



博淼生物

BIOMIAO BIOLOGICAL

-SINCE2009-

Your own Laboratory

您的专属实验室

单细胞测序技术在科研中的应用场景

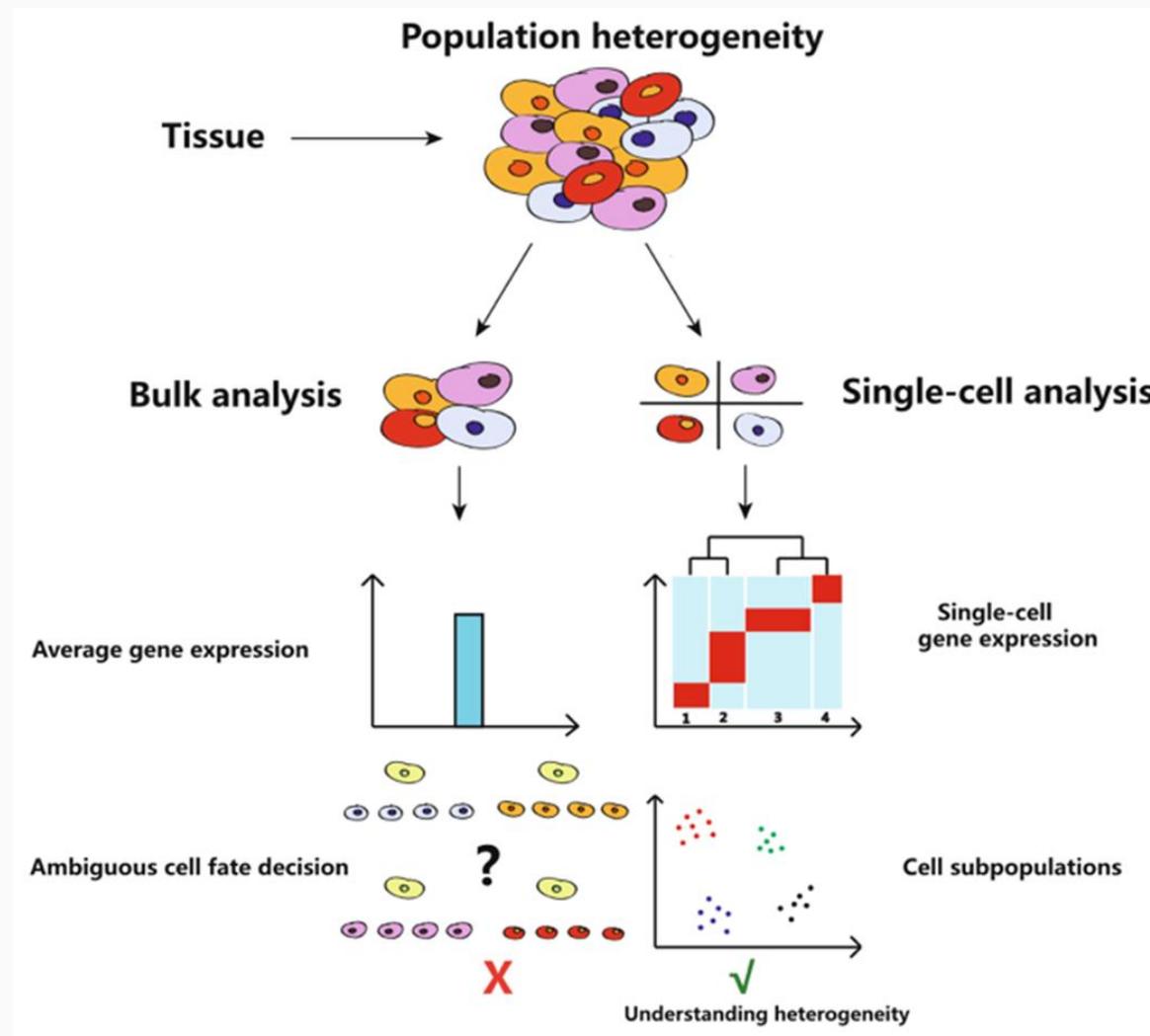
全国统一服务电话：400-6506-908

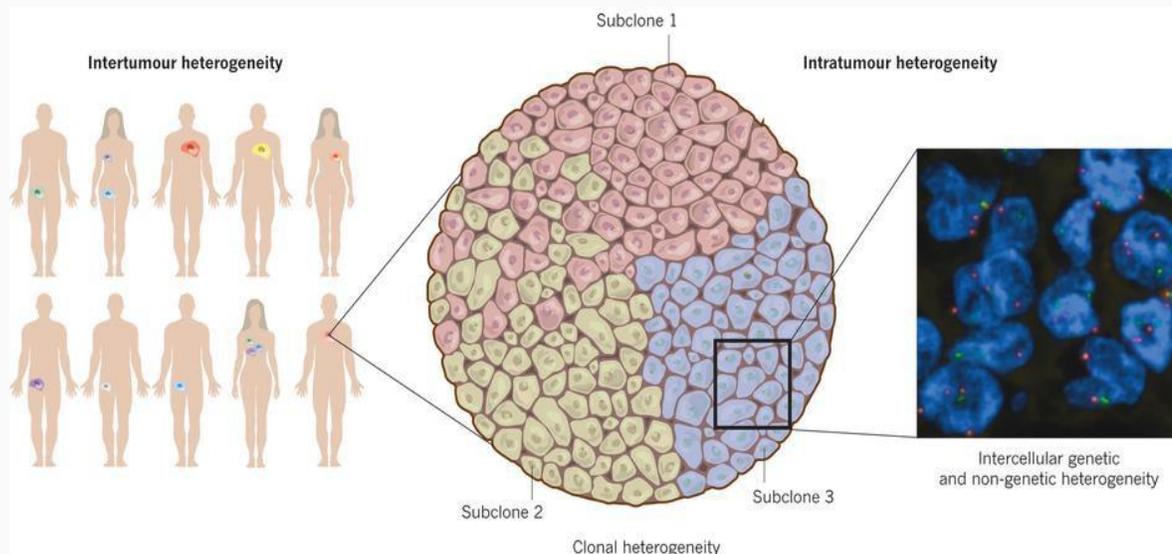
网址：www.biomiao.com

邮箱：marketing@biomiao.com

地址：北京市西城区马连道路6号鼎观大厦706-707

为什么要做单细胞？





名义上均一的细胞群，
其实，每个细胞在大小、
蛋白质水平和mRNA表
达转录上都存在差异

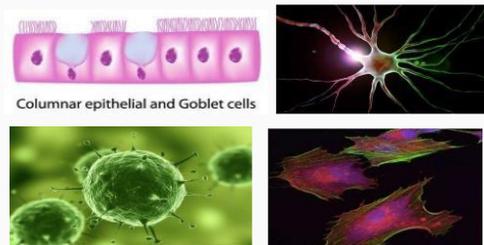
不同类型的细胞采用独特的基因组合来表达蛋白质，
即使是同一类型的细胞，转录组也是高度变化的

细胞异质性

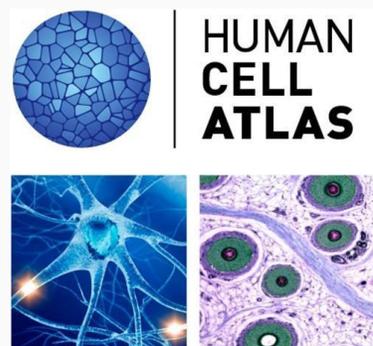
Burrell, R., et al. *Nature* 501(2013): 338-345
Ash A Alizadeh et al. *Nature Medicine* (2015) : 846-53

为什么要做单细胞？

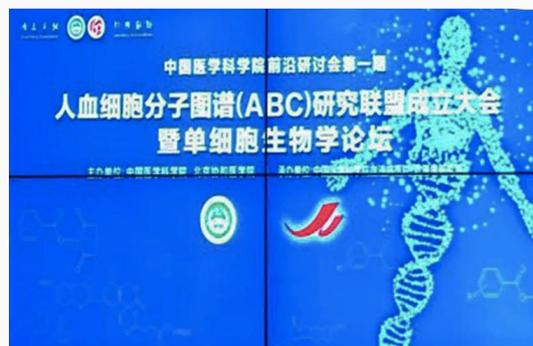
旧定义：以往识别细胞主要通过细胞的**形态**、**位置**或者**功能**



新定义：根据独特的**分子信息**（如基因表达）对所有人类细胞种类进行定义



2016年 人类细胞图谱计划



2017年 血细胞分子图谱

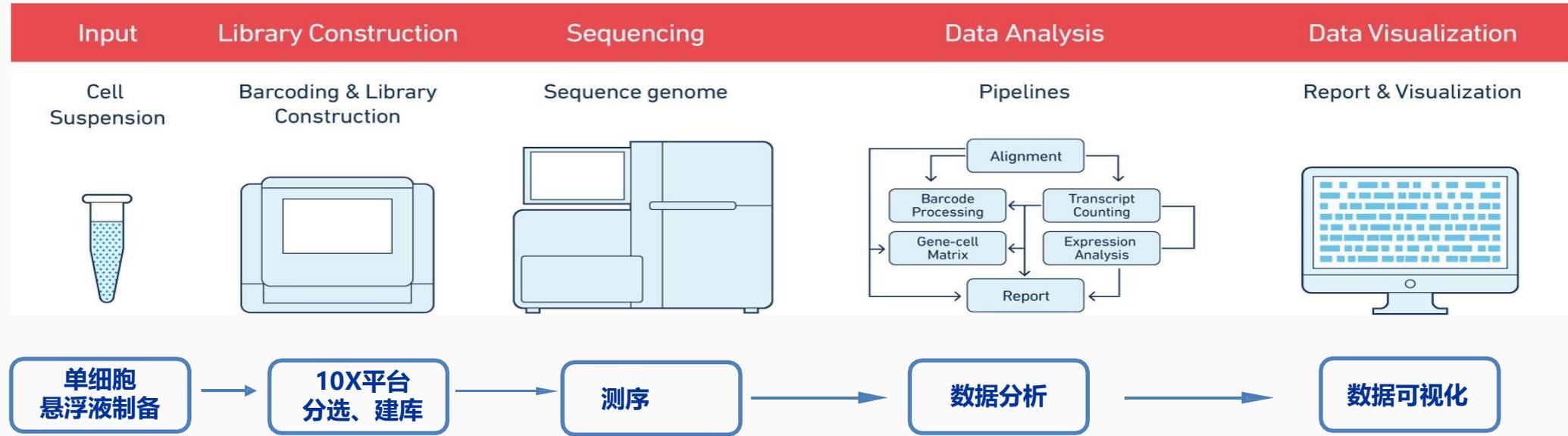


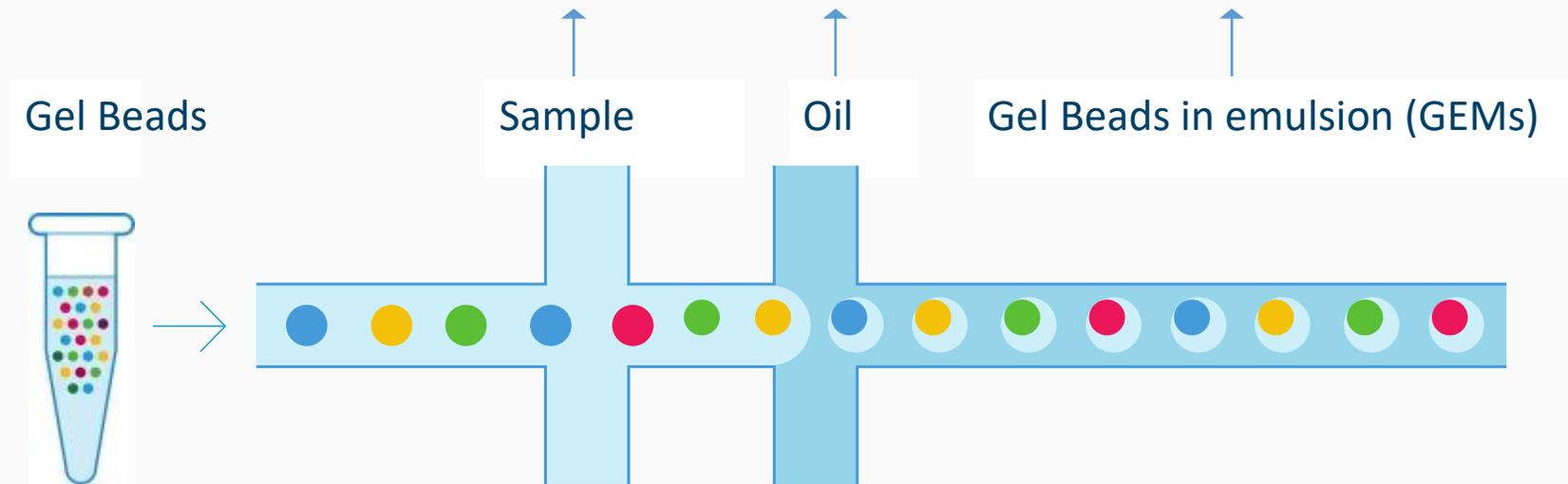
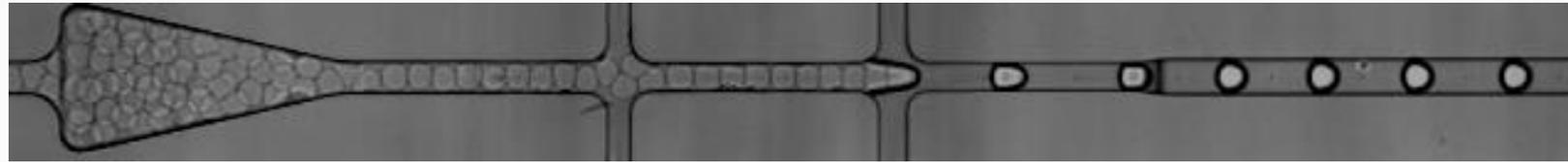
2018年 脑细胞图谱



- Single Cell Gene Expression
- Single Cell Immune Profiling
- Single Cell CNV-seq
- Single Cell ATAC-seq

