0.108906	12.30%	8.86%
KCNMB3	0.022103167	0.116531	6.05%	7.32%

[0330]

HCAR1	0.023805255	0.02454	6.50%	5.35%
GPR137C	0.024235948	0.111747	8.34%	12.96%
OR13C3	0.024985001	0.331062	6.73%	79.87%
SLC39A6	0.029919702	0.020042	6.16%	3.60%
GPR87	0.030600045	0.129285	9.52%	15.34%
P2RY13	0.032230889	0.126106	9.27%	17.95%
TMEM9B	0.039014426	0.058556	2.24%	1.22%
NEGR1	0.0390838	0.021542	8.20%	30.64%
SLAMF8	0.039703797	0.570583	28.66%	9.38%
SEMA4D	0.041428257	0.023521	4.84%	13.37%
ZDHHC11	0.042993938	0.093724	17.59%	28.47%
SLC44A1	0.047262548	0.045964	0.62%	4.88%
ERMP1	0.048015557	0.058031	1.04%	4.27%
TMCO3	0.049898976	0.060559	1.78%	6.22%

[0331] 表3-Sato数据集中与SLC-A亚型相关的表面蛋白

[0332]

表面蛋白	ANOVA p 值	A vs N	A vs P	A vs I
SLC36A4	3.6209E-17	0.15502	22.308%	22.861%
KCNMB2	2.12475E-11	0.147835	54.918%	52.805%
DLL3	4.95184E-11	0.174969	54.054%	43.414%
SCN3A	8.2927E-10	0.3364	63.826%	73.498%
CNTNAP2	9.35797E-10	0.149454	60.412%	45.824%
EPHA7	4.09629E-06	0.103841	60.054%	27.894%
NCAM1	1.0331E-05	0.193353	38.981%	43.300%
GPR6	3.04057E-05	0.206156	38.466%	47.680%
TMEM178B	6.39697E-05	0.102242	45.414%	38.991%
USH2A	0.000202096	0.339776	45.994%	47.909%
SLC10A4	0.000248882	0.274111	26.806%	30.060%
FZD9	0.000341704	0.24411	42.544%	32.753%
CSMD2	0.000359364	0.222779	26.009%	40.148%
GABRQ	0.000475856	0.384127	50.287%	51.070%
NKAIN2	0.000487651	0.370731	46.408%	75.324%
BAI3	0.000507217	0.264845	63.729%	50.032%
SLC13A3	0.000514257	0.497167	32.557%	37.717%
SLITRK6	0.000760758	0.410857	19.282%	29.530%
GABRB3	0.000836048	0.233776	55.244%	32.639%
GRIN3A	0.000988034	0.102544	39.707%	33.547%
TSPAN11	0.001296991	0.331247	40.427%	39.169%
SLC6A20	0.001507455	0.287331	58.519%	52.405%
IMPG2	0.002094285	0.656235	40.016%	48.251%
SLC38A11	0.002154783	0.384341	51.780%	39.107%
OR51B4	0.002313114	0.336505	44.933%	38.853%
KIAA0319	0.002483783	0.11467	36.340%	38.323%

[0333]

SCNN1A	0.002953916	0.232782	22.755%	16.122%
HTR3A	0.003313948	0.179301	32.946%	25.480%
MEGF11	0.005261409	0.369124	31.185%	57.438%
SLCO5A1	0.005309677	0.154419	19.329%	22.456%
OR51E2	0.005385784	0.498221	43.895%	50.589%
SCN2A	0.005615783	0.579349	56.037%	69.463%
RXFP2	0.006741993	0.326676	48.979%	47.403%
PCDHB14	0.007987304	0.147473	20.708%	17.263%
MRGPRX2	0.008177888	0.570892	21.686%	56.823%
ZACN	0.008212913	0.523969	35.080%	36.087%
TMPRSS6	0.009348823	0.297175	33.980%	24.019%
SDK2	0.009660435	0.235089	26.388%	16.965%
EPHA8	0.011240564	0.370718	42.163%	38.458%
KIRREL3	0.011666252	0.469852	72.765%	67.381%
OPRD1	0.013540907	0.447248	42.558%	11.970%
OR51I1	0.014025586	0.376518	38.102%	35.813%
EPHB1	0.014465982	0.172161	33.125%	46.403%
TAS2R19	0.014590558	0.153296	39.139%	29.226%
TMEM132D	0.016265486	0.21735	28.160%	32.928%
GML	0.016952953	0.24852	16.805%	31.682%
CCR10	0.017943645	0.30845	14.425%	42.166%
CLDN9	0.019362449	0.165337	27.569%	20.463%
CHRM4	0.020057719	0.320558	41.741%	22.390%
GHRHR	0.025395908	0.473286	36.531%	36.426%
OR2C1	0.025539295	0.226252	15.137%	23.532%
LRRC52	0.025718703	0.347979	23.744%	29.467%
CLDN19	0.027568501	0.183315	34.096%	29.990%
NPC1L1	0.027664883	0.650431	45.735%	45.030%
LIFR	0.028042227	0.14005	34.930%	20.756%
KCNG4	0.035325371	0.323904	38.633%	30.792%
CADM2	0.03592761	0.170513	60.254%	66.949%
OR6A2	0.048402304	0.241793	47.158%	29.900%
PCDHB4	0.04915665	0.140332	12.870%	30.033%
DSCAM	0.049749306	0.442161	42.429%	38.937%
GPR3	0.053308509	0.370976	42.227%	11.756%
ZNRF4	0.054720302	0.254887	42.294%	17.092%
PCDHGC3	0.055137741	0.273287	36.717%	34.037%
SLC18A1	0.056847155	0.117628	29.841%	48.985%
PTH2R	0.057035473	0.200735	18.643%	21.415%
TMEM255B	0.058967754	0.122116	26.501%	21.509%
SSTR1	0.061635122	0.108684	39.195%	39.539%
ANO9	0.063449988	0.115157	22.862%	22.304%
OR51E1	0.064203033	0.184966	33.475%	22.616%
TNFRSF11A	0.071568554	0.158845	24.040%	22.870%

[0334]

SLITRK3	0.072970747	0.130772	42.610%	55.146%
CACNG4	0.075295546	0.229757	26.340%	31.059%
PCDH8	0.075536069	0.137834	28.815%	38.716%
LRRC37A2	0.077267382	0.383611	29.502%	42.495%
MTNR1B	0.079530838	0.476711	21.629%	41.123%
SLC7A9	0.085711186	0.12475	10.928%	25.188%
RRH	0.088449346	0.172084	22.950%	31.787%
MLNR	0.093877884	0.246308	11.933%	67.321%
SSTR4	0.096475655	0.44798	33.174%	60.206%
SHISA8	0.104907471	0.26363	27.706%	25.560%
GNRHR2	0.105712198	0.302476	25.311%	30.786%
CHRNA6	0.107053817	0.135801	23.847%	20.954%
HTR1F	0.110049933	0.243619	25.437%	22.688%
PCDHB16	0.114264115	0.154052	28.878%	23.171%
OR5K1	0.11843297	0.534206	36.538%	10.684%
OR2J2	0.124912351	0.303661	47.232%	47.637%
CEACAM3	0.125467587	0.14594	33.235%	25.602%
FASLG	0.141651826	0.432049	10.029%	16.818%
FSHR	0.154384245	0.324573	31.452%	35.872%
OR10J1	0.155816912	0.36456	20.329%	22.753%
SLC2A9	0.157908097	0.233686	30.791%	32.036%
MAMDC4	0.159285638	0.271523	32.617%	40.752%
GRIA1	0.164707109	0.456342	50.002%	33.319%
OR5P2	0.168607105	0.386843	24.427%	35.804%
CCKBR	0.16991124	0.22797	39.953%	30.549%
SLC17A8	0.176197732	0.393595	10.957%	41.542%
OR12D3	0.193758767	0.477544	38.168%	22.809%
OR1C1	0.197981615	0.226152	40.991%	37.681%
EPHA10	0.217205955	0.137644	14.704%	36.381%
TMEM26	0.231754999	0.33384	13.250%	25.896%
RPRML	0.232422987	0.310727	31.976%	48.797%
ERVK13-1	0.246852182	0.285272	34.595%	37.679%
FCAMR	0.257489198	0.473894	10.823%	50.472%
TAS2R9	0.258115839	0.128005	32.008%	28.559%
OR51B5	0.272525891	0.358403	13.408%	23.503%
SLC22A12	0.282201725	0.394495	21.378%	39.099%
PLXNA4	0.287514564	0.272268	30.092%	27.292%
CATSPERG	0.287622709	0.123575	29.005%	41.241%
CNTNAP3	0.291475048	0.13097	16.321%	40.176%
SLC28A1	0.306710197	0.536389	19.634%	46.421%
GPR111	0.315373938	0.120573	34.760%	44.541%
OR7E24	0.330202419	0.147504	10.179%	17.082%
MRGPRX3	0.337045286	0.326367	14.929%	44.917%
LYPD4	0.342132517	0.231182	29.842%	34.120%

[0335]

UPK2	0.376496111	0.259384	31.322%	13.881%
PMEL	0.378874334	0.162151	17.241%	34.662%
OR8B2	0.383388425	0.407016	38.383%	36.739%
NTSR1	0.400107773	0.243023	28.527%	15.852%
P2RX6	0.403276605	0.216562	18.287%	39.600%
GP2	0.421840526	0.331034	19.146%	33.302%
KIR2DL2	0.484815762	0.246266	16.226%	37.669%
SLC22A16	0.496766455	0.354668	31.261%	31.710%
DCT	0.498290319	0.106322	37.415%	35.608%
GPR150	0.502744828	0.258241	11.544%	20.003%
GPR52	0.506798691	0.215444	17.122%	26.294%
ADRA2B	0.508365779	0.115223	13.314%	20.612%
GRIN2C	0.508812967	0.515733	26.706%	46.268%
SYNPR	0.531601558	0.153175	45.827%	20.640%
NPBWR2	0.531726436	0.174621	26.632%	13.088%
LHFPL5	0.551998942	0.347731	26.548%	31.810%
SLC17A1	0.552893145	0.245995	20.117%	38.775%
OR10D3	0.579559865	0.306504	22.682%	27.642%
KIR3DL3	0.633760997	0.363982	12.189%	21.245%
SLC12A5	0.634871755	0.131703	34.205%	27.162%
AQP8	0.66424754	0.318738	21.762%	43.638%
GALR1	0.707401413	0.139824	22.635%	30.150%
CACNG2	0.72884106	0.244945	30.076%	24.906%
OR1J2	0.745542617	0.1659	21.786%	20.816%
LRRC19	0.757790628	0.114687	20.488%	35.039%
GALR2	0.786281062	0.20244	25.392%	10.962%
KIR2DS3	0.839037134	0.212415	15.550%	24.822%
TMEM194A	1.99109E-17	0.008766	3.285%	12.698%
FLVCR1	9.54416E-15	0.010361	6.615%	6.187%
GPR180	1.67834E-12	0.095857	5.913%	1.526%
GPR137C	5.94514E-12	0.010676	22.977%	33.222%
PGAP1	9.93308E-09	0.027223	19.227%	22.341%
OPRK1	2.46524E-08	0.029869	42.001%	35.326%
FRAS1	1.61818E-07	0.016696	22.242%	30.497%
RET	4.51872E-07	0.045272	65.408%	44.954%
CDH2	4.37339E-06	0.055668	33.107%	47.125%
DPP10	9.64044E-06	0.028249	57.339%	47.124%
IL17RB	4.05664E-05	0.029719	0.358%	22.944%
NCR3LG1	4.55152E-05	0.201455	20.909%	66.651%
GPC2	5.95108E-05	0.044895	0.566%	9.423%
CXADR	6.75458E-05	0.01686	7.438%	8.463%
DNER	7.50498E-05	0.00785	67.506%	50.615%
CEACAM5	0.000117654	0.435062	59.590%	3.722%
PTCHD2	0.000155344	0.040558	21.106%	31.835%

[0336]

JAG2	0.000169434	0.060764	25.767%	25.102%
GPR19	0.000186837	0.137129	8.450%	16.650%
OR10A5	0.000263957	0.373593	3.957%	16.729%
ABCA5	0.000303787	0.021574	13.007%	16.271%
UNC5A	0.000444148	0.077637	74.208%	73.358%
L1CAM	0.000470882	0.014761	44.031%	44.644%
SLC35A5	0.000489255	0.041868	1.928%	7.461%
ACVR2A	0.000518356	0.054361	17.915%	18.037%
JAM3	0.000628884	0.140538	25.566%	21.465%
NRCAM	0.000647028	0.003451	18.231%	20.282%
KITLG	0.000827928	0.065612	20.623%	12.737%
ZP4	0.000873488	0.083478	23.152%	29.585%
C1orf159	0.000929423	0.067247	11.866%	16.926%
CLDN3	0.001973181	0.013	1.869%	21.120%
FAT3	0.002040177	0.094829	43.475%	52.371%
VSIG10	0.002186823	0.11297	7.153%	25.989%
PTPRN	0.002502007	0.021962	34.813%	40.511%
ACPT	0.003274664	0.033291	13.466%	16.473%
UGT8	0.003431098	0.001063	6.485%	23.446%
SCN8A	0.003916188	0.071417	39.470%	35.926%
LRP6	0.005394716	0.047986	1.142%	6.706%
PTPRN2	0.005602401	0.005449	52.180%	31.704%
EPOR	0.005607685	0.08905	31.528%	50.431%
SCN10A	0.005978571	0.163899	8.624%	9.264%
LYNX1	0.006849684	0.118617	32.773%	5.580%
TMEM63C	0.006996996	0.017557	47.104%	25.882%
CD24	0.00729205	0.075986	1.734%	0.299%
LRP11	0.008244906	0.073493	8.653%	8.958%
ILDR1	0.008245603	0.21415	6.931%	9.684%
LPAR2	0.008734435	0.02919	12.803%	10.538%
LRRN3	0.008850131	0.029899	32.449%	27.768%
IGSF3	0.009066078	0.001982	11.764%	1.074%
FZD2	0.010682578	0.229173	27.342%	2.980%
LDLRAD3	0.011317141	0.141225	3.271%	16.778%
SLC38A1	0.011998963	0.004467	6.662%	10.621%
ABCC5	0.012124386	0.009045	12.557%	5.227%
PCDHB2	0.012378101	0.042525	2.905%	5.919%
TENM3	0.013055662	0.063878	34.445%	47.559%
AVPR1B	0.01539388	0.0787	25.662%	21.399%
SCN9A	0.015639788	0.328849	46.227%	0.169%
HRH3	0.016266498	0.084254	63.985%	48.046%
TGFBR1	0.017602758	0.026832	2.109%	0.454%
TECTB	0.017653043	0.262742	7.922%	22.696%
PCDH17	0.017795987	0.221154	15.208%	9.992%

[0337]

SLC38A2	0.020800535	0.002456	1.595%	0.816%
NKAIN1	0.024737509	0.078601	45.852%	27.510%
OR2B6	0.025670547	0.055965	26.933%	11.751%
ZDHHC11	0.026038949	0.079895	12.171%	26.230%
TMEM104	0.029689108	0.092341	6.091%	7.052%
ANKH	0.029725716	0.185744	25.519%	27.744%
MC1R	0.02985773	0.094628	21.850%	10.537%
SLC46A1	0.030028088	0.492967	35.040%	38.739%
TPBGL	0.031590253	0.079668	26.967%	19.166%
DISP2	0.036826576	0.088057	56.065%	43.614%
BDKRB1	0.037433263	0.057829	33.314%	6.038%
TMEM158	0.037449315	0.01588	38.869%	22.698%
EDAR	0.039067345	0.058796	17.509%	17.615%
LRP8	0.039867424	0.000954	2.261%	2.149%
PCDHA9	0.042449507	0.05559	20.069%	28.474%
SLC4A8	0.043513887	0.083987	16.097%	8.934%
OR51I2	0.046049029	0.33085	8.386%	19.753%
CRB1	0.048117789	0.011209	54.617%	75.610%

[0338] 表4-来自George等人数据集的与SCLC-N亚型相关的表面蛋白

[0339]

表面蛋白	ANOVA p 值	N vs P	N vs I	N vs A
CELSR3	6.1925E-12	0.573759	27.31%	10.29%
ATP2B3	5.06576E-11	0.916577	70.82%	73.79%
LRFN5	1.72877E-10	0.905313	51.65%	57.69%
PRIMA1	8.69651E-10	0.698271	53.42%	70.49%
UNC5A	2.83215E-09	0.732281	41.62%	31.43%
SEMA6A	4.14523E-09	0.575409	44.51%	61.17%
CHRNA3	5.28743E-09	0.836309	42.61%	58.35%
SSTR2	6.71534E-09	0.683883	44.88%	65.50%
EFNB1	1.51695E-08	0.138497	10.89%	36.24%
ADAM22	2.59859E-08	0.595686	46.14%	26.59%
CHRM4	2.64172E-08	0.774461	35.51%	16.15%
GRM2	4.28391E-08	0.723294	54.88%	40.05%
SORCS2	1.02917E-07	0.66894	54.02%	59.16%
SLC7A14	1.32126E-07	0.811933	48.58%	22.88%
PTCHD2	1.32495E-07	0.662233	29.70%	36.92%
SLC17A6	1.60444E-07	0.831928	55.20%	89.15%
INSR	1.65814E-07	0.387762	34.54%	20.85%
SLC22A17	3.83495E-07	0.492411	28.13%	27.84%
SCN8A	4.49606E-07	0.500287	40.53%	24.47%
AJAP1	4.69171E-07	0.88978	57.28%	63.75%
PCDH8	5.12598E-07	0.823214	51.39%	53.43%
FNDC5	6.51458E-07	0.644115	17.52%	62.74%

[0340]

MDGA1	2.12746E-06	0.620897	19.08%	53.44%
NRXN1	2.45923E-06	0.713869	38.37%	12.54%
LHFPL4	2.79358E-06	0.815741	54.64%	18.12%
NRXN3	3.07513E-06	0.737151	54.88%	35.34%
ALK	3.36763E-06	0.701165	43.01%	93.07%
BAI3	3.66247E-06	0.624551	61.51%	10.54%
GRIK3	3.82855E-06	0.777522	30.37%	19.97%
GRM8	4.24999E-06	0.781647	41.08%	27.83%
CNTNAP5	4.38812E-06	0.962856	53.24%	27.84%
CLDN11	5.95214E-06	0.602525	47.81%	38.43%
MEGF11	6.10315E-06	0.196511	66.73%	54.63%
CHRNA4	8.05596E-06	0.720094	44.93%	72.54%
SLC4A8	8.58488E-06	0.556254	34.02%	25.39%
SDK1	9.45195E-06	0.481539	16.48%	19.30%
FLRT1	9.98115E-06	0.667204	54.99%	53.55%
DISP2	1.05317E-05	0.608779	31.72%	14.02%
PGAP1	1.08883E-05	0.340334	24.89%	15.62%
GABRB3	1.09213E-05	0.795586	39.54%	19.03%
GPR137C	1.24293E-05	0.329891	37.01%	23.75%
NFASC	1.56363E-05	0.569673	39.02%	11.93%
ITGA2B	2.35216E-05	0.540112	61.10%	53.56%
TMEM132E	3.28842E-05	0.866342	64.00%	71.53%
PTPRS	3.31876E-05	0.480181	29.78%	24.19%
SLC6A3	3.84958E-05	0.876632	41.33%	38.10%
ADCY2	4.07443E-05	0.690115	39.83%	20.23%
ATP2B2	4.20568E-05	0.600252	57.74%	85.06%
CDH15	5.61025E-05	0.837607	56.88%	78.12%
GPR144	7.18573E-05	0.977342	74.92%	50.88%
ATP1A3	7.5315E-05	0.646923	25.04%	15.72%
CDH23	8.0446E-05	0.586608	68.71%	65.78%
INSRR	0.000153184	0.755215	71.90%	54.16%
CACNA1G	0.000202034	0.972712	68.33%	58.74%
BVES	0.0002091	0.162455	50.31%	56.05%
CADM3	0.000241401	0.432176	23.09%	70.31%
NTNG2	0.000249909	0.602432	28.97%	60.52%
PKDREJ	0.000266154	0.596165	51.05%	48.95%
EDA	0.000271187	0.579058	20.61%	82.46%
SLC7A3	0.000306704	0.654907	81.88%	74.69%
THSD7B	0.000312704	0.709072	37.16%	71.42%
CLSTN2	0.00035872	0.607084	29.01%	11.28%
GPR173	0.000394965	0.331256	22.46%	15.11%
LINGO4	0.000418643	0.852769	46.75%	60.74%
CACNG5	0.000424004	0.821964	57.53%	51.77%
OXER1	0.000429125	0.177194	25.55%	52.17%

[0341]

EFNB3	0.000439341	0.650232	28.31%	24.45%
CDH24	0.000469432	0.260252	19.13%	19.41%
GPC1	0.000510653	0.286168	17.02%	14.91%
SEMA6D	0.000646567	0.618302	29.84%	28.25%
GRIN2A	0.000650613	0.61281	83.43%	86.03%
DRD2	0.000696344	0.427341	38.67%	14.41%
PROKR1	0.000699718	0.77653	58.40%	64.44%
PCDH19	0.000719942	0.254658	32.07%	72.44%
DSCAML1	0.000745893	0.452443	48.67%	30.73%
TMEM132C	0.00077889	0.26231	73.32%	83.45%
NLGN4X	0.000819876	0.458666	36.19%	53.09%
FRAS1	0.00084398	0.579842	42.06%	18.13%
PTPRU	0.000920643	0.567345	38.90%	10.40%
TSPAN5	0.000938159	0.259173	23.48%	34.34%
CDH4	0.000984619	0.587127	66.87%	55.81%
HCRT1	0.000989857	0.671068	45.68%	75.85%
L1CAM	0.001036463	0.571241	29.52%	13.94%
OPRK1	0.001049209	0.776458	33.10%	51.70%
CDH20	0.001085102	0.830887	63.49%	69.78%
ADCYAP1R1	0.001095909	0.696811	39.19%	83.25%
LRRC37A	0.00112235	0.33307	23.59%	23.82%
KCNJ12	0.001148316	0.668503	56.52%	63.77%
GABRB2	0.001229154	0.59384	62.92%	83.16%
LPPR4	0.001234492	0.476717	32.76%	64.18%
CSPG5	0.001245776	0.595644	44.15%	30.60%
SLITRK2	0.001354932	0.807261	85.42%	95.56%
PCDHAC1	0.001439138	0.672744	41.03%	30.24%
GABRD	0.001458697	0.643466	41.17%	53.89%
PLXNA1	0.001533472	0.293294	16.17%	13.83%
DCHS1	0.001573525	0.181226	21.19%	24.88%
GPR179	0.001585972	0.729298	42.97%	52.29%
LRRC37A2	0.001591585	0.236561	22.36%	18.21%
CLDN24	0.001598158	0.890572	81.36%	73.96%
GRIK5	0.001613968	0.509031	20.18%	15.81%
BOC	0.001619979	0.28387	13.57%	37.33%
TSHR	0.001767578	0.588054	18.57%	82.58%
SGCD	0.001972312	0.505073	21.76%	62.76%
GPR98	0.002112942	0.769006	43.65%	21.31%
IGSF1	0.002133039	0.855788	58.27%	76.85%
ADRA2A	0.0025547	0.492519	42.01%	53.18%
PCDHGC4	0.002558076	0.760026	36.69%	24.75%
SLC10A4	0.002734957	0.589003	23.01%	12.44%
CNTFR	0.003007624	0.610219	56.94%	49.56%
GPR12	0.003164611	0.511798	74.50%	44.89%

[0342]

SV2C	0.003228604	0.685839	56.96%	85.39%
PKD1	0.00377731	0.285687	24.31%	11.31%
GFRA2	0.003789973	0.632558	48.50%	62.45%
LRTM2	0.003804776	0.878045	47.05%	33.95%
GRM7	0.003870244	0.863609	61.35%	68.19%
PLXNA3	0.003954812	0.178186	21.09%	13.59%
DRD5	0.003987268	0.921329	72.11%	52.18%
FAT2	0.004082827	0.514623	39.27%	78.58%
PTCH1	0.004296687	0.466503	31.54%	17.59%
GPR162	0.004390574	0.394175	30.07%	32.00%
ADAM11	0.004402101	0.560331	32.64%	44.46%
DCC	0.004625318	0.717	49.85%	49.46%
ANO1	0.004855082	0.242015	12.52%	24.04%
CSMD2	0.004989606	0.720491	24.87%	16.54%
LGR6	0.005071809	0.467987	28.87%	62.90%
GABRQ	0.00536001	0.662686	56.27%	46.48%
GRID1	0.005829422	0.671908	45.20%	15.36%
SLC9A3	0.005943468	0.851469	39.41%	40.49%
RHO	0.006311015	0.605136	61.85%	54.93%
KREMEN1	0.006666046	0.335346	20.81%	28.75%
LYPD1	0.007059685	0.563758	23.82%	15.52%
ISLR2	0.007463654	0.785404	26.51%	31.74%
GRIN2D	0.007544549	0.504649	16.73%	46.36%
GFRA1	0.007650674	0.492506	44.83%	77.03%
LYNX1	0.007677437	0.633419	42.72%	30.35%
FZD10	0.008095895	0.525546	42.02%	54.09%
SLC24A3	0.008104277	0.410185	20.07%	29.26%
TMEM235	0.008171478	0.949558	40.09%	90.08%
ANO5	0.008677809	0.463405	58.16%	20.06%
OR2B2	0.008711431	0.78781	91.23%	80.23%
TSPAN7	0.008954136	0.264206	16.67%	15.43%
ASTN1	0.009088081	0.532796	40.82%	52.19%
TECTA	0.010110951	0.473739	37.27%	25.38%
CDHR1	0.010144136	0.733111	34.51%	40.51%
TMEM132B	0.010155423	0.495876	51.12%	68.27%
GLRA4	0.010404238	0.831564	64.29%	67.53%
ADRA2C	0.010641811	0.549583	52.72%	28.47%
UMODL1	0.01074962	0.705974	40.71%	68.13%
CEACAM7	0.011097401	0.947309	29.25%	29.07%
LRRTM2	0.011193361	0.686155	47.72%	50.61%
MRGPRE	0.011685277	0.693856	57.07%	10.50%
GRM4	0.01182794	0.659113	44.03%	15.64%
HTR1D	0.011978359	0.599101	61.72%	49.53%
AMHR2	0.012854106	0.680105	79.32%	77.95%

[0343]

GABRG1	0.012961128	0.994729	97.24%	45.07%
IGSF9B	0.014781834	0.494546	42.48%	34.31%
IGDCC3	0.015128595	0.315368	38.83%	67.00%
SLC1A2	0.015955141	0.576281	59.31%	55.98%
RTN4R	0.016010016	0.121643	18.00%	28.74%
ASTN2	0.01669561	0.356192	41.62%	19.69%
ATRNL1	0.017493974	0.476618	57.72%	45.51%
SEMA6C	0.018030325	0.136158	21.77%	23.65%
SLC12A5	0.018092542	0.850817	57.68%	35.91%
GPR88	0.018097555	0.602736	37.97%	76.42%
EPHB2	0.018229314	0.238481	15.33%	28.82%
NRXN2	0.018463989	0.556142	32.16%	57.47%
SLC22A15	0.01869566	0.124534	26.80%	38.70%
NPR2	0.019561805	0.252443	21.21%	25.70%
TNFRSF19	0.020259707	0.375924	32.02%	31.68%
GLP1R	0.020563182	0.147739	70.03%	43.53%
GSG1	0.021129435	0.564146	56.49%	65.89%
SLC6A20	0.021140595	0.714618	47.68%	45.44%
BAI1	0.021520112	0.637911	21.14%	26.33%
HTR5A	0.022219521	0.920426	49.48%	76.13%
GPR176	0.022340355	0.266634	11.42%	29.24%
OPRL1	0.023260551	0.445688	22.02%	32.89%
CLDN20	0.024180702	0.493392	40.92%	58.17%
ACVR2B	0.025118042	0.154813	22.96%	16.13%
PCDHA11	0.025467667	0.698385	49.37%	37.21%
GPR142	0.025714425	0.669571	78.98%	37.59%
NKAIN3	0.026098592	0.614376	66.92%	86.32%
SCNN1G	0.026356187	0.543443	24.24%	11.22%
GRIN3A	0.027575955	0.614257	36.93%	26.26%
ATP4B	0.027634792	0.821483	31.44%	14.83%
PTPRK	0.028783658	0.153733	27.07%	16.89%
GPRC5B	0.029487306	0.106481	19.99%	10.62%
SCN1B	0.030230421	0.362256	16.62%	35.61%
TMEM132D	0.031012987	0.430694	50.01%	35.85%
PTCHD1	0.033026771	0.722026	49.78%	65.37%
GJD2	0.033878057	0.921458	61.02%	74.77%
PCDHA12	0.03449809	0.599527	20.26%	33.03%
OR2B6	0.03470576	0.446892	22.92%	55.09%
SLITRK4	0.03490951	0.377342	63.27%	58.86%
CHRNA5	0.036073469	0.118688	26.36%	17.26%
SLC5A5	0.037002817	0.669536	30.41%	63.30%
RGMA	0.037156731	0.298614	19.15%	41.66%
SLC18A2	0.037365146	0.239139	36.68%	12.65%
ADRA1B	0.037604704	0.339989	49.70%	59.94%

[0344]

GABRA5	0.037612786	0.888907	48.42%	37.32%
PCDHB15	0.038247212	0.457324	46.02%	26.07%
GPR113	0.03910298	0.19598	33.87%	39.20%
S1PR5	0.040027269	0.503571	20.86%	24.99%
TNFRSF10D	0.040563215	0.112778	16.78%	40.69%
NAALADL1	0.041633372	0.32281	21.01%	16.92%
SCN4B	0.042046543	0.235185	33.82%	53.76%
BAI2	0.044092778	0.186591	32.26%	20.65%
PCDHB1	0.045495897	0.569972	47.98%	39.52%
PTPR	0.046043953	0.220097	76.01%	39.36%
PCDHGC5	0.046051223	0.428101	58.50%	45.43%
LRRC37A3	0.047156678	0.308517	22.59%	15.33%
GSG1L	0.048008064	0.905281	41.76%	84.18%
SLC24A5	0.048509853	0.586259	47.38%	39.49%
HCRTR2	0.048826764	0.479918	57.57%	85.53%
HTR6	0.04978644	0.780251	42.16%	45.63%
SLC22A5	0.050327647	0.114529	13.12%	16.93%
SLC26A1	0.050911603	0.248366	28.84%	42.21%
GRIA1	0.051346761	0.876596	33.33%	10.16%
GABBR2	0.051787928	0.694487	10.38%	20.92%
LRRC19	0.052751568	0.651326	39.71%	19.77%
SHISA7	0.055958554	0.809785	75.22%	22.13%
GRIK2	0.057980021	0.595821	62.69%	21.62%
IGSF3	0.058652192	0.246259	20.17%	11.35%
CDHR2	0.06105779	0.690136	55.75%	28.98%
CA14	0.062443476	0.231984	56.13%	41.45%
CHRM2	0.064707827	0.149607	71.64%	72.70%
SLC14A2	0.065856992	0.49556	17.85%	48.46%
PRLHR	0.066523779	0.824816	77.68%	47.07%
UPK3A	0.067023796	0.665629	17.69%	23.50%
SEMA5B	0.067534396	0.508539	25.36%	44.52%
GPR63	0.07140615	0.596877	18.54%	23.90%
OR5B21	0.071451987	0.717285	70.81%	76.12%
OR2AG1	0.071653636	0.503131	77.81%	100.00%
GABRA1	0.074937804	0.342208	52.03%	98.93%
PCDHAC2	0.076426756	0.54551	33.89%	17.38%
QRFPR	0.078409284	0.842708	44.67%	78.95%
ADRA1A	0.079075418	0.530968	42.08%	72.94%
NTRK1	0.08095532	0.493323	32.02%	55.82%
OR2A4	0.086233397	1	61.00%	87.76%
PCDHA9	0.086649666	0.650196	75.97%	69.87%
PCDHA2	0.088809981	0.688657	39.93%	33.01%
ATP1B4	0.089019416	0.760612	47.09%	76.43%
PCDHA3	0.089955822	0.614149	42.37%	22.09%

[0345]

