**目录**

基本信息………………………………………………………………………………………………………………….1

检测结果………………………………………………………………………………………………………………….2

用药提示………………………………………………………………………………………………………………….3

检测说明………………………………………………………………………………………………………………….4

免责说明………………………………………………………………………………………………………………….4

检测总览………………………………………………………………………………………………………………….5

检测详细结果………………………………………………………………………………………………………….7

肿瘤体细胞基因突变详细结果………………………………………………………………………..7

微卫星不稳定（MSI）状态详细结果…………………………………………………………….11

遗传性MMR相关基因突变详细结果……………………………………………………………12

肿瘤新抗原（Neoantigen）预测详细结果…………………………………………………..13

突变基因功能简介…………………………………………………………………………………………………14

肿瘤免疫治疗药物简介…………………………………………………………………………………………34

检测方法………………………………………………………………………………………………………………..38

质量控制………………………………………………………………………………………………………………..39

突变富集通路………………………………………………………………………………………………………..40

参考文献………………………………………………………………………………………………………………..40

基本信息：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 受检者信息 | | | |
| **姓　　名：** |  | **性　　别：** |  |
| **年　　龄：** |  | **联系方式：** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 送检信息 | | | |
| **送检医院：** |  | **送检医师：** |  |
| **送检样本：** |  | **送样日期：** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 临床信息 | | | |
| **病理诊断机构：** |  | | |
| **病理诊断：** |  | **分　　期：** |  |
| **用药史：** |  | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 报告信息 | | | |
| **检测项目：** |  | **收样日期：** |  |
| **样本编号：** |  | **报告日期：** |  |

检测结果：

肿瘤免疫检查点药物相关检测结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **检测指标** | | **检测结果** | **结果释义** |
| **肿瘤突变负荷（TMB）** | | **2.05/Mb** | **低** |
|  | **非同义突变** | 58个 | 低 |
| **同义突变** | 21个 | 低 |
| **非同义突变／同义突变** | 2.76 | 中性 |
| **微卫星不稳定（MSI）** | | 未检测到长度变异 | **MSI-S** |
| **错配修复相关基因（MMR）** | | **未发现致病/可能致病突变** | **正常** |
| **遗传性POL家族基因** | | **未发现致病/可能致病突变** | **正常** |
| **肿瘤新抗原负载（Neoantigen）** | | **28个** | **N/A** |

注：本检测覆盖人类基因组的全部蛋白质编码序列区域，故得到的生物标记物检测结果的定量数值不应与基因Panel的数据进行比较

＊相较于ICGC-TCGA国际肿瘤基因组数据库的肺癌样本数据，本检测得到的TMB结果低于平均值，属于Checkmate032中定义的全外显子组TMB-L（0-143个非同义突变位点）；

＊非同义突变／同义突变比值（A/S ratio）是一种衡量肿瘤进化保守性的指标，通常肿瘤的A/S ratio大于2.5，这一指标越大代表肿瘤的增殖能力越高，本次检测从样本中测量到的A/S ratio为2.76，反映样本中的肿瘤细胞的增殖能力处于中性状态；

＊MSI的检测经过一代测序和二代测序（未展示）相互校验得到，本次检测得到一致的MSI-S结果；

＊肿瘤新抗原负载通过对肿瘤样本的全外显子组基因序列进行分析，预测有多少种基因突变造成的肿瘤抗原有机会被患者身体的MHC-I型分子呈递到细胞表面供T细胞识别；

＊本检测中报告的肿瘤新抗原详细列表请查阅检测结果明细，需要指出的是，所有报告的新抗原序列都是通过算法预测得到，如需确定其免疫原性，请联系具备资质的免疫实验室进行细胞共培养验证。

送检组织的HLA分型结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **肿瘤或胚系样本** | **分型结果** | | |
| HLA-A | HLA-B | HLA-C |
| **正常细胞中的HLA-I分型：** | A\*02:07  A\*33:03 | B\*46:01  B\*58:01 | C\*01:02  C\*03:02 |
| **肿瘤组织中的HLA-I分型：** | A\*02:07  **A\*33:06** | B\*46:01  B\*58:01 | C\*01:02  C\*03:02 |

注：人群的HLA-I分型存在广泛的多态性，本报告所列举的HLA-I分型结果由基因测序获得

＊本次检测从正常细胞和肿瘤组织中都检测到所有的等位基因都处于杂合状态，最新研究显示相较于至少一个位置的等位基因为纯合状态的患者，全部为杂合状态的患者整体生存期更长（Chowell *et al*., *Science*）；

＊本次检测从肿瘤样本中检出HLA-I中一个等位基因出现体细胞突变，这可能反映出肿瘤免疫编辑带来的选择压力（McGranahan *et al*., *Cell*）；

＊本次检测从正常细胞和肿瘤组织中都检测到HLA-B62 supertype中的B\*46:01等位基因，最新研究显示这可能会影响T细胞对肿瘤细胞的识别能力（Chowell *et al*., *Science*）。

用药提示：

肿瘤免疫检查点药物提示：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **药物商品名** | **抗体英文名** | **靶点** | **用药提示** |
| **Opdivo** | Nivolumab | PD-1 | * 未检测到EGFR、ALK、ROS1、BRAF等驱动基因的突变，FDA批准转移性非小细胞患者在铂类化药治疗无效或进展后，在二线治疗中使用Nivolumab； * 患者的TMB较低、MSI稳定，可能从免疫治疗中获益的可能性较低。 |
| **Keytruda** | Pembrolizumab | PD-1 | * 未检测到EGFR、ALK、ROS1、BRAF等驱动基因的突变，如果PD-L1免疫组化检测呈阳性（>=50%），可以考虑在一线治疗中使用Pembrolizumab； * 在一线铂药基础的化疗进展后，免疫组化检测呈阳性（>=50%），如果PD-L1可以考虑在二线治疗中使用Pembrolizumab * 患者的TMB较低、MSI稳定，可能从免疫治疗中获益的可能性较低。 |
| **Tecentriq** | Atezolizumab | PD-L1 | * 未检测到EGFR、ALK、ROS1、BRAF等驱动基因的突变，NCCN指南推荐在转移性非小细胞患者在铂类化药治疗无效或进展后，特别是对于检测到PD-L1表达和肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）的患者，可以在二线治疗中使用Atezolizumab； |
| **Imfinzi** | Durvalumab | PD-L1 | * 未有证据证明Durvalumab可以在转移性非小细胞肺癌患者中获益 |

注：本报告所列举的药物或基因变异并未按照基因或者药物的重要性排序，具体决策需参照临床实际

＊根据Checkmate 057 III期临床试验结果，转移性非小细胞肺癌患者接受Nivolumab单药治疗将比接受docetaxel治疗的总体生存期更长（24-month OS：29% vs. 16% in）；

＊根据Keynote 010 II/III期临床试验结果，在使用铂药基础的化疗治疗后进展的非小细胞肺癌患者中，如果表达有>1%的PD-L1，接受Atezolizumab治疗（10mg/kg每三周一次）的患者比接受多西他赛治疗的患者在生存期中位数上有110%的延长；

＊根据POPLAR III期临床试验结果，在使用铂药基础的化疗治疗后进展的非小细胞肺癌患者中，接受Atezolizumab治疗的患者比接受多西他赛治疗的患者在总体生存期上有30%的延长；

＊根据2018第二版NCCN非小细胞肺癌专家指南，使用Nivolumab和Atezolizumab无需进行PD-L1免疫组化检测，但根据POPLAR III期临床试验的结果，检测到PD-L1表达和肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）的患者（TC3 or IC3）总体的生存期或一更高；

＊2018第二版NCCN非小细胞肺癌专家指南，Durvalumab主要作为不可切除的非小细胞肺癌III期患者在放化疗后使用的辅助治疗药物；

＊根据PACIFIC III期临床试验结果，在连续使用铂药基础的放化疗治疗2个以上周期的未进展非小细胞肺癌患者，接受Durvalumab治疗的患者比安慰剂组患者能够获得更高的无进展生存期和生存时间。

检测说明：

抗肿瘤免疫治疗靶点检测是结合高通量测序平台和链式聚合反应平台的的全外显子组多维度综合检测。检测采用叠栈式PCR扩增子测序（tPAS）与PCR技术对肿瘤组织DNA进行高通量测序及PCR检测，计算肿瘤组织突变负荷（TMB）、MMR基因测序以及MSI状态检测，可以检测人类基因组的全外显子组区域，涵盖所有重要的肿瘤相关基因（包括EGFR、KRAS、NRAS、PIK3CA、ALK、MTOR、PD-L1、CTLA4等基因）。检测可识别肿瘤样本中存在的单核苷酸变异（SNV）、插入缺失突变（Indel）和拷贝数变异（CNV），并基于这些突变信息，综合生成肿瘤突变负荷和新抗源负载。

通过对MMR相关基因MLH1、MSH2、MSH6、PMS1、PMS2以及POL家族相关基因的测序，结合对于BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24和MONO-27 这些MSI位点检测，了解肿瘤MMR状态。然而，肿瘤具有异质性，利用小块组织检测到的变异可能无法完全反映病灶部位全部细胞变异情况。

免责声明：

本检测主要用于辅助临床决策,检测结果仅供临床参考,不代表临床决策意见。部分基因与药物对应关系,目前仅限于科学 研究,尚未进入临床指南,需临床医生酌情参考。

此用药信息仅依据基因检测结果提供，实际用药请遵医嘱。临床试验仅显示部分相关结果,临床试验实时更新，如想了解全面的临床试验信息，可参考www.clinicaltrials.gov。本报告结果只对送检样品负责，和瑞基因对以上检测结果保留最终解释权，如有疑义，请在收到结果后的7个工作日内与我们联系。

检测总览：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 检测范围 | | | |
| **基因数目：** | 20,000 | **碱基数目：** | ～30,000,000 |
| **突变类型：** | 点突变（SNV）、插入缺失（sINDEL）、拷贝数突变（CNV）和结构变异（SV） | | |

|  |  |
| --- | --- |
| 生物标记物分析 | |
| **肿瘤突变负载** | 肿瘤突变负载（Tumor Mutation Burden，TMB）是一种新兴的肿瘤免疫检查点药物的生物标记物。在多个癌种中的研究和临床实验结果显示，肿瘤细胞基因组上发生的突变数量与肿瘤免疫检查点药物治疗的治疗效果相关。  2017年4月，美国基因检测公司Foundation Medicine公布10万肿瘤样本基因检测数据，其中超过10%的肿瘤样本中检出肿瘤突变负载高（TMB-H），并且在几乎每一个癌种中都可以检出肿瘤突变负载高的患者。在2017年的世界肺癌大会（WCLC）中，美国施贵宝（BMS）公司公布Nivolumab I/II期临床实验Checkmate 032（NCT01928394）数据。其结果显示，无论PD-L1的表达情况如何，在肿瘤全外显子基因检测中检出TMB-H的小细胞肺癌患者的客观反应率、无进展生存期和总体生存期都明显高于TMB-M/L的患者群体。  本检测将采用高通量测序手段对肿瘤样本的全外显子组序列进行测序，覆盖所有已知的蛋白质编码基因序列。用全外显子组检测的结果分析TMB较Panel基因检测，与Checkmate 032临床实验的结果有更强的参考性。 |
| **微卫星不稳定性** | 微卫星不稳定性（Microsatellite instability, MSI）是一种重要的肿瘤免疫检查点药物相关的生物标记物。2017年5月，美国FDA基于多项临床实验结果，批准默沙东的抗PD-1免疫检查点药物Keytruda（pembrolizumab）可用于治疗带有微卫星不稳定性高（MSI-H）的转移性实体瘤患者。2017年8月，美国FDA基于Checkmate-142临床试验的结果批准施贵宝的抗PD-1免疫检查点药物Opdivo（nivolumab）可用于治疗微卫星不稳定性高（MSI-H）的转移性结直肠癌。此外，研究也发现MSI状态与手术治疗和化疗的预后之间存在一定的相关性。  2016年，研究人员分析了18种癌症、5930份肿瘤全外显子组数据中MSI状态，发现子宫内膜癌、结直肠癌、胃腺癌的MSI-H比例最高。其中子宫内膜癌的发生率接近30%，结肠腺癌、胃癌的发生率均为19%左右，而在肺腺癌、肺鳞癌和乳腺癌中MSI-H的比例低于1% （Ronald *et al., Nature Medicine*）。  目前，美国国家癌症中心（NCI）确认有5种MSI标记物，一般通过一代基因测序测量。在前沿的肿瘤研究中，经常通过对全基因组或全外显子组进行高通量测序分析MSI 。本检测将联合使用一代测序和高通量测序，采用三种相互独立的评估策略校验送检样本中的MSI状态，带来业内最完整的分析结果。 |
| **错配修复相关基因变异** | DNA错配修复（Mismatch Repair，MMR）是在原核生物和真核生物中高度保守的负责修复DNA在复制和重组中出现的碱基配对错误的系统。错配修复相关基因的功能缺失（deficient MMR，dMMR）是一种重要的肿瘤免疫检查点药物相关的生物标记物。2017年5月，美国FDA批准默沙东的抗PD-1免疫检查点药物Keytruda（pembrolizumab）可用于治疗带有错配修复缺陷（dMMR）的转移性实体瘤患者。2017年8月，美国FDA批准施贵宝的抗PD-1免疫检查点药物Opdivo（nivolumab）可用于治疗带有错配修复缺陷（dMMR）的转移性结直肠癌。  目前，临床上可通过免疫组化（IHC）和基因检测的手段检测MMR状态。2017年，研究人员报告了在24种肿瘤、12,019份的肿瘤样本中利用高通量测序检测出dMMR的情况。根据该研究，在子宫内膜癌、胃癌、小肠癌、结直肠癌中，有超过5%的样本中检查出dMMR，在非小细胞肺癌中检出dMMR的比例不到1%。其中在8％的I期到III期的肿瘤样本中检测到dMMR，在4%的IV期的肿瘤样本中检测到dMMR（Dung *et al., Science*）。  本检测利用高通量基因检测对正常细胞（胚系）和肿瘤细胞（体系）的错配修复相关基因变异进行全面的检测，检出结果可与MSI状态进行相互校验，为您全面评估肿瘤的基因不稳定状态。 |
| **肿瘤新抗原负载** | 根据最新的肿瘤免疫治疗机理，肿瘤组织的肿瘤相关抗原越多、抗原的免疫原性越强，患者约有可能从包括免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒、治疗性疫苗等肿瘤免疫治疗中获益。肿瘤相关抗原包括非变异的蛋白（但T细胞免疫耐受不完整）和基因突变带来的变异蛋白。这些突变蛋白质的片段可能被MHC-I型抗原呈递分子呈递到肿瘤细胞表面上展示，其中能够被T细胞识别为“外源”肽的抗原被称为肿瘤新抗原（tumor neoantigens）。  目前，研究人员可以根据各肿瘤中检测出的基因突变信息，结合患者自身的MHC-I型抗原呈递分子的特异性来计算预测肿瘤新抗原。在黑色素瘤中的新抗原预测和验证，以及相应的治疗性疫苗试验，已经研究得较为深入。2017年7月，《自然》杂志上发表两篇关于联合抗PD-1免疫药物和肿瘤治疗性疫苗（根据新抗原设计得到）治疗黑色素瘤患者的临床试验数据，结果显示接受联合治疗的5名患者出现了完全缓解（CR）（Patrick *et al., Nature，*Sahin *et al., Nature*）。肿瘤突变负载（TMB）与肿瘤新抗原负载（Tumor Neoantigen Burden，TNB）在理论上存在正相关性，即TMB越高，TNB也会越高。美国施贵宝正在开展登记编号为NCT02553642的临床试验，试图研究TMB与TNB的相关性。该试验的初期结果预计会在2018年底公布。  本检测利用高通量基因检测技术对肿瘤样本中的全部基因编码序列进行突变探测，用经典的新抗原算法，结合患者自身的MHC-I分型来预测肿瘤新抗原序列。 |

