(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0113237
(43) 공개일자 2020년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 31/7072* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7024237
(22) 출원일자(국제) 2019년01월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년08월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/014490
(87) 국제공개번호 WO 2019/144099
국제공개일자 2019년07월25일
(30) 우선권주장
62/620,015 2018년01월22일 미국(US)

(71) 출원인
리퀴드 바이옵시 리서치 엘엘씨
세인트킷츠 네비스 00109-7000 찰스타운 메인 스트리트 헌킨스 워터프론트 플라자 피.오. 박스 556
(72) 발명자
키드 마크
미국 06512 코네티컷주 뉴 헤이븐 이라 스트리트 1에이
드로즈도브 이그나트
영국 씨브이34 4비피 워릭셔 워릭 캐슬 스트리트 10
모들린 어빈 마크
미국 06525 코네티컷주 우드브리지 튤립 트리 레인 11
(74) 대리인
김진희, 김태홍

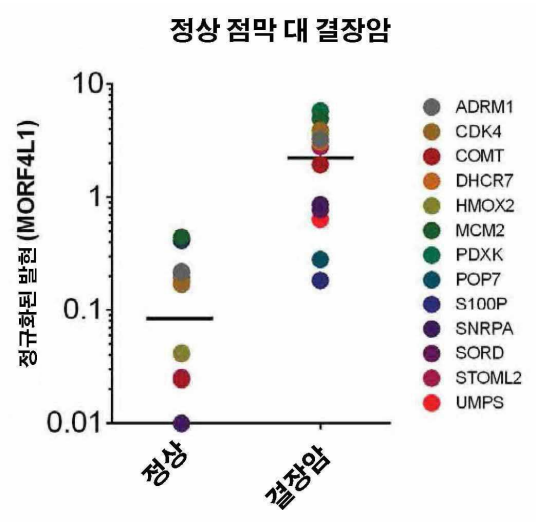
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **결장암 검출 및 치료 모니터링을 위한 방법**

(57) 요 약

본 발명은 결장암을 검출하는 방법, 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법, 질환 재발에 대한 위험을 결정하는 방법, 및 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체에 의한 반응을 결정하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)
C12Q 2600/112 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

결장암의 검출을 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법으로서,

대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

ADRM1, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계;

스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및

스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서 결장암의 존재를 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서 결장암의 부재를 확인하는 단계

를 포함하는, 상기 대상체에서 결장암을 검출하는 방법.

청구항 2

대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법으로서,

대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시켜 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

ADRM1, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계;

스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및

스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 진행성인 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 안정적인 것으로 확인하는 단계

를 포함하는, 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법.

청구항 3

결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법으로서,

대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 수술 후 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

ADRM1, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계;

스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및

스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거되지 않은 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거된 것으로 확인하는 단계

를 포함하는, 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법.

청구항 4

제1 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응을 평가하는 방법으로서,

(1) 제1 시점에:

(a) 대상체로부터의 제1 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제1 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS,* 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

(b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

(c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제1 스코어를 생성하는 단계;

(2) 제1 시점 후 및 대상체에게 요법의 수행 후인 제2 시점에:

(a) 대상체로부터의 제2 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제2 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS,* 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

(b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

(c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제2 스코어를 생성하는 단계;

(3) 제1 스코어를 제2 스코어와 비교하는 단계; 및

(4) 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 대상체가 제1 요법에 반응성인 것으로 확인하거나, 또는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 대상체가 제1 요법에 반응성이지 않은 것으로 확인하는 단계

를 포함하는, 제1 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응을 평가하는 방법.

청구항 5

대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS,* 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계;

ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계;

각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계;

스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및

스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 적어도 50%인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 적어도 60%인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하우스키핑 유전자는 *MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA,* 및 *HPRT1*로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하우스키핑 유전자는 *MORF4L1*인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 85% 초과의 민감도를 갖는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 85% 초과의 특이도를 갖는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 14개의 바이오마커 중 적어도 하나는 RNA, cDNA 또는 단백질인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 바이오마커가 RNA인 경우, RNA는 역전사되어 cDNA를 생산하고, 생산된 cDNA 발현 수준이 검출되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 바이오마커의 발현 수준은 바이오마커와 표지된 프로브 또는 프라이머 사이에 복합체를 형성함으로써 검출되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 결정된 컷오프 값은 신생물 질환을 갖지 않거나 신생물 질환으로 진단받지 않은 대상체로부터 수득된 복수의 참조 샘플로부터 도출되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 신생물 질환은 결장암인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 알고리즘은 XGBoost(XGB), 랜덤 포레스트(Random Forest, RF), glmnet, cforest, 기계 학습을 위한 분류 및 회귀 트리(Classification and Regression Trees for Machine Learning, CART), 트리백(treebag), K-최근접 이웃(K-Nearest Neighbors, kNN), 신경망(neural network, nnet), 서포트 벡터 머신 방사형(Support Vector Machine radial, SVM-radial), 서포트 벡터 머신 선형(Support Vector Machine linear, SVM-linear), 나이브 베이즈(naive Bayes, NB), 또는 다층 퍼셉트론

(multilayer perceptron, mlp)인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 알고리즘은 XGBoost인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

제4항에 있어서, 제1 시점은 제1 요법을 대상체에게 수행하기 전인 방법.

청구항 21

제4항에 있어서, 제1 시점은 대상체에게 제1 요법을 수행한 후인 방법.

청구항 22

제4항에 있어서, 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 제1 요법을 대상체에게 계속 수행하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

제4항에 있어서, 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 것을 중단하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제4항에 있어서, 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제2 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제4항 및 제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 스코어가 제1 스코어보다 적어도 25% 낮은 경우 제2 스코어는 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소된 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법은 항암 요법, 수술, 화학요법, 표적화된 약물 요법, 방사선 요법, 면역요법, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법이 수술을 포함하는 경우, 수술은 결장내시경 검사(colonoscopy) 동안 폴립을 제거하는 것, 내시경 점막 절제, 부분 결장절제술, 장루(ostomy), 간으로부터 적어도 하나의 암성 병변을 제거하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법이 화학요법을 포함하는 경우, 화학요법은 FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU와 루코보린의 조합, 카페시타빈, 이리노테칸, CapeOx, 또는 이들의 임의의 조합을 포함을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법이 표적화된 약물 요법을 포함하는 경우, 표적화된 약물 요법은 베바시주맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 레고라페닙, 트리플루리딘과 티피라실의 조합, EGFR TKI 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법이 항암 요법을 포함하는 경우, 항암 요법은 항-결장암 요법을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 요법 또는 제2 요법이 면역요법을 포함하는 경우, 면역요법은 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 또는 펨브롤리주맙과 니볼루맙의 조합을 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 22일에 제출된 미국 가출원 제62/620,015호를 우선권으로 주장하며, 상기 가출원의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 형식으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 2019년 1월 21일에 생성된 상기 ASCII 사본의 이름은 "LBIO-004_001WO.txt"이며 크기는 111 KB이다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 발명은 결장암 검출에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 결장직장암(CRC)은 전 세계적으로 가장 흔히 진단되는 암 중 하나이다. 미국에서, CRC는 폐암 다음으로 유럽에서처럼 두 번째 주요 사망 원인이다. 전 세계적으로, 그것은 암 사망의 4번째로 가장 흔한 원인이다. 수술 절제 후 화학요법이 주요 치료 옵션이지만, 대략 절반은 결국 원격 전이(distant metastasis)로 인해 사망한다. 현재, 원발성 CRC 환자의 5년 전체 생존율은 최대 90%일 수 있지만, 진행된 비전이성 종양 환자에서는 ~50%로 감소할 것이며, 그의 발병을 뒷받침하는 분자 기전의 불완전한 이해로 인해 질환이 초기 단계에 절제되는 환자에서는 <10%로 더 감소할 수 있다.

[0008] 전체 생존은 진단시 질환 단계와 관련이 있으며, 이는 파종성 질환의 조기 검출이 상당히 중요하다는 것을 시사한다. 결과적으로, 질환 단계를 더 잘 정의하고 질환 진행을 더 잘 모니터링할 수 있는 새로운 진단 방법의 개발이 중요하다.

[0009] 감시는 초기 단계에 재발을 검출하고 추가 치료 전략을 계획하기 위한 초석 접근법(cornerstone approach)으로 남아 있다. 잠재적으로 치유력이 있는 절제 후, 무증상 전이성 질환을 조기에 검출하기 위해 혈액 바이오마커의 측정 및/또는 CT와 같은 이미징을 통한 모니터링이 수행될 수 있다. 그러나, 1995년부터 2016년까지 공개된 무작위 시험의 통합 데이터는 전이의 조기 검출에서 비롯되는 수술 치료로부터 이익이 발생하지 않음을 확인한다. 이것은 현재 바이오마커의 열악한 민감도를 반영할 가능성이 높다.

[0010] 현재의 바이오마커는 심한 흡연자를 제외하고 성인 조직에서 일반적으로 발현되지 않는 세포 부착에 관여하는 당단백질인 암배아 항원(CEA)이다. 그의 특수한 시알로푸코실화된 글리코형태(sialofucosylated glycoform)는 기능성 결장 암종 L-셀렉틴 및 E-셀렉틴 리간드로서의 역할을 하며, 이는 결장 암종 세포의 전이성 파종에서 역할을 할 수 있다. CEA는 주로 결장직장 암종 치료를 모니터링하거나, 단계 결정을 위해 수술 절제 후 재발을 확인하거나, 또는 생물학적 유체의 측정을 통해 암 확산을 국소화하는 데 사용된다. 그러나, 심각한 한계가 있다. 수술 전 CEA 수준은 (무질환) 생존과의 관련성을 나타내었지만, 이것은 주로 그것이 전이성 제시를 위한 대용품이었기 때문이었다. 그러나, 수술 전 CEA의 예측값을 추정하는 것이 개별 사례에서 장기간 결과의 예측에 제한적으로 중요한 것으로 나타났다. 이것은 임상 징후와 이미징 기술이 이미 전이를 입증한 시점에도 CEA, 및 다른 바이오마커, 예컨대 CA19-9의 수준이 전이를 나타내지 않음을 확인한 전향적 분석(prospective analysis)에 의해 독립적으로 뒷받침되었다.

[0011] 결장직장암 질환에 대한 분자적 기초, 예컨대, 미세위성 불안정성(microsatellite instability), K-RAS 돌연변

이 등은 널리 규명되었지만, 이 정보를 포착하는, 예컨대, 소변 또는 대변 내의 또는 순환 무세포 DNA로서의 진단 및 예후 마커의 개발은 개발되기 시작하였으나 아직 초기 단계이다. 예는 세포 분열 동안 세포질분열(cytokinesis)에 관여하는 종양 억제자인 셉틴 9(septin 9)의 메틸화의 측정을 포함한다. 이것은 결장암을 검출하는 데 사용되어 왔고; 척도(metrics)는 60-70% 범위이다. 순환 무세포 DNA의 평가(라인 1 및 Alu 기반 PCR)는 진단으로서 0.86의 ROC와 함께 81%의 예측값을 갖는 한편, 순환 종양 세포 세포의 측정 역시 유용한 것으로 간주된다. TPS(tissue polypeptide specific antigen)는 TAG-72(종양 관련 당단백질)와 마찬가지로 결장암의 모니터로서 사용될 수 있지만 CEA 또는 CA19-9와 같은 다른 단일 분석물의 측정은 비특이적이다.

발명의 내용

[0012] 그 중에서도, 결장암 검출을 위한 14개 유전자 발현 도구가 본원에 개시된다.

[0013] 일 양태에서, 본 개시내용은 결장암의 검출을 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서 결장암의 존재를 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서 결장암의 부재를 확인하는 단계를 포함하는, 결장암의 검출을 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법을 제공한다.

[0014] 일 양태에서, 본 개시내용은 결장암의 검출을 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제1 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서 결장암의 존재를 확인하거나, 또는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서 결장암의 부재를 확인하며, 제1 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 50%인 단계를 포함하는, 결장암의 검출을 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법을 제공한다.

[0015] 일 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시켜 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 진행성인 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 안정적인 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법을 제공한다.

[0016] 일 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*,

및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제2 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 스코어가 제2 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 결장암이 진행성인 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 제2 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 결장암이 안정적인 것으로 확인하며, 제2 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 60%인 단계를 포함하는, 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법을 제공한다.

[0017] 일 양태에서, 본 개시내용은 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 수술 후 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거되지 않은 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거된 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법을 제공한다.

[0018] 일 양태에서, 본 개시내용은 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법으로서, (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 수술 후 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제1 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 결장암이 완전하게 제거되지 않은 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 결장암이 완전히 제거된 것으로 확인하며, 제1 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 50%인 단계를 포함하는, 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법을 제공한다.

[0019] 일 양태에서, 본 개시내용은 (a) 대상체로부터의 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0020] 일 양태에서, 본 개시내용은 제1 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응을 평가하는 방법으로서, (1) 제1 시점에: (a) 대상체로부터의 제1 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제1 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해

정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제1 스코어를 생성하는 단계; (2) 제1 시점 후 및 대상체에게 요법의 수행 후인 제2 시점에: (a) 대상체로부터의 제2 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제2 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제2 스코어를 생성하는 단계; (3) 제1 스코어를 제2 스코어와 비교하는 단계; 및 (4) 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 대상체가 제1 요법에 반응성인 것으로 확인하거나, 또는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 대상체가 제1 요법에 반응성이지 않은 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 제1 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응을 평가하는 방법을 제공한다.

[0021] 일 양태에서, 본 개시내용은 요법에 대한 결장암을 가진 대상체의 반응을 평가하는 방법으로서, (1) 제1 시점에, (a) 대상체로부터의 제1 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제1 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제1 스코어를 생성하는 단계를 포함하는 단계들을 수행하는 단계; 및 (2) 제2 시점에, (d) 대상체로부터의 제2 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제2 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (e) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS*; 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (f) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제2 스코어를 생성하는 단계로서, 제2 시점은 제1 시점 후 및 대상체에게 요법의 수행 후인 단계를 포함하는 단계들을 수행하는 단계; (3) 제1 스코어를 제2 스코어와 비교하는 단계; 및 (4) 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 대상체가 요법에 대해 반응성인 것으로 확인하거나, 또는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 대상체가 요법에 대해 반응성이지 않은 것으로 하는 것인 단계를 포함하는, 요법에 대한 결장암을 가진 대상체의 반응을 평가하는 방법을 제공한다.

[0022] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 제1 요법을 대상체에게 계속 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0023] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 것을 중단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0024] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제2 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0025] 일부 양태에서, 제2 스코어가 제1 스코어보다 적어도 25% 낮은 경우 제2 스코어는 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소된다.

[0026] 일부 양태에서, 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 50%일 수 있다. 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 60%일 수 있다.

[0027] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 양태에서, 하우스키핑 유전자는 *MRPL19*, *PSMC4*, *SF3A1*, *PUM1*, *ACTB*, *GAPD*, *GUSB*, *RPLP0*, *TFRC*, *MORF4L1*, *18S*, *PPIA*, *PGK1*, *RPL13A*, *B2M*, *YWHAZ*, *SDHA*, 및 *HPRT1*로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 하우스키핑 유전자는 *MORF4L1*일 수 있다.

[0028] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 85% 초과의 민감도를 가질 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 85% 초과의 특이도를 가질 수 있다.

[0029] 일부 양태에서, 바이오마커는 RNA, cDNA, 단백질 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0030] 일부 양태에서, 바이오마커가 RNA인 경우, RNA는 역전사되어 cDNA를 생산할 수 있고, 생산된 cDNA 발현 수준은 검출될 수 있다.

[0031] 일부 양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커의 발현은 바이오마커와 표지된 프로브 또는 프라이머 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다.

[0032] 일부 양태에서, 바이오마커가 단백질인 경우, 단백질은 단백질 및 표지된 항체 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다.

[0033] 일부 양태에서, 바이오마커가 RNA 또는 cDNA인 경우, RNA 또는 cDNA는 RNA 또는 cDNA 및 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다. RNA 또는 cDNA 및 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체는 혼성화 복합체일 수 있다.

[0034] 일부 양태에서, 미리 결정된 컷오프 값은 신생물 질환을 갖지 않거나 신생물 질환으로 진단받지 않은 대상체로부터 수득된 복수의 참조 샘플로부터 도출될 수 있다. 신생물 질환은 결장암일 수 있다.

[0035] 일부 양태에서, 알고리즘은 XGBoost(XGB), 랜덤 포레스트(Random Forest, RF), glmnet, cforest, 기계 학습을 위한 분류 및 회귀 트리(Classification and Regression Trees for Machine Learning, CART), 트리백(treebag), K-최근접 이웃(K-Nearest Neighbors, kNN), 신경망(neural network, nnet), 서포트 벡터 머신 방사형(Support Vector Machine radial, SVM-radial), 서포트 벡터 머신 선형(Support Vector Machine linear, SVM-linear), 나이브 베이즈(naive Bayes, NB), 다층 퍼셉트론(multilayer perceptron, mlp) 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0036] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 스코어가 미리 결정된 컷오프 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0037] 일부 양태에서, 제1 시점은 제1 요법을 대상체에게 수행하기 전일 수 있다. 제1 시점은 대상체에게 제1 요법을 수행한 후일 수 있다.

[0038] 일부 양태에서, 요법은 항암 요법, 수술, 화학요법, 표적화된 약물 요법, 방사선 요법, 면역요법 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0039] 일부 양태에서, 수술은 결장내시경 검사(colonoscopy) 동안 폴립을 제거하는 것, 내시경 점막 절제, 부분 결장 절제술, 장루(ostomy), 간으로부터 적어도 하나의 암성 병변을 제거하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0040] 일부 양태에서, 화학요법은 FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU와 루코보린(leucovorin)의 조합, 카페시타빈(capecitabine), 이리노테칸(irinotecan), CapeOx 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0041] 일부 양태에서, 표적화된 약물 요법은 베바시주맙(bevacizumab), 세툭시맙(cetuximab), 파니투무맙(panitumumab), 레고라페닙(regorafenib), 트리플루리딘(trifluridine)과 티피라실(tipiracil)의 조합, EGFR TKI 억제제 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0042] 일부 양태에서, 항암 요법은 항-결장암 요법을 포함할 수 있다.

[0043] 일부 양태에서, 면역요법은 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab) 또는 펨브롤리주맙과 니볼루맙의 조합을 포함할 수 있다.

[0044] 일부 양태에서, 시험 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 신생물 조직 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 참조 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 비-신생물 조직 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0045] 상기 양태 중 임의의 양태는 임의의 다른 양태와 조합될 수 있다.

[0046] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수형은 또한 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수를 포함하며; 예로서, 용어 "a," "an," 및 "the"는 단수 또는 복수인

것으로 이해되며, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 예로서, "요소"는 하나 이상의 요소를 의미한다. 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "포함하는," 또는 "포함하다"와 같은 변형은 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹의 포함을 암시하지만 임의의 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹의 배제를 암시하지 않는 것으로 이해될 것이다. 약은 언급된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 이내로서 이해될 수 있다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 본원에 제공된 모든 수치 값은 용어 "약"에 의해 수식된다.

[0047] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시이며, 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1a-1b는 결장 점막(도 1a) 및 세포주(도 1b)에서 13개의 유전자 서명의 정규화된 유전자 발현을 나타내는 그래프이다. 유전자 발현은 매치된 정상 점막(n=7)과 비교하여 결장암 샘플(n=7)에서 유의하게(p<0.0001) 상승하였다. 수준은 정상 점막보다 결장암 종양 조직에서 ~20배 상승하였다. 모든 유전자는 3개의 상이한 결장암 세포주에서 발현되었다. 수준은 정상 점막과 비교하여 ~1000x 상승하였다. 수평선은 13개의 유전자의 중앙 정규화된 발현을 확인한다.

도 2a-2b는 시험 세트(도 2a) 및 독립 세트(도 2b)의 수신자 조작 곡선 분석을 나타내는 그래프이다. 각각의 코호트는 136개의 암 및 60개의 대조군을 포함하였다. 시험 세트에서의 AUROC는 0.9였고, 유덴 J 지수(Youden J index)는 0.71이었다. 독립 세트에서, AUROC는 0.86이었고, 유덴 지수는 0.6이었다. Z-통계량은 11.2-15.6 범위였고, 매우 유의하였다(p<0.0001). 시험의 민감도 및 특이도는 각각 85-87.5% 및 75-83% 범위였다.

도 3a-3b는 전체 코호트(대조군: n=120; 결장암 사례: n=272)에서의 유전자 발현이 수준이 대조군(34.6±18%)에 비해 사례(62.7±14%)에서 유의하게(p<0.0001) 상승하였다는 것을 확인하였음을 보여주는 그래프이다(도 3a). AUROC는 0.88, p<0.0001이었다(도 3b). 수평선은 정규화된 13개의 유전자 서명의 중앙 발현을 확인한다(ColoTest).

도 4a-4b는 ColoTest에 대한 결정 곡선 분석(도 4a) 및 위험 분석(도 4n)을 보여주는 그래프이다. 이것은 위험 임계값의 80%까지 >50% 표준화된 예측 이익(predictive benefit)을 나타내었다. 프로빗(probit) 위험 평가 플롯은 ColoTest 스코어 >50%가 혈액 샘플에서 결장암을 예측하는 데 75% 정확하였음을 확인하였다. 이것은 ColoTest 스코어 >60%에서 >80%로 증가하였다.

도 5는 ColoTest에 대한 수술의 효과를 나타내는 그래프이다. 수술 전 수준은 상승된다(84±6%). 질환의 증거가 없는(no evidence of disease, NED) 대상체에서, 수준은 수술에 의해 14±9%(*p=0.0001)로 감소되었다. 수술 후 잔존하는 질환(D)을 갖는 대상체에서, 수준은 수술 전 값과 유사하게 유지되었다(74±4%).

도 6a-6c는 안정적 질환 및 진행성 질환에서 ColoTest 스코어를 보여주는 그래프이다. 시험 스코어는 평가 시점에 안정적인 것으로 확인된 대상체 및 진행성 질환을 갖는 대상체 사이에서 유의하게 상이하지 않았다(도 6a). 안정적 질환을 갖는 17명 중, 12명은 3개월 추적관찰에서 질환 진행을 나타내었다. 진정으로 명백한 안정적 질환을 가진 대상체에서의 수준은 낮았다(16±10%)(도 6b). 3개월 내에 진행한 대상체에서, 수준은 진행성 질환을 갖는 대상체와 상이하지 않았다(73±16% 대 68±25%). 안정적 질환과 진행하는/진행성 질환을 구별하기 위한 AUROC는 0.97, p<0.0001이었다(도 6c).

도 7은 안정적 질환과 진행성 질환을 구별하기 위한 ColoTest 및 CEA 사이의 AUROC의 비교를 나타내는 그래프이다. ColoTest는 CEA보다 유의하게 더 민감하였다(AUC의 차이: 0.18, z-통계량: 2.1, p=0.03).

도 8은 ColoTest에 대한 치료의 효과를 나타내는 그래프이다. 치료 전 수준은 상승된다(82±9%). 질환 안정화를 갖는 요법에 반응한 대상체에서, 수준은 14±7%로 감소되었다(*p<0.0001). 치료 실패로 인해 질환 진행을 나타낸 대상체에서, 수준은 상승되었다(69±21%).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본 발명의 세부사항은 하기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수형은 또한 문맥이 달리 명확히 나타내지 않는 한 복수를 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공개는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0050] 결장암은 대장(결장)의 암이다. 결장암의 증상은, 비제한적으로: (a) 배변 습관의 변화, (b) 직장 출혈 또는 대변에서의 혈액, (c) 경련(cramp), 가스 또는 통증과 같은 지속적인 복부 불편감, (d) 장이 완전히 비워지지 않는 느낌, (e) 나약함 또는 피로, 및 (f) 설명되지 않는 체중 감소를 포함한다.

[0051] 비제한적으로, 결장암을 검출하는 것, 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 것, 수술의 완결을 결정하는 것, 및 결장암 요법에 대한 반응을 평가하는 것을 포함하는 목적을 위해 높은 민감도 및 특이도로 순환하는 결장암 분자 서명을 정량화(스코어)하는 방법이 본원에 기재된다. 구체적으로, 본 발명은 *MORF4L1*과 같은 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 의해 정규화된, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS*의 발현 수준이 건강한 대상체와 비교하여 결장암을 갖는 대상체에서 상승된다는 발견에 기초한다.

[0052] 따라서, 본 개시내용은 (a) 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS,* 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2,* 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제1 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서 결장암의 존재를 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서 결장암의 부재를 확인하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 결장암을 검출하는 방법을 제공한다.

[0053] 전술한 방법의 일부 양태에서, 단계 (e)는 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서 결장암의 존재를 확인하거나, 또는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서 결장암의 부재를 확인하는 것인 단계를 포함할 수 있다.

[0054] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전술한 방법은 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0055] 본 개시내용은 또한 (a) 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, UMPS, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, 및 UMPS 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, ADRM1, CDK4, COMT, DHCR7, HMOX2, MCM2, PDXK, POP7, S100P, SNRPA, SORD, STOML2, 및 UMPS 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제2 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 진행성인 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 안정적인 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 결장암이 안정적인지 또는 진행성인지 여부를 결정하는 방법을 제공한다.

[0056] 전술한 방법의 일부 양태에서, 단계 (e)는 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 스코어가 제2 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 결장암이 진행성인 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 제2 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 결장암이 안정적인 것으로 확인하는 것인 단계를 포함할 수 있다.

[0057] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전술한 방법은 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0058] 일부 양태에서, 방법은 진행성 결장암을 갖는 대상체를 수술, 화학요법, 표적화된 약물 요법, 방사선 요법, 면

역요법, 또는 이들의 조합으로 치료하는 단계를 추가로 포함한다.

[0059] 본 개시내용은 또한 (a) 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 수술 후 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 제1 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거되지 않은 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 대상체에서의 결장암이 완전히 제거된 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 결장암을 갖는 대상체에서 수술의 완결을 결정하는 방법을 제공한다.

[0060] 전술한 방법의 일부 양태에서, 단계 (e)는 보고서를 생성하는 단계로서, 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 결장암이 완전히 제거되지 않은 것으로 확인하거나, 또는 스코어가 제1 미리 결정된 컷오프 값 미만인 경우 결장암이 완전히 제거된 것으로 확인하는 것인 단계를 포함할 수 있다.

[0061] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전술한 방법은 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0062] 본 개시내용은 또한 (a) 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 스코어를 생성하는 단계; (d) 스코어를 미리 결정된 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 (e) 스코어가 미리 결정된 컷오프 값 이상인 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0063] 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응은 또한 요법의 상이한 시점에 동일한 알고리즘에 의해 결정된 스코어를 비교함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 제1 시점은 대상체에게 요법의 수행 전 또는 후일 수 있고; 제2 시점은 제1 시점 후 및 대상체에게 요법의 수행 후이다. 제1 스코어는 제1 시점에 생성되고, 제2 스코어는 제2 시점에 생성된다. 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우, 대상체는 요법에 반응성인 것으로 간주된다.

[0064] 따라서, 본 개시내용은 (1) 제1 시점에: (a) 제1 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제1 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제1 스코어를 생성하는 단계; (2) 제1 시점 후 및 대상체에게 요법의 수행 후인 제2 시점에: (a) 제2 시험 샘플을 적어도 14개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 제제와 접촉시킴으로써 대상체로부터의 제2 시험 샘플로부터 적어도 14개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 14개의 바이오마커는 *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, *UMPS*, 및 하우스키핑 유전자를 포함하는 것인 단계; (b) *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 발현 수준을 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하여, *ADRM1*, *CDK4*, *COMT*, *DHCR7*, *HMOX2*, *MCM2*, *PDXK*, *POP7*, *S100P*, *SNRPA*, *SORD*, *STOML2*, 및 *UMPS* 각각의 정규화된 발현 수준을 수득하는 단계; (c) 각각의 정규화된 발현 수준을 알고리즘에 입력하여 제2 스코어를 생성하는 단계; (3) 제1 스코어를 제2 스코어와 비교하는 단계; 및 (4) 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 대상체가 제1 요법에 반응성인 것으로 확인하거나, 또는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경

우 대상체가 제1 요법에 반응성이지 않은 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 제1 요법에 대한 결장암을 갖는 대상체의 반응을 평가하는 방법을 제공한다.

[0065] 전술한 방법의 일부 양태에서, 단계 (4)는 보고서를 생성하는 단계로서, 보고서는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 대상체가 제1 요법에 대해 반응성인 것으로 확인하거나, 또는 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 대상체가 제1 요법에 대해 반응성이지 않은 것으로 확인하는 것인 단계를 포함할 수 있다.

[0066] 전술한 방법의 일부 양태에서, 제2 스코어가 제1 스코어보다 적어도 약 10% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 20% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 25% 낮은 경우, 제1 스코어보다 적어도 약 40% 낮은 경우, 제1 스코어보다 적어도 약 50% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 60% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 70% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 75% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 80% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 90% 낮은 경우, 또는 제1 스코어보다 적어도 약 95% 낮은 경우, 제2 스코어는 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소된다. 일부 양태에서, 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우, 대상체는 요법에 반응성이지 않은 것으로 간주된다.

[0067] 전술한 방법의 일부 양태에서, 제1 시점은 제1 요법을 대상체에게 수행하기 전일 수 있다. 제1 시점은 제1 요법을 대상체에게 수행한 후일 수 있다.

[0068] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되는 경우 제1 요법을 대상체에게 계속 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0069] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제1 요법을 대상체에게 수행하는 것을 중단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0070] 일부 양태에서, 전술한 방법은 제2 스코어가 제1 스코어와 비교하여 유의하게 감소되지 않은 경우 제2 요법을 대상체에게 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0071] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 약 50%일 수 있다. 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 약 60%일 수 있다. 미리 결정된 컷오프 값은 0-100%의 스케일에서 약 10%, 또는 약 20%, 또는 약 30%, 또는 약 40%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%일 수 있다.

[0072] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 시험 샘플은 대상체로부터 수득된 임의의 생물학적 유체일 수 있다. 시험 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 신생물 조직 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 양태에서, 시험 샘플은 혈액이다. 일부 양태에서, 시험 샘플은 혈청이다. 일부 양태에서, 시험 샘플은 혈장이다.

[0073] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 하우스키핑 유전자는, 비제한적으로, *MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA,* 및 *HPRT1*을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 하우스키핑 유전자는 *MORF4L1*이다.

[0074] 본 개시내용의 방법은 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%의 민감도를 가질 수 있다. 본 개시내용의 방법은 약 50% 초과, 또는 약 60% 초과, 또는 약 70% 초과, 또는 약 75% 초과, 또는 약 80% 초과, 또는 약 85% 초과, 또는 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과, 또는 약 99% 초과의 민감도를 가질 수 있다.

[0075] 본 개시내용의 방법은 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%의 특이도를 가질 수 있다. 본 개시내용의 방법은 약 50% 초과, 또는 약 60% 초과, 또는 약 70% 초과, 또는 약 75% 초과, 또는 약 80% 초과, 또는 약 85% 초과, 또는 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과, 또는 약 99% 초과의 특이도를 가질 수 있다.

[0076] 본 개시내용의 방법은 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%의 정확도를 가질 수 있다. 본 개시내용의 방법은 약 50% 초과, 또는 약 60% 초과, 또는 약 70% 초과, 또는 약 75% 초과, 또는 약 80% 초과, 또는 약 85% 초과, 또는 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과, 또는 약 99% 초과의 정확도를 가질 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 미리 결정된 컷오프 값은 신생물 질환을 갖지 않거나 갖는 것으로 진단받지 않은 대상체로부터 수득된 복수의 참조 샘플로부터 도출될 수 있다. 일부 양태에서, 신생물 질환은 결장암일 수 있다.

[0078] 복수의 참조 샘플은 약 2-500, 2-200, 10-100, 또는 20-80개의 참조 샘플을 포함할 수 있다. 각각의 참조 샘플은 알고리즘을 사용하여 스코어를 생성하고, 제1 미리 결정된 컷오프 값은 이들 스코어의 산술 평균일 수 있다. 각각의 참조 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 또는 비-신생물 조직일 수 있다. 일부 양태에서, 각각의 참조 샘플은 혈액이다. 일부 양태에서, 각각의 참조 샘플은 시험 샘플과 동일한 유형이다.

[0079] 본원에 개시된 각각의 바이오마커는 하나 이상의 전사 변이체를 가질 수 있다. 본원에 개시된 방법은 각각의 바이오마커에 대해 전사 변이체 중 어느 하나의 발현 수준을 측정할 수 있다.

[0080] 발현 수준은, 비제한적으로: 선택된 유전자에 의해 코딩된 mRNA를 측정하는 것; 선택된 유전자에 의해 코딩된 단백질의 양을 측정하는 것; 및 선택된 유전자에 의해 코딩된 단백질의 활성을 측정하는 것을 포함하는 많은 방식으로 측정될 수 있다.

[0081] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 바이오마커는 RNA, cDNA, 단백질 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 바이오마커가 RNA인 경우, RNA는 역전사되어 cDNA를 생산할 수 있고(예컨대 RT-PCR에 의해), 생산된 cDNA 발현 수준은 검출될 수 있다. 바이오마커의 발현 수준은 바이오마커와 표지된 프로브 또는 프라이머 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다. 바이오마커가 RNA 또는 cDNA인 경우, RNA 또는 cDNA는 RNA 또는 cDNA 및 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다. RNA 또는 cDNA 및 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체는 혼성화 복합체일 수 있다.

[0082] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 유전자 발현은 마이크로어레이 분석에 의해 검출될 수 있다. 차등 유전자 발현은 또한 마이크로어레이 기술을 사용하여 확인되거나 확정될 수 있다. 따라서, 발현 프로파일 바이오마커는 마이크로어레이 기술을 사용하여, 신선한 또는 고정된 조직에서 측정될 수 있다. 이 방법에서, 관심있는 폴리뉴클레오타이드 서열(cDNA 및 올리고뉴클레오타이드 포함)이 마이크로칩 기질 상에 플레이팅되거나 어레이될 수 있다. 이후, 어레이된 서열은 관심있는 세포 또는 조직으로부터의 특이적 DNA 프로브와 혼성화된다. mRNA의 공급원은 전형적으로 생물학적 샘플로부터 단리된 총 RNA이며, 상응하는 정상 조직 또는 세포주가 차등 발현을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0083] 마이크로어레이 기술의 일부 양태에서, cDNA 클론의 PCR 증폭된 삽입물이 밀집한 어레이 내의 기질에 적용된다. 일부 양태에서, 적어도 10,000개의 뉴클레오타이드 서열이 기질에 적용된다. 각각 10,000개의 요소로 마이크로칩에 고정화된, 마이크로어레이된 유전자는 엄격한 조건 하의 혼성화에 적합하다. 형광 표지된 cDNA 프로브는 관심 조직으로부터 추출된 RNA의 역전사에 의한 형광 뉴클레오타이드의 혼입을 통해 생성될 수 있다. 칩에 적용된 표지된 cDNA 프로브는 어레이 상의 DNA의 각각의 스팟에 특이적으로 혼성화된다. 비특이적으로 결합된 프로브를 제거하기 위한 엄격한 세척 후, 마이크로어레이 칩은 공초점 레이저 현미경과 같은 장치에 의해 또는 CCD 카메라와 같은 또 다른 검출 방법에 의해 스캔된다. 각각의 어레이된 요소의 혼성화의 정량화는 상응하는 mRNA 풍부도(abundance)를 평가할 수 있게 한다. 이중 색상 형광을 사용하여, RNA의 2개의 공급원으로부터 생성된 개별적으로 표지된 cDNA 프로브가 어레이에 쌍으로 혼성화된다. 따라서, 각각의 특정 유전에 상응하는 2개의 공급원으로부터의 전사체의 상대적 풍부도가 동시에 결정된다. 마이크로어레이 분석은 제조사의 프로토콜에 따라 상업적으로 이용가능한 장비에 의해 수행될 수 있다.

[0084] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 바이오마커는 qRT-PCR을 사용하여 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다. RT-PCR에 의한 유전자 발현 프로파일링의 첫 번째 단계는 생물학적 샘플로부터 RNA를 추출한 다음 RNA 주형을 cDNA로 역전사하고 PCR 반응에 의해 증폭하는 것이다. 역전사 반응 단계는 일반적으로 발현 프로파일링의 목표에 따라, 특이적 프라이머, 랜덤 헥사머(random hexamer), 또는 올리고-dT 프라이머를 사용하여 프라이밍된다. 일반적으로 사용되는 2가지 역전사효소는 아빌로 마이엘로블라스토시스 바이러스 역전사효소(avilo myeloblastosis virus reverse transcriptase, AMV-RT) 및 몰로니 설치류 백혈병 바이러스 역전사효소(Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase, MLV-RT)이다.

[0085] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 바이오마커가 단백질인 경우, 단백질은 단백질 및 표지된 항체 사이에 복합체를 형성함으로써 검출될 수 있다. 표지는 임의의 표지, 예를 들어 형광 표지, 화학발광 표지, 방사성 표지 등일 수 있다. 단백질 검출을 위한 예시적인 방법은, 비제한적으로, 효소 면역분석(EIA), 방사선면역분석(RIA), 웨스턴 블롯 분석 및 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)을 포함한다. 예를 들어, 바이오마커는 바이오마커 항체가

고상에 결합되고 샘플에 존재하는 바이오마커를 검출 및/또는 정량화하기 위해 효소-항체 접합체가 사용되는 ELISA에서 검출될 수 있다. 대안적으로, 가용화되고 분리된 바이오마커가 니트로셀룰로오스 종이에 결합된 웨스턴 블롯 분석이 사용될 수 있다. 매우 특이적이고 안정한 액체 접합체와 민감한 발색 기질의 조합은 샘플의 신속하고 정확한 확인을 허용한다.

[0086] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법은 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 특이도, 민감도, 및/또는 정확도를 가질 수 있다.

[0087] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 표지된 프로브, 표지된 프라이머, 표지된 항체 또는 표지된 핵산은 형광 표지를 포함할 수 있다.

[0088] 상이한 기술, 예컨대, 결정 트리를 사용하여 생성된 예측 모델에 상기 샘플 값이 어디에 속하는지 평가함으로써 샘플에 대한 스코어를 생성할 수 있는 임의의 알고리즘이 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 알고리즘은 데이터(즉, 발현 수준)를 분석한 다음 스코어를 배정한다. 일부 양태에서, 알고리즘은 기계 학습 알고리즘일 수 있다. 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 예시적인 알고리즘은, 비제한적으로, XGBoost(XGB), 랜덤 포레스트(Random Forest, RF), glmnet, cforest, 기계 학습을 위한 분류 및 회귀 트리(Classification and Regression Trees for Machine Learning, CART), 트리백(treebag), K-최근접 이웃(K-Nearest Neighbors, kNN), 신경망(neural network, nnet), 서포트 벡터 머신 방사형(Support Vector Machine radial, SVM-radial), 서포트 벡터 머신 선형(Support Vector Machine linear, SVM-linear), 나이브 베이즈(naive Bayes, NB), 다층 퍼셉트론(multilayer perceptron, mlp) 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0089] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 알고리즘은 XGB(XGBoost로도 불림)일 수 있다. XGB는 속도와 성능을 위해 설계된 그라디언트 부스트 결정 트리(gradient boosted decision tree)의 일 구현이다.

[0090] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 요법은 항암 요법, 수술, 화학요법, 표적화된 약물 요법, 방사선 요법, 면역요법, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0091] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 수술은 결장내시경 검사(colonoscopy) 동안 폴립을 제거하는 것, 내시경 점막 절제, 부분 결장절제술, 장루(ostomy), 간으로부터 적어도 하나의 암성 병변을 제거하는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0092] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 항암 요법은 항-결장암 요법을 포함할 수 있다.

[0093] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 화학요법은 FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU와 루코보린(leucovorin)의 조합, 카페시타빈(capecitabine), 이리노테칸(irinotecan), CapeOx 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0094] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 표적화된 약물 요법은 베바시주맙(bevacizumab), 세툭시맙(cetuximab), 파니투무맙(panitumumab), 레고라페닙(regorafenib), 트리플루리딘(trifluridine)과 티피라실(tipiracil)의 조합, EGFR TKI 억제제 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0095] 본 개시내용의 방법의 일부 양태에서, 면역요법은 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab) 또는 펨브롤리주맙과 니볼루맙의 조합을 포함할 수 있다.

[0096] 초기 단계 결장암의 경우, 수술에 대한 최소 침습적 접근법을 사용하여 암을 제거할 수 있다. 예를 들어, 암이 폴립 내에 완전히 포함된 경우, 폴립은 결장내시경 검사 동안 제거될 수 있다. 더 큰 폴립을 제거하기 위해 내시경 점막 절제가 수행될 수 있다. 결장내시경 검사 동안 제거될 수 없는 폴립은 복강경 수술을 사용하여 제거될 수 있다.

[0097] 암이 결장 내로 또는 결장을 통해 성장한 경우, 암의 어느 한 쪽의 정상 조직의 가장자리와 함께 암을 포함하는 결장의 일부를 제거하기 위해 부분 결장절제술이 수행될 수 있다. 결장 또는 직장의 건강한 부분을 다시 연결할 수 없는 경우, 장루를 수행하여 개구부 위에 단단히 맞는 백 내로 대변을 제거하기 위해 남은 장의 일부로부터 복부의 벽에 개구를 형성할 수 있다. 림프절 제거가 또한 수행될 수 있다.

[0098] 진행된 결장암의 경우, 결장 폐색 또는 다른 병태를 완화하는 수술이 또한 수행될 수 있다. 암이 간으로만 퍼진 특정 경우에, 간으로부터 암성 병변을 제거하는 수술이 수행될 수 있다.

[0099] 화학요법의 경우, FOLFOX(5-FU, 루코보린, 및 옥살리플라틴) 또는 CapeOx(카페시타빈 및 옥살리플라틴) 요법이 가장 자주 사용되지만, 일부 환자는 이들의 연령 및 건강 필요에 기초하여 루코보린을 갖는 5-FU 및 카페시타빈 단독을 받을 수 있다. 이리노테칸은 또한 결장암 치료를 위한 화학치료제로서 사용될 수 있다.

[0100] 표적화된 약물 요법은 암 세포가 성장하도록 하는 특정 기능장애를 표적화한다. 이들 요법은, 비제한적으로, 베바시주맙(bevacizumab), 세툭시맙(cetuximab), 파니투무맙(panitumumab), 라무시루맙(ramucirumab), 레고라페닙(regorafenib), 지브-아플리베르셉트(ziv-aflibercept), 트리플루리딘(trifluridine)과 티피라실(tipiracil)의 조합, 및 EGFR TKI 억제제를 포함한다.

[0101] 결장암을 위한 면역요법은, 비제한적으로, 펨브롤리주맙(케이트루다(Keytruda®)) 및 니볼루맙(옵디보(Opdivo®))을 포함한다.

[0102] 결장암 바이오마커 및 하우스키퍼의 서열 정보가 표 1에 나타나 있다.

