



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0168179
(43) 공개일자 2022년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
G01N 33/57449 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0073113
(22) 출원일자 2022년06월15일
심사청구일자 2022년06월15일
(30) 우선권주장
1020210077448 2021년06월15일 대한민국(KR)

(71) 출원인
서울대학교병원
서울특별시 종로구 대학로 101(연건동)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
국민대학교산학협력단
서울특별시 성북구 정릉로 77 (정릉동, 국민대학교)
(72) 발명자
김희승
서울특별시 서초구 서초중앙로 24길 57
박수진
서울특별시 용산구 백범로 90길 74 103동 1207호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 천지

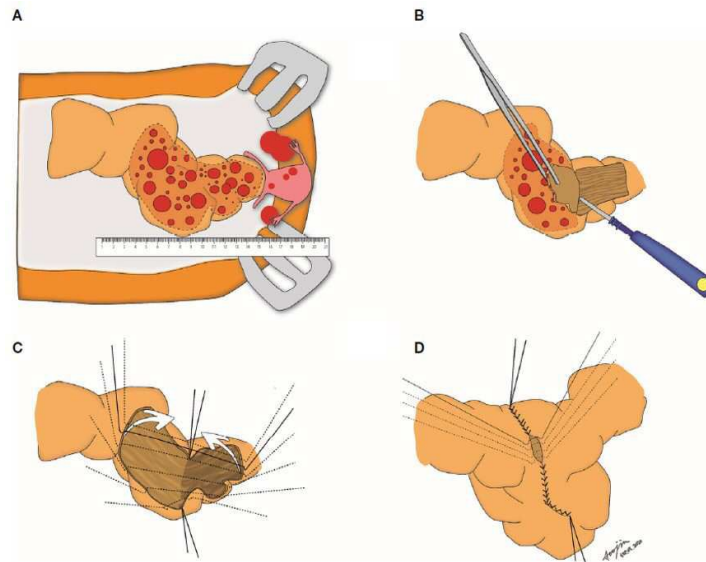
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 종양 표현형 및 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 진행성 난소암 환자에서 직장구불결장에 전이된 종양의 임상 표현형을 확인하거나, 또는 각 임상 표현형에 따라 달라지는 유전자 발현양상을 확인함으로써 종양 제거 방법의 선택 및 진행성 난소암의 예후를 예측할 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/118 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

이은지

서울특별시 동작구 노량진동 만양로 8길 50, 노량진우성아파트 106동 1706호

김준환

서울특별시 송파구 올림픽로 212 갤러리아펠리스 A동 3307호

임현지

서울특별시 종로구 창경궁로 146 804호

백혜린

서울특별시 종로구 창경궁로 146 804호

문재희

서울특별시 강동구 고덕로 131 (암사동, 강동 롯데캐슬퍼스트아파트) 116동 2301호

송권화

충청남도 천안시 서북구 충무로 124-24, 114동 803호

임화선

서울특별시 영등포구 63로 45, 9동 6층 61호

박선우

서울특별시 강동구 천호대로 173길, 50, 702호

홍태연

강원도 강릉시 강릉대로 469번길 14, 405호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711151316

과제번호 지역혁신 BIG 선도-004

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 (재단)과학기술일자리진흥원

연구사업명 공공연구성과기반BIG선도모델(R&D)

연구과제명 고형암 복막암종증 치료를 위한 정밀의료 및 정밀수술 기반 신복강항암화학요법 치료 시스템 구축

기 여 율 1/1

과제수행기관명 드림팩 주식회사, 복막암종증정밀의료협동조합

연구기간 2021.12.01 ~ 2025.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

직장구불결장에 종양이 있는 진행성 난소암 환자의 직장구불결장 종양 제거 방법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서,

종양이 있는 직장구불결장의 길이를 측정하는 단계;

점막층 및 점막하층에 종양 침투 여부를 확인하는 단계; 및

종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고, 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않으면 보존수술을 선택하고, 그 외에는 절제수술을 선택하는 단계를 포함하는,

진행성 난소암 환자의 직장구불결장 종양 제거 방법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

직장구불결장에 종양이 있는 진행성 난소암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서,

종양이 발생한 직장구불결장의 길이를 측정하는 단계;

점막층 및 점막하층에 종양 침투 여부를 확인하는 단계; 및

종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않으면 국소 분리형, 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하면 국소 분리불가형, 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이상이면 확산형으로 분류하는 종양의 표현형 결정 단계를 포함하는,

진행성 난소암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 종양의 표현형이 국소 분리형으로 분류되면 예후가 긍정적인 것으로 결정하는,

진행성 난소암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

환자의 생물학적 시료로부터 RPL36, ANKRD1, IGFBP6, 및 ATOH8 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 체제를 포함하는,

진행성 난소암의 예후 예측용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

REG1A, AMY1A, RELN, 및 DPEP3 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 체제를 더 포함하는,

진행성 난소암의 예후 예측용 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

BRCA2 및 SIRT1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출

할 수 있는 제제를 더 포함하는,
진행성 난소암의 예후 예측용 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,
RPS28 및 ADAMTS4 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 유전자의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 제제를 더 포함하는,
진행성 난소암의 예후 예측용 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서,
상기 생물학적 시료는 종양 또는 혈액인,
진행성 난소암의 예후 예측용 조성물.

청구항 9

제4항의 조성물; 및
상기 측정된 발현수준과 비교하기 위한 진행성 난소암 환자의 참조값을 포함하는
진행성 난소암의 예후 예측용 키트.

청구항 10

환자의 생물학적 시료를 준비하는 단계;
상기 시료로부터 RPL36, ANKRD1, IGFBP6, 및 ATOH8 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계; 및
상기 발현수준 또는 발현패턴을 예후가 알려진 진행성 난소암 환자의 참조값과 비교하는 단계를 포함하는,
진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,
상기 시료로부터 REG1A, AMY1A, RELN, 및 DPEP3 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함하는,
진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,
상기 시료로부터 BRCA2 및 SIDT1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함하는,
진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 13

제10항에 있어서,
상기 시료로부터 RPS28 및 ADAMTS4 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함하는,
진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 종양 표현형 및 바이오마커에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 진행성 난소암(advanced ovarian cancer)은 난소에서 발생한 암이 난소 외부로 전이된 것을 의미한다. 진행성 난소암의 치료를 위해서는 최대 종양감축(Maximal cytoreduction)이 중요하지만, 진행성 난소암의 종양감축술(debulking surgery)을 하는 동안 직장구불결장(rectosigmoid colon)에 위치한 종양을 함께 제거하는 것은 부인과 종양전문의에게 부담이 된다. 부인과 종양전문의 중 일부는 임상에서 직장구불결장에 위치한 종양을 제거할 수 있으나, 일반적으로 80-90%의 사례에서는 대장 외과 의사에게 의존한다.

[0003] 그러나 직장구불결장 부위의 종양은 난소암에서 종양감축술을 받는 환자의 약 24 내지 64%에서 빈번하게 나타난다. 따라서 종양의 완전한 제거를 통한 생존율 향상을 위해서는 난소암 종양감축술과 직장구불결장의 종양 절제를 통합하는 것이 중요하다.

[0004] 저위전방절제술(Low Anterior Resection, LAR)은 직장구불결장과 관련된 종양을 제거하기 위한 일반적인 방법으로, 미세 잔류 종양(microscopic residual tumor)을 남길 위험이 없는 장점이 있다. 그러나 LAR을 받은 환자의 2.3 내지 6.8%는 문합 부위 누출(anastomosis site leakage)이 발생하고, 17 내지 18%는 장루형성(bowel diversion)이 필요하다. 또한 LAR을 시행한 환자의 40%가 저전방 절제 증후군(low anterior resection syndrome)으로 발전하여 삶의 질(Quality of life)이 저하되는 것으로 보고되었다.

[0005] LAR로 직장구불결장 전부를 제거하는 대신 직장구불결장 표면의 종양을 박리(stripping)하여 제거하는 것은 직장구불결장을 보존할 수 있고 부인과 종양전문의도 수행하기 용이하기 때문에 LAR의 대안이 될 수 있다. 그러나 종래 연구에서는 직장구불결장을 절제하지 않고 표면의 종양만을 제거하면 미세종양이 잔존하여 생존율 감소의 위험이 있다고 여겨졌다. 그러나, 최근 연구에 따르면 진행성 난소암 환자 중 일부는 직장구불결장의 종양을 박리(stripping)하여도 LAR과 비슷한 예후를 기대할 수 있다.

[0006] 따라서 직장구불결장으로 전이가 진행된 진행성 난소암 환자의 효율적인 수술방법 선택 및 삶의 질 향상을 위하여, 임상 표현형 및 분자적 방법에 기초하여 LAR 대신 종양 박리를 수행할 수 있는 환자를 구별할 수 있는 기술이 요구된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Surgical technique of visceral segmental serosectomy for advanced ovarian cancer, HS Kim et al., Gland Surg 2021;10(3):1276-1278 (2021.03.10)

(비특허문헌 0002) Clinical Phenotypes of Tumors Invading the Rectosigmoid Colon Affecting the Extent of Debulking Surgery and Survival in Advanced Ovarian Cancer, Park SJ, Mun J, Lee EJ, et al., Front Oncol. 2021;11:673631. (2021.04.22)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자는 진행성 난소암에 의해 전이된 직장구불결장 종양의 임상 표현형에 따라 LAR 대신 보존적 수술을 실시하여도 진행성 난소암의 예후가 양호할 수 있음을 발견하였다. 그리고 직장구불결장 종양의 임상 표현형 별로 특징적인 바이오마커가 존재하며, 이를 통해 진행성 난소암의 예후 예측 및 종양 제거방법 선택에 이용할 수 있음을 확인하였다.

과제의 해결 수단

- [0009] 일 양상은 직장구불결장에 종양이 있는 진행성 난소암 환자의 직장구불결장 종양 제거 방법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서, 종양이 있는 직장구불결장의 길이를 측정하는 단계; 점막층 및 점막하층에 종양 침투 여부를 확인하는 단계; 및 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고, 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않으면 보존수술을 선택하고, 그 외에는 절제수술을 선택하는 단계를 포함하는, 진행성 난소암 환자의 직장구불결장 종양 제거 방법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0010] 본 발명자는 진행성 난소암 환자의 직장구불결장에 전이된 종양의 표현형에 따라 장측구획장막절제술(VSS, visceral segmental serosectomy) 또는 LAR를 실시하고 수술결과 및 예후 등을 비교하였다. 그 결과 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고, 종양 박리시 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않은 경우에는 LAR를 실시하지 않고 종양을 박리하고 VSS를 실시하여도 예후가 양호함을 확인하였다. 일 실시예에 따르면, 종양을 박리(exfoliating)함으로써 직장구불결장을 보존할 수 있는 가능성은 종양 분리성(tumor separability)을 기초로 한 임상 표현형에 의존할 수 있다. 종양 분리성은 종양 침습성 및 범위에 따라 결정될 수 있다.
- [0011] 상기 진행성 난소암 환자는 세계산부인과연맹(FIGO)의 암병기결정 시스템에 따라 3기 내지 4기로 분류된 환자일 수 있다.
- [0012] 상기 진행성 난소암 환자는 아시아계, 또는 한국인일 수 있다.
- [0013] 상기 보존수술은 장측구획장막절제술(Visceral Segmental Serosectomy, VSS)일 수 있다.
- [0014] 상기 절제수술은 저위전방절제술(Low Anterior Resection, LAR)일 수 있다.
- [0015] 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않은 경우는 종양이 장막(serosal layer)에만 존재하는 경우, 또는 종양이 장막 및 근육층(muscular layer)에만 존재하는 경우일 수 있다. 종양이 점막층(mucosal layer) 및 점막하층(submucosal layer)에 침투하지 않은 경우 보존수술을 선택할 수 있다. 난소암으로부터 직장구불결장으로 전이된 종양은 직장구불결장의 장막, 근육층, 점막하층, 및 점막층의 순서로 침입한다. 종양이 점막층 및 점막하층까지 침투하지 않았는지 여부는 직장구불결장의 장막에 위치한 종양을 박리할 때, 점막층 및 점막하층이 열리지 않거나 또는 이들이 손상되지 않고 종양이 박리되는지 여부로 확인할 수 있다. 이는 특별한 숙련이 필요 없으며, 대장 외과전문의가 아니어도 일반적인 의료업 종사자라면 쉽게 실시할 수 있다.
- [0016] 상기 종양이 발생한 직장구불결장의 길이의 기준을 18cm 로 한 것은 임상적 경험상 18cm가 VSS를 시행할 수 있는 최대치이기 때문이다.
- [0018] 다른 양상은 직장구불결장에 종양이 있는 진행성 난소암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서, 종양이 발생한 직장구불결장의 길이를 측정하는 단계; 점막층 및 점막하층에 종양 침투 여부를 확인하는 단계; 및 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하지 않으면 국소 분리형, 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이하이고 점막층 및 점막하층에 종양이 침투하면 국소 분리불가형, 종양이 발생한 직장구불결장의 길이가 18cm 이상이면 확산형으로 분류하는 종양의 표현형 결정 단계를 포함하는, 진행성 난소암 환자의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0019] 상기 예후(prognosis)는 질병을 진단 또는 분석한 시점 이후의 증세 또는 경과에 대한 전망을 포괄하는 의미이다. 진행성 난소암 환자에 있어서 예후는 통상적으로 암 발병 또는 수술 이후 일정기간 내의 전이 여부 또는 생존기간을 의미할 수 있다. 상기 예후는 재발률, 전체 생존기간(OS), 무진행 생존기간(PFS), 및 수술결과(operative outcome)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 수술 결과는 예를 들면 수술 시간, 출혈량, 수혈, 입원기간, 수술 복잡성 점수(SCS), 수술적 합병증, 종양 절제 부위의 누출 및 출혈 정도일 수 있다.
- [0020] 일 구체예에 따르면, 상기 종양의 표현형이 국소 분리형으로 분류되면 예후가 긍정적인 것(긍정적 예후 또는 양성적 예후)으로 결정할 수 있다.
- [0021] 일 구체예에 따르면, 상기 종양의 표현형이 국소 분리불가형 또는 확산형으로 분류되면 예후가 부정적인 것(부정적 예후 또는 음성적 예후)으로 결정할 수 있다.
- [0022] 또 다른 양상은, 환자의 생물학적 시료로부터 RPL36, ANKRD1, IGFBP6, 및 ATOH8 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 제제를 포함하는, 진행성 난소암의 예후 예측용 조성물을 제공한다.

