

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017815**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.03.29

(21) Номер заявки
200971131

(22) Дата подачи заявки
2008.06.06

(51) Int. Cl. **C12Q 1/68 (2006.01)**

(54) **БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИЛИ
ОТСУТСТВИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИ-ФНО АГЕНТАМ**

(31) **60/942,937**

(32) **2007.06.08**

(33) **US**

(43) **2010.06.30**

(86) **PCT/US2008/066180**

(87) **WO 2008/154423 2008.12.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК.; ДЗЕ
ФЕЙНСТЕЙН ИНСТИТУТ ФОР
МЕДИКАЛ РИСЕРЧ (US)**

(72) Изобретатель:
**Карулли Джон П., Грегерсен Питер
К., Батливалла Франак, Бьенковска
Ядвига, Лю Чуньюй (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20040009479**

WO-A2-2007038501

WO-A2-2002046433

**WESOLY Joanna et al. "Genetic markers of
treatment response in rheumatoid arthritis", Current
rheumatology reports. 2006, v. 8, p. 369-377,
особенно p. 371-374**

WO-A2-2007025085

**BATLIWALLA Franak M. et al. "Microarray
analyses of peripheral blood cells identifies unique
gene expression signature in psoriatic arthritis",
Molecular medicine. 2005, v. 11, n. 1-12, p. 21-29,
особенно табл. 2**

(57) Согласно настоящему изобретению предложены биомаркеры, которые позволяют предсказать чувствительность или отсутствие чувствительности пациента к терапевтическому средству, содержащему анти-ФНО агент. Биомаркеры, композиции и способы, описанные в настоящем изобретении, можно использовать при выборе подходящих способов лечения (например, не терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, или терапевтического средства, не содержащего анти-ФНО агент) для пациента, страдающего заболеванием, таким как иммунное нарушение.

B1**017815****017815****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет согласно временной заявке США № 60942937, поданной 8 июня 2007 г., описание которой полностью включено посредством ссылки.

Заявление о федеральном субсидировании исследования или разработки

Описанное в настоящем патенте исследование было проведено при поддержке гранта номер 1-AR-1-2256 Национального института артрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата и кожи Национального института здравоохранения США. Правительство США может иметь определенные права на настоящее изобретение.

Уровень техники

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) представляет собой цитокин, который играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Для устранения симптомов некоторых воспалительных заболеваний можно использовать блокирование сигнального пути ФНО с помощью моноклональных антител к ФНО (например, адалимумаб или инфликсимаб) или белков слияния с рецептором ФНО (например, этанерцепт). Хотя анти-ФНО лечение является весьма успешным, оно не вызывает значимого клинического ответа у всех пациентов, которые его получают.

Идентификация пациентов как возможно имеющих ответную реакцию или возможно не имеющих ответной реакции на анти-ФНО терапию очень важна для выбора оптимальной схемы лечения пациентов. Пациенты с выявленными биомаркерами, указывающими на то, что пациент вряд ли будет отвечать на анти-ФНО лечение, могут быть либо сразу переведены на другие терапевтические средства (т.е. без применения анти-ФНО лечения), либо после неудачи первичного лечения анти-ФНО агентами.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении биомаркеров, которые позволяют предсказать чувствительность или нечувствительность пациента к анти-ФНО терапии. Например, уровень экспрессии одного или более из генов, приведенных в табл. 1, или присутствие одного или более однонуклеотидного полиморфизма, приведенного в табл. 2-4 или 13, позволяют предсказать вероятность, с которой данный пациент ответит или не ответит на анти-ФНО терапию. Соответственно, биомаркеры, композиции и способы, описанные в настоящем патенте, могут быть использованы при выборе подходящих способов лечения (например, анти-ФНО терапии или других видов терапии) пациента, страдающего заболеванием, таким как иммунное или воспалительное заболевание (например, ревматоидный артрит или болезнь Крона).

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения иммунного нарушения, который включает стадию введения пациенту эффективного количества терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, при этом у пациента выявлен по меньшей мере один признак (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24) из:

(i) повышенного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из генов ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 или

(ii) пониженного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более генов ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения иммунного нарушения, который включает стадию введения пациенту эффективного количества терапевтического средства, которое содержит агент, не являющийся анти-ФНО агентом, при этом у пациента выявлен по меньшей мере один признак (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24) из:

(i) повышенного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из генов ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 или

(ii) понижения уровня экспрессии по сравнению со здоровым лицом одного или более из генов ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1.

В некоторых вариантах осуществления любого из указанных выше способов у пациента выявляют повышенный или пониженный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии по меньшей мере два гена (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23 или по меньшей мере 24 или более), выбираемых из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2. По меньшей мере пять генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6. По меньшей мере пять генов могут включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут состоять из или включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере 24 гена могут состоять из или включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агенты. Способ включает стадии получения биологического образца от пациента с иммунным нарушением и измерения уровня экспрессии одного или более генов в биологическом образце, причем указанные один или более ген включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24) гена, выбранного из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2, при этом (i) повышенный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии по меньшей мере один из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 или (ii) пониженный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии один или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, при этом по меньшей мере один признак из (i) повышенного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 или (ii) пониженного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Для одного или более генов можно измерять экспрессию РНК или белка. Уровень экспрессии РНК одного или более генов можно измерить, используя, например, анализ с помощью микрочипов (microarray) и/или количественной полимеразной цепной реакции.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение того, что уровень экспрессии одного или более из (i) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 повышен по сравнению со здоровым лицом или (ii) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен по сравнению со здоровым лицом; и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент. Способ может далее включать введение пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может далее включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, даст ответ на анти-ФНО терапевтическое средство, если уровень экспрессии одного или более из генов (i) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 повышен по сравнению со здоровым лицом или (ii) ANKRD12,

CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен по сравнению со здоровым лицом. Запись может быть создана, например, на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать определение того, что уровень экспрессии одного или более из (i) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 повышен по сравнению со здоровым лицом, или (ii) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 понижен по сравнению со здоровым лицом; и выбор для лица терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. Способ далее может включать введение пациенту средства, содержащего не анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может далее включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если уровень экспрессии одного или более из (i) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 повышен по сравнению со здоровым лицом, или (ii) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 понижен по сравнению со здоровым лицом. Запись может быть создана, например, на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем изобретении, уровень экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2, повышен или понижен по сравнению со здоровым лицом по меньшей мере примерно в 1,5 раза (например, по меньшей мере примерно в 2 раза, по меньшей мере примерно в 2,5 раза, по меньшей мере примерно в 3,0 раза, по меньшей мере примерно в 3,5 раза, по меньшей мере примерно в 4,0 раза или по меньшей мере примерно в 5 раз или более). Описанные способы могут включать измерение уровня экспрессии по меньшей мере двух генов (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, или по меньшей мере 24), выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2. По меньшей мере пять генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6. По меньшей мере пять генов могут включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут состоять из или включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере 24 гена могут состоять из или включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, который включает стадию оценки уровня экспрессии (например, уровня экспрессии РНК или белка) одного или более генов в биологическом образце, полученном от пациента, причем указанные гены включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24) ген, выбранный из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2, при этом повышенный уровень экспрессии ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 или пониженный уровень экспрессии ANKRD12, CAMK2G-,

CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, а повышенный уровень экспрессии ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 или пониженный уровень экспрессии ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать определение того, что уровень экспрессии одного или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более, 21 или более или 22 или более) генов из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 повышен или ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен; и прогнозирование того, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. В некоторых вариантах осуществления способы включают, после прогнозирования того, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, введение указанному пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать определение того, что уровень экспрессии одного или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более, 21 или более или 22 или более) из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 повышены или ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 понижен; и прогнозирование, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. В некоторых вариантах осуществления способы включают, после предсказания того, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, введение указанному пациенту терапевтического средства, не являющегося анти-ФНО агентом.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения иммунного нарушения. Способ включает стадию введения пациенту эффективного количества терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, при этом у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (SNP), выбранных из группы, состоящей из

rs1177876' (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A),
rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G),
rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G),
rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C),
rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A),
rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G),
rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G)
и rs868856 (G/G).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения иммунного нарушения, который включает стадию введения пациенту эффективного количества терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом, при этом у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов по SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или всех) генотипов по SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A).

В некоторых вариантах осуществления у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или всех) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из любого из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T) и rs6071980 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или всех) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C) и rs4803455 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления у пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или всех) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из любых генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения иммунного заболевания, который включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, в котором у указанного пациента выявлен один или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G),
rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) или rs868856 (A/A).

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и обнаружение присутствия или отсутствия в биологическом образце одного или более генотипов SNP, где один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, где присутствие одного или более из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856 (G/G)

указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, и где присутствие одного или более из

rs11778767 (A/G),
rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422
(G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G),
rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293
(G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G),
rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592
(G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G),
rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856
(A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G),
rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548
(A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T),
rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945
(G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G),
rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660
(A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G),
rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049
(A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C),
rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943
(G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A),
rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707
(A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T),
rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
(A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
(G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

или любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и обнаружение присутствия или отсутствия в указанном биологическом образце одного или более генотипов SNP, при этом указанный один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943
(A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G),
rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359
(C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T),
rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490
(A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G),
rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804
(A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G),
rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332
(A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G),
rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653
(A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A),
rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980
(C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A),
rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971
(A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G),
rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551
(C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, при этом присутствие одного или более из

rs983332
(A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G),
rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547
(A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T),
rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150
(C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C),
rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619
(A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G),
rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895
(A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A),
rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919
(G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A),
rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942
(A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C),
rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851
(C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A),
rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185
(C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C),
rs4803455 (C/C)

или любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и определение присутствия или отсутствия в указанном биологическом образце одного или более генотипов SNP, при этом указанный один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943
(A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G),
rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359
(C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T),
rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs983332 (A/A), rs928655
(A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G),
rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856
(T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A),
rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T) и rs6071980 (C/C),

при этом присутствие любого одного или более из

rs983332 (A/C), rs928655
(A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G),
rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653
(A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G),
rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980
(C/T), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A),
rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548
(A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C),
rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150
(T/T) или rs6071980 (C/C),

указывает на то, что пациент не даст ответ на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и обнаружение присутствия или отсутствия в биологическом образце одного или более генотипов SNP, где один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14,

по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C) и rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, при этом присутствие одного или более из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C) или rs4803455 (C/C)

указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и обнаружение присутствия или отсутствия в биологическом образце одного или более генотипов SNP, причем указанные один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из каждого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, и при этом присутствие любого одного или более из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Способ включает стадии: получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и обнаружение присутствия или отсутствия в указанном биологическом образце одного или более генотипов SNP, причем указанные один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20) генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A), при этом присутствие одного или более из rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856

указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, а присутствие одного или более из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) или rs868856 (A/A)

указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856 (G/G);

и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент. Способ может далее включать введение пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, даст ответ на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутст-

вуют один или более из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A),
rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G),
rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A),
rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A),
rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G),
rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856 (G/G).

Запись может быть создана на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs11778767 (A/G),
rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422
(G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G),
rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293
(G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G),
rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592
(G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G),
rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) или rs868856
(A/A),

и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. Способ может далее включать введение пациенту терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs11778767 (A/G),
rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422
(G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G),
rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293
(G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G),
rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592
(G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G),
rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856
(A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G),
rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548
(A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T),
rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945
(G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G),
rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660
(A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G),
rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049
(A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C),
rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943
(G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A),
rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707
(A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T),
rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
(A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
(G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

или любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13; и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. Способ может далее включать введение пациенту терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs983332 (A/C),
 rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919
 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G),
 rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707
 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T),
 rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726
 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G),
 rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175
 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G),
 rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655
 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G),
 rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856
 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A),
 rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896
 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C),
 rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869
 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C),
 rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

или любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13; и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. Способ может далее включать введение указанному пациенту терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs983332 (A/C),
 rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919
 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G),
 rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707
 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T),
 rs6071980 (C/T), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173
 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A),
 rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359
 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T),
 rs6138150 (T/T) или rs6071980 (C/C);

и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851
 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G),
 rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185
 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C),
 rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
 rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
 rs7026551 (C/C) или rs4803455 (C/C);

и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия одного или более из генотипов SNP, приведенных в табл. 13; и выбор для пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом. Способ может дополнительно включать введение пациенту терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствует один или более из

rs11778767 (A/G),
 rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422
 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G),
 rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293
 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G),
 rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592
 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G),
 rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856
 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G),
 rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548
 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T),
 rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945
 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G),
 rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660
 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G),
 rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049
 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C),
 rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943
 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A),
 rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707
 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T),
 rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
 rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
 rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

или любой из генотипов SNP, приведенных в табл. 13. Запись может быть создана на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствует один или более генотипов по SNP из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943
 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G),
 rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359
 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T),
 rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490
 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G),
 rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804
 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G),
 rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332
 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G),
 rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653
 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A),
 rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980
 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A),
 rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971
 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G),
 rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551
 (C/C), rs4803455 (C/C),

или любой из генотипов SNP, приведенных в табл. 13. Запись может быть создана на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не даст ответ на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствует один или более из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T) или rs6071980 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствуют один или более из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C) или rs4803455 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствуют один или более генотипов по SNP, приведенных в табл. 13. Запись может быть создана на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если присутствуют один или более генотипов из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) или rs868856 (A/A).

Запись может быть создана на машиночитаемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) и rs868856 (G/G).

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или

более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из

группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T) и rs6071980 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C) и rs4803455 (C/C).

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено два или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления пациент может представлять собой пациента, у которого выявлено 2 или более (например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A).

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия или отсутствия 2 или более (например, например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) и rs868856 (G/G).

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия или отсутствия 2 или более (например, например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия или отсутствия 2 или более (например, например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A).

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия или отсутствия 2 или более (например, например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать обнаружение присутствия или отсутствия 2 или более (например, например, 3 или более, 4 или более, 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или более, 15 или более, 16 или более, 17 или более, 18 или более, 19 или более, 20 или более или все) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A).

Любой из описанных в настоящем изобретении способов может дополнительно включать стадию введения пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент или агент, не являющийся анти-ФНО агентом (причем выбор зависит от результата описанных выше способов прогнозирования).

Биологический образец в любом из описанных выше способов может состоять из или содержать, например, кровь.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем изобретении способов пациент может страдать заболеванием, таким как иммунное нарушение (например, воспалительное), инфекция или любое заболевание, поддающееся лечению терапевтическим средством, содержащим анти-ФНО агент, описанный в настоящем патенте. Например, пациент может страдать ревматоидным артритом или болезнью Крона. Пациент может представлять собой человека.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем изобретении способов анти-ФНО агент может состоять из или содержать антитело к ФНО или растворимый рецептор ФНО. Антитело ФНО может представлять собой, например, адалимумаб или инфликсимаб. Растворимый рецептор ФНО может представлять собой, например, этанерецепт.

В некоторых вариантах осуществления агент, не являющийся анти-ФНО агентом, может состоять из или содержать нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), кортикостероиды, модифицирующие заболевание противоревматические препараты (DMARD), антитела к CD20, ингибиторы TWEAK, ингибиторы IL-6, ингибиторы рецептора IL-6, растворимый рецептор лимфотоксина-бета или растворимый антагонист BAFF. NSAID может представлять собой ингибитор COX-2. DMARD может представлять собой метотрексат, золото, пеницилламин или гидроксихлорхинин.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере два (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7,

по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24 или более) полинуклеотида, которые селективно гибридизуются с каждым (полностью или с его частью) из по меньшей мере двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24 или более соответственно) выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2. По меньшей мере пять генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6. По меньшей мере пять генов могут включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере восемь генов могут состоять из или включать, например, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и/или YIPF6. По меньшей мере 24 гена могут состоять из или включать, например, ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

В еще одном аспекте изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере два (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более) полинуклеотида, которые селективно гибридизуются соответственно с каждым по меньшей мере из двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более соответственно) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500
 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A),
 rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446
 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G),
 rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615
 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A),
 rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006
 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G),
 rs774359 (A/A), rs868856 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767
 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G),
 rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201
 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G),
 rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943
 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G),
 rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006

(G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G),
rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173
(A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C),
rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856
(C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G),
rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896
(A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C),
rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869
(A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C),
rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455
(A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A),
rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548
(A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C),
rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150
(T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A),
rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619
(G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A),
rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895
(A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В еще одном аспекте изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере два (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более) полинуклеотида, которые селективно гибридизуются с каждым по меньшей мере из двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более соответственно) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из любого из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G),
rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548
(A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T),
rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945
(G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G),
rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660
(A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G),
rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049
(A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C),
rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943
(G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A),
rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707
(A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T),
rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
(A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
(G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13.

В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере два (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более) полинуклеотида, которые селективно гибридизуются с каждым по меньшей мере из двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 или более соответственно) генотипов SNP, выбранных из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G),
 rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446
 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G),
 rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293
 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G),
 rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592
 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G),
 rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856
 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G),
 rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209
 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A),
 rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942
 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G),
 rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358
 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A),
 rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A).

В некоторых вариантах осуществления в любой из описанных ранее композиций указанные по меньшей мере два полинуклеотида могут быть связаны с твердой подложкой. Твердая подложка может представлять собой микрочип, частицу (например, кодированную, магнитную или магнитную и кодированную частицу) или любую другую твердую подложку, описанную в настоящем патенте.

Любая из композиций, описанных выше, может содержать менее чем 100000 (например, менее чем 90000; менее чем 80000; менее чем 70000; менее чем 60000; менее чем 50000; менее чем 40000; менее чем 30000; менее чем 20000; менее чем 15000; менее чем 10000; менее чем 5000; менее чем 4000; менее чем 3000; менее чем 2000; менее чем 1500; менее чем 1000; менее чем 750; менее чем 500, менее чем 200, менее чем 100 или менее чем 50) различных полинуклеотидов.

В еще одном аспекте изобретение относится к набору для определения уровней экспрессии или обнаружения присутствия или отсутствия одного или более генотипов SNP. Набор может включать любую из описанных выше композиций и, возможно, инструкции по определению уровней экспрессии (например, уровни экспрессии РНК и/или белка) или инструкции по обнаружению одного или более генотипов SNP. Набор может также включать, например, один или более дополнительный реагент для определения уровней экспрессии или обнаружения присутствия или отсутствия одного или более генотипа SNP. Например, набор может включать одно или более антител, специфичных в отношении белка, кодируемого целевым геном, праймеры (например, случайные гексамерные или олиго(dT)-праймеры), обратную транскриптазу, ДНК полимеразу (например, Taq полимеразу), полинуклеотид киназу T4, одну или более из детектируемых меток (такую как любая из описанных в настоящем изобретении) или любые другие реагенты, описанные в настоящем патенте.

В некоторых вариантах осуществления набор может включать инструкции по введению терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, если было определено, что уровень экспрессии одного или более из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 повышен или что уровень экспрессии одного или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен.

В некоторых вариантах осуществления набор может включать инструкции по введению терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, если обнаружен один или более из

rs11778767
 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A),
 rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446
 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G),
 rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615
 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G),
 rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358
 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G),
 rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856
 (G/G).

В другом аспекте изобретение относится к профилю ответа пациента на средство, содержащее анти-ФНО агент, полученному способом, который включает стадии: получение биологического образца, взятого от пациента; измерение в биологическом образце уровня экспрессии одного или более генов, при-

чем указанные один или более генов включает по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2; и оценка уровня экспрессии в образце по меньшей мере два из одного или более генов в биологическом с получением профиля ответа пациента на анти-ФНО.

В еще одном аспекте изобретение относится к профилю ответа пациента на применение анти-ФНО, полученному способом, который включает стадии: получение от пациента биологического образца; и обнаружение в биологическом образце от пациента, присутствия или отсутствия 2 или более генотипов SNP, где один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G) и rs868856 (A/A),

для получения профиля ответа пациента на применение анти-ФНО.

В еще одном аспекте изобретение относится к профилю ответа пациента на средство, содержащее анти-ФНО агент, полученному способом, который включает стадии: получение биологического образца от пациента; и обнаружение в указанном биологическом образце от пациента, присутствия или отсутствия 2 или более генотипов SNP, причем указанные один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A), rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs2028446 (A/A), rs2028446 (A/G), rs2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G), rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C), rs3849942 (A/G), rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A), rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G), rs7046653 (G/G), rs774359 (A/A), rs868856 (A/G), rs868856 (G/G), rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G), rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G), rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G), rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G), rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G), rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G), rs868856 (A/A), rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G), rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T), rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G), rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G), rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C), rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A), rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T), rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G), rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A), rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, с получением профиля ответа пациента на анти-ФНО.

В еще одном аспекте изобретение относится к профилю ответа пациента на анти-ФНО терапевтическое средство, полученному способом, который включает стадии: получение биологического образца от пациента и обнаружение в указанном биологическом образце от пациента, присутствия или отсутствия 2 или более генотипов SNP, причем один или более генотипов по SNP включают по меньшей мере один генотип SNP, выбранный из группы, состоящей из

rs983332 (A/C), rs928655 (A/G), rs13393173 (A/G),
 rs437943 (A/G), rs10945919 (A/G), rs854555 (A/C), rs854548
 (A/G), rs854547 (A/G), rs7046653 (A/G), rs868856 (C/T),
 rs774359 (C/T), rs2814707 (A/G), rs3849942 (A/G), rs6028945
 (G/T), rs6138150 (C/T), rs6071980 (C/T), rs1800896 (A/G),
 rs3024490 (A/C), rs231726 (A/G), rs3096851 (A/C), rs6708660
 (A/G), rs2523619 (A/G), rs3915971 (A/G), rs9264869 (A/G),
 rs2239804 (A/G), rs2395175 (A/G), rs2395185 (A/C), rs2516049
 (A/G), rs660895 (A/G), rs7026551 (A/C), rs4803455 (A/C),
 rs983332 (A/A), rs928655 (A/A), rs13393173 (A/A), rs437943
 (G/G), rs10945919 (G/G), rs854555 (A/A), rs854548 (A/A),
 rs7046653 (A/A), rs868856 (T/T), rs774359 (C/C), rs2814707
 (A/A), rs3849942 (A/A), rs6028945 (T/T), rs6138150 (T/T),
 rs6071980 (C/C), rs1800896 (A/A), rs3024490 (A/A), rs231726
 (A/A), rs3096851 (C/C), rs6708660 (A/A), rs2523619 (G/G),
 rs3915971 (A/A), rs9264869 (A/A), rs2239804 (A/A), rs2395175
 (G/G), rs2395185 (C/C), rs2516049 (A/A), rs660895 (A/A),
 rs7026551 (C/C), rs4803455 (C/C)

и любого из генотипов SNP, приведенных в табл. 13, для получения профиля ответа пациента на применение анти-ФНО.

Любой из профилей ответа, описанных выше, может быть использован для прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В настоящем изобретении анти-ФНО агент представляет собой агент, который подавляет активность ФНО. Подавление активности ФНО включает, например, подавление экспрессии ФНО (экспрессии мРНК или белков), подавление выхода ФНО из клетки, в которой он был синтезирован, или подавление способности ФНО связывать и/или активировать соответствующий рецептор. Агенты, которые подавляют активность ФНО включают, но не ограничиваются, небольшие молекулы, малые интерферирующие РНК (интРНК), антисмысловые РНК, антитела, которые специфично связываются с ФНО, растворимые рецепторы ФНО или доминантно-негативные к ФНО молекулы (такие как доминантно-негативный к ФНО белок или нуклеиновая кислота, кодирующая доминантно-негативный к ФНО белок). Понятно, что агент, который подавляет ФНО, может подавлять способность ФНО активировать рецептор, но не подавлять связывание ФНО с рецептором. Антитела к ФНО включают, например, инфликсимаб (Remicade®), D2E7 (адалимуаб; Humira™), цертолизумаб (CDP-870) и CDP-571 (см., например, Sandborn et al. (2004), Gut. 53(10):1485-1493; Choy et al. (2002), Rheumatology. 41(10):1133-1137 и Kaushik et al. (2005), Expert Opinion on Biological Therapy. 5(4):601-606(6)). Растворимые рецепторы ФНО включают, например, этанерцепт (sTFN-RII:Fc; Enbrel®). Примеры терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, описаны, например, в патенте США № 6270766.

Не анти-ФНО агент может представлять собой, например, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), кортикостероид (например, глюкокортикоид или минералкортикоид) или модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство (DMARD). NSAID включают, например, ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб), салицилаты (например, аспирин, амоксицилин, бенорилат, холин салицилат магния, дифлунизал, фэйсламин, метил салицилат, салицилат магния или салицил салицилат (сальсалат)), арилалкановые кислоты (например, диклофенак, ацеклофенак, ацетатин, бромфенак, этодолак, индометацин, кеторолак, набуфен, сулиндак или толметин) или производные пирасолидина (такого как фенилбутазон, азапропазон, метамизол, оксифенбутазон или сульфипразон). DMARD включают, но не ограничиваются, адалимуаб, азатиоприн, противомаларийные препараты (например, хлорохин или гидроксихлорохин), циклоспорин А, D-пеницилламин, соли золота (например, ауриотиомалат натрия или ауранофин), лефлуномид, метотрексат (MTX), миноциклин или сульфалазин (SSZ). Терапия не анти-ФНО агентами также включает антитела к CD20 (например, рутуксимаб (Rituxan®)), ингибиторы TWEAK (например, антитела антагонисты TWEAK, см., например, патент WO 06/122187, который включен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме), растворимые рецепторы бета лимфотоксина (например, LTBR-Fc), антагонисты BAFF, такие как BR3-Fc; и ингибиторы IL-6 (например, антитела антагонисты IL-6, растворимые рецепторы IL-6) и ингибиторы рецептора IL-6 (например, антитела антагонисты рецептора IL-6, таких как тосилизумаб или атлизумаб (Actemra™) см., например, WO 2004/096273; EP 1536012, WO 2006/119115, патенты США № 5559012 и 5888510 и предварительная заявка США № 20010001663, которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления агент не антагонист ФНО может быть противовоспалительным агентом, который не содержит анти-ФНО агент.

Заболевания, поддающиеся лечению терапевтическим средством, содержащим анти-ФНО агент, включают, например, иммунные заболевания (например, воспалительные), инфекции, нейродегенеративные заболевания, злокачественные патологии, включая секретирующие ФНО опухоли или другие злокачественные новообразования, содержащие ФНО, и вызванный алкоголем гепатит.

Иммунные или воспалительные заболевания включают, но не ограничиваются ими, аллергический бронхолегочный аспергиллез; аллергический ринит, аутоиммунную гемолитическую анемию; черный акантоз; аллергический контактный дерматит; болезнь Аддисона; атопический дерматит; зональную алопецию; полную алопецию; амилоидозы; анафилактическую пурпуру; анафилактическую реакцию; апластическую анемию; наследственную ангиоэдему; идиопатическую ангиоэдему; анкилозный спондилит; черепной артериит; гигантококлеточный артериит; артериит Такаясу; временный артериит; астму; атаксию-телангиэктазию; аутоиммунный оофорит; аутоиммунный орхит; аутоиммунные полиэндокринные заболевания; болезнь Бекета; болезнь Бергера; болезнь Бюргера; бронхит; буллезную пузырчатку; хронический кожнослизистый кандидоз; синдром Каплана; синдром последствий инфаркта миокарда; синдром последствий перикардитомии; кардит; целиакию; болезнь Чагас; синдром Чедиака-Хигаши; болезнь Чарг-Штраусса; синдром Когана; холодная болезнь агглютиниана; синдром Креста; болезнь Крона; криоглобулинемию; криптогенный фиброзный альвеолит; герпесный дерматит; дерматомиозит; сахарный диабет; синдром Даймонд-Блекфан; синдром ДиДжорджи; дискоидную эритематозную волчанку; эозинофильный фасцилит; эписклеритит; стойкую возвышающуюся эритему; краевую эритему; мультиформную эритему; узловую эритему; семейную Средиземноморскую лихорадку; синдром Фелти; легочный фиброз; анафилактический гломерулонефрит; аутоиммунный гломерулонефрит; гломерулонефрит после стрептококков; гломерулонефрит после трансплантации; мембранная гломерулопатия; синдром Гудпасчера; иммунную гранулоцитопению; кольцевую гранулему; аллергический грануломатоз; грануломатозный миозит; болезнь Грейва; тиреоидит Хашимото; гемолитическую болезнь новорожденных; идиопатический гемохроматоз; пурпура Шенляйн-Геноха; хронический активный и хронический прогрессирующий гепатит; гистiocитоз Х; гиперэозинофильный синдром; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; синдром Джобс; юношеский дерматитомиозит; юношеский ревматоидный артрит (юношеский хронический артрит); болезнь Кавасаки; кератит; синдром сухих глаз; синдром Ландри-Гуллиан-Барре-Штроля; лепроматозную проказу; синдром Лефлера; волчанку; синдром Лиелля; болезнь Лайма; лимфоматозный грануломатоз; системный мастоцитоз; заболевания смешанной соединительной ткани; мультиплексный мононеврит; синдром Макли-Уэллс; синдром кожнослизистых лимфоузлов; мультицентрический ретикулогистиоцитоз; множественный склероз; миастению гревис; грибковый микоз; системный некротический васкулит; нефротический синдром; синдром перекрытия; панникулит; судорожную холодовую гемоглобинурию; судорожную ночную гемоглобинурию; пемфигоид; пузырчатку; эритематозную пузырчатку; фоликулярную пузырчатку; обыкновенную пузырчатку; болезнь заводчиков голубей; пневмоническую гиперчувствительность; узловый полиартрит; полимиалгический ревматизм; полимиозит; идиопатический полиневрит; португальские семейные полинейропатии; предэкламписия/экламписия; первичный билиарный цирроз; прогрессирующий системный склероз (склеродермия); псориаз; псориагический артрит; легочный альвеолярный протеиноз; фиброз феномен/синдром Рейно; тиреоидит Рейделя; синдром Рейтера, повторный полихондрит; ревматизм суставов; ревматоидный артрит; саркоидоз; склеритит; склеротический холангит; заболевания плазмы; синдром Сезари; синдром Сьорен; синдром Стивена-Джонсона; болезнь Стила; подострый склеротический панэнцефалит; симпатическую офтальмию; системную эритематозную волчанку; отторжение трансплантата; язвенный колит; заболевания недифференцированной соединительной ткани; хроническую крапивницу; холодовую крапивницу; увеит; витилиго; болезнь Вебер-Кристиан; грануломатоз Вегенера или синдром Вискотт-Элдрич.

Инфекции могут включать, например, синдром сепсиса, кахексию, нарушение кровообращения и шок, возникающий в результате острой или хронической бактериальной инфекции, острых и хронических паразитарных и/или инфекционных заболеваний, бактериальных инфекций, вирусных инфекций или грибковых инфекций.

Нейродегенеративные заболевания включают, например, заболевания демиелинизации (такие как множественный склероз и острый трансверсальный миелит); заболевания экстрапирамидной системы и мозжечка, такие как повреждения кортикоспинальной системы; заболевания основных ганглиев или строения мозжечка; двигательные заболевания с гиперкинезией, такие как хорей Хантингтона и старческая хорей; двигательные заболевания, вызываемые лекарствами, такими как лекарства, блокирующие дофаминовые рецепторы ЦНС; двигательные заболевания с гиперкинезией, такие как болезнь Паркинсона; прогрессирующий супрануклеарный паралич; заболевания головного и спинного мозга, такие как бесструктурные повреждения мозжечка; спинномозговая дегенерация (спинная атаксия, атаксия Фридрейха, дегенерация коры головного мозга, множественная системная дегенерация (синдромы Менцеля, Дежерина-Томаса, Шая-Дрейджера и Мачадо-Джозефа) и системные заболевания (болезнь Рефсума, абета липопропротеинемия, атаксия телангиэктазия и мультисистемные заболевания митохондрий); связанные с демиелинизацией заболевания, такие как множественный склероз, острый трансверсальный миелит; заболевания двигательных единиц, таких как нейрогенные мышечные атрофии (дегенерация клеток

передних корешков, таких как латеральный амиотрофический склероз, детская спинная мышечная атрофия и юношеская спинная мышечная атрофия); болезнь Альцгеймера; синдром Дауна в среднем возрасте; болезнь рассеянных телец Леви; старческое слабоумие с тельцами Леви; синдром Корсакова-Вернике; хронический алкоголизм; болезнь Крейтцфельда-Якоба; подострый склеротический панэнцефалит; болезнь Халлерордена-Шпатц и деменция боксеров.

Злокачественные патологии, включая секретирующие ФНО опухоли или другие злокачественные образования, содержащие ФНО, включают, но не ограничиваются лейкомии (острые, хронические миелоидные, хронические лимфоидные и/или миелодиспластический синдром) или лимфомы (ходжкинские и неходжкинские лимфомы, такие как злокачественные лимфомы (лимфома Беркита или *mucosis fungoides*)).

Другие заболевания, которые можно лечить в соответствии с описанными в данном изобретении способами, рассмотрены, например, в WO 06/74399, WO 06/122187, или патентах США № 5656272 и 5919452, которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме и для любых целей.

"Комплементарность" последовательности в настоящем патенте относится к химической аффинности (сродству) между конкретными азотистыми основаниями, которые являются результатом из свойства образовывать водородные связи (т.е. свойства двух цепей нуклеиновых кислот, имеющих такие последовательности оснований, которые обеспечивают образование антипараллельных дуплексов между аденином и урацилом (или тиминном, в случае ДНК или модифицированной РНК), расположенными напротив друг друга, и гуанином и цитозином, расположенными напротив друг друга). Полностью комплементарными последовательностями, таким образом, будут две последовательности, которые имеют полное взаимнооднозначное соответствие (т.е. аденин с урацилом и гуанин с цитозином) последовательностей оснований, когда последовательности нуклеотидов формируют антипараллельный дуплекс.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в описании, имеют значение, которое обычно понимается специалистом в той области, к которой принадлежит это изобретение. Хотя на практике или при испытании настоящего изобретения могут быть использованы способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны выше, примеры способов и материалов описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие упомянутые в описании источники включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. В случае конфликта следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предполагают ограничений.

Другие характеристики и преимущества изобретения станут понятными из последующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание

Предложенные согласно настоящему изобретению способы и композиции (например, чипы с нуклеиновыми кислотами и наборы) для прогнозирования ответа пациента (такого как пациент-человек) на анти-ФНО терапевтическое средство. Кроме того, изобретение обеспечивает прогностические биомаркеры (например, уровни экспрессии гена или генотипы SNP) для определения таких пациентов, для которых применение терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, вероятно, будет эффективным или неэффективным. Такие биомаркеры, композиции и способы, которые можно применять при

Была выявлена серия генов, уровни экспрессии которых (например, уровни экспрессии мРНК или белков) позволяют прогнозировать чувствительность или отсутствие чувствительности у пациента на анти-ФНО терапевтическое средство. Гены (и соответствующие им номера в базе данных Entrez Gene ID) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Название гена	Entrez Gene ID No.
ANKIB1	54467
ANKRD12	23253
ARF1	375
ARF5	381
BRWD2	55717
C9orf80	58493
CALM2	805
CAMK2G-	818
CASP5	838
CLTB	1212
COL4A3BP	10087
CXorf52	286967
DNAH1	25981
EEA1	8411
EGLN2	112398
FAM44A	259282
FOXJ3	22887
HDAC4	9759
HDAC5	10014
LGALS9	3965
MNT	4335
MXRA7	439921
MYLIP	29116
PCBP2	5094
PGK1	5230
PTCH1	5727
RBBP4	5928
RER1	11079
RPA3	6119
SEL1L	6400
SERF2	10169
SFRS2	6427
SLC25A39	51629
SRGAP2	23380
TUG1	65000
YIPF6	286451
ZFP36L1	677
ZNF294	26046

Повышенный уровень экспрессии гена может позволить предсказать наличие или отсутствие чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству. Например, повышенный уровень экспрессии одного или более из HDAC4, CXorf52, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, MXRA7, FAM44A, MNT, SEL1L, EEA1, FOXJ3, DNAH1, PTCH1 или SFRS2 указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, в то время как повышенный уровень экспрессии одного или более из CLTB, RBBP4, COL4A3BP, C9orf80, PCBP2, YIPF6, MYLIP, ZNF294, RER1, CALM2, ARF5, ARF1, HDAC5, ANKIB1, BRWD2, PGK1, ZFP36L1, SERF2, SRGAP2, TUG1, LGALS9, SLC25A39, EGLN2 или RPA3 указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

Повышенный уровень экспрессии гена может позволить предсказать наличие или отсутствие чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству. Например, пониженный уровень экспрессии одного или более из CLTB, RBBP4, COL4A3BP, C9orf80, PCBP2, YIPF6, MYLIP, ZNF294, RER1, CALM2, ARF5, ARF1, HDAC5, ANKIB1, BRWD2, PGK1, ZFP36L1, SERF2, SRGAP2, TUG1, LGALS9, SLC25A39, EGLN2 или RPA3 указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, в то время как пониженный уровень экспрессии одного или более из HDAC4, CXorf52, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, MXRA7, FAM44A, MNT, SEL1L, EEA1, FOXJ3, DNAH1, PTCH1 или SFRS2 указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

В прогнозировании чувствительности или отсутствия чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству уровень экспрессии одного или более из генов, приведенных в табл. 1, может быть по-

вышел или понижен по меньшей мере примерно в 1,5 раза (например, по меньшей мере примерно в 2 раза, по меньшей мере примерно в 2,5 раза, по меньшей мере примерно в 3,0 раза, по меньшей мере примерно в 3,5 раза, по меньшей мере примерно в 4,0 раза или по меньшей мере примерно в 5 раз или более).

Экспрессию гена можно определять как, например, экспрессию белка или мРНК целевого гена. То есть присутствие или уровень экспрессии (количество) гена можно определить путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК или белка данного гена. В некоторых вариантах осуществления экспрессию гена можно определять по активности белка, кодируемого геном, таким как ген, приведенный в табл. 1.

Для обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК гена можно применять различные подходящие способы. Например, экспрессию мРНК можно определять, используя Нозерн-блоттинг или анализ точечного блота, обратную транскрипцию и ПЦР (ОТ-ПЦР; например количественную ОТ-ПЦР), *in situ* гибридизацию (например, количественную *in situ* гибридизацию) или анализ с помощью чипов с нуклеиновыми кислотами (например, чипы с олигонуклеотидами или чипы с генами). Детали таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition* vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989; Gibson et al. (1999), *Genome Res.* 6(10):995-1001 и Zhang et al. (2005), *Environ. Sci. Technol.* 39(8):2777-2785; заявке на изобретение США № 2004086915; в Европейском патенте № 0543942 и патенте США № 7101663; содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

В одном примере присутствие или количество одной или более из дискретных популяций мРНК в биологическом образце можно определить путем выделения тотальной мРНК из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (ранее) и патент США № 6812341), и подвергали выделенную мРНК электрофорезу в агарозном геле для разделения мРНК по размеру. Разделенную по размеру мРНК затем переносили (например, путем диффузии) на твердую подложку, такую как мембрана из нитроцеллюлозы. Присутствие или количество одной или более популяций мРНК в биологическом образце затем можно определять, используя один или более детектируемый меченый полинуклеотидный зонд, комплементарный последовательности мРНК интереса, которая связывается и, таким образом, позволяет обнаружить соответствующую ей популяцию мРНК. Детектируемые метки включают, например, флуоресцентные (например, умбеллиферон, флуоресцин, флуоресцин изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцин, дансил хлорид, аллофикоцианин (APC) или фикоэритрин), люминесцентные (например, европий, тербий, наноточки QdotTM, поставляемые Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CA), радиоактивные (например, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S, ³²P, ³³P или ³H) и ферментные метки (пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или ацетилхолинэстераза).

В другом примере присутствие или количество отдельной популяции мРНК (например, мРНК, кодируемой одним или более генами, приведенными в табл. 1) в биологическом образце можно определить, используя нуклеиновую кислоту (или олигонуклеотид), биочипов (матриц, например, чип, описанный далее в разделе "Биочипы и наборы"). Например, мРНК, выделенную из биологического образца, можно амплифицировать с применением ОТ-ПЦР со случайными гексамерными или олиго(dT)-праймерами для синтеза первой нити. Стадию ОТ-ПЦР можно использовать для детектируемого мечения ампликонов или, возможно, ампликоны можно снабжать детектируемой меткой после стадии ОТ-ПЦР. Например, детектируемая метка может быть ферментативно (например, в ходе ник-трансляции или киназного переноса, например, с помощью T4 полинуклеотидкиназы) или химически связанной с ампликонами с применением любого из множества подходящих способов (см., например, Sambrook et al., ранее). Снабженные детектируемой меткой ампликоны затем приводят в контакт с множеством наборов полинуклеотидных зондов, каждый набор содержит один или более из полинуклеотидных зондов (например, олигонуклеотидов), специфичных к соответствующему ампликону (и способных связываться с ним), причем указанное множество содержит много наборов зондов, каждый из которых соответствует своему ампликону. Обычно наборы зондов связаны с твердой подложкой, и положение на твердой подложке каждого набора зондов определено заранее. Связывание детектируемого меченого ампликона с соответствующим зондом из набора зондов указывает на присутствие или количество искомой мРНК в биологическом образце. Дополнительные способы обнаружения экспрессии мРНК с применением биочипов с нуклеиновыми кислотами описаны, например, в патентах США № 5445934; 6027880; 6057100; 6156501; 6261776 и 6576424; содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Способы обнаружения и/или определения количества детектируемой метки зависят от природы метки. Продукты реакций, катализируемых подходящими ферментами (если детектируемая метка является ферментом, см. выше), могут быть, без ограничения флуоресцентными, люминесцентными или радиоактивными или они могут поглощать видимый или ультрафиолетовый свет. Примеры детекторов, пригодных для обнаружения таких детектируемых меток, включают, без ограничения, рентгеновскую пленку, счетчики радиоактивности, счетчики сцинтилляции, спектрофотометры, колориметры, флуориметры, люминометры и денситометры.

Экспрессию гена также определять можно путем обнаружения и/или измерения экспрессии белка, кодируемого геном. Способы определения экспрессии белка обычно включают использование антител, специфических для белка интереса. Например, способы определения экспрессии белка включают, но не ограничиваются вестерн-блоттинг или анализ точечного блота, иммуногистохимию (например, количественную иммуногистохимию), иммуноцитохимию, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), точечный твердофазный иммуноферментный анализ (ELISPOT; Coligan, J.E., et al., eds. (1995), *Current Protocols in Immunology*. Wiley, New York) или анализ с помощью биочипа с антителами (см., например, заявки на изобретение США № 20030013208 и 2004171068, которые включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте). Дальнейшее описание многих указанных выше способов и дополнительных способов обнаружения экспрессии белков можно найти, например, в Sambrook et al. (далее).

В одном примере присутствие или количество экспрессии белка гена (например, гена, приведенного в табл. 1) можно определить, используя технологию вестерн-блоттинга. Например, можно получить лизат из биологического образца или сам биологический образец можно перенести в буфер Лэммли и подвергнуть электрофорезу в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-ПААГ). Разделенные по размеру в ходе SDS-ПААГ белки можно затем перенести на мембранный фильтр (например, из нитроцеллюлозы) и подвергнуть иммуноблоттингу с применением методики детектируемых меченых антител, специфических к целевому белку. Присутствие или количество связанного детектируемого меченого антитела указывает на присутствие или количество белка в биологическом образце.

В другом примере для обнаружения и/или измерения для гена (например, приведенного в табл. 1 гена) экспрессии белков можно использовать иммуноанализ. Как и ранее, для целей обнаружения иммуноанализ можно проводить с помощью антител, которые несут детектируемый фрагмент (например, флуоресцентный агент или фермент). Белки из биологического образца могут быть напрямую конъюгированы на твердофазной матрице (например, многолуночном планшете, нитроцеллюлозе, агарозе, сефарозе, кодированных частицах или магнитных бусинах) или могут быть связаны с первым элементом специфично связывающейся пары (например, биотином или стрептавидином), которая связывается с твердофазной матрицей после связывания со вторым элементом специфично связывающейся пары (например, стрептавидином или биотином). Такое присоединение к твердофазной матрице позволяет очистить белки от других создающих помехи или нецелевых компонентов биологического образца до контакта с детектирующим антителом, а также позволяет проводить последующую отмывку несвязанного антитела. Здесь, так же как и ранее, присутствие или количество связанного снабженного детектируемой меткой антитела является показателем присутствия или количества белка в биологическом образце.

Способы получения антител или фрагментов антител, специфичных в отношении белка, кодируемого одним или более генами, можно реализовать путем иммунизации, например с использованием животного, или способами *in vitro*, такими как фаговый дисплей. Для получения антитела или фрагмента антитела можно использовать полипептид, который включает весь целевой белок или его часть. Антитело может быть моноклональным антителом или препаратом поликлональных антител.

Способы детектирования или измерения экспрессии генов (например, экспрессии мРНК или белков) можно осуществлять в форматах, которые обеспечивают быструю подготовку, обработку и анализ множества образцов. Это может быть, например, тест в многолуночном планшете (например, 96-луночном или 386-луночном) или на биочипе (например, чипы нуклеиновых кислот или чипы с белками). Исходные растворы для различных реагентов можно готовить вручную или автоматически, последующую подготовку образца (например, РТ-ПЦР, мечение или фиксация клеток), пипетирование, разбавление, смешивание, распределение, промывку, инкубацию (например, гибридизацию), считывание с образцов данных, хранение данных (оптических данных) и/или анализ (автоматизированный анализ изображений) можно проводить автоматически, используя коммерчески доступное программное обеспечение для анализа, робототехнику и оборудование для детектирования, способное детектировать сигнал, получаемый в ходе теста. Примеры таких детекторов включают, но не ограничиваются, спектрофотометры, люминометры, флуориметры и устройства, которые измеряют распад радиоизотопов. В примерах высокопроизводительных основанных на клетках тестов (например, обнаружение присутствия или уровня в клетке целевого белка) могут использоваться технологии ArrayScan® VTI HCS Reader или Kinetic-Scan® HCS Reader technology (Cellomics Inc., Pittsburgh, PA).

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии (или активность) по меньшей мере двух генов (например, по меньшей мере 3 генов, по меньшей мере 4 генов, по меньшей мере 5 генов, по меньшей мере 6 генов, по меньшей мере 7 генов, по меньшей мере 8 генов, по меньшей мере 9 генов, по меньшей мере 10 генов, по меньшей мере 11 генов, по меньшей мере 12 генов, по меньшей мере 13 генов, по меньшей мере 14 генов, по меньшей мере 15 генов, по меньшей мере 16 генов, по меньшей мере 17 генов, по меньшей мере 18 генов, по меньшей мере 19 генов, по меньшей мере 20 генов, по меньшей мере 21 гена, по меньшей мере 22 гена, по меньшей мере 23 генов или по меньшей мере 24 гена или более) можно оценить и/или измерить.

Для помощи в определении присутствия или уровня экспрессии одного или более из генов, приведенных в табл. 1, можно использовать последовательности нуклеиновых кислот генов, например, при гибридизации полинуклеотидов зондов или праймеров (например, для амплификации или обратной транскрипции). Зонды и праймеры могут представлять собой олигонуклеотиды достаточной длины, чтобы обеспечивать специфическую гибридизацию с мишенью РНК или ДНК, полученной из биологического образца. В зависимости от конкретного применения, для достижения переменной селективности зонда или праймера к последовательности-мишени можно применить изменение условий гибридизации.

Подходящие условия жесткости описаны в Sambrook, et al. (панее) и Haymes, et al. Nucleic Acid Hybridization, A Practical Approach, IRL Press, Washington, D.C. (1985). Для того чтобы молекула нуклеиновой кислоты служила в качестве праймера или зонда, она должна лишь быть комплементарна последовательности в степени, достаточной для того, чтобы обладать способностью к образованию стабильной двунитиевой структуры при конкретных примененных условиях гибридизации (например, концентрации растворителей и солей).

Подходящие условия жесткости, которые обеспечивают гибридизацию ДНК, например, 6,0× хлорид натрия/цитрат натрия (SSC) примерно при 45°C, затем отмывание 2,0×SSC при 50°C, известны специалистам в данной области или их можно найти в Ausubel, et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), содержание которого включено в настоящее изобретение посредством ссылки во всей полноте. Например, концентрацию солей на стадии отмывки можно выбирать от низкой жесткости примерно 2,0×SSC при 50°C до высокой жесткости примерно 0,2×SSC при 50°C. Температуру, использованную на стадии отмывки, можно повышать от условий низкой жесткости при комнатной температуре (около 22°C) до условий высокой жесткости - приблизительно 65°C. Температурные и солевые условия можно менять независимо.

В тестах или методиках по гибридизации можно использовать праймеры и зонды или разнообразные основанные на ПЦР методы. Праймеры и зонды могут быть помечены для детекции реагентами, которые облегчают детектирование (например, флуоресцентные метки, химические метки (см., например, патенты № США 4582789 и 4563417) или модифицированные основания).

Кроме того, последовательности нуклеиновых кислот (например, олигонуклеотидных зондов), можно использовать в биочипах с нуклеиновыми кислотами (таких как биочипы нуклеиновых кислот, описанные далее в разделе "Биочипы и наборы") для обнаружения и/или количественного определения экспрессии генов.

Однонуклеотидные полиморфизмы и чувствительность к анти-ФНО терапевтическому средству.

Была обнаружены серия генотипов SNP, связанных с ответом пациента на анти-ФНО терапевтическое средство. Таким образом, присутствие одного или более таких генотипов SNP можно использовать для прогнозирования чувствительности или отсутствия чувствительности пациента на анти-ФНО терапевтическое средство. Генотипы SNP (определенные по их положению в хромосомах, SNP ID № и генотипу) приведены в табл. 2-4 и 13.

Таблица 2

Локализация в хромосоме	SNP ID №	Генотип
-	-	-
<u>1p22</u>	<u>rs2170331</u>	A/A
		A/G
		G/G
	<u>rs6665006</u>	A/A
		A/G
		G/G
<u>5q35</u>	<u>rs1422422</u>	A/A
		A/G
		G/G

	<u>rs4976592</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
<u>7q22</u>	<u>rs1968201</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
	<u>rs3087615</u>	<u>A/C</u>
		<u>C/C</u>
<u>9p21</u>	<u>rs7046653</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs868856</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs2814707</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs774359</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs3849942</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
<u>4p14</u>	<u>rs437943</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs1441209</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs6531358</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs2028446</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
<u>8q22</u>	<u>rs11778767</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs11780500</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs4562286</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>
	<u>rs3019293</u>	<u>A/A</u>
		<u>A/G</u>
		<u>G/G</u>

Таблица 3

Локализация в хромосоме	SNP ID №	Генотип
1	rs983332	A/C
		A/A
1	rs928655	A/G
		A/A
2	rs13393173	A/G
		A/A
4	rs437943	A/G
		G/G
6	rs10945919	A/G
		G/G
7	rs854555	A/C
		A/A
7	rs854548	A/G
		A/A
7	rs854547	A/G
		A/A
9	rs7046653	A/G
		A/A
9	rs868856	C/T
		T/T
9	rs774359	C/T
		C/C
9	rs2814707	A/G
		A/A
9	rs3849942	A/G
		A/A
20	rs6028945	G/T
		T/T
20	rs6138150	C/T
		T/T
20	rs6071980	C/T
		C/C

Таблица 4

Локализация в хромосоме	SNP ID №	Генотип
1	rs1800896	A/G
		A/A
1	rs3024490	A/C
		A/A
2	rs231726	A/G
		A/A
2	rs3096851	A/C
		C/C
2	rs6708660	A/G
		A/A
6	rs2523619	A/G
		G/G
6	rs3915971	A/G
		A/A
6	rs9264869	A/G
		A/A
6	rs2239804	A/G
		A/A
6	rs2395175	A/G
		G/G
6	rs2395185	A/C
		C/C
6	rs2516049	A/G
		A/A
6	rs660895	A/G
		A/A
9	rs7026551	A/C
		C/C
9	rs4803455	A/C
		C/C

Присутствие конкретного генотипа SNP может позволить прогнозировать чувствительность к анти-ФНО терапии. Например, присутствие одного или более из

rs11778767 (A/A), rs11780500 (A/A), rs11780500 (G/G), rs1422422 (A/A),
 rs1441209 (A/A), rs1968201 (A/A), rs 2028446 (A/A), rs 2028446 (A/G),
 rs 2028446 (G/G), rs2170331 (A/G), rs2170331 (G/G), rs2814707 (A/G),
 rs2814707 (G/G), rs3019293 (A/A), rs3087615 (A/C), rs3087615 (C/C),
 rs3849942 (G/G), rs437943 (A/A), rs4562286 (A/A), rs4976592 (A/A),
 rs6531358 (A/A), rs6665006 (A/A), rs6665006 (A/G), rs7046653 (A/G),
 rs774359 (A/A), rs868856 (A/G) или rs868856 (G/G)

указывает на то, что пациент даст ответ на терапию анти-ФНО агентом.

Присутствие конкретного генотипа SNP может позволить прогнозировать отсутствие чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству. Например, присутствие одного или более из

rs11778767 (A/G), rs11778767 (G/G), rs11780500 (A/G), rs1422422 (A/G),
 rs1422422 (G/G), rs1441209 (A/G), rs1441209 (G/G), rs1968201 (A/G),
 rs2170331 (A/A), rs2814707 (A/A), rs3019293 (A/G), rs3019293 (G/G),
 rs3849942 (A/A), rs437943 (A/G), rs437943 (G/G), rs4562286 (A/G),
 rs4562286 (G/G), rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G),
 rs4976592 (A/G), rs4976592 (G/G), rs6531358 (A/G), rs6531358 (G/G),
 rs6665006 (G/G), rs7046653 (A/A), rs774359 (A/G), rs774359 (G/G)
 или rs868856 (A/A),

указывает на то, что пациент не будет отвечать на анти-ФНО терапевтическое средство. В другом примере присутствие одного или более генотипов SNP в любой из табл. 3, 4 и 13 может указывать на отсутствие чувствительности пациента к анти-ФНО терапии.

Способы детектирования присутствия SNP известны в данной области и изложены в прилагаемых примерах. Подходящие способы определения генотипа SNP включают, например, Саузерн-блоттинг (см., например, Sambrook et al. (пане)), анализ путем ПЦР в реальном времени (см., например, Oliver et al. (2000), J. Mol. Diagnostics. 2(4):202-208), анализ биочипов с нуклеиновыми кислотами, аллель-специфичную ПЦР (например, количественную аллель-специфичную ПЦР), пиросеквенирование, секвенирование ДНК (например, секвенирование по Седжеру) или использование молекулярных маяков (например, Tyagi et al. (1998), Nat. Biotechnol. 16:49-53; Abravaya et al. (2003), Clin. Chem. Lab. Med. 41:468-474 и Mullah et al. (1999), Nucleos Nucleot. 18:1311-1312, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте).