|  |  |
| --- | --- |
| 人类白细胞抗原（HLA）分型 | |
| **正常细胞和肿瘤细胞**  **中的HLA-I分型** | 负责编码MHC型抗原呈递分子的人类白细胞抗原（human leukocyte antigen， HLA）基因簇位于人类第6号染色体的短臂上。对应MHC-I型分子的HLA基因分为HLA-A、HLA-B和HLA-C，对应MHC-II型分子的HLA基因分为HLA-DP、HLA-DP、HLA-DM、HLA-DOA、HLA-DOB、HLA-DQ和HLA-DR。体细胞内部产生的抗原主要依赖MHC-I型分子呈递到细胞表面，而呈递细胞外部的抗原需要MHC-II型分子（所以MHC-II型分子主要表达于免疫系统的抗原呈递细胞）。  HLA系统在人群中的多样性非常复杂，已探明的等位基因超过100中。高度的多样性被认为是自然演化的结果，用于增加适应性免疫系统抵御病毒和细菌入侵的可能性。据《科学》杂志2017年12月的报道，在1,535名黑色素瘤和非小细胞肺癌患者的HLA-I基因型可作为抗PD-1和抗CTLA-4免疫检查点药物的预后标记物。研究通过外显子组测序和MSK-IMPACT基因panel测序来鉴定HLA-I分型，发现携带HLA-B44 supertype的患者的生存期较长，而携带有HLA-B62 supertype或HLA-I基因缺失的患者，生存期较差（Chowell *et al., Science*）。2017年11月，研究人员报道在40%的非小细胞肺癌中存在HLA等位基因丢失（HLA LOH），同时HLA等位基因的丢失与肿瘤亚克隆中新抗原负载（TNB）的升高有一定联系。研究认为HLA LOH可用于优化肿瘤新抗原的预测，并为理解免疫治疗耐药性提供新的信息（McGranahan *et al., Cell*）。 |

检测结果明细

* **送检组织肿瘤基因突变检测详细结果**

**样本编号 CM0013-1T**

1. **单核苷酸变异（SNV）**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **外显子** | **CDS突变** | **氨基酸突变** | **突变类型** | **突变丰度** |

1. **插入缺失突变（Indel）**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **外显子** | **CDS突变** | **氨基酸突变** | **突变类型** | **突变丰度** |

1. **拷贝数变异（CNV）**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因** | **拷贝数变异类型** | **拷贝数** |

* **送检组织微卫星不稳定（MSI）状态详细结果**

微卫星（Microsatellite）是一种短的串联重复序列（STR）或者简单重复序列（SSR），其广泛分布在真核生物的基因组中，是由 2-6 个核苷酸的重复片段组成，一般重复 5-50 次。MSI 是指与正常组织相比，在肿瘤中某一微卫星位点由于主要单位的插入或者缺失造成的微卫星长度的改变，从而出现新的微卫星等位基因现象。其发生机制是由于 DNA 聚合酶的滑动导致重复序列中 1 个或多个碱基出现的错配和微卫星重组导致碱基对的缺失或插入。

**样本编号 CM0013-1T**

 本次检测在BAT-25，BAT-26，NR-21、NR-24和MONO-27均未检测到长度变异

\*MSI评判标准：

微卫星高度不稳定（MSI-H）型：5个MSI标记中有2个或2个以上出现长度变异

微卫星低度不稳定（MSI-L）型：5个MSI标记中有1个出现长度变异

微卫星稳定（MSI-S）型：5个MSI标记均未检测到长度变异

* **MMR相关基因和遗传性POL家族基因突变**

**样本编号 CM0013-1T**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MMR相关基因** | **基因亚区** | **变异** | **纯和/杂合突变** | **变异意义** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **POL家族基因** | **基因亚区** | **变异** | **纯和/杂合突变** | **变异意义** |

* **预测肿瘤新抗原列表**

**样本编号 CM0013-1T**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **氨基酸改变** | **新抗原多肽** | **野生多肽** | **HLA基因型** | **突变频率** |

**突变基因功能**

**RECQL4**

RecQ类解旋酶4（RecQ Like Helicase 4，RECQL4）基因位于8q24，含有1个解旋酶ATP结合结构域，1个解旋酶c-末端域，属于解旋酶家族，RecQ亚家族。DNA解旋酶将双链DNA解卷成单链DNA，并可能调节染色体分离。该基因主要在胸腺和睾丸中表达，其对于癌症的发证是重要的。由于线粒体的功能，RECQL4可阻止肿瘤转化过程中的侵入性步骤。RECQL4的升高有助于包括胃癌在内的各种人类癌症的致病性，该基因突变可导致Baller-Gerold综合症，RAPADILINO综合征，Rothmund-Thomson综合症（具癌症易感性），此外，该基因还与颅缝早闭症，早老症，布卢姆综合症等疾病有关。

**TSHZ3**

TSHZ3（Teashirt Zinc Finger Homeobox 3）属于TSH基因家族，位于人染色体19q12 ，编码锌指转录因子。TSHZ3可以与APPB1、SET、HDAC相互作用，抑制CASP4的表达。TSHZ3表达于输尿管壁平滑肌细胞的前体细胞上，能够调节尿路发育中平滑肌细胞分化。TSHZ3突变导致输尿管蠕动异常，尿液不能正常排出，引起肾积水。TSHZ3的异常表达与阿尔茨海默症有关。

**NF2**

2型神经纤维瘤基因（neurofibromin 2，NF2）位于22q12，其编码的2型神经纤维瘤蛋白是一种骨架蛋白，它是II型神经纤维瘤病的肿瘤抑制蛋白，包含一个FERM结构域。NF2可能是Hippo/SWH（Sav/Wts/Hpo）信号通路的调节因子，该信号通路通过限制细胞增殖和促进细胞凋亡在肿瘤抑制中发挥关键作用。该基因可通过抑制CUL4A-RBX1-DDB1-VprBP / DCAF1 E3泛素 - 蛋白连接酶复合物抑制细胞增殖和肿瘤发生。该基因突变可导致称为神经纤维瘤病2型的人常染色体显性疾病，其特征在于神经系统的肿瘤的发展，最常见的是双侧前庭神经鞘瘤（也称为神经神经瘤）。此外，具有NF2等位基因的构象突变的人对间皮瘤更易感。SMARCB1和NF2基因的four-hit机制可能与神经干细胞病变相关的肿瘤发生有关。

**AR**

AR基因编码的雄激素受体包含三个功能结构域：N端结构域、DNA结合结构域和雄激素结合结构域，其功能是作为甾类激素激活转录因子。结合荷尔蒙配体后，受体从辅助蛋白中分离开来，易位至核内，二聚化，然后激活雄激素应答基因的转录。

**ASXL1**

ASXL1 基因定位于染色体20q11，包括保守的氨基端ASX同源结构域（ASXH）和羧基端植物同源结构域（PHD），其ASXH，介导ASXL1 蛋白与核受体转录因子的相互作用，PHD 结构域则主要通过识别甲基化的赖氨酸与组蛋白结合，与染色质的修饰有关。在骨髓增生异常综合症（MDS）、骨髓增殖性肿瘤（MPN）和急性髓系白血病（AML）中发现了ASXL1基因突变。目前研究显示，ASXL1 突变频率最高的髓系肿瘤为MDS /MPN 中的慢性粒单核细胞白血病(CMML)，突变比例约为43%，而且与患者的不良预后关系显著。大部分ASXL1体细胞突变位点发生在第12号外显子中，但在11及9号外显子中也发现有突变。突变类型有移码突变、无义突变和点突变，常见的移码突变是c.1934dupG(p.Gly646TrpfsX12)，占所有突变的55%

**ATM**

ATM基因编码一种丝/苏氨酸蛋白激酶，一些组织细胞如睾丸、脾脏、胸腺、人宫颈癌细胞(HeLa细胞)、人骨肉瘤细胞(U2OS)及成纤维细胞中呈高表达。ATM基因是p53基因的上游调控基因，ATM蛋白激酶在维护整个基因组的稳定性中充当重要的角色。应对DNA损伤物，ATM激酶激活不同的效应底物，发挥细胞周期调控、DNA修复和细胞凋亡等作用。ATM基因突变与淋巴瘤、白血病、胃癌、卵巢癌等肿瘤相关，ATM-p53-PUMA调控途径可能在大肠癌发生、发展过程中起着重要作用。

**AXIN2**

AXIN2基因位于17q24.1，编码的Axin2蛋白属于Axin家族的同源性蛋白，是一个肿瘤抑制因子，在Wnt信号通路中作为负性抑制分子，通过调控Wnt信号转导通路的异常激活，影响β-catenin的磷酸化、降解，进而促进靶基因过度表达，影响细胞的增殖、分化，促进肿瘤的发生。Axin2在结肠癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤的形成密切相关。

**B4GALT3**

B4GALT3基因编码β-1,4-半乳糖苷酶3，能够将半乳糖基团从尿苷二磷酸转移到乙酰氨基葡萄糖的N端的寡聚糖上，进而形成乙酰氨基乳糖。异常的糖基化与肿瘤特性，例如细胞生长、转化、分化、黏附、转移和肿瘤免疫监视相关，研究表明，B4GALT3在结肠癌、茸毛外滋养层细胞和神经母细胞瘤的增殖、侵袭和转移当中发挥重要作用。

**BCL6**

BCL6基因编码的蛋白质是一种进化保守的锌指转录因子，包含一个氨基端POZ/BTB域，这种蛋白作为特异序列转录抑制因子，可以调价STAT依赖的白介素4的B细胞反应。这种蛋白质可与几个辅阻碍物复合体抑制转录，这种基因的突变经常在弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）中被发现，有助于DLBCL的发病和转移。

**BTK**

BTK基因位于X染色体Xq22.1，基因全长41,350 bp，编码659 个氨基酸，包括19个外显子(exon)，编码的蛋白产物属于胞浆酪氨酸激酶家族 (Btk) ， 可分为PH (pleckstrin homology) 、TH (Tec homology)、SH2(Src homology 2)、SH3 和激酶区(亦称SH1)等5个功能区。编码的蛋白产物参与B细胞受体信号通通路，通过高亲和性IgE受体对B细胞发育及肥大细胞激活起到非常重要的作用，该基因的突变会造成X-染色体连锁的丙种球蛋白缺乏症。

