



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105531380 B

(45) 授权公告日 2021.07.13

(21) 申请号 201480050189.3

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(22) 申请日 2014.07.30

11256

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 苏娟

申请公布号 CN 105531380 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2016.04.27

C12Q 1/6886 (2018.01)

(30) 优先权数据

13/957,720 2013.08.02 US

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.03.11

G Miele等. Abstract 3350: Pluck hair as a biomarker platform for monitoring transcriptional consequences of clinical exposure to antagonism of the HDM2/P53 interaction in tumors.《Cancer Research》.2013, 第73卷第3350页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/048905 2014.07.30

M Norton等. Clinical pharmacogenomics: Applications in pharmaceutical R&D.《Drug Discovery Today》.2001, 第6卷(第4期), 第180-185页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/017545 EN 2015.02.05

审查员 王瑶

(73) 专利权人 巧妙疗法股份有限公司

权利要求书44页 说明书38页 附图8页

地址 美国纽约州

(72) 发明人 拉希达·A·卡马利

## (54) 发明名称

应答羧胺三唑乳清酸盐的方法和多个信号  
转导通路的分子药效学生物标志物

## (57) 摘要

CN 105531380 B

本发明提供来自对象的细胞样品如生长期毛发中应答羧胺三唑乳清酸盐(CTO)的方法、应答羧胺三唑乳清酸盐(CTO)的多个信号转导通路的药效学生物标志物标签。在临床研究中,已证明CTO在具有不同基因组突变的数种癌症中的应答。本发明提供用于监测对CTO应答的诊断和预后分析,在生长期毛发分析中,与肿瘤抑制相关的数种转录标签的差异表达范围在-100倍至+25倍,所述转录标签包括EGFR、MEK、HDAC、RAS、GFS、WNT、HSP90或非电压依赖性钙信号转导,同时诱导肿瘤抑制因子标签如P53或EGR1。

(a)

|             | μM CTO |       |       |       |       |       |
|-------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | 2      | 5     | 10    | 2     | 5     | 10    |
| EGFRi       | -0.6   | -0.6  | -0.6  | -0.8  | -0.8  | -0.8  |
| MEKi        | -0.5   | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.7  | -0.7  |
| HSP90i      | -0.2   | -0.2  | -0.2  | -0.4  | -0.4  | -0.4  |
| P53稳定       | 0.15   | 0.15  | 0.15  | 0.4   | 0.4   | 0.4   |
| WNT/β-连环蛋白i | 0      | 0     | 0     | -0.14 | -0.14 | -0.14 |
| HDACi       | -0.1   | -0.12 | -0.12 | -0.08 | -0.16 | -0.16 |
| GF          | -0.1   | -0.1  | -0.16 | -0.07 | -0.01 | -0.07 |
| RAS         | -0.12  | -0.14 | -0.14 | 0     | 0     | 0     |
| PI3Ki       | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| PI3K/mTORi  | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| NOTCH / GSI | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

1. 用于非疾病诊断或治疗目的的基于多个信号通路的药效学生物标志物定量对羧胺三唑乳清酸盐的应答的方法,所述方法包括:

(a) 从对象获得细胞样品,并且将所述细胞样品暴露于不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐持续不同的时间段;

(b) 从处理的细胞样品分离mRNA,从所述mRNA制备代表性cDNA,并且测量由羧胺三唑乳清酸盐暴露产生的细胞样品中表达的转录变化;

(c) 利用Ingenuity通路分析系统,计算多个信号通路的各个药效学生物标志物的信号得分,并且定量对不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐暴露的应答,从以下列表中选择在暴露于羧胺三唑乳清酸盐8小时和24小时后过表达的重叠基因的列表

| 探针集 ID      | Entrez 基因              | 基因符号                        | 基因名称  |
|-------------|------------------------|-----------------------------|---|
| 222450_at   | 56937                  | PMEPA1                      | 前列腺跨膜蛋白, 雄性激素诱导的蛋白 1                              |
| 233565_s_at | 100528031 ///<br>27111 | FKBP1A-SDCBP2<br>/// SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 通读<br>(非蛋白编码)///多配体聚<br>糖结合蛋白(同线蛋白) |
| 242832_at   | 5187                   | PER1                        | 昼夜节律蛋白同源物 1(果<br>蝇属)                              |
| 240463_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 213039_at   | 23370                  | ARHGEF18                    | Rho/Rac 鸟苷酸转换因子<br>(GEF) 18                       |
| 235072_s_at | 63971                  | KIF13A                      | 驱动蛋白家族成员 13A                                      |
| 208926_at   | 4758                   | NEU1                        | 唾液酸酶 1(溶酶体唾液酸<br>酶)                               |
| 237444_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 239451_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 222288_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 227579_at   | 2241                   | FER                         | fer(fps/fes 相关)酪氨酸激<br>酶                          |
| 212717_at   | 9842                   | PLEKHM1                     | 含有普列克底物蛋白同源<br>结构域, 家族 M(具有<br>RUN 结构域)成员 1       |
| 226853_at   | 55589                  | BMP2K                       | BMP2 诱导的激酶  |

|              |                  |                          |  |
|--------------|------------------|--------------------------|--|
| 214112_s_at  | 541578 /// 91966 | CXorf40A ///<br>CXorf40B | 染色体 X 开放阅读框<br>40A///染色体 X 开放阅读<br>框 40B |
| 209012_at    | 7204             | TRIO                     | 三重功能结构域(PTPRF<br>相互作用蛋白)                 |
| 219476_at    | 79098            | C1orf116                 | 染色体 1 开放阅读框 116                          |
| 238086_at    | 100129617        | LOC100129617             | 未定征的 LOC100129617                        |
| 230721_at    | 730094           | C16orf52                 | 染色体 16 开放阅读框 52                          |
| 1566079_at   | 647190           | RPS16P5                  | 核糖体蛋白 S16 假基因 5                          |
| 223839_s_at  | 6319             | SCD                      | 硬脂酰辅酶 A 脱氢酶(δ-9-<br>脱氢酶)                 |
| 225671_at    | 124976           | SPNS2                    | Spinster 同源物 2(果蝇属)                      |
| 212961_x_at  | 541578           | CXorf40B                 | 染色体 X 开放阅读框 40B                          |
| 223659_at    | 84000            | TMPRSS13                 | 跨膜蛋白酶, 丝氨酸 13                            |
| 229909_at    | 283358           | B4GALNT3                 | β-1,4-N-乙酰基-氨基半乳<br>糖基转移酶 3              |
| 223467_at    | 51655            | RASD1                    | RAS, 地塞米松诱导因子<br>1                       |
| 235146_at    | 57458            | TMCC3                    | 跨膜和卷曲螺旋的结构域<br>家族 3                      |
| 235548_at    | 164284           | APCDD1L                  | 结肠腺瘤性息肉病下调 1<br>样蛋白                      |
| 206816_s_at  | 26206            | SPAG8                    | 精子相关抗原 8                                 |
| 242323_at    | 81579            | PLA2G12A                 | 磷脂酶 A2, XIIA 组                           |
| 224579_at    | 81539            | SLC38A1                  | 溶质载体家族 38, 成员 1                          |
| 213315_x_at  | 91966            | CXorf40A                 | 染色体 X 开放阅读框 40A                          |
| 227314_at    | 3673             | ITGA2                    | 整合素, α2 (CD49B,<br>VLA-2 受体的 α2 亚基)      |
| 227093_at    | 57602            | USP36                    | 泛素特异性肽酶 36                               |
| 200760_s_at  | 10550            | ARL6IP5                  | ADP 核糖基化样因子 6 相<br>互作用蛋白 5               |
| 201790_s_at  | 1717             | DHCR7                    | 7-脱氢胆甾醇还原酶                               |
| 1554980_a_at | 467              | ATF3                     | 活化转录因子 3                                 |
| 242255_at    | 22884            | WDR37                    | WD 重复结构域蛋白 37                            |
| 219267_at    | 51228            | GLTP                     | 糖脂转移蛋白                                   |
| 1555786_s_at | 645687           | LINC00520                | 基因间长链非蛋白编码<br>RNA520                     |
| 229734_at    | 283174           | LOC283174                | 未定征的 LOC283174                           |
| 242856_at    | ---              | ---                      | ---                                      |
| 201037_at    | 5214             | PFKP                     | 磷酸果糖激酶, 血小板                              |
| 1562970_at   | ---              | ---                      | ---                                      |
| 201465_s_at  | 3725             | JUN                      | Jun 原癌基因                                 |
| 202067_s_at  | 3949             | LDLR                     | 低密度脂蛋白受体                                 |
| 223679_at    | 1499             | CTNNB1                   | 连环蛋白(钙粘素相关蛋<br>白), β1, 88kDa             |

|             |           |              |  |
|-------------|-----------|--------------|--|
| 201235_s_at | 7832      | BTG2         | BTG 家族, 成员 2                           |
| 225662_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK           |
| 204401_at   | 3783      | KCNN4        | 钾中间体/小电导钙激活的通道, 亚族 N, 成员               |
| 222906_at   | 28982     | FLVCR1       | 猫科白血病病毒 C 亚类细胞受体 1                     |
| 238613_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK           |
| 206414_s_at | 8853      | ASAP2        | 具有 SH3 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 2   |
| 210794_s_at | 55384     | MEG3         | 母系印迹基因表达 3(非蛋白编码)                      |
| 226621_at   | 9180      | OSMR         | 抑瘤素 M 受体                               |
| 230682_x_at | 8714      | ABCC3        | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3         |
| 235668_at   | 639       | PRDM1        | 含 PR 结构域 1, 具有 ZNF 结构域                 |
| 205483_s_at | 9636      | ISG15        | ISG15 类泛素修饰蛋白                          |
| 215808_at   | 5655      | KLK10        | 激肽释放酶相关肽酶 10                           |
| 212281_s_at | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 212282_at   | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 226287_at   | 91057     | CCDC34       | 含卷曲螺旋结构域蛋白 34                          |
| 213618_at   | 116984    | ARAP2        | 具有 RhoGAP 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域 ArfGAP 2 |
| 231089_at   | 100505664 | LOC100505664 | 未定征的 LOC100505664                      |
| 227140_at   | 3624      | INHBA        | 抑制素, $\beta$ A                         |
| 231467_at   | ---       | ---          | ---                                    |
| 202967_at   | 2941      | GSTA4        | 谷胱甘肽 S 转移酶 $\alpha$ 4                  |
| 230323_s_at | 120224    | TMEM45B      | 跨膜蛋白 45B                               |
| 224471_s_at | 8945      | BTRC         | 包含 $\beta$ 转导素重复序列的 E3 泛素蛋白连接酶         |
| 202708_s_at | 8349      | HIST2H2BE    | 组蛋白簇 2, H2be                           |
| 242871_at   | 54852     | PAQR5        | 孕酮和脂连蛋白(adipoQ)受体家族成员 V                |
| 205627_at   | 978       | CDA          | 胞苷脱氨酶                                  |
| 235542_at   | 200424    | TET3         | tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 3                        |
| 240410_at   | ---       | ---          | ---                                    |
| 236656_s_at | 100288911 | LOC100288911 | 未定征的 LOC100288911                      |
| 206164_at   | 9635      | CLCA2        | 氯离子通道辅助蛋白 2                            |
| 203159_at   | 2744      | GLS          | 谷氨酰胺酶                                  |
| 224991_at   | 80790     | CMIP         | c-Maf 诱导蛋白                             |

|              |                      |                            |                                 |
|--------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 204258_at    | 1105                 | CHD1                       | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 1              |
| 228249_at    | 119710               | C11orf74                   | 染色体 11 开放阅读框 74                 |
| 229013_at    | 145783               | LOC145783                  | 未定征的 LOC145783                  |
| 211547_s_at  | 5048                 | PAFAH1B1                   | 血小板激活因子乙酰水解酶 1b, 调节亚基 1(45kDa)  |
| 226863_at    | 642273               | FAM110C                    | 具有序列相似性的家族 110, 成员 C            |
| 208161_s_at  | 8714                 | ABCC3                      | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3  |
| 214805_at    | 1973                 | EIF4A1                     | 真核翻译起始因子 4A1                    |
| 229429_x_at  | 728855 ///<br>728875 | LOC728855 ///<br>LOC728875 | 未定征的 LOC728855///未定征的 LOC728875 |
| 202720_at    | 26136                | TES                        | 睾丸来源的转录物(3 LIM 结构域)             |
| 224995_at    | 56907                | SPIRE1                     | Spire 同源物 1(果蝇属)                |
| 214771_x_at  | 23164                | MPRIP                      | 肌球蛋白磷酸酶 Rho 相互作用蛋白              |
| 201939_at    | 10769                | PLK2                       | Polo 样激酶 2                      |
| 238587_at    | 84959                | UBASH3B                    | 泛素相关和包含 SH3 结构域的蛋白 B            |
| 232113_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 208690_s_at  | 9124                 | PDLIM1                     | PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1               |
| 201464_x_at  | 3725                 | JUN                        | Jun 原癌基因                        |
| 236657_at    | 100288911            | LOC100288911               | 未定征的 LOC100288911               |
| 215541_s_at  | 1729                 | DIAPH1                     | Diaphanous 同源物 1(果蝇属)           |
| 238028_at    | 647024               | C6orf132                   | 染色体 6 开放阅读框 132                 |
| 226893_at    | 27                   | ABL2                       | v-abl 艾贝尔森鼠白血病病毒致癌基因同源物 2       |
| 237576_x_at  | 100506480            | LOC100506480               | 未定征的 LOC100506480               |
| 1552256_a_at | 949                  | SCARB1                     | 清道夫受体 B 类, 成员 1                 |
| 215255_at    | 22997                | IGSF9B                     | 免疫球蛋白超家族, 成员 9B                 |
| 1557258_a_at | 8915                 | BCL10                      | B 细胞 CLL/淋巴瘤 10                 |
| 240623_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 228754_at    | 6533                 | SLC6A6                     | 溶质载体家族 6(神经递质转运体, 牛胆碱), 成员 6    |
| 217257_at    | 6452                 | SH3BP2                     | SH3 结构域结合蛋白 2                   |
| 241036_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 242553_at    | 8714                 | ABCC3                      | ATP 结合盒, 亚族 C(CFTR/MRP), 成员 3   |
| 239358_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 210868_s_at  | 79071                | ELOVL6                     | ELOVL 脂肪酸延长酶 6                  |
| 200815_s_at  | 5048                 | PAFAH1B1                   | 血小板激活因子乙酰水解                     |

|             |                   |                      |                                  |
|-------------|-------------------|----------------------|----------------------------------|
|             |                   |                      | 酶 1b, 调节亚基 1(45kDa)              |
| 208436_s_at | 3665              | IRF7                 | 干扰素调节因子 7                        |
| 208138_at   | 2520              | GAST                 | 胃泌素                              |
| 241780_at   | ---               | ---                  | ---                              |
| 200730_s_at | 7803              | PTP4A1               | 蛋白酪氨酸磷酸酶 IVA 型, 成员 1             |
| 219697_at   | 9956              | HS3ST2               | 硫酸乙酰肝素(葡糖胺) 3-O-硫酸基转移酶 2         |
| 201693_s_at | 1958              | EGR1                 | 早期生长反应因子 1                       |
| 218847_at   | 10644             | IGF2BP2              | 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2           |
| 230469_at   | 219790            | RTKN2                | rhotekin 2                       |
| 209917_s_at | 11257             | TP53TG1              | TP53 靶向基因 1(非蛋白 编码)              |
| 224329_s_at | 84518             | CNFN                 | 角化蛋白                             |
| 212253_x_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | Dystonin /// 类 Dystonin          |
| 238058_at   | 150381            | LOC150381            | 未定征的 LOC150381                   |
| 239334_at   | 57488             | ESYT2                | 延伸的突触结合蛋白样蛋白 2                   |
| 222271_at   | ---               | ---                  | ---                              |
| 216718_at   | 388699            | LINC00302            | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302               |
| 219076_s_at | 5827              | PXMP2                | 过氧化物酶膜蛋白 2, 22kDa                |
| 204475_at   | 4312              | MMP1                 | 基质金属肽酶 1(介质胶原 酶)                 |
| 221185_s_at | 84223             | IQCG                 | 包含 IQ 基序的蛋白 G                    |
| 203586_s_at | 379               | ARL4D                | ADP-核糖基化因子样蛋白 4D                 |
| 217802_s_at | 64710             | NUCKS1               | 核酪蛋白激酶和细胞周期 蛋白依赖性激酶底物 1          |
| 205767_at   | 2069              | EREG                 | 上皮调节蛋白                           |
| 228360_at   | 130576            | LYPD6B               | 包含 LY6/PLAUR 结构域 的蛋白 6B          |
| 228917_at   | ---               | ---                  | ---                              |
| 228748_at   | 966               | CD59                 | CD59 分子, 补体调节蛋白                  |
| 219632_s_at | 23729///7442      | SHPK///TRPV1         | 景天庚酮糖激酶///瞬时受 体电位阳离子通道, 亚族 V, 成员 |
| 238715_at   | 646014            | LOC646014            | 未定征的 LOC646014                   |
| 218810_at   | 80149             | ZC3H12A              | 包含 CCCH 型锌指的蛋白 12A               |
| 225177_at   | 80223             | RAB11FIP1            | RAB11 家族相互作用蛋                    |

|             |           |              | 白 1(I 类)                     |
|-------------|-----------|--------------|------------------------------|
| 224454_at   | 55500     | ETNK1        | 乙醇胺激酶 1                      |
| 209498_at   | 634       | CEACAM1      | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)        |
| 1557257_at  | 8915      | BCL10        | B-细胞 CLL/淋巴瘤 10              |
| 225133_at   | 51274     | KLF3         | Kruppel 样因子 3(基础的)           |
| 202340_x_at | 3164      | NR4A1        | 核受体亚族 4, A 组, 成员 1           |
| 1556545_at  | ---       | ---          | ---                          |
| 212474_at   | 23080     | AVL9         | AVL9 同源物(酿酒酵母)               |
| 210241_s_at | 11257     | TP53TG1      | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)           |
| 243543_at   | ---       | ---          | ---                          |
| 239132_at   | 4842      | NOS1         | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)              |
| 222757_s_at | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 201194_at   | 6415      | SEPW1        | 硒蛋白 W, 1                     |
| 229874_x_at | 100506687 | LOC100506687 | 未定征的 LOC100506687            |
| 202557_at   | 6782      | HSPA13       | 热休克蛋白 70kDa 家族, 成员 13        |
| 239669_at   | ---       | ---          | ---                          |
| 231907_at   | 27        | ABL2         | v-abl 艾贝尔森鼠白血病病毒致癌基因同源物 2    |
| 229074_at   | 30844     | EHD4         | 包含 EH-结构域的蛋白 4               |
| 205428_s_at | 794       | CALB2        | 钙结合蛋白 2                      |
| 205822_s_at | 3157      | HMGCS1       | 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 合成酶 1(可溶的)  |
| 210869_s_at | 4162      | MCAM         | 黑素瘤细胞粘附分子                    |
| 225665_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 212781_at   | 5930      | RBBP6        | 成视网膜细胞瘤结合蛋白 6                |
| 232355_at   | 767579    | SNORD114-3   | 核仁小 RNA, C/D 盒蛋白 114-3       |
| 213288_at   | 129642    | MBOAT2       | 包含膜结合的 O-酰基转移酶结构域的蛋白 2       |
| 221666_s_at | 29108     | PYCARD       | 包含 PYD 和 CARD 结构域的蛋白         |
| 203072_at   | 4643      | MYO1E        | 肌球蛋白 IE                      |
| 215465_at   | 26154     | ABCA12       | ATP 结合盒, 亚族 A(ABC1), 成员 12   |
| 224453_s_at | 55500     | ETNK1        | 乙醇胺激酶 1                      |
| 216935_at   | 388699    | LINC00302    | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302           |

|              |           |              |                              |
|--------------|-----------|--------------|------------------------------|
| 209086_x_at  | 4162      | MCAM         | 黑素瘤细胞粘附分子                    |
| 218833_at    | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 209377_s_at  | 9324      | HMGN3        | 高迁移率族核小体结合结构域 3              |
| 223519_at    | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 210138_at    | 8601      | RGS20        | G-蛋白信号转导调节因子 20              |
| 1558845_at   | 100506089 | LOC100506089 | 未定征的 LOC100506089            |
| 201819_at    | 949       | SCARB1       | 清道夫受体 B 类, 成员 1              |
| 204310_s_at  | 4882      | NPR2         | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环化酶 B(心房钠尿肽受体 B)  |
| 239377_at    | 84285     | EIF1AD       | 真核翻译起始因子 1A 结构域包含蛋白          |
| 224611_s_at  | 80331     | DNAJC5       | Dnaj(Hsp40)同源物, 亚族 C, 成员 5   |
| 219155_at    | 26207     | PITPNCl      | 磷脂酰肌醇转移蛋白, 胞质蛋白 1            |
| 227163_at    | 119391    | GSTO2        | 谷胱甘肽 S-转移酶 $\omega$ 2        |
| 209633_at    | 5523      | PPP2R3A      | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", $\alpha$   |
| 219681_s_at  | 80223     | RAB11FIP1    | RAB11 家族相互作用蛋白 1(I 类)        |
| 221860_at    | 3191      | HNRNPL       | 核不均一性核糖核蛋白 L                 |
| 243296_at    | 10135     | NAMPT        | 烟酰胺磷酸核糖转移酶                   |
| 237133_at    | ---       | ---          | ---                          |
| 1556000_s_at | 55727     | BTBD7        | 包含 BTB(POZ)结构域的蛋白 7          |
| 204681_s_at  | 9771      | RAPGEF5      | Rap 鸟苷酸转换因子 (GEF) 5          |
| 215726_s_at  | 1528      | CYB5A        | 细胞色素 b5 A 型(微粒体)             |
| 210886_x_at  | 11257     | TP53TG1      | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)           |
| 226597_at    | 92840     | REEP6        | 受体辅助蛋白 6                     |
| 204995_at    | 8851      | CDK5R1       | 周期依赖性激酶 5, 调节亚基 1(p35)       |
| 236119_s_at  | 6706      | SPRR2G       | 富含脯氨酸小蛋白 2G                  |
| 219228_at    | 55422     | ZNF331       | 锌指蛋白 331                     |
| 234971_x_at  | 113026    | PLCD3        | 磷脂酶 C, $\delta$ 3            |
| 201127_s_at  | 47        | ACLY         | ATP 柠檬酸裂解酶                   |
| 226880_at    | 64710     | NUCKS1       | 核酪蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶底物 1       |
| 209383_at    | 1649      | DDIT3        | DNA 损伤诱导转录物 3                |

|             |                  |                   |  |
|-------------|------------------|-------------------|--|
| 204168_at   | 4258             | MGST2             | 微粒体谷胱甘肽 S 转移酶 2                                      |
| 239670_at   | 65268            | WNK2              | WNK 赖氨酸缺陷型蛋白激酶 2                                     |
| 208512_s_at | 4301             | MLLT4             | 髓样/淋巴样或杂合性白血病(三胸板结构蛋白同源物, 果蝇属); 移位                   |
| 213281_at   | 3725             | JUN               | Jun 原癌基因   |
| 218310_at   | 154881 /// 27342 | KCTD7 /// RABGEF1 | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 7///RAB 鸟嘌呤核苷交换因子                     |
| 205151_s_at | 9865             | TRIL              | 具有富含亮氨酸的重复序列的 TLR4 交互子                               |
| 218217_at   | 59342            | SCPEP1            | 丝氨酸羧肽酶 1   |
| 205055_at   | 3682             | ITGAE             | 整合素, $\alpha$ E (抗原 CD103, 人黏膜淋巴细胞抗原 1; $\alpha$ 多肽) |
| 215009_s_at | 100499177        | THAP9-AS1         | THAP9 反义 RNA 1(非蛋白编码)                                |
| 227484_at   | 57522            | SRGAP1            | SLIT-ROBO Rho GTP 酶活化蛋白 1                            |
| 239769_at   | 1009             | CDH11             | 钙黏素 11, 2 型, OB-钙黏素(成骨细胞)                            |
| 230360_at   | 342035           | GLDN              | 神经胶质蛋白   |
| 227112_at   | 23023            | TMCC1             | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                                       |
| 201482_at   | 5768             | QSOX1             | Quiescin Q6 硫基氧化酶 1                                  |
| 210337_s_at | 47               | ACLY              | ATP 柠檬酸裂解酶   |
| 203911_at   | 5909             | RAP1GAP           | RAP1 GTP 酶活化蛋白                                       |
| 206683_at   | 7718             | ZNF165            | 锌指蛋白 165   |
| 202935_s_at | 6662             | SOX9              | SRY(性别决定区 Y)-盒蛋白 9                                   |
| 218951_s_at | 55344            | PLCXD1            | 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C, 包含 X 结构域的蛋白 1                         |
| 233488_at   | 84659            | RNASE7            | 核糖核酸酶, RNA 酶 A 家族, 7                                 |
| 202562_s_at | 11161            | C14orf1           | 染色体 14 开放阅读框 1                                       |
| 208745_at   | 10632            | ATP5L             | ATP 合成酶, H <sup>+</sup> 转运, 线粒体 Fo 复合体, 亚基 G         |
| 236078_at   | 57707            | KIAA1609          | KIAA1609   |
| 226226_at   | 120224           | TMEM45B           | 跨膜蛋白 45B   |
| 213854_at   | 9145             | SYNGR1            | 突触回蛋白 1  |
| 243955_at   | ---              | ---               | ---  |
| 222111_at   | 54629            | FAM63B            | 具有序列相似性的家族   |

|              |        |           |                             |
|--------------|--------|-----------|-----------------------------|
|              |        |           | 63, 成员 B                    |
| 1560296_at   | ---    | ---       | ---                         |
| 240038_at    | ---    | ---       | ---                         |
| 211372_s_at  | 7850   | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型              |
| 202672_s_at  | 467    | ATF3      | 活化转录因子 3                    |
| 218717_s_at  | 55214  | LEPREL1   | 皮屑蛋白样蛋白 1                   |
| 228366_at    | ---    | ---       | ---                         |
| 230516_at    | 115416 | MALSU1    | 线粒体装配核糖体大亚基 1               |
| 201920_at    | 6574   | SLC20A1   | 溶质载体家族 20(磷酸盐 转运体), 成员 1    |
| 209632_at    | 5523   | PPP2R3A   | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", α         |
| 207367_at    | 479    | ATP12A    | ATP 酶, H+/K+转运, 非 胃部, α 多肽  |
| 1557256_a_at | ---    | ---       | ---                         |
| 200811_at    | 1153   | CIRBP     | 冷诱导 RNA 结合蛋白                |
| 205201_at    | 2737   | GLI3      | GLI 家族锌指蛋白 3                |
| 227724_at    | 728190 | LOC728190 | 未定征的 LOC728190              |
| 205403_at    | 7850   | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型              |
| 242827_x_at  | ---    | ---       | ---                         |
| 228084_at    | 81579  | PLA2G12A  | 磷脂酶 A2, XIIA 组              |
| 209365_s_at  | 1893   | ECM1      | 胞外基质蛋白 1                    |
| 243279_at    | ---    | ---       | ---                         |
| 224946_s_at  | 84317  | CCDC115   | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 115             |
| 218708_at    | 29107  | NXT1      | NTF2 样输出因子 1                |
| 1560531_at   | 353132 | LCE1B     | 晚期角质化包膜蛋白 1B                |
| 207761_s_at  | 25840  | METTL7A   | 甲基转移酶样蛋白 7A                 |
| 206011_at    | 834    | CASP1     | 半胱天冬酶 1, 细胞凋亡 相关的半胱氨酸肽酶     |
| 213703_at    | 150759 | LINC00342 | 基因间长链非蛋白编码 RNA 342          |
| 224595_at    | 23446  | SLC44A1   | 溶质载体家族 44, 成员 1             |
| 224613_s_at  | 80331  | DNAJC5    | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚 族 C, 成员 5 |
| 212504_at    | 22982  | DIP2C     | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)  |
| 213682_at    | 10762  | NUP50     | 核孔蛋白 50kDa                  |
| 205247_at    | 4855   | NOTCH4    | Notch 4                     |
| 228235_at    | 84848  | MGC16121  | 未定征的蛋白 MGC16121             |
| 242873_at    | ---    | ---       | ---                         |
| 205960_at    | 5166   | PDK4      | 丙酮酸脱氢酶激酶, 同工 酶 4            |
| 230494_at    | 6574   | SLC20A1   | 溶质载体家族 20(磷酸盐               |

|              |                |                  |  |
|--------------|----------------|------------------|--|
|              |                |                  | 转运体), 成员 1                                 |
| 221260_s_at  | 81566          | CSRNP2           | 富含半胱氨酸-丝氨酸的核蛋白 2                           |
| 224480_s_at  | 84803          | AGPAT9           | 1-酰基甘油-3-磷酸 O-酰基转移酶 9                      |
| 210180_s_at  | 6434           | TRA2B            | 转换因子 2 $\beta$ 同源物(果蝇属)                    |
| 204621_s_at  | 4929           | NR4A2            | 核受体亚族 4, 组 A, 成员 2                         |
| 217863_at    | 8554           | PIAS1            | 活化的 STAT 的蛋白抑制因子, 1                        |
| 236423_at    | ---            | ---              | ---  |
| 223421_at    | 50626          | CYHR1            | 富含半胱氨酸/组氨酸的蛋白 1                            |
| 220272_at    | 54796          | BNC2             | 碱性核蛋白 2                                    |
| 201791_s_at  | 1717           | DHCR7            | 7-脱氢胆甾醇还原酶                                 |
| 215574_at    | ---            | ---              | ---  |
| 224328_s_at  | 84648          | LCE3D            | 晚期角质化包膜蛋白 3D                               |
| 211828_s_at  | 23043          | TNIK             | TRAF2 和 NCK 激酶相互作用蛋白                       |
| 58367_s_at   | 79744          | ZNF419           | 锌指蛋白 419                                   |
| 218950_at    | 64411          | ARAP3            | 具有 RhoGAP 结构域, 锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 3   |
| 1552703_s_at | 114769 /// 834 | CARD16 /// CASP1 | 半胱天冬酶募集结构域家族, 成员 16///半胱天冬酶 1, 细胞凋亡相关的半胱氨酸 |
| 219687_at    | 55733          | HHAT             | Hedgehog 酰基转移酶                             |
| 232127_at    | 1184           | CLCN5            | 氯离子通道, 电压敏感性 5                             |
| 218377_s_at  | 10069          | RWDD2B           | 包含 RWD 结构域的蛋白 2B                           |
| 210335_at    | 9182           | RASSF9           | Ras 相关(RalGDS/AF-6) 结构域家族(N 端)成员 9         |
| 227927_at    | ---            | ---              | ---  |
| 227224_at    | 55103          | RALGPS2          | 具有 PH 结构域和 SH3 结合基序 2 的 Ral GEF            |
| 224778_s_at  | 57551          | TAOK1            | TAO 激酶 1                                   |
| 229566_at    | 645638         | LOC645638        | WDNM1 样假基因                                 |
| 202734_at    | 9322           | TRIP10           | 甲状腺激素受体交互子 10                              |
| 201851_at    | 6455           | SH3GL1           | SH3 结构域 GRB2 样 1                           |
| 237337_at    | ---            | ---              | ---  |
| 37152_at     | 5467           | PPARD            | 过氧化物酶体增殖激活的                                |

|             |        |           | 受体 δ                                       |
|-------------|--------|-----------|--|
| 209687_at   | 6387   | CXCL12    | 趋化因子(C-X-C 基序)配体 12                        |
| 203152_at   | 64976  | MRPL40    | 线粒体核糖体蛋白 L40                               |
| 201627_s_at | 3638   | INSIG1    | 胰岛素诱导基因 1                                  |
| 232593_at   | 93082  | NEURL3    | 中性同源物 3(果蝇属)假基因                            |
| 224769_at   | 57551  | TAOK1     | TAO 激酶 1                                   |
| 209702_at   | 79068  | FTO       | 脂肪量和肥胖相关基因                                 |
| 204546_at   | 9764   | KIAA0513  | KIAA0513                                   |
| 232224_at   | 5648   | MASP1     | 甘露聚糖结合凝集素丝氨酸肽酶 1(Ra 反应因子的 C4/C2 激活组分)      |
| 239930_at   | 2590   | GALNT2    | UDP-N-乙酰基-α-D-半乳糖胺: 多肽 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 2(Gal) |
| 203178_at   | 2628   | GATM      | 甘氨酸肽基转移酶(L-精氨酸: 甘氨酸肽基转移酶)                  |
| 235782_at   | ---    | ---       | ---  |
| 218181_s_at | 9448   | MAP4K4    | 丝裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 4                           |
| 233520_s_at | 202333 | CMYA5     | 心肌症相关蛋白 5                                  |
| 213456_at   | 25928  | SOSTDC1   | 硬化蛋白结构域包含蛋白 1                              |
| 219528_s_at | 64919  | BCL11B    | B 细胞 CLL/淋巴瘤 11B(锌指蛋白)                     |
| 224945_at   | 55727  | BTBD7     | 包含 BTB(POZ)结构域的蛋白 7                        |
| 214866_at   | 5329   | PLAUR     | 血纤蛋白溶酶原激活剂, 尿激酶受体                          |
| 209941_at   | 8737   | RIPK1     | 受体(TNFRSF)-相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶 1                 |
| 226029_at   | 57216  | VANGL2    | vang 样蛋白 2(van gogh, 果蝇属)                  |
| 212596_s_at | 10042  | HMGXB4    | 包含 HMG 盒结构域的蛋白 4                           |
| 229873_at   | 283219 | KCTD21    | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 21                          |
| 226392_at   | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                            |
| 226005_at   | 7326   | UBE2G1    | 泛素结合酶 E2G1                                 |
| 214445_at   | 22936  | ELL2      | 延伸因子, RNA 聚合酶 II, 2                        |
| 227680_at   | 284695 | ZNF326    | 锌指蛋白 326                                   |
| 227786_at   | 90390  | MED30     | 中介复合体亚基 30                                 |
| 222067_x_at | 3017   | HIST1H2BD | 组蛋白簇 1, H2bd                               |

