



(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

(22) 申请日 2014.07.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105531380 A

(43) 申请公布日 2016.04.27

(30) 优先权数据
13/957,720 2013.08.02 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.11(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/048905 2014.07.30(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/017545 EN 2015.02.05(73) 专利权人 巧妙疗法股份有限公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 拉希达·A·卡马利

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 苏娟

(51) Int.Cl.
C12Q 1/6886 (2018.01)

(56) 对比文件

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.

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

审查员 王瑶

权利要求书44页 说明书38页 附图8页

(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

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)

	$\mu\text{M CTO}$					
	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 /// 27111	FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2 通读 (非蛋白编码)///多配体聚 糖结合蛋白(同线蛋白)
242832_at	5187	PER1	昼夜节律蛋白同源物 1(果 蝇属)
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(δ -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	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, α 2 (CD49B, VLA-2 受体的 α 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 互作用蛋白 5
201790_s_at	1717	DHCR7	7-脱氢胆固醇还原酶
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), β 1, 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, β A
231467_at	---	---	---
202967_at	2941	GSTA4	谷胱甘肽 S 转移酶 α 4
230323_s_at	120224	TMEM45B	跨膜蛋白 45B
224471_s_at	8945	BTRC	包含 β 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 /// 728875	LOC728855 /// 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	MPRIIP	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 α 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 α 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 α 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 α 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 ω 2
209633_at	5523	PPP2R3A	蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", α
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, δ 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, α E (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 巯基氧化酶 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 ⁺ 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 β 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-脱氢胆固醇还原酶
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	甘氨酸胺基转移酶(L-精氨酸: 甘氨酸胺基转移酶)
235782_at	---	---	---
218181_s_at	9448	MAP4K4	丝裂原活化的蛋白激酶激酶 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	KHNYN	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	WIP1	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 /// 100142659 /// 340307 /// 441294 /// 643854	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// 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 /// HIST1H2AE	组蛋白簇 1, H2ab///组蛋白簇 1, H2ac
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 α
206239_s_at	6690	SPINK1	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 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 /// 667	DST /// 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 /// 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蛋白), α 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	NAPIL4	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 β -半乳糖苷 α -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, α
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	氨甲基转移酶
225503_at	207063	DHRX	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 α
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, α
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, α
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 κ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, ϵ
208523_x_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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, H2bc///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 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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 β 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 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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	β -2-微球蛋白
219711_at	54807	ZNF586	锌指蛋白 586
208579_x_at	54145 /// 85236	H2BFS /// 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、WNTβ-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	ENO2	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

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	CHRNA3	HDAC10
PPP3CB	CACNB1	CHRNA4	HDAC11
PPP3CC	CACNB2	CHRNA5	HDAC2
PPP3R1	CACNB3	CHRNA6	HDAC3
PPP3R2	CACNB4	CHRNA7	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	CHRNA1	GRIN3B	
CACNA2D3	CHRNA2	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、CEACAM1、TGFβ和Dystonin,其中EGR1、CEACAM1、TGFβ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 依赖性
BRAF	非电压 依赖性
CALM3	非电压 依赖性
CALR	非电压 依赖性
CAMK1	非电压 依赖性
CAMK2D	非电压 依赖性
CAMK2G	非电压 依赖性
CCNA1	非电压

	依赖性
CCND2	非电压 依赖性
CCNE1	非电压 依赖性
ORAI1	非电压 依赖性
ORAI3	非电压 依赖性
PPP3CB	非电压 依赖性
PPP3CC	非电压 依赖性
STIM2	非电压 依赖性
TNF	非电压 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 β -连环蛋白、P53、EGR1、PTEN、TGF β 、RAS、GFS、CEACAM1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 /// 27111	FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2 通读 (非蛋白编码)///多配体聚糖结合蛋白(同线蛋白)
242832_at	5187	PER1	昼夜节律蛋白同源物 1(果蝇属)
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(δ -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	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, α 2 (CD49B, VLA-2 受体的 α 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 相互作用蛋白 5
201790_s_at	1717	DHCR7	7-脱氢胆固醇还原酶
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), β 1, 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, β A
231467_at	---	---	---
202967_at	2941	GSTA4	谷胱甘肽 S 转移酶 α 4
230323_s_at	120224	TMEM45B	跨膜蛋白 45B
224471_s_at	8945	BTRC	包含 β 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 /// 728875	LOC728855 /// 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	MPRIIP	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 α 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 α 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 α 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 α 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
155845_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 ω 2
209633_at	5523	PPP2R3A	蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", α
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, δ 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, α E (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 巯基氧化酶 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 ⁺ 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	皮肤蛋白样蛋白 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 β 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-脱氢胆固醇还原酶
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