**BTLA**

BTLA基因编码一个免疫球蛋白超家族蛋白。该蛋白包含一个免疫球蛋白结构域，以及一个抑制免疫反应的抑制性信号。BTLA基因有多个剪切体。而该基因的多聚结构会增加红斑狼疮的发病几率。

**CCND1**

CCND1基因编码的蛋白属于细胞周期蛋白家族成员，与CDKs形成复合体并充当调控性亚基，调控G1/S的转变。CCND1 也能与肿瘤抑制蛋白Rb作用，使其磷酸化和失活。CCND1扩增或过表达在甲状旁腺瘤、乳腺癌、结肠癌、淋巴瘤、黑色素瘤和前列腺癌的发展中发挥关键作用。

**CD80**

CD80基因编码一个膜蛋白。该蛋白能够和CD28或者CTL-4结合进而被活化。活化的CD80蛋白能够导致T细胞的增殖和细胞因子的释放。CD80蛋白参与了NFAT的免疫应答。CD80蛋白是B族腺病毒的受体，同时也与狼疮性神经病变相关。

**CDK12**

CDK12编码的细胞周期蛋白依赖性激酶磷酸化RNA聚合酶的C末端，作为转录延伸的关键调控因子发挥作用，调控DNA修复相关基因的表达，维持基因组稳定，调控MAP激酶活性。

**CREBBP**

CREB结合蛋白 (CREB Binding Protein，CREBBP) 定位于人染色体16p13.3上，这种基因广泛表达，参与了许多不同的转录因子的转录共激活作用。CREB全称cAMP-response element binding protein（环磷腺苷效应元件结合蛋白），一种调节基因转录的蛋白质，目前已发现至少有10种以上的CREB，C端有亮氨酸拉链结构，为DNA结合部位，N端为转录活化部位，包括两个不同的区域，一是磷酸化盒或又称为激酶诱导域，包括多个磷酸化位点，可被多种蛋白激酶如PKA，PKC等磷酸化;另一是存在于P-BOX两侧的富含谷氨酰胺残基的区域，可能与RNA聚合酶的结合有关。 CREBBP在正常血细胞发育中起着重要作用，帮助开启和关闭其他基因。 CREBBP为致病基因之一，检测到该基因突变可以在基因水平确诊Rubinstein-Taybi综合征。

**EIF4A2**

翻译起始因子4A2（ Eukaryotic Translation Initiation Factor 4A2， EIF4A2）位于人染色体3q27.3上，是DEAD盒家族的一员，具有RNA依赖的ATP酶和ＲＮＡ解螺旋酶活性，能够催化mRNA5'非编码区帽状结构解螺旋，解旋后的mRNA帽状结构更容易与核糖体43S亚基结合启动密码子扫描，蛋白翻译过程顺利开始。研究表明，EIF4A2与肿瘤的发生发展相关，是细胞增殖和癌变的一个关键点。在黑色素瘤、肝细胞癌、淋巴瘤中高表达，与MiR21相互作用可促进乳腺癌的恶性进展，在非小细胞肺癌中EIF4A2过表达，其低表达与不良预后间存在显著相关性

**ELF3**

E74 样因子3（E74 Like ETS Transcription Factor 3，ELF3）位于人染色体1q32.1，作为 ETS（E-twenty-six）转录因子家族的重要成员，结合并激活包含GGA[AT]序列的ETS序列，在表皮细胞分化和肿瘤生成中发挥重要作用，可能作为ERBB2信号转导通路下游的关键因子发挥作用。最早发现于对乳腺癌细胞的研究中，用于检测乳腺癌淋巴结转移，研究发现ELF3作为上皮细胞特异性ETS转录因子，其可调控肠道上皮细胞的分化，在调控直肠癌中起到重要作用，与结直肠癌的生长和侵袭等恶性表型有重要联系 。ELF3还可抑制雄激素受体的表达，在参与前列腺癌发生发展中有重要意义

**ERBB2**

ERBB2原癌基因人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2)基因，又称为neu、HER-2或c-erbB-2基因，定位于染色体17q12-21.32上，编码相对分子质量为185000的跨膜受体样蛋白，具有酪氨酸激酶活性，是一种细胞来原癌基因，在多种肿瘤中其癌基因及其蛋白产物(P185)均有过度表达和扩增。对ERBB2癌基因蛋白产物P185的病理研究首先多见于乳腺癌，其作用也较为明确。目前普遍认为，ERBB2蛋白产物的阳性表达可作为判断乳腺癌预后的一个独立指标。检测方法有免疫组化、FISH等。目前已有针对该基因过度表达的药物---赫赛汀（Herceptin）。

**ERCC4**

ERCC4基因又名XPF（人着色性干皮病F组，xerodermapigmentosumgroupF)基因，定位于染色体16p13.12，它与 ERCC1形成ERCC1-XPF 核酸酶复合物参与基因修复和重组。该基因缺失或突变会导致着色性干皮病、科凯恩氏综合症和凡柯尼贫血症。 ERCC4基因缺陷发生于55%的结直肠癌，并且距离病灶10cm内的结肠腺窝的发生率为40%。 ERCC4基因缺陷会导致DNA修复缺陷，从而促进肠癌进展。尽管遗传性 ERCC4表达减少在结肠中较为常见，但ERCC4突变较少。ERCC4突变与皮肤癌易感性相关。ERCC4的遗传多态性对乳腺癌的进展也同样重要。

**FRK**

Fyn相关Src家族酪氨酸激酶—FRK是一个编码蛋白的基因，位于人染色体6q22.1。免疫系统是该基因相关通路之一。具有转录酶活性，重要的同源基因是FYN。非受体酪氨酸激酶对细胞增殖起负调控作用。该基因通过Tyr-336磷酸化PTEN，而正调控PTEN蛋白稳定性，同时也可以通过减少FRK与NEDD4结合，抑制FRK泛素化和降解。FRK可能是一个肿瘤抑制因子。FRK基因编码产物是一个核蛋白，在细胞周期G1和S期发挥作用，并抑制生长。FRK蛋白缺失参与肿瘤发生和人宫颈癌细胞活性。FRK表达情况是宫颈癌恶化的预后标志物。FRK过表达能抑制神经胶质瘤细胞的迁移和侵袭。PRK最初在人乳腺癌细胞中发现，主要在肾脏、肝脏、肺部、乳腺的上皮组织中表达。体细胞FRK突变（ c.551C>G [p.S184X]－功能缺失突变），可能参与肺癌发生，在NSCLC中频率很低。

**GNAS**

GNAS (GNAS Complex Locus)是编码蛋白的基因，位于人染色体20q13.32。GNAS突变与1a，1b型假性甲状旁腺功能减退症、遗传性骨营养不良症、多发性骨纤维营养不良、进行性骨发育异常、多骨性纤维性结构不良以及一些垂体肿瘤相关。GNAS突变参与肿瘤发生过程，包括肾上腺皮质醇诱导的腺癌和醛固酮诱导的腺瘤。GNAS突变可能参与潜在的恶性小叶状宫颈内膜腺体增生的肿瘤发生。研究表明胰腺导管内乳头粘液腺瘤（ IPMN ）中存在GNAS突变，并在致癌作用早期发生。骨旁骨肉瘤中存在GNAS激活突变。

**HAVCR2**

甲型肝炎病毒细胞受体2（Hepatitis A Virus Cellular Receptor 2，HAVCR2）基因位于人染色体5q33.3,也称TIM3 (T cell immunoglobulin domain and mucindomain-3)，属于免疫球蛋白超家族。是一类T细胞表面抑制性分子，能够引起癌症与慢性病毒感染过程中T细胞的衰竭。与CTLA-4，PD-1类似，TIM3也是目前研究最多的免疫治疗的靶点之一。

**HDAC2**

组蛋白脱乙酰酶2（Histone Deacetylase 2，HDAC2）位于人染色体6q21。基因产物属于组蛋白脱乙酰酶/acuc/apha 家族。组蛋白脱乙酰酶通过形成大的多蛋白复合体负责核心组蛋白（H2A, H2B, H3 和 H4）N-末端结构脱乙酰作用。HDAC2编码的蛋白与多个蛋白（包括YY1）关联形成转录抑制因子复合体，在转录调控、细胞周期进程、发育事件中具有重要作用。HDAC2与小脑性共济失调，耳聋，嗜睡症等相关。 通过上调纤连蛋白，HDAC2促进NSCLC细胞的迁移和侵袭。HDAC2调控结直肠癌细胞的细胞周期、分化和凋亡，HNAC2表达下降与卵巢癌中顺铂耐药相关。

**HGF**

HGF基因编码肝细胞生长因子基因，位于人染色体7q21.11上，包含18个外显子以及17个内含子数。HGF蛋白是存在于急性肝损伤动物血浆中的蛋白因子，它能刺激肝细胞的DNA合成，且在肝再生过程中起重要作用。HGF不同于再生肝和胚胎肝细胞胞棱中的肝刺激物质 (hepatic stimulatory substance HSS)。越来越多的报道表明，HGF不只是作用于肝再生，而且对许多组织和细胞的生长、分化起重要调控作用。HGF是一种多效性生长因子，具有促进多种细胞分裂、生长、运动及促进血管生成等作用。原癌基因c-Met编码产生的一种酪氨酸激酶相关产物是HGF的受体。

**IDH2**

IDH2基因编码线粒体异柠檬酸脱氢酶2 (Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 2, Mitochondrial，IDH2)，位于人染色体15q26.1上，包含11个外显子以及10个内含子，是三羧酸循环关键酶之一。IDH2基因突变能够改变酶的催化活性，即直接催化α-酮戊二酸（α-KG）生成R-2-羟戊二酸（R-2-HG），竞争性抑制组蛋白和DNA去甲基化酶等多种α-KG依赖的双加氧酶，并可能由此促进肿瘤的发生与发展，此外，IDH2基因的突变状态与肿瘤患者预后相关，该基因是一个潜在的肿瘤早期诊断、预后评估和靶向治疗的标志性基因。该基因突变主要发生于星形细胞瘤、间变型星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、间变型少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤、间变型少突星形细胞瘤和继发性胶质母细胞瘤等神经细胞肿瘤中。

**KDM5C**

KDM5C基因编码赖氨酸去甲基化酶5C（Lysine Demethylase 5C，KDM5C），是一种组蛋白去甲基化酶，位于人染色体Xp11.22上。该基因包含33个外显子以及32个内含子数，能够对增强子组蛋白甲基化的活性进行调节，发挥增强子负调控因子作用，从而抑制癌症的发生。75%以上的KDM5C结合位点与RACK7重合，在这些共同结合点中，有58.8%定位于活化增强子，而且也涵盖了绝大部分的超级增强子。RACK7或者KDM5C缺失后，活化增强子的组蛋白呈现高度甲基化的状态，H3K4me1降低而H3K4me3升高，eRNA (enhancer-directed RNAs) 水平增高，周围基因表达水平增高。

**MAPK11**

MAPK11基因位于人类染色体22q13.33 。该基因编码一个蛋白激酶，这些蛋白激酶参与了多种细胞过程中生化信号的整合，包括细胞增殖、分化、转录调控和发育。编码蛋白可以通过促炎细胞因子激活，并通过磷酸化蛋白激酶激酶(MKKs)的磷酸化来应激细胞因子和环境压力。有多种转录本形式。该基因在乳腺癌中促进了成骨细胞形成和骨吸收，在海拉细胞系中促进氧化应激反应。

**MDM4**

MDM4基因位于人类染色体1q32.1 。这一基因编码了一种核蛋白质，包含在N端的p53结合域和C末端的一个环指结构域，并显示出与p53结合蛋白MDM2的结构相似性。这两种蛋白质结合p53肿瘤抑制蛋白，抑制了它的活性，并且在各种人类癌症中被证明是过度表达的。然而，与使p53降解的MDM2不同，这种蛋白质通过结合转录激活域来抑制p53。这种蛋白质也通过RING finger结构域与MDM2蛋白质相互作用，并抑制后者的降解。因此，这种蛋白质可以逆转p53的靶向降解，同时维持对p53的激活和凋亡功能的抑制。有多种转录本形式。该基因突变与肺癌、乳腺癌、结肠癌和甲状腺瘤等癌症遗传易感性相关。该基因在很多肿瘤均有高表达。

**MECOM**

MECOM基因又被成为MDS1和EVI1复合基因座 (MDS1 And EVI1 Complex Locus，MECOM)，定位于人染色体3q26.2上。该基因编码的蛋白是一个转录因子，作为转录调控因子与靶基因启动子区DNA序列结合，对其表达有正向或负向调节作用，属于癌基因。该基因参与造血、细胞凋亡、发育，以及细胞的分化和增殖。