TMPRSS6	0.090784591	0.609584	25.66%	11.54%
SCNN1D	0.090955327	0.433076	30.79%	40.04%
PCDHGA6	0.095085055	0.237052	48.07%	49.45%
GPR26	0.098104123	0.214137	60.48%	64.67%
SLC8A2	0.099351624	0.530086	50.23%	47.26%
CRHR1	0.10113572	0.943891	73.68%	25.96%
ITGA7	0.102129657	0.158528	23.70%	25.43%
SLC4A1	0.10323747	0.728947	25.33%	39.46%
CD164L2	0.103479618	0.460086	52.48%	41.58%
NPBWR2	0.103565566	0.826678	100.00%	49.33%
CACNG2	0.106254766	0.675472	46.75%	49.31%
PCDHA5	0.108397926	0.755615	54.92%	39.21%
GFRAL	0.108527048	0.825913	30.89%	78.44%
UPK1B	0.109771779	0.654696	59.96%	54.73%
GPR50	0.111874922	0.776348	92.25%	49.71%
LTB4R2	0.112299423	0.288312	13.15%	13.91%
NPFFR1	0.113729383	0.477906	38.50%	63.16%
DCBLD2	0.117216578	0.109382	12.93%	12.70%
OR2J3	0.12356801	1	55.96%	84.85%
EDA2R	0.12356868	0.324638	25.09%	55.05%
TMEFF1	0.124681705	0.201329	14.34%	19.06%
GJB6	0.128510814	0.276044	74.48%	92.02%
OR11H4	0.131825914	0.863813	90.29%	33.63%
IZUMO1	0.133641173	0.488788	51.99%	26.81%
OR2AG2	0.133735541	0.1305	78.49%	47.61%
ABCG4	0.133955414	0.646916	70.65%	77.52%
ROR2	0.137353073	0.402098	18.79%	10.64%
OR6B2	0.137356036	1	48.72%	56.32%
VN1R2	0.138478415	0.62155	39.71%	61.18%
FAT3	0.138738047	0.161872	23.59%	41.22%
CDH18	0.140554535	0.952295	73.14%	29.71%
OR4D2	0.140910482	1	100.00%	73.35%
SLC28A2	0.145661401	0.456536	12.63%	39.76%
OR8D4	0.146050474	1	100.00%	51.01%
GPRC5C	0.147380471	0.282132	18.71%	10.76%
SLC13A1	0.150531099	0.518005	25.06%	50.51%
SLC10A1	0.150710233	0.512691	35.13%	46.42%
GALR2	0.152318302	0.843032	54.90%	26.47%
CNR1	0.156618006	0.253929	25.88%	52.12%
GPR52	0.15668353	0.672409	47.46%	63.58%
ROBO2	0.159006583	0.479126	31.60%	32.30%
LRIT2	0.160418783	0.892687	66.37%	54.89%
NEO1	0.165814007	0.14697	13.21%	21.67%
HTR1A	0.168898456	0.856383	85.34%	50.51%

[0346]

GPR139	0.170003836	0.677189	84.95%	17.37%
NTM	0.174732405	0.326119	23.63%	15.06%
OR2AT4	0.181563681	1	100.00%	43.87%
GPR83	0.183530926	0.427539	41.47%	35.86%
CRB2	0.185182959	0.841715	48.48%	55.31%
PROKR2	0.188278637	0.876786	73.61%	82.42%
OR5B2	0.18899064	0.305426	44.94%	87.64%
KCNK5	0.190722136	0.208355	15.28%	22.81%
GRAMD1B	0.196913999	0.250318	22.64%	21.29%
DCT	0.201840313	0.946325	85.82%	67.11%
ABCA4	0.206010528	0.390735	62.65%	74.46%
SLCO4C1	0.206429019	0.356972	26.87%	13.61%
TAS2R3	0.207462669	0.568402	49.74%	61.60%
IGSF11	0.214244988	0.477973	57.29%	34.47%
GRM6	0.215284295	0.28505	45.09%	49.85%
DPP6	0.216902254	0.572704	47.49%	50.87%
TMPRSS11B	0.23063236	0.858116	80.12%	78.23%
OR1M1	0.231785999	0.243261	100.00%	66.73%
SLC6A5	0.242516959	0.887958	18.10%	22.11%
CLDN19	0.243148596	0.322167	68.34%	95.83%
CA4	0.247950175	0.323519	24.17%	33.03%
OR6M1	0.253167148	0.795195	100.00%	62.25%
MTNR1B	0.255241956	0.736212	37.84%	14.13%
AMIGO1	0.257127443	0.120298	17.73%	16.18%
OR13C5	0.258888071	0.44996	59.55%	82.45%
PCDHGA10	0.26478046	0.514533	36.66%	42.78%
LHFPL1	0.264893521	0.532403	56.72%	22.21%
MYADML2	0.266453215	0.582998	36.92%	17.98%
GRIN2B	0.26961851	0.549027	52.34%	90.29%
CDHR5	0.270982511	0.401615	51.90%	34.09%
MOG	0.27177264	0.574946	35.47%	72.82%
HAVCR1	0.272617302	0.775078	69.71%	88.80%
SLC13A2	0.273916786	0.159327	77.07%	82.46%
SLC36A2	0.277083546	0.85674	38.55%	58.38%
OR1N2	0.278195396	0.826438	72.20%	36.75%
CNTN4	0.282985902	0.359715	25.08%	11.80%
SLC13A4	0.286149647	0.684887	39.63%	35.48%
ABCG2	0.287618112	0.114709	18.94%	36.29%
PCDHGB3	0.295723689	0.224143	49.39%	31.22%
ERBB4	0.308853178	0.382778	63.88%	22.20%
SCN4A	0.316000285	0.821599	74.29%	69.84%
GNRHR	0.316907837	0.370845	45.29%	36.49%
OR13C9	0.320154404	1	100.00%	51.92%
NTSR1	0.323538841	0.59583	71.88%	21.42%

[0347]

RHCG	0.3241437	0.589922	55.93%	59.63%
TRHDE	0.32461021	0.209551	38.53%	51.77%
MC2R	0.32824809	0.547605	28.09%	57.17%
TAS2R39	0.329819205	1	100.00%	21.20%
GABBR1	0.332121366	0.156281	16.06%	18.13%
OR2B3	0.332675481	0.638935	100.00%	68.26%
PCDHGA7	0.339674098	0.296684	50.30%	40.61%
OR4D5	0.341888191	1	100.00%	47.13%
OR2D3	0.342106411	1	100.00%	46.89%
ABCB5	0.342783624	0.471764	35.66%	50.00%
CLRN1	0.347252491	0.952459	60.52%	98.20%
OR10A2	0.347589078	0.771626	100.00%	53.29%
PCDHGB2	0.361183917	0.477259	40.15%	18.37%
PCDHB12	0.364157737	0.281814	29.46%	13.75%
GRIA3	0.369555756	0.698176	18.87%	54.57%
MCHR1	0.370920252	0.382421	21.56%	30.68%
LRP4	0.378169328	0.325013	22.85%	11.48%
P2RX3	0.386829077	0.577645	53.99%	60.97%
TSPAN9	0.387084489	0.135846	10.34%	11.74%
KL	0.39392264	0.275568	29.86%	14.63%
SLC22A7	0.394749732	0.27349	51.46%	29.12%
UNC5B	0.399400787	0.158693	13.43%	12.45%
OR13D1	0.404831148	0.897819	41.36%	41.69%
GPR75	0.413547524	0.237937	20.28%	21.19%
SLCO1C1	0.416225466	0.133394	42.35%	59.99%
MUC22	0.440017184	0.601891	66.90%	55.21%
OR6V1	0.442695436	0.555368	81.88%	74.35%
MRGPRX4	0.44826783	0.484448	92.44%	57.78%
SLC4A4	0.448708428	0.409485	16.13%	18.64%
PCDHGA3	0.449935602	0.213279	40.07%	32.75%
OR1J1	0.455981474	0.324754	58.42%	23.70%
KCNG4	0.459670925	0.994065	98.79%	98.87%
OR13C2	0.464840185	0.222588	100.00%	45.32%
CASR	0.466024726	0.962777	46.88%	10.97%
PCDHGA8	0.469031739	0.387423	35.03%	41.07%
VN1R1	0.472551441	0.117911	29.86%	12.99%
OPN1SW	0.473487393	0.45325	83.91%	64.80%
OR9A2	0.476528085	0.359129	100.00%	62.99%
CSPG4	0.477082831	0.120924	16.17%	16.63%
DSG3	0.481302846	0.559901	57.02%	39.80%
GP6	0.483885944	0.472588	92.84%	26.29%
PCDHGB5	0.48553214	0.147241	52.04%	36.16%
OR1D5	0.486429736	1	100.00%	11.18%
AQP8	0.498490745	0.202887	46.22%	19.49%

[0348]

CLCA4	0.499403367	0.883559	99.99%	89.75%
OR1L6	0.501994688	0.60964	100.00%	49.06%
SLC22A8	0.502894037	0.994337	98.97%	97.81%
GLRA1	0.50704449	0.976348	78.86%	88.16%
SUSD4	0.508846555	0.102802	28.87%	10.67%
TMPRSS11D	0.509886637	0.742177	82.71%	88.26%
SLC39A12	0.517221977	0.892125	79.08%	85.94%
CLCA2	0.522402852	0.273613	77.24%	66.05%
MFAP3L	0.52417151	0.105193	40.02%	16.15%
IMPG2	0.532722645	0.719932	83.25%	81.73%
OR52I2	0.539612371	0.69605	100.00%	32.57%
LRIT1	0.541321911	0.929516	97.24%	97.89%
KCNV2	0.544091315	0.566779	55.27%	64.67%
OR1N1	0.547414613	0.798429	96.53%	88.63%
CLDN22	0.551313616	0.662127	98.20%	81.23%
SLC22A9	0.56629364	0.350639	71.92%	41.29%
OR14C36	0.570417938	0.356931	100.00%	61.64%
MRGPRX3	0.573764198	0.284008	15.99%	27.21%
HCAR1	0.5826713	0.19976	25.11%	26.17%
EPHA6	0.595670482	0.554812	80.43%	26.33%
OR2Z1	0.612170105	1	29.55%	39.09%
LCT	0.61778556	0.373601	44.96%	14.48%
PCDHA6	0.618019459	0.175603	60.70%	17.24%
PCDHGA4	0.618662906	0.12113	32.29%	13.15%
OR52W1	0.619688955	0.528846	49.71%	17.53%
OR13H1	0.628874747	0.346694	100.00%	22.41%
NMUR1	0.63483045	0.216403	33.89%	12.71%
OR52I1	0.657234086	0.642073	37.79%	15.85%
TARM1	0.685020329	0.784951	12.28%	46.26%
TM4SF5	0.694652044	0.340664	53.14%	14.05%
GPR149	0.69635078	0.749785	10.71%	26.22%
GFRA4	0.703845483	0.778663	62.37%	17.40%
OR1B1	0.708505177	0.378375	34.98%	55.46%
CHRNA9	0.710960838	0.846842	76.70%	81.34%
OR2F1	0.713967693	0.686266	69.59%	17.75%
LY6G6C	0.714657465	0.185904	16.76%	28.41%
OR1L4	0.721171266	0.803927	31.58%	15.86%
MMEL1	0.724478565	0.320165	40.57%	19.03%
SSTR1	0.732605159	0.253167	22.25%	11.70%
RPRML	0.738811204	0.197745	27.90%	16.19%
OR4D10	0.760540662	0.807299	38.40%	20.73%
OR2T4	0.762070001	0.429879	100.00%	33.52%
CHRNA9	0.765428876	0.323677	25.70%	23.22%
SLC36A3	0.770560357	0.387518	37.75%	41.67%

[0349]

SLC16A7	0.774871818	0.643722	32.04%	34.81%
GPR62	0.817990691	0.231936	26.97%	15.37%
OR4F21	0.823925642	0.458609	76.75%	19.24%
PCDHA10	0.825875628	0.185558	34.94%	40.43%
ZPLD1	0.852730583	0.606046	72.78%	37.88%
OR10A4	0.866305563	0.332936	13.24%	49.47%
OR4D1	0.896989595	0.646802	55.15%	30.11%
OR12D2	0.901044732	0.287823	39.59%	57.47%
ABCB11	0.918969979	0.450684	19.43%	13.04%
RAET1E	0.921247241	0.10264	26.48%	14.95%
OR51I2	0.964945223	0.433546	37.37%	22.50%
TMEM145	9.22598E-14	0.655183	34.42%	8.48%
TMEM63C	7.09855E-12	0.777888	41.17%	5.64%
APLP1	2.25526E-10	0.625369	26.50%	1.87%
NCAM1	8.41352E-07	0.356423	35.62%	2.38%
FAM171A2	1.78318E-06	0.382009	16.84%	2.68%
LPHN1	2.84774E-06	0.404436	29.66%	3.91%
CASD1	3.37792E-06	0.296332	19.59%	3.45%
NRCAM	1.33462E-05	0.40223	30.45%	7.53%
FAM174B	7.15263E-05	0.210908	19.06%	1.62%
TRIL	0.000107965	0.013682	16.90%	50.29%
DLK1	0.000174424	0.704542	20.38%	6.06%
KIAA0319	0.000239135	0.739105	33.78%	4.33%
CATSPERG	0.000885557	0.684191	49.75%	4.40%
GPR3	0.000960266	0.522747	24.50%	8.95%
DLK2	0.000978658	0.628065	28.52%	0.45%
KITLG	0.001094693	0.383245	21.14%	7.43%
RGMB	0.001584362	0.297021	12.49%	2.24%
SLC17A7	0.00189443	0.828683	6.62%	60.50%
CDH2	0.001994447	0.284006	10.71%	5.15%
KIRREL3	0.002490788	0.66314	25.72%	9.07%
BACE1	0.002659259	0.250099	17.96%	4.95%
KCNJ4	0.003522998	0.500352	0.61%	80.98%
GPR158	0.003849924	0.518036	48.45%	2.89%
LTB4R	0.003965967	0.350999	15.28%	8.30%
HRH3	0.004660425	0.711668	29.43%	2.01%
VSIG10	0.004738031	0.123191	17.79%	9.45%
ACVR2A	0.004792428	0.241655	13.98%	9.04%
ELFN1	0.005088737	0.346393	3.99%	49.61%
EPHA8	0.006531534	0.738639	63.04%	6.78%
PIEZO2	0.007216505	0.405748	8.04%	43.58%
GDPD5	0.00854805	0.042827	10.86%	25.91%
TSPAN18	0.008579339	0.045618	13.06%	37.82%
PANX2	0.009130224	0.502185	25.99%	6.56%

[0350]

PTPRD	0.01030759	0.606429	50.63%	0.74%
SCN5A	0.011288902	0.013622	58.46%	46.05%
CLSTN1	0.01129717	0.160739	7.07%	8.18%
SLC12A6	0.01499558	0.182437	9.47%	23.37%
ADAM23	0.015480096	0.495738	10.39%	6.53%
DSCAM	0.017423827	0.646519	40.36%	3.58%
PLXNB1	0.017711547	0.094547	20.23%	5.73%
ANKH	0.0200025	0.208604	12.92%	2.19%
LRRN1	0.02076384	0.219567	9.45%	37.36%
MEGF8	0.02101423	0.19617	17.84%	9.03%
SLC38A1	0.022598169	0.090327	16.01%	1.49%
MAMDC4	0.027720219	0.356046	18.26%	3.76%
PSEN1	0.031499183	0.106095	4.01%	0.61%
TSPAN11	0.037174733	0.405398	29.57%	3.30%
SLC5A3	0.038078188	0.115521	16.48%	4.36%
ABCA5	0.04035996	0.313357	7.93%	1.59%
FZD1	0.041069243	0.19179	5.44%	2.70%
KIAA0247	0.046560714	0.146324	8.73%	6.21%

[0351] 表5-细胞系数数据集中与SCLC-N亚型相关的表面蛋白

[0352]

表面蛋白	ANOVA p 值	N vs P	N vs I	N vs A
CMKLR1	2.10309E-10	0.994633	33.60%	89.35%
LRFN1	3.89482E-10	0.295799	39.58%	81.19%
SLC38A5	1.78419E-09	0.657236	63.58%	73.57%
ADAM11	1.37199E-08	0.290907	23.10%	69.87%
SYP	2.98276E-08	0.467823	30.20%	12.74%
SGCD	9.04582E-08	0.742385	72.77%	43.41%
SSTR2	1.4378E-07	0.350274	53.14%	23.09%
SLC6A11	2.82888E-07	0.573283	42.82%	81.88%
ADCYAP1R1	8.02109E-07	0.444487	43.26%	66.45%
GSG1L	1.32378E-06	0.994036	45.92%	87.83%
SLC8A2	1.36584E-06	0.890928	33.16%	32.79%
ITGA4	1.48775E-06	0.454622	33.54%	45.75%
ATP1A3	1.6528E-06	0.445611	36.38%	27.31%
ASIC1	1.69302E-06	0.187793	11.43%	38.78%
CA12	2.09371E-06	0.778806	33.32%	71.92%
SLC17A7	2.5024E-06	0.498776	32.85%	56.07%
TYRO3	2.63407E-06	0.204461	11.24%	38.18%
LPAR3	4.24829E-06	0.361683	33.54%	73.21%
IGDCC3	5.00197E-06	0.307074	44.73%	55.91%
RTN4R	5.29657E-06	0.305786	57.86%	70.96%
CHRNA1	5.88627E-06	0.689204	73.15%	46.57%
ALPL	6.92758E-06	0.615717	24.45%	59.55%

[0353]

SLC1A7	8.03356E-06	0.69823	45.19%	81.69%
TSPAN18	9.24494E-06	0.686971	36.83%	44.37%
SCN1B	1.08198E-05	0.820102	52.22%	61.39%
SLC6A1	2.74093E-05	0.78869	26.98%	69.88%
NRP2	2.76937E-05	0.237101	32.55%	35.10%
NTRK1	3.84528E-05	0.684687	75.66%	72.50%
TTYH2	4.06324E-05	0.592126	26.28%	32.44%
RTN4RL1	6.22085E-05	0.729972	10.86%	57.97%
SLC24A2	6.4919E-05	0.875798	71.72%	34.95%
SLC7A14	7.20474E-05	0.443543	61.36%	12.11%
SLC18A3	7.63537E-05	0.147922	13.09%	74.04%
DRD2	0.000112404	0.396977	59.58%	19.18%
SHISA6	0.000134903	0.642699	31.33%	93.18%
ADCY7	0.000180527	0.232925	12.65%	21.78%
GRID2	0.000196834	0.538033	46.30%	46.92%
CNTN2	0.000209409	0.66165	37.26%	35.85%
KIRREL2	0.000295177	0.71616	43.48%	54.88%
ATP2B2	0.00029904	0.329493	35.48%	37.03%
GPR162	0.000423418	0.524142	13.19%	22.53%
IGSF11	0.000487053	0.301721	43.64%	33.49%
L1CAM	0.000727162	0.510092	41.21%	24.64%
LAYN	0.000741021	0.459238	35.88%	42.64%
KREMEN1	0.000814766	0.121875	24.25%	16.72%
THSD7B	0.000838425	0.384433	46.74%	38.96%
ROBO3	0.000870343	0.367212	10.48%	64.52%
GPR26	0.00088841	0.880061	100.00%	70.29%
GSG1	0.000900923	0.361862	15.67%	28.75%
GRIN2A	0.00090401	0.75203	53.87%	58.17%
EDA	0.000940211	0.390899	45.06%	50.17%
NGFR	0.000960785	0.803926	50.04%	78.38%
UNC5A	0.001036332	0.487779	45.32%	13.45%
GRIN2D	0.001044269	0.704023	56.99%	44.67%
LPPR5	0.001085015	0.354221	44.70%	50.23%
ATP1B2	0.00108724	0.344437	29.53%	49.63%
TMEM145	0.0011529	0.57685	15.99%	13.34%
GPR112	0.001296029	0.61633	43.01%	47.90%
IL2RG	0.001403184	0.99565	60.99%	55.93%
DPP4	0.001485449	0.505435	16.67%	38.05%
GABRB1	0.001515832	0.382421	71.83%	60.89%
LINGO1	0.001671438	0.175328	15.44%	34.85%
NTNG2	0.001704225	0.762589	53.84%	50.70%
SPNS2	0.001736529	0.255798	12.09%	29.05%
CA4	0.001737829	0.996609	46.64%	59.45%
DCC	0.001763163	0.611819	43.98%	29.89%

[0354]

TRHDE	0.001799068	0.383545	52.28%	34.28%
CELSR2	0.002040013	0.121845	16.11%	14.90%
TSPAN7	0.002083182	0.238869	49.83%	24.13%
MC4R	0.00208658	0.870939	55.25%	37.07%
SEMA6B	0.002106013	0.757251	14.52%	34.40%
GABBR2	0.002129002	0.532527	41.64%	31.47%
P2RX1	0.00237415	0.993415	85.54%	67.36%
PTPRU	0.002397912	0.466814	28.44%	24.41%
LRTM2	0.002527202	0.717192	66.22%	59.82%
GABRA1	0.002636514	0.474428	69.15%	56.25%
NRXN2	0.002983103	0.376875	41.40%	42.94%
RPRML	0.003139945	0.306696	89.14%	53.12%
SLC22A8	0.003165052	0.770627	37.60%	78.30%
OR2H2	0.003310359	0.179019	26.05%	71.59%
SLC13A2	0.003800078	0.992882	59.02%	70.66%
SLC4A1	0.004556806	0.993162	15.74%	67.70%
CADM3	0.004840547	0.213281	66.08%	54.39%
CDHR1	0.00484115	0.459116	54.28%	19.66%
KCNJ3	0.004842937	0.447606	42.17%	42.06%
GABRA5	0.005154631	0.691099	49.46%	45.06%
KCNA3	0.0051888	0.378066	69.22%	24.06%
ABCC9	0.005193669	0.235473	12.88%	23.40%
SLC5A10	0.005218323	0.764052	48.17%	47.21%
CDH23	0.005255963	0.179502	18.66%	32.68%
GRM4	0.005587357	0.359874	45.93%	35.12%
DCT	0.006553942	0.643339	40.79%	29.24%
CHRNA1	0.006605221	0.617916	40.04%	65.48%
CDH7	0.006638763	0.618596	49.10%	25.69%
SUSD4	0.007377705	0.179487	40.25%	20.74%
SLC2A5	0.008238736	0.746701	22.84%	64.33%
SCN3B	0.008502617	0.243491	49.90%	19.07%
RTN4RL2	0.008820049	0.143139	34.66%	26.27%
HCAR3	0.008901462	0.68062	100.00%	60.12%
GRIN1	0.009078367	0.438567	75.12%	38.31%
NKAIN1	0.009642192	0.238997	28.49%	39.00%
SLC6A15	0.011264412	0.311918	21.00%	30.96%
CNTFR	0.011542929	0.51033	17.29%	38.92%
MDGA1	0.011585819	0.555585	14.59%	27.33%
EFNB1	0.011717381	0.237674	18.21%	31.38%
PCDH9	0.011810994	0.399979	24.32%	21.27%
ADORA3	0.012479083	0.23585	45.66%	75.94%
JAM2	0.014074375	0.182362	17.16%	25.17%
PTCHD2	0.016059586	0.578433	31.55%	17.98%
PTGFR	0.017080087	0.418004	27.46%	60.53%

[0355]

HRH2	0.018605611	0.994053	19.38%	55.05%
APCDD1	0.018901357	0.486097	36.09%	42.53%
SUSD2	0.019612785	0.519213	34.52%	49.03%
CDH5	0.019710644	0.995518	68.16%	50.61%
SLCO4A1	0.02063237	0.258444	37.55%	39.35%
CHRNA4	0.022963416	0.253687	21.69%	48.54%
ADAM23	0.023793566	0.201117	25.79%	12.26%
GLP1R	0.023976932	0.384716	70.15%	47.25%
MEGF10	0.024891723	0.55549	16.40%	43.50%
GJD2	0.025351565	0.7403	85.67%	59.13%
NFAM1	0.025487119	0.994087	58.15%	41.45%
SLC46A2	0.025594673	0.323981	87.03%	27.75%
SLAMF1	0.027767997	0.992634	62.66%	74.52%
CHODL	0.029090402	0.297406	60.12%	21.76%
CACNA1C	0.030212047	0.203719	39.22%	14.86%
FNDC5	0.030917088	0.261243	27.07%	16.69%
SEMA5B	0.031412403	0.292277	23.64%	34.84%
TMEFF1	0.033544969	0.373938	86.67%	15.93%
ROR1	0.035371532	0.243011	22.08%	23.12%
NPHS1	0.036023319	0.995355	35.92%	27.66%
PRIMA1	0.036222923	0.326878	49.72%	33.84%
NPBWR2	0.037312881	0.172744	36.82%	47.18%
OR4F4	0.037514132	0.710837	44.21%	63.19%
ANTXR1	0.038021714	0.684813	19.46%	66.63%
THSD1	0.038144284	0.105326	26.56%	23.01%
GRM2	0.038277571	0.18788	49.84%	11.24%
ISLR2	0.039237948	0.790982	62.45%	10.29%
NTRK3	0.03961383	0.157584	38.91%	50.97%
SLITRK2	0.040807522	0.996703	58.42%	56.27%
ATP2B3	0.040933239	0.259398	37.97%	23.95%
SLC6A18	0.041500349	0.990155	100.00%	59.64%
CDH24	0.043112033	0.135478	15.85%	16.32%
KCNJ4	0.043328163	0.488501	71.06%	69.25%
HEPACAM	0.043981912	0.529568	31.42%	70.48%
OPRK1	0.044515264	0.482909	70.71%	32.76%
ADAM7	0.045375168	0.640254	38.89%	48.37%
P2RX3	0.046827172	0.710298	75.59%	58.24%
NTSR1	0.047718717	0.701568	39.60%	57.02%
EPHA8	0.04818322	0.425589	45.88%	35.55%
GPR128	0.050343275	0.857379	30.70%	57.17%
HTR3A	0.050668866	0.994507	77.79%	11.76%
GPR132	0.053112532	0.527031	100.00%	63.50%
SCN10A	0.053666478	0.745732	28.40%	59.70%
KREMEN2	0.053743604	0.423298	57.48%	56.54%

[0356]

SLC17A6	0.054454318	0.500605	33.02%	38.37%
SLC22A17	0.05610198	0.343078	28.69%	34.59%
CLEC17A	0.060527134	0.261234	46.72%	62.53%
FOLR1	0.060997887	0.744579	100.00%	39.12%
TMEM225	0.061326362	0.416335	84.90%	64.68%
TMEM158	0.061563453	0.185954	15.25%	25.74%
SLC6A3	0.063368804	0.761258	56.75%	13.58%
CD163L1	0.063766131	0.190876	36.57%	43.36%
P2RY2	0.064606611	0.358441	42.33%	56.35%
OR10G6	0.066681201	0.337719	42.08%	74.02%
HRH4	0.066896804	0.211265	26.40%	26.54%
ESAM	0.067925809	0.116218	50.16%	36.09%
CD34	0.069053757	0.708813	17.97%	34.88%
GABRB2	0.071058093	0.287005	46.49%	27.13%
EQTN	0.071170782	0.366985	61.97%	39.63%
CCR4	0.072963763	0.681381	44.61%	61.98%
FCGR3B	0.075475097	0.398595	21.13%	63.24%
TMEM132E	0.078663019	0.890608	44.60%	42.21%
CACNA1G	0.079889527	0.656978	13.94%	25.13%
SLC5A5	0.080196733	0.990552	54.33%	59.06%
KCNJ12	0.082526325	0.601294	12.77%	48.72%
MIP	0.084603583	0.989031	100.00%	29.44%
HTR7	0.085060074	0.597565	52.08%	40.32%
GPR4	0.086853398	0.493402	25.78%	45.76%
GFRA1	0.091389977	0.31121	30.99%	45.59%
CHRNA4	0.092519633	0.463322	26.48%	55.71%
ITGA9	0.098490005	0.358721	26.47%	11.87%
GPR179	0.098980368	0.303806	25.92%	24.65%
CD19	0.099054329	0.780064	64.49%	46.73%
OR1F1	0.100497141	0.645749	33.17%	42.09%
OR4D5	0.100897942	0.301125	77.60%	69.39%
ADRA1B	0.102760655	0.987997	13.63%	69.32%
TSHR	0.103255459	0.223669	21.66%	23.71%
P2RX2	0.106303874	0.200903	79.16%	55.06%
CD3G	0.108333756	0.691807	100.00%	48.15%
CATSPERD	0.11451802	0.416627	30.67%	14.70%
LILRB3	0.118444169	0.99204	20.15%	31.06%
GPR62	0.119117633	0.171653	30.99%	38.51%
RAET1L	0.122171319	0.988156	100.00%	60.74%
SCN5A	0.125197844	0.12765	26.02%	27.05%
NALCN	0.126324161	0.288302	50.00%	17.14%
CACNG5	0.126702297	0.801518	23.59%	43.55%
TACR2	0.12872173	0.991203	79.94%	50.99%
P2RX6	0.132137039	0.42925	58.55%	41.37%

[0357]

DISP2	0.136632357	0.368852	12.80%	17.22%
ASIC4	0.137388371	0.603354	56.16%	31.18%
CDH18	0.137540096	0.540003	20.13%	32.63%
CD80	0.139564702	0.225716	31.93%	10.98%
KIR2DL3	0.140628153	0.990679	49.43%	62.79%
IL10RA	0.142512933	0.143167	59.22%	19.44%
GABRA4	0.142536482	0.188001	47.22%	53.33%
SV2C	0.144743159	0.636311	57.08%	41.65%
GPR182	0.150943639	0.138552	55.49%	41.75%
SLAMF6	0.154931463	0.99269	13.54%	52.07%
ITGB2	0.156420219	0.988004	46.31%	55.62%
MUC12	0.166002909	0.186138	16.87%	24.63%
MSLN	0.167171263	0.197801	100.00%	16.18%
CDH11	0.168646986	0.417411	27.47%	38.02%
PLXNA4	0.169702081	0.460245	20.46%	23.40%
IZUMO3	0.170663536	0.993242	35.87%	44.19%
CLDN11	0.175655291	0.433906	32.20%	13.43%
IL2RB	0.175689643	0.721105	42.21%	58.92%
RXFP2	0.178376998	0.217354	50.79%	45.03%
GRIA2	0.184534204	0.380533	16.88%	13.10%
ITGAM	0.186462375	0.992467	32.71%	34.46%
GABRA3	0.198028647	0.151829	34.41%	13.18%
TMEM106A	0.199951886	0.115534	16.91%	18.10%
UNC5D	0.202116639	0.648594	16.02%	27.90%
GPBAR1	0.202194834	0.989678	30.39%	35.56%
OPN1LW	0.203298156	0.634641	74.45%	59.93%
KCNV2	0.204382861	0.44157	21.37%	30.13%
SLC29A4	0.204428529	0.195657	12.10%	19.28%
CD28	0.207056522	0.99023	40.77%	42.46%
LAMP5	0.212140025	0.629302	16.73%	26.94%
CDH22	0.213523399	0.316892	42.90%	29.01%
CD244	0.214199101	0.670223	43.02%	62.53%
NRN1	0.21922131	0.413486	31.63%	35.04%
SLC1A2	0.224572726	0.141188	23.08%	21.40%
OR6T1	0.22917947	0.693875	100.00%	51.35%
ABCA8	0.230173119	0.448978	23.60%	22.18%
LRP3	0.232840961	0.635271	79.69%	37.56%
GABRA6	0.237650836	0.448059	100.00%	47.31%
SLC5A11	0.258308171	0.489338	22.42%	25.77%
CACNA1I	0.259023484	0.423733	31.86%	39.64%
HTR3D	0.272879718	0.629849	41.34%	50.01%
GRIK5	0.276461966	0.132461	32.16%	21.24%
OR8D4	0.28003768	0.984577	100.00%	61.68%
KCNK5	0.28098548	0.120781	46.90%	32.86%

[0358]

CEACAM20	0.284553421	0.146899	100.00%	13.70%
PRLHR	0.29414723	0.509059	77.77%	55.19%
CACNG3	0.295588554	0.99419	73.19%	48.63%
EFNB3	0.315241589	0.165782	24.15%	14.50%
GGT3P	0.317782258	0.480757	51.23%	42.03%
IL9R	0.322374188	0.988545	48.86%	18.96%
SLC13A1	0.324645648	0.177374	56.62%	31.51%
IL21R	0.326899933	0.989428	29.42%	41.65%
IL12RB1	0.329517537	0.315774	39.97%	41.71%
FNDC4	0.330023313	0.326219	16.44%	50.37%
CD84	0.342037245	0.988013	15.16%	54.32%
FCGR2B	0.344726618	0.629271	33.76%	45.64%
UNC5B	0.3500249	0.283174	15.67%	13.14%
LHFPL4	0.359516303	0.581902	33.68%	27.93%
SLITRK1	0.360713323	0.459576	32.17%	15.41%
FAM171A2	0.364242476	0.707878	26.71%	13.84%
LRRC52	0.368908866	0.986423	64.18%	52.75%
SORCS2	0.381578535	0.266461	29.39%	11.33%
ATP1B4	0.406298514	0.987941	40.69%	23.38%
PLD5	0.427057522	0.357964	23.81%	12.14%
CD22	0.4272725	0.421516	28.85%	53.43%
LRFN2	0.428594101	0.44242	44.27%	23.40%
ENG	0.428716467	0.251264	49.68%	14.77%
BEST2	0.431081339	0.986523	56.01%	22.91%
CEACAM3	0.433555458	0.633021	73.49%	32.48%
SCARA5	0.434417137	0.250507	22.98%	49.38%
GPR84	0.456789252	0.621749	32.17%	11.01%
CACNG2	0.464836781	0.420652	38.08%	25.22%
CNTN1	0.465118408	0.19038	28.56%	15.45%
TMPRSS6	0.47137444	0.268083	39.11%	17.21%
LAG3	0.472254409	0.209448	22.43%	15.32%
SLC39A12	0.472461668	0.536181	32.26%	46.72%
SLCO2B1	0.482772795	0.593375	78.08%	31.80%
NKAIN3	0.488481981	0.388975	42.99%	39.64%
EDA2R	0.491285835	0.60597	17.88%	39.87%
CHRNA3	0.494834883	0.993082	30.98%	20.01%
LILRA2	0.497229088	0.979169	54.25%	56.50%
MC5R	0.502098427	0.990584	24.45%	35.99%
CD177	0.524615525	0.524602	100.00%	57.50%
PRPH2	0.530742822	0.601163	16.14%	37.43%
GHRHR	0.532953844	0.666291	22.38%	37.02%
GRID1	0.540289247	0.416137	20.36%	12.40%
TIE1	0.546505104	0.636402	13.85%	24.83%
RGR	0.55619227	0.705131	23.42%	51.08%