|              |        |           |                                    |
|--------------|--------|-----------|------------------------------------|
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET 结构域包含蛋白 5                      |
| 231785_at    | 4909   | NTF4      | 神经营养蛋白 4                           |
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | 叉头盒蛋白 P1                           |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | 未定征的蛋白 BC009467                    |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1                  |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | 神经元 PAS 结构域蛋白 2                    |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | 线粒体核糖体蛋白 S14                       |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---                                |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | 鞘氨醇-1-磷酸酯裂解酶 1                     |
| 222154_s_at  | 26010  | SPATS2L   | 精子形成相关, 富含丝氨酸的蛋白 2 样               |
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | 脱帽酶, 清道夫                           |
| 212268_at    | 1992   | SERPINB1  | 丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂, 进化枝 B(卵清蛋白), 成员 1  |
| 213134_x_at  | 10950  | BTG3      | BTG 家族, 成员 3                       |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                    |
| 1559901_s_at | 388815 | LINC00478 | 基因间长链非蛋白编码 RNA 478                 |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | 阵发性非运动诱发性运动障碍                      |
| 242558_at    | ---    | ---       | ---                                |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1     | G-蛋白信号转导调节剂 1                      |
| 210236_at    | 8500   | PPFIA1    | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, f 多肽(PTPRF), 相互作用蛋白 |
| 214066_x_at  | 4882   | NPR2      | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环化酶 B(心房钠尿肽受体 B)        |
| 240024_at    | 23541  | SEC14L2   | SEC14 样蛋白 2(酿酒酵母)                  |
| 235462_at    | 132864 | CPEB2     | 胞质型多聚腺苷酸化元件结合蛋白 2                  |
| 1554015_a_at | 1106   | CHD2      | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 2                 |
| 235347_at    | 84859  | LRCH3     | 包含富含亮氨酸的重复和钙调蛋白同源物(CH)结构域的蛋白 3     |
| 230847_at    | 56897  | WRNIP1    | Werner 解旋酶相互作用蛋白 1                 |
| 201427_s_at  | 6414   | SEPP1     | 硒蛋白 P, 血浆, 1                       |
| 1557905_s_at | 960    | CD44      | CD44 分子(印度人的血型)                    |
| 219084_at    | 64324  | NSD1      | 核受体结合 SET 结构域蛋白 1                  |
| 206176_at    | 654    | BMP6      | 骨形态发生蛋白 6                          |

|             |        |          |                             |
|-------------|--------|----------|-----------------------------|
| 219826_at   | 79744  | ZNF419   | 锌指蛋白 419                    |
| 212356_at   | 23351  | KHYN     | 包含 KH 和 NYN 结构域的蛋白          |
| 218909_at   | 26750  | RPS6KC1  | 核糖体蛋白 S6 激酶, 52kDa, 多肽 1    |
| 230555_s_at | 90390  | MED30    | 中介复合体亚基 30                  |
| 212687_at   | 3987   | LIMS1    | LIM 和衰老细胞抗原样结构域 1           |
| 203098_at   | 9425   | CDYL     | 染色质域蛋白, Y 样                 |
| 229054_at   | 677    | ZFP36L1  | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1           |
| 236039_at   | 284348 | LYPD5    | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 5       |
| 209661_at   | 3801   | KIFC3    | 驱动蛋白家族成员 C3                 |
| 209560_s_at | 8788   | DLK1     | δ 样蛋白 1 同源物(果蝇属)            |
| 225812_at   | 619208 | C6orf225 | 染色体 6 开放阅读框 225             |
| 227829_at   | 120071 | GYLTL1B  | 糖基转移酶样 1B                   |
| 238623_at   | ---    | ---      | ---                         |
| 229415_at   | 54205  | CYCS     | 细胞色素 c, 躯体的                 |
| 209222_s_at | 9885   | OSBPL2   | 氧化甾醇结合蛋白样蛋白 2               |
| 1555809_at  | 83716  | CRISPLD2 | 包含富含半胱氨酸的分泌蛋白 LCCL 结构域的蛋白 2 |
| 204567_s_at | 9619   | ABCG1    | ATP 结合盒, 亚族 G(WHITE), 成员 1  |
| 232277_at   | 64078  | SLC28A3  | 溶质载体家族 28(耦合钠的核苷转运体), 成员 3  |
| 237197_at   | ---    | ---      | ---                         |
| 225209_s_at | 118424 | UBE2J2   | 泛素结合酶 E2, J2                |
| 231916_at   | 4842   | NOS1     | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)             |
| 212279_at   | 27346  | TMEM97   | 跨膜蛋白 97                     |
| 204862_s_at | 4832   | NME3     | NME/NM23 核苷二磷酸激酶 3          |
| 230483_at   | ---    | ---      | ---                         |
| 212856_at   | 23151  | GRAMD4   | 包含 GRAM 结构域的蛋白 4            |
| 224650_at   | 114569 | MAL2     | Mal, T-细胞分化蛋白 2(基因/假基因)     |
| 202963_at   | 5993   | RFX5     | 调控因子 X, 5(影响 HLA II 类表达)    |
| 225320_at   | 90550  | MCU      | 线粒体钙单向转运蛋白                  |
| 236274_at   | 8662   | EIF3B    | 真核翻译起始因子 3, 亚基 B            |
| 209780_at   | 57157  | PHTF2    | 假定的同源结构域转录因                 |

|              |  |   | 子 2  |
|--------------|--|---|--|
| 218823_s_at  | 54793  | KCTD9   | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 9   |
| 227787_s_at  | 90390  | MED30   | 中介复合体亚基 30   |
| 230296_at    | 730094   | C16orf52  | 染色体 16 开放阅读框 52  |
| 222892_s_at  | 55287  | TMEM40  | 跨膜蛋白 40  |
| 210610_at    | 634  | CEACAM1   | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                                    |
| 230031_at    | 3309   | HSPA5   | 热休克 70kDa 蛋白 5(葡萄糖调节蛋白, 78kDa)                           |
| 238477_at    | 10749  | KIF1C   | 驱动蛋白家族成员 1C  |
| 209409_at    | 2887   | GRB10   | 生长因子受体结合蛋白 10  |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL   | 硫化物醌还原酶样蛋白(酵母)   |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B  | 具有序列相似性的家族 63, 成员 B                                      |
| 1553722_s_at | 220441   | RNF152  | 环指蛋白 152   |
| 204710_s_at  | 26100  | WIPI2   | WD 重复结构域, 磷酸肌醇相互作用蛋白 2                                   |
| 212653_s_at  | 23301  | EHBP1   | EH 结构域结合蛋白 1   |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1   | 细胞色素 P450, 家族 27, 亚族 A, 多肽 1                             |
| 244350_at    | 4651   | MYO10   | 肌球蛋白 X   |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN   | 扣带蛋白   |
| 1555967_at   | ---  | ---   | ---  |
| 214355_x_at  | 100128553 ///<br>100142659 ///<br>340307 ///<br>441294 ///<br>643854 | CTAGE15P ///<br>CTAGE4 ///<br>CTAGE6P ///<br>CTAGE8 ///<br>CTAGE9 | CTAGE 家族, 成员 15, 假基因 /// CTAGE 家族, 成员 4 /// CTAGE 家族, 成员 |
| 214469_at    | 3012 /// 8335  | HIST1H2AB ///<br>HIST1H2AE  | 组蛋白簇 1, H2ab /// 组蛋白簇 1, H2ae                            |
| 212472_at    | 9645   | MICAL2  | 微管相关一氧化物酶, 钙调蛋白和包含 LIM 结构域的蛋白 2                          |
| 228115_at    | 64762  | FAM59A  | 具有序列相似性的家族 59, 成员 A                                      |
| 228964_at    | 639  | PRDM1   | 包含 PR 结构域的蛋白 1, 具有 ZNF 结构域                               |
| 230027_s_at  | 84545  | MRPL43  | 线粒体核糖体蛋白 L43   |
| 207318_s_at  | 8621   | CDK13   | 细胞周期蛋白依赖性激酶 13   |
| 221689_s_at  | 51227  | PIGP  | 磷脂酰肌醇聚糖锚定生物合成, P 类                                       |

|             |                      |                         |                              |
|-------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| 219270_at   | 79094                | CHAC1                   | ChaC, 阳离子转运调控蛋白同源物 1(大肠杆菌)   |
| 225299_at   | 4645                 | MYO5B                   | 肌球蛋白 VB                      |
| 239770_at   | 83850                | ESYT3                   | 延伸的突触蛋白样蛋白 3                 |
| 226399_at   | 79982                | DNAJB14                 | Dnaj(Hsp40)同源物, 亚族 B, 成员 14  |
| 226656_at   | 10491                | CRTAP                   | 软骨相关蛋白                       |
| 228852_at   | 2029                 | ENSA                    | 内磺肽 $\alpha$                 |
| 206239_s_at | 6690                 | SPINK1                  | 丝氨酸肽酶抑制剂, Kazal 1 型          |
| 210993_s_at | 4086                 | SMAD1                   | SMAD 家族成员 1                  |
| 238462_at   | 84959                | UBASH3B                 | 泛素相关和包含 SH3 结构域的蛋白 B         |
| 211962_s_at | 677                  | ZFP36L1                 | 锌指蛋白 36, C3H 型样蛋白 1          |
| 224666_at   | 197370               | NSMCE1                  | 非 SMC 元件 1 同源物(酿酒酵母)         |
| 239028_at   | 130574               | LYPD6                   | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 6        |
| 213577_at   | 6713                 | SQLE                    | 鲨烯环氧酶                        |
| 202011_at   | 7082                 | TJP1                    | 紧密连接蛋白 1(闭锁小带蛋白 1)           |
| 212254_s_at | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766 | Dystonin//Dystonin 样蛋白       |
| 221701_s_at | 64220                | STRA6                   | 视黄酸激活的基因 6 同源物(小鼠)           |
| 239576_at   | 57509                | MTUS1                   | 微管相关肿瘤抑制因子 1                 |
| 234418_x_at | 960                  | CD44                    | CD44 分子(印度人的血型)              |
| 227985_at   | 100506098            | LOC100506098            | 未定征的 LOC100506098            |
| 213462_at   | 4862                 | NPAS2                   | 神经元 PAS 结构域蛋白 2              |
| 224975_at   | 4774                 | NFIA                    | 核因子 I/A                      |
| 225990_at   | 91653                | BOC                     | Boc 同源物(小鼠)                  |
| 240616_at   | ---                  | ---                     | ---                          |
| 219911_s_at | 28231                | SLCO4A1                 | 溶质载体有机阴离子转运体家族, 成员 4A1       |
| 224970_at   | 4774                 | NFIA                    | 核因子 I/A                      |
| 214623_at   | 26226                | FBXW4P1                 | 含 F-盒蛋白和 WD 重复结构域的蛋白 4 假基因 1 |
| 239478_x_at | 55668                | C14orf118               | 染色体 14 开放阅读框 118             |
| 226909_at   | 85460                | ZNF518B                 | 锌指蛋白 518B                    |
| 208670_s_at | 23741                | EID1                    | EP300 相互作用分化抑制因子 1           |
| 206192_at   | 1041                 | CDSN                    | 角膜锁链蛋白                       |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 222173_s_at | 55357  | TBC1D2  | TBC1 结构域家族, 成员 2                                  |
| 228450_at   | 144100   | PLEKHA7   | 含普列克底物蛋白同源物域, 家族 A 成员 7                           |
| 1558097_at  | 253143   | PRR14L  | 富含脯氨酸 14 样蛋白                                      |
| 219373_at   | 54344  | DPM3  | 多萜基磷酸甘露糖转移酶多肽 3                                   |
| 230388_s_at | 644246   | KANSL1-AS1  | KANSL1 反义 RNA1(非蛋白编码)                             |
| 207098_s_at | 55669  | MFN1  | 线粒体融合蛋白 1   |
| 223484_at   | 84419  | C15orf48  | 染色体 15 开放阅读框 48                                   |
| 244804_at   | 8878   | SQSTM1  | Sequestosome 1                                    |
| 229679_at   | 400073   | C12orf76  | 染色体 12 开放阅读框 76                                   |
| 225826_at   | 326625   | MMAB  | 甲基丙二酸尿症(钴胺素缺乏) cbIB 型                             |
| 213352_at   | 23023  | TMCC1   | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                                    |
| 211883_x_at | 634  | CEACAM1   | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                             |
| 210387_at   | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be ///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 210916_s_at | 960  | CD44  | CD44 分子(印度人的血型)                                   |
| 221432_s_at | 81894  | SLC25A28  | 溶质载体家族 25(线粒体铁转运体), 成员 28                         |
| 218487_at   | 210  | ALAD  | 氨基酮戊酸盐脱水酶   |
| 223264_at   | 59274  | MESDC1  | 中胚层发展候选物 1  |
| 206356_s_at | 2774   | GNAL  | 鸟嘌呤核苷结合蛋白(G 蛋白), $\alpha$ 激活活性多肽,                 |
| 218097_s_at | 79004  | CUEDC2  | 包含 CUE 结构域的蛋白 2                                   |
| 228001_at   | 757  | TMEM50B   | 跨膜蛋白 50B  |
| 212441_at   | 9778   | KIAA0232  | KIAA0232  |
| 201854_s_at | 23300  | ATMIN   | ATM 交互子   |
| 121_at      | 7849   | PAX8  | 配对盒 8   |
| 222143_s_at | 64419  | MTMR14  | 肌微管素相关蛋白 14                                       |
| 1558002_at  | 11171  | STRAP   | 丝氨酸/苏氨酸激酶受体相关蛋白                                   |
| 226040_at   | ---  | ---   | ---   |
| 226141_at   | 91050  | CCDC149   | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 149                                   |
| 1556567_at  | 4676   | NAP1L4  | 核小体组装蛋白 1 样蛋白 4                                   |
| 226263_at   | 154007   | SNRNP48   | 小核核糖核蛋白   |

|             |                   |                      |   |
|-------------|-------------------|----------------------|---|
|             |                   |                      | 48kDa(U11/U12)                            |
| 212074_at   | 23353             | SUN1                 | 包含 Sad1 和 UNC84 结构域的蛋白 1                  |
| 227387_at   | 54780             | NSMCE4A              | 非 SMC 元件 4 同源物 A(酿酒酵母)                    |
| 232795_at   | ---               | ---                  | ---                                       |
| 203936_s_at | 4318              | MMP9                 | 基质金属肽酶 9(明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶) |
| 225033_at   | 6482              | ST3GAL1              | ST3 $\beta$ -半乳糖昔 $\alpha$ -2,3-唾液酸转移酶 1  |
| 209109_s_at | 7105              | TSPAN6               | 四跨膜蛋白 6                                   |
| 213351_s_at | 23023             | TMCC1                | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                            |
| 203047_at   | 6793              | STK10                | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                              |
| 220721_at   | 80110             | ZNF614               | 锌指蛋白 614                                  |
| 1556127_at  | 23181             | DIP2A                | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 A(果蝇属)                |
| 215016_x_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | Dystonin//Dystonin 样蛋白                    |
| 206576_s_at | 634               | CEACAM1              | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                     |
| 240674_at   | 3720              | JARID2               | Jumonji, 富含 AT 互作结构域 2                    |
| 225646_at   | 1075              | CTSC                 | 组织蛋白酶 C                                   |
| 1554010_at  | 3340              | NDST1                | N-脱乙酰酶/N-磺基转移酶(肝素葡糖氨基)1                   |
| 204100_at   | 7067              | THRA                 | 甲状腺激素受体, $\alpha$                         |
| 221840_at   | 5791              | PTPRE                | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, E                          |
| 209078_s_at | 25828             | TXN2                 | 硫氧还蛋白 2                                   |
| 218530_at   | 29109             | FHOD1                | 包含形成素同源物 2 结构域的蛋白 1                       |
| 235434_at   | ---               | ---                  | ---                                       |
| 230063_at   | 9422              | ZNF264               | 锌指蛋白 264                                  |
| 40420_at    | 6793              | STK10                | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                              |
| 221027_s_at | 81579             | PLA2G12A             | 磷脂酶 A2, XIIA 组                            |
| 244202_at   | ---               | ---                  | ---                                       |
| 212108_at   | 23197             | FAF2                 | Fas 相关因子家族成员 2                            |
| 204294_at   | 275               | AMT                  | 氨基转移酶                                     |
| 225503_at   | 207063            | DHRSX                | 脱氢酶/还原酶(SDR 家族) X-连锁的                     |
| 212810_s_at | 6509              | SLC1A4               | 溶质载体家族 1(谷氨酸/中性氨基酸转运体), 成员 4              |

|              |   |   |   |
|--------------|---|---|---|
| 214814_at    | 91746   | YTHDC1  | 包含 YTH 结构域的蛋白 1                               |
| 228468_at    | 84930   | MASTL   | 微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶样蛋白                              |
| 209108_at    | 7105  | TSPAN6  | 四跨膜蛋白 6                                       |
| 220444_at    | 79230   | ZNF557  | 锌指蛋白 557                                      |
| 206172_at    | 3598  | IL13RA2   | 白介素 13 受体, $\alpha$ 2                         |
| 225002_s_at  | 25870   | SUMF2   | 硫酸酯酶修饰因子 2                                    |
| 212205_at    | 94239   | H2AFV   | H2A 组蛋白家族, 成员 V                               |
| 228851_s_at  | 2029  | ENSA  | 内磺肽 $\alpha$                                  |
| 209048_s_at  | 23613   | ZMYND8  | 锌指, 包含 MYND 型的蛋白 8                            |
| 211846_s_at  | 5818  | PVRL1   | 脊髓灰质炎病毒受体相关的蛋白 1(疱疹病毒进入调节因子 C)                |
| 238909_at    | 6281  | S100A10   | S100 钙结合蛋白 A10                                |
| 205503_at    | 5784  | PTPN14  | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 非受体型 14                             |
| 243829_at    | 673   | BRAF  | v-raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1                         |
| 244379_at    | ---   | ---   | ---   |
| 223251_s_at  | 55608   | ANKRD10   | 锚蛋白重复序列结构域 10                                 |
| 202633_at    | 11073   | TOPBP1  | 拓扑异构酶(DNA) II 结合蛋白 1                          |
| 214502_at    | 8970  | HIST1H2BJ   | 组蛋白簇 1, H2bj                                  |
| 221773_at    | 2004  | ELK3  | ELK3, ETS 结构域蛋白 (SRF 辅助蛋白 2)                  |
| 41858_at     | 27315   | PGAP2   | 连接在 GPI 后的蛋白 2                                |
| 212850_s_at  | 4038  | LRP4  | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4                                |
| 223408_s_at  | ---   | ---   | ---   |
| 214472_at    | 3013 /// 8350 /// 8351 /// 8352 /// 8353 /// 8354 /// 8355 /// 8356 /// 8357 /// 8358 / | HIST1H2AD /// HIST1H3A /// HIST1H3B /// HIST1H3C /// HIST1H3D /// HIST1H3E /// HIST1H3F /// HIST1H3G /// HIST1H3H /// HIST1H3I /// HIST1H3J | 组蛋白簇 1, H2ad//组蛋白簇 1, H3a//组蛋白簇 1, H3b//Histo |
| 225647_s_at  | 1075  | CTSC  | 组织蛋白酶 C                                       |
| 1559977_a_at | 284723  | SLC25A34  | 溶质载体家族 25, 成员 34                              |
| 211347_at    | 8555  | CDC14B  | CDC14 细胞分裂周期蛋白                                |

|              |  |   |  |
|--------------|--|---|--|
|              |  |   | 白 14 同源物 B(酿酒酵母)                                 |
| 1558208_at   | ---  | ---   | ---  |
| 227570_at    | 144110   | TMEM86A   | 跨膜蛋白 86A   |
| 227492_at    | 100506658 ///<br>647859                        | LOC647859 ///<br>OCLN   | 闭合蛋白假基因///闭合蛋白                                   |
| 1558778_s_at | 57496  | MKL2  | MKL/心肌素样蛋白 2                                     |
| 31637_s_at   | 7067 /// 9572                                  | NR1D1 /// THRA  | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$           |
| 229190_at    | 100507376                                      | LOC100507376  | 未定征的 LOC100507376                                |
| 236188_s_at  | 4676   | NAP1L4  | 核小体组装蛋白 1 样蛋白 4                                  |
| 212503_s_at  | 22982  | DIP2C   | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)                       |
| 204760_s_at  | 7067 /// 9572                                  | NR1D1 /// THRA  | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$           |
| 212099_at    | 388  | RHOB  | ras 同源物家族成员 B                                    |
| 214873_at    | 91355  | LRP5L   | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 样                                 |
| 228181_at    | 7779   | SLC30A1   | 溶质载体家族 30(锌转运体), 成员 1                            |
| 212763_at    | 23271  | CAMSAP2   | 钙调蛋白调控的血影蛋白相关蛋白家族, 成员 2                          |
| 226285_at    | 4076   | CAPRIN1   | 细胞周期相关蛋白 1                                       |
| 213567_at    | 3840   | KPNA4   | 核转运蛋白 $\alpha 4$ (内输蛋白 $\alpha 3$ )              |
| 203927_at    | 4794   | NFKBIE  | B 细胞 $\kappa$ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, $\epsilon$         |
| 208523_x_at  | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 219389_at    | 55061  | SUSD4   | 包含 Sushi 结构域的蛋白 4                                |
| 202329_at    | 1445   | CSK   | c-src 酪氨酸激酶                                      |
| 238523_at    | 79786  | KLHL36  | kelch 样蛋白 36(果蝇属)                                |
| 1565016_at   | 3276   | PRMT1   | 蛋白精氨酸甲基转移酶 1                                     |
| 226409_at    | 128637   | TBC1D20   | TBC1 结构域家族, 成员 20                                |
| 229926_at    | 100500850                                      | MIR3682   | 微 RNA 3682                                       |
| 208527_x_at  | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 223598_at    | 5887   | RAD23B  | RAD23 同源物 B(酿酒酵母)                                |

|             |  |   |  |
|-------------|--|---|--|
|             |  |   | 母)   |
| 243797_at   | 9262   | STK17B  | 丝氨酸/苏氨酸激酶 17b                                    |
| 203317_at   | 23550  | PSD4  | 含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域的蛋白 4                          |
| 230965_at   | 9099   | USP2  | 泛素特异性肽酶 2  |
| 208490_x_at | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 235514_at   | 151516   | ASPRV1  | 天冬氨酸肽酶, 逆转录病毒样蛋白 1                               |
| 209098_s_at | 182  | JAG1  | Jagged 1   |
| 1554229_at  | 153222   | CREBRF  | CREB3 调控因子                                       |
| 209398_at   | 3006   | HIST1H1C  | 组蛋白簇 1, H1c                                      |
| 202629_at   | 10513  | APPBP2  | 淀粉样 $\beta$ 前体蛋白(胞质尾区)结合蛋白 2                     |
| 203428_s_at | 25842  | ASF1A   | ASF1 抗沉默功能蛋白 1 同源物 A(酿酒酵母)                       |
| 238005_s_at | 25942  | SIN3A   | SIN3 转录调节因子同源物 A(酵母)                             |
| 214455_at   | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 214073_at   | 2017   | CTTN  | 皮层蛋白   |
| 203140_at   | 604  | BCL6  | B 细胞 CLL/淋巴瘤 6                                   |
| 232150_at   | ---  | ---   | ---  |
| 208546_x_at | 8345   | HIST1H2BH   | 组蛋白簇 1, H2bh                                     |
| 243446_at   | 84962  | AJUBA   | Ajuba LIM 蛋白                                     |
| 236207_at   | 6744   | SSFA2   | 精子特异性抗原 2  |
| 212016_s_at | 5725   | PTBP1   | 多聚嘧啶区结合蛋白 1                                      |
| 232311_at   | 567  | B2M   | $\beta$ -2-微球蛋白                                  |
| 219711_at   | 54807  | ZNF586  | 锌指蛋白 586   |
| 208579_x_at | 54145 /// 85236                                | H2BFS ///<br>HIST1H2BK  | H2B 组蛋白家族, 成员 S(假基因)///组蛋白簇 1, H2bk              |
| 239493_at   | 6129   | RPL7  | 核糖体蛋白 L7   |
| 214074_s_at | 2017   | CTTN  | 皮层蛋白   |
| 228091_at   | 55014  | STX17   | 突触融合蛋白 17  |
| 234331_s_at | 151354   | FAM84A  | 具有序列相似性的家族 84, 成员 A                              |
| 212372_at   | 4628   | MYH10   | 肌球蛋白, 重链 10, 非肌肉的                                |

以及

(d) 通过步骤 (c) 所列的至少3种或更多种基因鉴定多个信号通路的各个药效学生物标志物, 并且使用通过Ingenuity通路分析对每个鉴定的基因编辑的参照数据集确认多个信

号通路的各个药效学生物标志物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物在应答于羧胺三唑乳清酸盐时由信号得分所反映地被抑制,并且其中所述信号通路包括RAS、GFS、MEKi、HDAC、NOTCH、WNT $\beta$ -连环蛋白、HSP90或EGFR

|          |           |          |        |          |         |            |
|----------|-----------|----------|--------|----------|---------|------------|
| ABCC5    | CYHR1     | HIST3H2A | POU2F3 | COR01C   | IFRD1   | PFKP       |
| ATP6V1B1 | DEPTOR    | HOXB13   | RAMP1  | DLEU2    | IMPAD1  | PNPT1      |
| ATXN3    | DNAL4     | ING4     | SEMA3G | DPH3     | KLK6    | PSMC4      |
| BCAS1    | EIF4A2    | OVGP1    | SEPP1  | EIF5     | KPNA4   | RPS6KA3    |
| BCL2L11  | EPHX2     | PCMTD1   | SIDT2  | EN02     | LRP8    | S100A2     |
| CALCOC01 | ERBB3     | PCMTD2   | AREG   | HN1      | MALL    | SERPINB5   |
| CAPN13   | HIST1H2AC | PDIA4    | BTG3   | HSP90AA1 | MTHFD1L | SERPINB1B8 |
| CRBN     | HIST1H2BD | PLEKHG4  | CEBPG  | HSPA4L   | PADI1   | SLC7A1     |
|          |           |          |        |          |         | SRXN1      |
|          |           |          |        |          |         | TIPIN      |

3. 如权利要求1所述的方法,其中信号通路P53的药效学生物标志物在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,由信号得分所反映地被诱导。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物均为如Ingenuity通路分析鉴定出的羧胺三唑诱导的基因钙信号转导通路,并且其中在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,所述基因钙信号转导通路被抑制

|       |       |       |       |        |       |      |          |         |
|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|----------|---------|
| MMP2  | ESR1  | FOS   | PCLG2 | MAPK6  | MAP15 | AKT1 | MOS3     | HSP90B1 |
| JUN   | CCND1 | PPAR1 | MAPK1 | MAPK7  | CASP3 | AKT2 | HSP90AA1 | Hsp84-2 |
| CEBPA | MAPK3 | PCLG1 | MAPK4 | MAPK12 | HSPA8 | AKT3 | HSP90AB1 | Hsp84-3 |
|       |       |       |       |        |       |      |          | BAG3    |

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物通过CAI离体诱导,并且其中在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,所述信号通路的药效学生物标志物被抑制

|      |       |          |          |      |       |       |
|------|-------|----------|----------|------|-------|-------|
| AKT2 | CASP3 | FOS      | HSP90AB1 | JUN  | CEBPA | MAPK3 |
| BAG3 | CCND1 | HSP90AA1 | HSP90B1  | AKT1 | MAPK1 | MAPK7 |

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物是钙信号转导通路,并且在应答于羧胺三唑乳清酸盐时,所述钙信号通路被抑制

|      |       |       |       |      |      |
|------|-------|-------|-------|------|------|
| ARG2 | CCNA1 | CCND2 | CCNE2 | TNF  | CA9  |
| BDNF | CCNA2 | CCNE1 | CTF1  | BRAF | CALR |

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物均为基因钙信号转导通路,并且其中在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,所述基因钙信号通路被抑制

|       |       |        |        |        |        |       |       |       |       |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| ARG2  | CCND2 | TNF    | PPP3R1 | CALM3  | CAMK2A | CAMK4 | ORAI3 | TRPC3 | TRPC7 |
| BDNF  | CCNE1 | PPP3CA | PPP3R2 | CAMK1  | CAMK2B | NOS2  | STIM1 | TRPC4 | BRAF  |
| CCNA1 | CCNE2 | PPP3CB | CALM1  | CAMK1D | CAMK2D | ORAI1 | STIM2 | TRPC5 | CA9   |
| CCNA2 | CTF1  | PPP3CC | CALM2  | CAMK1G | CAMK2G | ORAI2 | TRPC1 | TRPC6 | CALR  |

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物是非电压依赖性钙信号转导通路,并且其中在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,所述钙信号转导通路被抑制

|       |        |        |       |       |        |       |      |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|------|
| BDNF  | CCNE1  | PPP3CC | ORAI3 | TNF   | CAMK1  | ORAI1 | BRAF |
| CCNA1 | PPP3CB | CAMK2D | CCND2 | CALM3 | CAMK2G | STIM2 | CALR |

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括至少3种或更多种基因,对于所述基因,来自以下列表的药效学生物标志物是经典钙信号转导通路,并且其中在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时,所述经典钙信号转导通路被抑制

|          |          |         |        |
|----------|----------|---------|--------|
| PPP3CA   | CACNA2D4 | CHRN B3 | HDAC10 |
| PPP3CB   | CACNB1   | CHRN B4 | HDAC11 |
| PPP3CC   | CACNB2   | CHRN D  | HDAC2  |
| PPP3R1   | CACNB3   | CHRN E  | HDAC3  |
| PPP3R2   | CACNB4   | CHRN G  | HDAC4  |
| ATP2C1   | CACNG1   | GRIA1   | HDAC5  |
| CACNA1A  | CHRFAM7A | GRIA2   | HDAC6  |
| CACNA1B  | CHRNA1   | GRIA3   | HDAC7  |
| CACNA1C  | CHRNA10  | GRIA4   | HDAC8  |
| CACNA1D  | CHRNA2   | GRIK1   | HDAC9  |
| CACNA1F  | CHRNA3   | GRIN1   | HTR3A  |
| CACNA1G  | CHRNA4   | GRIN2A  | RYR1   |
| CACNA1H  | CHRNA5   | GRIN2B  | SLC8A1 |
| CACNA1I  | CHRNA6   | GRIN2C  | TNNC1  |
| CACNA1S  | CHRNA7   | GRIN2D  |        |
| CACNA2D1 | CHRNA9   | GRIN3A  |        |
| CACNA2D2 | CHRN B1  | GRIN3B  |        |
| CACNA2D3 | CHRN B2  | HDAC1   |        |

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括在参照数据集中列出其药效学生物标志物的至少3种或更多种基因,其中所述信号通路的药效学生物标志物包括EGR1、CEACAMI、TGF $\beta$ 和Dystonin,其中EGR1、CEACAMI、TGF $\beta$ 和Dystonin的信号通路的药效学生物标志物在应答暴露于羧胺三唑乳清酸盐时被刺激。

11. 用于非疾病诊断或治疗目的的基于非电压依赖性钙信号转导通路的药效学生物标志物定量对羧胺三唑乳清酸盐的应答的方法,所述方法包括:

- a) 从用不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐处理不同时间段的对象获得无疾病正常细胞样品；
- b) 从处理的细胞样品分离mRNA，从所述mRNA制备代表性cDNA，并且测量由羧胺三唑乳清酸盐暴露产生的细胞样品中表达的转录变化；
- c) 利用Ingenuity通路分析系统，计算非电压依赖性钙信号转导通路的各个药效学生物标志物的信号得分，并且定量对不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐的体内暴露的应答，选择在暴露于羧胺三唑乳清酸盐8小时和24小时后过表达的重叠基因的列表；以及
- d) 通过从以下列表中选择在暴露于羧胺三唑乳清酸盐8小时和24小时后过表达的重叠基因的列表，鉴定非电压依赖性钙信号转导通路的各个药效学生物标志物，

| 基因符号     | 来源         |
|----------|------------|
| AKT1     | CAI        |
| AKT2     | CAI        |
| BAG3     | CAI        |
| CASP3    | CAI        |
| CCND1    | CAI        |
| CEBPA    | CAI        |
| FOS      | CAI        |
| HSP90AA1 | CAI        |
| HSP90AB1 | CAI        |
| HSP90B1  | CAI        |
| JUN      | CAI        |
| MAPK1    | CAI        |
| MAPK3    | CAI        |
| MAPK7    | CAI        |
| BDNF     | 非电压<br>依赖性 |
| BRAF     | 非电压<br>依赖性 |
| CALM3    | 非电压<br>依赖性 |
| CALR     | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK1    | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK2D   | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK2G   | 非电压<br>依赖性 |
| CCNA1    | 非电压        |

|        |            |
|--------|------------|
|        | 依赖性        |
| CCND2  | 非电压<br>依赖性 |
| CCNE1  | 非电压<br>依赖性 |
| ORAI1  | 非电压<br>依赖性 |
| ORAI3  | 非电压<br>依赖性 |
| PPP3CB | 非电压<br>依赖性 |
| PPP3CC | 非电压<br>依赖性 |
| STIM2  | 非电压<br>依赖性 |
| TNF    | 非电压<br>依赖性 |
| ATP2C1 | KEGG       |
| CACNB3 | KEGG       |
| GRIA3  | KEGG       |
| HDAC3  | KEGG       |
| HDAC4  | KEGG       |

其中所述基因在暴露于羧胺三唑乳清酸盐8小时和24小时后过表达,并且定量非电压依赖性钙信号转导通路的各个药效学生物标志物中对不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐体内暴露的应答。

12. 用于非疾病诊断或治疗目的的基于选自以下的转录标签的药效学生物标志物定量对羧胺三唑乳清酸盐的应答的方法:EGFR、MEK、HDAC、HSP90、WNT $\beta$ -连环蛋白、P53、EGR1、PTEN、TGF $\beta$ 、RAS、GFS、CEACAMI和Dystonin,所述方法包括:

- a) 从用不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐处理不同时间段的对象获得无疾病正常细胞样品;
- b) 从处理的细胞样品分离mRNA,从所述mRNA制备代表性cDNA,并且测量由羧胺三唑乳清酸盐暴露产生的细胞样品中表达的转录变化;
- c) 利用Ingenuity通路分析系统,计算多个信号通路的各个药效学生物标志物的信号得分,并且定量对不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐的体内暴露的应答,选择在暴露于羧胺三唑乳清酸盐8小时和24小时后过表达的重叠基因的列表;以及
- d) 通过以下列表中所列的至少3种或更多种基因或参照数据集鉴定多个信号通路的各个药效学生物标志物,并且定量转录标签的各个药效学生物标志物中对不同剂量的羧胺三唑乳清酸盐体内暴露的应答

| 探针集 ID      | Entrez 基因              | 基因符号                        | 基因名称  |
|-------------|------------------------|-----------------------------|---|
| 222450_at   | 56937                  | PMEPA1                      | 前列腺跨膜蛋白, 雄性激素诱导的蛋白 1                              |
| 233565_s_at | 100528031 ///<br>27111 | FKBP1A-SDCBP2<br>/// SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 通读<br>(非蛋白编码)///多配体聚<br>糖结合蛋白(同线蛋白) |
| 242832_at   | 5187                   | PER1                        | 昼夜节律蛋白同源物 1(果<br>蝇属)                              |
| 240463_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 213039_at   | 23370                  | ARHGEF18                    | Rho/Rac 鸟苷酸转换因子<br>(GEF) 18                       |
| 235072_s_at | 63971                  | KIF13A                      | 驱动蛋白家族成员 13A                                      |
| 208926_at   | 4758                   | NEU1                        | 唾液酸酶 1(溶酶体唾液酸<br>酶)                               |
| 237444_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 239451_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 222288_at   | ---                    | ---                         | ---   |
| 227579_at   | 2241                   | FER                         | fer(fps/fes 相关)酪氨酸激<br>酶                          |
| 212717_at   | 9842                   | PLEKHM1                     | 含有普列克底物蛋白同源<br>结构域, 家族 M(具有<br>RUN 结构域)成员 1       |
| 226853_at   | 55589                  | BMP2K                       | BMP2 诱导的激酶  |
| 214112_s_at | 541578 /// 91966       | CXorf40A ///<br>CXorf40B    | 染色体 X 开放阅读框<br>40A///染色体 X 开放阅读<br>框 40B          |
| 209012_at   | 7204                   | TRIO                        | 三重功能结构域(PTPRF<br>相互作用蛋白)                          |
| 219476_at   | 79098                  | C1orf116                    | 染色体 1 开放阅读框 116                                   |
| 238086_at   | 100129617              | LOC100129617                | 未定征的 LOC100129617                                 |
| 230721_at   | 730094                 | C16orf52                    | 染色体 16 开放阅读框 52                                   |
| 1566079_at  | 647190                 | RPS16P5                     | 核糖体蛋白 S16 假基因 5                                   |
| 223839_s_at | 6319                   | SCD                         | 硬脂酰辅酶 A 脱氢酶( $\delta$ -9-<br>脱氢酶)                 |
| 225671_at   | 124976                 | SPNS2                       | Spinster 同源物 2(果蝇属)                               |

|              |        |           |                                      |
|--------------|--------|-----------|--------------------------------------|
| 212961_x_at  | 541578 | CXorf40B  | 染色体 X 开放阅读框 40B                      |
| 223659_at    | 84000  | TMPRSS13  | 跨膜蛋白酶, 丝氨酸 13                        |
| 229909_at    | 283358 | B4GALNT3  | β-1,4-N-乙酰基-氨基半乳糖基转移酶 3              |
| 223467_at    | 51655  | RASD1     | RAS, 地塞米松诱导因子 1                      |
| 235146_at    | 57458  | TMCC3     | 跨膜和卷曲螺旋的结构域家族 3                      |
| 235548_at    | 164284 | APCDD1L   | 结肠腺瘤性息肉病下调 1 样蛋白                     |
| 206816_s_at  | 26206  | SPAG8     | 精子相关抗原 8                             |
| 242323_at    | 81579  | PLA2G12A  | 磷脂酶 A2, XIIA 组                       |
| 224579_at    | 81539  | SLC38A1   | 溶质载体家族 38, 成员 1                      |
| 213315_x_at  | 91966  | CXorf40A  | 染色体 X 开放阅读框 40A                      |
| 227314_at    | 3673   | ITGA2     | 整合素, α2 (CD49B, VLA-2 受体的 α2 亚基)     |
| 227093_at    | 57602  | USP36     | 泛素特异性肽酶 36                           |
| 200760_s_at  | 10550  | ARL6IP5   | ADP 核糖基化样因子 6 相互作用蛋白 5               |
| 201790_s_at  | 1717   | DHCR7     | 7-脱氢胆甾醇还原酶                           |
| 1554980_a_at | 467    | ATF3      | 活化转录因子 3                             |
| 242255_at    | 22884  | WDR37     | WD 重复结构域蛋白 37                        |
| 219267_at    | 51228  | GLTP      | 糖脂转移蛋白                               |
| 1555786_s_at | 645687 | LINC00520 | 基因间长链非蛋白编码 RNA520                    |
| 229734_at    | 283174 | LOC283174 | 未定征的 LOC283174                       |
| 242856_at    | ---    | ---       | ---                                  |
| 201037_at    | 5214   | PFKP      | 磷酸果糖激酶, 血小板                          |
| 1562970_at   | ---    | ---       | ---                                  |
| 201465_s_at  | 3725   | JUN       | Jun 原癌基因                             |
| 202067_s_at  | 3949   | LDLR      | 低密度脂蛋白受体                             |
| 223679_at    | 1499   | CTNNB1    | 连环蛋白(钙粘素相关蛋白), β1, 88kDa             |
| 201235_s_at  | 7832   | BTG2      | BTG 家族, 成员 2                         |
| 225662_at    | 51776  | ZAK       | 含不育 α 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK                |
| 204401_at    | 3783   | KCNN4     | 钾中间体/小电导钙激活的通道, 亚族 N, 成员             |
| 222906_at    | 28982  | FLVCR1    | 猫科白血病病毒 C 亚类细胞受体 1                   |
| 238613_at    | 51776  | ZAK       | 含不育 α 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK                |
| 206414_s_at  | 8853   | ASAP2     | 具有 SH3 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 2 |

|             |           |              |  |
|-------------|-----------|--------------|--|
| 210794_s_at | 55384     | MEG3         | 母系印迹基因表达 3(非蛋白编码)                      |
| 226621_at   | 9180      | OSMR         | 抑瘤素 M 受体                               |
| 230682_x_at | 8714      | ABCC3        | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3         |
| 235668_at   | 639       | PRDM1        | 含 PR 结构域 1, 具有 ZNF 结构域                 |
| 205483_s_at | 9636      | ISG15        | ISG15 类泛素修饰蛋白                          |
| 215808_at   | 5655      | KLK10        | 激肽释放酶相关肽酶 10                           |
| 212281_s_at | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 212282_at   | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 226287_at   | 91057     | CCDC34       | 含卷曲螺旋结构域蛋白 34                          |
| 213618_at   | 116984    | ARAP2        | 具有 RhoGAP 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域 ArfGAP 2 |
| 231089_at   | 100505664 | LOC100505664 | 未定征的 LOC100505664                      |
| 227140_at   | 3624      | INHBA        | 抑制素, $\beta$ A                         |
| 231467_at   | ---       | ---          | ---                                    |
| 202967_at   | 2941      | GSTA4        | 谷胱甘肽 S 转移酶 $\alpha$ 4                  |
| 230323_s_at | 120224    | TMEM45B      | 跨膜蛋白 45B                               |
| 224471_s_at | 8945      | BTRC         | 包含 $\beta$ 转导素重复序列的 E3 泛素蛋白连接酶         |
| 202708_s_at | 8349      | HIST2H2BE    | 组蛋白簇 2, H2be                           |
| 242871_at   | 54852     | PAQR5        | 孕酮和脂连蛋白(adipoQ) 受体家族成员 V               |
| 205627_at   | 978       | CDA          | 胞苷脱氨酶                                  |
| 235542_at   | 200424    | TET3         | tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 3                        |
| 240410_at   | ---       | ---          | ---                                    |
| 236656_s_at | 100288911 | LOC100288911 | 未定征的 LOC100288911                      |
| 206164_at   | 9635      | CLCA2        | 氯离子通道辅助蛋白 2                            |
| 203159_at   | 2744      | GLS          | 谷氨酰胺酶                                  |
| 224991_at   | 80790     | CMIP         | c-Maf 诱导蛋白                             |
| 204258_at   | 1105      | CHD1         | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 1                     |
| 228249_at   | 119710    | C11orf74     | 染色体 11 开放阅读框 74                        |
| 229013_at   | 145783    | LOC145783    | 未定征的 LOC145783                         |
| 211547_s_at | 5048      | PAFAH1B1     | 血小板激活因子乙酰水解酶 1b, 调节亚基 1(45kDa)         |
| 226863_at   | 642273    | FAM110C      | 具有序列相似性的家族 110, 成员 C                   |
| 208161_s_at | 8714      | ABCC3        | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3         |
| 214805_at   | 1973      | EIF4A1       | 真核翻译起始因子 4A1                           |

|              |                      |                            |                                 |
|--------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 229429_x_at  | 728855 ///<br>728875 | LOC728855 ///<br>LOC728875 | 未定征的 LOC728855///未定征的 LOC728875 |
| 202720_at    | 26136                | TES                        | 睾丸来源的转录物(3 LIM 结构域)             |
| 224995_at    | 56907                | SPIRE1                     | Spire 同源物 1(果蝇属)                |
| 214771_x_at  | 23164                | MPRIP                      | 肌球蛋白磷酸酶 Rho 相互作用蛋白              |
| 201939_at    | 10769                | PLK2                       | Polo 样激酶 2                      |
| 238587_at    | 84959                | UBASH3B                    | 泛素相关和包含 SH3 结构域的蛋白 B            |
| 232113_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 208690_s_at  | 9124                 | PDLIM1                     | PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1               |
| 201464_x_at  | 3725                 | JUN                        | Jun 原癌基因                        |
| 236657_at    | 100288911            | LOC100288911               | 未定征的 LOC100288911               |
| 215541_s_at  | 1729                 | DIAPH1                     | Diaphanous 同源物 1(果蝇属)           |
| 238028_at    | 647024               | C6orf132                   | 染色体 6 开放阅读框 132                 |
| 226893_at    | 27                   | ABL2                       | v-abl 艾贝尔森鼠白血病病毒致癌基因同源物 2       |
| 237576_x_at  | 100506480            | LOC100506480               | 未定征的 LOC100506480               |
| 1552256_a_at | 949                  | SCARB1                     | 清道夫受体 B 类, 成员 1                 |
| 215255_at    | 22997                | IGSF9B                     | 免疫球蛋白超家族, 成员 9B                 |
| 1557258_a_at | 8915                 | BCL10                      | B 细胞 CLL/淋巴瘤 10                 |
| 240623_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 228754_at    | 6533                 | SLC6A6                     | 溶质载体家族 6(神经递质转运体, 牛胆碱), 成员 6    |
| 217257_at    | 6452                 | SH3BP2                     | SH3 结构域结合蛋白 2                   |
| 241036_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 242553_at    | 8714                 | ABCC3                      | ATP 结合盒, 亚族 C(CFTR/MRP), 成员 3   |
| 239358_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 210868_s_at  | 79071                | ELOVL6                     | ELOVL 脂肪酸延长酶 6                  |
| 200815_s_at  | 5048                 | PAFAH1B1                   | 血小板激活因子乙酰水解酶 1b, 调节亚基 1(45kDa)  |
| 208436_s_at  | 3665                 | IRF7                       | 干扰素调节因子 7                       |
| 208138_at    | 2520                 | GAST                       | 胃泌素                             |
| 241780_at    | ---                  | ---                        | ---                             |
| 200730_s_at  | 7803                 | PTP4A1                     | 蛋白酪氨酸磷酸酶 IVA 型, 成员 1            |
| 219697_at    | 9956                 | HS3ST2                     | 硫酸乙酰肝素(葡糖胺) 3-O-硫酸基转移酶 2        |
| 201693_s_at  | 1958                 | EGR1                       | 早期生长反应因子 1                      |
| 218847_at    | 10644                | IGF2BP2                    | 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2          |

|             |                      |                         |                                 |
|-------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 230469_at   | 219790               | RTKN2                   | rhotekin 2                      |
| 209917_s_at | 11257                | TP53TG1                 | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)              |
| 224329_s_at | 84518                | CNFN                    | 角化蛋白                            |
| 212253_x_at | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766 | Dystonin ///类 Dystonin          |
| 238058_at   | 150381               | LOC150381               | 未定征的 LOC150381                  |
| 239334_at   | 57488                | ESYT2                   | 延伸的突触结合蛋白样蛋白 2                  |
| 222271_at   | ---                  | ---                     | ---                             |
| 216718_at   | 388699               | LINC00302               | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302              |
| 219076_s_at | 5827                 | PXMP2                   | 过氧化物酶膜蛋白 2,<br>22kDa            |
| 204475_at   | 4312                 | MMP1                    | 基质金属肽酶 1(介质胶原酶)                 |
| 221185_s_at | 84223                | IQCG                    | 包含 IQ 基序的蛋白 G                   |
| 203586_s_at | 379                  | ARL4D                   | ADP-核糖基化因子样蛋白 4D                |
| 217802_s_at | 64710                | NUCKS1                  | 核酪蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶底物 1          |
| 205767_at   | 2069                 | EREG                    | 上皮调节蛋白                          |
| 228360_at   | 130576               | LYPD6B                  | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 6B          |
| 228917_at   | ---                  | ---                     | ---                             |
| 228748_at   | 966                  | CD59                    | CD59 分子, 补体调节蛋白                 |
| 219632_s_at | 23729///7442         | SHPK///TRPV1            | 景天庚酮糖激酶///瞬时受体电位阳离子通道, 亚族 V, 成员 |
| 238715_at   | 646014               | LOC646014               | 未定征的 LOC646014                  |
| 218810_at   | 80149                | ZC3H12A                 | 包含 CCCH 型锌指的蛋白 12A              |
| 225177_at   | 80223                | RAB11FIP1               | RAB11 家族相互作用蛋白 1(I 类)           |
| 224454_at   | 55500                | ETNK1                   | 乙醇胺激酶 1                         |
| 209498_at   | 634                  | CEACAM1                 | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)           |
| 1557257_at  | 8915                 | BCL10                   | B-细胞 CLL/淋巴瘤 10                 |
| 225133_at   | 51274                | KLF3                    | Kruppel 样因子 3(基础的)              |
| 202340_x_at | 3164                 | NR4A1                   | 核受体亚族 4, A 组, 成员 1              |
| 1556545_at  | ---                  | ---                     | ---                             |
| 212474_at   | 23080                | AVL9                    | AVL9 同源物(酿酒酵母)                  |
| 210241_s_at | 11257                | TP53TG1                 | TP53 靶向基因 1(非蛋白                 |

|             |           |              | 编码)                          |
|-------------|-----------|--------------|------------------------------|
| 243543_at   | ---       | ---          | ---                          |
| 239132_at   | 4842      | NOS1         | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)              |
| 222757_s_at | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 201194_at   | 6415      | SEPW1        | 硒蛋白 W, 1                     |
| 229874_x_at | 100506687 | LOC100506687 | 未定征的 LOC100506687            |
| 202557_at   | 6782      | HSPA13       | 热休克蛋白 70kDa 家族, 成员 13        |
| 239669_at   | ---       | ---          | ---                          |
| 231907_at   | 27        | ABL2         | v-abl 艾贝尔森鼠白血病病毒致癌基因同源物 2    |
| 229074_at   | 30844     | EHD4         | 包含 EH-结构域的蛋白 4               |
| 205428_s_at | 794       | CALB2        | 钙结合蛋白 2                      |
| 205822_s_at | 3157      | HMGCS1       | 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 合成酶 1(可溶的)  |
| 210869_s_at | 4162      | MCAM         | 黑素瘤细胞粘附分子                    |
| 225665_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 212781_at   | 5930      | RBBP6        | 成视网膜细胞瘤结合蛋白 6                |
| 232355_at   | 767579    | SNORD114-3   | 核仁小 RNA, C/D 盒蛋白 114-3       |
| 213288_at   | 129642    | MBOAT2       | 包含膜结合的 O-酰基转移酶结构域的蛋白 2       |
| 221666_s_at | 29108     | PYCARD       | 包含 PYD 和 CARD 结构域的蛋白         |
| 203072_at   | 4643      | MYO1E        | 肌球蛋白 IE                      |
| 215465_at   | 26154     | ABCA12       | ATP 结合盒, 亚族 A(ABC1), 成员 12   |
| 224453_s_at | 55500     | ETNK1        | 乙醇胺激酶 1                      |
| 216935_at   | 388699    | LINC00302    | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302           |
| 209086_x_at | 4162      | MCAM         | 黑素瘤细胞粘附分子                    |
| 218833_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 209377_s_at | 9324      | HMGN3        | 高迁移率族核小体结合结构域 3              |
| 223519_at   | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 210138_at   | 8601      | RGS20        | G-蛋白信号转导调节因子 20              |
| 1558845_at  | 100506089 | LOC100506089 | 未定征的 LOC100506089            |
| 201819_at   | 949       | SCARB1       | 清道夫受体 B 类, 成员 1              |

|              |                  |                   |                                    |
|--------------|------------------|-------------------|------------------------------------|
| 204310_s_at  | 4882             | NPR2              | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环化酶 B(心房钠尿肽受体 B)        |
| 239377_at    | 84285            | EIF1AD            | 真核翻译起始因子 1A 结构域包含蛋白                |
| 224611_s_at  | 80331            | DNAJC5            | Dnaj(Hsp40)同源物, 亚族 C, 成员 5         |
| 219155_at    | 26207            | PITPNC1           | 磷脂酰肌醇转移蛋白, 胞质蛋白 1                  |
| 227163_at    | 119391           | GSTO2             | 谷胱甘肽 S-转移酶 $\omega$ 2              |
| 209633_at    | 5523             | PPP2R3A           | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", $\alpha$         |
| 219681_s_at  | 80223            | RAB11FIP1         | RAB11 家族相互作用蛋白 1(I 类)              |
| 221860_at    | 3191             | HNRNPL            | 核不均一性核糖核蛋白 L                       |
| 243296_at    | 10135            | NAMPT             | 烟酰胺磷酸核糖转移酶                         |
| 237133_at    | ---              | ---               | ---                                |
| 1556000_s_at | 55727            | BTBD7             | 包含 BTB(POZ)结构域的蛋白 7                |
| 204681_s_at  | 9771             | RAPGEF5           | Rap 鸟苷酸转换因子 (GEF) 5                |
| 215726_s_at  | 1528             | CYB5A             | 细胞色素 b5 A 型(微粒体)                   |
| 210886_x_at  | 11257            | TP53TG1           | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)                 |
| 226597_at    | 92840            | REEP6             | 受体辅助蛋白 6                           |
| 204995_at    | 8851             | CDK5R1            | 周期依赖性激酶 5, 调节亚基 1(p35)             |
| 236119_s_at  | 6706             | SPRR2G            | 富含脯氨酸小蛋白 2G                        |
| 219228_at    | 55422            | ZNF331            | 锌指蛋白 331                           |
| 234971_x_at  | 113026           | PLCD3             | 磷脂酶 C, 83                          |
| 201127_s_at  | 47               | ACLY              | ATP 柠檬酸裂解酶                         |
| 226880_at    | 64710            | NUCKS1            | 核酪蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶底物 1             |
| 209383_at    | 1649             | DDIT3             | DNA 损伤诱导转录物 3                      |
| 204168_at    | 4258             | MGST2             | 微粒体谷胱甘肽 S 转移酶 2                    |
| 239670_at    | 65268            | WNK2              | WNK 赖氨酸缺陷型蛋白激酶 2                   |
| 208512_s_at  | 4301             | MLLT4             | 髓样/淋巴样或杂合性白血病(三胸板结构蛋白同源物, 果蝇属); 移位 |
| 213281_at    | 3725             | JUN               | Jun 原癌基因                           |
| 218310_at    | 154881 /// 27342 | KCTD7 /// RABGEF1 | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 7///RAB 鸟嘌呤核苷交换因子   |

|             |           |           |  |
|-------------|-----------|-----------|--|
| 205151_s_at | 9865      | TRIL      | 具有富含亮氨酸的重复序列的 TLR4 交互子                               |
| 218217_at   | 59342     | SCPEP1    | 丝氨酸羧肽酶 1   |
| 205055_at   | 3682      | ITGAE     | 整合素, $\alpha$ E (抗原 CD103, 人黏膜淋巴细胞抗原 1; $\alpha$ 多肽) |
| 215009_s_at | 100499177 | THAP9-AS1 | THAP9 反义 RNA 1(非蛋白编码)                                |
| 227484_at   | 57522     | SRGAP1    | SLIT-ROBO Rho GTP 酶活化蛋白 1                            |
| 239769_at   | 1009      | CDH11     | 钙黏素 11, 2 型, OB-钙黏素(成骨细胞)                            |
| 230360_at   | 342035    | GLDN      | 神经胶质蛋白   |
| 227112_at   | 23023     | TMCC1     | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                                       |
| 201482_at   | 5768      | QSOX1     | Quiescin Q6 硫基氧化酶 1                                  |
| 210337_s_at | 47        | ACLY      | ATP 柠檬酸裂解酶   |
| 203911_at   | 5909      | RAP1GAP   | RAP1 GTP 酶活化蛋白                                       |
| 206683_at   | 7718      | ZNF165    | 锌指蛋白 165   |
| 202935_s_at | 6662      | SOX9      | SRY(性别决定区 Y)-盒蛋白 9                                   |
| 218951_s_at | 55344     | PLCXD1    | 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C, 包含 X 结构域的蛋白 1                         |
| 233488_at   | 84659     | RNASE7    | 核糖核酸酶, RNA 酶 A 家族, 7                                 |
| 202562_s_at | 11161     | C14orf1   | 染色体 14 开放阅读框 1                                       |
| 208745_at   | 10632     | ATP5L     | ATP 合成酶, H <sup>+</sup> 转运, 线粒体 Fo 复合体, 亚基 G         |
| 236078_at   | 57707     | KIAA1609  | KIAA1609   |
| 226226_at   | 120224    | TMEM45B   | 跨膜蛋白 45B   |
| 213854_at   | 9145      | SYNGR1    | 突触回蛋白 1  |
| 243955_at   | ---       | ---       | ---  |
| 222111_at   | 54629     | FAM63B    | 具有序列相似性的家族 63, 成员 B                                  |
| 1560296_at  | ---       | ---       | ---  |
| 240038_at   | ---       | ---       | ---  |
| 211372_s_at | 7850      | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型                                       |
| 202672_s_at | 467       | ATF3      | 活化转录因子 3   |
| 218717_s_at | 55214     | LEPREL1   | 皮屑蛋白样蛋白 1  |
| 228366_at   | ---       | ---       | ---  |
| 230516_at   | 115416    | MALSU1    | 线粒体装配核糖体大亚基 1  |
| 201920_at   | 6574      | SLC20A1   | 溶质载体家族 20(磷酸盐转运体), 成员 1                              |

|              |        |           |  |
|--------------|--------|-----------|--|
| 209632_at    | 5523   | PPP2R3A   | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", $\alpha$                                 |
| 207367_at    | 479    | ATP12A    | ATP 酶, H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 转运, 非胃部, $\alpha$ 多肽 |
| 1557256_a_at | ---    | ---       | ---  |
| 200811_at    | 1153   | CIRBP     | 冷诱导 RNA 结合蛋白   |
| 205201_at    | 2737   | GLI3      | GLI 家族锌指蛋白 3   |
| 227724_at    | 728190 | LOC728190 | 未定征的 LOC728190   |
| 205403_at    | 7850   | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型   |
| 242827_x_at  | ---    | ---       | ---  |
| 228084_at    | 81579  | PLA2G12A  | 磷脂酶 A2, XIIA 组   |
| 209365_s_at  | 1893   | ECM1      | 胞外基质蛋白 1   |
| 243279_at    | ---    | ---       | ---  |
| 224946_s_at  | 84317  | CCDC115   | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 115  |
| 218708_at    | 29107  | NXT1      | NTF2 样输出因子 1   |
| 1560531_at   | 353132 | LCE1B     | 晚期角质化包膜蛋白 1B   |
| 207761_s_at  | 25840  | METTL7A   | 甲基转移酶样蛋白 7A  |
| 206011_at    | 834    | CASP1     | 半胱天冬酶 1, 细胞凋亡相关的半胱氨酸肽酶                                     |
| 213703_at    | 150759 | LINC00342 | 基因间长链非蛋白编码 RNA 342   |
| 224595_at    | 23446  | SLC44A1   | 溶质载体家族 44, 成员 1  |
| 224613_s_at  | 80331  | DNAJC5    | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚族 C, 成员 5                                 |
| 212504_at    | 22982  | DIP2C     | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)                                 |
| 213682_at    | 10762  | NUP50     | 核孔蛋白 50kDa   |
| 205247_at    | 4855   | NOTCH4    | Notch 4  |
| 228235_at    | 84848  | MGC16121  | 未定征的蛋白 MGC16121  |
| 242873_at    | ---    | ---       | ---  |
| 205960_at    | 5166   | PDK4      | 丙酮酸脱氢酶激酶, 同工酶 4  |
| 230494_at    | 6574   | SLC20A1   | 溶质载体家族 20(磷酸盐转运体), 成员 1                                    |
| 221260_s_at  | 81566  | CSRP2     | 富含半胱氨酸-丝氨酸的核蛋白 2   |
| 224480_s_at  | 84803  | AGPAT9    | 1-酰基甘油-3-磷酸 O-酰基转移酶 9                                      |
| 210180_s_at  | 6434   | TRA2B     | 转换因子 2 $\beta$ 同源物(果蝇属)                                    |
| 204621_s_at  | 4929   | NR4A2     | 核受体亚族 4, 组 A, 成员 2   |
| 217863_at    | 8554   | PIAS1     | 活化的 STAT 的蛋白抑制因子, 1  |

|              |                |                  |  |
|--------------|----------------|------------------|--|
| 236423_at    | ---            | ---              | ---  |
| 223421_at    | 50626          | CYHR1            | 富含半胱氨酸/组氨酸的蛋白 1                            |
| 220272_at    | 54796          | BNC2             | 碱性核蛋白 2                                    |
| 201791_s_at  | 1717           | DHCR7            | 7-脱氢胆甾醇还原酶                                 |
| 215574_at    | ---            | ---              | ---  |
| 224328_s_at  | 84648          | LCE3D            | 晚期角质化包膜蛋白 3D                               |
| 211828_s_at  | 23043          | TNIK             | TRAF2 和 NCK 激酶相互作用蛋白                       |
| 58367_s_at   | 79744          | ZNF419           | 锌指蛋白 419                                   |
| 218950_at    | 64411          | ARAP3            | 具有 RhoGAP 结构域, 锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 3   |
| 1552703_s_at | 114769 /// 834 | CARD16 /// CASP1 | 半胱天冬酶募集结构域家族, 成员 16///半胱天冬酶 1, 细胞凋亡相关的半胱氨酸 |
| 219687_at    | 55733          | HHAT             | Hedgehog 酰基转移酶                             |
| 232127_at    | 1184           | CLCN5            | 氯离子通道, 电压敏感性 5                             |
| 218377_s_at  | 10069          | RWDD2B           | 包含 RWD 结构域的蛋白 2B                           |
| 210335_at    | 9182           | RASSF9           | Ras 相关(RalGDS/AF-6)结构域家族(N 端)成员 9          |
| 227927_at    | ---            | ---              | ---  |
| 227224_at    | 55103          | RALGPS2          | 具有 PH 结构域和 SH3 结合基序 2 的 Ral GEF            |
| 224778_s_at  | 57551          | TAOK1            | TAO 激酶 1                                   |
| 229566_at    | 645638         | LOC645638        | WDNM1 样假基因                                 |
| 202734_at    | 9322           | TRIP10           | 甲状腺激素受体交互子 10                              |
| 201851_at    | 6455           | SH3GL1           | SH3 结构域 GRB2 样 1                           |
| 237337_at    | ---            | ---              | ---  |
| 37152_at     | 5467           | PPARD            | 过氧化物酶体增殖激活的受体 $\delta$                     |
| 209687_at    | 6387           | CXCL12           | 趋化因子(C-X-C 基序)配体 12                        |
| 203152_at    | 64976          | MRPL40           | 线粒体核糖体蛋白 L40                               |
| 201627_s_at  | 3638           | INSIG1           | 胰岛素诱导基因 1                                  |
| 232593_at    | 93082          | NEURL3           | 中性同源物 3(果蝇属)假基因                            |
| 224769_at    | 57551          | TAOK1            | TAO 激酶 1                                   |
| 209702_at    | 79068          | FTO              | 脂肪量和肥胖相关基因                                 |
| 204546_at    | 9764           | KIAA0513         | KIAA0513                                   |
| 232224_at    | 5648           | MASP1            | 甘露聚糖结合凝集素丝氨酸                               |