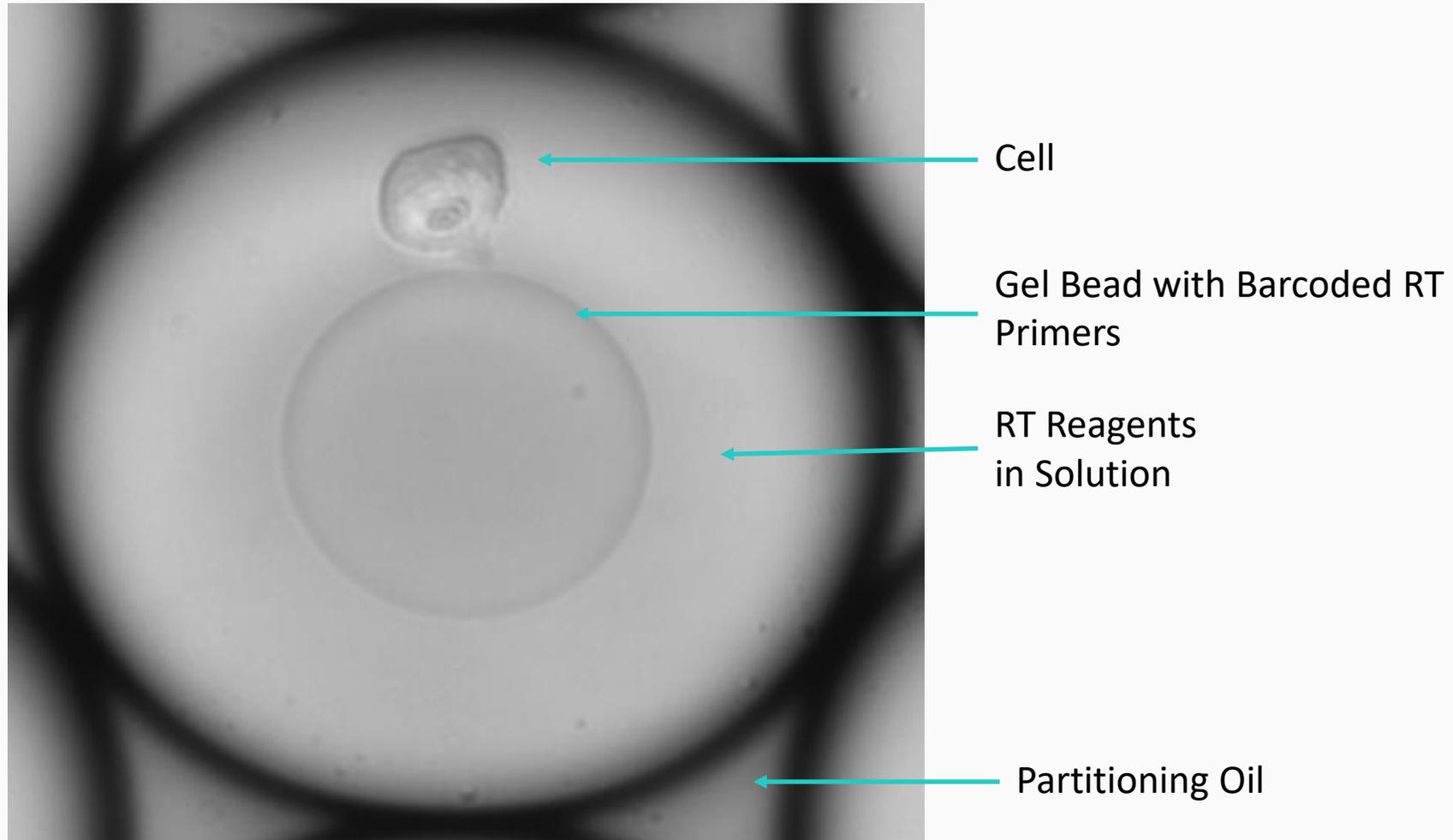
10X Genomics平台单细胞转录组测序流程



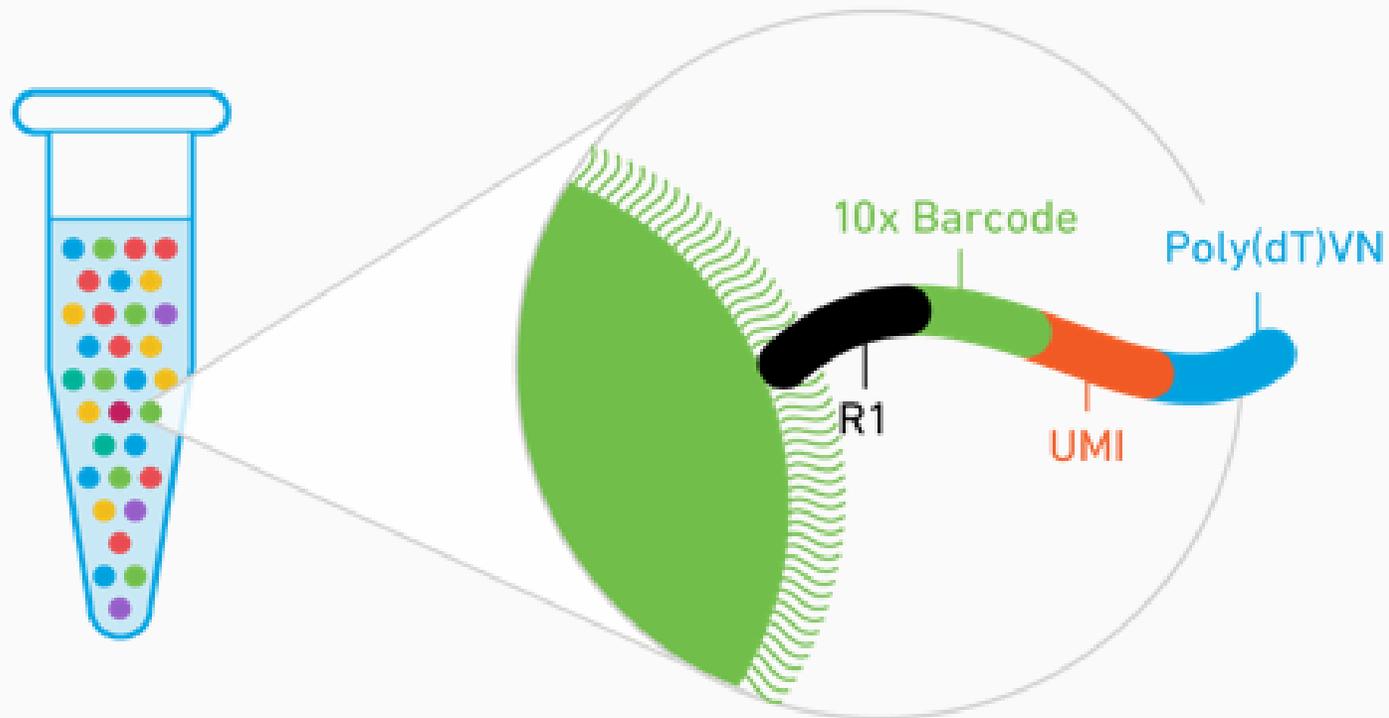




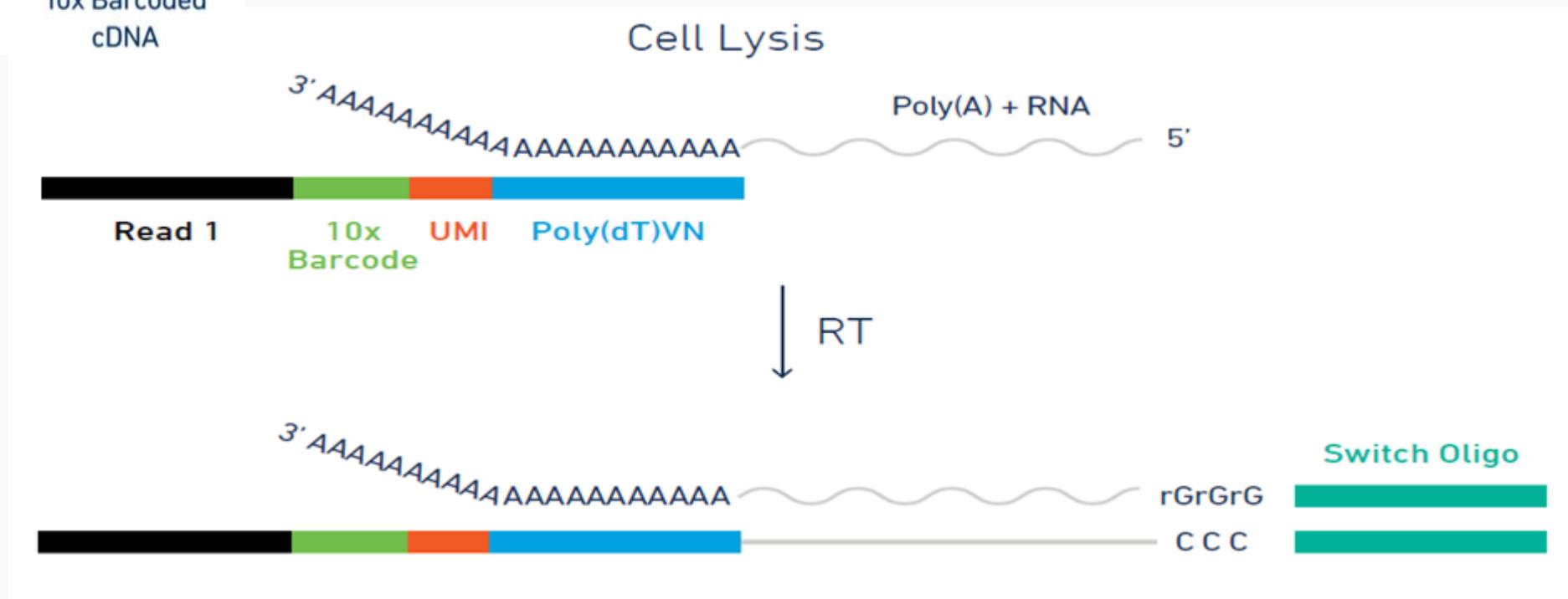
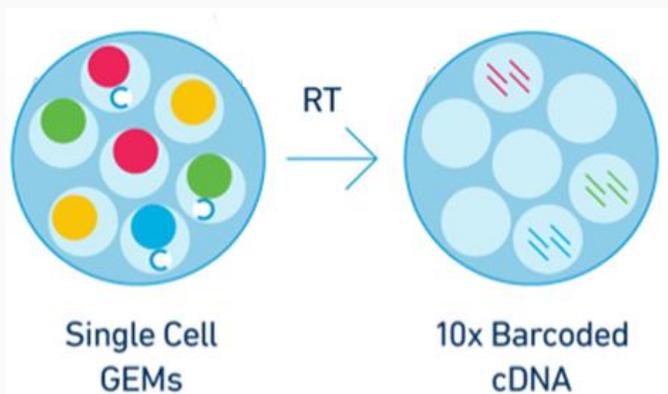
- Run 1 to 8 channels in parallel
- No lower size limit on cells
- Recovers up to 65% of all loaded cells
- Low doublet rate: 0.9% per 1,000 cells
- Partitions 100 - 10,000+ cells per channel in < 7 minutes



High Diversity Barcode Library



油包水里进行反转录



cDNA Amplification



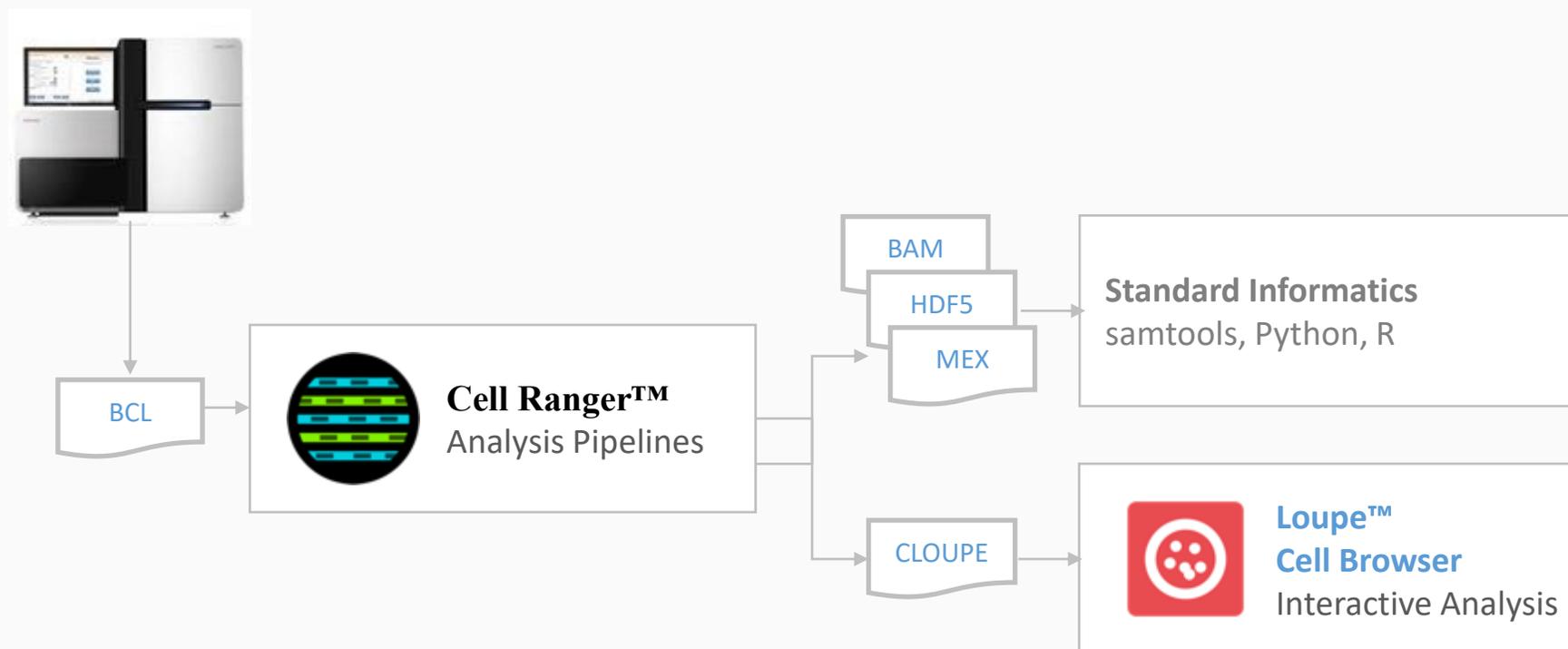
Clean-up

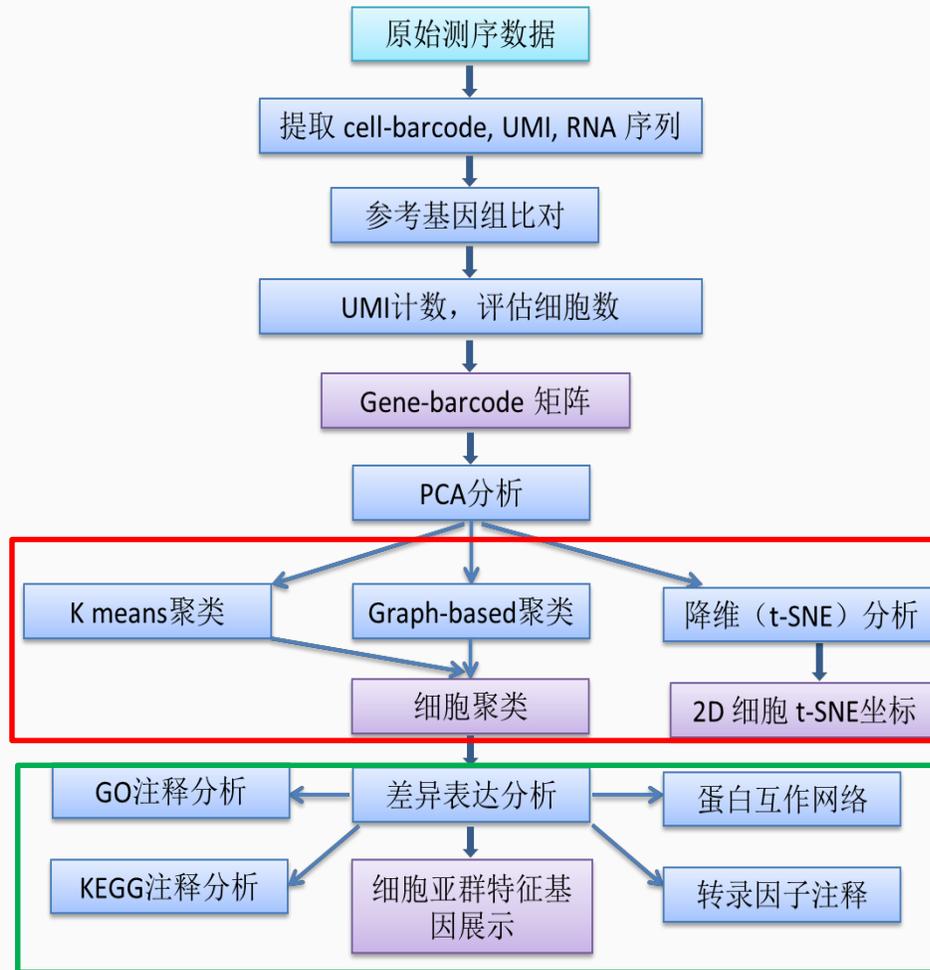


Enzymatic Fragmentation,
End Repair, A-Tail, Ligation, Sample Index PCR

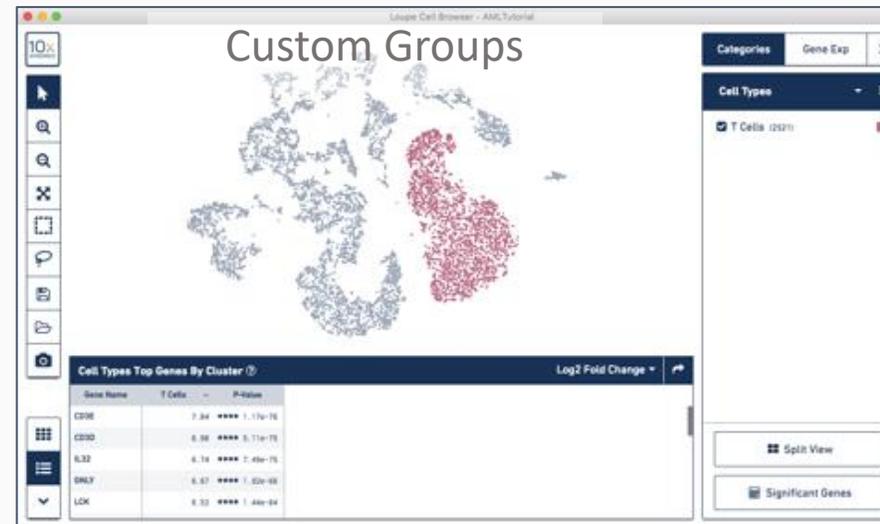
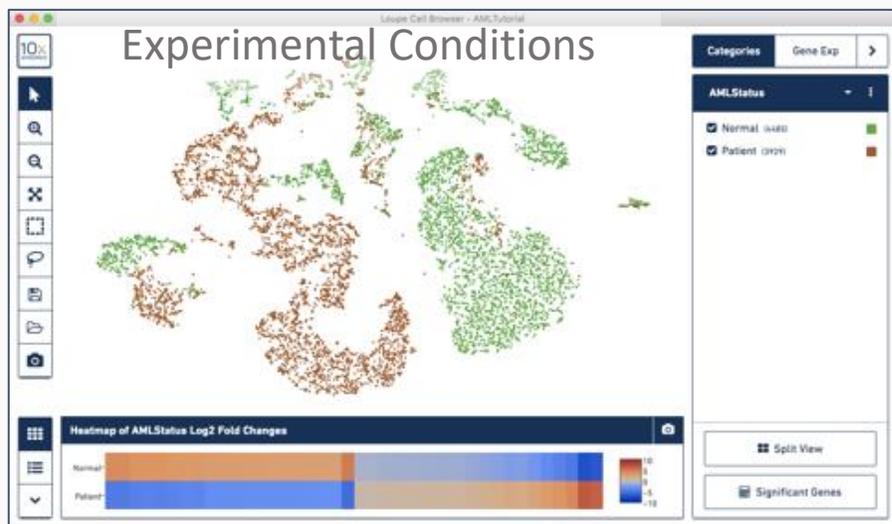
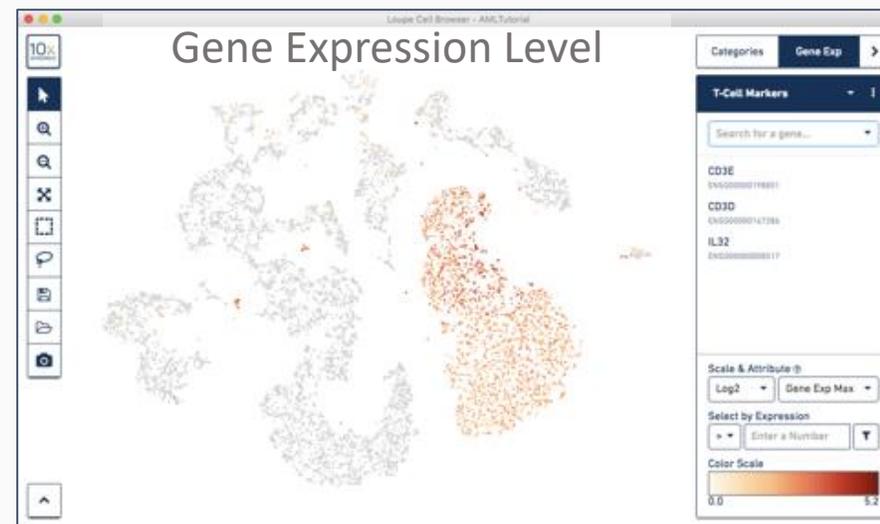
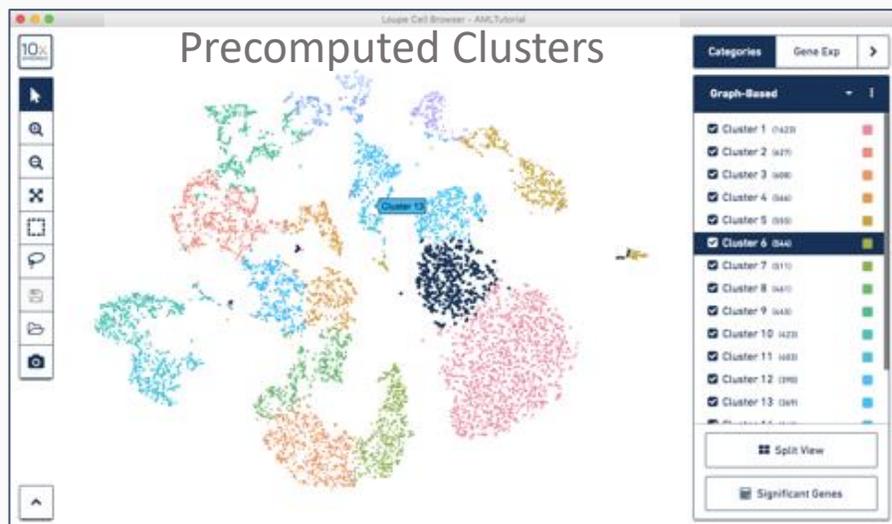


- Cell Ranger™ pipeline converts sequence data to single cell gene expression profiles
- Loupe™ Cell Browser enables interactive analysis





Loupe™ Cell Browser 可视化结果



网站1: <http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/CellMarker/>

物种: 人+小鼠

优势: 可检索+可下载



Q Browse

- B cell
- B lymphoma cell
- Basal cell
- Bergmann glial cell
- Beta cell
- Bile duct cell
- Bipolar cell
- Bone cell
- Brush cell (Tuft cell)
- Cajal-Retzius cell
- Cancer cell
- Cancer stem cell
- Cancer stem-like cell
- Migrating cancer
- Cardiomyocyte
- Chondrocyte
- Chromaffin cell
- Ciliated cell
- Clara cell
- Collecting duct cell

Result

Source

- Single-cell sequencing
- Experiment
- Review
- Company

Experiment

Show 10 entries Search:

Species	Tissue	Cell Type	Cancer	Cell Marker
Human	Brain	Cancer stem-like cell	Glioblastoma	CDH5
Human	Brain	Cancer stem-like cell	Glioma	CD15
Human	Endometrium	Cancer stem-like	Endometrial Cancer	CD133, CXCR4

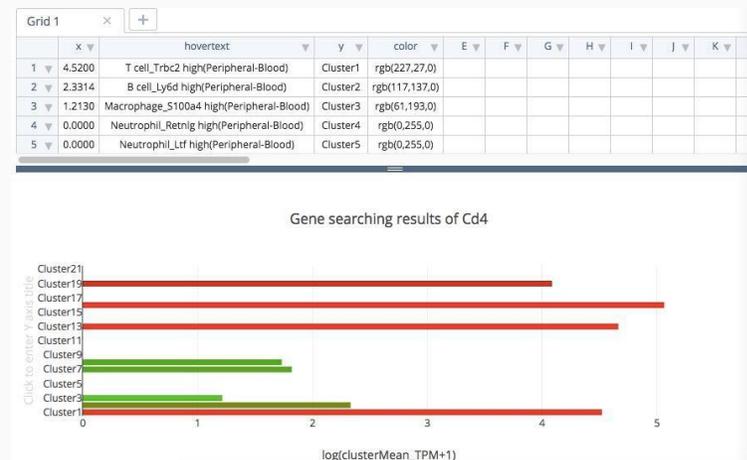
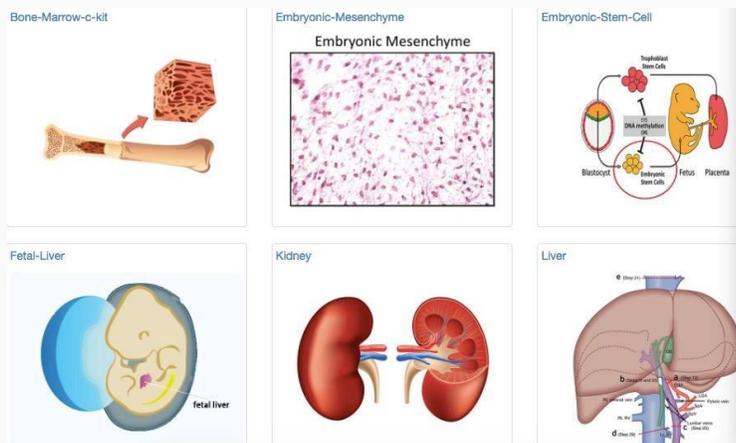
网站2: <http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>