			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	甘氨酸脒基转移酶(L-精氨酸: 甘氨酸脒基转移酶)
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	KHNYN	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	WIP12	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 /// 100142659 /// 340307 /// 441294 /// 643854	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// 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 /// 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 α
206239_s_at	6690	SPINK1	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 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 /// 667	DST /// 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 /// 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蛋白), α 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 β -半乳糖苷 α -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(肝素葡萄糖氨基)1
204100_at	7067	THRA	甲状腺激素受体, α
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	氨甲基转移酶
225503_at	207063	DHRX	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 α
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, α
229190_at	100507376	LOC100507376	未定征的 LOC100507376
236188_s_at	4676	NAPIL4	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, α
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 α 4(内输蛋白 α 3)
203927_at	4794	NFKBIE	B 细胞 κ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, ϵ
208523_x_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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, H2bc///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, H2bc///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 β 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 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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	β -2-微球蛋白
219711_at	54807	ZNF586	锌指蛋白 586
208579_x_at	54145 /// 85236	H2BFS /// 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 (CTO) 的分子药效学标志物的评价。CTO是具有抗肿瘤活性的口服活性剂,其抑制非电压操纵式 Ca^{2+} 通道,阻断 Ca^{2+} 流入细胞和胞内储存 Ca^{2+} 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CTO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癌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: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破坏。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(CTO)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CTO是安全且可耐受的,并且CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO之前,以及每日服用指定治疗量CTO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CTO的离体培养基中处理所述毛发,所述不同剂量CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO(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CTO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CTO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。CTO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、CAIIPA、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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO处理的CEACAM1通路的方法。

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

[0035] 本发明还涉及包含CTO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CTO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CTO,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CTO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CTO,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CTO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CTO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作的理解,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CTO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CTO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CTO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CTO 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CTO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CTO 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CTO 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CTO 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CTO 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CTO 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CTO 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CTO 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CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,WNT/ β -连环蛋白通路的信号得分。

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

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

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

[0058] 图5a示出了应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,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CTO处理的CAI标签的少许抑制,除在10 μ M外。针对FDA<0.05和1.5FC,在CTO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CTO 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的基因以揭示调控。

[0061] 图5d示出了应答不同剂量CTO 8小时和24小时与应答BEZ235和特罗凯® 24小时相比,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 $1.5FC$)。

[0063] 在文献确定的调控和ANOVA确定的集合中,整个CTO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CTO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(CTO),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^{2+} 通道,阻断 Ca^{2+} 流入细胞和来自胞内储存 Ca^{2+} 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CTO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CTO治疗的对象获得生长期毛发。这是CTO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CTO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PI3激酶的抑制剂组合。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 (CTO),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 Pla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-abl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CTO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CTO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CTO

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CTO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 (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CTO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 (CTO) 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CTO、联合另外药剂的CTO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CTO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CTO暴露的应答,选择如表1所列的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 α 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CTO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CTO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CTO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CTO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CTO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, Carcer 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,然而这只代表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CTO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CTO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 β 1、PTEN和纤连蛋白)的直接调节剂(Baron V等人,Cancer Gene Therapy13:115-124(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- β 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CTO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CTO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CTO,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CTO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CTO,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CTO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CTO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CTO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CTO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^{2+} 通道,阻断 Ca^{2+} 流入细胞和胞内储存 Ca^{2+} 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2 μM 、5 μM 和10 μM 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1 μM 的特罗凯®(EGFR抑制剂)和1 μM 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

[0131]

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 /// 27111	FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2 通读 (非蛋白编码)///多配体聚 糖结合蛋白(同线蛋白)
242832_at	5187	PER1	昼夜节律蛋白同源物 1(果 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(δ -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	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, X11A 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, α 2 (CD49B, VLA-2 受体的 α 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-脱氢胆固醇还原酶
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 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	母系印记基因表达 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, βA

[0134]

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 β 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	C1orf74	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 /// 728875	LOC728855 /// 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	MPRIIP	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

[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 /// 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	基质金属蛋白酶 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

[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 α 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 α 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 α 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 α 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 ω 2
209633_at	5523	PPP2R3A	蛋白磷酸酶 2, 调节亚基 B", α
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, $\delta 3$
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, 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 巯基氧化酶 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 ⁺ 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	皮肤蛋白样蛋白 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

[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 2 β 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-脱氢胆固醇还原酶
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 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	甘氨酸胺基转移酶(L-精 氨酸: 甘氨酸胺基转移酶)
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 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

[0143]

			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	KHNYN	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

[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	WIP12	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 /// 100142659 /// 340307 ///	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P ///	CTAGE 家族, 成员 15, 假基因/// CTAGE 家族, 成员 4///CTAGE 家族, 成

[0145]