[0103] 표 1. 결장암 바이오마커/하우스키퍼 서열 정보

유전자 명칭	RefSeq 등록	서열	서열 번호:
ADRM1	NM_007002.3	gttagagccggctgcgcggcttacggggctcaatcggcggcgagagcggcaggcgggg cgggccgaacgcgggtttccggcggggcccggcaggcgccgaggaggaagagcgagc ccggacggcgcctctcgaacgagtgtgggcgcgaggcaggatgacgacctcaggcgcg ctctttccaagcctggtgccaggctctcggggcgcctccaacaagtacttggtggagtttcgg gcgggaaagatgtccctgaaggggaccaccgtgactccggataagcggaaagggctggt gtacattcagcagacggacgactcgcttattcacttctgctggaaggacaggacgtccggga acgtggaagacgacttgatcatcttccctgacgactgtgagttcaagcgggtgccgcagtgc ccagcgggagggtctacgtgctgaagttcaaggcagggtccaagcggcttttcttctggat gcaggaacccaagacagaccaggatgaggagcattgccggaaagtcaacgagtatctga acaaccccccgatgcctgggggcgctgggggccagcggaagcagcggccacgaactctct gcgctaggcggtgagggtggcctgcagagcctgctgggaaacatgagccacagccagct catgcagctcatcggaccagccggcctcggaggactgggtgggctgggggccctgactg gacctggcctggccagcttactggggagcagtgggcctccagggagcagctcctcctcca gctcccggagccagtcggcagcggtcaccccgtcatccaccacctcttccacccgtgccac cccagcccccttctgctccagcagctgcctcagcaactagcccgagccccgcgcccagttcc gggaatggagccagcacagcagccagcccgacccagcccatccagctgagcgacctcc	1

[0104]

		agagcatcctggccacgatgaacgtaccagccgggccagcaggcggccagcaagtgga cctggccagtgtgctgacgccggagataatggctcccatcctcgccaacgcggatgtccag gagcgcctgcttccctacttgccatctggggagtcgctgccgcagaccgcggatgagatcc agaataccctgacctcgccccagttccagcaggccctgggcatgttcagcgcagccttggc ctcggggcagctgggcccctcatgtgccagttcggtctgcctgcagaggctgtggaggcc gccaacaagggcgatgtggaagcgtttgccaaagccatgcagaacaacgccaagcccga gcagaaagagggcgacacgaaggacaagaaggacgaagaggaggacatgagcctgga ctgagccacgcgccgtcctccgaggaactgggcgcttgcagtgcgttgcacaccctcacct cccacccactgattattaataaagtcttttctttacctgccaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
CDK4	NM_000075.3	cacctcctgtccgcccctcagcgcatgggtggcggtcacgtgcccagaacgtccggcgttc gcccccgccctcccagtttccgcgcgcctctttggcagctggtcacatggtgagggtggggg tgaggggcctctctagcttgcggcctgtgtctatggtcgggccctctgcgtccagctgctcc ggaccgagctcgggtgtatggggccgtaggaaccggctccggggccccgataacgggc cgcccccacagcacccccgggctggcgtgagggtctcccttgatctgagaatggctacctct cgatatgagccagtggctgaaattggtgtcggtgcctatgggacagtgtacaaggcccgtg atccccacagtggccactttgtggccctcaagagtgtgagagtccccaatggaggaggagg tggaggaggccttcccatcagcacagttcgtgaggtggctttactgaggcgactggaggctt ttgagcatcccaatgttgtccggctgatggacgtctgtgccacatcccgaactgaccgggag atcaaggtaaccctggtgtttgagcatgtagaccaggacctaaggacatatctggacaaggc accccccaccaggcttgccagccgaaacgatcaaggatctgatgcgccagtttctaagaggc ctagatttccttcatgccaattgcatcgttcaccgagatctgaagccagagaacattctggtga caagtggtggaacagtcaagctggctgactttggcctggccagaatctacagctaccagatg gcacttacacccgtggttgttacactctggtaccgagctcccgaagttcttctgcagtccacat atgcaacacctgtggacatgtggagtgttggctgtatctttgcagagatgtttcgtcgaaagcc tctcttctgtggaaactctgaagccgaccagttgggcaaaatctttgacctgattgggctgcct ccagaggatgactggcctcgagatgtatccctgccccgtggagcctttcccccagagggc cccgcccagtgcagtcggtggtacctgagatggaggagtcgggagcacagctgctgctgg aaatgctgacttttaacccacacaagcgaatctctgcctttcgagctctgcagcactcttatcta cataaggatgaaggtaatccggagtgagcaatggagtggctgccatggaaggaagaaaag ctgccatttcccttctggacactgagagggcaatctttgccttatctctgaggctatggagggt cctcctccatctttctacagagattactttgctgccttaatgacattcccctcccacctctccttttg aggcttctccttctccttcccatttctctacactaaggggtatgttccctcttgtccctttccctacc tttatatttggggtccttttttatacaggaaaaacaaaacaaagaaataatggtctttttttttttttta atgtttcttcctctgtttggctttgccattgtgcgatttggaaaaaccacttggaagaagggactt tcctgcaaaaccttaaagactggttaaattacagggcctaggaagtcagtggagccccttga ctgacaaagcttagaaaggaactgaaattgcttctttgaatatggattttaggcggggcgtggt ggctcacgcctataatcccagcacgttgggaggccaacgcgggtggatcacctgaggtca ggagttcgagaccagcctgactaacatggtgaaaccctgtctctactaaaaatacaaaattag tcaggcgtggtggtgcacacctgtaatcccagctacttgggagactgaggcaggaggatcg cttgaacccgggaggcagaggttgcggtgagccgagatcatgccattgcactccagcctg ggcaacagagcaagactctgtgtcaaaaaaaaaaaaagaatatagatttttaaatggcaaaa aaaaaaaaaaaaa	2

[0105]

[0106]

COMT	NM_000754.3	cggcctgcgtccgccaccggaagcgccctcctaatccccgcagcgccaccgccattgccg ccatcgtcgtggggcttctggggcagctagggctgcccgccgcgctgcctgcgccggacc ggggcgggtccagtcccgggcgggccgtcgcgggagagaaataacatctgctttgctgcc gagctcagaggagaccccagaccccctcccgcagccagagggctggagcctgctcagag gtgctttgaagatgccggaggccccgcctctgctgttggcagctgtgttgctgggcctggtg ctgctggtggtgctgctgctgcttctgaggcactggggctggggcctgtgccttatcggctg gaacgagttcatcctgcagcccatccacaacctgctcatgggtgacaccaaggagcagcg catcctgaaccacgtgctgcagcatgcggagcccgggaacgcacagagcgtgctggagg ccattgacacctactgcgagcagaaggagtgggccatgaacgtgggcgacaagaaaggc aagatcgtggacgccgtgattcaggagcaccagccctccgtgctgctggagctgggggcc tactgtggctactcagctgtgcgcatggcccgcctgctgtcaccaggggcgaggctcatca ccatcgagatcaaccccgactgtgccgccatcacccagcggatggtggatttcgctggcgt gaaggacaaggtcacccttgtggttggagcgtcccaggacatcatcccccagctgaagaa gaagtatgatgtggacacactggacatggtcttcctcgaccactggaaggaccggtacctgc cggacacgcttctcttggaggaatgtggcctgctgcggaaggggacagtgctactggctga caacgtgatctgcccaggtgcgccagacttcctagcacacgtgcgcgggagcagctgcttt gagtgcacacactaccaatcgttcctggaatacagggaggtggtggacggcctggagaag gccatctacaagggcccaggcagcgaagcagggccctgactgccccccccggccccctc tcgggctctctcacccagcctggtactgaaggtgccagacgtgctcctgctgaccttctgcg gctccgggctgtgtcctaaatgcaaagcacacctcggccgaggcctgcgccctgacatgct aacctctctgaactgcaacactggattgttctttttttaagactcaatcatgacttctttactaacac tggctagctatattatcttatatactaatatcatgttttaaaaatataaaatagaaattaagaatcta aatatttagatataactcgacttagtacatccttctcaactgccattccctgctgccttgacttg ggcaccaaacattcaaagctccccttgacggacgctaacgctaagggcgggggccctagc tggctgggttctgggtggcacgcctggccccactggcctcccagccacagtggtgcagaggt cagccctcctgcagctaggccaggggcacctgttagccccatggggacgactgccggcct gggaaacgaagaggagtcagccagcattcacacctttctgaccaagcaggcgctggggac aggtggacccccgcagcagcaccagccccctctgggccccatgtggcacagagtggaagca tctcctccctactccccactgggccttgcttacagaagaggcaatggctcagaccagctccc gcatccctgtagttgcctccctggcccatgagtgaggatgcagtgctggtttctgcccacctа cacctagagctgtccccatctcctccaaggggtcagactgctagccacctcagaggctcca agggcccagttcccaggcccaggacaggaatcaaccctgtgctagctgagttcacctgcac cgagaccagccccctagccaagattctactcctgggctcaaggcctggctagccccccagcca gcccactcctatggatagacagaccagtgagcccaagtggacaagtttgggggccacccag gaccagaaacagagcctctgcaggacacagcagatgggcacctgggaccacctccacc cagggccctgccccagacgcgcagaggcccgacacaagggagaagccagccacttgtg ccagacctgagtggcagaaagcaaaaagttcctttgctgctttaatttttaaattttcttacaaaa atttaggtgtttaccaatagtcttattttggcttatttttaa	3
DHCR7	NM_001163817.1	aatcgctgacatcatccgggggcgggcgccccctgccctgcgggtgactccgaccccctggc tagagggtaggcggcgtggagcagcgcgcgcaagcgaggccagggggaaggtgggcgc aggactttagccggttgagaaggatcaagcaggcatttggagcacaggtgtctagaaacttttt aaggggccggttcaagaaggaaaagttcccttctgctgtgaaactatttggcaagaggctgg	4

		agggcccaatggctgcaaaatcgcaacccaacattcccaaagccaagagtctagatggcgt caccaatgacagaaccgcatctcaagggcagtggggccgtgcctgggaggtggactggtt ttcactggcgagcgtcatcttcctactgctgttcgccccttcatcgtctactacttcatcatggc ttgtgaccagtacagctgcgccctgactggccctgtggtggacatcgtcaccggacatgctc ggctctcggacatctgggccaagactccacctataacgaggaaagccgcccagctctatac cttgtgggtcaccttccaggtgcttctgtacacgtctctccctgacttctgccataagtttctacc cggctacgtaggaggcatccaggaggggccgtgactcctgcagggttgtgaacaagta tcagatcaatggcctgcaagcctggctcctcacgcacctgctctggtttgcaaacgctcatct cctgtcctggttctcgcccaccatcatcttcgacaactggatcccactgctgtggtgcgccaa catccttggctatgccgtctccaccttcgccatggtcaagggctacttcttcccccaccagcgc cagagactgcaaattcacaggcaatttcttttacaactacatgatgggcatcgagtttaaccct cggatcgggaagtggtttgacttcaagctgttcttcaatgggcgcccccgggatcgtcgcctg gacccctcatcaacctgtccttcgcagcgaagcagcgggagctccacagccatgtgaccaat gccatggtcctggtcaacgtcctgcaggccatctacgtgattgacttcttctggaacgaaacc tggtacctgaagaccattgacatctgccatgaccacttcgggtggtacctgggctggggcga ctgtgtctggctgccttatctttacacgctgcagggtctgtacttggtgtaccacccccgtgcag ctgtccacccccgcacgccgtgggcgtcctgctgctgggcctggtgggctactacatcttccg ggtggccaaccaccagaaggacctgttccgccgcacggatgggcgctgcctcatctgggg caggaagcccaaggtcatcgagtgctcctacacatccgccgatgggcagaggcaccaca gcaagctgctggtgtcgggcttctggggcgtggcccgccacttcaactacgtcggcgacct gatgggcagcctggcctactgcctggcctgtggcggcggccacctgctgccctacttctac atcatctacatggccatcctgctgacccaccgctgcctccgggacgagcaccgctgcgcca gcaagtacggccgggactgggagcgctacaccgccgcagtgccttaccgcctgctgcctg gaatcttctaagggcacgccctagggagaagccctgtggggctgtcaagagcgtgttctgc caggtccatgggggctggcatcccagctccaactcgaggagcctcagtttcctcatctgtaa actggagagagcccagcacttggcaggtgtccagtacctaatcacgctctgttccttgctttg ccttcaagggaattccgagtgtccagcactgccgtattgccagcacagacggattttctctaat cagtgtccctggggcaggaggatgacccagtcaccttactagtcctttggagacaatttacc tgtattaggagcccaggccacgctacactctgcccacactggtgagcaggaggtcttccca cgccctgtcattaggctgcatttactcttgctaaataaaagtgggagtgggcgtgcgcgttat ccatgtattgcctttcagctctagatccccctccctgcctgctctgcagtcgtgggtgggcc cgtgcgccgtttctccttggtagcgtgcacggtgttgaactgggacactgggagaaaggg gctttcatgtcgtttccttcctgctcctgctgcacagctgccaggagtgctctgcctggagtctg cagacctcagagaggtcccagcaccggctgtggcctttcaggtgtaggcaggtgggctctg cttcccgattccctgtgagcgcccacccctctcgaaagaattttctgcttgccctatgactgtgca gactctggctcgagcaacccggggaacttcaccctcaggggcctcccacaccttctccagc gaggaggtctcagtcccagcctcgggagggcacctccttttctgtgctttcttccctgaggca ttcttcctcatccctagggtgttgtgtagaactctttttaaactctatgctccgagtagagttcatct ttatattaaacttcccctgttcaaataa	
HMOX2	NM_001127204.1	catctctaggccccgccccgcgctgcgtgcccacgttgcgccggcctcgcgccagtccgct gggctgcagggactgcggcgcctgagggagtcgctgacgggcacgctgactggaggct ggcggacaggcgacagcgacctgcggcagagtcttgctgcgacacccaggctggagtgc	5

[0107]

		aatggcgctatctcggctcactgcaacctccgcttcccggattcaagcgattctcctgcctca gcctcccgagtaggtgggactacaggaccagaggagcgagagcagcaagaaccacacc cagcagcaatgtcagcggaagtggaaacctcagaggggggtagacgagtcagaaaaaaag aactctgggggccctagaaaaggagaaccaaatgagaatggctgacctctcggagctcctga aggaagggaccaaggaagcacacgaccgggcagaaaacacccagtttgtcaaggacttc ttgaaaggcaacattaagaaggagctgtttaagctggccaccacggcactttacttcacatac tcagccctcgaggaggaaatggagcgcaacaaggaccatccagcctttgccccttgtactt ccccatggagctgcaccggaaggaggcgctgaccaaggacatggagtatttctttggtgaa aactgggaggagcaggtgcagtgccccaaggctgcccagaagtacgtggagcggatcca ctacatagggcagaacgagccggagctactggtggcccatgcatacacccgctacatggg ggatctctcgggggccaggtgctgaagaaggtggcccagcgagcactgaaactccccg gcacaggggaagggacccagttctacctgtttgagaatgtggacaaatgcccagcagttcaa gcagctctaccgggccaggatgaacgccctggacctgaacatgaagaccaaagagagga tcgtggaggaggccaacaaggcttttgagtataacatgcagatattcaatgaactggaccag gccggctccacactggccagagagaccttggaggatgggttccctgtacacgatgggaaa ggagacatgcgtaaatgccctttctacgctgctgaacaagacaaaggtgccctggagggca gcagctgtcccttccgaacagctatggctgtgctgaggaagcccagcctccagttcatcctg gccgctggtgtggccctagctgctggactcttggcctggtactacatgtgaagcacccatcat gccacaccggtaccctcctcccgactgaccactggcctacccctttctccagccctgactaa actaccacctcaggtgacttttttaaaaaatgctgggtttaagaaaggcaaccaataaaagcca gatgctagagcctctgcctgacagcatcctctctatgggccatattccgcactgggcacagg ccgtcaccctgggagcagtcggcacagtgcagcaagcctggccccccgacccagctctact ccaggcttccacacttctgggccctaggctgcttccggtagtccctgtttttgcagtacatggg tgactatctcccctgttggaggtgagtggcctgtaagtccaagctgtgcgaggggggccttgct ggatgctgctgtacaacttctgggcctctcttggaccctgggagtgagggtgggtgtgggtg gaagcctcagaggccttgggagctcatccctctcacccagaatccctctaacccccttgggtg cggtttgctcagccccagcttatctcctcctccgcgctgtgtaaatgctccagcactcaataaa gtgggctttgcaagctaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
MCM2	NM_004526.3	atgacgtcgcgttccgtagggctcttcccgggctttggtgggtcacgtgaaccacttttcgcg cgaaacctggttgttgctgtagtggcggagaggatcgtggtactgctatggcggaatcatcg gaatccttcaccatggcatccagcccggcccagcgtcggcgaggcaatgatcctctcacct ccagccctggccgaagctcccggcgtactgatgccctcacctccagccctggccgtgacct tccaccatttgaggatgagtccgaggggctcctaggcacagaggggcccctggaggaaga agaggatggagaggagctcattggagatggcatggaaagggactaccgcgccatcccag agctggacgcctatgaggccgagggactggctctggatgatgaggacgtagaggagctga cggccagtcagagggaggcagcagagcgggccatgcggcagcgtgaccgggaggctg gccggggcctgggccgcatgcgccgtgggctcctgtatgacagcgatgaggaggacgag gagcgccctgcccgcaagcgccgccaggtggagcgggccacggaggacggcgagga ggacgaggagatgatcgagagcatcgagaacctggaggatctcaaaggccactctgtgcg cgagtgggtgagcatggcgggccccccggctggagatccaccaccgcttcaagaacttcct gcgcactcacgtcgacagccacggccacaacgtcttcaaggagcgcatcagcgacatgtg caaagagaaccgtgagagcctggtggtgaactatgaggacttggcagccagggagcacgt	6

[0108]

		gctggcctacttcctgcctgaggcaccggcggagctgctgcagatctttgatgaggctgccc tggaggtggtactggccatgtaccccaagtacgaccgcatcaccaaccacatccatgtccg catctcccacctgcctctggtggaggagctgcgctcgctgaggcagctgcatctgaaccag ctgatccgcaccagtggggtggtgaccagctgcactggcgtcctgccccagctcagcatgg tcaagtacaactgcaacaagtgcaatttcgtcctgggtcctttctgccagtcccagaaccagg aggtgaaaccaggctcctgtcctgagtgccagtcggccggccccttgaggtcaacatgga ggagaccatctatcagaactaccagcgtatccgaatccaggagagtccaggcaaagtggc ggctggccggctgccccgctccaaggacgccattctcctcgcagatctggtggacagctgc aagccaggagacgagatagagctgactggcatctatcacaacaactatgatggctccctca acactgccaatggcttccctgtctttgccactgtcatcctagccaaccacgtggccaagaagg acaacaaggttgctgtaggggaactgaccgatgaagatgtgaagatgatcactagcctctcc aaggatcagcagatcggagagaagatctttgccagcattgctccttccatctatggtcatgaa gacatcaagagaggcctggctctggccctgttcggaggggagcccaaaaacccaggtgg caagcacaaggtacgtggtgatatcaacgtgctcttgtgcggagaccctggcacagcgaag tcgcagtttctcaagtatattgagaaagtgtccagccgagccatcttcaccactggccagggg gcgtcggctgtgggcctcacggcgtatgtccagcggcaccctgtcagcagggagtggacc ttggaggctggggccctggttctggctgaccgaggagtgtgtctcattgatgaatttgacaag atgaatgaccaggacagaaccagcatccatgaggccatggagcaacagagcatctccatct cgaaggctggcatcgtcacctccctgcaggctcgctgcacggtcattgctgccgccaaccc cataggagggcgctacgacccctcgctgactttctctgagaacgtggacctcacagagccc atcatctcacgctttgacatcctgtgtgtggtgagggacaccgtggacccagtccaggacga gatgctggcccgcttcgtggtgggcagccacgtcagacaccaccccagcaacaaggagg aggaggggctggccaatggcagcgctgctgagcccgccatgcccaacacgtatggcgtg gagcccctgccccaggaggtcctgaagaagtacatcatctacgccaaggagagggtccac ccgaagctcaaccagatggaccaggacaaggtggccaagatgtacagtgacctgaggaa agaatctatggcgacaggcagcatccccattacggtgcggcacatcgagtccatgatccgc atggcggaggcccacgcgcgcatccatctgcgggactatgtgatcgaagacgacgtcaac atggccatccgcgtgatgctggagagcttcatagacacacagaagttcagcgtcatgcgca gcatgcgcaagacttttgcccgctaccttcattccggcgtgacaacaatgagctgttgctctt catactgaagcagttagtggcagagcaggtgacatatcagcgcaaccgctttggggcccag caggacactattgaggtccctgagaaggacttggtggataaggctcgtcagatcaacatcca caacctctctgcattttatgacagtgagctcttcaggatgaacaagttcagccacgacctgaa aaggaaaatgatcctgcagcagttctgaggccctatgccatccataaggattccttgggattc tggtttggggtggtcagtgccctctgtgctttatggacacaaaaccagagcacttgatgaact cggggtactagggtcagggcttatagcaggatgtctggctgcacctggcatgactgtttgttt ctccaagcctgctttgtgcttctcacctttgggtgggatgccttgccagtgtgtcttacttggttg ctgaacatcttgccacctccgagtgctttgtctccactcagtaccttggatcagagctgctgag ttcaggatgcctgcgtgtggtttaggtgttagccttcttacatggatgtcaggagagctgctgc cctcttggcgtgagttgcgtattcaggctgcttttgctgcctttggccagagagctggttgaag atgtttgtaatcgttttcagtctcctgcaggtttctgtgcccctgtggtggaagagggcacgac agtgccagcgcagcgttctgggctcctcagtcgcaggggtgggatgtgagtcatgcggatt atccactcgccacagttatcagctgccattgctccctgtctgtttccccactctcttatttgtgcat	

[0109]

		tcggtttggtttctgtagttttaatttttaataaagttgaataaaatataaaaaaaaaaaaaaaaaa	
PDXK	NM_003681.4	cggaactcgcgggttcggagccgcccgctgaggtcagaaggaggcgtctgcgctgatcg ggtccgccgcgcgccagagccagagtcgcagccgaggggagccggggccggagccc gagcccgagccgagccggagcccgagcgagcggcggagaccgtgcccccgcctcggc cccgcgccgccgcggccaggcccggcatggaggaggagtgccgggtgctctccatacа gagccacgtcatccgcggctacgtgggcaaccgggcggccacgttcccgctgcaggtttt gggatttgagattgacgcggtgaactctgtccagttttcaaaccacacaggctatgcccactg gaagggccaagtgctgaattcagatgagctccaggagttgtacgaaggcctgaggctgaa caacatgaataaatatgactacgtgctcacaggttatacgagggacaagtcgttcctggccat ggtggtggacattgtgcaggagctgaagcagcagaaccccaggctggtgtacgtgtgtgat ccagtcttgggtgacaagtgggacggcgaaggctcgatgtacgtcccggaggacctccttc ccgtctacaaagaaaaagtggtgccgcttgcagacattatcacgcccaaccagtttgaggcc gagttactgagtggccggaagatccacagccaggaggaagccttgcgggtgatggacatg ctgcactctatgggccccgacaccgtggtcatcaccagctccgacctgccctccccgcagg gcagcaactacctgattgtgctggggagtcagaggaggaggaatcccgctggctccgtggt gatggaacgcatccggatggacattcgcaaagtggacgccgtctttgtgggcactggggac ctgtttgctgccatgctcctggcgtggacacacaagcaccccaataacctcaaggtggcctg tgagaagaccgtgtctaccttgcaccacgttctgcagaggaccatccagtgtgcaaaagccc aggccggggaaggagtgaggcccagccccatgcagctggagctgcggatggtgcagag caaaagggacatcgaggacccagagatcgtcgtccaggccacggtgctgtgagggcccc gccgcttgcccgtgacacgcagcgcgttggtgtctccgtgtttgtccctgtgaaaacatgtaa cgtctgccttagagccatgaccgaaacttgatatttttttctttcatgagtgtccggcatctgctg gtcttcattgtgaaacgtgccagtcgtgctttgtgaaaaataacaaagtggtcacagaaatttgt gatctgaaaacccggctccctttccccacaaggctcctgggcctccgggaagacgggcccc tgtttgccatctcgggggtgttccctgtgggagggtgagtgggtgaggccgagcctgctgc gtgtggagcctcgagtgggccctggctgccactaccgtacagaggccgtgtcgcgctggg ctgggcctgggtggcctctgtctttgcatctctgagaaggagtcgggtggtaacggttgggg tcaggaagaattctgccaagtatctttactgtcattctgaccatagcctctttgttcccgcattcg aacttttggttcttactttgctgctcgtttagtccctggggatttcagatcttaggctgttgtttcac cgtatgggagggttgatgtgagcttgcttggagacacacggtgcagcatcagggaccttcc caggccccagcaaattcaagtcggtctgcagacctctcagctacccgcgggacctcttgtaa cccatcggcatcttccaggaatccgccgagtgacttgaggaagatgctaacgcagtaaggt ctgtgctgggccaagagcagctttgaagctccagagaaccaccccgtcaggttccttgtgga agctcccctcatccgtggtgcagcaggctgagcactgcgcgtttgccacgtgctgcccgtg acagcacattgagccacagcatttgtagacaggacagaggggtgcctgcccccgcccctg ctggcacatttaaccctgtcccctgacctcagttctgtgccccaccaaatgcccaggggcaa gaggccaccctggaagctgccaatcttccaaggtgggtgtggggcacggtgggggcggg cagctcccaggcccttgggcaggctggggtgacggcagaggccacagcaccagctctga caagtcctatcatcctctgctcagcagtgacctccctggccccacttgcccagagtttggggt ccccccaggtatagctataggcggcagtgcctgtccctggcctgccttgatttcagccacac ccctgcagccctgcatcccagctctggggtgtgcagaggtttgtgtctccagggaacccac	7

[0110]

		ggctggagagaaatagggagatgcaggaagtgggggcccatggggcccccaagaagcg gactctccaaggggtaccccccaccccgctaccttccccacggacgggcccctcctggagc ccataccctcctgtgaggccattccagtgtcttctagaaagactcgcttgccaggagtgcgtt ctttgttgaaaaatgccctgaagcgaaaagatgcaggtttatatggaaccccccaccccctccc ccactctcccactctgttcgttctgaatgtcttcacgagcgtgcatcagggcgcctggctcccc cacctcagccagtgagtcagacacgggtttcgcagccatgtttcctggctccgaggacacg ggtggcaggcccgttgcagcccagagccactggtccctacagggcgccgccacaccagc aggaaggaggatggctgtgtccggagcctggcggggaggcggcctcccccagtatgtgag tgcagggatctgccagaaccacctggccctctgtagggcgtttaactggaaatacctcact gccaagtggagactggggcgtgtgccacattgccagccaccaggaaagcttttcttttttctttt ttttttttttttaaacaccaagagcacgtatagcatgggggaaagaacctaaatgtctctctgtcc tgtgagctggtgaaaaacccagcatgagaacgcagtgtcaggtgtgggactccttctgccc ctgcagtgggtgttacgggcggtgtgccctggcgagcaagctttgattcttggttctttgagct cgtttcagaggctgagtccccacatcagctttagttcttggacttccctgtattaagcaagaatt aggagaatggctgtccctgcaggcgcctcccgtaaatcctgagctctctggcgcaatctgaa acttctcttctgttttctttggctgtatcagccgaaccaggagaggcctgggctgcgactaagg agaaagaaatcgggggtttctgagagcagatggtgcctttgtgggtgcagggcttttgtgga aattgtcagcctctacgggcagagtccggcatccccctccccagactgcctgctgtcaaacca cggagcagctggagcctgccctgtccacggcccgtttccacccgggcatgttcgtctctcat gacttcggcagaggccccctggtggccttcagtttcagtttctcatccaggaaggtaaccttgg gcattggcagtgggtttccctatggcttggatccagattagaattgatctttgttttcactttccat agttaataacatgcaaaataatgagaagaatttatttttaaggtgacagctatactggtccaacat cgcctgcttattgtcagggtacagaagtttaatactttcttaatccagtttttcaaacttctccctgt agaccgtaaggatgaattccacaataggatccttttttaaaatcgattttaaattgttgcctagtcc tgccaaggttattatgtgcatctgttatttttccaatacatgtaaacagttgcagcatgatgctttg tttaatgtcctgttcttaagctcgttagagccagttttgaaacgtttggtcttaccgtgaacggag gctggcttggcttagccacgctgatgagtaagtgagggatgtctccatcttgagatcaccag gcaagagagttgcctgcaccaggtaagaggccaaagcccctggggtaacagtccccacc gctacccgaggtaaaacaataaaagctatgtggttgagctcaggcctctcgtgcctggtgtc agagaaggcagagcccacagtaggtgcacggtgcaaggcccctgggagggcactggcca gggaaggtggtatagatggcccctcagattgcggggccccgagcagctccccactctgccc gtccaccttccctggctccagcctcattctctctttagtttaactatgcaaagagaggaggttga gagtgttctggcagctggagctcttttccttgtccttcctgccctccgatggggccacctgtgtc ggggcagcagtgtccatgtttatggagatcagaggtgtccccactgtgtggctggactgtact ctgctgcccgggtagccaggagtctctccctctctccctgccgcctgcctggtctcatggg cctccttcacacaccctccctgtggatcgcctgcctgggcccagagcaggggaactggag tttgtgagtgagcagagcaggttatgtgcagacagggaaacgagaactttggacctggcttt ctgagtccaggtgagagctgtgtggcccccccgatgccactctgcccgccggagggatgtg cctgctgagccttttccttccacgccgcctctcactgccaggccagcggcttccgctgagact cgctggagaggcggctcccgtgtccgtccaccgagcactcagatggatgctgatcaccag ggccgaggggctcccagaaggaccccaggccctggggagggtggctgtgggaggcc aagtccactgcccggaagtcttgtcagccctaagccagggaagcctggagcgtggcctgg cgggtctgggtggacaccgtccccactccggactcccagcacaggggaggatacctgag	

[0111]

		cctgtatggccctgtagccctgggcagagctgggcctgtcgtgtgttcctgcctggcaggtg caggtgctggccatctgcaggtggaaggaggtgggaatcttggatttttgttttttttgttttttt ttttttgagatgaagtctcgctctgacacccaggctggcgtgcagtggtgtgatctcggctcac tgcaaactccgcttcctgggttcaagtggttctcctgccccagcctcccaagtagctgggatt acaggcatgcgccaccacgctcagctgatttttgtatttttagtagagatggggtttcaccatgt tggccaagctggtctcaaactcctgacctcaagtgatctgcccgcctcggcctcccagagtg ctgggattacaggcatgagccagtgcacccggcggaatcttggaatttttatagacagcacc tcagtttctgactccagccgcacacctcctgcctctgccagcaggggttgccgccagaccag agccagggccaggtccctgcgtccatccccccccggtaggatggacgtgagccatccttcta ggggacttttttcagtgtgcgactcgtctctgttaggtggtaggagccagtttgtgtggcctgtg ccacgctccacagtgcgtggctgggctctgtgtgtggcctgtgtcccctgtccctgcaggac ccagcaggcatcgtggcgtgacagctgtgtccaagccactgcccgggcatcccatcaccc accagggtgcacggtctctcctgctgggggctttctgtcgcatgtgtgtctcctgtcgactctg cagtttgttctcagagcagaatgtttcctgttctcagtgcacaaagacactggttttcaatcggc gtctaaaaccacgttcctgccttttcattgcaacacggtgtgttcatttgtttaaaacagtttaatga gtaagtttagatgactggtcaatatcttaaaaatgtatattagtaagaagttcttcctggaatttttc tttcgattctggcagaataaacaggtgtttttagttttcccactgtctgagccaagcaggaccct gtcccagagcaagagatgtcccctttccatctctgaccttgcctgggacaagctttgatggg gggccccagcttcaaggctgtggtgggaacagcacccccaaatgccagcctctcctttcttc ccatccaccagtatactgcgggggccatttctggtctttgtccaacaggaaacccatttctggtg ggatatgccttccagtgccacagggccactcaccccatgcatctctgtcctgcccgtcagtg ctgggacggacagcaagggcaagcccagtgtctggcggataggtgggtgggaacagag aggggagaatgccgtcctaagcttctgcttggggatcccccacacgacctgggtactgcct gggaaacctgtcctaagtaaaactatggacctcgcctcgcccaccggcctgcgaagccag catctccgtgaaggtggatggaagcgcctttgtcctcattttgagctgcaagctgggtcagcg gctctgaagccctcgagtgactttctaacccaagacccagccccctggcaggaggagggtg ggtgcagggctggtgggacaaaaagaggcctcagcaggcctggaagacccttccagtac atcccacagcgtgtcgagcagctgggagaacctgtgtcaagctcgagccgtcataggtccc catgaggtgtctgaagccccttcttggtgatgggaggcagaggtgctgacgttctggagcat ggacgtgagtcctcagctggctccgcgtgggcccttggagggtgccaggtgtgtggtgacc ttctggatgcctttaacttcatggctgcgtcattcctgatttagaactttaaccggagcttcatcta gtgattgcaaaactggaccaatgggaggacggcggcgcagcccgctccctccgtggaatg gagctcagctcttcggaggcatcaaagcacctgtcgcctccgtggtcccccctgctgaggga gtgcggcctctgcaaggttcgggggtggcttcgtttgcctggagtggccggccctgcttgtg ccatgtggatgtttgtgagcctcggtcctacagcactgtgtaggctgcatctgtttcgtgctggt cctgttgacttgtatgatatccacaaataaatattttcatggcggtcgtgttgaaaaaaaaaa	
POP7	NM_005837.2	ggaaggggcggggcgaacggaagccgggaaggcgattcatagctcgcggggtacggg cgcgcgtgcgcactccgcagcccgttcaggaccccggcgcgggcagggcgcccacgag ctggctggctgcttgcacccacatccttctttctctgggacctggggtcgcggttacttgggct ggccggcgaaccccttgagtggcctggcggggagcgggcctcgcgcgcctggagggccc tgtggaacgaagagaggcacacagcatggcagaaaaccgagagccccgcggtgctgtg gaggctgaactggatccagtggaatacacccttaggaaaaggcttcccagccgcctgcccc	8

[0112]

		ggagacccaatgacatttatgtcaacatgaagacggactttaaggcccagctggcccgctg ccagaagctgctggacggaggggcccggggtcagaacgcgtgctctgagatctacattca cggcttgggcctggccatcaaccgcgccatcaacatcgcgctgcagctgcaggcgggca gcttcgggtccttgcaggtggctgccaatacctccaccgtggagcttgttgatgagctggag ccagagaccgacacacgggagccactgactcggatccgcaacaactcagccatccacatc cgagtcttcagggtcacacccaagtaattgaaaagacactcctccacttatcccctccgtgat atggctcttcgcatgctgagtactggacctcggaccagagccatgtaagaaaaggcctgttc cctggaagcccaaaggactctgcattgagggtgggggtaattgtctcttggtgggcccagtt agtgggccttcctgagtgtgtgtatgcggtctgtaactattgccatataaataaaaaatcctgtt gcactagtgtcctgccatcccaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
S100P	NM_005980.2	tgaggctgccttataaagcaccaagaggctgccagtgggacattttctcggccctgccagcc cccaggaggaaggtgggtctgaatctagcaccatgacggaactagagacagccatgggc atgatcatagacgtcttttcccgatattcgggcagcgagggcagcacgcagaccctgacca agggggagctcaaggtgctgatggagaaggagctaccaggcttcctgcagagtggaaaa gacaaggatgccgtggataaattgctcaaggacctggacgccaatggagatgcccaggtg gacttcagtgagttcatcgtgttcgtggctgcaatcacgtctgcctgtcacaagtactttgaga aggcaggactcaaatgatgccctggagatgtcacagattcctggcagagccatggtcccag gcttcccaaaagtgtttgttggcaattattcccctaggctgagcctgctcatgtacctctgattaa taaatgcttatgaaatga	9
SNRPA	NM_004596.4	ggcggggccaggagagaaagctttgtggtttggtctcagggaagtagcaggcgccggttg agagaactacggccctgtcggaaggtaacctccggtgcaaacgaccatcggcggcaggc gagcggtacgcttggcgtccgggccttcctgggcccgtctgaggaaacttgctgctcgagg ccaggctgcctaggacctgtccctttttctatactggctcccacatccgggtttttctccggg acggcccttcggatgcttgggccaatgggaatcgccatttagggtgctccgcccaccgggt cgcgtagagcatcctggaagtcgtagtaaatctctcgagagttctctccgcacgcgggctgg agaagcgggtcctacgcacgctttgttgtcgcgctttgcctccgtccttgcccctactcccgc cttacctgacttcctttcggaggaagatccttgagcagccgacgttgggacaaaggatttgg agaaacccagggctaaagtcacgtttttcctccttaagacttacctcaacacttcactccatgg cagttcccgagacccgccctaaccacactatttatatcaacaacctcaatgagaagatcaag aaggatgagctaaaaaagtccctgtacgccatcttctcccagtttggccagatcctggatatc ctggtatcacggagcctgaagatgaggggccaggccttttgtcatcttcaaggaggtcagca gcgccaccaacgccctgcgctccatgcagggtttccctttctatgacaaacctatgcgtatcc agtatgccaagaccgactcagatatcattgccaagatgaaaggcaccttcgtggagcgggga ccgcaagcgggagaagaggaagcccaagagccaggagacccccggccaccaagaagg ctgtgcaaggcgggggagccacccccgtggtgggggctgtccaggggcctgtcccgggc atgccgccgatgactcaggcgccccgcattatgcaccacatgccgggccagccgccctac atgccgccccctggtatgatccccccgccaggccttgcacctggccagatcccaccaggg gccatgccccccgcagcagcttatgccaggacagatgccccctgcccagcctctttctgaga atccaccgaatcacatcttgttcctcaccaacctgccagaggagaccaacgagctcatgctg tccatgcttttcaatcagttccctggcttcaaggaggtccgtctggtacccgggcggcatgac atcgccttcgtggagtttgacaatgaggtacaggcaggggcagctcgcgatgccctgcagg gctttaagatcacgcagaacaacgccatgaagatctcctttgccaagaagtagcacctttttcc	10

[0113]

[0114]

		ccccatgcctgcccctccccctgttctggggccacccctttccccctttggctcagccccctga aggtaagtcccccctttgggggccttcttggagccgtgtgtgagtgagtggtcgccacacag cattgtacccagagtctgtccccagacattgcacctggcgctgttaggccggaattaaagtg gctttttgaggtttggtttttcacaatcaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
SORD	NM_003104.5	ctccacgctagcgccgcccaggctggcacaaaggaggaagcctagtcccgcccctgcgt gcggcgcttctcccaggccccacctccatccagtgccctggaccctcggctgggtagcgc caccagagcgaccaaacgtcccgcgccttccaggccgcactccagagccaaaagagctc catggcggcggcggccaagcccaacaacctttccctggtggtgcacggaccgggggactt gcgcctggagaactatcctatccctgaaccaggcccaaatgaggtcttgctgaggatgcatt ctgttggaatctgtggctcagatgtccactactgggagtatggtcgaattgggaattttattgtg aaaaagcccatggtgctgggacatgaagcttcgggaacagtcgaaaaagtgggatcatcg gtaaagcacctaaaaccaggtgatcgtgttgccatcgagcctggtgctcccgagaaaatg atgaattctgcaagatgggccgatacaatctgtcaccttccatcttcttctgtgccacgccccc cgatgacgggaacctctgccggttctataagcacaatgcagccttttgttacaagcttcctgac aatgtcacctttgaggaaggcgccctgatcgagccactttctgtggggatccatgcctgcag gagaggcggagttaccctgggacacaaggtccttgtgtgtggagctgggccaatcgggat ggtcactttgctcgtggccaaagcaatgggagcagctcaagtagtggtgactgatctgtctg ctacccgattgtccaaagccaaggagattggggctgatttagtcctccagatctccaaggag agccctcaggaaatcgccaggaaagtagaaggtcagctggggtgcaagccggaagtcac catcgagtgcacgggggcagaggcctccatccaggcgggcatctacgccactcgctctgg tgggaacctcgtgcttgtgggggctgggctctgagatgaccaccgtaccccctactgcatgcag ccatccgggaggtggatatcaagggcgtgtttcgatactgcaacacgtggccagtggcgatt tcgatgcttgcgtccaagtctgtgaatgtaaaaccccctcgtcacccataggtttcctctggaga aagctctggaggcctttgaaacatttaaaaagggattggggttgaaaatcatgctcaagtgtg accccagtgaccagaatccctgatgttaatgggctctgccctcatcccccacagtcttgggatc tcagggcacaatggctggacatgggtgggctctgatgcagaactttctcttttgaatgttaaga ataactaatacaattcattgtgaacagaagtccttaagcagaggaattggtgtgccttaaagat acaatctgggatagtttgggggaacttgtagccagaatgccctgttcatgctgagcaaagttc agcaagtagagcagagtttggcaggcaggtgccaggaactccccttcttcctggagtgcctt cattgaggaaggaaatctggcccttgggtttcctggttccactgctactgacccagaggggа atgagggctgagttatgaaaagataacttcatgaagacttaactggcccagaagctgattttc atgaaaatctgccactcagggtctgggatgaaggcttgtcagcacttccagtttagaacgcaa tgtttctagagacatattggctgtttgttttgatgataaaaggagaataagaaaaggcatcacttt cctggatccaggataatttttaaaccaatcaaatgaaaaaaacaaacaaacaaaaaaggaaa tgtcatgtgaggttaaaccagtttgcattcccctaatgtggaaaaagtaagaggactactcag cactgtttgaagattgcctcttctacagcttctgagaattgtgttatttcacttgccaagtgaagg acccccctcccaacatgccccagcccacccctaagcatggtcccttgtcaccaggcaacca ggaaactgctacttgtggacctcaccagagaccaggagggtttggttagctcacaggacttc cccacccccagaagattagcatcccatactagactcatactcaactcaactaggctcatactc aattgatggttattagacaattccatttctttctggttattataaacagaaaatctttcctcttctcatt accagtaaaggctcttggtatctttctgttggaatgatttctatgaacttgtcttatttttaatggtgg gttttttttctggtaagatttagacctaaatcgcatcatgccaacttgtgactttgagactattcatc	11

		aagaatgaggatatagtagccatgacatagcttgagctatagcctttaattccttactttggctat gggtggagggtgagtttgaagaggttctgattttcttgtaacctgggaaagccatgaccttgtg cccgattctttcagattgctttgggtaataaatattggtggtggtatctgactcatgctgctgttta tggtcctgtttagtggggaatggactcaggttacccatttcccagagggaaggatcccagga tttttgaaggttacatattttctgtaccaaatataatttcattgacatgaattatctctaatcctcatg acaagccacatacacaatcattttgtagataaagaagatataaatgccagaggagaccttaa gattgtcttacaacacaacccttcagttaacgagagagg	
STOML2	NM_001287031.1	tccgggggagcggaactgcaagaggaaaggctcgggtaggcttctgggagcgaccgctc cgctcgtctcgttggttccggaggtcgctgcggcggtgggaaatgctggcgcgcgcggcg cggggcactggggccctttgctgaggggctctctactggcttctggccgcgctccgcgcc gcgcctcctctggattgccccgaaacaccgtggtactgttcgtgccgcagcaggaggcctg ggtggtggagcgaatgggccgattccaccggatcctggagcctggtttgaacatcctcatcc ctgtgttagaccggatccgatatgtgcagagtctcaaggaaattgtcatcaacgtgcctgagc agtcggctgtgactctcgacaatgtaactctgcaaatcgatggagtcctttacctgcgcatcat ggacccttacaaggcaagctacggtgtggaggaccctgagtatgccgtcacccagctagct caaacaaccatgagatcagagctcggcaaactctctctggacaaagtcttccgggtggagg cagagcggcggaaacgggccacagttctagagtctgaggggacccgagagtcggccatc aatgtggcagaagggaagaaacaggcccagatcctggcctccgaagcagaaaaggctga acagataaatcaggcagcaggagaggccagtgcagttctggcgaaggccaaggctaaag ctgaagctattcgaatcctggctgcagctctgacacaacataatggagatgcagcagcttca ctgactgtggccgagcagtatgtcagcgcgttctccaaactggccaaggactccaacactat cctactgccctccaaccctggcgatgtcaccagcatggtggctcaggccatgggtgtatatg gagccctcaccaaagccccagtgccagggactccagactcactctccagtgggagcagca gagatgtccagggtacagatgcaagtcttgatgaggaacttgatcgagtcaagatgagttag tggagctgggcttggccagggagtctgggaacaaggaagcagattttcctgattctggctct agcttccctgccaagattttggttttattttttattttgaacttttagtcgtgtaataaactcaccagt ggcaaaccagaaactgtcctctttgattggggaatgaagttgggaaagtcactagcattttcct tggatccagtcctgtcagcatgatgcctccatgaataagagtgaacttcttgtaaagtgaaact	12
UMPS	NM_000373.3	ctgcagacgaggcaggcggaagaggcgggacttcgcgggtgacgtcatcggggcgccg gaggcccggggcgcctgggaatttgaagcaaacaggcagcgcgcgacaatggcggtcg ctcgtgcagctttggggccattggtgacgggtctgtacgacgtgcaggctttcaagtttgggg acttcgtgctgaagagcgggctttcctccccatctacatcgatctgcggggcatcgtgtctc gaccgcgtcttctgagtcaggttgcagatattttattccaaactgcccaaaatgcaggcatcag ttttgacaccgtgtgtggagtgccttatacagctttgccattggctacagttatctgttcaaccaa tcaaattccaatgcttattagaaggaaagaaacaaaggattatggaactaagcgtcttgtaga aggaactattaatccaggagaaacctgtttaatcattgaagatgttgtcaccagtggatctagt gttttggaaactgttgaggttcttcagaaggagggcttgaaggtcactgatgccatagtgctgt tggacagagagcagggaggcaaggacaagttgcaggcgcacgggatccgcctccactca gtgtgtacattgtccaaaatgctggagattctcgagcagcagaaaaaagttgatgctgagac agttgggagagtgaagaggtttattcaggagaatgtctttgtggcagcgaatcataatggttct ccccttttctataaaggaagcacccaaagaactcagcttcggtgcacgtgcagagctgccca ggatccacccagttgcatcgaagcttctcaggcttatgcaaaagaaggagaccaatctgtgt	13

[0115]

		ctatctgctgatgtttcactggccagagagctgttgcagctagcagatgctttaggacctagta tctgcatgctgaagactcatgtagatattttgaatgattttactctggatgtgatgaaggagttga taactctggcaaaatgccatgagttcttgatatttgaagaccggaagtttgcagatataggaaa cacagtgaaaaagcagtatgaaggaggtatctttaaaatagcttcctgggcagatctagtaaa tgctcacgtggtgccaggctcaggagttgtgaaaggcctgcaagaagtgggcctgcctttg catcgggggtgcctccttattgcggaaatgagctccaccggctccctggccactgggggact acactagagcagcggttagaatggctgaggagcactctgaatttgttgttggttttatttctggc tcccgagtaagcatgaaaccagaatttcttcacttgactccaggagttcagttggaagcagga ggagataatcttggccaacagtacaatagcccacaagaagttattggcaaacgaggttccga tatcatcattgtaggtcgtggcataatctcagcagctgatcgtctggaagcagcagagatgta cagaaaagctgcttgggaagcgtatttgagtagacttggtgtttgagtgcttcagatacatttttt cagatacaatgtgaagacattgaagatatgtggtcctcctgaaagtcactggctggaaataat ccaattattcctgcttggattcttccacagggcctgtgtaagaatgggttctggagttctcatgg tctttaggaaatattgagtaatttgtaatcaccgcattgatactataataagttcattcttaagcttg ctttttttgagactggtgtttgttagacagccacagtcctgtctgggttagggtcttccacatttga ggatccttcctatctctccatgggactagactgctttgttattctatttatttttttaatttttttcgaga caggatctcactctgttgcccaggatggagtgcagtggtgagatcacggctcattgcagcct cgacctcccaggtgatcctcccacctcagcttccagattagctggtgctataggcatgcacca ccacgtccatctaaatttctttattatttgtagagatgaggtcttgccatgttacccaggctggtct caactcctgggctcaagcgatcctcctgcctcagtctctcaaagtgctgggattacaggtgtg agccactgtgcccagcctaattgcagtaagacaaaaattctagggcaccaagaggctaaag tcagcacagcttttcttgtgtcctgtattctctgtctaatgtgttgcccaaataatacctaattgtta gccattccccctccatctctggcctaaaagtgatagtccaggtatccacatgggctggttccca gaactgccattgctcactctccaaagaggggaaggtggggaaggggaaggtgactatagc tcagctcctgagctagtatctggctgttatttcaacaaccggagttggggtttgggctcatttttt ccctagccagcaattatggaccagtagtaacacaagtgacagcttcctgtgactgacttcac aattaggaggtctaagattccatttgggtatttgcttaaggatcccacataattgtcccaacggt cattagtagaggggaggtaagccttcattaataataaagagaaagcccacattcaaggtggt gtttgagcaggggcagggtgagggctgtcccggtgctcattgcaccagcacactcacattc cttctcatttggggcccacctgcaggaagtggcacaggatcagccatttccccaccccttgtca gctgatggcccactgttctttaatgactcagaggaatgcctaggatttttttttttttttgagacag aatctcactgtcgcccaggctggagttcagtggcacgatctcggctcactgcaacttctgcct ctctggttcaagcagttctcctgcctcagcctcccgagtagctgggactacaagcctaggatt tttaactcaggtttttattatattccctcctgaagttttacttcaagagcttctgctctaaagtccaa tttgggcttcatgtccccagtgctgcatctccagggaaatgctgtctgtgggagagaccaact ctcaaggaagaagtggccacagaaggagcaggaagggagttggccctcagggctactct ggggaagccaaaagtcatgaaggggagaagaattttctgacaaaaacttgcaggaatctctt aggtgtcttcagtgttggagtgatatgttgagaggcctttggagtgatgtgctgaggtctcagg cgcccacctccctggctgtcacttccatgtgtcagtggttctcccactttagcaggtatcagag tcacctggagtcttgtcaaaacaggtaccagccccacccgcagcgtttctgactctgggtag ctctgggatggggcttgagaatttgcgtttccaaaaaggtcccaggtgatgctgcggttgcct gcgcagggactggactttgagaaccacttcactggttattcacatttctgcctctgcagtgaga cagccttgaggtctgcctcctgctaagagtcacatgctcctgtcctttagaaatgtgggctcct	

[0116]

[0117]

		gccatctccaggacgcaggcactgttcctgttgatgaaccctatttcacaggacccctgctaa ggtgatttgaggggaaatgagaggaggctcaaataatcacccagccccctgccacttactga aagtgtaggtccttgtgccccacaccatcagagtttctgcgttagcagatttgtggtttgccca gcagcctgggcgtgtgcatttctaatgggtgcctcaagtgatctgtttctgatttgtatttctattg tgaagagtcagcccagtactgcaggcctcttacctaagcagaatcccagtctggcatcaaag ctttagaggacaagttgattcaggcagagaagaacttgggctatacaagcgctgttcttcagc attgaagtattttggaggcattagatagtttaaacccttttctcagtcaaggaatatttacagaacat gatctctgggcattgtaactcctggtcttagtggggaatatagggaccccatgtctccatggg gtgcacagaatgtctgtgagactgatggagtggagaacgccatcccccagcctctccagct actcgaggcattctgtagaacataagcccatagattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg tgtgtgtgtgcatgcgcgcgcgtgcgcactggaggaacctaagaaactatttggtgcactt cctcttattttagagctcccaaagtgtagctccagaatcgtaaagggatatgctcagtctcaca gccagcctgtggatctcagtcccaacactcacccttgtgctactgagtcagctctaagaaaat ctgccaaaagtaggccgagggctggttttttgttttgttttgtttgatacagggtcttcactct gttgcccaggctggagtatatcatggctcactgcaaccttgacttgggctcaagcgatccgct caagtagctggaactactctcaagtagctctcaagagcctctcgagtggctggaactacagg cgtgcaccaccacagctggttaatttttaaaatttttgtagagacggtggaggaggttctcact gtgactcagtgtgtgcccgacagcagagcccacaccactccagttgcagtggttgccatctg ggtcatcagacctggctgtcaggggtgcagccacaggagagccaacagcagagggtgct ggccgctgagctagctgctaatgctggcctgggtgcagttctcatccaaagtacccggtggg tgggagtcactcagtaccagttccgagcctgaacccaaactctcgtgtttctgctcacccctct ctggcttctgccaccacatgggaagaatatgccctggttagcccatggcttctgaagagcaa gagaaagtagagcagagcctactccagcctcccccgtccaatgtatgaaagccccagctga tctgtaagcctgggagcgtgataaatgcttagtagtgcatgccatggagttccagggtggttt attacacggcaatatctagctaaatacatttaacttgctgcagctctctggatccagcctggtta ccaggaagacaaaaactgggctccaccaggaaccagtcttctgccttcccaaccatcacct ctggctgcatcagcgatctctcccagcgaaatagctgcttggtcttgtgtgaatcctgtacttta acacagtggaccaagtgtcagtcattgaaaatgaccatgagtaaccctgtggactctctgca gcttggttcctttgccccttaacaggtgggtatgaatcgtgtcttcagtgccagggctgaatga gaaagggcattccttttttgaaggaatctgatactaaacacaaagcatgagaaaaatcaggact tgttggagttatatttttaaaatatatatttttaacagttatatatattagatataatatataatagtatat ataaataatactatattgcccaggctggtctcgaactccttagctcaagtgatcctcctgccttg gcttcccaaagtgctaggattacaggtgtgagccactgctcccggcctgttggagttctttaca tttatttttataatcaatgctgttttattaaaatgcggatttttatttttggattacaggatgtagaatgcca tatttttcttagatcatagggcctttcacatttgtaatttggccttgtatgagttaccctgcaatccc tttgttttccccataaccctttccaaaggaaggccgcaatagaaatacaaagagaaacaaaata attagaatatttttttaacttctaaagttcaaggttttggcataagtctggtttagaagcacatttgcc tagccctttccttcccaccaaggggggaaagtcttcctctagacaagaggcagagggctcctc agagtcagatcctggtgtgggctctcacgtgctgctgctgaatcccagggaaggagggag gaagggcagttgacacccaaaataagggtggggaactgtcagcagaggaggtctgtgtca tgtttttcagcgctggggttgggggggagcccaggagagcaggaagatccagagatccctc gccccagctcggccatgtgtgtctgggacagagcctgaggtggcctgagcttcctgtggct ccagagtaacattatagagaagctgaattctcctgtttttctgaaaagggcatgggagttagct	

		gagaagcagacctggtgggcctgagagtctcaatcgtcaggtaaggacagtcagtgggaa gtggacgggccgcacaaccaaggttctcatgaggacaaccatgtcttcgggggtgcccttg tgcacagacagctccatagtcctgcctccaatgtcccaacactgcattgtctccctgcacttag cagccctgcagggtgagacttggggaggatcctgaaatgattgtatttaacaagacatgctgt ccttgtttacctggaacctagcaatgttgttttctgccacaacttgaatagatacttgaagcaga gatgatgttgagttaaaaaaaatatatacataaaaatatgggttcttttcaacctgaatagatgg cctaaaaattcaaa	
MORF4L1	NM_001265603.1	cggcgtgccctggggcggcgcgggcgcagggggcgcgtgcgcggcgggctgtcgttggc tggagcagcggctgcgcgggtcgcggtgctgtgaggtctgcgggcgctggcaaatccgg cccaggatgtagagctggcagtgcctgacggcgcgtctgacgcggagttgggtggggtag agagtaggggcggtagtcgggggtggtgggagaaggaggaggcggcgaatcacttata aatggcgccgaagcaggacccgaagcctaaattccaggaggttgggatgaatgggttccg gagagcagagtactcaaatacgtggacaccaatttgcagaaacagcgagaacttcaaaaag ccaatcaggagcagtatgcagaggggaagatgagaggggctgccccaggaaagaagac atctggtctgcaacagaaaaatgttgaagtgaaaacgaaaaagaacaaacagaaaacacct ggaaatggagatggtggcagtaccagtgagacccctcagcctcctcggaagaaaagggc ccgggtagatcctactgttgaaaatgaggaaacattcatgaacagagttgaagttaaagtaaa gattcctgaagagctaaaaccgtggcttgttgatgactgggacttaattaccaggcaaaaaca gctcttttatcttcctgccaagaagaatgtggattccattcttgaggattatgcaaattacaagaa atctcgtggaaacacagataataaggagtatgcggttaatgaagttgtggcagggataaaag aatacttcaacgtaatgttgggtacccagctactctataaatttgagagaccacagtatgctga aattcttgcagatcatcccgatgcacccatgtcccaggtgtatggagcgccacatctcctgag attatttgtacgaattggagcaatgttggcttatacacctctggatgagaagagccttgctttatt actcaattatcttcacgatttcctaaagtacctggcaaagaattctgcaacttttgttcagtgccag cgattatgaagtggctcctcctgagtaccatcggaaagctgtgtgagaggcactctcactcac ttatgtttggatctccgtaaacacatttttgttcttagtctatctcttgtacaaacgatgtgctttgaa gatgttagtgtataacaattgatgtttgttttctgtttgattttaaacagagaaaaaataaaaggg ggtaatagctccttttttcttctttctttttttttttcatttcaaaattgctgccagtgttttcaatgatgg acaacagagggatatgctgtagagtgttttattgcctagttgacaaagctgcttttgaatgctgg tggttctattccttgacactacgcacttttataatacatgttaatgctatatgacaaaatgctctga ttcctagtgccaaaggttcaattcagtgtatataactgaacacactcatccatttgtgcttttgtttt ttttttatggtgcttaaagtaaagagcccatcctttgcaagtcatccatgttgttacttaggcatttta tcttggctcaaattgttgaagaatggtggcttgtttcatggttttgtatttgtgtctaatgcacgttt taacatgatagacgcaatgcattgtgtagctagttttctggaaaagtcaatcttttaggaattgttt ttcagatcttcaataaatttttttctttaaatttcaaagaacaaaaaaaaaaaaaaa	14
MRPL19	NM_014763.3	gtagtcttgacgtgagctagctggcatggcggcctgcattgcagcggggcactgggctgca atgggcctaggccggagtttccaagccgccaggactctgctccccccgccggcctctatcg cctgcagggtccacgcggggcctgtccggcagcagagcactgggccttccgagcccggt gcgttccaaccgccgccgaaaccggtcatcgtggacaagcaccgccccgtggaaccgga acgcaggttcttgagtcctgaattcattcctcgaaggggaagaacagatcctctgaaatttcaa atagaaagaaaagatatgttagaaaggagaaaagtactccacattccagagttctatgttgga agtattcttcgtgttactacagctgacccatatgccagtggaaaaatcagccagtttctgggga	15