优势: 可以按照功能检索基因

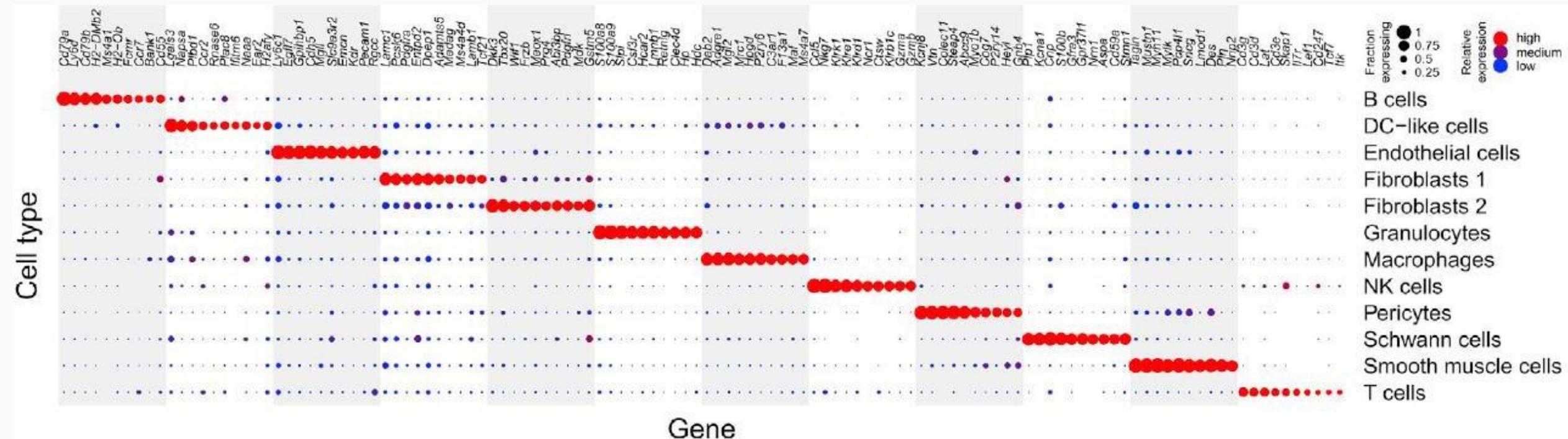
数据: 41900个细胞, 280种细胞亚型



- 网站3: <http://bis.zju.edu.cn/MCA/index.html>
- 物种: 小鼠
- 优势 :50多组织类型,40+万细胞



分析结果示例——差异基因表达

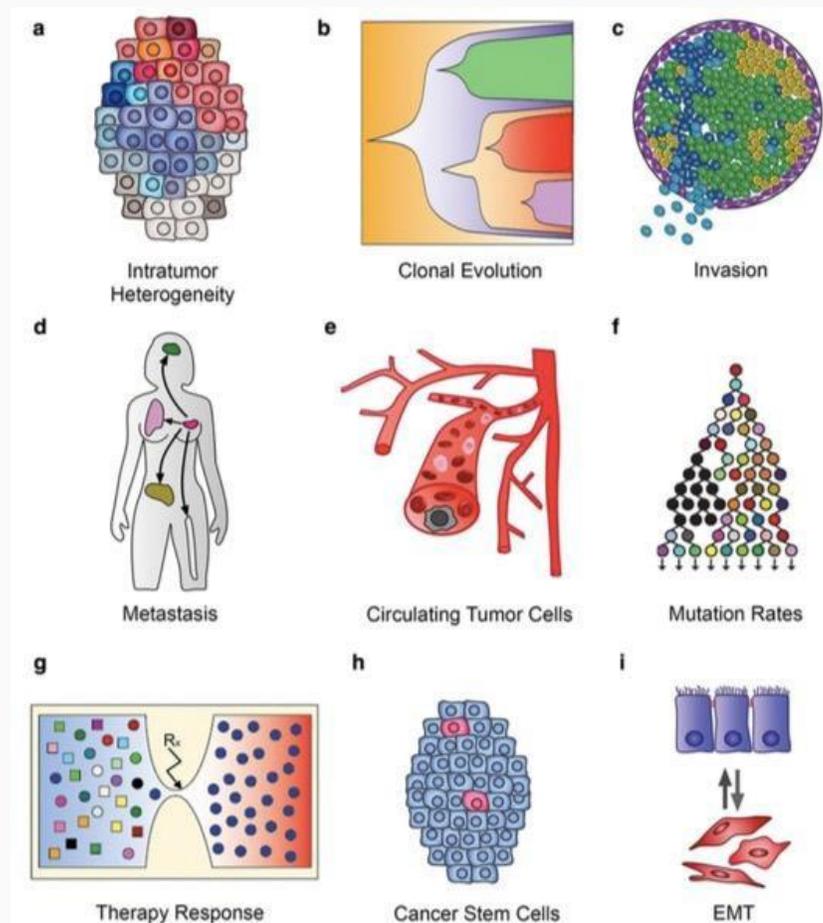


10X Genomics平台单细胞转录组测序已发表文章

- 已经发表**112**篇高水平文章（Nature、Cell、Nature Methods 等），总影响因子**2200**余分。
- 涉及发育调控机制、免疫反应调控机制、干细胞分化调控机制、癌症异质性、方法学研究等领域

发表时间	发表期刊	影响因子	研究方向
2018.08	Nature	41.577	单细胞水平解析癌症异质性进化改变癌细胞系药物反应
2018.07	Nature Medicine	30.357	肺肿瘤微环境中基质细胞的表型鉴定
2018.07	Cell	31.356	单细胞测序解析MRD有望定向治疗复发型黑色素瘤
2018.06	Cell Stem Cell	23.290	大规模单细胞转录组测序揭示化合物诱导体细胞重编程为胚胎干性细胞过程
2018.06	nature medicine	30.357	单细胞水平揭示与乳腺癌预后改善相关的组织驻留记忆子集
2018.04	Nature biotechnology	43.113	对CRISPR-Cas9诱导的遗传印记同时进行谱系追踪和细胞类型鉴定
2018.04	Science	34.166	单细胞转录组测序揭示哺乳动物肾脏疾病的潜在治疗靶点
2018.03	Nature	40.137	皮质抑制性中间神经元的发育多样化
2018.03	PNAS	9.423	I型肺泡在个体分化发育中的命运
2018.02	Cell	28.71	BAFME的发病机制导致肌阵挛性震颤和癫痫的神经元功能障碍
2018.02	Nature Immunology	21.056	单细胞转录组表征肿瘤中的内皮细胞异质性和抗血管生成治疗后的变化
2018.01	Nature Neuroscience	16.724	单细胞RNA测序揭示出生后发育的齿状回神经发生的保守性质
2018.01	Science	34.661	CD8+T细胞规律性呈递干细胞表观遗传性质
2017.12	Genome Biology	11.313	单细胞分析人脑胶质瘤从而揭示了肿瘤微环境中巨噬细胞个体发育差异
2017.09	Nature	38.138	肺炎机制--神经肽NMU放大了ILC2驱动的过敏性肺炎
2017.08	Nature	38.138	成年小鼠Müller神经胶质细胞功能性神经元再生刺激研究
2017.05	Nature	40.648	Wnt 和 Rspo对哺乳动物肠道干细胞的分化和再生调控机制

- 肿瘤异质性；
- 肿瘤的克隆进化；
- 癌症的早期侵袭；
- 癌症转移；
- 循环肿瘤细胞；
- 肿瘤的治疗反应；
- 肿瘤干细胞；
- 肿瘤上皮间质化 (EMT) ；
- 肿瘤突变率。



时间	期刊	IF	研究组织	文章
2018.10.16	<i>Cell.</i>	31.398	髓样和淋巴腔	在成功的免疫检查点癌症治疗期间，高维分析描绘了髓样和淋巴腔重塑
2018.8.8	<i>Nature.</i>	41.577	乳腺癌细胞系	遗传和转录进化改变癌细胞系药物反应
2018.8.10	<i>Science</i>	41.058	肾脏肿瘤	来自人肾的单细胞转录组揭示了肾肿瘤的细胞特征
2018.7.12	<i>Cell.</i>	31.398	黑色素瘤	走向黑色素瘤的微小残留疾病导向治疗
2018.7.9	<i>Nature Medicine</i>	30.357	肺肿瘤微环境	肺肿瘤微环境中基质细胞的表型成型
2018.6.25	<i>Nature Medicine</i>	30.357	乳腺癌T细胞	乳腺癌T细胞的单细胞分析揭示了与预后改善相关的组织驻留记忆子集
2018.5.24	<i>Nature Medicine</i>	25.062	白血病	单核细胞衍生的IL-1和IL-6在细胞因子释放综合征和CAR T细胞引起的神经毒性方面是不同的
2018.1.9	<i>Hepatology</i>	11.711	肝癌干细胞	单细胞分析揭示了肝细胞癌中的癌症干细胞异质性

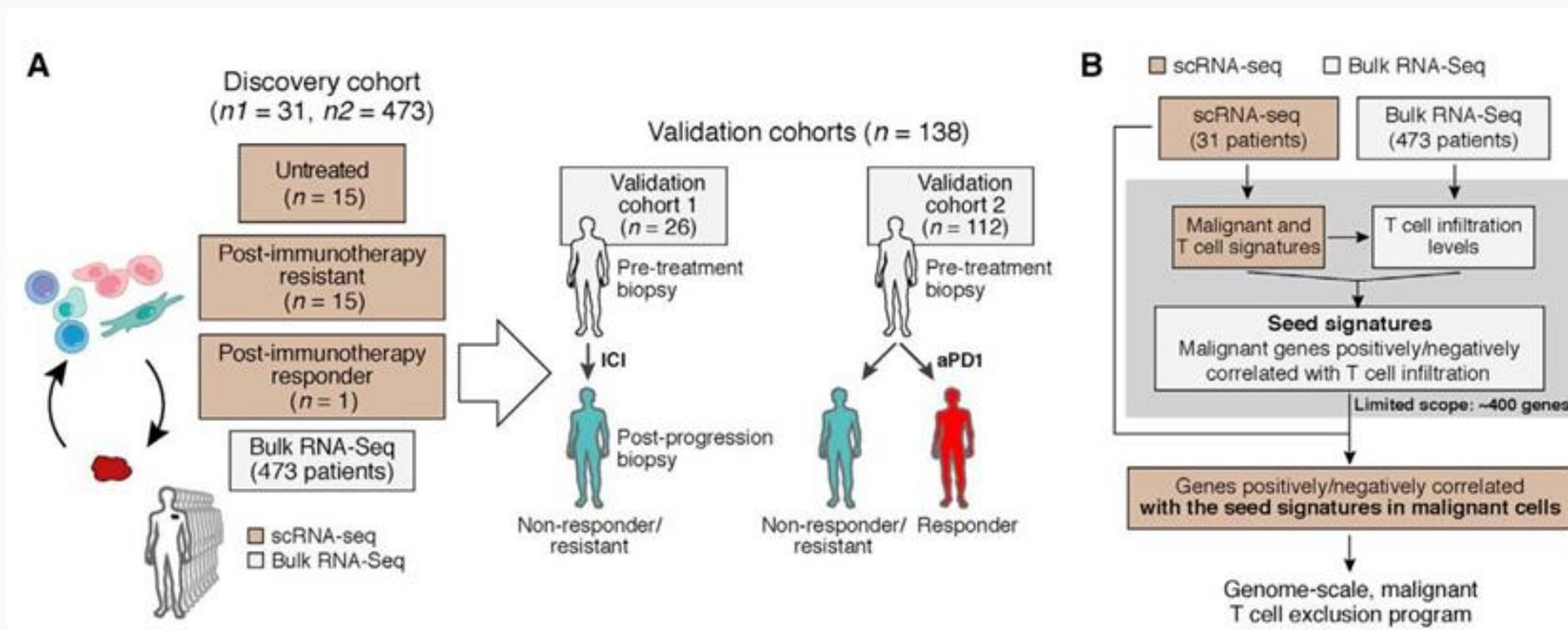
Cell

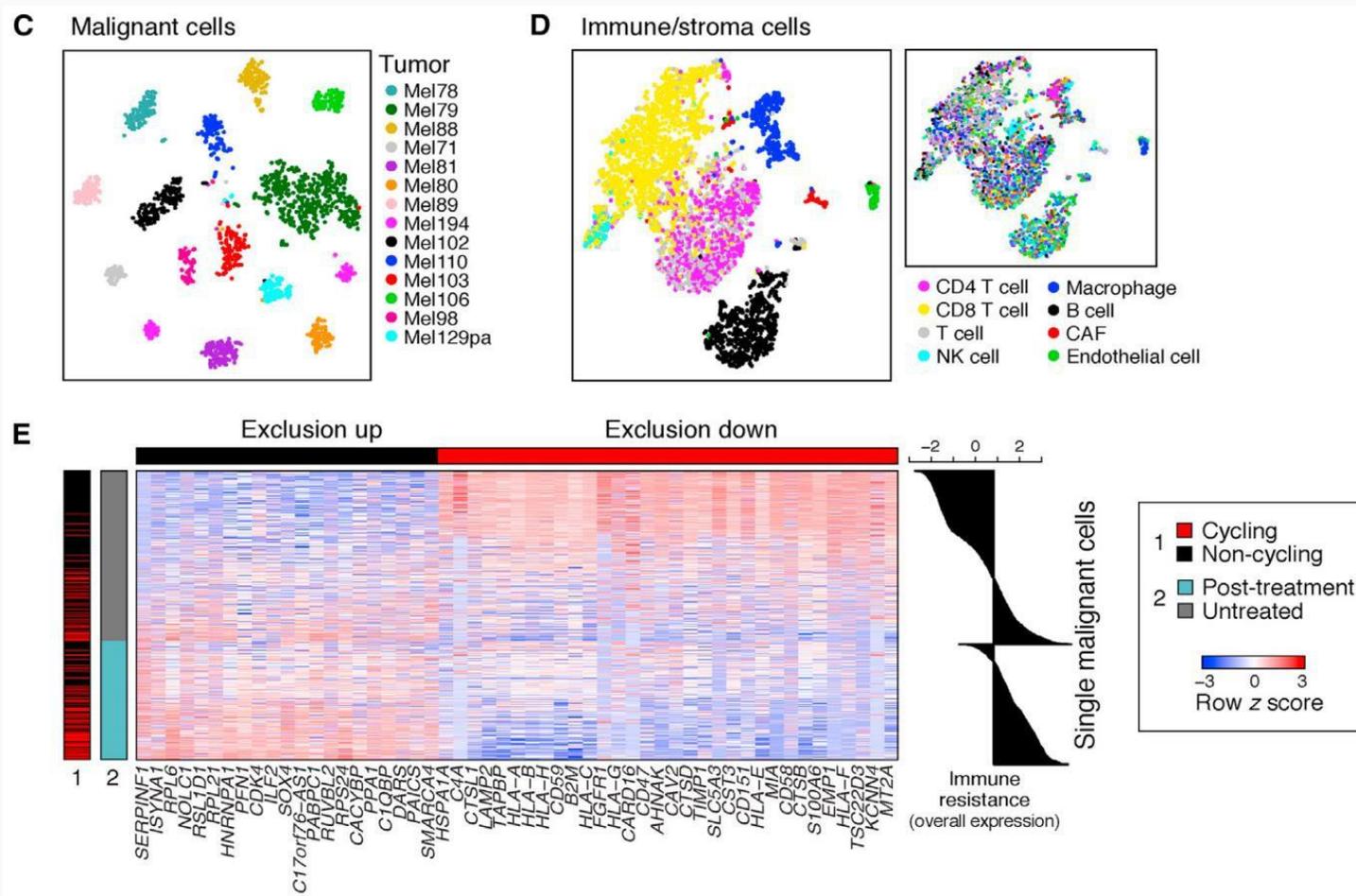
Article

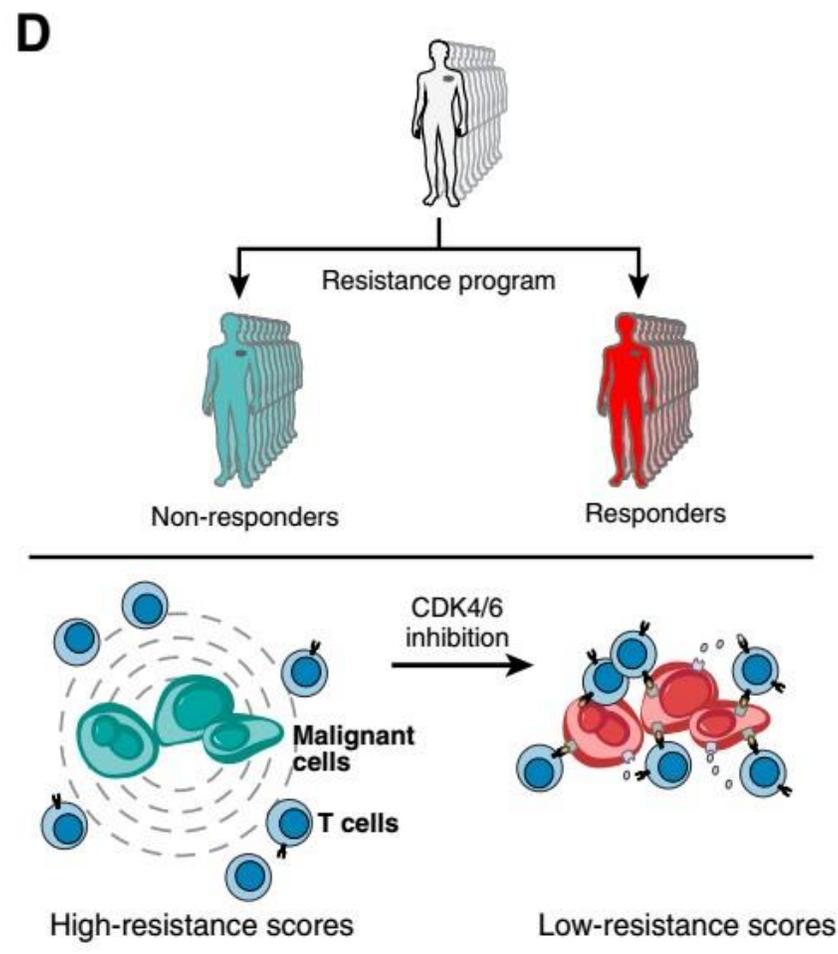
A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade

- > 发表杂志: *Cell*
- > 影响因子: **31.398**
- > 发表时间: 2018.9
- > 应用数据: 单细胞RNA测序+普通RNA测序

科学问题：免疫治疗的效果为何有好有差？



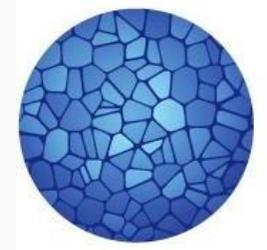




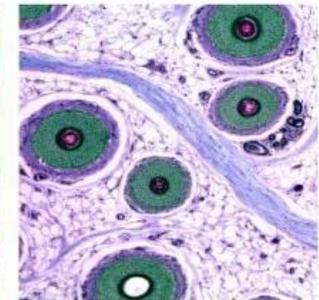
核心结论：找到了一组恶性肿瘤表达的基因组合（malignant cell program），其机制是阻止T细胞靠近，而且还能在临床上预测免疫治疗的疗效