- [0023] 본 발명자는 국소 분리형(FS), 국소 분리불가형(FI) 및 확산형(D)종양의 유전자 발현양상을 비교한 결과, 상기 RPL36, ANKRD1, IGFBP6, 및 ATOH8 유전자들은 국소 분리형(FS) 종양에서 상대적으로 발현이 높고, 국소 분리불가형(FI) 및 확산형(D)종양에서 상대적으로 발현이 낮음을 확인하였다.
- [0024] 상기 mRNA 또는 단백질 발현수준을 검출하는 제제란 본 발명의 바이오마커 유전자 또는 이들 유전자에 의해 코딩된 단백질의 발현수준을 확인하기 위하여 사용될 수 있는 물질을 의미하며, 예를 들면 상기 바이오마커에 특이적으로 결합하는 프라이머쌍, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드이거나, 또는 상기 바이오마커 유전자에 의해 코딩되는 단백질에 특이적인 항체일 수 있다.
- [0025] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후 예측용 조성물은 상기 REG1A, AMY1A, RELN, 및 DPEP3 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 제제를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0026] 본 발명자는 국소 분리형(FS), 국소 분리불가형(FI) 및 확산형(D)종양의 유전자 발현양상을 비교한 결과, 상기 REG1A, AMY1A, RELN, 및 DPEP3 유전자들은 확산형(D) 종양에서 상대적으로 발현이 높고, 국소 분리형(FS) 및 국소 분리불가형(FI) 종양에서 상대적으로 발현이 낮음을 확인하였다.
- [0027] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후 예측용 조성물은 상기 BRCA2 및 SIDT1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 제제를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0028] 상기 BRCA2 및 SIDT1 유전자들은 국소 분리불가형(FI) 종양 및 확산형(D) 종양에서 상대적으로 발현이 높고, 국소 분리형(FS) 종양에서 상대적으로 발현이 낮음을 확인하였다.
- [0029] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후 예측용 조성물은 상기 RPS28 및 ADAMTS4 유전자로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 유전자의 mRNA 또는 단백질의 발현수준을 각각 검출할 수 있는 제제를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0030] 상기 RPS28 및 ADAMTS4 유전자들은 DEG 분석에 의한 RPKM 값에 의할 때 국소 분리형(FS) 종양에서 상대적으로 발현이 높고, 국소 분리불가형(FI) 종양 및 확산형(D) 종양에서 상대적으로 발현이 낮았으나, qPCR에 의할 때는 국소 분리형(FS) 종양 뿐만 아니라 확산형(D) 종양에서도 발현이 높았다.
- [0031] 일 구체예에 따르면, 상기 생물학적 시료는 세포, 종양 또는 혈액일 수 있다. 상기 종양은 난소암 종양이거나, 또는 난소암으로부터 위장, 췌장, 소장, 대장, 또는 결장 등 다른 기관으로 전이된 종양일 수도 있다.
- [0032] 또 다른 양상은, 상기 진행성 난소암의 예후 예측용 조성물; 및 상기 측정된 발현수준과 비교하기 위한 진행성 난소암 환자의 참조값;을 포함하는 진행성 난소암의 예후 예측용 키트를 제공한다.
- [0033] 상기 참조값은 유전자 발현량, 발현 양상 또는 발현 패턴으로써, 예후가 알려진 진행성 난소암 환자에 대해 직장결장 종양의 임상 표현형을 조사하여 국소 분리형, 국소 분리불가형, 확산형으로 환자를 분류하고, 이들의 종양 또는 혈액의 유전자 발현량을 조사하여 얻을 수 있다.
- [0034] 상기 키트가 mRNA 발현 수준을 측정하기 위한 조성물을 포함하는 경우, 유전자에 대한 특이적인 각각의 프라이머 쌍 외에도 테스트 튜브 또는 다른 적절한 컨테이너, 반응 완충액, 데옥시뉴클레오티드(dNTPs), Taq-중합효소 및 역전사효소, DNase, RNase 억제제, DEPC-물(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.
- [0035] 상기 키트가 단백질 발현 수준을 측정하기 위한 조성물을 포함하는 경우, 항체의 면역학적 검출을 위하여 기질, 적당한 완충용액, 발색 효소 또는 형광물질로 표지된 2차 항체 및 발색 기질 등을 포함할 수 있다. 상기에서 기질은 니트로셀룰로오스 막, 폴리비닐 수지로 합성된 96 웰 플레이트, 폴리스틸렌 수지로 합성된 96 웰 플레이트 및 유리로 된 슬라이드 글라스 등이 이용될 수 있고, 발색효소는 퍼옥시다아제(oxidase), 알칼라인 포스파타아제(alkaline phosphatase)가 사용될 수 있고, 형광물질은 FITC, RITC 등이 사용될 수 있으며, 발색기질액은 ABTS(2,2'-아지노-비스-(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)) 또는 OPD(o-페닐렌디아민), TMB(테트라메틸 벤지딘) 등이 사용될 수 있다.
- [0037] 또 다른 양상은 환자의 생물학적 시료를 준비하는 단계; 상기 시료로부터 RPL36, ANKRD1, IGFBP6, 및 ATOH8 유전자의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계; 및 상기 발현수준 또는 발현패턴을 예후가 알려진 진행성 난소암 환자의 참조 데이터와 비교하는 단계를 포함하는, 진행성 난소암의 예후를 예

측하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0038] 상기 mRNA의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계는 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RTPCR), RNase 보호 분석법(RNase protection method), 노던 블랏팅(northern blotting) 또는 DNA 칩(DNA chip technology) 등의 방법이 이용될 수 있으나 특별히 한정되는 것은 아니다. 상기 mRNA의 발현수준 또는 발현패턴 데이터 확인은 RNA 시퀀싱으로 매핑된 리드의 수를 기준으로 할 수도 있다. 예를 들면 RNA 시퀀싱, 차등발현 유전자 발현값 계산(RPKM, FPKM, 또는 TPM 등), 및 클러스터링으로 RNA의 발현수준 또는 발현패턴을 확인할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 상기 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계는 웨스턴 블랏(western blotting), ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: radioimmunoassay), 방사 면역 확산법(radial immunodiffusion), 오우크테로니면역 확산법(Ouchterlony immunodiffusion), 로켓 면역전기영동(rocket immunoelectrophoresis), 면역조직화학염색법(immunohistochemical staining), 면역침전분석법(immunoprecipitation assay), 보체 고정 분석법(complement Fixation Assay), 면역형광법(immunofluorescence), 면역크로마토그래피법(immunochromatography), FACS 분석법(fluorescenceactivated cell sorter analysis) 또는 단백질 칩 방법(protein chip technology) 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 상기 예후가 알려진 진행성 난소암 환자는 진행성 난소암으로 진단받은 환자 중에서 병의 진행 경과가 밝혀진 환자를 의미하며, 예를 들면 진행성 난소암으로 인한 수술을 받은 후 36개월 안으로 재발하여 불량한 예후를 가진 것으로 확정된 환자, 또는 36개월 이후 재발하지 않고 생존하거나 완치되어 양호한 예후를 가진 것으로 확정된 환자일 수 있다. 이들 환자로부터 채취한 시료로부터 유전자의 발현수준 또는 발현패턴을 측정하고, 이를 참조값으로서 비교함으로써 예후를 알고자 하는 환자의 예후를 예측할 수 있다. 예후가 알려진 환자의 유전자 발현수준 또는 발현패턴은 환자의 예후와 함께 데이터베이스화하고, 추후 예후를 알고자 하는 환자의 발현수준 또는 발현패턴을 상기 데이터베이스에 입력하여 예후를 예측할 수 있다. 발현수준 또는 발현패턴을 비교하기 위한 알고리즘, 통계분석 프로그램은 공지의 것을 사용할 수 있다.

[0041] 상기 방법에 의해 긍정적인 예후가 예측되는 환자에 대해서는 직장구불결장 종양의 제거방법으로 덜 침습적인 수술, 또는 VSS를 실시할 것을 결정할 수 있고, 부정적인 예후가 예측되는 환자에 대해서는 LAR 또는 더 공격적이고 실험적인 치료를 실시할 것을 결정할 수 있다.

[0042] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법은 상기 시료로부터 REG1A, AMY1A, RELN, 및 DPEP3 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0043] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법은 상기 시료로부터 BRCA2 및 SIRT1 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0044] 일 구체예에 따르면, 상기 진행성 난소암의 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법은 상기 시료로부터 RPS28 및 ADAMTS4 유전자로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 mRNA 또는 단백질의 발현수준 또는 발현패턴 데이터를 확인하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0045] 일 실시예에 따르면 진행성 난소암 환자에서 직장구불결장에 전이된 종양의 임상 표현형을 확인하거나, 또는 각 임상 표현형에 따라 달라지는 유전자 발현양상을 확인함으로써 종양 제거 방법의 선택 및 진행성 난소암의 예후를 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 장측구획장막절제술(VSS)의 단계별 절차를 나타낸 것이다. A는 종양이 위치한 직장구불결장의 길이를 평가하는 단계; B는 전기소작(electrocauterization)으로 종양을 박리(stripping)하는 단계; C는 좌우의 앞가쪽 가장자리(anterolateral edge)를 태그하고(tagged), 박리된 장의 표면을 접는 단계; D는 박리된 영역의 가장자리를 3-0 바이크릴 봉합사(3-0 vicryl sutures)로 봉합하는 단계를 나타낸 것이다.

도 2는 직장구불결장에 전이된 종양의 종양 분리성 및 확산 정도에 따른 임상 표현형을 구별한 것으로, A는 FI

형, B는 FI형, C는 D형을 나타낸 것이다.

도 3 및 도 4는 FS, FI, 및 D 그룹의 무진행 생존(progression-free survival) 및 전체 생존(overall survival) 결과를 Kaplan-Meier 방법을 사용한 로그 순위(log-rank) 및 Breslow 테스트를 사용하여 비교한 것이다.

도 5 및 도 6은 FS, FI, 및 D 그룹의 무진행 생존(progression-free survival) 및 전체 생존(overall survival) 결과를 Cox 비례 위험 회귀 분석(Cox proportional hazards regression analysis)으로 나타낸 것이다.

도 7은 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 1로 분류한 유전자 RPL36, IGFBP6, ANKRD1, ATOH8, RPS28 및 ADAMTS4의 mRNA 발현양상을 qPCR로 확인한 결과이다.

도 8은 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 2로 분류한 유전자 DPEP3, AMY1A, RELN, 및 REG1A의 mRNA 발현양상을 qPCR로 확인한 결과이다.

도 9는 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 3으로 분류한 유전자 BRCA2 및 SIDT1의 mRNA 발현양상을 qPCR로 확인한 결과이다.

상기 도 7 내지 9의 그래프에서 세로축 단위는 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 이다.

도 10a 내지 도 10d는 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 1로 분류한 유전자 RPL36, IGFBP6, ANKRD1, 및 ATOH8의 단백질 발현양상을 면역조직화학염색법(immunohistochemistry)으로 관찰하고 발현 정도를 점수화하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 11a 내지 도 11b는 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 1로 분류한 유전자 RPS28 및 ADAMTS4의 단백질 발현양상을 면역조직화학염색법으로 관찰하고 발현 정도를 점수화하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 12a 내지 도 12d는 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 2로 분류한 유전자 DPEP3, AMY1A, RELN, 및 REG1A의 단백질 발현양상을 면역조직화학염색법으로 관찰하고 발현 정도를 점수화하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 13a 내지 도 13b는 FS, FI, 및 D 그룹의 난소 종괴에서 RPKM 값을 기준으로 클러스터 3으로 분류한 유전자 BRCA2 및 SIDT1의 단백질 발현양상을 면역조직화학염색법으로 관찰하고 발현 정도를 점수화하여 그래프로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 실시예 1: 직장구불결장에 전이된 종양의 표현형 구별 및 예후 분석

[0050] (1) 실험방법

[0051] 1-1. 환자의 선별(Patient Selection)

[0052] 본 연구는 2014년 8월부터 2020년 6월까지 서울대학교 병원에서 상피 난소암(epithelial ovarian cancer) 진단을 받은 환자를 중에서 (1) 국제 산부인과 연맹 (FIGO) 기준으로 3B기 내지 4B기이고, (2) 테이터의 품질을 제어하기 위해서 숙련된 부인과 종양전문의(HSK)에 의해 1차 질환(primary disease)인 난소암에 대한 최대 종양감축술(maximal debulking surgery)을 받았고, (3) 종양감축술 중 직장구불결장(rectosigmoid colon)에서 종양 분리성(tumor separability)을 평가한 환자를 대상으로 하였다.

[0053] 서울대학교 병원기관심의위원회(IRB, Seoul National University Hospital Institutional Review Board)는 본 연구(H-1707-079-869)를 승인했으며 후향적 실험디자인(retrospective design)이므로 환자 동의는 면제되었다.

- [0055] 1-2. 수술 절차(Surgical Procedure)
- [0056] 모든 환자는 이전 연구(Kim HS, Bristow RE, Chang S-J. Total Parietal Peritonectomy With En Bloc Pelvic Resection for Advanced Ovarian Cancer With Peritoneal Carcinomatosis. *Gynecol Oncol* (2016) 143(3):688-9)에서 설명한 절차에 따라 난소암의 최적의 종양감축을 위해 종양감축술을 받았다.
- [0057] 종양감축술 중에 종양이 위치한 직장구불결장의 길이를 평가했다. 종양이 형성된 조직의 길이가 18cm 미만일 때는 직장구불결장을 손상시키지 않기 위해 이전에 보고된 수술 절차(Park SJ, Kim HS. Surgical Technique of Visceral Segmental Serosectomy for Advanced Ovarian Cancer. *Gland Surg* (2021) 10(3):1276-8)에 따라 장측구획장막절제술(visceral segmental serosectomy, 이하 VSS로 지칭)을 시도하였다. (도 1 참고)
- [0058] VSS를 시도하여 점막결손(mucosal defect) 없이 종양을 쉽게 분리할 수 있는 경우에는 해당 표현형을 국소 분리 가능 유형(focal and separable type, FS type)으로 정의하였다. 반면, VSS 시술 중에 점막 결손이 발생하면 해당 표현형을 국소 분리불가 유형(focal and inseparable type, FI type)으로 정의하고 VSS 대신 LAR을 실시하였다. 마지막으로, 종양이 포함된 조직의 길이가 18cm를 초과했을 때는 과도한 장력(excessive tension)에 의한 장막 수선 부위의 누출 위험을 방지하기 위해 LAR을 수행하였으며, 해당 표현형은 확산(D) 유형으로 정의했다. (도 2 참고)
- [0059] 종양 침습성(invasiveness) 및 확장성(extensiveness)에 따른 종양 분리성(tumor separability)은 두 명의 부인과 종양학자(SJP 및 EJJ)에 의해 검증되었으며, 세 번째 부인과 종양학자(JM)는 두 검증자의 검증결과를 조율했다. 최종적으로 3 명의 부인과 종양전문의는 수술 기록, 병리 보고서, 전자 의료 기록에 업로드된 수술 분야의 비디오와 사진을 사용하여 검증을 수행했다.
- [0061] 1-3. 데이터 선별
- [0062] 직장구불결장에 위치한 종양의 절제 유형에 따라 환자를 FS, FI 및 D 그룹으로 나누었다.
- [0063] 세 그룹에 대해서 다음 데이터를 수집했다: 연령, FIGO 병기(FIGO stage), 조직학적 유형(histologic type), 치료 유형(treatment type), 베바시주맵(bevacizumab) 사용, 추적 기간(duration of follow-up), 수술 범위(surgical extent), 종양 침윤(tumor infiltration), 수술 결과(operative outcome), 무진행 생존(PFS, progression-free survival) 및 전체 생존(OS, overall survival). 또한 수술 복잡성 점수(SCS, surgical complexity score)를 계산하여 수술의 복잡성과 정도를 평가하고, 메모리얼 슬론 케터링 암센터(MSKCC) 외과 2차 사건 등급 분류를 사용하여 수술 합병증을 평가했다. 종양 반응(Tumor response)은 RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 기준 (버전 1.1)에 의해 평가되었다. 무진행 생존(PFS)은 치료 시작일부터 질병 재발 또는 마지막 추적일까지의 시간 간격으로 정의되었으며, 전체 생존(OS)은 치료 시작일부터 암 관련 사망 또는 마지막 추적일까지의 시간 간격으로 정의되었다. 재발 패턴은 직장구불결장(rectosigmoid colon)의 절제부위, 골반강(pelvic cavity), 복강(abdominal cavity), 원거리 전이(distant metastasis)로 분류되었다.
- [0065] 1-4. 통계분석
- [0066] 카이 제곱 검정(Chi-squared test)은 범주형 변수(categorical variables)에 대해 수행하였고, Kruskal-Wallis 검정은 연속 변수(continuous variables)에 대해 수행하였다. 생존 결과는 로그 순위 및 Breslow 검정을 사용하여 Kaplan-Meier 방법으로 추정되었으며, 생존과 관련된 요인은 위험 비율(HR)과 95% 신뢰 구간(CI)을 사용하는 Cox 비례 위험 회귀 방법으로 식별되었다. 모든 통계 분석은 SPSS 소프트웨어 버전 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.
- [0068] (2) 임상 표현형에 따른 특성 분석
- [0069] 2-1. 기준특성 (Baseline characteristics)
- [0070] 총 83명의 환자가 진행성 난소암에 대해 직장구불결장의 종양의 절제를 포함한 최대 종양감축술을 받았다. 이 중 44명(53%)은 FS군, 18명(21.7%)은 FI군, 24명(25.3%)은 D군으로 분류되었다.

[0071] 세 그룹은 연령, FIGO 병기, 조직학, 치료 유형, 베바시주맙 사용, 및 추적 기간에서 유의한 차이가 없었다. (표 1 참고)

표 1

	FS group (n=44, %)	FI group (n=18, %)	D group (n=21, %)	P value
Age (median, range, years)	57 (32, 76)	61 (31, 89)	60 (42, 79)	0.821
FIGO stage				0.126
III	17 (38.6)	12 (66.7)	9 (42.9)	
IV	27 (61.4)	6 (33.3)	12 (57.1)	
Histology(조직학)				0.289
Serous(장액)	39 (88.6)	14 (77.8)	21 (100)	
Endometrioid(자궁 내막)	0	1 (5.6)	0	
Clear cell(투명세포)	3 (6.8)	3 (16.7)	0	
mixed	2 (4.6)	0	0	
Treatment				0.239
Neoadjuvant chemotherapy	25 (56.8)	13 (72.2)	16 (76.2)	
Primary debulking surgery	19 (43.2)	5 (27.8)	5 (23.8)	
Use of bevacizumab				0.674
Yes	5 (11.4)	1 (5.6)	3 (14.3)	
No	39 (88.6)	17 (94.4)	18 (85.7)	
Duration of follow-up(median, range, mons)	45.1 (8.3-70.3)	64.0 (6.7-128.7)	38.7 (9.4-80.4)	0.139
D, diffuse; FI, focal and inseparable; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; FS, focal and separable.				

[0073] 2-2. 수술 범위 및 종양 침윤

[0074] 표 2 및 표 3은 절제된 부위의 수술 범위 및 종양 침윤을 나타낸 것이다.