[0359]

OR5AK3P	0.568639971	0.984924	100.00%	30.48%
PIGR	0.594033022	0.989134	44.92%	19.66%
CNTN3	0.597952987	0.291838	26.77%	17.96%
OR9K2	0.599544888	0.989015	50.83%	24.90%
FLRT2	0.6014282	0.116162	13.27%	11.54%
CD33	0.604088847	0.990909	53.91%	43.89%
GPR12	0.604440163	0.288298	42.12%	32.24%
OTOP2	0.630371681	0.43103	28.75%	41.61%
CSF3R	0.63851776	0.225314	31.46%	36.91%
DRD4	0.64210982	0.17982	36.22%	35.40%
SLC32A1	0.668412006	0.989054	33.30%	18.78%
EMR1	0.688837005	0.609496	16.90%	36.00%
OR51B6	0.690240883	0.285373	72.24%	15.43%
SLC11A1	0.692583273	0.539562	32.32%	44.84%
VNN3	0.693805196	0.980375	55.26%	18.10%
OR5H1	0.697717759	0.975923	21.42%	50.26%
SLAMF7	0.714983665	0.982987	44.47%	25.40%
NCAM2	0.720550155	0.143248	28.13%	13.53%
OPN5	0.733138726	0.476409	43.29%	11.61%
SHISA7	0.735659952	0.359804	27.03%	19.78%
OR11H2	0.740117488	0.322261	35.71%	29.55%
LY9	0.766677765	0.985067	14.03%	22.24%
PIEZO2	0.781736941	0.210634	24.06%	13.69%
QRFPR	0.790602115	0.661764	11.89%	23.84%
KIR2DS4	0.810759799	0.454782	23.88%	42.53%
FLT3LG	0.816222367	0.437917	19.03%	18.76%
C3AR1	0.830058634	0.205067	25.06%	25.11%
CD200R1L	0.844930358	0.108784	18.79%	17.73%
EMCN	0.873427457	0.158966	14.47%	19.92%
SIGLEC9	0.874007162	0.515003	29.71%	37.99%
AGTR2	0.884431885	0.599187	29.61%	12.42%
CD1E	0.88552805	0.977289	48.22%	18.34%
GPR133	0.89195899	0.303044	21.46%	13.99%
PEAR1	0.906066466	0.41424	23.50%	14.18%
ACVRL1	0.917990908	0.468943	21.40%	12.89%
OR7D2	0.935890303	0.393953	21.17%	17.74%
AOC3	0.936843859	0.116334	32.48%	12.88%
SEMA6D	4.46585E-12	0.317069	42.23%	4.32%
SLC5A6	1.07987E-09	0.107876	4.56%	17.95%
IGDCC4	7.547E-07	0.101576	3.90%	47.41%
NFASC	1.19209E-06	0.357136	11.66%	0.57%
SLC47A1	1.21018E-06	0.576145	9.13%	47.16%
PCDH8	1.93596E-06	0.57831	64.52%	9.05%
SCARB1	2.06522E-06	0.170988	3.76%	24.15%

[0360]

TSPAN13	2.29062E-06	0.044154	28.50%	2.55%
SEZ6	4.4758E-06	0.397072	36.10%	3.74%
GABRR3	5.44958E-06	0.099033	91.64%	75.94%
FGFR2	6.71968E-06	0.070438	11.05%	41.79%
UNC5C	1.44512E-05	0.232361	1.69%	58.33%
PROCR	2.31358E-05	0.857643	5.20%	66.86%
PTPRN	2.42204E-05	0.640559	79.11%	9.87%
FZD7	3.49328E-05	0.230408	9.41%	38.30%
ITGA7	3.61828E-05	0.226449	3.72%	45.06%
SLC6A8	4.25538E-05	0.0428	9.56%	22.43%
IFNAR2	4.4031E-05	0.048092	13.05%	8.93%
ANKH	5.17024E-05	0.114017	22.51%	4.72%
CHRNA7	7.47711E-05	0.09178	23.63%	38.77%
KIRREL	0.000102951	0.051516	3.48%	55.10%
SLC16A1	0.000109136	0.017519	2.32%	13.17%
LRP8	0.000122092	0.08106	7.32%	10.02%
GRIK3	0.00014315	0.473278	58.39%	6.05%
HAVCR1	0.000231816	0.437585	8.48%	48.67%
SLC24A4	0.00029119	0.588864	4.20%	61.94%
ABCC1	0.000367086	0.082036	2.51%	12.09%
ADAM22	0.000686889	0.043486	17.07%	0.36%
SLC26A4	0.000702325	0.07637	30.76%	33.93%
QSOX2	0.000738608	0.180563	9.75%	1.17%
CD4	0.000771855	0.021375	17.30%	47.77%
ACVR2A	0.000817634	0.070081	13.08%	1.09%
SLC46A1	0.000843757	0.157026	14.50%	7.70%
GPM6B	0.000858494	0.040771	16.26%	6.57%
TSPAN9	0.001071511	0.39753	0.12%	36.21%
SEZ6L2	0.001073125	0.324529	12.66%	3.52%
SYNPR	0.001438554	0.278522	83.05%	9.99%
ABCC4	0.001463226	0.028498	12.30%	23.91%
SLC29A2	0.001528701	0.359304	0.27%	22.31%
P2RY11	0.002550368	0.361858	2.61%	18.43%
GABRB3	0.002714039	0.421604	32.05%	9.71%
AMIGO1	0.002827694	0.123021	7.88%	21.64%
CXCR6	0.002924358	0.014913	14.00%	15.51%
FZD3	0.003412621	0.008765	21.25%	1.48%
RNF149	0.003809296	0.014678	4.00%	6.88%
ATP1B3	0.003954213	0.091451	3.59%	5.25%
NEO1	0.003978507	0.07129	10.47%	13.65%
MFSD2A	0.004074467	0.260661	33.29%	2.25%
SLC39A10	0.004413382	0.018327	4.18%	6.96%
IGSF9B	0.005258068	0.423308	23.72%	4.41%
ROBO2	0.005392348	0.486235	8.14%	22.18%

[0361]

SLC2A2	0.005957685	0.088545	2.16%	30.39%
PODXL2	0.007807708	0.049172	21.38%	9.04%
CHRNA5	0.007954016	0.025146	19.48%	5.25%
TMEM132A	0.009928634	0.15216	1.63%	17.23%
ATP13A2	0.010573131	0.08218	0.45%	14.87%
RAMP2	0.01343539	0.615989	4.39%	27.87%
SLC2A4	0.014307518	0.72817	6.00%	44.04%
HM13	0.015066921	0.091903	1.80%	6.67%
CSPG5	0.01783607	0.056108	12.28%	18.88%
GPR113	0.02295274	0.036293	13.97%	16.62%
SLC12A5	0.024254771	0.337997	16.82%	4.50%
TMEM63C	0.024839859	0.316701	23.23%	4.36%
SLC44A3	0.025003433	0.001446	24.67%	1.76%
ADCY5	0.02720106	0.556833	10.50%	4.57%
EPHA5	0.027531537	0.348035	4.62%	29.40%
MPZL1	0.027615682	0.072514	1.03%	6.14%
ABCA4	0.029199146	0.741878	5.96%	36.13%
GPC6	0.02990218	0.100929	22.95%	6.15%
TAS2R16	0.030836847	0.361952	3.85%	72.28%
PTGFRN	0.031848681	0.002821	4.08%	11.19%
TGFBR1	0.032281711	0.09396	7.26%	5.44%
GRIA4	0.032638813	0.294853	31.84%	7.00%
ANO5	0.03292595	0.173622	24.39%	2.17%
GPR63	0.033174637	0.023425	30.21%	10.90%
TMEFF2	0.033210008	0.019234	41.02%	16.98%
TSPAN5	0.035010843	0.052429	26.50%	21.62%
IMPG2	0.03890453	0.366464	6.37%	15.96%
GPR173	0.041864014	0.11082	26.11%	7.01%
IGF1R	0.042444353	0.037877	4.58%	9.60%
CLSTN2	0.042626103	0.072209	37.69%	9.79%
GPR3	0.043933031	0.26419	2.25%	13.32%
LDLRAD3	0.045160096	0.018361	10.73%	12.48%
SLC39A8	0.045735119	0.068626	21.31%	13.59%
RNF150	0.045853947	0.077915	8.40%	17.20%

[0362] 表6-Sato数据集的与SCLC-N亚型相关的表面蛋白

[0363]

表面蛋白	ANOVA p 值	N vs A	N vs P	N vs I
CHRNA9	5.05448E-08	0.120157	45.912%	72.111%
GRM8	3.96474E-07	0.355071	80.993%	76.876%
SEZ6	1.03337E-06	0.139193	76.746%	75.267%
LRFN5	1.81258E-06	0.158124	66.122%	55.978%
UMODL1	1.82838E-06	0.38338	34.606%	43.204%
SLC17A6	3.22336E-06	0.524894	73.828%	67.211%

[0364]

ADRA2A	6.51148E-06	0.115274	60.917%	56.850%
LYPD1	9.67515E-06	0.100733	54.238%	45.481%
CHRNA3	9.68903E-06	0.21799	64.120%	48.008%
SLCO4C1	2.61247E-05	0.185723	26.358%	18.216%
FZD6	3.18865E-05	0.140046	13.137%	16.090%
DLK1	0.000116332	0.193184	62.136%	47.937%
PTCHD1	0.000228436	0.632619	63.818%	66.797%
SEMA6A	0.001402726	0.289802	50.996%	32.395%
LRP12	0.001655218	0.108132	17.170%	29.620%
CLSTN2	0.00193009	0.144353	52.121%	50.970%
NRG1	0.003235572	0.154046	60.232%	25.135%
DCC	0.003547465	0.566922	46.824%	63.911%
GPR161	0.003619516	0.21023	18.249%	17.966%
ADAM23	0.005311949	0.204287	63.098%	25.644%
SSTR2	0.006876376	0.190847	30.143%	29.927%
DSCAML1	0.007401821	0.133409	38.334%	54.470%
NRP1	0.007847671	0.525123	32.142%	32.762%
TRHDE	0.007956922	0.492265	56.800%	44.898%
GRAMD1B	0.008010425	0.159664	36.605%	30.847%
TMEM106A	0.008322271	0.414556	32.818%	40.949%
RPRM	0.008765948	0.139974	27.699%	34.039%
LY6H	0.008792535	0.253085	57.908%	44.754%
TNFRSF19	0.009987767	0.192521	35.433%	14.841%
CLRN1	0.010076298	0.285813	52.537%	55.581%
GPR55	0.01070931	0.646909	47.699%	34.856%
NTNG2	0.010800069	0.455904	55.852%	39.647%
EPHB2	0.011331235	0.235891	28.950%	24.949%
SGCD	0.011746661	0.350728	45.133%	48.681%
MMP16	0.014956634	0.334138	50.321%	61.710%
OR8G2	0.015622399	0.105404	50.108%	59.996%
PLXNB1	0.018092138	0.145416	37.690%	57.022%
CNR1	0.020145322	0.217248	50.401%	45.292%
PCDHAC1	0.022162682	0.107299	20.347%	55.591%
CD200R1	0.023823591	0.514934	29.122%	72.538%
PRIMA1	0.025581156	0.254529	40.877%	25.621%
MRGPRX1	0.025819972	0.421503	20.543%	12.984%
THSD7B	0.026001554	0.193007	69.592%	35.961%
DRD4	0.026572063	0.139979	36.941%	40.366%
CDHR1	0.031047336	0.50565	71.178%	38.867%
GRIA2	0.032074602	0.368383	83.751%	86.154%
SLC19A2	0.032547901	0.106657	11.397%	13.372%
SEMA5B	0.037498693	0.243647	42.878%	31.330%
GPR12	0.038568437	0.117854	35.447%	33.159%
EPHA6	0.041171946	0.348497	60.615%	50.138%

[0365]

ASTN1	0.041246289	0.316287	55.840%	52.046%
GPR88	0.04132599	0.462697	54.393%	63.525%
ALK	0.042289593	0.31447	40.233%	40.512%
EFNB3	0.050148985	0.130481	49.443%	27.884%
BVES	0.053667518	0.27505	26.212%	33.684%
PTK7	0.05449027	0.19632	14.300%	23.241%
CLDN4	0.056211309	0.136289	20.372%	13.782%
TRIL	0.062735791	0.356276	32.099%	24.340%
GPR26	0.068259231	0.706576	46.731%	60.279%
LRTM2	0.070396159	0.312631	45.241%	50.649%
NLGN4X	0.071490795	0.211887	32.272%	58.343%
PCNXL2	0.074558267	0.138128	19.956%	23.921%
TACR1	0.078481263	0.430424	55.460%	38.901%
GRM2	0.080083393	0.236109	58.405%	44.184%
SCNN1B	0.080376427	0.290862	55.831%	31.538%
SLC5A4	0.08070531	0.17415	38.647%	37.976%
MEGF10	0.085450419	0.438442	36.192%	49.937%
CHRNA1	0.087817204	0.181296	28.089%	46.130%
APLP1	0.093640889	0.113433	63.459%	52.045%
ROR2	0.096618214	0.397502	39.646%	50.793%
SCNN1G	0.096629118	0.357045	53.447%	38.709%
MCHR1	0.099118137	0.296733	43.637%	56.272%
LRP4	0.100891439	0.117016	34.838%	26.299%
FZD10	0.101992191	0.256895	44.522%	18.144%
CNTNAP5	0.10602115	0.333789	40.073%	45.894%
FZD7	0.106798967	0.315139	14.175%	14.988%
NPFRR2	0.108494803	0.484079	51.538%	46.733%
DLL1	0.110675906	0.105097	12.264%	27.898%
DUOXA1	0.119642284	0.460531	28.932%	48.096%
CNTN1	0.136886879	0.264896	43.750%	29.543%
TAS2R7	0.138565531	0.270276	49.610%	50.050%
KIAA1324	0.141632729	0.162504	16.513%	42.199%
F3	0.147728305	0.285252	25.133%	10.791%
GABRG3	0.152392437	0.279615	40.861%	31.331%
GPR125	0.156687696	0.150356	11.711%	20.317%
GPR143	0.174935715	0.374312	10.405%	22.707%
SLC16A1	0.178516379	0.210151	24.273%	25.377%
CSPG5	0.179218288	0.204093	36.023%	37.678%
GPR158	0.192363478	0.208089	43.456%	51.035%
GABRD	0.217250984	0.621264	73.978%	55.365%
GABBR2	0.234181726	0.270761	51.035%	49.768%
OR2C3	0.236689791	0.180238	20.191%	45.481%
SLC4A4	0.251108889	0.114065	31.605%	26.837%
TSPAN1	0.252406369	0.182981	50.202%	18.189%

[0366]

GPR162	0.254149923	0.119056	47.981%	22.067%
GPRC5D	0.265890768	0.127619	36.879%	10.294%
SLC24A2	0.270254978	0.347414	48.070%	50.961%
RXFP3	0.271016239	0.264443	28.202%	26.946%
ROR1	0.275779075	0.304678	23.880%	37.387%
ENPP1	0.283169434	0.192028	38.926%	45.657%
OR1J4	0.290985808	0.300929	18.488%	45.087%
CDH4	0.291596488	0.27611	18.370%	59.757%
FAM174B	0.297106361	0.104782	18.327%	12.588%
AGER	0.304827	0.295823	39.246%	40.755%
TSPAN5	0.305897682	0.175816	30.716%	13.622%
FNDC5	0.317906978	0.292368	52.050%	45.160%
SLC12A2	0.318871853	0.18774	18.953%	14.405%
TMEFF2	0.340686347	0.364396	47.881%	48.679%
TAS1R2	0.357917894	0.425702	29.500%	33.763%
SLC44A3	0.375565664	0.141601	13.061%	10.402%
PCDHA2	0.377575079	0.154232	43.069%	28.105%
FFAR1	0.380611634	0.303569	28.179%	44.525%
MST1R	0.390798181	0.117365	14.891%	19.384%
IL23R	0.394638216	0.333865	24.822%	42.711%
PRLHR	0.406872394	0.372499	44.210%	44.449%
OPRM1	0.446154303	0.121851	38.802%	30.008%
CHRNA2	0.451283795	0.121364	23.267%	32.050%
SV2C	0.473484792	0.221116	26.873%	41.279%
TMEM255A	0.477567647	0.181819	17.251%	31.592%
BAI2	0.487715326	0.179821	23.929%	28.985%
TSHR	0.50492401	0.170709	32.340%	58.390%
GJB5	0.50950575	0.360938	51.067%	21.608%
TMEM114	0.518438848	0.233104	23.751%	27.489%
PCDHB3	0.537684013	0.333606	16.661%	13.730%
DUOX2	0.557156536	0.403027	28.678%	23.353%
ABCA12	0.604360884	0.135086	36.284%	27.536%
SLC13A2	0.612876222	0.371814	35.208%	19.777%
SLC22A15	0.615019122	0.181757	11.823%	14.681%
SGCZ	0.635672356	0.382806	18.361%	23.228%
TACR3	0.641433487	0.184102	36.043%	17.226%
SCNN1D	0.684813576	0.297107	16.944%	14.482%
HCRTR1	0.69535971	0.148244	21.805%	37.521%
SIRPB2	0.705934206	0.352815	18.177%	25.873%
DUOX1	0.716800806	0.321059	29.171%	17.478%
C11orf87	0.736573623	0.105579	44.340%	52.865%
PCDHA3	0.739183518	0.191675	30.937%	20.869%
EDA	0.745140252	0.130576	22.578%	13.102%
ELFN2	0.754601024	0.171733	13.515%	12.772%

[0367]

ADAM2	0.771326494	0.287737	28.638%	40.110%
HRH4	0.772160105	0.179724	22.041%	35.437%
NALCN	0.775858453	0.253893	15.739%	23.483%
ASIC5	0.817348593	0.240306	17.544%	21.065%
OR2W1	0.818607943	0.204991	13.862%	25.608%
UPK3A	0.849783625	0.238744	26.503%	20.476%
GLRA2	0.915505273	0.14121	17.162%	23.684%
CHRNA5	1.27891E-11	0.107333	4.726%	17.538%
GFRA1	1.01361E-09	0.437949	62.453%	59.433%
IGSF9	1.05941E-09	0.081147	5.303%	18.822%
SUCO	1.7538E-09	0.006319	2.667%	5.183%
QSOX2	4.81129E-08	0.015085	23.385%	21.711%
NETO2	6.18953E-07	0.101151	2.041%	8.087%
CELSR3	8.74373E-07	0.030931	35.137%	37.436%
NRXN1	9.86924E-07	0.057663	68.892%	56.752%
NLGN1	2.29956E-06	0.083058	65.490%	50.420%
SLC6A3	2.5439E-06	0.006027	53.750%	35.221%
NFASC	2.14888E-05	0.021436	46.811%	52.966%
GRIK3	2.77401E-05	0.089955	56.445%	45.232%
DRD2	6.23064E-05	0.037653	26.987%	33.380%
GRIK2	8.96329E-05	0.075612	73.445%	60.604%
SLC26A6	0.000174847	0.228561	34.337%	29.550%
LMBRD2	0.000258161	0.00234	7.877%	11.539%
SLC7A14	0.000344826	0.008064	68.080%	67.113%
LHFPL4	0.000348227	0.048872	52.622%	62.477%
FAM171B	0.000740595	0.034657	26.799%	23.189%
NEGR1	0.000824165	0.210725	53.127%	43.838%
LRIG2	0.001169129	0.082719	8.313%	20.367%
SEMA6D	0.0012735	0.040362	50.591%	34.111%
TMEM67	0.001575966	0.099503	23.407%	23.525%
CADM1	0.002123513	0.027474	24.056%	14.192%
SLC22A17	0.003569576	0.059665	49.628%	40.694%
OR1D2	0.004206712	7.29E-05	13.936%	28.752%
EFNA5	0.004523034	0.077912	30.287%	27.034%
KIAA1324L	0.004582258	0.090634	14.271%	6.425%
SLC24A3	0.005248239	0.174392	34.976%	25.743%
TMEM145	0.006607062	0.015526	30.501%	33.812%
STS	0.006752526	0.077968	23.221%	7.572%
TTYH3	0.00758668	0.147819	19.115%	4.698%
PLXNA3	0.00877675	0.069302	16.423%	22.207%
IGSF9B	0.009159819	0.066643	40.401%	20.370%
FZD8	0.010714137	0.089724	22.144%	20.530%
CLSTN1	0.011222174	0.085149	17.772%	15.478%
PCDHB15	0.012801464	0.008644	34.701%	24.854%

[0368]

CRB2	0.013313783	0.013022	45.575%	40.953%
OR12D2	0.0135988	0.195798	23.328%	23.286%
ADCY3	0.016815836	0.124477	7.248%	7.985%
SLC2A11	0.016939645	0.161686	17.921%	34.713%
SDC2	0.017142998	0.196627	20.358%	20.772%
GPR153	0.018102302	0.060658	22.565%	29.072%
ELFN1	0.018211234	0.041309	22.816%	8.376%
EFNB1	0.018798692	0.166495	24.622%	21.840%
CLSTN3	0.019026418	0.150045	22.445%	26.636%
TRABD2B	0.019362447	0.235516	58.989%	46.049%
FZD1	0.020353875	0.087526	15.726%	2.555%
TMEM62	0.024359108	0.178813	12.545%	9.872%
NGFR	0.024698937	0.201476	53.037%	25.619%
MUC4	0.025668431	0.259347	10.987%	1.052%
PTPRU	0.029043504	0.025649	20.275%	18.220%
GPR98	0.029427265	0.076611	25.721%	2.844%
CASD1	0.030340316	0.053706	13.113%	16.993%
PTPRK	0.031622952	0.100806	5.618%	11.728%
LGR4	0.037668939	0.017517	16.978%	5.782%
EBP	0.043128127	0.103045	14.244%	14.328%
SEMA5A	0.048368106	0.112467	26.387%	17.440%
SHISA9	0.049409959	0.090641	3.616%	26.685%
C14orf132	0.04949203	0.01393	29.133%	24.324%

[0369] 表7-来自George等人数据集的与SCLC-P亚型相关的表面蛋白

[0370]

表面蛋白	ANOVA P 值	P vs N	P vs I	P vs A
EFNA4	8.4107E-11	0.665145	42.38%	76.47%
TNFSF8	2.83139E-09	0.822427	29.54%	76.55%
CD46	5.37238E-09	0.330505	21.80%	17.81%
SMO	6.58432E-09	0.138195	23.32%	62.86%
ART3	2.90097E-08	0.98914	96.86%	98.78%
ANO7	3.85277E-08	0.894624	73.08%	88.78%
OLR1	5.43841E-08	0.759019	16.04%	65.49%
ITGB4	6.66957E-08	0.720817	65.15%	76.48%
AGTR1	7.26116E-08	0.922769	80.24%	90.16%
GJC3	1.19386E-07	0.675332	79.11%	42.66%
OR2T33	1.39955E-07	0.979554	88.94%	96.48%
EFNA1	1.52055E-07	0.394795	29.10%	22.96%
MICA	2.36218E-07	0.486327	14.22%	66.29%
IL1RL2	2.77546E-07	0.844712	50.71%	81.16%
OR2W3	3.9506E-07	0.94874	80.54%	95.40%
OR2T8	4.6941E-07	0.986425	97.90%	96.02%
TMEM63A	4.99873E-07	0.459291	21.80%	38.99%

[0371]

TLR5	2.23372E-06	0.505671	10.88%	40.05%
TNFRSF21	4.34983E-06	0.388026	23.79%	14.33%
SLC2A10	7.30936E-06	0.429897	25.45%	50.62%
TMEM87A	8.43103E-06	0.23469	13.97%	16.86%
OMG	9.95594E-06	0.838163	80.60%	87.79%
NOTCH1	1.17007E-05	0.245943	18.54%	48.25%
TLR9	1.19364E-05	0.666505	29.82%	63.49%
TMPRSS5	2.16647E-05	0.682055	72.61%	78.22%
ADRB1	2.52632E-05	0.79476	64.06%	59.85%
SLC11A1	2.61715E-05	0.610752	12.36%	37.17%
PVRL4	2.68139E-05	0.632457	32.75%	56.31%
FAM171A1	2.97092E-05	0.294072	27.96%	15.16%
ABCB9	3.13633E-05	0.509671	51.18%	42.12%
DSG1	3.20907E-05	0.94698	91.97%	88.74%
HTR3E	3.29423E-05	0.997206	89.60%	99.09%
TAS1R3	3.47021E-05	0.760305	16.46%	65.48%
GAS1	3.58406E-05	0.467904	10.81%	58.01%
EPHA1	5.58326E-05	0.537752	24.02%	53.60%
CLEC5A	5.65009E-05	0.589582	12.12%	61.60%
ITGB6	8.66066E-05	0.692233	33.36%	39.12%
IL13RA1	9.60468E-05	0.303483	11.93%	13.26%
CD9	9.68695E-05	0.258285	16.13%	15.78%
OR14A16	0.000103109	0.961317	98.01%	99.51%
TEX101	0.000137167	0.86682	91.40%	34.75%
PTPRJ	0.000140474	0.277882	25.66%	37.68%
EPHB4	0.00015882	0.216584	17.54%	43.25%
KIAA0922	0.000170286	0.34579	18.62%	21.31%
FOLH1	0.000178323	0.542073	53.28%	72.90%
EPHB3	0.000224589	0.340999	39.45%	31.73%
ITGB5	0.000241464	0.326944	11.45%	25.41%
CLEC17A	0.000284055	0.845813	14.15%	81.27%
CHPT1	0.000361697	0.252501	15.30%	27.59%
AQP5	0.000440324	0.568598	53.40%	70.14%
LILRA2	0.000448315	0.817182	24.72%	78.33%
IL1RAP	0.000452298	0.669933	51.78%	71.24%
CHRM1	0.000454436	0.808455	82.09%	89.84%
LRIT3	0.00057546	0.397658	59.39%	77.72%
SLC6A9	0.000586836	0.486214	24.42%	44.73%
LRP5	0.000608646	0.239165	27.54%	20.39%
GPR110	0.000740268	0.795993	44.62%	85.39%
RNF43	0.000793841	0.383204	37.91%	57.82%
GPR143	0.000814447	0.213691	52.06%	42.03%
SLC6A7	0.000838794	0.627173	20.99%	72.61%
KCNMB3	0.001025188	0.511001	58.81%	41.27%

[0372]

PRLR	0.001144253	0.888585	61.88%	94.68%
DSC2	0.001261101	0.487046	45.61%	63.42%
ATP2B4	0.001790531	0.10117	10.46%	26.99%
BACE2	0.001864832	0.414236	14.77%	12.43%
LRP6	0.001951906	0.115569	23.77%	15.84%
CD1E	0.002157992	0.759057	17.91%	77.03%
TNFSF11	0.002210775	0.679738	32.97%	68.24%
NRG4	0.002285591	0.398112	51.25%	52.91%
IL1RAPL2	0.002505288	0.457987	95.43%	88.32%
IL1RL1	0.002745563	0.764687	31.62%	73.26%
CNTN6	0.002751463	0.935146	77.71%	73.55%
OR2A7	0.00289799	0.432388	58.76%	65.25%
SLC29A2	0.002907563	0.296952	28.61%	12.92%
VTCN1	0.003312723	0.77516	62.99%	88.59%
SLC46A2	0.003323087	0.704155	13.31%	43.70%
EPHA4	0.003346467	0.440623	27.09%	14.41%
TRPV5	0.003567806	0.670506	70.53%	77.68%
EGF	0.003757905	0.556532	54.25%	89.67%
SLC12A8	0.00377477	0.639211	37.13%	58.14%
AQP2	0.004139175	0.82412	90.21%	87.42%
HFE2	0.004236521	0.786573	78.33%	77.85%
JAG1	0.004751604	0.219891	20.70%	17.58%
ANO6	0.004763639	0.23775	17.03%	11.49%
CEACAM19	0.004826399	0.50418	57.14%	29.05%
TREM1	0.005602779	0.644712	22.52%	26.77%
EVC2	0.005611979	0.405536	34.36%	40.37%
PCSK5	0.005693818	0.583504	42.85%	46.11%
SLC43A3	0.006162496	0.211633	15.76%	18.03%
TYRP1	0.006263061	0.760874	45.57%	44.20%
AGER	0.0066642	0.722123	14.66%	46.37%
BTC	0.007271929	0.645059	44.81%	56.34%
ERBB3	0.007379771	0.262827	33.67%	32.52%
MSLN	0.008068245	0.745137	29.16%	47.69%
GPR133	0.008127868	0.565386	30.80%	43.01%
SLC16A4	0.008452332	0.357789	15.24%	44.01%
NGFR	0.008472324	0.204603	13.17%	55.54%
PKHD1	0.008499116	0.866847	69.66%	45.70%
ITGA8	0.008556682	0.497222	11.06%	45.40%
LYVE1	0.008799947	0.587227	24.74%	46.19%
AMN	0.009052556	0.60465	28.56%	53.72%
KCNS1	0.009065972	0.722646	70.64%	80.52%
F2RL1	0.009251378	0.302104	26.28%	31.68%
TRPV6	0.01019293	0.145089	58.54%	86.59%
CHRNA7	0.010193192	0.230165	41.52%	72.70%

[0373]

ANO2	0.010456449	0.133929	57.11%	65.11%
SLC16A5	0.010880559	0.348931	15.95%	38.28%
CHODL	0.010930067	0.671464	81.38%	74.88%
ROS1	0.011061816	0.742415	17.58%	29.67%
SLC9A2	0.01119155	0.825633	77.12%	54.51%
AQP4	0.011337328	0.6693	21.99%	37.02%
ELFN2	0.011558687	0.13072	35.27%	86.35%
SGCA	0.01188718	0.645452	40.43%	29.40%
TTYH1	0.011952592	0.847065	89.14%	89.74%
CORIN	0.012523347	0.562165	38.78%	44.19%
LPAR3	0.012837212	0.559451	54.49%	82.84%
SLC6A16	0.013156814	0.437973	62.00%	66.96%
ADORA1	0.013572428	0.148568	35.58%	61.66%
CD177	0.013943537	0.80316	80.76%	36.40%
ADRA2B	0.014117225	0.193016	30.92%	57.33%
TSPAN2	0.015405045	0.158347	24.13%	39.67%
FGFRL1	0.015601802	0.452219	29.65%	53.08%
GJA3	0.015961745	0.915415	81.06%	86.61%
MME	0.016403426	0.676529	46.78%	26.60%
RRH	0.01684885	0.350216	56.50%	52.34%
ENPP6	0.01703951	0.742891	50.38%	67.09%
MUC13	0.017125072	0.89308	79.58%	18.22%
DSC3	0.017909978	0.429529	53.45%	83.21%
DCHS2	0.018051482	0.545891	88.85%	86.04%
EFNB2	0.018374811	0.208394	12.40%	21.32%
OR1G1	0.019567153	0.800716	64.39%	86.33%
GPRC5A	0.020114473	0.526023	22.32%	31.99%
SCN7A	0.020505778	0.64189	29.04%	34.32%
ESYT3	0.020876712	0.354858	40.51%	12.29%
ADRB3	0.020966445	0.614002	24.08%	68.18%
ERBB2	0.021055046	0.280321	22.63%	22.99%
ADCY6	0.02117691	0.168773	31.19%	20.17%
OR7A5	0.021286953	0.950561	80.72%	95.35%
GPR156	0.022083402	0.231931	42.06%	64.35%
SCTR	0.023375499	0.62339	29.68%	24.92%
SLC7A10	0.026205032	0.721705	84.47%	81.12%
GPRC5D	0.026497893	0.188734	42.94%	37.86%
SLC1A1	0.026903816	0.349672	10.61%	27.55%
SLC24A4	0.028137202	0.528737	67.10%	89.70%
ACE2	0.028432856	0.479573	21.69%	46.59%
GUCY2C	0.028712571	0.305401	18.38%	57.20%
GPR17	0.030094261	0.876818	83.58%	93.97%
PLP1	0.030391865	0.598853	67.18%	81.10%
LRP8	0.030965801	0.1222	34.17%	27.74%

[0374]