在小鼠模型里，CDK4/6 inhibitors 可以抑制这组基因的表达，使黑色素瘤重新恢复对免疫治疗的敏感性

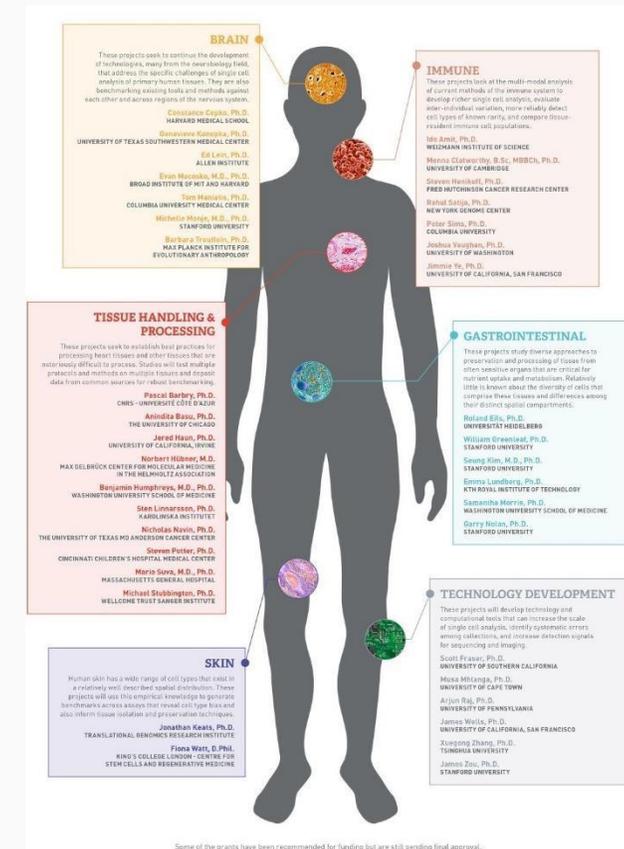
➤ 人类细胞图谱计划：
构建脑、免疫系统、心脏、肠道、皮肤等细胞图谱



HUMAN CELL ATLAS



➤ 根据独特的分子信息
(如基因表达) 对所有人类细胞种类进行定义。



应用方向2-构建组织或器官细胞转录组图谱

时间	期刊	影响因子	研究组织	文章
2018.10.12	<i>Cell Research</i>	15.393	人类睾丸	成人人类睾丸转录细胞图谱
2018.10.1	<i>Nature</i>	41.577	小鼠器官	20个小鼠器官的单细胞转录组学产生了Tabula Muris
2018.9.10	<i>Scientific Data</i>	5.305	小鼠睾丸	Single-cell RNA sequencing of adult mouse testes
2018.9.10	<i>Current Biology</i>	9.251	小鼠小脑	发育中的小鼠小脑的单细胞转录图谱
2018.9.6	<i>Elife</i>	7.616	小鼠血管内皮系统	CNS和非CNS血管内皮细胞的转录和表观基因组景观
2018.8.9	<i>Cell</i>	31.398	小鼠神经系统图谱	小鼠神经系统的分子结构
2018.6.9	<i>Cell</i>	31.398	果蝇脑图谱	老化果蝇脑的单细胞转录组图谱
2018.5.11	<i>Circulation Research</i>	11.551	小鼠动脉粥样硬化免疫细胞图谱	单细胞RNA测序和质谱法定义的小鼠动脉粥样硬化免疫细胞库谱图集

Cell Research

www.nature.com/cr
www.cell-research.com

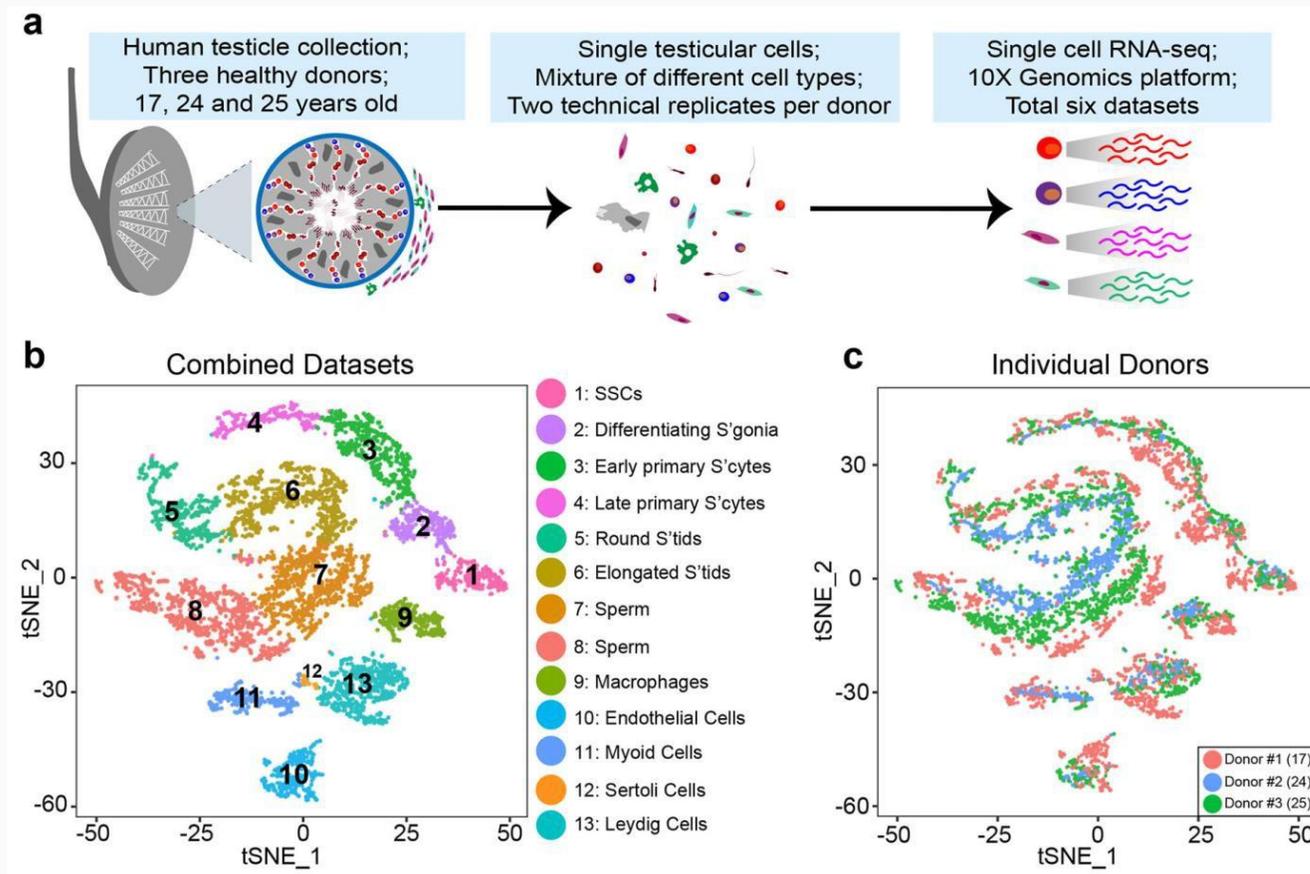


ARTICLE **OPEN**

The adult human testis transcriptional cell atlas

Jingtao Guo^{1,2}, Edward J. Grow¹, Hana Mlcochova³, Geoffrey J. Maher ³, Cecilia Lindskog⁴, Xichen Nie¹, Yixuan Guo¹, Yodai Takei⁵, Jina Yun⁵, Long Cai⁵, Robin Kim⁶, Douglas T. Carrell², Anne Goriely ³, James M. Hotaling² and Bradley R. Cairns ¹

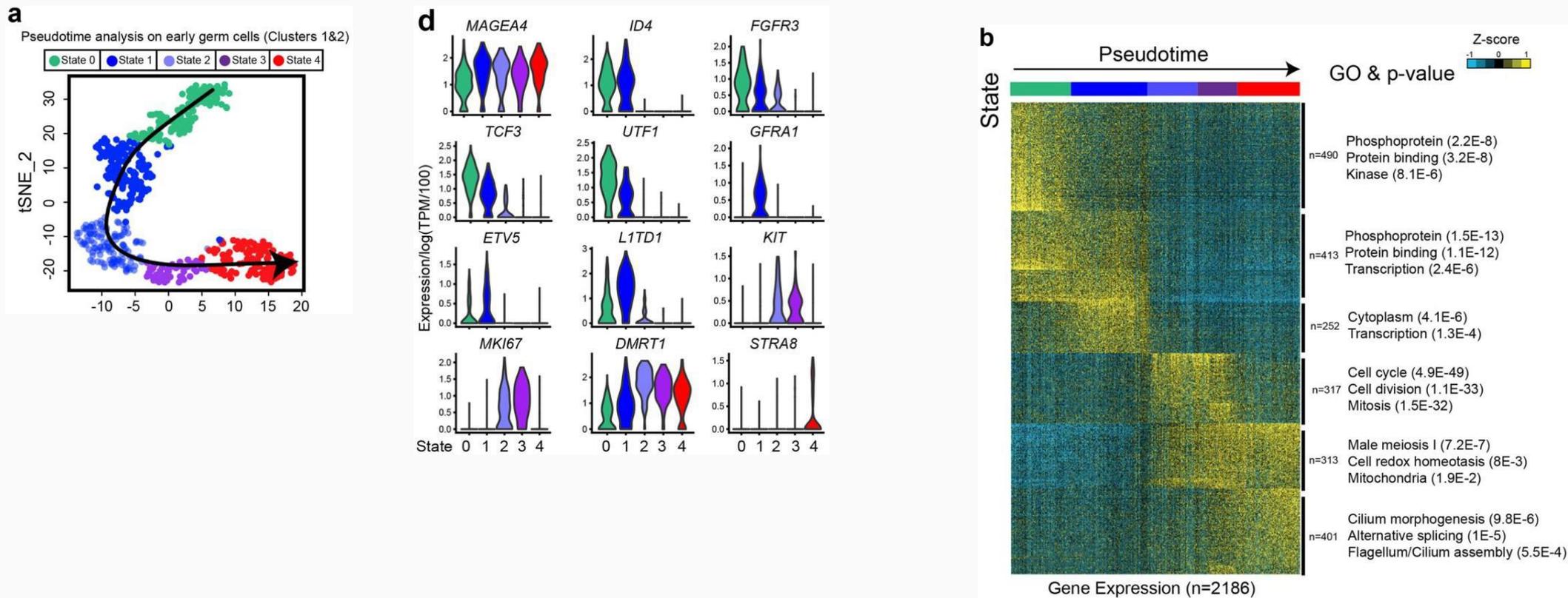
- 发表杂志: Cell Research
- 影响因子: 15.393
- 发表时间: 2018.10
- 应用平台: 10x Genomics 单细胞RNA测序



科学问题：精子在减数分裂的形成过程中，精原干细胞如何从静止状态转变成活化状态，是否可逆？有什么分子特征？精子形成时还伴随着哪些基因的表达和调控，哪些信号通路的调节？

样本：~6500 testicular cells of 3 individuals

结果：a transcriptional cell atlas of all cell types in the testis, including germline and niche cells.



Identified **five** discrete developmental spermatogonial states, including a **novel early SSC state (State 0)**

CellPress

Cell Stem Cell
Article

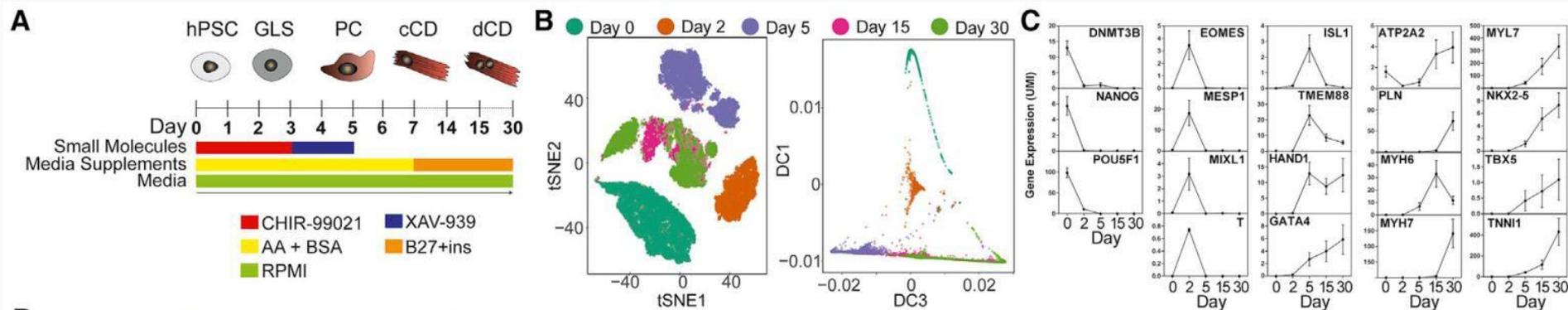
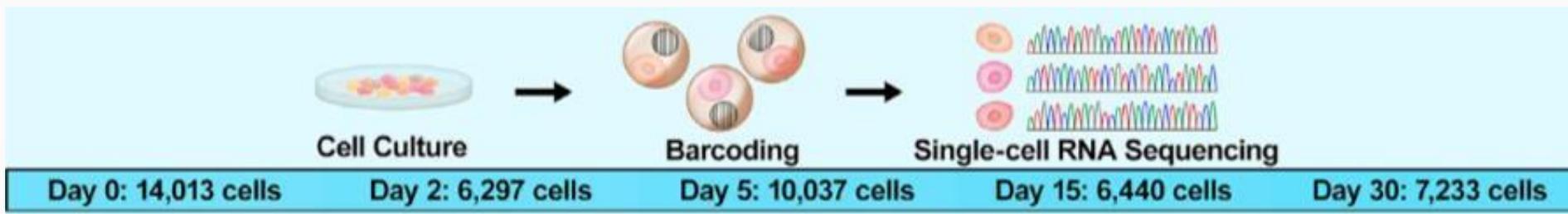
Single-Cell Transcriptomic Analysis of Cardiac Differentiation from Human PSCs Reveals HOPX-Dependent Cardiomyocyte Maturation

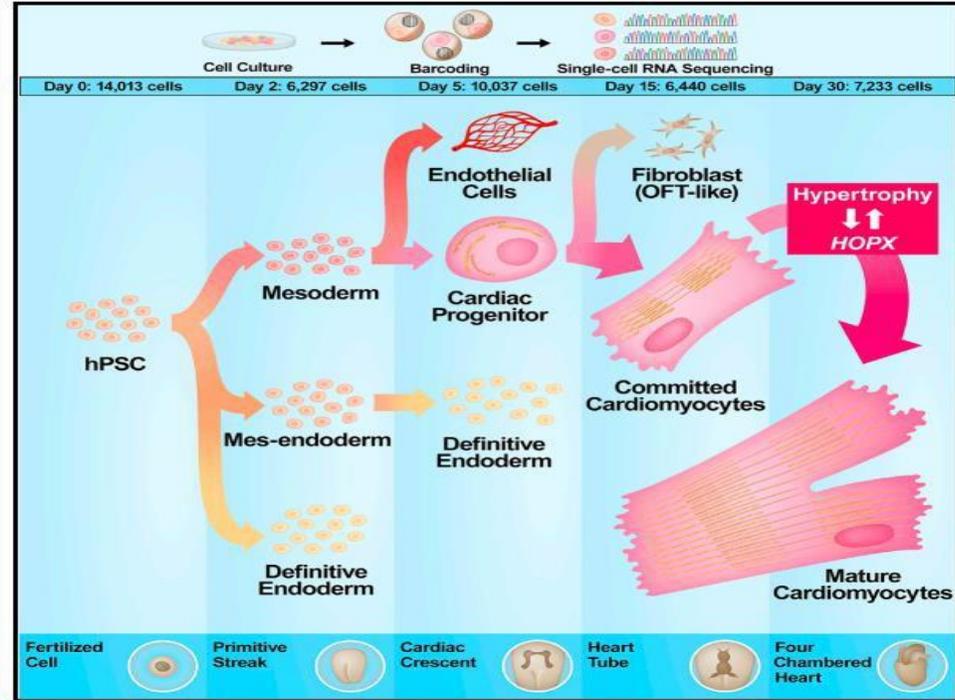
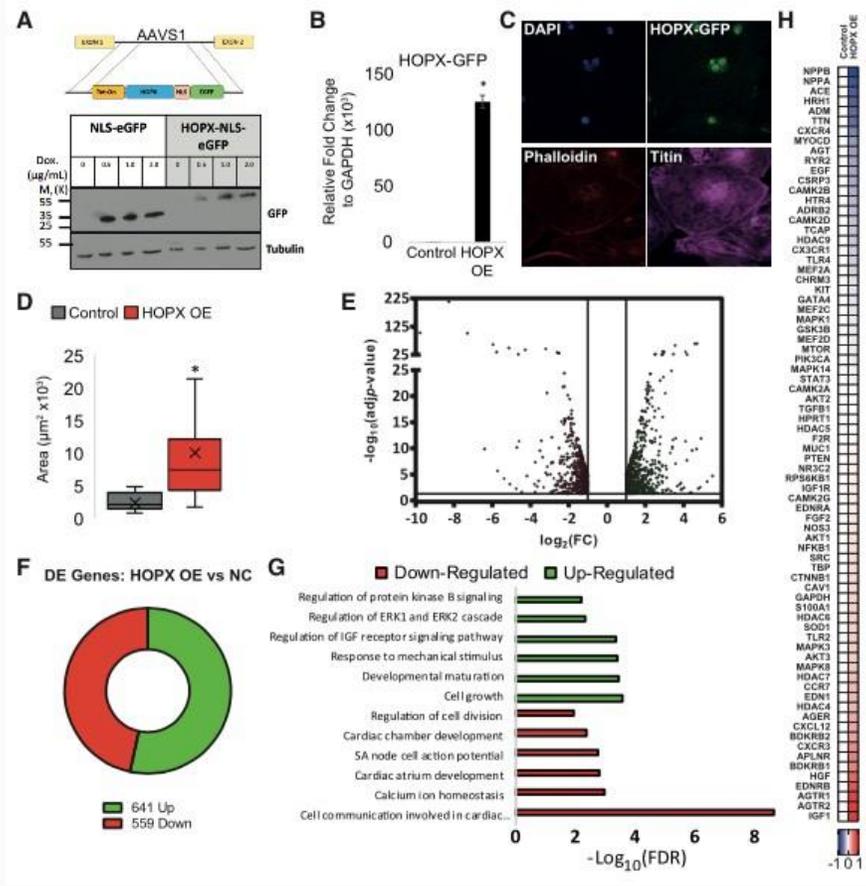
- 发表杂志: *Cell Stem Cell*
- 影响因子: **22.387**
- 发表时间: 2018.10
- 应用数据: 单细胞RNA测序