**MRE11A**

MRE11A基因位于人类染色体11q21。该基因编码了一种涉及同源重组、端粒长度维持和DNA双链断裂修复的核蛋白。这种蛋白质本身就有3‘到5’端的核酸外切酶和内切酶活性。这种蛋白质与RAD50同源蛋白构成了一个复合物;这种复合物是DNA末端的非同源连接所必需的，并且具有单链DNA的单链DNA和3'到5'端的核酸外切酶活性。与DNA连接酶结合在一起，这种蛋白质可在体外实现DNA片段末端短同源的非互补目的DNA片段的连接。该基因在3号染色体上有个假基因。有两种可变剪切形式。该基因突变报导与家族性乳腺癌发生、复发有关，该基因高表达在胃癌的不良预后有关。

**NOTCH1**

NOTCH1基因定位于人染色体9q34.3上，编码一类高度保守的细胞表面受体，为I型单次跨膜蛋白，属于Notch家族。NOTCH1蛋白分子量约为300kD，由2735个氨基酸残基组成，羧基端在细胞质内，氨基端在细胞质外。哺乳动物有4种Notch受体(Notch1- 4)和5种Notch配体(Delta-like 1, 3, 4，Jagged1和Jagged2)。Notch信号通路由Notch受体、Notch配体(DSL蛋白)、CSL (CBF-1，Suppressor of hairless，Lag的合称)DNA结合蛋白、其他的效应物和Notch的调节分子等组成，是许多细胞信号通路的交汇点。Notch信号影响细胞正常形态发生的多个过程，包括多能祖细胞特化、细胞凋亡、细胞增殖及细胞边界的形成。Notch信号的产生是通过相邻细胞的Notch配体与受体的相互作用。Notch蛋白经过三次剪切，由胞内段(NICD)释放入胞质，并进入细胞核与转录因子CSL结合，形成NICD/CSL转录激活复合体，从而激活HES、HEY、HERP等碱性-螺旋-环-螺旋(basichelix-loop- helix,bHLH)转录抑制因子家族的靶基因，发挥生物学作用。不同类型的Notch受体及配体在肿瘤的发生发育过程中起不同的作用。Notch基因位点突变引起的表型改变，表明Notch信号作用的多样性。抑制Notch信号能够阻断肿瘤细胞的增殖，促进其分化；它的活化能够维持干细胞的增殖和多潜能的活性。

**NT5E**

NT5E基因位于人类第6号染色体上，长46,208 bp，编码574个氨基酸，这种基因编码的蛋白质是一种等离子体膜蛋白，能催化细胞外核苷酸转化为膜可渗透核苷编码蛋白，被用作淋巴细胞分化的决定因子。因此，NT5E基因的缺陷往往出现在多种免疫缺陷疾病中。此外该基因的突变还会导致关节和动脉钙化(CALJA)，一种由下肢动脉硬化而成的症状。

**PARP1**

PARP1基因（聚（ADP-核糖）聚合酶1，poly(ADP-ribose) polymerase 1）位于1q42，其编码的蛋白聚（ADP-核糖）聚合酶1包含1个BRCT域，2个PARP型锌指结构。其通过催化涉及染色质结构和DNA代谢的受体蛋白质的聚（ADP-核糖基）参与基础切除修复（BER）途径。该修饰在DNA损伤后进行，并且作为导致DNA链断裂的修复的检测/信号途径中的强制性步骤[2,3]。PARP1的表达与局限期小细胞肺癌的更长期的无进展生存有关，PARP1（Ala762Val）与CRC的易感性相关，但与CRC的预后无关。细胞核，细胞质和核质的PARP1过表达是TNBC的一个特征，其表达的评估可能有助于预测化疗与PARP1抑制剂的功效。此外，该基因还与白喉、出血性膀胱炎，卵巢癌等疾病有关。

**PRDM1**

PRDM1基因（PR/SET结构域1，PR/SET Domain 1）位于6q21，其编码的蛋白质Blimp-1包含1个SET结构域，4个C2H2型锌指结构，属于类V型SAM结合甲基转移酶超家族。B淋巴细胞，T淋巴细胞，NK细胞和其他免疫系统细胞中Blimp-1蛋白表达的增加通过抗体分泌浆细胞的增殖和分化导致免疫反应，Blimp-1也被认为是造血干细胞的“主调节因子”[2,3]。其在弥漫性大B细胞淋巴瘤中具有肿瘤抑制的作用，是一些CNS的原发性淋巴瘤中的肿瘤抑制因子，并通过损害终末分化而促成淋巴细胞生成，此外该基因突变与霍奇金淋巴瘤，b淋巴细胞肿瘤，弥漫性大B细胞淋巴瘤等淋巴瘤有关。

**PRKAR1A**

PRKAR1A基因（蛋白激酶CAMP依赖型I型调节亚基α，Protein Kinase CAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit Alpha）位于17q24，含有2个环状核苷酸结合域，属于cAMP依赖性激酶调节链家族。该蛋白是参与细胞内cAMP信号传导的cAMP依赖性蛋白激酶的调节亚基并且是一种组织特异性灭活器，其下调肝癌x成纤维细胞杂合体中七种肝脏基因的表达。该基因可通过基因重排融合到RET原癌基因，并形成称为PTC2的甲状腺肿瘤特异性嵌合致癌基因。该基因突变可导致侵袭性疾病1-伴或不伴激素抵抗，卡尼综合体1，心内粘液瘤，原发性色素结节性肾上腺皮质疾病1等疾病。

**PTPRD**

PTPRD基因（蛋白酪氨酸磷酸酶D型受体，Protein Tyrosine Phosphatase, Receptor Type D，）位于9p23，编码的受体型酪氨酸蛋白磷酸酶δ含有8个纤连蛋白III型结构域，属于蛋白质-酪氨酸磷酸酶（PTP）家族，受体2A类亚家族。PTP是调节多种细胞过程的信号分子，包括细胞生长，分化，有丝分裂循环和致癌转化。该PTP成员含有细胞外区域，单个跨膜区段和两个串联胞质内催化结构域，因此代表受体型PTP。对鸡和苍蝇中同源基因的研究表明，该PTP的作用是促进神经突生长，并调节神经元轴突指导。PTPRD的rs1975197赋予RLS（多动腿综合征）的风险，该基因还与中枢神经系统间质性非脑膜内皮肿瘤，神经母细胞瘤有关。

**RARA**

RARA 基因（视黄酸受体α，Retinoic Acid Receptor Alpha）位于17q21，编码的蛋白质视黄酸受体α由三个结构域组成：调节N-末端结构域，DNA结合结构域和C-末端配体结合结构域，属于核激素受体家族，NR1亚家族。视黄酸受体α以配体依赖的方式调节转录。该基因涉及调控发育，分化，凋亡，粒细胞生成和时钟基因的转录。涉及RARA的染色体畸变常见于急性早幼粒细胞白血病。此外，该基因还与白血病，粒细胞性白血病，急性早幼粒细胞白血病PML/RARA型，急性早幼粒细胞白血病numa/rara型，胚胎性癌有关。

**ROS1**

ROS1基因（ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase）位于6q22，编码的原癌基因酪氨酸蛋白激酶ROS，含有9个纤连蛋白III型结构域，1个蛋白激酶结构域，属于Tyr蛋白激酶家族， 胰岛素受体亚家族。该基因在多种肿瘤细胞系中高度表达，其编码蛋白质可以作为生长或分化因子受体起作用。在多形性成胶质细胞瘤样品中发现涉及ROS1的染色体畸变。RET和ROS1蛋白酪氨酸激酶致癌基因与几个配偶基因的融合被认为是缺乏活化EGFR，KRAS，ALK，BRAF或HER2致癌基因畸变的非小细胞肺癌（NSCLC）的新的可靶向遗传畸变。RET和ROS1融合阳性肿瘤主要在年轻女性和/或从未吸烟的患者中观察到。该基因还与腺癌，胃腺癌，大细胞癌，大细胞肺癌等多种癌症相关。

**SDHC**

SDHC基因（琥珀酸脱氢酶复合蛋白亚基C，Succinate Dehydrogenase Complex Flavoprotein Subunit C）位于1q23,该基因编码包含琥珀酸脱氢酶的四个核编码亚基之一，该蛋白也称为琥珀酸脱氢酶复合物C或琥珀酸脱氢酶胞色素b560亚基。琥珀酸脱氢酶称为线粒体复合物II，是三元羧酸循环和线粒体有氧呼吸链的关键酶复合物。其编码的蛋白质是两个整合膜蛋白质之一，其将形成催化核心的复合物的其它亚基锚定到线粒体内膜上。该基因突变可导致副神经节瘤和胃间质肉瘤，副神经节瘤。该基因还与Sdhc相关性副神经节瘤和胃间质肉瘤，胃肠道基质肿瘤，遗传性副神经节细胞瘤-嗜铬细胞瘤综合征，胃肠道间质瘤等多种疾病相关。

**SH2D1A**

SH2D1A基因（SH2 Domain Containing 1A ）位于Xq25 ，该基因编码在T和B细胞的双向刺激中起主要作用的蛋白质。该蛋白质含有SH2结构域和短尾巴。它与信号传导淋巴细胞活化分子相关联，从而通过阻断含有SH2结构域的信号转导分子SHP-2向其对接位点的募集而用作该跨膜蛋白的抑制剂。该蛋白质还可以结合在活化的T，B和NK细胞上表达的其它相关表面分子，从而修饰这些细胞中的信号转导途径。该基因突变可导致X染色体连锁1型淋巴增生综合症且与淋巴细胞增生综合症，淋巴瘤，噬血细胞综合症等疾病有关。

**SIK1**

SIK1基因位于21q22，该基因编码含有泛素相关（UBA）结构域的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶SIK1。SIK1（盐诱导型激酶1，Salt Inducible Kinase 1）是在保守的信号转导途径中起作用的激酶的腺苷单磷酸激活激酶（AMPK）亚家族的成员。丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶参与各种过程，如细胞周期调节，糖异生和脂肪生成调节，肌肉生长和分化以及肿瘤抑制。该基因突变可导致早期婴儿癫痫性脑病30，SIK1中的缺陷可能与某些癌症如乳腺癌有关，SIK1的缺失与乳腺癌患者的不良结局相关。

**SLAMF7**

SLAMF7基因位于1q23，该基因编码信号淋巴细胞活化分子（SLAM）家族的自配体受体SLAMF7（SLAM Family Member 7） 。由同型或异型细胞-细胞相互作用触发的SLAM受体调节各种免疫细胞的活化和分化，因此参与了先天和适应性免疫应答的调节和互连。活动由存在或不存在小细胞质衔接蛋白SH2D1A/SAP和/或SH2D1B / EAT-2控制。异构体1通过不依赖SH2D1A的细胞外信号调节的ERK介导的途径介导NK细胞活化。通过依赖于磷酸化SH2D1B的机制积极调节NK细胞功能。下游信号涉及PLCG1，PLCG2和PI3K。除了异型NK细胞-靶细胞相互作用之外，NK细胞之间的同型相互作用可能有助于激活。其可能在淋巴细胞粘附中发挥作用。该基因的相关途径包括淋巴细胞和非淋巴细胞和免疫系统之间的免疫调节作用，这个基因的一个重要的副基因是CD84。

**SMAD4**

SMAD家族成员4（SMAD Family Member 4）是一种抑癌基因，位于人染色体18q21.1，属于SMAD家族成员。SMAD家族成员是转化生长因子β（TGF-β）超家族的细胞内信号介质，分为三个亚族：第一类是能够与被激活的 R-SMADs 形成聚合体的常用介导SMADs（Co-SMADs），SMAD4属于这一亚族；第二类是能被 Type I 受体磷酸化的 SMADs（R-SMADs），包括SMAD1、SMAD2、SMAD3、SMAD5 和SMAD8；第三类是起抑制性作用的SMADs（I-SMADs），包括SMAD6 和SMAD7。SMAD4在N端和C端包含两个高度保守的结构域MH1和MH2，以及中间富含脯氨酸的高度连接区，基因突变的发生主要集中在MH2。SMAD4具有结合DNA序列的功能，能介导SMAD家族成员相互作用，促进SMAD4核内聚积及激活转录。SMAD4是TGF-β信号转导的中心分子，在多种激酶的调控下，能够与不同SMADs成员相互作用，发挥生物学功能。SMAD4与胃癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、膀胱癌、甲状腺癌等有关。幼年型息肉症（Juvenile polyposis syndrome，JPS）是一种罕见的常染色体显性遗传综合征，由SMAD4或者BMPR1A基因的种系突变所引起。《结直肠癌NCCN指南》推荐JPS综合征患者进行SMAD4基因检测。