CCR3	0.033322703	0.774373	51.33%	78.62%
NPY2R	0.034661438	0.959179	97.39%	97.85%
ANO3	0.035055085	0.682266	53.81%	58.82%
SLCO6A1	0.036341673	0.725141	71.48%	44.17%
OR51I1	0.037933366	0.818566	82.86%	71.72%
MMP17	0.038688354	0.446805	38.26%	54.76%
TYRO3	0.040249495	0.125142	19.95%	33.37%
NPY1R	0.041073669	0.676799	12.45%	78.71%
MRGPRD	0.041485825	0.341437	71.93%	76.06%
CLDN10	0.042522253	0.514514	76.49%	48.08%
NOTCH3	0.043919721	0.203597	15.43%	23.51%
KCNMB4	0.044449222	0.319162	32.24%	26.41%
OXGR1	0.045050137	0.689548	43.03%	62.11%
EPHB6	0.045424814	0.254378	12.66%	55.93%
OR1E1	0.045916035	0.888355	67.73%	84.42%
CX3CR1	0.048647041	0.776186	38.40%	77.43%
OR7C1	0.049394983	0.740652	63.17%	83.97%
SLC5A9	0.049668309	0.573112	31.52%	44.80%
GPC4	0.051678748	0.313392	20.86%	30.10%
GJB7	0.05273889	0.712129	61.87%	43.01%
ATP1A2	0.057053662	0.65187	62.91%	49.30%
SLC34A2	0.057359102	0.472189	11.80%	10.23%
TACSTD2	0.058819435	0.366904	17.51%	30.18%
MUC16	0.060526781	0.407618	65.55%	86.69%
SLC19A3	0.060674687	0.685987	35.54%	31.08%
PTH1R	0.06247867	0.49763	23.42%	18.05%
VSIG2	0.062792439	0.357679	38.39%	40.58%
ROR1	0.063145223	0.175749	41.48%	42.48%
PTK7	0.064276357	0.19172	16.76%	21.59%
TAS2R38	0.064796129	0.852551	93.97%	79.30%
SLC6A4	0.065880531	0.844789	32.53%	56.72%
PROM2	0.066147525	0.215337	42.47%	39.03%
DSG2	0.066454771	0.194862	28.70%	21.48%
HTR3B	0.066612063	0.477303	85.44%	71.38%
AVPR2	0.067733761	0.275832	48.53%	49.11%
TAS2R9	0.068395293	0.463287	76.01%	74.39%
TM4SF4	0.070625087	0.922386	89.76%	84.08%
SHISA6	0.070637439	0.452698	87.07%	92.28%
TMEM171	0.072804998	0.575858	28.52%	17.58%
MEGF10	0.073549936	0.257342	79.53%	96.08%
IL13RA2	0.075093846	0.679916	39.52%	64.57%
TMEM211	0.07532478	0.849341	89.72%	71.53%
S1PR3	0.07964697	0.270132	15.51%	18.27%
SLC39A2	0.081436028	0.758829	75.78%	97.87%

[0375]

OR2M3	0.081772548	0.702289	86.93%	76.87%
ITGB8	0.083510372	0.183599	31.49%	32.20%
DPCR1	0.083941913	0.67573	36.31%	68.62%
ABCC9	0.085480661	0.176252	21.87%	16.19%
ATP13A5	0.085632442	0.382861	56.91%	80.27%
SLC10A2	0.085821319	0.884712	80.44%	87.16%
ABCB4	0.086819783	0.544165	35.97%	68.09%
PTGFRN	0.087535731	0.150178	19.58%	14.59%
SLC2A4	0.087649817	0.543777	38.05%	26.55%
SLCO2A1	0.088181013	0.116896	11.41%	29.48%
NLGN3	0.092107476	0.268587	53.37%	51.79%
CHRNE	0.092608577	0.345935	15.86%	45.25%
ABCA8	0.093124763	0.588744	48.62%	55.18%
PTPRQ	0.094850636	0.701677	18.98%	35.27%
HTR2A	0.095218297	0.572068	23.28%	58.67%
FGFR4	0.097040066	0.587395	36.66%	38.46%
FLRT3	0.097754914	0.388623	26.86%	43.47%
NRG2	0.09799727	0.536332	71.87%	75.05%
MAG	0.098341934	0.594878	72.86%	78.35%
P2RX2	0.099264374	0.571596	18.61%	71.53%
CEACAM1	0.099670836	0.487904	55.32%	33.66%
GABRP	0.099691256	0.322992	37.31%	62.97%
EMR3	0.099973368	0.719821	33.57%	50.23%
EFNA3	0.100561442	0.224619	32.69%	28.55%
TAS2R1	0.102303043	0.618894	53.75%	70.86%
SVOPL	0.10469247	0.691319	58.68%	29.67%
GPR126	0.105320886	0.824585	49.19%	32.83%
OR2C3	0.105426763	0.93233	87.34%	96.90%
LRRN4CL	0.105470732	0.50418	39.22%	54.38%
LPAR4	0.105903885	0.725048	76.72%	88.79%
TAS2R4	0.107228562	0.160054	63.62%	50.39%
OR2L2	0.107945954	0.890086	100.00%	63.35%
MPZ	0.115877849	0.350074	33.52%	25.02%
OR2AK2	0.120352195	0.85132	82.30%	54.54%
BTNL9	0.127231925	0.115219	11.28%	43.09%
OR2H2	0.127823089	0.577927	60.73%	54.18%
UPK1A	0.127948226	0.581606	68.03%	43.60%
NPY5R	0.130569764	0.786431	12.13%	88.92%
TAS2R10	0.131962692	0.434925	69.51%	64.23%
MTNR1A	0.136531947	0.77608	46.03%	50.89%
MMP16	0.137405514	0.343624	55.40%	27.58%
TAS1R2	0.137648238	0.968373	98.39%	96.85%
CDH17	0.137679582	0.792077	75.06%	76.23%
OR10H1	0.140328417	0.675839	78.70%	86.57%

[0376]

TMPRSS11E	0.141515309	0.869983	82.81%	69.78%
OR52N2	0.145823719	0.822447	36.49%	26.20%
ZP4	0.149279396	1	92.86%	97.83%
GJB3	0.149663808	0.492994	46.99%	55.77%
MFSD6L	0.151785406	0.473599	46.92%	20.73%
LPPR5	0.155375697	0.331811	88.30%	88.33%
MC5R	0.155724755	0.199239	50.79%	71.24%
CDH16	0.156400295	0.997076	99.06%	97.74%
OR3A1	0.159340672	0.766853	72.53%	72.42%
ITGB3	0.160963176	0.23081	34.70%	40.06%
SLC5A4	0.161854327	0.396068	50.95%	61.50%
SLC26A8	0.163162981	0.483082	55.01%	33.53%
CLDN16	0.164648344	0.426791	44.67%	67.09%
NPR3	0.165148184	0.487012	10.71%	27.82%
GABRA6	0.165706626	0.793245	86.08%	71.01%
CD300LD	0.165804434	0.958912	64.88%	93.86%
LHCGR	0.166864269	0.179474	64.50%	86.48%
GHRHR	0.169093244	0.11812	71.63%	87.84%
MUSK	0.175886446	0.656954	10.24%	52.42%
AVPR1A	0.17732047	0.270305	35.14%	50.57%
CDH19	0.177565353	0.896903	63.29%	85.95%
CLDN2	0.178639236	0.656958	43.46%	44.38%
TRPV4	0.181421521	0.177181	28.21%	66.97%
SLC1A6	0.187838755	0.884619	94.00%	87.71%
OPCML	0.188996811	0.114824	63.15%	61.82%
PCDHGA11	0.191438613	0.5688	70.61%	62.14%
PCDHGB7	0.191500813	0.420732	19.72%	40.33%
OR56A1	0.193811563	0.899266	96.75%	91.92%
OR2D2	0.194279947	0.710616	34.58%	70.56%
OR5AK2	0.194720213	0.843427	83.52%	68.30%
TAS2R30	0.197744614	0.702948	89.07%	79.87%
SLC3A1	0.198821818	0.368173	44.28%	29.66%
EDNRB	0.199593812	0.37187	26.10%	41.12%
OR52E6	0.20203476	1	39.14%	15.56%
TRHR	0.206396211	0.206114	18.56%	79.22%
CEACAM8	0.207601332	0.445245	68.62%	85.69%
SCN2B	0.208183103	0.443652	40.18%	61.08%
GPR87	0.210507679	0.71056	79.26%	72.67%
NIPAL4	0.210619893	0.477055	23.27%	41.40%
PCDH1	0.215677745	0.179956	27.49%	16.78%
ZP2	0.221450708	0.844645	66.81%	38.44%
LPL	0.225272333	0.213236	21.72%	13.14%
TAS2R14	0.231893619	0.159452	36.82%	24.55%
RGR	0.235820069	0.572266	67.41%	94.45%

[0377]

GRIA4	0.239230762	0.952162	75.07%	58.06%
SLC22A1	0.239271045	0.333878	43.18%	42.43%
OR13A1	0.243147239	0.385063	45.19%	12.82%
OR3A3	0.248306294	0.562802	92.37%	92.85%
TAS2R20	0.253720488	0.18062	30.82%	20.27%
TREH	0.257881966	0.884718	77.11%	54.76%
LYPD2	0.266284276	0.118249	52.31%	77.30%
OR10AD1	0.266518291	0.414722	60.90%	37.05%
SLC6A15	0.266704162	0.57333	41.10%	38.48%
SPACA1	0.269350373	0.945545	100.00%	74.77%
IL22RA1	0.270446327	0.247689	33.30%	33.17%
TGFA	0.270467452	0.350554	31.84%	35.48%
XPNPEP2	0.271584399	0.544586	40.62%	55.07%
FFAR1	0.273068174	0.6556	65.33%	62.51%
OR51B4	0.281462593	0.927919	69.49%	21.91%
SELE	0.28581219	0.503158	18.06%	35.70%
HLA-DRB5	0.289245803	0.307817	10.35%	24.63%
ITGA6	0.290825792	0.133514	13.24%	15.19%
DUOXA1	0.290944834	0.275387	31.60%	31.21%
LEPR	0.295103641	0.368354	24.64%	23.25%
CDH3	0.301911808	0.253595	22.64%	20.82%
IGDCC4	0.303287665	0.17724	15.81%	46.68%
OR5M11	0.308950386	0.916373	39.38%	73.52%
TAS2R8	0.31169874	0.739599	55.64%	76.01%
OR56A3	0.324780124	0.941395	55.34%	25.53%
TPO	0.325197567	0.83885	83.14%	38.48%
OR6K3	0.326247755	0.897422	47.56%	52.44%
FSHR	0.332841152	0.553428	100.00%	92.10%
HTR2C	0.335918418	0.999735	99.97%	72.20%
SLCO1B3	0.336276389	0.86063	92.82%	69.90%
HTR3D	0.337826954	0.459008	88.42%	39.63%
PCDHGA2	0.341933737	0.276588	51.88%	26.31%
PMEPA1	0.347625064	0.161026	20.53%	16.49%
RHAG	0.349959661	0.526784	83.06%	61.50%
MDGA2	0.35062656	0.970358	89.32%	63.82%
MRGPRG	0.350733511	0.284351	94.91%	75.73%
TAS1R1	0.364489067	0.347182	57.30%	66.01%
SLC5A8	0.371037101	0.609705	13.17%	21.11%
OR7G2	0.373781402	0.775875	100.00%	29.43%
GPR128	0.374950878	0.998037	99.72%	55.47%
EREG	0.383464698	0.315331	10.39%	69.81%
SLC39A5	0.39030688	0.386952	53.11%	42.58%
OR56A4	0.390513457	0.860972	100.00%	50.01%
SLC10A5	0.391236381	0.199345	30.43%	10.24%

[0378]

TM4SF20	0.394075952	0.209688	55.41%	25.14%
BTN1A1	0.398177117	0.496319	46.37%	14.84%
GPR22	0.398560689	0.826058	93.32%	39.56%
SCARA5	0.39886845	0.57999	56.65%	60.70%
TNFRSF25	0.400610662	0.153979	20.21%	16.25%
MUC4	0.407044062	0.272589	24.35%	44.32%
PCDHB7	0.409713081	0.319223	35.63%	15.31%
PCDH7	0.434676508	0.508357	27.30%	21.02%
TDGF1	0.444145245	0.560496	35.33%	28.94%
RTN4RL2	0.44922469	0.176964	15.00%	26.77%
SORCS1	0.449766671	0.789279	75.16%	62.12%
NTRK2	0.454201266	0.205316	29.43%	52.05%
OR52N1	0.454661384	0.849011	67.95%	64.44%
OR7E24	0.456797167	0.869033	51.89%	58.91%
TMEM27	0.466431493	0.193446	19.46%	22.74%
SLC26A4	0.47014402	0.283031	40.83%	52.24%
OR10Q1	0.477575038	0.479528	100.00%	32.02%
GABRG2	0.478414967	0.699959	37.19%	30.08%
BTNL3	0.480748272	0.613497	21.03%	41.83%
TMEM213	0.483184799	0.402734	57.32%	49.02%
UMOD	0.49405328	0.737087	54.73%	56.20%
TMPRSS13	0.496987784	0.301886	33.55%	44.43%
SLC6A8	0.500550185	0.117882	10.01%	19.14%
ERVV-1	0.50134262	0.2678	61.26%	44.17%
CACHD1	0.508789618	0.16718	13.01%	18.37%
OR2C1	0.512670511	0.137443	32.18%	34.31%
OR3A2	0.531951762	0.271244	86.86%	88.31%
SLC1A7	0.552627356	0.126664	50.58%	65.17%
SLC5A11	0.573269145	0.211991	87.84%	30.69%
OR2M4	0.580555576	0.73969	100.00%	34.32%
VIPR2	0.592772318	0.487689	51.39%	27.96%
GPR20	0.594023087	0.345519	16.94%	26.54%
SLC17A8	0.603554458	0.358808	61.62%	59.02%
TPSG1	0.604243563	0.506422	43.40%	14.99%
ABCA13	0.613374042	0.363266	30.31%	53.52%
OR2T3	0.622433332	0.571684	100.00%	27.56%
SLC22A12	0.623032751	0.169417	100.00%	24.19%
OR11L1	0.624516845	0.407419	59.54%	78.07%
OR2K2	0.633368729	0.366968	44.71%	51.31%
KIR3DL3	0.659474269	0.661364	39.74%	15.36%
SLC18A3	0.6599718	0.306886	37.11%	40.94%
OR10A3	0.67529466	0.788284	62.84%	18.54%
CNTN1	0.679674951	0.145236	36.97%	19.45%
OR11H12	0.703757044	0.230856	74.21%	47.76%

[0379]

THSD7A	0.708007845	0.333866	33.53%	30.39%
PTGER3	0.710831509	0.394932	61.96%	42.77%
SERINC5	0.721823022	0.112287	19.21%	12.95%
MLNR	0.724905932	0.17268	39.04%	16.80%
DUOX1	0.727206229	0.122774	18.37%	21.26%
LRRC4	0.742301207	0.123438	10.33%	19.47%
OR2A2	0.754863653	0.489595	34.11%	58.86%
ERVFRD-1	0.783008795	0.355158	31.97%	25.50%
GRM5	0.787467035	0.291893	55.92%	23.65%
GPM6A	0.798661537	0.446923	41.10%	26.42%
PCDH15	0.80956288	0.414102	49.67%	41.97%
CDH6	0.819645372	0.173842	22.98%	11.76%
GPR78	0.875975682	0.394652	58.66%	61.84%
SLC22A13	0.906218245	0.109789	17.26%	20.63%
LY6K	0.9128643	0.219513	23.59%	27.02%
RXFP4	0.918452229	0.211565	11.51%	30.11%
OR5K1	0.939867811	0.221892	56.54%	46.71%
CLDN1	0.963511597	0.111213	13.19%	11.12%
IL27RA	3.80835E-10	0.491909	1.57%	38.05%
TMEM37	2.07883E-08	0.401771	2.69%	38.32%
FZD7	1.05725E-07	0.291174	5.62%	56.74%
TNFRSF1A	2.97304E-07	0.293602	5.05%	20.43%
SIRPB2	1.66205E-06	0.738437	7.51%	69.80%
TFPI	6.13469E-06	0.476096	8.02%	24.64%
PTGDR	6.70351E-06	0.656201	0.24%	61.19%
CD70	7.94973E-06	0.778936	0.47%	67.60%
UNC5C	3.31841E-05	0.679531	7.70%	57.95%
CD55	3.34123E-05	0.369519	8.42%	15.47%
PDGFRA	9.46902E-05	0.48919	1.73%	35.02%
ICAM4	0.000118391	0.685901	1.99%	56.94%
AOC3	0.000250065	0.417545	2.29%	10.73%
CX3CL1	0.000260353	0.311673	6.99%	32.06%
GPR125	0.000292712	0.019715	21.19%	16.00%
LTBR	0.000322781	0.230382	5.91%	8.51%
EMP1	0.000423485	0.276759	7.15%	24.47%
PROM1	0.000556949	0.358625	56.74%	3.99%
RNFT1	0.000595944	0.157005	1.32%	5.40%
CRIM1	0.000752526	0.211906	0.79%	24.63%
QSOX1	0.000949294	0.225639	7.44%	12.53%
NOTCH2	0.001391497	0.432679	9.91%	35.44%
LDLR	0.002098538	0.30669	23.44%	1.44%
SLC29A1	0.002665488	0.197281	15.85%	4.54%
TMEM87B	0.002787639	0.150347	0.88%	1.18%
NRP1	0.003486853	0.189763	5.00%	34.02%

[0380]

TM7SF3	0.004471624	0.150418	5.20%	3.64%
DUOX2	0.004501498	0.063127	47.16%	61.35%
LYPD3	0.004916422	0.36759	35.87%	9.05%
IGF1R	0.005824442	0.001382	18.15%	23.42%
DAGLB	0.006306386	0.101116	2.85%	18.77%
ATP1A1	0.006719033	0.138506	8.71%	5.99%
PPAP2B	0.006922599	0.215878	4.79%	15.20%
SLC12A2	0.007080979	0.050994	19.62%	22.26%
ABCC4	0.007336235	0.419182	7.37%	40.77%
SLC11A2	0.007926953	0.216816	12.87%	8.52%
SHISA9	0.007978787	0.001578	40.78%	9.21%
TMEM9B	0.008107124	0.112142	1.90%	0.63%
GRPR	0.008826539	0.09859	76.15%	68.85%
OR52N4	0.008933724	0.790776	6.85%	67.48%
HEG1	0.009239977	0.17681	0.66%	27.88%
LRRN2	0.009827145	0.081034	24.82%	42.49%
FURIN	0.009833891	0.165856	5.20%	6.86%
CDCP1	0.009930141	0.323386	17.32%	9.31%
ROBO3	0.010179135	0.016396	14.70%	61.69%
KCNMB1	0.010785151	0.339065	2.12%	30.07%
IGSF9	0.011837538	0.03483	1.96%	27.93%
ADAM15	0.011971108	0.296194	9.59%	15.63%
IL17RB	0.012038765	0.093433	30.02%	12.59%
P2RY1	0.012285131	0.264869	6.51%	51.61%
FGFR1	0.013687141	0.464362	15.19%	3.87%
ENPP5	0.014027223	0.162987	27.72%	7.02%
GPR55	0.015085835	0.072386	5.22%	58.55%
GPR157	0.016995435	0.552128	3.58%	32.33%
PKD2	0.017914637	0.0393	6.18%	18.66%
MFI2	0.018053005	0.0917	34.51%	13.46%
ADAM32	0.020247857	0.64185	9.50%	46.15%
GLDN	0.021536127	0.503465	53.98%	3.46%
MANSC4	0.021762601	0.499754	1.05%	55.22%
CD109	0.022506005	0.031266	27.38%	50.34%
CALHM2	0.024631579	0.114388	3.25%	23.65%
TMEM62	0.026593448	0.193535	6.37%	9.31%
S1PR2	0.027717445	0.210772	15.84%	9.68%
MUC1	0.034007566	0.370313	14.97%	5.45%
AQP1	0.03425542	0.240582	4.53%	22.90%
SEMA5A	0.035410634	0.073182	21.71%	42.09%
LAYN	0.036306834	0.005031	2.33%	23.91%
TM9SF4	0.036561803	0.076365	2.75%	0.55%
ICAM5	0.037135955	0.43688	1.74%	28.60%
FAT1	0.041493222	0.233061	14.15%	5.17%

[0381]

GPR116	0.042591638	0.227676	0.72%	20.74%
ADAM10	0.044380072	0.109811	9.08%	10.06%
CDON	0.045400463	0.088132	27.52%	24.83%
CD58	0.049115226	0.244785	4.97%	16.26%
GABRE	0.049254216	0.087662	31.34%	62.00%
NOX4	0.049597451	0.431235	2.21%	33.10%

[0382] 表8-细胞系数据集中与SCLC-P亚型相关的表面蛋白

[0383]

表面蛋白	ANOVA P 值	P vs N	P vs I	P vs A
OR2W3	1.84063E-09	0.973307	78.97%	90.63%
TNFRSF25	3.18647E-08	0.403317	35.77%	15.18%
P2RY8	1.69851E-06	0.886062	100.00%	94.18%
ANO9	2.00245E-06	0.609042	92.17%	10.81%
CDCP1	3.27424E-06	0.561207	66.07%	14.00%
OR2T8	6.0221E-06	0.927161	85.65%	84.59%
IL17RB	2.00076E-05	0.184279	19.91%	13.25%
SIGIRR	2.27068E-05	0.699622	68.09%	15.97%
NIPAL1	3.47959E-05	0.583635	57.00%	22.38%
OR2A1	4.98952E-05	0.949456	67.14%	84.51%
ART3	8.81977E-05	0.55051	58.96%	45.47%
PCSK5	0.000193993	0.4293	71.49%	40.80%
GJC3	0.000224967	0.297753	25.50%	13.12%
NRG2	0.000241036	0.104315	32.85%	58.77%
MPZL2	0.000303634	0.420672	68.20%	15.96%
IL13RA1	0.000321744	0.385055	27.47%	21.82%
OR2AJ1	0.000451239	0.887388	72.04%	87.04%
ACE2	0.000500139	0.422543	63.73%	38.24%
OR2L8	0.000551402	0.80432	52.51%	83.54%
OR2AK2	0.000569755	0.758023	73.85%	79.80%
HTR1E	0.000596264	0.217146	87.73%	79.00%
CD8A	0.000633729	0.823627	85.03%	82.00%
OR2A7	0.000801993	0.920764	70.45%	68.49%
TAS2R38	0.000848049	0.839025	100.00%	52.91%
CLEC5A	0.001010686	0.490292	62.28%	14.91%
NRP1	0.001075071	0.374064	12.26%	11.35%
CD8B	0.001192305	0.616522	87.57%	66.30%
TAS2R8	0.001258191	0.50259	26.49%	20.55%
ERBB3	0.001304319	0.419577	43.11%	22.79%
PPAP2C	0.001484947	0.697998	52.35%	25.32%
OR10W1	0.001670769	0.838678	56.47%	94.68%
EPHA1	0.001699042	0.371204	24.11%	59.20%
GPR141	0.001776037	0.850228	100.00%	83.30%
CRB3	0.001848833	0.666753	67.25%	16.84%

[0384]

TAS2R9	0.001858952	0.53866	13.89%	12.22%
GJB7	0.001915966	0.360237	31.48%	18.53%
ITGA8	0.00249817	0.515019	39.38%	63.52%
OR2L3	0.00338085	0.808428	65.83%	82.10%
OR6V1	0.003486184	0.379756	16.40%	18.61%
DCHS2	0.003868332	0.551525	40.71%	53.84%
OR1N1	0.003946122	0.716867	86.87%	63.89%
BACE2	0.003948012	0.520011	29.78%	13.29%
PVR	0.003952176	0.140649	16.24%	22.99%
OR1S1	0.003978803	0.991257	71.42%	90.88%
OR1N2	0.004171406	0.682637	86.09%	56.31%
OR2A2	0.004429299	0.995638	68.50%	63.58%
OR2L2	0.005055368	0.824659	61.11%	77.99%
TAS2R3	0.005721531	0.242471	28.24%	13.37%
OR1B1	0.005829807	0.694422	89.24%	59.70%
OR2L5	0.00646865	0.890388	67.95%	75.11%
TMEM27	0.006509446	0.230813	37.03%	15.62%
FOLH1	0.006676013	0.625949	39.07%	67.97%
RELT	0.007030806	0.149871	67.44%	20.00%
OR9Q2	0.007379378	0.990776	100.00%	85.83%
SCN4A	0.007459589	0.606443	66.83%	66.40%
CLDN1	0.007493518	0.720816	22.10%	23.10%
ABCG5	0.007626799	0.249168	19.37%	11.07%
OR1L1	0.007730612	0.628269	92.37%	61.76%
GJB2	0.008920645	0.921522	36.79%	51.62%
OR5B21	0.009408114	0.935063	50.68%	75.83%
TLR5	0.011131903	0.201083	49.00%	28.05%
OR1L3	0.011147399	0.681512	70.15%	45.38%
FGFRL1	0.011434613	0.37889	19.30%	56.73%
ANO7	0.011733181	0.627077	70.57%	60.74%
FAT1	0.012132693	0.339811	17.16%	14.90%
OR1Q1	0.013140994	0.565595	74.42%	44.35%
CEACAM19	0.013216645	0.304763	46.49%	32.64%
OR9A4	0.013839863	0.647544	100.00%	34.65%
OR2A14	0.015508627	0.993415	81.58%	67.65%
TAS2R10	0.016026464	0.326119	15.83%	12.88%
GPR110	0.016469961	0.726944	59.84%	60.86%
CX3CL1	0.017536946	0.117163	100.00%	71.11%
TAS2R4	0.0185871	0.201529	29.12%	14.53%
XKR3	0.018628148	0.545371	18.87%	70.91%
EPHB3	0.018940533	0.502897	29.63%	47.52%
TMPRSS5	0.018969675	0.589436	71.78%	30.85%
OR9Q1	0.018983602	0.917247	81.20%	81.27%
TLR2	0.019100789	0.470826	51.75%	53.64%

[0385]

OR9A2	0.019317845	0.516833	31.23%	28.47%
DSG1	0.019795728	0.567852	54.76%	55.28%
OR13A1	0.021116533	0.716623	84.64%	47.81%
FAT3	0.021138231	0.289766	23.34%	25.15%
OR1L8	0.022372362	0.643219	80.77%	51.71%
IL4R	0.023899289	0.335102	30.77%	58.12%
ENPP6	0.025088121	0.335612	21.96%	75.90%
EFNB2	0.025356024	0.169393	22.74%	26.45%
FGFR4	0.0262064	0.296085	37.36%	53.94%
SLC9A2	0.027190369	0.365608	41.31%	19.11%
CDH3	0.027397592	0.453031	51.62%	30.17%
CR2	0.028556562	0.642956	68.14%	62.41%
ADRA1A	0.028845367	0.426984	85.82%	73.90%
OR1S2	0.02916823	0.717935	100.00%	83.34%
MME	0.030756491	0.591549	14.03%	36.32%
KLRB1	0.032475047	0.213607	15.92%	10.26%
SLC10A2	0.03275455	0.851805	70.74%	75.16%
DSC2	0.033233433	0.520117	46.48%	28.57%
TAS2R7	0.033841624	0.614803	26.32%	33.24%
OR13C9	0.034277568	0.740651	100.00%	28.60%
PDGFRA	0.034416122	0.451549	10.86%	46.23%
OR2A25	0.03552652	0.938721	100.00%	71.03%
OR2A12	0.035687425	0.994012	60.25%	62.80%
IL23R	0.036369788	0.613067	58.45%	64.06%
OR9A1P	0.038328013	0.69407	100.00%	48.42%
OR1J4	0.038914619	0.549154	67.58%	46.38%
MMP17	0.04021141	0.281181	22.52%	51.55%
SLC46A3	0.041716091	0.389513	10.14%	29.11%
HLA-DPB1	0.043641859	0.395253	56.66%	67.43%
SUCNR1	0.047035846	0.660814	91.66%	65.69%
HLA-DMA	0.049805633	0.336833	11.35%	39.34%
OR1J2	0.050489198	0.664251	67.92%	53.01%
OR9G4	0.050824372	0.91413	100.00%	85.55%
CEACAM1	0.052876583	0.346306	21.52%	11.56%
CRHR2	0.055144286	0.264782	63.08%	29.91%
ERVMER34-1	0.055572169	0.318853	33.42%	41.85%
MTNR1A	0.056140081	0.777653	76.36%	64.45%
OR1J1	0.056598819	0.712029	47.77%	53.37%
SLC17A8	0.05829662	0.679933	45.27%	41.92%
CNTNAP3	0.058407089	0.161318	39.24%	29.89%
OR4M2	0.059603738	0.528109	100.00%	75.41%
RGMA	0.061505925	0.272183	21.14%	41.97%
TRPV6	0.06204423	0.413929	43.54%	64.49%
CACNG7	0.066494282	0.2808	10.98%	82.33%

[0386]

UPK1A	0.066974912	0.663818	40.32%	75.89%
SLCO2A1	0.06741531	0.576558	42.03%	13.55%
MFI2	0.072748757	0.215102	30.66%	22.15%
GABRR2	0.07317984	0.47354	34.99%	40.99%
TNFRSF1A	0.073812744	0.364976	10.21%	13.39%
OR56A1	0.07399119	0.858549	53.00%	34.91%
MST1R	0.074404792	0.591335	58.89%	15.83%
OR2L13	0.07695085	0.757735	81.87%	73.75%
IL1RAPL2	0.0776838	0.523302	58.36%	46.99%
CYBB	0.078629877	0.342058	57.60%	30.36%
PCDHB4	0.084692394	0.302877	25.12%	16.26%
SPACA1	0.085012316	0.584819	34.07%	74.13%
SLC12A8	0.08538709	0.326941	38.88%	35.42%
GPRC5D	0.085529285	0.465035	38.48%	24.62%
LYPD3	0.085802705	0.759723	58.79%	54.25%
AQP4	0.089780677	0.549586	59.14%	38.39%
ESYT3	0.091559678	0.178229	21.46%	15.31%
VTCN1	0.095112743	0.185368	33.51%	46.82%
ERVV-2	0.096038814	0.666382	55.12%	70.28%
IL18R1	0.096127678	0.551192	73.42%	64.50%
PCDHB16	0.098000564	0.331829	16.51%	15.08%
LRRN2	0.098105712	0.127241	39.40%	35.39%
GRIK2	0.098857286	0.203627	32.25%	19.54%
NRG4	0.099399089	0.260411	18.13%	20.67%
CD86	0.100551892	0.663328	59.42%	11.47%
OR5G3	0.102371633	0.676355	100.00%	67.27%
PCDHB11	0.103815249	0.26072	11.17%	16.28%
KCNMB4	0.105038502	0.222219	22.01%	22.40%
CNR1	0.10571149	0.213543	35.83%	31.06%
F2RL1	0.106186666	0.484344	54.69%	35.26%
GFRAL	0.107140783	0.170322	29.31%	48.29%
GPRC5B	0.108411012	0.10721	23.37%	10.41%
GJB6	0.109506084	0.862423	50.38%	61.87%
PCDHB6	0.112838679	0.364807	20.99%	15.03%
SLC22A15	0.113416061	0.378399	51.89%	35.40%
PCDHB5	0.114159032	0.334816	17.97%	19.27%
TRPV4	0.114643774	0.146926	26.99%	42.94%
TNFSF4	0.115249636	0.371655	17.33%	43.20%
DSG2	0.116000019	0.202068	39.80%	20.91%
KEL	0.120910405	0.365646	19.53%	38.30%
PTPRT	0.130093482	0.368033	72.16%	31.30%
SUSD3	0.133668009	0.783583	85.95%	47.18%
TENM4	0.134065874	0.226163	32.49%	20.84%
CHRM2	0.13554	0.371524	49.51%	20.81%

[0387]

SLC26A1	0.138435991	0.390587	39.94%	52.26%
ITGB6	0.139238334	0.594235	52.04%	24.87%
FPR3	0.139804913	0.502996	44.66%	35.31%
ADRB1	0.141201256	0.607753	22.55%	42.52%
ERVV-1	0.145860715	0.507579	36.44%	65.81%
DSC3	0.146403903	0.648925	28.03%	34.75%
TNFSF8	0.14698994	0.618329	80.13%	31.95%
CD55	0.150135424	0.211569	16.98%	11.83%
SLCO1B7	0.150952106	0.915267	57.51%	69.94%
OR52I1	0.154537609	0.513911	50.16%	20.58%
GLRA2	0.156600032	0.14043	19.23%	21.63%
CD96	0.157863716	0.477956	52.90%	44.88%
OR2M7	0.15876197	0.916036	39.01%	52.33%
PRLR	0.159286417	0.420592	28.09%	53.15%
ANO2	0.16030019	0.252646	63.13%	40.91%
CD69	0.164815239	0.690481	55.14%	55.37%
ADAM20	0.166413187	0.243452	15.92%	14.82%
MET	0.169015296	0.235704	14.02%	14.11%
OR2T33	0.174236616	0.812728	57.23%	62.11%
OR5K2	0.174666738	0.422613	73.39%	17.10%
SLC7A4	0.17803141	0.2785	100.00%	32.07%
LILRB1	0.181261011	0.723975	42.58%	70.18%
TNFRSF21	0.182948506	0.154049	23.81%	13.26%
IL1R2	0.185112377	0.627093	29.48%	68.51%
SLC26A8	0.19056878	0.337852	34.50%	18.91%
NCMAP	0.19327846	0.607444	100.00%	43.91%
CDH8	0.194710737	0.354918	50.62%	16.22%
ATRNL1	0.195716156	0.245131	23.42%	12.15%
OR2K2	0.196488959	0.721186	77.89%	54.47%
TMEM132C	0.202964813	0.633432	91.89%	47.15%
OR5B2	0.203401678	0.810152	65.45%	74.87%
TLR9	0.20361623	0.3674	72.90%	19.20%
OR14A16	0.203932798	0.771262	50.32%	67.38%
TNFRSF10A	0.204795169	0.65951	44.10%	46.49%
OR6C76	0.207984379	0.9901	80.75%	65.14%
SLC37A2	0.209902696	0.292212	21.10%	50.60%
TNFRSF14	0.213815918	0.645521	49.63%	47.81%
SLC22A9	0.217506966	0.220773	71.16%	47.72%
SPN	0.217712541	0.339599	49.88%	62.67%
SLC36A2	0.220665533	0.326637	77.16%	69.33%
OR5H6	0.224152204	0.795929	100.00%	67.57%
TRPV5	0.224234664	0.510244	27.48%	56.10%
SLC5A1	0.224586241	0.432877	61.43%	10.40%
CLDN24	0.230121474	0.158046	12.00%	54.84%