	441294 /// 643854	CTAGE8 /// CTAGE9	员
214469_at	3012 /// 8335	HIST1H2AB /// HIST1H2AE	组蛋白簇 1, H2ab///组蛋白簇 1, H2ac
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 α
206239_s_at	6690	SPINK1	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 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 /// 667	DST /// 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	SLC04A1	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	甲基丙二酸血症(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]

			蛋白), α 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 β -半乳糖苷 α -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(肝素葡萄糖氨基)1
204100_at	7067	THRA	甲状腺激素受体, α
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, X11A 组
244202_at	---	---	---
212108_at	23197	FAF2	Fas 相关因子家族成员 2
204294_at	275	AMT	氨甲基转移酶
225503_at	207063	DHRX	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 α
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 /// 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, α
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, α
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 κ 轻多肽基因增强子核因子抑制剂, ε
208523_x_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG ///	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2be///组蛋白簇 1, H2bf///His

[0150]

		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 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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, H2bc///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 β 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 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	组蛋白簇 1, H2bc///组蛋白簇 1, H2bc///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

[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 /// 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

[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2 μ M、5 μ M和10 μ M 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	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	ENO2	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CTO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CTO处理组中MEKi标签的强烈抑制。

[0165] 实施例4

[0166] 图4a示出应答CTO处理的HDAC标签显示出弱抑制的结果。将应答不同剂量CTO 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CTO处理的Notch标签无抑制。将应答不同剂量CTO 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CTO 24小时时表现出模式抑制。将应答不同剂量的CTO 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CTO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CTO 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CTO处理的EGFR标签的十分强的抑制,并且重要的是,所有剂量的CTO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CTO 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CTO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CTO 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CTO 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CTO处理的CAI标签的少许抑制,除在10μM外。针对FDA<0.05和1.5FC,在CTO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CTO 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:

[0179]	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:

[0183]	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:

[0187]	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:

[0192]	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	CHRNA3	HDAC10
PPP3CB	CACNB1	CHRNA4	HDAC11
PPP3CC	CACNB2	CHRNA5	HDAC2
PPP3R1	CACNB3	CHRNA6	HDAC3
PPP3R2	CACNB4	CHRNA7	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	CHRNA1	GRIN3B	
CACNA2D3	CHRNA2	HDAC1	

[0198] 图6b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CTO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 依赖性
CALM3	非电压 依赖性
CALR	非电压 依赖性
CAMK1	非电压 依赖性
CAMK2D	非电压 依赖性
CAMK2G	非电压 依赖性
CCNA1	非电压 依赖性
CCND2	非电压 依赖性
CCNE1	非电压 依赖性
ORAI1	非电压 依赖性
ORAI3	非电压 依赖性
PPP3CB	非电压 依赖性
PPP3CC	非电压 依赖性
STIM2	非电压 依赖性
TNF	非电压 依赖性
ATP2C1	KEGG
CACNB3	KEGG
GRIA3	KEGG
HDAC3	KEGG
HDAC4	KEGG

[0209] 应答不同剂量CTO 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CTO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

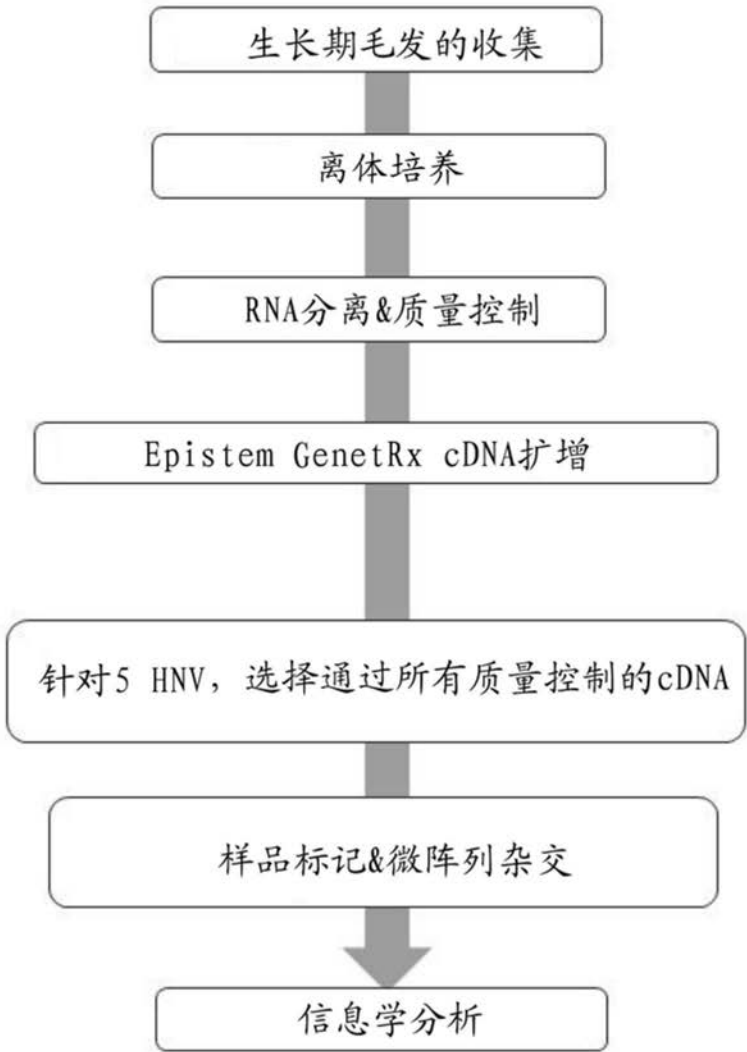
[0212] 癌胚抗原相关的细胞粘附分子 (CEACAM1) (也被称为CD66a) 在应答CTO和特罗凯®的处理时被下调。Dystonin在应答CTO处理时被下调60倍。