**SMC1A**

染色体结构维持蛋白1A（Structural Maintenance Of Chromosomes 1A, SMC1A）属于SMC蛋白家族，位于人染色体Xp11.22 。SMC1A包含一个N端核苷酸结合基序（NTP binding motif），中间含有两个被间隔区铰链隔开的α-螺旋结构，C端富含天冬氨酸（A）和丙氨酸（D）。SMC 蛋白家族是细胞有丝分裂中期染色体骨架蛋白的重要组成 , 在中期染色体的组装和结构维持过程中起重要作用。SMC1A可以和染色体结构维持蛋白3（Structural Maintenance Of Chromosomes 3, SMC3）、基质抗原 2（Stromal Antigen 2, STAG2）、RAD21（RAD21 Cohesin Complex Component）共同组成黏联蛋白复合体。黏联蛋白复合体能够将姐妹染色单体紧密连接，直到细胞分裂后期分离酶水解RAD21使得姐妹染色单体分离。SMC1A突变与CDLS（Cornelia De Lange Syndrome 3）有关，突变频率约为5%，SMC1A突变导致胚胎细胞的染色体不稳定并造成严重的先天性发育缺陷。

**SPOP**

斑点状痘病毒和锌指结构域蛋白（Speckle Type BTB/POZ Protein，SPOP）是 cullin-3( CUL-3 ) 依赖性泛素化连接酶的衔接蛋白，位于人染色体17q21，属于MATH-BTB（meprin and TRAF homology-bric-a-brac，tramtrack and broad complex)核蛋白家族。SPOP 蛋白含有4个结构区:N端MATH区、中间BTB区、3-box区和C端核定位序列。SPOP通过BTB/POZ结构域与CUL-3相结合，并通过MATH结构域中特定的氨基酸位点聚合底物蛋白，在蛋白质泛素化和降解中起重要作用。CUL/SPOP复合体可以结合和泛素化降解多种含有SBC(SPOP-binding consensus motif，SBC motif)域的底物蛋白，包括凋亡域相关蛋白( death domain-associated pro-tein，Daxx)、乳腺癌转移抑制因子1( breast cancermetastasis suppressor 1，BRMS1)、Hedgehog信号转录因子胶质瘤相关癌基因(glioma-associated onco-gene 2，Gli2)和Gli3、p160类固醇受体共激活因子-3( steroid receptor coactivator-3，SRC-3)、雄激素受体( androgen receptor，AR)以及野生型 ETS相关基因( ETS-associated gene，ERG)等，从而起到抑制肿瘤的作用。SPOP在前列腺癌中的突变率约为4.6%-14.4%，突变集中在MATH区，F133是最常见的突变位点。SPOP也和肾癌、子宫内膜癌、肺癌、胃癌等相关。

**TAF1**

TATA盒结合蛋白相关因子1（TATA-Box Binding Protein Associated Factor 1）是TAFs（TBP associated facters）家族成员，位于人染色体Xq13.1。转录因子复合物TFIID能够特异性识别基因启动子序列，TAF1蛋白是TFIID的最大亚基。TAF1包含氨基末端激酶结构域（NTK）,羧基末端激酶结构域（CTK）,组蛋白乙酰转移酶结构域（HAT）,泛素激活/连接结构域(E1/E2),Bromodomains(Bm)结构域。NTK和CTK具有自身磷酸化活性和磷酸根转移活性。TAF1能够把ATP分解产生的磷酸根转移到TFIIF，磷酸化TFIIF，进而影响与TFII结合的RNA聚合酶。TAF1基因突变与肌张力障碍-帕金森综合征（Dystonia-Parkinsonism）和X连锁智力障碍33（X-linked syndromic mental retardation-33）有关。

**TBX3**

T形盒子基因3（T-Box 3，TBX3）是一个致癌基因，位于人染色体12q24.21，属于TBX（T-box）基因家族。TBX3 基因有两个亚型：TBX3 和TBX3+2α。TBX3 白质包含一个羧基末端、一个氨基末端和一个T区。 TBX3 基因的异常表达在细胞分化、增殖以及肿瘤形成、 进展、转移等过程中发挥重要的作用。TBX3 抑制 INK4α/ARF基因表达抑癌因子 p19ARF，p19ARF的减少直接引起细胞增殖。p19ARF还可以抑制 p53 负调控因子 Mdm2 ，诱导p53 表达，促使细胞周期停止和细胞凋亡。 TBX3基因可以通过抑制E-钙黏蛋白和上调β-catenin增强肿瘤侵袭性。TBX3也可通过转化生长因子β（TGF-β）信号通路发挥致癌基因的作用。TBX3突变与尺骨-乳腺综合征( ulnar-mammary syndrome，UMS) 有关，TBX3 基因突变导致TBX3功能障碍，引起乳腺、四肢发育障碍伴心脏畸形等先天性缺陷。TBX3基因与黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、 膀胱癌、肝癌、胰腺癌等有关。

**TNF**

TNF基因位于人类第6号染色体，长2,770 bp，编码233个氨基酸。该基因编码了一种多功能的促炎细胞因子，它属于肿瘤坏死因子(TNF)超家族，肿瘤坏死因子（TNF）是一种由巨噬细胞对细菌感染或其他免疫源反应自然产生的细胞因子。是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白。既能直接杀死肿瘤细胞，又能通过激活免疫系统发挥抗肿瘤作用。肿瘤坏死因子与干扰素协同作用可杀死肿瘤细胞。根据其来源和结构不同分为两种类型，即TNF－α和TNF－β。前者主要由巨噬细胞产生，后者主要由活化T细胞产生，T细胞在抗原、丝裂原等刺激下可产生高水平的TNF－β。临床已证实TNF对多种肿瘤具有细胞毒和抑制生长作用，且对正常组织细胞无影响，也无种属特异性，TNF已进行了Ⅰ、Ⅱ期及Ⅲ临床试验。用于胃癌、大肠癌、胆囊癌、B细胞淋巴瘤、肝癌伴腹水及晚期转移癌等。

**TNFAIP3**

TNFAIP3基因定位于人染色体6q23，该基因编码一个锌指蛋白，且该蛋白具有泛素编辑酶活性。TNFAIP3蛋白具有一个A20锌指结构以及一个OUT结构。A20锌指结构具有泛素连接酶活性，其中A20锌指结构4能够特异性的识别赖氨酸63位的多聚泛素，而A20锌指结构4-7能够同多聚泛素链结合。TNFAIP3蛋白能够快速地被TNF信号活化，并且能够抑制NFKB的活性以及TNF介导的细胞凋亡。TNFAIP3蛋白参与了细胞因子介导的免疫以及炎症反应，例如TNFa和IL-1b；或者通过病原体介导的TLRs信号通路来关闭NFKB活性。TNFAIP3基因在脂肪细胞，胰腺，上皮细胞，骨组织以及胚胎期的胚胎上皮干细胞中表达较高。该基因的突变能够引起边缘带B细胞淋巴瘤（marginal zone B-cell lymphoma）。目前尚没有针对TNFAIP3的靶向药物面世。

**TNFRSF14**

TNFRSF14基因位于人染色体1q36，该基因编码一个TNF受体超家族蛋白。TNFRSF14蛋白具有4个标志性的TNF受体Cys重复结构域。TNFRSF14蛋白具有信号传导活性，能够激活炎症反应并抑制T细胞免疫应答，同时，该蛋白对于HSV病毒对宿主细胞的感染也具有重要意义。该基因的变异对于HSV的感染具有一定的影响。目前尚没有相关的靶向药物面世。

**TNFRSF18**

TNFSF18基因位于人类第1号染色体，长11,004 bp，编码199个氨基酸。由该基因编码的蛋白质是属于肿瘤坏死因子(TNF)配体的细胞因子，研究表明，该细胞因子在外周组织中有调节T淋巴细胞存活的作用。这种细胞因子也被发现在内皮细胞中表达，并且被认为对T淋巴细胞和内皮细胞之间的相互作用起重要作用。与TNFSF18基因相关的疾病包括 Kenny-Caffey综合征、1型 Kenny-Caffey综合征。与 TNFRSF18/AITR/GITR结合的细胞因子能够调节T细胞反应，降低T细胞激活和T细胞增殖的门槛。激活T淋巴细胞和内皮细胞之间的相互作用。促进白细胞粘附于内皮细胞。调节单核细胞从脾脏到炎症部位的迁移。

**TNFRSF4**

肿瘤坏死因子受体超家族成员4（TNF Receptor Superfamily Member 4 ，TNFRSF4）位于人染色体1p36.33上，由7个外显子组成，是TNF受体超家族的重要成员。TNFRSF基因编码的OX40蛋白属于I型跨膜糖蛋白，由249个氨基酸组成。OX40蛋白表达于活化的CD4+和CD8+T淋巴细胞表面，参与T细胞的活化、增殖和迁移，也能在抗T细胞凋亡过程中发挥重要作用。OX40 蛋白通过胞内信号招募肿瘤坏死因子受体 TRAF2和TRAF5，进而诱导 NF-κB的活化。活化后的NF-κB能促进细胞凋亡抑制因子BCL2、BCL2IL1/BCL2-XL表达的增加，从而抑制细胞凋亡。

**TSC2**

TSC2基因是一种抑癌基因，定位于染色体16q13上，编码结节蛋白（Tuberin）。Tuberin包含一个rap-GAP结构域和一个蛋白磷酸化水解酶亚基。Tuberin可以和TSC1蛋白结合形成复合体，通过下调mTORC1复合体信号来抑制S6K1和EIF4EBP1的磷酸化。Tuberin蛋白作为一个GTP水解酶激活蛋白（GAP）能直接激活小GTP水解酶RHEB。Tuberin蛋白也能激活胞内Ras相关蛋白RAP1A及RAB5的GTP水解酶活性。TSC2基因在多种组织中表达，尤其在心脏、大脑额皮质、外周血单核细胞中呈高表达。TSC2基因与肾脏错构瘤、淋巴管肌瘤、结节性硬化以及血管肌脂瘤的发生有关。目前没有针对TSC2基因的靶向药物，mTORC1抑制剂伊维莫司和西罗莫司对TSC2基因相关的通路有效。

**U2AF1**

U2AF1（U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1）属于SR剪接因子家族，位于人染色体21q22.3 。U2AF1和U2AF2一起组成U2AF异源二聚体。U2AF是U2sn RNP 结合到前体mRNA分支点的辅助因子。U2AF1包含RNA 结合结构域和RS结构域2个功能结构域。U2AF1突变会影响剪接反应，阻碍前体RNA的成熟，影响细胞分化和生长。U2AF1突变与骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic Syndrome ，MDS）有关，主要突变类型是S34 和Q157，存在U2AF1突变的患者更容易转化成在急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia，AML）。在 AML患者中，U2AF1突变与不良预后相关。

**VEZF1**

血管内皮锌指转录因子1（Vascular Endothelial Zinc Finger 1，VEZF1 ）是一个转录调控蛋白，位于人染色体17q22 。VEZF1蛋白包括个6个C2H2型的锌指结构和C端富含脯氨酸的反式转录激活结构域。VEZF1主要在内皮细胞中表达，在决定内皮细胞分化中起重要作用，能够调节内皮细胞繁殖和迁移，与后期胚胎血管生成和血管新生密切相关。VEZF1通过DNA甲基化酶Dnmt3b来影响DNA甲基化。

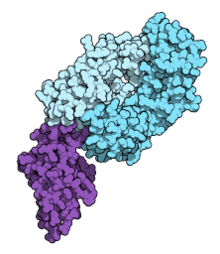
**VTCN1**

VTCN1（V-Set Domain Containing T-Cell Activation Inhibitor 1）也称B7H4，位于人染色体1p13-p12上，含有6个外显子和5个内含子，是 B7 家族共刺激分子成员。VTCN1编码的蛋白属于I型跨膜糖蛋白，含有282个氨基酸，由信号肽区、IgV样区、IgC样区、跨膜区和胞浆区组成。VTCN1通过与T细胞上的相应受体结合，抑制T细胞增殖，阻断细胞周期使细胞停滞于G0/G1期，抑制细胞因子如IL-2等的产生。VTCN1作为负性协同共刺激分子，能够抑制T细胞的活化和增殖，细胞因子的分泌，并阻碍CTL细胞的生成，在介导肿瘤免疫应答和自身免疫性疾病的过程中具有重要作用。VTCN1能通过抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫反应，逃逸机体的免疫监视。VTCN1在卵巢癌、乳腺癌、食道癌、肾癌、胃癌、肝癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等中呈现高表达。VTCN1在肿瘤中的表达水平与不良预后相关。

抗肿瘤免疫[](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Pembrolizumab_5DK3.png)治疗药物简介