[0388]

LPAR5	0.230286127	0.158757	25.14%	59.51%
CORIN	0.235163153	0.339445	25.11%	26.74%
FLT3	0.236239688	0.507759	54.60%	48.73%
VSIG10L	0.239025236	0.287458	27.07%	50.65%
SLC26A9	0.244667472	0.20879	55.73%	20.72%
PCDH20	0.24473481	0.406825	69.21%	24.93%
IL22RA1	0.247480624	0.528809	48.70%	41.01%
HTR1F	0.25262321	0.426215	38.01%	39.52%
SCTR	0.269360584	0.585706	41.15%	53.18%
AREG	0.285365133	0.988205	40.33%	34.77%
TMPRSS11E	0.287289737	0.757176	50.76%	35.24%
GPR27	0.287369334	0.129887	15.05%	41.52%
OR2M3	0.287883414	0.723642	49.61%	25.37%
CHRM3	0.292760552	0.429913	35.99%	28.84%
OR52I2	0.293589602	0.565417	100.00%	25.71%
AMICA1	0.294366502	0.430957	54.26%	61.89%
CNTNAP3B	0.304664468	0.162365	37.98%	27.46%
MMP16	0.305192815	0.148228	32.67%	21.30%
DSC1	0.30666097	0.465046	29.64%	37.02%
EPHA6	0.307795383	0.117628	33.80%	21.89%
SLC40A1	0.308943972	0.314302	12.16%	25.02%
PTPRJ	0.314666079	0.141104	15.58%	14.29%
OR11H4	0.317603218	0.560032	29.95%	35.99%
CDH4	0.318696407	0.389524	46.11%	20.95%
OR2M2	0.322368988	0.708985	74.12%	62.75%
CLDN10	0.327363727	0.159067	16.77%	25.90%
P2RY10	0.333403021	0.665451	77.17%	77.98%
ULBP2	0.337577227	0.29396	35.12%	22.53%
OR2T12	0.342472629	0.714293	75.25%	61.56%
PVRL3	0.353586641	0.250931	10.89%	19.79%
OR2M5	0.354120997	0.779831	44.43%	50.29%
EPHA3	0.362160887	0.138787	23.92%	33.99%
NMBR	0.362182681	0.541793	29.88%	28.24%
OR56B4	0.369114629	0.558478	58.38%	30.35%
OPRM1	0.372173832	0.186038	64.22%	32.52%
SLC5A4	0.376301607	0.129465	20.37%	22.08%
OPCML	0.389676505	0.294599	69.53%	35.03%
PCDHA1	0.391064646	0.157543	35.28%	10.59%
GPR116	0.394508978	0.247755	27.35%	34.25%
KLRF1	0.399078459	0.674108	19.83%	47.89%
SLC6A14	0.4026801	0.566357	52.21%	40.86%
HTR2C	0.409046112	0.498029	59.44%	51.72%
NPSR1	0.414882712	0.461735	60.16%	37.20%
OR5H2	0.420245553	0.905735	71.84%	66.85%

[0389]

SLC6A19	0.421923475	0.536126	78.46%	16.05%
HBEGF	0.422130674	0.127216	10.82%	17.99%
RNF43	0.423679314	0.396023	26.70%	32.10%
SLC22A13	0.425250729	0.510741	16.86%	32.17%
ABCA9	0.4277513	0.275948	31.58%	27.72%
MFAP3L	0.428727582	0.199564	11.18%	24.09%
IFNLR1	0.433412386	0.294	20.30%	13.23%
FZD10	0.437181281	0.622028	47.63%	24.64%
UNC93A	0.438775001	0.649639	82.06%	19.41%
PROM2	0.441833696	0.393812	54.47%	37.29%
SLCO1B3	0.442776927	0.854388	42.64%	61.95%
SLC28A2	0.444899935	0.217122	25.65%	12.37%
TAS1R1	0.45291952	0.626463	43.90%	20.96%
OR4F21	0.454580119	0.210305	28.56%	24.89%
OR2A5	0.470985473	0.837936	100.00%	63.44%
SLC22A20	0.471884901	0.31203	13.44%	13.14%
ABCG2	0.480513416	0.329798	23.97%	42.04%
SLC4A5	0.481157567	0.128431	13.80%	11.15%
PCDH19	0.489035885	0.189855	28.68%	25.74%
SEMA5A	0.500223818	0.364455	23.62%	38.59%
VIPR2	0.510572731	0.660258	51.81%	33.31%
LTK	0.519512543	0.311795	13.06%	38.57%
LY75	0.522290382	0.249467	31.45%	12.70%
EFNA3	0.529633845	0.27612	16.80%	26.97%
EPHB6	0.539794027	0.597071	40.31%	50.22%
ERBB4	0.56107755	0.172151	13.10%	17.25%
CA14	0.571308258	0.128152	26.81%	12.06%
CNTN5	0.581581196	0.300722	27.49%	29.98%
OR2M4	0.582020963	0.580173	66.24%	36.75%
FCER1A	0.591025159	0.493507	100.00%	67.56%
OR5H15	0.593724479	0.689702	55.59%	66.75%
KLRG1	0.596205981	0.142958	27.45%	20.35%
OR13H1	0.598162745	0.51299	22.13%	31.26%
PCDHA4	0.60134538	0.218153	23.26%	15.97%
PCDHGA4	0.602655137	0.163238	10.30%	11.58%
LYVE1	0.61113917	0.268007	15.56%	14.62%
CDH13	0.613502521	0.342099	40.25%	18.34%
CD93	0.627459193	0.224708	100.00%	12.24%
EMB	0.629582122	0.247293	10.10%	13.93%
TNFRSF17	0.630768688	0.245416	45.29%	13.44%
CTLA4	0.642812168	0.393482	26.78%	58.56%
SELE	0.6433245	0.390103	54.55%	35.02%
OR11H1	0.649357164	0.269127	32.41%	38.72%
PTGER3	0.665517257	0.197934	39.76%	15.31%

[0390]

IL1RAPL1	0.688183296	0.231912	41.10%	35.67%
GPR157	0.69036096	0.537657	39.32%	51.47%
OR2F2	0.696878987	0.401806	45.07%	62.41%
DYNAP	0.706197838	0.567356	15.43%	36.68%
OR4D2	0.720626162	0.14698	43.04%	39.72%
FLT1	0.729697246	0.194547	15.15%	23.07%
OXGR1	0.743841162	0.288636	25.39%	33.57%
HTR3B	0.779009395	0.278209	29.90%	45.18%
OTOA	0.785937295	0.267347	16.95%	18.12%
PTGER2	0.793703486	0.121655	15.34%	25.18%
SLCO1A2	0.802250978	0.196178	17.31%	10.80%
OR6B1	0.802485941	0.46091	72.71%	52.28%
NOX4	0.821136337	0.266074	45.25%	20.04%
MSR1	0.828371516	0.151105	41.81%	24.54%
C5AR1	0.832412178	0.310529	16.58%	32.90%
MUC13	0.834813066	0.322597	19.84%	16.00%
SLCO1B1	0.836752168	0.260668	20.64%	11.76%
MDGA2	0.836864692	0.210291	24.66%	16.08%
NPY5R	0.867710216	0.388816	58.16%	41.80%
IGSF1	0.872718716	0.121582	16.61%	19.65%
HLA-DMB	0.89272369	0.20179	29.71%	17.38%
IL18RAP	0.907294485	0.425764	54.57%	31.49%
OR56B1	0.926460274	0.397007	27.69%	39.20%
OR2F1	0.943961981	0.443042	41.18%	41.24%
DUOX2	0.959949085	0.184136	19.80%	13.30%
SGCZ	0.969958844	0.14357	32.02%	10.60%
RAET1G	0.973088186	0.139034	16.11%	14.57%
EPCAM	2.02382E-18	0.345566	44.27%	0.08%
MPZL3	4.99593E-16	0.534769	76.83%	9.06%
DLL1	1.74009E-10	0.427292	44.74%	1.01%
CDH1	7.07699E-10	0.523184	58.95%	6.24%
KIT	6.69101E-09	0.378968	31.12%	5.66%
ENPP4	1.95292E-08	0.189435	11.85%	2.46%
SLC10A5	2.96282E-08	0.292874	28.00%	7.67%
P2RX4	2.27518E-07	0.193772	6.62%	1.20%
TMEM87A	1.22819E-06	0.135133	6.80%	11.55%
ENPP5	1.15581E-05	0.319918	45.40%	9.41%
GRM7	5.91371E-05	0.468273	50.67%	2.29%
SMO	6.68432E-05	0.088063	26.67%	63.85%
MEGF9	7.56124E-05	0.12105	18.55%	7.64%
TPBG	8.56861E-05	0.424973	4.17%	2.82%
F2R	0.000113079	0.149416	2.29%	53.20%
LPPR1	0.000118726	0.045147	57.69%	32.92%
CD37	0.000139435	0.143309	7.38%	59.39%

[0391]

SLC15A2	0.000255311	0.239744	15.61%	2.70%
FREM2	0.000256065	0.338356	31.55%	8.91%
ITGB8	0.000279081	0.298247	26.47%	4.82%
SLC29A1	0.000295873	0.046854	0.65%	14.91%
GPR160	0.000380265	0.192355	23.31%	6.96%
KLRK1	0.000413482	0.995288	50.03%	9.98%
TMEM87B	0.000510537	0.112924	10.02%	1.40%
LPHN3	0.000698088	0.060092	46.51%	4.75%
BACE1	0.000810086	0.065745	9.24%	0.71%
ALCAM	0.001043198	0.246204	20.28%	7.57%
NCR3LG1	0.001245492	0.08902	26.24%	5.19%
PKHD1L1	0.001307845	0.29306	45.18%	8.13%
TMEM123	0.001447703	0.102344	11.43%	4.56%
TMEM182	0.001478348	0.051119	17.60%	3.19%
PLET1	0.001595024	0.171932	14.69%	5.60%
SLC6A16	0.001833695	0.0162	26.65%	48.39%
LINGO2	0.001895523	0.19192	55.82%	1.39%
KIAA0922	0.001914469	0.158753	9.78%	11.92%
HEPACAM2	0.002317196	0.164385	51.46%	7.43%
SLC12A2	0.00242017	0.045658	4.79%	10.35%
SLC1A1	0.003394852	0.191851	19.87%	1.43%
CCKBR	0.003725192	0.342195	90.32%	3.31%
CD160	0.00389868	0.170698	6.32%	2.52%
NOTCH1	0.004020153	0.147541	4.23%	40.57%
SVOPL	0.004081823	0.341754	34.83%	3.91%
SLC23A1	0.004213537	0.25089	7.30%	7.41%
SUCO	0.004675952	0.07198	1.44%	3.00%
ITGB4	0.004906184	0.514201	8.75%	55.46%
ANO6	0.005524992	0.172207	3.00%	6.65%
GP1BA	0.005945809	0.002759	41.14%	17.46%
RNFT1	0.006873387	0.099814	2.44%	8.05%
ENTPD3	0.007279018	0.165306	20.28%	1.10%
TMPRSS11D	0.009674279	0.175342	28.07%	2.94%
UGT8	0.012270284	0.11394	32.92%	6.71%
GNRHR2	0.012379872	0.081632	5.38%	0.92%
SLC22A23	0.013490751	0.160706	14.88%	9.74%
NUP210	0.013666093	0.092027	15.09%	5.60%
P2RY1	0.013698663	0.034256	10.70%	47.88%
SLC7A2	0.014618404	0.053093	53.75%	12.30%
VSIG2	0.01579597	0.092862	36.95%	37.47%
ZP2	0.016556352	0.078104	58.40%	52.67%
BRS3	0.01697724	0.042971	59.71%	0.74%
FGFR3	0.020297633	0.083726	7.22%	25.79%
MXRA8	0.020404014	0.462705	7.14%	67.07%

[0392]

SLC16A6	0.02390724	0.030914	3.61%	16.38%
CD46	0.026096598	0.07699	6.34%	6.70%
IL20RA	0.026755353	0.560022	45.79%	2.92%
TMX3	0.027176233	0.063082	5.61%	2.68%
ASTN2	0.027524861	0.040549	20.44%	2.51%
SLC22A4	0.029046522	0.119051	0.70%	2.14%
SLCO5A1	0.030227009	0.050288	30.43%	6.75%
TGOLN2	0.03273918	0.083115	2.38%	3.33%
ITGA2	0.034090169	0.308722	5.49%	18.58%
CLDN2	0.035184898	0.416548	14.58%	7.96%
SLC41A1	0.03927828	0.120731	2.92%	15.18%
TMEM25	0.039486944	0.125839	14.06%	5.13%
CNNM4	0.042901454	0.02802	6.38%	9.24%
TGFA	0.045427395	0.410837	39.09%	9.43%
PCDHB13	0.047145464	0.20157	2.20%	3.73%
CLEC2D	0.048823542	0.176045	6.71%	7.68%
GPR55	0.04916716	0.439132	100.00%	4.48%
MFSD8	0.049379748	0.059857	3.94%	1.37%

[0393] 表9-Sato数据集中与SCLC-P亚型相关的表面蛋白

[0394]

表面蛋白	ANOVA p 值	P vs N	P vs I	P vs A
ART3	1.2998E-05	0.662148	70.204%	62.747%
PROM1	2.76663E-05	0.25483	57.251%	14.357%
NOTCH1	4.87508E-05	0.123338	17.436%	19.492%
TNFSF4	0.000199207	0.244973	25.491%	19.693%
PRLR	0.000840064	0.260746	46.405%	52.358%
MME	0.001908314	0.473581	24.432%	50.273%
OR2B3	0.004715832	0.586817	29.496%	26.796%
LDLRAD4	0.005285089	0.258651	21.737%	14.572%
CCR5	0.005464222	0.408635	10.927%	21.751%
TIGIT	0.012805575	0.49146	13.370%	19.357%
MFI2	0.012826303	0.156787	27.083%	25.959%
TEX101	0.013201621	0.527416	21.996%	13.154%
FAP	0.022727492	0.242762	18.279%	16.091%
JAG1	0.023646265	0.192893	12.006%	18.315%
CDH22	0.027697679	0.341067	52.483%	29.156%
CD6	0.030125671	0.543197	14.206%	27.522%
PRTG	0.035274209	0.189406	22.644%	29.456%
BTN3A1	0.040328712	0.186453	12.742%	14.610%
ERVFRD-1	0.04249732	0.437423	58.257%	44.479%
SVOPL	0.043554717	0.547867	29.708%	36.161%
HLA-DQB1	0.044608653	0.538001	41.789%	53.641%
SLC28A3	0.058109964	0.166732	11.442%	49.439%

[0395]

GPR32	0.059841001	0.326674	48.851%	11.051%
PKHD1L1	0.060329735	0.73797	21.830%	25.166%
LGR5	0.06858935	0.160077	62.650%	15.182%
VCAM1	0.070368953	0.358085	17.366%	25.644%
CXCR3	0.085582802	0.327426	10.335%	22.699%
LRRC15	0.090682069	0.306011	13.012%	23.493%
IL20RA	0.111415007	0.596385	37.625%	41.667%
TNFRSF4	0.129959253	0.459243	18.426%	39.519%
VTCN1	0.151308506	0.226516	20.306%	37.608%
C3orf80	0.15220129	0.302032	17.846%	27.087%
P2RY10	0.157726973	0.446814	18.430%	42.652%
GABRP	0.171236688	0.234794	48.794%	42.461%
SIRPG	0.172099411	0.669871	11.428%	26.020%
TLR1	0.233778951	0.248104	13.499%	23.407%
DRD3	0.265995847	0.54176	40.561%	33.405%
LY75	0.268294766	0.281054	11.438%	20.845%
GLRA1	0.290102441	0.174587	52.418%	16.091%
EPHA4	0.304526498	0.249193	19.504%	18.679%
VLDLR	0.308025733	0.259313	13.836%	11.308%
SIGLEC10	0.359314534	0.32217	12.112%	12.512%
TNFRSF9	0.368884213	0.246724	15.606%	17.552%
CCRL2	0.380422323	0.41643	10.540%	21.366%
EFNA3	0.394772627	0.225541	21.263%	18.815%
FCRL4	0.457873258	0.405458	17.592%	16.385%
CORIN	0.508566636	0.395145	30.486%	28.618%
NOX4	0.514923909	0.139361	23.313%	17.446%
CEACAM1	0.546893035	0.424365	10.824%	17.432%
AMN	0.554657767	0.365207	28.224%	33.180%
BTLA	0.576763569	0.303658	14.473%	21.401%
CDH17	0.586890385	0.506942	35.203%	19.240%
ZPLD1	0.628796415	0.135294	10.391%	29.853%
SUCNR1	0.631460481	0.336939	15.209%	18.889%
GSG1	0.633640739	0.269539	33.426%	34.495%
CCR3	0.675585655	0.363197	13.957%	23.492%
TRHR	0.68036082	0.133491	10.296%	12.604%
TAS2R8	0.834484916	0.400714	23.592%	12.855%
HEPACAM2	2.17258E-11	0.097628	53.731%	0.744%
KCNMB3	3.76264E-09	0.38387	2.573%	5.931%
KIT	6.26736E-08	0.087065	42.303%	9.946%
EPCAM	8.43294E-08	0.035613	0.017%	0.734%
SLC44A1	3.48196E-07	0.078006	5.172%	6.303%
CHPT1	1.69432E-06	0.216974	5.321%	17.991%
TMEM87A	3.1838E-06	0.145235	1.119%	11.110%
TMX3	4.2271E-06	0.049912	5.689%	0.692%

[0396]

FZD3	4.80862E-06	0.132925	11.171%	1.990%
EFNA4	3.69156E-05	0.154554	1.872%	44.668%
ACVR2B	5.85767E-05	0.090462	17.760%	4.970%
ICOS	0.000618045	0.411374	7.269%	51.703%
SLC5A3	0.000720572	0.091042	9.897%	2.103%
TNFRSF25	0.000813338	0.130748	23.393%	1.481%
DSG2	0.000887054	0.17887	2.184%	16.799%
BTN3A3	0.001043248	0.278059	22.301%	27.320%
SLAMF7	0.001190124	0.466535	6.076%	22.392%
BTN2A2	0.001547106	0.066278	7.428%	9.763%
IL27RA	0.001800748	0.644602	9.623%	39.850%
TNFSF13B	0.001949925	0.346322	8.821%	18.479%
HLA-E	0.001990978	0.149901	2.007%	14.554%
RNFT1	0.002140771	0.108749	3.437%	5.442%
TMEM123	0.002288474	0.035826	2.558%	4.067%
HIAT1	0.00290717	0.007914	2.513%	1.009%
CD84	0.005249768	0.336669	6.300%	17.497%
PDGFRA	0.005478881	0.355302	12.580%	25.318%
SLC12A8	0.005777932	0.305535	5.688%	39.048%
RNF43	0.005791168	0.10495	1.723%	28.760%
CD40LG	0.006348126	0.634674	8.149%	31.415%
MILR1	0.007520632	0.359341	16.872%	39.426%
LILRA4	0.007791151	0.294002	13.465%	35.727%
IL15RA	0.008020583	0.221492	2.696%	15.234%
TMEM108	0.008314283	0.115159	36.188%	4.178%
BTN2A1	0.010034365	0.056814	15.270%	8.897%
FPR3	0.011425995	0.276224	3.203%	14.234%
GPC4	0.01154952	0.24206	6.118%	26.140%
SIGLEC8	0.013371752	0.550992	19.753%	22.763%
BTN3A2	0.014909281	0.193761	16.264%	24.178%
C16orf52	0.015057781	0.067421	7.449%	1.318%
CD80	0.016477818	0.25146	8.800%	5.681%
CD96	0.017797972	0.381662	8.632%	26.825%
TLR7	0.018041997	0.517391	1.441%	22.758%
TNFRSF17	0.018050766	0.559379	5.926%	37.133%
CLEC5A	0.020084646	0.377996	0.631%	47.287%
SLC10A3	0.021207072	0.066508	1.616%	18.374%
CRTAM	0.021898481	0.584179	9.660%	20.736%
LRP1B	0.024412537	0.333244	78.679%	45.629%
GPR171	0.02441676	0.473553	1.048%	29.203%
IL18R1	0.024602517	0.537454	9.455%	30.993%
ADORA3	0.02718111	0.334552	10.534%	41.849%
ITGB7	0.031076277	0.459	28.290%	38.349%
FCGR2B	0.033423689	0.373126	7.167%	12.491%

[0397]

SLC43A3	0.036494082	0.098964	17.614%	15.471%
PTGER1	0.037929605	0.282717	7.504%	11.009%
MPZL3	0.040723592	0.188717	1.284%	4.597%
HLA-C	0.045437467	0.07974	2.116%	10.147%
CXCR6	0.045599702	0.359267	22.747%	29.545%
HAVCR2	0.049116133	0.298879	12.792%	34.416%

[0398] 表10-来自George等人数据集的与SCLC-I亚型相关的表面蛋白

[0399]

表面蛋白	ANOVA p 值	I vs N	I vs P	I vs A
SLAMF6	2.0489E-14	83.15%	52.34%	70.83%
HLA-DOB	8.40165E-13	68.03%	23.50%	53.58%
VNN2	1.10838E-12	82.20%	44.26%	62.27%
IL15RA	1.68281E-11	66.66%	27.77%	50.91%
CD180	1.80221E-11	68.23%	33.79%	58.50%
CD38	2.43721E-11	72.74%	40.18%	56.98%
EVI2B	4.76043E-11	60.28%	24.38%	47.72%
HAVCR2	5.12432E-11	56.33%	24.39%	44.74%
CD84	5.79077E-11	75.16%	42.13%	69.38%
CCRL2	7.2792E-11	71.71%	36.02%	55.07%
CLEC12A	7.86442E-11	83.14%	43.21%	70.31%
GPR65	8.06116E-11	71.95%	32.19%	61.57%
P2RY10	8.30508E-11	78.01%	47.92%	68.33%
SIGLEC8	1.09725E-10	75.90%	48.17%	63.12%
SLAMF1	1.3785E-10	77.14%	43.32%	64.24%
CD6	1.51793E-10	73.31%	43.59%	61.77%
CD96	1.63341E-10	74.93%	40.55%	62.12%
TMEM150B	1.72326E-10	74.06%	35.42%	59.69%
CD86	2.11085E-10	71.44%	40.10%	58.35%
PDCD1LG2	2.11378E-10	70.19%	40.35%	58.80%
S1PR4	2.41467E-10	72.20%	31.30%	60.31%
TNFSF13B	2.72077E-10	69.87%	34.27%	51.78%
CD48	3.15615E-10	59.36%	26.28%	43.26%
CD97	3.35334E-10	60.69%	28.88%	49.28%
SEMA4A	3.98484E-10	65.90%	21.09%	58.06%
SIGLEC14	4.04895E-10	77.99%	33.06%	58.28%
CLEC7A	4.37288E-10	67.40%	27.08%	62.62%
FCRL5	4.61194E-10	82.65%	43.09%	72.34%
SLAMF7	4.83623E-10	61.39%	33.32%	47.06%
CD53	5.25442E-10	52.99%	25.06%	41.56%
TLR8	5.4449E-10	75.93%	42.60%	66.11%
ITGAX	5.50841E-10	57.54%	23.53%	50.63%
PILRA	5.65337E-10	56.54%	30.80%	49.61%
LY9	6.62498E-10	81.47%	43.18%	66.66%
CD300LF	6.82801E-10	63.97%	35.65%	50.65%

[0400]

GPR171	6.89105E-10	78.14%	41.29%	59.99%
CCR5	7.96872E-10	70.44%	39.09%	61.44%
HLA-DMA	8.65142E-10	39.67%	15.03%	29.81%
SIGLEC7	1.09414E-09	68.42%	38.66%	58.99%
CD33	1.11754E-09	71.71%	31.20%	61.52%
EVI2A	1.12892E-09	69.84%	23.16%	54.93%
ICOS	1.13456E-09	76.36%	43.86%	63.09%
HLA-DMB	1.3426E-09	43.05%	19.42%	34.63%
CD52	1.37278E-09	44.74%	13.23%	32.50%
CEACAM21	1.38519E-09	70.34%	35.60%	67.69%
ITGAL	1.42536E-09	68.25%	37.67%	58.94%
HLA-DOA	1.42768E-09	54.89%	25.47%	45.14%
CD2	1.52338E-09	62.65%	29.09%	48.37%
CXCR6	1.54737E-09	72.14%	36.93%	53.34%
CD80	1.57981E-09	69.61%	47.19%	57.54%
P2RY13	1.64544E-09	70.69%	35.02%	61.92%
CD5	1.66421E-09	73.72%	48.40%	62.63%
TNFRSF17	1.69606E-09	76.86%	43.38%	62.56%
AMICA1	1.76006E-09	64.84%	27.46%	56.14%
SIGLEC9	1.87646E-09	67.54%	30.70%	59.15%
IL18RAP	1.87988E-09	81.56%	41.86%	67.76%
CD37	1.88527E-09	60.25%	23.07%	49.57%
CCR1	1.96273E-09	58.07%	26.96%	46.26%
SLC1A3	1.98011E-09	63.13%	36.42%	69.71%
TNFRSF9	2.03278E-09	70.70%	51.48%	65.47%
GPR174	2.04938E-09	75.64%	37.31%	64.35%
LILRB1	2.0837E-09	73.98%	41.14%	64.29%
FCRL3	2.16991E-09	81.56%	55.75%	70.41%
TRAT1	2.28791E-09	77.68%	41.67%	57.98%
PTAFR	2.34959E-09	69.70%	33.29%	63.81%
PDCD1	2.50224E-09	73.30%	39.80%	61.43%
DPEP2	2.56288E-09	69.85%	25.38%	56.00%
CD19	2.57633E-09	84.60%	58.66%	72.71%
TIGIT	2.65466E-09	70.79%	37.24%	54.95%
PTPRC	2.70821E-09	61.71%	31.26%	49.42%
IL12RB1	2.80163E-09	69.06%	49.59%	58.58%
IFNAR2	3.15989E-09	32.28%	12.09%	16.47%
CD4	3.20309E-09	59.32%	30.52%	47.89%
FCGR1A	3.20713E-09	65.89%	27.17%	47.96%
CD3G	3.22345E-09	72.35%	32.31%	58.83%
SPN	3.41185E-09	69.27%	20.65%	66.77%
SELPLG	3.46916E-09	61.50%	29.76%	50.56%
CRTAM	3.54528E-09	73.66%	43.76%	59.94%
CSF2RB	3.66491E-09	62.28%	34.16%	54.27%

[0401]

KLRB1	4.01281E-09	68.44%	19.72%	49.09%
TREM2	4.10337E-09	57.59%	13.36%	47.72%
IL2RG	4.37455E-09	56.39%	26.84%	43.19%
FPR3	4.51633E-09	51.16%	23.59%	41.35%
IL7R	4.72697E-09	66.87%	27.59%	54.52%
IL6R	4.76571E-09	71.47%	19.88%	59.72%
CD244	4.86836E-09	76.78%	44.67%	65.83%
FCRL2	4.87908E-09	84.74%	45.76%	68.67%
HLA-DRA	5.19295E-09	28.51%	10.30%	21.97%
CD27	5.30164E-09	64.15%	34.91%	48.06%
SLAMF8	5.46295E-09	55.90%	29.68%	44.05%
TLR2	5.65819E-09	58.78%	13.70%	47.53%
KLRK1	5.67699E-09	68.45%	27.81%	54.95%
VNN1	5.91542E-09	77.04%	47.28%	74.73%
BTN3A3	6.75949E-09	45.96%	10.20%	40.78%
SIGLEC10	7.09795E-09	74.41%	54.78%	59.94%
LPAR5	7.15917E-09	66.34%	30.43%	60.49%
CD79A	7.28226E-09	68.55%	41.55%	54.44%
CYBB	7.43534E-09	50.62%	23.26%	45.78%
LILRB3	7.55178E-09	67.34%	35.78%	57.41%
SELL	7.602E-09	70.89%	42.56%	60.71%
ITGB2	7.98337E-09	53.23%	27.03%	44.31%
IL2RB	8.46731E-09	62.64%	37.10%	51.24%
GPNMB	8.74489E-09	41.54%	16.42%	33.77%
LILRB5	8.82366E-09	70.26%	33.34%	64.94%
LAIR1	9.24736E-09	57.93%	27.07%	47.15%
TLR7	9.90723E-09	66.60%	34.48%	61.77%
IL10RA	1.04823E-08	52.92%	28.25%	45.80%
PTCRA	1.05765E-08	77.67%	44.69%	66.83%
CD69	1.09854E-08	69.62%	26.38%	54.66%
BTLA	1.12215E-08	80.35%	57.52%	70.30%
IGSF6	1.42487E-08	51.11%	32.39%	45.74%
CD28	1.56819E-08	66.31%	50.44%	64.11%
TLR6	1.64202E-08	68.10%	32.24%	58.62%
CD79B	1.65147E-08	70.32%	39.13%	60.77%
FLVCR2	1.74986E-08	61.62%	24.72%	61.91%
CXCR3	1.88085E-08	70.31%	51.83%	64.47%
IL2RA	1.90577E-08	65.31%	41.64%	49.39%
SIRPG	2.06264E-08	77.69%	48.60%	61.76%
GLIPR1	2.06265E-08	50.89%	19.99%	38.23%
CMKLR1	2.09689E-08	67.64%	38.13%	61.77%
SIRPA	2.33553E-08	42.57%	10.02%	49.47%
FASLG	2.98975E-08	74.10%	42.34%	62.51%
LILRA6	3.07924E-08	64.72%	27.01%	55.29%

[0402]

ICAM3	3.13145E-08	49.22%	27.61%	40.97%
CD68	3.15674E-08	41.96%	19.38%	32.34%
SLC15A3	3.21496E-08	47.63%	17.63%	33.84%
LILRB2	3.40809E-08	66.57%	33.84%	54.00%
IL21R	3.53519E-08	74.08%	53.86%	66.33%
MS4A6A	3.55458E-08	52.47%	21.52%	40.34%
HLA-DPB1	4.62258E-08	38.92%	18.02%	31.78%
CCR2	4.90605E-08	73.47%	47.05%	67.86%
ITGB7	5.18847E-08	56.49%	36.44%	47.69%
SLC17A9	5.22376E-08	59.55%	24.59%	42.20%
CD74	5.89811E-08	29.88%	13.21%	22.43%
GPR132	6.0616E-08	59.76%	42.91%	62.90%
CD300C	6.06254E-08	65.62%	34.25%	59.30%
CD3D	6.07523E-08	64.84%	34.19%	46.67%
GPR18	6.85491E-08	76.57%	51.70%	65.17%
FCGR1B	6.94693E-08	75.07%	39.92%	60.42%
LRRC25	7.27699E-08	59.15%	34.35%	45.84%
FCGR2A	7.7703E-08	45.19%	14.35%	34.99%
CXCL16	7.7909E-08	47.98%	17.01%	38.67%
SIRPB1	7.9852E-08	77.34%	22.01%	69.69%
CCR4	8.58863E-08	73.03%	43.61%	68.09%
SLC47A1	1.16018E-07	44.09%	28.31%	61.89%
CD200R1	1.18058E-07	71.15%	31.27%	56.01%
FCGR3A	1.22443E-07	51.83%	23.22%	38.61%
LAG3	1.30277E-07	49.93%	40.94%	43.91%
SIGLEC1	1.31718E-07	60.56%	31.75%	54.07%
C3AR1	1.40605E-07	51.68%	23.33%	41.57%
NCR3	1.48023E-07	76.23%	48.12%	67.49%
CYSLTR1	1.50401E-07	63.99%	20.11%	55.17%
CD226	1.52294E-07	67.39%	43.16%	56.67%
SLC37A2	1.53783E-07	54.44%	27.67%	53.23%
VCAM1	1.64606E-07	55.58%	27.17%	47.12%
HLA-DQA1	1.69908E-07	44.45%	18.49%	39.29%
FCRL6	1.83468E-07	66.99%	45.54%	63.45%
CD1B	1.86058E-07	82.55%	51.56%	81.07%
HLA-DPA1	2.02404E-07	38.54%	15.02%	29.25%
CD7	2.08808E-07	65.34%	36.98%	46.83%
GPR183	2.13468E-07	55.32%	14.67%	38.78%
SLC2A9	2.31902E-07	54.77%	22.86%	42.88%
P2RX1	2.38536E-07	69.10%	37.58%	65.96%
CD14	2.64212E-07	47.87%	21.59%	35.09%
MPEG1	2.85089E-07	47.79%	26.15%	37.94%
BTN3A1	2.86212E-07	41.14%	10.50%	33.62%
SLC6A12	3.14038E-07	65.20%	49.93%	70.78%