Для определения генотипа SNP с применением метода Саузерн-блот вначале из биологического образца, полученного от пациента (например, пациента-человека), выделяют геномную ДНК, например, используя детергент NP40, SDS и расщепление с помощью протеиназы K, после чего проводят экстракцию NaCl и промывку этанолом. Участки ДНК, содержащие целевые SNP, можно амплифицировать, используя ПЦР. Ампликоны можно подвергнуть гель-электрофорезу для разделения нуклеиновых кислот по размеру и затем перенести на твердую подложку, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Для обнаружения присутствия SNP в биологическом образце твердую подложку, содержащую ампликоны, можно привести в контакт со снабженным детектируемой меткой комплементарным олигонуклеотидным зондом, который специфично гибридизуется на SNP при подходящих условиях жесткости. Связывание зонда с ампликоном указывает на присутствие соответствующего SNP в биологическом образце.

В другом примере генотип SNP также можно обнаружить, используя биочип с нуклеиновой кислотой. Например, геномную ДНК, выделенную из биологического образца, можно амплифицировать методом ПЦР, как было описано выше. Ампликоны могут быть снабжены детектируемыми метками в ходе процесса амплификации при ПЦР (например, путем использования одного или более снабженного детектируемой меткой дНТФ) или после процесса амплификации с использованием ряда химических или ферментативных способов, таких как ник-трансляция. После амплификации и меченые снабженные детектируемой меткой ампликоны затем вводят в контакт с множеством наборов полинуклеотидных зондов, каждый набор содержит один или более из полинуклеотидных зондов (например, олигонуклеотидов), специфичных к соответствующему ампликону (и способных специфично связываться), и при этом множество содержит много наборов зондов, соответствующих различным ампликонам. Обычно наборы зондов связаны с твердой подложкой, и положение каждого набора зондов на твердой подложке определено заранее. Связывание снабженного детектируемой меткой ампликона с соответствующим зондом из набора указывает на присутствие SNP в биологическом образце после амплификации. Подходящие условия и способы для обнаружения SNP с применением биочипов нуклеиновых кислот описаны также, например, в Lamy et al. (2006), Nucleic Acids Research. 34(14):e100; Европейской заявке на изобретение № 1234058; заявках на изобретение США № 20060008823 и 20030059813 и патенте США № 6410231; содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

В некоторых вариантах осуществления присутствие или отсутствие по меньшей мере двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей

мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, или по меньшей мере 15) генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13, можно определить и/или использовать прогнозирования наличия или отсутствия чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству у пациента.

Любой из способов обнаружения SNP можно осуществлять в форматах, которые обеспечивают быструю подготовку, обработку и анализ множества образцов (см. выше).

Обнаружение одного или более из генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13, может включать использование самих последовательностей нуклеиновых кислот SNP и окружающих последовательностей, например, при гибридизации полинуклеотидных зондов или праймеров (например, для амплификации или обратной транскрипции). Зонды для SNP должны содержать последовательность, длина и комплементарность которой к соответствующей области SNP достаточны для того, чтобы специфически гибридизоваться с указанной областью SNP при соответствующих условиях гибридизации. Например, зонды для SNP могут включать по меньшей мере один (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50 или 55 или более) нуклеотид в 5'- или 3'-сторону от интересующего SNP. Полиморфный сайт каждого зонда (т.е. область SNP), обычно фланкирован с одной или обеих сторон последовательностью, которая является общей для различающихся аллелей.

Образцы и их сбор.

Пригодные биологические образцы для описанных в настоящем патенте способов включают любую биологическую жидкость, клетку, ткань или ее часть, которая включает достаточное для анализа количество представляющих интерес биомолекул, таких как нуклеиновая кислота (например, ДНК или мРНК) или белок. Биологический образец может представлять собой, например, образец, полученный от пациента (например, млекопитающего, такого как человек), или может быть производным материала пациента. Например, образец может быть срезом ткани, полученным в ходе биопсии, или клетками, которые помещены или адаптированы к культуре ткани. Биологический образец также может представлять собой биологическую жидкость, такую как моча, кровь, плазма, сыворотка, слюна, сперма, спинномозговая жидкость, слезы или слизь, или такой образец, сорбированный на бумажной или полимерной подложке. Биологический образец можно далее, при желании, разделить на фракции, содержащие конкретные типы клеток. Например, образец крови можно разделить на сыворотку или фракции, содержащие конкретные типы клеток крови, такие как красные клетки крови или белые клетки крови (лейкоциты). При желании, образец может представлять собой комбинацию образцов, взятых у пациента, таких как комбинация ткани и жидкого образца.

Биологические образцы можно получить от пациента, например пациента, болеющего, имеющего подозрение на заболевание или с риском развития воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит или болезнь Крона. Можно применять любые пригодные способы получения биологических образцов, хотя образцовые способы включают, например, кровопускание, тампон (например, ротовой тампон) или процедуру дыхательной биопсии тонкой иглой. Не ограничивающие примеры тканей, пригодных для биопсии тонкой иглой, включают лимфоузел, легкое, щитовидную железу, грудь и печень. Образцы также можно собирать, например, путем микродиссекции (например, микродиссекции лазерным захватом (LCM) или лазерной микродиссекции (LMD)), промывания пузыря, мазка (мазка Папаниколау) или лаважа протоков.

Способы получения и/или хранения образцов, которые позволяют сохранить активность или целостность молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области. Например, биологический образец можно дополнительно обработать одним или более дополнительными агентами, такими как подходящие буферы и/или ингибиторы, включая ингибиторы нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые предотвращают или минимизируют изменения молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце. Такие ингибиторы включают, например, хелаторы, такие как этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), этиленгликоль бис-(Р-аминоэтиловый эфир) N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту (EGTA), ингибиторы протеаз, такие как фенилметилсульфонилфторид (PMSF), апропинин, леупептин, антиаин и т.п., и ингибиторы фосфатаз, такие как фосфат, фторид натрия, ванадат и т.п. Подходящие буферы и условия для выделения молекул хорошо известны специалистам в данной области и могут зависеть, например, от типа молекул в образце, который нужно охарактеризовать (см., например, Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology* (Supplement 47), John Wiley & Sons, New York (1999); Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Harlow and Lane, *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1999); Tietz *Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed. Burtis and Ashwood, eds. W.B. Saunders, Philadelphia, (1999)). Образец также можно обработать для устранения или минимизации присутствия загрязняющих веществ. Например, биологический образец можно фракционировать или очистить для удаления одного или более материалов, которые не представляют интереса. Методы фракционирования или очистки биологического образца включают, но не ограничиваются перечисленными, хроматографические методы, такие как жид-

костная хроматография, ионообменная хроматография, гель-хроматография или аффинная хроматография.

Для использования в описанных в настоящем изобретении способах образец может быть в ряде физических состояний. Например, образец может представлять собой жидкость или твердое вещество, может быть растворен или суспендирован в жидкости, может быть в эмульсии или геле и может быть сорбирован на материале.

Примеры биологических образцов, способы получения образцов и способы очистки (например, способы очистки мРНК), подробно описаны в сопутствующих примерах.

Приложения

Способы и композиции, описанные в настоящем патенте, можно использовать, например, при (а) прогнозировании чувствительности или отсутствии чувствительности к анти-ФНО терапии у пациента и/или (b) получении для пациента профиля ответа на анти-ФНО терапию. Профиль может включать информацию, которая указывает, имеет ли место экспрессия одного или более генов, таких как один или более генов, приведенных в табл. 1 (например, да или нет), и/или информацию, которая указывает уровень экспрессии одного или более гена (например, одного или более гена, приведенного в табл. 1). Профиль может также (или в альтернативном варианте) включать информацию, указывающую присутствие или отсутствие одного или более из генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13. Профиль ответа на анти-ФНО терапевтическое средство может включать уровень экспрессии одного или более дополнительных генов и/или один или более дополнительных генотипов SNP.

Профили ответа, описанные в настоящем патенте, могут содержать информацию об экспрессии или уровне экспрессии по меньшей мере 2 или более (например, по меньшей мере 3 или более, по меньшей мере 4 или более, по меньшей мере 5 или более, по меньшей мере 6 или более, по меньшей мере 7 или более, по меньшей мере 8 или более, по меньшей мере 9 или более, по меньшей мере 10 или более, по меньшей мере 11 или более, по меньшей мере 12 или более, по меньшей мере 13 или более, по меньшей мере 14 или более, по меньшей мере 15 или более, по меньшей мере 16 или более, по меньшей мере 17 или более, по меньшей мере 18 или более, по меньшей мере 19 или более, по меньшей мере 20 или более, по меньшей мере 21 или более, по меньшей мере 22 или более, по меньшей мере 23 или более, или по меньшей мере 24 или более) генов, приведенных в табл. 1.

Распределение нескольких генов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 или более генов, приведенных в табл. 1) в наборы или группы может улучшить чувствительность или специфичность классификаторов для ответа или отсутствия ответа пациента на анти-ФНО терапевтическое средство. Например, сопутствующие примеры описывают распределение генов, приведенных в табл. 1, в 8 групп. Группу генов, включающую отдельные гены, выбранные из каждой группы, можно затем протестировать на точность предсказания, и классификаторы можно пересчитать на основании групп генов. Это может обеспечить, например, классификатор (например, из 8 генов или классификатор из 24 генов) с улучшенной точностью прогноза по сравнению с классификатором, основанным на единственном гене. Любое распределение генов из каждого кластера в группы может обеспечить получение более точного классификатора. Гены в пределах каждой группы могут во многих случаях заменять друг друга без значительного снижения точности. Кроме того, любой ген, приведенный в табл. 1, можно добавить к группе (например, группе из 8 генов или из 24 генов).

Понято, что некоторые гены (например, некоторые гены, приведенные в табл. 1) могут экспрессироваться клетко- или тканеспецифичным образом. Тем не менее, такие различия в экспрессии можно использовать различными путями. Например, в тех вариантах, в которых анализируют конкретный тип клеток (например, нейтрофилы, моноциты или В-клетки), может быть полезно выбрать один или более генов (или группу генов), которые экспрессируются в данном типе клеток. Такая стратегия может также быть полезной, например, если биологический образец содержит множество клеток или типов ткани, но только конкретная клетка или тип ткани необходимо исследовать. Таким образом, выбор конкретного набора генов, экспрессирующихся только, или преимущественно, в целевом типе представляющих интерес клеток, может обеспечить более направленный прогноз.

Профили ответа, описанные в настоящем патенте, могут также (или в качестве альтернативы) включать информацию о присутствии или отсутствии по меньшей мере 2 или более (например, по меньшей мере 3 или более, по меньшей мере 4 или более, по меньшей мере 5 или более, по меньшей мере 6 или более, по меньшей мере 7 или более, по меньшей мере 8 или более, по меньшей мере 9 или более, по меньшей мере 10 или более, по меньшей мере 11 или более, по меньшей мере 12 или более, по меньшей мере 13 или более, по меньшей мере 14 или более, по меньшей мере 15 или более, по меньшей мере 16 или более, по меньшей мере 17 или более, по меньшей мере 18 или более, по меньшей мере 19 или более, по меньшей мере 20 или более, по меньшей мере 21 или более, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24 или более) генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13.

Полученную информацию (профиль ответа на анти-ФНО терапевтическое средство) можно использовать для прогнозирования ответа пациента (например, пациента-человека) на анти-ФНО терапевтическое средство, такое как любое анти-ФНО терапевтическое средство, описанное в настоящем патенте. Кроме того, профили ответа можно использовать при прогнозировании ответа пациента на различные

средства терапии и/или разнообразные болезненные состояния, например, если уровень экспрессии одного или более исследуемых генов (например, одного или более из генов, приведенных в табл. 1) могут указывать на такие ответы или заболевания, вне зависимости от того, проявились ли уже физиологические или поведенческие симптомы заболевания.

Чувствительность (и, наоборот, отсутствие чувствительности) пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, можно классифицировать несколькими способами, причем классификация зависит от болезни пациента (например, ревматоидный артрит, болезнь Крона или любое другое заболевание, поддающееся лечению терапией с применением анти-ФНО агента), тяжести заболевания и конкретного вводимого пациенту лекарственного средства. Например, чувствительность пациента (например, человека) с ревматоидным артритом можно классифицировать как достижение по меньшей мере примерно 20% (например, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65% или по меньшей мере примерно 70% или более) улучшения в одном или более (например, 2 или более, 3 или более, 4 или более, 5 или более или более 6) из множества объективных клинических признаков (например, набор основных измерений, установленный Американской Коллегией Ревматологов (ACR)), таких как, не ограничиваясь перечисленными, количество болезненных суставов, количество распухших суставов, боль, оценка пациентом улучшения своего общего состояния, общая оценка улучшений у пациента врачом, снижение нетрудоспособности пациента, присутствие или количество маркеров острой фазы (например, согласно определению по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или присутствие или уровень С-реактивного белка). То есть пациента можно определить как чувствительного к анти-ФНО терапевтическому средству, например, если он или она демонстрируют примерно 20% улучшения по количеству болезненных и распухших суставов и 20% улучшение в 3 из 5 основных измерений набора ACR (см. выше). В некоторых примерах пациента определяли как чувствительного к анти-ФНО терапевтическому средству использованием критериев 20% (ACR20%), 50% (ACR50%) или 70% (ACR70%). Такие улучшения можно сравнивать, например, с ответом такого же пациента на плацебо.

Чувствительность пациента к анти-ФНО терапевтическому средству можно также классифицировать, используя оценку активности болезни (Disease Activity Score, DAS или DAS28), которая представляет собой измерение количества распухших и болезненных суставов мерой и СОЭ или CRP. Например, DAS28 можно измерить путем анализа количества распухших суставов, количества болезненных суставов, СОЭ (в мм/ч) и VAS (визуальная аналоговая шкала) для общего состояния здоровья пациента. По критериям DAS, чувствительность пациента к анти-ФНО терапевтическому средству представляет собой улучшение по DAS, равное по меньшей мере примерно 1,2 (например, по меньшей мере примерно 1,3, по меньшей мере примерно 1,4, по меньшей мере примерно 1,5, по меньшей мере примерно 1,6, по меньшей мере примерно 1,7, по меньшей мере примерно 1,8, по меньшей мере примерно 1,9, по меньшей мере примерно 2,0, по меньшей мере примерно 2,1, по меньшей мере примерно 2,2, по меньшей мере примерно 2,3, по меньшей мере примерно 2,4, по меньшей мере примерно 2,5 или по меньшей мере примерно 2,6, или более), например по меньшей мере примерно за 1 месяц (например, по меньшей мере примерно за 1,5 месяца, по меньшей мере примерно за 2,0 месяца, по меньшей мере примерно за 2,5 месяца, по меньшей мере примерно за 3,0 месяца, по меньшей мере примерно за 4,0 месяца, по меньшей мере примерно за 5 месяцев или по меньшей мере примерно за 6 месяцев). Результаты DAS и DAS28 не являются напрямую взаимозаменяемыми, поскольку DAS имеет диапазон от 1 до 9, а DAS28 имеет диапазон от 2 до 10; тем не менее, для вычисления DAS28 по DAS можно использовать формулу преобразования

$$\text{DAS28} = (1,072 \times \text{DAS}) + 0,938.$$

Дополнительную информацию относительно DAS (например, способы вычисления DAS) и классификации ACR чувствительности пациента к анти-ФНО терапевтическому средству можно найти, например, в Braun et al. (2003), Ann. Rheum. Dis. 62:1023-1024; Felson et al. (1995), Arthritis and Rheumatism. 38(6); Verhoeven et al. (2000), 59:966-974; на веб-сайте Американской Коллегии Ревматологов (American College of Rheumatology) или на веб-сайте кафедры ревматологии, университетского медицинского центра Нейменгена, Нидерланды.

Заболеваниями, поддающимися лечению с помощью анти-ФНО терапевтического средства, могут быть поражены пациенты любого возраста. Например, первые симптомы болезни Крона могут проявляться, начиная с ранней юности до среднего возраста. Следовательно, биологический образец, используемый в описанных в настоящем изобретении способах, может быть взят у пациента (например, человека) любого возраста, включая ребенка, подростка или взрослого, такого как взрослый, болеющий или у которого подозревают заболевание, поддающееся лечению анти-ФНО терапевтическим средством (например, ревматоидный артрит).

Указанные способы также можно применять у лиц с риском развития заболевания, поддающегося лечению анти-ФНО терапевтическим средством. Такие индивидуумы включают тех, кто имеет (i) семейную историю такого заболевания (генетическая предрасположенность) или (ii) один или более факторов риска развития такого заболевания.

Описанные в настоящем патенте способы могут включать, например, оценку уровня экспрессии (например, уровня экспрессии мРНК или белка) одного или более генов (например, одного или более из генов, приведенных в табл. 1), причем уровень экспрессии одного или более из генов позволяет прогнозировать ответ пациента на анти-ФНО терапевтическое средство. "Оценка" может включать, например, сравнение экспрессии одного или более гена в тестируемом биологическом образце с известным или контрольным уровнем экспрессии (например, в контрольном биологическом образце) конкретного представляющего интерес гена(генов). Например, уровень экспрессии одного или более генов в тестируемом биологическом образце можно сравнивать с соответствующими уровнями экспрессии у здорового лица или со средним уровнем экспрессии множества (например, в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 или более) здоровых лиц того же самого вида. Контрольный образец может также представлять собой уровень экспрессии (или средний уровень экспрессии) у одного или более пациентов, которые либо ответили на анти-ФНО терапию или не ответили на анти-ФНО терапию. Оценка может также включать определение того, находится ли уровень экспрессии одного или более генов (например, одного или более из генов, приведенных в табл. 1) в пределах диапазона величин, установленных в качестве показателей чувствительности или отсутствия чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству у пациента. В некоторых вариантах осуществления оценка может представлять собой или включать определение того, попадает ли экспрессия одного или более генов (например, одного или более из генов, приведенных в табл. 1) выше или ниже заданного граничного значения. Граничное значение является обычно уровнем экспрессии гена или отношением уровня экспрессии гена к уровню экспрессии другого гена, значение выше или ниже которого считается показателем чувствительности или отсутствия чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству у пациента или, например, показанием для проведения повторного теста. Таким образом, в соответствии со способами (и композициями), описанными в настоящем патенте, контрольный уровень экспрессии гена (например, гена, приведенного в табл. 1) определяют как граничное значение, значения выше или ниже которого являются показателями чувствительности или отсутствия чувствительности к анти-ФНО терапевтическому средству. Следует понимать, что профиль ответа на анти-ФНО терапевтическое средство можно интерпретировать в целом (уровень экспрессии всех генов в профиле), по частям (определенные выборки или группы генов (например, 8 или 24 генов) в пределах профиля) или по принципу "ген за геном".

Некоторые граничные значения не дают абсолютной клинической корреляции, но могут, тем не менее, оставаться значимыми в диапазоне величин с любой стороны от границы; тем не менее, можно выбрать оптимальное граничное значение (например, изменяя Н-значение) уровней экспрессии генов для конкретного типа образца. Граничные значения, определенные для использования в описанных в настоящем изобретении способах, можно сравнивать, например, с опубликованными уровнями экспрессии или можно индивидуализировать методику с использованием популяции пациентов. Очевидно, что улучшения в оптимальных граничных значениях можно определять в зависимости от сложности использованных статистических способов и от числа и источника использованных образцов, для определения контрольного значения уровня для различных типов генов и образцов. Следовательно, установленные граничные значения можно повышать или понижать на основании периодической повторной оценки или изменений в методологии или популяционного распределения.

Уровень экспрессии одного или более контрольных генов можно определять различными методами. Контрольный уровень можно определить путем сравнения уровня экспрессии представляющего интерес гена, например, в популяции пациентов (например, пациентов), которые здоровы, чувствительны к анти-ФНО терапии или нечувствительны к анти-ФНО терапии. Это можно осуществить, например, путем анализа гистограммы, на которой наглядно представлена вся когорта пациентов, и где первая ось представляет уровень экспрессии гена, а вторая ось представляет количество пациентов в когорте, чей образец содержит один или более уровней экспрессии заданной величины. Затем можно задать контрольный уровень экспрессии гена на основе величины, которая позволяет наилучшим образом различать эти отдельные группы. Контрольный уровень может представлять собой единственное число, одинаково применимое к любому пациенту, либо контрольный уровень может изменяться в соответствии с конкретной субпопуляцией пациентов. Например, более старые пациенты могут иметь другой контрольный уровень, чем молодые пациенты для одного и того же метаболического расстройства. Кроме того, пациент с более тяжелой формой заболевания (например, более тяжелая форма заболевания, поддающаяся лечению с помощью анти-ФНО терапии) может иметь другое контрольное значение, чем пациент с мягкой формой заболевания.

Способы для определения относительного уровня экспрессии одного или более генов подробно описаны в сопутствующих примерах.

После того как будет сделан прогноз относительно того, ответит или не ответит пациент на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, практикующий медик (например, врач) может выбрать для пациента подходящий вариант терапии (например, анти-ФНО терапию или не анти-ФНО терапию соответственно). Выбор терапии для пациента может представлять собой, например:

- (i) выписку рецепта на лекарственное средство;
- (ii) выдачу (но не обязательно введение) лекарственного средства пациенту (например, выдачу об-

разца прописанного лекарственного средства пациенту, когда пациент находится в кабинете врача);

(iii) сообщение (словесное, письменное (отличное от рецепта) или электронное (электронное письмо, пост на безопасном сайте)) пациенту о предложенном или рекомендуемом способе терапии (например, анти-ФНО терапии или не анти-ФНО терапии) или

(iv) указание подходящего для пациента способа терапии и распространение этой информации для другого медицинского персонала, например, карты пациента;

(iv) может быть полезным в случае, например, если пациенту нужно вводить более одного терапевтического агента у разных медицинских работников.

Понято, что профиль ответа на анти-ФНО может находиться на носителе в электронной форме (например, электронная карта пациента, загруженная в компьютер или на другой электронный (машиночитаемый носитель), такой как DVD, CD или гибкий диск) или в письменной форме. Профиль ответа анти-ФНО может также включать информацию о нескольких пациентах (например, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50, или 100 или более) (например, пациентов-людей). Такие профили ответа многих пациентов можно использовать, например, в анализе (например, статистическом анализе) конкретных характеристик когорта пациентов.

После как будет сделан прогноз относительно того, ответит или не ответит пациент на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, практикующий медик (например, врач) может назначить пациенту подходящий способ терапии (например, анти-ФНО терапию или не анти-ФНО терапию соответственно). Способы введения анти-ФНО терапевтического средства, такого как антитело к ФНО или растворимый рецептор ФНО, известны в данной области техники и описаны, например, в патентах США № 5656272; 6193969; 5919452, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте. Аналогично, способы введения анти-ФНО терапевтических средств, таких как растворимый рецептор лимфотоксина бета или антитело к CD20, известны в данной области техники и описаны, например, в патентах США № 6403087; 5925351; 6896885 и 7060667, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Очевидно, что любое терапевтическое средство, описанное в настоящем патенте (например, терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, или терапевтическое средство, которое не содержит анти-ФНО агент), может включать один или более дополнительных терапевтических агентов. То есть, любое описанное в настоящем патенте терапевтическое средство можно вводить в комбинации (вводить совместно) с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как, без ограничения, один или более из агентов, не являющихся анти-ФНО агентами, описанных в настоящем изобретении. Например, терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, может включать более одного анти-ФНО агента (например, растворимый рецептор ФНО и антитело к ФНО). Терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, может также включать, например, один или более агентов, не являющихся анти-ФНО агентами, таких как метотрексат (MTX). Аналогично, терапевтическое средство, не содержащее анти-ФНО агент, может включать 2 или более агентов, не являющихся анти-ФНО агентами, например ингибитор TWEAK и ингибитор IL-6 или ингибитор IL-6 и MTX. Кроме того, любое терапевтическое средство, описанное в настоящем патенте, может включать один или более агентов для лечения, например, боли, тошноты и/или одного или более побочных эффектов терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, или терапевтического средства, не содержащего анти-ФНО агент.

Комбинированная терапия (например, совместное введение терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент или агент, не являющийся анти-ФНО агентом, и одного или более дополнительных терапевтических агентов) может быть, например, одновременной или последовательной. Например, анти-ФНО агент и один или более дополнительных терапевтических агентов можно вводить одновременно или анти-ФНО агент можно вводить первым по времени и один или более дополнительных терапевтических агентов вводить вторым по времени. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов можно вводить первым по времени, а анти-ФНО агент вводить вторым по времени.

В случаях, когда был сделан прогноз, что пациент, который будет отвечать на анти-ФНО терапию, ранее уже получал одно или более терапевтических средств, не являющихся анти-ФНО терапевтическими средствами, терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, может заменить или дополнить предыдущую или текущую терапию. Например, после лечения терапевтическим средством, содержащим анти-ФНО агента, введение не анти-ФНО терапевтического средства можно прекратить или уменьшить, например, путем введения в более низких дозах. Введение предшествующей терапии можно продолжать и на протяжении введения терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент. В некоторых вариантах осуществления предшествующую терапию можно поддерживать, пока уровень терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, не достигнет уровня, достаточного для обеспечения терапевтического эффекта.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения можно осуществлять наблюдение за пациентом до первого предварительно выбранного результата, например улучшения одного или более симптомов заболевания, поддающегося лечению терапевтическим средством, содержащим анти-ФНО агент, например ревматоидного артрита, или любого другого заболевания, поддающегося лечению тера-

пией с применением описанных в настоящем изобретении анти-ФНО агентов. В некоторых вариантах осуществления при выявлении первого предварительно выбранного результата введение терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, можно уменьшить или остановить. В некоторых вариантах осуществления пациента затем можно наблюдать на предмет второго предварительно выбранного результата после того, как введение терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, будет остановлено, например, ухудшения (например, ухудшения симптомов) заболевания, поддающегося лечению анти-ФНО агентом. При выявлении второго предварительно выбранного результата можно возобновить или усилить введение пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, или можно возобновить введение первого терапевтического средства или пациенту можно вводить и терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, и увеличенное количество терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, одновременно с первым терапевтическим режимом.

Биочипы и наборы.

Биочипы с нуклеиновыми кислотами и наборы, включающие биочипы с нуклеиновыми кислотами, применимыми, например, для детектирования (и/или измерения) уровня экспрессии генов или детектирования присутствия одного или более из генотипов SNP. Наборы и композиции также полезны для прогнозирования ответа пациента на анти-ФНО терапию.

Биочипы с нуклеиновыми кислотами могут включать по меньшей мере два (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24) полинуклеотида, которые гибридизуются с каждым по меньшей мере из двух (например, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере шести, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 24 соответственно) приведенных в табл. 1, или по меньшей мере двух генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13. Полинуклеотиды могут включать кодирующие или не кодирующие последовательности (например, экзоны, интроны или 5'- или 3'-регуляторные последовательности), например, генов, приведенных в табл. 1. Полинуклеотиды могут включать последовательности смысловой нити или антисмысловой нити кодирующей последовательности гена, приведенного в табл. 1, или гена, приведенного в табл. 2-4 или 13. Полинуклеотиды могут также быть однонитевыми или двунитевыми и иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления длина одной нити полинуклеотида, который гибридизуется с геном (например, приведенным в табл. 1) или генотипом по SNP (например, приведенным в табл. 2-4 или 13), может составлять примерно шесть нуклеотидов (например, примерно 7 нуклеотидов, примерно 8 нуклеотидов, примерно 9 нуклеотидов, примерно 10 нуклеотидов, примерно 12 нуклеотидов, примерно 13 нуклеотидов, примерно 14 нуклеотидов, примерно 15 нуклеотидов, примерно 20 нуклеотидов, примерно 25 нуклеотидов, примерно 30 нуклеотидов, примерно 35 нуклеотидов, примерно 40 нуклеотидов, примерно 50 нуклеотидов, примерно 75 нуклеотидов, примерно 100 нуклеотидов или примерно 150 или более нуклеотидов) в длину. Более длинные полинуклеотиды часто позволяют применять более высокую жесткость условий гибридизации и отмывки.

Полинуклеотиды могут представлять собой ДНК, РНК, модифицированные ДНК или РНК или их гибриды, в которых нуклеиновая кислота содержит любую комбинацию дезоксирибо- и рибонуклеотидов и любую комбинацию из урацила, аденина, тимина, цитозина и гуанина, а также других оснований, таких как инозин, ксантин и гипоксантин.

Полинуклеотидные биочипы могут быть связаны с твердой подложкой, например, из пористого или не пористого нерастворимого материала. Субстраты могут быть связаны с подложкой различными способами, например быть ковалентно или не ковалентно связанными.

Подложка может состоять из природного или синтетического материала, органического или неорганического материала. Состав твердой подложки, с которой связаны последовательности полинуклеотидов (присоединены 5'- или 3'-концом), обычно зависит от способа присоединения (например, ковалентного присоединения). Пригодные твердые подложки включают, но не ограничиваются, пластмассу, смолы, полисахариды, кремнезем или основанные на кремнеземе материалы, функциональное стекло, модифицированный кремний, углерод, металлы, неорганическое стекло, мембраны, нейлон, природные волокна, такие как шелк, шерсть и хлопок, или полимеры. Материал, включающий твердую подложку, может содержать реакционноспособные группы, такие как карбокси-, amino- или гидроксильные группы, которые используют для присоединения полинуклеотидов. Полимерные твердые подложки могут включать, например, полистирол, полиэтиленгликоль тетрафталат, поливинилацетат, поливинилхлорид, поливинилпирролидон, полиакрилонитрил, полиметил метакрилат, политетрафторэтилен, бутилкаучук, стиренбутадиеновый каучук, природный каучук, полиэтилен, полипропилен, (поли)тетрафторэтилен, (поли)винилиденфторид, поликарбонат или полиметилпентан (см., например, патент США № 5427779, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте). Кроме того, последовательности полинуклеотидов могут быть связаны с твердой подложкой без использования таких функциональных групп.

Каждый полинуклеотид (из множества полинуклеотидов) на биочипе можно иммобилизовать в за-

ранее заданном положении так, что каждый полинуклеотид можно определить по его положению. Примеры биочипов с полинуклеотидами для использования в описанных выше способах и наборах описаны, например, в патентах США № 6197599; 5902723 и 5871928; содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных биочипов, биочипов полинуклеотидов может содержать менее чем 100000 (например, менее чем 90000; менее чем 80000; менее чем 70000; менее чем 60000; менее чем 50000; менее чем 40000; менее чем 30000; менее чем 20000; менее чем 15000; менее чем 10000; менее чем 5000; менее чем 4000; менее чем 3000; менее чем 2000; менее чем 1500; менее чем 1000; менее чем 750; менее чем 500, менее чем 200, менее чем 100 или менее чем 50) различных полинуклеотидов.

Полинуклеотидные чипы могут также быть конъюгированными с частицами твердой подложки. Многие частицы пригодных твердых подложек известны в данной области техники и включают, например, частицы, такие как кодированные частицы типа Luminex®, магнитные частицы и стеклянные частицы.

Примеры частиц, которые можно использовать, могут иметь ряд размеров и физических свойств. Частицы можно выбрать таким образом, чтобы обеспечить ряд свойств, полезных для конкретного формата эксперимента. Например, частицы можно выбрать так, что они останутся суспендированными в растворе желаемой вязкости или легко оседут в растворе желаемой вязкости. Частицы можно выбрать для удобства отделения от составляющих образца, например, путем включения метки для очистки и разделения на пригодном связывающем метку материале с парамагнитными свойствами для магнитного разделения и т.п.

В некоторых вариантах осуществления используют кодированные частицы. Каждая частица содержит уникальный код (такой как штрих-код, люминесцентный код, флуоресцентный код, код нуклеиновой кислоты и т.п.). Кодирование можно использовать для того, чтобы частицы обеспечивали количественное определение разных нуклеиновых кислот в единственном биологическом образце. Код встроен (например, внутри частицы) или иным способом связан с частицей таким образом, что остается стабильным в течение гибридизации и анализа. Код можно обеспечить с помощью любых детектируемых средств, таких как голографическое кодирование, флуоресценция, цвет, форма, размер, вес, эмиссия света, точечная эмиссия квантов и т.п., что позволяет идентифицировать частицу и, таким образом, захватывать иммобилизованные на ней зонды. Кодированием может также быть отношение двух или больше красителей на одной частице, которое отличается от другой частицы. Например, частицы можно закодировать с применением оптических, химических, физических или электронных меток. Примерами таких технологий кодирования являются оптические штриховые коды с флуоресцентными красителями или другие средства. В некоторых вариантах осуществления частица кодирует нуклеиновую кислоту, например одонитивную нуклеиновую кислоту.

Различные кодированные частицы можно использовать для одновременного детектирования или измерения нуклеиновых кислот (например, генотипов SNP или мРНК), и кодирование можно использовать для идентификации полинуклеотидов (соответствующих анализируемым нуклеиновым кислотам) на конкретной частице и, следовательно, оценивать присутствие или количество анализируемой нуклеиновой кислоты (например, SNP генотипы или мРНК из биологического образца). Образец можно привести в контакт с множеством таких кодированных частиц. Когда осуществляют анализ частиц, например, с применением флуоресцентного сканера, код частицы считывают и связанную с частицей флуоресценцию для любого зонда используют для определения модификации интактного субстрата, связанного с частицами.

В одном примере платформы используют смеси флуоресцентных красителей, внедренных в частицы полимера, в качестве средства идентификации каждого элемента из набора частиц, которые несут иммобилизованный специфический зонд. В другом примере платформы для идентификации цилиндрических стеклянных частиц используют голографические штрих-коды. Например, в Chandler et al. (патент США № 5981180) описана основанная на частицах система, в которой разные типы частицы кодируют смесями 2 или более флуоресцентных красителей, внедренных в частицы полимера в разных соотношениях. Soini (патент США № 5028545) описывает основанную на частицах систему параллельного анализа, в которой для идентификации частиц используется непродолжительная флуоресценция. Fulwyler (патент США № 4499052) описывает пример способа использования частиц, различающихся по цвету и/или размеру. Предварительные заявки США № 2004-0179267, 2004-0132205, 2004-0130786, 2004-0130761, 2004-0126875, 2004-0125424 и 2004-0075907 описывают примеры частиц, кодированных голографическими штрих-кодами.

В патенте США № 6916661 описаны полимерные микрочастицы, которые связаны с наночастицами, которые несут краситель, обеспечивающий кодирование частиц. Полимерные микрочастицы могут иметь диаметр менее 1 мкм, например размер в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1,000 мкм в диаметре, например 3-25 мкм или примерно 6-12 мкм. Наночастицы могут иметь, например, диаметр от примерно 1 до примерно 100000 нм, например примерно 10-1,000 или 200-500 нм.

Также изобретение обеспечивает наборы, содержащие любой из биочипов нуклеиновых кислот, описанных выше. Наборы могут, возможно, содержать инструкции по детектированию и/или измерению уровня одного или более генов в биологическом образце или инструкции по детектированию одного или более генотипов SNP (например, одного или более из генотипов SNP, приведенных в табл. 2-4 или 13).

Наборы, возможно, могут включать, например, контрольный биологический образец или набор контрольных меченых ампликонов, содержащий известные количества одного или более ампликонов, распознаваемых зондами нуклеиновых кислот биочипа. В некоторых примерах контроль может включать носитель (например, бумажный носитель или электронный носитель, такой как CD, DVD или гибкий диск) содержащий уровни экспрессии для одного или более генов, позволяющих прогнозировать ответ на анти-ФНО терапию.

В некоторых вариантах осуществления наборы могут включать один или более реагентов для обработки биологического образца. Например, набор может включать реагенты для выделения из биологического образца мРНК или геномной ДНК и/или реагенты для амплификации выделенной мРНК (например, обратной транскрипции, праймеры для обратной транскрипции или ПЦР-амплификации, или дНТФ) и/или геномную ДНК. Наборы, возможно, могут также содержать один или более реагентов для введения детектируемой метки в мРНК, ампликоны мРНК, геномную ДНК или ампликоны ДНК, данные реагенты могут включать, например, ферменты, такие как фрагмент Кленова ДНК полимеразы, полинуклеотидкиназу Т4, один или более из дНТФ с детектируемыми метками, или гамма-фосфат АТФ с детектируемыми метками (например, ³³P-АТФ).

В некоторых вариантах осуществления наборы могут включать пакет программ для анализа результатов, например анализа биочипов или профиля экспрессии.

Наборы могут также включать одно или более антител для детектирования экспрессии белков любого из генов, описанных в настоящем изобретении. Например, набор может включать (или в некоторых случаях состоять из) множество антител, способных специфично связываться с одним или более белком, кодируемым любым из генов, приведенных в табл. 1 и, возможно, инструкции по детектированию одного или более белков и/или детектирующее антитело, включая детектируемо меченое антитело, которое способно связываться по меньшей мере с одним антителом из указанного множества. В некоторых вариантах осуществления наборы могут включать антитела, которые распознают по меньшей мере два белка (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24), кодируемых генами, приведенными в табл. 1.

Наборы, описанные выше, могут также, возможно, включать инструкции по применению терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, в случае, если уровень экспрессии одного или более генов или присутствие одного или более генотипов SNP, обнаруживаемые с помощью биочипа, указывают на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент. Наборы могут содержать инструкции по применению различных терапевтических средств, не содержащих анти-ФНО агент, если уровень экспрессии одного или более генов или присутствие одного или более генотипов SNP, обнаруживаемые с помощью биочипа, указывают на то, что пациент не будет отвечать на терапию анти-ФНО агентом.

Нижеследующие примеры являются примерами осуществления изобретения. Их не следует воспринимать как ограничение объема изобретения.

Примеры

Пример 1.

Материалы и методы.

Генетические методы анализа: клинические данные: оценки DAS28 были получены для 109 пациентов в начальный момент времени и для 104 пациентов на 14-й неделе. Для измерения различий в ответе на анти-ФНО терапевтические средства вычисляли оценку DAS28 в начальный момент времени и на 14-й неделе. Табл. 5 содержит описательную статистику для оценок DAS28 в начальный момент времени (DAS_v1) и на 14-й неделе (DAS_v3) и различия этих оценок (Δ DAS_v1_v3: DAS_v1-DAS_v3, положительная Δ DAS_v1_v3 показывает хороший ответ на анти-ФНО терапевтические средства). Разность Δ DAS_v1_v3 использовали как зависимую переменную для оценки связи между маркерами SNP и ответом/отсутствием ответа на анти-ФНО терапевтические средства.

Таблица 5

Оценка DAS28 в начальный момент времени, на 14-й неделе и различие между двумя точками: описательная статистика

	DAS_v1	DAS_v3	Δ DAS_v1_v3
N	109	108	104
Среднее (Stdev)	5,23 (0,79)	3,78 (1,27)	1,47 (1,28)
Асимметрия	-0,24	0,2	-0,05
Эксцесс	-0,07	-0,38	0,08

"Асимметрия" и "эксцесс" являются показателями нормальности распределения. Эксцесс является "заостренностью" распределения вероятности. Асимметрия является отклонением распределения веро-

ятности от центрального пика. Асимметрия и эксцесс величин в табл. 5 имеют низкий уровень, указывая, что значения DAS28 и Δ DAS28 нормально распределены.

Методы генотипирования: геномную ДНК очищали из целых лейкоцитов крови стандартными методами. Для исследований связей в геноме использовали приблизительно 750 нг геномной ДНК и каждый образец генотипировали на биочипе Illumina HumanHap300 BeadChip (Illumina®, San Diego). Образцы обрабатывали в соответствии с руководством Illumina® Infinium 2. Вкратце, каждый образец подвергали амплификации всего генома, фрагментировали, осаждали и ресуспендировали в подходящем буфере для гибридизации. Денатурированные образцы гибридизовали на биочипе HumanHap300 BeadChips минимум в течение 16 ч при 48°C. После гибридизации биочип подвергали реакции наращивания одиночных оснований, окрашивали и визуализировали на Illumina® Bead Array Reader. Нормированные значения интенсивности свечения каждой бусины, полученные для каждого образца, вводили в программу Illumina Beadstudio 2.0, которая преобразовывала интенсивность флуоресценции в генотипы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

Таблица 6

Чип для 317000 SNP: распределение по каждой хромосоме

Хр.	# SNPs	Хр.	# SNPs	Хр.	# SNPs	Хр.	# SNPs
1	23240	7	16653	13	11510	19	5905
2	25334	8	18266	14	9825	20	7833
3	21558	9	15816	15	8889	21	5488
4	19106	10	15576	16	8990	22	5491
5	19238	11	14650	17	8326	X	9168
6	20772	12	15016	18	10482	XY	2

Для обеспечения качества SNP маркеров и уменьшения возможности предполагаемых связей для всех 317000 SNP перед исследованием связи выполняли процедуры очистки данных. Распределение числа SNP в каждой хромосоме показано в табл. 6. Основная процедура очистки включает 3 проверки для каждого маркера. Все вычисления выполнены с использованием программного пакета R (версия 2.2.1).

1) Показатель определения (т.е. доля пациентов, генотипированных по определенному маркеру SNP, или доля SNP, генотипированных для определенного пациента) вычисляли для того, чтобы убедиться в хорошем качестве образцов ДНК и маркеров SNP. Плохие образцы ДНК и маркеры SNP не использовали для последующего статистического анализа.

2) Проверку равновесия Харди-Вайнберга (PXB) использовали, чтобы убедиться, что анализируемые пациенты были выбраны из популяции со случайными скрещиваниями для каждого локуса маркера. Проверку р-значения для PXB проводили, используя вероятность точного критерия Фишера. $p=0,001$ использовали в качестве порога для определения того, удовлетворяет ли маркер SNP критерию PXB.

3) Маркер SNP может содержать две аллели и три генотипа. Частоты минорных аллелей (МА) вычисляли для того, чтобы убедиться, что маркер имеет достаточную для статистического анализа изменчивость на уровне популяции (т.е. в генотипированных группах присутствует достаточно пациентов).

Для оценки связи между маркером SNP и ответом на анти-ФНО терапевтические средства (т.е. Δ DAS_v1_v3) использовали модель дисперсионного анализа (ANOVA). Фенотипическое среднее Δ DAS_v1_v3 сравнивали для различных групп маркеров SNP. Поскольку в этот анализ было включено более 317000 тестов, проводили тест перестановки для учета особенностей множественных тестов. Для того чтобы получить скорректированные р-значения для всего генома, фенотипические величины случайным образом перемешали для разрыва связей между фенотипом и генотипом. Полный анализ повторяли на перемешанных данных; следовательно, перемешанные данные отражали нулевую гипотезу. Минимальные р-значения были получены для $N=1,000$ итераций перестановки. Эмпирические р-значения (или р-значения после перестановки) для связи получали с помощью следующего уравнения:

$$\frac{\# \text{ р-значения после перестановки} \leq \text{наблюдаемое р-значение}}{1000}$$

Пример 2.

С помощью модели дисперсионного анализа для 22 хромосом нашли р-значения для 317,000 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Ось X показывает хромосомы от 1 до 22, ось Y показывает $-\log_{10}$ (р-значение). Каждая синяя точка представляет р-значение для связи. Две параллельные линии к оси X на графике представляют уровни значимости 10^{-5} и 10^{-7} . Изображены р-значения в диапазоне между 10^{-5} и 10^{-7} и указаны звездочками.

Для каждого SNP (табл. 7A и 7B) можно провести генотипирование для предсказания ответа пациентов на анти-ФНО терапию. Генотипы, соответствующие отрицательному или низкому уровню Δ DAS_v1_v3, указывают на отсутствие ответа на анти-ФНО терапию. Генотипы, соответствующие положительному или высокому Δ DAS_v1_v3, указывают на ответ на анти-ФНО. Например, для SNP

rs7046653 генотип AA связан с низким ответом на лечение, тогда как генотип GG связан с хорошим ответом. Почти все SNP демонстрируют аддитивные модели наследования: каждая копия отдельной аллели увеличивает или уменьшает ответ на анти-ФНО лечение, гетерозиготы показывают промежуточный ответ. Исключением из этого аддитивного наследования являются SNP хромосомы 8. Для этих SNP генотипы гетерозигот связаны с более экстремальными фенотипами, чем любая из гомозигот.

Таблица 7А

SNP с р-значениями дисперсионного анализа $<10^{-4}$ для Δ DAS v1 v3

Хр.	SNP	Р-Значения		Генотип	N	Среднее * (Δ DAS v1 v3)	Станд. ошиб. (Δ DAS v1 v3)
		Дисп. анализ	Перест.				
1p22	rs2170331	0,000074	0,72	A/A	5	-0,88	0,53
				A/G	37	2,48	0,56
				G/G	60	2,47	0,55
	rs6665006	0,000074	0,72	A/A	60	1,59	0,15
				A/G	37	0,01	0,25
				G/G	5	-2,7	0,55
5q35	rs1422422	0,000019	0,24	A/A	9	2,82	0,39
				A/G	59	-1,17	0,42
				G/G	34	-2	0,44
	rs4976592	0,000039	0,4	A/A	4	3,16	0,58
				A/G	55	-1,36	0,61
				G/G	43	-2,5	0,61
7q22	rs1968201	8.3E-06	0,9	A/A	85	1,72	0,13
				A/G	17	-1,46	0,31
	rs3087615	0,000024	0,24	A/C	15	0,25	0,3
				C/C	85	1,46	0,33
9p21	rs7046653	0,000002	0,03	A/A	5	-0,03	0,51
				A/G	46	1,03	0,54
				G/G	51	2,07	0,53
	rs868856	0,000002	0,03	A/A	5	-0,03	0,51
				A/G	46	1,03	0,54
				G/G	51	2,07	0,53
	rs2814707	0,000006	0,08	A/A	4	-0,71	0,58
				A/G	36	1,75	0,61
				G/G	61	2,59	0,6
	rs774359	0,000007	0,08	A/A	59	1,88	0,15
				A/G	39	-0,81	0,24
				G/G	4	-2,6	0,59
	rs3849942	0,000021	0,22	A/A	4	-0,71	0,58
				A/G	37	1,81	0,61
				G/G	61	2,55	0,6

Хр. относится к положению в хромосоме.

SNP относится к идентификатору SNP.

Среднее относится к среднему значению генотипа Δ DAS_v1_v3 для различных генотипов.

Станд. ошиб. относится к стандартной ошибке среднего значения генотипа.

Отрицательное значение Δ DAS_v1_v3 указывает на отсутствие ответа на анти-ФНО терапевтические средства.

Перест. относится к р-значению для критерия перестановок.

Таблица 7B

SNP с p-значениями дисперсионного анализа $<10^{-4}$ для Δ DAS_v1_v3

Хр.	SNP	Р-Значения		Генотип	N	Среднее * (Δ DAS_v1_v3)	Станд. ошиб. (Δ DAS_v1_v3)
		Дисп. анализ	Перест.				
4p14	rs437943	0,000015	0,17	A/A	35	2,6	0,2
				A/G	59	-1,15	0,25
				G/G	7	-1,55	0,48
	rs1441209	0,000039	0,39	A/A	56	1,97	0,16
				A/G	42	-1,06	0,24
				G/G	4	-1,45	0,61
	rs6531358	0,000092	0,78	A/A	57	1,95	0,16
				A/G	41	-1,05	0,24
				G/G	4	-1,44	0,61
	rs2028446	0,000053	0,54	A/A	4	0,51	0,59
				A/G	41	0,4	0,62
				G/G	56	1,45	0,61
8q22	rs11778767	0,000023	0,21	A/A	15	2,29	0,3
				A/G	43	-1,45	0,35
				G/G	44	-0,48	0,35
	rs11780500	0,000023	0,21	A/A	44	1,81	0,18
				A/G	43	-0,97	0,25
				G/G	15	0,48	0,35
	rs4562286	0,000023	0,21	A/A	15	2,28	0,3
				A/G	43	-1,44	0,35
				G/G	44	-0,47	0,35
	rs3019293	0,000048	0,41	A/A	16	2,2	0,29
				A/G	42	-1,36	0,34
				G/G	44	-0,39	0,34

Хр. относится к позиции на хромосоме.

SNP относится к идентификатору SNP.

Среднее относится к среднему значению генотипа Δ DAS_v1_v3 для различных генотипов.

Станд. ошиб. относится к стандартной ошибке среднего значения генотипа.

Отрицательное значение Δ DAS_v1_v3 показывает отсутствие ответа на терапию анти-ФНО агентом.

Перест. относится к p-значению для теста перестановок.

Представленные здесь данные о генотипах были полностью получены с применением протоколов аллелеспецифичной амплификации на Illumina® Beadstation.

Пример 3.

Генетические данные.

Методы.

Пациенты. Совместная сеть аутоиммунных биомаркеров (ABCoN) была создана для того, чтобы оценить использование новых технологий для открытия биомаркеров при ревматоидном артрите и при системной волчанке (СВ). Когорта ревматоидного артрита ABCoN включает 116 активных пациентов с РА, находящихся под перспективным наблюдением для оценки эффективности трех доступных анти-ФНО агентов. Для исследования ответа на анти-ФНО терапию при РА образцы крови, лабораторные и клинические данные собирали в исходный момент времени (до проведения анти-ФНО терапии) спустя 6

недель, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после лечения. ДНК, РНК, периферические клетки крови, плазму, сыворотку и мочу получали при каждом визите в ходе исследования. Все пациенты удовлетворяли рассмотренным в 1987 году критериям ACR для РА и подписали информированное согласие. Протоколы анализа были одобрены местными этическими комитетами. Среди 116 пациентов у 102 пациентов были получены образцы ДНК для генотипирования.

Измерение эффективности.

Остроту заболевания оценивали, используя оценку DAS28, оценка активности болезни, которая включает 28 баллов по суставам и С-реактивный белок (Prevoo et al. (1995), *Arthritis and rheumatism*. 38:44-48). DAS28 измеряли в трех точках времени: исходный уровень, 6 недель и 14 недель. Для оценки эффективности анти-ФНО лечения рассматривали две шкалы. Во-первых, для каждого пациента вычисляли относительное улучшение активности заболевания, используя оценку DAS28 на исходном уровне и на 14-й неделе:

$$relDAS28 = \left(\frac{DAS28_{\text{посещение1}} - DAS28_{\text{посещение3}}}{DAS28_{\text{посещение1}}} \right) \% .$$

relDAS28 имеет непрерывную шкалу и является примерно нормальной. Во-вторых, согласно определению EULAR, опубликованному ранее (van Gestel et al. (1998), *Arthritis and rheumatism*. 41:1845-1850), пациентов делили на хорошо, умеренно или не отвечающих, используя индивидуальное значение изменения DAS28 ($\Delta DAS28$) и величину DAS28 на 14-й неделе (van Gestel et al., ранее). Вкратце, ответ считали хорошим, если $\Delta DAS28 \geq 1,2$ и DAS28 на 14-й неделе $\leq 3,2$; умеренный ответ - у пациентов с ($\Delta DAS28 \geq 1,2$ и DAS28 на 14-й неделе $> 3,2$) или (0, $6 < \Delta DAS28 \leq 1,2$ и DAS28 на 14-й неделе $\leq 5,1$) пациентов определяли как не отвечающих (нечувствительных), если они не входят ни в одну из этих категорий (van Gestel et al., ранее).

Генотипирование и контроль качества.

Геномную ДНК пациентов выделяли из периферической крови, используя стандартные протоколы. Для 102 получавших анти-ФНО лечение пациентов генотипировали 317000 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), используя Illumina Beadstation и чипы Illumina HAP300, в соответствии с руководством по проведению анализа Illumina Infinium 2 (Illumina) (Duerr et al. (2006), *Science*. 314:1461-1463). Чип HAP300 включает, в среднем, SNP на каждые 10 килобаз для всех аутосом и затрагивает приблизительно 87% общего генетического разнообразия в популяциях Европейской равнины (Pe'er et al. (2006), *Nat. Genet.* 38:663-667).

Для обеспечения качества маркеров SNP и уменьшения возможности ложных связей для каждого из 317000 SNP перед тестами на связи выполняли процедуры контроля качества. Набор SNP фильтровали на основе показателей определения генотипа ($\geq 95\%$), частоты минорной аллели ($MAF \geq 0,05$). Для отдельных SNP вычисляли равновесие Харди-Вайнберга (PXB) с применением точного критерия Фишера. Все SNP, указанные в настоящем описании, имеют р-значения для PXB $> 0,001$. После фильтрации 283348 полиморфных SNP анализировали на хромосомах от 1- до 22-й. Средний показатель определения для отфильтрованных SNP составил 99,5%. Пациентов удаляли, если их процент потери генотипов превышал 5% или если были подтверждения возможного загрязнения в их образце ДНК.

Статистический анализ.

Связи между маркерами SNP и ответом на анти-ФНО терапевтические средства оценивали в две стадии. На первой стадии проводимого анализа для оценки связи использовали relDAS28 в качестве непрерывной зависимой переменной. Поскольку в данном анализе объем выборки сравнительно небольшой, непрерывная шкала зависимых переменных имеет большую мощность, чем категоризованная переменная. Для оценки связи между индивидуальными маркерами SNP и ответом на анти-ФНО терапевтические средства (т.е. relDAS28) применяли линейную регрессию в контексте модели аддитивного генетического эффекта. Для оценки связи между индивидуальными SNP маркерами и ответом на анти-ФНО терапевтические средства (т.е. relDAS28) использовали t-статистику, полученную из регрессии. Поскольку t-статистика является устойчивой, для зависимой переменной приемлемо некоторое отклонение от нормальности. Поскольку в данный анализ было включено более 283348 тестов, проводили тест перестановки для того, чтобы учесть внимание множественного тестирования каждой хромосомы. Тест перестановки может также привести к легкому отклонению от нормальности в зависимой переменной. Для того чтобы получить скорректированные р-значения, фенотипические величины случайным образом перемешали для разрыва связи между фенотипом и генотипом. Полный анализ повторяли на перемешанных данных; следовательно, перемешанные данные отражали нулевую гипотезу. Минимальные р-значения были получены для каждой из $N=1,000$ итераций перестановки для целого набора SNP в отдельных хромосомах.

На второй стадии анализа категоризованную зависимую переменную, статус ответа на терапию анти-ФНО агентом (т.е. не дающие ответа относительно хорошо отвечающих) использовали для оценки связи с SNP, выбранными на первой стадии. Вероятность отсутствия ответа моделировали с использованием логистической регрессии в модели аддитивного генетического эффекта. Если не определено особо, все вычисления для статистического анализа проводили, используя пакет программ R (версия 2.2.1).