心肌细胞的发育分化

科学问题：多能干细胞分化成心肌细胞时存在**复杂且严格**的基因表达调控网络

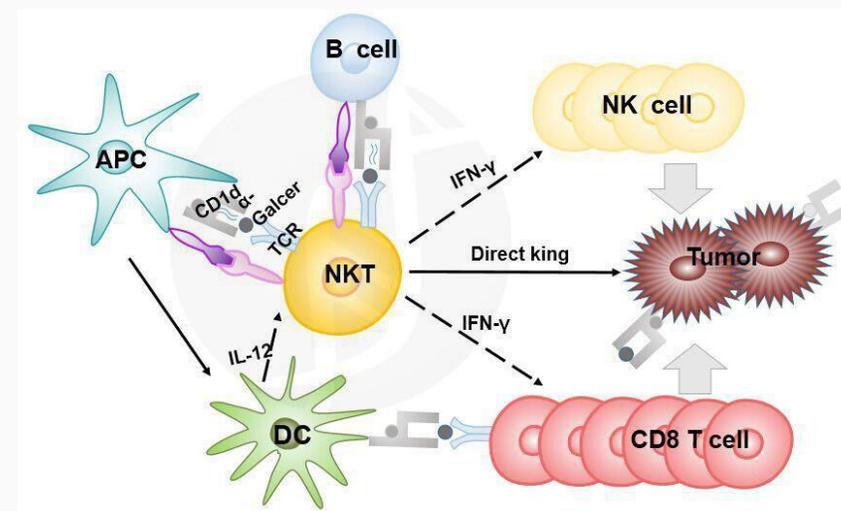
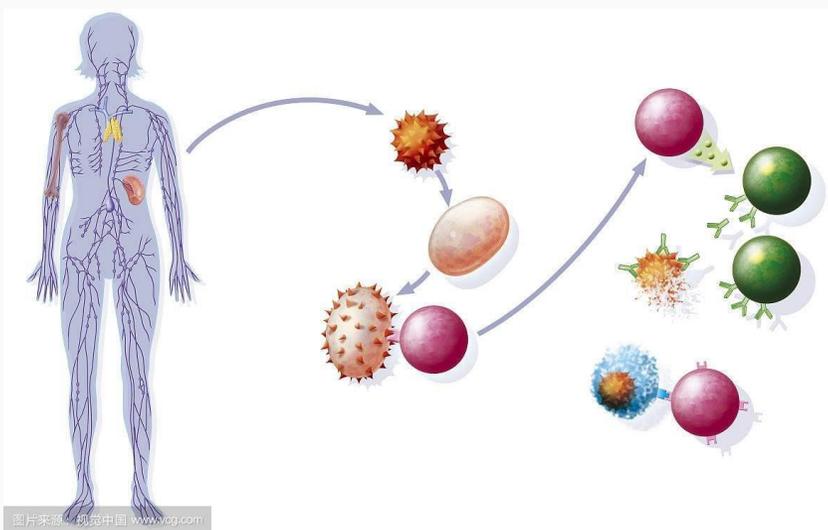
样本：5个发育的时间点，**43,168 cells**, **17,718 genes**

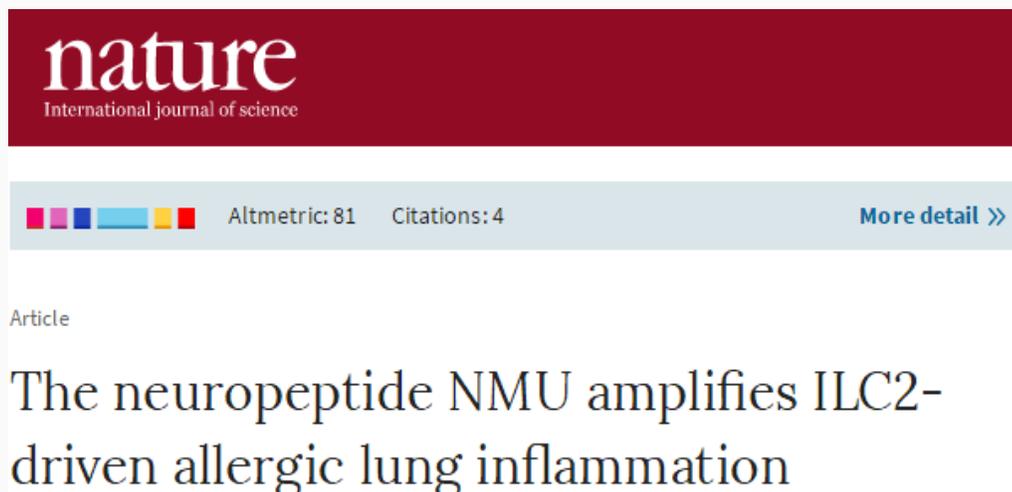




发现了关键调控基因: **HOPX**
HOPX是心脏发育的重要调节因子, **HOPX**的异常调节会导致心肌肥厚和产生不成熟的心肌细胞

- 传染性疾病的发生机制
- 免疫反应应答机制





- > 发表杂志: **Nature**
- > 影响因子: **38.138**
- > 发表时间: **2017.9**
- > 研究单位: 哈佛医学院免疫病研究中心
- > 研究内容: 单细胞测序研究肺炎发生机制

研究背景: 2型先天淋巴细胞 (ILC2)会诱发过敏性哮喘, 但是过敏源如何刺激ILC2, 从而促进体内炎症的发生, 中间的分子机制并不清楚

警报素PBD/IL-25/IL-33刺激活体野生型WT小鼠，获得激活态ILCs,制备肺组织单细胞悬液，流式分选得到ILCs进行单细胞测序3组;生物学重复n=2

↓ 单细胞测序N=6

- 1.非监督聚类分析: 24,187个单细胞明显分为11个亚群
2. 全长smart-seq2验证: **Nmur1**被鉴定为ILC2新的特异性Marker
- 3.q-PCR+流式细胞术测定: NMUR1蛋白高表达
- 4、背景: NMUR1是神经肽NMU的受体

(PBS/MNU/IL-25/IL25+NMU
刺激WT和 **Num KO**小鼠)

↓ 单细胞测序N=8

- 1.非监督聚类分析: 35,542个肺部驻留的单细胞ILCs 的分布图
2. 分析IL-25+NMU和其他对照组: 体外实验IL-5和IL-13表达升高, 体内实验显著气道反应发生 (CD45+、嗜酸性粒细胞)

(PBS/HDM刺激WT和 **Nmur1 KO**小鼠)

↓ 单细胞测序N=8

- 1、非监督聚类分析: 21,895个肺部驻留的单细胞ILCs的分布图
- 2、体外qPCR验证: HDM作用于神经肽受体NMUR1能促进ILC2激活
- 3.本研究定义了炎性ILC2标签表征了一种新的导致免疫炎症的神经-免疫通路, 其加剧了体内粘膜过敏性炎症

免疫组库：机体内T淋巴细胞和B淋巴细胞**多样性**的总和,可以全面地反映机体免疫系统在特定时间段内应对外界刺激应答的能力,可以用于表征机体免疫系统的健康状况。

T cells attacking a tumor cell



Full-length sequencing of the TCR α and β transcripts in each T cell is critical to dissecting these interactions.

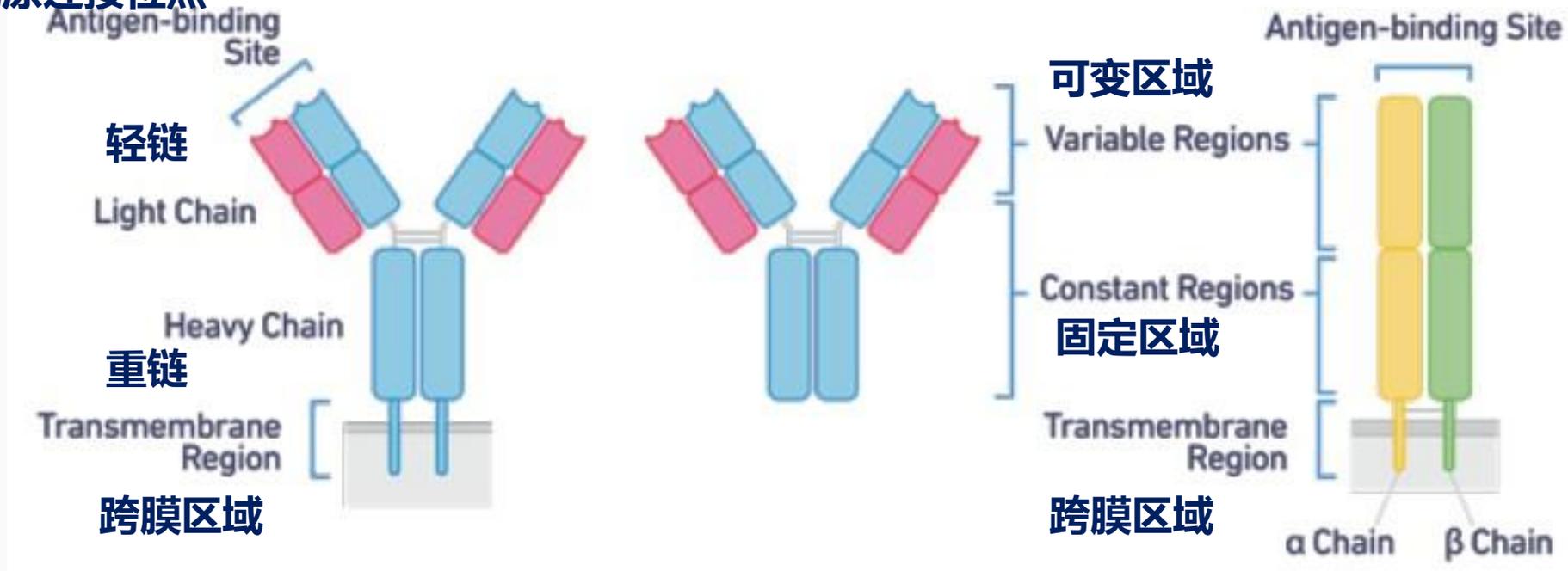
- 主要是表面受体的多样性，TCR (T cell receptor) 和BCR (B cell receptor) 的多样性
- BCR包含了游离的抗体免疫球蛋白和非游离的结合在细胞表面的受体蛋白。

表面免疫球蛋白orB细胞受体

抗体

T细胞受体

抗原连接位点



BCR

Ig

TCR

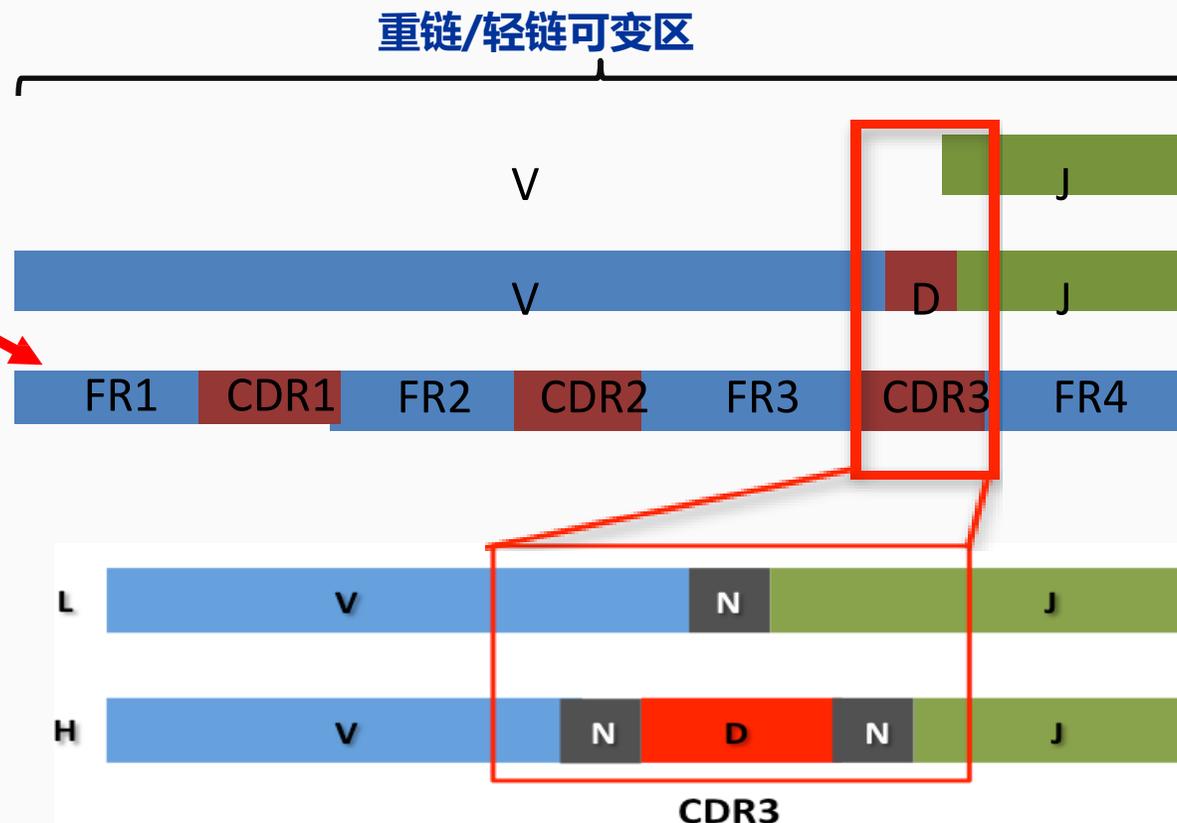
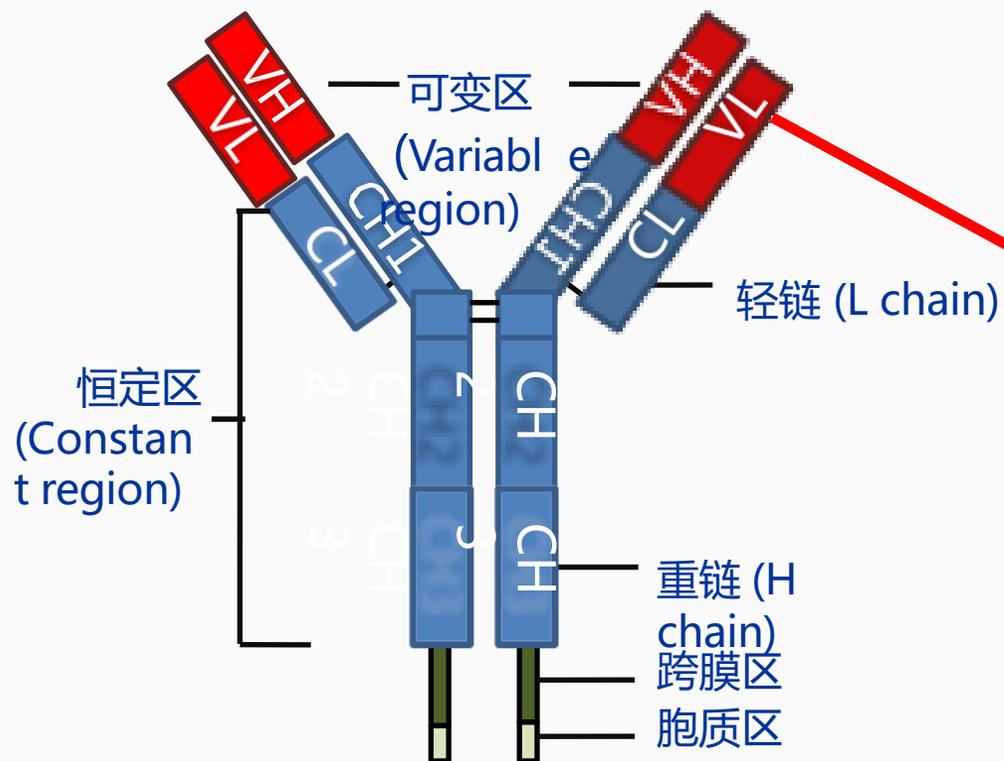


图 1.1 免疫球蛋白分子结构示意图

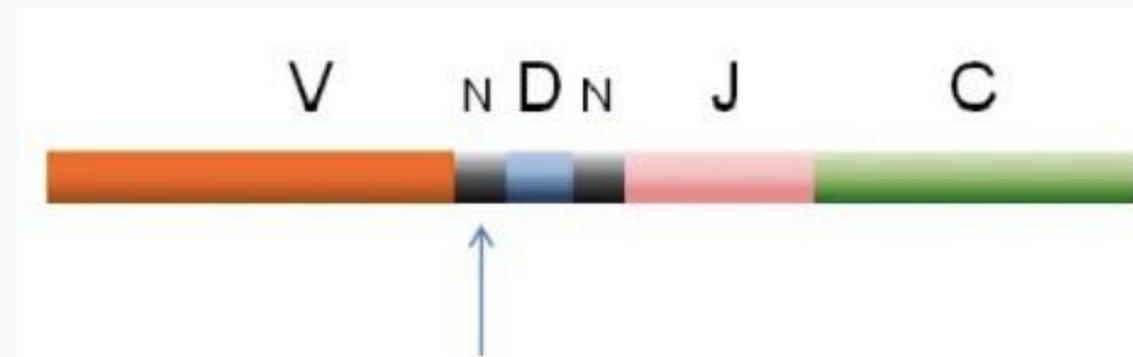
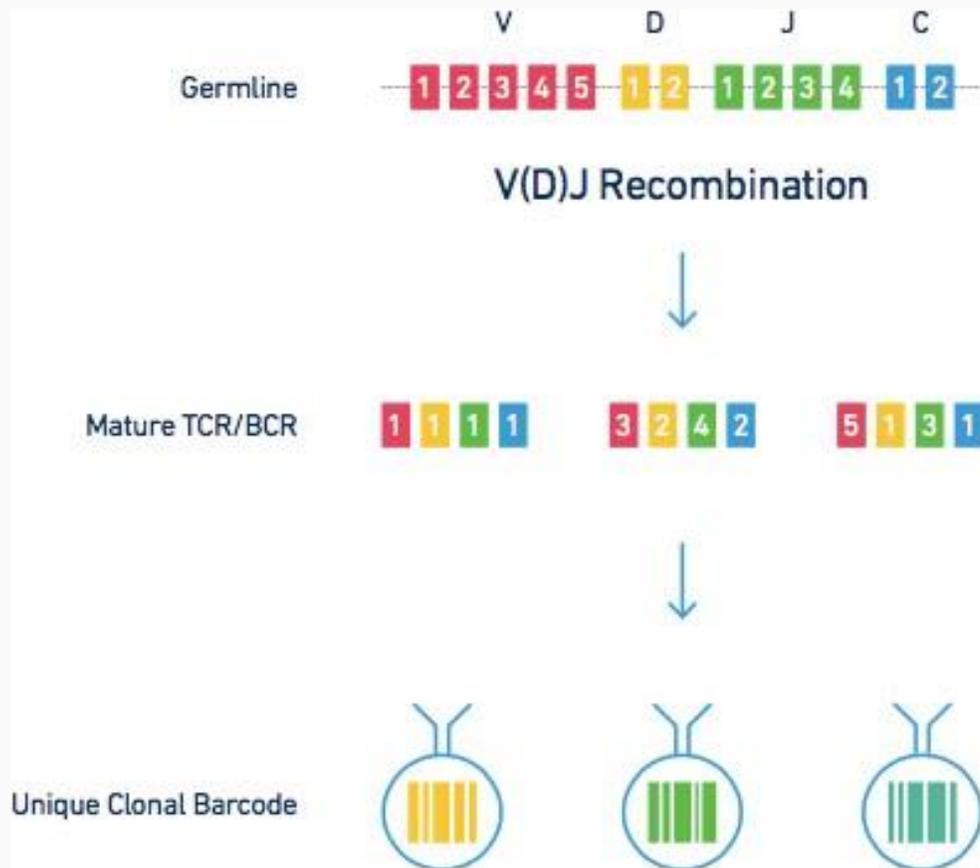
图 1.2 重链/轻链可变区结构

FR为区：框架区，比较保守；

CDR：互补决定区，高度可变，决定着该抗体分子结合抗原的特异性和亲和力；

CDR3是在VDJ重组后形成的，由D和部分V、J基因片段共同参与编码，变异程度最大，是免疫细胞识别抗原特异性和亲和力的最关键的区域。

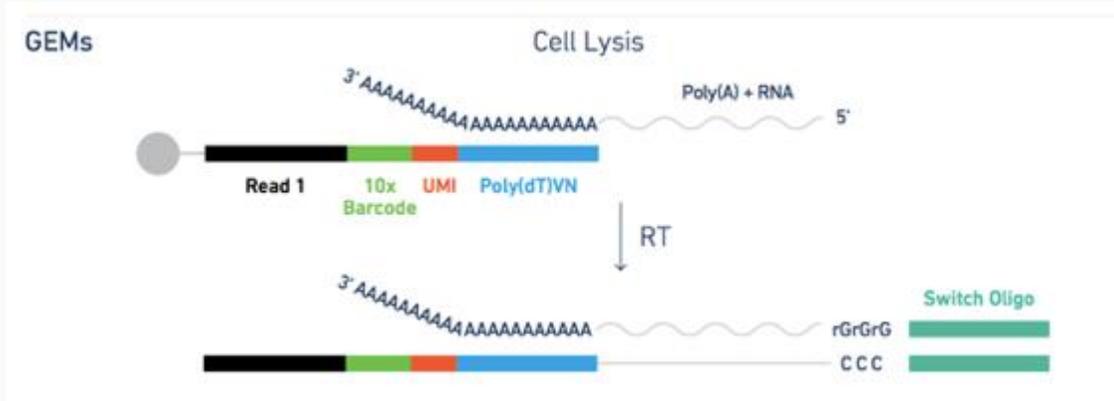
V(D)J决定BCR多样性的基因序列



链接的多样性: 3~5bp随机的插入或者缺失

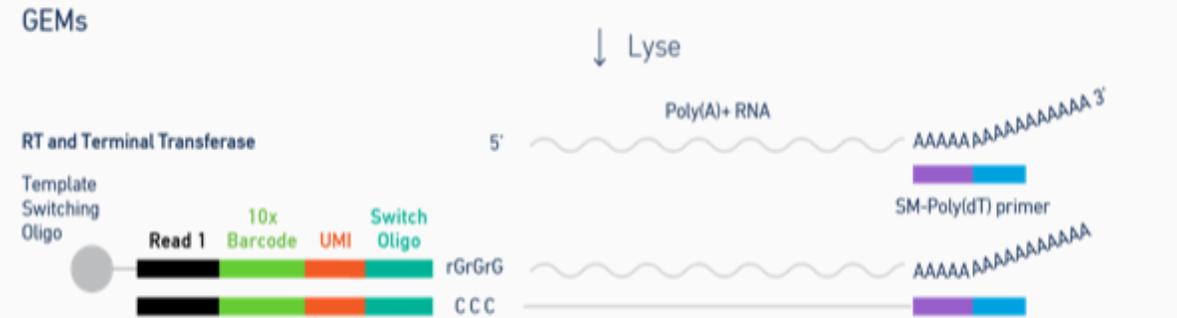
- V、D、J 基因片段重排
- N-区核苷酸插入
- $V\alpha$ 、 $V\beta$ 配对