[0403]

MS4A1	3.19834E-07	84.56%	48.96%	68.67%
HLA-DRB1	3.23095E-07	35.56%	12.43%	27.58%
CLEC12B	3.60286E-07	80.14%	38.48%	80.54%
P2RY8	3.66932E-07	61.14%	26.35%	58.14%
CD22	3.88315E-07	83.86%	44.82%	74.78%
CR1	4.07631E-07	74.29%	47.59%	70.77%
FCGR2B	4.12418E-07	72.23%	33.70%	57.18%
MRC1	5.15829E-07	76.75%	24.80%	61.36%
SLC46A3	5.17993E-07	47.42%	11.22%	40.55%
MSR1	5.37688E-07	54.65%	21.26%	47.91%
GPR141	5.93184E-07	72.74%	38.06%	68.40%
HLA-F	7.44915E-07	40.21%	17.95%	33.64%
CD40LG	7.59849E-07	75.62%	39.77%	63.81%
CD274	7.68211E-07	64.26%	45.06%	51.94%
SLCO2B1	7.72444E-07	52.65%	27.47%	47.05%
ITGAM	8.53209E-07	66.32%	29.99%	61.49%
HLA-DQB1	1.06577E-06	47.90%	15.89%	44.25%
TNFRSF1B	1.17968E-06	43.41%	25.94%	38.64%
TLR10	1.1797E-06	84.76%	49.94%	71.99%
TLR1	1.24504E-06	56.51%	23.91%	42.70%
GYPC	1.54539E-06	45.92%	15.50%	38.38%
MMP25	1.62565E-06	59.73%	41.45%	54.94%
TMEM106A	1.6803E-06	48.20%	20.02%	39.41%
TRPV2	1.70835E-06	41.99%	27.93%	35.63%
CXCR5	1.78382E-06	79.94%	48.27%	69.34%
TNFRSF4	1.86433E-06	46.04%	19.92%	36.95%
NFAM1	1.96793E-06	51.99%	34.12%	52.55%
CD300A	2.01384E-06	45.49%	28.39%	32.29%
RHBDF2	2.14921E-06	45.46%	21.34%	36.56%
P2RY6	2.37473E-06	66.51%	39.46%	52.37%
SLC2A5	2.5299E-06	59.27%	21.91%	54.89%
TMEM26	2.67638E-06	54.26%	42.84%	49.87%
MFSD7	2.77692E-06	49.38%	14.60%	40.74%
CCR8	3.01745E-06	70.08%	49.68%	60.91%
FCRL1	3.04241E-06	89.43%	65.60%	80.86%
EMB	3.21177E-06	42.78%	18.43%	43.72%
TNFRSF8	3.2862E-06	67.45%	48.20%	64.49%
CLEC2D	3.36044E-06	40.47%	18.69%	50.70%
CSF2RA	3.46349E-06	63.54%	42.71%	66.91%
CD163	3.57333E-06	56.37%	25.46%	48.79%
ADCY7	3.83263E-06	40.11%	22.48%	41.89%
ICAM1	4.07088E-06	43.01%	12.45%	27.30%
SUSD3	4.32085E-06	54.21%	22.25%	40.81%
TNFRSF13B	4.52712E-06	77.23%	48.44%	69.06%

[0404]

BTN3A2	4.77524E-06	41.86%	11.41%	33.89%
IL1R1	4.81042E-06	48.07%	12.41%	35.98%
BTN2A2	5.21307E-06	40.02%	20.07%	43.54%
LY75	5.2498E-06	56.23%	24.32%	41.26%
CSF1	5.39237E-06	47.67%	25.46%	46.20%
LILRA5	6.25423E-06	68.43%	25.32%	48.48%
CCR7	6.57438E-06	61.96%	40.88%	53.70%
IL1R2	6.59636E-06	80.57%	76.21%	74.88%
FCRL4	6.65091E-06	91.45%	69.44%	85.13%
SECTM1	8.18885E-06	49.89%	26.48%	35.57%
ITGAE	8.40917E-06	32.33%	10.40%	16.67%
GPR114	8.49098E-06	69.54%	51.83%	57.62%
P2RY12	8.59531E-06	76.77%	38.26%	72.21%
TNFRSF14	8.85907E-06	27.17%	14.42%	16.31%
SIT1	9.05091E-06	57.64%	35.78%	43.08%
IGFLR1	9.13735E-06	32.55%	23.56%	26.08%
SIGLEC5	9.26414E-06	65.93%	54.83%	64.56%
MEP1A	1.14997E-05	68.03%	29.53%	72.27%
GPR15	1.24945E-05	77.03%	38.22%	71.99%
UNC93B1	1.33021E-05	30.30%	10.53%	20.11%
ADORA3	1.46671E-05	53.72%	30.14%	57.04%
ADAM8	1.48264E-05	54.48%	26.24%	37.66%
MR1	1.51261E-05	53.64%	15.66%	44.40%
PTGER4	1.53174E-05	56.08%	25.44%	42.22%
FAS	1.5901E-05	49.21%	26.79%	46.37%
AQP9	1.76825E-05	71.52%	14.35%	49.20%
SLC12A3	1.96002E-05	72.81%	61.48%	71.42%
VSIG10L	2.28557E-05	51.54%	29.87%	49.65%
SLC40A1	2.51598E-05	30.08%	17.39%	24.45%
TNFRSF18	2.58362E-05	58.20%	29.59%	53.59%
HLA-DQB2	2.58684E-05	48.71%	28.82%	47.26%
TLR3	2.90136E-05	58.10%	14.88%	43.45%
TGFBR2	3.26298E-05	38.64%	11.16%	34.37%
P2RX7	3.59739E-05	61.65%	54.30%	56.68%
ITGAD	3.72153E-05	85.15%	40.41%	67.95%
CSF1R	4.03411E-05	45.95%	24.19%	38.39%
CD1D	4.26485E-05	59.23%	32.18%	49.17%
XCR1	5.54676E-05	79.11%	54.65%	76.04%
LILRA1	5.69984E-05	66.82%	41.35%	59.53%
KIR3DL1	5.81227E-05	89.65%	80.94%	75.57%
EMR2	5.84273E-05	68.15%	10.27%	66.38%
CD8B	6.94531E-05	51.36%	28.04%	65.09%
TMEM140	7.26214E-05	24.11%	14.36%	20.25%
GPR84	7.29165E-05	63.61%	42.80%	55.83%

[0405]

HLA-DQA2	7.38048E-05	47.14%	36.66%	44.75%
ENTPD1	7.54083E-05	27.10%	20.45%	38.74%
LILRA4	8.71569E-05	62.17%	46.58%	55.78%
CTLA4	0.000108268	70.11%	40.83%	38.14%
GPR34	0.000133066	52.05%	25.35%	44.91%
CR2	0.000147094	88.33%	47.00%	74.57%
CEACAM4	0.000222012	60.09%	40.71%	55.50%
IL3RA	0.000222018	36.92%	25.30%	37.17%
GGT1	0.000228935	45.05%	26.02%	40.66%
FPR1	0.000251402	58.07%	29.81%	45.35%
ATP1A4	0.00025478	81.26%	52.62%	85.12%
GP1BA	0.000270596	55.79%	41.63%	62.82%
FOLR2	0.000275979	46.80%	28.68%	39.22%
CPM	0.000280529	53.62%	31.81%	44.24%
FCGRT	0.000306889	19.04%	11.01%	23.37%
KIR3DL2	0.000307374	79.16%	57.65%	74.23%
OSTM1	0.000310326	20.12%	10.29%	18.85%
CRLF2	0.000311888	78.15%	23.11%	81.39%
KIR2DL3	0.000314959	88.50%	65.54%	63.34%
NCR1	0.000316966	76.30%	60.02%	67.58%
MFSD2A	0.000320659	38.77%	37.18%	11.39%
ADRB2	0.000335867	58.23%	18.87%	48.44%
CDH11	0.000336463	34.61%	12.12%	28.96%
CLEC1A	0.000407114	39.57%	13.63%	45.47%
GPR161	0.000476523	15.95%	14.47%	51.73%
SLC29A3	0.000479328	34.04%	25.87%	34.32%
CNR2	0.000483208	70.16%	60.56%	70.03%
CCR6	0.000497955	63.03%	35.28%	52.50%
TNFSF4	0.000502367	43.05%	21.95%	44.87%
SCARF1	0.000509252	44.83%	24.71%	45.88%
PLXDC2	0.000510073	36.97%	16.58%	35.60%
KLRC1	0.000516275	86.58%	57.26%	53.41%
AXL	0.000517776	41.12%	18.20%	36.67%
CD1C	0.000539098	66.68%	18.75%	64.49%
SLC38A5	0.000552214	51.02%	17.13%	43.23%
IL9R	0.00057445	41.17%	32.66%	70.34%
KCNA3	0.000578449	26.41%	47.26%	54.24%
PTGER2	0.000585255	59.39%	36.43%	48.74%
SLC16A6	0.00061927	26.64%	18.33%	52.08%
SLC2A14	0.000630181	56.86%	17.42%	77.35%
DPP4	0.000668206	49.59%	14.30%	43.92%
SLC2A6	0.000702092	35.42%	47.33%	28.85%
IL4R	0.00071199	35.84%	14.71%	36.55%
SLC2A3	0.000761924	30.92%	10.89%	25.42%

[0406]

TMIGD2	0.000874526	53.95%	58.88%	61.89%
CHRNA6	0.001107356	76.82%	35.67%	68.42%
ACVRL1	0.001131442	33.96%	12.05%	33.08%
SELP	0.001357549	58.69%	15.73%	49.17%
HFE	0.001374258	52.60%	12.01%	44.34%
KIR2DL4	0.001433465	87.86%	39.81%	56.35%
FPR2	0.001710602	72.46%	45.59%	52.64%
PTGIR	0.001858841	42.31%	11.48%	25.24%
GPR25	0.002113398	55.44%	40.36%	57.82%
GPR31	0.002152634	72.19%	51.40%	79.69%
IL31RA	0.002201478	59.85%	39.16%	73.59%
FAP	0.00224563	38.08%	10.25%	26.50%
EMR1	0.00232614	77.04%	50.07%	67.34%
HCAR3	0.002438521	63.30%	35.35%	41.75%
FLT3	0.002458482	70.14%	46.12%	54.61%
ITGA4	0.002477499	32.80%	14.23%	31.39%
HLA-G	0.002606559	50.00%	26.50%	55.48%
KIR2DS4	0.002665903	77.92%	55.01%	75.58%
SUCNR1	0.002967653	74.23%	12.13%	23.35%
DPEP1	0.003052523	58.76%	37.01%	66.21%
ABCA6	0.003078104	52.19%	10.72%	44.27%
CD300E	0.003196233	56.76%	17.16%	51.67%
TSPAN33	0.003331691	21.37%	19.20%	35.25%
HEPACAM	0.003396402	35.45%	39.38%	86.07%
VSTM1	0.003398374	82.60%	42.51%	57.88%
TLR4	0.003544398	54.48%	29.70%	33.53%
PIK3IP1	0.004121404	24.75%	18.38%	14.20%
SIDT1	0.004231394	50.33%	34.16%	32.55%
ALPP	0.005265665	76.73%	29.75%	70.52%
ENG	0.005443173	24.33%	12.68%	24.92%
ICAM2	0.005643045	37.41%	21.80%	14.41%
LRP10	0.005665413	22.05%	10.72%	11.98%
KLRC3	0.005849581	73.21%	40.32%	28.55%
MYOF	0.006175117	33.29%	12.36%	30.62%
GPR68	0.006417327	32.13%	30.75%	39.46%
S1PR1	0.006676834	29.22%	13.12%	26.73%
CLMP	0.00668654	40.35%	10.68%	47.81%
HCAR2	0.006754245	50.86%	20.17%	49.09%
SLC28A3	0.007405939	32.97%	33.32%	83.21%
FCGR3B	0.007501269	49.97%	21.56%	50.60%
ADAM19	0.00784852	13.08%	16.14%	29.94%
SIGLEC6	0.008217117	73.67%	13.29%	69.79%
CLEC9A	0.008600165	73.55%	18.08%	53.08%
CD40	0.010588927	33.25%	19.23%	20.22%

[0407]

RAMP3	0.010713307	31.56%	15.49%	27.07%
LRRC3B	0.010915448	64.58%	68.48%	77.56%
CYSLTR2	0.011086624	40.48%	34.20%	38.41%
KLRC2	0.011660162	79.89%	31.98%	23.46%
PLXNC1	0.011819309	17.19%	37.67%	37.53%
TSPAN4	0.012634994	25.08%	26.26%	18.13%
HTR2B	0.012971039	43.95%	15.14%	43.83%
ALPPL2	0.013258468	87.82%	26.61%	86.32%
TNFSF18	0.014089112	51.13%	43.48%	52.69%
GPR1	0.014149687	77.95%	53.47%	91.14%
HEPH	0.014584616	45.69%	14.43%	31.02%
ART4	0.016075366	64.98%	12.39%	54.73%
TMEM158	0.016971813	17.84%	43.98%	20.77%
GPR155	0.018031969	40.02%	37.62%	37.00%
OR4C6	0.01906316	89.60%	81.29%	54.61%
EFNA2	0.022332929	10.03%	59.65%	75.45%
CD163L1	0.024429535	35.12%	14.29%	38.33%
SLC22A2	0.026703114	58.18%	61.27%	94.41%
EDAR	0.028623147	48.77%	32.68%	79.09%
SPNS3	0.030240964	47.63%	34.39%	56.12%
CD82	0.031670685	20.63%	18.57%	27.18%
GPBAR1	0.031808223	53.16%	43.66%	22.55%
KIR2DL1	0.033881652	72.08%	77.67%	64.43%
FGFR3	0.03601052	10.85%	23.25%	56.31%
DPEP3	0.036810148	55.54%	51.38%	69.85%
ABCB1	0.037449053	42.34%	33.34%	47.50%
APCDD1	0.038885148	20.45%	33.79%	14.00%
SIDT2	0.039726648	19.41%	15.55%	12.19%
ITGA11	0.041348494	36.32%	16.69%	30.65%
LRRC15	0.044608166	62.33%	29.44%	43.40%
SSTR3	0.045237944	24.52%	71.22%	61.35%
SLC43A2	0.04579749	20.01%	12.15%	15.42%
CD8A	0.048186112	50.12%	53.07%	48.81%
FCAMR	0.048672388	89.94%	70.70%	80.27%
SEMA4D	0.049671578	13.78%	15.77%	11.34%
PCDH11Y	0.05249787	55.00%	61.40%	72.57%
CD83	0.053170623	21.81%	14.61%	12.71%
HRH2	0.05425675	30.56%	15.85%	50.20%
OR9K2	0.055346648	50.14%	100.00%	72.80%
ACE	0.057091438	23.59%	16.05%	19.58%
KLRF1	0.0624496	49.67%	14.42%	21.97%
HBEGF	0.063083869	26.82%	12.85%	22.82%
AREG	0.063379385	59.46%	11.05%	48.78%
IL17RA	0.069735707	16.60%	15.60%	18.15%

[0408]

FAM26E	0.076139775	34.14%	14.07%	24.37%
CLEC4M	0.076825144	84.98%	67.86%	53.74%
SLC14A1	0.078179092	26.35%	35.35%	66.22%
STAB2	0.080166637	61.02%	58.90%	49.80%
KEL	0.081362044	25.76%	22.89%	41.76%
GPR150	0.085508538	53.96%	33.70%	22.25%
GHR	0.086428647	50.68%	39.88%	75.13%
THBD	0.0889064	31.42%	10.05%	12.78%
MAS1L	0.089717898	90.73%	41.49%	72.12%
CA12	0.092735208	42.57%	15.66%	44.36%
CTNS	0.095491713	20.76%	11.87%	12.29%
ANPEP	0.095821779	33.92%	16.74%	31.87%
FLT3LG	0.099824876	26.64%	23.49%	18.55%
GPR82	0.106862956	30.15%	45.56%	42.85%
IL23R	0.10892897	51.72%	30.38%	57.90%
GPR151	0.114981165	75.93%	87.60%	51.46%
PCDH11X	0.11793424	18.31%	91.98%	48.10%
FCER1A	0.129568313	52.45%	14.65%	67.52%
FCAR	0.137064204	37.35%	53.89%	62.14%
ANTXR2	0.138531686	24.23%	24.79%	25.13%
SDC1	0.142896081	17.67%	18.48%	11.30%
RAET1G	0.143670101	21.34%	28.99%	46.24%
LIM2	0.145921766	68.41%	72.52%	60.71%
LRRN4	0.152287624	51.00%	17.34%	26.10%
TMEM204	0.160249453	21.96%	10.99%	15.89%
OR10G2	0.162520657	84.20%	89.46%	35.19%
F2RL3	0.163598915	28.96%	25.29%	25.86%
OR6S1	0.165047248	67.09%	94.81%	73.91%
PCDHGA12	0.168434817	23.20%	15.87%	46.95%
PARM1	0.173585911	24.09%	26.04%	12.02%
CD1A	0.187558898	34.09%	13.56%	60.83%
SIGLEC12	0.188071133	51.48%	41.93%	44.17%
TMEFF2	0.191127136	31.05%	62.28%	10.41%
SIGLEC15	0.191489067	32.80%	65.06%	24.43%
SIGLEC11	0.198069651	45.66%	17.01%	49.12%
OR52D1	0.203182103	85.29%	20.00%	73.48%
ADAM7	0.218058488	65.43%	75.61%	88.53%
PRND	0.21958522	19.64%	45.17%	69.95%
DDR2	0.220941876	29.15%	17.37%	34.66%
LRRC52	0.223360079	70.15%	35.54%	35.83%
CD248	0.225295624	19.59%	15.38%	16.88%
NRP2	0.226983312	17.46%	26.93%	25.77%
OR5AU1	0.230862414	52.98%	81.82%	56.11%
HTR7	0.231150739	50.54%	13.38%	67.83%

[0409]

TREML2	0.236355659	60.54%	16.68%	35.74%
SLCO1B1	0.23811508	80.02%	97.52%	49.43%
OR51B5	0.247380328	94.86%	72.58%	69.40%
ALPI	0.248773362	62.79%	100.00%	91.77%
OR11H6	0.252091671	62.39%	100.00%	70.28%
OR4N2	0.269899128	83.72%	63.78%	89.22%
OR4M2	0.277627911	84.31%	62.19%	100.00%
ITGA1	0.297561615	11.24%	10.41%	15.12%
SSTR4	0.301516412	62.14%	91.83%	84.42%
SORCS3	0.30598007	15.56%	92.47%	12.11%
ICOSLG	0.308851901	15.47%	25.06%	16.39%
ITLN1	0.32944986	59.45%	25.32%	77.42%
OR9A4	0.342397173	59.73%	33.38%	73.64%
EPHA5	0.375869842	52.30%	64.02%	54.66%
TNFRSF10C	0.37873391	32.63%	28.83%	10.65%
PCDHA4	0.400014956	30.91%	73.41%	14.42%
PTGFR	0.411624358	19.46%	40.61%	50.59%
CNTNAP4	0.411697707	52.50%	72.17%	54.19%
OR10C1	0.420933008	53.34%	100.00%	57.06%
SLAMF9	0.429164603	41.21%	22.82%	12.79%
OR1E2	0.438456241	87.23%	34.19%	66.34%
LY6D	0.444188916	12.69%	19.90%	66.86%
HRH1	0.445940141	29.53%	22.48%	21.70%
LRP2	0.453436945	51.77%	41.99%	28.99%
CD101	0.453721123	29.37%	20.81%	25.74%
PLB1	0.459993867	24.60%	32.48%	16.06%
SLC6A19	0.473661425	42.74%	94.78%	62.75%
P2RY14	0.474983931	27.51%	11.39%	26.45%
ASGR1	0.476297454	22.57%	22.52%	11.36%
PRSS41	0.525049211	85.27%	87.12%	59.26%
ERVV-2	0.533637306	44.35%	73.25%	40.47%
CLEC1B	0.536328757	51.51%	47.43%	48.59%
ACHE	0.543275241	22.41%	37.72%	26.09%
SUSD2	0.554481684	22.06%	10.61%	10.54%
TM4SF18	0.565251826	15.14%	14.23%	27.96%
LPPR1	0.587730816	40.02%	21.26%	18.01%
OR10J3	0.588745272	62.98%	100.00%	18.60%
MUC15	0.607910314	46.90%	46.41%	13.02%
OR11G2	0.627970732	31.28%	100.00%	60.46%
CEACAM6	0.644987142	15.24%	28.56%	12.57%
MAS1	0.657858756	11.04%	78.07%	18.14%
OR52E4	0.658683792	80.82%	27.43%	49.82%
OR1L8	0.670604998	19.29%	46.31%	13.57%
LRRC38	0.671819613	46.01%	55.67%	35.07%

[0410]

SCN10A	0.673755981	40.92%	26.29%	40.05%
RAET1L	0.699603878	20.71%	58.98%	40.36%
USH2A	0.704907869	35.06%	87.97%	27.88%
PHEX	0.708815533	14.96%	17.62%	25.27%
LY6G6D	0.730040354	11.19%	50.33%	39.54%
CLEC4G	0.737227214	37.27%	53.92%	22.23%
GRID2	0.739784265	57.21%	22.35%	47.45%
GRIN3B	0.749536105	21.78%	34.50%	12.92%
SLC34A1	0.757860005	17.97%	30.88%	51.28%
GLP2R	0.790996461	11.82%	34.33%	46.60%
TMIGD1	0.827554573	53.42%	51.05%	46.69%
CNTNAP3	0.931090379	13.25%	15.57%	16.86%
OR5V1	0.969185091	48.09%	24.79%	30.25%
HLA-E	2.88005E-09	27.48%	7.86%	20.92%
IL18R1	4.43558E-09	69.21%	9.27%	64.20%
GPR137B	4.23233E-08	25.19%	0.04%	22.24%
RNF149	5.54774E-08	21.62%	5.38%	17.17%
BST2	5.80782E-08	39.21%	8.78%	23.70%
CSF3R	6.05325E-07	65.07%	7.53%	45.69%
EMP3	9.52059E-07	28.36%	8.98%	26.96%
HLA-B	2.06027E-06	20.48%	5.68%	15.10%
KLRG1	2.11931E-06	44.42%	1.32%	45.70%
C5AR1	5.32274E-06	46.82%	7.56%	38.22%
SEMA7A	9.19462E-06	55.11%	9.25%	44.94%
SSPN	1.34226E-05	55.84%	0.73%	43.29%
CD44	1.41112E-05	36.61%	4.37%	48.78%
FCGR2C	1.52087E-05	66.73%	7.85%	61.92%
BST1	1.72928E-05	41.62%	5.00%	34.79%
VASN	3.53555E-05	36.74%	6.15%	20.72%
CNTN2	7.12044E-05	2.23%	80.14%	68.63%
IFNGR1	0.000134821	17.09%	6.22%	10.21%
OTOA	0.000136446	63.84%	3.69%	57.64%
NAGPA	0.000140162	27.25%	8.52%	19.70%
SLC39A8	0.000171504	44.02%	3.70%	28.51%
ABCC3	0.000257432	47.97%	8.33%	46.07%
OSMR	0.000282849	43.26%	2.31%	35.46%
PIEZO1	0.000286913	33.28%	4.50%	32.78%
MPZL1	0.000372352	16.14%	0.71%	14.32%
HLA-C	0.00039901	18.48%	3.34%	12.32%
TMEM150A	0.000447531	33.23%	7.75%	17.85%
SLC41A2	0.000472854	9.54%	40.29%	6.68%
IFNGR2	0.000478988	12.59%	4.66%	1.74%
HLA-A	0.000493636	18.13%	6.57%	10.88%
ACP2	0.000547946	20.59%	8.52%	12.85%

[0411]

LPAR6	0.000648364	37.34%	0.60%	37.86%
MFSD5	0.001016103	20.69%	10.02%	6.42%
RNF130	0.001069597	9.34%	3.07%	14.16%
PLAUR	0.001308991	31.56%	8.17%	21.49%
SLC6A11	0.00136016	1.69%	54.06%	89.45%
HM13	0.001389185	12.67%	3.33%	3.36%
LAMP3	0.001608543	34.39%	9.59%	7.20%
SPPL2A	0.002034623	15.46%	6.93%	12.87%
PSEN2	0.002203809	24.28%	11.57%	6.05%
M6PR	0.002212382	12.05%	1.34%	6.23%
MMP14	0.00227536	13.27%	4.88%	21.98%
MPZL2	0.002618202	25.80%	0.15%	28.43%
TNFRSF10A	0.002652269	39.18%	4.47%	39.36%
CD59	0.004884834	19.06%	0.68%	3.24%
MRC2	0.005121681	29.09%	6.18%	22.18%
PROCR	0.005162919	22.38%	1.75%	29.40%
CD63	0.005308545	11.81%	4.59%	6.44%
ADAM9	0.005410379	18.21%	4.09%	7.40%
RPRM	0.006224452	4.85%	45.62%	3.38%
MRGPRF	0.006327273	50.89%	9.61%	46.35%
OR56B1	0.006634671	79.41%	5.25%	82.89%
CD302	0.006691516	30.25%	8.64%	4.49%
ABCA1	0.006722944	14.83%	4.77%	31.22%
ITM2B	0.007028054	10.38%	2.15%	6.28%
ITGA5	0.007467691	23.83%	4.99%	20.93%
GPA33	0.008626779	84.23%	7.89%	83.48%
TCIRG1	0.010323314	22.33%	6.69%	15.04%
F2R	0.01097726	15.75%	3.70%	19.37%
SLC31A1	0.012409667	13.91%	7.82%	8.51%
ABCA9	0.013132101	44.70%	2.49%	41.00%
CALCRL	0.014087908	33.78%	1.70%	21.77%
MYADM	0.015217168	26.50%	0.97%	1.61%
RECK	0.015625369	8.76%	16.91%	31.17%
LINGO3	0.018052603	8.62%	70.63%	18.43%
MXRA8	0.0181563	24.65%	7.89%	17.18%
NCSTN	0.018785421	6.80%	0.43%	0.92%
FRRS1	0.01931061	36.23%	2.11%	38.38%
PLA2R1	0.019413426	41.93%	4.22%	38.90%
LY6E	0.021661514	20.04%	9.83%	16.19%
PRNP	0.022136049	25.41%	7.09%	19.59%
NPC1	0.022850945	12.00%	5.32%	12.99%
PKD1L1	0.025432154	20.04%	2.45%	44.08%
CD93	0.031807592	19.54%	1.39%	23.40%
RNF13	0.03288098	13.52%	4.90%	3.07%

[0412]

FFAR3	0.035469445	59.77%	7.83%	44.34%
PPAP2A	0.035890417	16.16%	3.05%	15.66%
STAB1	0.036106728	25.31%	7.64%	23.96%
RTN4RL1	0.036943614	3.64%	8.55%	57.38%
TTYH3	0.037151495	1.22%	11.13%	9.71%
FGFR2	0.042451549	3.97%	23.92%	51.89%
CLEC14A	0.045282141	20.89%	7.13%	19.54%
TEK	0.049971964	29.29%	4.41%	37.31%

[0413] 表11-细胞系数数据集中与SCLC-I亚型相关的表面蛋白

[0414]

表面蛋白	ANOVA P 值	I vs N	I vs P	I vs A
PDGFRB	9.70855E-13	41.82%	87.73%	89.46%
SCARF2	1.14401E-06	28.00%	55.46%	87.84%
AXL	1.41233E-06	42.54%	60.57%	47.87%
S1PR3	1.00165E-05	34.43%	50.87%	76.36%
MRC2	1.16913E-05	40.41%	66.21%	64.45%
GPR124	1.53035E-05	24.18%	16.47%	33.93%
SSPN	3.15744E-05	47.13%	20.08%	73.38%
GPR176	4.11096E-05	18.82%	28.91%	39.70%
ITGA11	5.90876E-05	51.71%	99.77%	64.24%
EMP3	6.40989E-05	29.27%	73.47%	61.72%
ELFN1	7.084E-05	20.66%	99.69%	59.94%
OR2W1	7.51498E-05	47.62%	53.74%	90.16%
ABCC10	8.64139E-05	16.88%	24.08%	15.80%
SIRPG	0.000125124	54.50%	20.54%	87.91%
CD248	0.000140839	51.80%	88.49%	80.94%
ERBB2	0.000158538	31.30%	17.83%	28.08%
IL15RA	0.000180892	86.00%	24.09%	65.39%
EPHB4	0.000183815	36.27%	35.64%	58.50%
NOTCH3	0.000184805	51.42%	28.11%	54.94%
VCAM1	0.000185193	75.66%	12.66%	73.35%
TMEM63B	0.000202062	11.31%	11.86%	13.46%
GAS1	0.000229798	63.61%	28.89%	84.65%
EMP1	0.000251881	56.89%	39.27%	67.12%
DAG1	0.000268459	14.58%	10.17%	10.80%
SIRPB1	0.000285131	41.23%	34.75%	73.19%
ITGA5	0.000291127	14.15%	39.97%	38.83%
GJA3	0.000343217	70.40%	71.58%	89.41%
HLA-E	0.000345515	53.04%	44.15%	73.70%
CCR10	0.000404984	21.44%	58.04%	54.58%
TP53I13	0.000464936	11.36%	33.85%	53.00%
EMR2	0.000465156	35.27%	35.02%	66.99%
SLC2A3	0.000480693	14.22%	50.21%	59.18%
LY6E	0.000548484	23.98%	77.93%	59.03%

[0415]

BTNL9	0.000576928	48.11%	57.89%	80.48%
BTN2A3P	0.00062003	23.96%	16.19%	49.19%
EPHA2	0.000630155	25.40%	20.37%	53.25%
SLC1A6	0.000699746	63.96%	45.32%	83.48%
TMEM26	0.00074033	62.21%	99.65%	84.53%
CHRNA	0.000779166	26.61%	69.85%	71.18%
HLA-C	0.000829317	67.10%	20.53%	39.03%
SECTM1	0.001033177	99.40%	59.17%	71.79%
GYPC	0.001048073	20.53%	99.05%	93.07%
PTPRQ	0.001228831	46.76%	71.68%	37.91%
SIRPA	0.0012998	23.00%	19.42%	53.09%
CSPG4	0.001382179	16.05%	64.93%	56.40%
VASN	0.001678081	49.90%	62.89%	45.92%
CD36	0.001802107	44.34%	57.34%	43.04%
ELFN2	0.001814298	13.24%	26.98%	68.75%
SLC16A5	0.001827075	88.43%	55.60%	76.18%
MALRD1	0.001941222	50.13%	37.60%	58.76%
LRRC15	0.002610256	53.05%	76.41%	81.17%
CD97	0.002967346	35.16%	38.68%	53.52%
EDNRA	0.002984467	61.85%	31.26%	56.19%
IL1R1	0.003251884	79.09%	22.85%	63.05%
SLC38A4	0.003300738	31.52%	31.04%	21.41%
OLR1	0.003597158	69.69%	22.47%	78.10%
OR2J3	0.003661151	53.38%	45.61%	73.72%
LY6K	0.003696562	76.50%	81.73%	68.27%
CSF2RA	0.003860425	40.84%	50.18%	68.11%
MICA	0.004093527	82.55%	50.87%	76.35%
GJA1	0.004139472	34.81%	44.90%	39.66%
HFE	0.004759886	58.52%	44.98%	39.99%
FSHR	0.004852942	27.62%	99.42%	72.48%
OR2J2	0.005516914	49.92%	46.85%	78.53%
ZPLD1	0.00554278	26.30%	87.74%	62.18%
SIGLEC10	0.005610828	59.09%	10.73%	57.72%
LPHN2	0.005757306	23.37%	28.32%	22.89%
CRLF2	0.006602335	74.81%	88.17%	75.13%
NLGN2	0.007183664	11.51%	15.52%	22.20%
NT5E	0.007910095	46.08%	23.07%	32.38%
FAM26E	0.008056667	81.74%	85.99%	69.92%
CALCR	0.008328862	69.39%	34.94%	40.61%
SCNN1D	0.008695163	31.70%	35.19%	45.85%
GPNMB	0.009107969	42.84%	43.29%	35.71%
TMEM150A	0.009184623	21.96%	28.47%	41.19%
SLC6A7	0.009465125	19.01%	99.21%	71.82%
NIPAL4	0.010403691	11.82%	53.50%	39.59%

[0416]