Смешивание популяций (т.е. формирование выборки пациентов из 2 или более субпопуляций) признано основной причиной получения противоречивых результатов и случайных связей в генетических исследованиях (Deng et al. (2001), *Genetics*. 159:1319-1323 и Seldin et al. (2008), *PLoS genetics*. 4:e5). Популяции США являются генетически смешанными. Хотя в этом анализе учитывались указанные самими пациентами этнические данные, они могли быть неполными и неточными. Для того чтобы точно классифицировать индивидуумов по их происхождению и для исключения пациентов, которые, возможно, являются родственниками, вычисляли попарные расстояния по состоянию идентичности (ПСИ) для 102 пациентов и проводили последующую полную связывающую агломеративную кластеризацию и многомерное масштабирование с использованием SNP маркеров всего генома и программного обеспечения Plink (версия 1.00, Shaun Purcell et al., Center for Human Genetic Research (CHGR), Massachusetts General Hospital (MGH), and the Broad Institute of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology (MIT)).

Кластеризованные данные изображали графически для идентификации основных подгрупп популяции. В дополнение к исключению отклоняющихся данных из набора далее оценивали потенциальный эффект субпопуляций (например, северных и южных европейцев), используя программу EIGENSTRAT с данными по SNP всего генома (Price et al. (2006), *Nat Genet* 38:904-909). Были получены десять наиболее важных компонентов (ГК). Анализ корреляции между наиболее важными компонентами и фенотипом (delDAS28 и дихотомическим статусом ответа на анти-ФНО лечение) проводили для обнаружения, является ли фенотипическое различие между пациентами следствием стратификации популяции. Если распределение образцов по этим важным компонентам было исключительно следствием стратификации популяции, его можно исключить, присвоив нулевые значения для всех образцов по указанным важным компонентам. Затем можно получить "виртуальный" генотип путем возвращения скорректированных важных компонентов в пространство исходного генотипа. Для определения связи между выбранными SNP и статусом ответа на анти-ФНО терапию (т.е. чувствительность и отсутствие чувствительности) применяли хи-квадрат Пирсона.

Результаты.

Характеристика пациентов.

Среди 102 пациентов с активным РА с полными генотипическими и фенотипическими данными согласно данным, указанным самими пациентами, было 83 европейца, четыре азиата, три афроамериканца, а также три пациента латиноамериканской этнической принадлежности. Девять пациентов не указали информацию о своей этнической принадлежности. Деление на связанные агломерационные кластеры и многомерный анализ выявили 89 пациентов в основном европейского происхождения, среди которых 83 указали, что являются белыми, и 6 не указали информацию о своей этнической принадлежности. Этим 89 пациентам использовали для последующего анализа связей.

Исходные характеристики 89 пациентов приведены в табл. 8. На момент постановки диагноза их возраст составлял 47 ± 14 лет (средн. \pm ст.откл.), продолжительность заболевания 8 ± 9 лет, 75% были женщинами и 15% были курильщиками на момент исследования, средний уровень CRP в сыворотке (мг/дл) в начальный момент времени был 1,7 (ст.откл.=2,0). В среднем DAS8 в начальный момент времени (перед терапией анти-ФНО агентом) был 5,22 (S.D.=0,80), что указывает на то, что для большинства пациентов активность ревматоидного артрита была высокой (van Gestel et al., ранее). 54 пациента получали в качестве лечения этанерцепт, 37 - инфликсимаб и 25 - адалимумаб.

Таблица 8

Характеристика 89 пациентов европейского происхождения

Характеристика	Европейское происхождение (N=89)
Возраст в момент диагноза	47±15
Женщины: (%)	75
Продолжительность заболевания (гг.)	8±8
Курильщики на данный момент (%)	15
Боль по VAS	50,0±22,3
Здоровье по VAS	46,4±17,5
Болезненность (№)	11,8±6,2
Отечность (№)	11,2±4,8
HAQ (опросник по состоянию здоровья)	1,13±0,61
Оценка общего физического состояния	49,4±19,0
RF в начальный момент	238,2±369,6
Уровень CRP в сыворотке (мг/дл) в начальный момент	1,7±2,0
ССР	127,4±143,4
DAS 28 в исходном состоянии	5,22±0,80
DAS 28 на 6-й неделе	3,99±1,13
DAS 28 на 14-й неделе	3,72±1,32

Изучение связей для всего генома: 1-я стадия анализа. Анализ связей для всего генома проводили для проверки связи между 283348 полиморфными SNP и относительным изменением в DAS28 (relDAS28), используя аддитивную генетическую модель. Важные компоненты в модели регрессии не корректировали дополнительно, поскольку они не коррелировали значительно с relDAS28 (т.е. основное фенотипическое различие среди индивидуумов не было следствием стратификации популяции) (табл. 9).

Таблица 9

Между 10 наиболее важными компонентами принципа и изменениями в оценке DAS28 (delDAS28) нет никакой значимой корреляции.

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10
р-значение для Пирсоновской корреляции	0,72	0,63	0,14	0,93	0,52	0,16	0,55	0,92	0,95	0,2

Корректировки с учетом множественного тестирования проводили с помощью теста перестановки по всем хромосомам. 16 SNP остались значимыми (точное значение p перестановки $\leq 0,05$) или погранично значимыми ($0,05 < \text{точное значение } p \text{ перестановки} \leq 0,1$) после теста перестановки для получения точного уровня значимости. Р-значения вместе с информацией комментария для этих 16 SNP показаны в табл. 10.

Таблица 10

16 SNP с минимальным р-значением с перестановкой, значения точного р-теста $\leq 0,1$

SNP	р- значение ¹ для <i>relDAS28</i>	Перестан. р- значение (<i>relDAS28</i>)	Полиморфизм	Ассоциированная с отсутствием ответа аллель (чистота аллели)	Хр.	Физическое положение	Р-значение ² Отсутствие ответа относительно хорошего ответа (обработанное) ³	Отношение шансов (ОШ) среди лиц без ответа (95% ДИ) ²
rs983332	0,000005	0,008	A/C	A (0,21)	1	87844401	0,00007 (0,00009)	10,2 (2,6, 59,2)
rs928655	0,00003	0,07	A/G	A (0,77)	1	89561595	0,0009 (0,0004)	5,5 (1,8, 20,2)
rs13393173	0,000004	0,02	A/G	A (0,12)	2	169214598	0,004 (0,02)	6,8 (1,7, 40,3)
rs437943	0,000004	0,1	A/G	G (0,33)	4	35194664	0,0007 (0,002)	4,6 (1,8, 12,3)
rs10945919	0,0000003	0,004	A/G	G (0,32)	6	164157088	0,0007 (0,0008)	4,6 (1,8, 12,3)
rs854555	0,000002	0,03	A/C	A (0,34)	7	94575042	0,0006 (0,001)	4,6 (1,8, 12,3)
rs854548	0,000003	0,06	A/G	A (0,27)	7	94570471	0,00004 (0,0003)	8,5 (2,6, 36,5)
rs854547	0,000006	0,1	A/G	A (0,63)	7	94568507	0,003 (0,004)	3,6 (1,5, 9,3)
rs7046653	0,0000005	0,01	A/G	A (0,26)	9	27480967	0,0004 (0,002)	4,9 (1,8, 14,0)
rs868856	0,0000005	0,01	C/T	T (0,26)	9	27479251	0,0005 (0,002)	4,9 (1,8, 14,0)
rs774359	0,0000006	0,01	C/T	C (0,22)	9	27551049	0,0005 (0,005)	5,4 (1,9, 17,3)
rs2814707	0,000002	0,04	A/G	A (0,22)	9	27526397	0,0006 (0,007)	5,2 (1,8, 16,7)
rs3849942	0,000005	0,07	A/G	A (0,21)	9	27533281	0,001 (0,01)	5,0 (1,7, 15,8)
rs6028945	0,0000002	0,003	G/T	T (0,12)	20	38254219	0,0004 (0,006)	11,2 (2,3, 108,1)
rs6138150	0,000003	0,05	C/T	T (0,84)	20	23795009	0,0002 (0,002)	11,1 (2,5, 103,3)
rs6071980	0,000003	0,05	C/T	C (0,13)	20	38301990	0,0009 (0,01)	7,6 (1,9, 44,6)

Среди этих 16 SNP четыре расположены в пределах генов, один - в 3'UTR и одиннадцать - во фланкирующих участках генов. Все эти SNP представляют собой общие полиморфизмы (частота минорной аллели $>0,1$). В дополнение к табл. 10, данные для 2985 SNP с *relDAS28* р-значением 0,01 приведены в табл. 9. Для подробной аннотации SNP использовали файл комментария Illumina "Human-Nap317K_geneannotation.txt" вместе с интерфейсом UCSC Genome Browser (Kent et al. (2002), Genome Res. 12:996-1006).

Среди этих ведущих связей маркер rs6028945 ~500Kb 3' локуса MAFB в хромосоме 20 имеет самую сильную связь (скорректированное $p=0,003$), когда в качестве непрерывной переменной берут относительное изменение в DAS28; второй маркер в области MAFB, rs6071980 также демонстрирует связь (скорректированный $p=0,05$). Подобное мультимаркерное подтверждение связи видно для маркеров в гене Paraoxinase 1 (PON1), а также в области хромосомы 9, которая содержит интерферон каппа (IFNK), MOBKL2B и локус C9orf72. Другие локусы, показывающие некоторое подтверждение связи, включают связывающий гуанилатные нуклеотиды белок (GBP6) в 1p22.2, LAG1 (гомолог обеспечения долгожительства 6, LASS6) на хромосоме 2, цистатин D (CST5) в 20p11.21, центаврин дельта 1 (CENTD1) в 4p14, квейкинг-гомолог и связывающий РНК домен КН (QK1) в 6q26-q27 (табл. 2).

Связь между SNP и ответом на анти-ФНО терапию: 2-я стадия анализа. Согласно критериям EULAR (van Gestel, ранее), 89 изучаемых пациентов можно разделить на три группы: 23 не отвечающих, 31 хорошо отвечающих и 35 умеренно отвечающих, на основании исходного уровня DAS28 и изменения DAS28 к 14-й неделе. Частоты аллелей сравнивали между не отвечающими и хорошо отвечающими с применением точного теста Фишера (Fisher (1922), Journal of the Royal Statistical Society. 85:87-94). Последние две колонки табл. 10 показывают точные р-значения и соотношение неравенства (OR) с доверительным интервалом 95% (ДИ) для лиц, не чувствительных к анти-ФНО терапии. Надо отметить, что этот 95% ДИ очень широк и отражает небольшой размер выборки (т.е. 23 не отвечающих относительно 31 хорошо отвечающих) в этом исследовании. Оказалось, что основные важные компоненты не позволяют предсказать хороший ответ или отсутствие. Поскольку объем выборки весьма небольшой (23 не отвечающих относительно 31 отвечающих), незначительные эффекты субпопуляции могут иметь большое влияние в оценке таблицы 2x2. Соответственно, структуру далее корректировали по субпопуляции, чтобы получить скорректированные р-значения Хи-квадрат, используя EIGENSTRAT. Как показано в табл. 10, эти скорректированные р-значения Хи-квадрата обычно большие, чем р-значения точного критерия Фишера.

Однонуклеотидные полиморфизмы в кандидатных генах. Для присутствующих на чипе Illumina NapMap 300 маркеров в исследованиях кандидатных генов ранее были обнаружены четыре связи SNP с ответом на ФНО: rs1800896 в IL-10 (Padyukov et al. (2003), Ann. Rheum. Dis. 62:526-529 и Turner et al. (1997), Eur. J. Immunogenet. 24:1-8), rs419598 в антагонисте рецептора 1 (IL1RN) (Marotte et al. (2006), Ann. Rheum. Dis. 65:342-347), rs1041981 в LTA (Kang et al. (2005), Rheumatology (Oxford). 44:547-552; Criswell et al. (2004), Arthritis and rheumatism. 50:2750-2756 и Koss et al. (2000), Genes Immun. 1:185-190) и rs4149570 в TNFRSF1A (Criswell et al., ранее). Эти маркеры оценивали отдельно ввиду их повышенной предшествующей вероятности. В текущем анализе только rs1800896 показал подтверждение связи, с р-значением 0,0132 (неисправленный) с *delDAS28* и 0,0183 (скорректированный только для стратификации) со статусом ответа на терапию анти-ФНО агентом.

Пример 4.

Профили экспрессии гена в цельной крови у пациентов с ревматоидным артритом указывают на отсутствие ответа на анти-ФНО терапию.

Клиническая оценка пациентов.

В исследование включили пациентов-людей с активным заболеванием, удовлетворяющих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и ранее не получавших анти-ФНО агентов. На участие в этом исследовании согласились 116 пациентов, начинающих прием анти-ФНО терапевтических агентов (54 - этанерцепт, 25 - адалимумаб, 37 - инфликсимаб). Клинические данные и исходные профили экспрессии генов были доступны для 75 из этих пациентов. Критериями включения были: возраст 18 лет или старше, соответствие критериям ACR 1987 г., активное заболевание по меньшей мере на 6 распухших суставах, отсутствие предшествующего лечения анти-ФНО средствами в течение шести месяцев. Критерием исключения исследования было получение 10 мг в день или более пероральной стероидной терапии на момент включения в данное исследование. Образцы периферической крови для выделения РНК отбирали с использованием пробирок PaxGene. Клиническую информацию, необходимую для оценки ответа на терапию, также записывали для каждого пациента в начальный момент времени и на 14-й неделе после лечения. Также брали кровь у 42 здоровых лиц в контроле, для нее анализировали профили экспрессии, используя те же процедуры. От всех пациентов было получено подписанное информированное согласие.

Получение образцов крови и обработка РНК.

Периферическую кровь собирали непосредственно в пробирки Paxgene в соответствии с инструкцией изготовителя (Qiagen, Valencia, CA). Кровь брали у пациентов с ревматоидным артритом в течение трех визитов: до начала лечения, на 6-й неделе и 14-й неделе после лечения. Периферическую кровь от 89 здоровых лиц в контроле брали один раз также с использованием пробирок Paxgene. Общую РНК выделяли, используя набор RNeasy в соответствии с инструкциями изготовителя (Qiagen, Valencia, CA). Подробные методы см., например, в Batliwalla et al., 2005.

Мечение РНК и гибридизация на биочипе.

Мечение образца и гибридизацию проводили с использованием системы NuGEN Ovation Biotin (NuGEN Technologies, Inc, San Carlos, CA) способом, описаны для данной системы и 96-луночных планшетов (версия 5). Промывку, окрашивание и сканирование гибридизованных биочипов проводили, как описано в протоколе Eukaryotic Target Preparation protocol в руководстве по анализу экспрессии от Affymetrix® (702064 rev 2) для кассетного биочипа Genechip® с применением рабочей станции Genechip® Array Station (Affymetrix, Santa Clara, CA). В итоге 20 нг общей РНК, очищенной с помощью PaxGene (preAnalytiX GmbH, Hombrechtikon, Germany), в 2 мкл отжигали с 2 мкл "смеси праймеров для первой нити" (A1) при 65°C в течение 5 мин и охлаждали во льду. Матрицу после отжига инкубировали при 48°C в течение 60 мин с 6 мкл рабочей смеси для первой нити (A2 и A3) и затем охлаждали до 4°C. По завершении реакции синтеза первой нити добавляли 10 мкл рабочей смеси для второй нити (B1 и B2) и реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение 30 мин, 75°C в течение 15 мин и затем охлаждали до 4°C. Для амплификации кДНК к 20 мкл смеси после завершения синтеза второй нити добавляли 120 мкл рабочей смеси SPIA™ (Nugen, San Carlos, CA) и реакционную смесь инкубировали при 48°C в течение 60 мин. Амплифицированную кДНК очищали с применением 96-луночного набора для удаления терминального красителя (AB gene, Surrey, UK-кат. № AB-0943/A) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Для фрагментации очищенной и амплифицированной кДНК к 25 мкл добавляли 5 мкл буфера для фрагментации (F1) и смеси ферментов (F2) и реакционную смесь инкубировали при 50°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до 4°C. Мечение фрагментов кДНК биотином завершали путем добавления 5 мкл биотин-метящего буфера (F3) и 2,5 мкл смеси метящего фермента (F4) и инкубировали при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 4°C. Фрагментированную и меченую кДНК затем очищали с применением 96-луночного набора для удаления терминального красителя (AB gene, Surrey, UK кат. № AB-0943/A) в соответствии с рекомендациями изготовителя. 3 мкг фрагментированной и меченой кДНК ресуспендировали в 300 мкл 1X гибридизационного буфера, содержащего 100 mM MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), 1 M [Na+], 20 mM EDTA, 0,01% Tween 20, 0,5 мг/мл ацетилированного BSA, 0,1 мг/мл ДНК из спермы сельди, олиго B2 для контроля и контрольных транскриптов bioB 1,5 pM, bioC 5 pM, bioD 25 pM и cre 100 pM и гибридизовали с зондами на чипе для генома человека U133 plus 2.0 Genechip® в соответствии с протоколом изготовителя (Affymetrix®, Santa Clara, CA). Гибридизованные зонды на биочипе GeneChip® промывали и окрашивали с применением стрептавидин-фикоэритрина (Molecular Probes, Eugene, OR) и усиливали сигнал от биотинилированных фрагментов стрептавидином (Vector Laboratories, Burlingame, CA) (Sigma, Saint Louis, MO) GeneChip® Fluidics Station 400 (Affymetrix, Santa Clara, CA) с применением протокола усиления антитела. Биочип GeneChip® сканировали, используя сканер GeneArray Scanner 3000 (Hewlett Packard, Corvallis, OR).

Получение и анализ данных об экспрессии генов.

Последующие сигналы гибридизации на чипах GeneChip сканировали и нормировали, используя алгоритм CGRMA (Li et al. (2001), *Genome Biol* 2, RESEARCH0032; Irizarry et al. (2003), *Nucleic Acids Res.* 31: e15; and Wu et al. (2004), *Journal of the American Statistical Association.* 99:909-917). Все вычисления проводили с использованием R и вычислительных средств R и Bioconductor (Genetelman et al. (2005), *Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor* (Springer)). Разработка прогностических маркеров для ответа на анти-ФНО агенты на основе экспрессии генов требовала несколько стадий обработки данных. Для идентификации генов, коррелирующих с ответом на анти-ФНО агенты во времени, проводили общее линейное моделирование, предусмотренное в R (Genetelman et al. (2005), *Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor* (Springer)). Значимость линейной модели оценивали с помощью t-статистики и для каждого случайно выбранного образца и гена фиксировали t-значение. Для дальнейшей характеристики дифференциально экспрессируемых генов определяли гены, которые имеют значительно различающиеся уровни экспрессии в любых из трех групп пациентов: не отвечающих, умеренно отвечающих, отвечающих и нормального контроля, плюс те гены, которые значимо различаются между не отвечающими и отвечающими.

Используя подход линейного моделирования, данных пациентов распределяли по 4 предварительно определенным группам. Стандартный анализ данных методом линейного моделирования (многопараметрический дисперсионный анализ) применили для идентификации генов со значительно отличающейся экспрессией. Значимость каждого различия оценивали с использованием t-статистики. Для рассмотрения эффекта множественной проверки гипотез значимость изменений оценивали с использованием байесовского анализа изменений в образцах, группах и генах (Smyth, G.K. (2004), *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 3, Article3). Выбирали дифференциально экспрессируемые гены с p-значением байесовской апостериорной вероятности <0,05. Отбор также требовал, чтобы гены имели изменения уровня не ниже 1,5.

Наборы пригодных транскриптов определяли с помощью методов обработки данных, и из них далее отбирали только гены, для которых имеется биологическая аннотация в общедоступных геномных базах данных. Этот набор генов использовали для разработки прогностических маркеров для анти-ФНО агентов с применением способа обучения машин методом случайного леса (Breiman, L. (2001), *Machine Learning.* 45:5-32). Каждого пациента определяли как "отвечающего" или "не отвечающего", уровни экспрессии генов определяли с помощью GeneChip® RMA (GCRMA; Affymetrix®). Метод случайного леса строит множество деревьев решения из случайно выбранных k-генов и примерно 2/3 пациентов образцов. Алгоритм повторяет этот процесс много раз, причем пользователь априори может выбрать любое k для выбора k случайных переменных для каждого дерева. Для каждой переменной (экспрессия гена) метод случайного леса вычисляет свою значимость для прогноза. Благодаря случайному построению леса значение гена не является детерминированной величиной. Значимость гена может изменяться в зависимости от содержания леса.

Начальная обработка данных и фильтрация генов.

Профили экспрессии генов в цельной крови определяли у получавших лечение 116 пациентов с ревматоидным артритом с использованием чипа Affymetrix HGU133Plus2. В дополнение к указанным пациентам с ревматоидным артритом, взяли кровь и построили профили для 42 здоровых людей в контрольной группе. Пациентов лечили анти-ФНО лекарственными средствами (Remicade, Enbrel, Humira). Остроту заболевания оценивали с использованием шкалы DAS28 и классификации EULAR (Fransen et al. (2005), *Clin. Exp. Rheumatol.* 23:S93-99). Пациентов обследовали спустя 8 недель и 14 недель после исходного обследования, при этих 3 визитах брали кровь. При этих визитах для пациентов определяли балл заболевания. Обычно пациентов с умеренным и тяжелым артритом лечат анти-ФНО агентами, и вследствие этого в нашей когорте пациентов не было хорошо отвечающих, только не отвечающие и умеренно отвечающие. В соответствии с классификацией EULAR хороший ответ давали пациенты с мягким заболеванием ($DAS28 < 3,2$), у которых DAS28 улучшалось по меньшей мере чем на 40% по сравнению с исходным уровнем.

Срок 14 недель спустя после первого визита (визит 3) выбрали для идентификации в когорте хорошо отвечающих в нашей группе, поскольку это обычная временная точка для принятия клинического решения об эффективности терапии. Для каждого пациента вычисляли улучшение оценки DAS28, используя следующую формулу:

$$\Delta DAS28 = \% (DAS28_{\text{посещение1}} - DAS28_{\text{посещение3}}) .$$

В соответствии с классификацией EULAR определяли (van Gestel et al. (1998), ранее) отвечающих, среднеотвечающих и не отвечающих. С целью разработки предиктора когорты пациентов может, таким образом, состоять из трех групп: не отвечающих (22 пациента), среднеотвечающих (29 пациентов) и отвечающих (24 пациента).

Образцы от всех пациентов и лиц в здоровом контроле обрабатывали, используя сначала способ нормировки данных GCRMA (Li et al. (2001), *Genome Biol.* 2, RESEARCH0032; Irizarry et al. (2003), *Nucleic Acids Res.* 31: e15 и Wu et al. (2004), *Journal of the American Statistical Association.* 99:909-917). Данные также независимо обрабатывали, используя RMA (Li et al. (2001), *Genome Biol* 2, RESEARCH0032; Irizarry et al. (2003), *Nucleic Acids Res.* 31, e15 и Wu et al. (2004), *Journal of the American*

Statistical Association. 99:909-917). Все вычисления проводили, используя R и вычислительные средства Bioconductor (см., например, Genetelman et al. (2005), *Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor* (Springer)).

В качестве предварительной стадии обработки данных использовали алгоритм MAS5 (встроенный в программу Bioconductor) для идентификации присутствующих в образцах транскриптов. Критерием для признания транскриптов присутствующими было значение $p < 0,01$ по меньшей мере в 50% образцов, принадлежащих к одной из четырех групп: контроль, отвечающие, среднеотвечающие и не отвечающие. Таким образом, последующий анализ был применен к 23686 транскриптам, считавшимся присутствующими.

Первая стадия обработки данных определяла все исходные значения экспрессии гена, которые значимо коррелировали с относительной оценкой DAS28. Общие средства линейного моделирования, встроенные в R (Genetelman et al., ранее), использовали для моделирования оценки Δ DAS28 по значению экспрессии гена с использованием всех исходных образцов: отвечающих, средних и не отвечающих. Значимость линейной модели оценивали с помощью t-статистики. Для каждого гена и случайной выборки 90% образцов записывали t-значение. Процедуры случайной выборки и моделирования повторяли 100 раз для каждого гена. Из значимости этих 100 стадий моделирования вычисляли среднее значение для каждого гена путем удаления 5% с самыми высокими и самыми низкими t-значениями. Кроме того, ответы пациентов случайно переставляли 100 раз и оценивали значения экспрессии в переставленных ответах. Значения t-статистики для переставленных моделей генерировали с помощью распределения с ожидаемой случайной формой. Используя это случайное распределение, оценивали модель истинного ответа для определения, если она значительно отличалась от случайной модели (более чем на два среднеквадратичных отклонения). Выбрали 894 генетических зонда, значимо коррелирующих с оценкой relDAS28 при p-значении $< 0,025$ для соответствия (t-значение лучше чем 2), и значимые затем сравнивали с формой, полученной для переставленных ответов. Поскольку эти вычисления требовали интенсивной работы процессора, данные обрабатывали, используя 100-узловой (200 CPU) кластер LINUX.

В качестве второй стадии оценки кандидатных генов определяли гены, которые имеют значимо различающуюся экспрессию между любыми из трех групп пациентов: не отвечающих, среднеотвечающих, отвечающих и группы нормального контроля, плюс такие гены, которые значительно различаются между не отвечающими и отвечающими. Авторы изобретения применили подход линейного моделирования к данным пациентов, сгруппировав образцы в 4 predetermined группы. Затем применили стандартный подход линейного моделирования для анализа данных путем (многофакторный дисперсный анализ) для того, чтобы идентифицировать гены со значимо различающейся экспрессией. Значение каждого различия оценивали, используя t-статистику. Для того чтобы учесть множественные гипотезы, далее оценивали значимость изменений с использованием байесовского анализа переменных, встроенного в пакет limma (Smyth, G.K. (2004), *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 3, Article3). Отбирали гены с p-значением $< 0,05$ Байесовской апостериорной вероятности дифференциальной экспрессии генов и с 1,5-кратным различием. Общее число генетических зондов, определенных со значимой дифференциальной экспрессией при вышеуказанных требованиях, составило 7,972.

Из 894 генов, которые значимо коррелировали с оценкой relDAS28, 291 ген также считались дифференциально экспрессируемыми путем описанной ранее селекции. Далее выбирали из тех 291 генетических зондов 166 зонд, которые имели \log_2 величину экспрессии в оценке с помощью GCRMA по меньшей мере 6, и только такие гены, которые описаны в базе данных генома человека ENTREZ NCBI. Таким образом, мы выбирали только те гены, которые имели имя, и исключали наборы зондов, не связанные с описанными генами или открытыми рамками считывания, рассмотренными в обзорах для человека.

Поиск оптимальных параметров для случайного леса.

166 генетических зондов составили начальную точку для конструирования предиктора ответа на анти-ФНО между отвечающими и не отвечающими пациентами. Для нахождения наилучшего предиктора или набора предикторов к этим зондам применили алгоритм случайного леса для машинного обучения (Brieman (2001), *Machine Learning*. 45:5-32).

Два параметра, которые важны для алгоритма случайного леса, - это количество деревьев, использованных в лесу (ntree) и количество случайных переменных, использованных в каждом разделителе (mtry). Для того чтобы найти количество деревьев, необходимое для стабильного классификатора случайного леса, тест случайного леса запускали с различными значениями ntree, т.е. $ntree = \{1, 500, 1000, \dots, 120000\}$. Для каждого значения ntree проводили 10 запусков, записывали уровень ошибок ООВ и вычисляли медиану и среднеквадратичное отклонение уровня ошибок. В качестве оптимального ntree выбирали то, при котором стабилизировалось среднеквадратичное отклонение ошибок.

Для нахождения оптимального mtry применяли аналогичную процедуру таким образом, что RF запускали 10 раз для диапазона значений mtry, который состоял из множества mtry по умолчанию ($\sqrt{\text{число переменных}} = 22$) начиная от $0,05 \times mtry$ до $mtry = \text{количества образцов}$ с приращением 0,05. Уровень ошибок ООВ записывали в каждом прогоне. В качестве оптимального значения(ий) mtry выбирали то, для которого уровень ошибок стабилизировался и достигал минимума. В частности, значения mtry

сначала ранжировали в соответствии с уровнем ошибок OOB, затем ранжировали на основании следующей формулы:

$$\text{abs}(m.OOB[mtry_i] - m.OOB[mtry_{i-1}]) + \text{abs}(m.OOB[mtry_{i+1}] - m.OOB[mtry_i]) + \text{std.OOB}[mtry_i] \quad (i=2, n),$$

где $m.OOB[mtry_i]$ - показатель ошибок медианы OOB для i -го $mtry$;

n - общее число значений $mtry$;

std.OOB среднее квадратичное отклонение уровня ошибок.

Значения $mtry$, которые удовлетворяют как самому низкому уровню ошибок, так и самому верхнему критерию устойчивости (самое низкое значение из уравнения), выбрали в качестве оптимальных значений.

Выбор генов, устойчиво важных в прогнозе.

Алгоритм "сходящегося случайного леса" был разработан для выбора генов, которые последовательно важны в прогнозе.

Стадии алгоритма:

1. Запуск случайного леса 10 раз.
2. Выбор генов, которые считаются важными во всех 10 запусках (значение переменной >0).
3. Повтор 1, 2, пока количество выбранных генов не изменится.
4. Повтор 1-3 для различных значений $mtry$, выбор набора "сходящихся" генов для каждого значения $mtry$.

5. Выбор общих генов между наборами "сходящихся" генов.

Выбор минимального количества генов с максимальной точностью прогноза.

Для нахождения неизбыточного набора с минимальным количеством генов и максимальной точностью выполняли серию стадий с использованием способов выбора, основанных на ранжировании значимости и кластеризации. Способы выбора и полный ход работы описаны ниже.

Выбор, основанный на ранжировании значимости.

1. Ранжирование генов в соответствии со значимостью переменной в порядке уменьшения: g_1, g_2, \dots, g_n .

2. Установление $x=1$.

3. Выбор x основных генов, запуск RF и запись ошибок OOB.

4. Установление $x=x+1$. Повторение стадии 3 до тех пор, пока $x=n$.

5. Выбор x , который имеет минимальный уровень ошибок OOB.

Выбор, основанный на кластеризации.

1. Кластеризация генов с использованием корреляции значения экспрессии гена в матрице расстояния.

2. Установление $k=2$.

3. Деление дерева на k кластеров. Из каждого кластера выбирают ген с самым высоким значением переменной (k генов в итоге).

4. Установление $k=k+1$. Повторение стадии 3 до тех пор, пока $k=x$ (см. "Выбор, основанный на ранжировании значимости").

5. Выбор k -генов, которые имеют минимальный уровень ошибок оов.

Полная процедура выбора минимума генов:

для $i=1:50$

{Выбор генов, основанный на ранжировании значимости: $\text{predictive_gene_set}_{i,1}$. Запись x как x_i , выбор генов, основанный на кластеризации: $\text{predictive_gene_set}_{i,2}$. Запись k как k_i }.

Сочетание $\text{predictive_gene_set}_{i,1}$ и $\text{predictive_gene_set}_{i,2}$.

Вычисление прогностического индекса гена (GPI) для каждого гена g :

$$GPI(g) = \left(\sum_i \frac{1 - OOB[k_{\min}]}{|G_i^{x_{\min}}|} + \sum_i \frac{1 - OOB[k_{\min}]}{|G_i^{k_{\min}}|} \right) / \max(i)$$

где NPG - количество обладающих прогностическим значением генов в запуске i ;

ген g выбирают путем ранжирования значимости или кластеризации;

$OOB[k_{\min}]$ - минимальный уровень ошибок и

$|G_i^{x_{\min}}|$ - количество наилучших генов, выбранных по значимости.

Аналогично, $OOB[k_{\min}]$ - минимальный уровень ошибок и количество генов, выбранных путем вырезания кластера. Таким образом $NPG_i = x_i$, если ген g выбран по ранжированию значимости и $NPG_i = k_i$, если он выбран путем кластеризации. Таким образом, если количество обладающих прогностическим значением генов, включая ген g , определенное в данном запуске, мало то ген получал более высокий индекс. Кроме того, поскольку частота появления гена в запуске увеличивалась, GPI гена также увеличивался (посредством суммирования).

Ранжирование генов в соответствии с GPI в порядке уменьшения.

Выполнение стадий 2-5 описано в выборе, основанном на ранжировании значимости.

Различные алгоритмы классификации.

Финальный набор генов запускали с другими алгоритмами классификации для сравнения характеристик относительно к случайному лесу. К ближайших соседних классификаторов (kNN) запускали с $k \in \{1, 3, 5, \dots, 21\}$ и выбирали k с минимальной ошибкой. Запускали SVM с радиальной сердцевиной с комбинациями параметра стоимости $c \in \{1, 2, 4\}$ и параметром $\gamma \in \{2^{-1}/18, 1/18, 2/18\}$, как предложено в работе Gentleman et al. (Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor. New York, Springer). Тест случайного леса запускали с 100000 деревьями и `mtry` по умолчанию. Анализ проводили, используя пакет `MLInterfaces` в R (Bioconductor).

Пример 5.

Создание стабильного предиктора с минимальным количеством генов и максимальной производительностью.

Начальная обработка данных и фильтрация генов дала 166 генетических зондов, которые значимо коррелировали с ответом на анти-ФНО и дифференциально экспрессировались среди отвечающих и не отвечающих, а также между пациентами и пациентами в нормальном контроле. Начиная со 166 генетических зондов, целью было нахождение стабильного предиктора с минимальным количеством генов и максимальной производительностью.

Эта цель была достигнута после выполнения двух задач: (1) создание стабильного случайного классификатора леса и (2) выбор "важного", но минимального количества генов, которое должно быть использовано в конечном предикторе. Каждая из этих задач подробно описана ниже.

1. Создание стабильного классификатора случайного леса (RF)

При создании стабильного классификатора RF решали два вопроса: Сколько деревьев должен содержать лес, чтобы получить стабильный классификатор? Сколько случайных переменных следует случайно выбирать за разделение?

Во-первых, определяли оптимальное количество деревьев, для которых существует стабильный классификатор, т.е. такое, при котором производительность не изменялась от добавления дополнительных деревьев к лесу. Для этого случайный лес запускали 10 раз для различных значений `ntree` и каждый раз регистрировали количество ошибок OOB. Затем для этих 10 запусков вычисляли медиану и среднеквадратичное отклонение (std). Уровень ошибок быстро стабилизировался, в то время как среднеквадратичное отклонение продолжало отклоняться при добавлении дополнительных деревьев к лесу. Соответственно, определяли `ntree`, после которого среднеквадратичное отклонение стабилизировалось. Эта процедура дала начальную оценку оптимального `ntree` для набора данных, тем не менее, ее не следует брать в качестве статической величины. Исследователь должен непрерывно изучать устойчивость результатов при изменении набора данных (количество генов и образцов) и добавлении при необходимости большего числа деревьев.

Следующий вопрос был: как производительность изменяется вместе с `mtry`. Для этого RF запускали 10 раз для диапазона значений `mtry`, записывали уровень ошибок OOB в каждом запуске. Изменение медианы и среднеквадратичного отклонения уровня ошибок от `mtry` показано для `ntree=40000`. При `ntree`, для которого стабилизированное среднеквадратичное отклонение было выбрано на предыдущей стадии, среднеквадратичное отклонение совсем не изменяется от `mtry`. После ранжирования значения `mtry` на основе уровня ошибок и устойчивости можно выбрать оптимальное `mtry` или диапазон значений `mtry`, которые существенно отличаются друг друга (например, $\geq 1,5 \times$ предыдущее `mtry`). Результаты доказывали, что `mtry` влияет на производительность и, следовательно, важно для экспериментов с различными значениями и оценки согласованности результатов.

Процедуру повторяли с другими значениями `ntree`. Изменение уровня ошибок OOB с `mtry` не зависит от `ntree` (см., например, Diaz-Uriarte et al. (2006), BMC Bioinformatics. 7 (3)). Кроме того, результаты могут указывать на то, что диапазон `ntree`, определенный на предыдущей стадии, действительно оптимален, так что добавление большего числа деревьев не имеет эффекта на уровень ошибок для тех же значений `mtry`.

Выбор генов.

После того как были определены оптимальные параметры для классификатора случайного леса, следующей целью был выбор генов, которые были использованы в конечном предикторе. Конечной целью был предиктор с минимальным количеством генов и максимальной точностью прогноза. Соответственно, набор генов, которые были информативным, не избыточным, и существенно важным в прогнозе, выбирали так, как описано ниже.

Выбор последовательно важных для прогноза генов.

Выбрали основанный на частоте алгоритм выбора гена, который учитывает как переменную значимость, так и согласованность. Алгоритм сходящегося случайного леса (см. "Материалы" и "Методы II"), запускали, используя значение `mtry={45}`. Алгоритм выдавал "сходящийся" набор из 40 генов. Производительность этого набора генов вычисляли в 10 независимых запусках RF.

В целом, классификатор с 40 генами, выбранными с помощью сходимости, приводящей к улучшенной точности относительно первого набора из 166 генов. 40 генов показано в табл. 11.

Таблица 11

Название гена	Log2 кратное различие между отвечающими и не отвечающими	p-значение	Log2 экспрессии в здоровом контроле	Log2 экспрессии у пациентов с умеренным артритом, визит 1	Log2 экспрессии у не отвечающих пациентов с артритом, визит 1	Log2 экспрессии у отвечающих пациентов с артритом, визит 1
CLTB	-0,67	2,12E-04	5,68	5,96	5,85	6,52
HDAC4	0,38	4,74E-04	8,65	9,13	9,34	8,96
CXorf52	0,51	5,05E-04	8,32	7,89	8,13	7,62
RBBP4	-0,5	8,30E-04	6,49	5,99	5,80	6,30
COL4A3BP	-0,45	9,20E-04	6,53	5,84	5,64	6,09
C9orf80	-0,46	9,79E-04	7,03	6,05	5,73	6,19
ANKRD12	0,69	1,29E-03	7,24	7,86	8,08	7,39
CAMK2G	0,58	1,45E-03	6,92	5,98	5,75	6,33
PCBP2	-0,37	1,55E-03	9,59	8,09	7,97	8,34
COL4A3BP	-0,48	1,57E-03	6,54	5,87	5,60	6,08
YIPF6	-0,41	1,85E-03	8,29	7,21	6,88	7,28
MYLIP	-0,52	2,58E-03	6,87	5,87	5,98	6,50
ZNF294	-0,27	4,78E-03	9,26	8,46	8,35	8,62
RER1	-0,26	4,79E-03	8,23	8,75	8,65	8,92
CALM2	-0,47	5,18E-03	5,51	6,75	6,58	7,05
ARF5	-0,42	5,96E-03	6,77	7,31	7,21	7,63
ARF1	-0,45	6,01E-03	6,05	5,45	5,21	5,66
HDAC5	-0,38	6,06E-03	5,38	5,87	5,74	6,11
CASP5	0,9	6,34E-03	4,78	5,70	6,35	5,45
MXRA7	0,87	6,39E-03	5,45	6,26	6,55	5,68
ANKIB1	-0,38	6,89E-03	6,37	4,73	4,53	4,91
BRWD2	-0,61	7,84E-03	6,16	4,85	4,59	5,20
FAM44A	0,54	8,04E-03	9,22	7,69	8,00	7,45
PGK1	-0,31	9,75E-03	8,11	8,91	8,79	9,10
ZFP36L1	-0,88	9,95E-03	9,75	7,71	7,42	8,30
SERF2	-0,39	1,11E-02	9,14	9,89	9,72	0,11
SERF2	-0,39	1,18E-02	8,22	8,71	8,63	9,02
SRGAP2	-0,52	1,42E-02	6,37	4,18	4,03	4,55
MNT	0,26	1,79E-02	7,95	8,46	8,61	8,34
SEL1L	0,38	2,55E-02	10,00	19,50	19,68	9,30
TUG1	-0,27	2,72E-02	9,35	7,95	7,88	8,15
LGALS9	-0,44	2,81E-02	6,20	6,58	6,63	7,07
SLC25A39	-0,68	3,46E-02	9,06	9,02	8,25	8,93
EEA1	0,32	3,70E-02	6,63	5,90	6,01	5,68
EGLN2	-0,26	5,97E-02	7,27	7,92	7,91	8,17
RPA3	-0,34	6,47E-02	7,56	6,63	6,39	6,73
FOXJ3	0,24	6,76E-02	8,75	8,00	8,23	7,99
DNAH1	0,24	8,55E-02	5,03	6,00	6,28	6,04
PTCH1	0,48	1,55E-01	7,74	6,76	6,70	6,22
SFRS2	0,15	1,74E-01	12,41	11,86	11,97	11,82

Для выбора наиболее точного и неизбыточного набора генов, которые различаются между отвечающими и не отвечающими, сначала изучили, как уровень ошибок меняется в зависимости от генов, выбранных путем измерения значимости. Для этого RF запускали с первым ранжированным геном, затем добавляли второй ген и так далее последовательно добавляли все 166 генов. Постепенное увеличение уровня ошибок наиболее вероятно было из-за корреляций между генами. Так как цель заключалась в том, чтобы выбрать минимальное число избыточных генов, для выбора некоррелированных, более информативных и имеющих меньшее число помех, наборов генов применяли процедуру кластеризации.

Начиная со сходящегося набора генов (40 генов), во-первых, повторяли описанную выше процедуру, т.е. вычисляли изменение уровня ошибок при количестве генов, выбранных путем измерения значимости. Минимальный уровень ошибок (11%) был получен для верхних 24 генов. Верхние 24 гена были следующими: ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2,

SFRS2 и YIPF6. Затем 40 генов кластеризовали, используя иерархическую кластеризацию с корреляцией между экспрессией генов в качестве меры расстояния. Начиная с кластеризации дерева, дерево рекурсивно нарезали на $k=2, 3, 4, 5, \dots$ вплоть до того количества генов, для которых с помощью ранжирования значимости получили минимальную ошибку. Как только определяли k -подкластеров генов, из тех подкластеров, которые оценивались как наиболее важные для классификации, выбирали их гены. Для k -подкластеров выбирали k лучших генов для каждого выбора k . Производительность предикторов RF, созданных из k лучших генов, показана в табл. 12. Выбор $k=8$ привел к наилучшей производительности предиктора RF с точностью 89%. Наилучшими 8 генами являлись: CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и YIPF6. Другие наборы k лучших генов выбраны из каждого запуска, и объединение всех из них дало набор из 24 наилучших генов. Предиктор RF, построенный на основе всех наилучших генов, имеет точность 87%.

Таблица 12

Представление двух наилучших наборов прогностических генов.
Прогноз проводили с предиктором RF и точность рассчитывали перекрестной проверкой ООВ

Набор генов	Прогнозирование	Нет ответа	Ответ	
8 генов	Нет ответа	20	2	Специфичность=91%
	Ответ	3	21	Специфичность=88%
	Общая точность 89%	NPV=91%	PPV=88%	
24 гена	Нет ответа	19	3	Специфичность=86%
	Ответ	3	21	Специфичность=88%
	Общая точность 83%	NPV=86%	PPV=88%	

Таблица 13

SNP, связанные с отсутствием ответа на анти-ФНО терапию

SNP	p-значение (RelDAS28)	Полиморфизм	Аллель, связанная с отсутствием ответа (частота аллели)	Хр.	Физическое положение	p-значения (не отвечающие относительно хорошо отвечающих)	Соотношение неравенства (OR) среди не отвечающих
rs6028945	2,02E-07	A/C	A (0,1214)	20	38254219	0,00038	11,17 (2,32, 108,09)
rs10945919	3,41E-07	A/G	G (0,319)	6	164157088	0,00067	4,56 (1,79, 12,27)
rs868856	5,10E-07	A/G	A (0,2619)	9	27479251	0,00048	4,87 (1,83, 13,95)
rs7046653	5,10E-07	A/G	A (0,2619)	9	27480967	0,00048	4,87 (1,83, 13,95)
rs774359	6,04E-07	A/G	G (0,2238)	9	27551049	5,00E-04	5,43 (1,91, 17,27)
rs854555	1,56E-06	A/C	C (0,6619)	7	94575042	6,00E-04	4,61 (1,8, 12,78)
rs2814707	1,91E-06	A/G	A (0,2163)	9	27526397	0,00058	5,24 (1,83, 16,67)
rs6138150	2,84E-06	A/G	A (0,8381)	20	23795009	0,00023	11,06 (2,45, 103,25)
rs6071980	2,89E-06	A/G	G (0,1286)	20	38301990	0,00091	7,6 (1,9, 44,59)
rs854548	3,25E-06	A/G	G (0,7333)	7	94570471	3,50E-05	8,48 (2,61, 36,53)
rs13393173	3,66E-06	A/G	A (0,1238)	2	169214598	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs437943	3,90E-06	A/G	G (0,3381)	4	35194664	0,00067	4,56 (1,79, 12,27)
rs983332	4,55E-06	A/C	A (0,2143)	1	87844401	6,90E-05	10,26 (2,65, 59,2)
rs3849942	4,68E-06	A/G	A (0,2095)	9	27533281	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs854547	5,60E-06	A/G	A (0,6286)	7	94568507	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs1968201	7,30E-06	A/G	G (0,9143)	7	102401386	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs616804	1,10E-05	A/C	A (0,9143)	12	97840812	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs7334194	1,10E-05	A/G	A (0,1333)	13	105632881	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs6932793	1,10E-05	A/G	G (0,1298)	6	117878836	0,00034	11,56 (2,4, 111,74)
rs3087615	1,20E-05	A/C	A (0,9183)	7	102546074	0,0072	7,57 (1,45, 75,8)
rs3811272	1,30E-05	A/G	A (0,2041)	14	21811574	0,00075	5,66 (1,87, 19,64)

rs1441209	1,40E-05	A/G	G (0,2381)	4	35161518	0,0014	4,68 (1,69, 14,05)
rs2028446	1,40E-05	A/G	A (0,2356)	4	35171618	0,0014	4,68 (1,69, 14,05)
rs6531358	1,60E-05	A/G	G (0,2333)	4	35178895	0,0014	4,68 (1,69, 14,05)
rs1422422	1,70E-05	A/G	G (0,6476)	5	167665378	0,0014	4,04 (1,62, 10,81)
rs5997597	1,90E-05	A/G	A (0,9286)	22	28959686	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs4976592	2,10E-05	A/G	G (0,7143)	5	167676785	0,0064	3,62 (1,37, 10,5)
rs3811266	2,40E-05	A/G	G (0,2333)	14	21816895	0,00068	5,11 (1,86, 15,31)
rs928655	3,50E-05	A/G	A (0,7667)	1	89561595	0,00094	5,46 (1,8, 20,16)
rs11615624	3,90E-05	A/G	A (0,9286)	12	61574610	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs1565948	4,70E-05	A/G	G (0,4905)	9	27549733	0,00099	3,82 (1,6, 9,51)
rs823920	4,70E-05	A/G	G (0,1971)	9	101742140	0,00038	5,89 (1,97, 20,24)
rs4802262	5,30E-05	A/G	A (0,2857)	19	50841726	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs8012626	5,40E-05	A/C	C (0,5238)	14	29822859	1,50E-05	6,09 (2,47, 15,81)
rs4243175	6,10E-05	A/G	G (0,8571)	16	78037924	0,0018	8,18 (1,77, 77,07)
rs11645514	6,10E-05	A/G	A (0,8571)	16	78041992	0,0018	8,18 (1,77, 77,07)
rs9356148	7,00E-05	A/C	A (0,419)	6	164163929	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs6465908	7,20E-05	A/G	A (0,119)	7	102422288	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs7385345	7,20E-05	A/G	A (0,119)	7	102438882	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs10257369	7,20E-05	A/G	G (0,119)	7	102565350	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs1325466	7,30E-05	A/C	A (0,7714)	13	74839922	7,00E-04	6,1 (1,85, 26,42)
rs179071	7,40E-05	A/C	C (0,4804)	14	29850480	1,40E-05	6,29 (2,54, 16,52)
rs6745717	7,50E-05	A/G	A (0,8333)	2	212402737	0,0033	5,78 (1,53, 32,82)
rs6084265	8,50E-05	A/G	G (0,5)	20	3018898	0,0031	3,52 (1,48, 8,72)
rs4749463	8,50E-05	A/G	G (0,4286)	10	29910692	0,0034	3,29 (1,4, 7,99)
rs10029689	8,90E-05	A/G	G (0,152)	4	1502214	0,0023	5,24 (1,61, 20,23)
rs464805	9,10E-05	A/G	G (0,9286)	известно	0	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs370534	9,10E-05	A/G	A (0,9286)	22	21581605	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs2242411	9,90E-05	A/G	A (0,5429)	5	1806306	0,00086	3,98 (1,67, 9,86)
rs4379724	1,00E-04	A/G	A (0,1562)	10	67288253	0,047	2,84 (0,94, 9,35)
rs10183226	0,00012	A/C	C (0,4619)	2	1383763	0,00089	3,88 (1,63, 9,58)
rs8064241	0,00012	A/G	G (0,5385)	17	43288340	0,00018	4,67 (1,93, 11,8)
rs562034	0,00012	A/C	C (0,1381)	6	85901908	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs1624922	0,00013	A/G	G (0,9272)	17	71112486	0,00028	Inf (3,05, Inf)
rs7614718	0,00013	A/C	C (0,6058)	3	80481144	0,027	2,63 (1,08, 6,7)
rs1400316	0,00013	A/G	G (0,3971)	11	83264485	0,00039	4,68 (1,87, 12,29)
rs17525249	0,00013	A/G	G (0,1381)	15	91273984	0,0081	4,43 (1,33, 17,33)
rs10097597	0,00014	A/G	G (0,9048)	8	139721988	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs17426089	0,00015	A/G	A (0,1762)	1	87860097	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs10787841	0,00015	A/G	A (0,1779)	10	120244899	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs3024444	0,00016	A/G	G (0,0673)	6	6120173	0,074	6,83 (0,86, 313,42)
rs5009257	0,00016	A/C	A (0,3)	18	58390947	0,005	3,52 (1,37, 9,48)
rs10135523	0,00016	A/C	C (0,3894)	14	87884771	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs10266523	0,00017	A/G	G (0,1238)	7	102568009	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs1889155	0,00017	A/G	G (0,9429)	9	134324406	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs7406505	0,00018	A/G	A (0,7837)	17	77073994	0,00042	7,59 (2,03, 42,78)
rs10057536	0,00019	A/G	G (0,1762)	5	117677228	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs10489397	2,00E-04	A/C	C (0,8857)	1	183330267	0,0011	Inf (2,36, Inf)
rs2383513	2,00E-04	A/G	A (0,8857)	1	183331181	0,0011	Inf (2,36, Inf)
rs1826733	0,00021	A/G	A (0,6476)	12	62909775	0,00036	5,41 (1,9, 17,9)
rs12759907	0,00021	A/G	G (0,1762)	1	168191165	0,0017	4,9 (1,61, 16,97)
rs4400935	0,00022	A/G	A (0,9381)	13	65129961	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs8002390	0,00022	A/G	G (0,3429)	13	69809017	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs2781400	0,00022	A/G	A (0,1346)	14	97351978	0,012	4,87 (1,34, 22,38)
rs10144091	0,00022	A/G	A (0,181)	14	97710205	0,0021	5,43 (1,67, 20,94)

rs2294418	0,00023	A/G	G (0,9087)	6	11867362	0,00093	16,02 (2,12, 720,3)
rs1107920	0,00023	A/G	A (0,1905)	19	38382536	0,001	5,97 (1,86, 22,94)
rs3001167	0,00023	A/G	G (0,919)	1	191262571	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs3009384	0,00023	A/G	G (0,919)	1	191274940	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs1556122	0,00024	A/G	G (0,3381)	13	109783608	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs1522811	0,00024	A/C	C (0,7048)	2	226817959	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs1014610	0,00025	A/G	A (0,9286)	6	14889846	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs496184	0,00025	A/G	A (0,5476)	3	62699909	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs7241357	0,00026	A/G	G (0,5667)	18	25335967	0,033	2,34 (1,01, 5,56)
rs2492448	0,00026	A/G	G (0,7286)	10	35235412	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs1094039	0,00027	A/G	A (0,4381)	9	6685472	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs928163	0,00027	A/G	G (0,7067)	20	55823160	0,0028	4,2 (1,53, 12,97)
rs10512432	0,00028	A/G	A (0,3714)	17	25836246	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs1328325	0,00028	A/G	G (0,3798)	10	29885898	0,0022	3,73 (1,54, 9,37)
rs2012025	0,00029	A/G	G (0,5095)	6	1571543	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs680500	0,00029	A/G	G (0,2571)	5	73547443	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs9897045	0,00031	A/G	A (0,1333)	17	72173649	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs1422531	0,00031	A/G	A (0,2067)	5	166725971	0,00033	7,32 (2,11, 32,79)
rs606073	0,00032	A/G	G (0,3619)	18	46739965	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs6509807	0,00032	A/G	G (0,3143)	19	58859082	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs2472814	0,00033	A/G	A (0,9333)	6	14898195	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs790377	0,00033	A/G	G (0,2524)	11	83310837	0,00023	5,93 (2,09, 18,82)
rs3757446	0,00034	A/G	A (0,9223)	7	22668017	0,064	4,67 (0,78, 49,6)
rs857229	0,00034	A/G	A (0,7429)	14	97740677	0,0013	4,75 (1,66, 15,75)
rs10485770	0,00035	A/C	C (0,1324)	20	13943214	0,15	2,65 (0,73, 10,91)
rs9365597	0,00035	A/G	G (0,3667)	6	164077150	0,0023	3,68 (1,52, 9,22)
rs7526286	0,00036	A/G	A (0,1)	1	197396246	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs738651	0,00037	A/G	G (0,0857)	22	24942459	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs2067885	0,00037	A/G	G (0,3238)	15	48009237	0,00022	5,31 (2, 15,2)
rs12916154	0,00037	A/G	G (0,4)	15	48020898	0,0023	3,68 (1,52, 9,22)
rs6566822	0,00037	A/C	A (0,1442)	18	52376631	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs1796135	0,00037	A/G	A (0,4905)	12	77491016	0,00099	3,82 (1,6, 9,51)
rs759390	0,00037	A/C	A (0,6408)	12	95066993	0,0073	3,33 (1,29, 9,26)
rs6732469	0,00037	A/G	G (0,3857)	2	128723691	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs316369	0,00038	A/G	A (0,5286)	16	9636463	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs10832052	0,00038	A/C	C (0,1476)	11	13501228	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs10500785	0,00038	A/C	A (0,1476)	11	13530459	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs757139	0,00038	A/C	C (0,4905)	7	24752595	0,00037	4,64 (1,88, 12,15)
rs8182360	0,00038	A/G	A (0,8667)	17	77086490	0,0017	14,11 (2,01, 615,92)
rs235900	0,00038	A/G	A (0,1857)	1	168310189	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs17202792	0,00038	A/G	A (0,9143)	2	169229228	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs2850542	0,00039	A/C	C (0,4381)	18	46657558	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs7804867	0,00039	A/G	A (0,181)	7	102627708	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs1403364	0,00039	A/G	G (0,7143)	2	226729255	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs10493826	4,00E-04	A/G	A (0,7905)	1	89682184	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs543679	0,00041	A/G	G (0,481)	18	20318292	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs416707	0,00041	A/C	A (0,726)	21	21048681	0,00015	7,37 (2,24, 31,89)
rs1885147	0,00041	A/G	A (0,4429)	14	28063661	0,0033	3,37 (1,43, 8,21)
rs12458686	0,00041	A/G	A (0,0952)	18	41118655	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs475150	0,00041	A/C	A (0,0619)	10	116146793	0,03	Inf (0,92, Inf)
rs1983833	0,00042	A/G	A (0,1429)	1	52554291	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs10129697	0,00042	A/C	A (0,8762)	14	62494352	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs7551313	0,00042	A/G	A (0,1095)	1	109111923	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs1341152	0,00042	A/G	G (0,8702)	1	210387829	0,017	4,72 (1,21, 27,18)