표 2

Surgical extent (수술 범위)	FS group (n=44, %)	FI group (n=18, %)	D group (n=21, %)	P value
Hysterectomy(자궁 적출)	44 (100)	18 (100)	21 (100)	-
BSO(양측난소적출)	44 (100)	18 (100)	21 (100)	-
Lymphadenectomy(림 프절절제)	44 (100)	18 (100)	21 (100)	-
Omentectomy(대망절 제)	44 (100)	18 (100)	21 (100)	-
Hepatobiliary resection(간쓸개절 제)				
Splenectomy(비장절 제)	27 (61.4)a,b	7 (38.9)a	17 (81.0)b	0.027
Distal pancreatectomy(원 위부췌장절제)	12 (27.3)	1 (5.6)	6 (28.6)	0.14
Hepatectomy(간절제)	1 (2.3)	1 (5.6)	0	0.527
Wedge resection of liver(간 췌기절제)	11 (25.0)	2 (11.1)	7 (33.3)	0.265

Cholecystectomy(담낭절제)	14 (31.8)c,d	2 (11.1)c	10 (47.6)d	0.049
Portal triad stripping(간세동이박리)	11 (25)e,f	1 (5.6)e	9 (42.9)f	0.028
Adrenalectomy(부신절제)	5 (11.4)	1 (5.6)	4 (19.0)	0.426
Cardiophrenic LND(심장가로막 림프절절제)	15 (34.1)	3 (16.7)	6 (28.6)	0.389
Peritonectomy(복막절제)				
Rt diaphragm Peritonectomy(우측가로막 복강라이닝절제)	30 (68.2)	10 (55.6)	16 (76.2)	0.386
Lt diaphragm Peritonectomy(좌측 가로막 복강라이닝절제)	20 (45.5)g,h	4 (22.2)g	13 (61.9)h	0.045
Rt paracolic Peritonectomy(우측 잘록창자 복강라이닝절제)	30 (68.2)i	5 (27.8)	14 (66.7)i	0.01
Lt paracolic Peritonectomy(좌측 잘록창자 복강라이닝절제)	26 (59.1)j	4 (22.2)	13 (61.9)j	0.017
Rt pelvic Peritonectomy(우측 골반 복강라이닝절제)	30 (68.2)	9 (50)	13 (61.9)	0.404
Lt pelvic Peritonectomy(좌측 골반 복강라이닝절제)	28 (63.6)	8 (44.4)	12 (57.1)	0.38
Bladder Peritonectomy(방광 복강라이닝절제)	30 (68.2)	14(77.8)	17 (81.0)	0.495
Bowel surgery (장수술)				
Small bowel R&A(소장 절제 및 문합)	4 (9.1)k	4 (22.2)k,l	7 (33.3)l	0.052
Large bowel R&A(대장 절제 및 문합)	10 (22.7)	4 (22.2)	8 (38.1)	0.379
Appendectomy(충수절제)	27 (61.4)	9 (50)	16 (76.2)	0.234
Prophylactic ileostomy(예방적 회장루조설술)	1 (2.3)m	2 (11.1)m,n	4 (19.0)n	0.067
BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; D, diffuse; FI, focal and inseparable; FS, focal and separable; LND, lymph node dissection; LN, lymph node; R&A, resection and anastomosis. There is no significant difference between the two groups with the same symbols				

표 3

[0076]

Tumor infiltration (종양 침윤)	FS group (n=44, %)	FI group (n=18, %)	D group (n=21, %)	P value
Uterus(자궁)	29 (65.9)	13 (72.2)	18 (85.7)	0.249
Adnexa (자궁부속기 관)	43 (97.7)	18 (100)	20 (95.2)	0.624
Lymph node(림프절)	28 (63.6)	10 (55.6)	13 (61.9)	0.838
Omentum(대망)	26 (59.1)	10 (55.6)	17 (81)	0.163
Hepatobiliary resection(간쓸개절 제)				
Spleen(지라)	18 (40.9)	5 (27.8)	12 (57.1)	0.175
Distal pancreas(원 위부 췌장)	5 (11.4)	0	2 (9.5)	0.336
Liver (hepatectomy)	1 (2.3)	1 (5.6)	0	0.527
Liver (wedge resection)(간 췌기 절제)	9 (20.5)o,p	1 (5.6)o	7 (33.3)p	0.101
Gall bladder(담낭)	8 (18.2)	0	4 (19)	0.143
Portal triad (간세 동이)	9 (20.5)q	0r	4 (19)q,r	0.117
Adrenal gland(부신)	2 (4.5)	1 (5.6)	1 (4.8)	0.986
Cardiophrenic LN(심장가로막 림프절)	12 (27.3)	2 (11.1)	2 (9.5)	0.145
Peritonectomy(복강 라이닝절제)				
Rt diaphragm peritoneum(우측 가 로막 복막)	27 (61.4)	10 (55.6)	16 (76.2)	0.361
Lt diaphragm peritoneum(좌측 가 로막 복막)	19 (43.2)s,t	4 (22.2)s	13 (61.9)t	0.045
Rt paracolic peritoneum(우측 잘 록창자 복막)	26 (59.1)u	4 (22.2)v	10 (47.6)u,v	0.031
Lt paracolic peritoneum(좌측 잘 록창자 복막)	23 (52.3)w	4 (22.2)	12 (57.1)w	0.055
Rt pelvic peritoneum(우측 골 반 복막)	26 (59.1)	7 (38.9)	11 (52.4)	0.35
Lt pelvic peritoneum(좌측 골 반 복막)	23 (52.3)	7 (38.9)	11 (52.4)	0.602
Bladder peritoneum(방광 복 막)	28 (63.6)	12 (66.7)	16 (76.2)	0.598
Bowel surgery				
Small bowel segment(소장 분절)	4 (9.1)x	2 (11.1)x,y	6 (28.6)y	0.102
Large bowel segment(대장 분절)	6 (13.6)z	3 (16.7)z,aa	8 (38.1)aa	0.066
Appendix(충수)	17 (38.6)bb,cc	4 (22.2)bb	13 (61.9)cc	0.038
BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; D, diffuse; FI, focal and inseparable; FS, focal and separable; LND, lymph node dissection; LN, lymph node; R&A, resection and anastomosis. There is no significant difference between the two groups with the same symbols				

[0077]

비장절제술(Splenectomy), 담낭절제술(cholecystectomy), 간세동이 박피(portal triad stripping), 좌측 횡경막 복막절제술(left diaphragm peritonectomy), 좌우 잘록창자 복막제거술(right and left paracolic

peritonectomy) 은 FI 그룹보다 D 그룹에서 더 많이 수행되었다. 그러나 FI 그룹과 D 그룹 간에 소장 및 대장 절제술(small and large bowel resection)의 수행도는 차이가 없었다.

[0078] 반면, FS 그룹은 FI 그룹보다 좌우 잘록창자 복막절제술(right and left paracolic peritonectomy)을 더 많이 수행하였고, D 그룹보다 소장 절제술(small bowel resection) 및 예방 회장조루술(prophylactic ileostomy)을 더 많이 수행하였다.

[0079] 병리학적 검사에서, D 그룹은 FI 그룹보다 좌측 횡격막(left diaphragm), 좌측 잘록창자 복막(left paracolic peritoneum), 충수(appendix)에서 종양 침윤이 더 흔하게 나타났다. 그러나 두 군 간에 소장과 대장의 종양 침윤에는 차이가 없었다.

[0080] 반면, FS 그룹은 FI 그룹보다 좌우 잘록창자 복막에서 종양 침윤이 더 빈번하게 나타났으며, D 그룹보다 소장 및 대장에서의 종양 침윤은 더 적게 나타났다.

[0082] 2-3. 수술 결과(operative outcome)

[0083] 표 4는 FS, FI, 및 D 그룹 간의 수술 결과를 비교한 것이다.

표 4

[0084]

Outcomes	FS group (n=44, %)	FI group (n=18, %)	D group (n=21, %)	p-value
Operation time (median, range, minutes)	300 (170, 761)a	343 (215, 630)a,b	440 (200, 785)b	0.008
Estimated blood loss (median, range, ml)	1450 (300, 5000)c	1615 (350, 6900)c	2800 (350, 9000)	0.008
Transfusion (median, range)	3 (0, 11)d	4 (0, 15)d,e	6 (1, 16)e	0.007
Hospitalization (median, range, days)	13 (8, 36)f	13.5 (9, 46)f,g	17 (11, 38)g	0.019
Surgical Complexity Score (median, range)	10 (4, 14)	10.5 (7, 17)	14 (7, 18)	<0.001
Size of residual tumor				
No gross residual tumor	35 (79.5)	15 (83.3)	14 (66.7)	0.398
<0.5cm	42 (95.5)	16 (88.9)	17 (81.0)	0.175
<1cm	44 (100)	17 (94.4)	19 (90.5)	0.139
Time interval from surgery to adjuvant chemotherapy (median, range, days)	27 (10, 56)	25 (11, 70)	27 (12, 51)	0.429
Surgical complication				
Gastrointestinal				0.298
Grade 1-2	2 (4.5)	1 (5.6)	0 (0)	
Grade 3-4	0 (0)	1 (5.6)	2 (9.5)	
Infection				0.023
Grade 1-2	4 (9.1)	1 (5.6)	2 (9.6)	
Grade 3-4	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)	
Thromboembolic(혈전 색전성)				0.599
Grade 1-2	2 (4.5)	0 (0)	0 (0)	
Grade 3-4	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	
Complication at the tumor resection site of the rectosigmoid colon (n, %)				
Leakage	0 (0)	1 (5.6)	2 (9.5)	0.139
Bleeding	0 (0)h	2 (11.1)i	1 (4.8)h,i	0.099
D, diffuse; FI, focal and inseparable; FS, focal and separable. There is no significant difference between the two groups with the same symbols.				

[0085] 첫째, FI 그룹 및 D 그룹은 FS 그룹보다 수술 시간이 길고 출혈량 및 수혈이 많았고 입원기간이 더 긴 경향을 보였다.

[0086] 수술 복잡성 점수(surgical complexity score, SCS)는 D 그룹이 가장 높았고 FS 그룹이 가장 낮았다. 그러나 잔여 종양의 크기와 수술부터 보조 화학 요법까지의 시간 간격은 세 그룹 간에 차이가 없었다.

[0087] 수술적 합병증은 3-4 등급 감염이 FS 그룹 및 D 그룹보다 FI 그룹에서 더 흔하였으나, 위장관 합병증(gastrointestinal complication) 및 혈전색전성 합병증(thromboembolic complication)은 세 그룹 간에 차이가 없었다.

[0088] 또한 직장구불결장의 종양 절제 부위의 누출 및 출혈의 정도는 세 그룹 간에 차이가 없었다.

[0089] 2-4. 생존(survival)

[0090] 도 3 및 표 5 내지 표 6에 따르면, PFS의 중앙값(Mean)은 23.9, 52.6, 17.8 개월이었다. 표 5에 따르면, PFS에 대한 카플란-메이어(Kaplan-Meier) 곡선은 FS와 D 그룹 사이($p = 0.048$), FI와 D 그룹 ($p = 0.013$) 사이에 유의한 차이를 나타냈다.

표 5

	FS	FI	D
Events, n(%)	26(59.1%)	6(33.3%)	16(76.2%)
Mean (95% CI)	23.9(16.9-30.9)	52.6(14.3-90.8)	17.8(12.2-23.5)
FS와 D 사이	Log-rank: $p=0.048$ Breslow: $p=0.201$		
FS와 FI 사이	Log-rank: $p=0.403$ Breslow: $p=0.459$		
FI와 D 사이	Log-rank: $p=0.013$ Breslow: $p=0.081$		

표 6

Time (months)	0	12	24	36	48	60	72	84	96
FS	44	33(3)	18(5)	12(2)	8(2)	5(1)	0(5)	-	-
FI	18	10(6)	5(3)	5(0)	4(0)	2(1)	1(1)	1(0)	0(1)
D	21	15(2)	6(0)	0(3)	-	-	-	-	-

[0093] 도 4 및 표 7 내지 표 8에 따르면 OS의 평균값은 FS, FI, D 그룹에서 각각 56.6, 81.1, 49.6 개월이었다. 표 7에 따르면, 세 그룹의 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 큰 차이를 보이지 않았지만, FS 군과 D 군 간에는 유의한 차이를 보였고 ($p = 0.046$), FS 군과 FI 군 간에는 유의한 한계 차이(marginal difference)를 보였다 ($p = 0.074$).

표 7

	FS	FI	D
Events, n(%)	7(15.9%)	6(33.3%)	8(38.1%)
Mean (95% CI)	56.6 (50.3-62.8)	81.1 (51.2-110.9)	49.6(36.3-62.9)
FS와 D 사이	Log-rank: $p=0.046$ Breslow: $p=0.205$		
FS와 FI 사이	Log-rank: $p=0.118$ Breslow: $p=0.074$		
FI와 D 사이	Log-rank: $p=0.773$ Breslow: $p=0.574$		

표 8

Number at risk (number censored)													
Time (months)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
FS	44	39(3)	25(12)	19(5)	13(4)	8(5)	0(8)	-	-	-	-	-	-
FI	18	11(3)	8(3)	7(0)	5(1)	4(1)	2(2)	2(0)	1(1)	1(0)	1(0)	0(1)	-
D	21	18(2)	14(2)	8(5)	4(1)	2(1)	1(1)	0(1)	-	-	-	-	-

[0096] 질병 진행 위험과 암 관련 사망을 평가한 결과, D 그룹은 FS 및 FI 그룹보다 질병 진행 위험이 더 높았으며 FI 및 D 그룹은 FS 그룹보다 암 관련 사망 위험이 더 높은 것으로 나타났다.

[0097] 표 9는 PFS 및 OS에 영향을 미치는 요인을 나타낸다. 1 차 종양감축술, 육안상 잔존 종양 없음, 및 D 유형은 PFS에 영향을 미쳤다. (조정된 HRs, 0.44, 0.52 및 2.06; 95% CIs, 0.23-0.85, 0.25-1.08 및 1.01-4.20). 또한 3(III)기 질환, 육안상 잔류 종양 없음, FI 및 D 유형은 OS에 영향을 미쳤다. (조정된 HRs, 0.25, 0.24, 4.59 및 3.34; 95 % CIs, 0.08-0.81, 0.08-0.70, 1.31-16.08 및 1.06-10.54)

표 9

[0098]

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Progression-free survival				
Stage III disease	0.53 (0.30-0.95)	0.03	0.75 (0.39-1.43)	0.38
Primary debulking surgery	0.43 (0.23-0.78)	0.01	0.44 (0.23-0.85)	0.01
Serous type	0.64 (0.23-1.811)	0.40	1.00 (0.34-2.93)	0.99
Age ≤57 years	0.83 (0.47-1.48)	0.54	0.89 (0.49-1.64)	0.71
No gross residual tumor	0.34 (0.18-0.65)	<0.001	0.52 (0.25-1.08)	0.08
Surgery on the rectosigmoid colon				
FI type	0.67 (0.28-1.63)	0.38	0.89 (0.34-2.36)	0.82
D type	1.96 (1.02-3.76)	0.04	2.06 (1.01-4.20)	0.04
Overall survival				
Stage III disease	0.31 (0.12-0.80)	0.02	0.25 (0.08-0.81)	0.02
Primary debulking surgery	0.52 (0.21-1.28)	0.16	0.65 (0.22-1.89)	0.43
Serous type	0.53 (0.18-1.59)	0.26	0.29 (0.08-1.04)	0.06
Age ≤57 years	0.59 (0.25-1.41)	0.23	0.47 (0.18-1.23)	0.12
No gross residual tumor	0.18 (0.08-0.44)	<0.001	0.24 (0.08-0.70)	0.01
Surgery on the rectosigmoid colon				
FI type	2.32 (0.78-6.92)	0.13	4.59 (1.31-16.08)	0.02
D type	2.65 (0.96-7.33)	0.06	3.34 (1.06-10.54)	0.04

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

[0099] 2-5. 재발 패턴(Recurrence Pattern)

[0100] 재발 환자 48명 (57.8 %) 중 26 명 (59.1 %), 6 명 (33.3 %), 16 명 (76.2 %)이 FS, FI, D 군에 포함되었다. 표 10에 따르면, 세 군 간 재발 패턴의 차이가 없었고 직장구불결장의 종양 절제 부위에서의 질병 재발은 관찰되지 않았다.

표 10

[0101]

Recurrent sites	FS group (n=26, %)	FI group (n=6, %)	D group (n=16, %)	P value
Tumor resection site of the rectosigmoid colon (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.088
Pelvis other than the rectosigmoid colon (n, %)	2 (7.7)	1 (16.7)	1 (6.3)	
Intra-abdominal above the pelvis (n, %)	7 (26.9)	4 (66.7)	10 (62.5)	
Distant metastasis (n, %)	17 (65.4)	1 (16.7)	5 (31.3)	

(3) 소결

직장구불결장에 위치한 종양의 절제 유형에 기초한 3가지 임상 표현형의 주요 결과를 표 11에 요약하였다. 연구 결과를 종합하면, 3가지 임상 표현형은 수술 범위, 종양 침윤, 수술 결과, 및 진행성 난소암의 예후와 관련이 있다.