* **派姆单抗（Pembrolizumab）**

派姆单抗是一种PD-1免疫检查点抑制剂，通过抑制人体内的PD-1/PD-L1通路，激活人体免疫系统对抗肿瘤细胞。FDA批准派姆单抗用于伊匹单抗（ipilimumab）治疗后进展的不可切除或转移性[黑色素瘤](http://xy.bioon.com/course_video/ge-tian831892.html)；用于治疗含铂化疗期间或之后疾病继续进展或转移性、PD-L1高表达非小细胞肺癌（NSCLC）；用于一线治疗PD-L1表达水平≥50%且无EGFR或ALK基因突变的转移性NSCLC；联合化疗（培美曲塞+卡铂）一线治疗转移性非鳞状NSCLC；用于治疗成人及儿童难治性经典型霍奇金淋巴瘤（cHL），或之前接受过至少3种疗法的复发性cHL；用于一线治疗不合适铂类药物化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌，以及二线治疗铂类药物化疗后疾病进展或术前/术后接受铂类药物化疗12个月内疾病恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌；用于治疗微卫星高度不稳定性（MSI-H）或携带错配修复（MMR）基因缺失的实体瘤；用于治疗PD-L1表达的复发性局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌。FDA批准派姆单抗上市基于多个临床研究。在一项国际开放随机的临床试验中，随机分配1034例PD-L1表达≥1%的非小细胞肺癌患者接受派姆单抗标准剂量、派姆单抗高剂量或多西他赛的治疗。结果显示，派姆单抗标准剂量组、派姆单抗高剂量组、多西他赛组的中位总生存（OS）分别是10.4个月、12.7个月和8.5个月。一项开放随机的III期临床试验中，入组305例PD-L1表达≥50%的非小细胞肺癌患者，随机分配患者接受派姆单抗和含铂化疗。结果显示派姆单抗组中位无进展生存期（PFS）为10.3个月，含铂化疗组PFS为6.0个月。派姆单抗组总缓解率（ORR）为44.8%，含铂化疗组ORR为27.8%。一项随机对照的III期临床试验中，入组834例晚期黑色素瘤患者，随机分配患者接受派姆单抗高剂量、派姆单抗标准剂量、伊匹单抗的治疗。中位随访7.9个月，结果显示三个治疗组6个月无进展生存期（PFS）分别为47.3%、46、4%和26.5%，总缓解率（ORR）为分别为33.7%、32.9%和11.9%。

* **[](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Nivolumab_5GGR.png)纳武单抗（Nivolumab）**

纳武单抗是一种PD-1免疫检查点抑制剂，通过抑制人体内的PD-1/PD-L1通路，激活人体免疫系统对抗肿瘤细胞。FDA批准纳武单抗联合伊匹单抗（ipilimumab）可用于治疗BRAF V600突变野生型不可切除或转移性[黑色素瘤](http://xy.bioon.com/course_video/ge-tian831892.html)；用于治疗局部（晚期）或转移性尿路上皮癌；用于治疗潜在的晚期或转移性肾细胞癌；用于治疗复发性或在自体造血干细胞移植(HSCT)以及移植后Adcetris治疗病情进展的霍奇金淋巴瘤；用于治疗以铂类为基础药物治疗后复发或转移性头颈鳞状细胞癌；用于含铂化疗方案治疗中或治疗后进展的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）；用于治疗接受氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)成人或儿童转移性结直肠癌；以及接受过索拉非尼治疗后的肝细胞癌的治疗。FDA批准纳武单抗上市基于多个临床研究。在一项国际多中心开放随机的未切除或转移性黑色素瘤患者III期临床研究中，随机分配272例患者接受纳武单抗治疗，133名患者接受化疗。接受纳武单抗治疗的患者中有32%得到缓解，标准化疗组中只有11%得到缓解。一项国际开放随机的III期临床研究中，入组272例非小细胞肺鳞癌患者，随机分配患者接受纳武单抗和多西他赛治疗。结果显示纳武单抗组中位总生存（OS）为9.2个月，多西他赛组OS为6.0个月。纳武单抗组缓解率（RR）为20%，多西他赛组RR为9%。纳武单抗组中位无进展生存期（PFS）为3.5个月，多西他赛组PFS为2.8个月。一项国际多中心开放II期临床研究中，入组74例微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）的转移性结直肠癌患者。中位随访12.0个月，53例接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗的患者采用纳武单抗治疗后的总缓解率（ORR）为28%，中位缓解持续时间未达到。在所有74例患者中，32%的患者缓解，中位缓解持续时间未达到。

* **阿特珠单抗（Atezolizumab）**

阿特珠单抗是一个单克隆抗体，能结合至PD-L1并阻断它与PD-1及B7.1受体两者的相互作用。这个过程能逆转PD-L1/PD-1介导的免疫反应的抑制作用，包括抗肿瘤免疫反应的活化，但不能诱导抗体依赖性细胞产生细胞毒性。阿特珠单抗已被FDA批准的首个和唯一的抗PD-L1癌症免疫药物，同时也是30年来FDA首个批准特定类型膀胱癌针对性治疗药。2016年5月19日，FDA批准了首个PD-L1抑制剂Tecentriq （Atezolizumab）用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的二线治疗，当患者铂类药物化疗期间或之后病情恶化、手术前后铂类药物化疗1年内病情恶化，可以考虑选择该药物。Atezolizumab的安全性和有效性研究中纳入了310名使用铂类药物化疗后病情恶化的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，每三周静脉给药一次，atezolizumab 1200mg。研究数据显示，14.8%的患者[肿瘤](http://www.pharmnet.com.cn/tcm/nbzz/tumour/" \t "http://news.pharmnet.com.cn/news/2017/01/20/_blank)有缩小，应答持续时间也从2.1个月到超过13.8个月不等。PD-L1表达阳性患者其应答率远高于PD-L1表达阴性的患者（26% vs 9.5%）。Atezolizumab对不同PD-L1表达患者的疗效差异较大，所以FDA同时批准了Ventana Medical Systems公司用于检测患者肿瘤组织PD-L1表达水平的试剂盒Ventana PD-L1（SP142），让临床医生能对患者进行atezolizumab治疗有更好的评估。研究期间常见的[不良反应](http://www.pharmnet.com.cn/fwjs/jspt/blfyjsj/index0.html" \t "http://news.pharmnet.com.cn/news/2017/01/20/_blank)主要有疲劳、食欲下降、恶心、尿路感染、发热和便秘。治疗期间患者也可能出现免疫介导相关不良反应，可能涉及肺、肠等多个脏器。研究期间没有发现与治疗相关的死亡发生。

* **Durvalumab**

Durvalumab是免疫检查点抑制剂的一种，是由罗氏（ROCHE）公司开发的一种新型抗肿瘤免疫抑制剂，商品名为IMFIZI。其本质是一种IGg1k单抗，能够阻断PD-L1与PD-1和CD80的结合。Durvalumab能够用来治疗转移性的或者局部晚期的尿路上皮癌患者，这些患者对于含铂化疗的治疗或新辅助治疗不敏感。目前，Durvalumab针对多种肿瘤开展了临床试验。

检测方法

C:\Users\yujun001\Desktop\抗肿瘤免疫报告表格-转曲.tif

DNA提取质量控制

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **样本编号** | **QC项目** | **总量(ng)** |
| **QC标准** | **> 80 ng** |
| **Z17L00786** |  | **4732.0** |

高通量测序质量控制

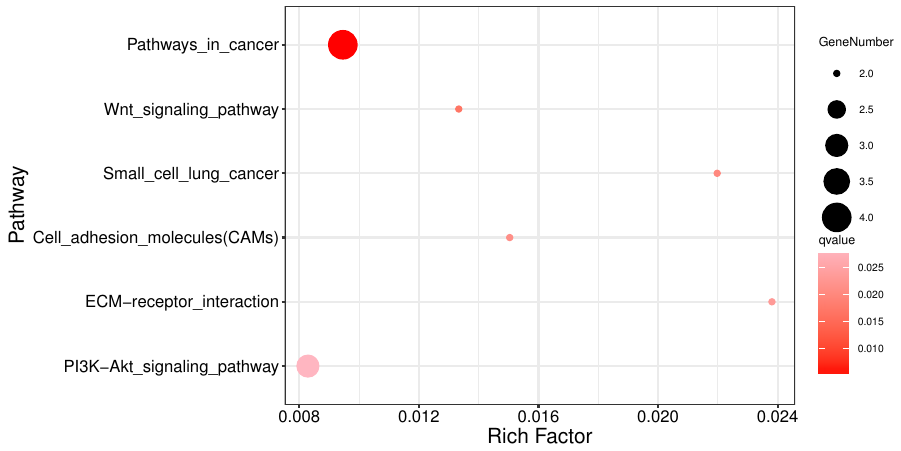
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **样本编号** | **QC项目** | **总Reads数量** | **平均测序深度** | **外显子检测区域覆盖度** |
| **QC标准** | **>8M** | **> 1,000×** | **> 95%** |
| **CM0013-1T** |  | **16M** | **1,825×** | **98.87%** |

检测人：

审核人：

报告日期： 2017年12月25日

突变富集的信号通路

注：KEGG突变富集信号通路由志诺维思科研云系统iGenome®Cloud分析生成，如果想了解更多关于突变富集信号通路的内容，请致电志诺维思：010-5843 3158

＊本次送检的样品中，发现Pathways\_in\_cancer中PLEKHG5、LAMA5、ITGA6、WNT2基因存在突变（p=0.0002394）；

＊本次送检的样品中，发现PI3K-Akt\_signaling\_pathway中PPP2R5B、LAMA5、ITGA6基因存在突变（p=0.0025278）。

参考文献

[1] Kumari, J., et al., Mitochondrial functions of RECQL4 are required for the prevention of aerobic glycolysis-dependent cell invasion. J Cell Sci, 2016. 129(7): p. 1312-8.

[2] Mo, D., et al., Human Helicase RECQL4 Drives Cisplatin Resistance in Gastric Cancer by Activating an AKT-YB1-MDR1 Signaling Pathway. Cancer Res, 2016. 76(10): p. 3057-66.

[3] Van Maldergem, L., et al., Revisiting the craniosynostosis-radial ray hypoplasia association: Baller-Gerold syndrome caused by mutations in the RECQL4 gene. J Med Genet, 2006. 43(2): p. 148-52.

[4] Siitonen, H.A., et al., Molecular defect of RAPADILINO syndrome expands the phenotype spectrum of RECQL diseases. Hum Mol Genet, 2003. 12(21): p. 2837-44.

[5] Kitao, S., et al., Rothmund-thomson syndrome responsible gene, RECQL4: genomic structure and products. Genomics, 1999. 61(3): p. 268-76.

[6] Scoles, D.R., et al., Schwannomin inhibits tumorigenesis through direct interaction with the eukaryotic initiation factor subunit c (eIF3c). Hum Mol Genet, 2006. 15(7): p. 1059-70.

[7] Baser, M.E., et al., Neurofibromatosis 2 and malignant mesothelioma. Neurology, 2002. 59(2): p. 290-1.

[8] Sestini, R., et al., Evidence of a four-hit mechanism involving SMARCB1 and NF2 in schwannomatosis-associated schwannomas. Hum Mutat, 2008. 29(2): p. 227-31.

[9] Lu, N.Z., et al., International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. Pharmacol Rev, 2006. 58(4): p. 782-97.

[10] Roy, A.K., et al., Regulation of androgen action. Vitam Horm, 1999. 55: p. 309-52.

[11] Mooradian, A.D., J.E. Morley, and S.G. Korenman, Biological actions of androgens. Endocr Rev, 1987. 8(1): p. 1-28.

[12] Fisher, C.L., et al., A human homolog of Additional sex combs, ADDITIONAL SEX COMBS-LIKE 1, maps to chromosome 20q11. Gene, 2003. 306: p. 115-26.

[13] Skarnes, W.C., et al., A conditional knockout resource for the genome-wide study of mouse gene function. Nature, 2011. 474(7351): p. 337-42.

[14] Dolgin, E., Mouse library set to be knockout. Nature, 2011. 474(7351): p. 262-3.

[15] Lee, J.H. and T.T. Paull, Activation and regulation of ATM kinase activity in response to DNA double-strand breaks. Oncogene, 2007. 26(56): p. 7741-8.

[16] Kishi, S., et al., Telomeric protein Pin2/TRF1 as an important ATM target in response to double strand DNA breaks. J Biol Chem, 2001. 276(31): p. 29282-91.

[17] Shafman, T., et al., Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage. Nature, 1997. 387(6632): p. 520-3.

[18] Shi, X.H., et al., Combined silencing of K-ras and Akt2 oncogenes achieves synergistic effects in inhibiting pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo. Cancer Gene Ther, 2009. 16(3): p. 227-36.

[19] Brauburger, K., et al., Adenomatous polyposis coli (APC) membrane recruitment 3, a member of the APC membrane recruitment family of APC-binding proteins, is a positive regulator of Wnt-beta-catenin signalling. FEBS J, 2014. 281(3): p. 787-801.

[20] Khan, N.I., K.F. Bradstock, and L.J. Bendall, Activation of Wnt/beta-catenin pathway mediates growth and survival in B-cell progenitor acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol, 2007. 138(3): p. 338-48.

[21] Brockhausen, I., Pathways of O-glycan biosynthesis in cancer cells. Biochim Biophys Acta, 1999. 1473(1): p. 67-95.

[22] Chang, H.H., et al., beta-1,4-Galactosyltransferase III enhances invasive phenotypes via beta1-integrin and predicts poor prognosis in neuroblastoma. Clin Cancer Res, 2013. 19(7): p. 1705-16.

[23] Liao, W.C., et al., beta-1,4-Galactosyltransferase III suppresses extravillous trophoblast invasion through modifying beta1-integrin glycosylation. Placenta, 2015. 36(4): p. 357-64.