rs674965	0,00043	A/G	A (0,3571)	18	46746491	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs9573531	0,00043	A/C	A (0,7762)	13	74843577	0,0013	5,69 (1,72, 24,72)
rs4740861	0,00044	A/C	A (0,5686)	9	6808299	0,017	2,74 (1,15, 6,64)
rs1444139	0,00044	A/G	G (0,6381)	6	92952385	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs6460169	0,00045	A/G	A (0,7571)	7	63492623	0,0013	5,69 (1,72, 24,72)
rs6069767	0,00046	A/C	C (0,432)	20	54516885	0,0033	3,4 (1,4, 8,65)
rs6750888	0,00047	A/G	G (0,1429)	2	6717102	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs10501819	0,00047	A/G	A (0,4571)	11	94362363	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs10486281	0,00048	A/G	G (0,7714)	7	8795946	2,00E-04	8,31 (2,25, 46,51)
rs2225979	0,00048	A/G	A (0,5333)	9	9720381	0,0034	3,34 (1,41, 8,26)
rs34080	0,00048	A/G	A (0,6714)	7	12736909	0,0064	3,62 (1,37, 10,5)
rs924465	0,00048	A/G	A (0,3143)	16	58246745	0,0092	3,22 (1,25, 8,7)
rs1997823	0,00048	A/G	A (0,9143)	6	72296703	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs7200930	0,00048	A/G	G (0,6095)	16	75105130	6,90E-05	5,6 (2,19, 15,58)
rs6079319	0,00049	A/G	G (0,2095)	20	14076212	0,031	2,92 (1,0, 1,9)
rs1038046	5,00E-04	A/G	A (0,7596)	неизвестно	0	0,00042	7,59 (2,03, 42,78)
rs2392015	5,00E-04	A/G	G (0,7286)	7	31804120	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs7797162	5,00E-04	A/G	A (0,7905)	7	37249108	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs4755714	5,00E-04	A/G	A (0,5238)	11	43490844	0,0018	3,54 (1,5, 8,64)
rs874400	5,00E-04	A/G	G (0,4095)	20	46228063	0,0018	3,54 (1,5, 8,64)
rs8072173	5,00E-04	A/C	C (0,3905)	17	48985002	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs16954658	5,00E-04	A/C	C (0,0962)	16	53868795	0,013	10,16 (1,4, 450,25)
rs7667609	5,00E-04	A/G	A (0,2692)	4	101838719	0,045	2,59 (0,99, 7,04)
rs1493383	5,00E-04	A/G	G (0,8238)	5	152971591	0,0059	5,34 (1,4, 30,46)
rs4406717	0,00051	A/G	G (0,2381)	10	5920072	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs11647703	0,00051	A/G	A (0,3524)	16	49471078	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs2400000	0,00052	A/G	A (0,6429)	11	94324949	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs1563966	0,00053	A/G	A (0,3095)	17	2042704	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs7725968	0,00053	A/G	G (0,8143)	5	160119984	0,0024	5,3 (1,6, 23,09)
rs10160013	0,00054	A/G	G (0,3238)	10	29879793	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs11073301	0,00054	A/G	G (0,6048)	15	36279546	0,00081	4,13 (1,7, 10,58)
rs1392468	0,00055	A/G	G (0,3413)	5	1797753	0,027	2,51 (1,05, 6,13)
rs12794558	0,00055	A/C	C (0,0952)	11	130606990	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs4663335	0,00055	A/G	A (0,1333)	2	234471090	0,00091	7,6 (1,9, 44,59)
rs2075973	0,00056	A/C	A (0,726)	1	9290163	0,012	3,21 (1,21, 9,36)
rs307245	0,00056	A/C	A (0,1429)	11	13438575	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs10835138	0,00056	A/G	G (0,4952)	11	27215475	0,0017	3,71 (1,56, 9,14)
rs6979413	0,00056	A/G	G (0,6143)	7	51530272	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs6748811	0,00056	A/C	C (0,0619)	2	156703282	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs3849448	0,00056	A/G	A (0,0673)	3	171462521	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs11563251	0,00056	A/G	A (0,9327)	2	234461384	0,054	3,95 (0,88, 24,56)
rs11759185	0,00057	A/G	A (0,1762)	6	5903614	0,0082	3,75 (1,28, 12,13)
rs10498668	0,00057	A/G	G (0,9327)	6	6284445	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs229079	0,00057	A/G	G (0,381)	21	27219920	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs11153668	0,00057	A/G	G (0,2714)	6	117959754	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs2990505	0,00058	A/G	A (0,203)	20	14014276	0,082	2,6 (0,88, 8,12)
rs16923429	0,00058	A/G	A (0,1048)	11	95624950	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs17649734	0,00061	A/G	A (0,1714)	5	16432078	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs11052116	0,00061	A/G	G (0,1571)	12	32673097	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs6664266	0,00061	A/G	A (0,4571)	1	114531036	0,0018	3,63 (1,5, 9,24)
rs12547337	0,00061	A/G	A (0,919)	8	139738893	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs16827953	0,00061	A/G	A (0,0857)	2	232026855	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs4757637	0,00062	A/C	C (0,3381)	11	18264151	0,00048	4,42 (1,79, 11,42)
rs6056558	0,00063	A/G	A (0,519)	20	933530	0,019	2,68 (1,15, 6,41)

rs11765761	0,00063	A/G	G (0,201)	7	8882102	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs156396	0,00063	A/C	C (0,4238)	9	23519626	0,0029	3,43 (1,45, 8,39)
rs26534	0,00063	A/G	A (0,5667)	5	115203600	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs16952025	0,00064	A/G	A (0,619)	17	2063548	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs11082439	0,00064	A/G	A (0,1143)	18	41124301	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs2307143	0,00065	A/G	A (0,281)	17	2036504	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs903160	0,00065	A/G	A (0,281)	17	2038515	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs1505687	0,00065	A/C	A (0,2714)	2	6818838	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs10754227	0,00065	A/C	A (0,4048)	1	185466993	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs3890694	0,00065	A/G	G (0,4048)	1	185478053	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs1418707	0,00066	A/G	A (0,7952)	6	150800	0,032	3,32 (1,06, 12,5)
rs10141935	0,00066	A/G	A (0,6333)	14	28076505	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs11124430	0,00066	A/G	G (0,6143)	2	35513043	0,0018	3,63 (1,5, 9,24)
rs4969367	0,00066	A/G	A (0,12)	17	76646610	0,0044	6,13 (1,5, 36,28)
rs4899951	0,00066	A/G	A (0,3107)	14	87887099	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs17130136	0,00066	A/C	A (0,1286)	1	87925848	1,80E-05	25,99 (3,65, 1139,56)
rs12609177	0,00067	A/G	G (0,2714)	19	38397295	0,00095	4,11 (1,64, 10,79)
rs317802	0,00067	A/G	A (0,4087)	6	159061740	0,016	2,73 (1,14, 6,69)
rs7823711	0,00068	A/G	A (0,581)	8	804529	0,0013	4,06 (1,59, 11,23)
rs676147	0,00068	A/G	A (0,1893)	18	10114648	0,00017	9,32 (2,38, 54,05)
rs9378784	0,00069	A/G	A (0,6238)	6	3261745	0,0019	4,12 (1,57, 11,93)
rs764189	7,00E-04	A/G	A (0,5962)	10	6396216	0,0013	4,06 (1,61, 10,92)
rs4981223	7,00E-04	A/G	G (0,4524)	14	20041624	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs12127343	7,00E-04	A/G	G (0,5286)	1	21615079	0,0017	3,71 (1,56, 9,14)
rs6902731	7,00E-04	A/C	A (0,1095)	6	75274664	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs17053352	7,00E-04	A/G	G (0,219)	6	125903635	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs6775443	7,00E-04	A/G	G (0,6346)	3	140360622	0,001	4,38 (1,66, 12,74)
rs843451	7,00E-04	A/G	A (0,6952)	2	240067248	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs10517554	0,00071	A/G	A (0,5667)	4	40912356	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs3128477	0,00071	A/G	A (0,3857)	9	87511733	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs2112270	0,00071	A/C	C (0,5905)	5	89210540	0,00021	5,48 (2,02, 16,81)
rs3848777	0,00072	A/G	A (0,1381)	20	13919235	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs4814277	0,00072	A/G	A (0,1381)	20	13989207	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs1466199	0,00072	A/G	G (0,5143)	11	44843130	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs6492252	0,00072	A/G	G (0,5952)	13	109720695	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs7125373	0,00072	A/G	G (0,1635)	11	115532483	0,0081	4,43 (1,33, 17,33)
rs1024528	0,00072	A/G	G (0,4)	7	146663529	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs1890397	0,00072	A/G	G (0,4429)	1	189502590	0,0016	3,87 (1,6, 9,88)
rs1945168	0,00073	A/G	G (0,5286)	18	20378416	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs3809140	0,00073	A/G	G (0,8)	12	26169711	0,0018	8,18 (1,77, 77,07)
rs4083633	0,00073	A/G	A (0,7921)	10	29921494	0,0031	5,93 (1,57, 33,71)
rs3756894	0,00073	A/C	C (0,9476)	6	117964181	0,012	Inf (1,3, Inf)
rs902966	0,00074	A/G	A (0,7381)	17	1180385	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs6110153	0,00074	A/C	C (0,1762)	20	13984529	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs919432	0,00074	A/G	G (0,4095)	2	16465684	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs2074189	0,00074	A/C	A (0,5286)	17	43242950	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs7622037	0,00074	A/G	A (0,6566)	3	176451255	0,0059	3,67 (1,38, 10,75)
rs4421618	0,00074	A/G	G (0,0952)	1	197386451	0,0018	9,24 (1,86, 90,63)
rs6029388	0,00075	A/G	A (0,9286)	20	38925458	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs16845267	0,00075	A/G	A (0,2548)	2	141657972	0,037	2,71 (0,98, 7,96)
rs9790242	0,00076	A/C	C (0,9048)	3	65078890	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs149851	0,00077	A/G	G (0,1048)	12	97813855	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs4814278	0,00078	A/G	G (0,219)	20	13999325	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs10475944	0,00078	A/G	G (0,9238)	5	169873337	0,094	3,49 (0,74, 22,16)

rs3743887	0,00079	A/G	A (0,9333)	16	364278	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs7229222	0,00079	A/G	A (0,2)	18	58362041	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs6655965	0,00079	A/G	G (0,5524)	1	200412149	0,00099	3,82 (1,6, 9,51)
rs1040223	0,00079	A/G	A (0,5476)	2	226742278	0,003	3,48 (1,47, 8,49)
rs1504772	8,00E-04	A/G	G (0,5721)	8	4087225	0,0016	3,81 (1,55, 9,93)
rs733175	8,00E-04	A/G	G (0,1238)	4	9726410	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs10485771	8,00E-04	A/G	G (0,181)	20	13999103	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs6708660	8,00E-04	A/G	A (0,6381)	2	43664033	0,0029	3,56 (1,42, 9,5)
rs4513310	8,00E-04	A/G	A (0,2524)	2	84767024	0,0014	4,68 (1,69, 14,05)
rs7957408	8,00E-04	A/G	A (0,8381)	12	95323764	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs9323994	8,00E-04	A/C	C (0,1429)	14	98159331	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs796063	8,00E-04	A/G	G (0,4519)	2	101187961	0,00075	4,19 (1,71, 10,79)
rs223502	8,00E-04	A/G	G (0,2905)	4	103997961	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs709274	8,00E-04	A/C	A (0,7952)	2	240068225	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs4273904	0,00081	A/G	A (0,4762)	9	9714976	0,0034	3,34 (1,41, 8,26)
rs6487429	0,00081	A/C	A (0,5952)	12	24885299	6,00E-04	4,61 (1,8, 12,78)
rs7967945	0,00081	A/G	A (0,5952)	12	24887168	6,00E-04	4,61 (1,8, 12,78)
rs728939	0,00082	A/G	G (0,3)	10	3321092	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs10502353	0,00082	A/C	C (0,3286)	18	7137079	0,00056	4,69 (1,81, 12,98)
rs2025392	0,00082	A/G	A (0,5286)	9	9723309	0,0034	3,34 (1,41, 8,26)
rs6470399	0,00082	A/G	A (0,381)	8	127078098	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs2525055	0,00083	A/C	A (0,6474)	12	46473005	0,0019	3,94 (1,52, 10,9)
rs581170	0,00083	A/G	A (0,1524)	6	85938437	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs9428452	0,00083	A/G	A (0,1905)	1	235492270	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs12041734	0,00084	A/G	G (0,2571)	1	18306896	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs885813	0,00084	A/G	G (0,4476)	1	21622380	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs2038926	0,00084	A/G	G (0,3143)	1	195332854	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs1998843	0,00084	A/G	A (0,3143)	1	195364013	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs11078629	0,00085	A/G	G (0,7333)	17	1151162	0,012	3,18 (1,2, 9,23)
rs7191941	0,00085	A/G	A (0,8738)	16	7552509	0,0067	10,57 (1,45, 468,96)
rs11766273	0,00085	A/G	A (0,9286)	7	22548903	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs11725410	0,00085	A/G	G (0,3667)	4	26177641	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs4236552	0,00087	A/G	G (0,7087)	7	100204582	0,00047	5,76 (1,9, 21,35)
rs9693430	0,00087	A/C	A (0,9238)	8	130034016	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs11576706	0,00087	A/G	G (0,2714)	1	168180055	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs450718	0,00089	A/G	G (0,1058)	22	16868534	0,00031	18,72 (2,53, 834,74)
rs9884830	0,00089	A/G	A (0,1524)	4	25704066	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs2076756	0,00089	A/G	G (0,2667)	16	49314382	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs11996826	0,00089	A/G	A (0,6619)	8	99228770	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs2282507	0,00089	A/G	A (0,1394)	11	126268589	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs11161755	9,00E-04	A/G	G (0,9238)	1	86328292	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs2240379	0,00091	A/G	A (0,9333)	8	183585	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs2314095	0,00091	A/C	C (0,9279)	4	162731398	0,041	8,69 (1,41, 2,92)
rs7915320	0,00092	A/G	G (0,3667)	10	7553254	0,0015	3,69 (1,54, 9,16)
rs8070753	0,00092	A/G	A (0,3619)	17	9205453	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs716796	0,00092	A/G	A (0,1923)	6	25501125	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs6887552	0,00092	A/G	G (0,6667)	5	67028978	0,0019	4,12 (1,57, 11,93)
rs3949948	0,00092	A/G	G (0,351)	13	106716741	0,0015	3,71 (1,55, 9,16)
rs9521936	0,00092	A/G	G (0,481)	13	110234390	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs1520760	0,00092	A/G	G (0,5)	12	118326079	0,032	2,39 (1,03, 5,67)
rs1716470	0,00092	A/G	A (0,5)	12	118334213	0,032	2,39 (1,03, 5,67)
rs2714174	0,00092	A/G	A (0,3317)	2	141952733	0,02	2,75 (1,1, 7,11)
rs7150478	0,00093	A/G	A (0,2095)	14	33241754	0,0082	3,75 (1,28, 12,13)
rs1983249	0,00093	A/G	A (0,6476)	18	40388445	0,0087	3,13 (1,25, 8,37)

rs10498470	0,00093	A/G	G (0,1381)	14	54174774	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs8003820	0,00093	A/G	A (0,1524)	14	77038334	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs10518398	0,00093	A/G	A (0,9095)	1	87904321	0,00011	Inf (3,55, Inf)
rs1880269	0,00094	A/G	A (0,3476)	6	25333492	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs7531139	0,00094	A/G	A (0,7892)	1	71268188	0,0045	4,93 (1,48, 21,54)
rs229126	0,00095	A/G	A (0,5476)	21	27168837	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs721936	0,00095	A/G	A (0,3905)	9	87512703	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs11067138	0,00095	A/G	A (0,1286)	12	113383090	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs17089603	0,00096	A/G	G (0,181)	8	23668901	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs7024464	0,00096	A/C	A (0,3762)	9	79034117	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs2309464	0,00096	A/C	C (0,2286)	4	182616557	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs11877743	0,00097	A/G	G (0,6143)	18	37650755	0,0043	3,57 (1,39, 9,89)
rs7536830	0,00097	A/G	A (0,3667)	1	142886991	0,0056	3,18 (1,35, 7,72)
rs7031325	0,00099	A/G	G (0,3333)	9	6645056	0,067	2,21 (0,92, 5,38)
rs10484749	0,00099	A/G	G (0,9471)	6	8326004	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs2831475	0,00099	A/G	G (0,3835)	21	28374216	0,0017	3,58 (1,5, 8,84)
rs11854769	0,00099	A/G	G (0,7476)	15	36289535	0,0013	4,75 (1,66, 15,75)
rs1402611	0,00099	A/G	C (0,4048)	12	77467203	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs4743853	0,00099	A/G	A (0,6619)	9	89946917	0,0024	3,81 (1,49, 10,54)
rs1860487	0,00099	A/G	G (0,5095)	7	123309087	0,0033	3,37 (1,43, 8,21)
rs2350423	0,001	A/C	A (0,3048)	7	8890814	0,00045	4,48 (1,79, 11,77)
rs2389409	0,001	A/G	G (0,581)	7	15280029	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs8092489	0,001	A/C	A (0,4899)	18	19151312	0,025	2,63 (1,09, 6,55)
rs11848278	0,001	A/G	A (0,1333)	14	22793634	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs9956546	0,001	A/G	G (0,0857)	18	32136446	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs476861	0,001	A/G	G (0,8714)	21	43659936	0,0019	12,9 (1,82, 565,51)
rs6573233	0,001	A/G	A (0,1667)	14	58539490	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs180167	0,001	A/G	A (0,0922)	17	65547344	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs9662349	0,001	A/G	A (0,4143)	1	81890073	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs857230	0,001	A/G	A (0,6143)	14	97685742	0,0033	3,4 (1,4, 8,65)
rs2902643	0,001	A/G	A (0,4524)	10	106318781	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs1410201	0,001	A/G	A (0,8286)	9	118072323	0,0059	5,34 (1,4, 30,46)
rs10487809	0,001	A/G	A (0,381)	7	123306032	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs1396566	0,001	A/G	G (0,3381)	12	126146401	0,00053	4,39 (1,8, 11,19)
rs10505698	0,001	A/G	G (0,2429)	8	139368001	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs1500837	0,001	A/G	A (0,4381)	4	143172461	0,0033	3,46 (1,46, 8,5)
rs2396297	0,001	A/C	A (0,4286)	2	226811479	0,0056	3,18 (1,35, 7,72)
rs12451892	0,0011	A/G	A (0,619)	17	2194732	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs11083340	0,0011	A/G	A (0,9048)	18	25339059	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs12587100	0,0011	A/G	A (0,3143)	14	29021671	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs2684847	0,0011	A/C	C (0,2143)	18	43024315	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs11897836	0,0011	A/G	G (0,2095)	2	43335566	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs135809	0,0011	A/G	A (0,9381)	22	48271069	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs9538644	0,0011	A/C	A (0,5146)	13	59793265	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs1395442	0,0011	A/G	G (0,8269)	3	62650337	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs8081909	0,0011	A/G	G (0,2143)	17	64299023	5,40E-05	9,12 (2,67, 40,56)
rs2120192	0,0011	A/G	G (0,2143)	17	64301554	5,40E-05	9,12 (2,67, 40,56)
rs1529210	0,0011	A/G	G (0,2429)	18	66610529	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs1859983	0,0011	A/C	A (0,3317)	17	66933589	0,003	3,72 (1,49, 9,67)
rs4527771	0,0011	A/G	A (0,3905)	7	67328938	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs7407221	0,0011	A/G	G (0,601)	18	71168570	0,011	2,86 (1,21, 7,01)
rs9543928	0,0011	A/G	G (0,1635)	13	74916808	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs9930233	0,0011	A/G	G (0,6923)	16	81438595	0,0013	4,69 (1,63, 15,65)
rs8054307	0,0011	A/C	C (0,2095)	16	82173233	0,00063	6,88 (1,97, 30,99)

rs6840362	0,0011	A/G	A (0,3238)	4	89257099	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs4237573	0,0011	A/G	A (0,5905)	11	94877571	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs593499	0,0011	A/C	C (0,3381)	11	99678704	0,00021	4,88 (1,95, 12,86)
rs1216192	0,0011	A/G	A (0,1429)	11	99712710	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs953412	0,0011	A/G	G (0,0905)	6	118546711	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs2248246	0,0011	A/G	A (0,3333)	12	126129494	0,0011	4,02 (1,65, 10,23)
rs6988340	0,0011	A/G	G (0,0667)	8	132037651	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs3799488	0,0011	A/G	G (0,1238)	6	137561473	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs9659073	0,0011	A/G	G (0,5913)	1	147340427	0,00037	4,49 (1,83, 11,6)
rs6455920	0,0011	A/G	G (0,2143)	6	164161330	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs3820403	0,0011	A/G	G (0,3476)	1	164990038	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs1505485	0,0011	A/C	C (0,5762)	4	173338072	0,047	2,36 (0,99, 5,87)
rs6663339	0,0011	A/G	A (0,1095)	1	177273982	0,00012	21,01 (2,88, 930,49)
rs17632548	0,0011	A/G	A (0,0913)	3	178765511	0,0048	Inf (1,65, Inf)
rs7594399	0,0011	A/C	C (0,9)	2	232075903	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs3786284	0,0012	A/G	A (0,1619)	18	12000646	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs11906933	0,0012	A/G	A (0,181)	20	14072369	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs3087948	0,0012	A/G	G (0,7905)	5	14821308	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs11990415	0,0012	A/G	G (0,319)	8	16647231	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs7783402	0,0012	A/G	A (0,7476)	7	19853669	0,002	4,77 (1,57, 17,68)
rs527790	0,0012	A/G	A (0,4381)	18	20314913	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs11028138	0,0012	A/G	G (0,9293)	11	24729758	0,029	5,9 (1,05, 61,29)
rs2328853	0,0012	A/G	A (0,2356)	6	25456168	0,036	2,5 (1,01, 6,36)
rs2052148	0,0012	A/G	A (0,5579)	7	43172203	0,0027	3,54 (1,47, 8,86)
rs6025794	0,0012	A/G	A (0,6667)	20	55818425	0,001	4,39 (1,67, 12,71)
rs1596727	0,0012	A/G	A (0,6429)	12	63609374	0,00014	5,32 (2,03, 15,42)
rs2394156	0,0012	A/G	A (0,181)	10	67445913	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs372395	0,0012	A/G	G (0,5962)	16	84332418	0,0032	3,42 (1,4, 8,75)
rs2660899	0,0012	A/C	A (0,2143)	12	94932888	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs2091918	0,0012	A/G	A (0,5143)	14	104673664	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs1537733	0,0012	A/C	C (0,6515)	9	115062559	0,011	3,16 (1,22, 8,71)
rs617727	0,0012	A/C	C (0,4272)	11	121515390	0,0059	3,13 (1,33, 7,63)
rs11200334	0,0012	A/G	G (0,4078)	10	123766885	0,00073	4,06 (1,7, 10,08)
rs10240712	0,0012	A/G	G (0,8857)	7	137300127	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs9787394	0,0012	A/G	G (0,9286)	1	168882157	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs10026892	0,0012	A/G	G (0,3592)	4	184886414	0,00031	4,92 (1,89, 13,63)
rs7932964	0,0013	A/G	A (0,2048)	11	2027146	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs1454626	0,0013	A/C	C (0,2304)	9	2611030	0,045	2,88 (0,97, 9,04)
rs7207552	0,0013	A/G	G (0,9423)	17	3843556	0,0055	Inf (1,65, Inf)
rs10164492	0,0013	A/C	A (0,4619)	2	12361646	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs1481587	0,0013	A/G	G (0,8429)	8	13580540	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs2224738	0,0013	A/G	A (0,3762)	20	14103881	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs994868	0,0013	A/G	A (0,3762)	20	14107442	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs7222875	0,0013	A/G	G (0,2048)	17	16497233	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs2028208	0,0013	A/G	G (0,2095)	2	20072445	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs7014143	0,0013	A/C	C (0,6019)	8	21632277	3,00E-04	4,91 (1,92, 13,64)
rs134806	0,0013	A/G	A (0,1667)	22	25997765	0,0029	5,62 (1,57, 25,6)
rs130334	0,0013	A/G	G (0,4143)	22	41391029	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs197925	0,0013	A/G	G (0,6238)	17	42365720	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs1048570	0,0013	A/G	A (0,1905)	15	60907059	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs4280128	0,0013	A/G	G (0,6442)	13	74876840	0,015	2,95 (1,19, 7,69)
rs480177	0,0013	A/C	C (0,2136)	10	78659030	0,014	3,62 (1,23, 11,71)
rs1527721	0,0013	A/G	A (0,8714)	7	94468022	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs10861467	0,0013	A/G	A (0,4143)	12	104559604	0,0036	3,23 (1,37, 7,83)

rs4730274	0,0013	A/G	A (0,5)	7	107073670	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs1838467	0,0013	A/G	A (0,1476)	5	160998740	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs7607967	0,0013	A/G	G (0,5962)	2	166938843	0,0021	4,06 (1,58, 11,29)
rs12518180	0,0013	A/G	A (0,2286)	5	175992222	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs3791575	0,0013	A/G	A (0,3077)	2	239852916	0,0032	3,62 (1,44, 9,52)
rs1609446	0,0014	A/C	C (0,8952)	5	3273349	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs2026828	0,0014	A/G	G (0,6905)	9	4533307	0,0064	3,62 (1,37, 10,5)
rs199002	0,0014	A/G	A (0,3619)	6	23576219	0,013	2,85 (1,16, 7,22)
rs199072	0,0014	A/G	A (0,3619)	6	23583452	0,013	2,85 (1,16, 7,22)
rs229055	0,0014	A/G	G (0,5485)	21	27185091	0,078	2,08 (0,89, 4,92)
rs4879515	0,0014	A/G	A (0,3952)	9	27472235	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs6837194	0,0014	A/G	A (0,9238)	4	29451545	0,49	1,76 (0,35, 9,43)
rs5753298	0,0014	A/G	G (0,2048)	22	29453317	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs6468026	0,0014	A/G	A (0,4429)	8	31194597	0,0025	3,79 (1,52, 10,14)
rs2016586	0,0014	A/C	A (0,3238)	22	34449764	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs3923022	0,0014	A/G	G (0,3269)	15	36725830	0,0013	3,86 (1,57, 9,82)
rs6707783	0,0014	A/G	A (0,0905)	2	51965542	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs2125489	0,0014	A/G	A (0,1476)	4	55794411	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs1553107	0,0014	A/G	G (0,2381)	15	60888291	0,0026	3,84 (1,5, 10,33)
rs699619	0,0014	A/G	A (0,181)	12	61665783	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs812796	0,0014	A/G	G (0,181)	12	61685535	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs6546177	0,0014	A/C	A (0,4095)	2	65889084	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs2170331	0,0014	A/G	A (0,2762)	1	86027745	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs6665006	0,0014	A/G	G (0,2762)	1	86136671	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs4076053	0,0014	A/G	G (0,4286)	6	88683580	0,11	1,94 (0,83, 4,59)
rs1545189	0,0014	A/C	A (0,2887)	15	91361335	0,0054	3,92 (1,39, 11,98)
rs2795380	0,0014	A/G	G (0,1381)	9	101758440	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs2995211	0,0014	A/G	A (0,1286)	9	101788575	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs12464067	0,0014	A/G	G (0,3905)	2	105874630	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs552125	0,0014	A/G	G (0,8857)	13	109736814	0,0011	Inf (2,36, Inf)
rs7300860	0,0014	A/G	A (0,8286)	12	110217317	0,019	3,58 (1,15, 13,44)
rs12573699	0,0014	A/G	A (0,2837)	10	120567218	0,016	3,1 (1,2, 8,38)
rs7460718	0,0014	A/C	C (0,0714)	8	132039547	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs1542986	0,0014	A/G	A (0,101)	4	134475682	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs305347	0,0014	A/G	A (0,9238)	8	137722126	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs2882618	0,0014	A/C	C (0,9143)	2	156719385	0,00028	Inf (3,05, Inf)
rs254850	0,0014	A/G	A (0,2333)	5	158599309	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs10924249	0,0014	A/C	A (0,219)	1	242096683	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs3135123	0,0015	A/G	G (0,4571)	4	1954169	0,00045	4,24 (1,76, 10,72)
rs7011009	0,0015	A/G	A (0,1143)	8	5245904	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs722661	0,0015	A/C	C (0,481)	7	13684885	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs7639295	0,0015	A/G	A (0,0905)	3	18052061	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs2152686	0,0015	A/G	A (0,9476)	13	18811270	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs6050867	0,0015	A/G	G (0,9238)	20	25678968	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs2076672	0,0015	A/G	G (0,7286)	22	34447583	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs6563533	0,0015	A/C	C (0,9238)	13	36863814	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs1006108	0,0015	A/G	A (0,7212)	7	42935862	0,00069	5,07 (1,78, 16,8)
rs9534613	0,0015	A/G	G (0,2067)	13	46841830	0,028	3,11 (1,08, 9,64)
rs9536467	0,0015	A/G	A (0,4048)	13	53047417	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs10878126	0,0015	A/C	C (0,4857)	12	62930978	0,00084	4,07 (1,65, 10,61)
rs10095433	0,0015	A/G	A (0,819)	8	65354626	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs6414806	0,0015	A/G	G (0,4709)	5	66856030	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs1954338	0,0015	A/G	A (0,2095)	1	80453696	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs1395370	0,0015	A/C	A (0,0931)	4	83916757	0,13	4,14 (0,7, 44,04)

rs2436974	0,0015	A/G	A (0,219)	1	87952087	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs7951671	0,0015	A/G	G (0,3238)	11	99761460	0,00021	4,88 (1,95, 12,86)
rs10516464	0,0015	A/G	A (0,2067)	4	101690536	0,11	2,14 (0,8, 5,89)
rs12117918	0,0015	A/G	G (0,6571)	1	102062768	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs9489181	0,0015	A/G	G (0,9048)	6	117865821	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs10091528	0,0015	A/G	A (0,9095)	8	139672293	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs1856269	0,0015	A/G	G (0,4524)	6	145745866	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs4896802	0,0015	A/G	A (0,4524)	6	145767354	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs4708463	0,0015	A/G	G (0,6048)	6	168618109	0,11	1,95 (0,81, 4,85)
rs1454694	0,0015	A/G	G (0,1942)	4	182573096	0,014	4,21 (1,24, 16,7)
rs7375589	0,0015	A/C	C (0,0714)	4	190671494	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs6593903	0,0015	A/G	G (0,0905)	1	200316507	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs6598048	0,0016	A/G	G (0,1905)	11	266012	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs867814	0,0016	A/G	G (0,119)	1	3385413	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs7256147	0,0016	A/G	G (0,8381)	19	6872868	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs12919774	0,0016	A/G	A (0,7619)	16	8455709	0,0024	5,3 (1,6, 23,09)
rs10271818	0,0016	A/G	G (0,8077)	7	9910878	0,0096	5,14 (1,33, 29,5)
rs362128	0,0016	A/G	G (0,9286)	22	16949269	0,31	4,2 (0,32, 226,71)
rs2817204	0,0016	A/G	A (0,0714)	6	24584673	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs229078	0,0016	A/C	A (0,335)	21	27218006	0,098	2,1 (0,86, 5,19)
rs176338	0,0016	A/G	A (0,4429)	14	28081367	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs2833505	0,0016	A/G	G (0,4381)	21	32080833	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs502806	0,0016	A/G	G (0,1524)	15	32851160	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs983743	0,0016	A/G	A (0,2381)	15	36953365	0,0097	3,55 (1,26, 10,8)
rs2484252	0,0016	A/G	A (0,2048)	10	37047727	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs2837767	0,0016	A/G	A (0,5095)	21	40951763	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs1888303	0,0016	A/G	G (0,2238)	13	43272981	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs719428	0,0016	A/G	A (0,5238)	5	57746496	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs11006132	0,0016	A/G	G (0,1881)	10	59826172	0,0049	4,86 (1,49, 18,82)
rs1657050	0,0016	A/G	A (0,3095)	12	62913326	0,001	4,05 (1,64, 10,45)
rs3923754	0,0016	A/G	G (0,9143)	18	65482922	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs917343	0,0016	A/C	A (0,3221)	17	66910901	0,0039	3,41 (1,38, 8,78)
rs636471	0,0016	A/G	A (0,0625)	11	79326149	0,011	Inf (1,36, Inf)
rs7942499	0,0016	A/G	A (0,2571)	11	83287906	5,00E-04	5,43 (1,91, 17,27)
rs6840263	0,0016	A/C	A (0,9118)	4	95066089	0,0092	6,93 (1,33, 69,55)
rs2781413	0,0016	A/G	G (0,2667)	14	97038740	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs1506085	0,0016	A/G	A (0,8798)	6	100961343	0,037	4,88 (0,98, 47,67)
rs1007468	0,0016	A/G	A (0,2905)	9	101808460	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs668660	0,0016	A/G	G (0,7667)	11	101869729	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs2819419	0,0016	A/C	C (0,5721)	14	104477283	0,005	3,37 (1,37, 8,81)
rs1026975	0,0016	A/C	C (0,2143)	4	114328978	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs1711882	0,0016	A/G	G (0,1333)	10	120320249	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs1032463	0,0016	A/G	G (0,1893)	6	125876988	0,2	2,11 (0,69, 6,69)
rs2683829	0,0016	A/C	A (0,2524)	2	141945650	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs7735908	0,0016	A/G	A (0,319)	5	161035603	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs692403	0,0016	A/G	G (0,119)	5	176167681	0,26	1,95 (0,54, 7,42)
rs6443571	0,0016	A/G	G (0,3143)	3	179932608	0,003	3,77 (1,5, 9,89)
rs2177086	0,0016	A/G	A (0,3762)	2	202846796	0,0029	3,43 (1,45, 8,39)
rs3811390	0,0016	A/G	A (0,0577)	1	204692448	0,0022	Inf (2,06, Inf)
rs10495439	0,0016	A/G	G (0,0952)	1	235609344	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs11137110	0,0017	A/G	A (0,9286)	8	859170	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs11137116	0,0017	A/G	A (0,9286)	8	917220	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs7721902	0,0017	A/G	A (0,1381)	5	3349496	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs17151244	0,0017	A/C	C (0,0571)	8	10066862	0,16	5,72 (0,54, 290,23)

rs1874206	0,0017	A/G	A (0,4272)	4	14547924	0,076	2,11 (0,91, 5,01)
rs2522314	0,0017	A/G	G (0,5762)	22	16284552	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs4977686	0,0017	A/C	C (0,5971)	9	21189680	0,029	2,52 (1,05, 6,3)
rs2128997	0,0017	A/G	G (0,2857)	14	22030942	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs7325483	0,0017	A/G	A (0,2381)	13	23006468	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs10186544	0,0017	A/G	A (0,315)	2	28594825	0,0013	3,86 (1,57, 9,82)
rs1328326	0,0017	A/G	A (0,4712)	10	29899885	0,0098	3,07 (1,28, 7,7)
rs7260196	0,0017	A/G	A (0,4095)	19	33696776	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs11591534	0,0017	A/G	A (0,125)	10	44252086	0,032	3,42 (0,99, 13,65)
rs13036196	0,0017	A/G	G (0,1905)	2	45483832	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs2066309	0,0017	A/G	A (0,919)	14	46501281	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs1288706	0,0017	A/G	A (0,1667)	1	52466892	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs789748	0,0017	A/C	A (0,4571)	12	62855528	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs2643665	0,0017	A/G	A (0,4619)	12	62867251	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs433309	0,0017	A/G	A (0,7083)	16	64392614	0,0036	4,35 (1,49, 14,69)
rs12782697	0,0017	A/G	G (0,1524)	10	71749400	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs435958	0,0017	A/G	G (0,5048)	5	73748965	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs6858879	0,0017	A/C	C (0,1031)	4	74212912	0,029	5,83 (1,03, 60,8)
rs2190097	0,0017	A/G	A (0,7762)	7	76683596	0,051	2,59 (0,97, 7,58)
rs1907729	0,0017	A/C	C (0,8429)	10	78348173	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs725514	0,0017	A/C	A (0,6298)	16	81412395	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs997721	0,0017	A/G	G (0,919)	4	83702471	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs2950849	0,0017	A/G	A (0,881)	5	90430381	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs10493865	0,0017	A/G	A (0,0952)	1	93193661	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs1943504	0,0017	A/G	A (0,5)	11	94892375	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs6734569	0,0017	A/C	A (0,2333)	2	98614814	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs13426867	0,0017	A/G	G (0,851)	2	101139193	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs7965538	0,0017	A/G	A (0,226)	12	111804318	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs2809380	0,0017	A/G	A (0,0857)	9	117931133	0,0018	9,24 (1,86, 90,63)
rs1649200	0,0017	A/G	A (0,8476)	10	123233720	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs741606	0,0017	A/G	G (0,8476)	7	133548689	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs563275	0,0017	A/G	A (0,2)	3	189141078	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs502658	0,0017	A/G	G (0,148)	1	197661662	0,01	3,98 (1,25, 14,18)
rs11774254	0,0018	A/G	G (0,149)	8	839254	0,038	3,14 (0,98, 11,21)
rs7027170	0,0018	A/G	A (0,4238)	9	6819942	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs9303252	0,0018	A/C	C (0,2087)	17	10128654	0,0023	5,24 (1,61, 20,23)
rs2093892	0,0018	A/G	G (0,4952)	20	12636384	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs10845745	0,0018	A/G	A (0,3095)	12	13357620	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs10513131	0,0018	A/G	A (0,1143)	5	14140481	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs10065052	0,0018	A/G	A (0,9)	5	16419662	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs891275	0,0018	A/G	G (0,4381)	2	16470091	0,082	2,01 (0,87, 4,72)
rs1890431	0,0018	A/G	A (0,4429)	1	21597384	0,0034	3,29 (1,4, 7,99)
rs1983579	0,0018	A/G	G (0,3762)	6	25445614	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs6050757	0,0018	A/G	A (0,9231)	20	25577800	0,0092	6,93 (1,33, 69,55)
rs7119999	0,0018	A/G	A (0,5476)	11	43503274	0,0034	3,34 (1,41, 8,26)
rs2331175	0,0018	A/G	A (0,9048)	7	44733163	0,28	2,38 (0,44, 16,17)
rs4785408	0,0018	A/G	A (0,819)	16	48919240	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)
rs2202950	0,0018	A/G	A (0,365)	16	58227657	0,017	2,97 (1,15, 8,06)
rs343134	0,0018	A/G	G (0,9048)	13	59102990	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs1553106	0,0018	A/G	G (0,2095)	15	60890871	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs1966963	0,0018	A/C	C (0,4471)	16	64345386	0,05	2,33 (0,99, 5,64)
rs2268957	0,0018	A/G	A (0,0619)	14	65182986	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs4976079	0,0018	A/G	G (0,5)	5	66842798	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs2549516	0,0018	A/G	A (0,7381)	16	78057087	0,0044	4,16 (1,45, 13,84)

rs7661056	0,0018	A/G	G (0,1667)	4	83927958	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs10496309	0,0018	A/C	A (0,0857)	2	84527130	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs10035607	0,0018	A/C	C (0,6095)	5	89151688	0,00083	4,82 (1,77, 14,8)
rs10493864	0,0018	A/G	G (0,1048)	1	93182735	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs9535504	0,0018	A/G	G (0,919)	13	96747390	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs223500	0,0018	A/G	A (0,281)	4	104004247	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs2072162	0,0018	A/G	G (0,6286)	7	105230409	0,0087	3,13 (1,25, 8,37)
rs595325	0,0018	A/C	A (0,8)	13	109717206	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs4565713	0,0018	A/G	G (0,3762)	1	115581541	0,0018	3,54 (1,5, 8,64)
rs838916	0,0018	A/C	A (0,481)	12	123775128	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs1432655	0,0018	A/G	A (0,419)	5	162961360	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs1433781	0,0018	A/G	A (0,419)	5	162966587	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs9458896	0,0018	A/G	A (0,6143)	6	164134644	0,0024	3,81 (1,49, 10,54)
rs764206	0,0018	A/G	G (0,3571)	1	168276709	0,03	2,42 (1,02, 5,86)
rs2331452	0,0018	A/C	A (0,1381)	4	170326125	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs4972806	0,0018	A/G	A (0,3714)	2	176838085	0,0015	3,75 (1,58, 9,23)
rs17033401	0,0019	A/G	A (0,1381)	3	1103245	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs2281727	0,0019	A/G	G (0,3333)	17	2064695	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs2493314	0,0019	A/C	A (0,1019)	1	3423451	0,01	6,69 (1,28, 67,18)
rs2240492	0,0019	A/G	G (0,0721)	4	5958959	0,04	7,82 (1,02, 355,05)
rs1528345	0,0019	A/G	G (0,7427)	16	8439436	0,0023	5,57 (1,67, 24,3)
rs2713344	0,0019	A/G	G (0,2333)	7	9315555	0,0012	4,3 (1,65, 11,91)
rs10487881	0,0019	A/C	A (0,2476)	7	9690596	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs6475057	0,0019	A/G	A (0,8381)	9	16468688	0,018	4,52 (1,16, 26,01)
rs4721857	0,0019	A/G	A (0,8143)	7	19823730	0,00094	8,85 (1,93, 83,4)
rs525380	0,0019	A/C	A (0,519)	1	20154680	0,0034	3,29 (1,4, 7,99)
rs7291023	0,0019	A/C	A (0,0857)	22	25420552	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs4820899	0,0019	A/G	G (0,3476)	22	29455091	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs241424	0,0019	A/G	A (0,4143)	6	32912912	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs3091599	0,0019	A/G	G (0,9333)	20	39830225	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs7237741	0,0019	A/G	G (0,4238)	18	40464806	0,03	2,52 (1,0, 8,6)
rs928508	0,0019	A/G	G (0,3381)	1	40892507	0,067	2,21 (0,92, 5,38)
rs205795	0,0019	A/G	G (0,6857)	20	55806890	0,00083	4,82 (1,77, 14,8)
rs11079516	0,0019	A/G	G (0,8952)	17	59396573	0,0019	12,9 (1,82, 565,51)
rs4238372	0,0019	A/G	G (0,1714)	15	61138541	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs2363838	0,0019	A/G	A (0,2429)	17	62450618	0,0027	4,28 (1,54, 12,89)
rs4976123	0,0019	A/G	A (0,4905)	5	67048553	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs7074141	0,0019	A/G	A (0,1905)	10	67452748	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs2278701	0,0019	A/G	A (0,4095)	15	78482170	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs1874795	0,0019	A/G	A (0,4048)	11	80407307	0,018	2,64 (1,12, 6,39)
rs7810390	0,0019	A/G	G (0,3857)	7	82306748	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs2309938	0,0019	A/C	A (0,5238)	2	101158112	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs1133186	0,0019	A/C	A (0,2429)	5	115448314	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs6534078	0,0019	A/G	G (0,8286)	4	119311504	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs1317514	0,0019	A/G	A (0,6571)	11	120019124	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs1321991	0,0019	A/G	G (0,9333)	1	182357628	0,32	2,16 (0,48, 11,1)
rs2059516	0,0019	A/G	A (0,3606)	4	185845063	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs10494845	0,0019	A/G	G (0,2333)	1	200423836	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs450015	0,002	A/G	A (0,4714)	18	7154754	0,00018	4,88 (2,01, 12,43)
rs9650614	0,002	A/G	A (0,1619)	8	8730796	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs8099036	0,002	A/G	G (0,5429)	18	9746056	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs6074678	0,002	A/G	A (0,3619)	20	13979392	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs9907451	0,002	A/G	A (0,9381)	17	16745331	0,49	1,76 (0,35, 9,43)
rs2957566	0,002	A/G	A (0,9286)	2	18135050	0,017	6,21 (1,16, 63,16)

rs9470224	0,002	A/G	A (0,9429)	6	36248614	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs1997980	0,002	A/G	G (0,781)	6	42259213	0,00041	7,75 (2,09, 43,54)
rs4459374	0,002	A/G	G (0,6095)	12	42837334	0,0016	3,81 (1,55, 9,93)
rs1273109	0,002	A/G	G (0,8667)	12	61698032	0,0033	5,78 (1,53, 32,82)
rs1322727	0,002	A/G	A (0,9314)	13	65633595	0,17	2,82 (0,56, 18,46)
rs1330284	0,002	A/G	A (0,4143)	9	72805768	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs3742729	0,002	A/G	A (0,919)	14	77012331	0,28	2,38 (0,44, 16,17)
rs6480848	0,002	A/G	G (0,1683)	10	78411312	0,019	3,72 (1,18, 13,22)
rs4704619	0,002	A/G	G (0,7095)	5	79473195	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs2550766	0,002	A/G	G (0,519)	16	80018470	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs1567385	0,002	A/G	A (0,6699)	2	101773575	0,023	2,75 (1,09, 7,44)
rs2085548	0,002	A/G	A (0,3286)	4	103754193	0,019	2,87 (1,15, 7,4)
rs11212094	0,002	A/G	G (0,481)	11	106625752	0,12	1,91 (0,83, 4,48)
rs7084183	0,002	A/G	G (0,2762)	10	132083965	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs6430637	0,002	A/G	A (0,1952)	2	137018567	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs2693547	0,002	A/G	A (0,4476)	4	138942427	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs6424377	0,002	A/G	A (0,5524)	1	142917444	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs3921860	0,002	A/G	A (0,2571)	3	178171199	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs12123988	0,002	A/G	G (0,1333)	1	242364057	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs10413199	0,0021	A/G	A (0,1667)	19	382187	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs12828016	0,0021	A/C	C (0,4333)	12	868626	0,18	1,72 (0,75, 4,01)
rs3810420	0,0021	A/G	A (0,1714)	19	3316583	0,031	2,92 (1,0, 1,9)
rs189772	0,0021	A/G	G (0,7286)	17	6898357	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs2282534	0,0021	A/G	A (0,5952)	18	11456335	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs7867569	0,0021	A/G	A (0,1346)	9	14653394	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs4519132	0,0021	A/G	A (0,781)	12	37905772	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs877605	0,0021	A/C	C (0,7952)	12	41384482	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs7116965	0,0021	A/G	G (0,8857)	11	46217272	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs135783	0,0021	A/G	A (0,0857)	22	48263681	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs2071896	0,0021	A/C	C (0,0857)	22	48264357	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs4785434	0,0021	A/G	A (0,0577)	16	49145477	0,31	4,06 (0,31, 219,41)
rs9395692	0,0021	A/C	A (0,9286)	6	51542879	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs289754	0,0021	A/G	G (0,6714)	16	55623057	0,0018	4,24 (1,55, 13,03)
rs11152187	0,0021	A/G	G (0,4286)	18	55699259	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs7177755	0,0021	A/G	G (0,2549)	15	60886781	0,0026	3,84 (1,5, 10,33)
rs1543239	0,0021	A/G	A (0,1905)	7	68117747	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs9899648	0,0021	A/G	G (0,0714)	17	68224189	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs9564765	0,0021	A/G	G (0,281)	13	70431786	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs10493493	0,0021	A/C	C (0,6762)	1	72281330	0,022	2,94 (1,14, 8,16)
rs1157449	0,0021	A/G	G (0,8524)	8	73439958	0,0059	5,34 (1,4, 30,46)
rs868265	0,0021	A/G	G (0,8476)	9	87351433	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs6665058	0,0021	A/G	A (0,6286)	1	94889389	0,0029	3,56 (1,42, 9,5)
rs42998	0,0021	A/G	A (0,9333)	7	95409696	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs3798514	0,0021	A/G	A (0,8981)	6	100950989	0,062	4,53 (0,89, 44,74)
rs7811378	0,0021	A/G	A (0,2524)	7	102646682	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs10115465	0,0021	A/G	A (0,7238)	9	109590497	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs492560	0,0021	A/G	A (0,6381)	13	109717977	0,013	3,14 (1,22, 8,7)
rs6585776	0,0021	A/C	A (0,5882)	10	123760084	0,0012	3,92 (1,6, 9,91)
rs2676441	0,0021	A/G	A (0,4327)	10	131037682	0,00018	4,67 (1,93, 11,8)
rs6106524	0,0022	A/G	A (0,3095)	20	2256430	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs10795250	0,0022	A/G	G (0,3894)	10	5154836	0,0014	3,77 (1,56, 9,43)
rs150596	0,0022	A/C	C (0,0625)	5	6039480	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs749958	0,0022	A/G	G (0,519)	1	7506528	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs2255576	0,0022	A/C	C (0,2857)	10	7554589	0,00095	4,11 (1,64, 10,79)

rs2719647	0,0022	A/C	A (0,8762)	16	10739945	0,00053	Inf (2,64, Inf)
rs2710995	0,0022	A/G	G (0,5667)	7	24757906	0,0013	4,06 (1,59, 11,23)
rs4466027	0,0022	A/G	A (0,4524)	4	26924971	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs12436395	0,0022	A/G	G (0,519)	14	29775777	0,00089	3,88 (1,63, 9,58)
rs8096947	0,0022	A/C	A (0,2143)	18	35033179	0,11	2,23 (0,83, 6,12)
rs970497	0,0022	A/G	G (0,7238)	15	36269186	0,00048	5,83 (1,93, 21,5)
rs2242936	0,0022	A/G	G (0,1571)	21	39345341	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs4340035	0,0022	A/C	C (0,0524)	11	40772633	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs6749108	0,0022	A/G	A (0,3654)	2	43408637	0,013	2,98 (1,21, 7,56)
rs3128247	0,0022	A/C	C (0,5381)	10	43465828	0,019	2,61 (1,12, 6,24)
rs6583458	0,0022	A/G	G (0,5857)	7	48057231	0,03	2,52 (1,05, 6,26)
rs12451912	0,0022	A/G	A (0,3238)	17	62396346	0,0023	3,94 (1,51, 10,93)
rs4671600	0,0022	A/G	A (0,7524)	2	64747746	0,037	3,06 (1,04, 10,35)
rs7190459	0,0022	A/C	C (0,9476)	16	65467586	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs7465525	0,0022	A/G	A (0,5762)	8	67157701	0,053	2,19 (0,93, 5,29)
rs6460715	0,0022	A/G	G (0,4429)	7	71262550	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs1863414	0,0022	A/G	G (0,1095)	4	74141305	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs965351	0,0022	A/C	A (0,1095)	4	74143070	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs7206380	0,0022	A/G	A (0,719)	16	78029215	0,022	2,94 (1,14, 8,16)
rs10862181	0,0022	A/G	A (0,381)	12	79562689	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs10865593	0,0022	A/G	A (0,1571)	3	81294204	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs7615367	0,0022	A/C	A (0,1571)	3	81296754	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs4324526	0,0022	A/G	A (0,6238)	4	88726009	0,00055	4,68 (1,78, 13,55)
rs2722222	0,0022	A/G	G (0,1333)	12	88741732	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs4905727	0,0022	A/G	G (0,3619)	14	98152977	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs10989615	0,0022	A/C	A (0,2163)	9	101613529	0,0058	3,76 (1,34, 11,39)
rs7681405	0,0022	A/G	A (0,1238)	4	101916518	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs7390631	0,0022	A/C	C (0,6971)	9	106875752	0,039	2,58 (1,02, 6,91)
rs7772821	0,0022	A/C	C (0,1857)	6	132934199	0,00063	6,88 (1,97, 30,99)
rs6600191	0,0023	A/G	A (0,8143)	16	235796	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs7730084	0,0023	A/G	A (0,125)	5	1778206	0,015	5,2 (1,23, 31,35)
rs4786015	0,0023	A/G	A (0,5524)	16	5225395	0,0066	3,05 (1,28, 7,61)
rs3087689	0,0023	A/G	A (0,719)	19	10525632	0,0019	4,12 (1,57, 11,93)
rs1865307	0,0023	A/G	G (0,5144)	18	19134288	0,051	2,19 (0,94, 5,23)
rs1071962	0,0023	A/G	A (0,1429)	22	28548695	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs6737948	0,0023	A/G	A (0,8)	2	33276895	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs6029138	0,0023	A/C	A (0,1429)	20	38546320	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs1662576	0,0023	A/G	G (0,6286)	17	42351244	0,01	2,99 (1,24, 7,59)
rs197922	0,0023	A/G	G (0,6714)	17	42363569	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs1924632	0,0023	A/G	A (0,5238)	13	42776786	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs9536474	0,0023	A/G	A (0,4143)	13	53064956	0,067	2,21 (0,92, 5,38)
rs1277281	0,0023	A/G	G (0,1381)	4	57697020	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs7899961	0,0023	A/C	A (0,919)	10	59696431	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs11151371	0,0023	A/G	G (0,3762)	18	63326628	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs8017202	0,0023	A/G	G (0,9333)	14	64924711	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs1953417	0,0023	A/G	A (0,9333)	14	64948662	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs754217	0,0023	A/G	A (0,3619)	16	65306407	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs6499096	0,0023	A/C	A (0,3619)	16	65316955	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs4246766	0,0023	A/G	A (0,4857)	5	66951186	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs1337269	0,0023	A/G	A (0,6048)	13	85247830	0,053	2,19 (0,93, 5,29)
rs4271562	0,0023	A/G	G (0,2837)	15	86033594	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs10515329	0,0023	A/C	A (0,0524)	5	101877918	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs8180652	0,0023	A/G	G (0,7619)	6	107772723	0,096	2,5 (0,84, 8,52)
rs11616523	0,0023	A/G	A (0,2333)	13	110234671	0,17	2,01 (0,75, 5,58)