표 11

Characteristics	FS group	FI group	D group
Clinical phenotypes	Less invasive but more extensive	More invasive but less extensive	More invasive and more extensive
Surgical extent			
Bowels	+	++	++
Others	++	+	++
Tumor Infiltration			
Bowels	+	++	++
Others	++	+	++
Operative Outcomes			
Operation time	+	+ or ++	++
Estimated blood loss	+	+	++
Transfusion	+	+ or ++	++
Hospitalization	+	+ or ++	++
Surgical complexity	+	++	+++
Risk of disease progression	Lower	Lower	Higher
Risk of cancer related death	Lower	Higher	Higher

실시예 2: 임상 표현형과 관련된 바이오마커 선별

(1) DEG 분석에 의한 바이오마커 선별 및 클러스터 분류

상기 실시예 1의 FS, FI, 및 D 그룹에서 이들의 난소암 종괴를 시료로 Total RNA-sequencing을 진행하고 mRNA에 대한 DEG(differentially expressed genes, 차별발현 유전자) 분석을 시행하였다.

DEG 분석의 비교군은 1) FS / FI 및 D; 2) FS 및 FI / D; 3) FI / FS 및 D 으로 설정하였다. (이하에서, 상기 FS는 VSS를 실시한 그룹으로 VSS 그룹으로 지칭할 수 있고, FI는 LAR를 실시한 그룹으로 LAR1으로 지칭할 수 있고, D는 LAR를 실시한 그룹으로 LAR2로 지칭할 수 있다.)

이 중에서 각 항목에서 $p < 0.001$ 의 유의성을 가지는 유전자를 1차적으로 선별하였다. 그리고 선별된 유전자를 RPKM에 의한 차등발현 유전자 발현량을 time series(세 개 이상 비교군의 차이를 동시에 비교)로 분석하여 발현 양상에 따라 3개의 클러스터로 분류하였다. 구체적으로, FS 그룹 환자의 난소암 조직에서 발현이 높고 FI 및 D 그룹에서는 발현량이 낮은 유전자들을 클러스터 1, D 그룹 환자의 난소암 조직에서 발현이 높고 FS 및 FI에서는 발현량이 낮은 유전자를 클러스터 2, FI 그룹 및 D 그룹 환자의 난소암 조직에서 발현이 높고 FI에서는 발현량이 낮은 유전자를 클러스터 3으로 분류하였다.

표 12는 선정된 바이오마커 후보를 나타낸 것이다.

표 12

cluster	gene	Seq ID	Gene bank
---------	------	--------	-----------

1	RPL36	1	NM_015414.4
	ANKRD1	2	NM_014391.3
	ADAMTS4	3	NM_005099.6
	IGFBP6	4	NM_002178.3
	ATOH8	5	NM_032827.7
	RPS28	6	NM_001031.5
2	REG1A	7	NM_002909.5
	AMY1A	8	NM_001008221.1
	RELN	9	NM_005045.4
	DPEP3	10	NM_001129758.2
3	BRCA2	11	NM_000059.4
	SIDT1	12	NM_001308350.2

(2) qRT-PCR (quantative reverse transcription real-time PCR)에 의한 발현량 검증

동결된 난소암 조직을 각각 0.05g씩 잘라 Trizol 500 μ l에 넣어 분쇄하였다. 이후 Trizol 500 μ l 및 chloroform 200 μ l를 추가하고 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 상층액에 isopropanol 500 μ l를 혼합하고 원심분리하여 RNA가 포함된 pellet을 분리한 후 RNase free water로 재현탁하였다. AccuPower premix를 이용하여 total RNA 1 μ g을 cDNA로 합성하였다. 유전자 발현은 SYBR Green (Sigma-Aldrich) 및 StepOnePlus real-time PCR system (Applied Biosystems, CA)으로 측정하였다. 타겟 유전자의 발현은 CT값으로 계산하였으며, GAPDH 발현을 기준으로 표준화하였다. PCR 조건은 95 $^{\circ}$ C로 3분 진행한 후, 95 $^{\circ}$ C 30초, 60 $^{\circ}$ C 30초, 72 $^{\circ}$ C 30초 조건으로 40회 증폭하였다. 실험에 사용된 프라이머는 하기 표 13에 개시되어 있다.

표 13

	qRT primer_F	qRT primer_R	qRT_size	Gene bank
RPL36	CGCCATGGAGTTACTGAAGG	TCTTGGCAGCAGCTTTCC	143	NM_015414.4
ANKRD1	AACGCCAAAGACAGAGAAGG	GTGTAGCACCAGATCCATCG	147	NM_014391.3
ADAMTS4	CTGGGTATGGCTGATGTGG	TCATGAGCAGCAGTGAAGG	98	NM_005099.6
IGFBP6	GGAATCCAGGCACCTCTACC	CCAGATGTCTACGGCATGG	87	NM_002178.3
ATOH8	GAGATCAAAGCCCTGCAGC	CATATGAGTAGCACGGCACC	121	NM_032827.7
RPS28	TCTCTTCGGCCAGTGTTAGC	AACCCCGAGGTTCTAGTAAGC	138	NM_001031.5
REG1A	ATGCCTATCGCTCCTACTGC	AATCAGTGAGGCCACAAAGG	143	NM_002909.5
AMY1A	TCGTCTGTCTGGTCTTCTCG	ATTCTGAACCTGCAACACC	108	NM_001008221.1
RELN	ATTCGCTGGAGACAAACAGG	AAATCCAGGGTCACACTTGC	138	NM_005045.4
DPEP3	CACTGTGGCAGATCACTTTG	CCAGTCCCGTCATAATTTCC	84	NM_001129758.2
BRCA2	TCTTCATGGAGCAGAACTGG	GGCCGAGTACTGTTAGCAGA	99	NM_000059.4
SIDT1	CAAGGACATCTTTGCTGTGG	GGTGTGAATTGGAAGTTGG	142	NM_001308350.2

도 7에 따르면, 앞서 클러스터 1로 분류된 RPL36, IGFBP6, ANKRD1, ATOH8의 mRNA 발현량은 FI 및 D 그룹보다 FS 그룹에서 유의하게 높게 나타났으며, 이들은 DEG 분석에 의한 발현양상과 일치하였다. 다만, RPS28 및 ADAMTS4의 mRNA 발현량은 FS 그룹 뿐만 아니라 D그룹에서도 높았다.

도 8에 따르면, 클러스터 2에 속하는 DPEP3, AMY1A, RELN, REG1A의 mRNA 발현량은 FS 및 FI그룹보다 D그룹에서 유의하게 높았으며, 이는 DEG 분석에 의한 발현양상과 일치하였다.

도 9에 따르면, 클러스터 3에 속하는 BRCA2 및 SIDT1의 mRNA 발현량은 FS 그룹보다 FI 및 D 그룹에서 유의하게 높았으며, 이는 DEG 분석 결과와 일치하였다.

(3) 면역조직화학염색(immunohistochemistry)에 의한 발현량 검증

RNA sequencing으로 분석된 15명의 환자들 (FS 타입 5명, FI 타입 5명, D 타입 5명)을 대상으로 각 환자의 종양 조직 시료로부터 ADAMTS4, ANKRD1, AMY1A, ATOH8, BRCA2, DPEP3, IGFBP6, REG1A, RELN, RPL36, RPS28, SIDT1의 12개 유전자에 대해 면역조직화학염색 검사를 실시하였다.

우선 각 환자들의 종양조직을 이용하여 파라핀 블록을 제작하였고, 5 μ m의 두께로 절제 후 탈파라핀화

(deparaffinized)하고, xylene 및 alcohol을 이용하여 재수화(rehydrate)하였다. Endogenous peroxidase 활성도는 상온에서 15분간 methanol과 1% 과산화수소에 배양하여 차단하였고, 비특이적 결합부위는 상온에서 PBS (phosphate buffered saline)과 말의 혈청에 배양하여 차단하였다. 이후 가슴 챔버 내 4℃에서 16시간 동안 1:50으로 희석한 anti-human monoclonal antibody와 배양을 하였고, 이후 5분동안 PBS로 세척 후 37℃에서 1시간동안 biotinylated secondary antibody와 배양하였다. 이후 상온에서 30분동안 Avidin-Biotin 혼합물과 배양 후 5분 동안 PBS로 세척하였다. 이후 항원 발현을 가시화하기 위해 3,3'-Diaminobenzidine 용액에 배양 후 각 조직 슬라이드는 xylene과 alcohol을 이용하여 탈수화하였고, 이후 영구적으로 장착하여 발현 정도를 평가하였다.

[0123] 발현 정도를 객관적으로 평가하기 위해 다음과 같이 점수화된 지수 1 (Index 1) 및 지수 2 (Index 2)를 계산하였으며 그 결과를 도 10a 내지 13b 에서 그래프로 비교하였다:

[0124] * Index 1 = 종양 염색 퍼센트 x 강도

[0125] * Index 2 = 종양 염색 그룹 x 강도

[0126] 여기서, 종양 염색 그룹은 0-24%일때 1점, 25-49%일때 2점, 50-74%일때 3점, 75-100%일때 4점이고, (염색) 강도는 약한 경우(weak) 1점, 중간의 경우(moderate) 2점, 강한 경우(strong) 3점이다.

[0128] 도 10a 내지 10d 및 11a 및 11b에 따르면, 앞서 클러스터 1로 분류된 RPL36, IGFBP6, ATOH8, 및 RPS28 은 FI 및 D 그룹보다 FS 그룹에서 발현 정도가 강했으며 이는 DEG 분석에 의한 발현양상과 일치하였다. 다만, ANKRD1 및 ADAMTS4 는 DEG 분석 결과와 달리, FS 그룹보다 D 그룹에서 오히려 발현량이 더 높았으며 이에 따라 이들의 경우 면역조직화학염색에서는 FS 그룹의 판별에 이용가능하지 않을 것으로 보인다.

[0129] 도 12a 내지 도 12d 에 따르면, 앞서 클러스터 2에 속하는 DPEP3, AMY1A, RELN 은 FS 및 FI 그룹보다 D 그룹에서 발현 정도가 강했으며 이는 DEG 분석에 의한 발현양상과 일치하였다. 다만, REG1A은 DEG 분석 결과와 달리, FS 그룹에서 오히려 발현량이 더 높았으며 이에 따라 이의 경우 면역조직화학염색에서는 D 그룹의 판별에 이용가능하지 않을 것으로 보인다.

[0130] 도 13a 내지 도 13b 에 따르면, 앞서 클러스터 3 에 속하는 BRCA2 은 FS 그룹보다 FI 및 D 그룹에서 발현 정도가 강했으며 이는 DEG 분석 결과와 일치하였다. 다만, SIDT1 은 DEG 분석 결과와 달리 FI 가 아니라 FS 및 D 그룹에서 발현 정도가 강했으며 이에 따라 이의 경우 면역조직화학염색에서는 FI 그룹의 판별에 이용가능하지 않을 것으로 보인다.

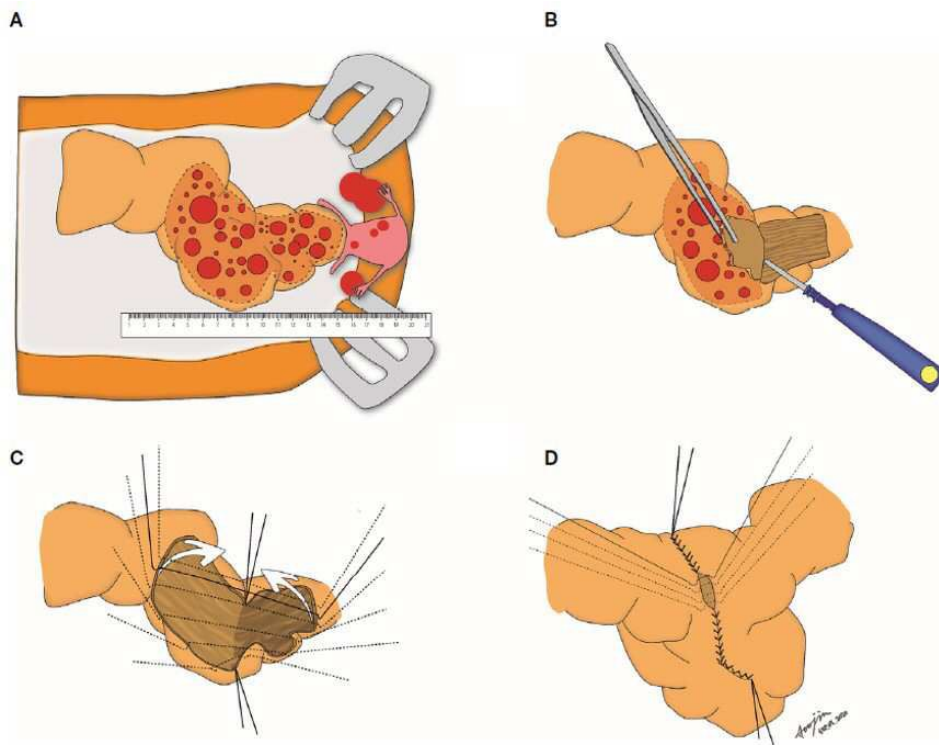
[0132] 실험결과를 종합하면 상기 유전자의 발현양상을 확인하고 진행성 난소암 환자의 유전자 발현양상에 대한 참조값과 비교함으로써 전이된 종양의 표현형 또는 수술방법을 결정하거나, 진행성 난소암의 예후를 판단하는데 도움을 줄 수 있다.

[0133] 예를 들면 표현형이 확인되지 않은 진행성 난소암 환자로부터 생물학적 시료를 얻고, 시료부터 상기 표 12의 클러스터 1 내지 3에 속하는 유전자들의 발현 양상을 측정한다. 측정 결과를 표현형이 확인된 진행성 난소암 환자들로부터 얻은 참조값과 비교하여 (1) 클러스터 1에 속하는 유전자들의 발현량이 높고 다른 클러스터에 속하는 유전자들의 발현량이 낮다면 FS 형으로 결정할 수 있고, (2) 클러스터 2에 속하는 유전자들의 발현량이 높고 다른 유전자의 발현량이 낮다면 D형으로 결정할 수 있고, (3) 클러스터 3에 속하는 유전자들의 발현량이 높고 다른 유전자의 발현량이 낮다면 FI형으로 결정할 수 있다. 다만, 면역조직화학염색에 의한 검사를 실시할 경우에는 클러스터 1 에서 ADAMTS4 및 ANKRD1 유전자를, 클러스터 2 에서 REG1A 를, 클러스터 3 에서 SIDT1 을 제외하여 발현 강도를 비교한다.

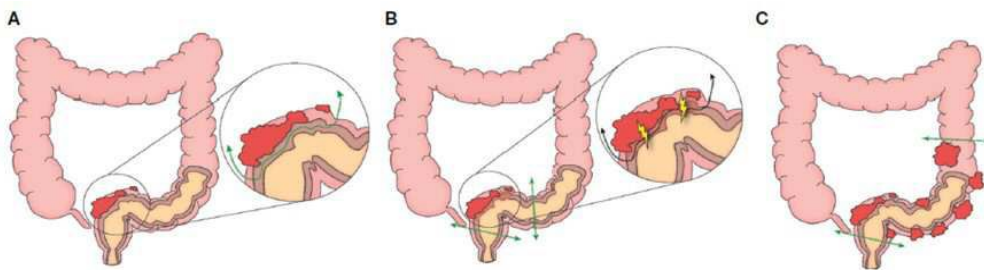
[0135] 진행성 난소암의 유전자 발현양상을 통해 FS, FI, 또는 D형인지를 결정하면, 이를 기초로 직장구불결장에 전이된 종양의 제거방법을 선택하거나, 진행성 난소암의 예후, 예를 들면 재발 및 사망 위험을 예측하는데 도움을 줄 수 있다.