AGTR1	0.011008851	65.46%	21.84%	64.33%
ADAM19	0.011294672	12.43%	16.75%	18.07%
CACNG8	0.011445992	69.51%	43.60%	82.00%
CDH10	0.011463268	22.18%	77.86%	36.14%
HLA-DRA	0.011810381	90.27%	64.96%	74.19%
FZD2	0.011825025	40.01%	75.15%	46.91%
MMP14	0.011895604	43.04%	41.58%	61.49%
ITGB5	0.011906104	25.09%	15.21%	45.53%
LRRC4B	0.012282734	50.44%	86.50%	68.81%
ATP1A2	0.01356725	40.87%	75.14%	70.15%
HLA-B	0.015591244	68.55%	28.55%	54.29%
SEMA7A	0.016400864	13.93%	14.32%	49.75%
F2RL2	0.016703706	44.63%	36.55%	66.00%
NAGPA	0.016942233	10.82%	28.27%	26.65%
SLC2A10	0.017091586	51.60%	54.82%	65.32%
MICB	0.017256735	62.98%	57.16%	57.14%
ZP3	0.017350621	25.93%	39.64%	37.85%
LRFN3	0.017451257	11.83%	43.72%	28.58%
HYAL2	0.017616091	35.96%	49.22%	28.55%
IL31RA	0.018781884	46.13%	68.78%	60.05%
OR7A5	0.019891214	32.52%	99.35%	76.26%
SUSD5	0.019979736	28.91%	45.10%	41.66%
EGFR	0.020072443	43.36%	44.48%	24.78%
GHR	0.021406512	59.67%	32.33%	50.02%
TEK	0.021476624	33.06%	60.81%	45.15%
HCRTR2	0.022721512	44.85%	56.05%	70.83%
CD180	0.024188886	86.84%	99.44%	46.09%
LPAR4	0.025833382	61.07%	12.43%	68.02%
SLC43A2	0.028164393	15.56%	49.17%	17.98%
PTGDR	0.028701973	67.64%	27.36%	27.10%
CEACAM8	0.032014126	52.16%	99.48%	64.33%
CD163	0.03389116	11.84%	15.55%	60.96%
HLA-F	0.034348946	51.77%	52.74%	59.52%
SLC12A9	0.035177737	22.62%	25.00%	38.24%
HTR1B	0.035875203	77.67%	99.42%	75.68%
PCDH7	0.038481146	41.72%	43.17%	32.77%
HLA-H	0.04201114	78.24%	50.87%	61.85%
LMAN2	0.042283864	11.64%	22.53%	15.98%
CD109	0.043629781	39.60%	49.60%	42.38%
HLA-DRB1	0.043948828	99.34%	72.03%	73.64%
RHBDF2	0.046645232	12.81%	28.73%	49.67%
GPER1	0.04742007	13.13%	39.53%	41.14%
XPNPEP2	0.049087924	59.32%	99.34%	74.80%
IL6R	0.049745524	54.93%	15.57%	57.60%

[0417]

TMEM161A	0.050201605	19.59%	35.40%	37.79%
CACNG4	0.05073865	17.62%	71.93%	18.62%
CELSR1	0.051217298	28.36%	14.10%	10.73%
CSF1	0.051958401	38.68%	26.49%	53.37%
ZAN	0.052351116	11.67%	72.23%	43.70%
MFSD5	0.053591241	18.80%	24.83%	17.04%
S1PR5	0.053635072	30.73%	22.83%	47.94%
ELTD1	0.058172278	40.56%	57.07%	68.80%
TTYH3	0.064064238	16.47%	17.10%	14.58%
LRP10	0.064141968	20.58%	17.03%	22.91%
CHRNE	0.069609585	22.06%	20.42%	26.67%
SLC26A6	0.071529916	11.20%	31.98%	15.40%
NPY6R	0.072231424	25.59%	76.42%	46.99%
ULBP3	0.072772617	34.55%	17.67%	47.19%
CXCR5	0.073347916	27.46%	18.95%	32.42%
GPIHBP1	0.07686716	82.68%	51.07%	68.18%
GABRE	0.07851393	14.17%	39.09%	52.18%
BTN3A3	0.079711513	23.74%	13.99%	25.87%
OR11A1	0.080154435	14.49%	56.48%	67.08%
GRIN2B	0.082424733	16.96%	32.50%	44.93%
TGFBR3	0.083141392	25.41%	12.89%	22.76%
S1PR2	0.084817954	26.85%	99.06%	61.04%
SPRN	0.086293416	70.70%	99.18%	66.86%
DPEP3	0.086424214	33.32%	69.13%	72.82%
TMEM179B	0.086534095	14.21%	12.08%	10.21%
CD70	0.087034742	88.22%	17.81%	73.03%
S1PR1	0.08969823	19.82%	99.70%	33.44%
EVC2	0.089894424	53.35%	36.67%	39.32%
PCDH11Y	0.090602169	55.66%	99.69%	32.42%
SLC2A6	0.091936867	17.91%	48.87%	19.90%
PTAFR	0.098445711	33.11%	44.85%	39.69%
P2RX7	0.102272577	23.50%	53.02%	28.38%
ADAM18	0.104336724	84.11%	24.64%	49.22%
BST2	0.104466458	90.31%	61.70%	71.82%
BTNL3	0.105508382	57.74%	63.97%	77.52%
UPK3B	0.107067928	48.51%	35.35%	24.50%
MR1	0.108011944	56.39%	32.77%	39.47%
CALY	0.110304713	65.48%	99.28%	48.57%
KCNMB1	0.110447558	64.76%	53.40%	69.55%
NPR3	0.111672739	60.72%	32.32%	35.24%
PTCHD3	0.111985187	31.80%	58.61%	55.01%
GPR108	0.119031557	27.66%	52.58%	30.36%
MRVI1	0.121894675	19.91%	13.06%	34.23%
TMEM95	0.126037075	42.49%	67.41%	69.99%

[0418]

FAP	0.127343392	28.33%	66.10%	38.01%
BCAN	0.127394461	34.65%	80.21%	26.67%
SLC52A2	0.127746183	15.00%	27.59%	28.44%
SIDT2	0.128965846	13.44%	11.07%	10.23%
IL3RA	0.131274959	29.56%	57.02%	32.51%
LRFN4	0.131499594	27.62%	16.19%	37.23%
DPCR1	0.138274816	29.90%	48.99%	38.89%
FCRL5	0.138531663	36.22%	99.20%	63.34%
MYADM	0.142338163	40.96%	32.08%	43.94%
SDC1	0.143847536	21.00%	18.25%	20.56%
CDH6	0.146632816	42.00%	76.80%	26.39%
TSPAN4	0.147567311	18.66%	28.91%	30.74%
OR8B4	0.149381345	87.90%	62.52%	67.17%
OR8B12	0.150200686	48.66%	77.61%	76.50%
OR8B8	0.150658993	87.02%	99.35%	68.61%
SLC14A2	0.156210262	19.95%	58.56%	14.06%
GHSR	0.156234158	71.26%	19.08%	54.68%
SLC6A13	0.164696133	60.61%	74.74%	40.26%
KLRC1	0.165423349	70.79%	11.45%	40.18%
OR1F2P	0.167047968	34.59%	80.15%	52.00%
IL7R	0.168491361	67.99%	99.41%	70.50%
PTPRC	0.169864738	42.59%	25.65%	28.29%
UNC93B1	0.170029747	50.14%	13.72%	37.99%
PLXNB2	0.17020525	10.05%	10.74%	10.67%
SLC26A2	0.171178969	11.76%	10.61%	11.28%
SIGLEC7	0.174623553	55.62%	98.98%	78.48%
RXFP1	0.175323639	58.44%	52.19%	40.28%
HTR6	0.181627387	15.43%	99.11%	39.39%
MMP25	0.185402559	22.21%	16.96%	30.63%
SLCO1C1	0.193949469	45.99%	54.07%	44.47%
KIR3DL1	0.194145863	44.82%	77.27%	67.27%
NPY2R	0.209153189	46.30%	45.28%	67.38%
THY1	0.210844572	18.36%	19.04%	44.53%
IGSF8	0.212197037	29.16%	24.02%	17.22%
TMEM219	0.212203145	21.10%	22.50%	18.22%
MCOLN1	0.219563384	10.47%	23.21%	17.28%
PTPRR	0.225118894	41.96%	31.59%	33.56%
LRRC3B	0.226893135	13.85%	78.36%	54.04%
SLC7A10	0.228337953	15.75%	37.57%	29.84%
IL1RL2	0.231235711	33.38%	77.33%	63.99%
IL27RA	0.238484435	18.83%	43.82%	38.56%
OR13G1	0.243162251	77.09%	78.16%	66.47%
TLR7	0.249528057	46.12%	56.71%	46.49%
ENPEP	0.251772489	47.95%	10.97%	37.35%

[0419]

FGFR1	0.265314907	11.64%	21.89%	17.16%
OR14K1	0.265862673	91.17%	99.19%	54.88%
PCDHGA3	0.267301318	26.59%	21.80%	21.68%
DSG3	0.267594902	50.64%	42.01%	41.91%
GPR1	0.273842346	22.84%	70.37%	24.36%
SLC10A3	0.277025033	14.69%	15.82%	18.76%
TGFBR2	0.278270861	27.44%	40.77%	29.32%
OR7C1	0.279025692	61.63%	99.14%	67.90%
ABCB11	0.281867014	12.42%	39.31%	38.80%
OR6J1	0.284944765	18.47%	50.76%	60.28%
TFPI	0.291695477	12.54%	16.98%	31.45%
CLCA2	0.292814974	51.42%	45.41%	25.99%
TM4SF5	0.299823016	24.97%	98.70%	61.73%
OR8A1	0.302696206	73.58%	80.33%	67.47%
OR3A2	0.306415526	89.65%	99.05%	67.27%
CD40	0.308489803	68.74%	11.91%	40.40%
GPC1	0.312044176	12.15%	24.86%	13.06%
SLC51B	0.320090119	65.92%	98.93%	53.99%
PCDHGA8	0.321583365	22.02%	10.43%	20.96%
OR8B2	0.322781396	66.66%	63.56%	63.86%
HLA-DOB	0.325697853	58.00%	47.99%	53.49%
FCRL2	0.329327269	28.22%	59.81%	65.65%
GDPD2	0.330216847	30.99%	36.13%	20.08%
MC1R	0.333798247	11.38%	23.30%	19.40%
BDKRB2	0.335990089	32.48%	82.83%	46.24%
TYRP1	0.340270627	28.06%	24.09%	19.40%
SLC6A2	0.340516161	54.47%	98.88%	66.54%
GRIA3	0.349815304	23.36%	19.76%	33.49%
GABRR1	0.351236381	48.31%	22.01%	38.96%
FCRL4	0.352669005	41.45%	66.92%	62.88%
HLA-A	0.354772295	17.19%	10.20%	17.68%
ROS1	0.365755385	30.56%	12.12%	42.04%
SLC5A7	0.367674471	16.57%	83.78%	37.48%
GPA33	0.371405824	30.27%	98.81%	55.27%
MYOF	0.385629323	21.19%	41.11%	21.06%
ADAM2	0.395455857	55.32%	72.58%	36.43%
CD151	0.39706503	31.10%	16.38%	25.88%
OR52E6	0.404255084	67.86%	79.46%	14.39%
FCGR2C	0.404723052	27.46%	32.10%	47.30%
SHISA4	0.404857855	36.58%	35.62%	36.20%
ERVFRD-1	0.411868828	10.96%	11.62%	11.12%
NLGN4Y	0.414016011	55.61%	54.26%	30.85%
CALCRL	0.416735924	28.36%	10.24%	23.47%
TMPRSS11B	0.419430434	44.65%	66.33%	38.57%

[0420]

ACKR2	0.420171485	39.10%	10.84%	15.55%
ITLN1	0.431710976	42.83%	99.00%	39.89%
LPAR1	0.437577179	40.17%	23.56%	24.92%
GPRC5A	0.443911646	25.96%	36.66%	42.75%
RHO	0.449401165	35.23%	70.26%	50.31%
CD82	0.451520502	33.50%	54.70%	17.28%
ASGR2	0.453889237	38.09%	17.99%	60.73%
BTN1A1	0.457469508	17.26%	75.38%	36.90%
VSTM4	0.470409176	46.10%	29.19%	37.90%
SIGLEC5	0.471798433	33.14%	98.80%	50.91%
CR1	0.472408291	21.88%	34.07%	31.65%
TNFSF18	0.47248415	39.04%	99.11%	50.55%
ITGAD	0.477965365	35.44%	76.09%	41.32%
CSF1R	0.482231444	25.84%	61.18%	29.47%
PCDHGA12	0.487188389	18.84%	10.66%	12.80%
ITGAX	0.492293391	33.77%	62.72%	44.85%
HRH1	0.496070302	13.78%	77.21%	14.54%
LTB4R2	0.499245999	33.67%	32.50%	29.70%
ABCA1	0.501257794	15.16%	15.98%	10.10%
PCDH18	0.50445456	12.44%	43.11%	12.32%
OR1C1	0.504532204	74.30%	99.04%	58.03%
TPSG1	0.513791919	15.34%	57.52%	36.54%
TECTB	0.524070714	35.21%	56.48%	61.23%
MS4A15	0.55496264	98.39%	33.58%	22.56%
HLA-DQB1	0.560863505	66.88%	33.66%	58.50%
CLEC7A	0.566991408	61.95%	23.70%	25.62%
CCR3	0.578683946	31.30%	60.27%	55.63%
SLC10A6	0.580091405	19.54%	39.67%	34.23%
OR8D1	0.596270694	24.63%	79.33%	43.53%
SLC10A4	0.602488524	12.23%	15.04%	15.86%
CCRL2	0.604393418	43.96%	98.88%	21.95%
ASIC5	0.608054386	54.30%	81.59%	40.83%
ADRA2C	0.616104389	15.05%	33.74%	29.29%
CLEC9A	0.617473862	38.03%	35.89%	48.96%
DUOXA1	0.619770714	13.09%	36.92%	36.36%
OR10D3	0.620509038	34.29%	71.33%	45.38%
OR8D2	0.632808285	64.17%	58.19%	59.91%
CLEC12A	0.633663241	40.08%	98.80%	46.02%
MEP1A	0.647686397	20.07%	98.50%	22.15%
GJB4	0.648355542	21.58%	98.41%	42.69%
FZD9	0.64889927	50.45%	48.65%	47.69%
SLC44A2	0.649439099	12.58%	12.55%	12.01%
OR14A2	0.660245293	60.97%	99.10%	41.17%
OR8B3	0.663064669	35.02%	58.48%	47.13%

[0421]

IL13RA2	0.667080328	31.79%	30.27%	34.08%
MILR1	0.674176317	41.25%	34.83%	18.69%
SORCS1	0.695659133	27.17%	63.09%	20.35%
GPR149	0.697360216	44.76%	27.14%	23.83%
CLEC1A	0.69855076	16.16%	98.34%	39.08%
OR8G1	0.700029247	48.42%	59.96%	45.23%
ITGAL	0.700284334	15.57%	57.11%	11.69%
KIR2DL4	0.711538473	73.52%	55.15%	55.76%
OR8G5	0.726783101	55.19%	39.67%	46.27%
OR2AT4	0.730479448	57.56%	29.53%	35.85%
CCR2	0.738631773	23.19%	98.17%	25.66%
CNTNAP4	0.752168179	18.26%	35.49%	25.87%
SLC22A3	0.754846789	26.52%	58.93%	31.07%
OR4D1	0.755277997	33.10%	64.97%	37.15%
OR6F1	0.755553415	75.53%	97.76%	26.49%
GPM6A	0.755936769	16.72%	14.76%	22.54%
UPK3A	0.758561782	27.49%	98.19%	25.25%
MUC21	0.784791847	60.17%	32.54%	45.31%
ASGR1	0.789223379	15.16%	50.12%	22.04%
MUSK	0.794634299	28.41%	23.46%	17.41%
PCDH15	0.802189331	12.88%	38.54%	17.19%
NPFFR2	0.803972336	18.04%	64.73%	15.18%
GRIN3B	0.805884492	34.69%	14.30%	28.02%
VNN1	0.807570724	47.83%	59.74%	36.35%
CD74	0.814203565	34.46%	29.95%	26.52%
GRM6	0.818292499	25.79%	61.95%	41.09%
BOC	0.820910863	12.71%	12.06%	13.40%
KIR2DL1	0.823617205	71.14%	53.01%	31.27%
EREG	0.824067105	43.12%	61.54%	30.64%
SLC22A2	0.829422311	38.37%	65.89%	32.44%
CNTN6	0.833575047	26.98%	13.27%	16.50%
ADORA2A	0.834148243	12.33%	50.83%	30.69%
LRRC32	0.849594703	18.03%	11.26%	37.22%
OR1E2	0.851206648	71.67%	98.19%	49.96%
HLA-DRB5	0.857348426	50.84%	97.96%	45.82%
FCRL1	0.863158359	44.76%	98.03%	31.54%
ABCC3	0.89599808	11.50%	28.19%	12.20%
CDH19	0.897963086	31.79%	38.89%	26.58%
OR52B6	0.908122928	39.77%	21.13%	17.03%
SLC17A1	0.915852827	24.27%	16.53%	32.31%
AQP8	0.91910142	14.67%	37.05%	29.28%
TM4SF4	0.919889102	39.50%	36.56%	40.08%
OR8K3	0.927735573	50.61%	55.79%	31.66%
FCGR2A	0.96423416	11.89%	17.21%	15.01%

[0422]

SLC22A25	0.971153274	11.53%	35.59%	16.21%
SLC19A3	0.973316054	10.44%	30.64%	12.49%
KITLG	1.22912E-09	33.22%	8.72%	1.73%
EPOR	3.64388E-07	37.77%	52.03%	1.36%
LRP1	1.43654E-05	22.89%	9.74%	22.90%
SLC1A3	1.70439E-05	0.47%	52.15%	58.29%
CRIM1	2.3671E-05	10.46%	3.26%	19.75%
PIEZO1	3.72517E-05	6.01%	11.45%	17.13%
SCAP	4.45561E-05	2.45%	8.05%	13.10%
DDR2	6.74876E-05	2.63%	28.27%	31.13%
SLC38A2	7.23319E-05	10.61%	7.33%	4.92%
CNTNAP1	7.33744E-05	8.44%	11.28%	16.73%
GPR126	0.000115686	56.76%	7.36%	40.95%
TMEM67	0.000207487	13.84%	6.96%	1.98%
TCTN2	0.000294838	12.12%	7.00%	1.70%
HEG1	0.000324881	1.32%	13.80%	26.29%
CD276	0.000332245	5.66%	9.27%	15.55%
SLC41A2	0.000375485	5.29%	28.71%	3.36%
OSMR	0.000429575	17.80%	2.08%	15.09%
ATP13A1	0.000649164	2.17%	11.47%	11.98%
FAT4	0.001200168	8.87%	29.26%	30.85%
TMEM63A	0.001200493	33.38%	5.87%	22.36%
ADAM9	0.001366603	12.74%	5.63%	9.12%
BTN2A1	0.001550834	11.85%	8.34%	13.02%
SERINC1	0.001952639	5.37%	4.67%	0.33%
DLK2	0.00209582	6.12%	22.46%	21.41%
OPRL1	0.002200766	0.01%	6.60%	53.82%
FAM189B	0.002623661	1.29%	13.06%	13.27%
ANPEP	0.002631649	7.72%	57.25%	56.01%
TCTN3	0.003283122	8.06%	8.80%	9.73%
BTN2A2	0.003593958	5.87%	5.53%	23.92%
PLA2R1	0.003601681	31.45%	1.46%	45.84%
EFNA4	0.004659915	52.46%	3.85%	54.17%
ITGB1	0.005116504	10.13%	4.32%	6.51%
SPPL2A	0.0079037	6.19%	6.57%	4.24%
ATG9A	0.00823111	3.26%	5.11%	11.31%
BMPR1A	0.008696054	6.96%	6.18%	7.15%
SLC39A14	0.010300373	5.92%	13.63%	11.43%
PPAP2A	0.010349324	2.84%	7.97%	6.97%
TIMD4	0.010952103	9.98%	72.04%	56.92%
BTN3A1	0.011807557	21.66%	4.62%	21.92%
ABCB9	0.012872125	3.69%	16.39%	20.94%
PSEN2	0.013607372	1.57%	44.97%	16.40%
NOTCH2	0.015085852	23.85%	9.53%	28.46%

[0423]

FAS	0.015303925	41.01%	7.09%	37.76%
TM9SF4	0.015507074	2.08%	4.85%	6.30%
TSPAN3	0.015549376	0.03%	4.22%	4.12%
PRND	0.016101818	4.40%	66.53%	65.83%
IGF2R	0.016362752	9.92%	5.44%	3.71%
TMEM104	0.017780302	1.39%	22.68%	4.67%
FAIM2	0.0194138	5.67%	79.10%	16.13%
NPR2	0.020748914	5.84%	26.26%	6.55%
TREH	0.021038328	35.00%	8.77%	6.40%
ADCY3	0.023753612	0.57%	3.65%	5.53%
SLC19A1	0.024259375	5.18%	18.97%	25.28%
TNFRSF10D	0.024866438	41.92%	9.94%	52.01%
UPK2	0.027646553	0.52%	40.88%	72.80%
ECE1	0.027824102	4.17%	14.54%	0.41%
TENM3	0.029749637	19.17%	5.48%	2.74%
STT3B	0.030311224	6.09%	5.49%	5.80%
LRIG2	0.030916383	0.57%	0.97%	3.72%
NCSTN	0.035326878	8.01%	11.55%	10.17%
CACHD1	0.036374936	1.32%	2.27%	12.48%
SLC15A3	0.037803739	9.28%	28.53%	25.09%
AMN	0.038022559	3.05%	12.27%	9.08%
AMIGO2	0.040462608	42.52%	33.54%	1.11%
LRP5	0.04064938	11.33%	0.99%	15.79%
NPC1	0.040734377	4.41%	10.32%	4.47%
PLXDC2	0.041556302	48.29%	9.83%	34.02%
HLA-DPA1	0.041968046	32.97%	4.78%	61.81%
APLP2	0.042589097	10.07%	4.84%	4.06%
NLGN3	0.042745598	1.92%	1.58%	18.82%
SLC17A5	0.044873172	8.75%	5.89%	5.21%
LAMP1	0.046646461	10.03%	8.94%	3.99%
OR52W1	0.048413228	75.90%	21.33%	5.51%

[0424] 表12-Sato数据集的与SLC-I亚型相关的表面蛋白

[0425]

表面蛋白	ANOVA p 值	I vs N	I vs P	I vs A
ULBP2	0.000401771	33.616%	21.160%	30.038%
LAMP3	0.000500427	27.061%	18.820%	23.810%
IL1R2	0.001123023	48.534%	16.083%	59.376%
FREM2	0.001290176	27.403%	29.302%	21.104%
ABCC4	0.001291636	10.574%	21.181%	30.267%
CEACAM6	0.001572035	28.896%	48.775%	24.840%
CTLA4	0.00235198	59.992%	12.364%	34.041%
LPAR6	0.004382294	29.854%	13.805%	26.729%
TMEM116	0.008232977	15.832%	18.672%	11.796%
SLC6A14	0.010025829	38.415%	23.327%	44.788%

[0426]

QRFPR	0.010389646	22.644%	58.781%	28.888%
ITGB6	0.010994872	13.902%	11.241%	39.858%
SLC26A9	0.011576247	19.328%	51.036%	13.183%
SLC44A5	0.012341309	26.223%	23.536%	22.349%
CDH26	0.012561895	31.647%	14.247%	14.401%
ROS1	0.014075255	50.362%	23.774%	22.464%
TMPRSS13	0.016875706	29.883%	25.000%	46.376%
MPZL2	0.016942684	20.914%	27.805%	32.087%
IL1RAP	0.019303137	37.041%	16.450%	54.210%
NIPAL4	0.019309994	36.139%	48.262%	44.384%
SLC2A1	0.028160352	15.621%	10.434%	13.744%
GPR110	0.030651959	23.740%	37.659%	39.189%
MUC1	0.032222447	18.344%	14.318%	11.590%
CD109	0.038542669	11.875%	17.350%	22.645%
CDH3	0.043188459	25.570%	45.250%	47.256%
CLCA2	0.043321363	42.009%	73.048%	58.739%
GJB6	0.047670625	51.153%	52.840%	80.502%
SLC51A	0.054500968	51.515%	36.209%	49.467%
ZAN	0.063702876	19.138%	39.480%	10.196%
PVRL3	0.065439262	14.855%	33.512%	30.180%
SLC7A5	0.072533224	29.273%	18.383%	18.077%
CLDN1	0.073714631	32.382%	27.791%	36.580%
AVPR2	0.075099561	50.256%	30.796%	50.875%
ENTPD3	0.076708202	18.680%	36.303%	23.105%
GJB2	0.078372255	58.528%	26.796%	53.764%
LPAR3	0.081401485	11.129%	30.020%	39.629%
ADAM20	0.091064095	46.719%	28.273%	24.993%
CEACAM7	0.094983069	37.838%	47.755%	10.661%
OR51M1	0.10617364	28.967%	38.831%	27.455%
SDC1	0.108283365	23.959%	27.889%	28.630%
TMC7	0.127266725	28.041%	10.121%	15.949%
DSG3	0.138965552	59.627%	55.316%	74.495%
CLDN6	0.140494484	53.224%	33.893%	30.715%
PANX2	0.146302225	18.780%	30.390%	28.326%
EGF	0.147163821	50.558%	10.109%	42.195%
ATP13A5	0.16067304	22.588%	26.785%	39.892%
PCDHB5	0.184159617	27.607%	38.288%	41.172%
ABCA13	0.189178704	21.495%	48.736%	40.243%
UPK1B	0.199342196	31.540%	30.963%	27.315%
LYPD3	0.202574616	34.065%	26.625%	42.489%
OXGR1	0.206375308	58.893%	26.740%	26.748%
TACSTD2	0.208454138	18.494%	22.452%	35.639%
PCDH20	0.211076831	15.426%	44.983%	16.357%
GPRC5A	0.213072322	13.133%	30.278%	44.221%

[0427]

SLC46A2	0.217209365	46.731%	43.778%	35.347%
EFNB2	0.22377892	10.721%	16.446%	19.745%
TREM1	0.223947474	33.399%	21.515%	32.476%
ERVMER34-1	0.229064798	19.235%	14.167%	16.286%
GFRA3	0.232751993	35.323%	28.622%	27.143%
CALCR	0.233111903	45.738%	40.242%	37.457%
CLDN20	0.238970005	14.562%	20.459%	26.028%
TMPRSS11D	0.239442354	23.926%	31.485%	30.009%
ACE2	0.240101964	47.376%	36.245%	36.245%
PTPRO	0.250845719	21.768%	22.274%	18.421%
SLC52A3	0.269986489	36.261%	13.813%	46.402%
LYPD6B	0.272299557	37.875%	40.037%	33.835%
PTPRZ1	0.291648271	23.355%	45.840%	24.104%
SLCO1B3	0.298279793	68.423%	12.303%	40.314%
TYRP1	0.302111078	24.148%	32.252%	36.444%
GPR87	0.310279746	26.904%	53.279%	54.040%
F2RL2	0.332184561	37.288%	41.031%	26.633%
MSLN	0.343970634	46.256%	18.829%	33.190%
HLA-DQB2	0.350158887	20.153%	15.104%	18.533%
SLAMF9	0.353137509	14.036%	23.481%	11.639%
GPR68	0.353981958	47.305%	19.060%	20.809%
VN1R3	0.362208892	44.630%	39.140%	31.468%
UNC93B1	0.369803275	16.255%	14.871%	28.872%
EPHA1	0.377588291	21.526%	16.347%	21.495%
HTR2B	0.383339042	51.236%	22.463%	24.653%
SLITRK1	0.414452608	53.002%	56.783%	21.849%
EMR1	0.414508571	44.855%	14.646%	17.070%
OR7A5	0.429503421	44.713%	15.734%	36.237%
SLC34A2	0.43388428	10.692%	35.292%	13.931%
HTR2C	0.448988824	38.674%	33.834%	48.501%
MUC15	0.464271203	28.149%	38.156%	53.016%
GPR45	0.472734149	42.147%	26.431%	21.258%
CNTN5	0.479426869	58.117%	25.530%	24.467%
ADORA2B	0.490531691	16.395%	25.203%	21.145%
NRG4	0.505959614	33.911%	31.350%	32.512%
OR2F2	0.521732819	39.682%	12.472%	15.795%
TMEM171	0.52708684	31.488%	12.212%	18.162%
RXFP1	0.54822571	32.665%	27.142%	30.082%
MDGA2	0.554126454	42.113%	36.030%	41.024%
OR6B1	0.565764307	15.997%	37.251%	10.699%
MUC16	0.574609577	51.836%	32.324%	43.961%
FFAR4	0.586185845	30.353%	22.593%	35.908%
VNN3	0.609937374	48.825%	40.015%	42.229%
CR1	0.610551241	44.176%	11.561%	22.088%

[0428]

LRRN4	0.620032487	43.633%	26.532%	28.864%
GNRHR	0.734837204	14.775%	32.424%	26.310%
ACKR4	0.740067283	18.813%	22.240%	12.871%
TMPRSS11B	0.756391224	23.647%	27.261%	36.061%
OR5V1	0.764212185	37.067%	14.598%	20.162%
PRSS8	0.803107736	15.101%	10.536%	13.219%
MEP1B	0.804628935	36.581%	22.287%	11.916%
SLC22A11	0.885014214	35.337%	26.901%	13.936%
ABCC10	1.00807E-07	14.767%	1.216%	2.741%
DCBLD1	1.1404E-06	31.620%	4.903%	14.499%
F11R	1.36563E-06	9.197%	2.673%	6.087%
ADAM17	1.60763E-05	12.457%	4.381%	7.925%
ITGAE	1.73594E-05	7.132%	0.502%	3.595%
MICA	1.92641E-05	28.382%	5.300%	25.966%
SEMA4C	5.72638E-05	14.299%	6.514%	5.206%
EPHA2	0.000198743	41.813%	26.823%	46.253%
GPR107	0.00023609	9.022%	4.047%	6.809%
SLC11A2	0.000340249	12.708%	7.690%	7.153%
TSPAN31	0.000343171	23.140%	3.247%	4.969%
LAMP1	0.000384984	9.557%	2.627%	6.110%
ABCA1	0.000407256	14.279%	2.386%	13.243%
SLC12A7	0.000429879	6.601%	3.175%	1.590%
CD46	0.000586389	6.835%	2.602%	6.828%
DSC2	0.000621513	16.234%	3.214%	38.646%
SLC31A1	0.000940061	26.990%	6.241%	21.250%
CD274	0.000951345	40.294%	3.023%	21.822%
PCDH1	0.001082683	15.109%	27.859%	28.287%
TMEM9	0.001377575	1.684%	5.723%	6.547%
EMP2	0.001477302	4.856%	12.404%	2.868%
ATRAID	0.001636825	12.721%	6.131%	10.313%
CXCL16	0.003528987	35.088%	3.172%	16.673%
ITGB5	0.004208038	11.972%	4.089%	17.520%
ZDHHC5	0.004653623	7.929%	6.247%	7.814%
SLC37A3	0.005332971	3.113%	5.188%	2.832%
RNF149	0.005531618	14.775%	4.299%	14.857%
SLAMF8	0.005551306	49.786%	0.477%	21.436%
SLC33A1	0.005647423	7.888%	2.271%	2.174%
TSPAN13	0.006210859	1.847%	7.745%	0.906%
THBD	0.006315115	26.931%	21.150%	21.213%
P2RY6	0.006366337	50.048%	6.705%	27.836%
CDH1	0.006482738	9.663%	7.428%	7.370%
C3AR1	0.007003309	34.122%	1.010%	17.107%
GPR157	0.007599707	19.989%	2.341%	22.021%
SLC39A4	0.007876928	14.161%	4.295%	4.092%

[0429]

EFNA1	0.007891944	20.804%	0.404%	24.316%
CDCP1	0.007958915	1.822%	1.423%	6.232%
TNFSF15	0.009410143	14.459%	1.449%	11.172%
LPAR5	0.010109622	33.939%	7.455%	35.447%
TSPAN33	0.01063962	17.422%	7.100%	19.477%
CD9	0.013244926	9.064%	2.699%	17.328%
IL13RA1	0.013356457	14.127%	2.085%	13.021%
IL17RA	0.013615554	17.979%	4.282%	15.084%
LYSMD3	0.013667996	6.733%	0.769%	3.200%
MR1	0.014310513	22.268%	7.679%	35.081%
TMEM37	0.01458688	54.056%	15.680%	34.939%
MET	0.016631502	29.117%	11.653%	3.321%
SEMA4B	0.01729249	7.237%	4.817%	21.461%
LRIG3	0.019103303	1.499%	21.173%	14.097%
ADAM9	0.019713191	12.943%	6.388%	12.784%
LTBR	0.021083671	9.975%	9.724%	16.849%
LMAN2L	0.021967872	9.752%	3.135%	3.320%
SLC47A1	0.022622797	40.991%	7.648%	25.502%
DGCR2	0.023431268	12.239%	7.817%	5.004%
TLR3	0.024401176	26.580%	4.189%	30.641%
SLC12A6	0.02474767	22.363%	9.449%	26.572%
TM4SF1	0.026267868	7.239%	1.953%	17.463%
ESYT3	0.026675173	8.354%	15.233%	5.129%
BCAN	0.027012643	33.601%	8.132%	2.357%
LRRC4	0.028490024	34.757%	46.633%	38.560%
PLB1	0.029078035	32.743%	11.511%	19.376%
IFNGR1	0.034174512	10.475%	5.439%	11.688%
TM9SF2	0.034950372	5.576%	3.487%	6.981%
GLIPR1	0.035521861	32.326%	7.468%	18.401%
C14orf37	0.035801097	63.457%	13.510%	28.378%
FLVCR2	0.037917827	22.459%	8.245%	7.603%
STEAP4	0.038626049	17.663%	28.655%	22.804%
CLDN12	0.040350372	5.558%	5.867%	3.123%
TMEM9B	0.043371434	9.870%	7.121%	5.370%
ALCAM	0.045036666	3.578%	10.628%	2.237%
SCN11A	0.045107412	14.980%	9.254%	15.953%
ADCY7	0.045393791	22.209%	1.888%	16.249%
SLC5A6	0.04680909	22.261%	4.969%	15.821%
ABCC3	0.049733245	41.071%	15.109%	38.927%

[0430] 实施例2-治疗表面靶点的分析

[0431] 为了更广泛地研究细胞表面靶点,发明人检查了编码治疗性单抗、CAR或ADC已知靶点的基因在SCLC肿瘤和细胞系数据集中每一亚型的表达。

[0432] 发明人在我们的三个数据集中发现了几个具有一致相对表达模式的表面蛋白编码基因,并且治疗方法已经在开发中。例如,生长抑素受体2 (SSTR2) 是在低级和中级神经内分泌肿瘤 (NET) 中表达的成熟靶点,其中与SSTR2结合的生长抑素类似物,如奥曲肽和兰瑞肽,被常规用于治疗。SSTR2也是ADC、PEN-221的靶点,已经在开发中,用于攻击性较低的

NET^{26,27}。虽然SSTR2不是在所有的小细胞肺癌中都广泛表达,但观察到它在小细胞肺癌肿瘤和细胞系中都高度表达(图3A至图3C)。此外,流式细胞仪分析证实了SSTR2在SCLC-N细胞系中的强烈表达,并支持在SCLC-N中更多相对表达的趋势(图3D)。此外,对细胞系的蛋白质印迹分析表明,SSTR2在SCLC-N中优先表达(图6A)。

[0433] 对于SCLC-P和SCLC-I,编码MHC I类多肽相关序列A的基因MICA在这两个亚型中都被认定为高表达(图4A至图4C)。此外,对细胞系的蛋白质印迹分析表明,在全球范围内,MICA亚型之间存在差异蛋白表达,表达在SCLC-I和SCLC-P中(图6B)。MICA通常作为自然杀伤细胞组2(NKG2D)受体激活的配体,但长期激活NKG2D最终会抑制自然杀伤细胞(NK)和CD8+T细胞的活性,从而实现免疫逃避。MICA是目前处于临床前开发中的分子(IPH43)的靶标,提出了阻止MICA与NKG2D相互作用的双重机制,同时也被设计为靶向MICA表达细胞的ADC²⁸。至于其余的亚型,SCLC-A,癌胚抗原相关细胞黏附分子5(CEACAM5),在胃肠癌、乳腺癌以及NSCLC中过表达的细胞黏附分子,是戈维替康-拉贝珠单抗的靶点,戈维替康-拉贝珠单抗是用于难治性转移性结直肠癌患者的临床研究的ADC,也是CAR T细胞的靶点²⁹⁻³²。虽然这种分子以前没有被描述为SCLC特异性治疗的靶标,但是发明人在数据集中观察到差异表达,在SCLC-A中CEACAM5表达显著更高(图5A至图5C)。此外,细胞系的蛋白质印迹分析示出了,在全球范围内,在SCLC-A中表达的CEACAM5亚型之间存在差异蛋白质表达(图6B)。

[0434]

* * *

[0435] 本文所公开和要求保护的所有方法根据本公开可以不需要过多实验即而做出和实现。尽管本发明的组合物和方法已经按照优选的实施方案进行了描述,但是对于本领域技术人员明显的是,可以对所述方法以及在本文所描述方法的步骤或步骤的顺序中实施变化,而不脱离本发明的概念、精神和范围。更具体地,明显地,化学和生理两方面都相关的特定试剂可以替代本文所描述的试剂,同时会实现相同或相似的结果。所有对本领域技术人员明显的这类相似的替代和改变都被视为在如由所附权利要求限定的本发明的精神、范围和概念内。

[0436] 参考文献

[0437] 以下参考文献在一定程度上提供示例性程序或对本文所陈述细节的其他补充细节,它们通过引用明确地并入本文。

[0438] 1.Govindan,R.et al.Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30years:Analysis of the surveillance, epidemiologic,and end results database.J.Clin.Oncol.24,4539-4544(2006) .