rs2604294	0,0023	A/G	G (0,719)	11	113661528	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs1146179	0,0023	A/G	G (0,181)	1	115471435	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs6827477	0,0023	A/G	A (0,9238)	4	118753533	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs4242363	0,0023	A/G	A (0,2619)	8	125275684	0,0092	3,22 (1,25, 8,7)
rs2683824	0,0023	A/G	G (0,4)	2	141942729	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs2140652	0,0023	A/G	G (0,0571)	6	161550943	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs1554011	0,0023	A/G	A (0,399)	2	177377393	0,17	1,75 (0,75, 4,11)
rs984893	0,0023	A/G	A (0,9286)	2	180314980	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs4915206	0,0023	A/G	G (0,0857)	1	197376708	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs740901	0,0024	A/G	A (0,2429)	12	5314401	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs2059912	0,0024	A/G	A (0,9286)	2	5961298	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs2169014	0,0024	A/G	A (0,7905)	18	8354598	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs3756948	0,0024	A/G	A (0,7429)	6	10663275	0,0045	4,93 (1,48,21,54)
rs2298532	0,0024	A/G	G (0,5857)	18	11496644	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs202091	0,0024	A/G	G (0,2857)	13	29775359	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs12141243	0,0024	A/G	A (0,881)	1	35016015	0,0017	14,11 (2,01, 615,92)
rs4755711	0,0024	A/G	G (0,5667)	11	43364995	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs1864649	0,0024	A/C	C (0,7143)	17	51442621	0,016	3,25 (1,18, 10,05)
rs6022639	0,0024	A/G	G (0,1333)	20	51706482	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs6022731	0,0024	A/G	A (0,2857)	20	51811531	0,0056	3,46 (1,37, 9,08)
rs7334350	0,0024	A/G	G (0,1762)	13	53547811	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs4628974	0,0024	A/G	G (0,3238)	16	64663264	0,1	2,02 (0,84, 4,94)
rs527530	0,0024	A/G	G (0,4524)	13	74819568	0,0056	3,18 (1,35, 7,72)
rs568772	0,0024	A/C	A (0,4524)	13	74821964	0,0056	3,18 (1,35, 7,72)
rs1505231	0,0024	A/G	G (0,4286)	2	77503398	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs4975132	0,0024	A/G	G (0,5429)	4	79777795	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs1860610	0,0024	A/C	C (0,0931)	7	82794215	0,001	9,68 (1,98, 94,26)
rs7146945	0,0024	A/G	A (0,1286)	14	91811259	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs2756916	0,0024	A/C	C (0,1429)	9	101757506	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs9308849	0,0024	A/G	A (0,6635)	2	101983905	0,027	2,6 (1,05, 6,75)
rs6726051	0,0024	A/G	A (0,6602)	2	102055609	0,014	2,94 (1,16, 7,94)
rs1048257	0,0024	A/G	G (0,5667)	14	104475429	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs2130519	0,0024	A/G	G (0,1286)	10	106556072	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs687928	0,0024	A/G	A (0,4327)	11	121501471	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs9419015	0,0024	A/G	G (0,1394)	10	134843257	0,77	1,35 (0,37, 4,94)
rs12534545	0,0024	A/G	A (0,2048)	7	139648647	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs6678283	0,0024	A/G	G (0,419)	1	207551434	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs2487670	0,0025	A/G	A (0,1048)	1	3391300	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs2185639	0,0025	A/G	G (0,1)	1	3412884	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs390537	0,0025	A/G	A (0,519)	18	7157130	0,00085	4,1 (1,71, 10,24)
rs11249984	0,0025	A/G	A (0,1048)	8	10198387	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs2210566	0,0025	A/G	A (0,4466)	20	12661699	0,0055	3,28 (1,36, 8,25)
rs9967119	0,0025	A/G	G (0,3476)	18	19149047	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs4964058	0,0025	A/G	A (0,5333)	12	27414033	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs35034	0,0025	A/G	A (0,1779)	12	31075619	0,0082	3,75 (1,28, 12,13)
rs2746304	0,0025	A/G	G (0,5619)	6	39182513	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs7605661	0,0025	A/G	A (0,6286)	2	43536729	0,0052	3,35 (1,37, 8,72)
rs2039541	0,0025	A/G	A (0,6048)	6	45805518	0,018	2,68 (1,12, 6,68)
rs7244227	0,0025	A/G	G (0,3429)	18	46803943	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs4939652	0,0025	A/G	A (0,3429)	18	46903080	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs2027348	0,0025	A/G	A (0,8619)	14	48168021	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs6863219	0,0025	A/G	A (0,49)	5	66957234	0,03	2,48 (1,05, 6,06)
rs7997970	0,0025	A/G	G (0,8905)	13	89868323	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs12229563	0,0025	A/G	A (0,9476)	12	89962892	0,02	Inf (1,36, Inf)

rs11612412	0,0025	A/C	A (0,519)	12	95925011	0,0055	3,14 (1,33, 7,65)
rs1297355	0,0025	A/G	A (0,5192)	13	99912767	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs10850503	0,0025	A/G	G (0,6333)	12	108528787	0,00055	4,68 (1,78, 13,55)
rs2278782	0,0025	A/G	A (0,1748)	4	111899758	0,042	2,92 (0,95, 9,7)
rs7979852	0,0025	A/C	C (0,5429)	12	116621478	0,12	1,97 (0,85, 4,64)
rs10857057	0,0025	A/G	G (0,7524)	4	119320688	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs10886296	0,0025	A/G	A (0,6714)	10	120512222	0,0032	3,97 (1,45, 12,22)
rs672858	0,0025	A/G	A (0,5333)	4	125624402	0,0034	3,29 (1,4, 7,99)
rs681139	0,0025	A/G	G (0,9238)	5	134618049	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs12663543	0,0025	A/G	G (0,119)	6	135559307	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs693437	0,0025	A/G	G (0,2286)	6	165914691	0,0097	3,55 (1,26, 10,8)
rs4668014	0,0025	A/G	A (0,875)	2	168769272	0,0069	11,22 (1,56, 494,7)
rs9828937	0,0025	A/G	G (0,9095)	3	178135842	0,00074	Inf (2,58, Inf)
rs3821010	0,0025	A/G	G (0,3762)	2	178508162	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs7542189	0,0025	A/G	A (0,4714)	1	234738811	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs11970426	0,0026	A/G	G (0,8798)	6	160423	0,037	4,88 (0,98, 47,67)
rs7305099	0,0026	A/C	C (0,5762)	12	845537	0,24	1,65 (0,72, 3,88)
rs2147263	0,0026	A/G	G (0,52)	9	2177750	0,072	2,14 (0,9, 5,17)
rs6908760	0,0026	A/G	G (0,0905)	6	11841763	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs1980696	0,0026	A/G	A (0,8413)	13	23557212	0,04	3,46 (1,1, 5,48)
rs2290052	0,0026	A/G	A (0,9)	2	30185186	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs991570	0,0026	A/G	A (0,419)	5	35840965	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs2592866	0,0026	A/G	G (0,8714)	13	57124943	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs831207	0,0026	A/G	A (0,0762)	13	59039048	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs574291	0,0026	A/C	A (0,0762)	13	59052823	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs7581802	0,0026	A/C	C (0,1571)	2	62001589	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs1470025	0,0026	A/G	A (0,7048)	5	79458185	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs1034052	0,0026	A/G	A (0,381)	13	85346055	0,1	2,01 (0,83, 4,97)
rs2725236	0,0026	A/G	G (0,4905)	4	89276285	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs1397793	0,0026	A/G	A (0,5905)	5	90507207	7,00E-04	4,31 (1,72, 11,55)
rs7167842	0,0026	A/G	A (0,6571)	15	91356254	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs712600	0,0026	A/G	G (0,2619)	5	115686794	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs10955854	0,0026	A/C	A (0,8)	8	119167708	0,0044	4,16 (1,45, 13,84)
rs4733616	0,0026	A/G	A (0,1905)	8	128731277	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs1554816	0,0026	A/G	G (0,2)	6	144967923	0,0052	3,9 (1,4, 11,81)
rs4274541	0,0026	A/G	A (0,5865)	2	147388592	0,018	2,77 (1,16, 6,83)
rs13166175	0,0026	A/C	A (0,219)	5	166713648	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs10516032	0,0026	A/G	G (0,9095)	5	166726668	0,0019	Inf (2,13, Inf)
rs6719664	0,0026	A/G	A (0,9095)	2	212350545	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs9903427	0,0027	A/G	A (0,9286)	17	16698929	0,52	1,7 (0,4, 7,57)
rs7558682	0,0027	A/C	A (0,8558)	2	17375596	0,031	4,31 (1,1, 24,99)
rs179196	0,0027	A/C	C (0,9375)	16	19204720	0,098	3,37 (0,72, 21,43)
rs958635	0,0027	A/G	G (0,4667)	3	21047047	0,031	2,49 (1,06, 6,02)
rs7384684	0,0027	A/G	G (0,3333)	7	22489764	0,0021	3,69 (1,51, 9,36)
rs625812	0,0027	A/G	G (0,3317)	5	29536062	0,0035	3,57 (1,44, 9,21)
rs1762594	0,0027	A/G	A (0,3238)	10	30715496	0,0023	3,94 (1,51, 10,93)
rs8087061	0,0027	A/C	A (0,9095)	18	44177443	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs11038863	0,0027	A/G	G (0,8048)	11	46304900	0,018	4,52 (1,16, 26,01)
rs2071358	0,0027	A/C	A (0,2476)	12	46652716	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs2239843	0,0027	A/G	A (0,0905)	22	48355848	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs1037426	0,0027	A/G	G (0,4333)	2	50186425	0,076	2,11 (0,91, 5,01)
rs3861561	0,0027	A/G	G (0,4333)	2	50186729	0,076	2,11 (0,91, 5,01)
rs13135792	0,0027	A/G	G (0,3476)	4	55393258	0,0015	3,71 (1,55, 9,16)
rs7143202	0,0027	A/G	G (0,8077)	14	58563776	0,0015	6,54 (1,73, 37,06)

rs180054	0,0027	A/G	G (0,9333)	17	65480267	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs1831143	0,0027	A/G	A (0,1857)	9	70629304	0,0017	4,9 (1,61, 16,97)
rs2219	0,0027	A/G	G (0,781)	9	75509420	0,039	2,92 (0,99, 9,86)
rs7991663	0,0027	A/C	C (0,1762)	13	79031300	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs9787677	0,0027	A/G	A (0,6571)	10	79671456	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs2170819	0,0027	A/C	C (0,276)	14	97046517	0,021	3,04 (1,08, 9,02)
rs7931273	0,0027	A/G	A (0,319)	11	100353225	0,013	2,85 (1,16, 7,22)
rs823907	0,0027	A/G	G (0,1905)	9	101774479	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs873598	0,0027	A/G	G (0,481)	10	120413174	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs564037	0,0027	A/G	G (0,4286)	11	121519609	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs7629719	0,0027	A/C	A (0,0619)	3	131642632	0,18	3,23 (0,6, 32,73)
rs4954609	0,0027	A/G	G (0,1952)	2	137003227	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs3811450	0,0027	A/G	A (0,0857)	1	151364105	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs12075	0,0027	A/G	A (0,6095)	1	155988427	0,018	2,68 (1,12, 6,68)
rs4654164	0,0027	A/C	A (0,2788)	1	242380828	0,0078	3,47 (1,32, 9,67)
rs6041524	0,0028	A/G	A (0,3571)	20	1266214	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs4150579	0,0028	A/G	A (0,3048)	11	18313756	0,00026	5,11 (1,97, 14,15)
rs2467691	0,0028	A/G	A (0,8333)	8	25616924	0,032	3,32 (1,06, 12,5)
rs10506018	0,0028	A/G	G (0,1857)	12	27387124	0,11	2,23 (0,83, 6,12)
rs6488063	0,0028	A/G	A (0,2286)	12	32597583	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs1997884	0,0028	A/G	G (0,3667)	22	34428278	0,065	2,19 (0,91, 5,41)
rs7280028	0,0028	A/G	A (0,819)	21	35338710	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs6973	0,0028	A/C	A (0,2206)	22	41883635	0,0031	4,73 (1,55, 16,38)
rs1992691	0,0028	A/G	A (0,5857)	14	47653933	0,0025	3,79 (1,52, 10,14)
rs2413987	0,0028	A/G	A (0,476)	15	48037645	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs4540741	0,0028	A/G	G (0,4429)	10	66571401	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs995506	0,0028	A/G	G (0,4667)	16	81516938	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs12597413	0,0028	A/G	G (0,7286)	16	86782559	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs4296871	0,0028	A/G	A (0,1238)	6	92297511	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs234219	0,0028	A/G	G (0,9286)	14	97104106	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs17025978	0,0028	A/G	G (0,9048)	1	110781653	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs2419627	0,0028	A/G	G (0,7621)	10	114157293	0,0097	3,42 (1,24, 10,62)
rs6542345	0,0028	A/C	C (0,6923)	2	117453662	0,00036	5,41 (1,9, 17,9)
rs4751664	0,0028	A/G	G (0,2714)	10	120245905	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs9422967	0,0028	A/G	A (0,2095)	10	126116799	0,0052	3,9 (1,4, 11,81)
rs1399928	0,0028	A/G	A (0,2095)	10	126125252	0,0052	3,9 (1,4, 11,81)
rs2116798	0,0028	A/G	G (0,1381)	5	166199519	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs12633719	0,0028	A/G	G (0,2524)	3	189253308	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs10014577	0,0028	A/G	A (0,2095)	4	189911360	0,0021	5,43 (1,67, 20,94)
rs4844687	0,0028	A/G	A (0,6381)	1	205089529	0,0091	3,15 (1,28, 8,18)
rs7425448	0,0028	A/G	G (0,8619)	2	212384046	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs2788193	0,0028	A/G	A (0,2714)	1	214846622	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs1885987	0,0029	A/C	A (0,5913)	17	2149775	0,031	2,42 (1,02, 5,97)
rs4527134	0,0029	A/G	A (0,7905)	19	6884907	0,084	2,83 (0,89, 10,75)
rs2967675	0,0029	A/G	A (0,1394)	19	8650484	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs4496807	0,0029	A/C	A (0,1905)	6	9951561	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs4791463	0,0029	A/G	A (0,6238)	17	11157311	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs1653751	0,0029	A/G	A (0,281)	2	23632414	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs2285688	0,0029	A/G	A (0,7)	7	24647699	0,0096	3,48 (1,26, 10,73)
rs140129	0,0029	A/G	A (0,5095)	22	28475103	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs131271	0,0029	A/G	G (0,5095)	22	28476136	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs131272	0,0029	A/G	G (0,5095)	22	28478209	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs131273	0,0029	A/G	G (0,5095)	22	28478275	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs131285	0,0029	A/G	G (0,5095)	22	28482494	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)

rs1034716	0,0029	A/G	G (0,3333)	7	29207684	0,065	2,19 (0,91, 5,41)
rs1955773	0,0029	A/G	G (0,6286)	14	29800649	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs6989203	0,0029	A/G	G (0,7429)	8	41642902	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs3764465	0,0029	A/G	G (0,3476)	18	46825370	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs3809325	0,0029	A/G	A (0,5577)	13	49164110	0,0094	3 (1,26, 7,33)
rs12407003	0,0029	A/G	A (0,1381)	1	58651655	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs6950870	0,0029	A/G	G (0,8619)	7	76594686	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs12606	0,0029	A/G	G (0,6762)	6	76681461	0,00019	5,76 (2,03, 19,08)
rs4732493	0,0029	A/C	A (0,181)	7	82334552	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs1471106	0,0029	A/G	G (0,3381)	5	83041316	0,1	2,01 (0,83, 4,97)
rs7514724	0,0029	A/G	G (0,8619)	1	91885868	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs518677	0,0029	A/G	G (0,3333)	11	99792469	0,00023	4,82 (1,95, 12,49)
rs12197000	0,0029	A/C	A (0,5524)	6	106884765	0,019	2,61 (1,12, 6,24)
rs687910	0,0029	A/G	G (0,4279)	11	121504397	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs2912787	0,0029	A/G	A (0,8238)	10	123315528	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs432519	0,0029	A/C	C (0,1333)	7	150450911	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs247999	0,0029	A/G	A (0,3476)	5	167417996	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs334062	0,0029	A/G	A (0,5429)	2	178825798	0,0033	3,4 (1,4, 8,65)
rs6443559	0,0029	A/C	C (0,319)	3	179877688	0,0026	3,84 (1,5, 10,33)
rs9290674	0,0029	A/G	A (0,519)	3	180144516	0,049	2,31 (0,99, 5,48)
rs1501560	0,0029	A/C	C (0,2619)	1	207502186	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs10488368	0,003	A/G	G (0,1095)	8	180568	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs9314442	0,003	A/G	G (0,1095)	8	181226	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs4959232	0,003	A/G	G (0,6571)	6	3247216	0,0056	3,72 (1,36, 11,45)
rs2570668	0,003	A/G	G (0,2143)	8	6017976	0,0021	4,54 (1,57, 14,52)
rs4909945	0,003	A/G	G (0,7136)	11	10630315	0,059	2,35 (0,91, 6,37)
rs6131568	0,003	A/G	G (0,181)	20	14242196	0,031	2,92 (1,0, 1,9)
rs6740355	0,003	A/G	A (0,4078)	2	21635495	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs1818744	0,003	A/C	A (0,1476)	6	24128722	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs4534931	0,003	A/G	A (0,3041)	18	25505604	0,0011	4,82 (1,69, 14,93)
rs10829015	0,003	A/C	A (0,3857)	10	26844248	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs9311139	0,003	A/G	G (0,2286)	3	36880627	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs2837766	0,003	A/G	A (0,3381)	21	40950152	0,1	2,02 (0,84, 4,94)
rs3123670	0,003	A/G	G (0,7718)	10	43478989	0,013	3,47 (1,18, 11,73)
rs9534565	0,003	A/G	G (0,4762)	13	46675374	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs7805656	0,003	A/G	G (0,3905)	7	49955477	0,03	2,42 (1,02, 5,86)
rs1954329	0,003	A/C	C (0,481)	14	52938344	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs920921	0,003	A/C	C (0,8714)	15	66573339	0,023	5,21 (1,07, 50,48)
rs701662	0,003	A/G	A (0,8619)	6	68946749	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs11615839	0,003	A/G	A (0,8571)	12	69133885	0,11	2,76 (0,78, 12,52)
rs8021398	0,003	A/G	A (0,1048)	14	75916679	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs941174	0,003	A/G	A (0,5571)	12	76329438	0,047	2,32 (0,95, 5,88)
rs12200596	0,003	A/C	C (0,1476)	6	80092691	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs12148845	0,003	A/G	G (0,2762)	15	86504550	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs10765594	0,003	A/G	A (0,2619)	11	92563132	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs11607191	0,003	A/G	A (0,1333)	11	99827638	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs9513875	0,003	A/G	G (0,3073)	13	100689460	0,06	2,26 (0,91, 5,74)
rs9514301	0,003	A/G	A (0,7333)	13	104084580	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs10979414	0,003	A/G	G (0,6238)	9	108466908	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs17863168	0,003	A/G	A (0,9095)	7	126187418	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs1505864	0,003	A/G	A (0,2571)	4	140088670	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs9289603	0,003	A/G	G (0,4524)	3	141527616	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs1368412	0,003	A/G	G (0,5286)	5	147163887	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs16826788	0,003	A/G	A (0,0952)	2	147635659	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)

rs7429131	0,003	A/G	A (0,1202)	3	149333600	0,038	3,14 (0,98, 11,21)
rs6789040	0,003	A/G	G (0,4429)	3	178176291	0,0015	3,75 (1,58, 9,23)
rs2455864	0,003	A/G	A (0,5429)	1	191581346	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs4659766	0,003	A/G	A (0,481)	1	233526657	0,0017	3,71 (1,56, 9,14)
rs3791423	0,0031	A/G	G (0,9476)	неизвестно	0	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs890032	0,0031	A/G	G (0,7286)	8	6011583	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs2148358	0,0031	A/G	G (0,4714)	9	7375564	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs2963327	0,0031	A/G	G (0,2905)	5	8987159	0,00048	4,87 (1,83, 13,95)
rs2500081	0,0031	A/G	G (0,9048)	6	14880876	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs9396834	0,0031	A/G	G (0,2667)	6	18272052	0,12	2 (0,76, 5,38)
rs2451646	0,0031	A/G	A (0,9429)	9	19142187	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs2331662	0,0031	A/G	G (0,9381)	14	21898729	0,4	2,83 (0,39, 32,62)
rs854342	0,0031	A/G	G (0,2714)	14	24409289	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs7976928	0,0031	A/G	G (0,5143)	12	24876436	0,0017	3,71 (1,56, 9,14)
rs6936465	0,0031	A/G	A (0,5238)	6	25308821	0,0055	3,14 (1,33, 7,65)
rs5758837	0,0031	A/C	C (0,581)	22	41373512	0,0058	3,25 (1,36, 8,13)
rs13133564	0,0031	A/G	A (0,5714)	4	44293233	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs6493274	0,0031	A/C	A (0,819)	15	45463781	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs6906753	0,0031	A/G	A (0,0714)	6	45779378	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs10506399	0,0031	A/G	G (0,75)	12	58460760	0,013	3,47 (1,18, 11,73)
rs7304290	0,0031	A/G	A (0,475)	12	58576619	0,0078	3,27 (1,32, 8,5)
rs963261	0,0031	A/G	G (0,4667)	2	60444453	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs11002470	0,0031	A/G	G (0,6635)	10	79682887	0,03	2,92 (1,09, 8,56)
rs1387551	0,0031	A/G	G (0,9238)	8	82842822	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs1557431	0,0031	A/C	C (0,2548)	11	83270045	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs1357548	0,0031	A/G	G (0,7905)	7	84727719	0,16	2,09 (0,73, 6,62)
rs362813	0,0031	A/G	G (0,5429)	7	102808891	0,00095	3,81 (1,6, 9,37)
rs694539	0,0031	A/G	G (0,8238)	11	113638629	0,096	2,5 (0,84, 8,52)
rs7070744	0,0031	A/G	G (0,5905)	10	114187632	0,05	2,33 (0,99, 5,64)
rs2293492	0,0031	A/G	G (0,0952)	7	128209017	0,0018	9,24 (1,86, 90,63)
rs1538184	0,0031	A/G	G (0,6381)	6	130309754	0,0016	4,52 (1,66, 13,88)
rs908843	0,0031	A/G	G (0,3667)	8	139451045	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs707075	0,0031	A/G	A (0,9143)	2	155129678	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs10798035	0,0031	A/G	G (0,4712)	1	182782074	0,011	2,83 (1,19, 6,94)
rs4111008	0,0032	A/G	A (0,9429)	10	2304901	0,23	4,77 (0,55, 226,37)
rs726688	0,0032	A/G	A (0,2921)	18	8493530	0,0072	3,6 (1,35, 10,1)
rs4669862	0,0032	A/G	A (0,9143)	2	12671050	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs4293781	0,0032	A/G	G (0,2857)	4	14383260	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs4977522	0,0032	A/G	G (0,7905)	9	18646065	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs2245409	0,0032	A/G	G (0,1238)	6	24889004	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs1948522	0,0032	A/G	G (0,8048)	9	27565785	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs2088656	0,0032	A/G	A (0,2667)	12	32584741	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs11719120	0,0032	A/G	G (0,1143)	3	34815095	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs1434509	0,0032	A/G	A (0,319)	18	43092162	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs1560904	0,0032	A/G	G (0,319)	18	43093325	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs7220293	0,0032	A/C	C (0,2524)	17	49015851	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs2852474	0,0032	A/G	A (0,2429)	12	50947079	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs12942722	0,0032	A/G	A (0,7184)	17	51461536	0,016	3,19 (1,15, 9,92)
rs3745038	0,0032	A/G	G (0,2667)	18	52634144	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs7552342	0,0032	A/G	A (0,2476)	1	54533450	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs26979	0,0032	A/G	A (0,3429)	5	57695990	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs399282	0,0032	A/G	A (0,3429)	5	57710235	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs12046441	0,0032	A/C	C (0,1952)	1	59637687	0,11	2,23 (0,83, 6,12)
rs6784508	0,0032	A/G	A (0,4286)	3	61274670	0,032	2,5 (1,07, 5,98)

rs1373698	0,0032	A/G	A (0,8095)	15	66592483	0,018	4,52 (1,16, 26,01)
rs6566078	0,0032	A/C	C (0,6422)	18	71171843	0,029	2,52 (1,05, 6,31)
rs4272572	0,0032	A/G	G (0,4429)	1	71273105	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs2817851	0,0032	A/G	G (0,4429)	1	71315724	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs1864605	0,0032	A/G	A (0,8905)	8	77282562	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs2075013	0,0032	A/G	A (0,5286)	7	77618107	0,01	2,95 (1,26, 7,12)
rs4703849	0,0032	A/G	G (0,4857)	5	81142712	0,0058	3,25 (1,36, 8,13)
rs9934411	0,0032	A/G	A (0,6762)	16	81429793	0,022	2,94 (1,14, 8,16)
rs2652735	0,0032	A/G	G (0,5149)	5	89448920	0,0016	3,79 (1,58, 9,41)
rs4743039	0,0032	A/G	G (0,5857)	9	106779102	0,02	2,58 (1,09, 6,32)
rs10978713	0,0032	A/G	G (0,081)	9	106919045	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs7537000	0,0032	A/G	G (0,2238)	1	10808344	0,031	2,92 (1, 01,9)
rs7701590	0,0032	A/C	C (0,9238)	5	109018045	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs1438663	0,0032	A/G	A (0,1524)	5	109055750	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs3740142	0,0032	A/G	G (0,8095)	10	114162758	0,011	3,86 (1,25, 14,43)
rs476484	0,0032	A/C	C (0,2619)	10	115056869	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs6478300	0,0032	A/C	C (0,7571)	9	117115323	0,032	2,78 (1,04,8,1)
rs1361285	0,0032	A/G	A (0,6143)	6	118407462	5,00E-05	6,23 (2,3,1 9,11)
rs1433212	0,0032	A/G	G (0,7961)	4	125110579	0,014	4,23 (1,25, 18,68)
rs4733581	0,0032	A/G	G (0,2952)	8	129016957	0,005	3,52 (1,37,9,48)
rs6759721	0,0032	A/G	A (0,0962)	2	147621015	0,0074	5,87 (1,42, 35,02)
rs1610399	0,0032	A/G	G (0,4853)	1	201365515	0,0099	2,92 (1,22,7,15)
rs12035407	0,0032	A/G	A (0,2333)	1	236704699	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs2395594	0,0033	A/G	G (0,9461)	неизвестно	0	0,14	4 (0,67, 42,46)
rs9296614	0,0033	A/G	G (0,419)	6	13257478	0,31	1,61 (0,68, 3,83)
rs10025001	0,0033	A/G	A (0,6429)	4	14556198	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs10828351	0,0033	A/G	G (0,7905)	10	23180737	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs1476355	0,0033	A/C	C (0,6869)	6	24086494	0,0092	3,49 (1,25, 10,89)
rs17107115	0,0033	A/G	A (0,7053)	14	37334707	0,014	3,44 (1,22, 10,81)
rs5750764	0,0033	A/C	C (0,7)	22	37909924	0,093	2,26 (0,89,6,07)
rs10048286	0,0033	A/G	A (0,1905)	18	40288243	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs6002673	0,0033	A/G	A (0,4524)	22	41015794	0,011	2,93 (1,24,7,21)
rs7193955	0,0033	A/G	G (0,2333)	16	46680083	0,018	3,23 (1,13 ,9,87)
rs4998530	0,0033	A/G	A (0,619)	4	77854935	0,0043	3,57 (1,39,9,89)
rs502708	0,0033	A/G	G (0,2)	10	78649744	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs4753644	0,0033	A/G	A (0,7714)	11	94319471	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs3019260	0,0033	A/C	A (0,3524)	8	102137980	0,11	1,91 (0,81, 4,55)
rs1882640	0,0033	A/G	A (0,219)	2	141694729	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs1337072	0,0033	A/G	G (0,1)	1	158836316	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs4391668	0,0033	A/C	A (0,6333)	1	205193320	0,072	2,21 (0,92, 5,51)
rs3807551	0,0034	A/G	A (0,919)	неизвестно	0	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs9644299	0,0034	A/G	G (0,3)	8	6032068	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs3916092	0,0034	A/G	G (0,7571)	3	19921061	0,12	2,25 (0,83, 6,62)
rs4436787	0,0034	A/G	G (0,1905)	16	20082234	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs586205	0,0034	A/G	A (0,1048)	13	21263974	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs739259	0,0034	A/G	A (0,6667)	22	25681133	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs933222	0,0034	A/G	A (0,3)	22	35943137	0,035	2,61 (1,06,6,62)
rs867043	0,0034	A/G	A (0,7667)	15	36297219	0,0024	4,44 (1,55, 14,77)
rs551658	0,0034	A/C	A (0,2)	3	42999449	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs2301382	0,0034	A/G	A (0,1238)	22	46213572	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs12159918	0,0034	A/G	G (0,1238)	22	46227133	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs10500285	0,0034	A/G	G (0,8883)	19	47364600	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs9958194	0,0034	A/G	A (0,6714)	18	55871378	0,0075	3,35 (1,31, 9,28)
rs412028	0,0034	A/C	C (0,3398)	5	57709620	0,025	2,61 (1,09, 6,43)

rs4912406	0,0034	A/C	C (0,1311)	1	59874312	0,25	2,06 (0,57, 7,85)
rs459950	0,0034	A/G	A (0,5667)	16	64379094	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs1559290	0,0034	A/G	G (0,9333)	16	77239087	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs2220748	0,0034	A/C	C (0,6571)	12	77526736	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs11597111	0,0034	A/G	G (0,9238)	10	78410654	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs13033073	0,0034	A/G	A (0,5143)	2	107017425	0,0029	3,4 (1,43, 8,35)
rs2080652	0,0034	A/G	G (0,1952)	12	114713454	0,1	2,26 (0,82, 6,43)
rs2013676	0,0034	A/G	A (0,8714)	3	157294025	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs1518186	0,0034	A/G	G (0,2714)	4	168969440	0,14	2 (0,81, 5,02)
rs960700	0,0034	A/G	A (0,181)	4	174797743	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs6881402	0,0034	A/G	A (0,9143)	5	177451218	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs4894030	0,0034	A/C	C (0,2619)	2	179286728	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs2066136	0,0034	A/C	A (0,3381)	1	218619110	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs2760743	0,0035	A/C	A (0,2762)	17	1963829	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs923862	0,0035	A/C	C (0,2667)	17	1978132	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs1565763	0,0035	A/G	G (0,2667)	17	2002050	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs9898819	0,0035	A/G	A (0,2762)	17	2023102	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs2239080	0,0035	A/G	A (0,3762)	12	2424950	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs4798443	0,0035	A/G	G (0,1857)	18	6442944	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs206573	0,0035	A/G	A (0,1333)	18	10368228	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs9804873	0,0035	A/G	G (0,1381)	12	22391686	0,0018	9,24 (1,86, 90,63)
rs1552788	0,0035	A/C	A (0,3029)	18	25528037	0,0068	3,55 (1,34, 9,97)
rs7364180	0,0035	A/G	G (0,2427)	22	40543356	0,0015	4,5 (1,63, 13,55)
rs1297371	0,0035	A/G	A (0,5381)	22	46231512	0,0034	3,29 (1,4, 7,99)
rs12537160	0,0035	A/G	A (0,5667)	7	51508036	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs8111906	0,0035	A/G	G (0,881)	19	56586550	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs4718716	0,0035	A/G	A (0,2)	7	67101057	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs9293946	0,0035	A/G	A (0,8814)	6	74741703	0,17	2,46 (0,67, 11,32)
rs527589	0,0035	A/G	G (0,1202)	11	76832287	0,0092	6,93 (1,33, 69,55)
rs798311	0,0035	A/G	G (0,7981)	7	77603210	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs7186068	0,0035	A/G	G (0,3)	16	79169299	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs677911	0,0035	A/G	A (0,6429)	1	85117908	0,00028	4,99 (1,9, 14,45)
rs12268765	0,0035	A/G	G (0,0905)	10	86605432	0,0046	Inf (1,84, Inf)
rs4851407	0,0035	A/G	G (0,3524)	2	101217700	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs4917434	0,0035	A/C	A (0,9421)	10	106698287	0,017	9,84 (1,12, 469,41)
rs10778641	0,0035	A/C	A (0,5625)	12	107377428	0,031	2,43 (1,03, 5,87)
rs2156801	0,0035	A/G	G (0,3077)	11	122159266	0,005	3,25 (1,36, 8,01)
rs585166	0,0035	A/G	A (0,1)	11	133436223	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs7464953	0,0035	A/G	A (0,5238)	8	135988174	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs4691057	0,0035	A/C	A (0,776)	4	156977447	0,0082	4,68 (1,39, 20,58)
rs1946814	0,0035	A/G	A (0,3952)	2	178505183	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs4850546	0,0035	A/C	A (0,4381)	2	193271112	0,12	1,88 (0,81, 4,42)
rs2882835	0,0036	A/C	C (0,8798)	7	10166541	0,0046	Inf (1,91, Inf)
rs2823575	0,0036	A/G	G (0,1048)	21	16330327	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs12326518	0,0036	A/G	G (0,3762)	18	19139126	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs9608859	0,0036	A/G	A (0,3558)	22	28991831	0,005	3,25 (1,36, 8,01)
rs2073320	0,0036	A/G	G (0,6333)	10	33593263	0,0036	3,86 (1,47, 11,19)
rs1439859	0,0036	A/G	A (0,3802)	2	35355484	0,0055	3,22 (1,32, 8,28)
rs7753322	0,0036	A/C	C (0,6893)	6	35856064	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs2643208	0,0036	A/G	A (0,6429)	15	36793090	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs7001892	0,0036	A/G	G (0,3619)	8	37240117	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs7112307	0,0036	A/G	G (0,8095)	11	60355585	0,0016	6,72 (1,8, 37,91)
rs12258285	0,0036	A/G	G (0,3333)	10	66601657	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs12754625	0,0036	A/G	A (0,9135)	1	71699517	0,038	5,13 (0,91, 53,09)

rs1346133	0,0036	A/G	A (0,1078)	4	74139752	0,021	5,8 (1,08, 58,91)
rs7315214	0,0036	A/G	G (0,4952)	12	77548104	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs3121	0,0036	A/G	G (0,3619)	12	79605389	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs1305270	0,0036	A/G	G (0,3619)	12	79628576	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs1336050	0,0036	A/C	C (0,1429)	1	86400499	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs735027	0,0036	A/G	G (0,3143)	11	94941101	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs4255644	0,0036	A/G	A (0,2381)	13	109887574	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs3809278	0,0036	A/C	C (0,881)	12	110187905	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs2057926	0,0036	A/G	G (0,1538)	7	119486012	0,04	3,84 (1,01, 18,06)
rs10787852	0,0036	A/G	G (0,681)	10	120422985	0,0056	3,72 (1,36, 11,45)
rs880713	0,0036	A/G	A (0,4857)	2	128847844	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs2327832	0,0036	A/G	A (0,7571)	6	138014761	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs1572495	0,0036	A/G	A (0,0952)	1	158830959	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs7744302	0,0036	A/C	A (0,8221)	6	164029507	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs2411385	0,0036	A/G	G (0,3144)	5	178827315	0,0079	3,83 (1,28, 12,57)
rs1447323	0,0036	A/G	A (0,6048)	4	181527703	0,031	2,49 (1,06, 6,02)
rs4972964	0,0036	A/C	C (0,5)	2	231302728	0,00073	4,06 (1,7, 10,08)
rs3750417	0,0037	A/G	A (0,1971)	9	2044409	0,16	2,03 (0,73, 5,85)
rs650895	0,0037	A/G	A (0,0952)	18	4366873	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs9808246	0,0037	A/G	A (0,3786)	2	4925409	0,072	2,14 (0,91, 5,15)
rs1615810	0,0037	A/G	A (0,2524)	8	5555216	0,19	1,82 (0,72, 4,68)
rs2438481	0,0037	A/G	A (0,2549)	5	5649868	0,019	2,79 (1,09, 7,36)
rs1149986	0,0037	A/C	C (0,9143)	10	9389527	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs6109781	0,0037	A/C	C (0,115)	20	13181011	0,00047	17,5 (2,36, 781,11)
rs3846121	0,0037	A/C	C (0,2381)	3	14653303	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs6079891	0,0037	A/G	G (0,6333)	20	15510149	0,017	2,77 (1,12, 7,19)
rs7907660	0,0037	A/G	A (0,5571)	10	16045847	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs1922124	0,0037	A/G	A (0,4238)	10	23246452	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs11586125	0,0037	A/G	G (0,2333)	1	24122632	0,0027	4,28 (1,54, 12,89)
rs7540557	0,0037	A/G	G (0,2333)	1	24123250	0,0027	4,28 (1,54, 12,89)
rs7665027	0,0037	A/G	G (0,1143)	4	26163178	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs7541937	0,0037	A/C	A (0,4952)	1	35011075	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs848596	0,0037	A/G	A (0,5143)	2	36715514	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs876960	0,0037	A/G	G (0,3857)	2	45228919	0,16	1,89 (0,8, 4,53)
rs10486757	0,0037	A/G	A (0,0952)	7	50468067	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs512716	0,0037	A/C	C (0,1422)	11	60333647	0,016	3,92 (1,15, 15,57)
rs634392	0,0037	A/G	A (0,9238)	18	68367025	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs943001	0,0037	A/G	G (0,6538)	13	70578522	0,0011	4,33 (1,69, 12,06)
rs1107768	0,0037	A/G	G (0,8)	3	73959415	0,019	3,58 (1,15, 13,44)
rs2276029	0,0037	A/G	G (0,7475)	11	76473807	0,052	2,49 (0,94, 7,08)
rs1401838	0,0037	A/G	G (0,3333)	2	76544795	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs790381	0,0037	A/G	A (0,2095)	11	83312631	0,00082	5,38 (1,79, 18,55)
rs4405983	0,0037	A/G	G (0,6143)	4	88743948	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs742893	0,0037	A/G	A (0,524)	14	94222866	0,019	2,61 (1,12, 6,24)
rs854542	0,0037	A/G	A (0,7864)	7	94566142	0,037	3,06 (1,04, 10,35)
rs1939470	0,0037	A/G	G (0,0667)	11	95485565	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs4576532	0,0037	A/G	A (0,4238)	9	97359566	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs947950	0,0037	A/G	A (0,5388)	11	99913200	0,003	3,48 (1,47, 8,49)
rs2850437	0,0037	A/G	A (0,7667)	11	101851298	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs698030	0,0037	A/G	A (0,5286)	6	106781543	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs597443	0,0037	A/G	G (0,5286)	6	106876335	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs9846784	0,0037	A/G	G (0,4429)	3	140127711	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs4648505	0,0038	A/G	G (0,1286)	1	3428453	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs2963363	0,0038	A/G	A (0,2908)	5	8981893	0,00021	6,29 (2,16, 20,42)

rs4748234	0,0038	A/G	G (0,5625)	10	16069516	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs549485	0,0038	A/G	A (0,3429)	11	17880340	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs2826505	0,0038	A/G	G (0,7429)	21	21059640	0,0013	5,69 (1,72, 24,72)
rs10757193	0,0038	A/G	G (0,5245)	9	21147373	0,01	2,9 (1,21, 7,14)
rs7656884	0,0038	A/G	G (0,9238)	4	23834298	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs2760139	0,0038	A/C	A (0,4619)	6	24589278	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs9467445	0,0038	A/G	G (0,1857)	6	25342863	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs2466062	0,0038	A/G	A (0,7)	8	32562632	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs7152432	0,0038	A/G	A (0,6381)	14	52936440	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs7326182	0,0038	A/G	A (0,3429)	13	53023625	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs1000380	0,0038	A/G	G (0,1571)	5	56921946	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs12532549	0,0038	A/G	A (0,9333)	7	67332047	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs2866277	0,0038	A/G	A (0,2981)	7	69204484	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs6564372	0,0038	A/G	A (0,5238)	16	71881575	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs10869554	0,0038	A/G	A (0,15)	9	75234809	0,038	3,14 (0,98, 11,21)
rs526260	0,0038	A/G	G (0,4381)	18	75654161	0,031	2,49 (1,06, 6,02)
rs1346452	0,0038	A/G	G (0,6095)	5	88422883	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs7728690	0,0038	A/G	G (0,6095)	5	88446970	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs1326848	0,0038	A/G	A (0,125)	10	92033133	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs3802195	0,0038	A/C	A (0,1429)	8	99209384	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs4329039	0,0038	A/G	G (0,5905)	5	117821408	0,0066	3,05 (1,28, 7,61)
rs17811014	0,0038	A/G	G (0,781)	3	161170731	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs30084	0,0038	A/C	A (0,4333)	5	169208420	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs1979570	0,0038	A/G	A (0,2238)	4	188483173	0,1	2,26 (0,82, 6,43)
rs2685230	0,0039	A/G	G (0,3606)	2	427664	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs576567	0,0039	A/G	A (0,5857)	12	5164157	0,017	2,77 (1,12, 7,19)
rs957610	0,0039	A/C	A (0,1286)	6	10207002	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs11605276	0,0039	A/G	G (0,7885)	11	13610087	0,0045	4,93 (1,48, 21,54)
rs1566066	0,0039	A/G	G (0,1429)	4	16326359	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs4922151	0,0039	A/G	A (0,4286)	8	20185372	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs10965002	0,0039	A/G	A (0,9095)	9	21445814	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs4269167	0,0039	A/G	A (0,3762)	4	25702025	0,24	1,69 (0,73, 3,95)
rs1433840	0,0039	A/G	G (0,2333)	18	36255130	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs9631189	0,0039	A/G	A (0,2667)	21	36391146	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs10456444	0,0039	A/G	G (0,5143)	6	36830820	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs348560	0,0039	A/G	G (0,8238)	5	40348617	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs11082569	0,0039	A/G	A (0,1587)	18	43115969	0,011	3,86 (1,22, 13,69)
rs603560	0,0039	A/G	A (0,681)	1	43333212	0,0075	3,35 (1,31, 9,28)
rs2214979	0,0039	A/G	A (0,524)	17	50649284	0,011	2,86 (1,21, 7,01)
rs11594325	0,0039	A/G	A (0,5381)	10	53152740	0,076	2,11 (0,91, 5,01)
rs2406284	0,0039	A/G	A (0,1952)	1	57981063	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs11126387	0,0039	A/G	A (0,4712)	2	73079599	0,01	2,96 (1,24, 7,32)
rs639525	0,0039	A/G	A (0,8238)	11	73782753	0,032	3,32 (1,06, 12,5)
rs7170624	0,0039	A/C	A (0,2356)	15	86002046	0,11	2,23 (0,83, 6,12)
rs13239875	0,0039	A/G	A (0,3155)	7	91360755	0,0075	3,1 (1,26, 7,81)
rs4766567	0,0039	A/G	G (0,8429)	12	110170276	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs307533	0,0039	A/G	A (0,3048)	5	110784862	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs11195940	0,0039	A/G	G (0,4554)	10	114137024	0,033	2,37 (1,01, 5,68)
rs1407184	0,0039	A/G	A (0,4)	6	117840410	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs10782186	0,0039	A/G	G (0,5)	6	117930201	0,03	2,52 (1,0, 8,6)
rs4937216	0,0039	A/G	G (0,6714)	11	126273300	0,00083	4,82 (1,77, 14,8)
rs7805545	0,0039	A/G	G (0,8429)	7	129203632	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs17049735	0,0039	A/G	G (0,8095)	4	138933608	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs4869943	0,0039	A/G	A (0,1538)	6	151159719	0,027	4,71 (1,09, 28,83)

rs10863715	0,0039	A/G	A (0,7238)	1	205101560	0,012	3,18 (1,2, 9,23)
rs10848863	0,004	A/G	G (0,7143)	12	3432071	0,016	3,25 (1,18, 10,05)
rs1884751	0,004	A/G	G (0,3702)	20	5345328	0,011	3,04 (1,2, 8,02)
rs2274027	0,004	A/G	G (0,181)	10	6000505	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs1105004	0,004	A/G	G (0,4333)	16	6912217	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs2098839	0,004	A/G	G (0,6857)	11	10633563	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs4669835	0,004	A/G	A (0,2714)	2	12323221	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs10505879	0,004	A/C	C (0,1905)	12	22539123	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs3811180	0,004	A/G	A (0,2619)	14	22803565	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs3746731	0,004	A/G	A (0,4596)	20	23013209	0,027	2,52 (1,05, 6,19)
rs4964005	0,004	A/G	A (0,2788)	12	26660000	0,045	2,59 (0,99, 7,04)
rs315492	0,004	A/G	A (0,1476)	17	27059794	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs2032319	0,004	A/G	A (0,3095)	21	36295592	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs2835228	0,004	A/G	G (0,3095)	21	36297513	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs9979193	0,004	A/G	A (0,6524)	21	43219454	0,047	2,32 (0,95, 5,88)
rs11913072	0,004	A/G	G (0,2115)	22	43340885	0,11	2,14 (0,8, 5,89)
rs136094	0,004	A/G	G (0,7356)	22	45678886	0,079	2,45 (0,91, 7,21)
rs935672	0,004	A/G	A (0,4231)	2	45957610	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs9473239	0,004	A/G	G (0,149)	6	48171647	0,032	3,42 (0,99, 13,65)
rs8046199	0,004	A/G	G (0,7327)	16	49570048	0,016	3,19 (1,14, 9,99)
rs1947558	0,004	A/G	G (0,8039)	5	67974317	0,051	2,95 (0,93, 11,26)
rs1568828	0,004	A/G	G (0,519)	8	69284682	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs4852918	0,004	A/G	A (0,6298)	2	69827026	0,0045	3,58 (1,43, 9,62)
rs11117001	0,004	A/G	A (0,8)	12	75979968	0,062	2,7 (0,91, 9,17)
rs1457958	0,004	A/G	G (0,3365)	6	77460260	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs1390747	0,004	A/G	A (0,3619)	4	79808608	0,15	1,87 (0,78, 4,52)
rs4975139	0,004	A/G	A (0,5619)	4	79812912	0,033	2,34 (1,01, 5,56)
rs7185078	0,004	A/G	A (0,3429)	16	82790849	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs2148322	0,004	A/C	A (0,2429)	1	91834353	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs733830	0,004	A/G	A (0,319)	2	101236837	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs751837	0,004	A/G	G (0,1238)	14	102554578	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs3741639	0,004	A/G	G (0,2333)	12	126284147	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs3829849	0,004	A/G	A (0,3286)	9	126470354	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs1519369	0,004	A/G	A (0,3286)	8	139463091	0,024	2,61 (1,07, 6,51)
rs9307869	0,004	A/G	G (0,2143)	4	140068847	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs1856416	0,004	A/G	A (0,2048)	6	145328061	0,0017	4,9 (1,61, 16,97)
rs1013192	0,004	A/G	A (0,5048)	5	169131681	0,032	2,5 (1,07, 5,98)
rs983560	0,004	A/G	A (0,4327)	4	173321017	0,051	2,19 (0,94, 5,23)
rs10520270	0,004	A/G	A (0,1429)	4	175421715	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs10520376	0,004	A/G	A (0,9048)	4	178578612	0,00074	Inf (2,58, Inf)
rs2871133	0,004	A/G	G (0,4762)	4	181257259	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs7554115	0,004	A/G	A (0,3077)	1	218490977	0,078	2,33 (0,9, 6,18)
rs11777063	0,0041	A/G	G (0,3413)	8	877909	0,013	2,98 (1,21, 7,56)
rs10088247	0,0041	A/G	A (0,7143)	8	3671607	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs699549	0,0041	A/G	A (0,2048)	2	4198632	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs10772649	0,0041	A/C	A (0,2048)	12	13346982	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs1204250	0,0041	A/G	G (0,6048)	6	13985102	0,028	2,63 (1,09, 6,68)
rs4814389	0,0041	A/G	G (0,1762)	20	15426379	0,0041	4,91 (1,5, 19,08)
rs2106949	0,0041	A/G	G (0,2762)	16	18032061	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs4072410	0,0041	A/G	A (0,381)	3	23664205	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs1434514	0,0041	A/G	G (0,3053)	18	43096405	0,017	2,96 (1,16, 7,82)
rs11037452	0,0041	A/G	A (0,6143)	11	43471106	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs10507657	0,0041	A/G	G (0,2)	13	60206691	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs13379257	0,0041	A/G	A (0,5524)	14	62729878	0,081	2,04 (0,88, 4,81)

rs3093273	0,0041	A/G	G (0,9087)	7	76473926	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs10504616	0,0041	A/G	A (0,081)	8	77380620	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs10090760	0,0041	A/G	A (0,3173)	8	82320582	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs6563468	0,0041	A/G	G (0,6287)	13	85456901	0,16	1,91 (0,8, 4,67)
rs6419391	0,0041	A/C	A (0,38)	12	104174374	0,069	2,21 (0,92, 5,49)
rs260218	0,0041	A/G	G (0,2048)	9	109892930	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs27499	0,0041	A/G	G (0,9118)	5	115664875	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs7974836	0,0041	A/G	G (0,524)	12	116619449	0,12	1,87 (0,8, 4,43)
rs7296549	0,0041	A/G	G (0,5476)	12	125455447	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs758564	0,0041	A/G	G (0,5476)	12	125457504	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs7085947	0,0041	A/G	A (0,1942)	10	130944851	0,014	4,21 (1,24, 16,7)
rs17729858	0,0041	A/G	A (0,0769)	8	134743421	0,4	2,74 (0,37, 31,56)
rs6749771	0,0041	A/G	G (0,581)	2	176895633	2,00E-04	4,6 (1,92, 11,55)
rs2387396	0,0042	A/G	A (0,5476)	10	6400299	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs6912599	0,0042	A/G	G (0,6952)	6	9936504	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs6081242	0,0042	A/G	A (0,7905)	20	18537745	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs776776	0,0042	A/G	A (0,5571)	9	18647558	0,0029	3,4 (1,43, 8,35)
rs680548	0,0042	A/G	A (0,404)	22	19290109	0,066	2,21 (0,92, 5,41)
rs9465361	0,0042	A/C	C (0,9048)	6	19472965	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs4747449	0,0042	A/C	C (0,4216)	10	23239537	0,048	2,29 (0,97, 5,55)
rs4564422	0,0042	A/G	A (0,6)	12	25308685	0,0014	4,04 (1,62, 10,81)
rs4931019	0,0042	A/G	A (0,1476)	12	32637598	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs2009168	0,0042	A/G	G (0,3762)	22	34442354	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs2504246	0,0042	A/G	A (0,0631)	10	35225502	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs12184386	0,0042	A/G	A (0,4476)	10	35363136	0,0019	3,57 (1,5, 8,86)
rs5767685	0,0042	A/G	G (0,9238)	22	46039196	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs1787114	0,0042	A/C	A (0,3235)	18	46734236	0,19	1,87 (0,73, 4,84)
rs2347990	0,0042	A/G	A (0,4905)	7	47463638	0,12	1,93 (0,82, 4,65)
rs1012624	0,0042	A/C	A (0,6952)	6	53926221	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs1929753	0,0042	A/G	A (0,1333)	13	75709051	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs10105423	0,0042	A/C	C (0,3476)	8	139422897	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs2964243	0,0042	A/G	G (0,5095)	5	151902066	0,08	2,09 (0,9, 4,92)
rs4657378	0,0042	A/C	A (0,5524)	1	161531469	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs11740641	0,0042	A/C	A (0,1373)	5	174100229	0,1	3,25 (0,69, 20,7)
rs13084517	0,0042	A/G	G (0,4571)	3	175802374	0,12	1,93 (0,83, 4,57)
rs2332838	0,0042	A/G	A (0,2905)	4	175901420	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs6882940	0,0042	A/G	A (0,2981)	5	179581595	0,0065	3,27 (1,32, 8,45)
rs6714155	0,0042	A/G	G (0,081)	2	197649322	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs12096737	0,0042	A/C	A (0,2048)	1	222583289	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs1424356	0,0042	A/G	A (0,1619)	2	222783421	0,2	2,11 (0,69, 6,69)
rs2111168	0,0043	A/G	G (0,4286)	12	5655745	0,12	1,87 (0,81, 4,39)
rs2040666	0,0043	A/G	G (0,3048)	7	27741433	0,013	2,85 (1,16, 7,22)
rs904549	0,0043	A/G	A (0,2619)	11	36058508	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs1022367	0,0043	A/G	G (0,281)	11	36716901	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs7240984	0,0043	A/G	A (0,3317)	18	37655531	0,014	2,97 (1,22, 7,42)
rs956092	0,0043	A/G	A (0,9048)	11	44365738	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs1003854	0,0043	A/G	A (0,7286)	21	44534535	0,00048	5,83 (1,93, 21,5)
rs6493270	0,0043	A/G	A (0,8667)	15	45400695	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs1056995	0,0043	A/G	G (0,8125)	19	47283324	0,018	4,52 (1,16, 26,01)
rs2367537	0,0043	A/G	A (0,5714)	17	66977481	0,0033	3,4 (1,4, 8,65)
rs7986958	0,0043	A/G	A (0,4333)	13	69832617	0,049	2,31 (0,99, 5,48)
rs803815	0,0043	A/G	G (0,5238)	13	70434610	0,033	2,34 (1,01, 5,56)
rs3743990	0,0043	A/G	A (0,9429)	17	71102780	0,0019	Inf (2,13, Inf)
rs7918564	0,0043	A/G	G (0,5095)	10	78571569	0,24	1,64 (0,71, 3,82)