도면

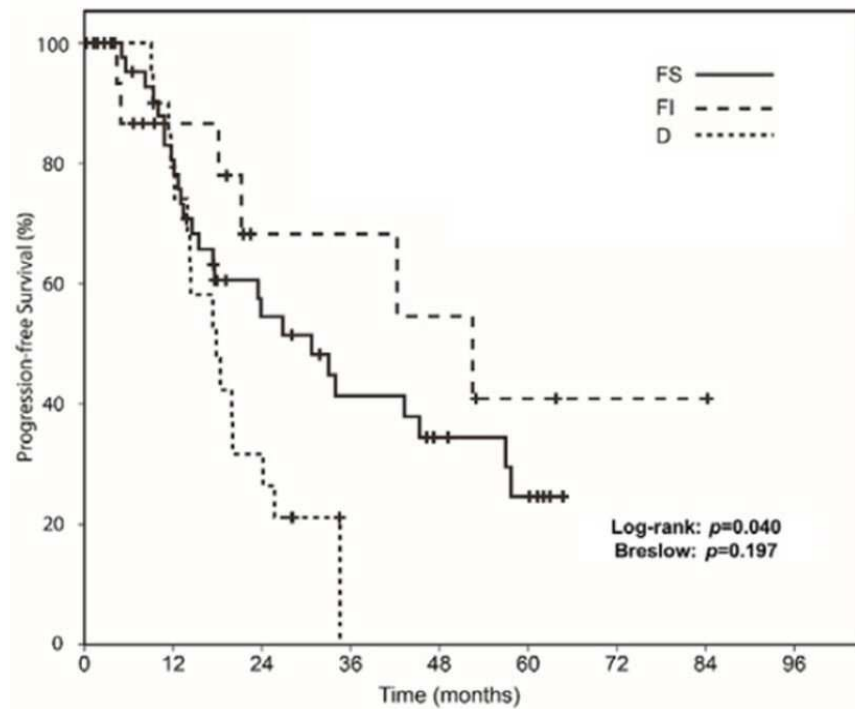
도면1



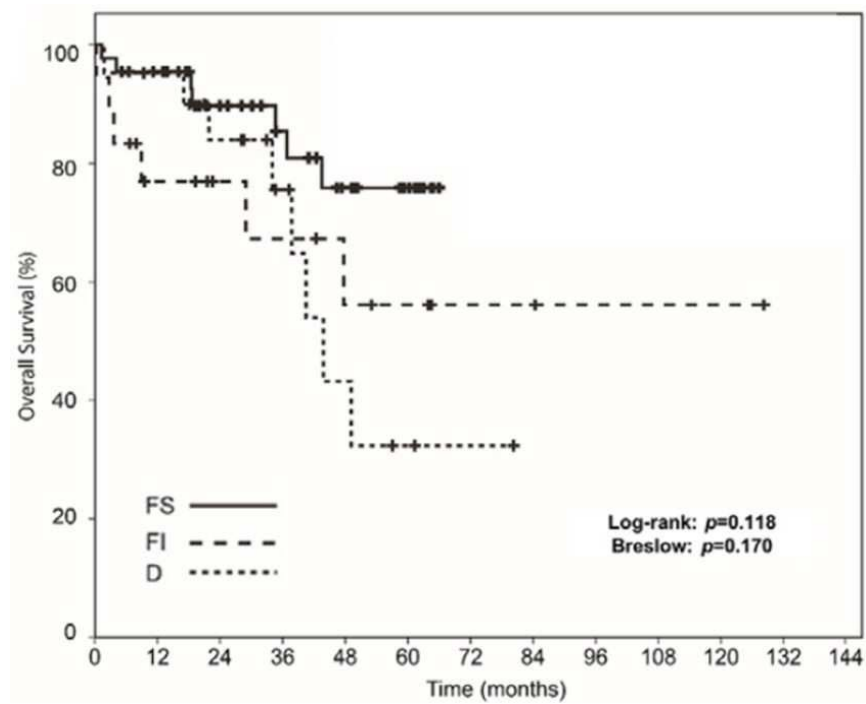
도면2



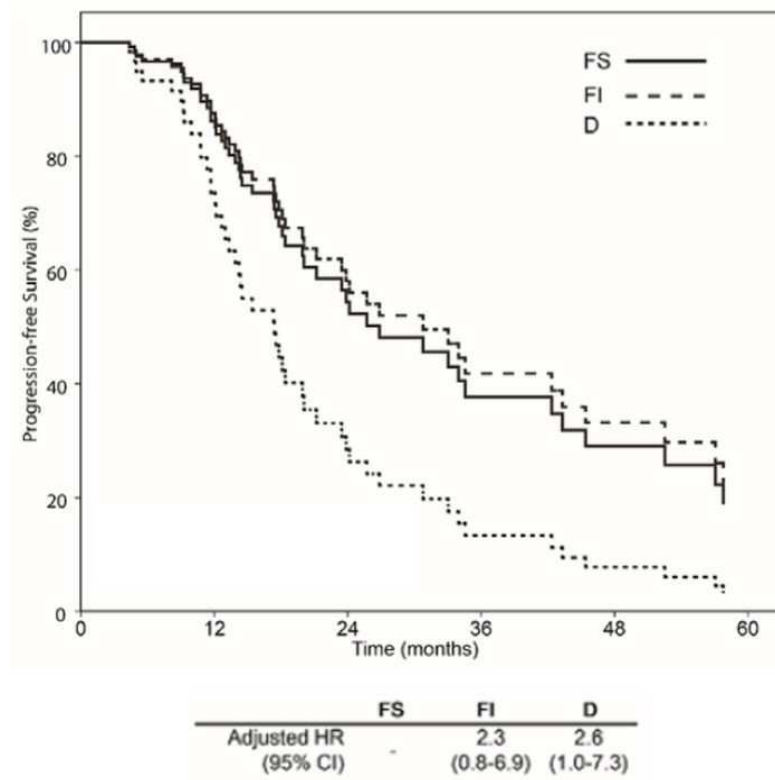
도면3



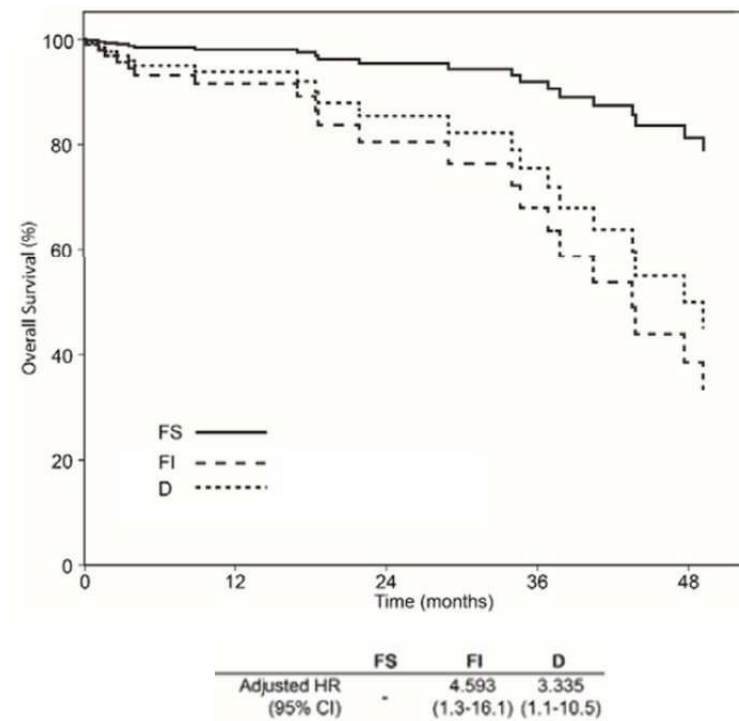
도면4



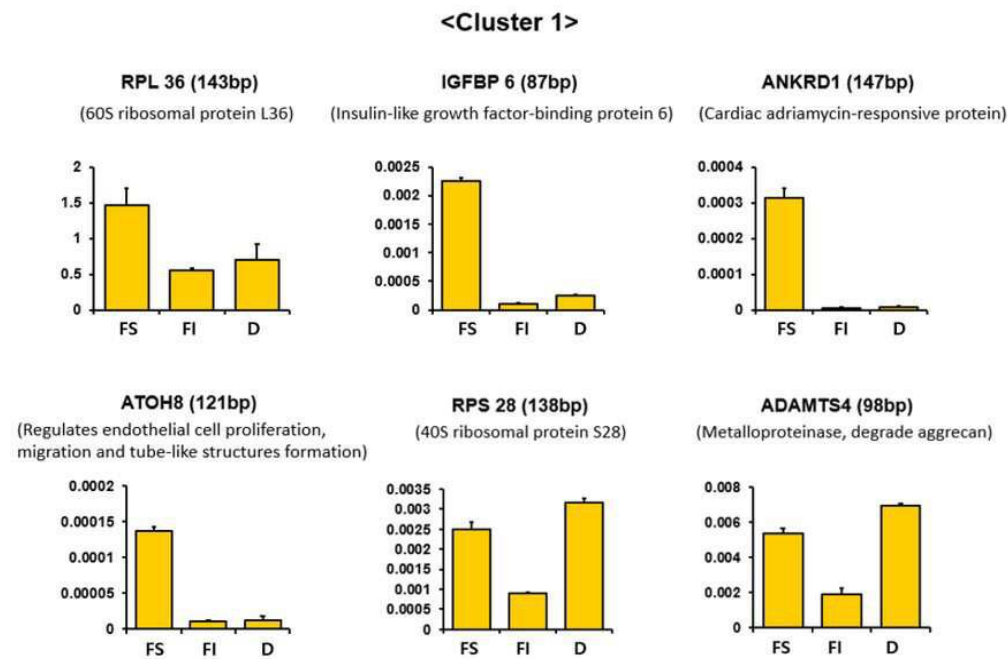
도면5



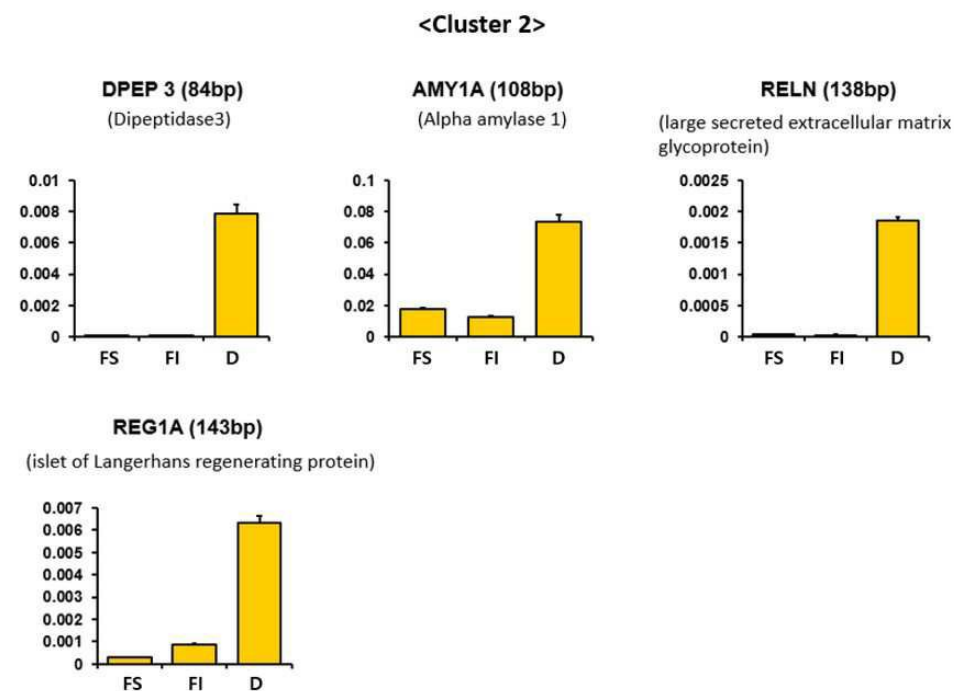
도면6



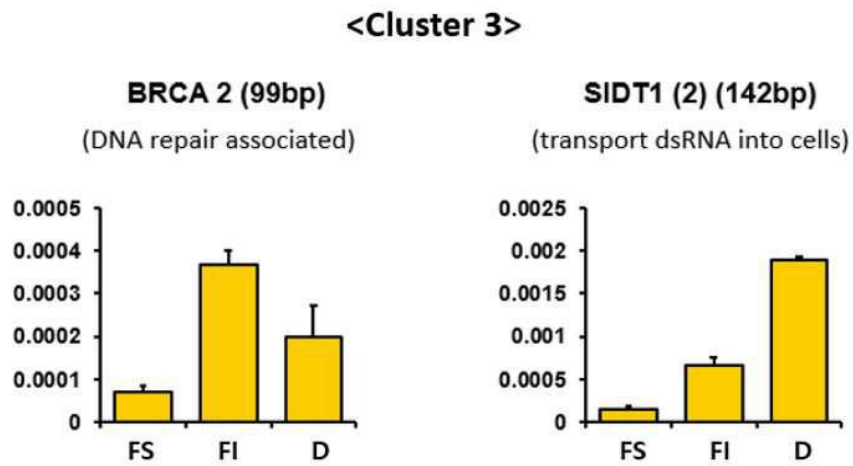
도면7



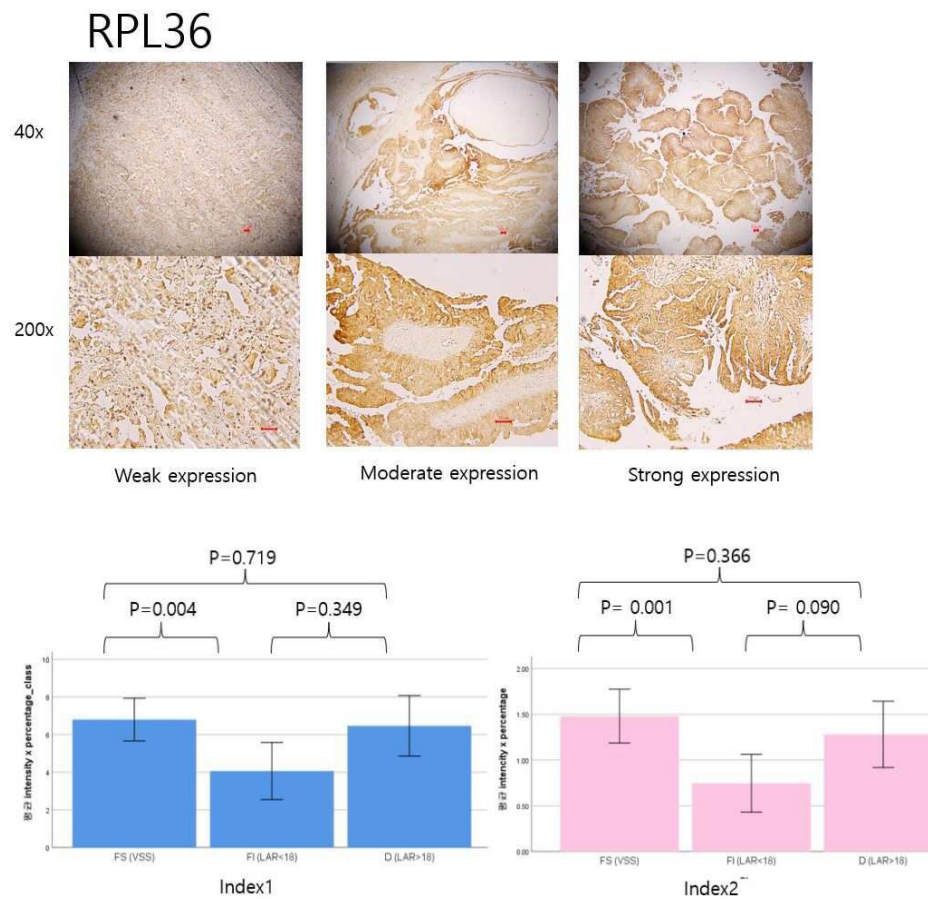
도면8