[0213] TGF- β 信号转导在应答CTO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

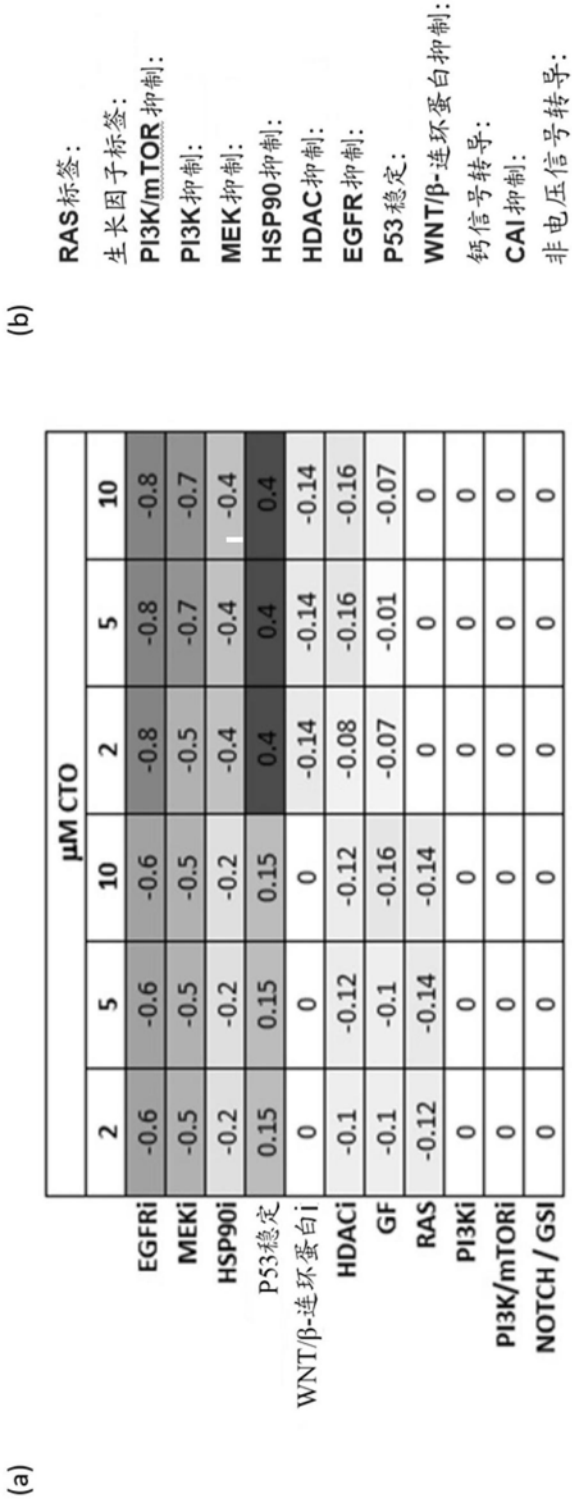


图2

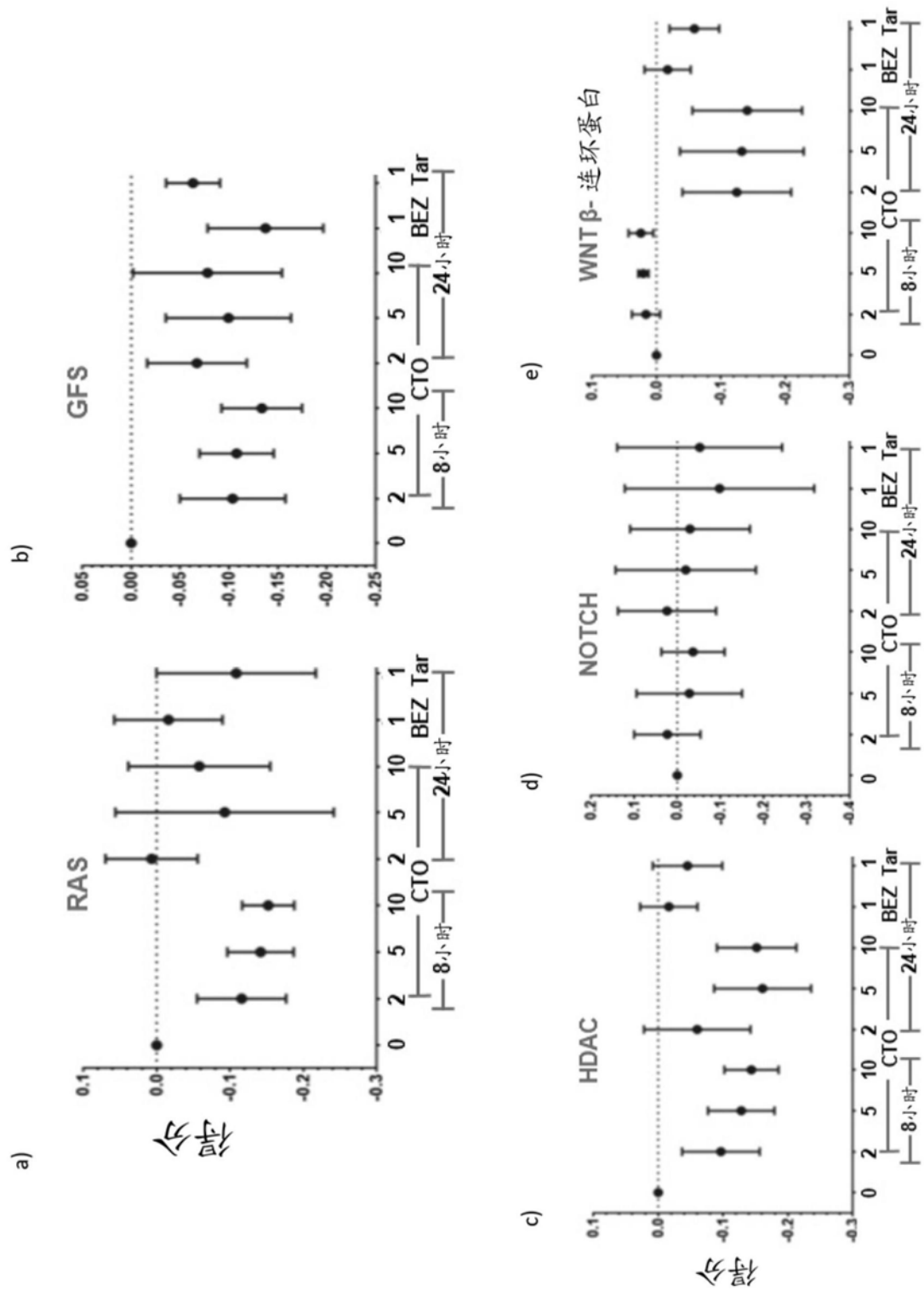


图3