rs12340476	0,0043	A/C	A (0,2476)	9	82769783	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs1743152	0,0043	A/C	A (0,351)	14	91148761	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs3792119	0,0043	A/G	A (0,1429)	2	99630599	0,0081	4,43 (1,33, 17,33)
rs12425351	0,0043	A/G	G (0,7952)	12	112896572	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs6585465	0,0043	A/G	G (0,3714)	10	119610549	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs9828272	0,0043	A/G	A (0,1571)	3	165194199	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs4465021	0,0044	A/G	A (0,3095)	9	6837072	0,1	2,02 (0,84, 4,94)
rs942531	0,0044	A/G	A (0,6635)	10	11888195	0,061	2,41 (0,95, 6,48)
rs495441	0,0044	A/G	G (0,7048)	6	24096306	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs6923761	0,0044	A/G	G (0,6762)	6	39142050	0,0056	3,72 (1,36, 11,45)
rs7937734	0,0044	A/G	G (0,9109)	11	42268062	0,017	9,96 (1,14, 473,91)
rs7935663	0,0044	A/G	G (0,8333)	11	44648055	0,2	2,16 (0,65, 8,41)
rs7307330	0,0044	A/G	A (0,625)	12	58492811	0,0087	3,13 (1,25, 8,37)
rs10510809	0,0044	A/G	A (0,9143)	3	59414093	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs2366700	0,0044	A/C	A (0,9143)	3	59418462	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs7576017	0,0044	A/G	G (0,6667)	2	60071183	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs10455586	0,0044	A/G	G (0,3714)	6	66628219	0,32	1,5 (0,64, 3,54)
rs2376734	0,0044	A/G	A (0,1762)	9	75206254	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs11714671	0,0044	A/G	G (0,8558)	3	79952602	0,11	3,84 (0,74, 38,39)
rs2259391	0,0044	A/G	A (0,4476)	15	85831437	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs867744	0,0044	A/G	G (0,8667)	6	85878413	0,0064	6,92 (1,48, 65,88)
rs2279577	0,0044	A/G	G (0,4)	12	91004311	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs10778656	0,0044	A/G	G (0,8381)	12	107636054	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs839549	0,0044	A/C	A (0,6524)	1	109195809	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs11742151	0,0044	A/G	G (0,9381)	5	118442692	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs1107811	0,0044	A/G	G (0,7067)	9	121405095	0,088	2,2 (0,83, 6,19)
rs4001038	0,0044	A/G	A (0,774)	4	123243845	0,0045	4,93 (1,48, 21,54)
rs2146204	0,0044	A/C	A (0,8654)	1	165605757	0,0062	7,22 (1,54, 68,87)
rs339567	0,0044	A/G	G (0,267)	1	191574391	0,019	2,79 (1,09, 7,36)
rs2071402	0,0045	A/G	A (0,5381)	2	1396206	0,018	2,67 (1,13, 6,42)
rs16865276	0,0045	A/G	A (0,1524)	2	6601910	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs10832084	0,0045	A/C	C (0,2476)	11	13584883	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs8065506	0,0045	A/C	A (0,274)	17	16468520	0,094	2,1 (0,85, 5,26)
rs408718	0,0045	A/G	G (0,3073)	22	19750323	0,0036	3,94 (1,47, 11,2)
rs10102717	0,0045	A/G	A (0,4)	8	19801093	0,0029	3,4 (1,43, 8,35)
rs1994474	0,0045	A/G	A (0,5)	12	26838121	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs12783959	0,0045	A/G	G (0,8095)	10	26842367	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs4346791	0,0045	A/C	C (0,4238)	5	36403210	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs10506212	0,0045	A/G	G (0,6952)	12	41382291	0,0016	4,52 (1,66, 13,88)
rs6493402	0,0045	A/G	G (0,3333)	15	48184796	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs2256982	0,0045	A/G	A (0,3)	10	70441901	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs2639982	0,0045	A/G	G (0,5762)	18	71134403	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs6783760	0,0045	A/G	G (0,8857)	3	73619276	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs12344488	0,0045	A/G	A (0,919)	9	75655479	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs634294	0,0045	A/G	A (0,7)	1	85115018	0,0024	4,44 (1,55, 14,77)
rs11107420	0,0045	A/G	A (0,8905)	12	93057281	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs255211	0,0045	A/G	G (0,8619)	5	94201137	0,2	2,16 (0,65, 8,41)
rs17129493	0,0045	A/G	A (0,919)	11	96056987	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs4743196	0,0045	A/G	A (0,381)	9	98128807	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs230487	0,0045	A/C	A (0,7048)	4	103746588	0,027	2,6 (1,05, 6,75)
rs6579952	0,0045	A/G	A (0,3462)	5	152004950	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs9371379	0,0045	A/G	G (0,4571)	6	156004789	0,0037	3,23 (1,37, 7,91)
rs3796578	0,0045	A/G	A (0,8286)	4	157006120	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)
rs1483030	0,0045	A/G	G (0,8333)	4	157011974	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)

rs2573083	0,0045	A/G	A (0,5619)	2	178670976	0,0018	3,54 (1,5, 8,64)
rs4700830	0,0045	A/G	A (0,2286)	5	178840871	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs11584662	0,0045	A/C	C (0,4519)	1	183312481	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs7826500	0,0046	A/C	C (0,181)	8	1828620	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs10848840	0,0046	A/C	C (0,1381)	12	3269690	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs164632	0,0046	A/G	A (0,2621)	19	4090849	0,0016	5,19 (1,72, 17,91)
rs6477115	0,0046	A/C	C (0,3905)	9	6827912	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs2157720	0,0046	A/G	G (0,4903)	22	16307240	0,077	2,12 (0,91, 5,02)
rs913931	0,0046	A/G	G (0,1505)	9	21317141	0,044	2,95 (0,98, 9,69)
rs2965402	0,0046	A/G	A (0,8413)	7	21521187	0,024	3,77 (1,1, 16,78)
rs7403557	0,0046	A/G	A (0,2619)	15	24885725	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs410349	0,0046	A/G	A (0,4714)	21	27157065	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs2277693	0,0046	A/C	C (0,355)	17	43264182	0,022	2,71 (1,1, 6,85)
rs9894630	0,0046	A/G	A (0,4714)	17	46526413	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs7974557	0,0046	A/C	C (0,7108)	12	56648046	0,13	2,08 (0,79, 5,88)
rs10132229	0,0046	A/G	G (0,9)	14	64847313	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs2870957	0,0046	A/C	C (0,2476)	12	6672702	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs3743212	0,0046	A/G	G (0,0762)	15	73206596	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs276695	0,0046	A/G	G (0,6667)	6	76525835	0,00019	5,76 (2,03, 19,08)
rs1786331	0,0046	A/G	G (0,6905)	8	101760866	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs1508884	0,0046	A/C	A (0,9)	5	115442511	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs17816967	0,0046	A/G	A (0,36)	6	115577822	0,017	2,72 (1,13, 6,68)
rs784482	0,0046	A/G	A (0,9048)	5	115644187	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs7096525	0,0046	A/G	G (0,2571)	10	120538129	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs1282211	0,0046	A/G	A (0,233)	6	153239800	0,16	1,96 (0,7, 5,63)
rs2501864	0,0046	A/G	G (0,2524)	1	158043553	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs931370	0,0046	A/C	A (0,1952)	4	188480941	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs1937235	0,0046	A/C	A (0,5952)	1	188882831	0,12	1,99 (0,85, 4,75)
rs16870615	0,0047	A/G	A (0,1394)	5	2929127	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs7506674	0,0047	A/G	A (0,5143)	18	3123302	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs13099634	0,0047	A/G	G (0,8429)	3	12443463	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs6110157	0,0047	A/G	G (0,1952)	20	14003947	0,22	1,84 (0,62, 5,6)
rs10483271	0,0047	A/G	A (0,3143)	14	21831090	0,15	1,84 (0,75, 4,56)
rs1260719	0,0047	A/C	C (0,5769)	18	26824023	0,12	1,94 (0,83, 4,62)
rs174709	0,0047	A/G	G (0,4381)	22	28149077	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs1909509	0,0047	A/G	A (0,1857)	12	32617966	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs16977665	0,0047	A/G	A (0,0952)	18	39624898	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs7335572	0,0047	A/G	G (0,0905)	13	40286476	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs2301690	0,0047	A/G	A (0,3485)	17	43245706	0,021	2,7 (1,08, 6,9)
rs756847	0,0047	A/G	G (0,0619)	17	45513048	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs10519257	0,0047	A/G	G (0,2667)	15	48176213	0,1	2,26 (0,82, 6,43)
rs1927859	0,0047	A/G	A (0,1762)	13	52992734	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs198747	0,0047	A/G	G (0,8667)	11	61094821	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs925683	0,0047	A/G	A (0,219)	5	62456472	0,16	2,03 (0,73, 5,85)
rs862707	0,0047	A/G	G (0,1714)	19	62558685	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs464817	0,0047	A/G	A (0,4667)	12	63601564	4,00E-04	4,42 (1,82, 11,34)
rs2222544	0,0047	A/G	G (0,2952)	7	69214020	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs389540	0,0047	A/G	A (0,7596)	8	71033622	0,043	2,76 (0,98, 8,63)
rs1986116	0,0047	A/G	A (0,2571)	14	76583597	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs4291215	0,0047	A/C	C (0,3571)	7	83913179	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs4843811	0,0047	A/G	A (0,9238)	16	86728864	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs2005613	0,0047	A/G	G (0,2404)	2	95845856	0,003	4,12 (1,48, 12,43)
rs1541796	0,0047	A/C	C (0,6095)	12	99586550	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs1337144	0,0047	A/G	G (0,7286)	13	104110978	0,061	2,41 (0,95, 6,48)

rs2174880	0,0047	A/G	A (0,4381)	11	115810193	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs7735219	0,0047	A/C	C (0,2333)	5	117632494	0,12	2 (0,76, 5,38)
rs1947803	0,0047	A/G	G (0,2333)	5	117632864	0,12	2 (0,76, 5,38)
rs7029536	0,0047	A/G	G (0,7429)	9	127189965	0,013	3,14 (1,22, 8,7)
rs11016723	0,0047	A/G	G (0,7048)	10	130946769	0,0036	3,86 (1,47, 11,19)
rs7014552	0,0047	A/G	G (0,6333)	8	143408330	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs12117452	0,0047	A/G	A (0,2429)	1	233973323	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs7022297	0,0048	A/G	A (0,8762)	9	1273982	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs1029773	0,0048	A/G	G (0,1524)	12	3270544	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs2039331	0,0048	A/G	G (0,2)	9	8978375	0,23	1,82 (0,64, 5,3)
rs9349494	0,0048	A/G	G (0,7333)	6	13281133	0,13	2,09 (0,8, 5,88)
rs1204168	0,0048	A/G	G (0,4381)	6	13944651	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs10140287	0,0048	A/G	G (0,4524)	14	21139619	0,12	1,97 (0,85, 4,64)
rs1780327	0,0048	A/G	G (0,5762)	1	21628126	0,03	2,52 (1,05, 6,26)
rs10805281	0,0048	A/G	G (0,3269)	4	28571347	0,091	2,1 (0,84, 5,35)
rs10771794	0,0048	A/G	G (0,5286)	12	31074412	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs4952342	0,0048	A/G	A (0,79)	2	33258707	0,042	3,6 (1,04, 16,02)
rs1705127	0,0048	A/G	G (0,5238)	2	33987653	0,03	2,42 (1,02, 5,86)
rs4890477	0,0048	A/G	A (0,3048)	18	40257464	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs10048300	0,0048	A/C	C (0,3)	18	40283834	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs1511770	0,0048	A/G	A (0,3)	18	40284761	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs3884504	0,0048	A/G	G (0,7333)	2	43607204	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs16945848	0,0048	A/G	A (0,1238)	15	60913837	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs1073617	0,0048	A/G	A (0,5952)	16	64344665	0,03	2,52 (1,05, 6,26)
rs6592590	0,0048	A/G	A (0,4952)	11	74058677	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs10504678	0,0048	A/G	G (0,9333)	8	79680931	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs12594095	0,0048	A/G	G (0,2714)	15	86508197	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs10520676	0,0048	A/G	A (0,2524)	15	86510642	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs7328769	0,0048	A/C	C (0,3381)	13	92495230	0,00023	4,82 (1,95, 12,49)
rs6468601	0,0048	A/G	A (0,1095)	8	98946713	0,26	1,95 (0,54, 7,42)
rs699301	0,0048	A/G	G (0,9048)	3	99127342	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs11123857	0,0048	A/G	A (0,6857)	2	101062330	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs10739488	0,0048	A/G	G (0,6762)	9	117098903	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs7443402	0,0048	A/C	A (0,1857)	5	117711770	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs6874663	0,0048	A/G	G (0,8462)	5	143449989	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs3769215	0,0048	A/G	A (0,2)	2	173731004	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs6477405	0,0049	A/C	C (0,3579)	9	9710279	0,013	3,02 (1,23, 7,68)
rs1471844	0,0049	A/C	C (0,3286)	12	24865112	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs10182608	0,0049	A/G	G (0,781)	2	33691882	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs2014842	0,0049	A/G	G (0,8173)	22	38033509	0,032	3,21 (1,01, 12,16)
rs3088362	0,0049	A/C	A (0,1286)	13	43331630	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs7230692	0,0049	A/G	A (0,1286)	18	43774285	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs7226071	0,0049	A/C	C (0,3069)	17	66917957	0,02	2,88 (1,15, 7,44)
rs966671	0,0049	A/C	C (0,2952)	16	79158463	0,0039	3,41 (1,38, 8,78)
rs4235653	0,0049	A/G	G (0,6635)	5	80673285	0,059	2,38 (0,93, 6,43)
rs1553585	0,0049	A/G	A (0,7571)	6	100915711	0,12	2,25 (0,83, 6,62)
rs2888865	0,0049	A/G	A (0,6)	12	104585509	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs7976650	0,0049	A/C	A (0,9272)	12	105027938	0,029	4,56 (1,05, 27,85)
rs10514623	0,0049	A/G	G (0,1333)	2	108422010	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs7455866	0,0049	A/C	A (0,3571)	7	123326886	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs2461210	0,0049	A/C	C (0,0619)	10	123784538	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs4921165	0,0049	A/C	C (0,2115)	5	160212958	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs10520520	0,0049	A/G	A (0,3095)	4	183399226	0,1	2,01 (0,83, 4,97)
rs1908976	0,005	A/G	A (0,3857)	5	2842932	0,00089	3,88 (1,63, 9,58)

rs12606686	0,005	A/G	A (0,9048)	18	9032622	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs177053	0,005	A/C	A (0,0524)	5	17236891	0,03	Inf (0,92, Inf)
rs7627406	0,005	A/C	A (0,9381)	3	18143807	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs12677666	0,005	A/G	A (0,6571)	8	20186399	0,23	1,64 (0,69, 4,03)
rs1472563	0,005	A/G	G (0,5096)	1	21585804	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs6557594	0,005	A/G	A (0,1337)	8	22711133	0,054	3,08 (0,87, 12,53)
rs12062136	0,005	A/C	C (0,07)	1	24178312	0,02	Inf (1,12, Inf)
rs2643364	0,005	A/G	A (0,219)	15	31663809	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs1529717	0,005	A/G	G (0,7019)	19	46575038	0,0015	4,49 (1,64, 13,86)
rs2275442	0,005	A/G	A (0,0619)	10	59705158	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs4775551	0,005	A/G	A (0,2048)	15	60924375	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs9291919	0,005	A/G	G (0,7286)	5	67336205	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs9747992	0,005	A/G	G (0,0762)	17	75419435	0,11	3,7 (0,71, 36,88)
rs2272316	0,005	A/G	G (0,7381)	7	76587610	0,087	2,24 (0,86, 6,29)
rs12589344	0,005	A/C	C (0,4238)	14	85027423	0,12	1,93 (0,83, 4,57)
rs466432	0,005	A/G	A (0,3413)	13	92488907	0,00023	4,82 (1,95, 12,49)
rs2171186	0,005	A/G	G (0,8286)	11	94328585	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs1847393	0,005	A/G	A (0,27)	3	102062947	0,14	2,25 (0,77, 6,83)
rs9519439	0,005	A/G	G (0,7238)	13	104113337	0,061	2,41 (0,95, 6,48)
rs3819100	0,005	A/G	A (0,6952)	11	113672686	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs26529	0,005	A/G	G (0,3905)	5	115212349	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs2215348	0,005	A/G	G (0,4381)	7	123351834	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs11103115	0,005	A/G	A (0,268)	9	135753216	0,069	2,35 (0,87, 6,57)
rs258799	0,005	A/C	A (0,4095)	5	142510153	0,018	2,67 (1,13, 6,42)
rs17085526	0,005	A/G	A (0,3857)	6	154968617	0,0029	3,4 (1,43, 8,35)
rs4679735	0,005	A/G	G (0,1476)	3	155654932	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs4861485	0,005	A/G	A (0,7762)	4	182868867	0,0033	5,78 (1,53, 32,82)
rs1583631	0,005	A/C	C (0,7429)	2	211888317	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs2049387	0,0051	A/C	C (0,7)	7	10232035	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs4797788	0,0051	A/G	G (0,5429)	18	13580752	0,051	2,28 (0,99, 5,41)
rs955205	0,0051	A/C	A (0,0762)	5	16400660	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs4589352	0,0051	A/G	G (0,6667)	12	17773336	0,012	3,18 (1,2, 9,23)
rs10764354	0,0051	A/G	A (0,5971)	10	23208734	0,074	2,13 (0,89, 5,24)
rs2850323	0,0051	A/G	G (0,7596)	18	26825081	0,0075	3,81 (1,31, 12,78)
rs396419	0,0051	A/C	C (0,5433)	14	26854279	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs2624272	0,0051	A/G	G (0,7714)	15	36790701	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs17030752	0,0051	A/G	A (0,7667)	2	43542144	0,0096	3,48 (1,26, 10,73)
rs9614976	0,0051	A/G	G (0,9327)	22	43625043	0,12	2,92 (0,72, 14,2)
rs6090921	0,0051	A/G	A (0,2)	20	46935183	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs17627715	0,0051	A/G	G (0,8619)	7	47590631	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs9323346	0,0051	A/G	G (0,1952)	14	58865754	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs7143698	0,0051	A/G	A (0,1952)	14	58873880	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs1019614	0,0051	A/G	G (0,6381)	2	60042808	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs7714712	0,0051	A/C	A (0,3571)	5	60768309	0,018	2,67 (1,13, 6,42)
rs288783	0,0051	A/C	A (0,9095)	13	67363476	0,0046	Inf (1,84, Inf)
rs1402910	0,0051	A/G	A (0,7571)	2	78962712	0,12	2,25 (0,83, 6,62)
rs1829764	0,0051	A/G	A (0,1286)	11	80428642	0,39	1,67 (0,44, 6,51)
rs778233	0,0051	A/G	A (0,5857)	5	84653232	0,028	2,63 (1,09, 6,68)
rs186360	0,0051	A/G	G (0,5)	1	84704131	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs6919366	0,0051	A/C	A (0,7)	6	87169891	0,14	1,97 (0,77, 5,32)
rs1859037	0,0051	A/G	A (0,3095)	7	91212923	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs6465347	0,0051	A/G	G (0,3095)	7	91338488	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs733957	0,0051	A/G	A (0,3095)	7	91351848	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs2079082	0,0051	A/G	G (0,3095)	7	91356442	0,014	2,84 (1,17, 7,09)

rs4265	0,0051	A/G	A (0,3095)	7	91364259	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs1063243	0,0051	A/C	C (0,3095)	7	91371578	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs2113070	0,0051	A/C	A (0,12)	5	94287596	0,018	6,12 (1,13, 62,36)
rs7338702	0,0051	A/G	G (0,8381)	13	94383942	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs9323947	0,0051	A/G	A (0,9429)	14	96206106	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs1965397	0,0051	A/C	A (0,1048)	3	100866101	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs1148409	0,0051	A/G	A (0,4667)	12	105167367	0,08	2,05 (0,87, 4,96)
rs4978664	0,0051	A/G	G (0,6286)	9	106899483	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs7970490	0,0051	A/G	A (0,7333)	12	110219158	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs2519543	0,0051	A/G	G (0,4279)	12	118384255	0,075	2,09 (0,89, 4,96)
rs7825404	0,0051	A/G	A (0,9381)	8	124714693	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs1482294	0,0051	A/G	A (0,4952)	12	128235671	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs4955476	0,0051	A/G	G (0,9)	3	135913954	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs7627904	0,0051	A/C	C (0,6762)	3	140362636	0,0056	3,72 (1,36, 11,45)
rs1338634	0,0051	A/G	A (0,9238)	1	161237847	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs2291270	0,0051	A/C	C (0,5238)	5	169078543	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs4240923	0,0051	A/C	C (0,7429)	1	213045654	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs9298820	0,0052	A/G	G (0,3571)	9	2167391	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs7574256	0,0052	A/C	C (0,1667)	2	3772659	0,26	1,95 (0,54, 7,42)
rs12964045	0,0052	A/C	C (0,1286)	18	13442635	0,23	2,38 (0,63, 9,99)
rs932649	0,0052	A/G	A (0,1779)	8	18833654	0,44	1,63 (0,53, 5,03)
rs2928679	0,0052	A/G	A (0,519)	8	23494920	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs550969	0,0052	A/G	G (0,6905)	6	24054846	0,0075	3,35 (1,31, 9,28)
rs233896	0,0052	A/C	C (0,4417)	21	27246439	0,11	2,02 (0,86, 4,81)
rs7684647	0,0052	A/G	A (0,3942)	4	44390774	0,0013	3,86 (1,57, 9,82)
rs1015985	0,0052	A/G	A (0,101)	20	55243363	0,015	5,2 (1,23, 31,35)
rs2574764	0,0052	A/G	A (0,8333)	19	61226336	0,0059	5,34 (1,4, 30,46)
rs10233199	0,0052	A/G	G (0,77)	7	63338386	0,018	3,76 (1,21, 14,12)
rs2800265	0,0052	A/G	A (0,4619)	9	74750231	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs9565163	0,0052	A/G	A (0,1667)	13	74883232	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs4903399	0,0052	A/G	A (0,1571)	14	75844955	0,011	4,03 (1,3, 14,12)
rs2503273	0,0052	A/G	G (0,1571)	1	87985811	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs891750	0,0052	A/G	G (0,8)	14	88086953	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs1378876	0,0052	A/G	A (0,5625)	4	97252528	0,01	2,99 (1,24, 7,59)
rs10860363	0,0052	A/G	G (0,5238)	12	97651135	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs6538888	0,0052	A/G	A (0,2143)	12	97846351	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs10750642	0,0052	A/G	A (0,681)	11	101862489	0,022	2,94 (1,14, 8,16)
rs1431010	0,0052	A/G	A (0,5143)	8	102338200	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs2903281	0,0052	A/G	A (0,2667)	4	103753512	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs7115187	0,0052	A/G	G (0,9048)	11	105001548	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs6913816	0,0052	A/C	C (0,6381)	6	142080058	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs1989181	0,0052	A/C	C (0,8558)	6	142565558	0,051	2,95 (0,93, 11,26)
rs10062528	0,0052	A/C	A (0,768)	5	160083400	0,031	3,29 (1,04, 12,51)
rs2337552	0,0052	A/G	G (0,581)	5	168099870	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs10497560	0,0052	A/G	G (0,819)	2	180820819	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs3860698	0,0052	A/G	A (0,1286)	4	188475813	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs3111558	0,0053	A/G	G (0,9279)	16	7771215	0,083	7,08 (0,75, 345,31)
rs9923450	0,0053	A/G	A (0,6)	16	9009889	0,0066	3,05 (1,28, 7,61)
rs6033654	0,0053	A/C	A (0,6143)	20	13195500	0,072	2,21 (0,92, 5,51)
rs4814789	0,0053	A/G	G (0,7714)	20	18697415	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs711717	0,0053	A/G	A (0,1667)	3	22985484	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs736081	0,0053	A/G	G (0,6)	13	23557726	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs205138	0,0053	A/G	A (0,2115)	16	25523872	0,00073	4,92 (1,79, 14,77)
rs2056317	0,0053	A/G	A (0,8762)	15	35350843	0,018	4,52 (1,16, 26,01)

rs12271660	0,0053	A/G	G (0,9429)	11	36618299	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs9315676	0,0053	A/G	G (0,9381)	13	38822894	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs6065285	0,0053	A/G	G (0,2619)	20	38982242	0,0026	3,84 (1,5, 10,33)
rs913382	0,0053	A/G	A (0,4952)	1	40992975	0,25	1,61 (0,7, 3,74)
rs38055	0,0053	A/G	A (0,3762)	5	52596401	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs10999171	0,0053	A/C	C (0,4333)	10	53168114	0,11	1,94 (0,83, 4,59)
rs10271255	0,0053	A/G	A (0,7381)	7	63354597	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs461829	0,0053	A/G	A (0,5857)	12	63621984	0,0029	3,58 (1,46, 9,3)
rs2300871	0,0053	A/C	C (0,9333)	14	65217447	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs2700565	0,0053	A/G	G (0,1619)	12	66144120	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs1567793	0,0053	A/G	A (0,619)	6	67180515	0,16	1,87 (0,79, 4,58)
rs1418773	0,0053	A/C	A (0,2524)	13	76288165	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs16947728	0,0053	A/G	A (0,1238)	16	77081831	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs499418	0,0053	A/G	A (0,3462)	12	77507266	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs11002468	0,0053	A/G	G (0,6786)	10	79682057	0,024	3,07 (1,08, 9,74)
rs1590235	0,0053	A/G	A (0,3857)	6	85958845	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs2722814	0,0053	A/G	A (0,1143)	9	117942466	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs2285996	0,0053	A/G	A (0,2524)	7	123188157	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs1348658	0,0053	A/G	A (0,9333)	3	146421326	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs6803575	0,0053	A/C	A (0,3429)	3	178173998	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs2253771	0,0053	A/G	A (0,2476)	1	196800315	0,019	2,87 (1,15, 7,4)
rs3024490	0,0053	A/C	A (0,2333)	1	203333706	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs4807140	0,0054	A/G	G (0,4567)	19	1724999	0,005	3,37 (1,37, 8,81)
rs4880562	0,0054	A/G	A (0,6)	10	2453585	0,05	2,27 (0,96, 5,55)
rs231917	0,0054	A/G	G (0,6346)	11	2701683	0,005	3,36 (1,34, 9,02)
rs10495525	0,0054	A/G	A (0,2524)	2	5937776	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs7234920	0,0054	A/G	G (0,2115)	18	6477465	0,026	3,27 (1,1, 10,67)
rs12444064	0,0054	A/G	G (0,7598)	16	7107887	0,043	2,76 (0,98, 8,63)
rs6885471	0,0054	A/G	G (0,2905)	5	16432041	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs549601	0,0054	A/G	A (0,5286)	22	25986432	0,019	2,61 (1,12, 6,24)
rs703027	0,0054	A/G	G (0,1714)	10	28680921	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs6863342	0,0054	A/G	G (0,6524)	5	29122318	0,0052	3,35 (1,37, 8,72)
rs6867873	0,0054	A/G	G (0,6524)	5	29122666	0,0052	3,35 (1,37, 8,72)
rs10053621	0,0054	A/G	A (0,6538)	5	29152463	0,0052	3,35 (1,37, 8,72)
rs4124634	0,0054	A/G	G (0,6524)	5	29164784	0,0052	3,35 (1,37, 8,72)
rs4441609	0,0054	A/G	G (0,419)	3	36867721	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs7299435	0,0054	A/G	G (0,8476)	12	37842780	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs879321	0,0054	A/C	C (0,181)	2	38012788	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs3761097	0,0054	A/G	G (0,0714)	19	40982817	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs6074015	0,0054	A/G	G (0,6414)	20	44145582	0,0018	4,18 (1,62, 11,53)
rs649700	0,0054	A/G	A (0,719)	6	44753714	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs3826705	0,0054	A/G	A (0,8762)	19	47329072	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs1613040	0,0054	A/G	G (0,9048)	15	58162378	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs4902208	0,0054	A/C	A (0,3281)	14	62694173	0,15	1,91 (0,78, 4,75)
rs1404676	0,0054	A/G	A (0,7598)	7	63173627	0,0044	5,04 (1,51, 22,09)
rs999944	0,0054	A/G	A (0,1286)	2	64961504	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs7851675	0,0054	A/C	C (0,1)	9	89951860	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs718268	0,0054	A/G	A (0,7524)	6	100965880	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs6877440	0,0054	A/G	G (0,1287)	5	109071966	0,0049	7,63 (1,5, 75,52)
rs10124515	0,0054	A/G	A (0,1765)	9	113153446	0,027	3,15 (1,05, 10,29)
rs967099	0,0054	A/G	A (0,3905)	4	114476254	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs363221	0,0054	A/G	G (0,0571)	10	119008021	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs7101547	0,0054	A/G	G (0,8238)	11	132700125	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs12535022	0,0054	A/G	A (0,1923)	7	138229160	0,23	1,82 (0,64, 5,3)

rs996955	0,0054	A/G	G (0,3571)	8	139447407	0,065	2,19 (0,91, 5,41)
rs625717	0,0054	A/G	G (0,4714)	6	145459728	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs1389717	0,0054	A/G	G (0,6524)	6	151133914	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs10015908	0,0054	A/G	G (0,8048)	4	187652061	0,032	3,32 (1,06, 12,5)
rs6602311	0,0055	A/G	A (0,2)	10	8548252	0,1	2,26 (0,82, 6,43)
rs10805347	0,0055	A/G	G (0,6381)	4	15517108	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs6531036	0,0055	A/G	G (0,8619)	2	17352466	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs1525902	0,0055	A/G	G (0,1058)	12	33870876	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs1529806	0,0055	A/G	G (0,2762)	18	43156991	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs2924250	0,0055	A/G	G (0,4)	17	43698118	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs10483612	0,0055	A/C	C (0,1842)	14	52104019	0,0048	4,68 (1,42, 18,34)
rs7663168	0,0055	A/C	A (0,8434)	4	67166380	0,18	2,36 (0,65, 10,84)
rs1434762	0,0055	A/G	A (0,6733)	8	69166175	0,0023	3,84 (1,49, 10,72)
rs273464	0,0055	A/G	A (0,2381)	9	79058890	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs1439618	0,0055	A/G	G (0,419)	15	91250973	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs4451693	0,0055	A/G	A (0,1476)	11	98511000	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs2190358	0,0055	A/G	G (0,681)	2	102039742	0,039	2,58 (1,02, 6,91)
rs10435337	0,0055	A/C	A (0,2356)	7	102924635	0,0067	3,6 (1,33, 10,39)
rs228614	0,0055	A/G	G (0,5714)	4	103935840	0,047	2,36 (0,99, 5,87)
rs1894671	0,0055	A/G	G (0,3429)	6	115916375	0,049	2,31 (0,99, 5,48)
rs8600	0,0055	A/C	A (0,2308)	2	119776151	0,11	2,17 (0,79, 6,19)
rs1428393	0,0055	A/G	A (0,5194)	5	122687008	0,031	2,48 (1,06, 5,94)
rs1500847	0,0055	A/G	G (0,5905)	4	143190939	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs7463969	0,0055	A/G	A (0,1287)	8	143291920	0,0079	7,32 (1,4, 73,3)
rs480110	0,0055	A/G	A (0,5333)	6	145447727	0,032	2,39 (1,03, 5,67)
rs11737895	0,0055	A/C	A (0,2714)	4	156980332	0,12	2 (0,76, 5,38)
rs9814786	0,0055	A/G	A (0,4)	3	192294992	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs10802948	0,0055	A/G	A (0,2143)	1	237796675	0,16	2,03 (0,73, 5,85)
rs13402622	0,0055	A/G	A (0,7)	2	240564340	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs1538714	0,0056	A/G	A (0,1667)	9	1314647	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs7976304	0,0056	A/G	G (0,5429)	12	5669475	0,08	2,09 (0,9, 4,92)
rs6500756	0,0056	A/C	A (0,0526)	16	6079661	0,032	Inf (0,9, Inf)
rs1658957	0,0056	A/G	A (0,519)	9	6662097	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs2578275	0,0056	A/G	G (0,519)	9	6663957	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs9378524	0,0056	A/G	A (0,4)	6	8070407	0,067	2,21 (0,92, 5,38)
rs8111918	0,0056	A/G	A (0,7857)	19	14780710	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs869179	0,0056	A/G	A (0,3476)	1	21585435	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs2433084	0,0056	A/C	C (0,8)	8	25584964	0,096	2,5 (0,84, 8,52)
rs7215616	0,0056	A/G	G (0,9095)	17	28547280	0,32	2,16 (0,48, 11,1)
rs10486680	0,0056	A/G	G (0,9381)	7	38596814	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs10511953	0,0056	A/G	G (0,2667)	9	38705865	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs9532397	0,0056	A/G	A (0,2762)	13	39017410	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs698613	0,0056	A/G	G (0,9333)	18	44781491	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs1807472	0,0056	A/C	A (0,119)	22	48249450	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs1395604	0,0056	A/G	G (0,3883)	16	49487455	0,046	2,33 (0,99, 5,62)
rs9945952	0,0056	A/G	A (0,2667)	18	52853676	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs9536591	0,0056	A/C	A (0,5762)	13	53479088	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs10207939	0,0056	A/C	A (0,7952)	2	61165066	0,11	2,26 (0,8, 7,12)
rs8071270	0,0056	A/G	A (0,3125)	17	66907543	0,022	2,73 (1,11, 6,93)
rs1007874	0,0056	A/G	A (0,3762)	2	84280005	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs8041687	0,0056	A/G	G (0,9143)	15	86999564	0,0019	Inf (2,13, Inf)
rs1158464	0,0056	A/G	G (0,7129)	5	88374545	0,006	3,64 (1,37, 10,62)
rs4729015	0,0056	A/C	A (0,3077)	7	91206243	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs7969106	0,0056	A/C	C (0,1143)	12	93115220	0,09	2,75 (0,76, 11,29)

rs2106295	0,0056	A/C	A (0,3667)	7	93575940	0,00045	4,48 (1,79, 11,77)
rs2310144	0,0056	A/G	G (0,5381)	2	101988279	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs1006817	0,0056	A/C	A (0,2905)	7	102849936	0,0012	4,3 (1,65, 11,91)
rs17643292	0,0056	A/G	A (0,1476)	11	106023093	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs975666	0,0056	A/G	G (0,4952)	12	116625292	0,12	1,91 (0,83, 4,48)
rs7749394	0,0056	A/G	A (0,6286)	6	119451228	0,23	1,75 (0,74, 4,3)
rs70156	0,0056	A/C	C (0,1524)	9	122504061	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs7459733	0,0056	A/G	G (0,2905)	8	132006059	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs2267698	0,0056	A/G	A (0,9476)	7	139069977	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs214955	0,0056	A/G	A (0,5429)	6	152789820	0,0018	3,61 (1,53, 8,86)
rs6702896	0,0056	A/G	G (0,2524)	1	164915068	0,51	1,35 (0,51, 3,55)
rs9456079	0,0056	A/G	A (0,8857)	6	168602007	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs6663324	0,0056	A/G	G (0,919)	1	201678421	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs7775946	0,0057	A/G	A (0,2476)	6	2688244	0,28	1,66 (0,66, 4,22)
rs1218342	0,0057	A/G	A (0,7524)	10	14350005	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs4721864	0,0057	A/G	G (0,381)	7	19866881	0,0055	3,14 (1,33, 7,65)
rs12447858	0,0057	A/G	G (0,1553)	16	20076334	0,053	2,71 (0,94, 8,36)
rs1496759	0,0057	A/G	G (0,2238)	16	20528494	0,0041	4,91 (1,5, 19,08)
rs3087812	0,0057	A/G	G (0,2238)	16	20542276	0,0041	4,91 (1,5, 19,08)
rs151328	0,0057	A/G	A (0,2238)	16	20556203	0,0041	4,91 (1,5, 19,08)
rs17795538	0,0057	A/G	G (0,119)	14	24327620	0,09	2,75 (0,76, 11,29)
rs12887023	0,0057	A/C	A (0,2376)	14	28590335	0,016	3,01 (1,1, 7,8)
rs641027	0,0057	A/G	G (0,1333)	13	38877197	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs9677398	0,0057	A/C	C (0,7095)	2	43545786	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs4564645	0,0057	A/G	A (0,3476)	18	43868534	0,065	2,19 (0,91, 5,41)
rs763391	0,0057	A/G	G (0,281)	7	68361691	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs17085151	0,0057	A/G	G (0,0857)	13	68945111	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs7100913	0,0057	A/G	G (0,8654)	10	71318322	0,0064	6,92 (1,48, 65,88)
rs1812680	0,0057	A/G	G (0,3524)	18	73001653	0,0079	3,1 (1,28, 7,73)
rs349363	0,0057	A/G	A (0,226)	8	73594355	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs7907270	0,0057	A/G	A (0,4476)	10	78550949	0,33	1,57 (0,68, 3,66)
rs1382775	0,0057	A/G	G (0,481)	11	79673362	0,12	1,88 (0,81, 4,42)
rs9925302	0,0057	A/G	G (0,8857)	16	85223804	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs4458614	0,0057	A/G	A (0,7333)	5	90476902	0,0078	3,88 (1,35, 12,96)
rs12134841	0,0057	A/C	C (0,0728)	1	90489738	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs1508065	0,0057	A/G	G (0,9375)	11	94421495	0,083	7,08 (0,75, 345,31)
rs7711674	0,0057	A/G	G (0,1476)	5	117320167	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs1331621	0,0057	A/G	A (0,3952)	9	119253916	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs10231282	0,0057	A/G	A (0,4476)	7	123301588	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs322812	0,0057	A/G	G (0,4327)	7	127338738	0,017	2,78 (1,18, 6,73)
rs2031205	0,0057	A/G	G (0,8524)	6	131751634	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs6464111	0,0057	A/G	G (0,281)	7	149968521	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs717687	0,0057	A/G	G (0,4854)	6	153341329	0,01	2,89 (1,21, 7,05)
rs10428211	0,0057	A/G	G (0,3905)	3	194437588	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs4370312	0,0058	A/G	A (0,1058)	5	1172722	0,065	2,8 (0,86, 10,11)
rs4669825	0,0058	A/G	G (0,476)	2	12271667	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs10500796	0,0058	A/G	A (0,7714)	11	13655409	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs1820446	0,0058	A/C	C (0,6095)	15	32693440	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs3194051	0,0058	A/G	G (0,2714)	5	35912031	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs10491434	0,0058	A/G	G (0,2714)	5	35913671	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs150795	0,0058	A/G	G (0,4)	21	42335448	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs1893948	0,0058	A/G	G (0,6111)	18	43963551	0,00034	4,45 (1,83, 11,28)
rs1560525	0,0058	A/C	C (0,4471)	13	46598335	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs11172406	0,0058	A/C	C (0,6394)	12	56652873	0,31	1,63 (0,68, 4,01)

rs706411	0,0058	A/G	G (0,4667)	1	58004642	0,08	2,05 (0,87, 4,96)
rs1445978	0,0058	A/G	G (0,6286)	5	60890827	0,017	2,77 (1,12, 7,19)
rs1561398	0,0058	A/G	G (0,719)	5	71522541	0,0013	5,69 (1,72, 24,72)
rs6453597	0,0058	A/G	G (0,9429)	6	73469609	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs2951922	0,0058	A/G	A (0,3932)	6	76219570	0,007	3,25 (1,32, 8,22)
rs9649304	0,0058	A/G	G (0,0857)	7	77737325	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs11647213	0,0058	A/G	G (0,8143)	16	85228015	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs7858600	0,0058	A/G	A (0,481)	9	102605917	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs9520220	0,0058	A/G	A (0,4663)	13	106307637	0,031	2,48 (1,06, 5,94)
rs3803167	0,0058	A/G	A (0,7885)	12	110248306	0,01	4,05 (1,31, 15,17)
rs11195191	0,0058	A/G	G (0,0952)	10	112325746	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs27634	0,0058	A/G	A (0,2228)	5	115722976	0,15	2,13 (0,74, 6,35)
rs709611	0,0058	A/G	G (0,7476)	9	130077913	0,19	1,93 (0,73, 5,48)
rs2501879	0,0058	A/G	G (0,2476)	1	158048038	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs6427703	0,0058	A/G	G (0,3725)	1	159666350	0,094	2,1 (0,85, 5,26)
rs9815702	0,0058	A/G	G (0,6779)	3	165217916	0,00012	6,59 (2,18, 24,37)
rs6890425	0,0058	A/G	A (0,3048)	5	177359136	0,15	1,84 (0,75, 4,56)
rs1447322	0,0058	A/G	A (0,3214)	4	181531305	0,0093	3,21 (1,23, 8,76)
rs6815342	0,0058	A/G	A (0,1524)	4	187320080	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs6725303	0,0058	A/C	C (0,7308)	2	211179533	0,0096	3,48 (1,26, 10,73)
rs219870	0,0059	A/C	C (0,3667)	20	9550875	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs745181	0,0059	A/G	A (0,6333)	11	11305404	0,01	2,99 (1,24, 7,59)
rs2416678	0,0059	A/G	G (0,1649)	12	11448926	0,041	2,96 (0,9, 5,10)
rs7867305	0,0059	A/C	C (0,2621)	9	12778784	0,0015	4,02 (1,57, 10,84)
rs6105055	0,0059	A/G	A (0,1095)	20	13168348	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs707821	0,0059	A/G	G (0,8857)	6	14778866	0,0046	Inf (1,84, Inf)
rs2102623	0,0059	A/G	A (0,119)	3	18181169	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs6132146	0,0059	A/G	A (0,5095)	20	18930974	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs10490750	0,0059	A/G	A (0,7621)	2	23623216	0,0013	5,7 (1,71, 24,87)
rs2516400	0,0059	A/G	A (0,3265)	6	31589084	0,031	2,7 (1,07, 7,03)
rs897506	0,0059	A/C	C (0,7762)	2	33698163	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs2862999	0,0059	A/G	G (0,2048)	11	43848270	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs135796	0,0059	A/G	G (0,0931)	22	48268650	0,14	2,7 (0,74, 11,15)
rs1407440	0,0059	A/G	A (0,1346)	13	49184219	0,12	2,92 (0,72, 14,2)
rs5743289	0,0059	A/G	A (0,1714)	16	49314275	0,2	2,11 (0,69, 6,69)
rs890869	0,0059	A/G	A (0,181)	19	60324855	0,0041	4,91 (1,5, 19,08)
rs16927963	0,0059	A/G	A (0,8714)	10	72205498	0,023	5,21 (1,07, 50,48)
rs1715489	0,0059	A/G	G (0,1619)	17	72790904	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs2246456	0,0059	A/C	C (0,7524)	8	73745292	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs1795970	0,0059	A/G	G (0,2857)	12	77372865	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs2067860	0,0059	A/G	A (0,1333)	16	82189931	0,0083	7,17 (1,38, 71,92)
rs4773567	0,0059	A/G	G (0,1381)	13	89738714	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs10512379	0,0059	A/G	A (0,1143)	9	107599983	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs2724661	0,0059	A/G	G (0,681)	11	123560412	0,042	2,43 (0,99, 6,33)
rs948071	0,0059	A/G	A (0,6905)	11	123590672	0,042	2,43 (0,99, 6,33)
rs322840	0,0059	A/G	G (0,6442)	7	127302926	0,005	3,37 (1,37, 8,81)
rs6857927	0,0059	A/C	C (0,4952)	4	162617834	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs9685165	0,0059	A/C	C (0,2067)	4	175918687	0,0031	4,73 (1,55, 16,38)
rs10911812	0,0059	A/C	C (0,4615)	1	182779865	0,031	2,43 (1,03, 5,87)
rs12477557	0,0059	A/C	A (0,2)	2	199062376	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs1569175	0,0059	A/G	G (0,0714)	2	200847460	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs10754661	0,0059	A/G	G (0,2095)	1	235527214	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs7479065	0,006	A/G	G (0,719)	11	2025293	0,13	2,09 (0,8, 5,88)
rs3843924	0,006	A/G	A (0,5952)	8	4065461	0,028	2,63 (1,09, 6,68)

rs9313264	0,006	A/G	A (0,2762)	5	9014561	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs6871960	0,006	A/C	C (0,2762)	5	9016871	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs6880494	0,006	A/C	C (0,2762)	5	9030180	0,0034	4,09 (1,52, 11,75)
rs3777253	0,006	A/C	C (0,8667)	5	9174591	6,00E-05	Inf (3,54, Inf)
rs1399490	0,006	A/G	A (0,8238)	7	9592850	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs3765896	0,006	A/G	G (0,1524)	1	11008686	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs7098491	0,006	A/C	A (0,0952)	10	11864856	0,0096	Inf (1,59, Inf)
rs1858941	0,006	A/G	G (0,4471)	7	20409719	0,018	2,77 (1,16, 6,83)
rs6840416	0,006	A/G	A (0,1143)	4	25676864	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs12349820	0,006	A/G	A (0,7238)	9	27543876	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs313153	0,006	A/G	G (0,1714)	1	28155585	0,043	3,06 (1,01, 10,05)
rs2957932	0,006	A/G	G (0,7333)	17	43685183	0,016	3,25 (1,18, 10,05)
rs979746	0,006	A/C	C (0,7333)	17	43691111	0,016	3,25 (1,18, 10,05)
rs11831940	0,006	A/G	G (0,699)	12	46476433	0,02	2,95 (1,12, 8,31)
rs8082489	0,006	A/G	G (0,5146)	17	51470724	0,017	2,76 (1,17, 6,72)
rs4412789	0,006	A/G	A (0,7095)	12	58528735	0,027	3,03 (1,09, 9,4)
rs1480298	0,006	A/G	A (0,3107)	4	58568166	0,033	2,58 (1,03, 6,61)
rs8103535	0,006	A/C	A (0,2381)	19	58853143	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs8103787	0,006	A/G	A (0,2381)	19	58853397	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs10191517	0,006	A/G	G (0,7048)	2	73470058	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs1410569	0,006	A/G	G (0,7952)	9	75536154	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs1479312	0,006	A/G	A (0,919)	11	79659821	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs4782607	0,006	A/G	A (0,081)	16	82911084	0,023	5,21 (1,07, 50,48)
rs10016927	0,006	A/C	C (0,4048)	4	96922290	0,003	3,48 (1,47, 8,49)
rs4494277	0,006	A/C	A (0,7)	11	97309293	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs1943783	0,006	A/G	A (0,4952)	11	101863317	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs12338452	0,006	A/G	A (0,0619)	9	105011441	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs1808973	0,006	A/G	A (0,481)	1	112199876	0,08	2,09 (0,9, 4,92)
rs1807211	0,006	A/G	A (0,6524)	1	112202490	0,042	2,43 (0,99, 6,33)
rs1181770	0,006	A/G	G (0,7619)	7	140604578	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs2366240	0,006	A/C	C (0,7667)	7	140610332	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs12196375	0,006	A/C	C (0,86)	6	148754343	0,0063	6,89 (1,46, 65,8)
rs2340252	0,006	A/C	A (0,5048)	4	157486823	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs13781	0,006	A/G	A (0,2762)	2	170764875	0,00048	4,87 (1,83, 13,95)
rs10000456	0,006	A/G	G (0,1875)	4	176024671	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs6836502	0,006	A/C	A (0,0619)	4	181250382	0,4	2,83 (0,39, 32,62)
rs2121639	0,006	A/G	G (0,6143)	4	181551448	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs7626795	0,006	A/G	G (0,1238)	3	191833163	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs6749960	0,006	A/G	A (0,8476)	2	197624630	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs2376187	0,006	A/G	G (0,8476)	2	197641790	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs10924375	0,006	A/G	G (0,2667)	1	242370122	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs2709064	0,0061	A/G	A (0,5571)	7	9315239	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs8070243	0,0061	A/G	A (0,4333)	17	11692776	0,033	2,34 (1,01, 5,56)
rs12192359	0,0061	A/G	A (0,3714)	6	13272634	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs10244904	0,0061	A/G	G (0,7952)	7	19812503	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs2749817	0,0061	A/G	G (0,6857)	20	23007255	0,0087	3,13 (1,25, 8,37)
rs1892775	0,0061	A/G	G (0,4381)	21	32071786	0,072	2,21 (0,92, 5,51)
rs2834368	0,0061	A/G	G (0,1333)	21	34341060	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs11170890	0,0061	A/G	G (0,8571)	12	37835456	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs9380854	0,0061	A/G	A (0,0714)	6	39465235	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs7165971	0,0061	A/G	A (0,6905)	15	53708305	0,099	2,13 (0,86, 5,57)
rs885355	0,0061	A/G	G (0,2184)	14	58633058	0,054	2,72 (0,96, 8,06)
rs3825073	0,0061	A/C	A (0,1346)	11	64656846	0,0037	6,59 (1,62, 38,97)
rs10131712	0,0061	A/G	A (0,8905)	14	69425371	0,0022	Inf (2,1, Inf)

rs10957512	0,0061	A/G	A (0,7952)	8	71053049	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs1821016	0,0061	A/G	G (0,0905)	8	77322321	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs607345	0,0061	A/G	A (0,4238)	1	85108179	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs4571541	0,0061	A/G	A (0,3095)	6	92885445	0,2	1,83 (0,73, 4,6)
rs854561	0,0061	A/G	A (0,3702)	7	94591668	0,071	2,11 (0,88, 5,16)
rs7136446	0,0061	A/G	G (0,3667)	12	101340982	0,0047	3,38 (1,41, 8,37)
rs2375016	0,0061	A/G	G (0,3524)	12	107730380	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs17127145	0,0061	A/G	A (0,9363)	10	111920351	0,081	7,43 (0,79, 362,98)
rs7077408	0,0061	A/G	A (0,0619)	10	118218753	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs1892968	0,0061	A/G	A (0,3524)	11	122815590	0,1	2,02 (0,84, 4,94)
rs2479104	0,0061	A/G	A (0,8762)	9	123664655	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs9324820	0,0061	A/G	G (0,9095)	5	154793593	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs4233808	0,0061	A/G	G (0,1143)	2	167300989	0,0071	6,08 (1,47, 36,22)
rs1013729	0,0061	A/C	C (0,2714)	4	181883830	0,39	1,53 (0,61, 3,82)
rs716756	0,0061	A/G	G (0,4667)	1	182802559	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs720971	0,0061	A/G	G (0,4667)	1	182817425	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs3741974	0,0062	A/G	A (0,2429)	12	1784534	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs3856852	0,0062	A/G	G (0,8619)	3	3206647	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs17168763	0,0062	A/G	G (0,881)	7	15276553	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs12031938	0,0062	A/C	A (0,2524)	1	18302045	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs2285690	0,0062	A/G	A (0,3269)	7	24676002	0,045	2,31 (0,97, 5,61)
rs2383811	0,0062	A/G	G (0,0952)	9	29406253	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs136067	0,0062	A/G	G (0,7429)	22	45664516	0,079	2,41 (0,89, 7,09)
rs8057505	0,0062	A/G	G (0,8835)	16	48262130	0,053	3,92 (0,98, 22,88)
rs131718	0,0062	A/G	G (0,3204)	22	49348067	0,27	1,69 (0,65, 4,41)
rs1538881	0,0062	A/G	A (0,5817)	1	52049060	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs2427032	0,0062	A/G	G (0,1538)	20	59297367	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs1071646	0,0062	A/C	C (0,3429)	15	61138893	0,1	2,04 (0,86, 4,93)
rs17158154	0,0062	A/C	A (0,1571)	11	62876062	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs1927819	0,0062	A/G	G (0,119)	13	66664262	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs7207590	0,0062	A/C	C (0,2794)	17	69011846	0,0056	3,96 (1,42, 11,98)
rs2808207	0,0062	A/G	G (0,3952)	6	76186935	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs11948804	0,0062	A/G	A (0,1095)	5	78839534	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs2787942	0,0062	A/G	G (0,1286)	6	88496102	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs11020995	0,0062	A/C	C (0,7163)	11	94356646	0,012	3,18 (1,2, 9,23)
rs7330977	0,0062	A/C	C (0,3714)	13	101535664	0,0021	3,69 (1,51, 9,36)
rs316969	0,0062	A/G	A (0,9143)	1	104774715	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs1264901	0,0062	A/G	A (0,9429)	1	111699077	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs2146762	0,0062	A/G	A (0,7762)	6	119419347	0,37	1,67 (0,62, 4,76)
rs10518319	0,0062	A/G	G (0,1476)	4	120169800	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs10819303	0,0062	A/G	A (0,5667)	9	127472508	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs2402964	0,0062	A/G	A (0,0714)	7	128985109	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs6888242	0,0062	A/G	A (0,3429)	5	160964402	0,01	3,17 (1,25, 8,33)
rs4365431	0,0062	A/G	G (0,1286)	2	168611925	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs973573	0,0062	A/C	C (0,0905)	4	188486207	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs13375803	0,0062	A/G	G (0,9)	1	205312949	0,0022	Inf (2,1, Inf)
rs10497942	0,0062	A/G	A (0,1476)	2	211779425	0,79	1,24 (0,38, 3,99)
rs1183141	0,0063	A/G	G (0,8476)	17	5785318	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs4702698	0,0063	A/G	A (0,6619)	5	10570908	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs4910411	0,0063	A/G	A (0,0571)	11	11676195	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs4237447	0,0063	A/G	A (0,1505)	10	15286352	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs249116	0,0063	A/G	A (0,1952)	5	17005807	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs10840745	0,0063	A/C	A (0,4216)	12	17601788	0,01	2,89 (1,21, 7,05)
rs38147	0,0063	A/G	G (0,6333)	7	19825783	0,024	2,75 (1,09, 7,37)

rs1534649	0,0063	A/C	A (0,5429)	8	19843921	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs1332180	0,0063	A/G	G (0,919)	9	21403085	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs12419174	0,0063	A/G	A (0,9356)	11	36515854	0,074	4,95 (0,88, 51,31)
rs1998612	0,0063	A/C	A (0,2333)	13	42822997	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs6007220	0,0063	A/G	A (0,1286)	22	43347041	0,26	1,95 (0,54, 7,42)
rs10857437	0,0063	A/G	A (0,1667)	10	50051927	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs346420	0,0063	A/C	C (0,1)	5	62564968	0,018	5,05 (1,21, 30,27)
rs4529740	0,0063	A/G	G (0,8667)	1	63909062	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs755764	0,0063	A/G	G (0,8476)	8	65345636	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs12737233	0,0063	A/G	G (0,181)	1	70496956	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs10518334	0,0063	A/G	G (0,181)	1	70520289	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs495593	0,0063	A/G	G (0,2381)	13	71817801	0,17	2,01 (0,75, 5,58)
rs798396	0,0063	A/G	A (0,4571)	12	76316841	0,12	1,99 (0,85, 4,75)
rs2035620	0,0063	A/G	G (0,0905)	2	77940211	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs4693421	0,0063	A/G	A (0,5667)	4	83376575	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs1992623	0,0063	A/C	A (0,2952)	16	85203281	0,0092	3,22 (1,25, 8,7)
rs10249530	0,0063	A/G	G (0,2714)	7	90636972	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs1371357	0,0063	A/G	A (0,1683)	4	94980827	0,026	3,27 (1,1, 10,67)
rs1954850	0,0063	A/G	G (0,219)	11	101883770	0,17	2,01 (0,75, 5,58)
rs1766783	0,0063	A/C	A (0,1905)	1	119146938	0,23	1,82 (0,64, 5,3)
rs10510103	0,0063	A/G	G (0,3333)	10	123614500	0,00045	4,48 (1,79, 11,77)
rs2542615	0,0063	A/G	A (0,6714)	10	131018942	0,00042	5,14 (1,89, 15,77)
rs2462870	0,0063	A/C	A (0,2885)	4	138954760	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs968538	0,0063	A/G	A (0,6048)	2	193305641	0,17	1,75 (0,75, 4,17)
rs12117400	0,0063	A/G	G (0,9231)	1	212073589	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs4719607	0,0064	A/G	A (0,649)	7	2433192	0,0019	4,1 (1,55, 11,93)
rs12506821	0,0064	A/G	G (0,119)	4	3321529	0,35	2,03 (0,51, 8,75)
rs2327841	0,0064	A/C	C (0,3048)	20	14185257	0,15	1,84 (0,75, 4,56)
rs10495650	0,0064	A/C	C (0,1381)	2	16464861	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs9509036	0,0064	A/C	C (0,7714)	13	19576392	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs964189	0,0064	A/G	G (0,3619)	8	20752615	0,16	1,89 (0,8, 4,53)
rs7070284	0,0064	A/G	A (0,5952)	10	23193356	0,08	2,05 (0,87, 4,96)
rs2886153	0,0064	A/G	A (0,5952)	10	23226630	0,08	2,05 (0,87, 4,96)
rs4330872	0,0064	A/G	A (0,881)	1	24221676	0,11	3,7 (0,71, 36,88)
rs10969885	0,0064	A/G	G (0,625)	9	30830471	0,034	2,75 (1,06, 7,71)
rs1352774	0,0064	A/G	G (0,5619)	4	32003144	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs1570211	0,0064	A/G	A (0,9231)	14	33025576	0,083	7,08 (0,75, 345,31)
rs1413611	0,0064	A/G	G (0,419)	10	36506897	0,03	2,52 (1, 08,6)
rs2304102	0,0064	A/G	G (0,6619)	19	38159197	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs179271	0,0064	A/G	A (0,5762)	6	39187081	0,12	1,93 (0,83, 4,57)
rs4812279	0,0064	A/C	C (0,399)	20	59210886	0,24	1,6 (0,69, 3,76)
rs9883195	0,0064	A/C	A (0,9327)	3	59435360	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs10515181	0,0064	A/G	G (0,8524)	5	73751240	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs6467917	0,0064	A/G	A (0,581)	7	82214308	0,12	1,93 (0,82, 4,65)
rs4916737	0,0064	A/C	C (0,6048)	5	88326523	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs362732	0,0064	A/G	G (0,3333)	7	102804019	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs156372	0,0064	A/G	A (0,1714)	5	174888400	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs2940527	0,0064	A/G	G (0,1346)	5	176144896	0,57	1,48 (0,41, 5,41)
rs2362470	0,0065	A/G	G (0,2596)	12	5742820	0,19	1,81 (0,7, 4,77)
rs3021387	0,0065	A/G	A (0,2304)	2	8443521	0,0068	4,01 (1,36, 13,01)
rs2456237	0,0065	A/G	A (0,4619)	5	9158283	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs2268115	0,0065	A/C	A (0,4439)	12	13760992	0,0088	3,11 (1,28, 7,91)
rs7238647	0,0065	A/G	A (0,4714)	18	14017616	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs12149474	0,0065	A/G	A (0,1429)	16	25676665	0,061	2,9 (0,89, 10,47)