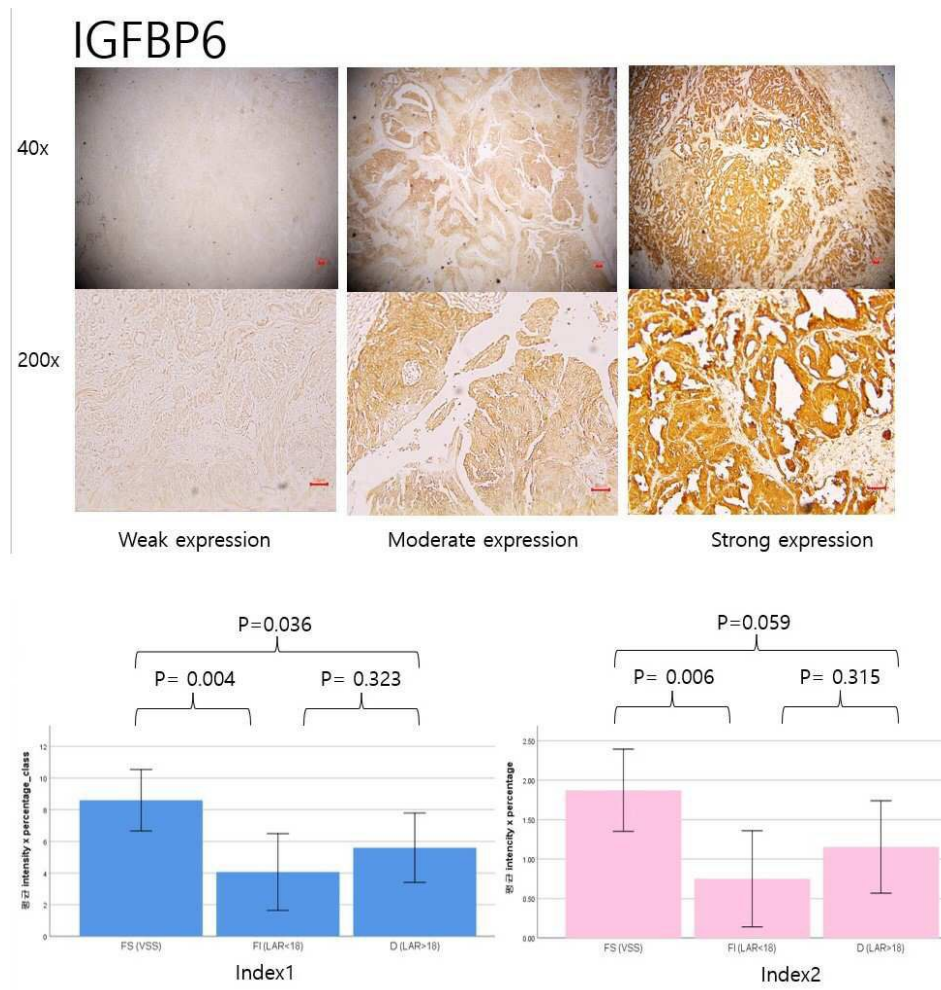
도면9



도면10a

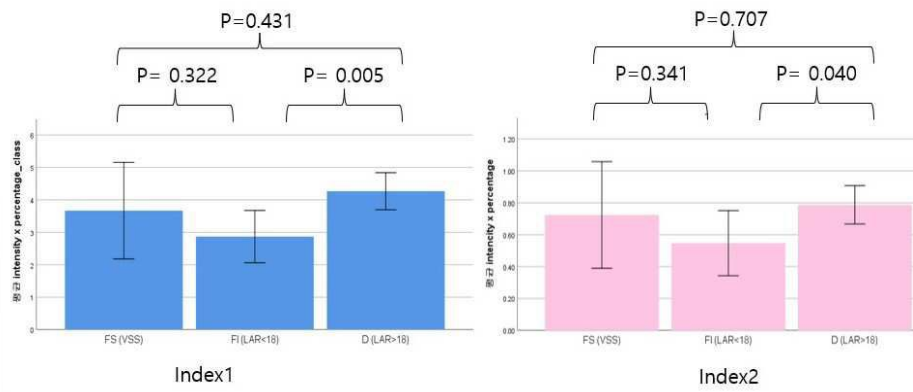
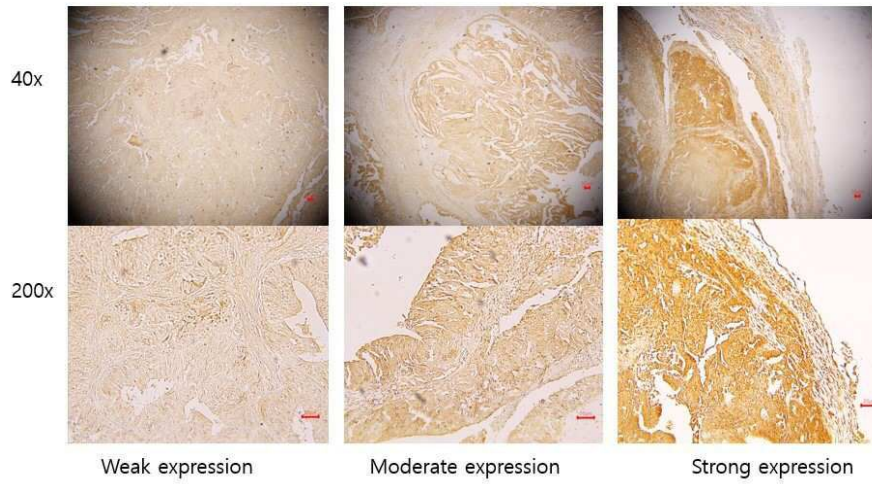


도면10b

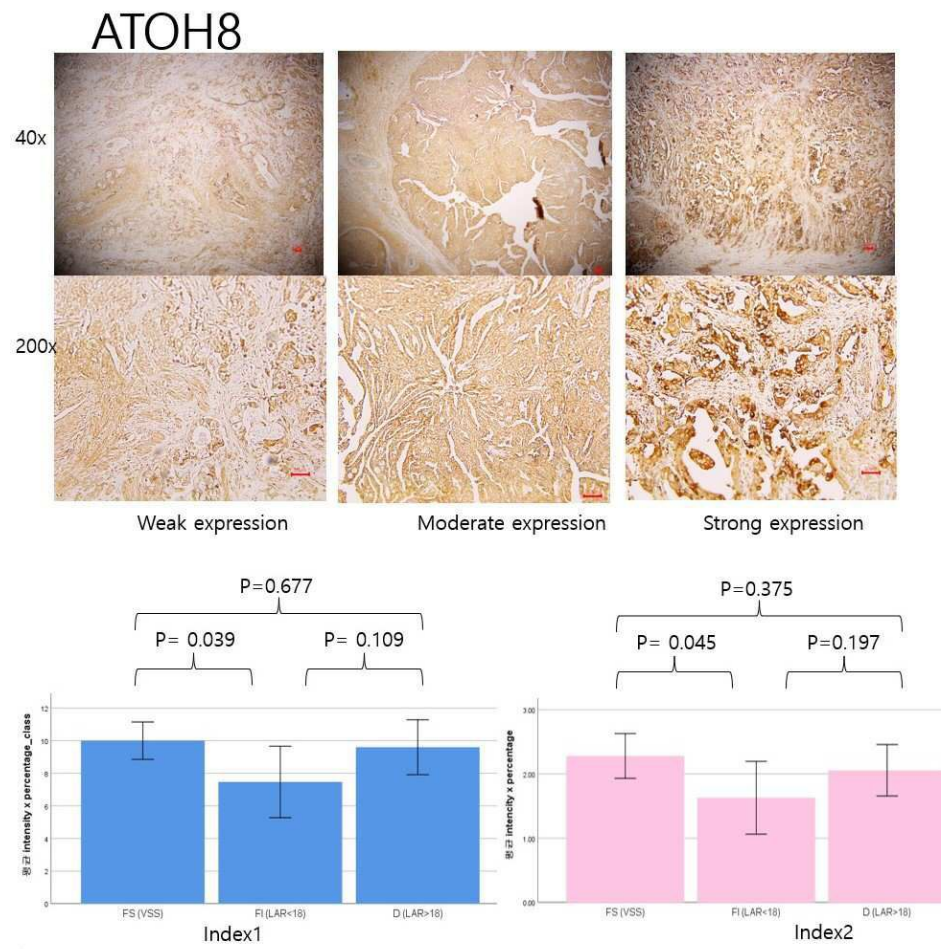


도면10c

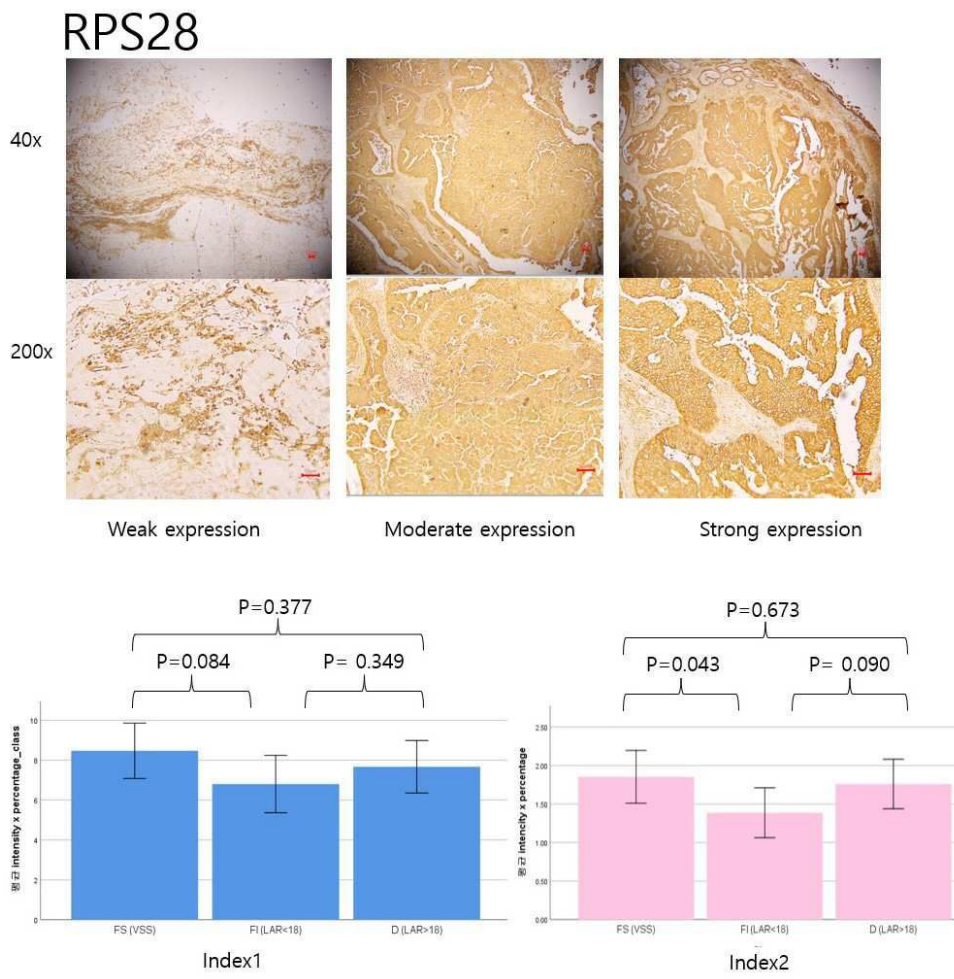
ANKRD1



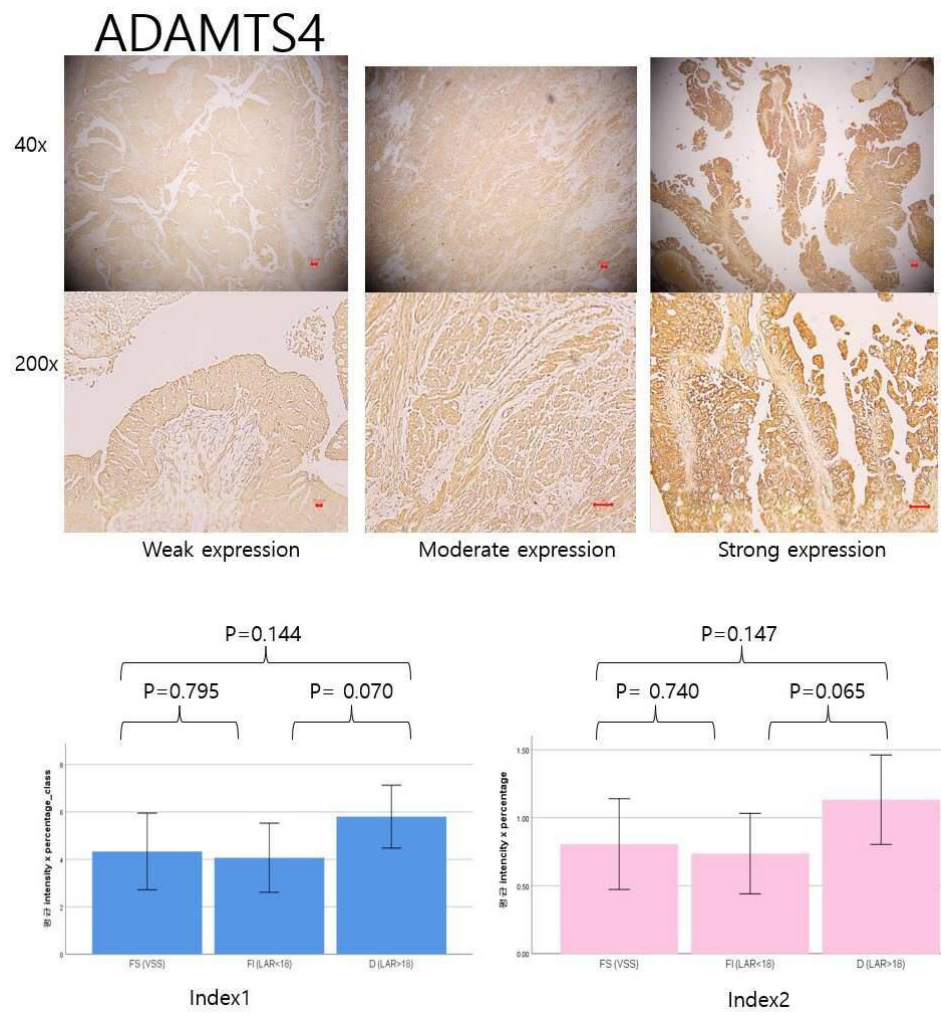
도면10d



도면11a

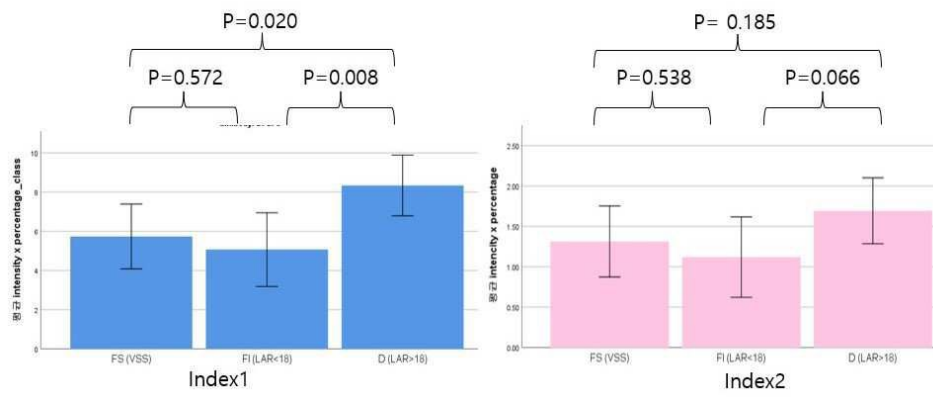
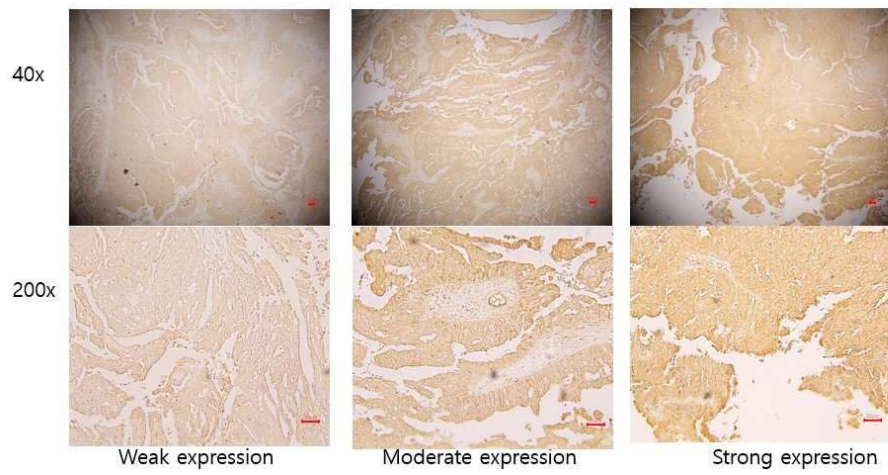