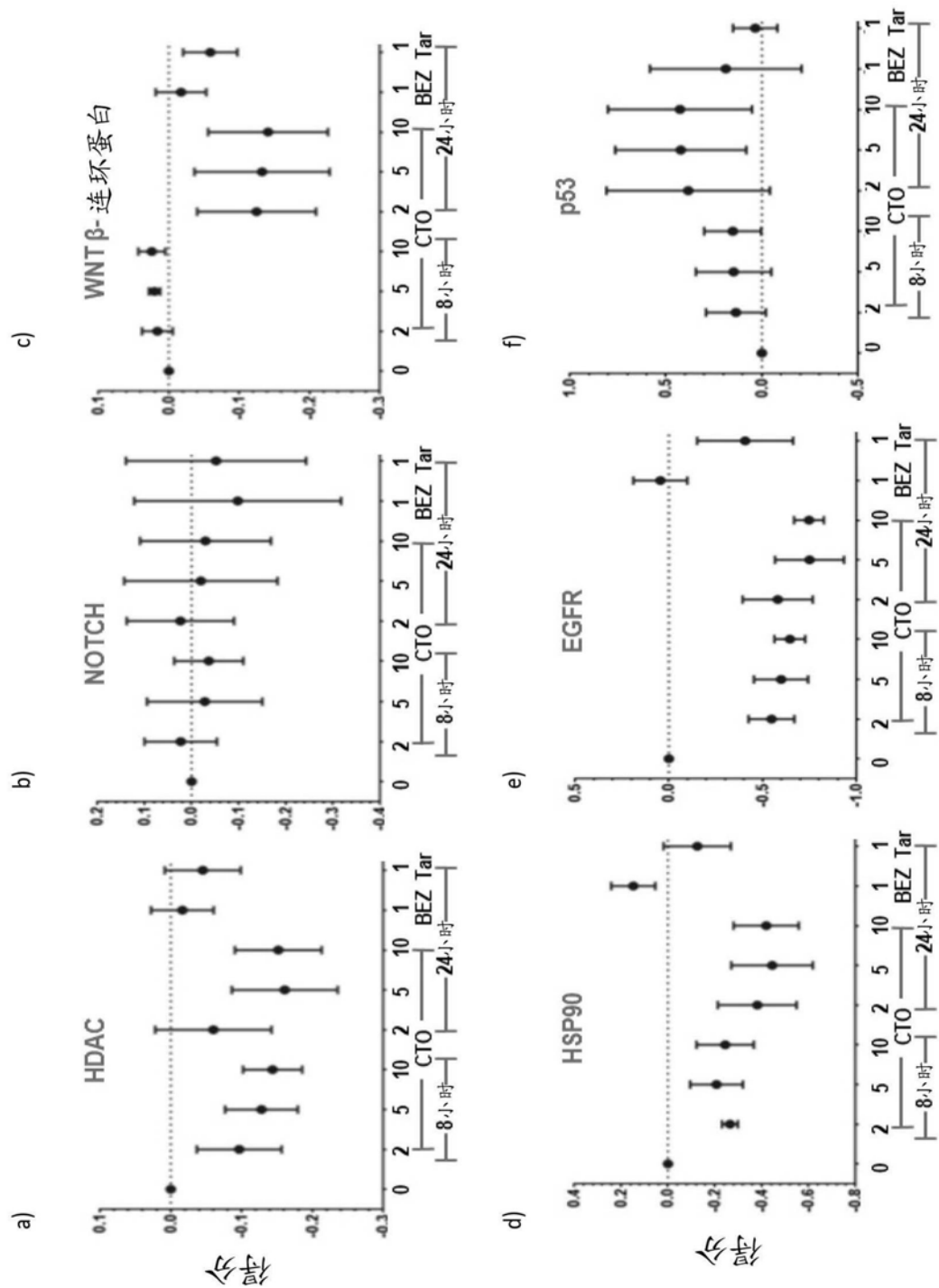


图4

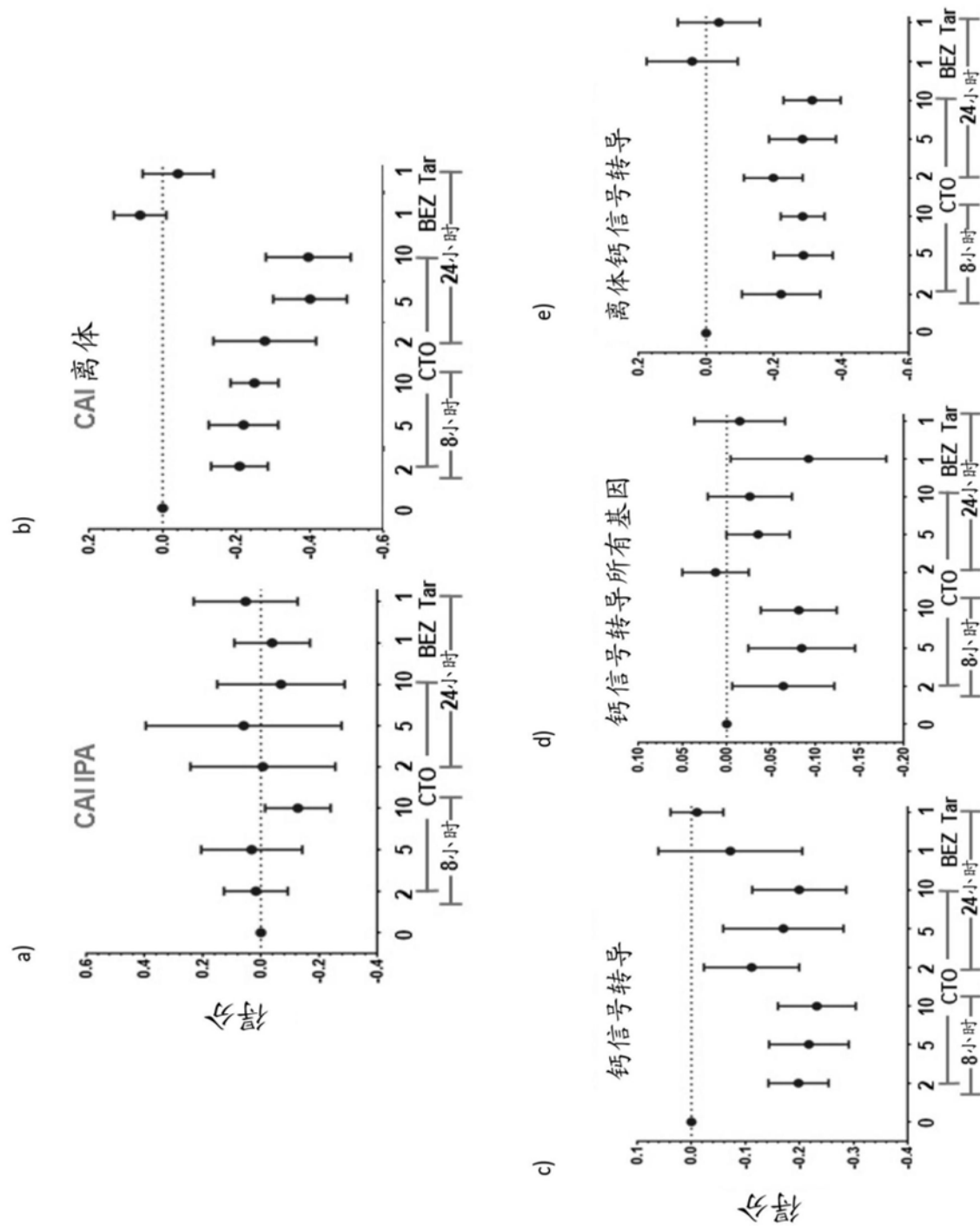


图5