|              |        |           |   |
|--------------|--------|-----------|---|
|              |        |           | 酸肽酶 1(Ra 反应因子的 C4/C2 激活组分)                          |
| 239930_at    | 2590   | GALNT2    | UDP-N-乙酰基- $\alpha$ -D-半乳糖胺: 多肽 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 2(Gal) |
| 203178_at    | 2628   | GATM      | 甘氨酸肽基转移酶(L-精氨酸: 甘氨酸肽基转移酶)                           |
| 235782_at    | ---    | ---       | ---   |
| 218181_s_at  | 9448   | MAP4K4    | 丝裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 4                                    |
| 233520_s_at  | 202333 | CMY45     | 心肌症相关蛋白 5   |
| 213456_at    | 25928  | SOSTDC1   | 硬化蛋白结构域包含蛋白 1                                       |
| 219528_s_at  | 64919  | BCL11B    | B 细胞 CLL/淋巴瘤 11B(锌指蛋白)                              |
| 224945_at    | 55727  | BTBD7     | 包含 BTB(POZ)结构域的蛋白 7                                 |
| 214866_at    | 5329   | PLAUR     | 血纤蛋白溶酶原激活剂, 尿激酶受体                                   |
| 209941_at    | 8737   | RIPK1     | 受体(TNFRSF)-相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶 1                          |
| 226029_at    | 57216  | VANGL2    | vang 样蛋白 2(van gogh, 果蝇属)                           |
| 212596_s_at  | 10042  | HMGXB4    | 包含 HMG 盒结构域的蛋白 4                                    |
| 229873_at    | 283219 | KCTD21    | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 21                                   |
| 226392_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                                     |
| 226005_at    | 7326   | UBE2G1    | 泛素结合酶 E2G1  |
| 214445_at    | 22936  | ELL2      | 延伸因子, RNA 聚合酶 II, 2                                 |
| 227680_at    | 284695 | ZNF326    | 锌指蛋白 326  |
| 227786_at    | 90390  | MED30     | 中介复合体亚基 30  |
| 222067_x_at  | 3017   | HIST1H2BD | 组蛋白簇 1, H2bd  |
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET 结构域包含蛋白 5                                       |
| 231785_at    | 4909   | NTF4      | 神经营养蛋白 4  |
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | 叉头盒蛋白 P1  |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | 未定征的蛋白 BC009467                                     |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1                                   |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | 神经元 PAS 结构域蛋白 2                                     |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | 线粒体核糖体蛋白 S14  |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---   |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | 鞘氨醇-1-磷酸酯裂解酶 1                                      |
| 222154_s_at  | 26010  | SPATS2L   | 精子形成相关, 富含丝氨酸的蛋白 2 样                                |

|              |        |           |                                    |
|--------------|--------|-----------|------------------------------------|
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | 脱帽酶, 清道夫                           |
| 212268_at    | 1992   | SERPINB1  | 丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂, 进化枝 B(卵清蛋白), 成员 1  |
| 213134_x_at  | 10950  | BTG3      | BTG 家族, 成员 3                       |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                    |
| 1559901_s_at | 388815 | LINC00478 | 基因间长链非蛋白编码 RNA 478                 |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | 阵发性非运动诱发性运动障碍                      |
| 242558_at    | ---    | ---       | ---                                |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1     | G-蛋白信号转导调节剂 1                      |
| 210236_at    | 8500   | PPFIA1    | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, f 多肽(PTPRF), 相互作用蛋白 |
| 214066_x_at  | 4882   | NPR2      | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环化酶 B(心房钠尿肽受体 B)        |
| 240024_at    | 23541  | SEC14L2   | SEC14 样蛋白 2(酿酒酵母)                  |
| 235462_at    | 132864 | CPEB2     | 胞质型多聚腺苷酸化元件结合蛋白 2                  |
| 1554015_a_at | 1106   | CHD2      | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 2                 |
| 235347_at    | 84859  | LRCH3     | 包含富含亮氨酸的重复和钙调蛋白同源物(CH)结构域的蛋白 3     |
| 230847_at    | 56897  | WRNIP1    | Werner 解旋酶相互作用蛋白 1                 |
| 201427_s_at  | 6414   | SEPP1     | 硒蛋白 P, 血浆, 1                       |
| 1557905_s_at | 960    | CD44      | CD44 分子(印度人的血型)                    |
| 219084_at    | 64324  | NSD1      | 核受体结合 SET 结构域蛋白 1                  |
| 206176_at    | 654    | BMP6      | 骨形态发生蛋白 6                          |
| 219826_at    | 79744  | ZNF419    | 锌指蛋白 419                           |
| 212356_at    | 23351  | KHYN      | 包含 KH 和 NYN 结构域的蛋白                 |
| 218909_at    | 26750  | RPS6KC1   | 核糖体蛋白 S6 激酶, 52kDa, 多肽 1           |
| 230555_s_at  | 90390  | MED30     | 中介复合体亚基 30                         |
| 212687_at    | 3987   | LIMS1     | LIM 和衰老细胞抗原样结构域 1                  |
| 203098_at    | 9425   | CDYL      | 染色质域蛋白, Y 样                        |
| 229054_at    | 677    | ZFP36L1   | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1                  |
| 236039_at    | 284348 | LYPD5     | 包含 LY6/PLAUR 结构域                   |

|             |        |          | 的蛋白 5                          |
|-------------|--------|----------|--------------------------------|
| 209661_at   | 3801   | KIFC3    | 驱动蛋白家族成员 C3                    |
| 209560_s_at | 8788   | DLK1     | δ样蛋白 1 同源物(果蝇属)                |
| 225812_at   | 619208 | C6orf225 | 染色体 6 开放阅读框 225                |
| 227829_at   | 120071 | GYLTL1B  | 糖基转移酶样 1B                      |
| 238623_at   | ---    | ---      | ---                            |
| 229415_at   | 54205  | CYCS     | 细胞色素 c, 躯体的                    |
| 209222_s_at | 9885   | OSBPL2   | 氧化甾醇结合蛋白样蛋白 2                  |
| 1555809_at  | 83716  | CRISPLD2 | 包含富含半胱氨酸的分泌蛋白 LCCL 结构域的蛋白 2    |
| 204567_s_at | 9619   | ABCG1    | ATP 结合盒, 亚族 G(WHITE), 成员 1     |
| 232277_at   | 64078  | SLC28A3  | 溶质载体家族 28(耦合钠的核苷转运体), 成员 3     |
| 237197_at   | ---    | ---      | ---                            |
| 225209_s_at | 118424 | UBE2J2   | 泛素结合酶 E2, J2                   |
| 231916_at   | 4842   | NOS1     | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)                |
| 212279_at   | 27346  | TMEM97   | 跨膜蛋白 97                        |
| 204862_s_at | 4832   | NME3     | NME/NM23 核苷二磷酸激酶 3             |
| 230483_at   | ---    | ---      | ---                            |
| 212856_at   | 23151  | GRAMD4   | 包含 GRAM 结构域的蛋白 4               |
| 224650_at   | 114569 | MAL2     | Mal, T-细胞分化蛋白 2(基因/假基因)        |
| 202963_at   | 5993   | RFX5     | 调控因子 X, 5(影响 HLA II 类表达)       |
| 225320_at   | 90550  | MCU      | 线粒体钙单向转运蛋白                     |
| 236274_at   | 8662   | EIF3B    | 真核翻译起始因子 3, 亚基 B               |
| 209780_at   | 57157  | PHTF2    | 假定的同源结构域转录因子 2                 |
| 218823_s_at | 54793  | KCTD9    | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 9               |
| 227787_s_at | 90390  | MED30    | 中介复合体亚基 30                     |
| 230296_at   | 730094 | C16orf52 | 染色体 16 开放阅读框 52                |
| 222892_s_at | 55287  | TMEM40   | 跨膜蛋白 40                        |
| 210610_at   | 634    | CEACAM1  | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)          |
| 230031_at   | 3309   | HSPA5    | 热休克 70kDa 蛋白 5(葡萄糖调节蛋白, 78kDa) |
| 238477_at   | 10749  | KIF1C    | 驱动蛋白家族成员 1C                    |

|              |  |   |  |
|--------------|--|---|--|
| 209409_at    | 2887   | GRB10   | 生长因子受体结合蛋白 10  |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL   | 硫化物醌还原酶样蛋白 (酵母)  |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B  | 具有序列相似性的家族 63, 成员 B                                      |
| 1553722_s_at | 220441   | RNF152  | 环指蛋白 152   |
| 204710_s_at  | 26100  | WIPI2   | WD 重复结构域, 磷酸肌醇相互作用蛋白 2                                   |
| 212653_s_at  | 23301  | EHBP1   | EH 结构域结合蛋白 1   |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1   | 细胞色素 P450, 家族 27, 亚族 A, 多肽 1                             |
| 244350_at    | 4651   | MYO10   | 肌球蛋白 X   |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN   | 扣带蛋白   |
| 1555967_at   | ---  | ---   | ---  |
| 214355_x_at  | 100128553 ///<br>100142659 ///<br>340307 ///<br>441294 ///<br>643854 | CTAGE15P ///<br>CTAGE4 ///<br>CTAGE6P ///<br>CTAGE8 ///<br>CTAGE9 | CTAGE 家族, 成员 15, 假基因 /// CTAGE 家族, 成员 4 /// CTAGE 家族, 成员 |
| 214469_at    | 3012 /// 8335  | HIST1H2AB ///<br>HIST1H2AE  | 组蛋白簇 1, H2ab /// 组蛋白簇 1, H2ae                            |
| 212472_at    | 9645   | MICAL2  | 微管相关一氧化物酶, 钙调蛋白和包含 LIM 结构域的蛋白 2                          |
| 228115_at    | 64762  | FAM59A  | 具有序列相似性的家族 59, 成员 A                                      |
| 228964_at    | 639  | PRDM1   | 包含 PR 结构域的蛋白 1, 具有 ZNF 结构域                               |
| 230027_s_at  | 84545  | MRPL43  | 线粒体核糖体蛋白 L43   |
| 207318_s_at  | 8621   | CDK13   | 细胞周期蛋白依赖性激酶 13   |
| 221689_s_at  | 51227  | PIGP  | 磷脂酰肌醇聚糖锚定生物合成, P 类                                       |
| 219270_at    | 79094  | CHAC1   | ChaC, 阳离子转运调控蛋白同源物 1(大肠杆菌)                               |
| 225299_at    | 4645   | MYO5B   | 肌球蛋白 VB  |
| 239770_at    | 83850  | ESYT3   | 延伸的突触蛋白样蛋白 3   |
| 226399_at    | 79982  | DNAJB14   | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚族 B, 成员 14                              |
| 226656_at    | 10491  | CRTAP   | 软骨相关蛋白   |
| 228852_at    | 2029   | ENSA  | 内磺肽 $\alpha$   |
| 206239_s_at  | 6690   | SPINK1  | 丝氨酸肽酶抑制剂, Kazal 1 型                                      |
| 210993_s_at  | 4086   | SMAD1   | SMAD 家族成员 1  |

|             |                      |                         |                              |
|-------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| 238462_at   | 84959                | UBASH3B                 | 泛素相关和包含SH3结构域的蛋白 B           |
| 211962_s_at | 677                  | ZFP36L1                 | 锌指蛋白 36, C3H 型样蛋白 1          |
| 224666_at   | 197370               | NSMCE1                  | 非 SMC 元件 1 同源物(酿酒酵母)         |
| 239028_at   | 130574               | LYPD6                   | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 6        |
| 213577_at   | 6713                 | SQLE                    | 鲨烯环氧酶                        |
| 202011_at   | 7082                 | TJP1                    | 紧密连接蛋白 1(闭锁小带蛋白 1)           |
| 212254_s_at | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766 | Dystonin///Dystonin 样蛋白      |
| 221701_s_at | 64220                | STRA6                   | 视黄酸激活的基因 6 同源物(小鼠)           |
| 239576_at   | 57509                | MTUS1                   | 微管相关肿瘤抑制因子 1                 |
| 234418_x_at | 960                  | CD44                    | CD44 分子(印度人的血型)              |
| 227985_at   | 100506098            | LOC100506098            | 未定征的 LOC100506098            |
| 213462_at   | 4862                 | NPAS2                   | 神经元 PAS 结构域蛋白 2              |
| 224975_at   | 4774                 | NFIA                    | 核因子 I/A                      |
| 225990_at   | 91653                | BOC                     | Boc 同源物(小鼠)                  |
| 240616_at   | ---                  | ---                     | ---                          |
| 219911_s_at | 28231                | SLCO4A1                 | 溶质载体有机阴离子转运体家族, 成员 4A1       |
| 224970_at   | 4774                 | NFIA                    | 核因子 I/A                      |
| 214623_at   | 26226                | FBXW4P1                 | 含 F-盒蛋白和 WD 重复结构域的蛋白 4 假基因 1 |
| 239478_x_at | 55668                | C14orf118               | 染色体 14 开放阅读框 118             |
| 226909_at   | 85460                | ZNF518B                 | 锌指蛋白 518B                    |
| 208670_s_at | 23741                | EID1                    | EP300 相互作用分化抑制因子 1           |
| 206192_at   | 1041                 | CDSN                    | 角膜锁链蛋白                       |
| 222173_s_at | 55357                | TBC1D2                  | TBC1 结构域家族, 成员 2             |
| 228450_at   | 144100               | PLEKHA7                 | 含普列克底物蛋白同源物域, 家族 A 成员 7      |
| 1558097_at  | 253143               | PRR14L                  | 富含脯氨酸 14 样蛋白                 |
| 219373_at   | 54344                | DPM3                    | 多萜基磷酸甘露糖转移酶多肽 3              |
| 230388_s_at | 644246               | KANSL1-AS1              | KANSL1 反义 RNA1(非蛋白编码)        |
| 207098_s_at | 55669                | MFN1                    | 线粒体融合蛋白 1                    |
| 223484_at   | 84419                | C15orf48                | 染色体 15 开放阅读框 48              |
| 244804_at   | 8878                 | SQSTM1                  | Sequestosome 1               |

|             |  |   |  |
|-------------|--|---|--|
| 229679_at   | 400073   | C12orf76  | 染色体 12 开放阅读框 76                                  |
| 225826_at   | 326625   | MMAB  | 甲基丙二酸尿症(钴胺素缺乏) cblB 型                            |
| 213352_at   | 23023  | TMCC1   | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                                   |
| 211883_x_at | 634  | CEACAM1   | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                            |
| 210387_at   | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be ///组蛋白簇 1, H2bf//His |
| 210916_s_at | 960  | CD44  | CD44 分子(印度人的血型)                                  |
| 221432_s_at | 81894  | SLC25A28  | 溶质载体家族 25(线粒体铁转运体), 成员 28                        |
| 218487_at   | 210  | ALAD  | 氨基酮戊酸盐脱水酶  |
| 223264_at   | 59274  | MESDC1  | 中胚层发展候选物 1                                       |
| 206356_s_at | 2774   | GNAL  | 鸟嘌呤核苷结合蛋白(G 蛋白), $\alpha$ 激活活性多肽,                |
| 218097_s_at | 79004  | CUEDC2  | 包含 CUE 结构域的蛋白 2                                  |
| 228001_at   | 757  | TMEM50B   | 跨膜蛋白 50B   |
| 212441_at   | 9778   | KIAA0232  | KIAA0232   |
| 201854_s_at | 23300  | ATMIN   | ATM 交互子  |
| 121_at      | 7849   | PAX8  | 配对盒 8  |
| 222143_s_at | 64419  | MTMR14  | 肌微管素相关蛋白 14                                      |
| 1558002_at  | 11171  | STRAP   | 丝氨酸/苏氨酸激酶受体相关蛋白                                  |
| 226040_at   | ---  | ---   | ---  |
| 226141_at   | 91050  | CCDC149   | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 149                                  |
| 1556567_at  | 4676   | NAP1L4  | 核小体组装蛋白 1 样蛋白 4                                  |
| 226263_at   | 154007   | SNRNP48   | 小核核糖核蛋白 48kDa(U11/U12)                           |
| 212074_at   | 23353  | SUN1  | 包含 Sad1 和 UNC84 结构域的蛋白 1                         |
| 227387_at   | 54780  | NSMCE4A   | 非 SMC 元件 4 同源物 A(酿酒酵母)                           |
| 232795_at   | ---  | ---   | ---  |
| 203936_s_at | 4318   | MMP9  | 基质金属肽酶 9(明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶)        |
| 225033_at   | 6482   | ST3GAL1   | ST3 $\beta$ -半乳糖苷 $\alpha$ -2,3-唾液酸转移酶 1         |

|             |                      |                         |                              |
|-------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| 209109_s_at | 7105                 | TSPAN6                  | 四跨膜蛋白 6                      |
| 213351_s_at | 23023                | TMCC1                   | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1               |
| 203047_at   | 6793                 | STK10                   | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                 |
| 220721_at   | 80110                | ZNF614                  | 锌指蛋白 614                     |
| 1556127_at  | 23181                | DIP2A                   | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 A(果蝇属)   |
| 215016_x_at | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766 | Dystonin//Dystonin 样蛋白       |
| 206576_s_at | 634                  | CEACAM1                 | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)        |
| 240674_at   | 3720                 | JARID2                  | Jumonji, 富含 AT 互作结构域 2       |
| 225646_at   | 1075                 | CTSC                    | 组织蛋白酶 C                      |
| 1554010_at  | 3340                 | NDST1                   | N-脱乙酰酶/N-磺基转移酶(肝素葡糖氨基)1      |
| 204100_at   | 7067                 | THRA                    | 甲状腺激素受体, $\alpha$            |
| 221840_at   | 5791                 | PTPRE                   | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, E             |
| 209078_s_at | 25828                | TXN2                    | 硫氧还蛋白 2                      |
| 218530_at   | 29109                | FHOD1                   | 包含形成素同源物 2 结构域的蛋白 1          |
| 235434_at   | ---                  | ---                     | ---                          |
| 230063_at   | 9422                 | ZNF264                  | 锌指蛋白 264                     |
| 40420_at    | 6793                 | STK10                   | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                 |
| 221027_s_at | 81579                | PLA2G12A                | 磷脂酶 A2, XIIA 组               |
| 244202_at   | ---                  | ---                     | ---                          |
| 212108_at   | 23197                | FAF2                    | Fas 相关因子家族成员 2               |
| 204294_at   | 275                  | AMT                     | 氨基转移酶                        |
| 225503_at   | 207063               | DHRSX                   | 脱氢酶/还原酶(SDR 家族) X-连锁的        |
| 212810_s_at | 6509                 | SLC1A4                  | 溶质载体家族 1(谷氨酸/中性氨基酸转运体), 成员 4 |
| 214814_at   | 91746                | YTHDC1                  | 包含 YTH 结构域的蛋白 1              |
| 228468_at   | 84930                | MASTL                   | 微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶样蛋白             |
| 209108_at   | 7105                 | TSPAN6                  | 四跨膜蛋白 6                      |
| 220444_at   | 79230                | ZNF557                  | 锌指蛋白 557                     |
| 206172_at   | 3598                 | IL13RA2                 | 白介素 13 受体, $\alpha$ 2        |
| 225002_s_at | 25870                | SUMF2                   | 硫酸酯酶修饰因子 2                   |
| 212205_at   | 94239                | H2AFV                   | H2A 组蛋白家族, 成员 V              |
| 228851_s_at | 2029                 | ENSA                    | 内磺肽 $\alpha$                 |
| 209048_s_at | 23613                | ZMYND8                  | 锌指, 包含 MYND 型的               |

|              |   |   | 蛋白 8   |
|--------------|---|---|--|
| 211846_s_at  | 5818  | PVRL1   | 脊髓灰质炎病毒受体相关的蛋白 1(疱疹病毒进入调节因子 C)                   |
| 238909_at    | 6281  | S100A10   | S100 钙结合蛋白 A10                                   |
| 205503_at    | 5784  | PTPN14  | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 非受体型 14                                |
| 243829_at    | 673   | BRAF  | v-raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1                            |
| 244379_at    | ---   | ---   | ---  |
| 223251_s_at  | 55608   | ANKRD10   | 锚蛋白重复序列结构域 10                                    |
| 202633_at    | 11073   | TOPBP1  | 拓扑异构酶(DNA) II 结合蛋白 1                             |
| 214502_at    | 8970  | HIST1H2BJ   | 组蛋白簇 1, H2bj                                     |
| 221773_at    | 2004  | ELK3  | ELK3, ETS 结构域蛋白 (SRF 辅助蛋白 2)                     |
| 41858_at     | 27315   | PGAP2   | 连接在 GPI 后的蛋白 2                                   |
| 212850_s_at  | 4038  | LRP4  | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4                                   |
| 223408_s_at  | ---   | ---   | ---  |
| 214472_at    | 3013 /// 8350 /// 8351 /// 8352 /// 8353 /// 8354 /// 8355 /// 8356 /// 8357 /// 8358 / | HIST1H2AD /// HIST1H3A /// HIST1H3B /// HIST1H3C /// HIST1H3D /// HIST1H3E /// HIST1H3F /// HIST1H3G /// HIST1H3H /// HIST1H3I /// HIST1H3J | 组蛋白簇 1, H2ad///组蛋白簇 1, H3a///组蛋白簇 1, H3b///Histo |
| 225647_s_at  | 1075  | CTSC  | 组织蛋白酶 C  |
| 1559977_a_at | 284723  | SLC25A34  | 溶质载体家族 25, 成员 34                                 |
| 211347_at    | 8555  | CDC14B  | CDC14 细胞分裂周期蛋白 14 同源物 B(酿酒酵母)                    |
| 1558208_at   | ---   | ---   | ---  |
| 227570_at    | 144110  | TMEM86A   | 跨膜蛋白 86A   |
| 227492_at    | 100506658 /// 647859  | LOC647859 /// OCLN  | 闭合蛋白假基因///闭合蛋白                                   |
| 1558778_s_at | 57496   | MKL2  | MKL/心肌素样蛋白 2                                     |
| 31637_s_at   | 7067 /// 9572   | NR1D1 /// THRA  | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$           |
| 229190_at    | 100507376   | LOC100507376  | 未定征的 LOC100507376                                |
| 236188_s_at  | 4676  | NAP1L4  | 核小体组装蛋白 1 样蛋白                                    |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
|             |  |   | 4   |
| 212503_s_at | 22982                                    | DIP2C   | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)                      |
| 204760_s_at | 7067 /// 9572                            | NR1D1 /// THRA  | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$          |
| 212099_at   | 388                                      | RHOB  | ras 同源物家族成员 B                                   |
| 214873_at   | 91355                                    | LRP5L   | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 样                                |
| 228181_at   | 7779                                     | SLC30A1   | 溶质载体家族 30(锌转运体), 成员 1                           |
| 212763_at   | 23271                                    | CAMSAP2   | 钙调蛋白调控的血影蛋白相关蛋白家族, 成员 2                         |
| 226285_at   | 4076                                     | CAPRIN1   | 细胞周期相关蛋白 1                                      |
| 213567_at   | 3840                                     | KPNA4   | 核转运蛋白 $\alpha 4$ (内输蛋白 $\alpha 3$ )             |
| 203927_at   | 4794                                     | NFKBIE  | B 细胞 $\kappa$ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, $\epsilon$        |
| 208523_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
| 219389_at   | 55061                                    | SUSD4   | 包含 Sushi 结构域的蛋白 4                               |
| 202329_at   | 1445                                     | CSK   | c-src 酪氨酸激酶                                     |
| 238523_at   | 79786                                    | KLHL36  | kelch 样蛋白 36(果蝇属)                               |
| 1565016_at  | 3276                                     | PRMT1   | 蛋白精氨酸甲基转移酶 1                                    |
| 226409_at   | 128637                                   | TBC1D20   | TBC1 结构域家族, 成员 20                               |
| 229926_at   | 100500850                                | MIR3682   | 微 RNA 3682                                      |
| 208527_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
| 223598_at   | 5887                                     | RAD23B  | RAD23 同源物 B(酿酒酵母)                               |
| 243797_at   | 9262                                     | STK17B  | 丝氨酸/苏氨酸激酶 17b                                   |
| 203317_at   | 23550                                    | PSD4  | 含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域的蛋白 4                         |
| 230965_at   | 9099                                     | USP2  | 泛素特异性肽酶 2                                       |
| 208490_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
| 235514_at   | 151516                                   | ASPRV1  | 天冬氨酸肽酶, 逆转录病                                    |

|             |  |   |  |
|-------------|--|---|--|
|             |  |   | 毒样蛋白 1   |
| 209098_s_at | 182  | JAG1  | Jagged 1   |
| 1554229_at  | 153222   | CREBRF  | CREB3 调控因子                                       |
| 209398_at   | 3006   | HIST1H1C  | 组蛋白簇 1, H1c                                      |
| 202629_at   | 10513  | APPBP2  | 淀粉样 $\beta$ 前体蛋白(胞质尾区)结合蛋白 2                     |
| 203428_s_at | 25842  | ASF1A   | ASF1 抗沉默功能蛋白 1<br>同源物 A(酿酒酵母)                    |
| 238005_s_at | 25942  | SIN3A   | SIN3 转录调节因子同源物 A(酵母)                             |
| 214455_at   | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His |
| 214073_at   | 2017   | CTTN  | 皮层蛋白   |
| 203140_at   | 604  | BCL6  | B 细胞 CLL/淋巴瘤 6                                   |
| 232150_at   | ---  | ---   | ---  |
| 208546_x_at | 8345   | HIST1H2BH   | 组蛋白簇 1, H2bh                                     |
| 243446_at   | 84962  | AJUBA   | Ajuba LIM 蛋白                                     |
| 236207_at   | 6744   | SSFA2   | 精子特异性抗原 2  |
| 212016_s_at | 5725   | PTBP1   | 多聚嘧啶区结合蛋白 1                                      |
| 232311_at   | 567  | B2M   | $\beta$ -2-微球蛋白                                  |
| 219711_at   | 54807  | ZNF586  | 锌指蛋白 586   |
| 208579_x_at | 54145 /// 85236                                | H2BFS ///<br>HIST1H2BK  | H2B 组蛋白家族, 成员 S(假基因)///组蛋白簇 1, H2bk              |
| 239493_at   | 6129   | RPL7  | 核糖体蛋白 L7   |
| 214074_s_at | 2017   | CTTN  | 皮层蛋白   |
| 228091_at   | 55014  | STX17   | 突触融合蛋白 17  |
| 234331_s_at | 151354   | FAM84A  | 具有序列相似性的家族 84, 成员 A                              |
| 212372_at   | 4628   | MYH10   | 肌球蛋白, 重链 10, 非肌肉的                                |

。

## 应答羧胺三唑乳清酸盐的方法和多个信号转导通路的分子药效学生物标志物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及在获自健康对象或具有不同疾病的患者的离体人生长期毛发中应答羧胺三唑乳清酸盐(CT0)的分子药效学标志物的评价。CT0是具有抗肿瘤活性的口服活性剂,其抑制非电压操纵式Ca<sup>2+</sup>通道,阻断Ca<sup>2+</sup>流入细胞和胞内储存Ca<sup>2+</sup>的释放,并且导致钙介导的信号转导的破坏和血管内皮生长因子(VEGF)信号转导、多种酪氨酸激酶信号转导(包括AKT、MEK-ERK或Bcr-Abl)的抑制。更具体地,本发明涉及通过对给予至患者的或被加入至离体培养的体外人生长期毛发中的CT0应答的转录组评估来评价总信号转导输出的分子药效学生物标志物。

### [0002] 发明背景

[0003] 目前,新型癌症药物的发展基于对负责引发恶性肿瘤的基因的识别以及对它们所操纵的信号转导通路的阐明。旨在研发靶向疗法的小分子激酶抑制剂领域已有了极大的进展,靶向疗法被设计来干扰促使肿瘤生长的关键分子和信号转导通路,例如,伊马替尼®(BCR-ABL)、吉非替尼®(EGFR)、埃罗替尼®(EGFR),以及针对潜伏期和临床发展的许多其他药剂。重要的是集中在药物代谢动力学和新陈代谢特性以及靶效能和分子选择性方面,以优化靶向疗法的效果(Collin, I and Workman, Cancer Signal Transduction Therapy, 1:3-23 (2006))。在激酶抑制剂的临床发展中,重要的是研发强大且有益的生物标志物,并且研发用于预测分子依赖性并且由此鉴定将得益于具体药剂的个体化药物治疗的患者的分析,以及耐药性发展的问题。

[0004] 针对分子疗法发展的另一挑战是,很可能需要抑制数个致瘤靶标以便克服由若干异常导致的癌症,以及防止或压制耐药性的发展。在某些情况下,对药物的抗性可能与在肿瘤微环境中干扰所述药物的敏感性和功效的分子(例如,细胞因子、钙通道信号转导或分子信号转导)的产生增加有关。因此,即使最合理设想的药物分子可能会因下述原因失效:其靶向的靶标下游的突变性变化,或者绝不允许药物到达其靶标或者引起针对该药物分子的反馈机制的肿瘤新陈代谢特征。

[0005] 当前存在几种用来克服耐药性的方法。一种方法是使用高度靶向性药剂的混合物(cocktails),其根据具体癌症的分子组成来设计。另一方法是使用多靶向性激酶抑制剂(例如索拉非尼®)。还有一种策略是,使用控制恶性肿瘤的许多致癌物和通路的若干激酶的抑制剂,例如,组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)和HSP90分子伴侣的抑制剂(Garon E.B等,Mol Cancer Ther., 12:890-900 (2013);和Witt O等,Cancer Letters 277:8-21 (2009))。

[0006] 针对引发具体癌症的致癌标志物的靶向药物的筛选和基于结构的设计,使得用于潜伏期和临床研究的靶向药物处于快速发展。然而,需要研究正常细胞中的信号转导通路,以更好地理解导致重要的肿瘤抑制蛋白(作为正常细胞功能的守门人(gatekeeper))失效的因素。需要更好地理解这些肿瘤抑制蛋白如何被调控,以防止应答应激信号时其正常信号转导的损失。

[0007] 更具体地,重要的是研发能帮助正常细胞整合多个信号转导通路或提高它们作为守门人控制生长和增殖的作用的药物。例如,P53转录因子是主要的肿瘤抑制蛋白,其作为多细胞有机体的细胞命运守门人。在应答各种应激信号时P53被激活,并且通过涉及P53靶基因的反式激活的通路来启动细胞周期停滞、细胞衰老或细胞凋亡(Stambolic V等,Mol Cell 11:317-325 (2001))。然而,在许多人类癌症中,这种遗传完整性的普遍保护作用被损坏。新范例是研发靶向维持正常细胞周期、生长和增殖的精确分子信号转导的药剂。

[0008] 因此,基于具体癌症中分子异常的知识,连同对应用于阻断指定通路的反馈回路的理解,以及增强正常细胞和癌细胞中p53转录因子和PTEN的肿瘤抑制因子信号转导通路,合理选择和发展组合治疗极具挑战性,并且存在研发靶向药物和/或化疗剂的组合的需求。

[0009] 羧胺三唑乳清酸盐(CT0)是羧胺三唑(CAI)的乳清酸盐,其为受体操纵式钙通道介导的钙流入的抑制剂,并且在包括人恶性胶质瘤细胞的数种人癌细胞系中表现出具有抗增殖和抗侵入功能(Ge S等人,Clin Cancer Res 6:1248-1254 (2000))。通过中断作为第二信使的钙动员,CAI能抑制钙敏感的信号转导通路,包括花生四烯酸及其代谢物的释放;一氧化氮的释放;磷酸肌醇的产生;和酪氨酸的磷酸化(Kohn E C等人,Cancer Res 52:3208-3212 (1992);Kohn E C等人,Proc Natl Acad Sci 92:1307-1311 (1995);Felder CF等人,J Pharmacol Exp Therap 257:967-971 (1990);Hupe DJ等人,J Biol Chem 266:10136-10142 (1991);Mignen O等人,J Cell Sc 118:5615-5623 (2005);和Enfissi E等人,Cell钙36:459-467 (2004))。CAI抑制细胞蛋白STATS和CrkL的磷酸化,并且通过下调BCR-ABL来诱导耐甲磺酸伊马替尼的慢性髓白血病细胞的细胞凋亡(Alessandro等人,PLOS 7:1-13 (2012))。

[0010] 临床研究(NCT01107522)中,具有不同肿瘤类型以及具有不同基因组突变的癌症患者在没有确定最大耐受剂量的情况下,单独给予CT0是安全且可耐受的,并且CT0治疗导致癌症的应答并表现出病情稳定或显示肿瘤收缩的部分应答。因此针对研发CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物投入了巨大努力,以设计针对不同的癌症类型的分子靶标的组合方案。当前用于评估肿瘤中通路激活的方法包括测量药物靶标、已知的致癌基因或已知的肿瘤抑制因子。然而,一个通路可在多个位点被激活,因此通过仅评价已知的癌症相关基因来评估通路的激活是不可行的。

[0011] 因此,鉴于CT0对多种激酶、酪氨酸激酶和钙信号转导通路信号转导的作用,研发CT0的完全分子信号是重要的。本发明涉及获自健康对象或患者的人类细胞或组织样品(如生长期毛发)在体内或体外应答CT0处理的分子药效学标志物应答的评价。

[0012] 在体内模型中,于患者服用CT0之前,以及每日服用指定治疗量CT0后的不同时间点,获得生长期毛发。在该期间监测患者的临床状态和CAI的血液水平。

[0013] 在体外模型中,从未治疗的对象获得生长期毛发,并且在具有不同剂量CT0的离体培养基中处理所述毛发,所述不同剂量CT0代表治疗功效所需的剂量范围。

[0014] 在这两种模型中,从生长期毛发末端的球部提取RNA,然后从所述RNA制备cDNA,并且通过微阵列分析或通过定量PCR(qPCR)测定总体转录水平或基因表达水平。然后进行生物信息学分析,以鉴定CT0诱导的生长期毛发中的基因表达变化。也可将这样的方案应用于除获自健康对象或患者的生长期毛发以外的对象(issues)。