도면11b

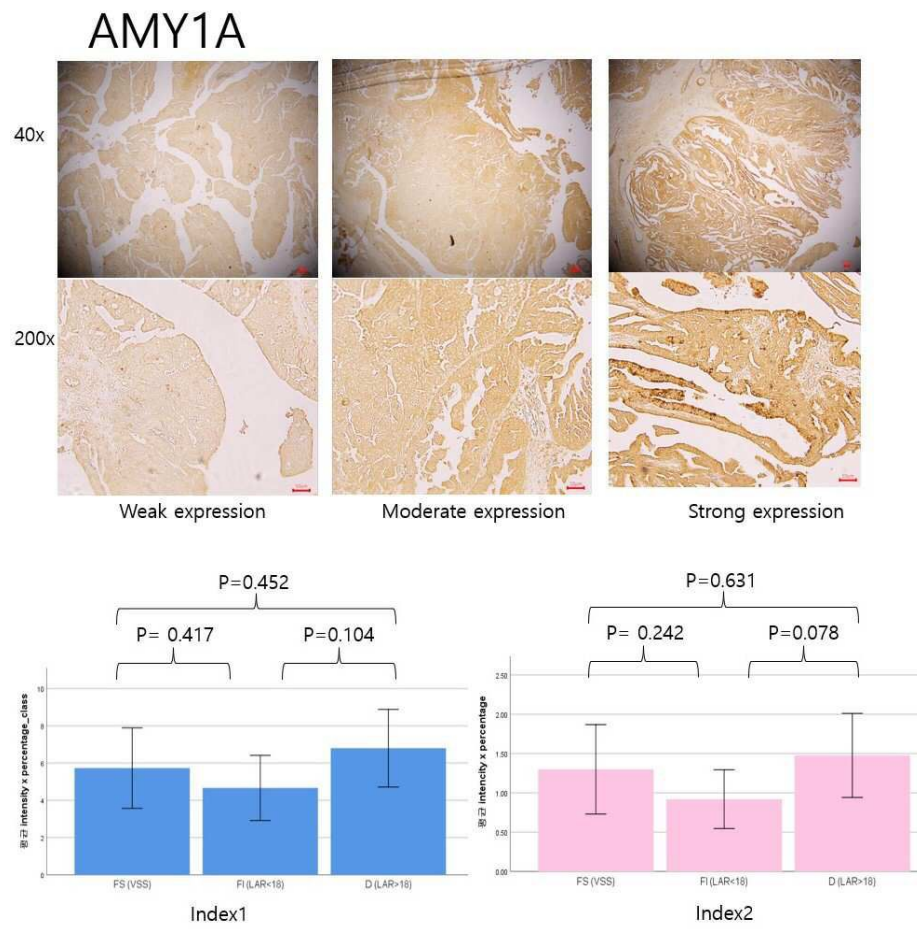


도면12a

DPEP3

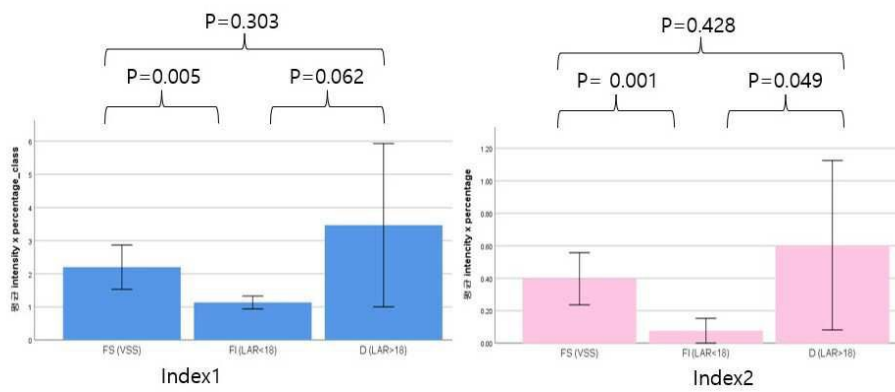
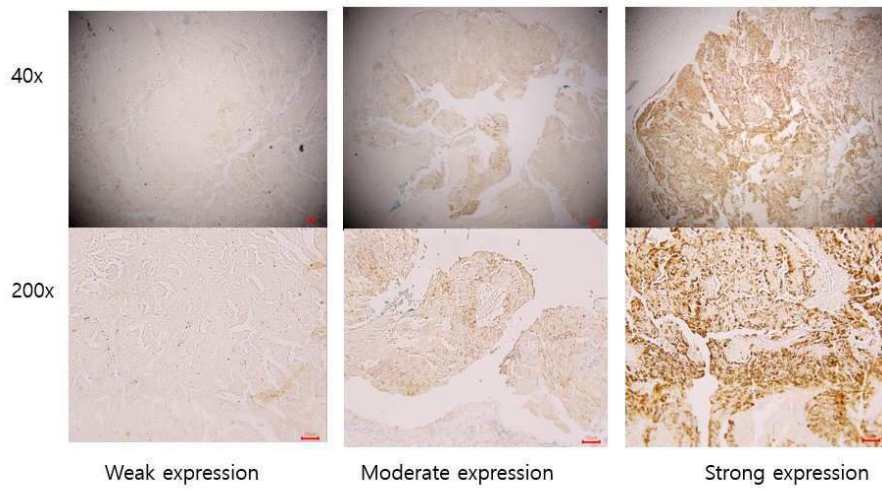


도면12b



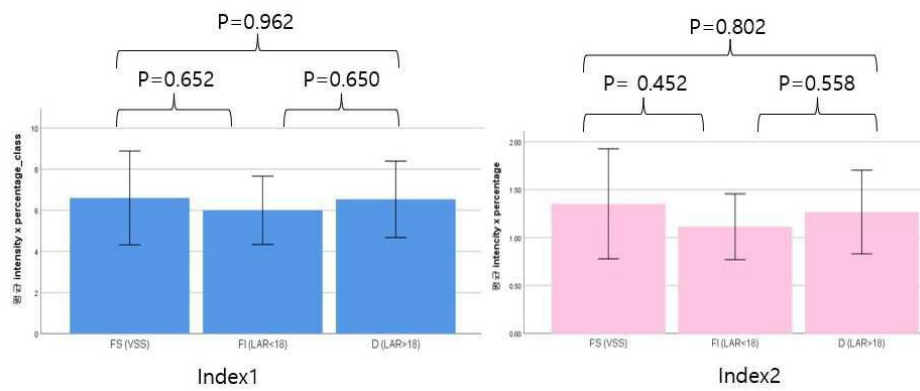
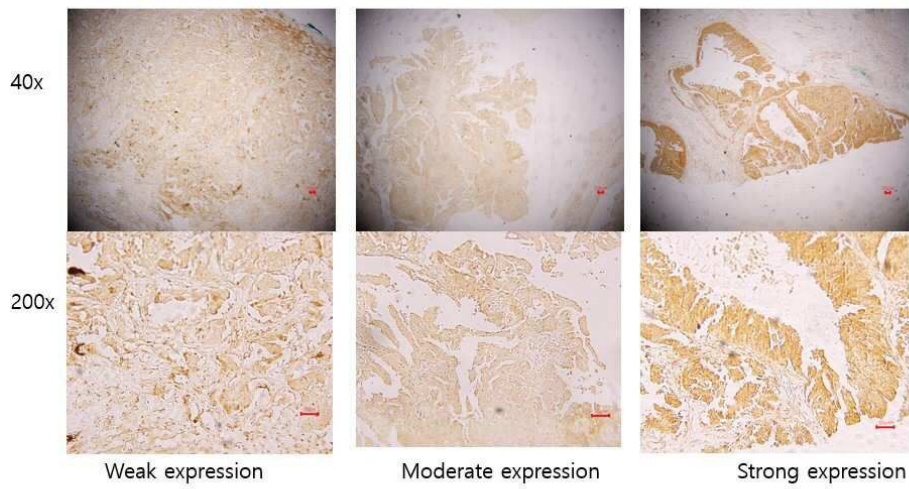
도면12c

RELN

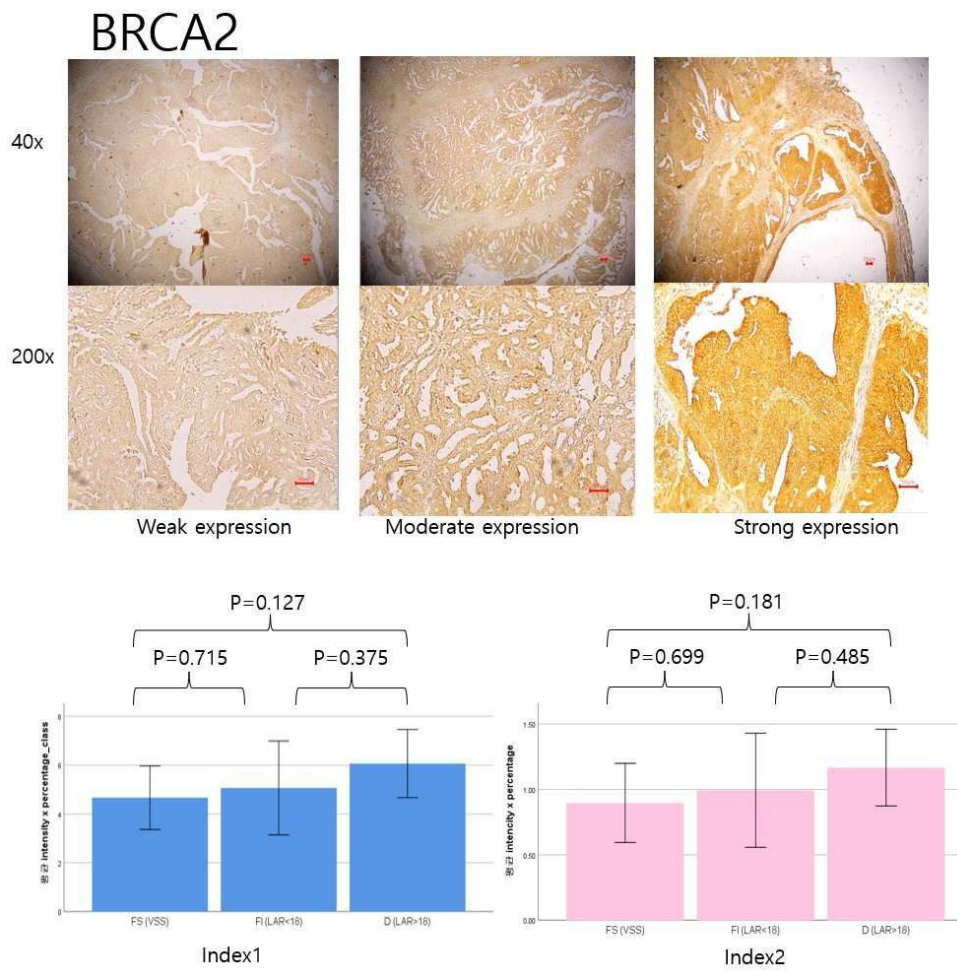


도면12d

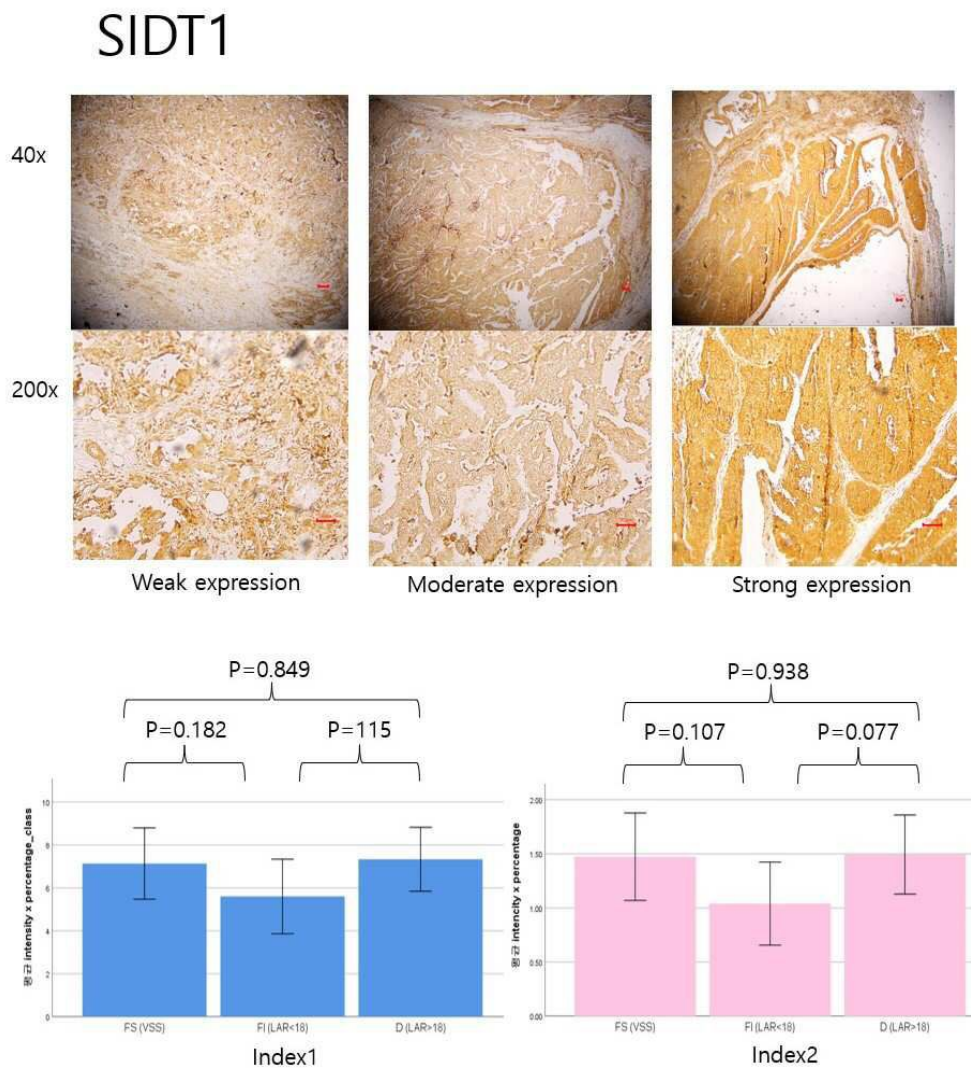
REG1A



도면13a



도면13b



서열목록

- <110> SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL
- Kookmin University Industry Academy Cooperation Foundation
- Korea University Research and Business Foundation
- <120> Biomarker for predicting the prognosis of advanced ovarian cancer
- <130> CDP2021-0464
- <150> KR 10-2021-0077448
- <151> 2021-06-15
- <160> 38
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 785
- <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ribosomal protein L36 (RPL36)

<400> 1

```

ccttcgccca cggccgtctc tggagagcag caggtaagtg gtttcccgca ctgccgttat      60
ccgcccccat ccggactccc gggtcctctg tgcaggttgg aggatggttg gttgtggcga      120
gcgaggctga aggagccggg acgcggggct ctgggcctcg ggaactgagc cggctactcac      180
ctccgccctt tctccccgtc gctgtccgca gccatggccc tacgtaccc tatggccgtg      240
ggcctcaaca agggccacaa agtgaccaag aacgtgagca agcccaggca cagccgacgc      300
cgcgggcgtc tgaccaaaca caccaagttc gtgcgggaca tgattcgga ggtgtgtggc      360
tttggcccgt acgagcggcg cgccatggag ttactgaagg tctccaagga caaacgggcc      420

ctcaaattta tcaagaaaag ggtggggacg cacatccgcg ccaagaggaa gcgggaggag      480
ctgagcaacg tactggccgc catgaggaaa gctgctgcca agaaagactg agcccctccc      540
ctgccctctc cctgaaataa agaacagctt gacagaagcc ctggtctctc tgctgtccgt      600
gggtgggtgt ggtgtgtctg ggggcccgcg gtcccctgtc tgggtcccgc tctgagccac      660
accctctccg ggtgtgcct ggtcgtgaat caaaagccgt ggcccgccca cctttcccg      720
ggcagcaggt gaggaagccg ccgtactgca aatgacttta atcattaaat agcttctatg      780
ccaca                                              785

```

<210> 2

<211> 1790

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ankyrin repeat domain 1 (ANKRD1)

<400> 2

```

agggccaaact ccagggtatc cttccacgac agaaaaacat acaagactcc ttcagccaac      60
atgatggtac tgaaagtaga ggaactggc actggaaaga agaatggcaa tggggaggca      120
ggggaattcc ttctgagga ttccagagat ggagagtatg aagctgctgt tactttagag      180
aagcaggagg atctgaagac acttctagcc caccctgtga ccctggggga gcaacagtgg      240
aaaagcgaga aacaacgaga ggcagagctc aaaaagaaaa aactagaaca aagatcaaag      300

cttgaaaatt tagaagacct tgaaataatc attcaactga agaaaaggaa aaaatacagg      360
aaaactaaag ttccagttgt aaaggaacca gaacctgaaa tcattacgga acctgtggat      420
gtgcctacgt ttctgaagcg tgctctggag aataaactgc cagtagtaga aaaattcttg      480

```

tcagacaaga acaatccaga tgtttgtgat gagtataaac ggacagctct tcatagagca	540
tgcttggaag gacatttggc aattgtggag aagttaatgg aagctggagc ccagatcgaa	600
ttccgtgata tgcttgaatc cacagccatc cactgggcaa gccgtggagg aaacctggat	660
gttttaaaat tgttgctgaa taaaggagca aaaattagcg cccgagataa gttgctcagc	720
acagcgtgc atgtggcggg gaggactggc cactatgagt gcgcggagca tcttatcgcc	780
tgtgaggcag acctcaacgc caaagacaga gaaggagata ccccgttgca tgatgcgggtg	840
agactgaacc gctataagat gatccgactc ctgattatgt atggcgcgga tctcaacatc	900
aagaactgtg ctgggaagac gccgatggat ctggtgctac actggcagaa tggaacccaa	960
gcaatattcg acagcctcag agagaactcc tacaagacct ctgcatagc tacattctga	1020
ggcaaacgac agactcttaa tcagtaaatg ttacttggca ttttgaaggc atggcccaag	1080
agaagagaca ctagccataa aatctagttt ctatttatca acgtgtttgtg aagatgtacc	1140
taatgaagtt ttgagaaagc acagggttat aggtgtttta atttccttta gtgaaactct	1200
tatttatatt tatgtattcc tgtttattta ttactgccca cgctactgat attcagacct	1260
tcatgatcat ccatctggtg agcagagctt catttgtata taacactttc agagccttcc	1320
cacccatagg tagttcttaa accaggtgaa agagcaaagt tcaagtgcct acttatgtgt	1380
cattcgctca tgtaagagtt tttaagagag ggctgattat cacagccctc ttttctcctg	1440
aatttttaat gcagaagttt gaatgaagca agggaaggca tgtagggaca ggaaaggaaa	1500
caatggaagg aaagtgattc tgtgaaaagg acagtgaagc cagctatttt acccccaggc	1560
tggaattttt tttttttttt tttttttttt ttttaccgag tacacagagt acccaagtga	1620
agagaacgtc atgagtgtaa gtgcaaatca gtggaaggag cggcaaaactg ggacatgcag	1680
aattgaattt gctcaaaaaa gatgaaagga aatgcaaaact gtaaatgtat aaatgtatat	1740
tgtattgtat gtacatttta tattcataat aaaggcaatc aaactctaaa	1790
<210> 3	
<211> 9777	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Homo sapiens ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1	
motif 4 (ADAMTS4)	
<400> 3	
gggagaaccc acaggagagc ccacagacac atatgcacga gagagacaga ggaggaaaga	60
gacagagaca aaggcacagc ggaagaaggc agagacaggg caggcacaga agcggcccag	120