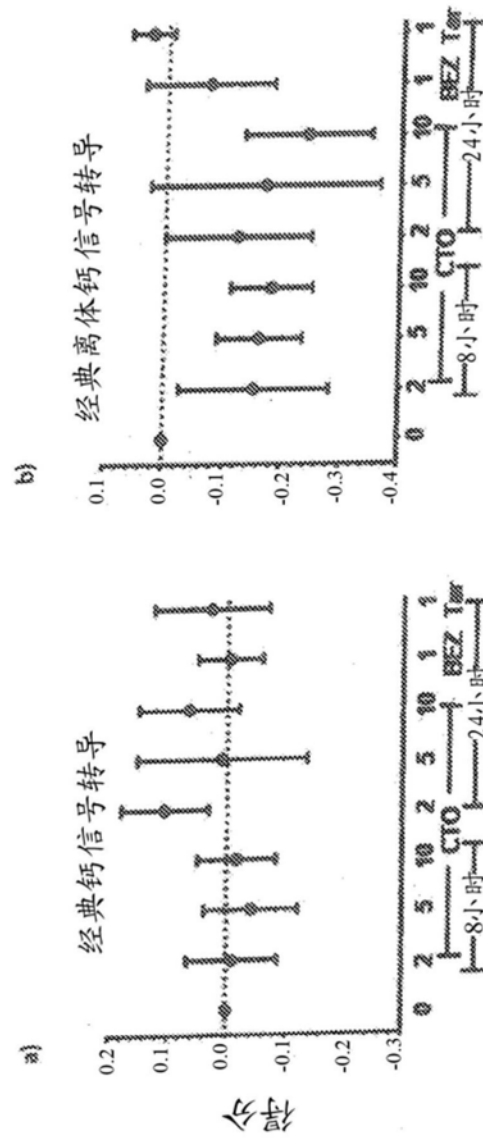
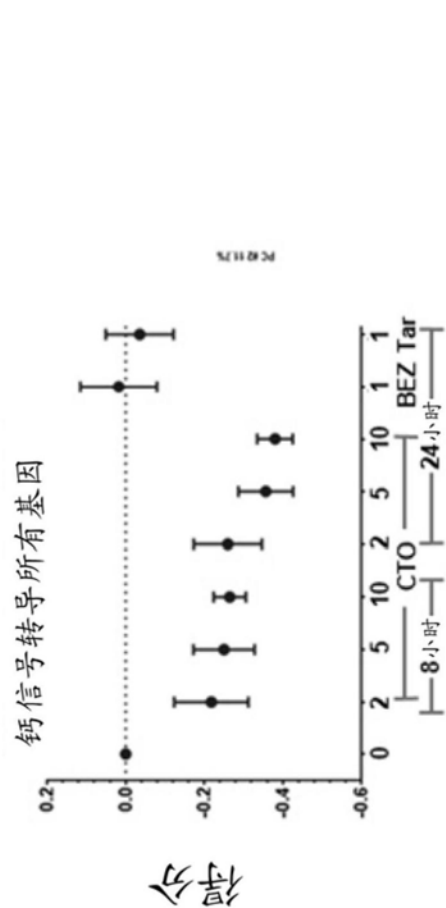


图6

a)



b)