[0118]

		tttgcattcagagatcaggaagaggacttggagctactttcatccttaggaatgttatcgaagg acaaggtgtcgagatttgctttgaactttataatcctcgggtccaggagattcaggtggtcaaa ttagagaaacggctggatgatagcttgctatacttacgagatgcccttcctgaatatagcacttt tgatgtgaatatgaagccagtagtacaagagcctaaccaaaaagttcctgttaatgagctgaa agtaaaaatgaagcctaagccctggtctaaacgctgggaacgtccaaattttaatattaaagg aatcagatttgatctttgtttaactgaacagcaaatgaaagaagctcagaagtggaatcagcc atggcttgaatttgatatgatgagggaatatgatacttcaaaaattgaagctgcaatatggaag gaaattgaagcgtcgaaaaggtcttgattctgagaatgaatttggttagttgcagaagatacat tggctctaagaggatatattttgagaccaatttaatttcatttataagaacatagtaattaagtgaa ctaagcattcattgttttattaatactttttttctaaaataaaacttgtacaccagtttattactctaaa aagagaattacacatgccaaatggaccaatgtccatttgcttattggaggcaaagctacaata gaagtcagagcatcaccagaatggtctttaatgagcatggaacctgagcaaagggaatagg tgggatgaatttttttttttaattgtgaaacaattcataagcacaatatgatttacagaataataaac attcatgtacccactatcaggttaagaaatagaacatttattaatatgtaggaatgttaagaaata aaacatttaataagatctcagaagactccagtaaatctgcaattgtatctctctccttttaaatgt aaatatcatcttgacttgttaattattcccttgcatttctttttagtttactgccaacacatatattcttc aacaatatatttaattttgaaaaacctgaaaaaaaaaacctgttagcaagtataaaggggcagt attactattattgcatgaaggcttcaagggaaacgttacagtctttgggtcatagtctggcttca gcttcctctgagagtttacagaggccaattttgagcaaattcatggctaaggttatgagtgagtt ctgctaaacagaaggctcaccacaaggtatctggcaggattatactgggtagctggatgttg cagaaatgtggttagaggaagtaaactgttttttgatgctcacagcatgatgaatcaaactctgt atcttaggattaggttaaaacaatacctttggtatgatatgagtgttgttgctgatccatgcagca tggattggaaagctggggtataagcacacatgctaaagaaaaacatgtaatttggtccatact cacctggatatactgttcctcaggttaaaaaatacagtactatcctaaatcttgaaggcaactct cagcctatccattgagttaccttcagatctgccctctggttcctagctgtcttgggactaacttct ttcctgcgctcagctgttttctggattccatgttttccattttattgagtactaacttgttttgctgca gcacatcctttggtagcttctagaggaagtttgtgtggaggtaaaatttttgagaccttgcatgt ctcatgtttgattgatactttatacgtttaggtaggaggtaattttccttcaggactttaaaaatatt gttgctccatttttctttgtttctattgttgtattgagaaatccaatgccatttttgatttccccatcataa atttcatgatgatgtgtcttggtgtgggtctatatttatccattgtattgggttttaggtgaaccctt ccagatagtaactcatttctgtcagttctgggaaacacttagcattggttgatgatttattctctgc tgctttgttctcccaactattatttggatgttggatatccagcactgggtatctattttcttacctcc ctcccttgacccagtctctgtttttttagctctttagctcaatcttccaactctttgctattgtatttta aaatcttaagacccctttcttgatttgtagaagttccttttcttacaaccaaaaagcctttatctatg gatttgttcacagataagggtattcaatatagtgtatttttttttcatttaaaattgtttgcgcatct atttcctccaaatttctttctgtatttatttttttgttgtctatatttcagacttttccaggatatctgataa tctttggctgtcttcttatggttgaaagagggactaaaaagcttggaaagccttgggttgtggg aaggggctgtctttaggattatctgaatgggctttttgggagtcccctcctccacatgaatattt tggttttgtcagattccctagaatagaggcttccaatctccttcctggaggggtctgtccagga aggagattgtctaggggtctgtcagacagcagctttcagctacttccttgatctttttcactaatg attatatagtcatctaactactgtcaacaagtaatagatatcctatccttcacttgtttagattatttg ctgagataacctctcaaaagaacctctcaaaataaaaggttaacaagagcctatatcttatattt ttcttctctttatcttgttagaagatagctattaaaacctgttcttttttctgtcttgataaacacacttc	

[0119]

		aatcttggtagaatggtagatgggacagtatattttaggacctaaagctctgcaaatgtatgat cagcttgtaagtacaggtgctcaaaaacatgtaaacaatcatgcttttttactctgtaggaatatc tttaaaattcttgtgaatttttccccagaagtaaagcaaatcttcccccagaaataaaattaaatg tgcataatctaaagctttttttttttattgtggtaggatatatatataaaacataatttgccattgtaa acattttaaatttacaagtcagaggcattaattacatcacaatgttgtgaaattattactactatttc caaaattttctcatcaccccaaactgaaactctgtaactgttgagcaataacctcattcctgtatc tctcccaaccccaggtaacctcaaatctttcttttttatctttgagacaaggtctcattctatcactc aggtaggagtgcagtggtgtgatcatagctcattgcagcctcaaaatcctgggctcaagcaa tcctccttgagtagctaagactataggcacacattaactgcgcctggctgattttgtttttttgtag agatgtggtcttgctatgtttcccatgctggtcttgagttcctggcctcaagcagtccttaagatt catccatgttgtggcatgtgtcagaatttcatttgtttttatgactaaataatattccattgtatgtat atacattttgttcatccatcttctgatgaacactgggatatgtctacctttttggctattgtgaataat gctgcagtaaacattgacataacaagtatgtatttgattgcctgtttctaagttctttttgggtatac atcttgagtagaattgctagataatgtcatgttttatttctcttgtgatttcttcttcgatcccctggtt gagtgtgttaatttctacatgtttatgaatttcccactgtttttttgttattgatttccaagttcattcca ttgtgattagagaagatacttagtatgattttaatgtttttgagaattggtgtgtggcctgatagat ggtctgtcctggagaatgttcctcatacacttgagcaaaatatttatcatgctattgttgactgta gttttctatatgtctcttaggtcaaggtggtttacaatgtgttaaggttctctttttttaaaaaaatttttt gcacagagtatcttttttctatgtgttccatgtatttgtgtctttggagctatagtctcttgtagacag catatcactatcttgttttgttttgttttttctgtccattctgccaatttctgccttttgattggaaaattt aatccatttgcatttaaagtaattaaggaaggacttttcttctaccatttaacacttcttctatatgtc atatacttttttggcccctcatttcctctttatggccttctttttctgttttttttgtagtgaactagtctgat tctctttccactccccttttgtgtatatttgttagatgttttatttgtggttgctatggggattatagtta acatcctacacttaaaacaatctaatttaaactgataccaatttaccttcaatagcatacaaaatc tctactcctgtaaagctctgcccctgccccccttatgttattgatggcacaaattgcctaataaat aatttatagttatttgtatgagtttgtcttttaaatcatttaggaaataaaaagtggagttagaaaac agtatgatagtaatactgacttttatatttgtcaatatatttatcttattttggatccttatttcattatat agatttgagttactgtctagtgcccttccatttcggcccaaaggattcccttatgcatttcttgca gggcaagtctaattgtaataaactcccctcagcttttgttttatctgagaatgtcttgatttctccctt atttttgatggataatttttgccagatacatgaatttttggtaacagtatttttctttcagcactttaaat atgtcatcccactaccttctgacttcatggtttctcatgagatattagatgttataaaatttgaggga ttcctcattcttgatgagtcagttctgtcttattgcttttcggatttgctcagcttttgtctttttgacag tttgattataacgcggctcagtgtgggtctctgagtttatcccacttagagtttgttgagtttcttg gagtcatagatttatgtctttttatcaaattttggacatatttggctattatttcttcaatttttttcactg cttctttctttttccttctgaaatattcttaatgtatatgttggtctgtttgatgctgtctcaccagtttctt aggctgtgttctctttttgttcctcagacttgattattgcagttgccctttctttttatttttttcaagtttgt tgattcttctccctgttcagatcaactgttgaactcctctagtgaatttatttcagttactgtacttttt cagctccaagatttatctttggttccttttttataacgtctgtgtctttattgatattctcatttttgttcat atgtctctttcttccttttagttctttgtccatgttttccttttagctctttgggcttatttaagacaattgtt taaagtctttgcatagtaagtccaatgtctgtgtttcttcagggatggttttcattatttttgttttcaat gagccatactttcctgtgtctttgtatgctgtctttttgttgttgaaaactgtatgtttgaacatcata acgtggtggccctgaaaatcagatattcccccctttcctgagagttagttttattttttattattgaag attgtagcagtctattgctacatgtgcagtcatttccaaactatttttgcaaagactgtattccttct	

[0120]

		gtgtgtcatcactgaagtctctgttccttagtttgtgtttaatagtttgacatagatttccttgaaag gagttaaaactagcagaaaaatctctctcccagtctttccagtctttgtagattggttctgtgctg ggctttccattaatacttagccaggcttgtactgagcctaacaatcaggcccaaaagcgtag ggtctttgcagatcttgtctgagcatgcttcttgctgtgtatgcacgtagttttctaaatctccctgt atgtgctgttgaatattctaatttcccaaagaaactcctttgcagcttttttctcacagaacatagat ggtttttttggatatcttgaccatagtctttcgacccaggtgtttgcggttgttagttcaccttacact tttttcaagcattgcctactgcttacgatgagtgctctgtcaatcctttaagtagccccagacag gctaccagagacttaaacaagaatttgtaagttctgctcagcttcctctagaaatggggatcag ggtccaagacagaatgcagttgctgatttcaagactgctgcaacaccagggagcttgtggg ggaagggcaagcagaaatgtcacaaagctttcttgccatttaaagttgcctgttcttgactca gcatttgcttcattgctataaacttttttactgtttttcagagttctgataaaattggctatgcctgttc ctgctttaaaaaatatatatatattttttagggattggggtctcactatactgaccaggctggtctt gaacttctggcctcaagccatcctctcatttcagcttcccaaagtgctgcaattacacgcgtga accaccacacccagccccctgcttgtttttcaatgtgcctactccaccatgttgctcaagtatgta tattttctaaactaccttgtagtgttgtgatgggaaataaatccctgagccttttgaataactcag agagatcaaaaacttagtttatcctattcgaaggattagaaaaatgatatatctttcacttttttcag ggataggctcctcattagaaggctcctatgtgccgatgctgtacaagacatttcatttctcttaat gtttacaacaagcttgttgccaaggctgatcttgaactcctggcctcaaacgatcctcccagct cagtctcacaaagtgttgggatgtctggccaactaatgactatcttaactcttgtgtttcaatgttt atgccttcttttatcttgactgattgtatgactatgtcttctagaacaatgttgaacagaaatggtg agagcagacatccttgctttaatatttcaccattatatatgatgttaggtatagatttttctcacag atgccttttatcagattgaggaatttatattcctactttgccgaaaggtttttgtagtatgaggggg tgctgaattttgtcaaacacttttttcggtaataattgagatgattggttctgcagtcatcgagatgt ggattttctccttttattctgttcgtgagtgattacactggttgactaatgttaaaacaacctttacttt ccaggaataaaccctattatctttttttataca	
PSMC4	NM_153001.2	tgcgggtacggacagcgcatgagcttatgttgagggcggagcccagaccagccctttcgtc ctatcctgcccttccagcacctctcagccgtaacttaaactacacttcccagaagcctcctcag ccagggacttccgttgtcgtcagcggaagcggtgacagatcatcccaggccacacagagg ccggcttggtcactatggaggagataggcatcttggtggagaaggctcaggatgagatccc agcactgtccgtgtcccggccccagaccggcctgtccttcctgggccctgagcctgaggac ctggaggacctgtacagccgctacaaggaggaggtgaagcgaatccaaagcatcccgctg gtcatcggacaatttctggaggctgtggatcagaatacagccatcgtgggctctaccacagg ctccaactattatgtgcgcatcctgagcaccatcgatcgggagctgctcaagcccaacgcct cagtggccctccacaagcacagcaatgcactggtggacgtgctgccccccgaagccgaca gcagcatcatgatgctcacctcagaccagaagccagatgtgatgtacgcggacatcggag gcatggacatccagaagcaggaggtgcgggaggccgtggagctcccgctcacgcatttcg agctctacaagcagatcggcatcgatcccccccgaggcgtcctcatgtatggcccacctgg ctgtgggaagaccatgttggcaaaggcggtggcacatcacacaacagctgcattcatccgg gtcgtgggctcggagtttgtacagaagtatctgggtgagggcccccgcatggtccgggatg tgttccgcctggccaaggagaatgcacctgccatcatcttcatagacgagattgatgccatcg ccaccaagagattcgatgctcagacaggggccgacagggaggttcagaggatcctgctgg agctgctgaatcagatggatggatttgatcagaatgtcaatgtcaaggtaatcatggccacaa	16

[0121]

		acagagcagacaccctggatccggccctgctacggccaggacggctggaccgtaaaattg aatttccacttcctgaccgccgccagaagagattgattttctccactatcactagcaagatgaa cctctctgaggaggttgacttggaagactatgtggcccggccagataagatttcaggagctg atattaactccatctgtcaggagagtggaatgttggctgtccgtgaaaaccgctacattgtcct ggccaaggacttcgagaaagcatacaagactgtcatcaagaaggacgagcaggagcatg agttttacaagtgacccttccttccctccaccacaccactcaggggctggggcttctctcgc accccagcacctctgtcccaaaacctcattccctttttttctttacccaggattggtttcttcaata aatagataagatcgaatccatttaatttcttcttagaagtttaactcctttggagaatgtgggcctt gaataggatcctctgggtccctcttaatctgacagatgagcagacgaggtgcatggcctggg ttgcagcttgagagaaccaaaatattcaaaccagatgacttccaaaatgtggggaaagggat ggaaaatgaacctgagatggagtccttaatcacgggataaagccctgtgcatctccctcatttt cctacaggtaaaagacagtaaagaaattcaggtcacaggccttgggagttcataggaagga gatgtccagtgctgtccagtagaacttt	
SF3A1	NM_005877.5	ggtcccggaagtgcgccagtcgtaccttcgcggccgcaactcgctcggccgccgccatctt gcgagctcgtcgtactgaccgagcggggaggctgtcttgaggcggcaccgctcaccgaca ccgaggcggactggcagccctgagcgtcgcagtcatgccggccggacccgtgcaggcg gtgcccccgccgccgcccgtgcccacggagcccaaacagcccacagaagaagaagcat cttcaaaggaggattctgcaccttctaagccagttgtggggattatttaccctcctccagaggt cagaaatattgttgacaagactgccagctttgtggccagaaacgggcctgaatttgaagcta ggatccgacagaacgagatcaacaaccccaagttcaactttctgaaccccaatgacccttac catgcctactaccgccacaaggtcagcgagttcaaggaagggaaggctcaggagccgtcc gccgccatccccaaggtcatgcagcagcagcagcagaccacccagcagcagctgccccca gaaggtccaagcccaagtaatccaagagaccatcgtgcccaaagagcctcctcctgagttt gagttcattgctgatcctccctctatctcagccttcgacttggatgtggtgaagctgacggctc agtttgtggccaggaatgggcgccagtttctgacccagctgatgcagaaagagcagcgcaa ctaccagtttgactttctccgcccacagcacagcctcttcaactacttcacgaagctagtggaa cagtacaccaagatcttgattccacccaaaggtttatttttcaaagctcaagaaagaggctgaa aacccccgagaagttttggatcaggtgtgttaccgagtggaatgggccaaattccaggaac gtgagaggaagaaggaagaagaggagaaggagaaggagcgggtggcctatgctcagat cgactggcatgattttgtggtggtggaaacagtggacttccaacccaatgagcaagggaact tcccctcccccaccacgccagaggagctgggggcccgaatcctcattcaggagcgctatg aaaagtttggggagagtgaggaagttgagatggaggtcgagtctgatgaggaggatgaca aacaggagaaggcggaggagcctccttcccagctggaccaggacacccaagtacaagat atggatgagggttcagatgatgaagaagaagggcagaaagtgccccccaccccccagagac acccatgcctccacctctgccccccaactccagaccaagtcattgtccgcaaggattatgatcc caaagcctccaagcccttgcctccagcccctgctccagatgagtatcttgtgtcccccattact ggggagaagatccccgccagcaaaatgcaggaacacatgcgcattggacttcttgaccctc gctggctggagcagcgggatcgctccatccgtgagaagcagagcgatgatgaggtgtacg caccaggtctggatattgagagcagcttgaagcagttggctgagcggcgtactgacatcttc ggtgtagaggaaacagccattggtaagaagatcggtgaggaggagatccagaagccaga ggaaaaggtgacctgggatggccactcaggcagcatggcccggacccagcaggctgccc aggccaacatcaccctccaggagcagattgaggccattcacaaggccaaaggcctggtgc	17

[0122]

[0123]

		cagaggatgacactaaagagaagattggccccagcaagcccaatgaaatccctcaacagc caccgccaccatcttcagccaccaacatccccagctcggctccacccatcacttcagtgccc cgaccacccacaatgccacctccagttcgtactacagttgtctccgcagtacccgtcatgccc cggcccccaatggcatctgtggtccggctgccccaggctcagtgatcgcccccatgccgc ccatcatccacgcgcccagaatcaacgtggtgcccatgcctccctcggcccctcctattatg gccccccgcccaccccccatgattgtgccaacagcctttgtgcctgctccacctgtggcacc tgtcccagctccagccccaatgcccccctgtgcatcccccacctcccatggaagatgagccc acctccaaaaaactgaagacagaggacagcctcatgccagaggaggagttcctgcgcaga aacaagggtccagtgtccatcaaagtccaggtgcccaacatgcaggataagacggaatgg aaactgaatgggcaggtgctggtcttcaccctcccactcacggaccaggtctctgtcattaag gtgaagattcatgaagccacaggcatgcctgcagggaaacagaagctacagtatgagggt atcttcatcaaagattccaactcactggcttactacaacatggccaatggcgcagtcatccac ctggccctcaaggagagaggcgggaggaagaagtagacaagaggaacctgctgtcaagt ccctgccattttgcctctcctgtctcccaccccctgccccagacccaggagccccctgagg ctttgccttgcctgcatatttgtttcgctcttactcagtttgggaattcaaattgtcctgcagaggtt cattccccctgacccttccccacattggtaagagtagctgggttttctaagccactctctggaat ctctttgtgttagggtctcgatttgaggacattcatttcttcagcagcccattagcaactgagag cccagggatgtcctacaggatagtttcatagtgacaggtggcacttggctaatagaatatggc tgatattgtcattaatcattttgtaccttgacatgggttgtctaataaaactcggacccttcttgtga aatcagttaaataagacttgtctcggtcacctgtgccctgtccagactcgaggcagtggtaac actgcacagtgctatgtggcttctctttgaggatttttgggttttgtaactaaattcttgctgccctc atacttttatgtattagaatcatattcgtattgccctttaaaacattgggatcctccaaaggcct gccccatgtatttaacagtaatacaggaagcatggcaggcaccatgcaaaccaaggatgga tggtgcagtccctgtgtcagtgggcggtggtttcctgctggcctggaatcactcatcacctgat tgattggctctgtggtcctgggcaggtgcctcataggtgtgtggatatgatgacgtttctttaaa atgtatgtatttaacaaatacttaattgtattaaggtcatgtaccaaggatttgataaagtttaaat aatttactctctactttttatccattttatccattttaactcatgtaatcctcatgtgagtattcctgtttta acacttgagtaaactgaggcacagagaacataagttgcatgccatagtcacacactgtgaaa gtgaaaagagaatgtgtgcaaaacacgtcacagtcctggtttctgagtaaaggcaggctgtt atctttagaatcaagctatcacagggagataggcaatgctgtgggtgttggaggaaggtgag agcctgttgctaacaatttcctggttttaaagctaaggctgattttattgggaagatctcacatgt gtgtggcccctgagagttcccagtgccttttatttgcagtccttccatttggacctcctagctgc cccatcaggtcatctccagggctcagaggggtgagaccatttcccaaggtcacagaaccag ctctctagtcaccaccctgcctctccctctcacccagagtcagtaccagttttatggctttattac aaactgctgggtccctcccatttttcaacttgattgatgggatgtcatcccttatcctgtctgacat ttgcctctggcctggttgctagaagtttgccccaggggcaagagttgaaatttggcttcctgag gtgggctttgtggtttgcgtccctaaagtgagcccactactggttgcttgtccatggccaacac cagaaatcccctgagcactacctgggtctcattccaagaaggaagagggtcaggagacctg gggagtctcatattccaagttcttctttctttctgggagcagtgggcagttcatggtgttagggc actcacccccacagactggcaaaccctgcaggacttccgtggctgaggctgtgaccggag gccaggaatgccgttgggtggattgtgagtgaatgggccctttgagctgccctctagagagc aaatccagtttcctggagctcctgaatgaatatctgtactggctcgctcagatgcagaagctcc attgaccatgaggccttgtgaacatcagtggccacaggcccagtgtgctgcttggcactgca	

		ctagtttaggacctgcagcatgtaggtagcgtcctagtgtttataatacaaagctgctctgcac agcttttctgattcttcttgcaatctcctgaggattatctgccccatttttaaaacgaggtggaata cccaaggtcatgtagccagtgagtgctctggaaagccaaagcagctcatcccttcctgggg accacactgctctgctccaccagaccacactatgaaataggaataagtgctcctgttgcagg actgctgggaaaacaggtggtgtgggacttaagtcaccataatttgaagacttgcatgcaga gggctccaggaattgtagacattaaggaatttcactttcagttctacccactacttaagtacttgt catgtactcttagaggaggccagtaatgatcagaaccattttacttttaaaattaataatattgtatt agagaatatattaaatggttatattgggttatgttaggatatatacttgaatggaaatacatgtact attagcaatcatatttcatttatcccctgtaattagacaagaaagcataatatagctctactcatgg gtacacataccagtgtataagatttttagaagtttacttttttaaaaataaaagcaaaatgtaagat cttaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
PUM1	NM_001020658.1	agtgggccgccatgttgtcggagtgaaaggtaaggggggagcgagagcgccagagagag aagatcgggggggctgaaatccatcttcatcctaccgctccgcccgtgttggtggaatgagcg ttgcatgtgtcttgaagagaaaagcagtgctttggcaggactctttcagcccccacctgaaac atcaccctcaagaaccagctaatcccaacatgcctgttgttttgacatctggaacagggtcgc aagcgcagccacaaccagctgcaaatcaggctcttgcagctgggactcactccagccctgt cccaggatctataggagttgcaggccgttcccaggacgacgctatggtggactacttctttca gaggcagcatggtgagcagcttgggggaggaggaagtggaggaggcggctataataata gcaaacatcgatggcctactggggataacattcatgcagaacatcaggtgcgttccatggat gaactgaatcatgattttcaagcacttgctctggagggaagagcgatgggagagcagctctt gccaggtaaaaagttttgggaaacagatgaatccagcaaagatggaccaaaaggaatattc ctgggtgatcaatggcgagacagtgcctggggaacatcagatcattcagtttcccagccaat catggtgcagagaagacctggtcagagtttccatgtgaacagtgaggtcaattctgtactgtc cccacgatcggagagtgggggactaggcgttagcatggtggagtatgtgttgagctcatcc ccgggcgattcctgtctaagaaaaggaggatttggcccaagggatgcagacagtgatgaaa acgacaaaggtgaaaagaagaacaagggtacgtttgatggagataagctaggagatttgaa ggaggagggtgatgtgatggacaagaccaatggtttaccagtgcagaatgggattgatgca gacgtcaaagattttagccgtacccctggtaattgccagaactctgctaatgaagtggatcttc tgggtccaaaccagaatggttctgagggcttagcccagctgaccagcaccaatggtgccaa gcctgtggaggatttctccaacatggagtcccagagtgtccccttggacccccatggaacatg tgggcatggagcctcttcagtttgattattcaggcacgcaggtacctgtggactcagcagcag caactgtgggacttttttgactacaattctcaacaacagctgttccaaagacctaatgcgcttgct gtccagcagttgacagctgctcagcagcagcagtatgcactggcagctgctcatcagccgc acatcggtttagctcccgctgcgtttgtccccaatccatacatcatcagcgctgctcccccag ggacggacccctacacagctggattggctgcagcagcgacactaggcccagctgtggtcc ctcaccagtattatggagttactccctggggagtctaccctgccagtcttttccagcagcaagc tgccgctgccgctgcagcaactaattcagctaatcaacagaccaccccacaggctcagcaa ggacagcagcaggttctccgtggaggagccagccaacgtcctttgaccccaaaccagaac cagcagggacagcaaacggatcccctttgtggcagctgcagcagtgaattctgcccttgcatt tggacaaggtctggcagcaggcatgccaggttatccggtgttggctcctgctgcttactatga ccaaactggtgccctttgtagtgaatgcaggcgcgagaaatggtcttggagctcctgttcgact tgtagctcctgccccagtcatcattagttcctcagctgcacaagcagctgttgcagcagccgc	18

[0124]

		agcttcagcaaatggagcagctggtggtcttgctggaacaacaaatggaccatttcgccctttaggaacacagcagcctcagccccagccccagcagcagcccaataacaacctggcatccaggttctttctacggcaacaactctctgaacagcaattcacagagcagctccctcttctcccagggctctgcccagcctgccaacacatccttgggattcggaagtagcagttctctcggcgccacccctgggatccgcccttggagggtttggaacagcagttgcaaactccaacactggcagtggctccgccgtgactccctgactggcagcagtgacctttataagaggacatcgagcagcttgacccccattggacacagtttttataacggccttagcttttcctcctctcctggacccgtgggcatgcctctccctagtcagggaccaggacattcacagacaccacctccttccctctcttcacatggatcctcttcaagcttaaacctgggaggactcacgaatggcagtggaagatacatctctgctgctccaggcgctgaagccaagtaccgcagtgcaagcagcgcctccagcctcttcagcccgagcagcactcttttctcttcctctcgtttgcgatatggaatgtctgatgtcatgccttctggcaggagcaggcttttggaagattttcgaaacaaccggtaccccaatttacaactgcgggagattgctggacatataatggaattttcccaagaccagcatgggtccagattcattcagctgaaactggagcgtgccacaccagctgagcgccagcttgtcttcaatgaaatcctccaggctgcctaccaactcatggtggatgtgtttggtaattacgtcattcagaagttctttgaatttggcagtcttgaacagaagctggctttggcagaacggattcgaggccacgtcctgtcattggcactacagatgtatggctgccgtgttatccagaaagctcttgagtttattccttcagaccagcaggtaattaatgagatggttcgggaactagatggccatgtcttgaagtgtgtgaaagatcagaatggcaatcacgtggttcagaaatgcattgaatgtgtacagccccagtctttgcaatttatcatcgatgcgtttaagggacaggtatttgccttatccacacatccttatggctgccgagtgattcagagaatcctggagcactgtctccctgaccagacactccctattttagaggagcttcaccagcacacagagcagcttgtacaggatcaatatggaaattatgtaatccaacatgtactggagcacggtcgtcctgaggataaaagcaaaattgtagcagaaatccgaggcaatgtacttgtattgagtcagcacaaatttgcaagcaatgttgtggagaagtgtgttactcacgcctcacgtacggagcgcgctgtgctcatcgatgaggtgtgcaccatgaacgacggtccccacagtgccttatacaccatgatgaaggaccagtatgccaactacgtggtccagaagatgattgacgtggcggagccaggccagcggaagatcgtcatgcataagatccggccccacatcgcaactcttcgtaagtacacctatggcaagcacattctggccaagctggagaagtactacatgaagaacggtgttgacttagggcccatctgtggcccccctaatggtatcatctgaggcagtgtcacccgctgttccctcattcccgctgacctcactggcccactggcaaatccaaccagcaaccagaaatgttctagtgtagagtctgagacgggcaagtggttgctccaggattactccctcctccaaaaaaggaatcaaatccacgagtggaaaagcctttgtaaatttaatttttattacacataacatgtactatttttttttaattgactaattgccctgctgttttactggtgtataggatacttgtacataggtaaccaatgtacatgggaggccacatatttgttcactgttgtatctatatttcacatgtggaaacttttcagggtggttggtttaacaaaaaaaaaaaagctttaaaaaaaaaagaaaaaaaggaaaaggtttttagctcatttgcctggccggcaagttttgcaaatagctcttccccacctcctcattttagtaaaaaacaaacaaaaacaaaaaaacctgagaagtttgaattgtagttaaatgaccccaaactggcatttaacactgtttatataaaaaatatatatatatatatatatatatataatgaaaaaggtttcagagttgctaaagcttcagtttgtgacattaagtttatgaaattctaaaaaatgccttttttggagactatattatgctgaagaaggctgttcgtgaggaggagatgcgagcacccagaacgtcttttgaggctgggcgggtgtgattgtttactgcctactggatttttttctattaacattgaaaggtaaaatctgattatttagcatgagaaaaaaaaatccaactctgcttttggtcttgcttctataaatatatagtgtatacttggtgtagactttgcatatatacaaatttgtagtattttcttgttttgatgtctaatctgtatctataatgtacctagtagtcgaacatacttttgattgtacaattgtacatttgtata	

[0125]

[0126]

		cctgtaatgtaaatgtggagaagtttgaatcaacataaacacgtttttttggtaagaaaagagaa ttagccagccctgtgcattcagtgtatattctcacctttatggtcgtagcatatagtgttgtatatt gtaaattgtaatttcaaccagaagtaaatttttttctttgaaggaataaatgttctttatacagcct agttaatgtttaaaaagaaaaaaatagcttggttttatttgtcatctagtctcaagtatagcgaga ttctttctaaatgttattcaagattgagttctcactagtgtttttttaatcctaaaaaagtaatgttttg attttgtgacagtcaaaaggacgtgcaaaagtctagccttgcccgagctttccttacaatcaga gccccctctcaccttgtaaagtgtgaatcgcccttccctttgtacagaagatgaactgtattttgc attttgtctacttgtaagtgaatgtaacatactgtcaattttccttgtttgaatatagaattgtaacac tacacggtgtacatttccagagccttgtgtatatttccaatgaacttttttgcaagcacacttgtaa ccatatgtgtataattaacaaacctgtgtatgcttatgcctgggcaactatttttttgtaactcttgtg tagattgtctctaaacaatgtgtgatctttatttgaaaaatacagaactttggaatctgaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
ACTB	NM_001101.4	gagtgagcggcgcggggccaatcagcgtgcgccgttccgaaagttgccttttatggctcga gcggccgcggcggcgcccctataaaacccagcggcgcgacgcgccaccaccgccgaga ccgcgtccgccccgcgagcacagagcctcgcctttgccgatccgccgcccgtccacaccc gccgccagctcaccatggatgatgatatcgccgcgctcgtcgtcgacaacggctccggcat gtgcaaggccggcttcgcgggcgacgatgcccccgggccgtcttcccctccatcgtggg gcgccccaggcaccagggcgtgatggtgggcatgggtcagaaggattcctatgtgggcga cgaggcccagagcaagagaggcatcctcaccctgaagtaccccatcgagcacggcatcgt caccaactgggacgacatggagaaaatctggcaccacaccttctacaatgagctgcgtgtg gctcccgaggagcaccccgtgctgctgaccgaggccccctgaaccccaaggccaaccg cgagaagatgacccagatcatgtttgagaccttcaacaccccagccatgtacgttgctatcca ggctgtgctatccctgtacgccttctggccgtaccactggcatcgtgatggactccggtgacg gggtcacccacactgtgcccatctacgaggggtatgcctccccccatgccatcctgcgtctg gacctggctggccgggacctgactgactacctcatgaagatcctcaccgagcgcggctaca gcttcaccaccacggccgagcgggaaatcgtgcgtgacattaaggagaagctgtgctacgt cgccctggacttcgagcaagagatggccacggctgcttccagctcctccctggagaagag ctacgagctgcctgacggccaggtcatcaccattggcaatgagcggttccgctgccctgag gcactcttccagccttccttcctgggcatggagtcctgtggcatccacgaaactaccttcaact ccatcatgaagtgtgacgtggacatccgcaaagacctgtacgccaacacagtgctgtctgg cggcaccaccatgtaccctggcattgccgacaggatgcagaaggagatcactgccctggc acccagcacaatgaagatcaagatcattgctcctcctgagcgcaagtactccgtgtggatcg gcggctccatcctggcctcgctgtccaccttccagcagatgtggatcagcaagcaggagtat gacgagtccggccccctccatcgtccaccgcaaatgcttctaggcggactatgacttagttgc gttacaccctttcttgacaaaacctaacttgcgcagaaaacaagatgagattggcatggcttta tttgttttttttgttttgttttggttttttttttttttttggcttgactcaggatttaaaaactggaacggtg aaggtgacagcagtcggttggagcgagcatccccccaaagttcacaatgtggccgaggactt tgattgcacattgttgttttttttaatagtcattccaaatatgagatgcgttgttacaggaagtcccctt gccatcctaaaagccaccccacttctctctaaggagaatggcccagtcctctcccaagtcca cacaggggaggtgatagcattgctttcgtgtaaattatgtaatgcaaaatttttttaatcttcgcct taatacttttttatttttgttttatttttgaatgatgagccttcgtgccccccctttcccccttttttgtcccc caacttgagatgtatgaaggcttttggtctccctgggagtgggtggaggcagccagggctta	19

		cctgtacactgacttgagaccagttgaataaaagtgcacaccttaaaaatgaggaaaaaaaa aaaaaaaaaa	
GAPD	NM_002046.6	gctctctgctcctcctgttcgacagtcagccgcatcttcttttgcgtcgccagccgagccacat cgctcagacaccatggggaaggtgaaggtcggagtcaacggatttggtcgtattgggcgcc tggtcaccagggctgcttttaactctggtaaagtggatattgttgccatcaatgacccccttcatt gacctcaactacatggtttacatgttccaatatgattccacccatggcaaattccatggcaccg tcaaggctgagaacgggaagcttgtcatcaatggaaatcccatcaccatcttccaggagcga gatccctccaaaatcaagtggggcgatgctggcgctgagtacgtcgtggagtccactggcg tcttcaccaccatggagaaggctggggctcatttgcaggggggagccaaaagggtcatcat ctctgccccctctgctgatgccccatgttcgtcatgggtgtgaaccatgagaagtatgacaa cagcctcaagatcatcagcaatgcctcctgcaccaccaactgcttagcaccccctggccaag gtcatccatgacaactttggtatcgtggaaggactcatgaccacagtccatgccatcactgcc acccagaagactgtggatggcccctccgggaaactgtggcgtgatggccgcggggctctc cagaacatcatccctgcctctactggcgctgccaaggctgtgggcaaggtcatccctgagct gaacgggaagctcactggcatggccttccgtgtcccccactgccaacgtgtcagtggtggac ctgacctgccgtctagaaaaacctgccaaatatgatgacatcaagaaggtggtgaagcagg cgtcggagggccccctcaagggcatcctgggctacactgagcaccaggtggtctcctctga cttcaacagcgacacccactcctccacctttgacgctggggctggcattgccctcaacgacc actttgtcaagctcatttcctggtatgacaacgaatttggctacagcaacagggtggtggacct catggcccacatggcctccaaggagtaagacccctggaccaccagccccagcaagagca caagaggaagagagagaccctcactgctggggagtccctgccacactcagtccccccacca cactgaatctcccctcctcacagttgccatgtagacccctgaagaggggagggggcctagg gagccgcaccttgtcatgtaccatcaataaagtaccctgtgctcaaccagttaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	20
GUSB	NM_000181.3	gtcctcaaccaagatggcgcggatggcttcaggcgcatcacgacaccggcgcgtcacgcg acccgccctacgggcacctcccgcgcttttcttagcgccgcagacggtggccgagcgggg gaccgggaagcatggcccgggggtcggcggttgcctgggcggcgctcgggccgttgttg tggggctgcgcgctggggctgcagggcgggatgctgtacccccaggagagcccgtcgcg ggagtgcaaggagctggacggcctctggagcttccgcgccgacttctctgacaaccgacg ccggggcttcgaggagcagtggtaccggcggccgctgtgggagtcaggccccaccgtgg acatgccagttccctccagcttcaatgacatcagccaggactggcgtctgcggcattttgtcg gctgggtgtggtacgaacgggaggtgatcctgccggagcgatggacccaggacctgcgc acaagagtggtgctgaggattggcagtgcccattcctatgccatcgtgtgggtgaatggggt cgacacgctagagcatgaggggggctacctccccttcgaggccgacatcagcaacctggt ccaggtggggcccctgccctcccggctccgaatcactatcgccatcaacaacacactcacc cccaccaccctgccaccagggaccatccaatacctgactgacacctccaagtatcccaagg gttactttgtccagaacacatattttgacttttttcaactacgctggactgcagcggtctgtacttct gtacacgacacccaccacctacatcgatgacatcaccgtcaccaccagcgtggagcaaga cagtgggctggtgaattaccagatctctgtcaagggcagtaacctgttcaagttggaagtgc gtcttttggatgcagaaaacaaagtcgtggcgaatgggactgggacccagggccaacttaa ggtgccaggtgtcagcctctggtggccgtacctgatgcacgaacgccctgcctatctgtattc attggaggtgcagctgactgcacagacgtcactggggcctgtgtctgacttctacacactcc	21

[0127]

		ctgtggggatccgcactgtggctgtcaccaagagccagttcctcatcaatgggaaaccttttct atttccacggtgtcaacaagcatgaggatgcggacatccgagggaagggcttcgactggcc gctgctggtgaaggacttcaacctgcttcgctggcttggtgccaacgctttccgtaccagcca ctacccctatgcagaggaagtgatgcagatgtgtgaccgctatgggattgtggtcatcgatg agtgtcccggcgtgggcctggcgctgccgcagttcttcaacaacgtttctctgcatcaccaca tgcaggtgatggaagaagtggtgcgtagggacaagaaccaccccgcggtcgtgatgtggt ctgtggccaacgagcctgcgtcccacctagaatctgctggctactacttgaagatggtgatc gctcacaccaaatccttggacccctcccggcctgtgacctttgtgagcaactctaactatgca gcagacaaggggggctccgtatgtggatgtgatctgtttgaacagctactactcttggtatcac gactacgggcacctggagttgattcagctgcagctggccacccagtttgagaactggtataa gaagtatcagaagcccattattcagagcgagtatggagcagaaacgattgcagggtttcacc aggatccacctctgatgttcactgaagagtaccagaaaagtctgctagagcagtaccatctg ggtctggatcaaaaacgcagaaaatacgtggttggagagctcatttggaattttgccgatttca tgactgaacagtcaccgacgagagtgctggggaataaaaaggggatcttcactcggcaga gacaaccaaaaagtgcagcgttccttttgcgagagagatactggaagattgccaatgaaacc aggtatccccactcagtagccaagtcacaatgtttggaaaacagcctgtttacttgagcaaga ctgataccacctgcgtgtcccttcctccccgagtcagggcgacttccacagcagcagaaca agtgcctcctggactgttcacggcagaccagaacgtttctggcctgggttttgtggtcatctatt ctagcagggaacactaaaggtggaaataaaagattttctattatggaaataaagagttggcat gaaagtggctactgaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
RPLP0	NM_001002.3	gtctgacgggcgatggcgcagccaatagacaggagcgctatccgcggtttctgattggcta ctttgttcgcattataaaaggcacgcgcgggcgcgaggcccttctctcgccaggcgtcctcg tggaagtgacatcgtctttaaaccctgcgtggcaatccctgacgcaccgccgtgatgcccag gggaagacagggcgacctggaagtccaactacttccttaagatcatccaactattggatgatta tccgaaatgtttcattgtgggagcagacaatgtgggctccaagcagatgcagcagatccgca tgtcccttcgcgggaaggctgtggtgctgatgggcaagaacaccatgatgcgcaaggccat ccgagggcacctggaaaacaacccagctctggagaaactgctgcctcatatccgggggaa tgtgggctttgtgttcaccaaggaggacctcactgagatcagggacatgttgctggccaataa ggtgccagctgctgcccgtgctggtgccattgccccatgtgaagtcactgtgccagcccag aacactggtctcgggcccgagaagacctccttttccaggctttaggtatcaccactaaaatct ccagggggcaccattgaaatcctgagtgatgtgcagctgatcaagactggagacaaagtggg agccagcgaagccacgctgctgaacatgctcaacatctccccttctccttgggctggtcat ccagcaggtgttcgacaatggcagcatctacaaccctgaagtgcttgatatcacagaggaaa ctctgcattctcgcttcctggagggtgtccgcaatgttgccagtgtctgtctgcagattggctac ccaactgttgcatcagtaccccattctatcatcaacgggtacaaacgagtcctggccttgtctg tggagacggattacaccttcccacttgctgaaaaggtcaaggccttcttggctgatccatctg cctttgtggctgctgcccctgtggctgctgccaccacagctgctcctgctgctgctgcagccc cagctaaggttgaagccaaggaagagtcggaggagtcggacgaggatatgggatttggtc tctttgactaatcaccaaaaagcaaccaacttagccagttttatttgcaaaacaaggaaataaa ggcttacttctttaaaaagtaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	22

[0128]

TFRC	NM_003234.3	agagcgtcgggatatcgggtggcggctcgggacggaggacgcgctagtgtgagtgcgggcttctagaactacaccgaccctcgtgtcctcccttcatcctgcggggctggctggagcggccgctccggtgctgtccagcagccatagggagccgcacggggagcgggaaagcggtcgcggccccaggcgggggcggccgggatggagcggggccgcgagcctgtggggaaggggctgtggcggcgcctcgagcggctgcaggttcttctgtgtggcagttcagaatgatggatcaagctagatcagcattctctaacttgtttggtggagaaccattgtcatatacccggttcagcctggctcggcaagtagatggcgataacagtcatgtggagatgaaacttgctgtagatgaagaagaaaatgctgacaataacacaaaggccaatgtcacaaaaccaaaaaggtgtagtggaagtatctgctatgggactattgctgtgatcgtctttttcttgattggatttatgattggctacttgggctattgtaaaggggtagaaccaaaaactgagtgtgagagactggcaggaaccgagtctccagtgagggaggagccaggagaggacttccctgcagcacgtcgcttatattgggatgacctgaagagaaagttgtcggagaaactggacagcacagacttcaccggcaccatcaagctgctgaatgaaaattcatatgtccctcgtgaggctggatctcaaaaagatgaaaatcttgcgttgtatgttgaaaatcaatttcgtgaatttaaactcagcaaagtctggcgtgatcaacattttgttaagattcaggtcaaagacagcgctcaaaactcggtgatcatagttgataagaacggtagacttgtttacctggtggagaatcctgggggttatgtggcgtatagtaaggctgcaacagttactggtaaactggtccatgctaatttttggtactaaaaaagattttgaggatttatacactcctgtgaatggatctatagtgattgtcagagcagggaaaatcacctttgcagaaaaggttgcaaatgctgaaagcttaaatgcaattggtgtgttgatatacatggaccagactaaatttcccattgttaacgcagaactttcattctttggacatgctcatctggggacaggtgacccttacacacctggattcccttccttcaatcacactcagtttccacc	23
		atctcggtcatcaggattgcctaatatacctgtccagacaatctccagagctgctgcagaaaagctgtttgggaatatggaaggagactgtccctctgactggaaaacagactctacatgtaggatggtaacctcagaaagcaagaatgtgaagctcactgtgagcaatgtgctgaaagagataaaaattcttaacatctttggagttattaaaggctttgtagaaccagatcactatgttgtagttggggccccagagagatgcatggggccctggagctgcaaaatccggtgtaggcacagctctcctattgaaacttgcccagatgttctcagatatggtcttaaaagatgggtttcagcccagcagaagcattatctttgccagttggagtgctggagactttggatcggttggtgccactgaatggctagagggataccttttcgtccctgcatttaaaggctttcacttatattaatctggataaagcggttcttggtaccagcaacttcaaggtttctgccagcccactgttgtatacgcttattgagaaaacaatgcaaaatgtgaagcatccggttactgggcaatttctatatcaggacagcaactgggccagcaaagttgagaaactcactttagacaatgctgctttccctttccttgcatattctggaatcccagcagtttctttctgtttttgcgaggacacagattatccttatttgggtaccaccatggacacctataaggaactgattgagaggattcctgagttgaacaaagtggcacgagcagctgcagaggtcgctggtcagttcgtgattaaactaacccatgatgttgaattgaacctggactatgagaggtacaacagccaactgctttcatttgtgagggatctgaaccaatacagagcagacataaaggaaatgggcctgagtttacagtggctgtattctgctcgtggagacttcttccgtgctacttccagactaacaacagatttcgggaatgctgagaaaacagacagatttgtcatgaagaaactcaatgatcgtgtcatgagagtggagtatcacttcctctctccctacgtatctccaaaagagtctccttccgacatgtcttctggggctccggctctcacacgctgccagctttactggagaacttgaaactgcgtaaacaaaataacggtgcttttaatgaaacgctgttcagaaaccagttggctctagctacttggactattcagggagctgcaaatgccctctctggtgacgtttgggacattgacaatgagttttaaatgtgatacccatagcttccatgagaacagcagggtagtctggtttctagacttgtgctgatcgtgctaaattttcagtagggctacaaaacctgatgttaaaattccatcccatcatcttggtactactagatgtctttaggcagcagc	

[0129]