[0015] 因此,本发明更详细地描述了使用拔出的毛发的生物标志物分析来研究CT0对体

外mRNA和蛋白表达水平的影响。拔出的头皮毛发为用于测量直接应答CT0处理的理想替代物。高度血管化的毛囊可在暴露的数小时内应答。考虑到该血管化、其上皮性质和迅速的增殖率,拔出的毛发基部的毛球和外毛根鞘中的细胞是针对固体肿瘤的高度相关的替代性标志物组织。高度血管化的毛囊可在暴露的数小时内应答药物治疗。进行生物信息学分析以鉴定毛发中药物诱导的变化。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及在离体 (ex vivo) 培养的人生长期毛发中应答体内或体外给药CT0的多个信号转导通路的分子药效学生物标志物的评价。使用可商购的拔出的毛发分子平台分析 (Epistem Ltd, Manchester, UK), 评价对不同剂量CT0 (等同于在患者中实现疗效的羧胺三唑 (CAI) 的水平) 处理的直接应答, 以测试肿瘤学和其他治疗领域中靶向的细胞内信号转导通路。

[0018] 因此, 本发明使用来自对象 (subject) 的拔出的头皮毛发, 从生长期毛发末端的球部提取RNA, 从所述RNA制备cDNA, 通过微阵列分析或定量PCR (qPCR) 测定基因表达水平, 并且进行生物信息学分析, 以鉴定因CT0和其他药物 (例如, 特罗凯® (EGFR抑制剂) 或BEZ235 (PI3K抑制剂)) 带来的药物诱导的基因表达变化。

[0019] 本发明涉及通过在离体培养的来自有或没有癌症或其他疾病的人类对象的人生长期毛发中对应答CT0进行转录组评估, 以开发信号转导输出的分子药效学生物标志物。CT0暴露的分子药效学生物标志物包括RAS、GFS (PI3K、PI3K/MTOR)、MEK、HDAC、NOTCH、WNT-β连环蛋白、HSP90、EGFR、P53、CAI IPA、CAI离体钙信号转导非电压依赖性、钙信号转导的所有基因、离体钙信号转导、经典钙信号转导、经典离体钙、所有基因的钙非电压依赖性、EGR1、PTEN、TGFβ、CEACAM1或Dystonin。

[0020] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的RAS通路标签 (signatures) 的方法。

[0021] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的GFS通路标签的方法。

[0022] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的MEK通路标签的方法。

[0023] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的HDAC通路标签的方法。

[0024] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的NOTCH通路标签的方法。

[0025] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的WNT-β连环蛋白通路标签的方法。

[0026] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的HSP90通路标签的方法。

[0027] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的EGFR通路标签的方法。

[0028] 在又一方面, 本发明提供诱导应答CT0处理P53通路标签的方法。

[0029] 在又一方面, 本发明提供抑制应答CT0处理的与非电压依赖性钙信号转导相关的基因的方法。具体地, 本发明提供作为应答CT0的药效学标志物的CAI IPA (Ingenuity Pathway Analysis) 通路分析、CAI离体通路、钙信号转导通路和经典钙信号转导通路的信号得分 (Signature Scores)。

[0030] 在又一方面, 本发明提供上调应答CT0处理的EGR1通路标签的方法。

[0031] 在又一方面, 本发明提供上调应答CT0处理的PTEN通路标签的方法。

[0032] 在又一方面, 本发明提供诱导应答CT0处理的TGF-β通路标签的方法。

[0033] 在又一方面, 本发明提供下调应答CT0处理的CEACAM1通路的方法。

[0034] 在又一方面, 本发明提供下调应答CT0处理的Dystonin通路的方法。

[0035] 本发明还涉及包含CT0和另外药剂的药物组合物,其被组合以改善敏感性和功效,并且减少毒性,通过监测离体培养的来自受治疗哺乳动物的生长期毛发中应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物来调节一个或多个基因标签(gene signatures),包括EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、Dystonin或与非电压依赖性钙信号转导相关的基因。

[0036] 在又一方面,本发明提供治疗或预防哺乳动物的病况的方法,其中对一个或多个基因标签(包括EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、Dystonin或与非电压依赖性钙信号转导相关的基因)的调节可预防、抑制或减轻所述病况的病理或症状,所述方法包括以单一疗法或组合疗法形式施用治疗有效量的CT0,并且监测在离体培养的来自受治疗哺乳动物的生长期毛发中应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物。

[0037] 在另一方面,本发明提供预防或治疗对象的增殖病况的方法,所述方法包括单独或联合另外的药剂施用治疗有效量的CT0,并且监测在离体培养的来自受治疗哺乳动物的生长期毛发中应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物。还可确立其他组织中的基因表达模式,以区别不同疾病状态的组织,或预测疾病如癌症应答一种或多种疗法的预后。另一范例是研发药效学标志物的平台,以基于基因表达模式设计特异且定制的配方(formulation)。

[0038] 本发明提供这样的范例:基于具体疾病或癌症中分子异常的知识,连同对CT0可与构成所述疾病或癌症的分子组成的其他靶向药剂的组合的理解,连同对应用于阻断由靶向药物中断的指定通路的反馈回路以及如何阻止这些反馈回路的理解,合理选择和发展组合治疗,以保持持续地抑制引发这些疾病的分子靶标,以及在某些实例中诱导抑制基因以优化治疗结果。

[0039] 本发明提供研发组合药物方案的方法的改进(shift),用CT0抑制若干致癌靶标,以克服由若干异常引发的癌症,以及通过监测应答CT0的信号转导输出的药效学生物标志物来防止或压制耐药性的发展,并且通过离体培养的生长期毛发的转录组评价,认真地挑选组合药物。当前,使用几种靶向药物混合物的多向药理学方法还不成功,并且由于混合物中药物的累积毒性造成新的问题。

[0040] 本发明的一个重要的实施方案是开发来自毛发样品的15-20个基因mRNA表达标签,并且通过Affymetrix阵列数据将该标签部署(deploy)在从患者产生的cDNA样品上,以鉴定来自未治疗和治疗患者的头皮毛发样品中差异表达的基因。

[0041] 本文阐述了本发明教导的这些和其他特征。

[0042] 附图简述

[0043] 图1a示出了拔出的毛发的生物标志物平台(Epistem,Ltd,Manchester,UK)的不同阶段,包括:来自头皮的生长期毛发的收集;针对不同剂量的CT0离体培养毛发8和24小时,和针对参照剂量的BEZ235(PI3K抑制剂)和特罗凯®(EGFR抑制剂)培养毛发24小时;RNA分离和质量控制;Epistem GentRx cDNA扩增;针对5HNV,选择经过所有质量控制的cDNA;对样品进行标记(labeling)和微阵列杂交;以及使用参照数据库进行生物信息学分析。

[0044] 图1b描述应答不同剂量的CT0 8小时和24小时,以及应答一种剂量的BEZ235(PI3K

抑制剂) 和特罗凯® (EGFR抑制剂) 仅24小时,所有对比的转录应答的ANOVA分析结果。

[0045] 图2a示出了不同剂量CT0下11种不同的标签在8小时和24小时的多变量标签的结果,从抑制最强至抑制最弱—EGFRi、MEKi、HSP90i、非电压依赖性CAI相关的钙信号转导、HDACi、GF和RAS。在24小时,WNT/β-连环蛋白是抑制的,并且注意到对PI3Ki、PI3K/mTOR、NOTCH/GSI没有活性。重要的是,P53被诱导,并且特别是在24小时注意到P53的稳定性。

[0046] 图2b列出被研究的13种不同的标签。

[0047] 图3a示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯®24小时相比,RAS通路的信号得分。

[0048] 图3b示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,生长因子信号 (GFS) 通路的信号得分。

[0049] 图3c示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,PI3K通路的信号得分。

[0050] 图3d示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,PI3K/mTOR通路的信号得分。

[0051] 图3e示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,MEK通路的信号得分。

[0052] 图4a示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,HDAC通路的信号得分。

[0053] 图4b示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,NOTCH通路的信号得分。

[0054] 图4c示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,WNTβ-连环蛋白通路的信号得分。

[0055] 图4d示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,HSP90通路的信号得分。

[0056] 图4e示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,EGFR通路的信号得分。

[0057] 图4f示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,P53通路的信号得分。

[0058] 图5a示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,CAI IPA通路的信号得分。针对受CAI影响的基因,使用Ingenuity通路分析 (IPA) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA), 观察到应答CT0处理的CAI标签的少许抑制,除在10μM外。针对FDA<0.05和1.5FC,在CT0数据集中由IPA过滤到29个基因后,选择有益的基因并且确定变化的方向,得到14个基因的集合。

[0059] 图5b示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,CAI离体通路的信号得分。随着变化信息的组织特异性方向,观察到IPA CAI列表的强剂量依赖性抑制。

[0060] 图5c示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,钙信号转导通路的信号得分。从文献的数据集鉴定非电压依赖性钙信号转导的基因以揭示调控。

[0061] 图5d示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,所有基因通路的钙信号转导的信号得分。鉴定所有基因的预计调控方向。

[0062] 图5e示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,钙信号转导通路的信号得分。使用ANOVA过滤有益的基因 (FDR<0.05和1.5FC)。

[0063] 在文献确定的调控和ANOVA确定的集合中,整个CT0处理均注意到非电压依赖性钙基因的强抑制。

[0064] 图6a示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,使用KEGG钙信号转导和IPA来预测钙信号转导的调控,经典钙信号转导的信号得分。

[0065] 图6b示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,使用KEGG钙信号转导和IPA来预测调控,离体经典钙信号转导的信号得分。注意到只有6/78的经典通路基因被抑制。

[0066] 图7a示出了针对CAI信号(图5b)和非电压依赖性(NVD)基因集(图5c),合并ANOVA过滤的基因集后,所有信号转导基因的信号得分。

[0067] 图7b示出了通过标签视图(signature view)和PCA,在能够使不同CT0剂量分开的31个CAI/钙相关基因的图中的结果。

[0068] 图8示出了EGR1信号转导通路。

[0069] 发明详述

[0070] 本发明涉及羧胺三唑乳清酸盐(CT0),其是一种具有抗肿瘤活性的口服活性剂,其抑制非电压操纵式Ca<sup>2+</sup>通道,阻断Ca<sup>2+</sup>流入细胞和来自胞内储存Ca<sup>2+</sup>的释放,并且导致钙介导的信号转导的破坏,以及血管内皮生长因子(VEGF)信号转导、多种酪氨酸激酶(包括AKT、MEK-ERK或BCR-ABL)信号转导的抑制。更具体地,本发明涉及通过对离体培养的人生长期毛发中体内和体外培养物应答CT0的转录组评估,来评价信号转导输出的分子药效学生物标志物。在不同的时间点,从给予不同剂量的CT0治疗的对象获得生长期毛发。这是CT0用于患者的临床试验的方法。可选地,从未治疗的对象获得生长期毛发,并且用不同剂量的CT0体外处理所述毛发—该方法不受制于吸收和递送的生理状况,因此被选用。

[0071] 对癌症生物学和人类基因组的理解导致新型靶向疗法类型的发展,其被设计来干预促使肿瘤生长的关键分子和信号转导通路,并且有希望改善结果。由于大量获批准的疗法、针对许多当前治疗的低应答率和抗性,以及最佳且定制的疗法的临床重要性,这对肿瘤学疗法尤其重要。为了改善细胞毒素化疗剂的局限性,肿瘤学药物设计的当前方法旨在调整对肿瘤生长和存活重要的特异性细胞信号转导通路。在癌细胞中,这些通路失去控制而导致异常的信号转导、细胞凋亡的抑制、增加的转移和增加的细胞增殖。

[0072] 尽管正常细胞整合多个信号转导通路用于受控的生长和增殖,但是肿瘤似乎严重地依赖一个或两个致癌基因通路的激活。不幸的是,研发新型抗癌疗法的焦点不在于诱导能保持正常细胞中的受控生长或增殖在控制之下的多个信号转导通路。相反,异常信号转导通路的组件代表了新型抗癌疗法的有吸引力的选择性靶标。患有由特异性致癌通路引发的肿瘤的患者将会应答靶向这些通路的疗法,这看起来是合理的。然而,一个通路可在多个位点被激活,并且通过评价已知的癌症相关基因来评估通路激活并非总是可行的。例如,贯穿磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)通路的信号转导被贯穿受体酪氨酸激酶的多种生长因子激活,并且对多个过程具有影响,包括细胞生长和存活、转移性潜能和由于基因扩增和/或因传递突变或新突变产生的耐药性。许多药物公司正在研发一个或多个信号转导通路的特异性抑制剂,并且提议将几种特异性抑制剂组合以抑制多个致癌基因通路。然而,靶向疗法整个益处的主要缺陷是耐药性的发展。耐药性的发生源于使药物靶标对抑制剂不敏感的突变,或者这时癌细胞改变了其对所靶向的通路的依赖性。在第一实例中,通过开发可有效地抑制耐药性相关的突变体的新型药物可克服耐药性,如在达沙替尼和尼洛替尼的实例中,它们对赋予耐-伊马替尼的BCR-ABL突变体是有效的。第二种方法是同时靶向多个信号转导通路,并且因此防止癌症改变为对另一重要通路的依赖性,例如将丝裂原活化蛋白(MAP)-胞外信号调节激酶(ERK)的抑制剂与PI3K的抑制剂组合。第三种方法是提高靶向疗法的功效,同时地靶向保护肿瘤细胞免受细胞凋亡的下游蛋白。

[0073] 然而,开发各自可调整多个致癌通路的数种分子的新方法,将成为防止耐药性和严重毒性的更好方法。设计所述分子将是更难的方法,但是研发能够调整多个致癌通路的分子的该种方法,被认为是无效且不可接受的策略。然而,抑制数个致癌靶标以便克服由数种分子异常引发的癌症,以及防止耐药性和毒性的最好的方法可能是,研发能调整多个致癌通路和/或诱导已知的肿瘤抑制因子的数种分子。

[0074] 通过使用能调整多个基因的表达的分子,以及通过整合来自这些多个基因的表达数据,定量评估基因表达标签是可能的。用于通路激活和/或失活的这些基因表达标签可被用作:i)药效学生物标志物,以监测在肿瘤或替代标志物(如生长期毛发)中由药物诱导的通路抑制,ii)预测性生物标志物,以鉴定具有高水平具体通路的肿瘤;以及早期的功效生物标志物以得到功效或预防的早期读取(readout)。

[0075] 羧胺三唑乳清酸盐(CT0),是羧胺三唑(CAI)的乳清酸盐,其为受体操纵式钙通道介导的钙流入的抑制剂,并且在数种人类癌细胞系(包括人类恶性胶质瘤细胞)中显示出具有抗增殖和抗侵入的功能(Fiorio P1a等人,2008;Ge等人,2000)。通过中断作为第二信使的钙动员,CAI可抑制钙敏感的信号转导通路,包括花生四烯酸及其代谢物的释放;一氧化氮的释放;磷酸肌醇的产生;和酪氨酸的磷酸化(Ge等人,2000;Kohn等人,1992)。CAI抑制细胞蛋白STATs和CrkL的磷酸化,并且通过下调bcr-ab1诱导抗伊马替尼甲磺酸的慢性髓白血病细胞中的细胞凋亡(Alessandro等人,2008)。

[0076] 因此大量的努力针对开发CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物,以设计针对不同癌症类型中的分子靶标的组合方案。当前用于评估肿瘤中通路激活的方法涉及药物靶标、已知致癌基因或已知肿瘤抑制因子的测量。然而,一个通路可在多个位点被激活,所以通过仅评价已知癌症相关基因来评估通路激活是不可行的。使用拔出的毛发的生物标志物分析来研究CT0对mRNA和体外蛋白表达水平的影响。拔出的头皮毛发是用于测量对CT0

处理的直接应答的理想替代物。高度血管化的毛囊可在暴露的数小时内应答。考虑到该血管化、它们的上皮性质和迅速的扩增率,拔出的毛发基部的毛球和外毛根鞘中的细胞是针对固体肿瘤的高度相关的替代性标志物组织。进行生物信息学分析以鉴定毛发中药物诱导的变化。

[0077] 本发明涉及通过对离体培养的来自有或没有癌症或其他疾病的人类对象的人生长期毛发中应答CT0的转录组评估,来开发信号转导输出的分子药效学生物标志物。

[0078] 本发明提供来自对象的细胞样品如生长期毛发中应答羧胺三唑乳清酸盐(CT0)的方法、应答羧胺三唑乳清酸盐(CT0)的多个信号转导通路的药效学生物标志物标签。在临床研究中,已证明CT0在具有不同的基因组突变的数种癌症中的应答。本发明提供用于监测应答CT0的诊断和预后分析,在生长期毛发分析中,与肿瘤抑制相关的数个转录标签的差异表达范围在-100倍至+25倍,所述转录标签包括EGFR、MEK、HDAC、RAS、GFS、WNT、HSP90或非电压依赖性钙信号转导,同时诱导肿瘤抑制因子标签如P53或EGR1。

[0079] 基于多个信号通路的药效学生物标志物定量对羧胺三唑乳清酸盐(CT0)的应答的方法,所述方法包括:

[0080] (a) 从对象获得细胞样品,并且将所述细胞样品暴露于不同剂量的单独CT0、联合另外药剂的CT0或其他药剂不同的时间段;

[0081] (b) 从处理的细胞样品分离mRNA,并且从所述mRNA制备代表性cDNA,并且测量由CT0暴露产生的细胞样品中表达的转录变化;

[0082] (c) 计算多个信号通路的各个药效学生物标志物的信号得分,并且定量对不同剂量的CT0暴露的应答,选择如表1所列的在两个时间段下过表达的重叠基因的列表;以及

[0083] (d) 通过编辑的列表中至少3种或更多种基因鉴定多个信号通路的各个药效学生物标志物,并且使用参照数据集确认多个信号通路的各个药效学生物标志物。

[0084] RAS、生长因子、PI3K标签

[0085] RAS基因产物涉及激酶信号转导通路,其控制基因的转录,然后调节细胞生长和分化。RAS从原癌基因的转换通常通过基因上的点突变发生,并且改变的功能可以以不同的方式影响细胞,因为RAS涉及控制细胞分裂和细胞死亡的许多信号转导通路。在许多来源的癌症中已鉴定到突变的ras,包括胰腺、结肠、肺、甲状腺、膀胱、卵巢、乳房、皮肤、肝脏、肾脏和某些白血病(Song, S等人, PLOS ONE 7:1-11 (2012))。

[0086] GFS响应磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)通路扰动,并且涉及磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)降解(Loboda A等人,Clin Pharm&Therap 1:92-96 (2009))。

[0087] PI3K的100 $\alpha$ 亚基中的突变(被称为PI3KCA)通常负责PI3K/AKT的激活,并且已在多种人类癌症中报道(Janku F等人,J Clin Oncol 30:777-782 (2012))。

[0088] EGFR通路标签:

[0089] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的EGFR通路标签的方法。靶向EGF受体(EGFR)的药物—结合胞外结构域的抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂,已扩展了用于数种固体肿瘤的治疗选择。EGFR基因在乳腺癌、肾癌、卵巢癌、子宫颈癌以及鳞状的细胞癌中通常被上调。所述上调通常归因于基因扩增或过表达。神经胶质瘤中的EGFR的上调最常与EGFR基因的重排有关,导致其转录物的改变,使得这样的神经胶质瘤表达野生型内源EGFR以及游离突变体类型。在>50%恶性胶质瘤中,EGFR基因被扩增。

[0090] 靶向EGFR的单克隆抗体西妥昔单抗®和帕尼单抗®已在转移性结肠直肠癌中被广泛地研究。然而,靶向EGFR的抗体的临床功效被获得性继发耐药性的发展限制,其通常发生在开始治疗的3至12个月内。已报道了针对抗-EGFR抗体的继发耐药性的多种机制,如EGFR配体的表达、HER2的扩增以及EGFR再循环过程的失调。KRAS突变出现,并且其是最初应答西妥昔单抗或帕尼单抗的一半患者的获得性耐药性的原因 (Wang J等人, Mol Cancer Ther 12:925-936 (2013))。

[0091] 在过去的数年间,已批准四种EGFR抑制剂,包括西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼和埃罗替尼(特罗凯),并且成为用于癌症患者的治疗标准。然而,在未经选择的患者中报道的活性十分有限,并且通常发展成耐药性。因此,针对EGFR抑制剂的本身耐药性和获得性耐药性的程度为进一步的抗癌药物的开发留下了足够的空间 (Gou H-F等人, PLOS ONE 8:1-6 (2013))。

[0092] MEK通路标签:

[0093] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的MEK通路标签的方法。MAPK通路通常在人癌症中被激活,并且然后激活RAF-MEK-ERK激酶级联,其导致在细胞扩增、存活、转化、翻译控制和细胞骨架重排中涉及的底物的下游激活 (Tan N等人, Mol Cancer Ther 12: 853-864 (2013))。靶向该通路的小分子抑制剂,如MEK的变构抑制剂表现出体外和体内的抗癌功效。

[0094] HDAC通路标签:

[0095] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的HDAC通路标签的方法。组蛋白的乙酰化是一种可逆的修饰,脱乙酰作用由组蛋白脱乙酰酶(HDAC)催化。HDAC由人类的18个基因表示,并且被分成四种不同的类型。几种HDAC的抑制剂正在临床调查中被评估,并且表明某些HDAC家族成员在数种肿瘤中被异常地表达。非选择性HDAC抑制剂在白血病和固体肿瘤中表现出期望的结果,例如被批准用于皮肤T细胞淋巴瘤的伏立诺他® (Witt O等人, Cancer Letter 277:8-21 (2008))。然而,某些泛-HDAC抑制剂可引起许多副作用,因此需要选择性靶向癌细胞中具有致癌功能的HDAC。

[0096] WNT通路标签:

[0097] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的WNT通路标签的方法。信号转导分子的WNT家族调节动物发育的许多过程,并且WNT功能失常涉及多种疾病的形成,包括癌症和退行性疾病。经典WNT信号转导通路在许多水平上受到调节,并且针对WNT信号转导和在肿瘤发生中重要的其他通路之间的串扰,有越来越多来自其他系统的证据,集中于β-连环蛋白。β-连环蛋白是多功能蛋白,对质膜上的细胞粘附和核内的转录有不同的分子作用。越来越多的研究显示,在恶性胶质瘤(GBM)中升高的WNT信号转导由涉及不同疾病步骤的数种可选机制引发 (De Robertis A等人, Mol Cancer Ther 12:1180-1189 (2013); 和Nusse R, Cell Res 15:28-32 (2005))。因此,WNT信号转导的抑制可代表用于GBM治疗的治疗相关方法。

[0098] HSP90通路标签:

[0099] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的HSP90通路标签的方法。热休克蛋白作为多种客户(client)蛋白的稳定性、翻译后修饰和功能所需的分子伴侣。在数次生理应

激下HSP的表达增加,并且据信它们的作用是支持细胞存活。HSP90在许多肿瘤类型中过表达,指示它可能对癌细胞的存活发挥作用,并且因此使得HSP90成为抗癌剂的有吸引力的靶标。已经将HSP90的增加与患有非小细胞肺癌患者的更糟预后联系在一起(Garon E B等人, Mol Cancer Ther 12:890-900 (2013)。NSCLC的发生是数种驱动突变(driver mutation)的结果,例如EGF受体的突变见于约10%的NSCLC中。HSP对神经退行性疾病(如帕金森病、阿尔茨海默病或亨廷顿病)发挥重要作用,因此,HSP90的下调对癌症和退行性疾病具有潜在的有益效果。

[0100] 非电压依赖性钙信号转导:

[0101] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的非电压依赖性钙信号转导相关基因的方法(Kohn E C等,Cancer Res 52:3208-3212 (1992);Kohn EC等人,Proc Natl Acad Sci 92:1307-1311 (1995);Felder CF等人,J Phasrmacol Exp Therap 257:967-971 (1990);Hupe DJ等人,J Biol Chem 266:10136-10142 (1991);Mignen O等人,J Cell Sc 118:5615-5623 (2005);和Enfissi E等人,Cell Calcium 36:459-467 (2004))。鉴定了非电压依赖性钙信号转导的基因,并且注意到在整个CT0处理下有强烈抑制。

[0102] 使用KEGG钙信号转导通路和IPA分析经典钙信号转导,以预测经典钙信号转导的调节。注意到通路无明显的抑制。使用ANOVA过滤有益的基因(FDR<0.05&1.5),值得注意的是,在整个CT0处理下发生经典钙基因的抑制,然而这代表7/68的经典通路基因。

[0103] TGF-β通路标签:

[0104] 在又一方面,本发明提供抑制应答CT0处理的TGF-β信号转导相关基因的方法。TGF-β是包括骨形态发生蛋白、生长和分化因子、活化素和抑制素的结构相关细胞因子大家族的一部分。几乎每种细胞类型都具有分泌TGF-β的能力以及经过细胞表面上存在的TGF-β受体应答TGF-β的能力。因此,TGF-β通路及其元件的功能的获得或损失将导致多种疾病,包括癌症。在上皮细胞中,TGF-β的功能是作为肿瘤抑制因子,其中其抑制增殖、诱导细胞凋亡,并且介导分化。相反,在其他环境中,TGF-β通过增加肿瘤细胞的侵入和转移促进肿瘤进展(Smith A L等人,Clin Cancer Res 18:4514-4512 (2012))。

[0105] CEACAM1通路标签:

[0106] 在又一方面,本发明提供下调应答CT0处理的CEACAM1通路的方法。CEACAM1是Ig样细胞的癌胚抗原(CEA)基因家族成员—细胞粘附分子。在上皮癌中,例如前列腺癌、膀胱癌和结肠癌,CEACAM1被下调(Lawson EL等人,PLOS ONE 7:1-14 (2012))。

[0107] Dystonin/Bpag1蛋白标签:

[0108] 在又一方面,本发明提供下调应答CT0处理的Dystonin通路的方法。Dystonin/Bpag1蛋白是细胞骨架接头,在小鼠中其功能的丧失导致四肢协调性逐步丧失的遗传性感觉神经病(Young K等人,Exp Cell Res 314:2750-2761 (2008))。

[0109] P53通路标签:

[0110] 在又一方面,本发明提供诱导应答CT0处理的P53通路标签的方法。正常的细胞整合了多个信号转导通路以控制生长和增殖。例如,p53转录因子是主要的肿瘤抑制蛋白,其作为多细胞生物体中细胞命运的守门人。P53在应答多种应激信号时被激活,并且经过涉及p53靶基因反式激活的通路来启动细胞周期停滞、衰老或细胞凋亡(Stambolic V等人,Molecular Cell 8:317-325 (2001))。然而在许多人类癌症中,该种遗传完整性的普遍保护

作用受到损害。

[0111] 在又一方面,本发明提供上调应答CT0处理的P53通路标签的方法。PTEN的突变通常被发现于多种癌症中,包括脑肿瘤、乳房肿瘤、子宫内膜肿瘤、前列腺肿瘤和肾肿瘤。PTEN是肿瘤抑制因子和PI3K/PKB/AKT-依赖性细胞存活的负调节因子。

[0112] EGR1通路标签:

[0113] 在又一方面,本发明提供上调应答CT0处理的EGR1通路标签的方法。早期生长反应因子1(EGR1)的基因产物是具有分化作用和生长作用的转录因子。转录因子EGR1是多种肿瘤抑制因子(包括TGF $\beta$ 1、PTEN和纤连蛋白)的直接调节剂(Baron V等人,Cancer Gene Therapy 13:115-124 (2006))。在某些人肿瘤细胞和组织中,EGR1显示出突出的肿瘤抑制因子功能,并且许多人肿瘤细胞系几乎没有表达EGR1,不同于其正常的对应细胞系。在非小细胞肺癌、乳腺肿瘤和人神经胶质瘤中,EGR1减少或不可检测。人肿瘤细胞系中ERG1的再表达抑制转化。抑制的机理涉及TGF- $\beta$ 1的直接诱导,其导致增加纤连蛋白,以及纤溶酶原激活物抑制剂(Liu,C等人,Proc Natl Acad Sci 93:11831-11836 (1996))。

[0114] EGR1参与黑色素瘤细胞中P53的调节,导致细胞凋亡,并且促凋亡抑制基因PTEN也被EGR1直接调节。

[0115] 本发明还涉及包含CT0和另外药剂的药物组合物,其被组合以改善敏感性和功效并且降低毒性,并通过监测来自受治疗哺乳动物的离体培养的生长期毛发应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物来调节一个或多个基因标签,其包括EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、dystonin或与非电压依赖性钙信号转导相关的基因。

[0116] 在又一方面,本发明提供治疗或预防哺乳动物的病况的方法,其中一个或多个基因标签(包括EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、dystonin或与非电压依赖性钙信号转导相关的基因)的调节可预防、抑制或减轻所述病况的病理或病状,所述方法包括以单一疗法或组合疗法的方式施用治疗有效量的CT0,并且监测来自受治疗哺乳动物的离体培养的生长期毛发应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物。

[0117] 在另一方面,本发明提供预防或治疗对象的增殖性病况的方法,所述方法包括:单独或联合另外药剂施用治疗有效量的CT0,并且监测来自受治疗哺乳动物的离体培养的生长期毛发中应答CT0的信号转导输出的分子药效学生物标志物。也可确立其他组织中的基因表达模式,以区分不同疾病状态的组织,或预测疾病如癌症应答一种或多种疗法的预后。另一范例是研发药效学标志物的平台,以基于基因表达模式设计特异性且定制的配方。

[0118] 本发明提供这样的范例:基于具体疾病或癌症中分子异常的知识、连同对CT0可以与构成疾病或癌症的分子组成的其他靶向药剂组合的理解、连同对应用于阻断由靶向药物中断的指定通路的反馈回路以及如何阻止这些反馈回路的理解,来合理选择和研发组合治疗,以维持对引发疾病的分子靶标的持续抑制,以及在某些情况下诱导抑制基因以优化治疗结果。

[0119] 本发明提供研发组合药物方案的方法的改进,用CT0抑制数个致癌靶标以便克服由数种异常引发的癌症,以及通过监测应答CT0的信号转导输出的药效学生物标志物,来预防或压制耐药性的发展,并且通过离体培养的生长期毛发的转录组评估认真地挑选组合药物。当前,使用数种靶向药物混合物的多向药物方法还不成功,并且由于混合物中药物的累

积毒性造成新的问题。本发明提供由于耐药性机理使靶向和非靶向药物组合失效的挽救方案,在开始耐药性或甚至在注意到耐药性之后,将所述药物组合与CT0结合以维持敏感性和疗效。

[0120] 本发明的一个重要的实施方案是研发来自毛发样品的一组多至15-20个基因mRNA表达标签,并且通过Affymetrix阵列数据将该标签部署于从患者产生的cDNA样品上,以鉴定在来自未治疗和治疗患者的头皮毛发样品中差异表达的基因。

[0121] 本发明的一个目的是评价在从对象获得的离体人生长期毛发中应答羧胺三唑乳清酸盐(CT0)的分子药效学标志物。CT0是具有抗肿瘤活性的口服活性剂,其抑制非电压操纵式Ca<sup>2+</sup>通道,阻断Ca<sup>2+</sup>流入细胞和胞内储存Ca<sup>2+</sup>的释放,并且导致钙介导的信号转导的破坏和血管内皮生长因子(VEGF)信号转导、多种酪氨酸激酶信号转导(包括AKT、MEK-ERK或BCR-ABL)的抑制。更具体地,本发明涉及通过离体培养的人生长期毛发对CT0应答的转录组评估,来评价信号转导输出的分子药效学生物标志物。

## 实施例

[0122] 实施例1

[0123] 由Epistem有限责任公司(Manchester,United Kingdom)研发的拔出的毛发生物标志物平台,被用来评估离体培养的人生长期毛发中对CT0的转录组应答。图1a描述了总的方法步骤。

[0124] 拔出的头皮毛发是用于测量直接应答CT0处理的理想替代物。其为非侵入性的,且用来自己用CT0治疗的患者的样品也是有效的(used),在该种情况下,毛发不需要被体外处理。在头皮上生长处于生长阶段(生长期)且具有高度血管化毛囊的毛发是适合的。