SC3'



- UMI and Cell Barcode at 3' position
- Switch Oligo and RT primer contain sequences for universal PCR amplification

SC V(D)J



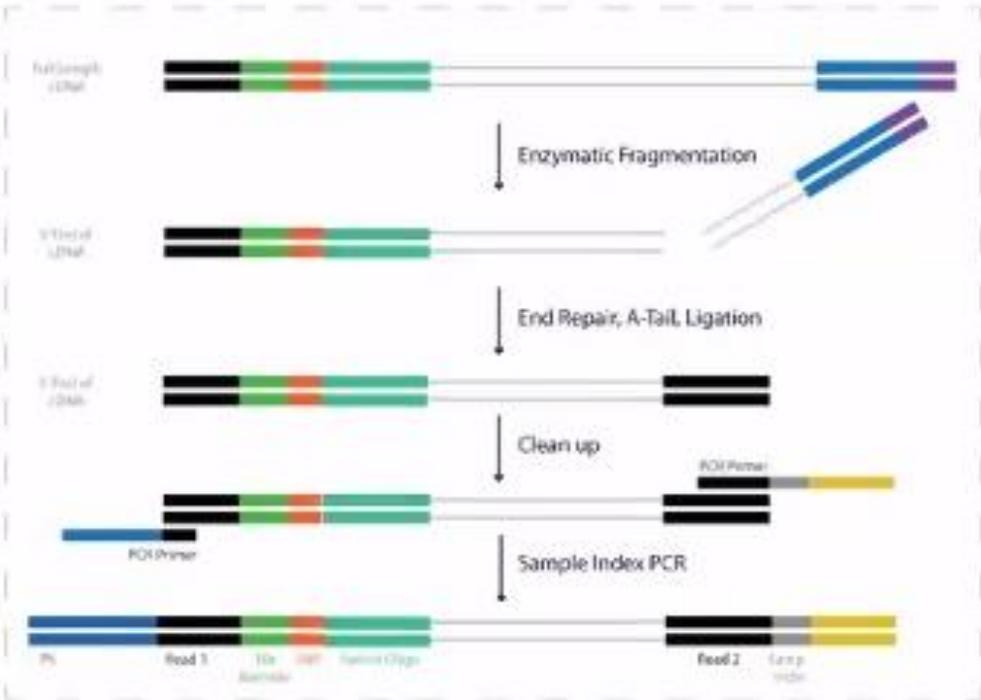
- UMI and Cell Barcode at 5' position
- Switch Oligo and RT primer contain sequences for universal PCR amplification

V(D)J + 5' Assay Scheme: cDNA Amplification Followed by Target Enrichment

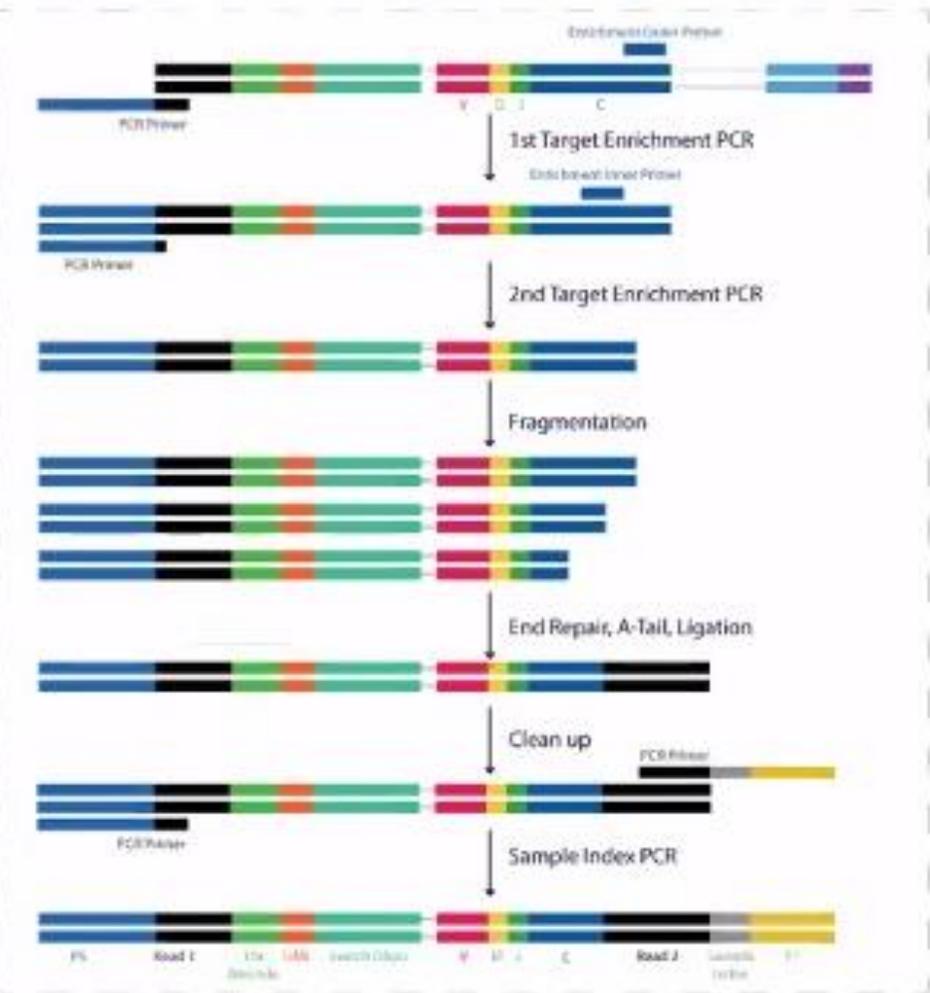
cDNA Amplification



5' Gene Expression

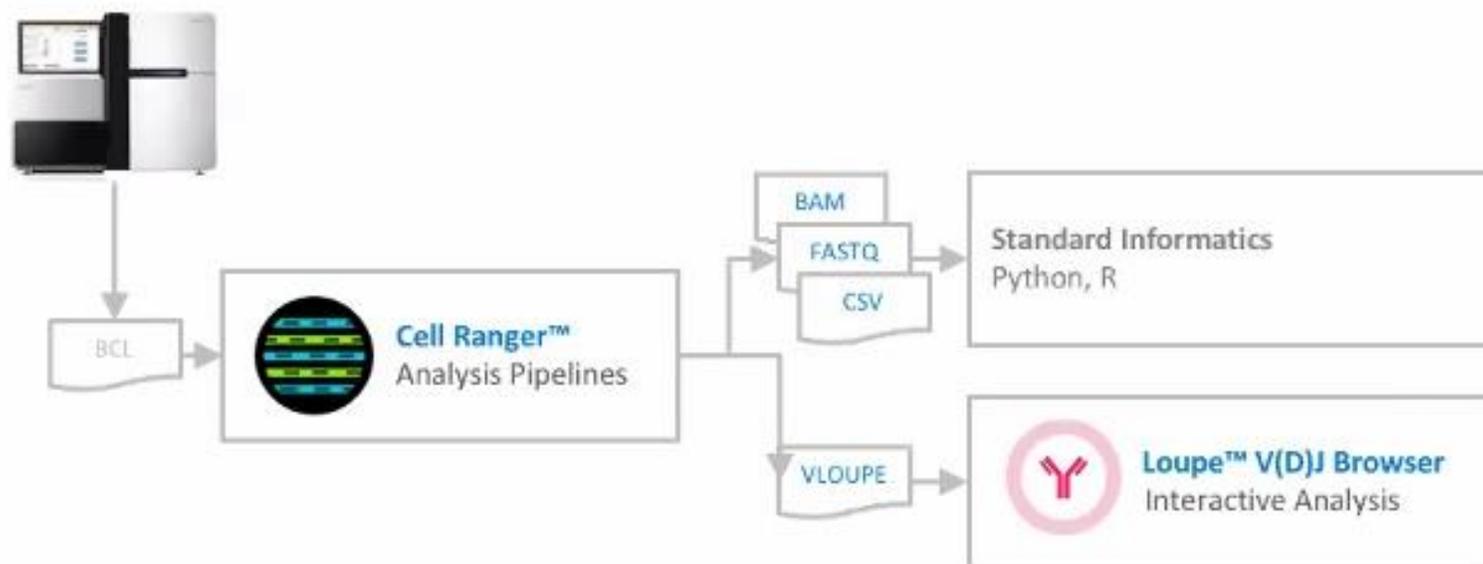


Target Enrichment from Amplified cDNA

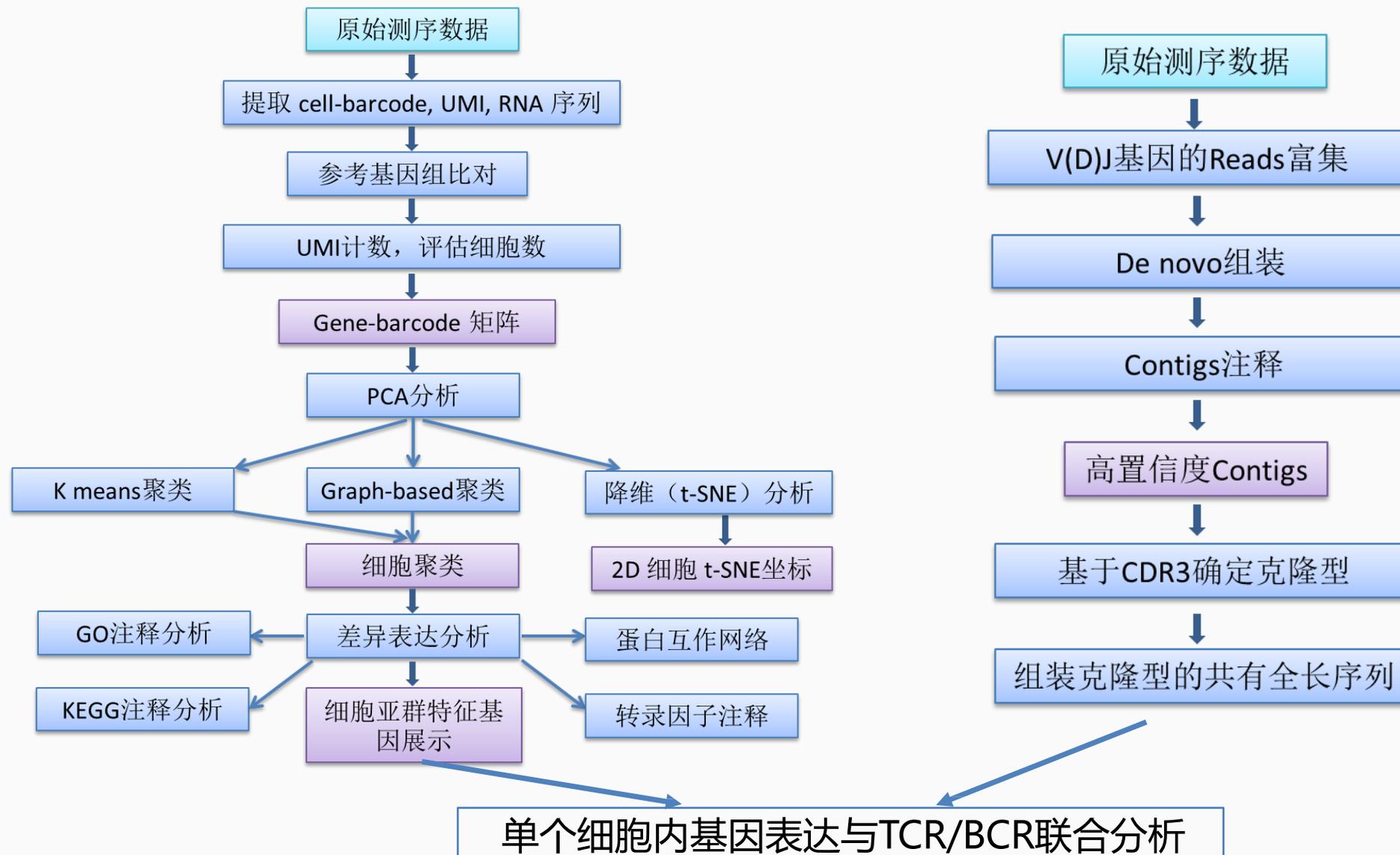


V(D)J Analysis Workflow for Enriched Libraries

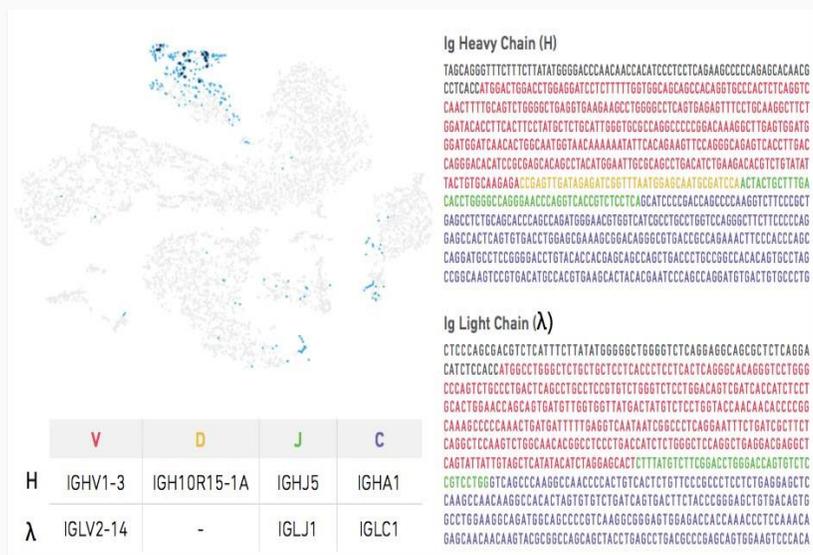
- Sequence Chromium V(D)J libraries to ~5,000 read pairs per cell
 - Cell Ranger™ pipeline assembles reads into full-length V(D)J segments at single cell resolution
- Loupe™ Cell Browser and Loupe™ V(D)J Browser enables interactive analysis



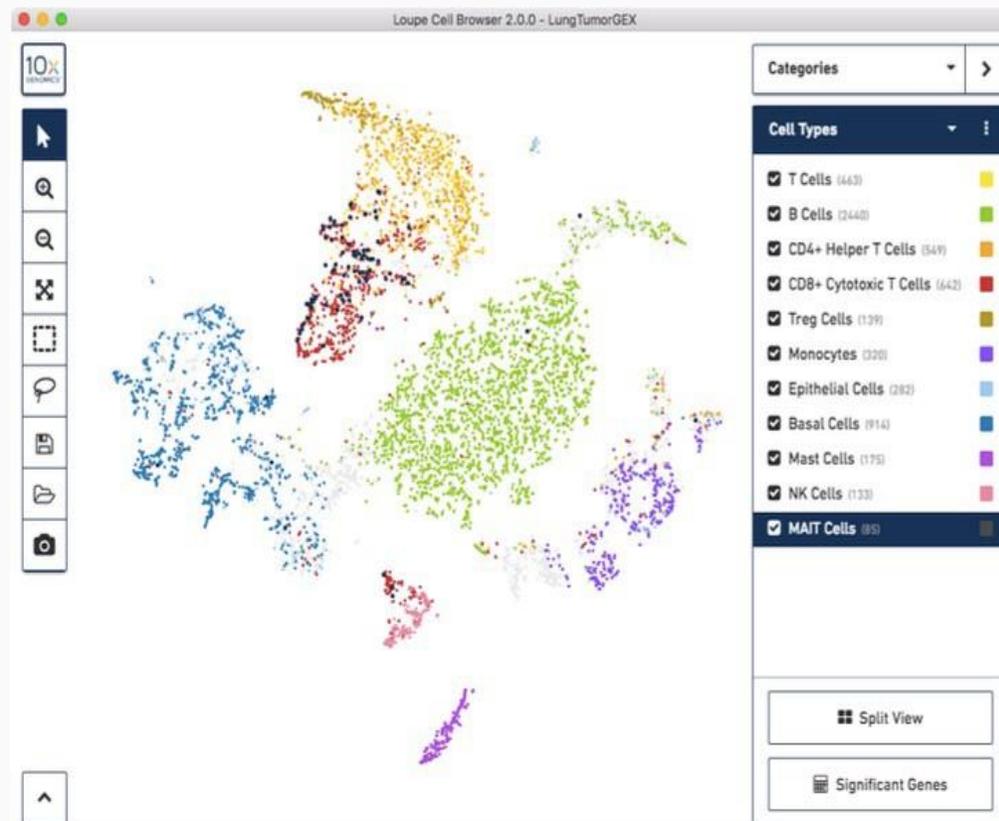
免疫组库+5' 表达谱分析流程



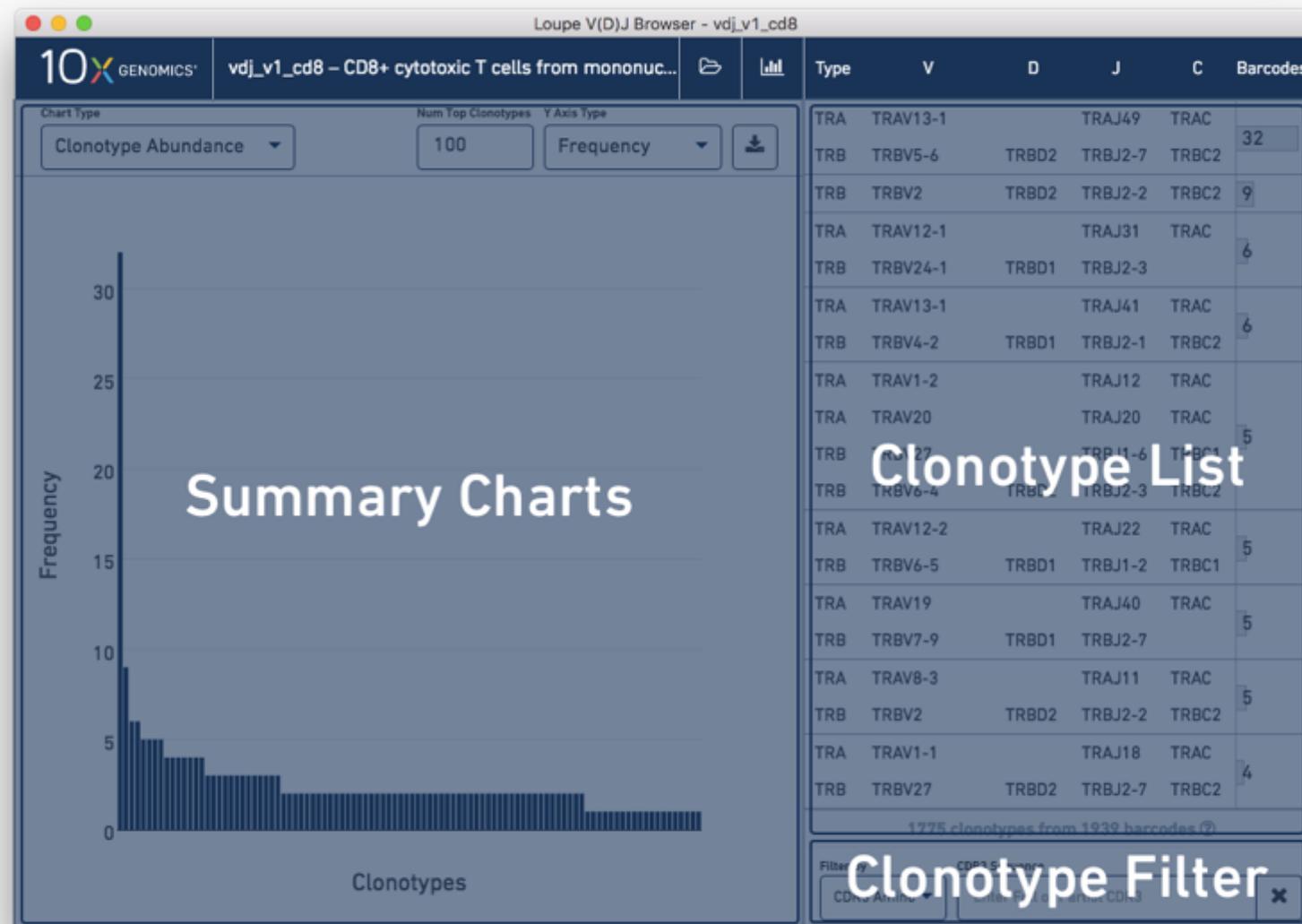
➤ 探索单个细胞亚群的免疫组库，估量感兴趣克隆型内的细胞的基因表达



➤ 基于克隆信息创新新的亚群



- Complete Linux-based software package
- Runs anywhere
- Mac / Windows versions
- Widely used for single cell gene expression visualization
- Version 1.1 includes capability to combine V(D)J and 5' unbiased GEx analysis