[0130]

		ttttaatacagggtagataacctgtacttcaagttaaagtgaataaccacttaaaaaatgtccat gatggaatattcccctatctctagaatttaagtgctttgtaatgggaactgcctctttcctgttgtt gttaatgaaaatgtcagaaaccagttatgtgaatgatctctctgaatcctaagggctggtctctg ctgaaggttgtaagtggtcgcttactttgagtgatcctccaacttcatttgatgctaaataggag ataccaggttgaaagaccttctccaaatgagatctaagcctttccataaggaatgtagctggtt tcctcattcctgaaagaaacagttaactttcagaagagatgggcttgttttcttgccaatgaggt ctgaaatggaggtccttctgctggataaaatgaggttcaactgttgattgcaggaataaggcc ttaatatgttaacctcagtgtcatttatgaaaagaggggaccagaagccaaagacttagtatat tttcttttcctctgtcccttcccccataagcctccatttagttctttgttatttttgtttcttccaaagca cattgaaagagaaccagtttcaggtgtttagttgcagactcagtttgtcagactttaaagaataa tatgctgccaaattttggccaaagtgttaatcttaggggagagctttctgtccttttggcactga gatatttattgtttatttatcagtgacagagttcactataaatggtgtttttttaatagaatataattat cggaagcagtgccttccataattatgacagttatactgtcggttttttttaaataaaagcagcatc tgctaataaaacccaacagatactggaagttttgcatttatggtcaacacttaagggttttagaa aacagccgtcagccaaatgtaattgaataaagttgaagctaagatttagagatgaattaaattt aattaggggttgctaagaagcgagcactgaccagataagaatgctggttttcctaaatgcagt gaattgtgaccaagttataaatcaatgtcacttaaaggctgtggtagtactcctgcaaaattttat agctcagtttatccaaggtgtaactctaattcccattttgcaaaatttccagtacctttgtcacaat cctaacacattatcgggagcagtgtcttccataatgtataaagaacaaggtagtttttacctacc acagtgtctgtatcggagacagtgatctccatatgttacactaagggtgtaagtaattatcggg aacagtgtttcccataatttttcttcatgcaatgacatcttcaaagcttgaagatcgttagtatctaa catgtatcccaactcctataattccctatcttttagttttagttgcagaaacattttgtggtcattaa gcattgggtgggtaaattcaaccactgtaaaatgaaattactacaaaatttgaaatttagcttgg gtttttgttaccttttatggtttctccaggtcctctacttaatgagatagtagcatacatttataatgttt gctattgacaagtcattttaactttatcacattatttgcatgttacctcctataaacttagtgcggac aagttttaatccagaattgacctttgacttaaagcagagggactttgtatagaaggtttgggggg ctgtggggaaggagagtcccctgaaggtctgacacgtctgcctacccattcgtggtgatcaa ttaaatgtaggtatgaataagttcgaagctccgtgagtgaaccatcattataaacgtgatgatc agctgtttgtcatagggcagttggaaacggcctcctagggaaaagttcatagggtctcttcag gttcttagtgtcacttacctagatttacagcctcacttgaatgtgtcactactcacagtctctttaat cttcagttttatctttaatctcctctttttatcttggactgacatttagcgtagctaagtgaaaaggtc atagctgagattcctggttcgggtgttacgcacacgtacttaaatgaaagcatgtggcatgttc atcgtataacacaatatgaatacagggcatgcattttgcagcagtgagtctcttcagaaaacc cttttctacagttagggttgagttacttcctatcaagccagtacgtgctaacaggctcaatattcc tgaatgaaatatcagactagtgacaagctcctggtcttgagatgtcttctcgttaaggagatgg gccttttggaggtaaaggataaaatgaatgagttctgtcatgattcactattctagaacttgcat gacctttactgtgttagctctttgaatgttcttgaaattttagactttctttgtaaacaaatgatatgt ccttatcattgtataaaagctgttatgtgcaacagtgtggagattccttgtctgatttaataaaata cttaaacactgaaaaaaaaaaa	
18S	X03205.1	tacctggttgatcctgccagtagcatatgcttgtctcaaagattaagccatgcatgtctaagtac gcacggccggtacagtgaaactgcgaatggctcattaaatcagttatggttcctttggtcgctc gctcctctcccacttggataactgtggtaattctagagctaatacatgccgacgggcgctgac	24

		ccccttcgcgggggggatgcgtgcatttatcagatcaaaaccaacccggtcagccccctctcc ggcccccggccgggggggcgggcgccggcggctttggtgactctagataacctcgggccga tcgcacgccccccgtggcggcgacgacccattcgaacgtctgccctatcaactttcgatggt agtcgccgtgcctaccatggtgaccacgggtgacggggaatcagggttcgattccggaga gggagcctgagaaacggctaccacatccaaggaaggcagcaggcgcgcaaattacccac tcccgacccggggaggtagtgacgaaaaataacaatacaggactctttcgaggccctgtaa ttggaatgagtccacttaaatcctttaacgaggatccattggagggcaagtctggtgccagc agccgcggtaattccagctccaatagcgtatattaaagttgctgcagttaaaaagctcgtagtt ggatcttgggagcgggcgggcggtccgccgcgaggcgagccaccgcccgtcccccgccc cttgcctctcggcgcccccctcgatgctcttagctgagtgtcccgcggggcccgaagcgttta ctttgaaaaaattagagtgttcaaagcaggcccgagccgcctggataccgcagctaggaat aatggaataggaccgcggttctattttgttggttttcggaactgagggccatgattaagagggac ggccgggggcattcgtattgcgccgctagaggtgaaattcttggaccggcgcaagacgga ccagagcgaaagcatttgccaagaatgttttcattaatcaagaacgaaagtcggaggttcga agacgatcagataccgtcgtagttccgaccataaacgatgccgaccggcgatgcggcggc gttattcccatgacccgccgggcagcttccgggaaaccaaagtctttgggttccgggggga gtatggttgcaaagctgaaacttaaaggaattgacggaagggcaccaccaggagtggagc ctgcggcttaatttgactcaacacgggaaacctcacccggcccggacacggacaggattga cagattgatagctctttctcgattccgtgggtggtggtgcatggccgttcttagttggtggagc gatttgtctggttaattccgataacgaacgagactctggcatgctaactagttacgcgacccccg agcggtcggcgtcccccaacttcttagagggacaagtggcgttcagccacccgagattga gcaataacaggtctgtgatgcccttagatgtccggggctgcacgcgcgctacactgactgg ctcagcgtgtgcctaccctacgccggcaggcgcgggtaacccgttgaaccccattcgtgat ggggatcggggattgcaattattccccatgaacgaggaattcccagtaagtgcgggtcataa gcttgcgttgattaagtccctgccctttgtacacaccgcccgtcgctactaccgattggatggtt tagtgaggcctcggatcggcccgccgccgggtcggcccacggcctggcggagcgctga gaagacggtcgaacttgactatctagaggaagtaaaagtcgtaacaaggtttccgtaggtga acctgcggaaggatcatta	
PPIA	NM_021130.4	ggggccgaacgtggtataaaaggggcgggaggccaggctcgtgccgttttgcagacgcc accgccgaggaaaaccgtgtactattagccatggtcaaccccaccgtgttcttcgacattgcc gtcgacggcgagcccttgggccgcgtctcctttgagctgtttgcagacaaggtcccaaaga cagcagaaaattttcgtgctctgagcactggagagaaaggatttggttataagggttcctgctt tcacagaattattccagggtttatgtgtcagggtggtgacttcacacgccataatggcactggt ggcaagtccatctatggggagaaatttgaagatgagaacttcatcctaaagcatacgggtcct ggcatcttgtccatggcaaatgctggacccaacacaaatggttcccagtttttcatctgcactg ccaagactgagtggttggatggcaagcatgtggtgtttggcaaagtgaaagaaggcatgaa tattgtggaggccatggagcgctttgggtccaggaatggcaagaccagcaagaagatcacc attgctgactgtggacaactcgaataagtttgacttgtgttttatcttaaccaccagatcattcctt ctgtagctcaggagagcacccctccaccccatttgctcgcagtatcctagaatctttgtgctct cgctgcagttccctttgggttccatgttttccttgttccctcccatgcctagctggattgcagagt taagtttatgattatgaaataaaaactaaataacaattgtcctcgtttgagttaagagtgttgatgt aggctttatttaagcagtaatgggttacttctgaaacatcacttgtttgcttaattctacacagta	25

[0131]

[0132]

		cttagatttttttactttccagtcccaggaagtgtcaatgtttgttgagtggaatattgaaaatgta ggcagcaactgggcatggtggctcactgtctgtaatgtattacctgaggcagaagaccacct gagggtaggagtcaagatcagcctgggcaacatagtgagacgctgtctctacaaaaaataa ttagcctggcctggtggtgcatgcctagtcctagctgatctggaggctgacgtgggaggatt gcttgagcctagagtgagctattatcatgccactgtacagcctgggtgttcacagatcttgtgt ctcaaaggtaggcagaggcaggaaaagcaaggagccagaattaagaggttgggtcagtct gcagtgagttcatgcatttagaggtgttcttcaagatgactaatgtcaaaaattgagacatctgt tgcggttttttttttttttttttccccctggaatgcagtggcgtgatctcagctcactgcagcctccgc ctcctgggttcaagtgattctagtgcctcagcctcctgagtagctgggataatgggcgtgtgc caccatgcccagctaatttttgtatttttagtatagatggggtttcatcattttgaccaggctggtc tcaaactcttgacctcagctgatgcgcctgccttggcctcccaaactgctgagattacagatgt gagccaccgcacccctacctcattttctgtaacaaagctaagcttgaacactgttgatgttcttga gggaagcatattgggctttaggctgtaggtcaagtttatacatcttaattatggtggaattcctat gtagagtctaaaaagccaggtacttggtgctacagtcagtctccctgcagagggttaaggcg cagactacctgcagtgaggaggtactgcttgtagcatatagagcctctccctagctttggttat ggaggcttgaggttttgcaaacctgaccaatttaagccataagatctggtcaaagggatacc cttcccactaaggacttggtttctcaggaaattatatgtacagtgcttgctggcagttagatgtc aggacaatctaagctgagaaaaccccttctctgcccaccttaacagacctctagggttcttaa cccagcaatcaagtttgcctatcctagaggtggcggatttgatcatttggtgtgttgggcaattt ttgttttactgtctggttccttctgcgtgaattaccaccaccaccacttgtgcatctcagtcttgtgt gttgtctggttacgtattccctgggtgataccattcaatgtcttaatgtacttgtggctcagacct gagtgcaaggtggaaataaacatcaaacatctttcattatcccta	
PGK1	NM_000291.3	gagagcagcggccgggaaggggcggtgcgggaggcggggtgtgggggcggtagtgtgg gccctgttcctgcccgcgcggtgttccgcattctgcaagcctccggagcgcacgtcggcag tcggctccctcgttgaccgaatcaccgacctctctccccagctgtatttccaaaatgtcgctttc taacaagctgacgctggacaagctggacgttaaagggaagcgggtcgttatgagagtcga cttcaatgttcctatgaagaacaaccagataacaaacaaccagaggattaaggctgctgtcc caagcatcaaattctgcttggacaatggagccaagtcggtagtccttatgagccacctaggc cggcctgatggtgtgcccatgcctgacaagtactccttagagccagttgctgtagaactcaaa tctctgctgggcaaggatgttctgttcttgaaggactgtgtaggcccagaagtggagaaagc ctgtgccaacccagctgctgggtctgtcatcctgctggagaacctccgctttcatgtggagga agaagggaagggaaaagatgcttctgggaacaaggttaaagccgagccagccaaaatag aagctttccgagcttcactttccaagctaggggatgtctatgtcaatgatgcttttggcactgct cacagagcccacagctccatggtaggagtcaatctgccacagaaggctggtgggtttttgat gaagaaggagctgaactactttgcaaaggccttggagagcccagagcgaccctcctggc catcctgggcggagctaaagttgcagacaagatccagctcatcaataatatgctggacaaag tcaatgagatgattattggtggtggaatggcttttaccttccttaaggtgctcaacaacatggag attggcacttctctgtttgatgaagagggagccaagattgtcaaagacctaatgtccaaagct gagaagaatggtgtgaagattaccttgcctgttgactttgtcactgctgacaagtttgatgaga atgccaagactggccaagccactgtggcttctggcatacctgctggctggatgggcttggac tgtggtcctgaaagcagcaagaagtatgctgaggctgtcactcgggctaagcagattgtgtg gaatggtcctgtgggggtatttgaatgggaagcttttgcccggggaaccaaagctctcatgg	26

[0133]

		atgaggtggtgaaagccacttctaggggctgcatcaccatcataggtggtggagacactgc cacttgctgtgccaaatggaacacggaggataaagtcagccatgtgagcactgggggtggt gccagtttggagctcctggaaggtaaagtccttcctggggtggatgctctcagcaatatttagt actttcctgcctttttagttcctgtgcacagcccctaagtcaacttagcattttctgcatctccactt ggcattagctaaaaccttccatgtcaagattcagctagtggccaagagatgcagtgccagga acccttaaacagttgcacagcatctcagctcatcttcactgcaccctggatttgcatacattctt caagatcccatttgaatttttttagtgactaaaccattgtgcattctagagtgcatatatttatatttttg cctgttaaaaagaaagtgagcagtgttagcttagttctcttttgatgtaggttattatgattagctttt gtcactgtttcactactcagcatggaaacaagatgaaattccatttgtaggtagtgagacaaaa ttgatgatccattaagtaaacaataaaagtgtccattgaaaccgtgatttttttttttttcctgtcata ctttgttaggaagggtgagaatagaatcttgaggaacggatcagatgtctatattgctgaatgc aagaagtggggcagcagcagtggagagatgggacaattagataaatgtccattctttatcaa gggcctactttatggcagacattgtgctagtgcttttattctaacttttatttttatcagttacacatg atcataatttaaaaagtcaaggcttataacaaaaaagccccagcccattcctcccattcaagat tcccactccccagaggtgaccactttcaactcttgagttttcaggtatatacctccatgtttcta agtaatatgcttatattgttcacttctttttttttattttttaaagaaatctatttcataccatggagga aggctctgttccacatatatttccacttcttcattctctcggtatagttttgtcacaattatagattag atcaaaagtctacataactaatacagctgagctatgtagtatgctatgattaaatttacttatgta aaaaaaaaaaaaaaaa	
RPL13A	NM_012423.3	cacttctgccgcccctgtttcaagggataagaaaccctgcgacaaaacctcctcctttccaa gcggctgccgaagatggcggaggtgcaggtcctggtgcttgatggtcgaggccatctcctg ggccgcctggcggccatcgtggctaaacaggtactgctgggccggaaggtggtggtcgta cgctgtgaaggcatcaacatttctggcaatttctacagaaacaagttgaagtacctggctttcc tccgcaagcggatgaacaccaaccctccgaggcccctaccacttccgggccccagcc gcatcttctggcggaccgtgcgaggtatgctgccccacaaaaccaagcgaggccaggccg ctctggaccgtctcaaggtgtttgacggcatcccaccgccctacgacaagaaaaagcggat ggtggttcctgctgccctcaaggtcgtgcgtctgaagcctacaagaaagtttgcctatctggg gcgcctggctcacgaggttggctggaagtaccaggcagtgacagccaccctggaggaga agaggaaagagaaagccaagatccactaccggaagaagaaacagctcatgaggctacgg aaacaggccgagaagaacgtggagaagaaaattgacaaatacacagaggtcctcaagac ccacggactcctggtctgagcccaataaagactgttaattcctcatgcgttgcctgcccttcct ccattgttgccctggaatgtacgggacccaggggcagcagcagtccaggtgccacaggca gccctgggacataggaagctgggagcaaggaaagggtcttagtcactgcctcccgaagtt gcttgaaagcactcggagaattgtgcaggtgtcatttatctatgaccaataggaagagcaacc agttactatgagtgaaagggagccagaagactgattggagggccctatcttgtgagtgggg catctgttggactttccacctggtcatatactctgcagctgttagaatgtgcaagcacttgggg acagcatgagcttgctgttgtacacagggtatttctagaagcagaaatagactgggaagatg cacaaccaaggggttacaggcatcgcccatgctcctcacctgtattttgtaatcagaaataaat tgcttttaaagaaaaaaaaaaaaaaaaa	27
B2M	NM_004048.2	aatataagtggaggcgtcgcgctggcgggcattcctgaagctgacagcattcgggccgag atgtctcgctccgtggccttagctgtgctcgcgctactctctctttctggcctggaggctatcca gcgtactccaaagattcaggtttactcacgtcatccagcagagaatggaaagtcaaatttcct	28

		gaattgctatgtgtctgggtttcatccatccgacattgaagttgacttactgaagaatggagag agaattgaaaaagtggagcattcagacttgtctttcagcaaggactggtctttctatctcttgta ctacactgaattcacccccactgaaaaagatgagtatgcctgccgtgtgaaccatgtgacttt gtcacagcccaagatagttaagtgggatcgagacatgtaagcagcatcatggaggtttgaa gatgccgcatttggattggatgaattccaaattctgcttgcttgctttttaatattgatatgcttata cacttacactttatgcacaaaatgtagggttataataatgttaacatggacatgatcttctttataa ttctactttgagtgctgtctccatgtttgatgtatctgagcaggttgctccacaggtagctctagg agggctggcaacttagaggtggggagcagagaattctcttatccaacatcaacatcttggtc agatttgaactcttcaatctcttgcactcaaagcttgttaagatagttaagcgtgcataagttaac ttccaatttacatactctgcttagaatttgggggaaaatttagaaatataattgacaggattattg gaaatttgttataatgaatgaaacattttgtcatataagattcatatttacttcttatacatttgataa agtaaggcatggttgtggttaatctggtttatttttgttccacaagttaaataaatcataaaacttg atgtgttatctctta	
YWHAZ	NM_003406.3	ctttctccttccccttcttccgggctcccgtcccggctcatcacccggcctgtggcccactccc accgccagctggaaccctggggactacgacgtcctcaaaccttgcttctaggagataaaa agaacatccagtcatggataaaaatgagctggttcagaaggccaaactggccgagcaggct gagcgatatgatgacatggcagcctgcatgaagtctgtaactgagcaaggagctgaattatc caatgaggagaggaatcttctctcagttgcttataaaaatgttgtaggagcccgtaggtcatct tggagggtcgtctcaagtattgaacaaaagacggaaggtgctgagaaaaaacagcagatg gctcgagaatacagagagaaaattgagacggagctaagagatatctgcaatgatgtactgtc tcttttggaaaagttcttgatccccaatgcttcacaagcagagagcaaagtcttctatttgaaaa tgaaaggagattactaccgttacttggctgaggttgccgctggtgatgacaagaaagggatt gtcgatcagtcacaacaagcataccaagaagcttttgaaatcagcaaaaaggaaatgcaac caacacatcctatcagactgggtctggcccttaacttctctgtgttctattatgagattctgaact ccccagagaaagcctgctctcttgcaaagacagcttttgatgaagccattgctgaacttgata cattaagtgaagagtcatacaaagacagcacgctaataatgcaattactgagagacaacttg acattgtggacatcggatacccaaggagacgaagctgaagcaggagaaggaggggaaaa ttaaccggccttccaacttttgtctgcctcattctaaaatttacacagtagaccatttgtcatccat gctgtcccacaaatagtttttttgtttacgatttatgacaggtttatgttacttctatttgaatttctata tttcccatgtggtttttatgtttaatattaggggagtagagccagttaacatttagggagttatctg ttttcatcttgaggtggccaatatggggatgtggaatttttatacaagttataagtgtttggcata gtacttttggtacattgtggcttcaaaagggccagtgtaaaactgcttccatgtctaagcaaag aaaactgcctacatactggtttgtcctggcggggaataaaagggatcattggttccagtcaca ggtgtagtaattgtgggtactttaaggtttggagcacttacaaggctgtggtagaatcatacc catggataccacatattaaaccatgtatatctgtggaatactcaatgtgtacacctttgactaca gctgcagaagtgttcctttagacaaagttgtgacccattttactctggataagggcagaaacg gttcacattccattatttgtaaagttacctgctgttagctttcattatttttgctacactcatttttatttg tatttaaatgttttaggcaacctaagaacaaatgtaaaagtaaagatgcaggaaaaatgaattg cttggtattcattacttcatgtatatcaagcacagcagtaaaacaaaaacccatgtatttaacttttt ttttaggatttttgcttttgtgatttttttttttttgatacttgcctaacatgcatgtgctgtaaaaatagt taacagggaaataacttgagatgatggctagctttgtttaatgtcttatgaaattttcatgaacaa tccaagcataattgttaagaacacgtgtattaaattcatgtaagtggaataaaagttttatgaatg	29

[0134]

		gacttttcaactactttctctacagcttttcatgtaaattagtcttggttctgaaacttctctaaagg aaattgtacatttttttgaaatttattccttattccctcttggcagctaatgggctcttaccaagtttaa acacaaaatttatcataacaaaaatactactaatataactactgtttccatgtcccatgatcccct ctcttcctccccaccctgaaaaaaatgagttcctatttttttctgggagaggggggggattgatta gaaaaaaatgtagtgtgttccatttaaaatttttggcatatggcattttctaacttaggaagccaca atgttcttggcccatcatgacattgggtagcattaactgtaagttttgtgcttccaaatcacttttt ggtttttaagaatttcttgatactcttatagcctgccttcaattttgatccttttattctttctatttgtca ggtgcacaagattaccttcctgttttagccttctgtcttgtcaccaaccattcttacttggtggcc atgtacttggaaaaaggccgcatgatctttctggctccactcagtgtctaaggcaccctgcttc ctttgcttgcatcccacagactatttccctcatcctatttactgcagcaaatctctccttagttgat gagactgtgtttatctccctttaaaaccctacctatcctgaatggtctgtcattgtctgcctttaaa atccttcctctttcttcctcctctattctctaaataatgatggggctaagttataccccaaagctcac tttacaaaatatttcctcagtactttgcagaaaacaccaaacaaaaatgccattttaaaaaaggt gtatttttttcttttagaatgtaagctcctcaagagcagggacaatgttttctgtatgttctattgtgc ctagtacactgtaaatgctcaataaatattgatgatgggaggcagtgagtcttgatgataagg gtgagaaactgaaatcccaaacactgttttgttgcttgttttattatgacctcagattaaattggg aaatattggccctttgaataattgtcccaaatattacattcaaataaaagtgcaatggagaaaa aaaaaaa	
SDHA	NM_004168.3	actgcagccccgctcgactccggcgtggtgcgcaggcgcggtatcccccctccccgccca gctcgaccccggtgtggtgcgcaggcgcagtctgcgcagggactggcgggactgcgcgg cggcaacagcagacatgtcgggggtccggggcctgtcgcggctgctgagcgctcggcgc ctggcgctggccaaggcgtggccaacagtgttgcaaacaggaacccgaggttttcacttca ctgttgatgggaacaagagggcatctgctaaagtttcagattccatttctgctcagtatccagta gtggatcatgaatttgatgcagtggtggtaggcgctggaggggcaggcttgcgagctgcatt tggcctttctgaggcagggtttaatacagcatgtgttaccaagctgtttcctaccaggtcacac actgttgcagcacagggaggaatcaatgctgctctggggaacatggaggaggacaactgg aggtggcatttctacgacaccgtgaagggctccgactggctgggggaccaggatgccatc cactacatgacggagcaggcccccgccgccgtggtcgagctagaaaattatggcatgccg tttagcagaactgaagatgggaagatttatcagcgtgcatttggtggacagagcctcaagttt ggaaagggcgggcaggcccatcggtgctgctgtgtggctgatcggactggccactcgcta ttgcacaccttatatggaaggtctctgcgatatgataccagctattttgtggagtattttgccttg gatctcctgatggagaatggggagtgccgtggtgtcatcgcactgtgcatagaggacgggt ccatccatcgcataagagcaaagaacactgttgttgccacaggaggctacgggcgcacccta cttcagctgcacgtctgcccacaccagcactggcgacggcacggccatgatcaccagggc aggccttccttgccaggacctagagtttgttcagttccaccctacaggcatatatggtgctggt tgtctcattacggaaggatgtcgtggagagggaggcattctcattaacagtcaaggcgaaag gtttatggagcgatacgcccctgtcgcgaaggacctggcgtctagagatgtggtgtctcggt ccatgactctggagatccgagaaggaagaggctgtggccctgagaaagatcacgtctacct gcagctgcaccacctacctccagagcagctggccacgcgcctgcctggcatttcagagac agccatgatcttcgctggcgtggacgtcacgaaggagccgatccctgtcctccccaccgtg cattataacatgggcggcattcccaccaactacaaggggcaggtcctgaggcacgtgaatg gccaggatcagattgtgcccggcctgtacgcctgtggggaggccgcctgtgcctcggtaca	30

[0135]

		tggtgccaaccgcctcggggcaaactcgctcttggacctggttgtctttggtcgggcatgtgc cctgagcatcgaagagtcatgcaggcctggagataaagtccctccaattaaaccaaacgct ggggaagaatctgtcatgaatcttgacaaattgagatttgctgatggaagcataagaacatcg gaactgcgactcagcatgcagaagtcaatgcaaaatcatgctgccgtgttccgtgtgggaag cgtgttgcaagaaggttgtgggaaaatcagcaagctctatggagacctaaagcacctgaag acgttcgaccggggaatggtctggaacacggacctggtggagaccctggagctgcagaac ctgatgctgtgtgcgctgcagaccatctacggagcagaggcacggaaggagtcacgggg cgcgcatgccagggaagactacaaggtgcggattgatgagtacgattactccaagcccatc cagggcaacagaagaagcccctttgaggagcactggaggaagcacaccctgtcctatgtg gacgttggcactgggaaggtcactctggaatatagacccgtgatcgacaaaactttgaacga ggctgactgtgccaccgtcccgccagccattcgctcctactgatgagacaagatgtggtgat gacagaatcagcttttgtaattatgtataatagctcatgcatgtgtccatgtcataactgtcttcat acgcttctgcactctggggaagaaggagtacattgaagggagattggcacctagtggctgg gagcttgccaggaacccagtggccagggagcgtggcacttacctttgtcccttgcttcattctt gtgagatgataaaactgggcacagctcttaaataaaatataaatgaacaaactttctttttatttcc aaatccatttgaaatattttactgttgtgactttagtcatatttgttgacctaaaaatcaaatgtaat ctttgtattgtgttacatcaaaatccagatattttgtatagtttctttttttctttttctttttttttttg agacaggatcggtgcagtagtacaatcacagctcactgcagcctcaaactcctgggcagct caggtgatcttcctgactcagccttctgagtagttggggctacaggtgtgcaccaccatgccc agctcatttatttttgtaattgtagggacagggtctcactgtgttgcctaggctggtctcaagtgat cctccctccttggcctcccaaggtgctggaattataggtgtgaacaaaccaaaaaaaaaaaa aa	
HPRT1	NM_000194. 2	ggcggggcctgcttctcctcagcttcaggcggctgcgacgagccctcaggcgaacctctcg gctttcccgcgcggcgccgcctcttgctgcgcctccgcctcctcctctgctccgccaccggc ttcctcctcctgagcagtcagcccgcgcgccggccggctccgttatggcgacccgcagccc tggcgtcgtgattagtgatgatgaaccaggttatgaccttgatttatttttgcatacctaatcattat gctgaggatttggaaagggtgtttattcctcatggactaattatggacaggactgaacgtcttg ctcgagatgtgatgaaggagatgggaggccatcacattgtagccctctgtgtgctcaaggg gggctataaattctttgctgacctgctggattacatcaaagcactgaatagaaatagtgatagа tccattcctatgactgtagattttatcagactgaagagctattgtaatgaccagtcaacagggg acataaaagtaattggtggagatgatctctcaacttttaactggaaagaatgtcttgattgtggaa gatataattgacactggcaaaacaatgcagacttttgctttccttggtcaggcagtataatccaa agatggtcaaggtcgcaagcttgctggtgaaaaggaccccacgaagtgttggatataagcc agactttgttggatttgaaattccagacaagtttgttgtaggatatgcccttgactataatgaata cttcagggatttgaatcatgtttgtgtcattagtgaaactggaaaagcaaaatacaaagcctaa gatgagagttcaagttgagtttggaaacatctggagtcctattgacatcgccagtaaaattatc aatgttctagttctgtggccatctgcttagtagagcttttgcatgtatcttctaagaattttatctgt tttgtactttagaaatgtcagttgctgcattcctaaactgtttatttgcactatgagcctatagacta tcagttccctttgggcggattgttgtttaacttgtaaatgaaaaaattctcttaaaccacagcact attgagtgaaacattgaactcatatctgtaagaaataaagagaagatatattagtttttaattgg tattttaatttttatatatgcaggaaagaatagaagtgattgaatattgttaattataccaccgtgtg ttagaaaagtaagaagcagtcaattttcacatcaaagacagcatctaagaagttttgttctgtcc	31

[0136]

		tggaattattttagtagtgtttcagtaatgttgactgtattttccaacttgttcaaattattaccagtg aatctttgtcagcagttccctttaaatgcaaatcaataaattcccaaaaatttaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	

[0137]

[0138] **정의**

[0139] 관사 "a" 및 "an"은 관사의 둘 이상(즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하기 위해 본 개시내용에서 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0140] 용어 "및/또는"은 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 본 개시내용에서 사용된다.

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산 분자"는 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드의 어느 한 유형의 변형된 형태인 적어도 10개의 염기 또는 염기쌍 길이의 중합체성 형태를 의미하기 위해 상호교환적으로 사용되며, DNA의 단일 및 이중 가닥 형태를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 마이크로어레이 분석에서 프로브로서의 역할을 하는 핵산 분자 또는 핵산 서열은 바

람직하게는 뉴클레오타이드, 더욱 바람직하게는 DNA 및/또는 RNA의 사슬을 포함한다. 다른 양태에서, 핵산 분자 또는 핵산 서열은 예를 들어 DNA/RNA 나선, 펩타이드 핵산(PNA), 잠금 핵산(LNA) 및/또는 리보자임과 같은 다른 종류의 핵산 구조를 포함한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "핵산 분자"는 또한 천연 뉴클레오타이드와 동일한 기능을 나타내는 비천연 뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 비-뉴클레오타이드 빌딩 블록을 포함하는 사슬을 포함한다.

[0142] 본원에 사용된 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드의 문맥에서 사용되는 용어 "혼성화하다," "혼성화하는" 등은 50% 포름아미드/6XSSC/0.1% SDS/100 μg/ml ssDNA에서의 혼성화와 같은 통상적인 혼성화 조건으로서, 혼성화 온도가 37℃ 초과이고 0.1 XSSC/0.1% SDS에서의 세척 온도가 55℃ 초과인 혼성화 조건, 및 바람직하게는 엄격한 혼성화 조건을 지칭하는 것을 의미한다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정규화" 또는 "정규화기"는 샘플 내의 바이오마커 농도의 생물학적 변화가 아닌 샘플 취급, 샘플 제조, 및 측정 방법으로 인한 기술적 변화로부터 발생하는 효과를 조정하기 위해 표준 값의 측면에서 차등 값의 표현을 지칭한다. 예를 들어, 차등적으로 발현된 단백질의 발현을 측정할 때, 단백질의 발현에 대한 절대 값은 발현이 실질적으로 일정한 표준 단백질의 발현에 대한 절대 값의 측면에서 표현될 수 있다.

[0144] 용어 "진단(diagnosis, diagnostics)"은 또한 용어 "예후(prognosis, prognostics)"뿐만 아니라 시간 경과에 따른 진단 및/또는 예후를 모니터링하기 위해 2개의 이상의 시점에 걸쳐 이러한 절차의 적용, 및 이에 기초한 통계학적 모델링을 포함한다. 또한, 용어 진단은 a. 예측(환자가 공격적인 질환(과증식성/침윤성)이 발생할 가능성이 높은지 결정하는 것), b. 예후(환자가 미래에 미리 선택된 시간에 더 좋은 또는 더 나쁜 결과를 가질 가능성이 높을지 여부를 예측하는 것), c. 요법 선택, d. 치료 약물 모니터링, 및 e. 재발 모니터링을 포함한다.

[0145] "정확도"는 측정되거나 계산된 양(시험 보고된 값)이 그의 실제(또는 진정한) 값에 일치하는 정도를 지칭한다. 임상적 정확도는 진정한 결과(진양성(TP) 또는 진음성(TN)) 대 잘못 분류된 결과(위양성(FP) 또는 위음성(FN))의 비율을 지칭하며, 다른 측정 중에서도 민감도, 특이도, 양의 예측값(PPV) 또는 음의 예측값(NPV)으로서 또는 가능성, 승산비(odds ratio)로 표시될 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "생물학적 샘플"은 잠재적으로 하나 이상의 바이오마커를 함유하는 생물학적 기원의 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 예는 조직, 기관, 또는 체액, 예컨대 전혈, 혈장, 혈청, 조직, 세척액 또는 질환의 검출에 사용되는 임의의 다른 검체를 포함한다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 양태에서, 대상체는 적어도 하나의 결장암 증상을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 대상체는 결장암이 발생할 성향 또는 가족력을 가질 수 있다. 대상체는 또한 이전에 결장암으로 진단되었을 수 있고 암 재발에 대해 시험된다.

[0148] 병태와 관련하여 본원에 사용된 바와 같이 "치료하는" 또는 "치료"는 병태를 예방하는 것, 병태의 발병 또는 발달 속도를 늦추는 것, 병태가 발달할 위험을 감소시키는 것, 병태와 관련된 증상의 발달을 예방 또는 지연시키는 것, 병태와 관련된 증상을 감소시키나 종료시키는 것, 병태의 완전한 또는 부분적인 퇴행을 생성하는 것, 또는 이의 일부 조합을 지칭할 수 있다.

[0149] 바이오마커 수준은 질환의 치료로 인해 변화될 수 있다. 바이오마커 수준의 변화는 본 개시내용에 의해 측정될 수 있다. 바이오마커 수준의 변화는 질환 또는 요법의 진행을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

[0150] "변경된", "변화된" 또는 "유의하게 상이한"은 합리적으로 대등한 상태, 프로파일, 측정 등으로부터 검출가능한 변화 또는 차이를 지칭한다. 이러한 변화는 전부이거나 전혀 없을 수 있다. 이들은 수의 비교일 수 있다. 변화는 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 또는 그 이상, 또는 0% 내지 100% 사이의 임의의 값의 증가 또는 감소일 수 있다. 대안적으로, 변화는 1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배 또는 그 이상, 또는 1배 내지 5배 사이의 임의의 값일 수 있다. 변화는 0.1, 0.05, 0.001, 또는 0.0001의 p 값으로 통계학적으로 유의할 수 있다.

[0151] 용어 "안정적 질환"은 치료되었고 안정적인 상태를 유지하는 결장암, 즉 이미징 데이터 및/또는 최고의 임상 판단에 의해 결정된 바와 같이, 진행성이 아닌 결장암의 존재에 대한 진단을 지칭한다.

[0152] 용어 "진행성 질환"은 결장암의 매우 활성 상태, 즉 이미징 데이터 및/또는 최고의 임상 판단에 의해 결정된 바와 같이, 치료되지 않았고 안정적이지 않거나 치료되었고 요법에 반응하지 않았거나, 또는 치료되었고 활성 질환을 유지하는 결장암의 존재의 진단을 지칭한다.

[0153] 용어 "신생물 질환"은 양성(비암성) 또는 악성(암성)인 세포 또는 조직의 임의의 비정상적인 성장을 지칭한다. 예를 들어, 신생물 질환은 결장암일 수 있다.

[0154] 용어 "신생물 조직"은 비정상적으로 성장하는 세포의 덩어리를 지칭한다.

[0155] 용어 "비신생물 조직"은 정상적으로 성장하는 세포의 덩어리를 지칭한다.

[0156] 용어 "면역요법"은 면역요법을 활성화시키거나 면역요법을 억제하는 것을 지칭할 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 면역요법을 활성화시키는 것은, 예컨대, T 세포 반응을 포함하는 면역 반응을 유도, 향상, 또는 촉진하는 치료제의 사용을 지칭하는 반면, 면역요법을 억제하는 것은, 예컨대, T 세포 반응을 포함하는 면역 반응을 방해, 억제, 또는 저해하는 치료제의 사용을 지칭한다. 면역요법을 활성화시키는 것은 체크포인트 억제제의 사용을 포함할 수 있다. 면역요법을 활성화시키는 것은 자극성 체크포인트 분자를 활성화시키는 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 자극성 체크포인트 분자는, 비제한적으로, CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR 및 ICOS를 포함한다. 자극성 체크포인트 분자를 활성화시키는 치료제는, 비제한적으로, MEDI0562, TGN1412, CDX-1127, 리포칼린(lipocalin)을 포함한다.

[0157] 본원에서 용어 "항체"는 광의로 사용되며, 비제한적으로 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체(예컨대, 이중특이적 항체), 및 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다. 표적에 결합하는 항체는 표적을 표적화하는 데 있어서 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 표적에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 구현예에서, 관련되지 않은 비-표적 단백질에 대한 항-표적 항체의 결합 정도는, 예컨대, 방사선면역분석(RIA) 또는 비아코어(biacore) 분석에 의해 측정된 바와 같이, 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 표적에 결합하는 항체는 < 1 μM, < 100 nM, < 10 nM, < 1 nM, < 0.1 nM, < 0.01 nM, 또는 < 0.001 nM(예컨대 10⁻⁸ M 이하, 예컨대 10⁻⁸ M 내지 10⁻¹³ M, 예컨대, 10⁻⁹ M 내지 10⁻¹³ M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-표적 항체는 상이한 종 사이에서 보존된 표적의 에피토프에 결합한다.

[0158] "차단 항체" 또는 "길항제 항체"는 그것이 결합하는 항원의 정상적인 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제, 방해, 또는 중화시키는 항체이다. 예를 들어, 길항제 항체는 T 세포에 의한 기능적 반응(예컨대, 증식, 사이토카인 생산, 표적 세포 사멸)을 기능장애 상태로부터 항원 자극으로 복원하기 위해 면역 세포 수용체(예컨대, T 세포 수용체)를 통한 신호전달을 차단할 수 있다.

[0159] "작용제 항체" 또는 "활성화 항체"는 그것이 결합하는 항원의 정상적인 생물학적 활성을 모방, 촉진, 자극, 또는 향상시키는 항체이다. 작용제 항체는 또한 그것이 결합하는 항원에 의한 신호전달을 향상시키거나 개시할 수 있다. 일부 구현예에서, 작용제 항체는 천연 리간드의 존재 없이 신호전달을 유발하거나 활성화시킨다. 예를 들어, 작용제 항체는 기억 T 세포 증식을 증가시키고, 기억 T 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키고, 조절 T 세포 기능을 억제하고/거나, 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산과 같은 효과기 T 세포 기능의 조절성 T 세포 억제를 억제한다.

[0160] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자(예컨대 scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0161] 화학요법을 대상체에게 수행하는 것은 적어도 하나의 화학치료 제제의 치료적 유효 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 화학치료제는, 비제한적으로, 13-cis-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘(5-Azacitidine), 5-플루오로우라실(5-Fluorouracil), 5-FU, 6-머캅토퓨린(6-Mercaptopurine), 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌(Thioguanine), 아베마시클립(Abemaciclib), 아비라테론 아세테이트(Abiraterone acetate), 아브락산(Abraxane), 아쿠탄(Accutane), 악티노마이신-D(Actinomycin-D), 아드세트리스(Adcetris), 아도-트라스투주맙 엠탄신(Ado-Trastuzumab Emtansine), 아드리아마이신(Adriamycin), 아드루실(Adrucil), 아파티닙(Afatinib), 아피니토르(Afinitor), 아그릴린(Agrylin), 알라-코르트(Ala-Cort), 알데스루킨(Aldesleukin), 알렘투주맙(Alemtuzumab), 알레센사(Alecensa), 알렉티닙(Alectinib), 알림타(Alimta), 알리트레티노인(Alitretinoin), 알카반-AQ(Alkaban-AQ), 알케란(Alkeran), 알-트랜스레티노산(All-transretinoic acid), 알파 인터페론, 알트레타민(Altretamine), 알룬브릭(Alunbrig), 아메톱테린(Amethopterin), 아미포스틴(Amifostine), 아미노글루테티미드(Aminoglutethimide), 아나그렐리드(Anagrelide), 아난드론(Anandron), 아나스트로졸(Anastrozole), 아팔루타미드(Apalutamide), 아라비노실시토신(Arabinosylcytosine), 아라-C(Ara-C), 아라네스프(Aranesp), 아레디아(Aredia), 아리미덱스(Arimidex), 아로마신(Aromasin), 아라논(Arranon), 삼산화 비소(Arsenic Trioxide), 아르제라(Arzerra), 아스파라기나제(Asparaginase), 아테졸리주맙(Atezolizumab), 아트라(Atra), 아바스틴

(Avastin), 아벨루맙(Avelumab), 악시카브타젠 실로루셀(Axicabtagene Ciloleucel), 악시티닙(Axitinib), 아자시티딘(Azacitidine), 바벤시오(Bavencio), Bcg, 벨레오다크(Beleodaq), 벨리노스타트(Belinostat), 벤다무스틴(Bendamustine), 벤데카(Bendeka), 베스폰사(Besponsa), 베바시주맙(bevacizumab), 벡사로텐(Bexarotene), 벡사르(Bexxar), 비칼루타미드(Bicalutamide), 비크누(Bicnu), 블레녹산(Blenoxane), 블레오마이신(Bleomycin), 블리나투모맙(Blinatumomab), 블린시토(Blincyto), 보르테조밉(Bortezomib), 보술리프(Bosulif), 보수티닙(Bosutinib), 브렌툭시맙 베도틴(Brentuximab Vedotin), 브리가티닙(Brigatinib), 부설판(Busulfan), 부설펙스(Busulfex), C225, 카바지탁셀(Cabazitaxel), 카보잔티닙(Cabozantinib), 칼슘 루코보린(Calcium leucovorin), 캄파스(Campath), 캄프토사르(Camptosar), 캄포테신-11(Camptothecin-11), 카페시타빈(capecitabine), 카프렐사(Caprelsa), 카락(Carac), 카르보플라틴(Carboplatin), 카르필조밉(Carfilzomib), 카르무스틴(Carmustine), 카르무스틴 웨이퍼(Carmustine Wafer), 카소덱스(Casodex), CCI-779, Ccnu, Cddp, 시누(Ceenu), 세리티닙(Ceritinib), 세루비딘(Cerubidine), 세툭시맙(cetuximab), 클로람부실(Chlorambucil), 시스플라틴(Cisplatin), 시트로보룸 인자(Citrovorum Factor), 클라드리빈(Cladribine), 클로파라빈(Clofarabine), 클로라르(Clolar), 코비메티닙(Cobimetinib), 코메트리크(Cometriq), 코르티손(Cortisone), 코스메젠(Cosmegen), 코텔릭(Cotellic), Cpt-11, 크리조티닙(Crizotinib), 사이클로포스파미드(Cyclophosphamide), 시람자(Cyramza), 시타드렌(Cytadren), 시타라빈(Cytarabine), 시타라빈 리포솜(Cytarabine Liposomal), 시토사르-U(Cytosar-U), 시톡산(Cytoxan), 다브라페닙(Dabrafenib), 다카르바진(Dacarbazine), 다코젠(Dacogen), 닥티노마이신(Dactinomycin), 다라투무맙(Daratumumab), 다르베포에틴 알파(Darbepoetin Alfa), 다르잘렉스(Darzalex), 다사티닙(Dasatinib), 다우노마이신(Daunomycin), 다우노루비신(Daunorubicin), 다우노루비신 시타라빈(Daunorubicin Cytarabine)(리포솜), 다우노루비신-하이드로클로라이드(daunorubicin-hydrochloride), 다우노루비신 리포솜(Daunorubicin Liposomal), 다우노좀(DaunoXome), 데카드론(Decadron), 데시타빈(Decitabine), 데가렐릭스(Degarelix), 델타-코르테프(Delta-Cortef), 델타손(Deltasone), 데닐루킨 디프티톡스(Denileukin Diftitox), 데노수맙(Denosumab), 데포시트(DepoCyt), 덱사메타손(Dexamethasone), 덱사메타손 아세테이트, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 덱사손(Dexasone), 덱스라족산(Dexrazoxane), Dhad, Dic, 디오덱스(Diodex), 도세탁셀(Docetaxel), 독실(Doxil), 독소루비신(Doxorubicin), 독소루비신 리포솜, 드록시아(Droxia), DTIC, Dtic-Dome, 두랄론(Duralone), 두르발루맙(Durvalumab), 에쿨리주맙(Eculizumab), 에푸덱스(Efudex), 엘렌스(Ellence), 엘로투주맙(Elotuzumab), 엘록사틴(Eloxatin), 엘스파르(Elspar), 엘트롬보파그(Eltrombopag), 엠시트(Emcyt), 엠플리시티(Empliciti), 에나시데닙(Enasidenib), 엔잘루타미드(Enzalutamide), 에피루비신(Epirubicin), 에포에틴 알파(Epoetin Alfa), 에르비툭스(Erbitux), 에리불린(Eribulin), 에리베지(Erivedge), 에를레아다(Erleada), 에를로티닙(Erlotinib), 에르위니아 L-아스파라기나제(Erwinia L-asparaginase), 에스트라무스틴(Estramustine), 에티올(Ethyol), 에토포포스(Etopophos), 에토포시드(Etoposide), 에토포시드 포스페이트, 울렉신(Eulexin), 에베롤리무스(Everolimus), 에비스타(Evista), 엑세메스탄(Exemestane), 파레스톤(Fareston), 파리닥(Farydak), 파스로덱스(Faslodex), 페마라(Femara), 필그라스팀(Filgrastim), 피르마곤(Firmagon), 플록수리딘(Floxuridine), 플루다라(Fludara), 플루다라빈(Fludarabine), 플루오로플렉스(Fluoroplex), 플루오로우라실(Fluorouracil), 플루오로우라실(크림), 플루옥시메스테론(Fluoxymesterone), 플루타미드(Flutamide), 폴린산(Folinic Acid), 폴로틴(Folotyn), 푸드르(Fudr), 풀베스트란트(Fulvestrant), G-Csf, 가지바(Gazyva), 게피티닙(Gefitinib), 젬시타빈(Gemcitabine), 젬투주맙 오조가마이신(Gemtuzumab ozogamicin), 젬자르(Gemzar), 질로트리프(Gilotrif), 글리벡(Gleevec), 글레오스틴(Gleostine), 글리아델 웨이퍼(Gliadel Wafer), Gm-Csf, 고세렐린(Goserelin), 그라닉스(Granix), 과립구 - 콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 할라벤(Halaven), 할로테스틴(Halotestin), 헤르셉틴(Herceptin), 헥사드롤(Hexadrol), 헥살렌(Hexalen), 헥사메틸멜라민(Hexamethylmelamine), Hmm, 히캄틴(Hycamtin), 히드레아(Hydrea), 하이드로코르트 아세테이트(Hydrocort Acetate), 하이드로코르티손(Hydrocortisone), 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 하이드로코르티손 포스페이트, 하이드록시우레아(Hydroxyurea), 이브란스(Ibrance), 이브리투모맙(Ibritumomab), 이브리투모맙 티욱세탄(Ibritumomab Tiuxetan), 이브루티닙(Ibrutinib), 이클루시그(Iclusig), 이다마이신(Idamycin), 이다루비신(Idarubicin), 이델라리십(Idelalisib), 이드히파(Idhifa), 이펙스(Ifex), IFN-알파, 이포스파미드(Ifosfamide), IL-11, IL-2, 임브루비카(Imbruvica), 이마티닙 메실레이트(Imatinib Mesylate), 임핀지(Imfinzi), 이미다졸 카르복사미드(Imidazole Carboxamide), 임리직(Imlygic), 인리타(Inlyta), 이노투주맙 오조가마이신(Inotuzumab Ozogamicin), 인터페론-알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합체), 인터루킨-2, 인터루킨-11, 인트론 A(인터페론 알파-2b), 이필리무맙(Ipilimumab), 이레사(Iressa), 이리노테칸(irinotecan), 이리노테칸(irinotecan)(리포솜), 이소트레티노인(Isotretinoin), 이스토닥스(Istodax), 익사베필론(Ixabepilone), 익사조밉(Ixazomib), 익셈프라(Ixempra), 자카피(Jakafi), 제브타나(Jevtana), 카드실라(Kadcyla), 케이트루다