[24] Ye BH, Lista F, Lo Coco F, Knowles DM, Offit K, et al. 1993. Science 262:747-50

[25] Kerckaert JP, Deweindt C, Tilly H, Quief S, Lecocq G, Bastard C. 1993. Nat Genet 5:66-70

[26] Migliazza A, Martinotti S, Chen W, Fusco C, Ye BH, et al. 1995. Proc Natl Acad Sci U S A 92:12520-4

[27] Shen Y, Ge B, Ramachandrareddy H, McKeithan T, Chan WC. 2008. Biochem Biophys Res Commun 375:190-3

[28] Marcotte DJ, Liu YT, Arduini RM, Hession CA, Miatkowski K, et al. 2010. Protein Sci 19:429-39

[29] Teimourian S, Nasseri S, Pouladi N, Yeganeh M, Aghamohammadi A. 2008. J Pediatr Hematol Oncol 30:679-83

[30] Doyle SL, Jefferies CA, Feighery C, O'Neill LA. 2007. J Biol Chem 282:36953-60

[31] Horwood NJ, Page TH, McDaid JP, Palmer CD, Campbell J, et al. 2006. J Immunol 176:3635-41

[32] Vargas L, Nore BF, Berglof A, Heinonen JE, Mattsson PT, et al. 2002. J Biol Chem 277:9351-7

[33] Fu, M., et al., Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. Endocrinology, 2004. 145(12): p. 5439-47.

[34] Nagase, T., et al., Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. DNA Res, 1998. 5(6): p. 355-64.

[35] Ko, T.K., E. Kelly, and J. Pines, CrkRS: a novel conserved Cdc2-related protein kinase that colocalises with SC35 speckles. J Cell Sci, 2001. 114(Pt 14): p. 2591-603.

[36] Nakajima, D., et al., Construction of expression-ready cDNA clones for KIAA genes: manual curation of 330 KIAA cDNA clones. DNA Res, 2002. 9(3): p. 99-106.

[37] Cazzalini, O., et al., CBP and p300 acetylate PCNA to link its degradation with nucleotide excision repair synthesis. Nucleic Acids Res, 2014. 42(13): p. 8433-48.

[38] Haiman, C.A., et al., Screening and association testing of common coding variation in steroid hormone receptor co-activator and co-repressor genes in relation to breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. BMC Cancer, 2009. 9: p. 43.

[39] Huang, W.C., et al., Phosphorylation of CBP by IKKalpha promotes cell growth by switching the binding preference of CBP from p53 to NF-kappaB. Mol Cell, 2007. 26(1): p. 75-87.

[40] Kalkhoven, E., et al., Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutations in Rubinstein-Taybi syndrome. Hum Mol Genet, 2003. 12(4): p. 441-50.

[41] Dames, S.A., et al., Structural basis for Hif-1 alpha /CBP recognition in the cellular hypoxic response. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(8): p. 5271-6.

[42] Yamamoto, H., et al., Interaction between the hematopoietic Ets transcription factor Spi-B and the coactivator CREB-binding protein associated with negative cross-talk with c-Myb. Cell Growth Differ, 2002. 13(2): p. 69-75.

[43] Eberle, J., K. Krasagakis, and C.E. Orfanos, Translation initiation factor eIF-4A1 mRNA is consistently overexpressed in human melanoma cells in vitro. Int J Cancer, 1997. 71(3): p. 396-401.

[44] Shuda, M., et al., Enhanced expression of translation factor mRNAs in hepatocellular carcinoma. Anticancer Res, 2000. 20(4): p. 2489-94.

[45] Lin, Y.W. and P.D. Aplan, Gene expression profiling of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma identifies oncogenic pathways that are potential therapeutic targets. Leukemia, 2007. 21(6): p. 1276-84.

[46] Yan, L.X., et al., Knockdown of miR-21 in human breast cancer cell lines inhibits proliferation, in vitro migration and in vivo tumor growth. Breast Cancer Res, 2011. 13(1): p. R2.

[47] Shaoyan, X., et al., Downregulation of EIF4A2 in non-small-cell lung cancer associates with poor prognosis. Clin Lung Cancer, 2013. 14(6): p. 658-65.

[48] Chang, C.H., et al., ESX: a structurally unique Ets overexpressed early during human breast tumorigenesis. Oncogene, 1997. 14(13): p. 1617-22.

[49] Kopp, J.L., et al., Different domains of the transcription factor ELF3 are required in a promoter-specific manner and multiple domains control its binding to DNA. J Biol Chem, 2007. 282(5): p. 3027-41.

[50] Nakarai, C., et al., Significance of ELF3 mRNA expression for detection of lymph node metastases of colorectal cancer. Anticancer Res, 2012. 32(9): p. 3753-8.

[51] Shatnawi, A., et al., ELF3 is a repressor of androgen receptor action in prostate cancer cells. Oncogene, 2014. 33(7): p. 862-71.

[52] Mitri, Z., T. Constantine, and R. O'Regan, The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract, 2012. 2012: p. 743193.

[53] Bogliolo, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. Am J Hum Genet, 2013. 92(5): p. 800-6.

[54] Lee, E., et al., Combined genetic and nutritional risk models of triple negative breast cancer. Nutr Cancer, 2014. 66(6): p. 955-63.

[55] Strimlan, C.V., J. Liput, and M. Stevens, Re: Hypocomplementemic urticarial vasculitis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary silicosis. Cleve Clin J Med, 1989. 56(5): p. 543-4.

[56] Shi, Q., et al., FRK inhibits migration and invasion of human glioma cells by promoting N-cadherin/beta-catenin complex formation. J Mol Neurosci, 2015. 55(1): p. 32-41.

[57] Zhou, X., et al., FRK controls migration and invasion of human glioma cells by regulating JNK/c-Jun signaling. J Neurooncol, 2012. 110(1): p. 9-19.

[58] Cance, W.G., et al., Rak, a novel nuclear tyrosine kinase expressed in epithelial cells. Cell Growth Differ, 1994. 5(12): p. 1347-55.

[59] Jin, G., et al., Mutation analysis of the FRK gene in non-small cell lung cancers. Lung Cancer, 2011. 71(1): p. 115-7.

[60] Happle, R., Progressive osseous heteroplasia is not a Mendelian trait but a type 2 segmental manifestation of GNAS inactivation disorders: A hypothesis. Eur J Med Genet, 2016. 59(5): p. 290-4.

[61] Nakajima, Y., et al., GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas. Endocr J, 2016. 63(2): p. 199-204.

[62] Ando, H., et al., Usefulness of a management protocol for patients with cervical multicystic lesions: A retrospective analysis of 94 cases and the significance of GNAS mutation. J Obstet Gynaecol Res, 2016. 42(11): p. 1588-1598.

[63] Tan, M.C., et al., GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. J Am Coll Surg, 2015. 220(5): p. 845-54 e1.

[64] Carter, J.M., et al., Activating GNAS mutations in parosteal osteosarcoma. Am J Surg Pathol, 2014. 38(3): p. 402-9.

[65] Li, L., D.T. Mei, and Y. Zeng, HDAC2 promotes the migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via upregulation of fibronectin. Biomed Pharmacother, 2016. 84: p. 284-290.

[66] Ye, P., et al., Histone deacetylase 2 regulates doxorubicin (Dox) sensitivity of colorectal cancer cells by targeting ABCB1 transcription. Cancer Chemother Pharmacol, 2016. 77(3): p. 613-21.

[67] Huang, R., et al., The role of HDAC2 in chromatin remodelling and response to chemotherapy in ovarian cancer. Oncotarget, 2016. 7(4): p. 4695-711.

[68] Ahn, S.Y., et al., Increased HGF Expression Induces Resistance to c-MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastric Cancer. Anticancer Res, 2017. 37(3): p. 1127-1138.

[69] Makowiecka, A., et al., Varying effects of EGF, HGF and TGFbeta on formation of invadopodia and invasiveness of melanoma cell lines of different origin. Eur J Histochem, 2016. 60(4): p. 2728.

[70] Liu, Y., et al., Interruption of hepatocyte growth factor signaling augmented oridonin-induced death in human non-small cell lung cancer A549 cells via c-met-nuclear factor-kappaB-cyclooxygenase-2 and c-Met-Bcl-2-caspase-3 pathways. Biol Pharm Bull, 2012. 35(7): p. 1150-8.

[71] Kramar, F., et al., IDH1/2 Mutation and MGMT Promoter Methylation - the Relevant Survival Predictors in Czec

[72] Chen, N., et al., IDH1/2 gene hotspot mutations in central nervous system tumours: analysis of 922 Chinese patients. Pathology, 2016. 48(7): p. 675-683.

[73] Hamadou, W.S., et al., Familial hematological malignancies: new IDH2 mutation. Ann Hematol, 2016. 95(12): p. 1943-1947.

[74] Wei, G., et al., Patient Mutations of the Intellectual Disability Gene KDM5C Downregulate Netrin G2 and Supp

[75] Shen, H., et al., Suppression of Enhancer Overactivation by a RACK7-Histone Demethylase Complex. Cell, 2016.

[76] Peng, Y., et al., Mutations in the KDM5C ARID Domain and Their Plausible Association with Syndromic Claes-Jensen-Type Disease. Int J Mol Sci, 2015. 16(11): p. 27270-87.

[77] He, Z., et al., MAPK11 in breast cancer cells enhances osteoclastogenesis and bone resorption. Biochimie, 2014. 106: p. 24-32.

[78] Zhong, W., et al., Activation of the MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) pathway regulates the transcription of autophagy genes in response to oxidative stress induced by a novel copper complex in HeLa cells. Autophagy, 2014. 10(7): p. 1285-300.

[79] Jin, X., et al., The role of MDM4 SNP34091 A>C polymorphism in cancer: a meta-analysis on 19,328 patients and 51,058 controls. Int J Biol Markers, 2017. 32(1): p. e62-e67.

[80] Gansmo, L.B., et al., The MDM4 SNP34091 (rs4245739) C-allele is associated with increased risk of ovarian-but not endometrial cancer. Tumour Biol, 2016. 37(8): p. 10697-702.

[81] Mohammad Khanlou, Z., et al., Lack of Associations of the MDM4 rs4245739 Polymorphism with Risk of Thyroid Cancer among Iranian-Azeri Patients: a Case-Control Study. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. 18(4): p. 1133-1138.

[82] Pant, V., et al., Tumorigenesis promotes Mdm4-S overexpression. Oncotarget, 2017. 8(16): p. 25837-25847.

[83] Wang, M.J., et al., The associations between MDM4 gene polymorphisms and cancer risk. Oncotarget, 2016. 7(34): p. 55611-55623.

[84] Fears, S., et al., Intergenic splicing of MDS1 and EVI1 occurs in normal tissues as well as in myeloid leukemia and produces a new member of the PR domain family. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93(4): p. 1642-7.

[85] Wain, L.V., et al., Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. Nat Genet, 2011. 43(10): p. 1005-11.

[86] Ehret, G.B., et al., Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature, 2011. 478(7367): p. 103-9.

[87] Soler Artigas, M., et al., Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. Nat Genet, 2011. 43(11): p. 1082-90.

[88] Rose, J.E., et al., Personalized smoking cessation: interactions between nicotine dose, dependence and quit-success genotype score. Mol Med, 2010. 16(7-8): p. 247-53.

[89] Sharma Bhai, P., et al., Next-Generation Sequencing Reveals a Nonsense Mutation (p.Arg364Ter) in MRE11A Gene in an Indian Patient with Familial Breast Cancer. Breast Care (Basel), 2017. 12(2): p. 114-116.

[90] Yang, C.H., et al., Interaction of MRE11 and Clinicopathologic Characteristics in Recurrence of Breast Cancer: Individual and Cumulated Receiver Operating Characteristic Analyses. Biomed Res Int, 2017. 2017: p. 2563910.

[91] Altan, B., et al., High Expression of MRE11-RAD50-NBS1 Is Associated with Poor Prognosis and Chemoresistance in Gastric Cancer. Anticancer Res, 2016. 36(10): p. 5237-5247.

[92] Park, M.J., et al., FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol, 2009. 145(2): p. 198-206.

[93] Baldus, C.D., et al., Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adult acute T-lymphoblastic leukemia. Haematologica, 2009. 94(10): p. 1383-90.

[94] Larson Gedman, A., et al., The impact of NOTCH1, FBW7 and PTEN mutations on prognosis and downstream signaling in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Leukemia, 2009. 23(8): p. 1417-25.

[95] Asnafi, V., et al., NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. Blood, 2009. 113(17): p. 3918-24.

[96] Zhu, Y.M., et al., NOTCH1 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and implication in multifactorial leukemogenesis. Clin Cancer Res, 2006. 12(10): p. 3043-9.

[97] Ha, H.C. and S.H. Snyder, Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in the nervous system. Neurobiol Dis, 2000. 7(4): p. 225-39.

[98] Maruyama, T., et al., Txk, a member of the non-receptor tyrosine kinase of the Tec family, forms a complex with poly(ADP-ribose) polymerase 1 and elongation factor 1alpha and regulates interferon-gamma gene transcription in Th1 cells. Clin Exp Immunol, 2007. 147(1): p. 164-75.