rs7132644	0,0065	A/G	G (0,8429)	12	27053543	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs7146149	0,0065	A/C	C (0,7286)	14	28027974	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs9573959	0,0065	A/G	G (0,2019)	13	34934119	0,074	2,65 (0,86, 8,78)
rs17406451	0,0065	A/C	C (0,6524)	2	43544127	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs2278868	0,0065	A/G	A (0,4619)	17	43617170	0,0019	3,57 (1,5, 8,86)
rs8072282	0,0065	A/G	G (0,4619)	17	43631857	0,0019	3,57 (1,5, 8,86)
rs4714885	0,0065	A/G	A (0,7048)	6	45963492	0,00083	4,82 (1,77, 14,8)
rs5767764	0,0065	A/G	A (0,5437)	22	46220364	0,0029	3,46 (1,44, 8,55)
rs1992298	0,0065	A/G	A (0,1476)	1	47898788	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs16945724	0,0065	A/G	G (0,0625)	17	57372670	0,0046	Inf (1,84, Inf)
rs3745437	0,0065	A/G	G (0,0762)	19	59663041	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs308576	0,0065	A/G	G (0,1584)	13	61696876	0,0037	5,23 (1,59, 20,4)
rs2367536	0,0065	A/G	G (0,3048)	17	66975870	0,003	3,77 (1,5, 9,89)
rs877874	0,0065	A/G	G (0,2157)	17	75450416	0,039	2,66 (0,98, 7,57)
rs4497612	0,0065	A/G	G (0,1095)	14	77130762	0,35	2,03 (0,51, 8,75)
rs9601665	0,0065	A/G	A (0,2048)	13	81128027	0,00091	7,6 (1,9, 44,59)
rs6936512	0,0065	A/G	A (0,8524)	6	85789267	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs926784	0,0065	A/G	G (0,8029)	14	96656675	0,34	1,77 (0,6, 5,67)
rs12256664	0,0065	A/C	A (0,9135)	10	107359087	0,0043	7,91 (1,56, 78,19)
rs7897726	0,0065	A/G	G (0,7381)	10	108733540	0,18	1,93 (0,7, 5,74)
rs4870858	0,0065	A/C	C (0,7115)	8	124670174	0,0078	3,88 (1,35, 12,96)
rs9375400	0,0065	A/G	G (0,2762)	6	125889153	0,5	1,48 (0,55, 3,96)
rs13387889	0,0065	A/G	A (0,1667)	2	128604438	0,015	5,2 (1,23, 31,35)
rs4926386	0,0065	A/C	A (0,0909)	1	146699208	0,019	6,01 (1,12, 61,09)
rs164122	0,0065	A/G	G (0,649)	1	159100015	0,0043	3,57 (1,39, 9,89)
rs4862224	0,0065	A/C	A (0,2624)	4	184880945	0,013	3,74 (1,2, 13,15)
rs10494662	0,0065	A/G	G (0,9375)	1	188507286	0,08	7,68 (0,82, 375,05)
rs4973252	0,0065	A/G	G (0,7212)	2	230745884	0,0097	3,42 (1,24, 10,62)
rs3809263	0,0066	A/G	G (0,7143)	12	643717	0,013	3,14 (1,22, 8,7)
rs1817207	0,0066	A/G	G (0,7476)	11	5044288	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs3782631	0,0066	A/G	G (0,5455)	12	5666004	0,07	2,19 (0,92, 5,34)
rs2290239	0,0066	A/G	A (0,6905)	12	7167525	0,15	2 (0,85, 22)
rs6488801	0,0066	A/C	C (0,3431)	12	8017012	0,066	2,19 (0,9, 5,42)
rs548304	0,0066	A/G	A (0,2286)	6	11745469	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs243898	0,0066	A/G	G (0,9135)	20	13185714	0,098	3,37 (0,72, 21,43)
rs1151924	0,0066	A/G	A (0,9286)	20	15505228	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs1998382	0,0066	A/C	A (0,4167)	20	18933842	0,019	2,61 (1,11, 6,28)
rs2242540	0,0066	A/G	G (0,5051)	14	21480460	0,0015	3,84 (1,6, 9,65)
rs9368310	0,0066	A/G	A (0,519)	6	21535122	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs12055945	0,0066	A/G	G (0,755)	7	22585564	0,49	1,47 (0,54, 4,24)
rs5762049	0,0066	A/C	C (0,5667)	22	25986767	0,05	2,27 (0,96, 5,55)
rs1546138	0,0066	A/C	A (0,1287)	5	28053573	0,0043	7,91 (1,56, 78,19)
rs1540297	0,0066	A/G	A (0,6476)	22	34434965	0,12	1,93 (0,82, 4,65)
rs11129738	0,0066	A/G	G (0,2333)	3	36876584	0,0082	3,75 (1,28, 12,13)
rs6493393	0,0066	A/G	A (0,519)	15	48064237	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs2648005	0,0066	A/G	A (0,5429)	16	50124541	0,0029	3,43 (1,45, 8,39)
rs11004401	0,0066	A/G	G (0,8689)	10	56024124	0,0046	Inf (1,91, Inf)
rs9599648	0,0066	A/G	A (0,3952)	13	69826210	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs872470	0,0066	A/G	G (0,0524)	2	85440301	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs11547160	0,0066	A/G	A (0,0524)	2	85448073	0,081	7,32 (0,78, 356,8)
rs2273696	0,0066	A/C	C (0,3762)	10	102249696	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs11112661	0,0066	A/G	G (0,4856)	12	104582716	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs10502054	0,0066	A/C	A (0,932)	11	104747894	0,012	Inf (1,3, Inf)
rs1834175	0,0066	A/C	A (0,819)	10	109667757	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)

rs4946069	0,0066	A/G	G (0,3524)	6	115697120	0,03	2,52 (1,0, 8,6)
rs2660442	0,0066	A/G	G (0,5571)	4	142456078	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs537693	0,0066	A/G	G (0,8762)	6	159632547	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs811197	0,0066	A/G	G (0,5381)	3	175492753	0,033	2,34 (1,01, 5,56)
rs1153702	0,0066	A/G	A (0,6202)	2	175746264	0,018	2,69 (1,12, 6,73)
rs11132328	0,0066	A/G	G (0,2571)	4	186860442	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs9881941	0,0066	A/C	A (0,4327)	3	189368138	0,028	2,5 (1,05, 6,04)
rs1933701	0,0066	A/G	G (0,5048)	1	189462162	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs17336419	0,0066	A/C	C (0,2933)	1	201608623	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs11594791	0,0067	A/G	G (0,9286)	10	3549601	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs1992203	0,0067	A/C	A (0,1346)	8	4744792	0,11	2,48 (0,74, 9,07)
rs1537656	0,0067	A/G	A (0,3238)	6	8060391	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs4978113	0,0067	A/G	G (0,219)	9	21391106	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs2949528	0,0067	A/G	G (0,6106)	18	26041261	0,012	3,11 (1,2, 8,67)
rs241707	0,0067	A/G	G (0,4476)	22	31703388	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs1523785	0,0067	A/G	G (0,7048)	2	36649435	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs1304138	0,0067	A/G	G (0,6571)	3	39979370	0,028	2,63 (1,09, 6,68)
rs3861062	0,0067	A/C	A (0,898)	11	44601861	0,13	3,22 (0,76, 19,46)
rs1951479	0,0067	A/G	G (0,4476)	14	44806289	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs2350284	0,0067	A/G	G (0,1905)	6	65648275	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs7743515	0,0067	A/G	G (0,1905)	6	65653480	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs4074707	0,0067	A/G	A (0,8619)	3	67155642	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs1804522	0,0067	A/G	G (0,3073)	17	73694638	0,031	2,63 (1,02, 7,05)
rs4773668	0,0067	A/G	A (0,5619)	13	91598223	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs965770	0,0067	A/G	A (0,2095)	14	97652798	0,0082	3,75 (1,28, 12,13)
rs7716581	0,0067	A/G	G (0,3857)	5	116719232	0,013	2,85 (1,16, 7,22)
rs10818649	0,0067	A/G	A (0,5857)	9	122048869	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs921924	0,0067	A/G	A (0,5143)	12	123746863	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs917776	0,0067	A/C	A (0,4048)	9	126225898	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs992574	0,0067	A/C	C (0,7952)	10	130694659	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs2575580	0,0067	A/G	G (0,0905)	4	145962630	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs9384054	0,0067	A/G	A (0,3571)	6	153355207	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs1432926	0,0067	A/G	G (0,2476)	5	166206202	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs2193744	0,0067	A/G	A (0,3571)	3	175387679	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs11799843	0,0067	A/G	G (0,0735)	1	183040746	0,031	Inf (1,01, Inf)
rs10497674	0,0067	A/G	A (0,9286)	2	187573988	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs3795801	0,0067	A/G	G (0,815)	1	224812474	0,03	4,29 (1,09, 24,97)
rs13415546	0,0067	A/G	G (0,3798)	2	225821050	0,1	2,02 (0,84, 4,94)
rs9956042	0,0068	A/G	A (0,9143)	18	3977533	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs531099	0,0068	A/G	G (0,4762)	1	5997921	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs11998950	0,0068	A/G	A (0,0952)	9	6801507	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs6870451	0,0068	A/G	G (0,2571)	5	8991885	0,00023	5,93 (2,09, 18,82)
rs7548659	0,0068	A/C	C (0,2087)	1	11041705	0,014	3,62 (1,23, 11,71)
rs570061	0,0068	A/G	A (0,2333)	13	20497824	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs17163904	0,0068	A/G	G (0,3571)	1	26425248	0,0075	3,11 (1,27, 7,86)
rs10122902	0,0068	A/G	G (0,8381)	9	27546780	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs4952097	0,0068	A/G	A (0,5952)	2	30232248	0,017	2,77 (1,12, 7,19)
rs8127350	0,0068	A/G	A (0,1)	21	32470751	0,0044	12,58 (1,58, 577,21)
rs1873050	0,0068	A/G	G (0,581)	17	34282595	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs3123678	0,0068	A/G	G (0,5481)	10	43435666	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs2905503	0,0068	A/G	A (0,9143)	11	60607228	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs6546266	0,0068	A/G	G (0,4333)	2	66958516	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs2589142	0,0068	A/G	A (0,2429)	17	76458857	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs7324822	0,0068	A/G	G (0,7333)	13	77904506	0,024	3,14 (1,08, 10,57)

rs4877475	0,0068	A/G	G (0,5429)	9	79040585	0,17	1,79 (0,78, 4,18)
rs790361	0,0068	A/C	C (0,819)	11	83304626	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs2954600	0,0068	A/G	A (0,1286)	12	88776452	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs2305971	0,0068	A/G	G (0,3143)	12	93105768	0,19	1,82 (0,72, 4,68)
rs7357193	0,0068	A/C	A (0,3667)	7	93432064	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs1950771	0,0068	A/G	A (0,6619)	14	94334655	0,11	2,03 (0,83, 5,17)
rs10519576	0,0068	A/G	G (0,0667)	5	118647435	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs1331616	0,0068	A/G	A (0,2333)	9	119227215	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs12411763	0,0068	A/G	G (0,1571)	10	132853583	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs2125431	0,0068	A/G	G (0,4762)	4	181242387	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs11741203	0,0069	A/G	G (0,6429)	5	2271025	0,001	4,39 (1,67, 12,71)
rs11033879	0,0069	A/G	G (0,9412)	11	4764803	0,088	6,6 (0,7, 322,33)
rs966099	0,0069	A/G	G (0,7714)	11	13714230	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs1237183	0,0069	A/G	A (0,2714)	20	15446687	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs12710748	0,0069	A/G	G (0,3333)	2	21057955	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs7776857	0,0069	A/C	C (0,3571)	7	22528008	0,03	2,42 (1,02, 5,86)
rs1049536	0,0069	A/G	G (0,7286)	22	28228908	0,15	2 (0,8, 5,22)
rs7559825	0,0069	A/G	A (0,3333)	2	37659735	0,22	1,71 (0,71, 4,15)
rs6789468	0,0069	A/G	G (0,2381)	3	37988497	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs8128695	0,0069	A/G	G (0,3905)	21	39338037	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs10416755	0,0069	A/G	A (0,1524)	19	39975287	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs2411759	0,0069	A/G	A (0,4257)	17	44426073	0,54	1,38 (0,58, 3,32)
rs1552756	0,0069	A/G	G (0,7333)	12	51468260	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs400524	0,0069	A/G	A (0,8619)	4	66947433	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs1705244	0,0069	A/G	A (0,519)	12	69875513	0,12	1,88 (0,81, 4,42)
rs943860	0,0069	A/G	A (0,2429)	9	75490268	0,12	2 (0,76, 5,38)
rs7848094	0,0069	A/G	A (0,2476)	9	89955614	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs10134946	0,0069	A/G	A (0,3238)	14	104725651	0,075	2,06 (0,87, 4,93)
rs9514649	0,0069	A/G	A (0,3824)	13	106742081	0,076	2,08 (0,89, 4,98)
rs2396135	0,0069	A/G	G (0,3952)	7	108824135	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs10519507	0,0069	A/C	A (0,9333)	5	116741031	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs9883988	0,0069	A/G	G (0,0571)	3	131645093	0,3	2,78 (0,5, 28,7)
rs6830355	0,0069	A/G	A (0,3798)	4	181386165	0,028	2,52 (1,06, 6,12)
rs4975533	0,007	A/G	G (0,1714)	5	1041510	0,0097	3,55 (1,26, 10,8)
rs4321285	0,007	A/G	A (0,2524)	18	4837173	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs2561858	0,007	A/C	A (0,3476)	5	5912422	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs4669724	0,007	A/G	G (0,1619)	2	11480967	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs2614176	0,007	A/G	A (0,8286)	11	37079412	0,0033	5,78 (1,53, 32,82)
rs2802490	0,007	A/G	G (0,5)	10	43919019	0,33	1,58 (0,68, 3,68)
rs1861739	0,007	A/C	C (0,419)	22	45452569	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs9526457	0,007	A/G	A (0,6857)	13	47624771	0,15	1,9 (0,78, 4,85)
rs801145	0,007	A/G	A (0,9238)	7	51067256	0,4	2,83 (0,39, 32,62)
rs8064100	0,007	A/G	A (0,619)	16	55282674	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs3018362	0,007	A/G	G (0,6779)	18	58233073	0,024	2,73 (1,08, 7,34)
rs1045352	0,007	A/C	C (0,3911)	5	60868837	0,026	2,61 (1,09, 6,4)
rs1812486	0,007	A/G	G (0,1952)	16	62143991	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs7133608	0,007	A/G	G (0,2905)	12	66089772	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs11077846	0,007	A/G	A (0,8942)	17	72119342	0,023	5,21 (1,07, 50,48)
rs7104259	0,007	A/G	A (0,5971)	11	74064089	0,018	2,68 (1,12, 6,68)
rs1822610	0,007	A/C	A (0,2667)	13	92537980	0,002	3,72 (1,5, 9,58)
rs7298918	0,007	A/G	G (0,2238)	12	93113480	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs180267	0,007	A/G	A (0,3173)	7	93185193	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs1905719	0,007	A/G	A (0,1952)	4	94774423	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs1836406	0,007	A/C	A (0,3571)	9	95621599	0,17	1,78 (0,76, 4,21)

rs7484006	0,007	A/G	G (0,3317)	11	99680579	0,00045	4,48 (1,79, 11,77)
rs1562221	0,007	A/G	G (0,8905)	11	104988839	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs17367786	0,007	A/G	A (0,3905)	13	106733679	0,032	2,39 (1,03, 5,67)
rs483096	0,007	A/G	A (0,1106)	1	110078352	0,17	2,82 (0,56, 18,46)
rs769563	0,007	A/G	G (0,2905)	3	110679604	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs7852204	0,007	A/G	A (0,524)	9	127453150	0,011	2,92 (1,24, 7,07)
rs1571823	0,007	A/G	A (0,2238)	9	135484150	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs4634676	0,007	A/G	A (0,3905)	8	138336165	0,1	2,04 (0,86, 4,93)
rs296513	0,007	A/G	A (0,2143)	1	197638130	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs4951693	0,007	A/C	A (0,83)	1	207530958	0,0016	13,43 (1,89, 589,99)
rs868898	0,0071	A/C	A (0,9167)	8	806716	0,04	8,81 (1,42, 0,96)
rs6751561	0,0071	A/G	A (0,1538)	2	6416761	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs1033638	0,0071	A/G	A (0,1571)	1	11020983	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs10492140	0,0071	A/C	C (0,0619)	12	13917276	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs6044080	0,0071	A/G	A (0,6048)	20	16461260	0,076	2,13 (0,9, 5,21)
rs1697647	0,0071	A/G	G (0,3454)	8	16651012	0,059	2,26 (0,91, 5,72)
rs11910740	0,0071	A/G	G (0,0667)	21	23130703	0,18	3,23 (0,6, 32,73)
rs730493	0,0071	A/G	A (0,9333)	15	33165126	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs3780867	0,0071	A/G	A (0,5194)	10	33587815	0,018	2,67 (1,13, 6,46)
rs11585	0,0071	A/G	A (0,9029)	11	33684281	0,16	3,07 (0,61, 20,12)
rs2235776	0,0071	A/G	G (0,8571)	22	42702900	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs4919756	0,0071	A/G	G (0,7381)	12	51463589	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs855314	0,0071	A/G	G (0,1905)	1	63807132	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs2860216	0,0071	A/G	A (0,7429)	14	76075761	0,015	2,93 (1,17, 7,85)
rs6574505	0,0071	A/C	A (0,3317)	14	78876950	0,21	1,77 (0,73, 4,34)
rs4887466	0,0071	A/G	A (0,5)	15	84796753	0,051	2,28 (0,99, 5,41)
rs10033018	0,0071	A/G	A (0,8544)	4	92575501	0,039	5,18 (1,06, 50,28)
rs4762290	0,0071	A/G	A (0,6714)	12	95141211	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs807450	0,0071	A/G	A (0,6667)	14	98713688	0,23	1,75 (0,74, 4,3)
rs7387186	0,0071	A/G	G (0,7048)	8	103781083	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs9520758	0,0071	A/G	A (0,5143)	13	107516512	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs25923	0,0071	A/G	G (0,3429)	5	110824997	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs10491527	0,0071	A/G	G (0,2)	9	119256347	0,094	2,3 (0,81, 6,84)
rs13298216	0,0071	A/G	G (0,0714)	9	126250459	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs3780663	0,0071	A/G	A (0,7619)	9	127711073	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs2622436	0,0071	A/G	G (0,3286)	10	131019646	0,00048	4,42 (1,79, 11,42)
rs10930342	0,0071	A/G	A (0,1905)	2	151619135	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs901363	0,0071	A/G	A (0,319)	6	159148754	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs2085449	0,0071	A/G	A (0,4048)	5	167818328	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs17072678	0,0071	A/G	G (0,7762)	4	183339561	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs17534206	0,0072	A/G	A (0,681)	5	1811662	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs11078674	0,0072	A/C	C (0,6942)	17	7251197	0,054	2,53 (0,97, 7,1)
rs4669821	0,0072	A/C	C (0,4619)	2	12265797	0,031	2,49 (1,06, 6,02)
rs16885	0,0072	A/G	G (0,7981)	6	16414730	0,0062	7,22 (1,54, 68,87)
rs1455915	0,0072	A/G	A (0,101)	8	29262045	0,054	3,95 (0,88, 24,56)
rs1511168	0,0072	A/C	C (0,8286)	8	30013376	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs2422178	0,0072	A/G	A (0,3571)	11	36112154	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs2835263	0,0072	A/G	G (0,4158)	21	36352115	0,018	2,7 (1,12, 6,8)
rs570941	0,0072	A/C	C (0,1275)	9	38263626	0,087	2,8 (0,77, 11,55)
rs2050083	0,0072	A/G	A (0,4524)	20	40000537	0,0018	3,63 (1,5, 9,24)
rs4794225	0,0072	A/C	C (0,1394)	17	43312590	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs17659514	0,0072	A/G	A (0,6333)	15	51208696	0,16	1,87 (0,79, 4,58)
rs4883812	0,0072	A/C	C (0,1333)	13	53441517	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)
rs4087469	0,0072	A/G	G (0,1333)	13	53454709	0,0036	6,82 (1,68, 40,27)

rs2671130	0,0072	A/C	A (0,4524)	7	56472758	0,0017	3,71 (1,55, 9,31)
rs4286198	0,0072	A/G	G (0,7714)	18	62145332	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs2796188	0,0072	A/G	A (0,4714)	1	71406882	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs2298152	0,0072	A/G	A (0,6952)	1	72366751	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs2974154	0,0072	A/G	A (0,8571)	2	79993511	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs11019297	0,0072	A/G	G (0,6346)	11	87691891	0,047	2,36 (0,99, 5,87)
rs12580153	0,0072	A/G	G (0,7048)	12	91320950	0,0044	4,16 (1,45, 13,84)
rs16948292	0,0072	A/G	A (0,9095)	15	91959244	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs1537957	0,0072	A/G	G (0,3429)	9	98272545	0,22	1,69 (0,7, 4,15)
rs11123751	0,0072	A/C	A (0,8238)	2	98828275	0,018	4,52 (1,16, 26,01)
rs847669	0,0072	A/G	A (0,9272)	6	108730548	0,075	4,29 (0,72, 45,57)
rs10507250	0,0072	A/G	A (0,125)	12	113358516	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs4870976	0,0072	A/G	G (0,3476)	8	127547507	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs10235144	0,0072	A/G	A (0,5333)	7	139561280	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs7000748	0,0072	A/G	A (0,3571)	8	143406692	0,15	1,87 (0,78, 4,52)
rs3753539	0,0072	A/G	A (0,2429)	1	168447842	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs11730323	0,0072	A/G	G (0,7905)	4	184211639	0,011	3,86 (1,25, 14,43)
rs1573185	0,0072	A/G	A (0,2381)	1	220589799	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs2445300	0,0073	A/C	C (0,6476)	11	4988060	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs10500683	0,0073	A/G	A (0,4905)	11	7145579	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs6079855	0,0073	A/G	G (0,2667)	20	15433148	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs7919238	0,0073	A/G	A (0,8143)	10	18432132	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs932055	0,0073	A/G	A (0,1875)	12	22591655	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs655258	0,0073	A/G	G (0,4571)	9	23532707	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs12265119	0,0073	A/G	A (0,1619)	10	26848807	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs12200498	0,0073	A/G	A (0,2381)	6	35793933	0,16	2,03 (0,73, 5,85)
rs2076125	0,0073	A/G	A (0,7762)	22	38035851	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs1906342	0,0073	A/G	A (0,4762)	17	40659391	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs6941971	0,0073	A/G	A (0,9048)	6	45695572	0,041	7,53 (0,98, 34,68)
rs1973688	0,0073	A/G	A (0,3)	15	56369832	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs1412906	0,0073	A/C	C (0,1683)	13	64812067	0,32	1,72 (0,59, 5,09)
rs12535057	0,0073	A/G	G (0,781)	7	75133689	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs898962	0,0073	A/G	A (0,5048)	16	80055453	0,0033	3,46 (1,46, 8,5)
rs11935974	0,0073	A/G	G (0,9286)	4	83930909	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs10504814	0,0073	A/G	A (0,1143)	8	86735603	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs1391496	0,0073	A/G	A (0,9381)	6	92624521	0,46	1,86 (0,3, 13,38)
rs2871432	0,0073	A/G	A (0,5433)	2	101975892	0,078	2,08 (0,89, 4,92)
rs7134360	0,0073	A/G	A (0,6333)	12	104190413	0,076	2,13 (0,9, 5,21)
rs3098211	0,0073	A/G	G (0,7718)	8	104535041	0,0045	4,93 (1,48, 21,54)
rs8624	0,0073	A/G	A (0,7067)	10	114177777	0,024	2,73 (1,08, 7,34)
rs9491396	0,0073	A/G	A (0,7095)	6	125735926	0,087	2,24 (0,86, 6,29)
rs1572049	0,0073	A/G	A (0,0905)	9	135723012	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs4668094	0,0073	A/G	G (0,5143)	2	169345138	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs4915451	0,0073	A/C	A (0,5429)	1	197391511	0,00095	3,81 (1,6, 9,37)
rs3763057	0,0074	A/G	G (0,5762)	5	7398815	0,0029	3,56 (1,42, 9,5)
rs628674	0,0074	A/G	A (0,7476)	18	20331033	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs2797777	0,0074	A/C	A (0,7762)	6	37618910	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs2722425	0,0074	A/G	A (0,1048)	8	40603396	0,01	10,74 (1,3, 500,03)
rs9615958	0,0074	A/G	A (0,1154)	22	45071641	0,11	3,84 (0,74, 38,39)
rs12215131	0,0074	A/C	A (0,3883)	6	47817655	0,31	1,62 (0,68, 3,87)
rs1539997	0,0074	A/G	A (0,8238)	18	57370047	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs10509213	0,0074	A/G	A (0,0524)	10	66403510	0,46	1,86 (0,3, 13,38)
rs4578268	0,0074	A/G	A (0,2143)	10	67310408	0,27	1,64 (0,62, 4,35)
rs1620673	0,0074	A/G	A (0,2143)	10	67342767	0,27	1,64 (0,62, 4,35)

rs11997859	0,0074	A/G	A (0,6058)	8	78343625	0,07	2,18 (0,89, 5,56)
rs10485303	0,0074	A/G	A (0,8429)	6	85877962	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs1216471	0,0074	A/C	C (0,4143)	11	99900062	0,0056	3,18 (1,35, 7,72)
rs698172	0,0074	A/G	A (0,432)	5	127182826	0,0032	3,37 (1,42, 8,26)
rs16763	0,0074	A/C	C (0,4356)	9	133822319	0,03	2,45 (1,04, 5,96)
rs7739143	0,0074	A/C	C (0,3447)	6	144874527	0,014	2,97 (1,22, 7,42)
rs9478809	0,0074	A/G	A (0,9238)	6	151164461	0,4	2,83 (0,39, 32,62)
rs3775085	0,0074	A/C	A (0,8619)	4	157180984	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs6885463	0,0074	A/G	A (0,581)	5	169889654	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs838704	0,0074	A/G	G (0,8714)	3	191299292	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs12027815	0,0074	A/G	G (0,781)	1	191676879	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs6793017	0,0075	A/G	G (0,781)	3	2554127	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs2986687	0,0075	A/G	A (0,1524)	9	3291887	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs1812310	0,0075	A/G	A (0,8095)	4	5339650	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs11022839	0,0075	A/G	A (0,819)	11	13444537	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs1459014	0,0075	A/G	A (0,819)	11	13513831	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs912410	0,0075	A/G	G (0,7952)	13	19582769	0,0031	6,24 (1,66, 35,3)
rs7873308	0,0075	A/G	A (0,4667)	9	23415710	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs7931259	0,0075	A/C	A (0,3619)	11	25346524	0,19	1,82 (0,72, 4,68)
rs11702795	0,0075	A/C	A (0,2115)	21	32304363	0,0043	4,13 (1,42, 13,28)
rs12433092	0,0075	A/G	A (0,1381)	14	43932545	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs3782479	0,0075	A/C	C (0,0865)	12	50588085	0,04	7,82 (1,02, 35,05)
rs1075440	0,0075	A/G	A (0,6667)	16	52348407	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs6572971	0,0075	A/G	A (0,1619)	14	54280838	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs12782802	0,0075	A/G	G (0,2692)	10	71079849	0,13	2,1 (0,83, 5,49)
rs1587563	0,0075	A/G	G (0,6476)	4	79091742	0,028	2,63 (1,09, 6,68)
rs2169452	0,0075	A/G	A (0,1286)	16	81401442	0,3	1,86 (0,6, 6,01)
rs8732	0,0075	A/G	G (0,9143)	4	83709000	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs8025158	0,0075	A/G	A (0,2667)	15	86514696	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs1262181	0,0075	A/G	A (0,3667)	11	95532144	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs228617	0,0075	A/G	A (0,4667)	4	103937991	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs1334925	0,0075	A/G	A (0,7524)	6	119454618	0,51	1,47 (0,56, 4,03)
rs7736276	0,0075	A/G	A (0,1117)	5	139316132	0,098	3,37 (0,72, 21,43)
rs697651	0,0075	A/C	C (0,2692)	2	155148786	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs2305619	0,0075	A/G	A (0,4)	3	158637563	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs1114237	0,0075	A/G	A (0,919)	3	158658745	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs3845724	0,0075	A/G	A (0,4095)	2	169435739	0,049	2,31 (0,99, 5,48)
rs1990606	0,0075	A/G	A (0,5905)	2	171326131	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs2688492	0,0075	A/G	A (0,7129)	3	196985676	0,032	2,72 (1,0, 1,8)
rs10924303	0,0075	A/G	A (0,2079)	1	242173075	0,062	2,56 (0,94, 7,29)
rs15971	0,0076	A/G	G (0,0952)	19	367834	0,23	2,38 (0,63, 9,99)
rs4735827	0,0076	A/G	A (0,4853)	8	843666	0,012	2,78 (1,18, 6,76)
rs2682119	0,0076	A/C	A (0,9327)	11	6307685	0,02	9,44 (1,08, 449,04)
rs11080571	0,0076	A/G	G (0,2143)	18	12328470	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs7235296	0,0076	A/G	G (0,2143)	18	12339445	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs6416020	0,0076	A/G	A (0,8286)	11	18573760	0,15	2,3 (0,76, 7,89)
rs10084714	0,0076	A/G	G (0,2019)	3	20158336	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs4983039	0,0076	A/G	G (0,719)	14	24495062	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs4963804	0,0076	A/G	A (0,3143)	12	24874298	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs4867517	0,0076	A/G	G (0,5286)	5	33549198	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs9615901	0,0076	A/G	G (0,8476)	22	47183633	0,15	3,06 (0,74, 18,19)
rs1873363	0,0076	A/G	A (0,8762)	5	73692476	0,0064	6,92 (1,48, 65,88)
rs10509500	0,0076	A/G	G (0,0667)	10	86655684	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs12860685	0,0076	A/G	G (0,2476)	13	92481066	0,0013	4,19 (1,64, 11,26)

rs2978157	0,0076	A/G	G (0,6905)	8	95156972	0,071	2,17 (0,89, 5,51)
rs1190922	0,0076	A/G	A (0,835)	14	100189117	0,018	4,5 (1,15, 25,97)
rs2846293	0,0076	A/G	G (0,4905)	11	122812472	0,12	1,88 (0,81, 4,42)
rs2109149	0,0076	A/G	A (0,4905)	12	125476335	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs12641839	0,0076	A/G	A (0,1667)	4	125785266	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs1027560	0,0076	A/G	G (0,6333)	12	129129616	0,042	2,43 (0,99, 6,33)
rs9375677	0,0076	A/C	A (0,5952)	6	130273736	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs1016315	0,0076	A/G	G (0,8942)	10	131742295	0,064	4,35 (0,86, 42,9)
rs1319087	0,0076	A/G	G (0,2571)	6	133938800	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs1153711	0,0076	A/C	A (0,8714)	2	175738064	0,023	5,21 (1,07, 50,48)
rs3764712	0,0077	A/G	G (0,5524)	20	1261762	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs2779736	0,0077	A/C	A (0,2143)	9	6769505	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs1926390	0,0077	A/C	C (0,8286)	9	7315964	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs526061	0,0077	A/G	A (0,7857)	10	21354610	0,0045	4,93 (1,48, 21,54)
rs10510535	0,0077	A/G	A (0,919)	3	23068395	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs2305572	0,0077	A/G	G (0,7905)	2	33660367	0,011	3,86 (1,25, 14,43)
rs1436613	0,0077	A/G	G (0,0905)	8	35716697	0,04	8,98 (1,03, 426,65)
rs2534575	0,0077	A/G	G (0,3571)	7	38144714	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs135821	0,0077	A/C	C (0,1048)	22	48276869	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs135823	0,0077	A/G	A (0,1048)	22	48278532	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs1395605	0,0077	A/G	A (0,3905)	16	49495030	0,048	2,27 (0,97, 5,42)
rs751595	0,0077	A/G	A (0,1714)	10	50634662	0,00028	7,58 (2,19, 33,95)
rs2877724	0,0077	A/G	G (0,4952)	17	51471381	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs2419405	0,0077	A/G	G (0,5294)	2	60062833	0,078	2,08 (0,89, 4,92)
rs2112931	0,0077	A/G	A (0,781)	5	67963902	0,084	2,83 (0,89, 10,75)
rs657315	0,0077	A/G	A (0,2524)	11	69041893	0,083	2,19 (0,86, 5,7)
rs1692420	0,0077	A/G	G (0,0762)	5	71266499	0,075	6,58 (0,83, 301,83)
rs948971	0,0077	A/G	G (0,3952)	11	76614481	0,11	1,91 (0,81, 4,55)
rs2301134	0,0077	A/G	A (0,4952)	4	91116123	0,25	1,61 (0,7, 3,76)
rs4984419	0,0077	A/G	G (0,581)	15	94344078	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs10493986	0,0077	A/G	G (0,2837)	1	103282148	0,064	2,29 (0,95, 5,66)
rs696562	0,0077	A/G	A (0,4048)	9	106888921	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs12345511	0,0077	A/G	G (0,7476)	9	109724854	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs7513088	0,0077	A/C	C (0,396)	1	112250281	0,057	2,36 (0,95, 5,96)
rs10847527	0,0077	A/G	G (0,0857)	12	127096138	0,11	3,7 (0,71, 36,88)
rs10739754	0,0077	A/G	G (0,7571)	9	129499993	0,12	2,25 (0,83, 6,62)
rs1501626	0,0077	A/G	G (0,0952)	3	144477520	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs9886592	0,0077	A/C	A (0,4856)	8	144563279	0,12	1,9 (0,82, 4,49)
rs10485061	0,0077	A/G	A (0,6)	6	154763890	0,018	2,68 (1,12, 6,68)
rs10037137	0,0077	A/C	A (0,3447)	5	160973555	0,0094	3,25 (1,26, 8,78)
rs7440833	0,0077	A/G	A (0,781)	4	168713236	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs171718	0,0077	A/G	G (0,5667)	5	171075771	0,02	2,58 (1,09, 6,32)
rs12616750	0,0077	A/G	A (0,2476)	2	198904907	0,019	2,87 (1,15, 7,4)
rs12615065	0,0077	A/C	C (0,2108)	2	202799866	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs696958	0,0077	A/G	G (0,6333)	1	205022397	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs6992802	0,0078	A/G	G (0,9381)	8	5534186	0,31	4,2 (0,32, 226,71)
rs219861	0,0078	A/G	A (0,5381)	20	9545555	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs2038095	0,0078	A/G	G (0,3495)	1	13970305	0,064	2,29 (0,95, 5,66)
rs8107904	0,0078	A/G	A (0,619)	19	14759248	0,08	2,05 (0,87, 4,96)
rs287294	0,0078	A/G	G (0,8571)	2	17293337	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs207338	0,0078	A/G	A (0,5143)	4	18730028	0,051	2,26 (0,97, 5,41)
rs1111766	0,0078	A/G	A (0,3857)	9	20543571	0,069	2,22 (0,94, 5,37)
rs3174040	0,0078	A/G	G (0,1952)	8	23487352	0,072	2,75 (0,89, 9,1)
rs932299	0,0078	A/C	C (0,595)	22	25985563	0,023	2,77 (1,11, 7,31)

rs237179	0,0078	A/G	G (0,719)	16	26570108	0,14	1,97 (0,77, 5,32)
rs9315760	0,0078	A/G	G (0,2476)	13	39618994	0,064	2,49 (0,92, 7,05)
rs1020445	0,0078	A/G	G (0,281)	2	46284926	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs1033060	0,0078	A/G	A (0,619)	18	46680315	0,02	2,58 (1,09, 6,32)
rs7333965	0,0078	A/G	A (0,6333)	13	70482247	0,053	2,19 (0,93, 5,29)
rs10223066	0,0078	A/G	A (0,7143)	5	71697344	7,00E-04	6,1 (1,85, 26,42)
rs4590377	0,0078	A/G	G (0,2548)	7	77352208	0,18	1,94 (0,74, 5,13)
rs10509384	0,0078	A/G	A (0,6952)	10	78693188	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs962877	0,0078	A/G	G (0,3894)	16	83021026	0,017	2,74 (1,15, 6,64)
rs9301366	0,0078	A/G	G (0,881)	13	108737543	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs17621621	0,0078	A/C	A (0,1571)	1	109110959	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs1981035	0,0078	A/C	C (0,8381)	9	109742680	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs12735195	0,0078	A/G	G (0,7095)	1	117956681	0,014	3,62 (1,25, 12,12)
rs2799465	0,0078	A/G	A (0,8476)	9	123624163	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs13116100	0,0078	A/C	A (0,8143)	4	125172029	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs1881955	0,0078	A/G	A (0,1635)	3	154703913	0,04	3,84 (1,01, 18,06)
rs317789	0,0078	A/G	G (0,319)	6	159071702	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs10494421	0,0078	A/G	A (0,1)	1	161470385	0,012	4,49 (1,21, 20,85)
rs1434035	0,0078	A/G	G (0,8429)	4	179905930	0,0018	8,18 (1,77, 77,07)
rs339651	0,0078	A/G	G (0,5286)	1	191629311	0,17	1,79 (0,78, 4,18)
rs3860880	0,0079	A/C	A (0,5333)	8	799497	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs13176914	0,0079	A/G	G (0,8)	5	3322658	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs3849841	0,0079	A/G	G (0,6714)	8	4062687	0,024	2,75 (1,09, 7,37)
rs7234270	0,0079	A/G	G (0,3048)	18	19426015	0,1	2,01 (0,83, 4,97)
rs9318316	0,0079	A/G	G (0,5857)	13	23582163	0,011	2,86 (1,2, 7,13)
rs2173009	0,0079	A/G	G (0,8)	5	34584769	0,2	2,16 (0,65, 8,41)
rs2028812	0,0079	A/G	A (0,381)	13	43397013	0,0029	3,4 (1,43, 8,35)
rs2093939	0,0079	A/G	G (0,125)	13	43774701	0,04	3,84 (1,01, 18,06)
rs10082730	0,0079	A/G	G (0,1143)	12	44288969	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs11768782	0,0079	A/G	A (0,9)	7	63410316	0,23	2,38 (0,63, 9,99)
rs1023237	0,0079	A/G	A (0,1476)	13	70107159	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs812462	0,0079	A/G	G (0,835)	1	72668058	0,019	3,48 (1,11, 13,12)
rs10778102	0,0079	A/G	G (0,3571)	12	77529888	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs929346	0,0079	A/G	G (0,7885)	7	80107555	0,069	2,56 (0,91, 8,04)
rs244853	0,0079	A/G	G (0,5048)	16	82857274	0,018	2,72 (1,16, 6,56)
rs2295135	0,0079	A/C	A (0,8088)	14	87963963	0,11	2,29 (0,8, 7,28)
rs1598490	0,0079	A/G	G (0,8462)	15	92536132	0,067	3,16 (0,9, 14,24)
rs227284	0,0079	A/G	G (0,3571)	4	103964838	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs10981576	0,0079	A/G	A (0,8333)	9	112825211	0,084	2,83 (0,89, 10,75)
rs7860625	0,0079	A/G	A (0,1476)	9	113144641	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs9320591	0,0079	A/G	A (0,1019)	6	117602819	0,089	3,02 (0,86, 12,24)
rs1421361	0,0079	A/C	A (0,4238)	7	130917037	0,076	2,11 (0,91, 5,01)
rs1424593	0,0079	A/C	A (0,5714)	7	131412256	0,24	1,7 (0,73, 4,01)
rs10102742	0,0079	A/G	G (0,4238)	8	132373690	0,12	1,99 (0,85, 4,75)
rs7842889	0,0079	A/G	A (0,2857)	8	135842789	0,0063	3,74 (1,38, 10,77)
rs2107443	0,0079	A/G	G (0,6286)	5	136450112	0,039	2,58 (1,02, 6,91)
rs1858104	0,0079	A/G	A (0,1762)	2	165520243	0,00039	8,43 (2,13, 49,17)
rs13410779	0,0079	A/G	G (0,1381)	2	173429126	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs6788054	0,0079	A/G	A (0,1048)	3	187451619	0,32	2,16 (0,48, 11,1)
rs4672781	0,0079	A/G	A (0,1476)	2	216436563	0,0014	6,23 (1,76, 28,19)
rs2948556	0,0079	A/G	G (0,3762)	2	226835132	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs3806215	0,0079	A/G	A (0,7238)	1	229502565	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs12479184	0,0079	A/C	C (0,6714)	2	240171688	0,093	2,26 (0,89, 6,07)
rs657074	0,008	A/G	G (0,0941)	12	3920871	0,023	4,18 (1,13, 19,46)

rs4725269	0,008	A/C	C (0,5619)	7	10133654	0,017	2,81 (1,16, 7,12)
rs1848038	0,008	A/G	A (0,4667)	4	16352655	0,08	2,09 (0,9, 4,92)
rs248	0,008	A/G	A (0,9278)	8	19855106	0,14	4 (0,67, 42,46)
rs7198577	0,008	A/G	A (0,381)	16	22766504	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs1418759	0,008	A/G	G (0,1571)	10	28573724	0,18	2,17 (0,67, 7,37)
rs2081727	0,008	A/G	G (0,2714)	22	31690605	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs2268247	0,008	A/G	G (0,0905)	21	34098840	0,18	3,23 (0,6, 32,73)
rs2839591	0,008	A/G	G (0,6333)	21	43159655	0,11	2 (0,84, 4,89)
rs2256817	0,008	A/G	G (0,6089)	21	44539814	0,0022	3,85 (1,51, 10,46)
rs6949474	0,008	A/G	G (0,5667)	7	48107203	0,05	2,27 (0,96, 5,55)
rs4865140	0,008	A/C	A (0,8571)	4	57378127	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs2039970	0,008	A/G	G (0,3238)	13	59808292	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs1486503	0,008	A/G	G (0,3905)	4	61784732	0,03	2,48 (1,06, 5,92)
rs12854171	0,008	A/G	A (0,1)	13	61815188	0,0019	14,52 (1,88, 658,49)
rs1871238	0,008	A/C	A (0,2381)	2	70485969	0,26	1,81 (0,68, 4,9)
rs6424414	0,008	A/G	G (0,6429)	1	71167491	0,0043	3,57 (1,39, 9,89)
rs1514399	0,008	A/G	A (0,2476)	4	71271883	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs7816119	0,008	A/G	G (0,2429)	8	73942565	0,0021	4,54 (1,57, 14,52)
rs3738846	0,008	A/G	G (0,7816)	2	74003460	0,022	3,3 (1,13, 11,12)
rs7330431	0,008	A/G	G (0,1952)	13	74765908	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs2328943	0,008	A/G	G (0,681)	13	74918850	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs7622781	0,008	A/C	A (0,3048)	3	80256257	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs6939852	0,008	A/G	G (0,125)	6	83148896	0,045	3,39 (0,96, 13,83)
rs10858840	0,008	A/G	G (0,8952)	12	88165016	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs7687945	0,008	A/G	G (0,4952)	4	91121877	0,24	1,62 (0,7, 3,8)
rs6720836	0,008	A/G	A (0,5429)	2	101979046	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs2299356	0,008	A/G	G (0,5049)	7	102903773	0,003	3,38 (1,41, 8,4)
rs6937943	0,008	A/G	A (0,1905)	6	103706730	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs1330001	0,008	A/G	A (0,8333)	10	109656676	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)
rs3757759	0,008	A/C	C (0,6476)	7	127288765	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs10086471	0,008	A/G	A (0,5381)	8	127461308	0,082	2,01 (0,87, 4,72)
rs2268545	0,008	A/G	A (0,3524)	1	165100676	0,1	2,01 (0,83, 4,97)
rs4265959	0,008	A/G	A (0,1286)	2	237235049	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs4571012	0,008	A/C	A (0,1286)	2	237235806	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs7582574	0,008	A/G	G (0,1286)	2	237242365	0,00078	10,37 (2,12, 100,84)
rs2074265	0,0081	A/C	A (0,519)	19	15094581	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs1390669	0,0081	A/G	A (0,9476)	5	21667361	0,07	Inf (0,7, Inf)
rs1689825	0,0081	A/G	G (0,25)	17	27982433	0,088	2,45 (0,85, 7,31)
rs404890	0,0081	A/C	A (0,3286)	6	32306845	0,15	1,85 (0,77, 4,53)
rs2849015	0,0081	A/G	A (0,3286)	6	32306914	0,15	1,85 (0,77, 4,53)
rs1501727	0,0081	A/G	A (0,8238)	5	33599737	0,025	3,92 (1,15, 17,32)
rs10495818	0,0081	A/G	G (0,7429)	2	34501650	0,38	1,58 (0,61, 4,33)
rs2045014	0,0081	A/C	A (0,1373)	15	34777452	0,015	4,07 (1,2, 16,14)
rs846381	0,0081	A/G	G (0,2714)	7	41944281	0,0058	4,45 (1,45, 15,49)
rs3934824	0,0081	A/G	A (0,4)	2	48984859	0,01	2,86 (1,2, 6,98)
rs11896677	0,0081	A/G	G (0,5381)	2	50124682	0,076	2,13 (0,9, 5,21)
rs6545138	0,0081	A/G	G (0,5381)	2	50133158	0,076	2,13 (0,9, 5,21)
rs7181032	0,0081	A/G	A (0,0857)	15	55801999	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs10490098	0,0081	A/G	A (0,1442)	2	59041592	0,017	3,83 (1,13, 15,15)
rs1952202	0,0081	A/G	G (0,8286)	14	69431827	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs11869620	0,0081	A/G	G (0,5476)	17	70326171	0,053	2,19 (0,94, 5,17)
rs214260	0,0081	A/G	G (0,8619)	14	72732382	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs961196	0,0081	A/G	A (0,2095)	14	90204414	0,035	2,82 (1,02, 8,26)
rs986178	0,0081	A/G	A (0,1058)	10	124079065	0,019	6,01 (1,12, 61,09)

rs753353	0,0081	A/G	A (0,6346)	11	134167337	0,042	2,45 (0,99, 6,39)
rs4397357	0,0081	A/G	G (0,219)	8	135829416	0,018	3,23 (1,13, 9,87)
rs728937	0,0081	A/G	A (0,5286)	5	146465875	0,12	1,91 (0,83, 4,48)
rs2390732	0,0081	A/G	G (0,3905)	2	169431474	0,049	2,31 (0,99, 5,48)
rs6857566	0,0081	A/G	G (0,2714)	4	181875811	0,52	1,39 (0,55, 3,49)
rs3096851	0,0081	A/C	C (0,3571)	2	204589388	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs782257	0,0082	A/G	A (0,1952)	неизвестно	0	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs10864368	0,0082	A/G	G (0,519)	1	8852579	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs2876687	0,0082	A/G	A (0,3854)	6	25320537	0,019	2,83 (1,12, 7,34)
rs12254001	0,0082	A/G	A (0,2571)	10	28651569	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs4533436	0,0082	A/G	G (0,5048)	2	29591363	0,082	2,01 (0,87, 4,72)
rs8000058	0,0082	A/G	G (0,7905)	13	30174225	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs6490477	0,0082	A/C	A (0,7905)	13	30174586	0,0081	4,58 (1,36, 20,06)
rs11052055	0,0082	A/G	G (0,2857)	12	32576176	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs909446	0,0082	A/G	G (0,4905)	21	35962518	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs2018721	0,0082	A/G	G (0,3095)	21	36344836	0,028	2,69 (1,03, 7,31)
rs10793449	0,0082	A/G	A (0,7333)	10	43416766	0,18	2,08 (0,76, 6,17)
rs4695718	0,0082	A/G	A (0,8905)	4	44253865	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs13144404	0,0082	A/G	G (0,8905)	4	44276613	0,0066	10,63 (1,46, 470,67)
rs2066843	0,0082	A/G	A (0,2857)	16	49302700	0,05	2,42 (0,94, 6,43)
rs4801054	0,0082	A/G	G (0,419)	18	52569790	0,075	2,09 (0,89, 4,96)
rs614397	0,0082	A/G	A (0,1619)	11	63640561	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs6564251	0,0082	A/G	A (0,9381)	16	71866705	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs2590943	0,0082	A/G	A (0,1952)	1	72586477	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs4944158	0,0082	A/G	A (0,3619)	11	76703887	0,075	2,06 (0,87, 4,93)
rs6453423	0,0082	A/G	A (0,2381)	5	78304645	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs2559658	0,0082	A/G	A (0,1952)	10	79415275	0,27	1,64 (0,62, 4,35)
rs17085898	0,0082	A/G	A (0,2524)	9	82797193	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs7765824	0,0082	A/C	A (0,6667)	6	119191337	0,099	2,13 (0,86, 5,57)
rs12513015	0,0082	A/C	A (0,8221)	4	137951259	0,031	4,31 (1,1, 24,99)
rs6535932	0,0082	A/G	G (0,5481)	4	154907268	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs6846231	0,0082	A/G	A (0,1238)	4	165168017	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs547641	0,0082	A/G	A (0,0762)	1	204545264	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs9308908	0,0082	A/G	A (0,7573)	2	239732433	0,0063	4,15 (1,35, 15,46)
rs2959802	0,0083	A/G	A (0,4375)	8	6459403	0,05	2,31 (0,99, 5,52)
rs1801133	0,0083	A/G	A (0,4238)	1	11790644	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs1516913	0,0083	A/G	G (0,7048)	2	18453127	0,096	2,11 (0,83, 5,69)
rs6751655	0,0083	A/G	G (0,1095)	2	24067129	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs6036746	0,0083	A/G	G (0,2095)	20	24284795	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs1474734	0,0083	A/G	G (0,2095)	20	24293144	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs2418453	0,0083	A/G	G (0,6238)	18	25932285	0,013	3,14 (1,22, 8,7)
rs2837773	0,0083	A/C	C (0,3857)	21	40961880	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs6008384	0,0083	A/G	A (0,8286)	22	44976467	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs6519993	0,0083	A/G	A (0,8286)	22	44976998	0,032	4,13 (1,05, 23,93)
rs6022204	0,0083	A/G	A (0,9381)	20	51052745	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs12932558	0,0083	A/G	G (0,5857)	16	54600670	0,00018	4,91 (1,96, 13,19)
rs11862192	0,0083	A/G	A (0,8143)	16	56122970	0,0024	5,3 (1,6, 23,09)
rs7571389	0,0083	A/G	G (0,8286)	2	62159102	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs878927	0,0083	A/G	A (0,5952)	8	73428781	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs2297210	0,0083	A/C	A (0,581)	13	74796597	0,0016	3,81 (1,55, 9,93)
rs2274736	0,0083	A/G	A (0,7)	14	88008405	0,099	2,13 (0,86, 5,57)
rs483333	0,0083	A/C	C (0,2381)	11	95590836	0,26	1,81 (0,68, 4,9)
rs11732439	0,0083	A/C	A (0,2381)	4	97864848	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs1145411	0,0083	A/G	G (0,419)	11	99752169	0,00044	4,18 (1,75, 10,38)