(Keytruda), 키드롤라제(Kidrolase), 키스칼리(Kisqali), 킴리아(Kymriah), 키프롤리스(Kyprolis), 라나코르트(Lanacort), 란레오티드(Lanreotide), 라파티닙(Lapatinib), 라르트루보(Lartruvo), L-아스파라기나제, 엘브란스(Lbrance), Lcr, 레날리도미드(Lenalidomide), 렌바티닙(Lenvatinib), 렌비마(Lenvima), 레트로졸(Letrozole), 루코보린(leucovorin), 루케란(Leukeran), 루킨(Leukine), 루프롤리드(Leuprolide), 루로크리스틴(Leurocristine), 루스타틴(Leustatin), 리포솜 아라-C, 액체 프레드(Liqid Pred), 로무스틴(Lomustine), 론수르프(Lonsurf), L-PAM, L-사르콜리신(L-Sarcolysin), 루프론(Lupron), 루프론 데포(Lupron Depot), 린파르자(Lynparza), 마르키보(Marqibo), 마툴란스(Matulane), 막시덱스(Maxidex), 메클로레타민(Mechlorethamine), 메클로레타민 하이드로클로라이드, 메드랄론(Medralone), 메드롤(Medrol), 메가세(Megace), 메게스트롤(Megestrol), 메게스트롤 아세테이트, 메키니스트(Mekinist), 머캅토퓨린(Mercaptopurine), 메스나(Mesna), 메스넥스(Mesnex), 메토트렉세이트(Methotrexate), 메토트렉세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone), 메티코르텐(Meticorten), 미도스타우린(Midostaurin), 미토마이신(Mitomycin), 미토마이신-C, 미톡산트론(Mitoxantrone), M-프레드니솔(M-Prednisol), MTC, MTX, 무스타르겐(Mustargen), 무스틴(Mustine), 무타마이신(Mutamycin), 밀레란(Myleran), 밀로셀(Mylocel), 밀로타르그(Mylotarg), 나벨빈(Navelbine), 네시투무맙(Necitumumab), 넬라라빈(Nelarabine), 네오사르(Neosar), 네라티닙(Neratinib), 네르링스(Nerlynx), 눌라스타(Neulasta), 누메가(Neumega), 누포겐(Neupogen), 넥사바르(Nexavar), 닐란드론(Nilandron), 닐로티닙(Nilotinib), 닐루타미드(Nilutamide), 닌라로(Ninlaro), 니펜트(Nipent), 니라파립(Niraparib), 질소 머스타드(Nitrogen Mustard), 니볼루맙(nivolumab), 놀바덱스(Nolvadex), 노반트론(Novantrone), 엔플레이트(Nplate), 오비누투주맙(Obinutuzumab), 옥트레오타이드(Octreotide), 옥트레오타이드 아세테이트, 오돔조(Odomzo), 오파투무맙(Ofatumumab), 올라파립(Olaparib), 올라라투맙(Olaratumab), 오마세탁신(Omacetaxine), 온코스파르(Oncospar), 온코빈(Oncovin), 오니비드(Onivyde), 온탁(Ontak), 온살(Onxal), 옵디보(Opdivo), 오프렐베킨(Oprelvekin), 오라프레드(Orapred), 오라손(Orasone), 오시메르티닙(Osimertinib), 오트렉섭(Otrexup), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel), 파클리탁셀 단백질-결합, 팔보시클립(Palbociclib), 파미드로네이트(Pamidronate), 파니투무맙(panitumumab), 파노비노스타트(Panobinostat), 판레틴(Panretin), 파라플라틴(Paraplatin), 파조파닙(Pazopanib), 페디아프레드(Pediapred), Peg 인터페론, 페그아스파라가제(Pegaspargase), 페그필그라스팀(Pegfilgrastim), 페그-인트론(Peg-Intron), PEG-L-아스파라기나제(PEG-L-asparaginase), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 페메트렉세드(Pemetrexed), 펜토스타틴(Pentostatin), 페르제타(Perjeta), 페르투주맙(Pertuzumab), 페닐알라닌 머스타드(Phenylalanine Mustard), 플라티놀(Platinol), 플라티놀-AQ, 포말리도미드(Pomalidomide), 포말리스트(Pomalyst), 포나티닙(Ponatinib), 포르트라자(Portrazza), 프랄라트렉세이트(Pralatrexate), 프레드니솔론(Prednisolone), 프레드니손(Prednisone), 프렐론(Prelone), 프로카르바진(Procarbazine), 프로크리트(Procrit), 프로루킨(Proleukin), 프롤리아(Prolia), 카르무스틴 임플란트를 갖는 프로라이프프로스판 20(Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant), 프로막타(Promacta), 프로벤지(Provenge), 푸리네톨(Purinethol), 라듐 223 디클로라이드(Radium 223 Dichloride), 락록시펜(Raloxifene), 라무시루맙(Ramucirumab), 라수보(Rasuvo), 레고라페닙(regorafenib), 레브리미드(Revlimid), 루마트렉스(Rheumatrex), 리보시클립(Ribociclib), 리툭산(Rituxan), 리툭산 히셀라(Rituxan Hycela), 리툭시맙(Rituximab), 리툭시맙 히알루로디나제(Rituximab Hyalurodinase), 로페론-A(Roferon-A(인터페론 Alfa-2a)), 로미뎁신(Romidepsin), 로미플로스팀(Romiplostim), 루벡스(Rubex), 루비도마이신 하이드로클로라이드(Rubidomycin Hydrochloride), 루브라카(Rubraca), 루카파립(Rucaparib), 룩소리티닙(Ruxolitinib), 리답트(Rydapt), 산도스타틴(Sandostatin), 산도스타틴 LAR, 사르그라모스팀(Sargramostim), 실툭시맙(Siltuximab), 시풀루셀-T(Sipuleucel-T), 솔리리스(Soliris), 솔루-코르테프(Solu-Cortef), 솔루-메드롤(Solu-Medrol), 소마툴린(Somatuline), 소니데집(Sonidegib), 소라페닙(Sorafenib), 스프리셀(Sprycel), Sti-571, 스티바르가(Stivarga), 스트렙토조신(Streptozocin), SU11248, 수니티닙(Sunitinib), 수텐트(Sutent), 실반트(Sylvant), 신리보(Synribo), 타핀라르(Tafinlar), 타그리소(Tagrisso), 탈로미젠 라헤르파렙벡(Talimogene Laherparepvec), 타목시펜(Tamoxifen), 타르세바(Tarceva), 타르그레틴(Targretin), 타시그나(Tasigna), 탁솔(Taxol), 탁소테레(Taxotere), 테센트리크(Tecentriq), 테모다르(Temodar), 테모졸로미드(Temozolomide), 템시롤리무스(Temsirolimus), 테니포시드(Teniposide), 테스파(Tespa), 탈리도미드(Thalidomide), 탈로미드(Thalomid), 테라시스(TheraCys), 티오구아닌(Thioguanine), 티오구아닌 타블로이드(Thioguanine Tabloid), 티오포스포아미드(Thiophosphoamide), 티오플렉스(Thioplex), 티오테파(Thiotepa), 티세(Tice), 티사겐레클루셀(Tisagenlecleucel), 토포사르(Toposar), 토포테칸(Topotecan), 토레미펜(Toremifene), 토리셀(Torisel), 토시투모맙(Tositumomab), 트라벡테딘(Trabectedin), 트라메티닙(Trametinib), 트라스트주맙(Trastuzumab), 트레안다(Treanda), 트렐스타(Trelstar), 트레티노인(Tretinoin), 트렉살(Trexall), 트리플루리딘(trifluridine)/티피리실(Tipiricil), 트립토렐린 파모에이트(Triptorelin

pamoate), 트리세녹스(Trisenox), 트스파(Tspa), T-VEC, 티케르브(Tykerb), 발루비신(Valrubicin), 발스타(Valstar), 반데타닙(Vandetanib), VCR, 벡티빅스(Vectibix), 벨반(Velban), 벨카데(Velcade), 베무라페닙(Vemurafenib), 벤클렉스타(Venclexta), 베네토클락스(Venetoclax), 베페시드(VePesid), 베르제니오(Verzenio), 베사노이드(Vesanoid), 비아두르(Viadur), 비다자(Vidaza), 빈블라스틴(Vinblastine), 빈블라스틴 설페이트, 빈카사르 Pfs(Vincasar Pfs), 빈블라스틴(Vincristine), 빈크리스틴 리포솜(Vincristine Liposomal), 비노렐빈(Vinorelbine), 비노렐빈 타르트레이트, 비스모데집(Vismodegib), Vlb, VM-26, 보리노스타트(Vorinostat), 보트리엔트(Votrient), VP-16, 부몬(Vumon), 빅세오스(Vyxeos), 잘코리 캡슐(Xalkori Capsule), 젤로다(Xeloda),제게바(Xgeva), 조피고(Xofigo), 엑스탄디(Xtandi), 예르보이(Yervoy), 예스카르타(Yescarta), 욘델리스(Yondelis), 잘트랩(Zaltrap), 자노사르(Zanosar), 작시오(Zarxio), 제줄라(Zejula), 젤보라프(Zelboraf), 제발린(Zevalin), 지네카르드(Zinecard), 지브-아플리베르셉트(Ziv-aflibercept), 졸라덱스(Zoladex), 졸렌드론산(Zoledronic Acid), 졸린자(Zolinza), 조메타(Zometa), 지델리그(Zydelig), 지카디아(Zykadia), 지티가(Zytiga), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0162] 용어 제제 또는 화합물의 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 원하는 효과 또는 이익을 제공하기 위한 활성 제제 또는 화합물의 비독성이지만 충분한 양을 지칭하기 위해 광의로 사용된다.

[0163] 용어 "이익"은 광의의 의미로 사용되며, 임의의 바람직한 효과를 지칭하고, 구체적으로 본원에 정의된 바와 같은 임상적 이익을 포함한다. 임상적 이익은 늦추는 것 및 완전한 정지; 질환 에피소드 및/또는 증상의 수의 감소; 병변 크기의 감소; 인접한 말초 기관 및/또는 조직 내로 질환 세포 침윤의 억제(즉, 감소, 늦추는 것 또는 완전한 정지); 질환 확산의 억제(즉 감소, 늦추는 것 또는 완전한 정지); 질환 병변의 퇴행 또는 절제를 야기할 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없는 자가면역 반응의 감소; 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 완화; 치료 후 무질환 제시의 길이, 예컨대 무진행 생존의 증가; 증가된 전체 생존; 더 높은 반응률; 및/또는 치료 후 주어진 시간에 감소된 사망률을 포함하는, 질환 진행의 어느 정도의 다양한 종점, 예컨대 억제를 평가함으로써 측정될 수 있다.

[0164] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 지칭하거나 기술한다. 이 정의에는 양성 및 악성 암이 포함된다. 암의 예는 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 부신피질 암종, 방광 요로 암종, 유방 침습성 암종, 자궁경부 편평 세포 암종, 자궁경내 선암종, 담관암종, 결장 선암종, 림프성 신생물 확산성 거대 B-세포 림프종, 식도 암종, 다형성 교아종, 두경부 편평 세포 암종, 신장 혐색소세포(chromophobe), 신장 신장 투명 세포 암종, 신장 신장 유두 세포 암종, 급성 골수성 백혈병, 뇌 저급 신경교종, 간 간세포 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 중피종, 난소 장액성 낭선선암종(ovarian serous cystadenocarcinoma), 췌장 선암종, 크롬친화세포종(pheochromocytoma), 부신경절종(paraganglioma), 전립선 선암종, 직장 선암종, 육종, 피부 피부 흑색종, 위 선암종, 고환 생식 세포 종양, 갑상선 암종, 흉선종, 자궁 암육종, 포도막 흑색종을 포함한다. 다른 예는 유방암, 폐암, 림프종, 흑색종, 간암, 결장직장암, 난소암, 방광암, 신장암 또는 위암을 포함한다. 암의 추가 예는 신경내분비암, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암, 갑상선암, 자궁 내막암, 담도암, 식도암, 항문암, 타액암, 외음부암 또는 자궁경부암을 포함한다.

[0165] 용어 "종양"은 악성 또는 양성이든 간에 모든 신생물 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암," "암성," "세포 증식성 장애," "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에 언급된 바와 같이 상호배타적인 것은 아니다.

[0166] **실시예**

[0167] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 범주 또는 사상에서 본 개시내용을 본원에 기재된 특정 절차로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 실시예는 특정 양태를 예시하기 위해 제공되며 본 개시내용의 범주로 제한하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 또한 본 개시내용의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범주를 벗어나지 않으면서 당업자에게 스스로 제시할 수 있는 다양한 다른 양태, 구현예, 변형, 및 이의 균등범위에 의지할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0168] 실시예 1. 13-마커 유전자 패널의 도출

[0169] n = 24 결장암 종양 조직 샘플로부터의 원시 프로브 강도를 n = 22 대조군 결장 점막과 비교하여 E-MTAB-57의 전사 프로파일을 사용하여 질환을 가장 잘 구별한 유전자를 확인하였다. 유전자 공동 발현 네트워크를 생성하여 결장암과 관련된 유전자 조절의 일시적 패턴을 확인하였다. 53,786개의 링크를 갖는 총 513개의 노드가 확인되

었다. 차등 발현 분석은 103개의 유전자가 혈액과 비교하여 종양 조직에서 상향조절되었음을 확인하였다. 혈액 특이적 결장암 유전자 바이오마커를 확인하기 위해, 말초 혈액 전사체(transcriptome)(n = 7)에서 103개의 유전자의 발현을 평가하였다. 103개의 유전자 중 33개(32%)는 혈액에서의 검출 수준보다 낮았고, 이는 이들을 후보 유전자로서 확인하였다. 결장암(n = 20) 및 매치된 정상 혈액(n = 20)으로부터의 혈액 샘플의 예비 데이터세트에서 전사체의 평가는 결장암의 마커로서 13개의 유전자 및 1개의 하우스 키핑 유전자를 확인하였다(**표 2**). 이들 유전자는 정상 점막과 비교하여 결장암 종양 조직에서 그리고 3개의 상이한 결장암 세포주인 LOVO(전이성, 고이배체(hyperdiploid), MSI 불안정한 세포주), LS-180(Duke의 B, 결장직장 선암종으로부터 유래됨) 및 Colo 320DM(Duke의 C, 결장직장 선암종으로부터 유래됨)에서 높게 발현된 것으로 입증되었다. 이들 데이터는 표적 전사체가 신생물적으로 형질전환된 결장 점막 세포에 의해 생산된다는 것을 입증한다(**도 1a-1b**).

[0170] 결장암 질환의 인공 지능 모델을 대조군(n=120) 및 결장암(n=272) 샘플로부터의 전혈에서 이들 13개의 마커의 정규화된 유전자 발현을 사용하여 생성하였다. 데이터세트를 각각 모델 생성 및 검증을 위해 각각 훈련 및 시험 파티션으로 무작위로 분할하였다. 12개의 알고리즘을 평가하였다(XGB, RF, glmnet, cforest, CART, 트리백(treebag), knn, nnet, SVM-방사형, SVM-선형, NB 및 mlp). 최고의 성능 알고리즘(XGB - "그라디언트 부스팅")은 훈련 데이터를 가장 잘 예측하였다. 시험 세트에서, XGB는 샘플을 예측한 확률 스코어를 생성하였다. 각각의 확률 스코어는 미지의 샘플이 "대조군" 또는 "결장암" 부류에 속하는 알고리즘의 "확실성(certainty)"을 반영한다. 예를 들어, 미지의 샘플 S1은 다음 확률 벡터[대조군 = 20%, 결장암 = 80%]를 가질 수 있다. 이 샘플은 결장암 샘플로서 간주될 것이다.

[0171] 실시예 2. 임상적 유용성

[0172] 훈련 및 시험 세트에서 결장암을 갖는 환자(n=136)와 대조군(n=60)을 구별하기 위한 시험의 유용성에 대한 데이터(수신자 조작 곡선 분석 및 척도)가 **도 2a-2b**에 포함되어 있다. 스코어는 0.90(훈련) 및 0.86(시험 세트)의 곡선하 면적(AUC)을 나타내었다. 척도는 민감도: 85.3-87.5% 및 특이도: 75-83.3%이다.

[0173] 전반적으로, ColoTest 스코어는 암(63±1%) 및 대조군(34±2%)에서 유의하게 상승되었다(**도 3a-3b**). 전체 정확도(훈련 및 시험 코호트)는 84%이며, AUC는 0.88이다. 대조군을 구별하기 위한 z-통계량은 18.5이었다.

[0174] 결정 곡선 분석을 사용하여 진단 시험의 임상적 이익을 정량화하였다(**도 4a-4b**). ColoTest는 위험 임계값의 80%까지 >50% 표준화된 예측 이익을 나타내었다. 프로빗(probit) 위험 평가 플롯은 ColoTest 스코어 >50%가 혈액 샘플에서 결장암을 예측하는 데 75% 정확하였음을 확인하였다. 이것은 ColoTest 스코어 ≥60%에서 >80%까지 증가되었다. 따라서, 상기 도구는 대조군 및 결장암 질환을 정확히 구별할 수 있다.

[0175] 수술 전 및 후의 결장암 코호트의 특이적 평가는 종양의 완전한 제거 및 질환의 증거 없음이 ColoTest에서의 유의한 감소(p<0.0001)와 관련이 있음을 확인하였다(**도 5**). 수준은 잔류 질환의 증거를 갖는 코호트에서 유의하게 상이하지 않았다.

[0176] 질환 상태(채혈 시점의 임상적 평가)에 의한 개별 결장암 코호트의 조사는 ColoTest가 안정적 질환(n=17: 56±7%) 및 진행성 질환(n=32: 68±4%) 사이에서 유의하게 상이하지 않았음을 확인하였다(**도 6a-6c**). 그러나, 17명의 환자 중 12명은 3개월의 혈액 수집과 함께 진행하였다. 진행한 환자들은 채혈 시점에 상승된 ColoTest 스코어를 나타내었으며(n=12: 73±4%), 이는 채혈 시점에 진행성 질환을 갖는 환자와 상이하지 않았다(n=32: 68±4%)(**도 6a-6c**). 안정적 질환을 갖는 환자에서의 수준은 유의하게 더 낮았다(n=5: 16±4%, p<0.0001). 이들 샘플에서의 ColoTest 및 CEA 사이의 직접적인 비교는 유전자 발현 분석이 질환 진행을 예측하는 데 CEA보다 유의하게 더 민감함(p<0.05)을 확인하였다(**도 7**). 따라서, ColoTest 도구는 진행성 결장암 질환을 정확히 예측할 수 있다.

[0177] ROC 분석은 ColoTest가 안정적 질환과 진행성 질환을 구별하는 데 AUC: 0.97을 갖는다는 것을 확인하였다. 대조군을 구별하기 위한 z-통계량은 20.6이었다. 이 코호트의 추가 평가는 요법에도 불구하고 질환 진행을 나타낸 환자가 요법에 반응하는 환자보다 더 높은 스코어를 나타내었음을 확인하였다(**도 8**). 요법은 베바시주맙, 화학요법 및 EGFR TKI 억제제를 포함하였다. 따라서, 상기 도구는 결장암 질환에서의 치료 실패를 정확히 확인할 수 있다.

[0178] 표 2.

결장암 바이오마커 또는 하우스키핑 유전자		NCBI 염색체 위치	UniGene ID	RefSeq	앰플리콘 길이	엑손 경계	분석 위치
기호	명칭						
ADRM1	adhesion regulating molecule 1	Chr.20: 62302056 – 62308862	*Hs.90107*	NM_007002.3	*60*	*3-4*	*486*
CDK4	cyclin dependent kinase 4	Chr.12: 57747727 – 57752447	*Hs.95577*	NM_000075.3	*65*	*5-6*	*928*
COMT	catechol-O-methyltransferase	Chr.22: 19941740 - 19969975	*Hs.370408*	NM_000754.3	*118*	*5-6*	*864*
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase	Chr.11: 71434411 – 71448431	*Hs.503134*	NM_001163817.1	*74*	*3-4*	*351*
HMOX2	heme oxygenase 2	Chr.16: 4474697 - 4510347	*Hs.284279*	NM_001127204.1	*81*	*5-6*	*1002*
MCM2	minichromosome maintenance complex component 2	Chr.3: 127598357 – 127622436	*Hs.477481*	NM_004526.3	*67*	*13-14*	*2374*
MORF4L1 (하우스키핑 유전자)	mortality factor 4 like 1	Chr.15: 78872781 – 78897739	*Hs.374503*	NM_001265603.1	*62*	*1*	*116*
PDXK	pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase	Chr.21: 43719097 - 43762307	*Hs.284491*	NM_003681.4	*103*	*9-10*	*959*
POP7	POP7 homolog, ribonuclease P/MRP subunit	Chr.7: 100706053 – 100707500	*Hs.416994*	NM_005837.2	*136*	*2*	*828*
S100P	S100 calcium binding protein P	Chr.4: 6693839 – 6697170	*Hs.2962*	NM_005980.2	*73*	*1-2*	*234*
SNRPA	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A	Chr.19: 40750854 – 40765392	*Hs.466775*	NM_004596.4	*123*	*3-4*	*986*
SORD	sorbitol dehydrogenase	Chr.15: 45023104 – 45075089	*Hs.878*	NM_003104.5	*72*	*4-5*	*601*
STOML2	stomatin like 2	Chr.9: 35099776 – 35103195	*Hs.3439*	NM_001287031.1	*68*	*2-3*	*290*
UMPS	uridine monophosphate synthetase	Chr.3: 124730366 – 124749273	*Hs.2057*	NM_000373.3	*85*	*3-4*	*1082*

[0179]

[0180] 참고문헌:

[0181] 1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67: 7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5.

[0182] 2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: 1374-403.

[0183] 3. Fritzmann J, Morkel M, Besser D, Budczies J, Kosel F, Brembeck FH, Stein U, Fichtner I, Schlag PM, Birchmeier W. A colorectal cancer expression profile that includes transforming growth factor beta inhibitor BAMBI predicts metastatic potential. Gastroenterology. 2009; 137: 165-75.

[0184] 4. Chen VW, Hsieh MC, Charlton ME, Ruiz BA, Karlitz J, Altekruse SF, Ries LA, Jessup JM. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for colon and rectal cancer from SEER registries: AJCC and collaborative stage data collection system. Cancer. 2014; 120: 3793-806.

[0185] 5. Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. The lesion of the second cancer of the large bowel. Br J Surg. 1972; 59: 16-9.

[0186] 6. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN, Takkenberg JJ, Treasure T. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. Br J Surg. 2016; 103: 1259-68.

[0187] 7. Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, Alves CS, Konstantopoulos K. Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. J Biol Chem. 2008; 283: 15647-55.

[0188] 8. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Preoperative carcinoembryonic antigen as an outcome predictor in colon cancer. J Surg Oncol. 2013; 108: 14-8.

[0189] 9. Jansen N, Coy JF. Diagnostic use of epitope detection in monocytes blood test for early detection of colon cancer metastasis. Future Oncol. 2013; 9: 605-9.

[0190] 10. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 5313-27.

[0191] 11. Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL, Fang JC, Samowitz WS, Heichman KA. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. BMC Med. 2011; 9:133.: 10.1186/741-7015-9-133.

[0192] 12. Mead R, Duku M, Bhandari P, Cree IA. Circulating tumour markers can define patients with normal colons, benign polyps, and cancers. Br J Cancer. 2011; 105: 239-45.

[0193] 13. Molnar B, Floro L, Sipos F, Toth B, Sreter L, Tulassay Z. Elevation in peripheral blood circulating tumor cell number correlates with macroscopic progression in UICC stage IV colorectal cancer patients. Dis Markers. 2008; 24: 141-50. doi:

[0194] 14. Mishaeli M, Klein B, Sadikov E, Bayer I, Koren R, Gal R, Rakowsky E, Levin I, Kfir B, Schachter J, Klein T. Initial TPS serum level as an indicator of relapse and survival in colorectal cancer. Anticancer Res. 1998; 18: 2101-5.

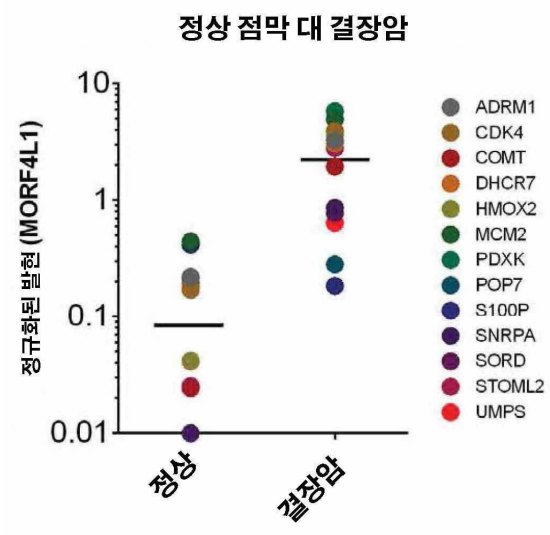
[0195] 15. Piepoli A, Cotugno R, Merla G, Gentile A, Augello B, Quitadamo M, Merla A, Panza A, Carella M, Maglietta R, D'Addabbo A, Ancona N, Fusilli S, et al. Promoter methylation correlates with reduced NDRG2 expression in advanced colon tumour. BMC Med Genomics. 2009; 2:11.: 10.1186/755-8794-2-11.

[0196] **균등 범위**

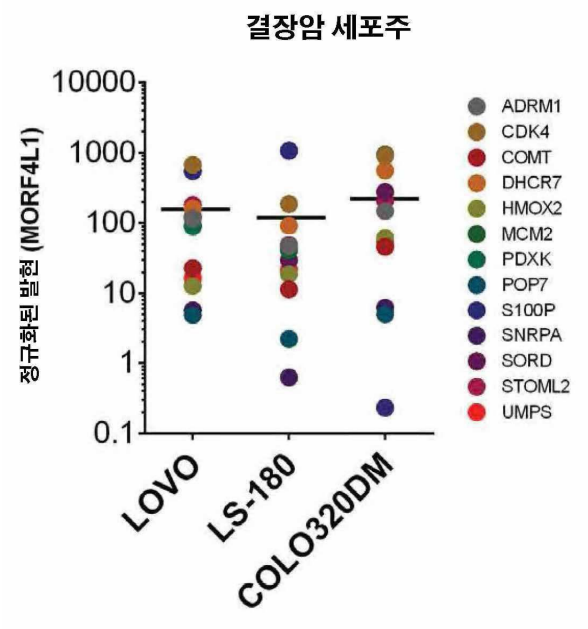
[0197] 본 발명이 상기 제시된 특정 양태와 관련하여 설명되었지만, 이의 많은 대안, 변형 및 다른 변경이 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 모든 대안, 변형 및 다른 변경은 본 발명의 사상 및 범주에 속하는 것으로 의도된다.

도면

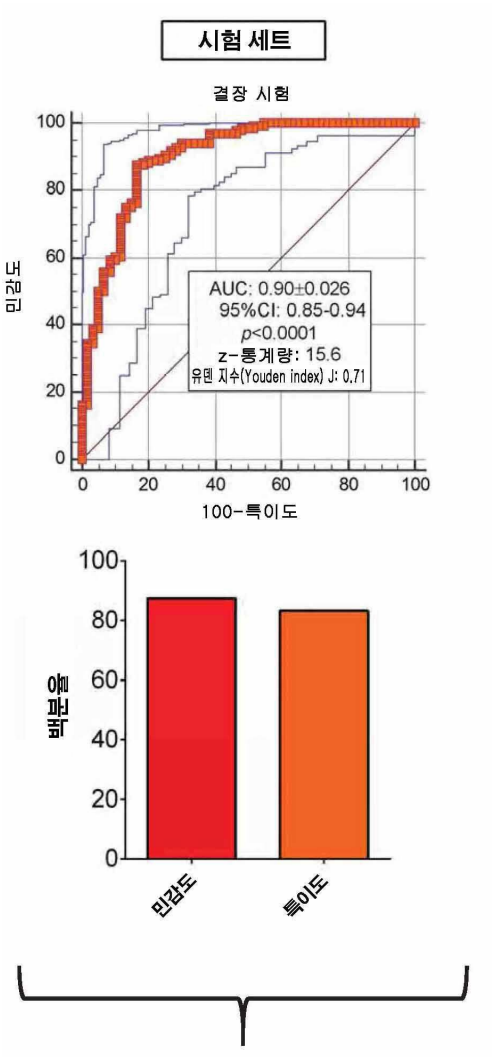
도면1a



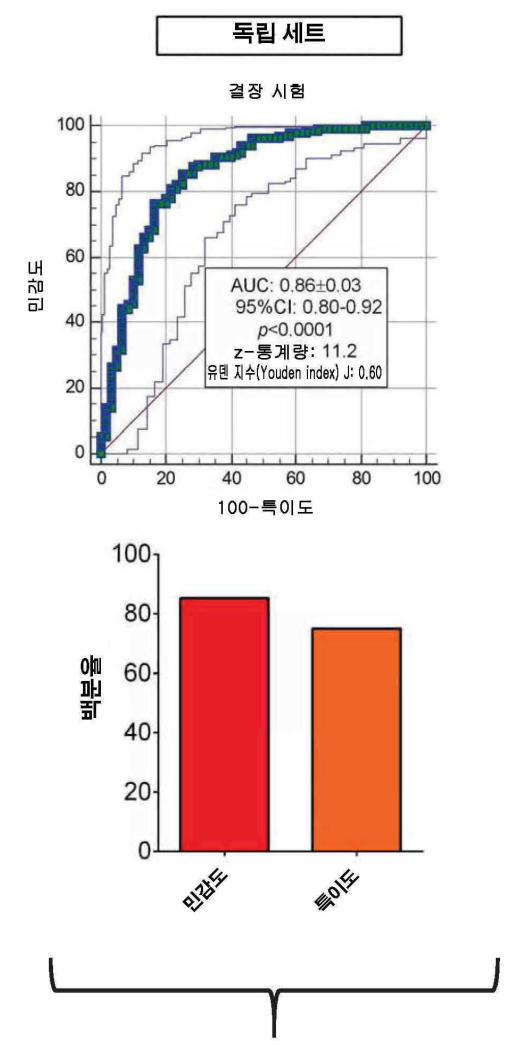
도면1b


결장암 세포주
정규화된 발현 (MORF4L1)
10000
1000
100
10
1
0.1
LOVO
LS-180
COLO320DM
ADRM1
CDK4
COMT
DHCR7
HMOX2
MCM2
PDXK
POP7
S100P
SNRPA
SORD
STOML2
UMPS

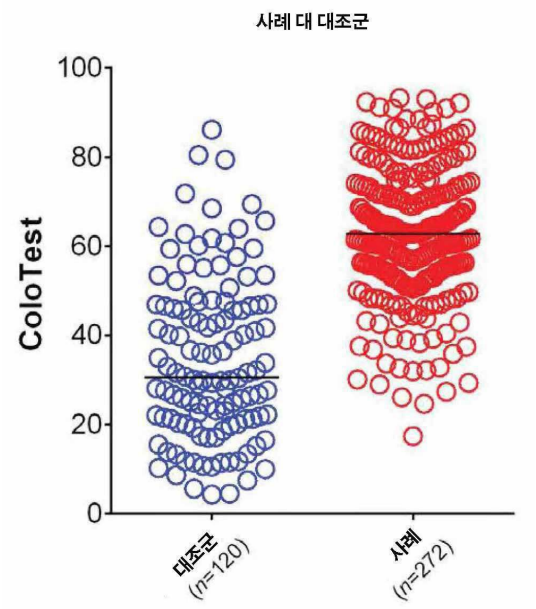
도면2a


시험 세트
결장 시험
민감도
100-특이도
AUC: 0.90±0.026
95%CI: 0.85-0.94
p<0.0001
z-통계량: 15.6
유덴 지수(Youden index) J: 0.71
백분율
민감도
특이도

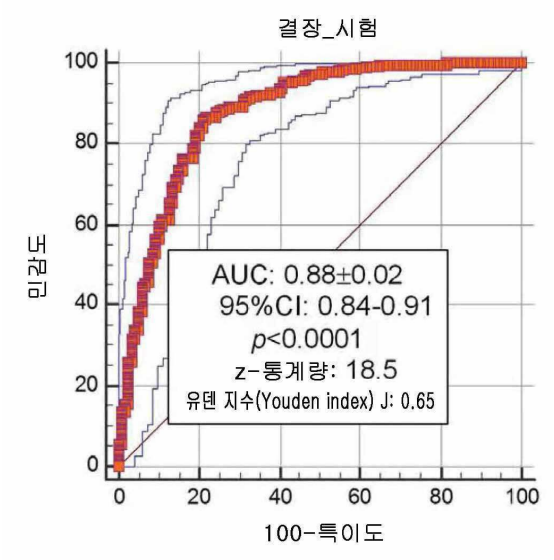
도면2b


독립 세트
결장 시험
민감도
100-특이도
AUC: 0.86±0.03
95%CI: 0.80-0.92
p<0.0001
z-통계량: 11.2
유덴 지수(Youden index) J: 0.60
백분율
민감도
특이도

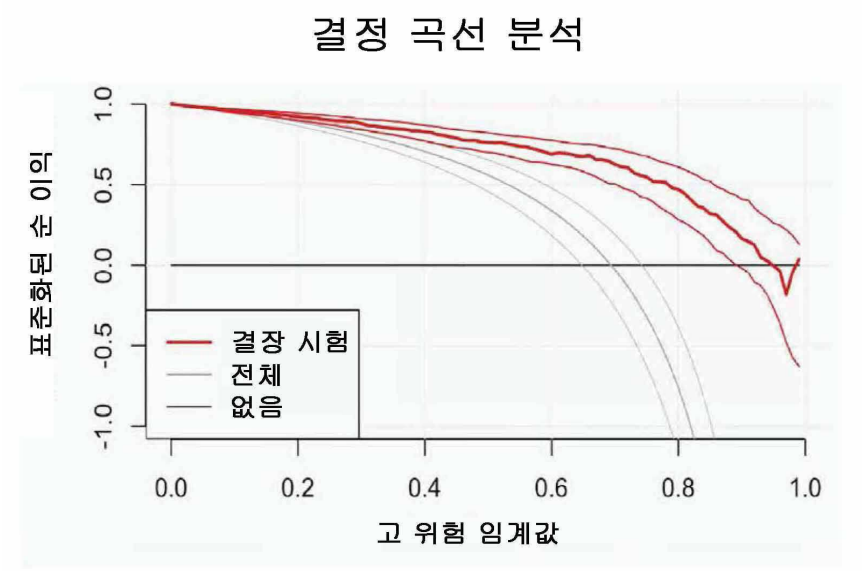
도면3a


사례 대 대조군
ColoTest
대조군 (n=120)
사례 (n=272)

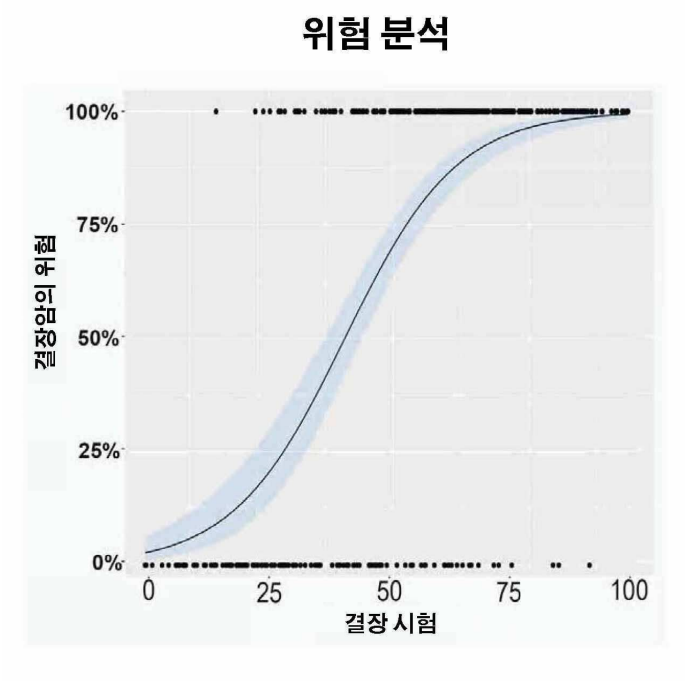
도면3b


결장_시험
민감도
100-특이도
AUC: 0.88±0.02
95%CI: 0.84-0.91
p<0.0001
z-통계량: 18.5
유덴 지수(Youden index) J: 0.65

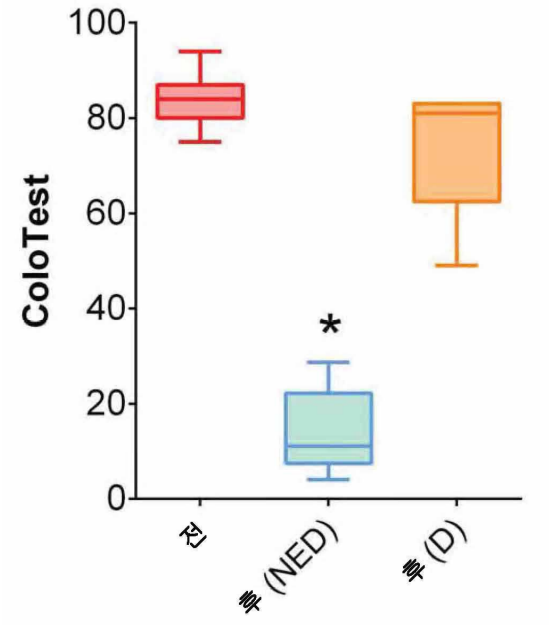
도면4a


결정 곡선 분석
표준화된 순 이익
고 위험 임계값
결장 시험
전체
없음

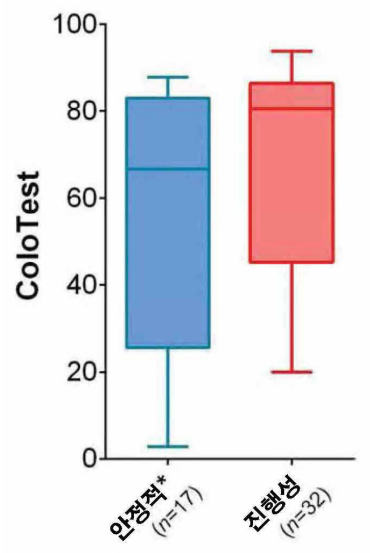
도면4b


위험 분석
100%
75%
50%
25%
0%
결장암의 위험
0
25
50
75
100
결장 시험

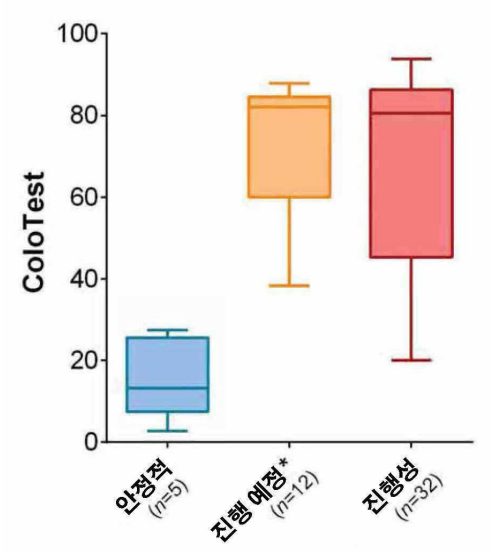
도면5


100
80
60
40
20
0
ColoTest
*
전
후 (NED)
후 (D)

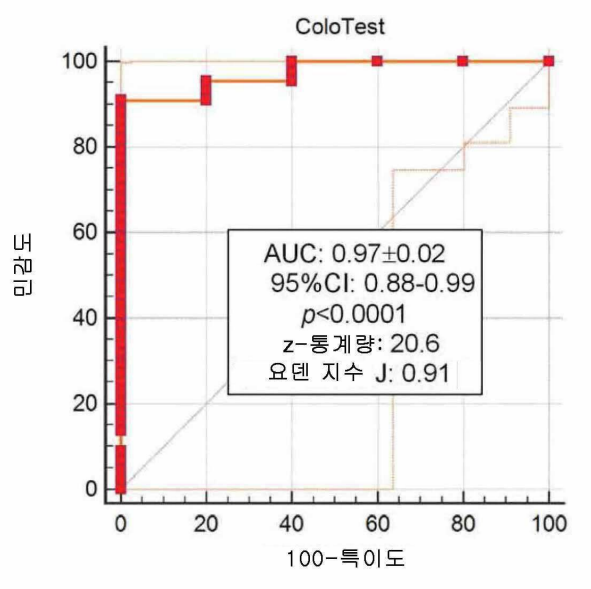
도면6a


100
80
60
40
20
0
ColoTest
안정적*
(n=17)
진행성
(n=32)

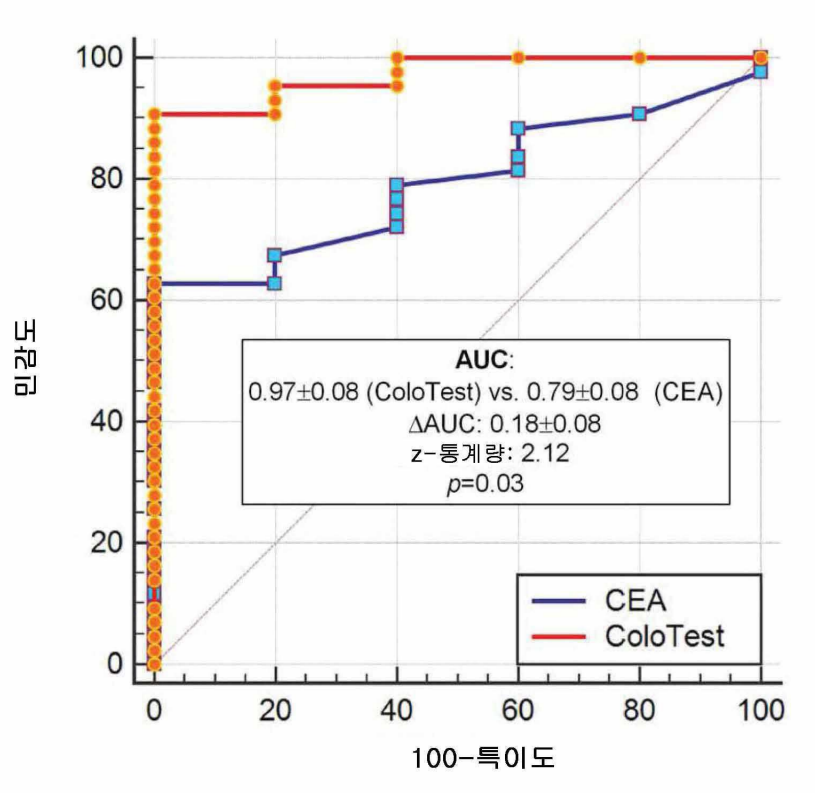
도면6b


100
80
60
40
20
0
ColoTest
안정적
(n=5)
진행 예정*
(n=12)
진행성
(n=32)

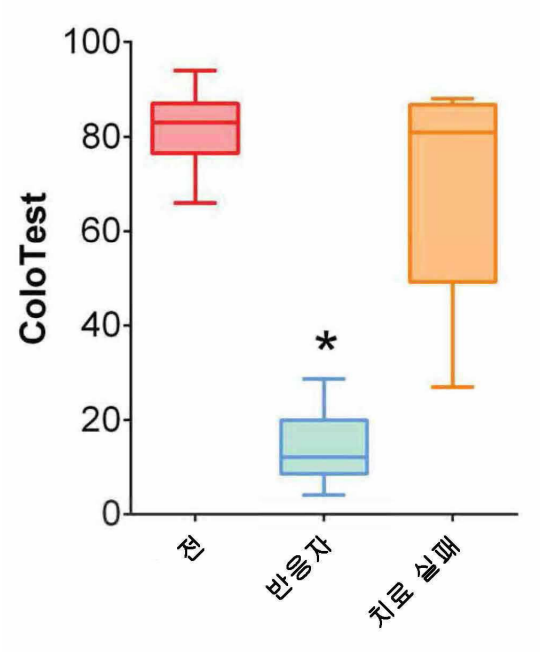
도면6c


ColoTest
민감도
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-특이도
AUC: 0.97±0.02
95%CI: 0.88-0.99
p<0.0001
z-통계량: 20.6
요덴 지수 J: 0.91

도면7


민감도
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
100-특이도
AUC:
0.97±0.08 (ColoTest) vs. 0.79±0.08 (CEA)
ΔAUC: 0.18±0.08
z-통계량: 2.12
p=0.03
CEA
ColoTest

도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Liquid Biopsy Research LLC

Modlin, Irvin

Kidd, Mark

Drozdov, Ignat

<120> METHODS FOR COLON CANCER DETECTION AND TREATMENT

<130> LBIO-004/001WO

<150> US 62/620,015

<151> 2018-01-22

<160> 31

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1496

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gttagagccg gctgcgcggc ttacggggct caatcggcgg cgagagcggc aggcggggcg 60

ggccgaacgc gggtttccgg cggggcccgg caggcgccga ggaggaagag cgagcccgga 120

cggcgcctct cgaacgagtg tgggcgcgag gcaggatgac gacctcaggc gcgctctttc 180

caagcctggt gccaggctct cggggcgcct ccaacaagta cttggtggag tttcgggcgg 240

gaaagatgtc cctgaagggg accaccgtga ctccggataa gcggaaaggg ctggtgtaca 300

ttcagcagac ggacgactcg cttattcact tctgctggaa ggacaggacg tccgggaacg 360

tggaagacga cttgatcatc ttccctgacg actgtgagtt caagcgggtg ccgcagtgcc 420

ccagcgggag ggtctacgtg ctgaagttca aggcagggtc caagcggctt ttcttctgga 480

tgcaggaacc caagacagac caggatgagg agcattgccg gaaagtcaac gagtatctga 540

acaacccccc gatgcctggg gcgctggggg ccagcggaag cagcggccac gaactctctg 600

cgctaggcgg tgagggtggc ctgcagagcc tgctgggaaa catgagccac agccagctca 660

tgcagctcat cggaccagcc ggcctcggag gactgggtgg gctgggggcc ctgactggac 720

ctggcctggc cagcttactg gggagcagtg ggcctccagg gagcagctcc tcctccagct 780

cccggagcca gtcggcagcg gtcaccccgt catccaccac ctcttccacc cgtgccaccc 840

cagccccttc tgctccagca gctgcctcag caactagccc gagccccgcg cccagttccg 900

ggaatggagc cagcacagca gccagcccga cccagcccat ccagctgagc gacctccaga 960

gcatcctggc cacgatgaac gtaccagccg ggccagcagg cggccagcaa gtggacctgg 1020

ccagtgtgct gacgccggag ataatggctc ccatcctcgc caacgcggat gtccaggagc 1080

gcctgcttcc ctacttgcca tctggggagt cgctgccgca gaccgcggat gagatccaga 1140

ataccctgac ctcgccccag ttccagcagg ccctgggcat gttcagcgca gccttggcct 1200

cggggcagct gggccccctc atgtgccagt tcggtctgcc tgcagaggct gtggaggccg 1260

ccaacaaggg cgatgtggaa gcgtttgcca aagccatgca gaacaacgcc aagcccgagc 1320

agaaagaggg cgacacgaag gacaagaagg acgaagagga ggacatgagc ctggactgag 1380

ccacgcgccg tcctccgagg aactgggcgc ttgcagtgcg ttgcacaccc tcacctccca 1440

cccactgatt attaataaag tcttttcttt tacctgccaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1496