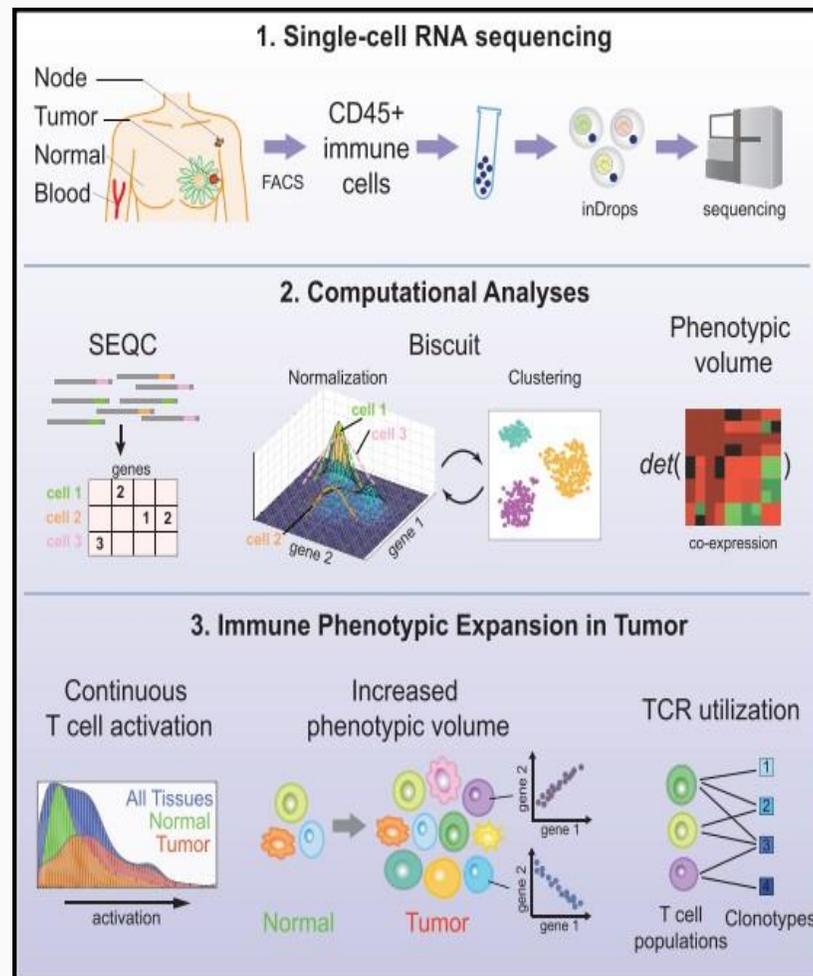


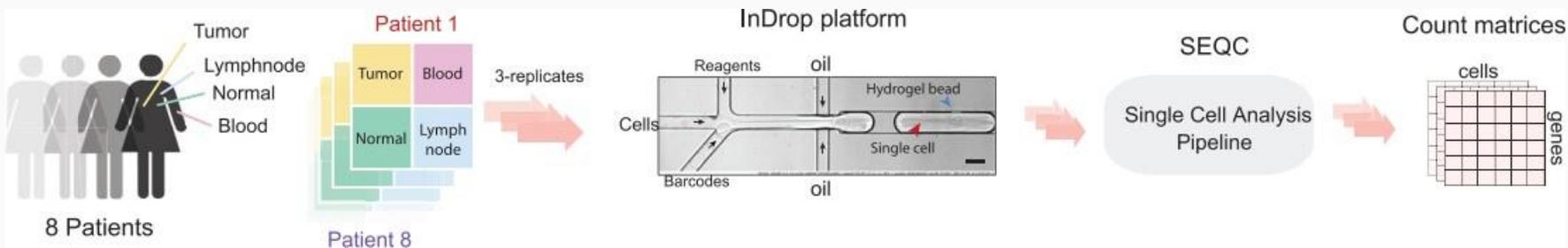
Cell

Resource

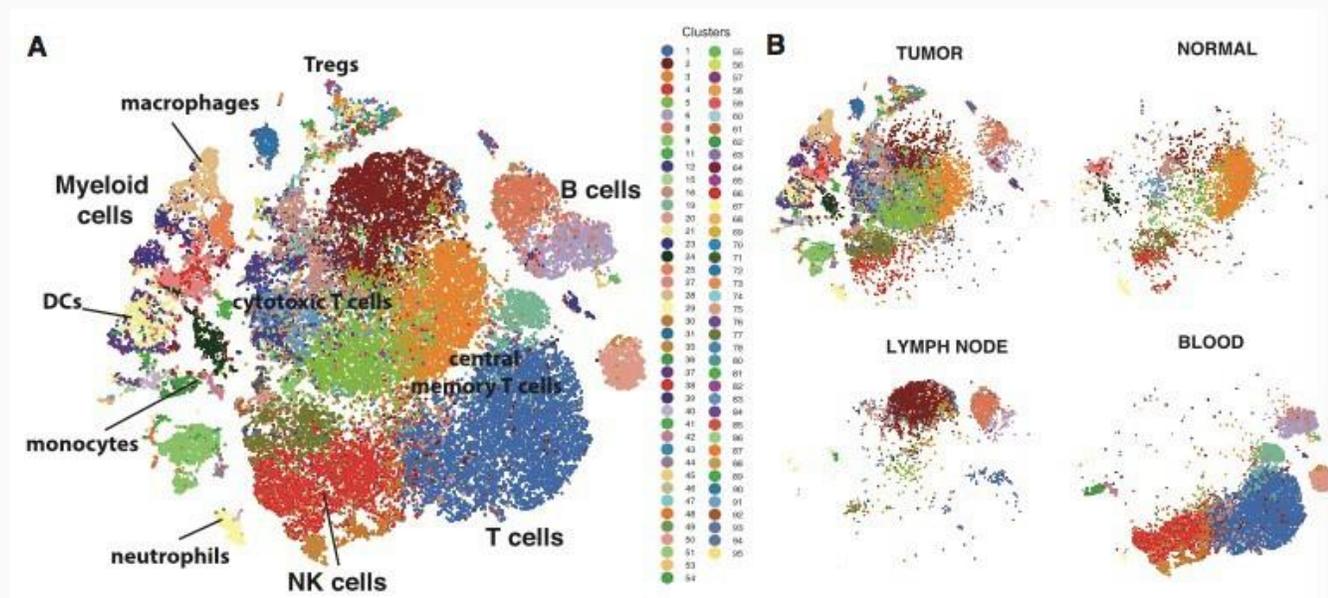
Single-Cell Map of Diverse Immune Phenotypes in the Breast Tumor Microenvironment

- 发表杂志: Nature
- 影响因子: 31.398
- 发表时间: 2018.6
- 研究单位: 美国Sloan Kettering癌症中心
- 应用产品: 10X单细胞免疫组库测序
- 研究内容: 乳腺肿瘤微环境中不同免疫表型的单细胞图谱



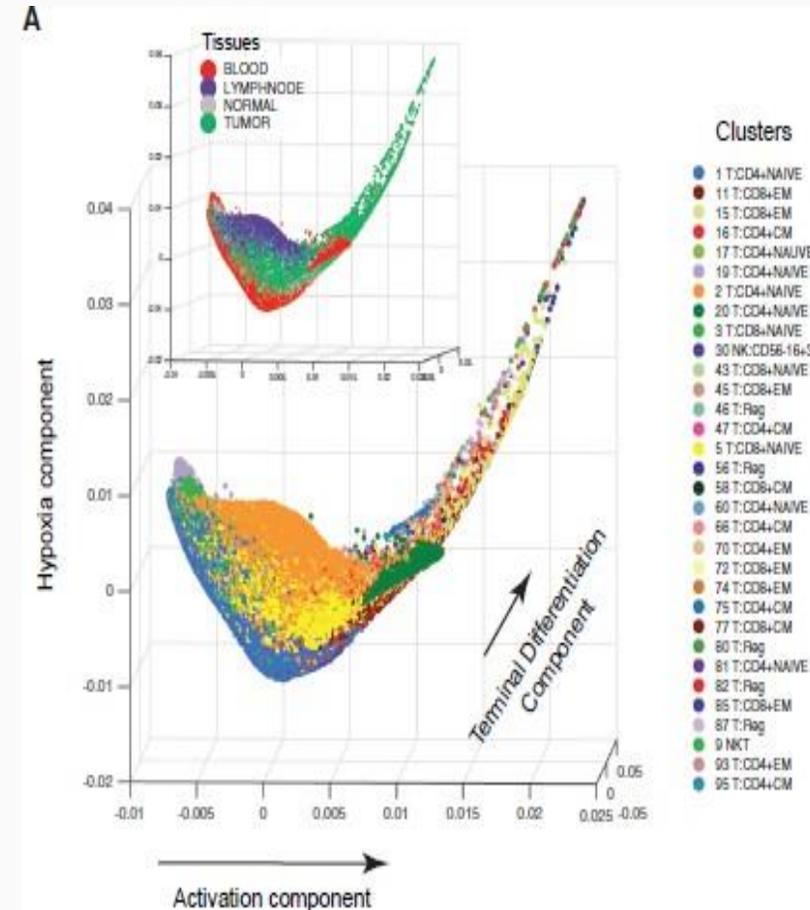


- ✓ 8个未接受治疗的原发乳腺癌患者，取肿瘤、癌旁、血液PBMC和淋巴结；
- ✓ 流式分选了CD45+（白细胞共有抗原）细胞；
- ✓ 每个样品2~3个技术重复进行单细胞测序；其中肿瘤组织中CD45+细胞共47016个，构建图谱；
- ✓ 对3个乳腺癌患者的27000个T细胞进行了10X单细胞转录组测序+TCR测序。

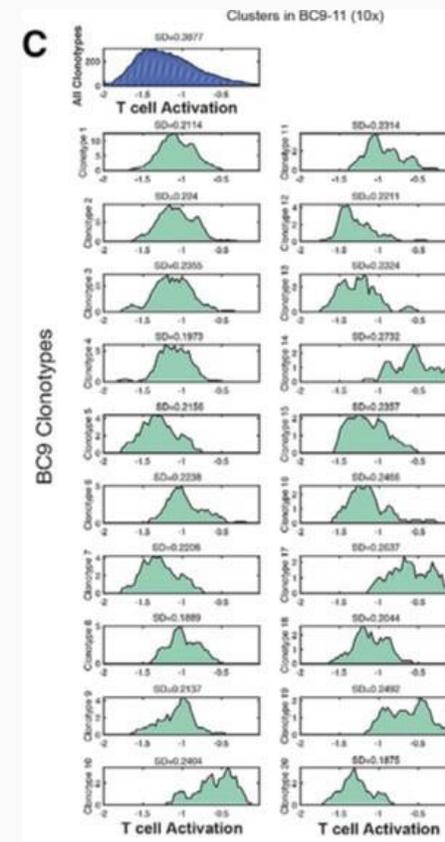
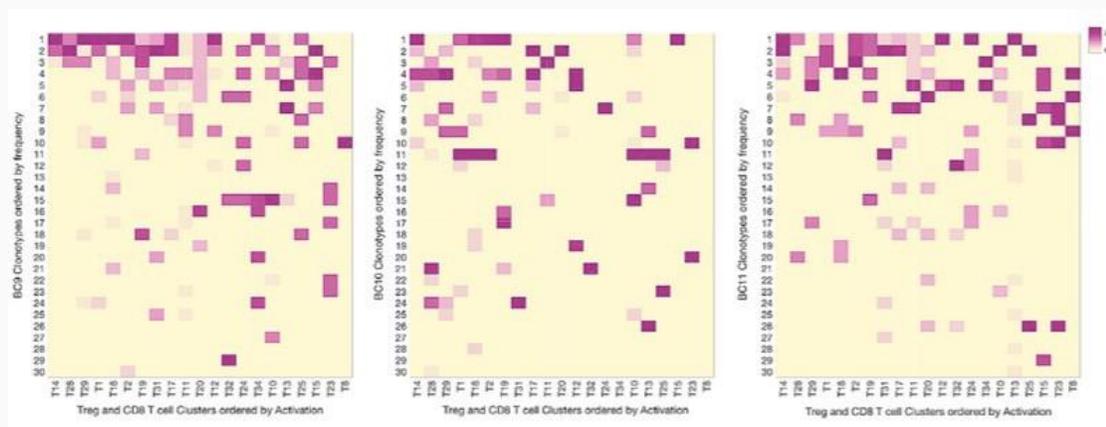


- 鉴定到细胞类型，包括单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T细胞、B细胞、树突状细胞和嗜中性粒细胞。总共鉴定出83个不同的免疫细胞簇，包括38个T细胞簇、27个骨髓谱系细胞簇、9个B细胞簇和9个自然杀伤细胞簇。
- 这些发现强调了组织的来源是免疫表型的重要决定因素。
- Blood主要是Naïve T细胞，淋巴结以B细胞为主；癌组织细胞毒性T细胞、Treg和激活的巨噬细胞富集。

- 扩散图显示T细胞存在连续的变异；
三个主要影响因素是：T细胞激活，
低氧和终端分化；
- 常规分类为相对较少的激活或分化
亚型的离散状态可能严重简化了组
织中T细胞群体的表型复杂性。



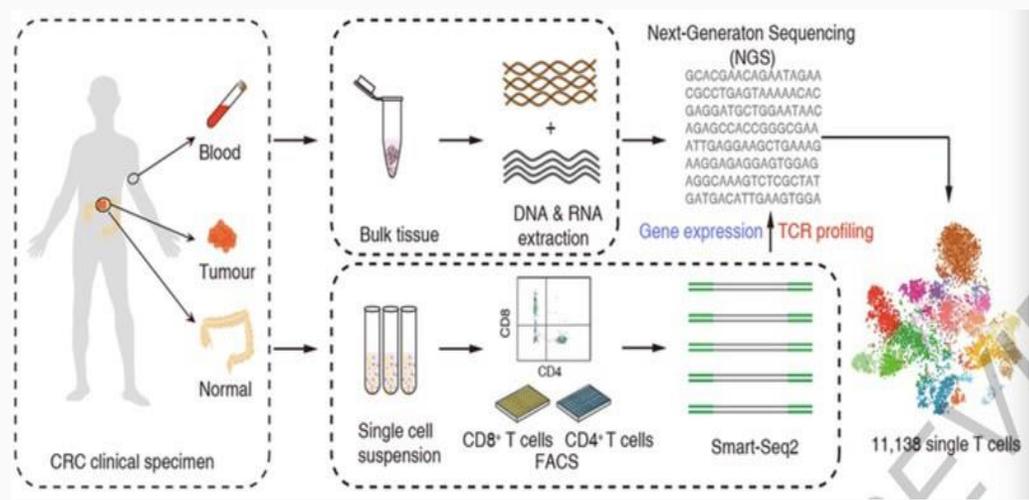
- 在BC9、BC10、BC11克隆型中，克隆型身份解释了T细胞激活状态52%、48%、32%的变化。
- TCR多样性不是T细胞活化连续性的唯一驱动力，可能是由抗原TCR刺激和环境刺激的组合形成的。



- 1、构建了乳腺癌中的免疫细胞图谱，展示了适应性免疫系统和先天免疫系统的免疫细胞的巨大多样性；
- 2、TCR联合环境刺激相关的基因表达组合，共同定义了肿瘤内T细胞的离散状态；
- 3、共表达模式协助定义了细胞亚群。

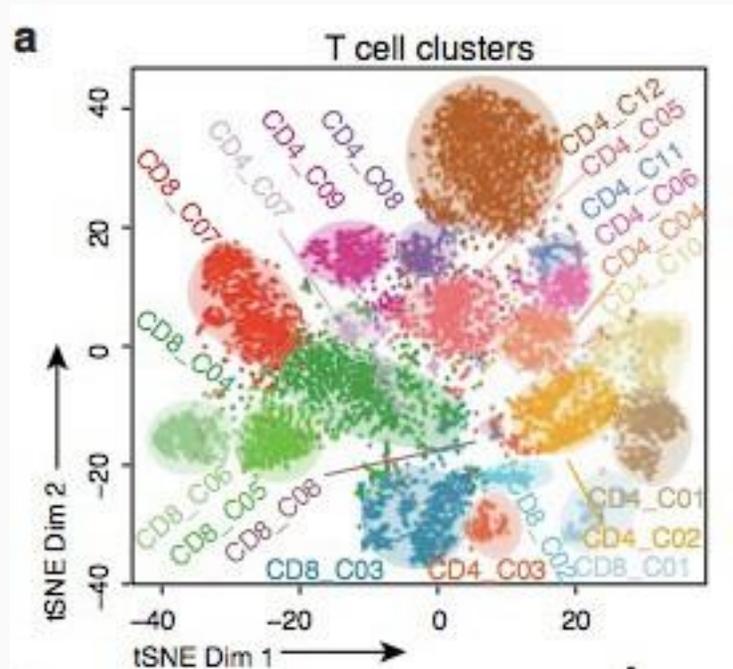


➤发表杂志: Nature
影响因子: 41.557
发表时间: 2018.10



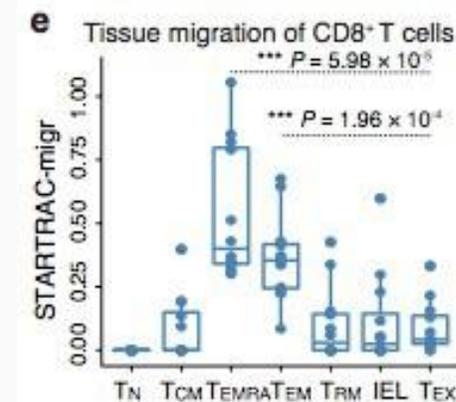
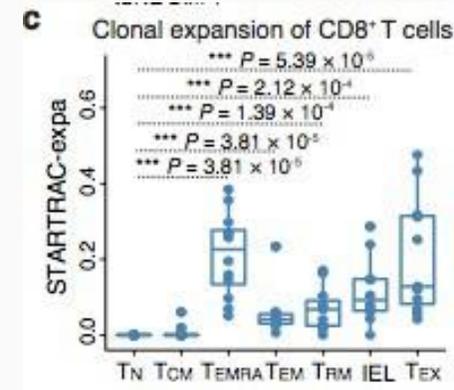
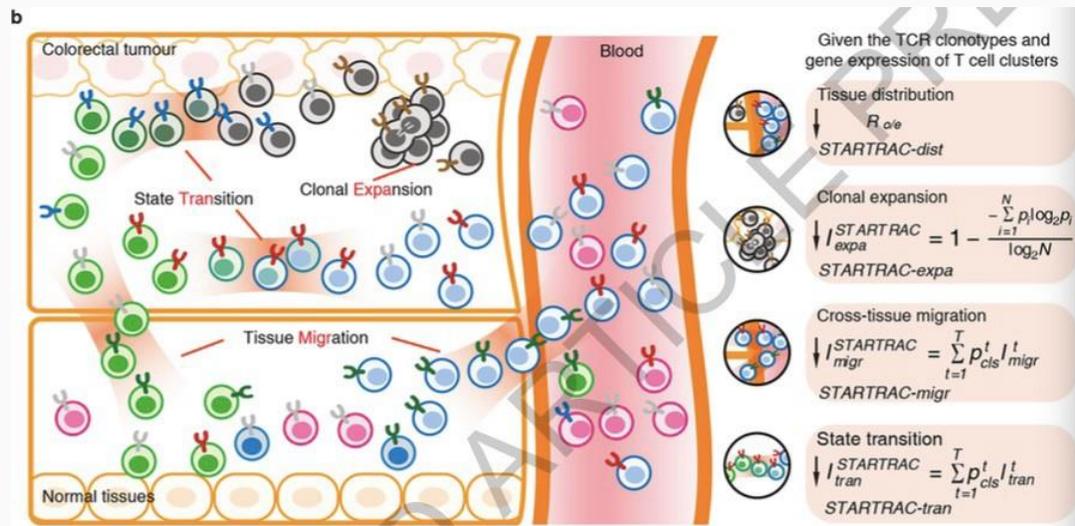
➤研究内容:

- 取材12位结肠癌病人的11,138个单个T细胞进行单细胞测序, 阐述了T细胞的组织分布特性、克隆性、迁移性和状态变化特性;
- 发现了基因组微卫星不稳定 (MSI) 和微卫星稳定 (MSS) 病人间差异的新细胞亚群, 并阐释了亚群特异表达的协同刺激因子的功能。



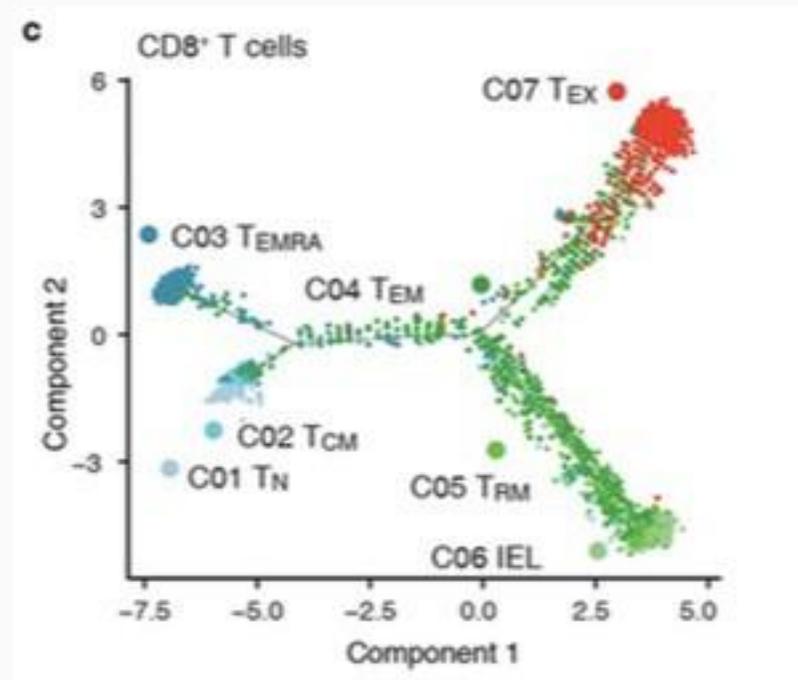
b STARTRAC-dist

			Blood	Normal	Tumour	
+++	+	+/-				CD8_C01-LEF1 (T _N)
+++	+/-	+				CD8_C02-GPR183 (T _{CM})
+++	+/-	+/-				CD8_C03-CX3CR1 (T _{EMRA} /T _{EFF})
+	+++	+++				CD8_C04-GZMK (T _{EM})
-	+++	+				CD8_C05-CD6 (T _{RM})
+/-	+++	+				CD8_C06-CD160 (I _{EL})
-	+/-	+++				CD8_C07-LAYN (T _{EX})
+++	+	++				CD8_C08-SLC4A10 (M _{AIT})
+++	+/-	+/-				CD4_C01-CCR7 (T _N)
+++	+/-	+/-				CD4_C02-ANXA1 (P.T _{CM})
+++	+/-	+/-				CD4_C03-GNLY (T _{EMRA} /T _{EFF})
+/-	+++	+				CD4_C04-TCF7 (N.T _{CM})
+/-	+++	+++				CD4_C05-CXCR6 (T _{RM})
+/-	+++	+				CD4_C06-CXCR5 (T _{FH})
+/-	+	+++				CD4_C07-GZMK (T _{EM} /T _{H1} -like cells)
-	+	+++				CD4_C08-IL23R (T _{H17})
-	+/-	+++				CD4_C09-CXCL13 (T _{H1} -like cells)
+++	+	+/-				CD4_C10-FOXP3 (P.T _{reg})
-	+++	+				CD4_C11-IL10 (T _{FR})
-	+	+++				CD4_C12-CTLA4 (T.T _{reg})

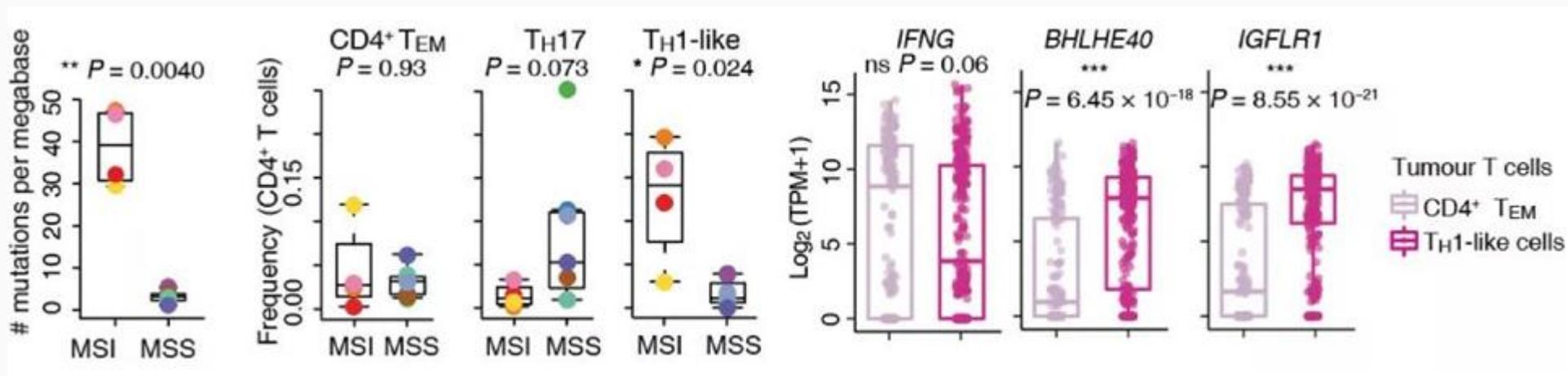


在CD8⁺的T细胞中, T_{EX}和 T_{EMRA}在肿瘤组织中扩增;
T_{EMRA}迁移

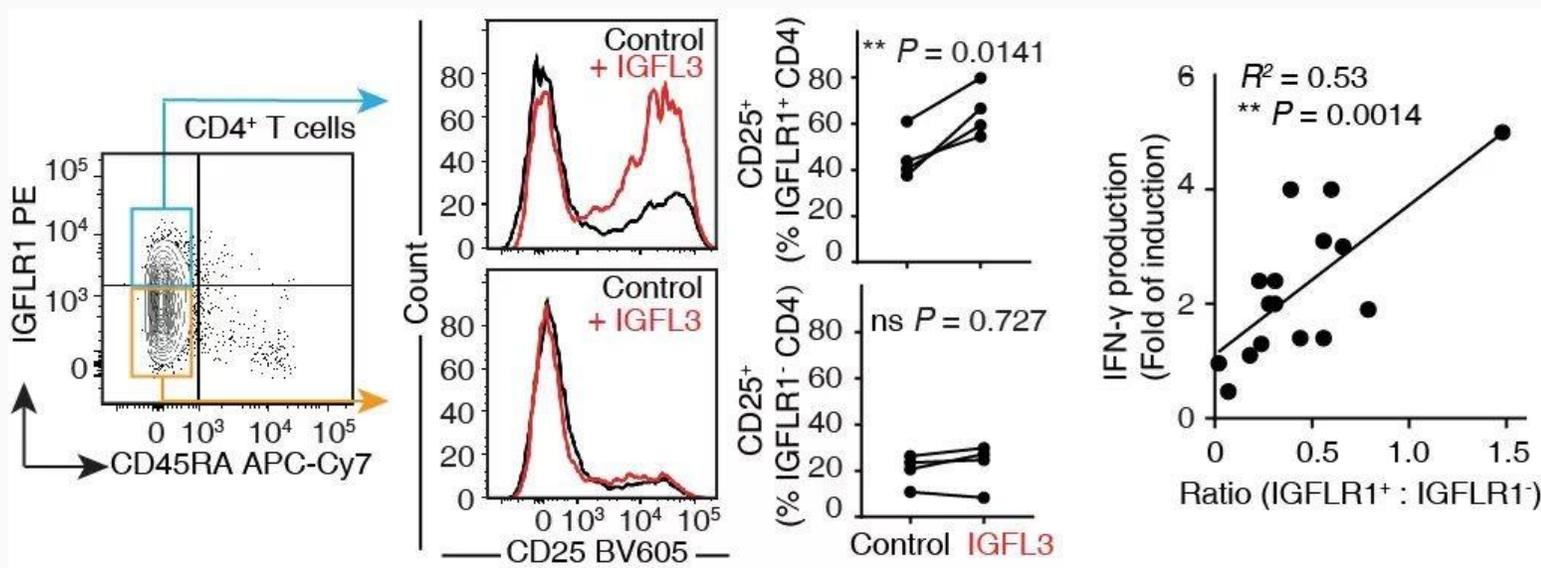
- 肿瘤内TCR的分布显示T_{EM}与T_{EX}和T_{EMRA}均有联系
- 拟时间序列分析显示TEM-TEMRA和TEM-TEX是互斥的
- 表明TCR参与了从效应记忆T细胞到耗竭性T细胞或效应T细胞之间转变的命运决定。



- 美国批准了PD-1抗体治疗肿瘤,但是需要先检测MSI(微卫星不稳定性),因为这类患者疗效比MSS(微卫星稳定)疗效更好.
- MSI肿瘤中广泛存在一群CXCL13⁺ BHLHE40⁺ TH1 样细胞, 而Th17细胞分布于MSS肿瘤中.



- CXCL13⁺ T_H1-like的细胞与另外一群T_H1-like细胞比高表达IGFLR1;
- 体外实验研究IGFLR1及其配体IGFL3的功能: CD4记忆细胞的活化伴随IGFLR1的上调表达, 同时IGFL3的刺激可以增强CD4记忆细胞的激活 (CD25表达) 及IFNG的释放, 且CD25的表达和IFNG的释放与IGFLR1的表达显著相关;
- IGFLR1的抑制剂可以拮抗上述活化, 提示IGFLR1为新的协同刺激因子, 而IGFLR1/IGFL3通路可作为潜在的药物治疗靶点.



- 通过STARTRAC分析了结肠癌中不同T细胞亚群多种功能、迁移和发育的联系，带来一系列新的发现，比如TCR可能参与了从效应记忆T细胞到耗竭性T细胞或效应T细胞之间的分化过程。
- CXCL13⁺ BHLHE40⁺ IFNG⁺ TH1亚群细胞特异富集于MSI病人肿瘤中，这不仅解释了MSI病人对免疫检查点抑制治疗的高响应率，也为临床治疗提供了新的靶点。

表观组学服务

- EWAS芯片
- 全转录组m6A测序
- Massarray DNA甲基化位点定量

转录组学服务

- 全基因组表达谱芯片-
mRNA+miRNA+LncRNA+cirRNA
- RT-qPCR靶向转录本定量

单细胞组学服务

- 单细胞表达谱组测序
- 单细胞免疫组库测序

基因组学服务

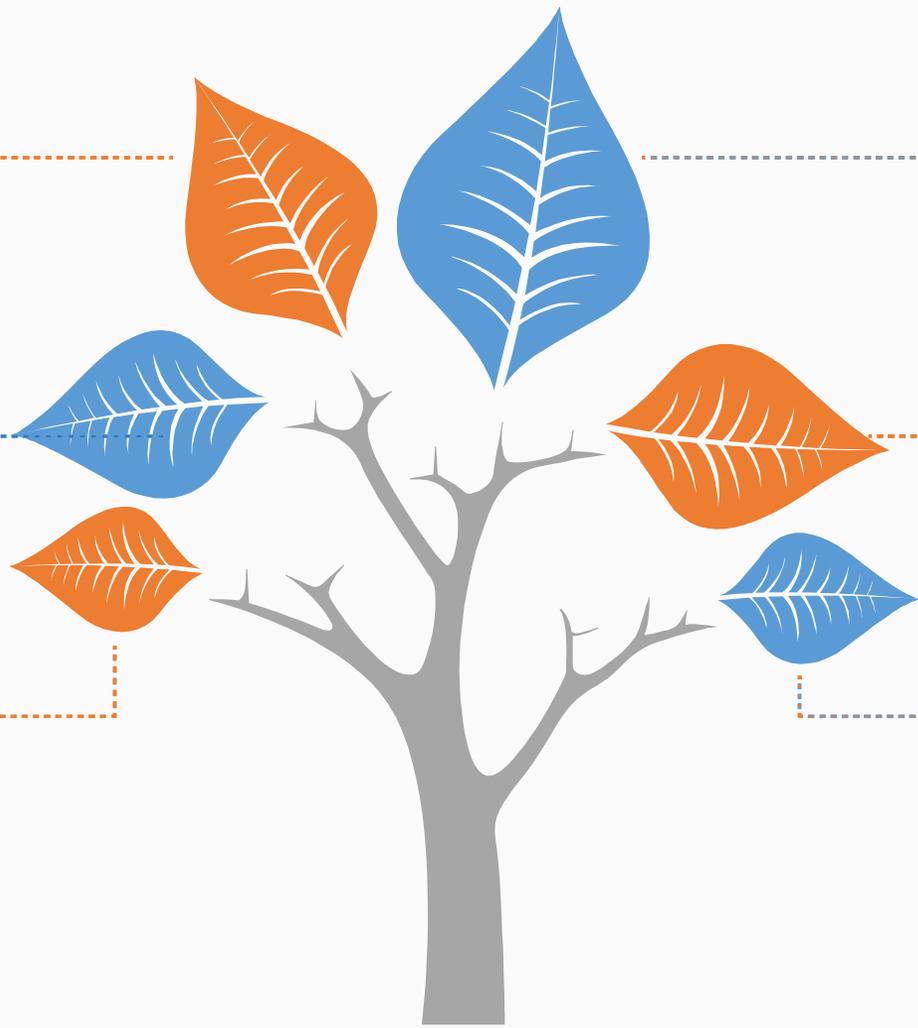
- GWAS芯片
- CNV芯片
- Massarray Taqman KASP SNP分型
- MLPA CNV检测

微生物基因组学服务

- 16S/18S扩增子测序
- 宏基因组测序

代谢组学服务

- 非靶向代谢组
- 非靶向脂质组
- 代谢流
- 定制代谢组



- The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population **International journal of cancer** 2018
- A novel SNP in promoter region of RP11-3N2.1 is associated with reduced risk of colorectal cancer *Journal of Human Genetics* volume **63**, pages47-54 (2018)
- Discovery of susceptibility loci associated with tuberculosis in Han Chinese **Human Molecular Genetics** 2017
- A genome-wide association study of cognitive function in Chinese adult twins **Biogerontology** 9 August 2017
- BRCA1 missense polymorphisms are associated with poor prognosis of pancreatic cancer patients in a Chinese population *Oncotarget*. 2017 May 30
- Effect of AMP-activated protein kinase subunit alpha 2 (*PRKAA2*) genetic polymorphisms on susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in a Chinese population **Journal of Diabetes** 13 July 2017
- Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for craniofacial microsomia. *Nat Commun*. 2016 Feb
- Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr **IF=6.02**
- The Mkk7 p.Glu116Lys Rare Variant Serves as a Predictor for Lung Cancer Risk and Prognosis in Chinese *PLOS Genetics*, 2016 March **IF=7.528**
- Sequence variation in Mature MicroRNA-499 Confers Unfavorable Prognosis of Lung Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy *Clinical Cancer Research* **IF=8.722**
- STAT1* single nucleotide polymorphisms and susceptibility to immune thrombocytopenia **Autoimmunity** February 24, 2015

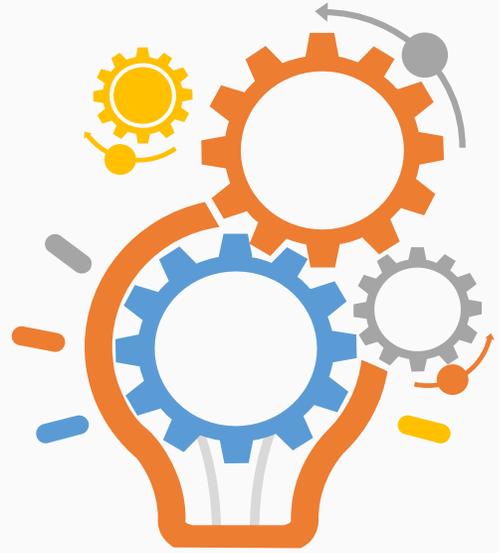
- Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet*. 2015 Nov;47(11):1282-93 **IF=29.352**
- Increased Levels of the Long Intervening ncRNA POU3F3 Promote DNA Methylation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma *Gastroenterology* 2014 Mar **IF=12.88**
- Effects of a Functional Variant c. 353T> C in Snai1 on Risk of Two Contextual Diseases: COPD and Lung Cancer *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014 January 15 **IF=11.080**
- RNA sequencing reveals the complex regulatory network in the maize kernel *NATURE COMMUNICATIONS* 17 Dec 2013 **IF=10.03**
- A sequence polymorphism in miRNA-608 predicts recurrence after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma *Cancer Res*. 2013 Jun 24 **IF=7.856**
- PKC λ is critical in AMPA receptor phosphorylation and synaptic incorporation during LTP *EMBO.J* 2013 Mar 19 **IF=10.124**
- A genome wide association study of genetic loci that influence tumour biomarkers cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and α fetoprotein and their associations with cancer risk *Gut*. 2013 Jan 7. **IF=10.614**
- A novel SNP in promoter region of RP11-3N2.1 is associated with reduced risk of colorectal cancer *Journal of Human Genetics* 2018
- Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis *Front Genet*. 2018
- Effect of *CYP2C19*, *UGT1A8*, and *UGT2B7* on valproic acid clearance in children with epilepsy: a population pharmacokinetic model **European Journal of Clinical Pharmacology** 2018
- A variant in *KCNQ1* gene predicts metabolic syndrome among northern urban Han Chinese women *BMC Medical Genetics* 2018





博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL

Your own Laboratory
您的专属实验室
-597082009-



十年相伴 温暖如初

Your own Laboratory

——您的专属实验室



更多技术服务：基因组学、蛋白质组学、代谢组学等请访问公司网站
www.biomiao.com或与本公司区域销售索要相关资料