rs9322528	0,0083	A/G	A (0,5238)	6	156045639	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs9392465	0,0084	A/C	A (0,6286)	6	3107377	0,0036	3,86 (1,47, 11,19)
rs10495540	0,0084	A/G	A (0,7837)	2	6721854	0,0017	6,41 (1,71, 36,21)
rs7790025	0,0084	A/C	A (0,281)	7	7674750	0,053	2,4 (0,95, 6,23)
rs742453	0,0084	A/G	A (0,2571)	20	16900341	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs2829443	0,0084	A/G	A (0,4143)	21	25164231	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs2154618	0,0084	A/G	G (0,4143)	21	25174725	0,01	2,91 (1,24, 7,03)
rs2242752	0,0084	A/G	A (0,4857)	21	35904622	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs2242753	0,0084	A/G	A (0,4857)	21	35907988	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs6071961	0,0084	A/C	C (0,3667)	20	38231161	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs3746250	0,0084	A/G	A (0,6796)	19	40527422	0,056	2,44 (0,94, 6,81)
rs7075288	0,0084	A/G	A (0,4)	10	43390593	0,0065	3 (1,28, 7,24)
rs2123978	0,0084	A/C	A (0,9038)	2	52861638	0,013	10,16 (1,4, 450,25)
rs929809	0,0084	A/G	A (0,619)	5	56927014	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs1505664	0,0084	A/G	A (0,4857)	4	61961111	0,033	2,41 (1,03, 5,78)
rs1333099	0,0084	A/G	A (0,419)	13	72589237	0,03	2,52 (1,0, 8,6)
rs8054840	0,0084	A/C	A (0,1238)	16	73408413	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs11892930	0,0084	A/G	G (0,6106)	2	78187841	0,0087	3,12 (1,24, 8,37)
rs2616646	0,0084	A/G	G (0,1298)	10	78559423	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs8024569	0,0084	A/G	G (0,4143)	15	94425267	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs6889798	0,0084	A/G	G (0,9143)	5	97513897	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs1888578	0,0084	A/G	G (0,7095)	14	100188208	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs11591110	0,0084	A/C	C (0,8333)	1	104920693	0,052	3,07 (0,97, 11,61)
rs4730273	0,0084	A/C	C (0,7238)	7	107073470	0,0036	4,45 (1,46, 16,54)
rs17133647	0,0084	A/C	C (0,0583)	5	111061008	0,02	Inf (1,13, Inf)
rs10509928	0,0084	A/C	A (0,1429)	10	112462093	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs17154831	0,0084	A/G	A (0,1714)	10	128150265	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs2318832	0,0084	A/C	A (0,9)	8	140075791	0,15	3,06 (0,74, 18,19)
rs2291442	0,0084	A/G	A (0,281)	5	175950061	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs2241262	0,0084	A/G	A (0,7667)	2	207853281	0,11	2,26 (0,8, 7,12)
rs2260032	0,0084	A/G	A (0,481)	1	218493874	0,12	1,96 (0,85, 4,59)
rs1915275	0,0084	A/G	G (0,1524)	1	235473832	0,17	2,25 (0,65, 8,38)
rs893465	0,0085	A/G	G (0,851)	8	4749173	0,031	4,31 (1,1, 24,99)
rs12631463	0,0085	A/G	A (0,1905)	3	9302287	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs969485	0,0085	A/G	G (0,2619)	11	13359619	0,17	2,01 (0,75, 5,58)
rs822261	0,0085	A/G	G (0,519)	8	16597092	0,17	1,81 (0,78, 4,25)
rs3802329	0,0085	A/C	C (0,6667)	8	19311007	0,16	1,87 (0,79, 4,58)
rs2247559	0,0085	A/G	G (0,3048)	18	23081954	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs6713865	0,0085	A/G	G (0,1381)	2	23811459	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs6497748	0,0085	A/G	G (0,4667)	16	24595962	0,05	2,33 (0,99, 5,64)
rs9613212	0,0085	A/G	A (0,6619)	22	25282328	0,0043	3,57 (1,39, 9,89)
rs79137	0,0085	A/G	G (0,3333)	22	25982061	0,065	2,19 (0,91, 5,41)
rs206319	0,0085	A/G	G (0,3238)	13	31884219	0,042	2,41 (1,01, 5,86)
rs7899442	0,0085	A/G	G (0,649)	10	32995111	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs8016889	0,0085	A/G	A (0,3762)	14	37316191	0,057	2,36 (0,95, 5,99)
rs7163861	0,0085	A/G	A (0,7286)	15	59420077	0,27	1,81 (0,68, 5,12)
rs3843712	0,0085	A/G	G (0,9327)	16	65491654	0,038	5,13 (0,91, 53,09)
rs4565172	0,0085	A/G	A (0,6143)	5	66908117	0,047	2,32 (0,95, 5,88)
rs7779884	0,0085	A/C	C (0,5)	7	76594044	0,11	1,92 (0,81, 4,63)
rs6862921	0,0085	A/C	A (0,6619)	5	85074731	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs305413	0,0085	A/G	G (0,2857)	1	87944137	0,0027	4,28 (1,54, 12,89)
rs8006346	0,0085	A/G	A (0,1381)	14	91783836	0,006	5,04 (1,39, 23,16)
rs1514797	0,0085	A/G	A (0,8381)	12	99683430	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs7947643	0,0085	A/G	A (0,8571)	11	100069553	0,0064	6,92 (1,48, 65,88)

rs3945761	0,0085	A/G	G (0,6394)	9	112826948	0,03	2,52 (1,05, 6,26)
rs2197777	0,0085	A/G	G (0,2571)	12	124356099	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs1961455	0,0085	A/G	A (0,7048)	8	135014863	0,016	3,25 (1,18, 10,05)
rs12141387	0,0085	A/G	G (0,4038)	1	143728657	0,079	2,04 (0,88, 4,84)
rs670307	0,0085	A/G	A (0,8)	6	153236046	0,047	2,63 (0,94, 8,21)
rs11753617	0,0085	A/G	G (0,1905)	6	158171530	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs10916290	0,0085	A/G	A (0,2238)	1	220591110	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs11784100	0,0086	A/G	G (0,3333)	8	929604	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs2879747	0,0086	A/C	C (0,8714)	11	5471468	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs4701728	0,0086	A/G	G (0,7667)	5	6439041	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs12671658	0,0086	A/C	C (0,4571)	7	7615521	0,17	1,81 (0,77, 4,36)
rs4926285	0,0086	A/C	A (0,4952)	19	13392611	0,0062	3,13 (1,32, 7,71)
rs209440	0,0086	A/C	A (0,4762)	16	22700629	0,17	1,81 (0,78, 4,28)
rs11627187	0,0086	A/C	C (0,0714)	14	23821574	0,041	7,53 (0,98, 341,68)
rs79037	0,0086	A/G	A (0,2905)	22	25757733	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs4692195	0,0086	A/G	G (0,2548)	4	26995034	0,012	4,87 (1,34, 22,38)
rs4572240	0,0086	A/G	A (0,4286)	13	29648616	0,019	2,61 (1,12, 6,24)
rs10418577	0,0086	A/G	A (0,4952)	19	34217651	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs1476002	0,0086	A/G	A (0,1716)	22	35955288	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs6451309	0,0086	A/G	G (0,3952)	5	36815495	0,075	2,09 (0,89, 4,96)
rs1995281	0,0086	A/G	G (0,3952)	5	36816808	0,075	2,09 (0,89, 4,96)
rs1452786	0,0086	A/G	A (0,2981)	2	50328486	0,11	2,17 (0,79, 6,19)
rs292445	0,0086	A/G	G (0,2952)	18	54048700	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs843713	0,0086	A/G	A (0,3)	2	54417721	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs4935116	0,0086	A/G	A (0,2095)	10	56071276	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs1561168	0,0086	A/G	A (0,9333)	1	64827340	0,035	5,3 (0,94, 54,86)
rs11180738	0,0086	A/G	G (0,8429)	12	74579927	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs2328944	0,0086	A/C	A (0,519)	13	74967577	0,17	1,84 (0,79, 4,31)
rs7329914	0,0086	A/G	G (0,4905)	13	77931326	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs7992108	0,0086	A/G	G (0,4952)	13	77952391	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs3759964	0,0086	A/G	A (0,8592)	16	82547590	0,0062	7,22 (1,54, 68,87)
rs9351015	0,0086	A/G	A (0,1863)	6	85650780	0,041	3,03 (0,94, 10,82)
rs237435	0,0086	A/G	G (0,2)	1	93742555	0,015	3,4 (1,14, 11,05)
rs10487135	0,0086	A/G	G (0,0905)	7	94802586	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs1109164	0,0086	A/G	G (0,0913)	2	106063704	0,0093	Inf (1,41, Inf)
rs7333523	0,0086	A/G	G (0,7048)	13	107790856	0,032	2,78 (1,04, 8,1)
rs11806304	0,0086	A/G	A (0,0769)	1	183104522	0,018	Inf (1,17, Inf)
rs2740349	0,0087	A/G	G (0,119)	17	595248	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs7940766	0,0087	A/G	A (0,4857)	11	2007134	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs996708	0,0087	A/G	A (0,7667)	20	2558285	0,051	2,59 (0,97, 7,58)
rs16945681	0,0087	A/G	A (0,8762)	18	3926384	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs4798491	0,0087	A/G	G (0,6619)	18	6748921	0,013	3,14 (1,22, 8,7)
rs1926381	0,0087	A/G	G (0,7667)	9	7329425	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs1542538	0,0087	A/G	A (0,1048)	19	8213183	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs7111218	0,0087	A/G	A (0,8702)	11	8372699	0,054	3,76 (0,95, 21,94)
rs12200114	0,0087	A/G	A (0,3048)	6	8966417	0,35	1,63 (0,58, 4,6)
rs12616649	0,0087	A/G	A (0,101)	2	23802565	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs900820	0,0087	A/C	A (0,3571)	4	27485354	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs728088	0,0087	A/G	G (0,7238)	14	37282222	0,079	2,41 (0,89, 7,09)
rs10507466	0,0087	A/G	A (0,2952)	13	37361657	0,064	2,19 (0,89, 5,48)
rs10015266	0,0087	A/G	A (0,9095)	4	41476761	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs2104142	0,0087	A/G	A (0,3238)	6	43317717	0,064	2,19 (0,89, 5,48)
rs4922536	0,0087	A/C	A (0,5143)	10	48168383	0,24	1,69 (0,73, 3,95)
rs6458687	0,0087	A/G	A (0,3238)	6	49511241	0,003	3,77 (1,5, 9,89)

rs9369923	0,0087	A/G	G (0,7644)	6	49987964	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs12910051	0,0087	A/G	A (0,8952)	15	56367817	0,022	5,76 (1,2, 55,34)
rs10877921	0,0087	A/G	A (0,1381)	12	61526939	0,00077	16,57 (2,2, 744,21)
rs10514948	0,0087	A/C	A (0,119)	5	62077938	0,23	2,38 (0,63, 9,99)
rs10136789	0,0087	A/G	A (0,8857)	14	62426006	0,15	3,06 (0,74, 18,19)
rs7320723	0,0087	A/G	A (0,0905)	13	96727155	0,069	3,49 (0,89, 16,63)
rs2073791	0,0087	A/C	A (0,7667)	7	103716940	0,015	3,38 (1,16, 11,33)
rs7539636	0,0087	A/G	G (0,6422)	1	105840144	0,065	2,26 (0,9, 5,91)
rs971850	0,0087	A/G	G (0,4952)	8	111116637	0,17	1,79 (0,78, 4,18)
rs1794815	0,0087	A/G	A (0,3095)	6	112070396	0,0045	3,61 (1,37, 10,03)
rs3920209	0,0087	A/G	G (0,3143)	8	115081540	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs1716466	0,0087	A/G	G (0,4048)	12	118326580	0,31	1,61 (0,68, 3,83)
rs784852	0,0087	A/G	A (0,4048)	12	118358595	0,31	1,61 (0,68, 3,83)
rs3922897	0,0087	A/G	G (0,4)	8	121624945	0,011	2,8 (1,2, 6,72)
rs10100935	0,0087	A/G	G (0,3762)	8	143423627	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs1467662	0,0087	A/G	A (0,181)	1	153878247	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs7689380	0,0087	A/C	C (0,1106)	4	172591034	0,43	1,57 (0,49, 5,18)
rs2493151	0,0087	A/G	A (0,2429)	1	227185296	0,5	1,48 (0,55, 3,96)
rs10488610	0,0088	A/G	A (0,919)	7	2380175	0,0038	8,18 (1,61, 80,71)
rs11778675	0,0088	A/G	G (0,5952)	8	3283036	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs12487836	0,0088	A/C	A (0,0571)	3	6900815	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs2697684	0,0088	A/G	A (0,2381)	4	17112227	0,0097	3,55 (1,26, 10,8)
rs10225081	0,0088	A/G	A (0,1202)	7	22637964	0,1	2,57 (0,77, 9,39)
rs962656	0,0088	A/G	G (0,1095)	12	25095620	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs1872686	0,0088	A/G	G (0,9286)	16	34285183	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs470113	0,0088	A/G	G (0,1762)	22	39054114	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs12484697	0,0088	A/G	A (0,1762)	22	39060972	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs8128440	0,0088	A/G	A (0,6238)	21	43197434	0,076	2,13 (0,9, 5,21)
rs10495927	0,0088	A/G	G (0,3095)	2	46264150	0,14	2 (0,81, 5,02)
rs10486748	0,0088	A/G	G (0,8762)	7	50800146	0,089	3,4 (0,84, 20,02)
rs497254	0,0088	A/G	G (0,3667)	18	54029897	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs6567128	0,0088	A/G	A (0,2356)	18	55706948	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs715064	0,0088	A/G	G (0,0952)	20	59084122	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs1073572	0,0088	A/G	G (0,7571)	17	66467656	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs6566644	0,0088	A/C	A (0,4857)	18	68461160	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs12361940	0,0088	A/G	A (0,9333)	11	72634968	0,28	2,38 (0,44, 16,17)
rs7192903	0,0088	A/G	G (0,0905)	16	76122403	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs2277547	0,0088	A/G	G (0,3333)	15	76869486	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs1359011	0,0088	A/C	C (0,8738)	6	85746544	0,0093	5,38 (1,39, 30,92)
rs1150345	0,0088	A/C	A (0,2429)	11	95014185	0,19	1,82 (0,72, 4,68)
rs7176226	0,0088	A/G	G (0,3381)	15	96491926	0,13	2 (0,79, 5,11)
rs11193816	0,0088	A/G	G (0,8447)	10	109711663	0,0058	6,89 (1,45, 66,11)
rs7008254	0,0088	A/G	G (0,381)	8	109972734	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs12660061	0,0088	A/G	A (0,6429)	6	130273301	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs354843	0,0088	A/G	G (0,3029)	4	142546409	0,0078	3,47 (1,32, 9,67)
rs6724627	0,0088	A/G	G (0,6429)	2	171333769	0,0051	3,34 (1,33, 8,92)
rs897124	0,0088	A/G	A (0,4619)	2	221688067	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs3750729	0,0089	A/G	A (0,481)	10	1058802	0,053	2,19 (0,93, 5,29)
rs923376	0,0089	A/G	A (0,6571)	17	3339836	0,14	1,97 (0,77, 5,32)
rs4724592	0,0089	A/C	C (0,8095)	7	5168192	0,0059	5,34 (1,4, 30,46)
rs12103335	0,0089	A/G	G (0,8429)	16	7084057	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs8093929	0,0089	A/C	A (0,2524)	18	7344669	0,011	3,41 (1,25, 9,87)
rs2531853	0,0089	A/C	C (0,4905)	17	9143979	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs4792349	0,0089	A/C	A (0,5)	17	13138311	0,03	2,48 (1,06, 5,92)

rs10840837	0,0089	A/G	A (0,4952)	12	17787481	0,018	2,75 (1,16, 6,75)
rs1945327	0,0089	A/G	G (0,0857)	11	21190821	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs756803	0,0089	A/G	A (0,0571)	16	22916766	0,46	2,34 (0,39, 24,81)
rs7213724	0,0089	A/C	C (0,3571)	17	28713170	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs4934677	0,0089	A/C	C (0,1942)	10	35188685	0,15	2,13 (0,74, 6,35)
rs11073332	0,0089	A/G	G (0,3429)	15	36604906	0,0092	3,22 (1,25, 8,7)
rs986868	0,0089	A/G	A (0,6095)	15	55740856	0,17	1,81 (0,78, 4,28)
rs517948	0,0089	A/G	G (0,4714)	18	63701127	0,00076	4,11 (1,72, 10,19)
rs1856317	0,0089	A/G	G (0,3429)	1	66727993	0,19	1,82 (0,72, 4,68)
rs11126175	0,0089	A/C	A (0,7452)	2	68235778	0,0078	3,88 (1,35, 12,96)
rs10777224	0,0089	A/C	C (0,1762)	12	89010777	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs12303180	0,0089	A/G	G (0,1762)	12	89025034	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs1336708	0,0089	A/G	G (0,2524)	13	101763004	0,016	2,95 (1,14, 7,98)
rs6974751	0,0089	A/C	A (0,1)	7	105821060	0,094	3,49 (0,74, 22,16)
rs2295279	0,0089	A/G	G (0,8238)	6	108132109	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs2185029	0,0089	A/G	G (0,4667)	1	111798072	0,17	1,76 (0,76, 4,14)
rs878073	0,0089	A/G	A (0,1429)	5	112398210	0,029	3,54 (1,03, 14,13)
rs4644087	0,0089	A/C	A (0,4806)	6	127522847	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs13152384	0,0089	A/C	C (0,3429)	4	137975676	0,11	1,91 (0,81, 4,55)
rs1933695	0,0089	A/G	A (0,181)	1	189496477	0,2	2,11 (0,69, 6,69)
rs10775437	0,009	A/G	G (0,9476)	18	6833259	0,23	4,77 (0,55, 226,37)
rs2168856	0,009	A/G	A (0,5952)	17	9336422	0,24	1,7 (0,73, 4,01)
rs317891	0,009	A/G	A (0,1857)	4	15801405	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs2052937	0,009	A/G	G (0,245)	2	26448345	0,66	1,29 (0,5, 3,3)
rs11750666	0,009	A/G	G (0,5333)	5	31577962	0,24	1,64 (0,71, 3,82)
rs422951	0,009	A/G	G (0,3786)	6	32296361	0,11	1,97 (0,83, 4,72)
rs1320301	0,009	A/G	G (0,6714)	19	54634244	0,21	1,87 (0,75, 4,89)
rs7844344	0,009	A/G	G (0,619)	8	58869556	0,11	2,03 (0,83, 5,17)
rs11677744	0,009	A/G	A (0,8095)	2	62105089	0,084	2,83 (0,89, 10,75)
rs17102710	0,009	A/G	A (0,1952)	12	65268381	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs641909	0,009	A/G	G (0,2905)	1	70299381	0,0092	3,22 (1,25, 8,7)
rs9318562	0,009	A/G	G (0,4904)	13	77945084	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs4732558	0,009	A/G	G (0,3667)	7	83813266	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs8036454	0,009	A/G	G (0,8714)	15	93891749	0,012	9,56 (1,3, 426,01)
rs3102542	0,009	A/G	G (0,4381)	8	96919800	0,077	2,15 (0,93, 5,08)
rs2817676	0,009	A/G	A (0,3333)	10	98809307	0,0041	3,39 (1,38, 8,57)
rs11123239	0,009	A/G	A (0,281)	2	114811718	0,04	2,39 (0,98, 5,97)
rs7093850	0,009	A/G	A (0,4216)	10	130197583	0,028	2,5 (1,05, 6,04)
rs6999950	0,009	A/G	A (0,5524)	8	136004065	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs2400170	0,009	A/C	C (0,5143)	5	144526123	0,081	2,06 (0,89, 4,88)
rs10514622	0,009	A/C	C (0,4905)	2	169354285	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs6657332	0,009	A/C	C (0,6286)	1	234156936	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs1045714	0,0091	A/G	A (0,8365)	7	2426823	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)
rs9405611	0,0091	A/G	G (0,6202)	6	3089027	0,0034	3,84 (1,45, 11,17)
rs399377	0,0091	A/G	A (0,2238)	1	4745748	0,039	2,75 (1,02, 7,72)
rs3915499	0,0091	A/G	G (0,719)	16	15818244	0,38	1,58 (0,61, 4,33)
rs242243	0,0091	A/G	G (0,8762)	17	17190331	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs4321005	0,0091	A/G	G (0,5245)	12	17806489	0,011	2,93 (1,24, 7,21)
rs10219714	0,0091	A/G	G (0,3942)	12	19010402	0,045	2,31 (0,97, 5,61)
rs6075750	0,0091	A/G	A (0,2381)	20	20953246	0,024	3,02 (1,13, 8,43)
rs7175782	0,0091	A/G	G (0,6857)	15	22702180	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs10519249	0,0091	A/G	G (0,6095)	15	48055662	0,05	2,27 (0,96, 5,55)
rs12326572	0,0091	A/C	C (0,0714)	18	52642214	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs11763184	0,0091	A/G	G (0,4095)	7	56307345	0,00034	4,4 (1,83, 11,05)

rs774381	0,0091	A/G	G (0,2667)	12	65726355	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs1912118	0,0091	A/G	G (0,5714)	2	69866038	0,0058	3,19 (1,32, 8,1)
rs1517176	0,0091	A/G	G (0,0952)	16	72142031	0,39	1,67 (0,44, 6,51)
rs10498910	0,0091	A/G	A (0,8762)	6	77627595	0,067	4,18 (0,83, 41,29)
rs6678176	0,0091	A/G	A (0,2905)	1	99712848	0,064	2,19 (0,89, 5,48)
rs399945	0,0091	A/C	C (0,3204)	5	106686308	0,019	2,79 (1,09, 7,36)
rs10507266	0,0091	A/G	G (0,9286)	12	114915295	0,0049	Inf (1,7, Inf)
rs1186361	0,0091	A/G	A (0,6165)	10	128915566	0,0032	3,42 (1,4, 8,75)
rs1837955	0,0091	A/G	G (0,2476)	3	138896119	0,018	2,9 (1,14, 7,65)
rs13237949	0,0091	A/G	G (0,5952)	7	139559688	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs2304066	0,0091	A/G	G (0,281)	5	145760885	0,03	2,65 (1,04, 7,01)
rs4662539	0,0091	A/G	A (0,4381)	2	148266411	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs836650	0,0091	A/G	G (0,2667)	2	168587006	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs4274574	0,0091	A/G	G (0,7667)	2	176055303	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs4566335	0,0091	A/G	G (0,7667)	2	176087341	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs3817586	0,0091	A/G	G (0,081)	1	183035955	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs7608493	0,0091	A/G	G (0,5762)	2	193336155	0,24	1,7 (0,73, 4,01)
rs1898917	0,0091	A/G	G (0,5762)	2	193364326	0,24	1,7 (0,73, 4,01)
rs12459191	0,0092	A/G	A (0,2019)	19	3889782	0,0081	4,43 (1,33, 17,33)
rs7973281	0,0092	A/G	A (0,6238)	12	5149428	0,039	2,58 (1,02, 6,91)
rs4425309	0,0092	A/C	C (0,1923)	4	6042361	0,058	2,55 (0,91, 7,53)
rs4804164	0,0092	A/G	G (0,101)	19	11363291	0,32	2,16 (0,48, 11,1)
rs1357558	0,0092	A/G	G (0,8667)	8	16857203	0,0035	11,74 (1,64, 517,13)
rs974821	0,0092	A/G	A (0,9381)	7	17346165	0,17	2,92 (0,58, 19,09)
rs5997592	0,0092	A/G	G (0,6311)	22	28933650	0,044	2,47 (1,02, 6,26)
rs764882	0,0092	A/G	G (0,1429)	4	37204750	0,014	5,38 (1,27, 32,42)
rs4832928	0,0092	A/G	G (0,6667)	4	37467955	0,066	2,28 (0,92, 5,94)
rs1506888	0,0092	A/G	G (0,6905)	12	56683240	0,21	1,74 (0,69, 4,58)
rs1445594	0,0092	A/G	A (0,6857)	13	57573300	0,0075	3,35 (1,31, 9,28)
rs1329699	0,0092	A/G	G (0,2647)	13	60196350	0,016	3,1 (1,2, 8,38)
rs872311	0,0092	A/G	G (0,635)	18	64326366	0,099	2,13 (0,87, 5,37)
rs17516342	0,0092	A/G	G (0,2095)	13	66580629	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs9294664	0,0092	A/G	G (0,6048)	6	66654970	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs10518014	0,0092	A/G	G (0,7429)	4	67428674	0,099	2,13 (0,86, 5,57)
rs1331500	0,0092	A/G	G (0,5143)	9	90443086	0,032	2,5 (1,07, 5,98)
rs11613634	0,0092	A/G	A (0,3702)	12	95761539	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs6707103	0,0092	A/G	A (0,1048)	2	103453029	0,57	1,41 (0,39, 5,12)
rs10496370	0,0092	A/G	G (0,1048)	2	103475855	0,57	1,41 (0,39, 5,12)
rs7835207	0,0092	A/G	A (0,8048)	8	143205285	0,026	3,61 (1,05, 16,04)
rs2927585	0,0092	A/G	A (0,9476)	5	152769814	0,13	3,62 (0,56, 39,69)
rs3095966	0,0092	A/G	A (0,5762)	4	181877011	0,17	1,81 (0,77, 4,36)
rs860317	0,0092	A/G	G (0,3619)	3	196745138	0,048	2,25 (0,95, 5,38)
rs2012243	0,0092	A/G	A (0,4048)	2	217237593	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs6657371	0,0092	A/G	G (0,7905)	1	229473793	0,039	2,92 (0,99, 9,86)
rs13345388	0,0093	A/G	G (0,5144)	19	702553	0,077	2,12 (0,91, 5,02)
rs2740810	0,0093	A/C	C (0,2429)	8	3825663	0,28	1,66 (0,66, 4,22)
rs285545	0,0093	A/G	G (0,3)	2	4219600	0,15	1,84 (0,75, 4,56)
rs11780345	0,0093	A/G	G (0,5979)	8	23107911	0,21	1,81 (0,74, 4,49)
rs1912842	0,0093	A/C	A (0,1524)	4	34695492	0,3	1,86 (0,6, 6,01)
rs2291782	0,0093	A/G	G (0,7048)	5	40867565	0,0071	3,39 (1,28, 9,85)
rs1492310	0,0093	A/G	G (0,5524)	12	42835702	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs559396	0,0093	A/G	A (0,4381)	2	45011401	0,0036	3,23 (1,37, 7,83)
rs6508077	0,0093	A/G	A (0,1905)	18	47384120	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs4239943	0,0093	A/G	G (0,6515)	22	47640120	0,096	2,13 (0,86, 5,54)

rs4806674	0,0093	A/G	A (0,481)	19	59153350	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs3017664	0,0093	A/G	G (0,3571)	18	74947085	0,018	2,64 (1,12, 6,39)
rs610243	0,0093	A/G	G (0,1095)	16	76505221	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs6973950	0,0093	A/C	C (0,4476)	7	76586481	0,17	1,83 (0,79, 4,29)
rs3743057	0,0093	A/G	G (0,75)	15	76876062	0,01	4,05 (1,31, 15,17)
rs651861	0,0093	A/C	A (0,4476)	11	78359137	0,0063	3,07 (1,31, 7,41)
rs7169450	0,0093	A/G	A (0,3952)	15	94445469	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs7674376	0,0093	A/G	A (0,3077)	4	97880516	0,045	2,31 (0,97, 5,61)
rs1391201	0,0093	A/G	G (0,5714)	8	109772471	0,01	2,99 (1,24, 7,59)
rs2466650	0,0093	A/G	A (0,1619)	11	123615652	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs553995	0,0093	A/G	A (0,1619)	11	123700734	0,12	2,45 (0,78, 8,21)
rs31483	0,0093	A/G	A (0,0777)	5	126774176	0,0093	Inf (1,41, Inf)
rs2952888	0,0093	A/G	A (0,3238)	4	131193492	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs2645954	0,0093	A/G	G (0,8524)	3	131710140	0,087	2,6 (0,81, 9,94)
rs4909911	0,0093	A/G	G (0,6857)	8	135634437	0,087	2,24 (0,86, 6,29)
rs7008121	0,0093	A/G	A (0,6857)	8	135635086	0,087	2,24 (0,86, 6,29)
rs1511693	0,0094	A/C	A (0,2115)	18	1070791	0,15	2,06 (0,71, 6,2)
rs2253698	0,0094	A/G	A (0,5476)	20	1493617	0,0066	3,03 (1,28, 7,38)
rs201061	0,0094	A/G	A (0,5429)	6	6675511	0,25	1,61 (0,7, 3,74)
rs1862458	0,0094	A/G	G (0,8)	19	8930792	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs1862460	0,0094	A/C	A (0,8)	19	8930892	0,024	3,14 (1,08, 10,57)
rs3745255	0,0094	A/G	G (0,6733)	19	10529452	0,0048	3,37 (1,35, 8,85)
rs897360	0,0094	A/G	A (0,6068)	11	11720424	0,028	2,63 (1,09, 6,68)
rs6962343	0,0094	A/G	A (0,3398)	7	13683988	0,028	2,52 (1,06, 6,12)
rs2822786	0,0094	A/G	A (0,3221)	21	14876464	0,038	2,5 (1,02, 6,25)
rs6960653	0,0094	A/G	G (0,3238)	7	15207873	0,13	2 (0,78, 5,22)
rs134938	0,0094	A/G	A (0,119)	22	25756911	0,052	3,13 (0,89, 12,67)
rs144848	0,0094	A/C	A (0,702)	13	31804729	0,0073	3,83 (1,3, 1,3)
rs7613051	0,0094	A/G	G (0,7524)	3	33040343	0,057	2,41 (0,92, 6,72)
rs296901	0,0094	A/G	G (0,4714)	13	33268101	0,011	2,83 (1,2, 6,89)
rs7236910	0,0094	A/G	G (0,1381)	18	41133085	0,23	2,38 (0,63, 9,99)
rs949016	0,0094	A/G	G (0,25)	18	43173030	0,029	2,72 (1,04, 7,41)
rs4260852	0,0094	A/C	C (0,9)	7	48128244	0,04	4,69 (0,95, 45,79)
rs930516	0,0094	A/G	G (0,6857)	13	70225002	0,061	2,41 (0,95, 6,48)
rs1822059	0,0094	A/G	G (0,0619)	8	73828294	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs2958414	0,0094	A/C	A (0,0619)	8	73849754	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs4969205	0,0094	A/G	A (0,4571)	17	74109718	0,034	2,34 (1,01, 5,58)
rs727708	0,0094	A/G	G (0,5238)	7	102924895	0,01	2,95 (1,26, 7,12)
rs6859143	0,0094	A/G	A (0,681)	5	103418563	0,002	4,77 (1,57, 17,68)
rs7444078	0,0094	A/G	G (0,4857)	5	104226959	0,011	2,94 (1,25, 7,11)
rs4980245	0,0094	A/G	A (0,8416)	10	124783587	0,017	4,7 (1,2, 27,19)
rs7827545	0,0094	A/G	G (0,7041)	8	135635749	0,074	2,48 (0,91, 7,35)
rs12473643	0,0094	A/C	C (0,5529)	2	166874079	0,031	2,43 (1,04, 5,82)
rs4955779	0,0094	A/C	C (0,5905)	3	169100499	0,12	1,99 (0,85, 4,75)
rs11782142	0,0095	A/C	A (0,3857)	8	889726	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs4319993	0,0095	A/G	G (0,3429)	20	1250727	0,014	2,84 (1,17, 7,09)
rs6053374	0,0095	A/G	G (0,3905)	20	5335789	0,041	2,39 (0,99, 5,9)
rs3935435	0,0095	A/G	G (0,7864)	1	6506441	0,21	2,11 (0,68, 7,36)
rs6035707	0,0095	A/C	A (0,9417)	20	20770149	0,04	Inf (1,08, Inf)
rs4692256	0,0095	A/G	G (0,419)	4	27420987	6,70E-05	5,24 (2,13, 13,5)
rs7815173	0,0095	A/G	A (0,4857)	8	27939020	0,019	2,68 (1,15, 6,41)
rs6571608	0,0095	A/G	G (0,3143)	14	33232524	0,53	1,41 (0,57, 3,48)
rs1522590	0,0095	A/G	A (0,6143)	2	33966714	0,12	1,86 (0,8, 4,45)
rs11632283	0,0095	A/C	A (0,4515)	15	35395326	0,078	2,12 (0,91, 5,07)

rs4720444	0,0095	A/G	G (0,4524)	7	42988995	0,01	2,95 (1,26, 7,12)
rs6749927	0,0095	A/G	G (0,3714)	2	43396207	0,15	1,84 (0,75, 4,56)
rs1912155	0,0095	A/G	G (0,6524)	17	43903666	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs2221747	0,0095	A/G	A (0,3429)	16	58229372	0,033	2,63 (1,05, 6,79)
rs7445990	0,0095	A/G	A (0,8)	5	62939856	0,014	4,24 (1,26, 18,66)
rs1968681	0,0095	A/G	G (0,3238)	11	79971598	0,035	2,61 (1,06, 6,62)
rs604948	0,0095	A/G	G (0,5667)	9	80108681	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs4635138	0,0095	A/G	G (0,125)	12	88798361	0,064	4,67 (0,78, 49,6)
rs11736229	0,0095	A/G	G (0,2427)	4	92988975	0,006	3,66 (1,34, 10,66)
rs1371360	0,0095	A/C	C (0,1714)	4	95044420	0,031	2,92 (1,0, 1,9)
rs4559216	0,0095	A/G	G (0,1238)	8	98963286	0,41	1,65 (0,48, 5,83)
rs2298752	0,0095	A/G	A (0,2115)	4	103534249	0,088	2,19 (0,88, 5,57)
rs10816965	0,0095	A/G	G (0,9143)	9	110148645	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs1588327	0,0095	A/C	A (0,5288)	2	110248808	0,031	2,48 (1,06, 5,94)
rs10885330	0,0095	A/C	A (0,4524)	10	114062134	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs7027882	0,0095	A/G	A (0,7238)	9	115030627	0,037	2,57 (0,99, 7,17)
rs7588987	0,0095	A/C	C (0,5286)	2	125228134	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs7098205	0,0095	A/G	G (0,1381)	10	130329472	0,051	4,09 (0,91, 25,4)
rs6878439	0,0095	A/G	G (0,8143)	5	136968115	0,084	2,83 (0,89, 10,75)
rs923738	0,0095	A/G	A (0,2476)	2	140790516	0,2	1,83 (0,73, 4,6)
rs1735091	0,0095	A/G	G (0,0905)	7	152433653	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs6540664	0,0095	A/G	A (0,4619)	1	207720288	0,019	2,65 (1,13, 6,44)
rs10187555	0,0095	A/G	A (0,3762)	2	218746016	0,43	1,45 (0,62, 3,37)
rs3791428	0,0095	A/G	A (0,2163)	2	239776700	0,001	4,97 (1,73, 15,85)
rs10165056	0,0096	A/G	G (0,2667)	2	4249382	0,14	2 (0,81, 5,02)
rs10795851	0,0096	A/G	G (0,1762)	10	11289246	0,0017	4,9 (1,61, 16,97)
rs16961126	0,0096	A/G	A (0,8143)	16	13101912	0,096	2,5 (0,84, 8,52)
rs527634	0,0096	A/G	A (0,1667)	9	15191745	0,054	3,08 (0,87, 12,53)
rs875462	0,0096	A/G	A (0,7788)	6	15646415	0,014	4,1 (1,2, 18,14)
rs9396593	0,0096	A/G	G (0,7788)	6	15700538	0,014	4,1 (1,2, 18,14)
rs7004724	0,0096	A/G	A (0,5825)	8	20791419	0,17	1,75 (0,75, 4,11)
rs719785	0,0096	A/G	G (0,3714)	14	21048133	0,056	2,39 (0,96, 6,08)
rs3098543	0,0096	A/G	A (0,7115)	15	25492753	0,059	2,38 (0,93, 6,43)
rs6006393	0,0096	A/G	A (0,1048)	22	28914580	0,2	2,58 (0,61, 12,85)
rs1419633	0,0096	A/G	A (0,5381)	6	29481192	0,018	2,7 (1,15, 6,49)
rs680798	0,0096	A/G	G (0,3714)	18	30772788	0,0055	3,14 (1,33, 7,65)
rs6831060	0,0096	A/C	A (0,6667)	4	34738187	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs11944089	0,0096	A/G	A (0,6714)	4	34742846	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs619660	0,0096	A/C	C (0,2071)	3	43002953	0,014	3,57 (1,2, 11,66)
rs4469289	0,0096	A/G	G (0,068)	6	45344252	0,074	6,83 (0,86, 313,42)
rs12432604	0,0096	A/G	A (0,7762)	14	57285593	0,18	1,93 (0,7, 5,74)
rs1787492	0,0096	A/C	A (0,732)	18	62256840	0,15	2,24 (0,76, 7,27)
rs4671614	0,0096	A/G	G (0,1857)	2	64955107	0,035	3,26 (1,02, 11,61)
rs3169646	0,0096	A/G	A (0,3476)	17	67911078	0,17	1,75 (0,75, 4,17)
rs12322717	0,0096	A/G	A (0,8143)	12	72862357	0,062	2,7 (0,91, 9,17)
rs7417520	0,0096	A/C	A (0,098)	1	83861311	0,15	2,55 (0,7, 10,52)
rs2599545	0,0096	A/G	G (0,4095)	15	85659703	0,026	2,62 (1,1, 6,39)
rs10223241	0,0096	A/G	A (0,8041)	5	88448144	0,0099	3,95 (1,26, 14,97)
rs9445243	0,0096	A/G	G (0,4333)	6	95160301	0,053	2,19 (0,95, 5,22)
rs9301167	0,0096	A/G	A (0,5095)	13	106316852	0,081	2,04 (0,88, 4,81)
rs17203139	0,0096	A/C	A (0,0571)	3	120687907	0,11	3,7 (0,71, 36,88)
rs2242601	0,0096	A/G	A (0,6875)	7	142610661	0,098	2,11 (0,84, 5,53)
rs1029942	0,0096	A/G	A (0,9476)	5	148290344	0,07	Inf (0,7, Inf)
rs1416620	0,0096	A/G	G (0,1762)	1	213285526	0,012	4,49 (1,21, 20,85)

rs17682	0,0097	A/G	G (0,649)	2	4731323	0,071	2,17 (0,89 5,51)
rs2432793	0,0097	A/G	A (0,3381)	6	5337377	0,1	2,02 (0,84, 94)
rs4813825	0,0097	A/G	A (0,3714)	20	7245420	0,00034	4,38 (1,81, 11,08)
rs7219526	0,0097	A/G	A (0,2286)	17	9236034	0,24	1,82 (0,66, 5,07)
rs6033987	0,0097	A/G	A (0,9095)	20	14536168	0,023	8,53 (1,13, 383,04)
rs4757441	0,0097	A/G	A (0,2381)	11	16859250	0,23	1,82 (0,64, 5,3)
rs6102209	0,0097	A/G	G (0,2667)	20	38969725	0,0056	3,46 (1,37, 9,08)
rs751933	0,0097	A/G	A (0,4952)	6	39272099	0,24	1,68 (0,73, 3,91)
rs12405914	0,0097	A/G	G (0,0657)	1	44540668	0,0094	Inf (1,57, Inf)
rs1198316	0,0097	A/G	G (0,9038)	13	49268206	0,15	2,92 (0,71, 17,37)
rs3848265	0,0097	A/C	A (0,2286)	16	58777335	0,08	2,21 (0,85, 5,88)
rs4776280	0,0097	A/G	G (0,2163)	15	64188464	0,073	2,59 (0,82, 8,73)
rs1790956	0,0097	A/C	A (0,4515)	18	65613506	0,003	3,51 (1,46, 8,84)
rs10878918	0,0097	A/G	A (0,1298)	12	67806523	0,15	2,65 (0,73, 10,91)
rs7948192	0,0097	A/G	G (0,0583)	11	73244833	0,65	2,08 (0,23, 25,89)
rs7907311	0,0097	A/G	G (0,1476)	10	81849467	0,13	2,36 (0,79, 7,41)
rs12156341	0,0097	A/C	C (0,0762)	8	84861182	0,11	3,7 (0,71, 36,88)
rs17370612	0,0097	A/G	G (0,3048)	12	85763081	0,0084	3,3 (1,25, 9,2)
rs3847535	0,0097	A/G	A (0,29)	11	92197672	0,0058	3,47 (1,37, 9,14)
rs4400148	0,0097	A/G	A (0,5238)	5	96014543	0,02	2,56 (1,1, 6,1)
rs1052270	0,0097	A/G	A (0,6442)	9	97354979	0,027	2,6 (1,05, 6,75)
rs10494143	0,0097	A/G	A (0,9126)	1	112179056	0,075	4,29 (0,72, 45,57)
rs548032	0,0097	A/G	A (0,6381)	2	127461866	0,016	2,95 (1,2, 7,67)
rs11061598	0,0097	A/G	A (0,9238)	12	130542231	0,12	3,02 (0,75, 14,69)
rs7844565	0,0097	A/G	A (0,2143)	8	139755924	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs4869777	0,0097	A/G	G (0,0619)	6	153436247	0,13	5,66 (0,69, 263,42)
rs10491971	0,0098	A/G	A (0,1286)	12	3638603	0,28	1,9 (0,57, 6,58)
rs6679380	0,0098	A/G	G (0,2115)	1	9467504	0,0086	3,8 (1,34, 11,63)
rs17150863	0,0098	A/G	A (0,0905)	10	11871117	0,02	Inf (1,36, Inf)
rs2380422	0,0098	A/G	G (0,1786)	2	12299987	0,13	2,35 (0,76, 7,83)
rs6530859	0,0098	A/G	A (0,2429)	8	15284960	0,0052	3,9 (1,4, 11,81)
rs1994952	0,0098	A/G	A (0,2429)	8	15287177	0,0052	3,9 (1,4, 11,81)
rs834367	0,0098	A/G	G (0,1683)	6	19110272	0,0081	4,43 (1,33, 17,33)
rs916048	0,0098	A/C	C (0,6649)	14	21860760	0,09	2,17 (0,85, 5,8)
rs227011	0,0098	A/G	G (0,0714)	14	22060602	0,3	2,78 (0,5, 28,7)
rs10221443	0,0098	A/G	A (0,2048)	18	25458399	0,0021	4,54 (1,57, 14,52)
rs1602737	0,0098	A/G	G (0,4429)	18	25560823	0,078	2,12 (0,91, 5,07)
rs10512729	0,0098	A/G	G (0,319)	5	40262019	0,1	2,04 (0,86, 4,93)
rs6907771	0,0098	A/G	G (0,4135)	6	42327272	0,03	2,45 (1,04, 5,88)
rs1338559	0,0098	A/G	A (0,4)	10	43350623	0,012	2,75 (1,18, 6,58)
rs9931467	0,0098	A/G	G (0,1952)	16	49892985	0,16	2,03 (0,73, 5,85)
rs7195911	0,0098	A/G	A (0,3333)	16	54543081	0,011	3,13 (1,26, 8,06)
rs1177285	0,0098	A/G	A (0,6048)	2	61261788	0,11	2,08 (0,86, 5,17)
rs566908	0,0098	A/G	G (0,5049)	11	64593946	0,0035	3,29 (1,38, 8,09)
rs8009944	0,0098	A/C	A (0,7115)	14	68109341	0,027	2,6 (1,05, 6,75)
rs550005	0,0098	A/C	A (0,8824)	13	68976329	0,011	10,36 (1,4, 462,16)
rs7397056	0,0098	A/C	C (0,7452)	12	73040857	0,029	2,88 (1,03, 8,95)
rs10206082	0,0098	A/G	A (0,4524)	2	99618542	0,011	2,86 (1,22, 6,89)
rs6590809	0,0098	A/C	C (0,8619)	11	100065729	0,012	6,33 (1,34, 60,52)
rs1224147	0,0098	A/G	A (0,6952)	13	107754759	0,087	2,24 (0,86, 6,29)
rs10849931	0,0098	A/G	A (0,7905)	12	110216528	0,073	2,44 (0,87, 7,65)
rs10923615	0,0098	A/C	A (0,7714)	1	118818978	0,045	2,83 (1,01, 8,79)
rs11167761	0,0098	A/G	G (0,767)	5	141218527	0,069	2,56 (0,91, 8,04)
rs9389972	0,0098	A/G	G (0,8143)	6	142406321	0,11	2,26 (0,8, 7,12)

rs1015419	0,0098	A/G	A (0,2143)	1	173499109	0,071	2,45 (0,93, 6,69)
rs6043374	0,0099	A/G	G (0,8798)	20	1557952	0,006	11,06 (1,52, 490,22)
rs7048976	0,0099	A/C	C (0,5143)	9	2163296	0,018	2,67 (1,13, 6,42)
rs10094300	0,0099	A/G	A (0,5476)	8	4074703	0,032	2,42 (1,02, 5,92)
rs17379732	0,0099	A/G	A (0,9381)	6	6287179	0,16	5,72 (0,54, 290,23)
rs6474967	0,0099	A/C	A (0,4952)	9	15750988	0,02	2,57 (1,1, 6,19)
rs7934372	0,0099	A/G	G (0,8524)	11	20375604	0,0033	5,78 (1,53, 32,82)
rs2269636	0,0099	A/G	G (0,9286)	22	24593017	0,07	4,44 (0,75, 47,1)
rs9982288	0,0099	A/G	A (0,5143)	21	29498951	0,012	2,75 (1,17, 6,62)
rs10491998	0,0099	A/G	A (0,1429)	12	40585149	0,016	3,97 (1,18, 15,68)
rs2485652	0,0099	A/G	G (0,3939)	1	44264503	0,029	2,66 (1,04, 6,98)
rs2330183	0,0099	A/G	G (0,5773)	21	45777720	0,17	1,79 (0,76, 4,26)
rs728962	0,0099	A/G	G (0,8125)	16	48889951	0,01	4,92 (1,28, 28,16)
rs6097667	0,0099	A/G	A (0,819)	20	51965103	0,0034	7,53 (1,62, 71,51)
rs2038406	0,0099	A/G	A (0,4286)	14	59118832	0,053	2,19 (0,93, 5,29)
rs984297	0,0099	A/G	A (0,3952)	8	72697290	0,0084	3,1 (1,29, 7,66)
rs3904725	0,0099	A/C	A (0,219)	10	84081011	0,02	3,11 (1,13, 9,04)
rs11830104	0,0099	A/G	A (0,0905)	12	92532947	0,027	4,71 (1,09, 28,83)
rs2660852	0,0099	A/C	A (0,3429)	12	94948016	0,025	2,61 (1,09, 6,43)
rs6543092	0,0099	A/G	G (0,2692)	2	101801580	0,13	2,1 (0,83, 5,49)
rs1334616	0,0099	A/G	G (0,1476)	10	106349053	0,0029	5,62 (1,57, 25,6)
rs4918120	0,0099	A/G	A (0,1476)	10	106372348	0,0029	5,62 (1,57, 25,6)
rs534259	0,0099	A/G	G (0,1905)	10	110937567	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs10884707	0,0099	A/G	G (0,1905)	10	110959073	0,039	3,97 (1,05, 18,68)
rs979755	0,0099	A/G	A (0,8524)	4	125106582	0,07	3,03 (0,86, 13,64)
rs4845394	0,0099	A/G	A (0,381)	1	151621360	0,0055	3,12 (1,31, 7,63)
rs2789426	0,0099	A/G	G (0,9)	1	156741132	0,17	2,5 (0,69, 11,44)
rs244903	0,0099	A/G	G (0,419)	5	167846088	0,01	2,88 (1,22, 6,99)
rs1426938	0,0099	A/G	A (0,3143)	4	175875478	0,0079	3,1 (1,28, 7,73)
rs7580839	0,0099	A/G	G (0,7762)	2	197498541	0,26	1,78 (0,64, 5,34)
rs11558492	0,0099	A/G	A (0,8429)	1	227714826	0,043	3,32 (0,96, 14,81)
rs4735919	0,01	A/G	G (0,1571)	8	712942	0,053	2,63 (0,9, 8,18)
rs91315	0,01	A/G	A (0,4541)	5	1908301	0,17	1,81 (0,78, 4,28)
rs6046513	0,01	A/G	A (0,7952)	20	19913641	0,32	1,93 (0,63, 6,72)
rs7162153	0,01	A/G	A (0,1048)	15	24962153	0,017	6,21 (1,16, 63,16)
rs2620705	0,01	A/G	A (0,7905)	12	26131006	0,24	1,93 (0,67, 6,13)
rs9611324	0,01	A/G	G (0,1857)	22	39105662	0,02	3,63 (1,15, 12,83)
rs220256	0,01	A/G	A (0,5381)	21	42351168	0,032	2,44 (1,05, 5,81)
rs10509319	0,01	A/G	A (0,1429)	10	71072908	0,061	2,9 (0,89, 10,47)
rs6983160	0,01	A/C	A (0,6333)	8	73028560	0,16	1,87 (0,79, 4,58)
rs1481853	0,01	A/G	A (0,6333)	8	73033665	0,16	1,87 (0,79, 4,58)
rs16896680	0,01	A/G	G (0,8398)	8	99223461	0,017	4,72 (1,21, 27,18)
rs1417907	0,01	A/G	A (0,6952)	13	107144507	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs3908999	0,01	A/G	A (0,7)	13	107150852	0,02	2,97 (1,12, 8,65)
rs2964356	0,01	A/C	A (0,3476)	5	162559574	0,015	2,85 (1,19, 7,01)
rs1529127	0,01	A/G	A (0,4952)	2	180775058	0,052	2,23 (0,96, 5,28)
rs6821153	0,01	A/C	A (0,4048)	4	187019756	0,018	2,64 (1,12, 6,39)
rs963550	0,01	A/C	C (0,7571)	1	202061900	0,11	2,26 (0,8, 7,12)

Следует понимать, что табл. 13 включает не только гетерозигот по генотипам SNP, приведенным в табл. 3, но также гомозигот по генотипам SNP, описанным в табл. 4. Например, табл. 13 включает не только rs9611324 (A/G), но также rs9611324 (G/G). Понято, что как гетерозиготы, так и гомозиготы по SNP генотипам табл. 13 являются прогностическими в описанных выше способах.

Другие варианты осуществления

Выше настоящее изобретение описано в связи с подробным описанием, подразумевается, что вышеизложенное описание лишь иллюстрирует настоящее изобретение, но не ограничивает его объем, определяемый формулой изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся, а также входят в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, при этом указанный способ включает

получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и

измерение уровня экспрессии одного или более генов в указанном биологическом образце, причем указанные один или более генов включают по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2,

при этом по меньшей мере один признак из:

(i) повышенного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 или

(ii) пониженного по сравнению со здоровым лицом уровня экспрессии одного или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2,

указывает на то, что пациент будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

2. Способ прогнозирования ответа пациента на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, при этом указанный способ включает

получение биологического образца от пациента, страдающего иммунным нарушением; и

измерение уровня экспрессии одного или более генов в указанном биологическом образце, причем указанные один или более генов включают по меньшей мере один ген, выбранный из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2, при этом по меньшей мере один признак из следующих:

(i) повышенный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии одного или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 или

(ii) пониженный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии одного или более из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1

указывает на то, что пациент не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент.

3. Способ лечения иммунного заболевания, включающий введение пациенту эффективного количества терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент, в котором у указанного пациента выявлен по меньшей мере один признак из следующих:

(i) повышенный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии одного или более из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 или

(ii) пониженный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии одного или более из ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2.

4. Способ по п.1, который включает

определение того, что уровень экспрессии одного или более из

(i) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 повышен по сравнению со здоровым лицом или

(ii) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен по сравнению со здоровым лицом; и

выбор для указанного пациента терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент.

5. Способ по п.2, который включает

определение того, что уровень экспрессии одного или более из:

(i) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 повышен по сравнению со здоровым лицом или

(ii) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 понижен по сравнению со здоровым лицом;

выбор для указанного пациента терапевтического средства, содержащего агент, не являющийся анти-ФНО агентом.

6. Способ по любому из пп.1, 2, 4 или 5, в котором измеряют уровень РНК одного или более генов.

7. Способ по любому из пп.1, 2, 4 или 5, в котором измеряют уровень белка одного или более генов.

8. Способ по п.1, дополнительно включающий создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если уровень экспрессии одного или более из генов:

(i) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 повышен по сравнению со здоровым лицом или

(ii) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 понижен по сравнению со здоровым лицом.

9. Способ по п.2, дополнительно включающий создание записи, указывающей, что пациент, вероятно, не будет отвечать на терапевтическое средство, содержащее анти-ФНО агент, если уровень экспрессии одного или более из:

(i) ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L или SFRS2 повышен по сравнению со здоровым лицом или

(ii) ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294 или ZFP36L1 понижен по сравнению со здоровым лицом.

10. Способ по п.8 или 9, в котором запись создают на машиночитаемом носителе.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором уровень экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2, повышен или понижен по сравнению со здоровым лицом по меньшей мере примерно в 1,5 раза.

12. Способ по любому из пп.1, 2 или 4-11, который включает измерение уровня экспрессии по меньшей мере пяти генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2.

13. Способ по п.3, в котором у пациента выявлен повышенный или пониженный по сравнению со здоровым лицом уровень экспрессии по меньшей мере пяти генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2.

14. Способ по п.12 или 13, в котором указанные по меньшей мере пять генов выбирают из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

15. Способ по любому из пп.12-14, в котором указанные по меньшей мере пять генов включают пять или более генов из CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 или YIPF6.

16. Способ по любому из пп.1, 2 или 4-11, который включает измерение уровня экспрессии по меньшей мере восьми генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2.

17. Способ по п.16, в котором указанные по меньшей мере восемь генов включают восемь или более генов из ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

18. Способ по любому из пп.16 или 17, в котором указанные по меньшей мере восемь генов включают CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и YIPF6.

19. Способ по любому из пп.1, 2 или 4-11, который включает измерение уровня экспрессии по меньшей мере 24 генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52,

DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2.

20. Способ по п.19, в котором указанные по меньшей мере 24 гена включают ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2, YIPF6.

21. Способ по любому из пп.1-20, дополнительно включающий прописывание пациенту терапевтического средства, содержащего анти-ФНО агент.

22. Способ по любому из пп.1-21, дополнительно включающий введение пациенту анти-ФНО агента.

23. Способ по любому из пп.1-22, в котором пациент страдает воспалительным заболеванием.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором пациент страдает ревматоидным артритом или болезнью Крона.

25. Способ по любому из пп.1-24, в котором пациент представляет собой человека.

26. Композиция, содержащая по меньшей мере пять полинуклеотидов, которые селективно гибридизуются с каждым по меньшей мере из пяти генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2.

27. Композиция по п.26, в которой указанные по меньшей мере пять генов выбраны из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, C9orf80, CALM2, CASP5, CLTB, COL4A3BP, CXorf52, DNAH1, EEA1, EGLN2, FAM44A, HDAC4, HDAC5, LGALS9, MXRA7, PGK1, RBBP4, RER1, SEL1L, SERF2, SFRS2 и YIPF6.

28. Композиция по п.26 или 27, в которой указанные по меньшей мере пять генов выбраны из группы, состоящей из CLTB, COL4A3BP, CXorf52, FAM44A, MXRA7, PGK1, SFRS2 и YIPF6.

29. Набор, включающий

биочип, содержащий множество полинуклеотидов, связанных с твердой подложкой, где указанное множество включает по меньшей мере пять полинуклеотидов, которые селективно гибридизуются с каждым по меньшей мере из пяти генов, выбранных из группы, состоящей из ANKIB1, ARF1, ARF5, BRWD2, CALM2, CLTB, COL4A3BP, C9orf80, EGLN2, HDAC5, LGALS9, MYLIP, PCBP2, PGK1, RBBP4, RER1, RPA3, SERF2, SLC25A39, SRGAP2, TUG1, YIPF6, ZNF294, ZFP36L1, ANKRD12, CAMK2G-, CASP5, CXorf52, DNAH1, EEA1, FAM44A, FOXJ3, HDAC4, MNT, MXRA7, PTCH1, SEL1L и SFRS2; и инструкции по обнаружению присутствия или количества одного из более полинуклеотидов в образце.

30. Набор по п.29, дополнительно включающий один или более реагентов для выделения нуклеиновых кислот из образца.

31. Набор по любому из пп.29 и 30, дополнительно включающий средства для амплификации нуклеиновых кислот.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2