<210> 2

<211> 2020

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

cacctcctgt ccgcccctca gcgcatgggt ggcggtcacg tgcccagaac gtccggcgtt 60

cgccccgccc tcccagtttc cgcgcgcctc tttggcagct ggtcacatgg tgagggtggg 120

ggtgaggggg cctctctagc ttgcggcctg tgtctatggt cgggccctct gcgtccagct 180

gctccggacc gagctcgggt gtatggggcc gtaggaaccg gctccggggc cccgataacg 240

ggccgccccc acagcacccc gggctggcgt gagggtctcc cttgatctga gaatggctac 300

ctctcgatat gagccagtgg ctgaaattgg tgtcggtgcc tatgggacag tgtacaaggc 360

ccgtgatccc cacagtggcc actttgtggc cctcaagagt gtgagagtcc ccaatggagg 420

aggaggtgga ggaggccttc ccatcagcac agttcgtgag gtggctttac tgaggcgact 480

ggaggctttt gagcatccca atgttgtccg gctgatggac gtctgtgcca catcccgaac 540

tgaccgggag atcaaggtaa ccctggtgtt tgagcatgta gaccaggacc taaggacata 600

tctggacaag gcacccccac caggcttgcc agccgaaacg atcaaggatc tgatgcgcca 660

gtttctaaga ggcctagatt tccttcatgc caattgcatc gttcaccgag atctgaagcc 720

agagaacatt ctggtgacaa gtggtggaac agtcaagctg gctgactttg gcctggccag 780

aatctacagc taccagatgg cacttacacc cgtggttgtt acactctggt accgagctcc 840

cgaagttctt ctgcagtcca catatgcaac acctgtggac atgtggagtg ttggctgtat 900

ctttgcagag atgtttcgtc gaaagcctct cttctgtgga aactctgaag ccgaccagtt 960

gggcaaaatc tttgacctga ttgggctgcc tccagaggat gactggcctc gagatgtatc 1020

cctgccccgt ggagcctttc cccccagagg gccccgccca gtgcagtcgg tggtacctga 1080

gatggaggag tcgggagcac agctgctgct ggaaatgctg acttttaacc cacacaagcg 1140

aatctctgcc tttcgagctc tgcagcactc ttatctacat aaggatgaag gtaatccgga 1200

gtgagcaatg gagtggctgc catggaagga agaaaagctg ccatttccct tctggacact 1260

gagagggcaa tctttgcctt tatctctgag gctatggagg gtcctcctcc atctttctac 1320

agagattact ttgctgcctt aatgacattc ccctcccacc tctccttttg aggcttctcc 1380

ttctccttcc catttctcta cactaagggg tatgttccct cttgtccctt tccctacctt 1440

tatatttggg gtccttttt atacaggaaa aacaaaacaa agaaataatg gtctttttt 1500

ttttttaat gtttcttcct ctgtttggct ttgccattgt gcgatttgga aaaaccactt 1560

ggaagaaggg actttcctgc aaaaccttaa agactggtta aattacaggg cctaggaagt 1620

cagtggagcc ccttgactga caaagcttag aaaggaactg aaattgcttc tttgaatatg 1680

gattttaggc ggggcgtggt ggctcacgcc tataatccca gcacgttggg aggccaacgc 1740

gggtggatca cctgaggtca ggagttcgag accagcctga ctaacatggt gaaaccctgt 1800

ctctactaaa aatacaaaat tagtcaggcg tggtggtgca cacctgtaat cccagctact 1860

tgggagactg aggcaggagg atcgcttgaa cccgggaggc agaggttgcg gtgagccgag 1920

atcatgccat tgcactccag cctgggcaac agagcaagac tctgtgtcaa aaaaaaaaaa 1980

agaatataga tttttaaatg gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2020

<210> 3

<211> 2304

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

cggcctgcgt ccgccaccgg aagcgccctc ctaatccccg cagcgccacc gccattgccg 60

ccatcgtcgt ggggcttctg gggcagctag ggctgcccgc cgcgctgcct gcgccggacc 120

ggggcgggtc cagtcccggg cgggccgtcg cgggagagaa ataacatctg ctttgctgcc 180

gagctcagag gagaccccag acccctcccg cagccagagg gctggagcct gctcagaggt 240

gctttgaaga tgccggaggc cccgcctctg ctgttggcag ctgtgttgct gggcctggtg 300

ctgctggtgg tgctgctgct gcttctgagg cactggggct ggggcctgtg ccttatcggc 360

tggaacgagt tcatcctgca gcccatccac aacctgctca tgggtgacac caaggagcag 420

cgcatcctga accacgtgct gcagcatgcg gagcccggga acgcacagag cgtgctggag 480

gccattgaca cctactgcga gcagaaggag tgggccatga acgtgggcga caagaaaggc 540

aagatcgtgg acgccgtgat tcaggagcac cagccctccg tgctgctgga gctgggggcc 600

tactgtggct actcagctgt gcgcatggcc cgcctgctgt caccaggggc gaggctcatc 660

accatcgaga tcaaccccga ctgtgccgcc atcacccagc ggatggtgga tttcgctggc 720

gtgaaggaca aggtcaccct tgtggttgga gcgtcccagg acatcatccc ccagctgaag 780

aagaagtatg atgtggacac actggacatg gtcttcctcg accactggaa ggaccggtac 840

ctgccggaca cgcttctctt ggaggaatgt ggcctgctgc ggaaggggac agtgctactg 900

gctgacaacg tgatctgccc aggtgcgcca gacttcctag cacacgtgcg cgggagcagc 960

tgctttgagt gcacacacta ccaatcgttc ctggaataca gggaggtggt ggacggcctg 1020

gagaaggcca tctacaaggg cccaggcagc gaagcagggc cctgactgcc ccccccggccc 1080

ccctctcggg ctctctcacc cagcctggta ctgaaggtgc cagacgtgct cctgctgacc 1140

ttctgcggct ccgggctgtg tcctaaatgc aaagcacacc tcggccgagg cctgcgccct 1200

gacatgctaa cctctctgaa ctgcaacact ggattgttct tttttaagac tcaatcatga 1260

cttctttact aacactggct agctatatta tcttatatac taatatcatg ttttaaaaat 1320

ataaaataga aattaagaat ctaaatattt agatataact cgacttagta catccttctc 1380

aactgccatt cccctgctgc ccttgacttg ggcaccaaac attcaaagct cccccttgacg 1440

gacgctaacg ctaagggcgg ggcccctagc tggctgggtt ctgggtggca cgcctggccc 1500

actggcctcc cagccacagt ggtgcagagg tcagccctcc tgcagctagg ccaggggcac 1560
ctgttagccc catggggacg actgccggcc tgggaaacga agaggagtca gccagcattc 1620
acacctttct gaccaagcag gcgctgggga caggtggacc ccgcagcagc accagcccct 1680
ctgggcccca tgtggcacag agtggaagca tctccttccc tactccccac tgggccttgc 1740
ttacagaaga ggcaatggct cagaccagct cccgcatccc tgtagttgcc tccctggccc 1800
atgagtgagg atgcagtgct ggtttctgcc cacctacacc tagagctgtc cccatctcct 1860
ccaaggggtc agactgctag ccacctcaga ggctccaagg gcccagttcc caggcccagg 1920

acaggaatca accctgtgct agctgagttc acctgcaccg agaccagccc ctagccaaga 1980
ttctactcct gggctcaagg cctggctagc ccccagccag cccactccta tggatagaca 2040
gaccagtgag cccaagtgga caagtttggg gccacccagg gaccagaaac agagcctctg 2100
caggacacag cagatgggca cctgggacca cctccaccca gggccctgcc ccagacgcgc 2160
agaggcccga cacaagggag aagccagcca cttgtgccag acctgagtgg cagaaagcaa 2220
aaagttcctt tgctgcttta atttttaaat tttcttacaa aaatttaggt gtttaccaat 2280
agtcttattt tggcttattt ttaa 2304

<210> 4
<211> 2642
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 4
aatcgctgac atcatccggg ggcgggcgcc cctgccctgc gggtgactcc gacccctggc 60
tagagggtag gcggcgtgga gcagcgcgcg caagcgaggc caggggaagg tgggcgcagg 120
actttagccg gttgagaagg atcaagcagg catttggagc acaggtgtct agaaactttt 180
aaggggccgg ttcaagaagg aaaagttccc ttctgctgtg aaactatttg gcaagaggct 240
ggagggccca atggctgcaa aatcgcaacc caacattccc aaagccaaga gtctagatgg 300
cgtcaccaat gacagaaccg catctcaagg gcagtggggc cgtgcctggg aggtggactg 360

gttttcactg gcgagcgtca tcttcctact gctgttcgcc cccttcatcg tctactactt 420
catcatggct tgtgaccagt acagctgcgc cctgactggc cctgtggtgg acatcgtcac 480
cggacatgct cggctctcgg acatctgggc caagactcca cctataacga ggaaagccgc 540
ccagctctat accttgtggg tcaccttcca ggtgcttctg tacacgtctc tccctgactt 600
ctgccataag tttctacccg gctacgtagg aggcatccag gaggggggccg tgactcctgc 660

aggggttgtg aacaagtatc agatcaatgg cctgcaagcc tggctcctca cgcacctgct 720

ctggtttgca aacgctcatc tcctgtcctg gttctcgccc accatcatct tcgacaactg 780

gatcccactg ctgtggtgcg ccaacatcct tggctatgcc gtctccacct tcgccatggt 840

caagggctac ttcttcccca ccagcgccag agactgcaaa ttcacaggca atttctttta 900

caactacatg atgggcatcg agtttaaccc tcggatcggg aagtggtttg acttcaagct 960

gttcttcaat gggcgccccg ggatcgtcgc ctggaccctc atcaacctgt ccttcgcagc 1020

gaagcagcgg gagctccaca gccatgtgac caatgccatg gtcctggtca acgtcctgca 1080

ggccatctac gtgattgact tcttctggaa cgaaacctgg tacctgaaga ccattgacat 1140

ctgccatgac cacttcgggt ggtacctggg ctggggcgac tgtgtctggc tgccttatct 1200

ttacacgctg cagggtctgt acttggtgta ccaccccgtg cagctgtcca ccccgcacgc 1260

cgtgggcgtc ctgctgctgg gcctggtggg ctactacatc ttccgggtgg ccaaccacca 1320

gaaggacctg ttccgccgca cggatgggcg ctgcctcatc tggggcagga agcccaaggt 1380

catcgagtgc tcctacacat ccgccgatgg gcagaggcac cacagcaagc tgctggtgtc 1440

gggcttctgg ggcgtggccc gccacttcaa ctacgtcggc gacctgatgg gcagcctggc 1500

ctactgcctg gcctgtggcg gcggccacct gctgccctac ttctacatca tctacatggc 1560

catcctgctg acccaccgct gcctccggga cgagcaccgc tgcgccagca agtacggccg 1620

ggactgggag cgctacaccg ccgcagtgcc ttaccgcctg ctgcctggaa tcttctaagg 1680

gcacgcccta gggagaagcc ctgtggggct gtcaagagcg tgttctgcca ggtccatggg 1740

ggctggcatc ccagctccaa ctcgaggagc ctcagtttcc tcatctgtaa actggagaga 1800

gcccagcact tggcaggtgt ccagtaccta atcacgctct gttccttgct tttgccttca 1860

agggaattcc gagtgtccag cactgccgta ttgccagcac agacggattt tctctaatca 1920

gtgtccctgg ggcaggagga tgacccagtc acctttacta gtcctttgga gacaatttac 1980

ctgtattagg agcccaggcc acgctacact ctgcccacac tggtgagcag gaggtcttcc 2040

cacgccctgt cattaggctg catttactct tgctaaataa aagtgggagt ggggcgtgcg 2100

cgttatccat gtattgcctt tcagctctag atccccctcc cctgcctgct ctgcagtcgt 2160

gggtggggcc cgtgcgccgt ttctccttgg tagcgtgcac ggtgttgaac tgggacactg 2220

gggagaaagg ggctttcatg tcgtttcctt cctgctcctg ctgcacagct gccaggagtg 2280

ctctgcctgg agtctgcaga cctcagagag gtcccagcac cggctgtggc ctttcaggtg 2340

taggcaggtg ggctctgctt cccgattccc tgtgagcgcc caccctctcg aaagaatttt 2400

ctgcttgccc tatgactgtg cagactctgg ctcgagcaac ccggggaact tcaccctcag 2460

gggcctccca caccttctcc agcgaggagg tctcagtccc agcctcggga gggcacctcc 2520

ttttctgtgc tttcttccct gaggcattct tcctcatccc tagggtgttg tgtagaactc 2580

tttttaaact ctatgctccg agtagagttc atctttatat taaacttccc ctgttcaaat 2640

aa 2642

<210> 5

<211> 1872

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

catctctagg ccccgccccg cgctgcgtgc ccacgttgcg ccggcctcgc gccagtccgc 60

tgggctgcag ggactgcggc gcctgaggga gtcgctgacg ggcacgctga ctggaggctg 120

gcggacaggc gacagcgacc tgcggcagag tcttgctgcg acacccaggc tggagtgcaa 180

tggcgctatc tcggctcact gcaacctccg cttcccggat tcaagcgatt ctcctgcctc 240

agcctcccga gtaggtggga ctacaggacc agaggagcga gagcagcaag aaccacaccc 300

agcagcaatg tcagcggaag tggaaacctc agaggggta gacgagtcag aaaaaaagaa 360

ctctggggcc ctagaaaagg agaaccaaat gagaatggct gacctctcgg agctcctgaa 420

ggaagggacc aaggaagcac acgaccgggc agaaaacacc cagtttgtca aggacttctt 480

gaaaggcaac attaagaagg agctgtttaa gctggccacc acggcacttt acttcacata 540

ctcagccctc gaggaggaaa tggagcgcaa caaggaccat ccagcctttg ccccttgta 600

cttccccatg gagctgcacc ggaaggaggc gctgaccaag gacatggagt atttctttgg 660

tgaaaactgg gaggagcagg tgcagtgccc caaggctgcc cagaagtacg tggagcggat 720

ccactacata gggcagaacg agccggagct actggtggcc catgcataca cccgctacat 780

gggggatctc tcgggggcc aggtgctgaa gaaggtggcc cagcgagcac tgaaactccc 840

cagcacaggg gaagggaccc agttctacct gtttgagaat gtggacaatg cccagcagtt 900

caagcagctc taccgggcca ggatgaacgc cctggacctg aacatgaaga ccaaagagag 960

gatcgtggag gaggccaaca aggcttttga gtataacatg cagatattca atgaactgga 1020

ccaggccggc tccacactgg ccagagagac cttggaggat gggttccctg tacacgatgg 1080

gaaaggagac atgcgtaaat gccctttcta cgctgctgaa caagacaaag gtgccctgga 1140

gggcagcagc tgtcccttcc gaacagctat ggctgtgctg aggaagccca gcctccagtt 1200

catcctggcc gctggtgtgg ccctagctgc tggactcttg gcctggtact acatgtgaag 1260

cacccatcat gccacaccgg taccctcctc ccgactgacc actggcctac ccctttctcc 1320

agccctgact aaactaccac ctcaggtgac tttttaaaaa atgctgggtt taagaaaggc 1380

aaccaataaa agccagatgc tagagcctct gcctgacagc atcctctcta tgggccatat 1440

tccgcactgg gcacaggccg tcaccctggg agcagtcggc acagtgcagc aagcctggcc 1500

cccgacccag ctctactcca ggcttccaca cttctgggcc ctaggctgct tccggtagtc 1560

cctgtttttg cagtacatgg gtgactatct cccctgttgg aggtgagtgg cctgtaagtc 1620

caagctgtgc gagggggcct tgctggatgc tgctgtacaa cttctgggcc tctcttggac 1680

cctgggagtg agggtgggtg tgggtggaag cctcagaggc cttgggagct catccctctc 1740

acccagaatc cctctaaccc cttgggtgcg gtttgctcag ccccagctta tctcctcctc 1800

cgcgctgtgt aaatgctcca gcactcaata aagtgggctt tgcaagctaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aa 1872

<210> 6

<211> 3504

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atgacgtcgc gttccgtagg gctcttcccg ggctttggtg ggtcacgtga accacttttc 60

gcgcgaaacc tggttgttgc tgtagtggcg gagaggatcg tggtactgct atggcggaat 120

catcggaatc cttcaccatg gcatccagcc cggcccagcg tcggcgaggc aatgatcctc 180

tcacctccag ccctggccga agctcccggc gtactgatgc cctcacctcc agccctggcc 240

gtgaccttcc accatttgag gatgagtccg aggggctcct aggcacagag gggcccctgg 300

aggaagaaga ggatggagag gagctcattg gagatggcat ggaaagggac taccgcgcca 360

tcccagagct ggacgcctat gaggccgagg gactggctct ggatgatgag gacgtagagg 420

agctgacggc cagtcagagg gaggcagcag agcgggccat gcggcagcgt gaccgggagg 480

ctggccgggg cctgggccgc atgcgccgtg ggctcctgta tgacagcgat gaggaggacg 540

aggagcgccc tgcccgcaag cgccgccagg tggagcgggc cacggaggac ggcgaggagg 600

acgaggagat gatcgagagc atcgagaacc tggaggatct caaaggccac tctgtgcgcg 660

agtgggtgag catggcgggc ccccggctgg agatccacca ccgcttcaag aacttcctgc 720

gcactcacgt cgacagccac ggccacaacg tcttcaagga gcgcatcagc gacatgtgca 780

aagagaaccg tgagagcctg gtggtgaact atgaggactt ggcagccagg gagcacgtgc 840

tggcctactt cctgcctgag gcaccggcgg agctgctgca gatctttgat gaggctgccc 900

tggaggtggt actggccatg taccccaagt acgaccgcat caccaaccac atccatgtcc 960

gcatctccca cctgcctctg gtggaggagc tgcgctcgct gaggcagctg catctgaacc 1020

agctgatccg caccagtggg gtggtgacca gctgcactgg cgtcctgccc cagctcagca 1080

tggtcaagta caactgcaac aagtgcaatt tcgtcctggg tcctttctgc cagtcccaga 1140

accaggaggt gaaaccaggc tcctgtcctg agtgccagtc ggccggcccc tttgaggtca 1200

acatggagga gaccatctat cagaactacc agcgtatccg aatccaggag agtccaggca 1260

aagtggcggc tggccggctg ccccgctcca aggacgccat tctcctcgca gatctggtgg 1320

acagctgcaa gccaggagac gagatagagc tgactggcat ctatcacaac aactatgatg 1380

gctccctcaa cactgccaat ggcttccctg tctttgccac tgtcatccta gccaaccacg 1440

tggccaagaa ggacaacaag gttgctgtag gggaactgac cgatgaagat gtgaagatga 1500

tcactagcct ctccaaggat cagcagatcg gagagaagat ctttgccagc attgctcctt 1560

ccatctatgg tcatgaagac atcaagagag gcctggctct ggccctgttc ggaggggagc 1620

ccaaaaaccc aggtggcaag cacaaggtac gtggtgatat caacgtgctc ttgtgcggag 1680

accctggcac agcgaagtcg cagtttctca agtatattga gaaagtgtcc agccgagcca 1740

tcttcaccac tggccagggg gcgtcggctg tgggcctcac ggcgtatgtc cagcggcacc 1800

ctgtcagcag ggagtggacc ttggaggctg gggccctggt tctggctgac cgaggagtgt 1860

gtctcattga tgaatttgac aagatgaatg accaggacag aaccagcatc catgaggcca 1920

tggagcaaca gagcatctcc atctcgaagg ctggcatcgt cacctccctg caggctcgct 1980

gcacggtcat tgctgccgcc aaccccatag gagggcgcta cgacccctcg ctgactttct 2040

ctgagaacgt ggacctcaca gagcccatca tctcacgctt tgacatcctg tgtgtggtga 2100

gggacaccgt ggacccagtc caggacgaga tgctggcccg cttcgtggtg ggcagccacg 2160

tcagacacca ccccagcaac aaggaggagg aggggctggc caatggcagc gctgctgagc 2220

ccgccatgcc caacacgtat ggcgtggagc ccctgcccca ggaggtcctg aagaagtaca 2280

tcatctacgc caaggagagg gtccacccga agctcaacca gatggaccag gacaaggtgg 2340

ccaagatgta cagtgacctg aggaaagaat ctatggcgac aggcagcatc cccattacgg 2400

tgcggcacat cgagtccatg atccgcatgg cggaggccca cgcgcgcatc catctgcggg 2460

actatgtgat cgaagacgac gtcaacatgg ccatccgcgt gatgctggag agcttcatag 2520

acacacagaa gttcagcgtc atgcgcagca tgcgcaagac ttttgcccgc tacctttcat 2580

tccggcgtga caacaatgag ctgttgctct tcatactgaa gcagttagtg gcagagcagg 2640

tgacatatca gcgcaaccgc tttggggccc agcaggacac tattgaggtc cctgagaagg 2700

acttggtgga taaggctcgt cagatcaaca tccacaacct ctctgcattt tatgacagtg 2760

agctcttcag gatgaacaag ttcagccacg acctgaaaag gaaaatgatc ctgcagcagt 2820

tctgaggccc tatgccatcc ataaggattc cttgggattc tggtttgggg tggtcagtgc 2880

cctctgtgct ttatggacac aaaaccagag cacttgatga actcggggta ctagggtcag 2940

ggcttatagc aggatgtctg gctgcacctg gcatgactgt ttgtttctcc aagcctgctt 3000

tgtgcttctc acctttgggt gggatgcctt gccagtgtgt cttacttggt tgctgaacat 3060

cttgccacct ccgagtgctt tgtctccact cagtaccttg gatcagagct gctgagttca 3120

ggatgcctgc gtgtggttta ggtgttagcc ttcttacatg gatgtcagga gagctgctgc 3180

cctcttggcg tgagttgcgt attcaggctg cttttgctgc ctttggccag agagctggtt 3240

gaagatgttt gtaatcgttt tcagtctcct gcaggtttct gtgcccctgt ggtggaagag 3300

ggcacgacag tgccagcgca gcgttctggg ctcctcagtc gcaggggtgg gatgtgagtc 3360

atgcggatta tccactcgcc acagttatca gctgccattg ctccctgtct gtttccccac 3420

tctcttattt gtgcattcgg tttggtttct gtagttttaa tttttaataa agttgaataa 3480

aatataaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3504

<210> 7

<211> 7390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

cggaactcgc gggttcggag ccgcccgctg aggtcagaag gaggcgtctg cgctgatcgg 60

gtccgccgcg cgccagagcc agagtcgcag ccgaggggag ccggggccgg agcccgagcc 120

cgagccgagc cggagcccga gcgagcggcg gagaccgtgc ccccgcctcg gccccgcgcc 180

gccgcggcca ggcccggcat ggaggaggag tgccgggtgc tctccataca gagccacgtc 240

atccgcggct acgtgggcaa ccgggcggcc acgttcccgc tgcaggtttt gggatttgag 300

attgacgcgg tgaactctgt ccagttttca aaccacacag gctatgccca ctggaagggc 360

caagtgctga attcagatga gctccaggag ttgtacgaag gcctgaggct gaacaacatg 420

aataaatatg actacgtgct cacaggttat acgagggaca agtcgttcct ggccatggtg 480

gtggacattg tgcaggagct gaagcagcag aaccccaggc tggtgtacgt gtgtgatcca 540

gtcttgggtg acaagtggga cggcgaaggc tcgatgtacg tcccggagga cctccttccc 600

gtctacaaag aaaaagtggt gccgcttgca gacattatca cgcccaacca gtttgaggcc 660

gagttactga gtggccggaa gatccacagc caggaggaag ccttgcgggt gatggacatg 720

ctgcactcta tgggccccga caccgtggtc atcaccagct ccgacctgcc ctccccgcag 780

ggcagcaact acctgattgt gctggggagt cagaggagga ggaatcccgc tggctccgtg 840

gtgatggaac gcatccggat ggacattcgc aaagtggacg ccgtctttgt gggcactggg 900

gacctgtttg ctgccatgct cctggcgtgg acacacaagc accccaataa cctcaaggtg 960

gcctgtgaga agaccgtgtc taccttgcac cacgttctgc agaggaccat ccagtgtgca 1020

aaagcccagg ccggggaagg agtgaggccc agccccatgc agctggagct gcggatggtg 1080

cagagcaaaa gggacatcga ggacccagag atcgtcgtcc aggccacggt gctgtgaggg 1140

ccccgccgct tgcccgtgac acgcagcgcg ttggtgtctc cgtgtttgtc cctgtgaaaa 1200

catgtaacgt ctgccttaga gccatgaccg aaacttgata ttttttttctt tcatgagtgt 1260

ccggcatctg ctggtcttca ttgtgaaacg tgccagtcgt gctttgtgaa aaataacaaa 1320

gtggtcacag aaatttgtga tctgaaaacc cggctccctt ccccacaagg ctcctgggcc 1380

tccgggaaga cgggcccctg tttgccatct cgggggtgtt ccctgtggga gggtgagtgg 1440

gtgaggccga gcctgctgcg tgtggagcct cgagtgggcc ctggctgcca ctaccgtaca 1500

gaggccgtgt cgcgctgggc tgggcctggg tggcctctgt ctttgcatct ctgagaagga 1560

gtcgggtggt aacggttggg gtcaggaaga attctgccaa gtatctttac tgtcattctg 1620

accatagcct ctttgttccc gcattcgaac ttttggttct tactttgctg ctcgtttagt 1680

ccctggggat ttcagatctt aggctgttgt ttcaccgtat gggagggttg atgtgagctt 1740

gcttggagac acacggtgca gcatcaggga ccttcccagg ccccagcaaa ttcaagtcgg 1800

tctgcagacc tctcagctac ccgcgggacc tcttgtaacc catcggcatc ttccaggaat 1860

ccgccgagtg acttgaggaa gatgctaacg cagtaaggtc tgtgctgggc caagagcagc 1920

tttgaagctc cagagaacca ccccgtcagg ttccttgtgg aagctcccct catccgtggt 1980

gcagcaggct gagcactgcg cgtttgccac gtgctgcccg tgacagcaca ttgagccaca 2040

gcatttgtag acaggacaga ggggtgcctg ccccctgccc ctgctggcac atttaaccct 2100

tgtcccctga cctcagttct gtgccccacc aaatgcccag gggcaagagg ccaccctgga 2160

agctgccaat cttccaaggt gggtgtgggg cacggtgggg gcgggcagct cccaggccct 2220

tgggcaggct ggggtgacgg cagaggccac agcaccagct ctgacaagtc ctatcatcct 2280

ctgctcagca gtgacctccc tggccccact ttgcccagag tttggggtcc ccccaggtat 2340

agctataggc ggcagtgcct gtccctggcc tgccttgatt tcagccacac ccctgcagcc 2400

ctgcatccca gctctggggt gtgcagaggt ttgtgtctcc agggaaccca cggctggaga 2460

gaaataggga gatgcaggaa gtgggggccc atggggcccc caagaagcgg actctccaag 2520

gggtaccccc accccgctac cttccccacg gacgggcccc tcctggagcc cataccctcc 2580
tgtgaggcca ttccagtgtc ttctagaaag actcgcttgc caggagtgcg ttctttgttg 2640
aaaaatgccc tgaagcgaaa agatgcaggt ttatatggaa cccccacccc ctcccccact 2700
ctcccactct gttcgttctg aatgtcttca cgagcgtgca tcagggcgcc tggctccccc 2760
acctcagcca gtgagtcaga cacgggtttc gcagccatgt ttcctggctc cgaggacacg 2820
ggtggcaggc ccgttgcagc ccagagccac tggtccctac agggcgccgc cacaccagca 2880
ggaaggagga tggctgtgtc cggagcctgg cggggaggcg gcctccccag tatgtgagtg 2940

cagggatctg ccagaaccac ctggccctct gtagggcgtt taactggaaa taccctcact 3000
gccaagtgga gactggggcg tgtgccacat tgccagccac caggaaagct tttcttttc 3060
ttttttttt ttttttaaac accaagagca cgtatagcat gggggaaaga acctaaatgt 3120
ctctctgtcc tgtgagctgg tgaaaaaccc agcatgagaa cgcagtgtca ggtgtgggac 3180
tccttctgcc cctgcagtgg gtgttacggg cggtgtgccc tggcgagcaa gctttgattc 3240
ttggttcttt gagctcgttt cagaggctga gtccccacat cagctttagt tcttggactt 3300
ccctgtatta agcaagaatt aggagaatgg ctgtccctgc aggcgcctcc cgtaaatcct 3360

gagctctctg gcgcaatctg aaacttctct tctgttttct ttggctgtat cagccgaacc 3420
aggagaggcc tgggctgcga ctaaggagaa agaaatcggg ggtttctgag agcagatggt 3480
gcctttgtgg gtgcagggct tttgtggaaa ttgtcagcct ctacgggcag agtccggcat 3540
cccctcccca gactgcctgc tgtcaaacca cggagcagct ggagcctgcc ctgtccacgg 3600
cccgtttcca cccgggcatg ttcgtctctc atgacttcgg cagaggcccc tggtggcctt 3660
cagtttcagt ttctcatcca ggaaggtaac cttgggcatt ggcagtgggt ttccctatgg 3720
cttggatcca gattagaatt gatctttgtt ttcactttcc atagttaata acatgcaaaa 3780

taatgagaag aatttatttt aaggtgacag ctatactggt ccaacatcgc ctgcttattg 3840
tcagggtaca gaagtttaat actttcttaa tccagttttt caaacttctc cctgtagacc 3900
gtaaggatga attccacaat aggatccttt ttaaaatcga ttttaaattg ttgcctagtc 3960
ctgccaaggt tattatgtgc atctgttatt tttccaatac atgtaaacag ttgcagcatg 4020
atgctttgtt taatgtcctg ttcttaagct cgttagagcc agttttgaaa cgtttggtct 4080
taccgtgaac ggaggctggc ttggcttagc cacgctgatg agtaagtgag ggatgtctcc 4140
atcttgagat caccaggcaa gagagttgcc tgcaccaggt aagaggccaa agcccctggg 4200

gtaacagtcc ccaccgctac ccgaggtaaa acaataaaag ctatgtggtt gagctcaggc 4260

ctctcgtgcc tggtgtcaga gaaggcagag cccacagtag gtgcacggtg caaggccctg 4320

ggagggcact ggccagggaa ggtggtatag atggccctca gattgcgggg ccccgagcag 4380

ctccccactc tgcccgtcca ccttccctgg ctccagcctc attctctctt tagtttaact 4440

atgcaaagag aggaggttga gagtgttctg gcagctggag ctcttttcct tgtccttcct 4500

gccctccgat ggggccacct gtgtcggggc agcagtgtcc atgtttatgg agatcagagg 4560

tgtccccact gtgtggctgg actgtactct gctgcccggg tagccaggag tctctccctc 4620

tctcccctgc cgcctgcctg gtctcatggg cctccttcac acacccctcc ctgtggatcg 4680

cctgcctggg cccagagcag gggaactgga gtttgtgagt gagcagagca ggttatgtgc 4740

agacagggaa acgagaactt tggacctggc tttctgagtc caggtgagag ctgtgtggcc 4800

ccccgatgcc actctgcccg ccggagggat gtgcctgctg agccttttcc ttccacgccg 4860

cctctcactg ccaggccagc ggcttccgct gagactcgct ggagaggcgg ctcccgtgtc 4920

cgtccaccga gcactcagat ggatgctgat caccagggcc gaggggggctc ccagaaggac 4980

cccaggccct ggggagggtg gctgtgggag gccaagtcca ctgcccggaa gtcttgtcag 5040

ccctaagcca gggaagcctg gagcgtggcc tggcgggtct gggtggacac cgtccccact 5100

ccggactccc agcacagggg aggatacctg agcctgtatg gccctgtagc cctgggcaga 5160

gctgggcctg tcgtgtgttc ctgcctggca ggtgcaggtg ctggccatct gcaggtggaa 5220

ggaggtggga atcttggatt ttttgttttt ttttgttttt tttttttga gatgaagtct 5280

cgctctgaca cccaggctgg cgtgcagtgg tgtgatctcg gctcactgca aactccgctt 5340

cctgggttca agtggttctc ctgccccagc ctcccaagta gctgggatta caggcatgcg 5400

ccaccacgct cagctgattt ttgtattttt agtagagatg gggtttcacc atgttggcca 5460

agctggtctc aaactcctga cctcaagtga tctgcccgcc tcggcctccc agagtgctgg 5520

gattacaggc atgagccagt gcacccggcg gaatcttgga atttttatag acagcacctc 5580

agtttctgac tccagccgca cacctcctgc ctctgccagc aggggttgcc gccagaccag 5640

agccagggcc aggtccctgc gtccatcccc cccggtagga tggacgtgag ccatccttct 5700

aggggacttt tttcagtgtg cgactcgtct ctgttaggtg gtaggagcca gtttgtgtgg 5760

cctgtgccac gctccacagt gcgtggctgg gctctgtgtg tggcctgtgt cccctgtccc 5820

tgcaggaccc agcaggcatc gtggcgtgac agctgtgtcc aagccactgc ccgggcatcc 5880

catcacccac cagggtgcac ggtctctcct gctgggggct ttctgtcgca tgtgtgtctc 5940

ctgtcgactc tgcagtttgt tctcagagca gaatgtttcc tgttctcagt gcacaaagac 6000

actggttttc aatcggcgtc taaaaccacg ttcctgcctt tcattgcaac acggtgtgtt 6060

catttgttta aaacagttta atgagtaagt ttagatgact ggtcaatatc ttaaaaatgt 6120

atattagtaa gaagttcttc ctggaatttt tctttcgatt ctggcagaat aaacaggtgt 6180

ttttagtttt cccactgtct gagccaagca ggaccctgtc ccagagcaag agatgtcccc 6240

ttccatctct gacccttgcc tgggacaagc tttgatgggg ggccccagct tcaaggctgt 6300

ggtgggaaca gcacccccaa atgccagcct ctcctttctt cccatccacc agtatactgc 6360

ggggccattt ctggtctttg tccaacagga aacccatttc tggtgggata tgccttccag 6420

tgccacaggg ccactcaccc catgcatctc tgtcctgccc gtcagtgctg ggacggacag 6480

caagggcaag cccagtgtct ggcggatagg tgggtgggaa cagagagggg agaatgccgt 6540

cctaagcttc tgcttgggga tcccccacac gacctgggta ctgcctggga aacctgtcct 6600

aagtaaaact atggacctcg cctcgcccac cggcctgcga agccagcatc tccgtgaagg 6660

tggatggaag cgcctttgtc ctcattttga gctgcaagct gggtcagcgg ctctgaagcc 6720

ctcgagtgac tttctaaccc aagacccagc ccctggcagg aggagggtgg gtgcagggct 6780

ggtgggacaa aaagaggcct cagcaggcct ggaagaccct tccagtacat cccacagcgt 6840

gtcgagcagc tgggagaacc tgtgtcaagc tcgagccgtc ataggtcccc atgaggtgtc 6900

tgaagcccct tcttggtgat gggaggcaga ggtgctgacg ttctggagca tggacgtgag 6960

tcctcagctg gctccgcgtg ggcccttgga gggtgccagg tgtgtggtga ccttctggat 7020

gcctttaact tcatggctgc gtcattcctg atttagaact ttaaccggag cttcatctag 7080

tgattgcaaa actggaccaa tgggaggacg gcggcgcagc ccgctccctc cgtggaatgg 7140

agctcagctc ttcggaggca tcaaagcacc tgtcgcctcc gtggtccccc tgctgaggga 7200

gtgcggcctc tgcaaggttc gggggtggct tcgtttgcct ggagtggccg gccctgcttg 7260

tgccatgtgg atgtttgtga gcctcggtcc tacagcactg tgtaggctgc atctgtttcg 7320

tgctggtcct gttgacttgt atgatatcca caaataaata ttttcatggc ggtcgtgttg 7380

aaaaaaaaaa 7390

<210> 8

<211> 949

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ggaaggggcg gggcgaacgg aagccgggaa ggcgattcat agctcgcggg gtacgggcgc 60

gcgtgcgcac tccgcagccc gttcaggacc ccggcgcggg cagggcgccc acgagctggc 120

tggctgcttg cacccacatc cttctttctc tgggacctgg ggtcgcggtt acttgggctg 180

gccggcgaac ccttgagtgg cctggcgggg agcgggcctc gcgcgcctgg agggccctgt 240

ggaacgaaga gaggcacaca gcatggcaga aaaccgagag ccccgcggtg ctgtggaggc 300

tgaactggat ccagtggaat acacccttag gaaaaggctt cccagccgcc tgccccggag 360

acccaatgac atttatgtca acatgaagac ggactttaag gcccagctgg cccgctgcca 420

gaagctgctg gacggagggg cccggggtca gaacgcgtgc tctgagatct acattcacgg 480

cttgggcctg gccatcaacc gcgccatcaa catcgcgctg cagctgcagg cgggcagctt 540

cgggtccttg caggtggctg ccaatacctc caccgtggag cttgttgatg agctggagcc 600

agagaccgac acacgggagc cactgactcg gatccgcaac aactcagcca tccacatccg 660

agtcttcagg gtcacaccca agtaattgaa aagacactcc tccacttatc ccctccgtga 720

tatggctctt cgcatgctga gtactggacc tcggaccaga gccatgtaag aaaaggcctg 780

ttccctggaa gcccaaagga ctctgcattg agggtggggg taattgtctc ttggtgggcc 840

cagttagtgg gccttcctga gtgtgtgtat gcggtctgta actattgcca tataaataaa 900

aaatcctgtt gcactagtgt cctgccatcc caaaaaaaaa aaaaaaaaa 949

<210> 9

<211> 510

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

tgaggctgcc ttataaagca ccaagaggct gccagtggga cattttctcg gccctgccag 60

cccccaggag gaaggtgggt ctgaatctag caccatgacg gaactagaga cagccatggg 120

catgatcata gacgtctttt cccgatattc gggcagcgag ggcagcacgc agaccctgac 180

caaggggggag ctcaaggtgc tgatggagaa ggagctacca ggcttcctgc agagtggaaa 240

agacaaggat gccgtggata aattgctcaa ggacctggac gccaatggag atgcccaggt 300

ggacttcagt gagttcatcg tgttcgtggc tgcaatcacg tctgcctgtc acaagtactt 360

tgagaaggca ggactcaaat gatgccctgg agatgtcaca gattcctggc agagccatgg 420

tcccaggctt cccaaaagtg tttgttggca attattcccc taggctgagc ctgctcatgt 480

acctctgatt aataaatgct tatgaaatga 510

<210> 10

<211> 1646

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

ggcggggcca ggagagaaag ctttgtggtt tggtctcagg gaagtagcag gcgccggttg 60

agagaactac ggccctgtcg gaaggtaacc tccggtgcaa acgaccatcg gcggcaggcg 120

agcggtacgc ttggcgtccg ggccttcctg ggcccgtctg aggaaacttg ctgctcgagg 180

ccaggctgcc taggacctgt ccctttttttc tatactggct cccacatccg ggtttttttct 240

ccgggacggc ccttcggatg cttgggccaa tgggaatcgc catttagggt gctccgccca 300

ccgggtcgcg tagagcatcc tggaagtcgt agtaaatctc tcgagagttc tctccgcacg 360

cgggctggag aagcgggtcc tacgcacgct ttgttgtcgc gctttgcctc cgtccttgcc 420

cctactcccg ccttacctga cttccttttc ggaggaagat ccttgagcag ccgacgttgg 480

gacaaaggat ttggagaaac ccagggctaa agtcacgttt ttcctccttt aagacttacc 540

tcaacacttc actccatggc agttcccgag acccgcccta accacactat ttatatcaac 600

aacctcaatg agaagatcaa gaaggatgag ctaaaaaagt ccctgtacgc catcttctcc 660

cagtttggcc agatcctgga tatcctggta tcacggagcc tgaagatgag gggccaggcc 720

tttgtcatct tcaaggaggt cagcagcgcc accaacgccc tgcgctccat gcagggtttc 780

cctttctatg acaaacctat gcgtatccag tatgccaaga ccgactcaga tatcattgcc 840

aagatgaaag gcaccttcgt ggagcgggac cgcaagcggg agaagaggaa gcccaagagc 900

caggagaccc cggccaccaa gaaggctgtg caaggcgggg gagccacccc cgtggtgggg 960

gctgtccagg ggcctgtccc gggcatgccg ccgatgactc aggcgccccg cattatgcac 1020

cacatgccgg gccagccgcc ctacatgccg ccccctggta tgatcccccc gccaggcctt 1080

gcacctggcc agatcccacc aggggccatg cccccgcagc agcttatgcc aggacagatg 1140

ccccctgccc agcctctttc tgagaatcca ccgaatcaca tcttgttcct caccaacctg 1200

ccagaggaga ccaacgagct catgctgtcc atgcttttca atcagttccc tggcttcaag 1260

gaggtccgtc tggtacccgg gcggcatgac atcgccttcg tggagtttga caatgaggta 1320

caggcagggg cagctcgcga tgccctgcag ggctttaaga tcacgcagaa caacgccatg 1380

aagatctcct ttgccaagaa gtagcacctt ttccccccat gcctgcccct tcccctgttc 1440

tggggccacc cctttccccc ttggctcagc cccctgaagg taagtccccc cttgggggcc 1500

ttcttggagc cgtgtgtgag tgagtggtcg ccacacagca ttgtacccag agtctgtccc 1560

cagacattgc acctggcgct gttaggccgg aattaaagtg gctttttgag gtttggtttt 1620

tcacaatcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1646

<210> 11

<211> 2813

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ctccacgcta gcgccgccca ggctggcaca aaggaggaag cctagtcccg cccctgcgtg 60

cggcgcttct cccaggcccc accttccatc cagtgccctg gaccctcggc tgggtagcgc 120

caccagagcg accaaacgtc ccgcgccttc caggccgcac tccagagcca aaagagctcc 180

atggcggcgg cggccaagcc caacaacctt tccctggtgg tgcacggacc gggggacttg 240

cgcctggaga actatcctat ccctgaacca ggcccaaatg aggtcttgct gaggatgcat 300

tctgttggaa tctgtggctc agatgtccac tactgggagt atggtcgaat tgggaatttt 360

attgtgaaaa agcccatggt gctgggacat gaagcttcgg gaacagtcga aaaagtggga 420

tcatcggtaa agcacctaaa accaggtgat cgtgttgcca tcgagcctgg tgctccccga 480

gaaaatgatg aattctgcaa gatgggccga tacaatctgt caccttccat cttcttctgt 540

gccacgcccc ccgatgacgg gaacctctgc cggttctata agcacaatgc agccttttgt 600

tacaagcttc ctgacaatgt caccttttgag gaaggcgccc tgatcgagcc actttctgtg 660

gggatccatg cctgcaggag aggcggagtt accctgggac acaaggtcct tgtgtgtgga 720

gctgggccaa tcgggatggt cactttgctc gtggccaaag caatgggagc agctcaagta 780

gtggtgactg atctgtctgc tacccgattg tccaaagcca aggagattgg ggctgattta 840

gtcctccaga tctccaagga gagccctcag gaaatcgcca ggaaagtaga aggtcagctg 900

gggtgcaagc cggaagtcac catcgagtgc acgggggcag aggcctccat ccaggcgggc 960

atctacgcca ctcgctctgg tgggaacctc gtgcttgtgg ggctgggctc tgagatgacc 1020

accgtacccc tactgcatgc agccatccgg gaggtggata tcaagggcgt gtttcgatac 1080

tgcaacacgt ggccagtggc gatttcgatg cttgcgtcca agtctgtgaa tgtaaaaccc 1140

ctcgtcaccc ataggtttcc tctggagaaa gctctggagg cctttgaaac atttaaaaag 1200

ggattggggt tgaaaatcat gctcaagtgt gaccccagtg accagaatcc ctgatgttaa 1260

tgggctctgc cctcatcccc acagtcttgg gatctcaggg cacaatggct ggacatgggt 1320

gggctctgat gcagaacttt ctcttttgaa tgttaagaat aactaataca attcattgtg 1380

aacagaagtc cttaagcaga ggaattggtg tgccttaaag atacaatctg ggatagtttg 1440

ggggaacttg tagccagaat gccctgttca tgctgagcaa agttcagcaa gtagagcaga 1500

gtttggcagg caggtgccag gaactcccct tcttcctgga gtgccttcat tgaggaagga 1560

aatctggccc ttgggtttcc tggttccact gctactgacc cagaggggaa tgagggctga 1620

gttatgaaaa gataacttca tgaagactta actggcccag aagctgattt tcatgaaaat 1680

ctgccactca gggtctggga tgaaggcttg tcagcacttc cagtttagaa cgcaatgttt 1740

ctagagacat attggctgtt tgttttgatg ataaaaggag aataagaaaa ggcatcactt 1800
tcctggatcc aggataattt ttaaaccaat caaatgaaaa aaacaaacaa acaaaaaagg 1860
aaatgtcatg tgaggttaaa ccagtttgca ttcccctaat gtggaaaaag taagaggact 1920
actcagcact gtttgaagat tgcctcttct acagcttctg agaattgtgt tatttcactt 1980
gccaagtgaa ggacccccctc cccaacatgc cccagcccac ccctaagcat ggtcccttgt 2040
caccaggcaa ccaggaaact gctacttgtg gacctcacca gagaccagga gggtttggtt 2100
agctcacagg acttccccca ccccagaaga ttagcatccc atactagact catactcaac 2160

tcaactaggc tcatactcaa ttgatggtta ttagacaatt ccatttcttt ctggttatta 2220
taaacagaaa atctttcctc ttctcattac cagtaaaggc tcttggtatc tttctgttgg 2280
aatgatttct atgaacttgt cttattttaa tggtgggttt tttttctggt aagatttaga 2340
cctaaatcgc atcatgccaa cttgtgactt tgagactatt catcaagaat gaggatatag 2400
tagccatgac atagcttgag ctatagcctt taattcctta ctttggctat gggtggaggg 2460
tgagtttgaa gaggttctga ttttcttgta acctgggaaa gccatgacct tgtgcccgat 2520
tctttcagat tgctttgggt aataaatatt ggtggtggta tctgactcat gctgctgttt 2580

atggtcctgt ttagtgggga atggactcag gttacccatt tcccagaggg aaggatccca 2640
ggatttttga aggttacata ttttctgtac caaatataat ttcattgaca tgaattatct 2700
ctaatcctca tgacaagcca catacacaat cattttgtag ataaagaaga tataaatgcc 2760
agaggagacc ttaagattgt cttacaacac aacccttcag ttaacgagag agg 2813