[99] Ahel, I., et al., Poly(ADP-ribose)-binding zinc finger motifs in DNA repair/checkpoint proteins. Nature, 2008. 451(7174): p. 81-5.

[100] Kim, H.C., et al., Clinical significance of NQO1 polymorphism and expression of p53, SOD2, PARP1 in limited-stage small cell lung cancer. Int J Clin Exp Pathol, 2014. 7(10): p. 6743-51.

[101] Li, Y., et al., Polymorphisms in genes of APE1, PARP1, and XRCC1: risk and prognosis of colorectal cancer in a northeast Chinese population. Med Oncol, 2013. 30(2): p. 505.

[102] Keller, A.D. and T. Maniatis, Identification and characterization of a novel repressor of beta-interferon gene expression. Genes Dev, 1991. 5(5): p. 868-79.

[103] Turner, C.A., Jr., D.H. Mack, and M.M. Davis, Blimp-1, a novel zinc finger-containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells. Cell, 1994. 77(2): p. 297-306.

[104] Sciammas, R. and M.M. Davis, Modular nature of Blimp-1 in the regulation of gene expression during B cell maturation. J Immunol, 2004. 172(9): p. 5427-40.

[105] Tam, W., et al., Mutational analysis of PRDM1 indicates a tumor-suppressor role in diffuse large B-cell lymphomas. Blood, 2006. 107(10): p. 4090-100.

[106] Courts, C., et al., Recurrent inactivation of the PRDM1 gene in primary central nervous system lymphoma. J Neuropathol Exp Neurol, 2008. 67(7): p. 720-7.

[107] Linglart, A., et al., Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. N Engl J Med, 2011. 364(23): p. 2218-26.

Nagasaki, K., et al., PRKAR1A mutation affecting cAMP-mediated G protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(9): p. E1808-13.

Linglart, A., et al., PRKAR1A and PDE4D mutations cause acrodysostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(12): p. E2328-38.

Veugelers, M., et al., Comparative PRKAR1A genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and prkar1a haploinsufficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(39): p. 14222-7.

Groussin, L., et al., Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(9): p. 4324-9.

Mizuno, K., et al., MPTP delta, a putative murine homolog of HPTP delta, is expressed in specialized regions of the brain and in the B-cell lineage. Mol Cell Biol, 1993. 13(9): p. 5513-23.

Yang, Q., et al., Family-based and population-based association studies validate PTPRD as a risk factor for restless legs syndrome. Mov Disord, 2011. 26(3): p. 516-9.

Clark, O., et al., Functional analysis of the putative tumor suppressor PTPRD in neuroblastoma cells. Cancer Invest, 2012. 30(5): p. 422-32.

Nair, P., et al., Aberrant splicing of the PTPRD gene mimics microdeletions identified at this locus in neuroblastomas. Genes Chromosomes Cancer, 2008. 47(3): p. 197-202.

Fujita, K., et al., Cytogenetics, FISH and RT-PCR analysis of acute promyelocytic leukemia: structure of the fusion point in a case lacking classic t(15;17) translocation. Leuk Lymphoma, 2003. 44(1): p. 111-5.

Chen, Z., et al., PLZF-RAR alpha fusion proteins generated from the variant t(11;17)(q23;q21) translocation in acute promyelocytic leukemia inhibit ligand-dependent transactivation of wild-type retinoic acid receptors. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. 91(3): p. 1178-82.

Redner, R.L., et al., The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. Blood, 1996. 87(3): p. 882-6.

Walz, C., et al., Atypical mRNA fusions in PML-RARA positive, RARA-PML negative acute promyelocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(5): p. 471-9.

Kim, M.J., et al., Molecular methods for genomic analyses of variant PML-RARA or other RARA-related chromosomal translocations in acute promyelocytic leukemia. Korean J Hematol, 2012. 47(4): p. 307-8.

Kohno, T., et al., Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. Transl Lung Cancer Res, 2015. 4(2): p. 156-64.

Takeuchi, K., et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med, 2012. 18(3): p. 378-81.

Kohno, T., et al., KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med, 2012. 18(3): p. 375-7.

Tsuta, K., et al., RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. Br J Cancer, 2014. 110(6): p. 1571-8.

Hirawake, H., et al., Cytochrome b in human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of the components in liver mitochondria and chromosome assignment of the genes for the large (SDHC) and small (SDHD) subunits to 1q21 and 11q23. Cytogenet Cell Genet, 1997. 79(1-2): p. 132-8.

Killian, J.K., et al., Recurrent epimutation of SDHC in gastrointestinal stromal tumors. Sci Transl Med, 2014. 6(268): p. 268ra177.

Haller, F., et al., Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. Endocr Relat Cancer, 2014. 21(4): p. 567-77.

Sylla, B.S., et al., The X-linked lymphoproliferative syndrome gene product SH2D1A associates with p62dok (Dok1) and activates NF-kappa B. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97(13): p. 7470-5.

Eckrich, M.J., et al., A unique clinical presentation of X-linked lymphoproliferative syndrome with a novel mutation in SH2D1A and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol, 2011. 33(1): p. e39-42.

Koochakzadeh, L., et al., Study of SH2D1A gene mutation in paediatric patients with B-cell lymphoma. Allergol Immunopathol (Madr), 2015. 43(6): p. 568-70.

Zhizhuo, H., et al., Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer, 2012. 58(3): p. 410-4.

Ruiz, J.C., F.L. Conlon, and E.J. Robertson, Identification of novel protein kinases expressed in the myocardium of the developing mouse heart. Mech Dev, 1994. 48(3): p. 153-64.

Hansen, J., et al., De novo mutations in SIK1 cause a spectrum of developmental epilepsies. Am J Hum Genet, 2015. 96(4): p. 682-90.

Cheng, H., et al., SIK1 couples LKB1 to p53-dependent anoikis and suppresses metastasis. Sci Signal, 2009. 2(80): p. ra35.

Bouchon, A., et al., Activation of NK cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family. J Immunol, 2001. 167(10): p. 5517-21.

Tassi, I. and M. Colonna, The cytotoxicity receptor CRACC (CS-1) recruits EAT-2 and activates the PI3K and phospholipase Cgamma signaling pathways in human NK cells. J Immunol, 2005. 175(12): p. 7996-8002.

Murphy, J.J., et al., A novel immunoglobulin superfamily receptor (19A) related to CD2 is expressed on activated lymphocytes and promotes homotypic B-cell adhesion. Biochem J, 2002. 361(Pt 3): p. 431-6.

Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, et al. 2004. J Med Genet 41:484-91

Musone, S.L., et al., Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. Nat Genet, 2008. 40(9): p. 1062-4.

Boonyasrisawat, W., et al., Tag polymorphisms at the A20 (TNFAIP3) locus are associated with lower gene expression and increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. Diabetes, 2007. 56(2): p. 499-505.

Mevissen, T.E., et al., OTU deubiquitinases reveal mechanisms of linkage specificity and enable ubiquitin chain restriction analysis. Cell, 2013. 154(1): p. 169-84.

Honma, K., et al., TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. Blood, 2009. 114(12): p. 2467-75.

Montgomery, R.I., et al., Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. Cell, 1996. 87(3): p. 427-36.

Anderson, C.A., et al., Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet, 2011. 43(3): p. 246-52.

Raychaudhuri, S., et al., Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. Nat Genet, 2008. 40(10): p. 1216-23.

Dubois, P.C., et al., Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet, 2010. 42(4): p. 295-302.

Roux, P.P., et al., Tumor-promoting phorbol esters and activated Ras inactivate the tuberous sclerosis tumor suppressor complex via p90 ribosomal S6 kinase. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(37): p. 13489-94.

Inoki, K., T. Zhu, and K.L. Guan, TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell, 2003. 115(5): p. 577-90.

Deng, L., et al., The ubiquitination of rag A GTPase by RNF152 negatively regulates mTORC1 activation. Mol Cell, 2015. 58(5): p. 804-18.

Habib, S.L., Insight into mechanism of oxidative DNA damage in angiomyolipomas from TSC patients. Mol Cancer, 2009. 8: p. 13.

Ha,JH,et al.,Onset of Manic Episode during Chemotherapy with 5-Fluorouracil".

Psychiatry Investig.8:71-3

Walter, A.O., et al., Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. Cancer Discov, 2013. 3(12): p. 1404-15.

Cross, D.A., et al., AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov, 2014. 4(9): p. 1046-61.

Kim,E.S.,et al.,Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer(INTEREST):a randomised phase III trial.Lancet,2008.372(9652):p.1809-18.

Lee,S.M.,et al.,First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy(TOPICAL):a double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial.Lancet Oncol,2012.13(11):p.1161-70.

Rosell,R.,et al.,Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(EURTAC):a multicentre,open-label,randomised phase 3 trial.Lancet Oncol,2012.13(3):p.239-46.

Van Cutsem,E., et al., Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with bestsupportive care alone in patients with chemotherapy-ractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007.25(13):p.1658-64.

Douillard,J.Y ., et al., Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. J Clin Oncol. 2010.28(31):p.4697-705.

Herbst RS, Hong WK. IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for treatment of head and neck cancer. Semin Oncol 2002 Oct;29(5 Suppl 14):18-30

Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001 Nov;13(6):506-13

Sclabas GM, Fujioka S, Schmidt C, Fan Z, Evans DB, Chiao PJ. Restoring Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells by Targeting the Nuclear Factor-kappaB Signaling Pathway With the Anti-Epidermal Growth Factor Antibody IMC-C225. J Gastrointest Surg 2003 Jan;7(1):37-43

Sarker, D., et al., First-in-human phase I study of pictilisib (GDC-0941), a potent pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res, 2015. 21(1): p. 77-86.

Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Loriot MA, Narjoz C, Poncet D, Gagnieu MC, Ged C, Broly F, Le Morvan V, Bouquié R, Gaub MP, Philibert L, Ghiringhelli F, Le Guellec C; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Unicancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. Fundam Clin Pharmacol. 2015 Jun;29(3):219-37.

FDA Approves Drug Combo for Kidney Cancer. Cancer Discov. 2016 Jul;6(7):687-8.

Huang Z, Wu Y, Zhou X, Qian J, Zhu W, Shu Y, Liu P. Clinical efficacy of mTOR inhibitors in solid tumors: a systematic review. Future Oncol. 2015;11(11):1687-99.

Miller,V.A.,et al.,Afatinib versus placebo for patients with advanced,metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib,gefitinib,or both,and one or two lines of chemotherapy(LUX-Lung 1):a phase 2b/3 randomised trial.Lancet Oncol,2012.13(5):p.528-38.

Wu,Y.L.,et al.,Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations(LUX-Lung 6):an open-label,randomised phase 3 trial.Lancet Oncol,2014.15(2):p.213-22.

Chan,A., et al.,Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016.17(3):p.367-77.

Martin,M., et al., Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.Lancet Oncol, 2017. pii: S1470-2045(17)30717-9.

Reid A, Vidal L, Shaw H, de Bono J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). Eur J Cancer. 2007 Feb;43(3):481-9.

Docetaxel: a review of its use in metastatic breast cancer. Drugs. 65 (17): 2513–31.

Chemotherapy for hormone-ractory prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews (4): CD005247.

Caudle K E, Thorn C F, Klein T E, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2013, 94(6):640.

Bang,Y.J.,et al.,Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer(ToGA):a phase 3,open-label,randomised controlled trial.Lancet,2010.376(9742):p.687-97.

Piccart-Gebhart,M.J.,et al.,Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.N Engl J Med,2005.353(16):p.1659-72.

Romond,E.H.,et al.,Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.N Engl J Med,2005.353(16):p.1673-84.

Baselga.J., et al.,Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012.366(2):109-19.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New England Journal of Medicine 2012 Nov 8;367(19):1783-91

Finn,R.S., et al., The cyclin ependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versusletrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advancedbreast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015.16(1):25-35.

Clark, J.W., et al., Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, ractory solid tumors. Clin Cancer Res, 2005. 11(15): p. 5472-80.

Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008. 359(4): p. 378-90.

Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 125-34.

McGuire,W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 1996.334(1):p.1-6.

Oliver R T, Mason M D, Mead G M, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial.[J]. Lancet, 2005, 366(9482):293.

Toner G C. Testicular cancer: Optimal management of stage I seminoma in 2015[J]. Nature Reviews Urology, 2015, 12(5):12-18.

Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2014 Apr 15;20(8):2035-43.

Hall M D. The Discovery and Development of Cisplatin[J]. Journal of Chemical Education, 2006, 83(5):728-734.

St. Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, et al. NT5E Mutations and Arterial Calcifications. The New England journal of medicine. 2011;364(5):432-442. doi:10.1056/NEJMoa0912923.

Fausther M, Lavoie EG, Goree JR, Baldini G, Dranoff JA. NT5E Mutations That Cause Human Disease Are Associated with Intracellular Mistrafficking of NT5E Protein. Sutherland-Smith AJ, ed. PLoS ONE. 2014;9(6):e98568.