[0125] 供体毛发从5名男性供体志愿者拔出,将其立即转移至维持培养基,并且暴露于相当于2μM、5μM和10μM羧胺三唑(CAI)的不同剂量CT0。将所述培养物保持8小时或24小时。使用对照,例如,将1μM的特罗凯®(EGFR抑制剂)和1μM的BEZ235(PI3K抑制剂)只保持24小时。一旦处于培养中,在指定的时期收集毛发用于mRNA分离或蛋白分析以确保质量控制。从生长期毛发末端的球部提取少量RNA(约多至500ng)。从所述RNA制备代表性cDNA,并且通过微阵列分析测定基因表达水平。进行生物素标记(labeling)、片段化以及与048Affymetrix U133plus 2.0阵列的杂交。进行生物信息学分析,以鉴定CT0诱导的基因表达变化。完整的步骤在图1中给出。

[0126] 获得的结果显示所有对比有强烈的转录应答。观察到高水平的差异表达的转录物。与该阈值下的CT0或BEZ235相比,特罗凯®显示更少的差异探针。对于CT0,差异探针以剂量相关方式增加。与BEZ235或特罗凯®相比,在所有剂量下的生长期毛发中,CT0表现出最好的转录效果。结果在图1b中详细地呈现。在临床相关水平的CT0下,观察到毛球转录组的生物学相关变化的范围为-100倍至+25倍的差异表达。

[0127] 实施例2

[0128] 按照Loboda A.等人(Clinical Pharmacology&Therapeutics 86:92-96(2009)—关于生长因子基因标签的鉴定)和Loboda A.等人(BMC Medical Genomics 3:1-11(2010)—关于RAS通路和PI3K标签的鉴定)的详细描述来评估信号得分。将这些参考文献并

入本文。它们描述了IPA通路分析(Ingenuity Pathway Analysis) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA); <http://www.ingenuity.com>软件工具来鉴定因生长因子标签基因被统计性地富集的信号转导通路。使用公众可得的文献数据集来分析RAS通路,例如,<https://array.nci.nih.gov/carray/project/woost-00041>。

[0129] 针对探针,在两个时间段下观察获得的结果为:在8小时为1440个和在24小时为2961个。观察到两列之间有高度重叠(39%, $p<0.0001$ )。净结果是558个探针(442个特有的注释基因),在高剂量的CT0/24小时下(差异表达)范围在-75至+33倍。用图示呈现信号得分的显著结果。探针列表在表1中呈现。

[0130] 表1

| 探针集 ID      | Entrez 基因              | 基因符号                        | 基因名称  |
|-------------|------------------------|-----------------------------|---|
| 222450_at   | 56937                  | PMEPA1                      | 前列腺跨膜蛋白, 雄性激素诱导的蛋白 1                              |
| 233565_s_at | 100528031 ///<br>27111 | FKBP1A-SDCBP2<br>/// SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 通读<br>(非蛋白编码)///多配体聚<br>糖结合蛋白(同线蛋白) |
| 242832_at   | 5187                   | PER1                        | 昼夜节律蛋白同源物 1(果<br>蝇属)                              |

|        |             |                  |                       |  |
|--------|-------------|------------------|-----------------------|--|
| [0132] | 240463_at   | ---              | ---                   | ---  |
|        | 213039_at   | 23370            | ARHGEF18              | Rho/Rac 鸟苷酸转换因子 (GEF) 18                         |
|        | 235072_s_at | 63971            | KIF13A                | 驱动蛋白家族成员 13A                                     |
|        | 208926_at   | 4758             | NEU1                  | 唾液酸酶 1(溶酶体唾液酸酶)                                  |
|        | 237444_at   | ---              | ---                   | ---  |
|        | 239451_at   | ---              | ---                   | ---  |
|        | 222288_at   | ---              | ---                   | ---  |
|        | 227579_at   | 2241             | FER                   | fer(fps/fes 相关)酪氨酸激酶                             |
|        | 212717_at   | 9842             | PLEKHM1               | 含有普列克底物蛋白同源结构域, 家族 M(具有 RUN 结构域)成员 1             |
|        | 226853_at   | 55589            | BMP2K                 | BMP2 诱导的激酶                                       |
|        | 214112_s_at | 541578 /// 91966 | CXorf40A /// CXorf40B | 染色体 X 开放阅读框 40A///染色体 X 开放阅读框 40B                |
|        | 209012_at   | 7204             | TRIO                  | 三重功能结构域(PTPRF 相互作用蛋白)                            |
|        | 219476_at   | 79098            | C1orf116              | 染色体 1 开放阅读框 116                                  |
|        | 238086_at   | 100129617        | LOC100129617          | 未定征的 LOC100129617                                |
|        | 230721_at   | 730094           | C16orf52              | 染色体 16 开放阅读框 52                                  |
|        | 1566079_at  | 647190           | RPS16P5               | 核糖体蛋白 S16 假基因 5                                  |
|        | 223839_s_at | 6319             | SCD                   | 硬脂酰辅酶 A 脱氢酶( $\delta$ -9-脱氢酶)                    |
|        | 225671_at   | 124976           | SPNS2                 | Spinster 同源物 2(果蝇属)                              |
|        | 212961_x_at | 541578           | CXorf40B              | 染色体 X 开放阅读框 40B                                  |
|        | 223659_at   | 84000            | TMPRSS13              | 跨膜蛋白酶, 丝氨酸 13                                    |
|        | 229909_at   | 283358           | B4GALNT3              | $\beta$ -1,4-N-乙酰基-氨基半乳糖基转移酶 3                   |
|        | 223467_at   | 51655            | RASD1                 | RAS, 地塞米松诱导因子 1                                  |
|        | 235146_at   | 57458            | TMCC3                 | 跨膜和卷曲螺旋的结构域家族 3                                  |
|        | 235548_at   | 164284           | APCDD1L               | 结肠腺瘤性息肉病下调 1 样蛋白                                 |
|        | 206816_s_at | 26206            | SPAG8                 | 精子相关抗原 8   |
|        | 242323_at   | 81579            | PLA2G12A              | 磷脂酶 A2, XIIA 组                                   |
|        | 224579_at   | 81539            | SLC38A1               | 溶质载体家族 38, 成员 1                                  |
|        | 213315_x_at | 91966            | CXorf40A              | 染色体 X 开放阅读框 40A                                  |
|        | 227314_at   | 3673             | ITGA2                 | 整合素, $\alpha$ 2 (CD49B, VLA-2 受体的 $\alpha$ 2 亚基) |
|        | 227093_at   | 57602            | USP36                 | 泛素特异性肽酶 36                                       |
|        | 200760_s_at | 10550            | ARL6IP5               | ADP 核糖基化样因子 6 相                                  |

[0133]

|              |           |              | 互作用蛋白 5                                |
|--------------|-----------|--------------|--|
| 201790_s_at  | 1717      | DHCR7        | 7-脱氢胆甾醇还原酶                             |
| 1554980_a_at | 467       | ATF3         | 活化转录因子 3                               |
| 242255_at    | 22884     | WDR37        | WD 重复结构域蛋白 37                          |
| 219267_at    | 51228     | GLTP         | 糖脂转移蛋白                                 |
| 1555786_s_at | 645687    | LINC00520    | 基因间长链非蛋白编码 RNA520                      |
| 229734_at    | 283174    | LOC283174    | 未定征的 LOC283174                         |
| 242856_at    | ---       | ---          | ---                                    |
| 201037_at    | 5214      | PFKP         | 磷酸果糖激酶, 血小板                            |
| 1562970_at   | ---       | ---          | ---                                    |
| 201465_s_at  | 3725      | JUN          | Jun 原癌基因                               |
| 202067_s_at  | 3949      | LDLR         | 低密度脂蛋白受体                               |
| 223679_at    | 1499      | CTNNB1       | 连环蛋白(钙粘素相关蛋白), $\beta$ 1, 88kDa        |
| 201235_s_at  | 7832      | BTG2         | BTG 家族, 成员 2                           |
| 225662_at    | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK           |
| 204401_at    | 3783      | KCNN4        | 钾中间体/小电导钙激活的通道, 亚族 N, 成员               |
| 222906_at    | 28982     | FLVCR1       | 猫科白血病病毒 C 亚类细胞受体 1                     |
| 238613_at    | 51776     | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK           |
| 206414_s_at  | 8853      | ASAP2        | 具有 SH3 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 2   |
| 210794_s_at  | 55384     | MEG3         | 母系印迹基因表达 3(非蛋白编码)                      |
| 226621_at    | 9180      | OSMR         | 抑瘤素 M 受体                               |
| 230682_x_at  | 8714      | ABCC3        | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3         |
| 235668_at    | 639       | PRDM1        | 含 PR 结构域 1, 具有 ZNF 结构域                 |
| 205483_s_at  | 9636      | ISG15        | ISG15 类泛素修饰蛋白                          |
| 215808_at    | 5655      | KLK10        | 激肽释放酶相关肽酶 10                           |
| 212281_s_at  | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 212282_at    | 27346     | TMEM97       | 跨膜蛋白 97                                |
| 226287_at    | 91057     | CCDC34       | 含卷曲螺旋结构域蛋白 34                          |
| 213618_at    | 116984    | ARAP2        | 具有 RhoGAP 结构域、锚蛋白重复序列和 PH 结构域 ArfGAP 2 |
| 231089_at    | 100505664 | LOC100505664 | 未定征的 LOC100505664                      |
| 227140_at    | 3624      | INHBA        | 抑制素, $\beta$ A                         |

|             |             |                      |                                   |
|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------------|
| 231467_at   | ---         | ---                  | ---                               |
| 202967_at   | 2941        | GSTA4                | 谷胱甘肽 S 转移酶 $\alpha$ 4             |
| 230323_s_at | 120224      | TMEM45B              | 跨膜蛋白 45B                          |
| 224471_s_at | 8945        | BTRC                 | 包含 $\beta$ 转导素重复序列的 E3 泛素蛋白连接酶    |
| 202708_s_at | 8349        | HIST2H2BE            | 组蛋白簇 2, H2be                      |
| 242871_at   | 54852       | PAQR5                | 孕酮和脂连蛋白(adipoQ) 受体家族成员 V          |
| 205627_at   | 978         | CDA                  | 胞苷脱氨酶                             |
| 235542_at   | 200424      | TET3                 | tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 3                   |
| 240410_at   | ---         | ---                  | ---                               |
| 236656_s_at | 100288911   | LOC100288911         | 未定征的 LOC100288911                 |
| 206164_at   | 9635        | CLCA2                | 氯离子通道辅助蛋白 2                       |
| 203159_at   | 2744        | GLS                  | 谷氨酰胺酶                             |
| 224991_at   | 80790       | CMIP                 | c-Maf 诱导蛋白                        |
| 204258_at   | 1105        | CHD1                 | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 1                |
| 228249_at   | 119710      | C11orf74             | 染色体 11 开放阅读框 74                   |
| 229013_at   | 145783      | LOC145783            | 未定征的 LOC145783                    |
| 211547_s_at | 5048        | PAFAH1B1             | 血小板激活因子乙酰水解酶 1b, 调节亚基 1(45kDa)    |
| [0134]      | 226863_at   | 642273               | FAM110C<br>具有序列相似性的家族 110, 成员 C   |
|             | 208161_s_at | 8714                 | ATP 结合盒, 亚族 C (CFTR/MRP), 成员 3    |
|             | 214805_at   | 1973                 | 真核翻译起始因子 4A1                      |
|             | 229429_x_at | 728855 ///<br>728875 | 未定征的 LOC728855 /// 未定征的 LOC728875 |
|             | 202720_at   | 26136                | 睾丸来源的转录物(3 LIM 结构域)               |
|             | 224995_at   | 56907                | Spire 同源物 1(果蝇属)                  |
|             | 214771_x_at | 23164                | 肌球蛋白磷酸酶 Rho 相互作用蛋白                |
|             | 201939_at   | 10769                | Polo 样激酶 2                        |
|             | 238587_at   | 84959                | 泛素相关和包含 SH3 结构域的蛋白 B              |
|             | 232113_at   | ---                  | ---                               |
|             | 208690_s_at | 9124                 | PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1                 |
|             | 201464_x_at | 3725                 | Jun 原癌基因                          |
|             | 236657_at   | 100288911            | 未定征的 LOC100288911                 |
|             | 215541_s_at | 1729                 | Diaphanous 同源物 1(果蝇属)             |
|             | 238028_at   | 647024               | 染色体 6 开放阅读框 132                   |
|             | 226893_at   | 27                   | v-abl 艾贝尔森鼠白血病                    |

[0135]

|              |                      |                         |                                |
|--------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|
|              |                      |                         | 病毒致癌基因同源物 2                    |
| 237576_x_at  | 100506480            | LOC100506480            | 未定征的 LOC100506480              |
| 1552256_a_at | 949                  | SCARB1                  | 清道夫受体 B 类, 成员 1                |
| 215255_at    | 22997                | IGSF9B                  | 免疫球蛋白超家族, 成员 9B                |
| 1557258_a_at | 8915                 | BCL10                   | B 细胞 CLL/淋巴瘤 10                |
| 240623_at    | ---                  | ---                     | ---                            |
| 228754_at    | 6533                 | SLC6A6                  | 溶质载体家族 6(神经递质转运体, 牛胆碱), 成员 6   |
| 217257_at    | 6452                 | SH3BP2                  | SH3 结构域结合蛋白 2                  |
| 241036_at    | ---                  | ---                     | ---                            |
| 242553_at    | 8714                 | ABCC3                   | ATP 结合盒, 亚族 C(CFTR/MRP), 成员 3  |
| 239358_at    | ---                  | ---                     | ---                            |
| 210868_s_at  | 79071                | ELOVL6                  | ELOVL 脂肪酸延长酶 6                 |
| 200815_s_at  | 5048                 | PAFAH1B1                | 血小板激活因子乙酰水解酶 1b, 调节亚基 1(45kDa) |
| 208436_s_at  | 3665                 | IRF7                    | 干扰素调节因子 7                      |
| 208138_at    | 2520                 | GAST                    | 胃泌素                            |
| 241780_at    | ---                  | ---                     | ---                            |
| 200730_s_at  | 7803                 | PTP4A1                  | 蛋白酪氨酸磷酸酶 IVA 型, 成员 1           |
| 219697_at    | 9956                 | HS3ST2                  | 硫酸乙酰肝素(葡糖胺) 3-O-硫酸基转移酶 2       |
| 201693_s_at  | 1958                 | EGR1                    | 早期生长反应因子 1                     |
| 218847_at    | 10644                | IGF2BP2                 | 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2         |
| 230469_at    | 219790               | RTKN2                   | rhotekin 2                     |
| 209917_s_at  | 11257                | TP53TG1                 | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)             |
| 224329_s_at  | 84518                | CNFN                    | 角化蛋白                           |
| 212253_x_at  | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766 | Dystonin /// 类 Dystonin        |
| 238058_at    | 150381               | LOC150381               | 未定征的 LOC150381                 |
| 239334_at    | 57488                | ESYT2                   | 延伸的突触结合蛋白样蛋白 2                 |
| 222271_at    | ---                  | ---                     | ---                            |
| 216718_at    | 388699               | LINC00302               | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302             |
| 219076_s_at  | 5827                 | PXMP2                   | 过氧化物酶膜蛋白 2, 22kDa              |
| 204475_at    | 4312                 | MMP1                    | 基质金属肽酶 1(介质胶原酶)                |
| 221185_s_at  | 84223                | IQCG                    | 包含 IQ 基序的蛋白 G                  |
| 203586_s_at  | 379                  | ARL4D                   | ADP-核糖基化因子样蛋白                  |

[0136]

|             |              |              |                                 |
|-------------|--------------|--------------|---------------------------------|
|             |              |              | 白 4D                            |
| 217802_s_at | 64710        | NUCKS1       | 核酪蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶底物 1          |
| 205767_at   | 2069         | EREG         | 上皮调节蛋白                          |
| 228360_at   | 130576       | LYPD6B       | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 6B          |
| 228917_at   | ---          | ---          | ---                             |
| 228748_at   | 966          | CD59         | CD59 分子, 补体调节蛋白                 |
| 219632_s_at | 23729///7442 | SHPK//TRPV1  | 景天庚酮糖激酶///瞬时受体电位阳离子通道, 亚族 V, 成员 |
| 238715_at   | 646014       | LOC646014    | 未定征的 LOC646014                  |
| 218810_at   | 80149        | ZC3H12A      | 包含 CCCH 型锌指的蛋白 12A              |
| 225177_at   | 80223        | RAB11FIP1    | RAB11 家族相互作用蛋白 1(I 类)           |
| 224454_at   | 55500        | ETNK1        | 乙醇胺激酶 1                         |
| 209498_at   | 634          | CEACAM1      | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)           |
| 1557257_at  | 8915         | BCL10        | B-细胞 CLL/淋巴瘤 10                 |
| 225133_at   | 51274        | KLF3         | Kruppel 样因子 3(基础的)              |
| 202340_x_at | 3164         | NR4A1        | 核受体亚族 4, A 组, 成员 1              |
| 1556545_at  | ---          | ---          | ---                             |
| 212474_at   | 23080        | AVL9         | AVL9 同源物(酿酒酵母)                  |
| 210241_s_at | 11257        | TP53TG1      | TP53 靶向基因 1(非蛋白编码)              |
| 243543_at   | ---          | ---          | ---                             |
| 239132_at   | 4842         | NOS1         | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)                 |
| 222757_s_at | 51776        | ZAK          | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK    |
| 201194_at   | 6415         | SEPW1        | 硒蛋白 W, 1                        |
| 229874_x_at | 100506687    | LOC100506687 | 未定征的 LOC100506687               |
| 202557_at   | 6782         | HSPA13       | 热休克蛋白 70kDa 家族, 成员 13           |
| 239669_at   | ---          | ---          | ---                             |
| 231907_at   | 27           | ABL2         | v-abl 艾贝尔森鼠白血病病毒致癌基因同源物 2       |
| 229074_at   | 30844        | EHD4         | 包含 EH-结构域的蛋白 4                  |
| 205428_s_at | 794          | CALB2        | 钙结合蛋白 2                         |
| 205822_s_at | 3157         | HMGCS1       | 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 合成酶 1(可溶的)     |
| 210869_s_at | 4162         | MCAM         | 黑素瘤细胞粘附分子                       |

[0137]

|              |             |                |                              |
|--------------|-------------|----------------|------------------------------|
| 225665_at    | 51776       | ZAK            | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 212781_at    | 5930        | RBBP6          | 成视网膜细胞瘤结合蛋白 6                |
| 232355_at    | 767579      | SNORD114-3     | 核仁小 RNA, C/D 盒蛋白 114-3       |
| 213288_at    | 129642      | MBOAT2         | 包含膜结合的 O-酰基转移酶结构域的蛋白 2       |
| 221666_s_at  | 29108       | PYCARD         | 包含 PYD 和 CARD 结构域的蛋白         |
| 203072_at    | 4643        | MYO1E          | 肌球蛋白 IE                      |
| 215465_at    | 26154       | ABCA12         | ATP 结合盒, 亚族 A(ABC1), 成员 12   |
| 224453_s_at  | 55500       | ETNK1          | 乙醇胺激酶 1                      |
| 216935_at    | 388699      | LINC00302      | 基因间长链非蛋白编码 RNA 302           |
| 209086_x_at  | 4162        | MCAM           | 黑素瘤细胞粘附分子                    |
| 218833_at    | 51776       | ZAK            | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 209377_s_at  | 9324        | HMGN3          | 高迁移率族核小体结合结构域 3              |
| 223519_at    | 51776       | ZAK            | 含不育 $\alpha$ 基序和亮氨酸拉链的激酶 AZK |
| 210138_at    | 8601        | RGS20          | G-蛋白信号转导调节因子 20              |
| 1558845_at   | 10050506089 | LOC10050506089 | 未定征的 LOC10050506089          |
| 201819_at    | 949         | SCARB1         | 清道夫受体 B 类, 成员 1              |
| 204310_s_at  | 4882        | NPR2           | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环化酶 B(心房钠尿肽受体 B)  |
| 239377_at    | 84285       | EIF1AD         | 真核翻译起始因子 1A 结构域包含蛋白          |
| 224611_s_at  | 80331       | DNAJC5         | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚族 C, 成员 5   |
| 219155_at    | 26207       | PITPNC1        | 磷脂酰肌醇转移蛋白, 胞质蛋白 1            |
| 227163_at    | 119391      | GSTO2          | 谷胱甘肽 S-转移酶 $\omega$ 2        |
| 209633_at    | 5523        | PPP2R3A        | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", $\alpha$   |
| 219681_s_at  | 80223       | RAB11FIP1      | RAB11 家族相互作用蛋白 1(I 类)        |
| 221860_at    | 3191        | HNRNPL         | 核不均一性核糖核蛋白 L                 |
| 243296_at    | 10135       | NAMPT          | 烟酰胺磷酸核糖转移酶                   |
| 237133_at    | ---         | ---            | ---                          |
| 1556000_s_at | 55727       | BTBD7          | 包含 BTB(POZ)结构域的              |

[0138]

|             |                  |                   | 蛋白 7                                 |
|-------------|------------------|-------------------|--------------------------------------|
| 204681_s_at | 9771             | RAPGEF5           | Rap 鸟苷酸转换因子 (GEF) 5                  |
| 215726_s_at | 1528             | CYB5A             | 细胞色素 b5 A 型(微粒体)                     |
| 210886_x_at | 11257            | TP53TG1           | TP53 靶向基因 1(非蛋白 编码)                  |
| 226597_at   | 92840            | REEP6             | 受体辅助蛋白 6                             |
| 204995_at   | 8851             | CDK5R1            | 周期依赖性激酶 5, 调节 亚基 1(p35)              |
| 236119_s_at | 6706             | SPRR2G            | 富含脯氨酸小蛋白 2G                          |
| 219228_at   | 55422            | ZNF331            | 锌指蛋白 331                             |
| 234971_x_at | 113026           | PLCD3             | 磷脂酶 C, δ3                            |
| 201127_s_at | 47               | ACLY              | ATP 柠檬酸裂解酶                           |
| 226880_at   | 64710            | NUCKS1            | 核酪蛋白激酶和细胞周期 蛋白依赖性激酶底物 1              |
| 209383_at   | 1649             | DDIT3             | DNA 损伤诱导转录物 3                        |
| 204168_at   | 4258             | MGST2             | 微粒体谷胱甘肽 S 转移酶 2                      |
| 239670_at   | 65268            | WNK2              | WNK 赖氨酸缺陷型蛋白 激酶 2                    |
| 208512_s_at | 4301             | MLLT4             | 髓样/淋巴样或杂合性白 血病(三胸板结构蛋白同 源物, 果蝇属); 移位 |
| 213281_at   | 3725             | JUN               | Jun 原癌基因                             |
| 218310_at   | 154881 /// 27342 | KCTD7 /// RABGEF1 | 包含钾通道四聚体结构域 的蛋白 7///RAB 鸟嘌呤核 苷交换因子   |
| 205151_s_at | 9865             | TRIL              | 具有富含亮氨酸的重复序 列的 TLR4 交互子              |
| 218217_at   | 59342            | SCPEP1            | 丝氨酸羧肽酶 1                             |
| 205055_at   | 3682             | ITGAE             | 整合素, αE (抗原 CD103, 人黏膜淋巴细胞抗原 1; α 多肽 |
| 215009_s_at | 100499177        | THAP9-AS1         | THAP9 反义 RNA 1(非蛋 白编码)               |
| 227484_at   | 57522            | SRGAP1            | SLIT-ROBO Rho GTP 酶 活化蛋白 1           |
| 239769_at   | 1009             | CDH11             | 钙黏素 11, 2 型, OB-钙 黏素(成骨细胞)           |
| 230360_at   | 342035           | GLDN              | 神经胶质蛋白                               |
| 227112_at   | 23023            | TMCC1             | 跨膜和卷曲螺旋结构域家 族 1                      |
| 201482_at   | 5768             | QSOX1             | Quiescin Q6 硫基氧化酶 1                  |
| 210337_s_at | 47               | ACLY              | ATP 柠檬酸裂解酶                           |
| 203911_at   | 5909             | RAP1GAP           | RAP1 GTP 酶活化蛋白                       |

|        |              |        |           |  |
|--------|--------------|--------|-----------|--|
| [0139] | 206683_at    | 7718   | ZNF165    | 锌指蛋白 165   |
|        | 202935_s_at  | 6662   | SOX9      | SRY(性别决定区 Y)-盒蛋白 9                                   |
|        | 218951_s_at  | 55344  | PLCXD1    | 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C, 包含 X 结构域的蛋白 1                         |
|        | 233488_at    | 84659  | RNASE7    | 核糖核酸酶, RNA 酶 A 家族, 7                                 |
|        | 202562_s_at  | 11161  | C14orf1   | 染色体 14 开放阅读框 1                                       |
|        | 208745_at    | 10632  | ATP5L     | ATP 合成酶, H <sup>+</sup> 转运, 线粒体 Fo 复合体, 亚基 G         |
|        | 236078_at    | 57707  | KIAA1609  | KIAA1609   |
|        | 226226_at    | 120224 | TMEM45B   | 跨膜蛋白 45B   |
|        | 213854_at    | 9145   | SYNGR1    | 突触回蛋白 1  |
|        | 243955_at    | ---    | ---       | ---  |
|        | 222111_at    | 54629  | FAM63B    | 具有序列相似性的家族 63, 成员 B                                  |
|        | 1560296_at   | ---    | ---       | ---  |
|        | 240038_at    | ---    | ---       | ---  |
|        | 211372_s_at  | 7850   | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型                                       |
|        | 202672_s_at  | 467    | ATF3      | 活化转录因子 3   |
|        | 218717_s_at  | 55214  | LEPREL1   | 皮屑蛋白样蛋白 1  |
|        | 228366_at    | ---    | ---       | ---  |
|        | 230516_at    | 115416 | MALSU1    | 线粒体装配核糖体大亚基 1  |
|        | 201920_at    | 6574   | SLC20A1   | 溶质载体家族 20(磷酸盐 转运体), 成员 1                             |
|        | 209632_at    | 5523   | PPP2R3A   | 蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", α                                  |
|        | 207367_at    | 479    | ATP12A    | ATP 酶, H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 转运, 非 胃部, α 多肽 |
|        | 1557256_a_at | ---    | ---       | ---  |
|        | 200811_at    | 1153   | CIRBP     | 冷诱导 RNA 结合蛋白   |
|        | 205201_at    | 2737   | GLI3      | GLI 家族锌指蛋白 3   |
|        | 227724_at    | 728190 | LOC728190 | 未定征的 LOC728190                                       |
|        | 205403_at    | 7850   | IL1R2     | 白介素 1 受体, II 型                                       |
|        | 242827_x_at  | ---    | ---       | ---  |
|        | 228084_at    | 81579  | PLA2G12A  | 磷脂酶 A2, XIIA 组                                       |
|        | 209365_s_at  | 1893   | ECM1      | 胞外基质蛋白 1   |
|        | 243279_at    | ---    | ---       | ---  |
|        | 224946_s_at  | 84317  | CCDC115   | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 115                                      |
|        | 218708_at    | 29107  | NXT1      | NTF2 样输出因子 1   |
|        | 1560531_at   | 353132 | LCE1B     | 晚期角质化包膜蛋白 1B   |
|        | 207761_s_at  | 25840  | METTL7A   | 甲基转移酶样蛋白 7A  |

[0140]

|              |                |                  |  |
|--------------|----------------|------------------|--|
| 206011_at    | 834            | CASP1            | 半胱天冬酶 1, 细胞凋亡相关的半胱氨酸肽酶                     |
| 213703_at    | 150759         | LINC00342        | 基因间长链非蛋白编码 RNA 342                         |
| 224595_at    | 23446          | SLC44A1          | 溶质载体家族 44, 成员 1                            |
| 224613_s_at  | 80331          | DNAJC5           | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚族 C, 成员 5                 |
| 212504_at    | 22982          | DIP2C            | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)                 |
| 213682_at    | 10762          | NUP50            | 核孔蛋白 50kDa                                 |
| 205247_at    | 4855           | NOTCH4           | Notch 4                                    |
| 228235_at    | 84848          | MGC16121         | 未定征的蛋白 MGC16121                            |
| 242873_at    | ---            | ---              | ---  |
| 205960_at    | 5166           | PDK4             | 丙酮酸脱氢酶激酶, 同工酶 4                            |
| 230494_at    | 6574           | SLC20A1          | 溶质载体家族 20(磷酸盐转运体), 成员 1                    |
| 221260_s_at  | 81566          | CSRNP2           | 富含半胱氨酸-丝氨酸的核蛋白 2                           |
| 224480_s_at  | 84803          | AGPAT9           | 1-酰基甘油-3-磷酸 O-酰基转移酶 9                      |
| 210180_s_at  | 6434           | TRA2B            | 转换因子 2β 同源物(果蝇属)                           |
| 204621_s_at  | 4929           | NR4A2            | 核受体亚族 4, 组 A, 成员 2                         |
| 217863_at    | 8554           | PIAS1            | 活化的 STAT 的蛋白抑制因子, 1                        |
| 236423_at    | ---            | ---              | ---  |
| 223421_at    | 50626          | CYHR1            | 富含半胱氨酸/组氨酸的蛋白 1                            |
| 220272_at    | 54796          | BNC2             | 碱性核蛋白 2                                    |
| 201791_s_at  | 1717           | DHCR7            | 7-脱氢胆甾醇还原酶                                 |
| 215574_at    | ---            | ---              | ---  |
| 224328_s_at  | 84648          | LCE3D            | 晚期角质化包膜蛋白 3D                               |
| 211828_s_at  | 23043          | TNIK             | TRAF2 和 NCK 激酶相互作用蛋白                       |
| 58367_s_at   | 79744          | ZNF419           | 锌指蛋白 419                                   |
| 218950_at    | 64411          | ARAP3            | 具有 RhoGAP 结构域, 锚蛋白重复序列和 PH 结构域的 ArfGAP 3   |
| 1552703_s_at | 114769 /// 834 | CARD16 /// CASP1 | 半胱天冬酶募集结构域家族, 成员 16///半胱天冬酶 1, 细胞凋亡相关的半胱氨酸 |
| 219687_at    | 55733          | HHAT             | Hedgehog 酰基转移酶                             |

[0141]

|             |        |           |   |
|-------------|--------|-----------|---|
| 232127_at   | 1184   | CLCN5     | 氯离子通道, 电压敏感性 5                                      |
| 218377_s_at | 10069  | RWDD2B    | 包含 RWD 结构域的蛋白 2B                                    |
| 210335_at   | 9182   | RASSF9    | Ras 相关(RalGDS/AF-6) 结构域家族(N 端)成员 9                  |
| 227927_at   | ---    | ---       | ---   |
| 227224_at   | 55103  | RALGPS2   | 具有 PH 结构域和 SH3 结合基序 2 的 Ral GEF                     |
| 224778_s_at | 57551  | TAOK1     | TAO 激酶 1  |
| 229566_at   | 645638 | LOC645638 | WDNM1 样假基因  |
| 202734_at   | 9322   | TRIP10    | 甲状腺激素受体交互子 10                                       |
| 201851_at   | 6455   | SH3GL1    | SH3 结构域 GRB2 样 1                                    |
| 237337_at   | ---    | ---       | ---   |
| 37152_at    | 5467   | PPARD     | 过氧化物酶体增殖激活的受体 $\delta$                              |
| 209687_at   | 6387   | CXCL12    | 趋化因子(C-X-C 基序)配体 12                                 |
| 203152_at   | 64976  | MRPL40    | 线粒体核糖体蛋白 L40  |
| 201627_s_at | 3638   | INSIG1    | 胰岛素诱导基因 1   |
| 232593_at   | 93082  | NEURL3    | 中性同源物 3(果蝇属)假基因                                     |
| 224769_at   | 57551  | TAOK1     | TAO 激酶 1  |
| 209702_at   | 79068  | FTO       | 脂肪量和肥胖相关基因  |
| 204546_at   | 9764   | KIAA0513  | KIAA0513  |
| 232224_at   | 5648   | MASP1     | 甘露聚糖结合凝集素丝氨酸肽酶 1(Ra 反应因子的 C4/C2 激活组分)               |
| 239930_at   | 2590   | GALNT2    | UDP-N-乙酰基- $\alpha$ -D-半乳糖胺: 多肽 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 2(Gal) |
| 203178_at   | 2628   | GATM      | 甘氨酸肽基转移酶(L-精氨酸: 甘氨酸肽基转移酶)                           |
| 235782_at   | ---    | ---       | ---   |
| 218181_s_at | 9448   | MAP4K4    | 丝裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 4                                    |
| 233520_s_at | 202333 | CMYA5     | 心肌症相关蛋白 5   |
| 213456_at   | 25928  | SOSTDC1   | 硬化蛋白结构域包含蛋白 1                                       |
| 219528_s_at | 64919  | BCL11B    | B 细胞 CLL/淋巴瘤 11B(锌指蛋白)                              |
| 224945_at   | 55727  | BTBD7     | 包含 BTB(POZ)结构域的蛋白 7                                 |
| 214866_at   | 5329   | PLAUR     | 血纤蛋白溶酶原激活剂,   |