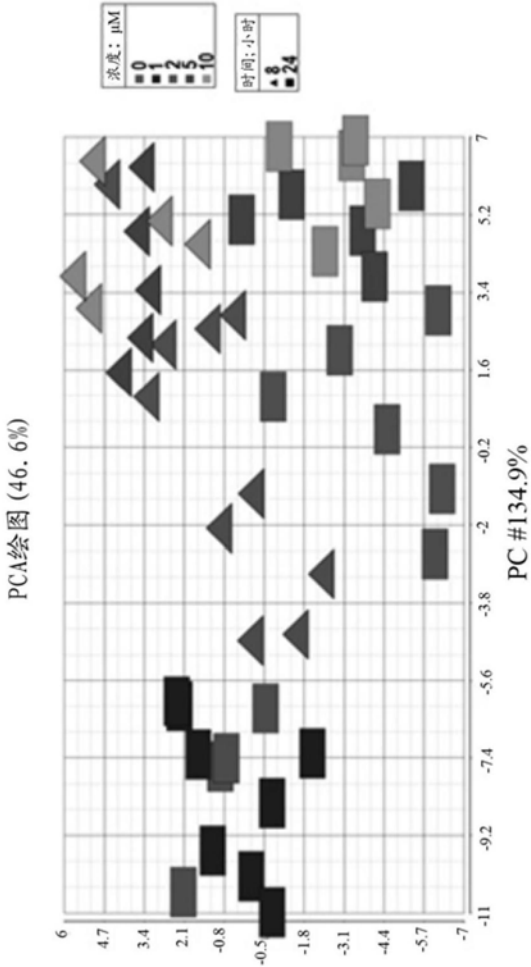


图7

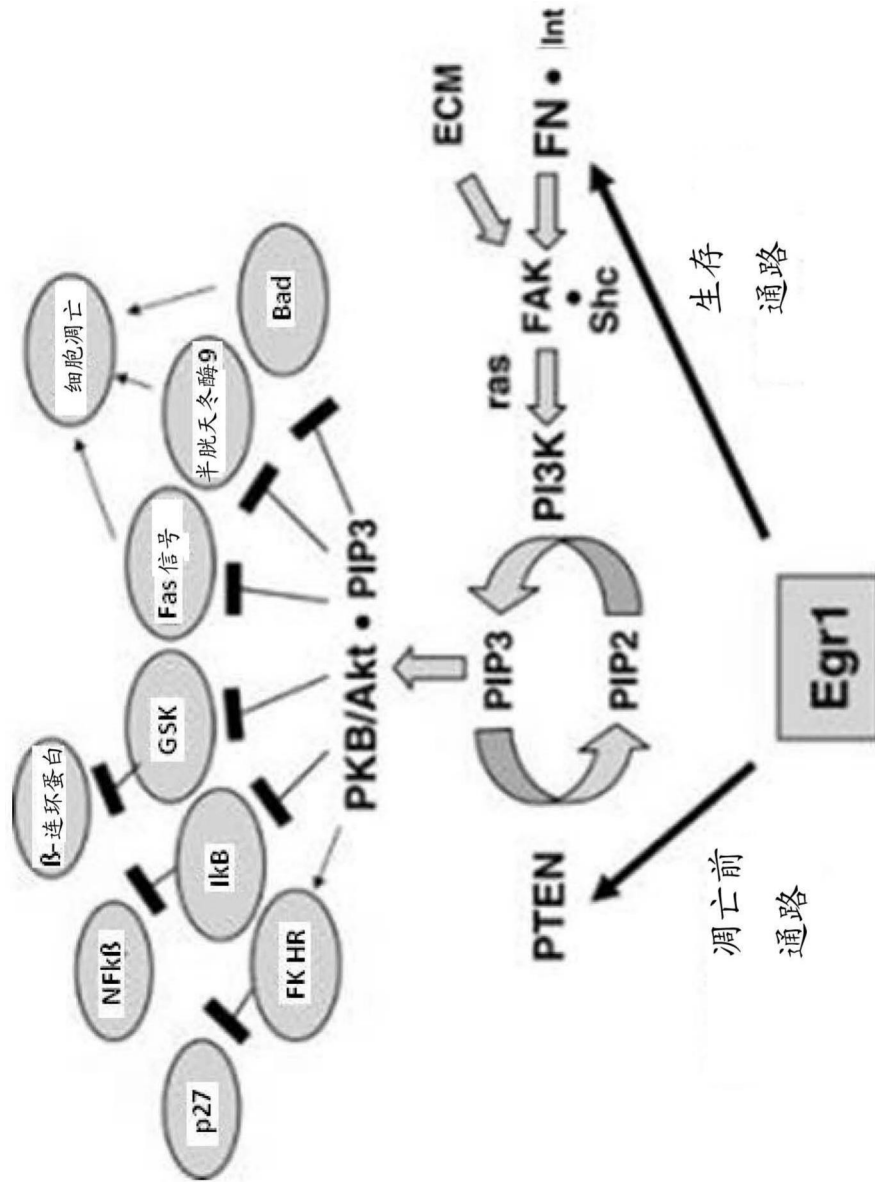


图8