<210> 12
<211> 1296
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 12

tccgggggag cggaactgca agaggaaagg ctcgggtagg cttctgggag cgaccgctcc 60
gctcgtctcg ttggttccgg aggtcgctgc ggcggtggga aatgctggcg cgcgcggcgc 120

ggggcactgg ggccctttg ctgaggggct ctctactggc ttctggccgc gctccgcgcc 180
gcgcctcctc tggattgccc cgaaacaccg tggtactgtt cgtgccgcag caggaggcct 240
gggtggtgga gcgaatgggc cgattccacc ggatcctgga gcctggtttg aacatcctca 300
tccctgtgtt agaccggatc cgatatgtgc agagtctcaa ggaaattgtc atcaacgtgc 360
ctgagcagtc ggctgtgact ctcgacaatg taactctgca aatcgatgga gtcctttacc 420

tgcgcatcat ggacccttac aaggcaagct acggtgtgga ggaccctgag tatgccgtca 480

cccagctagc tcaaacaacc atgagatcag agctcggcaa actctctctg gacaaagtct 540

tccgggtgga ggcagagcgg cggaaacggg ccacagttct agagtctgag gggacccgag 600

agtcggccat caatgtggca gaagggaaga aacaggccca gatcctggcc tccgaagcag 660

aaaaggctga acagataaat caggcagcag gagaggccag tgcagttctg gcgaaggcca 720

aggctaaagc tgaagctatt cgaatcctgg ctgcagctct gacacaacat aatggagatg 780

cagcagcttc actgactgtg gccgagcagt atgtcagcgc gttctccaaa ctggccaagg 840

actccaacac tatcctactg ccctccaacc ctggcgatgt caccagcatg gtggctcagg 900

ccatgggtgt atatggagcc ctcaccaaag ccccagtgcc agggactcca gactcactct 960

ccagtgggag cagcagagat gtccagggta cagatgcaag tcttgatgag gaacttgatc 1020

gagtcaagat gagttagtgg agctgggctt ggccagggag tctgggaaca aggaagcaga 1080

ttttcctgat tctggctcta gcttccctgc caagattttg gtttttattt ttttatttga 1140

actttagtcg tgtaataaac tcaccagtgg caaaccagaa actgtcctct ttgattgggg 1200

aatgaagttg ggaaagtcac tagcattttc cttggatcca gtcctgtcag catgatgcct 1260

ccatgaataa gagtgaactt cttgtaaagt gaaact 1296

<210> 13

<211> 6738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

ctgcagacga ggcaggcgga agaggcggga cttcgcgggt gacgtcatcg gggcgccgga 60

ggcccggggc gcctgggaat ttgaagcaaa caggcagcgc gcgacaatgg cggtcgctcg 120

tgcagctttg gggccattgg tgacgggtct gtacgacgtg caggctttca agtttgggga 180

cttcgtgctg aagagcgggc tttcctcccc catctacatc gatctgcggg gcatcgtgtc 240

tcgaccgcgt cttctgagtc aggttgcaga tattttattc caaactgccc aaaatgcagg 300

catcagtttt gacaccgtgt gtggagtgcc ttatacagct ttgccattgg ctacagttat 360

ctgttcaacc aatcaaattc caatgcttat tagaaggaaa gaaacaaagg attatggaac 420

taagcgtctt gtagaaggaa ctattaatcc aggagaaacc tgtttaatca ttgaagatgt 480

tgtcaccagt ggatctagtg ttttggaaac tgttgaggtt cttcagaagg agggcttgaa 540

ggtcactgat gccatagtgc tgttggacag agagcaggga ggcaaggaca agttgcaggc 600

gcacgggatc cgcctccact cagtgtgtac attgtccaaa atgctggaga ttctcgagca 660

gcagaaaaaa gttgatgctg agacagttgg gagagtgaag aggtttattc aggagaatgt 720

ctttgtggca gcgaatcata atggttctcc cctttctata aaggaagcac ccaaagaact 780

cagcttcggt gcacgtgcag agctgcccag gatccaccca gttgcatcga agcttctcag 840

gcttatgcaa aagaaggaga ccaatctgtg tctatctgct gatgtttcac tggccagaga 900

gctgttgcag ctagcagatg ctttaggacc tagtatctgc atgctgaaga ctcatgtaga 960

tattttgaat gattttactc tggatgtgat gaaggagttg ataactctgg caaaatgcca 1020

tgagttcttg atatttgaag accggaagtt tgcagatata ggaaacacag tgaaaaagca 1080

gtatgaagga ggtatcttta aaatagcttc ctgggcagat ctagtaaatg ctcacgtggt 1140

gccaggctca ggagttgtga aaggcctgca agaagtgggc ctgcctttgc atcgggggtg 1200

cctccttatt gcggaaatga gctccaccgg ctccctggcc actggggact acactagagc 1260

agcggttaga atggctgagg agcactctga atttgttgtt ggttttattt ctggctcccg 1320

agtaagcatg aaaccagaat ttcttcactt gactccagga gttcagttgg aagcaggagg 1380

agataatctt ggccaacagt acaatagccc acaagaagtt attggcaaac gaggttccga 1440

tatcatcatt gtaggtcgtg gcataatctc agcagctgat cgtctggaag cagcagagat 1500

gtacagaaaa gctgcttggg aagcgtattt gagtagactt ggtgtttgag tgcttcagat 1560

acatttttca gatacaatgt gaagacattg aagatatgtg gtcctcctga aagtcactgg 1620

ctggaaataa tccaattatt cctgcttgga ttcttccaca gggcctgtgt aagaatgggt 1680

tctggagttc tcatggtctt taggaaatat tgagtaattt gtaatcaccg cattgatact 1740

ataataagtt cattcttaag cttgcttttt ttgagactgg tgtttgttag acagccacag 1800

tcctgtctgg gttagggtct tccacatttg aggatccttc ctatctctcc atgggactag 1860

actgctttgt tattctattt atttttttaat ttttttcgag acaggatctc actctgttgc 1920

ccaggatgga gtgcagtggt gagatcacgg ctcattgcag cctcgacctc ccaggtgatc 1980

ctcccacctc agcttccaga ttagctggtg ctataggcat gcaccaccac gtccatctaa 2040

atttctttat tatttgtaga gatgaggtct tgccatgtta cccaggctgg tctcaactcc 2100

tgggctcaag cgatcctcct gcctcagtct ctcaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc 2160

actgtgccca gcctaattgc agtaagacaa aaattctagg gcaccaagag gctaaagtca 2220

gcacagcttt tcttgtgtcc tgtattctct gtctaatgtg ttgcccaaat aatacctaat 2280

tgttagccat tcccctccat ctctggccta aaagtgatag tccaggtatc cacatgggct 2340

ggttcccaga actgccattg ctcactctcc aaagagggga aggtggggaa ggggaaggtg 2400

actatagctc agctcctgag ctagtatctg gctgttattt caacaaccgg agttggggtt 2460

tgggctcatt ttttccccta gccagcaatt atggaccagt agtaacacaa gtgacagctt 2520

cctgtgactg acttcacaat taggaggtct aagattccat ttgggtattt gcttaaggat 2580
cccacataat tgtcccaacg gtcattagta gaggggaggt aagccttcat taataataaa 2640
gagaaagccc acattcaagg tggtgtttga gcaggggcag ggtgagggct gtcccggtgc 2700
tcattgcacc agcacactca cattccttct catttggggc ccacctgcag gaagtggcac 2760
aggatcagcc atttccccac ccttgtcagc tgatggccca ctgttcttta atgactcaga 2820
ggaatgccta ggatttttt ttttttttga gacagaatct cactgtcgcc caggctggag 2880
ttcagtggca cgatctcggc tcactgcaac ttctgcctct ctggttcaag cagttctcct 2940

gcctcagcct cccgagtagc tgggactaca agcctaggat ttttaactca ggtttttatt 3000
atattccctc ctgaagtttt tacttcaaga gcttctgctc taaagtccaa tttgggcttc 3060
atgtccccag tgctgcatct ccagggaaat gctgtctgtg ggagagacca actctcaagg 3120
aagaagtggc cacagaagga gcaggaaggg agttggccct cagggctact ctggggaagc 3180
caaaagtcat gaaggggaga agaattttct gacaaaaact tgcaggaatc tcttaggtgt 3240
cttcagtgtt ggagtgatat gttgagaggc ctttggagtg atgtgctgag gtctcaggcg 3300
cccacctccc tggctgtcac ttccatgtgt cagtggttct cccactttag caggtatcag 3360

agtcacctgg agtcttgtca aaacaggtac cagccccacc cgcagcgttt ctgactctgg 3420
gtagctctgg gatggggctt gagaatttgc gtttccaaaa aggtcccagg tgatgctgcg 3480
gttgcctgcg cagggactgg actttgagaa ccacttcact ggttattcac atttctgcct 3540
ctgcagtgag acagccttga ggtctgcctc ctgctaagag tcacatgctc ctgtccttta 3600
gaaatgtggg ctcctgccat ctccaggacg caggcactgt tcctgttgat gaaccctatt 3660
tcacaggacc cctgctaagg tgatttgagg ggaaatgaga ggaggctcaa ataatcaccc 3720
agcccctgcc acttactgaa agtgtaggtc cttgtgcccc acaccatcag agtttctgcg 3780

ttagcagatt tgtggtttgc ccagcagcct gggcgtgtgc atttctaatg ggtgcctcaa 3840
gtgatctgtt tctgatttgt atttctattg tgaagagtca gcccagtact gcaggcctct 3900
tacctaagca gaatcccagt ctggcatcaa agctttagag gacaagttga ttcaggcaga 3960
gaagaacttg ggctatacaa gcgctgttct tcagcattga agtattttgg aggcattaga 4020
tagtttaacc ctttctcagt caaggaatat ttacagaaca tgatctctgg gcattgtaac 4080
tcctggtctt agtggggaat atagggaccc catgtctcca tggggtgcac agaatgtctg 4140
tgagactgat ggagtggaga acgccatccc ccagcctctc cagctactcg aggcattctg 4200

tagaacataa gcccatagat tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 4260

tgcatgcgcg cgcgtgcgca ctggaggaac ctaagaaact atttggtgca cttcctctta 4320

ttttagagct cccaaagtgt agctccagaa tcgtaaaggg atatgctcag tctcacagcc 4380

agcctgtgga tctcagtccc aacactcacc cttgtgctac tgagtcagct ctaagaaaat 4440

ctgccaaaag taggccgagg gctggttttt tgttttgttt tgtttgtttg atacagggtc 4500

ttcactctgt tgcccaggct ggagtatatc atggctcact gcaaccttga cttgggctca 4560

agcgatccgc tcaagtagct ggaactactc tcaagtagct ctcaagagcc tctcgagtgg 4620

ctggaactac aggcgtgcac caccacagct ggttaatttt taaaattttt tgtagagacg 4680

gtggaggagg ttctcactgt gactcagtgt gtgcccgaca gcagagccca caccactcca 4740

gttgcagtgg ttgccatctg ggtcatcaga cctggctgtc aggggtgcag ccacaggaga 4800

gccaacagca gagggtgctg gccgctgagc tagctgctaa tgctggcctg ggtgcagttc 4860

tcatccaaag tacccggtgg gtgggagtca ctcagtacca gttccgagcc tgaacccaaa 4920

ctctcgtgtt tctgctcacc cctctctggc ttctgccacc acatgggaag aatatgccct 4980

ggttagccca tggcttctga agagcaagag aaagtagagc agagcctact ccagcctccc 5040

ccgtccaatg tatgaaagcc ccagctgatc tgtaagcctg ggagcgtgat aaatgcttag 5100

tagtgcatgc catggagttc cagggtggtt tattacacgg caatatctag ctaaatacat 5160

ttaacttgct gcagctctct ggatccagcc tggttaccag gaagacaaaa actgggctcc 5220

accaggaacc agtcttctgc cttcccaacc atcacctctg gctgcatcag cgatctctcc 5280

cagcgaaata gctgcttggt cttgtgtgaa tcctgtactt taacacagtg gaccaagtgt 5340

cagtcattga aaatgaccat gagtaaccct gtggactctc tgcagcttgg ttcctttgcc 5400

ccttaacagg tgggtatgaa tcgtgtcttc agtgccaggg ctgaatgaga aagggcattc 5460

ctttttgaag gaatctgata ctaaacacaa agcatgagaa aaatcaggac ttgttggagt 5520

tatattttta aaatatatat tttaacagtt atatatatta gatataatat ataatagtat 5580

atataaataa tactatattg cccaggctgg tctcgaactc cttagctcaa gtgatcctcc 5640

tgccttggct tcccaaagtg ctaggattac aggtgtgagc cactgctccc ggcctgttgg 5700

agttctttac atttatttta taatcaatgc tgttttatta aatgcggatt ttattttgga 5760

ttacaggatg tagaatgcca tatttttctt agatcatagg gcctttcaca tttgtaattt 5820

ggccttgtat gagttaccct gcaatccctt tgttttcccc ataacccttc caaaggaagg 5880

ccgcaataga aatacaaaga gaaacaaaat aattagaata ttttttaact tctaaagttc 5940

aaggttttgg cataagtctg gtttagaagc acatttgcct agccctttcc ttcccaccaa 6000

gggggaaagt cttcctctag acaagaggca gagggctcct cagagtcaga tcctggtgtg 6060

ggctctcacg tgctgctgct gaatcccagg gaaggaggga ggaagggcag ttgacaccca 6120

aaataagggt ggggaactgt cagcagagga ggtctgtgtc atgtttttca gcgctggggt 6180

tgggggggagc ccaggagagc aggaagatcc agagatccct cgccccagct cggccatgtg 6240

tgtctgggac agagcctgag gtggcctgag cttcctgtgg ctccagagta acattataga 6300

gaagctgaat tctcctgttt ttctgaaaag ggcatgggag ttagctgaga agcagacctg 6360

gtgggcctga gagtctcaat cgtcaggtaa ggacagtcag tgggaagtgg acgggccgca 6420

caaccaaggt tctcatgagg acaaccatgt cttcgggggt gcccttgtgc acagacagct 6480

ccatagtcct gcctccaatg tcccaacact gcattgtctc cctgcactta gcagccctgc 6540

agggtgagac ttggggagga tcctgaaatg attgtattta acaagacatg ctgtccttgt 6600

ttacctggaa cctagcaatg ttgttttctg ccacaacttg aatagatact tgaagcagag 6660

atgatgttga gttaaaaaaa atatatacat aaaaatatgg gttcttttca acctgaatag 6720

atggcctaaa aattcaaa 6738

<210> 14

<211> 1779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

cggcgtgccc tggggcggcg cgggcgcagg ggcgcgtgcg cggcgggctg tcgttggctg 60

gagcagcggc tgcgcgggtc gcggtgctgt gaggtctgcg ggcgctggca aatccggccc 120

aggatgtaga gctggcagtg cctgacggcg cgtctgacgc ggagttgggt ggggtagaga 180

gtagggggcg gtagtcgggg gtggtgggag aaggaggagg cggcgaatca cttataaatg 240

gcgccgaagc aggacccgaa gcctaaattc caggaggttg ggatgaatgg gttccggaga 300

gcagagtact caaatacgtg gacaccaatt tgcagaaaca gcgagaactt caaaaagcca 360

atcaggagca gtatgcagag gggaagatga gaggggctgc cccaggaaag aagacatctg 420

gtctgcaaca gaaaaatgtt gaagtgaaaa cgaaaaagaa caaacagaaa acacctggaa 480

atggagatgg tggcagtacc agtgagaccc ctcagcctcc tcggaagaaa agggcccggg 540

tagatcctac tgttgaaaat gaggaaacat tcatgaacag agttgaagtt aaagtaaaga 600

ttcctgaaga gctaaaaccg tggcttgttg atgactggga cttaattacc aggcaaaaac 660

agctctttta tcttcctgcc aagaagaatg tggattccat tcttgaggat tatgcaaatt 720

acaagaaatc tcgtggaaac acagataata aggagtatgc ggttaatgaa gttgtggcag 780

ggataaaaga atacttcaac gtaatgttgg gtacccagct actctataaa tttgagagac 840

cacagtatgc tgaaattctt gcagatcatc ccgatgcacc catgtcccag gtgtatggag 900

cgccacatct cctgagatta tttgtacgaa ttggagcaat gttggcttat acacctctgg 960

atgagaagag ccttgcttta ttactcaatt atcttcacga tttcctaaag tacctggcaa 1020

agaattctgc aactttgttc agtgccagcg attatgaagt ggctcctcct gagtaccatc 1080

ggaaagctgt gtgagaggca ctctcactca cttatgtttg gatctccgta aacacatttt 1140

tgttcttagt ctatctcttg tacaaacgat gtgctttgaa gatgttagtg tataacaatt 1200

gatgtttgtt ttctgtttga ttttaaacag agaaaaaata aaaggggta atagctcctt 1260

ttttcttctt tctttttttt tttcatttca aaattgctgc cagtgttttc aatgatggac 1320

aacagaggga tatgctgtag agtgttttat tgcctagttg acaaagctgc ttttgaatgc 1380

tggtggttct attcctttga cactacgcac ttttataata catgttaatg ctatatgaca 1440

aaatgctctg attcctagtg ccaaaggttc aattcagtgt atataactga acacactcat 1500

ccatttgtgc ttttgttttt ttttatggtg cttaaagtaa agagcccatc ctttgcaagt 1560

catccatgtt gttacttagg cattttatct tggctcaaat tgttgaagaa tggtggcttg 1620

tttcatggtt tttgtatttg tgtctaatgc acgttttaac atgatagacg caatgcattg 1680

tgtagctagt tttctggaaa agtcaatctt ttaggaattg tttttcagat cttcaataaa 1740

ttttttcttt aaatttcaaa gaacaaaaaa aaaaaaaaa 1779

<210> 15

<211> 7827

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

gtagtcttga cgtgagctag ctggcatggc ggcctgcatt gcagcggggc actgggctgc 60

aatgggccta ggccggagtt tccaagccgc caggactctg ctccccccgc cggcctctat 120

cgcctgcagg gtccacgcgg ggcctgtccg gcagcagagc actgggcctt ccgagcccgg 180

tgcgttccaa ccgccgccga aaccggtcat cgtggacaag caccgccccg tggaaccgga 240

acgcaggttc ttgagtcctg aattcattcc tcgaagggga agaacagatc ctctgaaatt 300

tcaaatagaa agaaaagata tgttagaaag gagaaaagta ctccacattc cagagttcta 360

tgttggaagt attcttcgtg ttactacagc tgacccatat gccagtggaa aaatcagcca 420

gtttctgggg atttgcattc agagatcagg aagaggactt ggagctactt tcatccttag 480

gaatgttatc gaaggacaag gtgtcgagat ttgctttgaa ctttataatc ctcgggtcca 540

ggagattcag gtggtcaaat tagagaaacg gctggatgat agcttgctat acttacgaga 600

tgcccttcct gaatatagca cttttgatgt gaatatgaag ccagtagtac aagagcctaa 660

ccaaaaagtt cctgttaatg agctgaaagt aaaaatgaag cctaagccct ggtctaaacg 720

ctgggaacgt ccaaatttta atattaaagg aatcagattt gatctttgtt taactgaaca 780

gcaaatgaaa gaagctcaga agtggaatca gccatggctt gaatttgata tgatgaggga 840

atatgatact tcaaaaattg aagctgcaat atggaaggaa attgaagcgt cgaaaaggtc 900

ttgattctga gaatgaattt ggttagttgc agaagataca ttggctctaa gaggatatat 960

tttgagacca atttaatttc atttataaga acatagtaat taagtgaact aagcattcat 1020

tgttttatta atacttttt tctaaaataa aacttgtaca ccagtttatt actctaaaaa 1080

gagaattaca catgccaaat ggaccaatgt ccatttgctt attggaggca aagctacaat 1140

agaagtcaga gcatcaccag aatggtcttt aatgagcatg gaacctgagc aaagggaata 1200

ggtgggatga attttttttt taattgtgaa acaattcata agcacaatat gatttacaga 1260

ataataaaca ttcatgtacc cactatcagg ttaagaaata gaacatttat taatatgtag 1320

gaatgttaag aaataaaaca tttaataaga tctcagaaga ctccagtaaa tctgcaattg 1380

tatctctctc ctttttaaat gtaaatatca tcttgacttg ttaattattc ccttgcattt 1440

cttttagttt actgccaaca catatattct tcaacaatat atttaatttt gaaaaacctg 1500

aaaaaaaaaa cctgttagca agtataaagg ggcagtatta ctattattgc atgaaggctt 1560

caagggaaac gttacagtct ttgggtcata gtctggcttc agcttcctct gagagtttac 1620

agaggccaat tttgagcaaa ttcatggcta aggttatgag tgagttctgc taaacagaag 1680

gctcaccaca aggtatctgg caggattata ctgggtagct ggatgttgca gaaatgtggt 1740

tagaggaagt aaactgtttt ttgatgctca cagcatgatg aatcaaactc tgtatcttag 1800

gattaggtta aaacaatacc tttggtatga tatgagtgtt gttgctgatc catgcagcat 1860

ggattggaaa gctggggtat aagcacacat gctaaagaaa aacatgtaat ttggtccata 1920

ctcacctgga tatactgttc ctcaggttaa aaaatacagt actatcctaa atcttgaagg 1980

caactctcag cctatccatt gagttacctt cagatctgcc ctctggttcc tagctgtctt 2040

gggactaact tctttcctgc gctcagctgt tttctggatt ccatgttttc cattttattg 2100

agtactaact tgttttgctg cagcacatcc tttggtagct tctagaggaa gtttgtgtgg 2160

aggtaaaatt tttgagacct tgcatgtctc atgtttgatt gatactttat acgtttaggt 2220

aggaggtaat tttccttcag gactttaaaa atattgttgc tccattttct ttgtttctat 2280

tgttgtattg agaaatccaa tgccattttg atttccccat cataaatttc atgatgatgt 2340

gtcttggtgt gggtctatat ttatccattg tattgggttt taggtgaacc cttccagata 2400

gtaactcatt tctgtcagtt ctgggaaaca cttagcattg gttgatgatt tattctctgc 2460

tgctttgttc tcccaactat tatttggatg ttggatatcc agcactgggt atctattttc 2520

ttacctccct cccttgaccc cagtctctgt tttttagctc tttagctcaa tcttccaact 2580

ctttgctatt gtattttaaa atcttaagac cccttcttga tttgtagaag ttccttttct 2640

tacaaccaaa aagcctttat ctatggattt gttcacagat aaggggtatt caatatagtg 2700

tatttttttt tcatttaaaa ttgtttgcgc atctatttcc tccaaatttc tttctgtatt 2760

tatttttgt tgtctatatt tcagactttt ccaggatatc tgataatctt tggctgtctt 2820

cttatggttg aaagagggac taaaaagctt ggaaagcctt tgggttgtgg gaaggggctg 2880

tctttaggat tatctgaatg ggctttttg ggagtcccct cctccacatg aatattttgg 2940

ttttgtcaga ttccctagaa tagaggcttc caatctcctt cctggagggg tctgtccagg 3000

aaggagattg tctaggggtc tgtcagacag cagctttcag ctacttcctt gatctttttc 3060

actaatgatt atatagtcat ctaactactg tcaacaagta atagatatcc tatccttcac 3120

ttgtttagat tatttgctga gataacctct caaaagaacc tctcaaaata aaaggttaac 3180

aagagcctat atcttatatt tttcttctct ttatcttgtt agaagatagc tattaaaacc 3240

tgttcttttt ctgtcttgat aaacacactt caatcttggt agaatggtag atgggacagt 3300

atattttagg acctaaagct ctgcaaatgt atgatcagct tgtaagtaca ggtgctcaaa 3360

aacatgtaaa caatcatgct ttttactctg taggaatatc tttaaaattc ttgtgaattt 3420

ttccccagaa gtaaagcaaa tcttccccca gaaataaaat taaatgtgca taatctaaag 3480

ctttttttt ttattgtggt aggatatata tataaaacat aatttgccat tgtaaacatt 3540

ttaaatttac aagtcagagg cattaattac atcacaatgt tgtgaaatta ttactactat 3600

ttccaaaatt ttctcatcac cccaaactga aactctgtaa ctgttgagca ataacctcat 3660

tcctgtatct ctcccaaccc caggtaacct caaatctttc tttttatctt tgagacaagg 3720

tctcattcta tcactcaggt aggagtgcag tggtgtgatc atagctcatt gcagcctcaa 3780

aatcctgggc tcaagcaatc ctccttgagt agctaagact ataggcacac attaactgcg 3840

cctggctgat tttgtttttt gtagagatgt ggtcttgcta tgtttcccat gctggtcttg 3900

agttcctggc ctcaagcagt ccttaagatt catccatgtt gtggcatgtg tcagaatttc 3960

atttgttttt atgactaaat aatattccat tgtatgtata tacattttgt tcatccatct 4020

tctgatgaac actgggatat gtctaccttt tggctattgt gaataatgct gcagtaaaca 4080

ttgacataac aagtatgtat ttgattgcct gtttctaagt tcttttgggt atacatcttg 4140

agtagaattg ctagataatg tcatgtttta tttctcttgt gatttcttct tcgatcccct 4200

ggttgagtgt gttaatttct acatgtttat gaatttccca ctgtttttt gttattgatt 4260

tccaagttca ttccattgtg attagagaag atacttagta tgattttaat gtttttgaga 4320

attggtgtgt ggcctgatag atggtctgtc ctggagaatg ttcctcatac acttgagcaa 4380
aatatttatc atgctattgt tgactgtagt tttctatatg tctcttaggt caaggtggtt 4440
tacaatgtgt taaggttctc tttttttaaa aaaatttttg cacagagtat ctttttctat 4500
gtgttccatg tatttgtgtc tttggagcta tagtctcttg tagacagcat atcactatct 4560
tgttttgttt tgtttttttct gtccattctg ccaatttctg ccttttgatt ggaaaattta 4620
atccatttgc atttaaagta attaaggaag gactttcttc taccatttaa cacttcttct 4680
atatgtcata tacttttttg gcccctcatt tcctctttat ggccttcttt tctgtttttt 4740

tgtagtgaac tagtctgatt ctctttccac tccccttttgt gtatatttgt tagatgtttt 4800
atttgtggtt gctatgggga ttatagttaa catcctacac ttaaaacaat ctaatttaaa 4860
ctgataccaa tttaccttca atagcataca aaatctctac tcctgtaaag ctctgcccct 4920
gccccccctta tgttattgat ggcacaaatt gcctaataaa taatttatag ttatttgtat 4980
gagtttgtct tttaaatcat ttaggaaata aaaagtggag ttagaaaaca gtatgatagt 5040
aatactgact tttatatttg tcaatatatt tatcttattt tggatcctta tttcattata 5100
tagatttgag ttactgtcta gtgcccttcc atttcggccc aaaggattcc cttatgcatt 5160

tcttgcaggg caagtctaat tgtaataaac tccctcagct tttgttttat ctgagaatgt 5220
cttgatttct cccttatttt tgatggataa ttttgccaga tacatgaatt tttggtaaca 5280
gtatttttct ttcagcactt taaatatgtc atcccactac cttctgactt catggtttct 5340
catgagatat tagatgttat aaaatttgag gattcctcat tcttgatgag tcagttctgt 5400
cttattgctt ttcggatttg ctcagctttt gtcttttgac agtttgatta taacgcggct 5460
cagtgtgggt ctctgagttt atcccactta gagtttgttg agtttcttgg agtcatagat 5520
ttatgtcttt tatcaaattt tggacatatt tggctattat ttcttcaatt tttttcactg 5580

cttctttctt ttccttctga aatattctta atgtatatgt tggtctgttt gatgctgtct 5640
caccagtttc ttaggctgtg ttctcttttg ttcctcagac ttgattattg cagttgccct 5700
tctttttatt tttttcaagt ttgttgattc ttctccctgt tcagatcaac tgttgaactc 5760
ctctagtgaa tttatttcag ttactgtact tttcagctcc aagatttatc tttggttcct 5820
ttttataacg tctgtgtctt tattgatatt ctcattttgt tcatatgtct ctttcttcct 5880
ttagttcttt gtccatgttt tcctttagct ctttgggctt atttaagaca attgtttaaa 5940
gtctttgcat agtaagtcca atgtctgtgt ttcttcaggg atggttttca ttattttgtt 6000

ttcaatgagc catactttcc tgtgtctttg tatgctgtct ttttgttgtt gaaaactgta 6060

tgtttgaaca tcataacgtg gtggccctga aaatcagata ttccccccct cctgagagtt 6120

agttttattt ttattattga agattgtagc agtctattgc tacatgtgca gtcatttcca 6180

aactattttt gcaaagactg tattccttct gtgtgtcatc actgaagtct ctgttcctta 6240

gtttgtgttt aatagtttga catagatttc cttgaaagga gttaaaacta gcagaaaaat 6300

ctctctccca gtctttccag tctttgtaga ttggttctgt gctgggcttt tccattaata 6360

cttagccagg cttgtactga gcctaacaat caggcccaaa agcgtagggt ctttgcagat 6420

cttgtctgag catgcttctt gctgtgtatg cacgtagttt tctaaatctc cctgtatgtg 6480

ctgttgaata ttctaatttc ccaaagaaac tcctttgcag ctttttctca cagaacatag 6540

atggtttttt ggatatcttg accatagtct ttcgacccag gtgtttgcgg ttgttagttc 6600

accttacact tttttcaagc attgcctact gcttacgatg agtgctctgt caatccttta 6660

agtagcccca gacaggctac cagagactta aacaagaatt tgtaagttct gctcagcttc 6720

ctctagaaat ggggatcagg gtccaagaca gaatgcagtt gctgatttca agactgctgc 6780

aacaccaggg agcttgtggg ggaagggcaa gcagaaatgt cacaaagctt tcttgccatt 6840

ttaaagttgc ctgttcttga ctcagcattt gcttcattgc tataaacttt ttactgtttt 6900

tcagagttct gataaaattg gctatgcctg ttcctgcttt aaaaaatata tatatatttt 6960

ttagggattg gggtctcact atactgacca ggctggtctt gaacttctgg cctcaagcca 7020

tcctctcatt tcagcttccc aaagtgctgc aattacacgc gtgaaccacc acacccagcc 7080

cctgcttgtt tttcaatgtg cctactccac catgttgctc aagtatgtat attttctaaa 7140

ctaccttgta gtgttgtgat gggaaataaa tccctgagcc ttttgaataa ctcagagaga 7200

tcaaaaactt agtttatcct attcgaagga ttagaaaaat gatatatctt tcacttttc 7260

agggataggc tcctcattag aaggctccta tgtgccgatg ctgtacaaga catttcattt 7320

ctcttaatgt ttacaacaag cttgttgcca aggctgatct tgaactcctg gcctcaaacg 7380

atcctcccag ctcagtctca caaagtgttg ggatgtctgg ccaactaatg actatcttaa 7440

ctcttgtgtt tcaatgttta tgccttcttt tatcttgact gattgtatga ctatgtcttc 7500

tagaacaatg ttgaacagaa atggtgagag cagacatcct tgctttaata tttcaccatt 7560

atatatgatg ttaggtatag atttttctca cagatgcctt ttatcagatt gaggaattta 7620

tattcctact ttgccgaaag gtttttgtag tatgaggggg tgctgaattt tgtcaaacac 7680

tttttcggta ataattgaga tgattggttc tgcagtcatc gagatgtgga ttttctcctt 7740

tattctgttc gtgagtgatt acactggttg actaatgtta aaacaacctt actttccagg 7800

aataaaccct attatctttt ttataca 7827

<210> 16

<211> 1821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

tgcgggtacg gacagcgcat gagcttatgt tgagggcgga gcccagacca gcccttcgtc 60

ctatcctgcc cttccagcac ctctcagccg taacttaaac tacacttccc agaagcctcc 120

tcagccaggg acttccgttg tcgtcagcgg aagcggtgac agatcatccc aggccacaca 180

gaggccggct tggtcactat ggaggagata ggcatcttgg tggagaaggc tcaggatgag 240

atcccagcac tgtccgtgtc ccggccccag accggcctgt ccttcctggg ccctgagcct 300

gaggacctgg aggacctgta cagccgctac aaggaggagg tgaagcgaat ccaaagcatc 360

ccgctggtca tcggacaatt tctggaggct gtggatcaga atacagccat cgtgggctct 420

accacaggct ccaactatta tgtgcgcatc ctgagcacca tcgatcggga gctgctcaag 480

cccaacgcct cagtggccct ccacaagcac agcaatgcac tggtggacgt gctgcccccc 540

gaagccgaca gcagcatcat gatgctcacc tcagaccaga agccagatgt gatgtacgcg 600

gacatcggag gcatggacat ccagaagcag gaggtgcggg aggccgtgga gctcccgctc 660

acgcatttcg agctctacaa gcagatcggc atcgatcccc cccgaggcgt cctcatgtat 720

ggcccacctg gctgtgggaa gaccatgttg gcaaaggcgg tggcacatca cacaacagct 780

gcattcatcc gggtcgtggg ctcggagttt gtacagaagt atctgggtga gggcccccgc 840

atggtccggg atgtgttccg cctggccaag gagaatgcac ctgccatcat cttcatagac 900

gagattgatg ccatcgccac caagagattc gatgctcaga caggggccga cagggaggtt 960

cagaggatcc tgctggagct gctgaatcag atggatggat ttgatcagaa tgtcaatgtc 1020

aaggtaatca tggccacaaa cagagcagac accctggatc cggccctgct acggccagga 1080

cggctggacc gtaaaattga atttccactt cctgaccgcc gccagaagag attgattttc 1140

tccactatca ctagcaagat gaacctctct gaggaggttg acttggaaga ctatgtggcc 1200

cggccagata agatttcagg agctgatatt aactccatct gtcaggagag tggaatgttg 1260

gctgtccgtg aaaaccgcta cattgtcctg gccaaggact tcgagaaagc atacaagact 1320

gtcatcaaga aggacgagca ggagcatgag ttttacaagt gacccttccc ttccctccac 1380

cacaccactc aggggctggg gcttctctcg caccccccagc acctctgtcc caaaacctca 1440

ttccctttt tctttaccca ggattggttt cttcaataaa tagataagat cgaatccatt 1500

taatttcttc ttagaagttt aactcctttg gagaatgtgg gccttgaata ggatcctctg 1560

ggtccctctt aatctgacag atgagcagac gaggtgcatg gcctgggttg cagcttgaga 1620

gaaccaaaat attcaaacca gatgacttcc aaaatgtggg gaaagggatg gaaaatgaac 1680

ctgagatgga gtccttaatc acgggataaa gccctgtgca tctccctcat ttcctacagg 1740

taaaagacag taaagaaatt caggtcacag gccttgggag ttcataggaa ggagatgtcc 1800

agtgctgtcc agtagaactt t 1821

<210> 17

<211> 5159

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ggtcccggaa gtgcgccagt cgtaccttcg cggccgcaac tcgctcggcc gccgccatct 60

tgcgagctcg tcgtactgac cgagcgggga ggctgtcttg aggcggcacc gctcaccgac 120

accgaggcgg actggcagcc ctgagcgtcg cagtcatgcc ggccggaccc gtgcaggcgg 180

tgccccccgcc gccgcccgtg cccacggagc ccaaacagcc cacagaagaa gaagcatctt 240

caaaggagga ttctgcacct tctaagccag ttgtggggat tatttaccct cctccagagg 300

tcagaaatat tgttgacaag actgccagct ttgtggccag aaacgggcct gaatttgaag 360

ctaggatccg acagaacgag atcaacaacc ccaagttcaa ctttctgaac cccaatgacc 420

cttaccatgc ctactaccgc cacaaggtca gcgagttcaa ggaagggaag gctcaggagc 480

cgtccgccgc catccccaag gtcatgcagc agcagcagca gaccacccag cagcagctgc 540

cccagaaggt ccaagcccaa gtaatccaag agaccatcgt gcccaaagag cctcctcctg 600

agtttgagtt cattgctgat cctccctcta tctcagcctt cgacttggat gtggtgaagc 660

tgacggctca gtttgtggcc aggaatgggc gccagtttct gacccagctg atgcagaaag 720

agcagcgcaa ctaccagttt gactttctcc gcccacagca cagcctcttc aactacttca 780

cgaagctagt ggaacagtac accaagatct tgattccacc caaaggttta ttttcaaagc 840

tcaagaaaga ggctgaaaac ccccgagaag ttttggatca ggtgtgttac cgagtggaat 900

gggccaaatt ccaggaacgt gagaggaaga aggaagaaga ggagaaggag aaggagcggg 960

tggcctatgc tcagatcgac tggcatgatt ttgtggtggt ggaaacagtg gacttccaac 1020

ccaatgagca agggaacttc cctcccccca ccacgccaga ggagctgggg gcccgaatcc 1080

tcattcagga gcgctatgaa aagtttgggg agagtgagga agttgagatg gaggtcgagt 1140

ctgatgagga ggatgacaaa caggagaagg cggaggagcc tccttcccag ctggaccagg 1200

acacccaagt acaagatatg gatgagggtt cagatgatga agaagaaggg cagaaagtgc 1260

ccccaccccc agagacaccc atgcctccac ctctgccccc aactccagac caagtcattg 1320

tccgcaagga ttatgatccc aaagcctcca agcccttgcc tccagcccct gctccagatg 1380

agtatcttgt gtcccccatt actggggaga agatccccgc cagcaaaatg caggaacaca 1440

tgcgcattgg acttcttgac cctcgctggc tggagcagcg ggatcgctcc atccgtgaga 1500

agcagagcga tgatgaggtg tacgcaccag gtctggatat tgagagcagc ttgaagcagt 1560

tggctgagcg gcgtactgac atcttcggtg tagaggaaac agccattggt aagaagatcg 1620

gtgaggagga gatccagaag ccagaggaaa aggtgacctg ggatggccac tcaggcagca 1680

tggcccggac ccagcaggct gcccaggcca acatcaccct ccaggagcag attgaggcca 1740

ttcacaaggc caaaggcctg gtgccagagg atgacactaa agagaagatt ggccccagca 1800

agcccaatga aatccctcaa cagccaccgc caccatcttc agccaccaac atccccagct 1860

cggctccacc catcacttca gtgccccgac cacccacaat gccacctcca gttcgtacta 1920

cagttgtctc cgcagtaccc gtcatgcccc ggcccccaat ggcatctgtg gtccggctgc 1980

ccccaggctc agtgatcgcc cccatgccgc ccatcatcca cgcgcccaga atcaacgtgg 2040

tgcccatgcc tccctcggcc cctcctatta tggccccccg cccacccccc atgattgtgc 2100

caacagcctt tgtgcctgct ccacctgtgg cacctgtccc agctccagcc ccaatgcccc 2160

ctgtgcatcc cccacctccc atggaagatg agcccacctc caaaaaactg aagacagagg 2220

acagcctcat gccagaggag gagttcctgc gcagaaacaa gggtccagtg tccatcaaag 2280

tccaggtgcc caacatgcag gataagacgg aatggaaact gaatgggcag gtgctggtct 2340

tcaccctccc actcacggac caggtctctg tcattaaggt gaagattcat gaagccacag 2400

gcatgcctgc agggaaacag aagctacagt atgagggtat cttcatcaaa gattccaact 2460

cactggctta ctacaacatg gccaatggcg cagtcatcca cctggccctc aaggagagag 2520

gcgggaggaa gaagtagaca agaggaacct gctgtcaagt ccctgccatt ttgcctctcc 2580

tgtctcccac cccctgcccc agacccagga gccccccctga ggctttgcct tgcctgcata 2640

tttgtttcgc tcttactcag tttgggaatt caaattgtcc tgcagaggtt cattcccctg 2700

acccctttccc cacattggta agagtagctg ggttttctaa gccactctct ggaatctctt 2760

tgtgttaggg tctcgatttg aggacattca tttcttcagc agcccattag caactgagag 2820

cccagggatg tcctacagga tagtttcata gtgacaggtg gcacttggct aatagaatat 2880

ggctgatatt gtcattaatc attttgtacc ttgacatggg ttgtctaata aaactcggac 2940

ccttcttgtg aaatcagtta aataagactt gtctcggtca cctgtgccct gtccagactc 3000

gaggcagtgg taacactgca cagtgctatg tggcttctct ttgaggattt ttgggttttg 3060

taactaaatt cttgctgccc tcatactttt tatgtattag aatcatattc gtattgccct 3120

tttaaaacat tgggatcctc caaaggcctg ccccatgtat ttaacagtaa tacaggaagc 3180

atggcaggca ccatgcaaac caaggatgga tggtgcagtc cctgtgtcag tgggcggtgg 3240

tttcctgctg gcctggaatc actcatcacc tgattgattg gctctgtggt cctgggcagg 3300

tgcctcatag gtgtgtggat atgatgacgt ttctttaaaa tgtatgtatt taacaaatac 3360

ttaattgtat taaggtcatg taccaaggat ttgataaagt ttaaataatt tactctctac 3420

ttttatccat tttatccatt ttaactcatg taatcctcat gtgagtattc ctgtttaaca 3480

cttgagtaaa ctgaggcaca gagaacataa gttgcatgcc atagtcacac actgtgaaag 3540

tgaaaagaga atgtgtgcaa aacacgtcac agtcctggtt tctgagtaaa ggcaggctgt 3600

tatctttaga atcaagctat cacagggaga taggcaatgc tgtgggtgtt ggaggaaggt 3660

gagagcctgt tgctaacaat ttcctggttt taaagctaag gctgatttta ttgggaagat 3720

ctcacatgtg tgtggcccct gagagttccc agtgcctttt atttgcagtc cttccatttg 3780

gacctcctag ctgccccatc aggtcatctc cagggctcag aggggtgaga ccatttccca 3840

aggtcacaga accagctctc tagtcaccac cctgcctctc cctctcaccc agagtcagta 3900

ccagttttat ggctttatta caaactgctg ggtccctccc attttcaact tgattgatgg 3960

gatgtcatcc cttatcctgt ctgacatttg cctctggcct ggttgctaga agtttgcccc 4020

aggggcaaga gttgaaattt ggcttcctga ggtgggcttt gtggtttgcg tccctaaagt 4080

gagcccacta ctggttgctt gtccatggcc aacaccagaa atcccctgag cactacctgg 4140

gtctcattcc aagaaggaag agggtcagga gacctgggga gtctcatatt ccaagttctt 4200

ctttctttct gggagcagtg ggcagttcat ggtgttaggg cactcacccc cacagactgg 4260

caaaccctgc aggacttccg tggctgaggc tgtgaccgga ggccaggaat gccgttgggt 4320

ggattgtgag tgaatgggcc ctttgagctg ccctctagag agcaaatcca gtttcctgga 4380

gctcctgaat gaatatctgt actggctcgc tcagatgcag aagctccatt gaccatgagg 4440

ccttgtgaac atcagtggcc acaggcccag tgtgctgctt ggcactgcac tagtttagga 4500

cctgcagcat gtaggtagcg tcctagtgtt tataatacaa agctgctctg cacagctttt 4560

ctgattcttc ttgcaatctc ctgaggatta tctgccccat ttttaaaacg aggtggaata 4620

cccaaggtca tgtagccagt gagtgctctg gaaagccaaa gcagctcatc ccttcctggg 4680

gaccacactg ctctgctcca ccagaccaca ctatgaaata ggaataagtg ctcctgttgc 4740

aggactgctg ggaaaacagg tggtgtggga cttaagtcac cataattttg aagacttgca 4800

tgcagagggc tccaggaatt gtagacatta aggaatttca ctttcagttc tacccactac 4860

ttaagtactt gtcatgtact cttagaggag gccagtaatg atcagaacca ttttacttta 4920

aaattaataa tattgtatta gagaatatat taaatggtta tattgggtta tgttaggata 4980

tatacttgaa tggaaataca tgtactatta gcaatcatat ttcatttatc cctgtaatta 5040

gacaagaaag cataatatag ctctactcat gggtacacat accagtgtat aagatttta 5100

gaagtttact ttttaaaaat aaaagcaaaa tgtaagatct taaaaaaaaa aaaaaaaaa 5159

<210> 18

<211> 5416

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

agtgggccgc catgttgtcg gagtgaaagg taaggggggag cgagagcgcc agagagagaa 60

gatcgggggg ctgaaatcca tcttcatcct accgctccgc ccgtgttggt ggaatgagcg 120

ttgcatgtgt cttgaagaga aaagcagtgc tttggcagga ctctttcagc ccccacctga 180

aacatcaccc tcaagaacca gctaatccca acatgcctgt tgttttgaca tctggaacag 240

ggtcgcaagc gcagccacaa ccagctgcaa atcaggctct tgcagctggg actcactcca 300

gccctgtccc aggatctata ggagttgcag gccgttccca ggacgacgct atggtggact 360

acttctttca gaggcagcat ggtgagcagc ttgggggagg aggaagtgga ggaggcggct 420

ataataatag caaacatcga tggcctactg gggataacat tcatgcagaa catcaggtgc 480

gttccatgga tgaactgaat catgattttc aagcacttgc tctggaggga agagcgatgg 540

gagagcagct cttgccaggt aaaaagtttt gggaaacaga tgaatccagc aaagatggac 600

caaaaggaat attcctgggt gatcaatggc gagacagtgc ctggggaaca tcagatcatt 660

cagtttccca gccaatcatg gtgcagagaa gacctggtca gagtttccat gtgaacagtg 720

aggtcaattc tgtactgtcc ccacgatcgg agagtggggg actaggcgtt agcatggtgg 780

agtatgtgtt gagctcatcc ccgggcgatt cctgtctaag aaaaggagga tttggcccaa 840

gggatgcaga cagtgatgaa aacgacaaag gtgaaaagaa gaacaagggt acgtttgatg 900

gagataagct aggagatttg aaggaggagg gtgatgtgat ggacaagacc aatggtttac 960

cagtgcagaa tgggattgat gcagacgtca aagattttag ccgtacccct ggtaattgcc 1020

agaactctgc taatgaagtg gatcttctgg gtccaaacca gaatggttct gagggcttag 1080

cccagctgac cagcaccaat ggtgccaagc ctgtggagga tttctccaac atggagtccc 1140

agagtgtccc cttggacccc atggaacatg tgggcatgga gcctcttcag tttgattatt 1200

caggcacgca ggtacctgtg gactcagcag cagcaactgt gggacttttt gactacaatt 1260

ctcaacaaca gctgttccaa agacctaatg cgcttgctgt ccagcagttg acagctgctc 1320

agcagcagca gtatgcactg gcagctgctc atcagccgca catcggttta gctcccgctg 1380

cgtttgtccc caatccatac atcatcagcg ctgctccccc agggacggac ccctacacag 1440

ctggattggc tgcagcagcg acactaggcc cagctgtggt ccctcaccag tattatggag 1500

ttactccctg gggagtctac cctgccagtc ttttccagca gcaagctgcc gctgccgctg 1560

cagcaactaa ttcagctaat caacagacca ccccacaggc tcagcaagga cagcagcagg 1620

ttctccgtgg aggagccagc caacgtcctt tgaccccaaa ccagaaccag cagggacagc 1680

aaacggatcc ccttgtggca gctgcagcag tgaattctgc ccttgcattt ggacaaggtc 1740

tggcagcagg catgccaggt tatccggtgt tggctcctgc tgcttactat gaccaaactg 1800

gtgcccttgt agtgaatgca ggcgcgagaa atggtcttgg agctcctgtt cgacttgtag 1860

ctcctgcccc agtcatcatt agttcctcag ctgcacaagc agctgttgca gcagccgcag 1920

cttcagcaaa tggagcagct ggtggtcttg ctggaacaac aaatggacca tttcgccctt 1980

taggaacaca gcagcctcag ccccagcccc agcagcagcc caataacaac ctggcatcca 2040

gttctttcta cggcaacaac tctctgaaca gcaattcaca gagcagctcc ctcttctccc 2100

agggctctgc ccagcctgcc aacacatcct tgggattcgg aagtagcagt tctctcggcg 2160

ccaccctggg atccgcccct ggagggtttg gaacagcagt tgcaaactcc aacactggca 2220

gtggctcccg ccgtgactcc ctgactggca gcagtgacct ttataagagg acatcgagca 2280

gcttgacccc cattggacac agtttttata acggccttag cttttcctcc tctcctggac 2340

ccgtgggcat gcctctccct agtcagggac caggacattc acagacacca cctccttccc 2400

tctcttcaca tggatcctct tcaagcttaa acctgggagg actcacgaat ggcagtggaa 2460

gatacatctc tgctgctcca ggcgctgaag ccaagtaccg cagtgcaagc agcgcctcca 2520

gcctcttcag cccgagcagc actcttttct cttcctctcg tttgcgatat ggaatgtctg 2580

atgtcatgcc ttctggcagg agcaggcttt tggaagattt tcgaaacaac cggtacccca 2640

atttacaact gcgggagatt gctggacata taatggaatt ttcccaagac cagcatgggt 2700

ccagattcat tcagctgaaa ctggagcgtg ccacaccagc tgagcgccag cttgtcttca 2760

atgaaatcct ccaggctgcc taccaactca tggtggatgt gtttggtaat tacgtcattc 2820

agaagttctt tgaatttggc agtcttgaac agaagctggc tttggcagaa cggattcgag 2880

gccacgtcct gtcattggca ctacagatgt atggctgccg tgttatccag aaagctcttg 2940

agtttattcc ttcagaccag caggtaatta atgagatggt tcgggaacta gatggccatg 3000

tcttgaagtg tgtgaaagat cagaatggca atcacgtggt tcagaaatgc attgaatgtg 3060

tacagcccca gtctttgcaa tttatcatcg atgcgtttaa gggacaggta tttgccttat 3120

ccacacatcc ttatggctgc cgagtgattc agagaatcct ggagcactgt ctccctgacc 3180

agacactccc tattttagag gagcttcacc agcacacaga gcagcttgta caggatcaat 3240

atggaaatta tgtaatccaa catgtactgg agcacggtcg tcctgaggat aaaagcaaaa 3300

ttgtagcaga aatccgaggc aatgtacttg tattgagtca gcacaaattt gcaagcaatg 3360

ttgtggagaa gtgtgttact cacgcctcac gtacggagcg cgctgtgctc atcgatgagg 3420

tgtgcaccat gaacgacggt ccccacagtg ccttatacac catgatgaag gaccagtatg 3480

ccaactacgt ggtccagaag atgattgacg tggcggagcc aggccagcgg aagatcgtca 3540

tgcataagat ccggccccac atcgcaactc ttcgtaagta cacctatggc aagcacattc 3600

tggccaagct ggagaagtac tacatgaaga acggtgttga cttagggccc atctgtggcc 3660

cccctaatgg tatcatctga ggcagtgtca cccgctgttc cctcattccc gctgacctca 3720

ctggcccact ggcaaatcca accagcaacc agaaatgttc tagtgtagag tctgagacgg 3780

gcaagtggtt gctccaggat tactccctcc tccaaaaaag gaatcaaatc cacgagtgga 3840

aaagcctttg taaatttaat tttattacac ataacatgta ctatttttt taattgacta 3900

attgccctgc tgttttactg gtgtatagga tacttgtaca taggtaacca atgtacatgg 3960

gaggccacat attttgttca ctgttgtatc tatatttcac atgtggaaac tttcagggtg 4020

gttggtttaa caaaaaaaaa aagctttaaa aaaaaaagaa aaaaaggaaa aggtttttag 4080

ctcatttgcc tggccggcaa gttttgcaaa tagctcttcc ccacctcctc attttagtaa 4140

aaaacaaaca aaaacaaaaa aacctgagaa gtttgaattg tagttaaatg accccaaact 4200

ggcatttaac actgtttata aaaaatatat atatatatat atatatatat aatgaaaaag 4260

gtttcagagt tgctaaagct tcagtttgtg acattaagtt tatgaaattc taaaaaatgc 4320

ctttttgga gactatatta tgctgaagaa ggctgttcgt gaggaggaga tgcgagcacc 4380

cagaacgtct tttgaggctg ggcgggtgtg attgtttact gcctactgga ttttttcta 4440

ttaacattga aaggtaaaat ctgattattt agcatgagaa aaaaaaatcc aactctgctt 4500

ttggtcttgc ttctataaat atatagtgta tacttggtgt agactttgca tatatacaaa 4560

tttgtagtat tttcttgttt tgatgtctaa tctgtatcta taatgtaccc tagtagtcga 4620

acatactttt gattgtacaa ttgtacattt gtatacctgt aatgtaaatg tggagaagtt 4680

tgaatcaaca taaacacgtt ttttggtaag aaaagagaat tagccagccc tgtgcattca 4740

gtgtatattc tcacctttta tggtcgtagc atatagtgtt gtatattgta aattgtaatt 4800

tcaaccagaa gtaaattttt ttcttttgaa ggaataaatg ttctttatac agcctagtta 4860

atgtttaaaa agaaaaaaat agcttggttt tatttgtcat ctagtctcaa gtatagcgag 4920

attctttcta aatgttattc aagattgagt tctcactagt gttttttaa tcctaaaaaa 4980

gtaatgtttt gattttgtga cagtcaaaag gacgtgcaaa agtctagcct tgcccgagct 5040

ttccttacaa tcagagcccc tctcaccttg taaagtgtga atcgcccttc ccttttgtac 5100

agaagatgaa ctgtattttg cattttgtct acttgtaagt gaatgtaaca tactgtcaat 5160

tttccttgtt tgaatataga attgtaacac tacacggtgt acatttccag agccttgtgt 5220

atatttccaa tgaacttttt tgcaagcaca cttgtaacca tatgtgtata attaacaaac 5280

ctgtgtatgc ttatgcctgg gcaactattt tttgtaactc ttgtgtagat tgtctctaaa 5340

caatgtgtga tctttatttt gaaaaataca gaactttgga atctgaaaaa aaaaaaaaaa 5400

aaaaaaaaaa aaaaaa 5416

<210> 19

<211> 1940

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

gagtgagcgg cgcggggcca atcagcgtgc gccgttccga aagttgcctt ttatggctcg 60

agcggccgcg gcggcgccct ataaaaccca gcggcgcgac gcgccaccac cgccgagacc 120

gcgtccgccc cgcgagcaca gagcctcgcc tttgccgatc cgccgcccgt ccacacccgc 180

cgccagctca ccatggatga tgatatcgcc gcgctcgtcg tcgacaacgg ctccggcatg 240

tgcaaggccg gcttcgcggg cgacgatgcc ccccgggccg tcttcccctc catcgtgggg 300

cgccccaggc accagggcgt gatggtgggc atgggtcaga aggattccta tgtgggcgac 360

gaggcccaga gcaagagagg catcctcacc ctgaagtacc ccatcgagca cggcatcgtc 420

accaactggg acgacatgga gaaaatctgg caccacacct tctacaatga gctgcgtgtg 480

gctcccgagg agcaccccgt gctgctgacc gaggcccccc tgaaccccaa ggccaaccgc 540

gagaagatga cccagatcat gtttgagacc ttcaacaccc cagccatgta cgttgctatc 600

caggctgtgc tatccctgta cgcctctggc cgtaccactg gcatcgtgat ggactccggt 660

gacggggtca cccacactgt gcccatctac gaggggtatg ccctccccca tgccatcctg 720

cgtctggacc tggctggccg ggacctgact gactacctca tgaagatcct caccgagcgc 780

ggctacagct tcaccaccac ggccgagcgg gaaatcgtgc gtgacattaa ggagaagctg 840

tgctacgtcg ccctggactt cgagcaagag atggccacgg ctgcttccag ctcctccctg 900

gagaagagct acgagctgcc tgacggccag gtcatcacca ttggcaatga gcggttccgc 960

tgccctgagg cactcttcca gccttccttc ctgggcatgg agtcctgtgg catccacgaa 1020

actaccttca actccatcat gaagtgtgac gtggacatcc gcaaagacct gtacgccaac 1080

acagtgctgt ctggcggcac caccatgtac cctggcattg ccgacaggat gcagaaggag 1140

atcactgccc tggcacccag cacaatgaag atcaagatca ttgctcctcc tgagcgcaag 1200

tactccgtgt ggatcggcgg ctccatcctg gcctcgctgt ccaccttcca gcagatgtgg 1260

atcagcaagc aggagtatga cgagtccggc ccctccatcg tccaccgcaa atgcttctag 1320

gcggactatg acttagttgc gttacaccct ttcttgacaa aacctaactt gcgcagaaaa 1380

caagatgaga ttggcatggc tttatttgtt ttttttgttt tgttttggtt ttttttttt 1440

ttttggcttg actcaggatt taaaaactgg aacggtgaag gtgacagcag tcggttggag 1500

cgagcatccc ccaaagttca caatgtggcc gaggactttg attgcacatt gttgtttttt 1560

taatagtcat tccaaatatg agatgcgttg ttacaggaag tcccttgcca tcctaaaagc 1620

caccccactt ctctctaagg agaatggccc agtcctctcc caagtccaca caggggaggt 1680

gatagcattg ctttcgtgta aattatgtaa tgcaaaattt ttttaatctt cgccttaata 1740

ctttttttatt ttgttttatt ttgaatgatg agccttcgtg ccccccccttc ccccttttt 1800

gtcccccaac ttgagatgta tgaaggcttt tggtctccct gggagtgggt ggaggcagcc 1860

agggcttacc tgtacactga cttgagacca gttgaataaa agtgcacacc ttaaaaatga 1920

ggaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1940

<210> 20

<211> 1309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

gctctctgct cctcctgttc gacagtcagc cgcatcttct tttgcgtcgc cagccgagcc 60

acatcgctca gacaccatgg ggaaggtgaa ggtcggagtc aacggatttg gtcgtattgg 120

gcgcctggtc accagggctg cttttaactc tggtaaagtg gatattgttg ccatcaatga 180

ccccttcatt gacctcaact acatggttta catgttccaa tatgattcca cccatggcaa 240

attccatggc accgtcaagg ctgagaacgg gaagcttgtc atcaatggaa atcccatcac 300

catcttccag gagcgagatc cctccaaaat caagtggggc gatgctggcg ctgagtacgt 360

cgtggagtcc actggcgtct tcaccaccat ggagaaggct ggggctcatt tgcaggggggg 420

agccaaaagg gtcatcatct ctgccccctc tgctgatgcc cccatgttcg tcatgggtgt 480

gaaccatgag aagtatgaca acagcctcaa gatcatcagc aatgcctcct gcaccaccaa 540

ctgcttagca cccctggcca aggtcatcca tgacaacttt ggtatcgtgg aaggactcat 600

gaccacagtc catgccatca ctgccaccca gaagactgtg gatggcccct ccgggaaact 660

gtggcgtgat ggccgcgggg ctctccagaa catcatccct gcctctactg gcgctgccaa 720

ggctgtgggc aaggtcatcc ctgagctgaa cgggaagctc actggcatgg ccttccgtgt 780

ccccactgcc aacgtgtcag tggtggacct gacctgccgt ctagaaaaac ctgccaaata 840

tgatgacatc aagaaggtgg tgaagcaggc gtcggagggc cccctcaagg gcatcctggg 900

ctacactgag caccaggtgg tctcctctga cttcaacagc gacacccact cctccacctt 960

tgacgctggg gctggcattg ccctcaacga ccactttgtc aagctcattt cctggtatga 1020

caacgaattt ggctacagca acagggtggt ggacctcatg gcccacatgg cctccaagga 1080

gtaagacccc tggaccacca gccccagcaa gagcacaaga ggaagagaga gaccctcact 1140

gctggggagt ccctgccaca ctcagtcccc caccacactg aatctcccct cctcacagtt 1200

gccatgtaga ccccttgaag aggggagggg cctagggagc cgcaccttgt catgtaccat 1260

caataaagta ccctgtgctc aaccagttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1309