[0142]

|              |        |           |  |
|--------------|--------|-----------|--|
|              |        |           | 尿激酶受体                                      |
| 209941_at    | 8737   | RIPK1     | 受体(TNFRSF)-相互作用<br>丝氨酸-苏氨酸激酶 1             |
| 226029_at    | 57216  | VANGL2    | vang 样蛋白 2(van gogh,<br>果蝇属)               |
| 212596_s_at  | 10042  | HMGXB4    | 包含 HMG 盒结构域的蛋白 4                           |
| 229873_at    | 283219 | KCTD21    | 包含钾通道四聚体结构域<br>的蛋白 21                      |
| 226392_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                            |
| 226005_at    | 7326   | UBE2G1    | 泛素结合酶 E2G1                                 |
| 214445_at    | 22936  | ELL2      | 延伸因子, RNA 聚合酶 II,<br>2                     |
| 227680_at    | 284695 | ZNF326    | 锌指蛋白 326                                   |
| 227786_at    | 90390  | MED30     | 中介复合体亚基 30                                 |
| 222067_x_at  | 3017   | HIST1H2BD | 组蛋白簇 1, H2bd                               |
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET 结构域包含蛋白 5                              |
| 231785_at    | 4909   | NTF4      | 神经营养蛋白 4                                   |
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | 叉头盒蛋白 P1                                   |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | 未定征的蛋白 BC009467                            |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1                          |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | 神经元 PAS 结构域蛋白 2                            |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | 线粒体核糖体蛋白 S14                               |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---  |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | 鞘氨醇-1-磷酸酯裂解酶 1                             |
| 222154_s_at  | 26010  | SPATS2L   | 精子形成相关, 富含丝氨<br>酸的蛋白 2 样                   |
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | 脱帽酶, 清道夫                                   |
| 212268_at    | 1992   | SERPINB1  | 丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶<br>抑制剂, 进化枝 B(卵清蛋<br>白), 成员 1  |
| 213134_x_at  | 10950  | BTG3      | BTG 家族, 成员 3                               |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 蛋白激活剂 2                            |
| 1559901_s_at | 388815 | LINC00478 | 基因间长链非蛋白编码<br>RNA 478                      |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | 阵发性非运动诱发性运动<br>障碍                          |
| 242558_at    | ---    | ---       | ---  |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1     | G-蛋白信号转导调节剂 1                              |
| 210236_at    | 8500   | PPFIA1    | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体<br>型, f 多肽(PTPRF), 相互<br>作用蛋白 |
| 214066_x_at  | 4882   | NPR2      | 钠尿肽受体 B/鸟苷酸环<br>化酶 B(心房钠尿肽受体 B             |
| 240024_at    | 23541  | SEC14L2   | SEC14 样蛋白 2(酿酒酵                            |

|        |              |        |          |                                |
|--------|--------------|--------|----------|--------------------------------|
| [0143] | 235462_at    | 132864 | CPEB2    | 胞质型多聚腺苷酸化元件结合蛋白 2              |
|        | 1554015_a_at | 1106   | CHD2     | 染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 2             |
|        | 235347_at    | 84859  | LRCH3    | 包含富含亮氨酸的重复和钙调蛋白同源物(CH)结构域的蛋白 3 |
|        | 230847_at    | 56897  | WRNIP1   | Werner 解旋酶相互作用蛋白 1             |
|        | 201427_s_at  | 6414   | SEPP1    | 硒蛋白 P, 血浆, 1                   |
|        | 1557905_s_at | 960    | CD44     | CD44 分子(印度人的血型)                |
|        | 219084_at    | 64324  | NSD1     | 核受体结合 SET 结构域蛋白 1              |
|        | 206176_at    | 654    | BMP6     | 骨形态发生蛋白 6                      |
|        | 219826_at    | 79744  | ZNF419   | 锌指蛋白 419                       |
|        | 212356_at    | 23351  | KHYN     | 包含 KH 和 NYN 结构域的蛋白             |
|        | 218909_at    | 26750  | RPS6KC1  | 核糖体蛋白 S6 激酶, 52kDa, 多肽 1       |
|        | 230555_s_at  | 90390  | MED30    | 中介复合体亚基 30                     |
|        | 212687_at    | 3987   | LIMS1    | LIM 和衰老细胞抗原样结构域 1              |
|        | 203098_at    | 9425   | CDYL     | 染色质域蛋白, Y 样                    |
|        | 229054_at    | 677    | ZFP36L1  | 锌指蛋白 36, C3H 型样 1              |
|        | 236039_at    | 284348 | LYPD5    | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 5          |
|        | 209661_at    | 3801   | KIFC3    | 驱动蛋白家族成员 C3                    |
|        | 209560_s_at  | 8788   | DLK1     | $\delta$ 样蛋白 1 同源物(果蝇属)        |
|        | 225812_at    | 619208 | C6orf225 | 染色体 6 开放阅读框 225                |
|        | 227829_at    | 120071 | GYLTL1B  | 糖基转移酶样 1B                      |
|        | 238623_at    | ---    | ---      | ---                            |
|        | 229415_at    | 54205  | CYCS     | 细胞色素 c, 躯体的                    |
|        | 209222_s_at  | 9885   | OSBPL2   | 氧化甾醇结合蛋白样蛋白 2                  |
|        | 1555809_at   | 83716  | CRISPLD2 | 包含富含半胱氨酸的分泌蛋白 LCCL 结构域的蛋白 2    |
|        | 204567_s_at  | 9619   | ABCG1    | ATP 结合盒, 亚族 G(WHITE), 成员 1     |
|        | 232277_at    | 64078  | SLC28A3  | 溶质载体家族 28(耦合钠的核苷转运体), 成员 3     |
|        | 237197_at    | ---    | ---      | ---                            |
|        | 225209_s_at  | 118424 | UBE2J2   | 泛素结合酶 E2, J2                   |

[0144]

|              |  |   |  |
|--------------|--|---|--|
| 231916_at    | 4842   | NOS1                                      | 一氧化氮合成酶 1(神经元的)                                      |
| 212279_at    | 27346  | TMEM97                                    | 跨膜蛋白 97  |
| 204862_s_at  | 4832   | NME3                                      | NME/NM23 核苷二磷酸激酶 3                                   |
| 230483_at    | ---  | ---                                       | ---  |
| 212856_at    | 23151  | GRAMD4                                    | 包含 GRAM 结构域的蛋白 4                                     |
| 224650_at    | 114569                                       | MAL2                                      | Mal, T-细胞分化蛋白 2(基因/假基因)                              |
| 202963_at    | 5993   | RFX5                                      | 调控因子 X, 5(影响 HLA II 类表达)                             |
| 225320_at    | 90550  | MCU                                       | 线粒体钙单向转运蛋白   |
| 236274_at    | 8662   | EIF3B                                     | 真核翻译起始因子 3, 亚基 B                                     |
| 209780_at    | 57157  | PHTF2                                     | 假定的同源结构域转录因子 2                                       |
| 218823_s_at  | 54793  | KCTD9                                     | 包含钾通道四聚体结构域的蛋白 9                                     |
| 227787_s_at  | 90390  | MED30                                     | 中介复合体亚基 30   |
| 230296_at    | 730094                                       | C16orf52                                  | 染色体 16 开放阅读框 52                                      |
| 222892_s_at  | 55287  | TMEM40                                    | 跨膜蛋白 40  |
| 210610_at    | 634  | CEACAM1                                   | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                                |
| 230031_at    | 3309   | HSPA5                                     | 热休克 70kDa 蛋白 5(葡萄糖调节蛋白, 78kDa)                       |
| 238477_at    | 10749  | KIF1C                                     | 驱动蛋白家族成员 1C  |
| 209409_at    | 2887   | GRB10                                     | 生长因子受体结合蛋白 10  |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL                                     | 硫化物醌还原酶样蛋白(酵母)                                       |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B                                    | 具有序列相似性的家族 63, 成员 B                                  |
| 1553722_s_at | 220441                                       | RNF152                                    | 环指蛋白 152   |
| 204710_s_at  | 26100  | WIPI2                                     | WD 重复结构域, 磷酸肌醇相互作用蛋白 2                               |
| 212653_s_at  | 23301  | EHBP1                                     | EH 结构域结合蛋白 1   |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1                                   | 细胞色素 P450, 家族 27, 亚族 A, 多肽 1                         |
| 244350_at    | 4651   | MYO10                                     | 肌球蛋白 X   |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN                                       | 扣带蛋白   |
| 1555967_at   | ---  | ---                                       | ---  |
| 214355_x_at  | 100128553 ///<br>100142659 ///<br>340307 /// | CTAGE15P ///<br>CTAGE4 ///<br>CTAGE6P /// | CTAGE 家族, 成员 15, 假基因/// CTAGE 家族, 成员 4///CTAGE 家族, 成 |

|             | 441294 ///<br>643854 | CTAGE8 ///<br>CTAGE9       | 员                               |
|-------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 214469_at   | 3012 /// 8335        | HIST1H2AB ///<br>HIST1H2AE | 组蛋白簇 1, H2ab///组蛋白簇 1, H2ae     |
| 212472_at   | 9645                 | MICAL2                     | 微管相关一氧化物酶, 钙调蛋白和包含 LIM 结构域的蛋白 2 |
| 228115_at   | 64762                | FAM59A                     | 具有序列相似性的家族 59, 成员 A             |
| 228964_at   | 639                  | PRDM1                      | 包含 PR 结构域的蛋白 1, 具有 ZNF 结构域      |
| 230027_s_at | 84545                | MRPL43                     | 线粒体核糖体蛋白 L43                    |
| 207318_s_at | 8621                 | CDK13                      | 细胞周期蛋白依赖性激酶 13                  |
| 221689_s_at | 51227                | PIGP                       | 磷脂酰肌醇聚糖锚定生物合成, P 类              |
| 219270_at   | 79094                | CHAC1                      | ChaC, 阳离子转运调控蛋白同源物 1(大肠杆菌)      |
| 225299_at   | 4645                 | MYO5B                      | 肌球蛋白 VB                         |
| 239770_at   | 83850                | ESYT3                      | 延伸的突触蛋白样蛋白 3                    |
| 226399_at   | 79982                | DNAJB14                    | DnaJ(Hsp40)同源物, 亚族 B, 成员 14     |
| 226656_at   | 10491                | CRTAP                      | 软骨相关蛋白                          |
| 228852_at   | 2029                 | ENSA                       | 内磺肽 $\alpha$                    |
| 206239_s_at | 6690                 | SPINK1                     | 丝氨酸肽酶抑制剂, Kazal 1 型             |
| 210993_s_at | 4086                 | SMAD1                      | SMAD 家族成员 1                     |
| 238462_at   | 84959                | UBASH3B                    | 泛素相关和包含 SH3 结构域的蛋白 B            |
| 211962_s_at | 677                  | ZFP36L1                    | 锌指蛋白 36, C3H 型样蛋白 1             |
| 224666_at   | 197370               | NSMCE1                     | 非 SMC 元件 1 同源物(酿酒酵母)            |
| 239028_at   | 130574               | LYPD6                      | 包含 LY6/PLAUR 结构域的蛋白 6           |
| 213577_at   | 6713                 | SQLE                       | 鲨烯环氧酶                           |
| 202011_at   | 7082                 | TJP1                       | 紧密连接蛋白 1(闭锁小带蛋白 1)              |
| 212254_s_at | 100652766 ///<br>667 | DST ///<br>LOC100652766    | Dystonin//Dystonin 样蛋白          |
| 221701_s_at | 64220                | STRA6                      | 视黄酸激活的基因 6 同源物(小鼠)              |
| 239576_at   | 57509                | MTUS1                      | 微管相关肿瘤抑制因子 1                    |
| 234418_x_at | 960                  | CD44                       | CD44 分子(印度人的血型)                 |

|        |             |  |   |  |
|--------|-------------|--|---|--|
| [0146] | 227985_at   | 100506098                                | LOC100506098  | 未定征的 LOC100506098                                |
|        | 213462_at   | 4862                                     | NPAS2   | 神经元 PAS 结构域蛋白 2                                  |
|        | 224975_at   | 4774                                     | NFIA  | 核因子 I/A  |
|        | 225990_at   | 91653                                    | BOC   | Boc 同源物(小鼠)                                      |
|        | 240616_at   | ---                                      | ---   | ---  |
|        | 219911_s_at | 28231                                    | SLCO4A1   | 溶质载体有机阴离子转运体家族, 成员 4A1                           |
|        | 224970_at   | 4774                                     | NFIA  | 核因子 I/A  |
|        | 214623_at   | 26226                                    | FBXW4P1   | 含 F-盒蛋白和 WD 重复结构域的蛋白 4 假基因 1                     |
|        | 239478_x_at | 55668                                    | C14orf118   | 染色体 14 开放阅读框 118                                 |
|        | 226909_at   | 85460                                    | ZNF518B   | 锌指蛋白 518B  |
|        | 208670_s_at | 23741                                    | EID1  | EP300 相互作用分化抑制因子 1                               |
|        | 206192_at   | 1041                                     | CDSN  | 角膜锁链蛋白   |
|        | 222173_s_at | 55357                                    | TBC1D2  | TBC1 结构域家族, 成员 2                                 |
|        | 228450_at   | 144100                                   | PLEKHA7   | 含普列克底物蛋白同源物域, 家族 A 成员 7                          |
|        | 1558097_at  | 253143                                   | PRR14L  | 富含脯氨酸 14 样蛋白                                     |
|        | 219373_at   | 54344                                    | DPM3  | 多萜基磷酸甘露糖转移酶多肽 3                                  |
|        | 230388_s_at | 644246                                   | KANSL1-AS1  | KANSL1 反义 RNA1(非蛋白编码)                            |
|        | 207098_s_at | 55669                                    | MFN1  | 线粒体融合蛋白 1  |
|        | 223484_at   | 84419                                    | C15orf48  | 染色体 15 开放阅读框 48                                  |
|        | 244804_at   | 8878                                     | SQSTM1  | Sequestosome 1                                   |
|        | 229679_at   | 400073                                   | C12orf76  | 染色体 12 开放阅读框 76                                  |
|        | 225826_at   | 326625                                   | MMAB  | 甲基丙二酸尿症(钴胺素缺乏) cblB 型                            |
|        | 213352_at   | 23023                                    | TMCC1   | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                                   |
|        | 211883_x_at | 634                                      | CEACAM1   | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                            |
|        | 210387_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be ///组蛋白簇 1, H2bf//His |
|        | 210916_s_at | 960                                      | CD44  | CD44 分子(印度人的血型)                                  |
|        | 221432_s_at | 81894                                    | SLC25A28  | 溶质载体家族 25(线粒体铁转运体), 成员 28                        |
|        | 218487_at   | 210                                      | ALAD  | 氨基酮戊酸盐脱水酶  |
|        | 223264_at   | 59274                                    | MESDC1  | 中胚层发展候选物 1                                       |
|        | 206356_s_at | 2774                                     | GNAL  | 鸟嘌呤核苷结合蛋白(G)                                     |

|        |             |                   |                      |   |
|--------|-------------|-------------------|----------------------|---|
| [0147] | 218097_s_at | 79004             | CUEDC2               | 蛋白), $\alpha$ 激活活性多肽, 包含 CUE 结构域的蛋白 2     |
|        | 228001_at   | 757               | TMEM50B              | 跨膜蛋白 50B                                  |
|        | 212441_at   | 9778              | KIAA0232             | KIAA0232                                  |
|        | 201854_s_at | 23300             | ATMIN                | ATM 交互子                                   |
|        | 121_at      | 7849              | PAX8                 | 配对盒 8                                     |
|        | 222143_s_at | 64419             | MTMR14               | 肌微管素相关蛋白 14                               |
|        | 1558002_at  | 11171             | STRAP                | 丝氨酸/苏氨酸激酶受体相关蛋白                           |
|        | 226040_at   | ---               | ---                  | ---                                       |
|        | 226141_at   | 91050             | CCDC149              | 含卷曲螺旋结构域的蛋白 149                           |
|        | 1556567_at  | 4676              | NAP1L4               | 核小体组装蛋白 1 样蛋白 4                           |
|        | 226263_at   | 154007            | SNRNP48              | 小核核糖核蛋白 48kDa(U11/U12)                    |
|        | 212074_at   | 23353             | SUN1                 | 包含 Sad1 和 UNC84 结构域的蛋白 1                  |
|        | 227387_at   | 54780             | NSMCE4A              | 非 SMC 元件 4 同源物 A(酿酒酵母)                    |
|        | 232795_at   | ---               | ---                  | ---                                       |
|        | 203936_s_at | 4318              | MMP9                 | 基质金属肽酶 9(明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶) |
|        | 225033_at   | 6482              | ST3GAL1              | ST3 $\beta$ -半乳糖苷 $\alpha$ -2,3-唾液酸转移酶 1  |
|        | 209109_s_at | 7105              | TSPAN6               | 四跨膜蛋白 6                                   |
|        | 213351_s_at | 23023             | TMCC1                | 跨膜和卷曲螺旋结构域家族 1                            |
|        | 203047_at   | 6793              | STK10                | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                              |
|        | 220721_at   | 80110             | ZNF614               | 锌指蛋白 614                                  |
|        | 1556127_at  | 23181             | DIP2A                | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 A(果蝇属)                |
|        | 215016_x_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | Dystonin//Dystonin 样蛋白                    |
|        | 206576_s_at | 634               | CEACAM1              | 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1(胆汁糖蛋白)                     |
|        | 240674_at   | 3720              | JARID2               | Jumonji, 富含 AT 互作结构域 2                    |
|        | 225646_at   | 1075              | CTSC                 | 组织蛋白酶 C                                   |
|        | 1554010_at  | 3340              | NDST1                | N-脱乙酰酶/N-磺基转移酶(肝素葡糖氨基)1                   |
|        | 204100_at   | 7067              | THRA                 | 甲状腺激素受体, $\alpha$                         |
|        | 221840_at   | 5791              | PTPRE                | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, E                          |

[0148]

|             |        |           |                                |
|-------------|--------|-----------|--------------------------------|
| 209078_s_at | 25828  | TXN2      | 硫氧还蛋白 2                        |
| 218530_at   | 29109  | FHOD1     | 包含形成素同源物 2 结构域的蛋白 1            |
| 235434_at   | ---    | ---       | ---                            |
| 230063_at   | 9422   | ZNF264    | 锌指蛋白 264                       |
| 40420_at    | 6793   | STK10     | 丝氨酸/苏氨酸激酶 10                   |
| 221027_s_at | 81579  | PLA2G12A  | 磷脂酶 A2, XIIA 组                 |
| 244202_at   | ---    | ---       | ---                            |
| 212108_at   | 23197  | FAF2      | Fas 相关因子家族成员 2                 |
| 204294_at   | 275    | AMT       | 氨基转移酶                          |
| 225503_at   | 207063 | DHRSX     | 脱氢酶/还原酶(SDR 家族) X-连锁的          |
| 212810_s_at | 6509   | SLC1A4    | 溶质载体家族 1(谷氨酸/中性氨基酸转运体), 成员 4   |
| 214814_at   | 91746  | YTHDC1    | 包含 YTH 结构域的蛋白 1                |
| 228468_at   | 84930  | MASTL     | 微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶样蛋白               |
| 209108_at   | 7105   | TSPAN6    | 四跨膜蛋白 6                        |
| 220444_at   | 79230  | ZNF557    | 锌指蛋白 557                       |
| 206172_at   | 3598   | IL13RA2   | 白介素 13 受体, $\alpha$ 2          |
| 225002_s_at | 25870  | SUMF2     | 硫酸酯酶修饰因子 2                     |
| 212205_at   | 94239  | H2AFV     | H2A 组蛋白家族, 成员 V                |
| 228851_s_at | 2029   | ENSA      | 内磺肽 $\alpha$                   |
| 209048_s_at | 23613  | ZMYND8    | 锌指, 包含 MYND 型的蛋白 8             |
| 211846_s_at | 5818   | PVRL1     | 脊髓灰质炎病毒受体相关的蛋白 1(疱疹病毒进入调节因子 C) |
| 238909_at   | 6281   | S100A10   | S100 钙结合蛋白 A10                 |
| 205503_at   | 5784   | PTPN14    | 蛋白酪氨酸磷酸酶, 非受体型 14              |
| 243829_at   | 673    | BRAF      | v-raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1          |
| 244379_at   | ---    | ---       | ---                            |
| 223251_s_at | 55608  | ANKRD10   | 锚蛋白重复序列结构域 10                  |
| 202633_at   | 11073  | TOPBP1    | 拓扑异构酶(DNA) II 结合蛋白 1           |
| 214502_at   | 8970   | HIST1H2BJ | 组蛋白簇 1, H2bj                   |
| 221773_at   | 2004   | ELK3      | ELK3, ETS 结构域蛋白 (SRF 辅助蛋白 2)   |
| 41858_at    | 27315  | PGAP2     | 连接在 GPI 后的蛋白 2                 |
| 212850_s_at | 4038   | LRP4      | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 4                 |

|        |              |   |   |
|--------|--------------|---|---|
| [0149] | 223408_s_at  | ---   | ---   |
|        | 214472_at    | 3013 /// 8350 ///<br>8351 /// 8352 ///<br>8353 /// 8354 ///<br>8355 /// 8356 ///<br>8357 /// 8358 / | HIST1H2AD ///<br>HIST1H3A ///<br>HIST1H3B ///<br>HIST1H3C ///<br>HIST1H3D ///<br>HIST1H3E ///<br>HIST1H3F ///<br>HIST1H3G ///<br>HIST1H3H ///<br>HIST1H3I ///<br>HIST1H3J |
|        | 225647_s_at  | 1075  | 组织蛋白酶 C   |
|        | 1559977_a_at | 284723  | 溶质载体家族 25, 成员 34  |
|        | 211347_at    | 8555  | CDC14 细胞分裂周期蛋白 14 同源物 B(酿酒酵母)   |
|        | 1558208_at   | ---   | ---   |
|        | 227570_at    | 144110  | 跨膜蛋白 86A  |
|        | 227492_at    | 100506658 ///<br>647859   | 闭合蛋白假基因///闭合蛋白  |
|        | 1558778_s_at | 57496   | MKL2  |
|        | 31637_s_at   | 7067 /// 9572   | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$  |
|        | 229190_at    | 100507376   | 未定征的 LOC100507376   |
|        | 236188_s_at  | 4676  | 核小体组装蛋白 1 样蛋白 4   |
|        | 212503_s_at  | 22982   | DIP2 盘状相互作用蛋白 2 同源物 C(果蝇属)  |
|        | 204760_s_at  | 7067 /// 9572   | 核受体亚族 1, D 组, 成员 1///甲状腺激素受体, $\alpha$  |
|        | 212099_at    | 388   | ras 同源物家族成员 B   |
|        | 214873_at    | 91355   | 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 样  |
|        | 228181_at    | 7779  | 溶质载体家族 30(锌转运体), 成员 1   |
|        | 212763_at    | 23271   | 钙调蛋白调控的血影蛋白相关蛋白家族, 成员 2   |
|        | 226285_at    | 4076  | 细胞周期相关蛋白 1  |
|        | 213567_at    | 3840  | 核转运蛋白 $\alpha$ 4 (内输蛋白 $\alpha$ 3)  |
|        | 203927_at    | 4794  | B 细胞 $\kappa$ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, $\epsilon$  |
|        | 208523_x_at  | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347  | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///  |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
|             |  | HIST1H2BI   |   |
| 219389_at   | 55061  | SUSD4   | 包含 Sushi 结构域的蛋白 4                               |
| 202329_at   | 1445   | CSK   | c-src 酪氨酸激酶                                     |
| 238523_at   | 79786  | KLHL36  | kelch 样蛋白 36(果蝇属)                               |
| 1565016_at  | 3276   | PRMT1   | 蛋白精氨酸甲基转移酶 1                                    |
| 226409_at   | 128637   | TBC1D20   | TBC1 结构域家族, 成员 20                               |
| 229926_at   | 100500850                                      | MIR3682   | 微 RNA 3682                                      |
| 208527_x_at | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
| 223598_at   | 5887   | RAD23B  | RAD23 同源物 B(酿酒酵母)                               |
| 243797_at   | 9262   | STK17B  | 丝氨酸/苏氨酸激酶 17b                                   |
| 203317_at   | 23550  | PSD4  | 含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域的蛋白 4                         |
| 230965_at   | 9099   | USP2  | 泛素特异性肽酶 2                                       |
| [0150]      | 208490_x_at                                    | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347                                | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
|             | 235514_at                                      | 151516  | 天冬氨酸肽酶, 逆转录病毒样蛋白 1                              |
|             | 209098_s_at                                    | 182   | Jagged 1  |
|             | 1554229_at                                     | 153222  | CREBRF  |
|             | 209398_at                                      | 3006  | HIST1H1C  |
|             | 202629_at                                      | 10513   | 淀粉样 $\beta$ 前体蛋白(胞质尾区)结合蛋白 2                    |
|             | 203428_s_at                                    | 25842   | ASF1 抗沉默功能蛋白 1 同源物 A(酿酒酵母)                      |
|             | 238005_s_at                                    | 25942   | SIN3 转录调节因子同源物 A(酵母)                            |
|             | 214455_at                                      | 8339 /// 8343 ///<br>8344 /// 8346 ///<br>8347                                | 组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf//His |
|             | 214073_at                                      | 2017  | CTTN  |
|             | 203140_at                                      | 604   | B 细胞 CLL/淋巴瘤 6                                  |
|             | 232150_at                                      | ---   | ---   |
|             | 208546_x_at                                    | 8345  | 组蛋白簇 1, H2bh                                    |
|             | 243446_at                                      | 84962   | Ajuba LIM 蛋白                                    |

|        |             |                 |                        |   |
|--------|-------------|-----------------|------------------------|---|
| [0151] | 236207_at   | 6744            | SSFA2                  | 精子特异性抗原 2                                 |
|        | 212016_s_at | 5725            | PTBP1                  | 多聚嘧啶区结合蛋白 1                               |
|        | 232311_at   | 567             | B2M                    | β-2-微球蛋白                                  |
|        | 219711_at   | 54807           | ZNF586                 | 锌指蛋白 586                                  |
|        | 208579_x_at | 54145 /// 85236 | H2BFS ///<br>HIST1H2BK | H2B 组蛋白家族, 成员<br>S(假基因)///组蛋白簇 1,<br>H2bk |
|        | 239493_at   | 6129            | RPL7                   | 核糖体蛋白 L7                                  |
|        | 214074_s_at | 2017            | CTTN                   | 皮层蛋白                                      |
|        | 228091_at   | 55014           | STX17                  | 突触融合蛋白 17                                 |
|        | 234331_s_at | 151354          | FAM84A                 | 具有序列相似性的家族<br>84, 成员 A                    |
|        | 212372_at   | 4628            | MYH10                  | 肌球蛋白, 重链 10, 非肌<br>肉的                     |

[0152] 使用表1中的探针列表, 使用可用的参照进行不同标签的多变量分析以建立以下的标签, 分析不同剂量CT0(相当于2μM、5μM和10μM CAI)在8小时和24小时的结果:

[0153] -RAS标签; 生长因子标签; PI3K/mTOR的抑制; PI3K的抑制; MEK的抑制; HSP90的抑制; HDAC的抑制; EGFR的抑制; P53的稳定; WNT/β-连环蛋白的抑制; 钙信号转导; CAI的抑制; 经典钙的抑制; 以及非电压的信号转导。

[0154] 图2b中详细地总结了上述分析获得的结果。EGFR、MEK和HDAC通路在应答CT0时被强烈地抑制。

[0155] 与此相反, 与P53有关的通路在应答CT0时稳定。

[0156] 此外, 与非电压依赖性钙信号转导相关的基因被强烈地抑制。这些结果在下文有详细的讨论。

[0157] 实施例3

[0158] 图3a描述RAS和生长因子标签的多变量标签的结果。简言之, 观察到RAS和生长因子(GFS)标签的适度下调, 抑制作用在8小时时最明显。表2给出了RAS和GFS标签的列表。

[0159] 表2

[0160] GFS和RAS: 基因符号

|        |          |           |          |        |          |         |            |
|--------|----------|-----------|----------|--------|----------|---------|------------|
| [0161] | ABCC5    | CYHR1     | HIST3H2A | POU2F3 | CORO1C   | IFRD1   | PFKP       |
|        | ATP6V1B1 | DEPTOR    | HOXB13   | RAMP1  | DLEU2    | IMPAD1  | PNPT1      |
|        | ATXN3    | DNAL4     | ING4     | SEMA3G | DPH3     | KLK6    | PSMC4      |
|        | BCAS1    | EIF4A2    | OVGP1    | SEPP1  | EIF5     | KPNA4   | RPS6KA3    |
|        | BCL2L11  | EPHX2     | PCMTD1   | SIDT2  | EN02     | LRP8    | S100A2     |
|        | CALCOCO1 | ERBB3     | PCMTD2   | AREG   | HN1      | MALL    | SERPINB5   |
|        | CAPN13   | HIST1H2AC | PDIA4    | BTG3   | HSP90AA1 | MTHFD1L | SERPINB1B8 |
|        | CRBN     | HIST1H2BD | PLEKHG4  | CEBPG  | HSPA4L   | PADI1   | SLC7A1     |
|        |          |           |          |        |          |         | SRXN1      |
|        |          |           |          |        |          |         | TIPIN      |

[0162] 图3c描述应答CT0时PI3K的结果。用对照BEZ235处理观察到PI3K标签的强烈抑制, 但用CT0处理没有观察到强烈的抑制。

[0163] 图3d描述PI3K/mTOR标签的结果。用对照BEZ235处理观察到PI3K/mTOR标签的强烈抑制,但用CT0处理没有观察到强烈的抑制。

[0164] 图3e描述在8小时和24小时下所有CT0处理组中MEKi标签的强烈抑制。

[0165] 实施例4

[0166] 图4a示出应答CT0处理的HDAC标签显示出弱抑制的结果。将应答不同剂量CT0 8小时和24小时的HDAC通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯®24小时的信号得分相比。

[0167] 图4b示出应答CT0处理的Notch标签无抑制。将应答不同剂量CT0 8小时和24小时的NOTCH通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯®24小时的信号得分相比。

[0168] 图4c示出WNTβ-连环蛋白标签的结果,其在暴露于CT0 24小时时表现出模式抑制。将应答不同剂量的CT0 8小时和24小时的WNTβ-连环蛋白通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯®24小时的信号得分相比。

[0169] 图4d示出CT0处理的HSP90标签的强烈抑制,其为剂量依赖性的。将应答不同剂量CT0 8小时和24小时的HSP90通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯® 24小时的信号得分相比。

[0170] 图4e示出CT0处理的EGFR标签的十分强的抑制,并且重要的是,所有剂量的CT0在两个时间点下对EGFR标签的抑制强于用特罗凯®处理的EGFR标签的抑制。将应答不同剂量CT0 8小时和24小时的EGFR通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯® 24小时的信号得分相比。

[0171] 图4f示出用CT0处理在所有剂量下P53标签的诱导,所述诱导在24小时的时间点下较高。将应答不同剂量CT0 8小时和24小时的P53通路的信号得分与应答BEZ235和特罗凯® 24小时的信号得分相比。

[0172] 实施例5

[0173] 图5a示出了应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,CAI IPA通路的信号得分。针对受CAI影响的基因,使用Ingenuity通路分析(IPA)(Ingenuity Systems, Redwood City, CA),观察到应答CT0处理的CAI标签的少许抑制,除在10μM外。针对FDA<0.05和1.5FC,在CT0数据集中从IPA过滤到29个基因后,选择有益的基因并且确定变化的方向,得到14个基因的集合。

[0174] 表3列出CAI IPA:基因符号

|        |       |       |       |       |        |       |      |          |         |
|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|----------|---------|
| [0175] | MMP2  | ESR1  | FOS   | PCLG2 | MAPK6  | MAP15 | AKT1 | MOS3     | HSP90B1 |
|        | JUN   | CCND1 | PPAR1 | MAPK1 | MAPK7  | CASP3 | AKT2 | HSP90AA1 | Hsp84-2 |
|        | CEBPA | MAPK3 | PCLG1 | MAPK4 | MAPK12 | HSPA8 | AKT3 | HSP90AB1 | Hsp84-3 |
|        |       |       |       |       |        |       |      |          | BAG3    |
|        |       |       |       |       |        |       |      |          |         |

[0176] 图5b示出应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,CAI体外通路的信号得分。随着组织特异性变化方向信息,观察到IPA CAI列表的强烈的剂量依赖性抑制。表4列出14个基因的集合。

[0177] 表4

[0178] 基因符号:

|      |       |          |          |      |       |       |
|------|-------|----------|----------|------|-------|-------|
| AKT2 | CASP3 | FOS      | HSP90AB1 | JUN  | CEBPA | MAPK3 |
| BAG3 | CCND1 | HSP90AA1 | HSP90B1  | AKT1 | MAPK1 | MAPK7 |