[0439] 2.Karachaliou,N.et al.Cellular and molecular biology of small cell lung cancer:An overview.Translational Lung Cancer Research 5,2-15(2016) .

[0440] 3.Byers,L.A.&Rudin,C.M.Small cell lung cancer:Where do we go from here?Cancer121,664-672(2015) .

[0441] 4.Eshoo,A.G.H.R.733-112th Congress(2011-2012):Recalcitrant Cancer Research Act of2012.(2012) .

[0442] 5.Peifer,M.et al.Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer.Nat.Genet.44,1104-1110(2012) .

[0443] 6.Demedts,I.K.,Vermaelen,K.Y.&Van Meerbeeck,J.P.Treatment of

extensive-stage small cell lung carcinoma:Current status and future prospects.European Respiratory Journal35,202-215(2010) .

[0444] 7.Alvarado-Luna,G.&Morales-Espinosa,D.Treatment for small cell lung cancer,where are we now?-A review.Translational Lung Cancer Research 5,26-38 (2016) .

[0445] 8.Paz-Ares,L.et al.Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer(CASPIAN):a randomised,controlled,open-label,phase 3trial.Lancet 394, 1929-1939(2019) .

[0446] 9.Horn,L.et al.First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer.N.Engl.J.Med.379,2220-2229(2018) .

[0447] 10.Trigo,J.et al.Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer:a singlearm,open-label,phase 2basket trial.Lancet Oncol.21,645-654(2020) .

[0448] 11.FDA grants accelerated approval to lurbinectedin for metastatic small cell lung cancer 1FDA.Available on the World Wide Web at [fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-lurbinectedin-metastatic-small-cell-lung-cancer](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-lurbinectedin-metastatic-small-cell-lung-cancer). (Accessed:20th July 2020)

[0449] 12.Waqar,S.N.&Morgensztem,D.Treatment advances in small cell lung cancer(SCLC).Pharmacology and Therapeutics 180,16-23(2017) .

[0450] 13.Herbst,R.S.,Morgensztem,D.&Boshoff,C.The biology and management of non-small cell lung cancer.Nature 553,446-454(2018) .

[0451] 14.Duma,N.,Santana-Davila,R.&Molina,J.R.Non-Small Cell Lung Cancer:Epidemiology,Screening,Diagnosis,and Treatment.Mayo Clinic Proceedings 94, 1623-1640(2019) .

[0452] 15.Cardnell,R.J.et al.Protein expression of TTF1 and cMYC define distinct molecular subgroups of small cell lung cancer with unique vulnerabilities to aurora kinase inhibition,DLL3 targeting,and other targeted therapies.Oncotarget 8,73419-73432(2017) .

[0453] 16.Stewart,C.A.et al.Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer.Nat.Cancer 1,423-436(2020) .

[0454] 17.George,J.et al.Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer.Nature 524,47-53(2015) .

[0455] 18.McColl,K.et al.Reciprocal expression of INSM1 and YAP1 defines subgroups in small cell lung cancer.Oncotarget 8,73745-73756(2017) .

[0456] 19.Yarchoan,M.,Hopkins,A.&Jaffee,E.M.Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition.New England Journal of Medicine 377,2500-2501(2017) .

- [0457] 20.Carretero-González,A.et al.Comparative safety analysis of immunotherapy combined with chemotherapy versus monotherapy in solid tumors:A meta-analysis of randomized clinical trials.Oncotarget 10,3294-3301(2019).
- [0458] 21.Rizvi,N.A.et al.Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer.Science(80-.).348,124-128(2015).
- [0459] 22.Byers,L.A.et al.Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1.Cancer Discov.2,798-811(2012).
- [0460] 23.Byers,L.A.,Chiappori,A.&Smit,M.-A.D.Phase 1 study of AMG 119,a chimeric antigen receptor(CAR)T cell therapy targeting DLL3,in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer(SCLC).J.Clin.Oncol.37,TPS8576-TPS8576(2019).
- [0461] 24.Owen,D.H.et al.DLL3:An emerging target in small cell lung cancer.Journal of Hematology and Oncology 12,61(2019).
- [0462] 25.Owonikoko,T.K.et al.Phase I study of AMG 757,a half-life extended bispecific T-cell engager(HLE BiTE immune therapy)targeting DLL3,in patients with small cell lung cancer(SCLC).J.Clin.Oncol.38,TPS9080-TPS9080(2020).
- [0463] 26.Whalen,K.A.,White,B.H.,Quinn,J.M.,Kriksiukaite,K.,Alargova,R.,Au Yeung,T.P.,Bazinet,P.,Brockman,A.,DuPont,M.M.,Oller,H.,et al.(2019).Targeting the Somatostatin Receptor 2 with the Miniaturized Drug Conjugate,PEN-221:A Potent and Novel Therapeutic for the Treatment of Small Cell Lung Cancer.Mol Cancer Ther 18,1926-1936.
- [0464] 27.White,B.H.,Whalen,K.,Kriksiukaite,K.,Alargova,R.,Au Yeung,T.,Bazinet,P.,Brockman,A.,DuPont,M.,Oller,H.,Lemelin,C.A.,et al.(2019).Discovery of an SSTR2-Targeting Maytansinoid Conjugate(PEN-221)with Potent Activity in Vitro and in Vivo.J Med Chem 62,2708-2719.
- [0465] 28.Bonnafous,C.P.,Valentine;Trichard,Sylvia;Perrot,Ivan;Cornen,Stéphanie;Morel,Ariane;Breso,Violette;Morel,Yannis;Rossi,Benjamin;Paturel,Carine;Gauthier,Laurent;Blery,Mathieu(2013).Abstract 5037:Targeting MICA with therapeutic antibodiesfor the treatment of cancer.Journal for ImmunoTherapy of Cancer1,P41.
- [0466] 29.Das,M.(2017).Labetuzumab govitecan in metastatic colorectal cancer.Lancet Oncol 18,e563.
- [0467] 30.Dotan,E.,Cohen,S.J.,Starodub,A.N.,Lieu,C.H.,Messersmith,W.A.,Simpson,P.S.,Guarino,M.J.,Marshall,J.L.,Goldberg,R.M.,Hecht,J.R.,et al.(2017).Phase I/II Trial of Labetuzumab Govitecan(Anti-CEACAM5/SN-38 Antibody-Drug Conjugate)in Patients With Refractory or Relapsing Metastatic Colorectal Cancer.J Clin Oncol 35,3338-3346.
- [0468] 31.Sharkey,R.M.,Govindan,S.V.,Cardillo,T.M.,Donnell,J.,Xia,J.,Rossi,

E.A., Chang, C.H., and Goldenberg, D.M. (2018). Selective and Concentrated Accretion of SN-38 with a CEACAM5-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), Labetuzumab Govitecan (IMMU-130). *Mol Cancer Ther* 17, 196-203.

[0469] 32. Thistlethwaite, F.C., Gilham, D.E., Guest, R.D., Rothwell, D.G., Pillai, M., Burt, D.J., Byatte, A.J., Kirillova, N., Valle, J.W., Sharma, S.K., et al. (2017). The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient pre-conditioning-dependent respiratory toxicity. *Cancer Immunol Immunother* 66, 1425-1436.

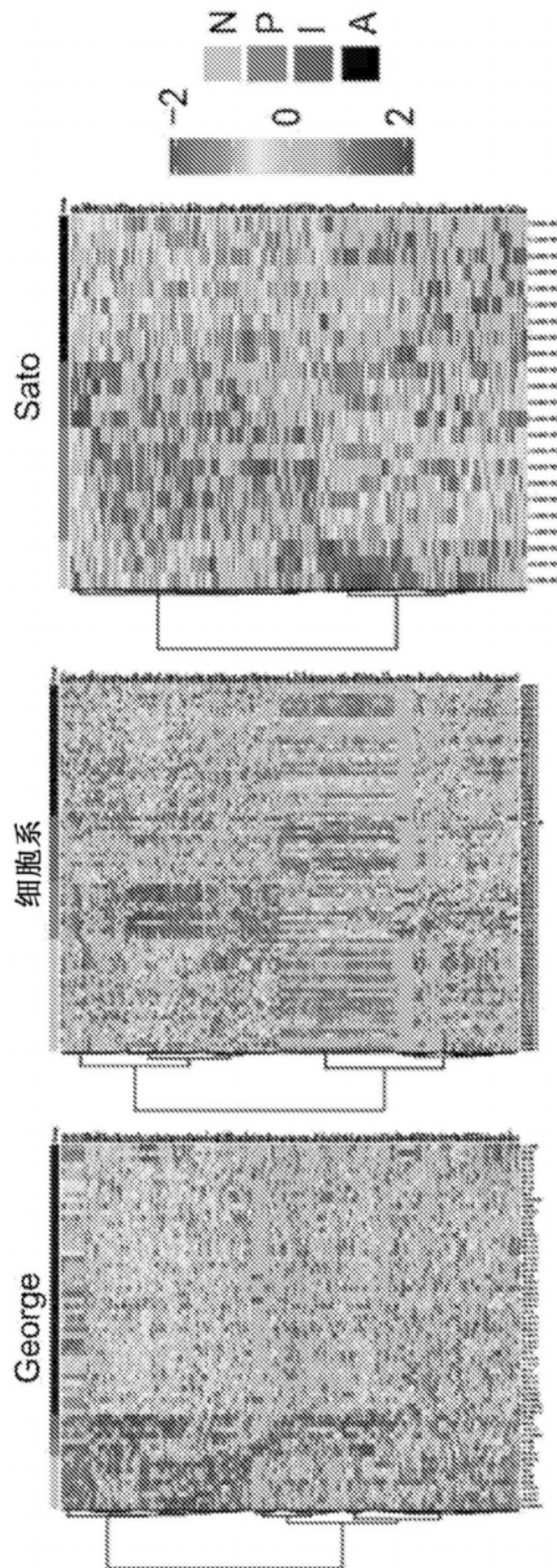


图1

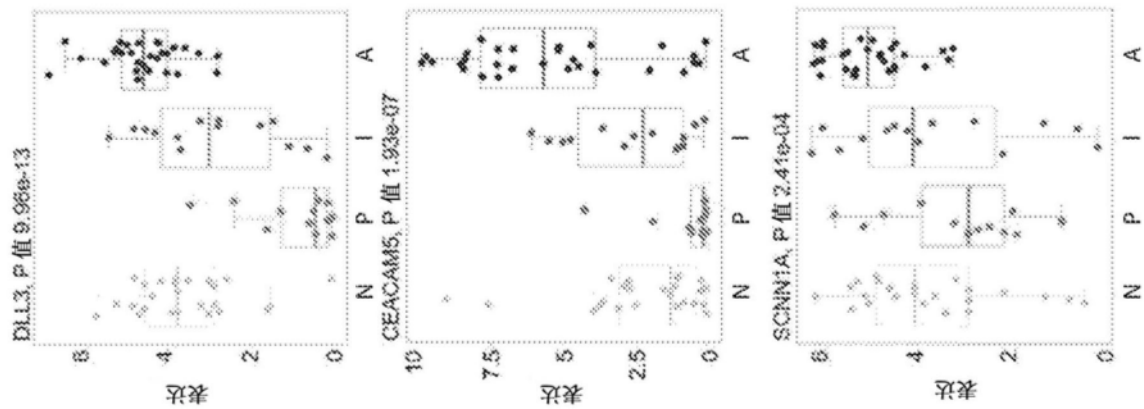


图2A

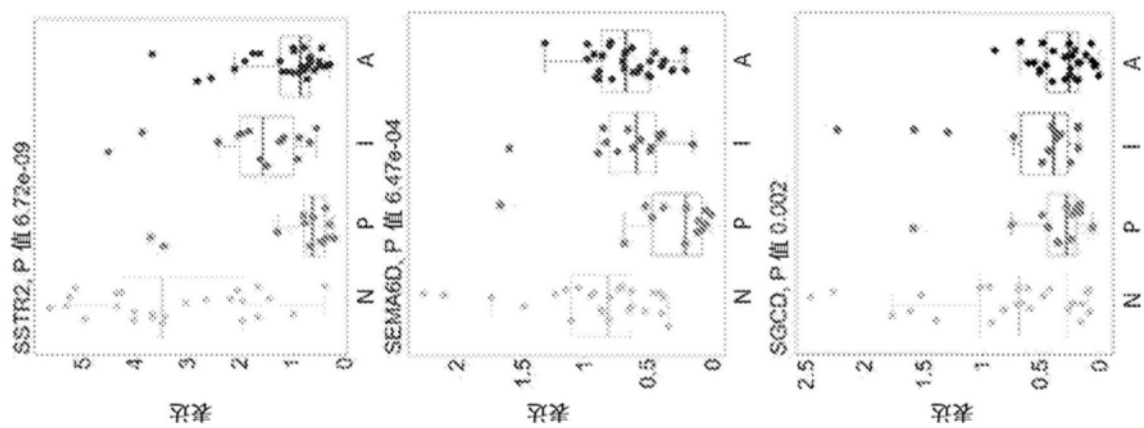


图2B

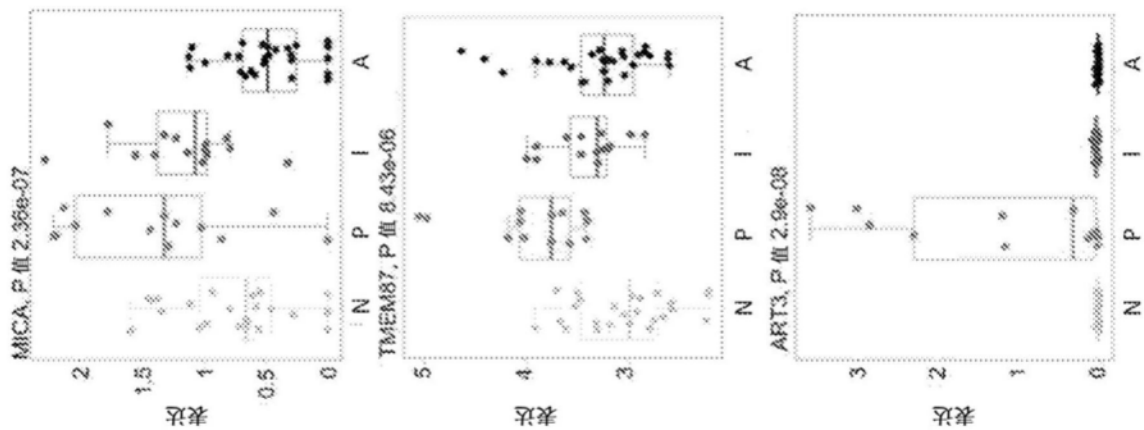


图2C

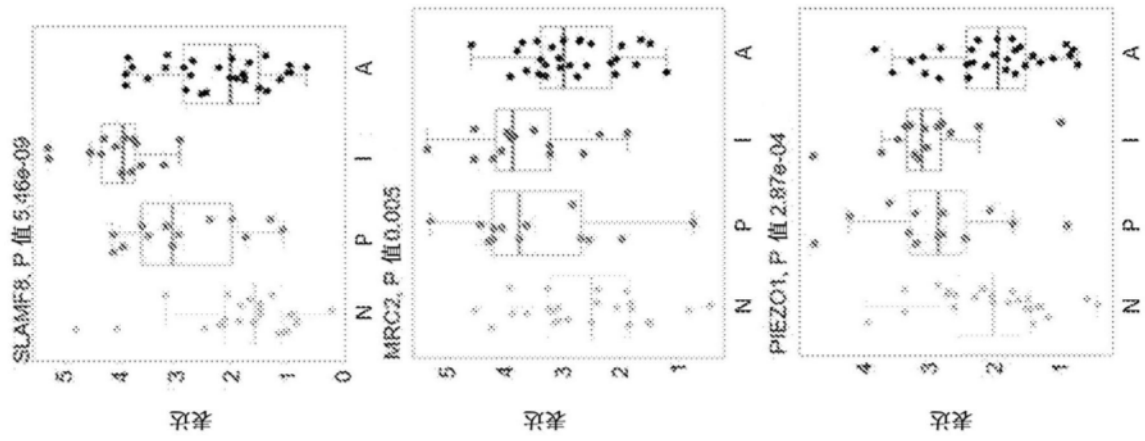


图2D

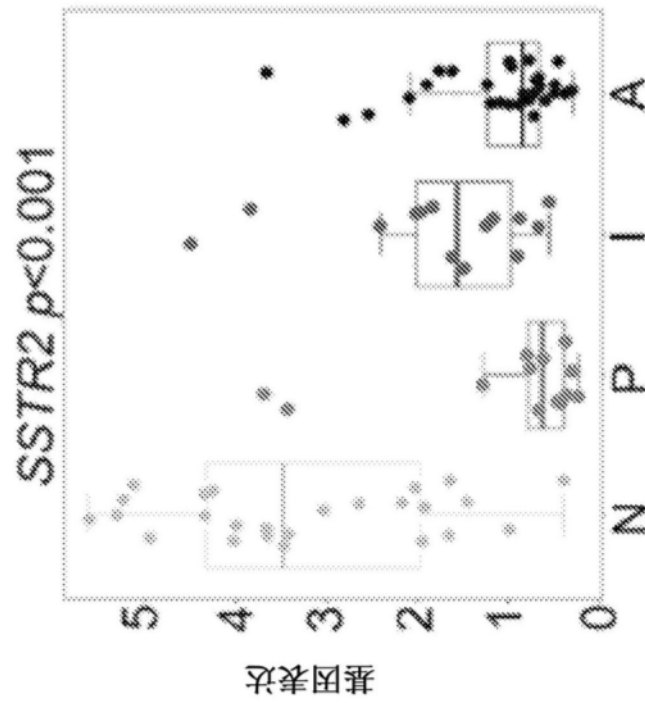


图3A

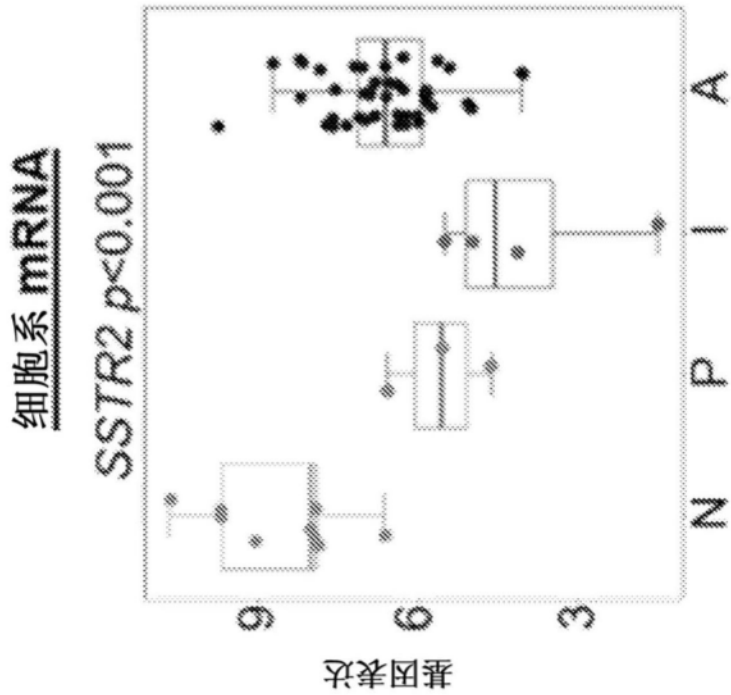


图3B

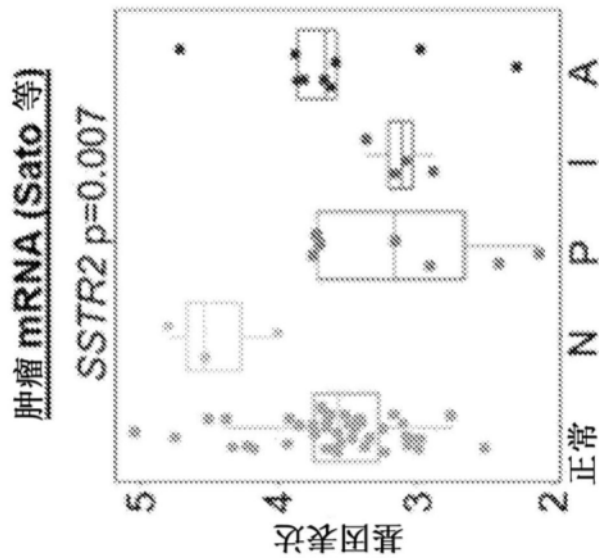


图3C

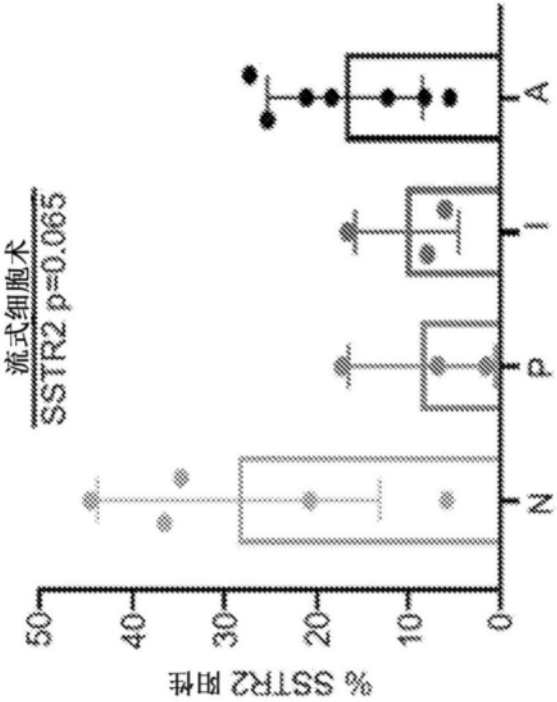


图3D

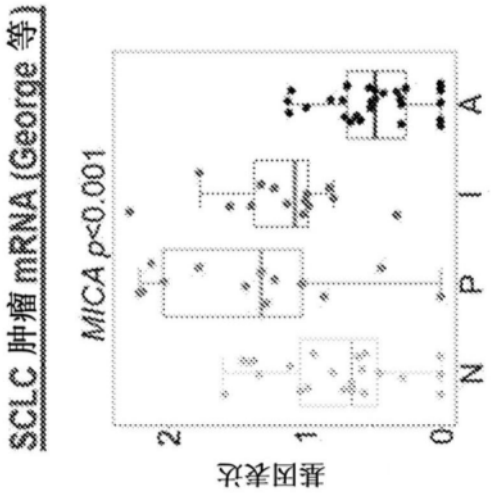


图4A

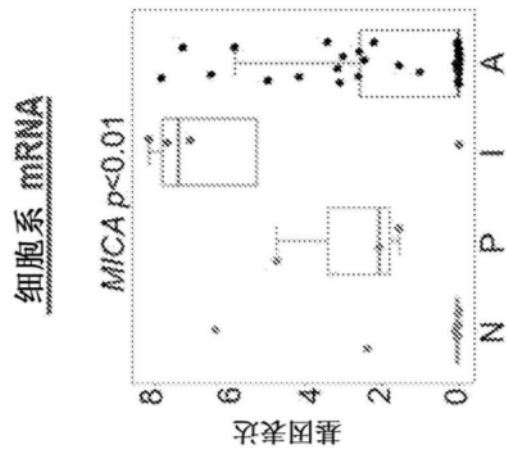


图4B

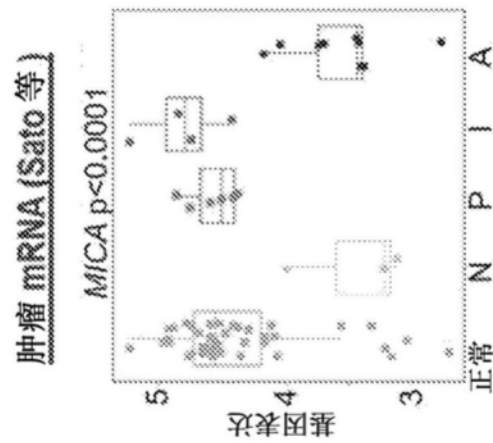


图4C

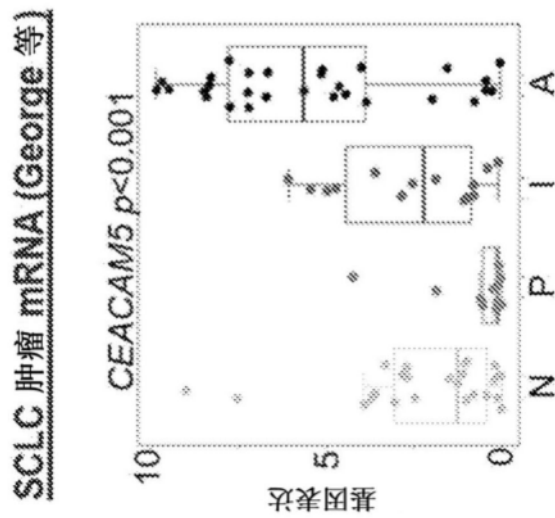


图5A

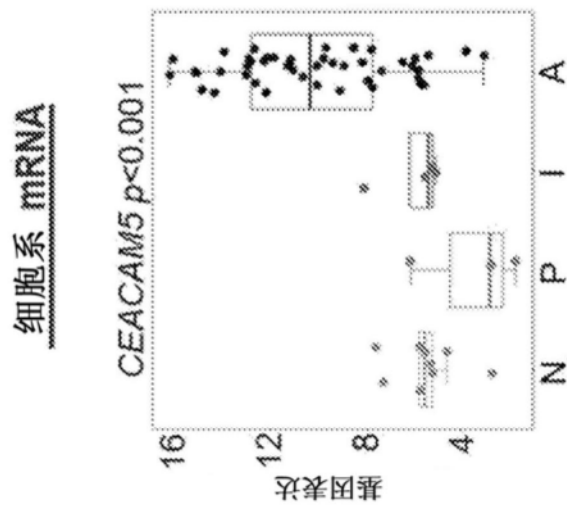


图5B

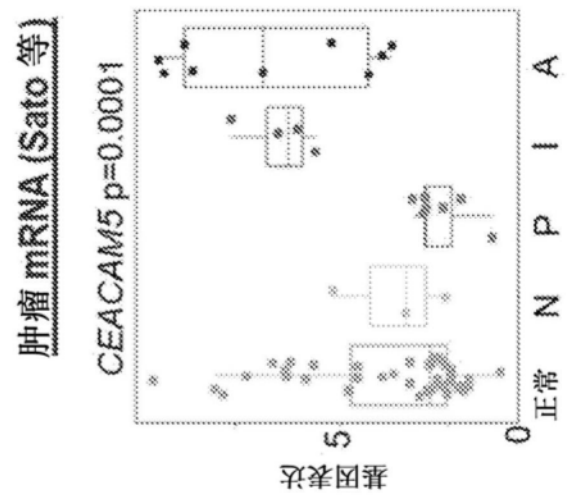


图5C

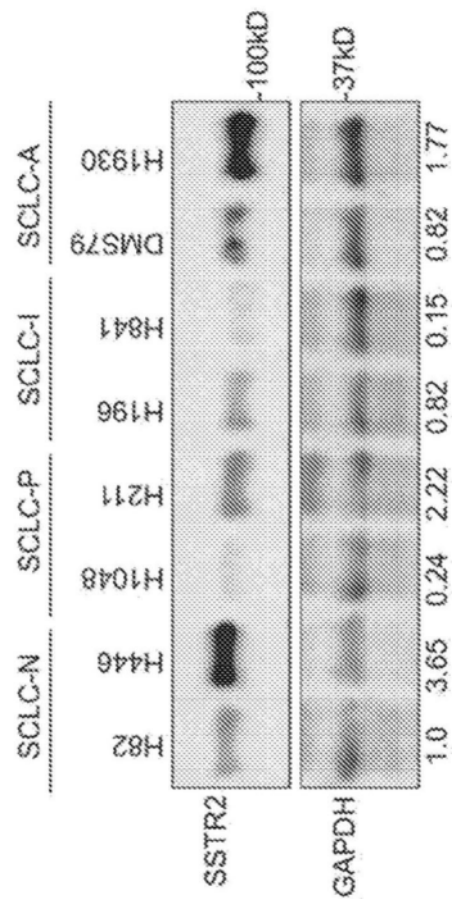


图6A

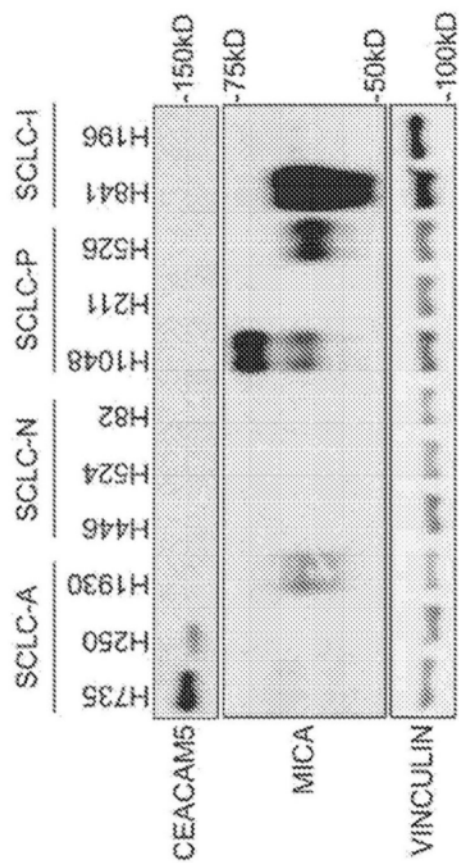


图6B