<210> 21

<211> 2321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

gtcctcaacc aagatggcgc ggatggcttc aggcgcatca cgacaccggc gcgtcacgcg 60

acccgcccta cgggcacctc ccgcgctttt cttagcgccg cagacggtgg ccgagcgggg 120

gaccgggaag catggcccgg gggtcggcgg ttgcctgggc ggcgctcggg ccgttgttgt 180

ggggctgcgc gctggggctg cagggcggga tgctgtaccc ccaggagagc ccgtcgcggg 240

agtgcaagga gctggacggc ctctggagct tccgcgccga cttctctgac aaccgacgcc 300

ggggcttcga ggagcagtgg taccggcggc cgctgtggga gtcaggcccc accgtggaca 360

tgccagttcc ctccagcttc aatgacatca gccaggactg gcgtctgcgg cattttgtcg 420

gctgggtgtg gtacgaacgg gaggtgatcc tgccggagcg atggacccag gacctgcgca 480

caagagtggt gctgaggatt ggcagtgccc attcctatgc catcgtgtgg gtgaatgggg 540

tcgacacgct agagcatgag gggggctacc tccccttcga ggccgacatc agcaacctgg 600

tccaggtggg gcccctgccc tcccggctcc gaatcactat cgccatcaac aacacactca 660

cccccaccac cctgccacca gggaccatcc aatacctgac tgacacctcc aagtatccca 720

agggttactt tgtccagaac acatattttg acttttttcaa ctacgctgga ctgcagcggt 780

ctgtacttct gtacacgaca cccaccacct acatcgatga catcaccgtc accaccagcg 840

tggagcaaga cagtgggctg gtgaattacc agatctctgt caagggcagt aacctgttca 900

agttggaagt gcgtcttttg gatgcagaaa acaaagtcgt ggcgaatggg actgggaccc 960

agggccaact taaggtgcca ggtgtcagcc tctggtggcc gtacctgatg cacgaacgcc 1020

ctgcctatct gtattcattg gaggtgcagc tgactgcaca gacgtcactg gggcctgtgt 1080

ctgacttcta cacactccct gtggggatcc gcactgtggc tgtcaccaag agccagttcc 1140

tcatcaatgg gaaacctttc tatttccacg gtgtcaacaa gcatgaggat gcggacatcc 1200

gagggaaggg cttcgactgg ccgctgctgg tgaaggactt caacctgctt cgctggcttg 1260

gtgccaacgc tttccgtacc agccactacc cctatgcaga ggaagtgatg cagatgtgtg 1320

accgctatgg gattgtggtc atcgatgagt gtcccggcgt gggcctggcg ctgccgcagt 1380

tcttcaacaa cgtttctctg catcaccaca tgcaggtgat ggaagaagtg gtgcgtaggg 1440

acaagaacca ccccgcggtc gtgatgtggt ctgtggccaa cgagcctgcg tcccacctag 1500

aatctgctgg ctactacttg aagatggtga tcgctcacac caaatccttg gacccctccc 1560

ggcctgtgac ctttgtgagc aactctaact atgcagcaga caaggggggct ccgtatgtgg 1620

atgtgatctg tttgaacagc tactactctt ggtatcacga ctacgggcac ctggagttga 1680

ttcagctgca gctggccacc cagtttgaga actggtataa gaagtatcag aagcccatta 1740

ttcagagcga gtatggagca gaaacgattg cagggtttca ccaggatcca cctctgatgt 1800

tcactgaaga gtaccagaaa agtctgctag agcagtacca tctgggtctg gatcaaaaac 1860

gcagaaaata cgtggttgga gagctcattt ggaattttgc cgatttcatg actgaacagt 1920

caccgacgag agtgctgggg aataaaaagg ggatcttcac tcggcagaga caaccaaaaa 1980

gtgcagcgtt ccttttgcga gagagatact ggaagattgc caatgaaacc aggtatcccc 2040

actcagtagc caagtcacaa tgtttggaaa acagcctgtt tacttgagca agactgatac 2100

cacctgcgtg tcccttcctc cccgagtcag ggcgacttcc acagcagcag aacaagtgcc 2160

tcctggactg ttcacggcag accagaacgt ttctggcctg ggttttgtgg tcatctattc 2220

tagcagggaa cactaaaggt ggaaataaaa gattttctat tatggaaata aagagttggc 2280

atgaaagtgg ctactgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2321

<210> 22

<211> 1229

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

gtctgacggg cgatggcgca gccaatagac aggagcgcta tccgcggttt ctgattggct 60

actttgttcg cattataaaa ggcacgcgcg ggcgcgaggc ccttctctcg ccaggcgtcc 120

tcgtggaagt gacatcgtct ttaaaccctg cgtggcaatc cctgacgcac cgccgtgatg 180

cccagggaag acagggcgac ctggaagtcc aactacttcc ttaagatcat ccaactattg 240

gatgattatc cgaaatgttt cattgtggga gcagacaatg tgggctccaa gcagatgcag 300

cagatccgca tgtcccttcg cgggaaggct gtggtgctga tgggcaagaa caccatgatg 360

cgcaaggcca tccgagggca cctggaaaac aacccagctc tggagaaact gctgcctcat 420

atccgggggа atgtgggctt tgtgttcacc aaggaggacc tcactgagat cagggacatg 480

ttgctggcca ataaggtgcc agctgctgcc cgtgctggtg ccattgcccc atgtgaagtc 540

actgtgccag cccagaacac tggtctcggg cccgagaaga cctccttttt ccaggcttta 600

ggtatcacca ctaaaatctc caggggcacc attgaaatcc tgagtgatgt gcagctgatc 660

aagactggag acaaagtggg agccagcgaa gccacgctgc tgaacatgct caacatctcc 720

cccttctcct ttgggctggt catccagcag gtgttcgaca atggcagcat ctacaaccct 780

gaagtgcttg atatcacaga ggaaactctg cattctcgct tcctggaggg tgtccgcaat 840

gttgccagtg tctgtctgca gattggctac ccaactgttg catcagtacc ccattctatc 900

atcaacgggt acaaacgagt cctggccttg tctgtggaga cggattacac cttcccactt 960

gctgaaaagg tcaaggcctt cttggctgat ccatctgcct ttgtggctgc tgcccctgtg 1020

gctgctgcca ccacagctgc tcctgctgct gctgcagccc cagctaaggt tgaagccaag 1080

gaagagtcgg aggagtcgga cgaggatatg ggatttggtc tctttgacta atcaccaaaa 1140

agcaaccaac ttagccagtt ttatttgcaa aacaaggaaa taaaggctta cttctttaaa 1200

aagtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1229

<210> 23

<211> 5234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

agagcgtcgg gatatcgggt ggcggctcgg gacggaggac gcgctagtgt gagtgcgggc 60

ttctagaact acaccgaccc tcgtgtcctc ccttcatcct gcggggctgg ctggagcggc 120

cgctccggtg ctgtccagca gccataggga gccgcacggg gagcgggaaa gcggtcgcgg 180

ccccaggcgg ggcggccggg atggagcggg gccgcgagcc tgtggggaag gggctgtggc 240

ggcgcctcga gcggctgcag gttcttctgt gtggcagttc agaatgatgg atcaagctag 300

atcagcattc tctaacttgt ttggtggaga accattgtca tatacccggt tcagcctggc 360

tcggcaagta gatggcgata acagtcatgt ggagatgaaa cttgctgtag atgaagaaga 420

aaatgctgac aataacacaa aggccaatgt cacaaaacca aaaaggtgta gtggaagtat 480

ctgctatggg actattgctg tgatcgtctt tttcttgatt ggatttatga ttggctactt 540

gggctattgt aaaggggtag aaccaaaaac tgagtgtgag agactggcag gaaccgagtc 600

tccagtgagg gaggagccag gagaggactt ccctgcagca cgtcgcttat attgggatga 660

cctgaagaga aagttgtcgg agaaactgga cagcacagac ttcaccggca ccatcaagct 720

gctgaatgaa aattcatatg tccctcgtga ggctggatct caaaaagatg aaaatcttgc 780

gttgtatgtt gaaaatcaat ttcgtgaatt taaactcagc aaagtctggc gtgatcaaca 840

ttttgttaag attcaggtca aagacagcgc tcaaaactcg gtgatcatag ttgataagaa 900

cggtagactt gtttacctgg tggagaatcc tgggggttat gtggcgtata gtaaggctgc 960

aacagttact ggtaaactgg tccatgctaa ttttggtact aaaaaagatt ttgaggattt 1020

atacactcct gtgaatggat ctatagtgat tgtcagagca gggaaaatca cctttgcaga 1080

aaaggttgca aatgctgaaa gcttaaatgc aattggtgtg ttgatataca tggaccagac 1140

taaatttccc attgttaacg cagaactttc attctttgga catgctcatc tggggacagg 1200

tgacccttac acacctggat tcccttcctt caatcacact cagtttccac catctcggtc 1260

atcaggattg cctaatatac ctgtccagac aatctccaga gctgctgcag aaaagctgtt 1320

tgggaatatg gaaggagact gtccctctga ctggaaaaca gactctacat gtaggatggt 1380

aacctcagaa agcaagaatg tgaagctcac tgtgagcaat gtgctgaaag agataaaaat 1440

tcttaacatc tttggagtta ttaaaggctt tgtagaacca gatcactatg ttgtagttgg 1500

ggcccagaga gatgcatggg gccctggagc tgcaaaatcc ggtgtaggca cagctctcct 1560

attgaaactt gcccagatgt tctcagatat ggtcttaaaa gatgggtttc agcccagcag 1620

aagcattatc tttgccagtt ggagtgctgg agactttgga tcggttggtg ccactgaatg 1680

gctagaggga taccttтcgt ccctgcattt aaaggctttc acttatatta atctggataa 1740

agcggttctt ggtaccagca acttcaaggt ttctgccagc ccactgttgt atacgcttat 1800

tgagaaaaca atgcaaaatg tgaagcatcc ggttactggg caatttctat atcaggacag 1860

caactgggcc agcaaagttg agaaactcac tttagacaat gctgctttcc ctttccttgc 1920

atattctgga atcccagcag tttctttctg tttttgcgag gacacagatt atccttattt 1980

gggtaccacc atggacacct ataaggaact gattgagagg attcctgagt tgaacaaagt 2040

ggcacgagca gctgcagagg tcgctggtca gttcgtgatt aaactaaccc atgatgttga 2100

attgaacctg gactatgaga ggtacaacag ccaactgctt tcatttgtga gggatctgaa 2160

ccaatacaga gcagacataa aggaaatggg cctgagttta cagtggctgt attctgctcg 2220

tggagacttc ttccgtgcta cttccagact aacaacagat ttcgggaatg ctgagaaaac 2280

agacagattt gtcatgaaga aactcaatga tcgtgtcatg agagtggagt atcacttcct 2340

ctctccctac gtatctccaa aagagtctcc tttccgacat gtcttctggg gctccggctc 2400

tcacacgctg ccagctttac tggagaactt gaaactgcgt aaacaaaata acggtgcttt 2460

taatgaaacg ctgttcagaa accagttggc tctagctact tggactattc agggagctgc 2520

aaatgccctc tctggtgacg tttgggacat tgacaatgag ttttaaatgt gatacccata 2580

gcttccatga gaacagcagg gtagtctggt ttctagactt gtgctgatcg tgctaaattt 2640

tcagtagggc tacaaaacct gatgttaaaa ttccatccca tcatcttggt actactagat 2700

gtctttaggc agcagctttt aatacagggt agataacctg tacttcaagt taaagtgaat 2760

aaccacttaa aaaatgtcca tgatggaata ttcccctatc tctagaattt taagtgcttt 2820

gtaatgggaa ctgcctcttt cctgttgttg ttaatgaaaa tgtcagaaac cagttatgtg 2880

aatgatctct ctgaatccta agggctggtc tctgctgaag gttgtaagtg gtcgcttact 2940

ttgagtgatc ctccaacttc atttgatgct aaataggaga taccaggttg aaagaccttc 3000

tccaaatgag atctaagcct ttccataagg aatgtagctg gtttcctcat tcctgaaaga 3060

aacagttaac tttcagaaga gatgggcttg ttttcttgcc aatgaggtct gaaatggagg 3120

tccttctgct ggataaaatg aggttcaact gttgattgca ggaataaggc cttaatatgt 3180

taacctcagt gtcatttatg aaaagagggg accagaagcc aaagacttag tatattttct 3240

tttcctctgt cccttccccc ataagcctcc atttagttct ttgttatttt tgtttcttcc 3300

aaagcacatt gaaagagaac cagtttcagg tgtttagttg cagactcagt ttgtcagact 3360

ttaaagaata atatgctgcc aaattttggc caaagtgtta atcttagggg agagctttct 3420

gtccttttgg cactgagata tttattgttt atttatcagt gacagagttc actataaatg 3480

gtgttttttt aatagaatat aattatcgga agcagtgcct tccataatta tgacagttat 3540

actgtcggtt ttttttaaat aaaagcagca tctgctaata aaacccaaca gatactggaa 3600

gttttgcatt tatggtcaac acttaagggt tttagaaaac agccgtcagc caaatgtaat 3660

tgaataaagt tgaagctaag atttagagat gaattaaatt taattagggg ttgctaagaa 3720

gcgagcactg accagataag aatgctggtt ttcctaaatg cagtgaattg tgaccaagtt 3780

ataaatcaat gtcacttaaa ggctgtggta gtactcctgc aaaattttat agctcagttt 3840

atccaaggtg taactctaat tcccattttg caaaatttcc agtacctttg tcacaatcct 3900

aacacattat cgggagcagt gtcttccata atgtataaag aacaaggtag tttttaccta 3960
ccacagtgtc tgtatcggag acagtgatct ccatatgtta cactaagggt gtaagtaatt 4020
atcgggaaca gtgtttccca taattttctt catgcaatga catcttcaaa gcttgaagat 4080
cgttagtatc taacatgtat cccaactcct ataattccct atcttttagt tttagttgca 4140
gaaacatttt gtggtcatta agcattgggt gggtaaattc aaccactgta aaatgaaatt 4200
actacaaaat ttgaaattta gcttgggttt ttgttacctt tatggtttct ccaggtcctc 4260
tacttaatga gatagtagca tacatttata atgtttgcta ttgacaagtc attttaactt 4320

tatcacatta tttgcatgtt acctcctata aacttagtgc ggacaagttt taatccagaa 4380
ttgacctttt gacttaaagc agagggactt tgtatagaag gtttgggggc tgtggggaag 4440
gagagtcccc tgaaggtctg acacgtctgc ctacccattc gtggtgatca attaaatgta 4500
ggtatgaata agttcgaagc tccgtgagtg aaccatcatt ataaacgtga tgatcagctg 4560
tttgtcatag ggcagttgga aacggcctcc tagggaaaag ttcatagggt ctcttcaggt 4620
tcttagtgtc acttacctag atttacagcc tcacttgaat gtgtcactac tcacagtctc 4680
tttaatcttc agttttatct ttaatctcct cttttatctt ggactgacat ttagcgtagc 4740

taagtgaaaa ggtcatagct gagattcctg gttcgggtgt tacgcacacg tacttaaatg 4800
aaagcatgtg gcatgttcat cgtataacac aatatgaata cagggcatgc attttgcagc 4860
agtgagtctc ttcagaaaac ccttttctac agttagggtt gagttacttc ctatcaagcc 4920
agtacgtgct aacaggctca atattcctga atgaaatatc agactagtga caagctcctg 4980
gtcttgagat gtcttctcgt taaggagatg ggccttttgg aggtaaagga taaaatgaat 5040
gagttctgtc atgattcact attctagaac ttgcatgacc tttactgtgt tagctctttg 5100
aatgttcttg aaattttaga ctttctttgt aaacaaatga tatgtcctta tcattgtata 5160

aaagctgtta tgtgcaacag tgtggagatt ccttgtctga tttaataaaa tacttaaaca 5220
ctgaaaaaaa aaaa 5234
<210> 24
<211> 1869
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 24
tacctggttg atcctgccag tagcatatgc ttgtctcaaa gattaagcca tgcatgtcta 60
agtacgcacg gccggtacag tgaaactgcg aatggctcat taaatcagtt atggttcctt 120

tggtcgctcg ctcctctccc acttggataa ctgtggtaat tctagagcta atacatgccg 180

acgggcgctg acccccttcg cgggggggat gcgtgcattt atcagatcaa aaccaacccg 240

gtcagcccct ctccggcccc ggccgggggg cgggcgccgg cggctttggt gactctagat 300

aacctcgggc cgatcgcacg ccccccgtgg cggcgacgac ccattcgaac gtctgcccta 360

tcaactttcg atggtagtcg ccgtgcctac catggtgacc acgggtgacg gggaatcagg 420

gttcgattcc ggagagggag cctgagaaac ggctaccaca tccaaggaag gcagcaggcg 480

cgcaaattac ccactcccga cccggggagg tagtgacgaa aaataacaat acaggactct 540

ttcgaggccc tgtaattgga atgagtccac tttaaatcct ttaacgagga tccattggag 600

ggcaagtctg gtgccagcag ccgcggtaat tccagctcca atagcgtata ttaaagttgc 660

tgcagttaaa aagctcgtag ttggatcttg ggagcgggcg ggcggtccgc cgcgaggcga 720

gccaccgccc gtccccgccc cttgcctctc ggcgcccccc cgatgctctt agctgagtgt 780

cccgcggggc ccgaagcgtt tactttgaaa aaattagagt gttcaaagca ggcccgagcc 840

gcctggatac cgcagctagg aataatggaa taggaccgcg gttctatttt gttggttttc 900

ggaactgagg ccatgattaa gagggacggc cgggggcatt cgtattgcgc cgctagaggt 960

gaaattcttg gaccggcgca agacggacca gagcgaaagc atttgccaag aatgttttca 1020

ttaatcaaga acgaaagtcg gaggttcgaa gacgatcaga taccgtcgta gttccgacca 1080

taaacgatgc cgaccggcga tgcggcggcg ttattcccat gacccgccgg gcagcttccg 1140

ggaaaccaaa gtctttgggt tccgggggga gtatggttgc aaagctgaaa cttaaaggaa 1200

ttgacggaag ggcaccacca ggagtggagc ctgcggctta atttgactca acacgggaaa 1260

cctcacccgg cccggacacg gacaggattg acagattgat agctctttct cgattccgtg 1320

ggtggtggtg catggccgtt cttagttggt ggagcgattt gtctggttaa ttccgataac 1380

gaacgagact ctggcatgct aactagttac gcgacccccg agcggtcggc gtcccccaac 1440

ttcttagagg gacaagtggc gttcagccac ccgagattga gcaataacag gtctgtgatg 1500

cccttagatg tccggggctg cacgcgcgct acactgactg gctcagcgtg tgcctaccct 1560

acgccggcag gcgcgggtaa cccgttgaac cccattcgtg atggggatcg gggattgcaa 1620

ttattcccca tgaacgagga attcccagta agtgcgggtc ataagcttgc gttgattaag 1680

tccctgccct ttgtacacac cgcccgtcgc tactaccgat tggatggttt agtgaggccc 1740

tcggatcggc cccgccgggg tcggcccacg gccctggcgg agcgctgaga agacggtcga 1800

acttgactat ctagaggaag taaaagtcgt aacaaggttt ccgtaggtga acctgcggaa 1860

ggatcatta 1869

<210> 25

<211> 2288

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

ggggccgaac gtggtataaa aggggcggga ggccaggctc gtgccgtttt gcagacgcca 60

ccgccgagga aaaccgtgta ctattagcca tggtcaaccc caccgtgttc ttcgacattg 120

ccgtcgacgg cgagcccttg ggccgcgtct cctttgagct gtttgcagac aaggtcccaa 180

agacagcaga aaattttcgt gctctgagca ctggagagaa aggatttggt tataagggtt 240

cctgctttca cagaattatt ccagggttta tgtgtcaggg tggtgacttc acacgccata 300

atggcactgg tggcaagtcc atctatgggg agaaatttga agatgagaac ttcatcctaa 360

agcatacggg tcctggcatc ttgtccatgg caaatgctgg acccaacaca aatggttccc 420

agtttttcat ctgcactgcc aagactgagt ggttggatgg caagcatgtg gtgtttggca 480

aagtgaaaga aggcatgaat attgtggagg ccatggagcg ctttgggtcc aggaatggca 540

agaccagcaa gaagatcacc attgctgact gtggacaact cgaataagtt tgacttgtgt 600

tttatcttaa ccaccagatc attccttctg tagctcagga gagcacccct ccaccccatt 660

tgctcgcagt atcctagaat ctttgtgctc tcgctgcagt tccctttggg ttccatgttt 720

tccttgttcc ctcccatgcc tagctggatt gcagagttaa gtttatgatt atgaaataaa 780

aactaaataa caattgtcct cgtttgagtt aagagtgttg atgtaggctt tattttaagc 840

agtaatgggt tacttctgaa acatcacttg tttgcttaat tctacacagt acttagattt 900

tttttacttt ccagtcccag gaagtgtcaa tgtttgttga gtggaatatt gaaaatgtag 960

gcagcaactg ggcatggtgg ctcactgtct gtaatgtatt acctgaggca gaagaccacc 1020

tgagggtagg agtcaagatc agcctgggca acatagtgag acgctgtctc tacaaaaaat 1080

aattagcctg gcctggtggt gcatgcctag tcctagctga tctggaggct gacgtgggag 1140

gattgcttga gcctagagtg agctattatc atgccactgt acagcctggg tgttcacaga 1200

tcttgtgtct caaaggtagg cagaggcagg aaaagcaagg agccagaatt aagaggttgg 1260

gtcagtctgc agtgagttca tgcatttaga ggtgttcttc aagatgacta atgtcaaaaa 1320

ttgagacatc tgttgcggtt ttttttttt ttttttcccc tggaatgcag tggcgtgatc 1380

tcagctcact gcagcctccg cctcctgggt tcaagtgatt ctagtgcctc agcctcctga 1440

gtagctggga taatgggcgt gtgccaccat gcccagctaa tttttgtatt tttagtatag 1500

atggggtttc atcattttga ccaggctggt ctcaaactct tgacctcagc tgatgcgcct 1560

gccttggcct cccaaactgc tgagattaca gatgtgagcc accgcaccct acctcatttt 1620

ctgtaacaaa gctaagcttg aacactgttg atgttcttga gggaagcata ttgggcttta 1680

ggctgtaggt caagtttata catcttaatt atggtggaat tcctatgtag agtctaaaaa 1740

gccaggtact tggtgctaca gtcagtctcc ctgcagaggg ttaaggcgca gactacctgc 1800

agtgaggagg tactgcttgt agcatataga gcctctccct agctttggtt atggaggctt 1860

tgaggttttg caaacctgac caatttaagc cataagatct ggtcaaaggg ataccttcc 1920

cactaaggac ttggtttctc aggaaattat atgtacagtg cttgctggca gttagatgtc 1980

aggacaatct aagctgagaa aacccttct ctgcccacct taacagacct ctagggttct 2040

taacccagca atcaagtttg cctatcctag aggtggcgga tttgatcatt tggtgtgttg 2100

ggcaattttt gttttactgt ctggttcctt ctgcgtgaat taccaccacc accacttgtg 2160

catctcagtc ttgtgtgttg tctggttacg tattccctgg gtgataccat tcaatgtctt 2220

aatgtacttg tggctcagac ctgagtgcaa ggtggaaata aacatcaaac atcttttcat 2280

tatcccta 2288

<210> 26

<211> 2439

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

gagagcagcg gccgggaagg ggcggtgcgg gaggcggggt gtggggcggt agtgtgggcc 60

ctgttcctgc ccgcgcggtg ttccgcattc tgcaagcctc cggagcgcac gtcggcagtc 120

ggctccctcg ttgaccgaat caccgacctc tctccccagc tgtatttcca aaatgtcgct 180

ttctaacaag ctgacgctgg acaagctgga cgttaaaggg aagcgggtcg ttatgagagt 240

cgacttcaat gttcctatga agaacaacca gataacaaac aaccagagga ttaaggctgc 300

tgtcccaagc atcaaattct gcttggacaa tggagccaag tcggtagtcc ttatgagcca 360

cctaggccgg cctgatggtg tgcccatgcc tgacaagtac tccttagagc cagttgctgt 420

agaactcaaa tctctgctgg gcaaggatgt tctgttcttg aaggactgtg taggcccaga 480

agtggagaaa gcctgtgcca acccagctgc tgggtctgtc atcctgctgg agaacctccg 540

ctttcatgtg gaggaagaag ggaagggaaa agatgcttct gggaacaagg ttaaagccga 600

gccagccaaa atagaagctt tccgagcttc actttccaag ctaggggatg tctatgtcaa 660

tgatgctttt ggcactgctc acagagccca cagctccatg gtaggagtca atctgccaca 720

gaaggctggt gggtttttga tgaagaagga gctgaactac tttgcaaagg ccttggagag 780

cccagagcga cccttcctgg ccatcctggg cggagctaaa gttgcagaca agatccagct 840

catcaataat atgctggaca aagtcaatga gatgattatt ggtggtggaa tggcttttac 900

cttccttaag gtgctcaaca acatggagat tggcacttct ctgtttgatg aagagggagc 960

caagattgtc aaagacctaa tgtccaaagc tgagaagaat ggtgtgaaga ttaccttgcc 1020

tgttgacttt gtcactgctg acaagtttga tgagaatgcc aagactggcc aagccactgt 1080

ggcttctggc atacctgctg gctggatggg cttggactgt ggtcctgaaa gcagcaagaa 1140

gtatgctgag gctgtcactc gggctaagca gattgtgtgg aatggtcctg tgggggtatt 1200

tgaatgggaa gcttttgccc ggggaaccaa agctctcatg gatgaggtgg tgaaagccac 1260

ttctaggggc tgcatcacca tcataggtgg tggagacact gccacttgct gtgccaaatg 1320

gaacacggag gataaagtca gccatgtgag cactgggggt ggtgccagtt tggagctcct 1380

ggaaggtaaa gtccttcctg gggtggatgc tctcagcaat atttagtact ttcctgcctt 1440

ttagttcctg tgcacagccc ctaagtcaac ttagcatttt ctgcatctcc acttggcatt 1500

agctaaaacc ttccatgtca agattcagct agtggccaag agatgcagtg ccaggaaccc 1560

ttaaacagtt gcacagcatc tcagctcatc ttcactgcac cctggatttg catacattct 1620

tcaagatccc atttgaattt tttagtgact aaaccattgt gcattctaga gtgcatatat 1680

ttatattttg cctgttaaaa agaaagtgag cagtgttagc ttagttctct tttgatgtag 1740

gttattatga ttagctttgt cactgtttca ctactcagca tggaaacaag atgaaattcc 1800

atttgtaggt agtgagacaa aattgatgat ccattaagta aacaataaaa gtgtccattg 1860

aaaccgtgat ttttttttt ttcctgtcat actttgttag gaagggtgag aatagaatct 1920

tgaggaacgg atcagatgtc tatattgctg aatgcaagaa gtggggcagc agcagtggag 1980

agatgggaca attagataaa tgtccattct ttatcaaggg cctactttat ggcagacatt 2040

gtgctagtgc ttttattcta acttttattt ttatcagtta cacatgatca taatttaaaa 2100

agtcaaggct tataacaaaa aagccccagc ccattcctcc cattcaagat tcccactccc 2160

cagaggtgac cactttcaac tcttgagttt ttcaggtata tacctccatg tttctaagta 2220

atatgcttat attgttcact tctttttttt ttatttttta aagaaatcta tttcatacca 2280

tggaggaagg ctctgttcca catatatttc cacttcttca ttctctcggt atagttttgt 2340

cacaattata gattagatca aaagtctaca taactaatac agctgagcta tgtagtatgc 2400

tatgattaaa tttacttatg taaaaaaaaa aaaaaaaaa 2439

<210> 27

<211> 1196

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

cacttctgcc gcccctgttt caagggataa gaaaccctgc gacaaaacct cctccttttc 60

caagcggctg ccgaagatgg cggaggtgca ggtcctggtg cttgatggtc gaggccatct 120

cctgggccgc ctggcggcca tcgtggctaa acaggtactg ctgggccgga aggtggtggt 180

cgtacgctgt gaaggcatca acatttctgg caatttctac agaaacaagt tgaagtacct 240

ggctttcctc cgcaagcgga tgaacaccaa cccttcccga ggcccctacc acttccgggc 300

ccccagccgc atcttctggc ggaccgtgcg aggtatgctg ccccacaaaa ccaagcgagg 360

ccaggccgct ctggaccgtc tcaaggtgtt tgacggcatc ccaccgccct acgacaagaa 420

aaagcggatg gtggttcctg ctgccctcaa ggtcgtgcgt ctgaagccta caagaaagtt 480

tgcctatctg gggcgcctgg ctcacgaggt tggctggaag taccaggcag tgacagccac 540

cctggaggag aagaggaaag agaaagccaa gatccactac cggaagaaga aacagctcat 600

gaggctacgg aaacaggccg agaagaacgt ggagaagaaa attgacaaat acacagaggt 660

cctcaagacc cacggactcc tggtctgagc ccaataaaga ctgttaattc ctcatgcgtt 720

gcctgccctt cctccattgt tgccctggaa tgtacgggac ccaggggcag cagcagtcca 780

ggtgccacag gcagccctgg gacataggaa gctgggagca aggaaagggt cttagtcact 840

gcctcccgaa gttgcttgaa agcactcgga gaattgtgca ggtgtcattt atctatgacc 900

aataggaaga gcaaccagtt actatgagtg aaagggagcc agaagactga ttggagggcc 960

ctatcttgtg agtggggcat ctgttggact ttccacctgg tcatatactc tgcagctgtt 1020

agaatgtgca agcacttggg gacagcatga gcttgctgtt gtacacaggg tatttctaga 1080

agcagaaata gactgggaag atgcacaacc aaggggttac aggcatcgcc catgctcctc 1140

acctgtattt tgtaatcaga ataaattgc ttttaaagaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1196

<210> 28

<211> 987

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

aatataagtg gaggcgtcgc gctggcgggc attcctgaag ctgacagcat tcgggccgag 60

atgtctcgct ccgtggcctt agctgtgctc gcgctactct ctctttctgg cctggaggct 120

atccagcgta ctccaaagat tcaggtttac tcacgtcatc cagcagagaa tggaaagtca 180

aatttcctga attgctatgt gtctgggttt catccatccg acattgaagt tgacttactg 240

aagaatggag agagaattga aaaagtggag cattcagact tgtctttcag caaggactgg 300

tctttctatc tcttgtacta cactgaattc acccccactg aaaaagatga gtatgcctgc 360

cgtgtgaacc atgtgacttt gtcacagccc aagatagtta agtgggatcg agacatgtaa 420

gcagcatcat ggaggtttga agatgccgca tttggattgg atgaattcca aattctgctt 480

gcttgctttt taatattgat atgcttatac acttacactt tatgcacaaa atgtagggtt 540

ataataatgt taacatggac atgatcttct ttataattct actttgagtg ctgtctccat 600

gtttgatgta tctgagcagg ttgctccaca ggtagctcta ggagggctgg caacttagag 660

gtggggagca gagaattctc ttatccaaca tcaacatctt ggtcagattt gaactcttca 720

atctcttgca ctcaaagctt gttaagatag ttaagcgtgc ataagttaac ttccaattta 780

catactctgc ttagaatttg ggggaaaatt tagaaatata attgacagga ttattggaaa 840

tttgttataa tgaatgaaac attttgtcat ataagattca tatttacttc ttatacattt 900

gataaagtaa ggcatggttg tggttaatct ggtttatttt tgttccacaa gttaaataaa 960

tcataaaact tgatgtgtta tctctta 987

<210> 29

<211> 3003

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

ctttctcctt ccccttcttc cgggctcccg tcccggctca tcacccggcc tgtggcccac 60

tcccaccgcc agctggaacc ctggggacta cgacgtccct caaaccttgc ttctaggaga 120

taaaaagaac atccagtcat ggataaaaat gagctggttc agaaggccaa actggccgag 180

caggctgagc gatatgatga catggcagcc tgcatgaagt ctgtaactga gcaaggagct 240

gaattatcca atgaggagag gaatcttctc tcagttgctt ataaaaatgt tgtaggagcc 300

cgtaggtcat cttggagggt cgtctcaagt attgaacaaa agacggaagg tgctgagaaa 360

aaacagcaga tggctcgaga atacagagag aaaattgaga cggagctaag agatatctgc 420

aatgatgtac tgtctctttt ggaaaagttc ttgatcccca atgcttcaca agcagagagc 480

aaagtcttct atttgaaaat gaaaggagat tactaccgtt acttggctga ggttgccgct 540

ggtgatgaca agaaagggat tgtcgatcag tcacaacaag cataccaaga agcttttgaa 600

atcagcaaaa aggaaatgca accaacacat cctatcagac tgggtctggc ccttaacttc 660

tctgtgttct attatgagat tctgaactcc ccagagaaag cctgctctct tgcaaagaca 720

gcttttgatg aagccattgc tgaacttgat acattaagtg aagagtcata caaagacagc 780

acgctaataa tgcaattact gagagacaac ttgacattgt ggacatcgga tacccaagga 840

gacgaagctg aagcaggaga aggaggggaa aattaaccgg ccttccaact tttgtctgcc 900

tcattctaaa atttacacag tagaccattt gtcatccatg ctgtcccaca aatagttttt 960

tgtttacgat ttatgacagg tttatgttac ttctatttga atttctatat ttcccatgtg 1020

gtttttatgt ttaatattag gggagtagag ccagttaaca tttagggagt tatctgtttt 1080

catcttgagg tggccaatat ggggatgtgg aatttttata caagttataa gtgtttggca 1140

tagtactttt ggtacattgt ggcttcaaaa gggccagtgt aaaactgctt ccatgtctaa 1200

gcaaagaaaa ctgcctacat actggtttgt cctggcgggg aataaaaggg atcattggtt 1260

ccagtcacag gtgtagtaat tgtgggtact ttaaggtttg gagcacttac aaggctgtgg 1320

tagaatcata ccccatggat accacatatt aaaccatgta tatctgtgga atactcaatg 1380

tgtacacctt tgactacagc tgcagaagtg ttcctttaga caaagttgtg acccatttta 1440

ctctggataa gggcagaaac ggttcacatt ccattatttg taaagttacc tgctgttagc 1500

tttcattatt tttgctacac tcattttatt tgtatttaaa tgttttaggc aacctaagaa 1560

caaatgtaaa agtaaagatg caggaaaaat gaattgcttg gtattcatta cttcatgtat 1620

atcaagcaca gcagtaaaac aaaaacccat gtatttaact ttttttagg atttttgctt 1680

ttgtgatttt ttttttttg atacttgcct aacatgcatg tgctgtaaaa atagttaaca 1740

gggaaataac ttgagatgat ggctagcttt gtttaatgtc ttatgaaatt ttcatgaaca 1800

atccaagcat aattgttaag aacacgtgta ttaaattcat gtaagtggaa taaaagtttt 1860

atgaatggac ttttcaacta ctttctctac agcttttcat gtaaattagt cttggttctg 1920

aaacttctct aaaggaaatt gtacattttt tgaaatttat tccttattcc ctcttggcag 1980

ctaatgggct cttaccaagt ttaaacacaa aatttatcat aacaaaaata ctactaatat 2040

aactactgtt tccatgtccc atgatcccct ctcttcctcc ccaccctgaa aaaaatgagt 2100

tcctattttt tctgggagag gggggattg attagaaaaa aatgtagtgt gttccattta 2160

aaattttggc atatggcatt ttctaactta ggaagccaca atgttcttgg cccatcatga 2220

cattgggtag cattaactgt aagttttgtg cttccaaatc acttttggt ttttaagaat 2280

ttcttgatac tcttatagcc tgccttcaat tttgatcctt tattctttct atttgtcagg 2340

tgcacaagat taccttcctg ttttagcctt ctgtcttgtc accaaccatt cttacttggt 2400

ggccatgtac ttggaaaaag gccgcatgat ctttctggct ccactcagtg tctaaggcac 2460

cctgcttcct ttgcttgcat cccacagact atttccctca tcctatttac tgcagcaaat 2520

ctctccttag ttgatgagac tgtgtttatc tccctttaaa accctaccta tcctgaatgg 2580

tctgtcattg tctgccttta aaatccttcc tctttcttcc tcctctattc tctaaataat 2640

gatggggcta agttataccc aaagctcact ttacaaaata tttcctcagt actttgcaga 2700

aaacaccaaa caaaaatgcc attttaaaaa aggtgtattt tttcttttag aatgtaagct 2760

cctcaagagc agggacaatg ttttctgtat gttctattgt gcctagtaca ctgtaaatgc 2820

tcaataaata ttgatgatgg gaggcagtga gtcttgatga taagggtgag aaactgaaat 2880

cccaaacact gttttgttgc ttgttttatt atgacctcag attaaattgg gaaatattgg 2940

ccctttgaa taattgtccc aaatattaca ttcaaataaa agtgcaatgg agaaaaaaaa 3000

aaa 3003

<210> 30

<211> 2803

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

actgcagccc cgctcgactc cggcgtggtg cgcaggcgcg gtatcccccc tcccccgcca 60

gctcgacccc ggtgtggtgc gcaggcgcag tctgcgcagg gactggcggg actgcgcggc 120

ggcaacagca gacatgtcgg gggtccgggg cctgtcgcgg ctgctgagcg ctcggcgcct 180

ggcgctggcc aaggcgtggc caacagtgtt gcaaacagga acccgaggtt ttcacttcac 240

tgttgatggg aacaagaggg catctgctaa agtttcagat tccatttctg ctcagtatcc 300

agtagtggat catgaatttg atgcagtggt ggtaggcgct ggaggggcag gcttgcgagc 360

tgcatttggc ctttctgagg cagggtttaa tacagcatgt gttaccaagc tgtttcctac 420

caggtcacac actgttgcag cacagggagg aatcaatgct gctctgggga acatggagga 480

ggacaactgg aggtggcatt tctacgacac cgtgaagggc tccgactggc tgggggacca 540

ggatgccatc cactacatga cggagcaggc ccccgccgcc gtggtcgagc tagaaaatta 600

tggcatgccg tttagcagaa ctgaagatgg gaagatttat cagcgtgcat ttggtggaca 660

gagcctcaag tttggaaagg gcgggcaggc ccatcggtgc tgctgtgtgg ctgatcggac 720

tggccactcg ctattgcaca ccttatatgg aaggtctctg cgatatgata ccagctattt 780

tgtggagtat tttgccttgg atctcctgat ggagaatggg gagtgccgtg gtgtcatcgc 840

actgtgcata gaggacgggt ccatccatcg cataagagca aagaacactg ttgttgccac 900

aggaggctac gggcgcacct acttcagctg cacgtctgcc cacaccagca ctggcgacgg 960

cacggccatg atcaccaggg caggccttcc ttgccaggac ctagagtttg ttcagttcca 1020

ccctacaggc atatatggtg ctggttgtct cattacggaa ggatgtcgtg gagagggagg 1080

cattctcatt aacagtcaag gcgaaaggtt tatggagcga tacgcccctg tcgcgaagga 1140

cctggcgtct agagatgtgg tgtctcggtc catgactctg gagatccgag aaggaagagg 1200

ctgtggccct gagaaagatc acgtctacct gcagctgcac cacctacctc cagagcagct 1260

ggccacgcgc ctgcctggca tttcagagac agccatgatc ttcgctggcg tggacgtcac 1320

gaaggagccg atccctgtcc tccccaccgt gcattataac atgggcggca ttcccaccaa 1380

ctacaagggg caggtcctga ggcacgtgaa tggccaggat cagattgtgc ccggcctgta 1440

cgcctgtggg gaggccgcct gtgcctcggt acatggtgcc aaccgcctcg gggcaaactc 1500

gctcttggac ctggttgtct ttggtcgggc atgtgccctg agcatcgaag agtcatgcag 1560

gcctggagat aaagtccctc caattaaacc aaacgctggg gaagaatctg tcatgaatct 1620

tgacaaattg agatttgctg atggaagcat aagaacatcg gaactgcgac tcagcatgca 1680

gaagtcaatg caaaatcatg ctgccgtgtt ccgtgtggga agcgtgttgc aagaaggttg 1740

tgggaaaatc agcaagctct atggagacct aaagcacctg aagacgttcg accggggaat 1800

ggtctggaac acggacctgg tggagaccct ggagctgcag aacctgatgc tgtgtgcgct 1860

gcagaccatc tacggagcag aggcacggaa ggagtcacgg ggcgcgcatg ccagggaaga 1920

ctacaaggtg cggattgatg agtacgatta ctccaagccc atccaggggc aacagaagaa 1980

gcccctttgag gagcactgga ggaagcacac cctgtcctat gtggacgttg gcactgggaa 2040

ggtcactctg gaatatagac ccgtgatcga caaaactttg aacgaggctg actgtgccac 2100

cgtcccgcca gccattcgct cctactgatg agacaagatg tggtgatgac agaatcagct 2160

tttgtaatta tgtataatag ctcatgcatg tgtccatgtc ataactgtct tcatacgctt 2220

ctgcactctg gggaagaagg agtacattga agggagattg gcacctagtg gctgggagct 2280

tgccaggaac ccagtggcca gggagcgtgg cacttacctt tgtcccttgc ttcattcttg 2340

tgagatgata aaactgggca cagctcttaa ataaaatata aatgaacaaa ctttctttta 2400

tttccaaatc catttgaaat attttactgt tgtgacttta gtcatatttg ttgacctaaa 2460

aatcaaatgt aatctttgta ttgtgttaca tcaaaatcca gatattttgt atagtttctt 2520

ttttcttttt cttttctttt tttttttga gacaggatcg gtgcagtagt acaatcacag 2580

ctcactgcag cctcaaactc ctgggcagct caggtgatct tcctgactca gccttctgag 2640

tagttggggc tacaggtgtg caccaccatg cccagctcat ttattttgta attgtaggga 2700

cagggtctca ctgtgttgcc taggctggtc tcaagtgatc ctccctcctt ggcctcccaa 2760

ggtgctggaa ttataggtgt gaacaaacca aaaaaaaaaa aaa 2803

<210> 31

<211> 1435

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ggcggggcct gcttctcctc agcttcaggc ggctgcgacg agccctcagg cgaacctctc 60

ggctttcccg cgcggcgccg cctcttgctg cgcctccgcc tcctcctctg ctccgccacc 120

ggcttcctcc tcctgagcag tcagcccgcg cgccggccgg ctccgttatg gcgacccgca 180

gccctggcgt cgtgattagt gatgatgaac caggttatga ccttgattta ttttgcatac 240

ctaatcatta tgctgaggat ttggaaaggg tgtttattcc tcatggacta attatggaca 300

ggactgaacg tcttgctcga gatgtgatga aggagatggg aggccatcac attgtagccc 360

tctgtgtgct caaggggggc tataaattct ttgctgacct gctggattac atcaaagcac 420

tgaatagaaa tagtgataga tccattccta tgactgtaga ttttatcaga ctgaagagct 480

attgtaatga ccagtcaaca ggggacataa aagtaattgg tggagatgat ctctcaactt 540

taactggaaa gaatgtcttg attgtggaag atataattga cactggcaaa acaatgcaga 600

ctttgctttc cttggtcagg cagtataatc caaagatggt caaggtcgca agcttgctgg 660

tgaaaaggac cccacgaagt gttggatata agccagactt tgttggattt gaaattccag 720

acaagtttgt tgtaggatat gcccttgact ataatgaata cttcagggat ttgaatcatg 780

tttgtgtcat tagtgaaact ggaaaagcaa aatacaaagc ctaagatgag agttcaagtt 840

gagtttggaa acatctggag tcctattgac atcgccagta aaattatcaa tgttctagtt 900

ctgtggccat ctgcttagta gagctttttg catgtatctt ctaagaattt tatctgtttt 960

gtactttaga aatgtcagtt gctgcattcc taaactgttt atttgcacta tgagcctata 1020

gactatcagt tccctttggg cggattgttg tttaacttgt aaatgaaaaa attctcttaa 1080

accacagcac tattgagtga aacattgaac tcatatctgt aagaaataaa gagaagatat 1140

attagttttt taattggtat tttaattttt atatatgcag gaaagaatag aagtgattga 1200

atattgttaa ttataccacc gtgtgttaga aaagtaagaa gcagtcaatt ttcacatcaa 1260

agacagcatc taagaagttt tgttctgtcc tggaattatt ttagtagtgt ttcagtaatg 1320

ttgactgtat tttccaactt gttcaaatta ttaccagtga atctttgtca gcagttccct 1380

tttaaatgca aatcaataaa ttcccaaaaa tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1435