[0180] 图5c示出应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,钙信号转导通路的信号得分。从文献的数据集鉴定非电压依赖性钙信号转导基因以告知调控。在表5中呈现列表。

[0181] 表5

[0182] 基因符号:

|      |       |       |       |      |      |
|------|-------|-------|-------|------|------|
| ARG2 | CCNA1 | CCND2 | CCNE2 | TNF  | CA9  |
| BDNF | CCNA2 | CCNE1 | CTF1  | BRAF | CALR |

[0184] 图5d示出应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,钙信号转导所有基因通路的信号得分。鉴定所有基因的预测调控方向。在表6中提供列表。

[0185] 表6

[0186] 基因符号:

|       |       |        |        |        |        |       |       |       |       |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| ARG2  | CCND2 | TNF    | PPP3R1 | CALM3  | CAMK2A | CAMK4 | ORAI3 | TRPC3 | TRPC7 |
| BDNF  | CCNE1 | PPP3CA | PPP3R2 | CAMK1  | CAMK2B | NOS2  | STIM1 | TRPC4 | BRAF  |
| CCNA1 | CCNE2 | PPP3CB | CALM1  | CAMK1D | CAMK2D | ORAI1 | STIM2 | TRPC5 | CA9   |
| CCNA2 | CTF1  | PPP3CC | CALM2  | CAMK1G | CAMK2G | ORAI2 | TRPC1 | TRPC6 | CALR  |

[0188] 图5e示出应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,钙信号转导通路的信号得分。使用ANOVA过滤有益的基因 (FDR<0.05和1.5FC)。

[0189] 在文献确定的调控和ANOVA确定的集合中,均注意到CTO处理下非电压依赖性钙基因的强烈抑制。表7。

[0190] 表7

[0191] 基因符号:

|       |        |        |       |       |        |       |      |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|------|
| BDNF  | CCNE1  | PPP3CC | ORAI3 | TNF   | CAMK1  | ORAI1 | BRAF |
| CCNA1 | PPP3CB | CAMK2D | CCND2 | CALM3 | CAMK2G | STIM2 | CALR |

[0193] 图6a示出应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,使用KEGG钙信号转导和IPA预测钙信号转导调控的经典钙信号转导的信号得分。表8。

[0194] 表8

[0195] 基因符号:

|        |          |          |         |        |
|--------|----------|----------|---------|--------|
| [0196] | PPP3CA   | CACNA2D4 | CHRN B3 | HDAC10 |
|        | PPP3CB   | CACNB1   | CHRN B4 | HDAC11 |
|        | PPP3CC   | CACNB2   | CHRN D  | HDAC2  |
|        | PPP3R1   | CACNB3   | CHRN E  | HDAC3  |
|        | PPP3R2   | CACNB4   | CHRN G  | HDAC4  |
|        | ATP2C1   | CACNG1   | GRIA1   | HDAC5  |
|        | CACNA1A  | CHRFAM7A | GRIA2   | HDAC6  |
|        | CACNA1B  | CHRNA1   | GRIA3   | HDAC7  |
|        | CACNA1C  | CHRNA10  | GRIA4   | HDAC8  |
|        | CACNA1D  | CHRNA2   | GRIK1   | HDAC9  |
|        | CACNA1F  | CHRNA3   | GRIN1   | HTR3A  |
|        | CACNA1G  | CHRNA4   | GRIN2A  | RYR1   |
| [0197] | CACNA1H  | CHRNA5   | GRIN2B  | SLC8A1 |
|        | CACNA1I  | CHRNA6   | GRIN2C  | TNNC1  |
|        | CACNA1S  | CHRNA7   | GRIN2D  |        |
|        | CACNA2D1 | CHRNA9   | GRIN3A  |        |
|        | CACNA2D2 | CHRN B1  | GRIN3B  |        |
|        | CACNA2D3 | CHRN B2  | HDAC1   |        |

[0198] 图6b示出应答不同剂量CT0 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,使用KEGG钙信号转导和IPA预测调控的体外经典钙信号转导的信号得分。只注意到6/78的经典通路基因的抑制。表9。

[0199] 表9

[0200] 基因符号:

|        |       |        |        |       |        |        |        |
|--------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| [0201] | HDAC3 | HDAC4  | PPP3CC | GRIA3 | CACNB3 | HDAC8  | PPP3CC |
|        | HDAC4 | PPP3CB | ATP2C1 | GRIA3 | GRIA3  | PPP3CC | PPP3CC |

[0202] 实施例7

[0203] 图7a示出合并ANOVA过滤的CAI信号的基因集(图5b)和非电压依赖性(NVD)基因集(图5c)后,所有信号转导基因的信号得分。

[0204] 图7b示出了通过标签视图(signature view)和PCA能够使不同的CT0剂量分开的31个CAI/钙相关基因图块的结果。

[0205] 表10提供31个基因的列表。

[0206] 表10

[0207]

| 基因符号     | 来源  |
|----------|-----|
| AKT1     | CAI |
| AKT2     | CAI |
| BAG3     | CAI |
| CASP3    | CAI |
| CCND1    | CAI |
| CEBPA    | CAI |
| FOS      | CAI |
| HSP90AA1 | CAI |
| HSP90AB1 | CAI |
| HSP90B1  | CAI |
| JUN      | CAI |
| MAPK1    | CAI |
| MAPK3    | CAI |
| MAPK7    | CAI |
| BDNF     | 非电压 |

[0208]

|        |            |
|--------|------------|
|        | 依赖性        |
| BRAF   | 非电压<br>依赖性 |
| CALM3  | 非电压<br>依赖性 |
| CALR   | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK1  | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK2D | 非电压<br>依赖性 |
| CAMK2G | 非电压<br>依赖性 |
| CCNA1  | 非电压<br>依赖性 |
| CCND2  | 非电压<br>依赖性 |
| CCNE1  | 非电压<br>依赖性 |
| ORAI1  | 非电压<br>依赖性 |
| ORAI3  | 非电压<br>依赖性 |
| PPP3CB | 非电压<br>依赖性 |
| PPP3CC | 非电压<br>依赖性 |
| STIM2  | 非电压<br>依赖性 |
| TNF    | 非电压<br>依赖性 |
| ATP2C1 | KEGG       |
| CACNB3 | KEGG       |
| GRIA3  | KEGG       |
| HDAC3  | KEGG       |
| HDAC4  | KEGG       |

[0209] 应答不同剂量CT0 8小时和24小时所获得数据的生物信息学分析结果显示,早期生长反应因子1基因产物(EGR1)因CT0处理被上调6倍。与此相反,EGR1被BEZ235和特罗凯®抑制。EGR1的上调通常调节诱导下游细胞凋亡事件的多个肿瘤抑制通路(Liu,C等人,Proc Natl Acad Sci 93:11831-11836(1996))。

[0210] 图8示出EGR1信号转导通路。

[0211] 实施例8

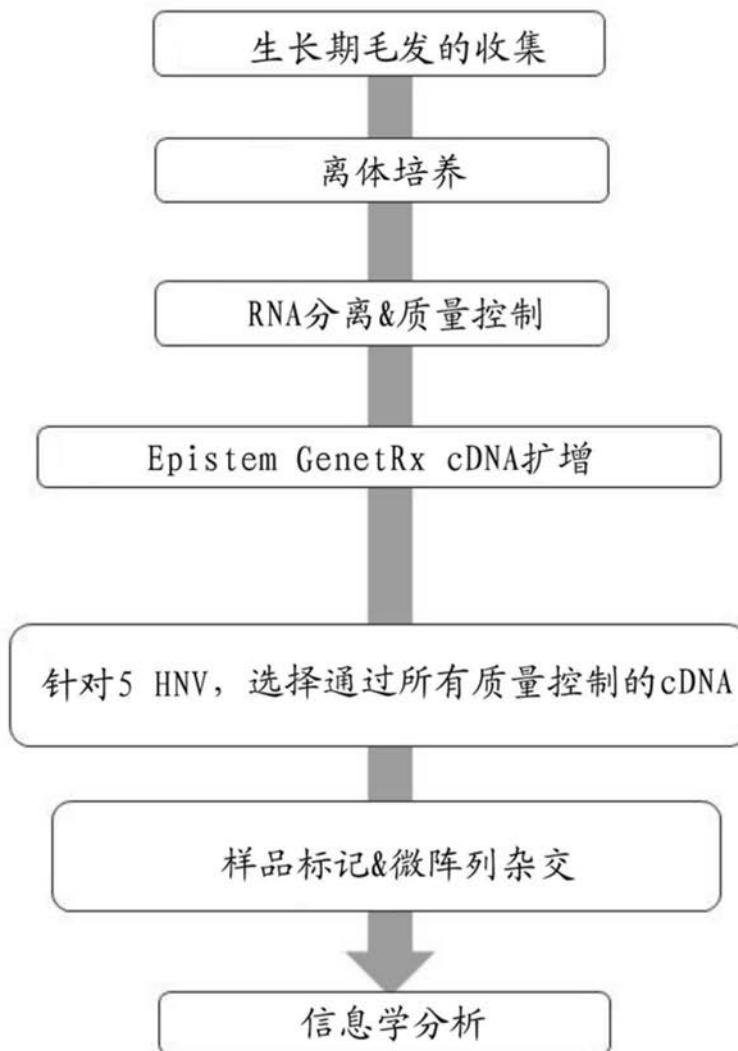
[0212] 癌胚抗原相关的细胞粘附分子(CEACAM1)(也被称为CD66a)在应答CT0和特罗凯®的处理时被下调。Dystonin在应答CT0处理时被下调60倍。

[0213] TGF-β信号转导在应答CT0处理时被抑制。

[0214] 本发明不限于旨在说明本发明一个方面的实施例中所公开的实施方案的范围,并且任何功能上等同的方法均在本发明的范围内。当然,根据上述描述,除本文示出所描述的那些之外,本发明的多种修饰对本领域技术人员而言是显而易见的。这样蛋白的修饰意图落在所附权利要求书的范围内。

[0215] 本领域技术人员将认识到,或仅使用常规实验能够确定,本文所描述的本发明特定实施方案的任何等同方式。这样的等同方式意图被所述权利要求书涵盖。

(a)



(b)

|                   | CTO      |          |          |          |           |          | BEZ235  | Tarceva |  |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|---------|---------|--|
|                   | 8 小时     |          |          | 24 小时    |           |          |         |         |  |
|                   | 2μM      | 5μM      | 10μM     | 2μM      | 5μM       | 10μM     | 1μM     | 1μM     |  |
| FDR 0.05 & 1.5 FC | 1669     | 3321     | 4419     | 5090     | 5407      | 7846     | 1551    | 27      |  |
| 倍数变化范围            | -17 至 15 | -23 至 23 | -23 至 29 | -41 至 14 | -102 至 24 | -75 至 32 | -8 至 25 | -7 至 3  |  |

图1

(a) (b)

|                    | <b>μM CTO</b> |       |       |       |       |       |
|--------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                    | 2             | 5     | 10    | 2     | 5     | 10    |
| <b>EGFRi</b>       | -0.6          | -0.6  | -0.6  | -0.8  | -0.8  | -0.8  |
| <b>MEKi</b>        | -0.5          | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.7  | -0.7  |
| <b>HSP90i</b>      | -0.2          | -0.2  | -0.2  | -0.4  | -0.4  | -0.4  |
| <b>P53稳定</b>       | 0.15          | 0.15  | 0.15  | 0.4   | 0.4   | 0.4   |
| <b>WNT/β-连环蛋白i</b> | 0             | 0     | 0     | -0.14 | -0.14 | -0.14 |
| <b>HDACi</b>       | -0.1          | -0.12 | -0.12 | -0.08 | -0.16 | -0.16 |
| <b>Gf</b>          | -0.1          | -0.1  | -0.16 | -0.07 | -0.01 | -0.07 |
| <b>RAS</b>         | -0.12         | -0.14 | -0.14 | 0     | 0     | 0     |
| <b>PI3Ki</b>       | 0             | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| <b>PI3K/mTORi</b>  | 0             | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| <b>NOTCH / GSI</b> | 0             | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

**RAS标签:**  
生长因子标签:  
**PI3K/mTOR 抑制:**  
**PI3K抑制:**  
**MEK抑制:**  
**HSP90抑制:**  
**HDAC抑制:**  
**EGFR 抑制:**  
**P53稳定:**  
**WNT/β-连环蛋白抑制:**  
**钙信号转导:**  
**CAI抑制:**  
**非电压信号转导:**

图2

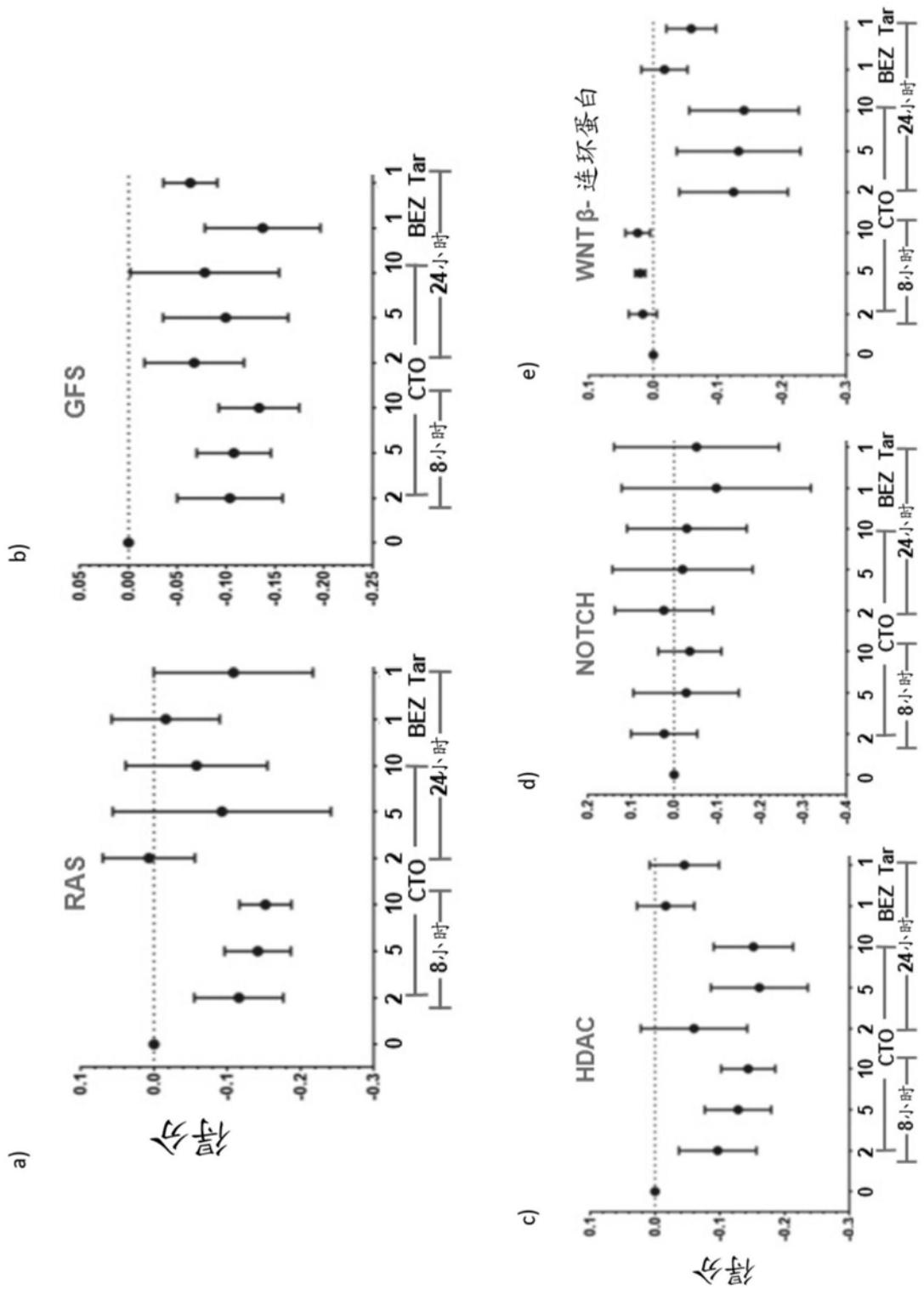


图3

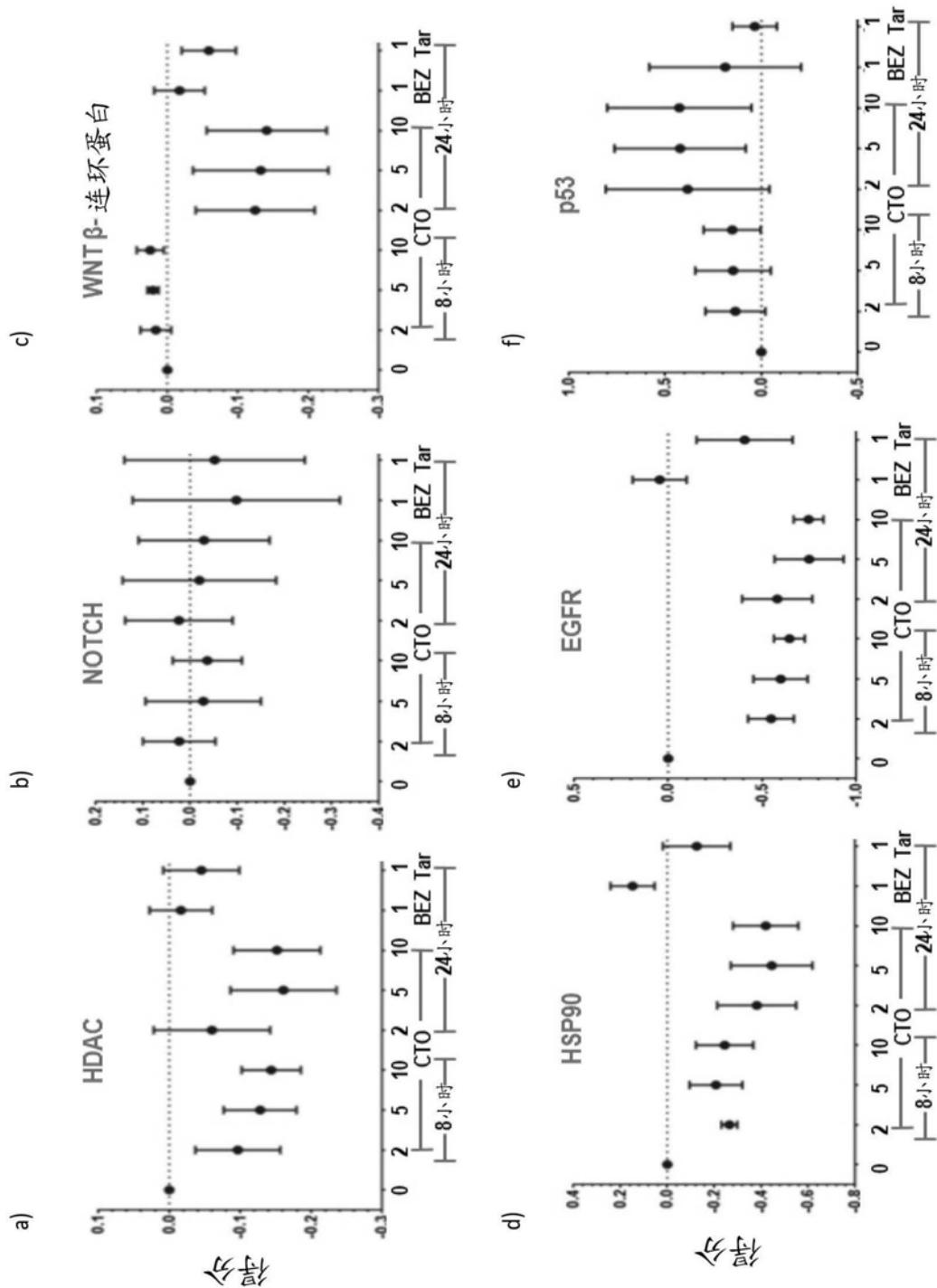


图4

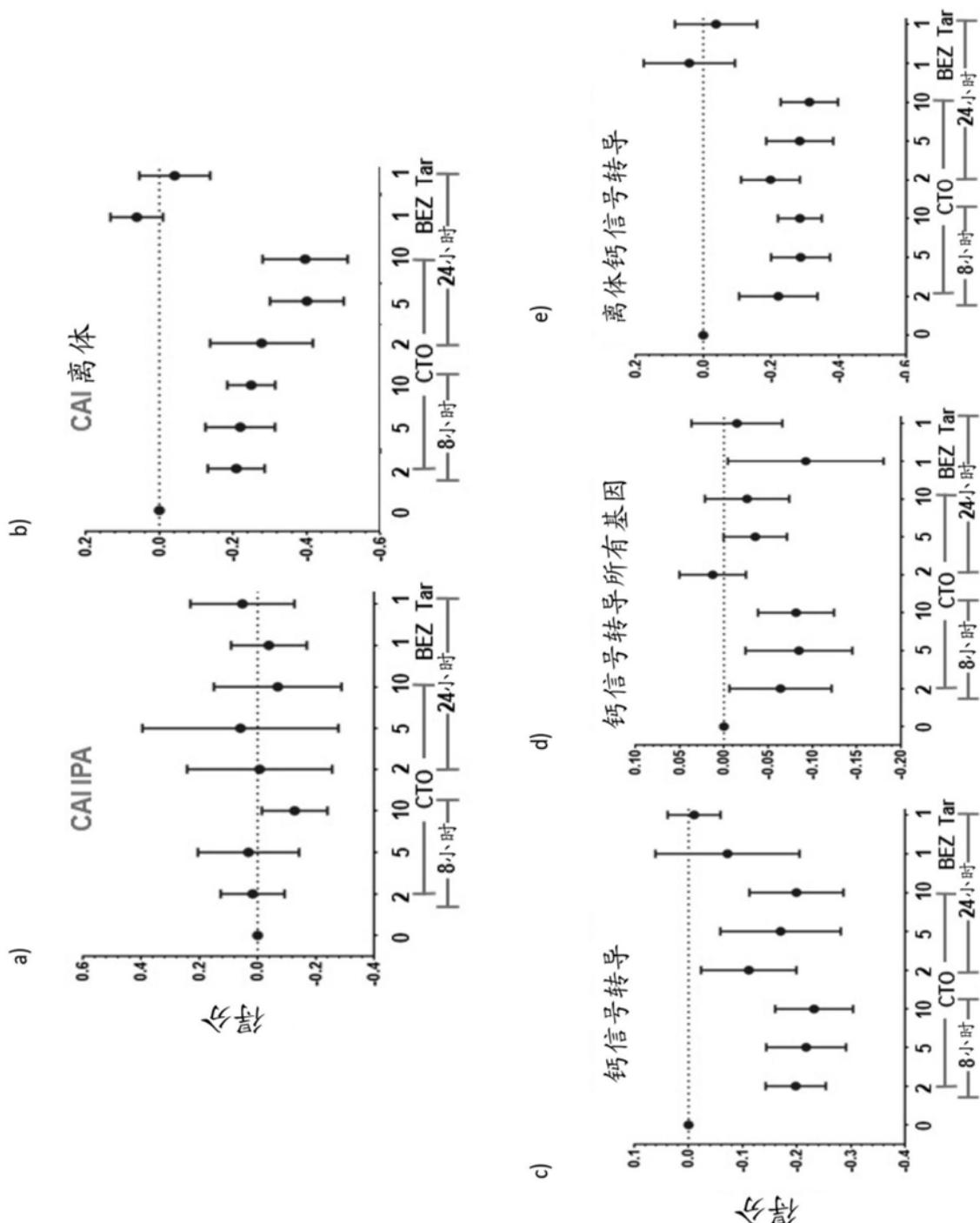


图5

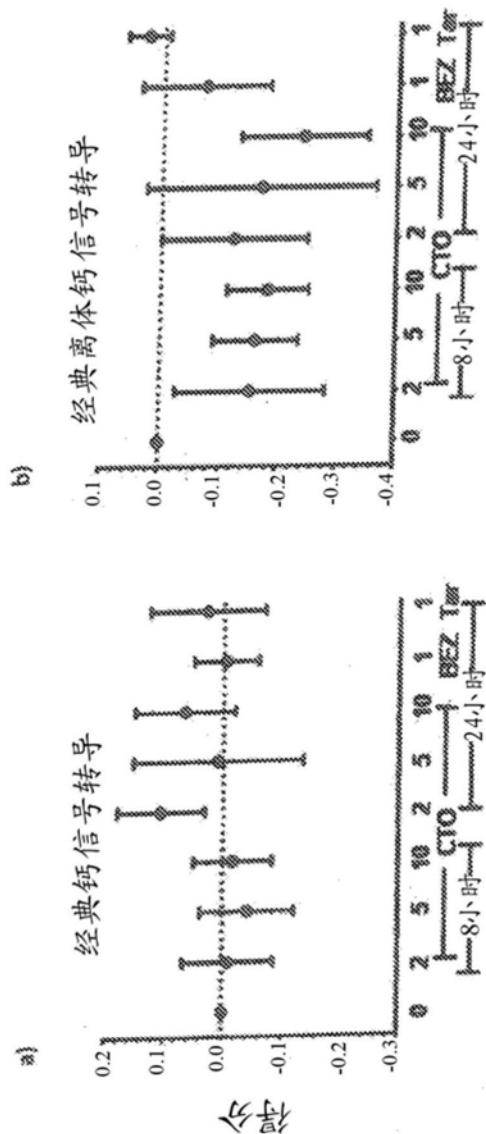


图6

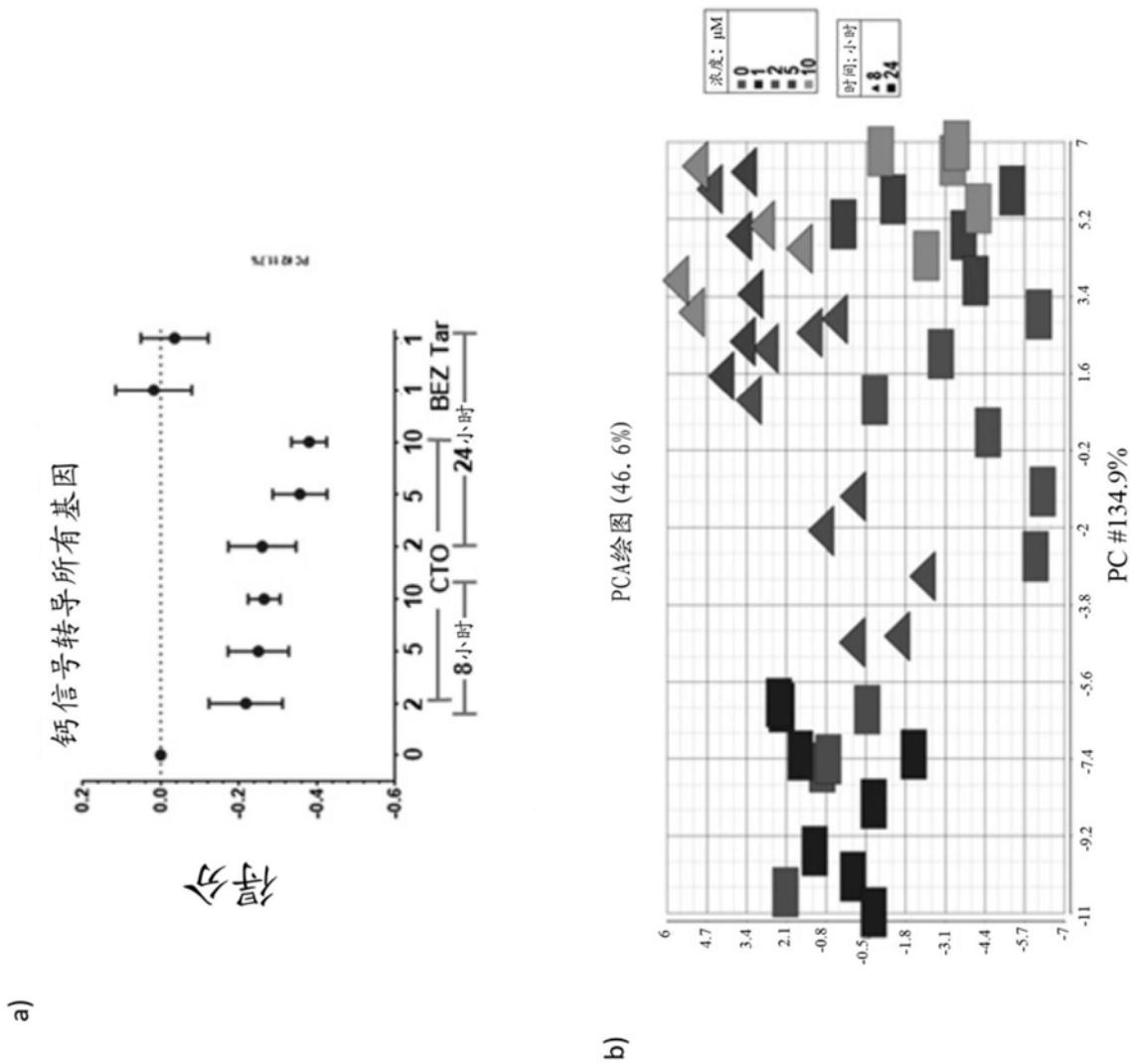


图7

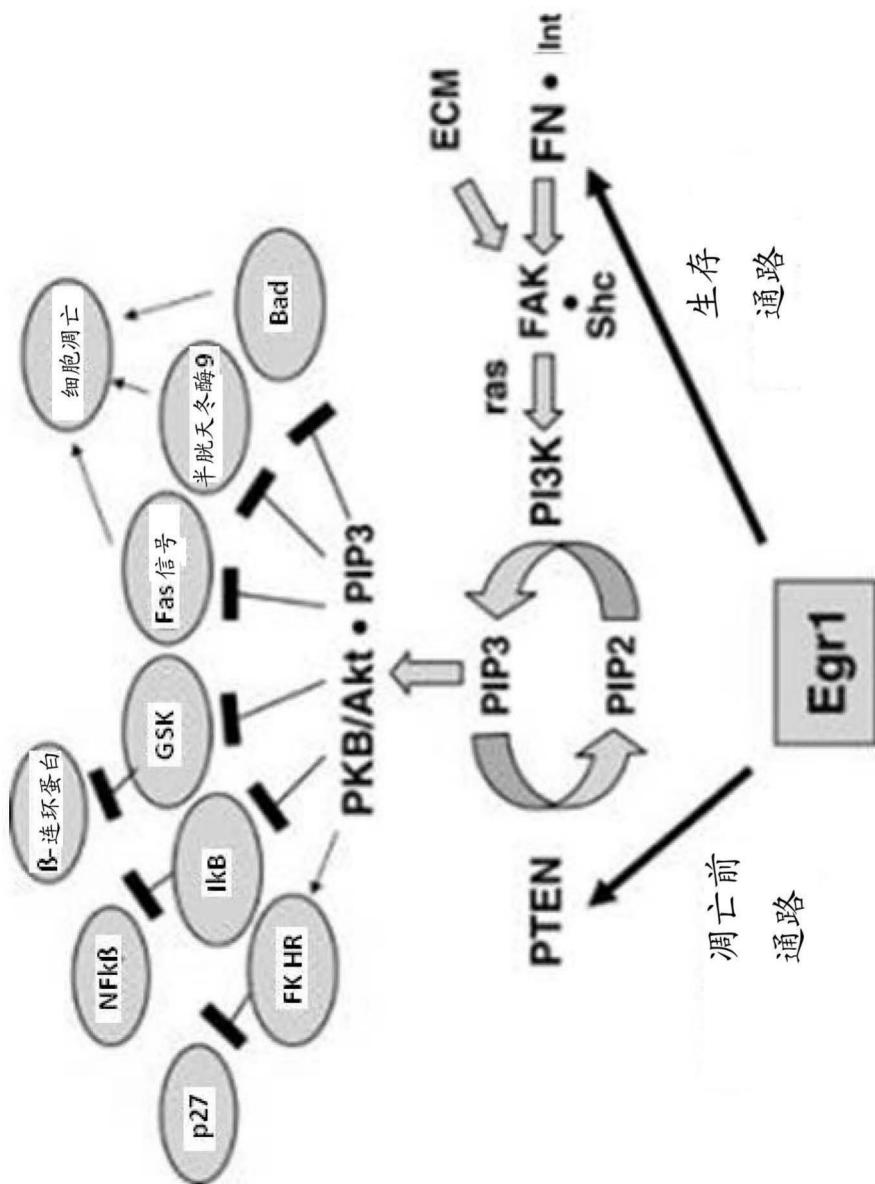


图8