acagagtcct acagagggag aggccagaga agctgcagaa gacacaggca gggagagaca	180
aagatccagg aaaggagggc tcaggaggag agtttgaga agccagacc ctgggcacct	240
ctccaagcc caaggactaa gttttctcca ttctcttaa cggtcctcag cctttctgaa	300
aactttgcct ctgaccttg caggagtcca agccccagg ctacagagag gagctttcca	360
aagctagggt gtggaggact tgggtgcccta gacggcctca gtcctccca gctgcagtac	420
cagtgccatg tccagacag gctcgcattc cgggaggggc ttggcagggc gctggctgtg	480
gggagcccaa cctgcctcc tgctcccat tgtgccgtc tcctggctgg tgtggctgct	540
tctgctactg ctggccttc tcctgcctc agcccgctg gccagcccc tccccggga	600
ggaggagatc gtgtttccag agaagctcaa cggcagcgtc ctgcctggct cgggcgcccc	660
tgccaggctg ttgtgccgt tgcaggcctt tggggagacg ctgctactag agctggagca	720
ggactccggt gtgcaggctg aggggctgac agtgcagtac ctgggccagg cgcctgagct	780
gctgggtgga gcagagcctg gcacctacct gactggcacc atcaatggag atccggagtc	840
ggtggcatct ctgcactggg atgggggagc cctgttaggc gtgttacaat atcggggggc	900
tgaactccac ctccagcccc tggaggagg caccctaac tctgtgggg gacctggggc	960
tcacatccta cgccgaaga gtctgccag cgtcaaggt cccatgtgca acgtcaaggc	1020
tcctcttga agccccagcc ccagacccg aagagccaag cgctttgctt cactgagtag	1080
atttgggag aactgttgg tggcagatga caagatggcc gcattccacg gtgcggggct	1140
aaagcgctac ctgctaacg tgatggcagc agcagccaag gccttcaagc acccaagcat	1200
ccgaatcct gtcagcttgg tgggtactcg gctagtgatc ctggggtcag gcgaggagg	1260
gccccaaagt gggcccagtg ctgccagac cctgcgcagc ttctgtgcct ggcagcgggg	1320
cctcaacacc cctgaggact cggaccctga ccactttgac acagccattc tgtttaccg	1380
tcaggacctg tgtggagtct ccacttgca cagctgggt atggctgatg tgggcaccgt	1440
ctgtgaccg gctcggagct gtgccattgt ggaggatgat gggctccagt cagccttcac	1500
tgtgtctcat gaactgggtc atgtcttcaa catgtccat gacaactcca agccatgat	1560
cagtttgaat gggcctttga gcacctctcg ccatgtcatg gccctgtga tggctcatgt	1620
ggatcctgag gagccctggt cccctgcag tggcgcttc atactgact tctggacaa	1680
tggctatggg cactgtctct tagacaaacc agaggctcca ttgcatctgc ctgtgacttt	1740
ccctggcaag gactatgatg ctgaccgcca gtgccagctg accttcgggc cggactcacg	1800
ccattgtcca cagctgccgc cgccctgtgc tggcctctgg tgccttgcc acctcaatgg	1860
ccatgccatg tgccagacca aacactcgcc ctgggcccgt ggcacacct gggggccgc	1920
acaggcctgc atgggtggtc gctgcctcca catggaccag ctccaggact tcaatatcc	1980

acaggctggt ggctggggtc cttggggacc atggggtgac tgctctcgga cctgtggggg	2040
tgggtgccag ttctctccc gagactgcac gaggcctgtc ccccggaatg gtggcaagta	2100
ctgtgagggc cggcgtaacc gcttccgctc ctgcaacact gaggactgcc caactggctc	2160
agccctgacc ttccgcgagg agcagtgtgc tgcttacaac caccgcaccg acctcttcaa	2220
gagcttccca gggcccatgg actgggttcc tcgctacaca ggcgtggccc cccaggacca	2280
gtgcaaaact acctgccagg cccaggcact gggctactac tatgtgctgg agccacgggt	2340
ggtagatggg accccctgtt ccccgacag ctctcggtc tgtgtccagg gccgatgcat	2400
ccatgtctggc tgtgatcgca tcattggctc caagaagaag ttgacaagt gcatggtgtg	2460
cggaggggac ggttctggtt gcagcaagca gtcaggctcc ttcaggaaat tcaggtaagg	2520
atacaacaat gtggtcacta tccccgcggg ggccaccac attcttgtcc ggcagcaggg	2580
aaacctggc caccggagca tctacttggc cctgaagctg ccagatggct cctatgccct	2640
caatggtgaa tacacgtga tgccctcccc cacagatgtg gtactgcctg gggcagtcag	2700
cttgcgtac agcggggcca ctgcagctc agagacactg tcaggccatg ggccactggc	2760
ccagcctttg aacttgcaag tcctagtggc tggcaacccc caggacacac gcctccgata	2820
cagcttcttc gtgccccggc cgacccttc aacgccacgc cccactcccc aggactggct	2880
gcaccgaaga gcacagattc tggagatcct tcggcggcgc ccctgggcgg gcaggaaata	2940
acctcactat cccggctgcc ctttctgggc accggggcct cggacttagc tgggagaaag	3000
agagagcttc tgttctgcc tcattgtaag actcagtggg gaggggctgt gggcgtgaga	3060
cctgccccct ctctctgcc taatgcgcag gctggccctg ccttggttct ctgccctggg	3120
aggcagtgat gggttagtgg atggaagggg ctgacagaca gccctccatc taaactgccc	3180
cctctgccct gcgggtcaca ggagggaggg ggaaggcagg gagggcctgg gccccagttg	3240
tatttattta gtatttattc acttttattt agcaccaggg aaggggacaa ggactagggt	3300
cctggggaac ctgaccctg acccctcata gccctcacc tggggctagg aaatccaggg	3360
tgggtggtgat aggtataagt ggtgtgtgta tgcgtgtgtg tgtgtgtgaa aatgtgtgtg	3420
tgcttatgta tgaggtaaca cctgttctgc ttctctctc ctgaatttta ttttttggga	3480
aaagaaaagt caagggtagg gtgggccttc agggagttag ggattatctt tttttttt	3540
tctttcttct tttttttt ttttttgaga cagaatctcg ctctgtcgcc caggctggag	3600
tgcaatggca caatctcgcc tcaatgcac ctccgcctcc cgggttcaag tgattctcat	3660
gcctcagcct cctgagtagc tgggattaca ggctcctgcc accacgcccg gctaattttt	3720
gttttgtttt gtttggagac agagtctcgc tattgtcacc agggctggaa tgatttcagc	3780

tcactgcaac cticgccacc tgggttccag caattctcct gcctcagcct cccgagtagc	3840
tgagattata ggcacctacc accacgcccg gctaattttt gtatttttag tagagacggg	3900
gtttcaccat gttggccagg ctggctctga actcctgacc ttaggtgac cactcgcctt	3960
catctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgt gcctggccac gcccaactaa	4020
tttttgatt tttagtagag acagggtttc accatgttgg ccaggctgct ctgaaactcc	4080
tgacctcagg taatcgacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc	4140
accacgcccg gtacataatt tttaattga attctactat ttatgtgac cttttggagt	4200
cagacagatg tggttgcatc ctaactccat gtctctgagc attagatttc tcatttgcca	4260
ataataatac ctcccttaga agtttgtgtg gaggattaaa taatgtaaat aaagaactag	4320
cataacactc agcatctagt aagtgtctca caaatagcag ctgctgttac ttactgttat	4380
caaatctctg tccacatcca ctctccatat gcacttgaag gtggcaaaga tccacaacca	4440
tggctgctgc ctttatctc agggctcgtt cctttggttg gcagaccctc atcctgggtt	4500
ctgagggacc aacagagaaa ggaaaattcc atccctcacc tctggaagtt cccaatcaca	4560
ggaaggaaac atagtaagca cgtggctaca aatacaattg acaagaacat gaaggtgcag	4620
gataacaaga acaataaca agaacaactg catcaacaca aatgagtgtc tagtaataag	4680
ggtgatagtt gaggggtctg ggtttcacia cagtagaaag agcactggag tgggagccag	4740
cgggtctgga ttcaatttgg ggctcggcgt cttattagct ggggtggtgt gggttaagtca	4800
ctgatgctga gccttagatt gctcatatgg gactaacagt atctactccc acagattgtt	4860
tctgggaaca aatgctagaa tattttcaaa atagtaaagg ttatagtcac ggccatgtga	4920
gaggttacc cttatgactac ctgaagatgg aacggagtct ccagaatctg ccagtgtaaa	4980
cccagcagaa tgcctagaag atgtgagatt agaataaaat ttcataaaac aaaaacaatc	5040
gggcacggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaaatg ggcggatcac	5100
gaggtcagga gattgagacc gaccatcctg gctaccacag tgaaaccccg tgtctactaa	5160
aaatacaaaa tatatatata tatatatata tatattagcc gggcatggtg acaggtgcct	5220
atagtcccag ctacttggga gactgaggca ggagaatgac ttgcacccgg gaggcagagc	5280
ttacagttag tcgagattgc gccactgcac tccagcctgg gagacagagt gagactcgtc	5340
tcgatacaaa aacaaaaaca aaaacaggat atggtttggc aggaatagg caagaaggca	5400
aaaagaataa cciggaagaag gatctgaggt aaggagacca ggtgcctcaa aatggcagaa	5460
tacctgatgc ctgaggagag ggagggaata aaacatctgc attttccct ctgggcaagg	5520

cgccctttgct tgagaaagaa ttttgggctg gatgagatgg ttcacacctg taatcccagt	5580
actttggcag gaggattgct tgagccagg aggttgggac caacctgggc aacatagaaa	5640
gattccatct ctacaaaaa aaaaaaagat tgaataatta gccgggcgtg gtggcacctg	5700
tagtcccagc tacttgggag gctaaaatag gaggactgct tgagcccacg atttcgaggc	5760
tatggtgagc tacaatcatg ccactatact ccagcctggg tgagagacca aaacaccaac	5820
tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaggg ccaggcatgg tggctcacac ctgtaatctc	5880
agcacttttg gaggctgagg ttcaaaacca gccaggccaa catggtgaaa ccccatctct	5940
actaaaaaaaa aaatacaaaa aattagccag gtgtggtggc aagcgctat agtcccagct	6000
actcatgagg ctgaggcagg aggatcgctt gaacctggga ggtggagggt gcagtgagcc	6060
gaaattgcgc cattgcactc cagtctgggc gatagagtga gactccatct caaaaaaaaa	6120
aaaaaaaaaa aaagaactt gggcagtcct ctatgtgtca tggatggaac agggatgggc	6180
aagggtggta ggtagacct gcaagaattt ggagttttga gaggcagacg caggactgct	6240
agggattggg gaaggtactg gatgtggggt tgtgggagaa actataggta aagaagacct	6300
tgaggttag gtggaagagt gaagaatggg ggaaccaaag gcacttact ctgccatagc	6360
agcccctagc tgggatgcca aatactgctt ggaatgtgaa gctgggacta tggggttag	6420
gcaggccatg gaggtttag tggttatatg tgctatgctt actggatctg ggctttgcta	6480
atcaagtct gtaccaggca gtgccttata cagcacctg tactctacac cagccagcac	6540
agcgctgct tctctgcag caatgagaaa agactgcca cactctcttc tctccagtaa	6600
acacggttct ccttctagg cttggcccc tggcccttcc tgtggtctc ctactaacca	6660
ggctgaagaa gatggagaca agacaatagt gatctttact cgtttcatct agtttgcaaa	6720
atgagaccac agatagtatg tttatggacc ttgatactat gattgatgg tacaatgagc	6780
agagtctgt gataagtaga tgtaaggtag aaatacaaac aatatatacg actgtcctaa	6840
aggggttcac actgcattct gggcagggga ggttgtagac tgctccact ccacctccc	6900
cgaaacaga agcaatggga cagtaaaagg gactagaaga taagagccta atgagccctg	6960
aactgaatgg actatgaggg ttatggaggg ctaccttggg ctgggccctg gagaacaggt	7020
catcatgata gcccttctca ctttcttta atgttcatgg agatacactt tttttttga	7080
gatagggtct cctttgttg accaggcagg agtacagtgg tgtgatcttg gctcactgca	7140
gccttgaact ctcaggctca agcaaccctc ccacctcaac ctctgagta ctaggacta	7200
caggcacgag ctaccacacc cagctaattt actttttttt ttggttgaga cgaggcttta	7260
tcatattgcc caggctggtc ttgaactcct ggcctcaagg gatcttcca cctcgatctc	7320
ccaaagtgtt gggatgacca gtgtgaacca ccatgcctgg cctttcttt tgagacagtc	7380

tcgctctgtg gctcaggttg gagtgacgtg gcaccatcat aacttactac agccttgaac	7440
tcctgggctc gagtaatcct cccacctcag cctcctaagt agcttggact acaggtgtag	7500
attcactttt aaatcacttt tctgcctgtt attttaagag aaagcccttc gctcaccaag	7560
tagggttctc aciggcataa gtaagttttt ctgaaaatga gactgagctt agggggccacc	7620
tctgtgattg ggtaagtaag caggagctag agtgaaagag gggcagagag agctagctca	7680
tcgaagagaa gtgatgggca tctcagccct caatcccagg caaggcctga cccttttctg	7740
gaatgggtctc tgccttacca cacciccaag acccagattg taggtaggct ttacctaata	7800
ggagtccaac aagtctcttg tagggatggg attgtggggg ggcacatatc tcctgttaag	7860
agccacagtg agctctgttt cccatctgcc tacttatgtc cctcgtgggc ctgagctggg	7920
gtgtagatat ataaggagga acagaaacag taataacagg aagtaaggag gcactgaaac	7980
aattcaagta tctggctctg gagatgaaaa gaggaaatgg aaaaagaaaa ggcattgaat	8040
gacaagggat tagaaccttg tccttagaga agttcaagaa gagtttgac aacctttta	8100
tgagatggca agtgttgtgc atgagtatgt gtttgagggt ggggaggaag ttgaagcaat	8160
aagttgggcc aatttccata agtcccttct gccctgaga ttctctgctt ctgtggttca	8220
aacagaggaa atctggacat ttgtccagcc actatttttg taatggaggt gggacagcca	8280
gggttcctgg agtgtgtgtt ggaatcggca ttacacttc tcttccatct ctagtctcat	8340
ttctgtaate ttcatacagt attacagtat ttgttttct aaaataccag attggcagta	8400
agtgacaaaa ctagcatctc attggtcagg gcttgtgggg gaggaaggga gaagaaagt	8460
gatttcaatg tattaacatt ttattggctg agaggatgtt tctgaaccaa ttgagtacct	8520
tccccattga ctgttgtctg ggccaagcca aaatcattgg caccacgaga aaccagatga	8580
cagctggagg aaaccacgag tgctaaaaat gctcagaaag aggggggtca gggaaggcgg	8640
gggagcaaca aactgaaca acttccccag gcaggatctt acatggggac agaccaggg	8700
tacttaagta gcattaggaa ggaaaggag gggaggaagt agattaagta tccctcacag	8760
tcttggcaca acaaacaggc accatacacc cacaccaaca gtgacacatt gacataaac	8820
acatccaact tcacagagac aactagcac attctctctt tttttaaaa tttattttat	8880
tattattata cttaagttt taggttacct gtgcacaatg tgcagggttag ttacatatgt	8940
atacatgtgc catgtgtgtg tgctgcaccc attaaactcat catttagcat taggtatctc	9000
tcctaagtct atccctcccc cctccccccc tgcctttctt tttcttctt tttttcttaa	9060
gacagattct cattctgtca cccaggctag agtgcaatgg cgtgatctcg gctcactgca	9120
acctccacct cccaggttca agtgattctc ctgcctcagc ctgccaagta gctgggatta	9180
caggtatgca ccacatgcc cagctaattt ttgtatttt tagtatagag acggggtttt	9240

ccatgttgcc caggctggtc ttgaactccc gggctcaagt gatctgcctg cctcggcctc 9300

ccaaagtgct gggattacag gtgtgagcca gggcgcctgg ccaacacatt ctgttgataa 9360

tatagatgca aataagtagt agggagcgga aaatgtaaga attttcacct gaaaatggat 9420

ctgaagagta aaagatatta attgacctaa tcgtgcattg agaattgact gtttatccca 9480

tttatttgtt caataaataa gccaatgggt tgtaaacatt gtaaaccatt cacagcatgt 9540

ggaaaggaca tggatttttg gagtcaaatt gaactaagc cttgctactt acttacctgt 9600

aatgatgcaa ccttaattac ttgatctctg taaacctcag tttccttacc tacaaaacgt 9660

ttgtactatt acctgcctta tagagaggtc cagacttaag aatatgatga tgtaaatgtt 9720

tggcactgtg tciggccttt agtaagtgggt caataaaggc cagttctcct ttcctta 9777

<210> 4

<211> 947

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens insulin like growth factor binding protein 6 (IGFBP6)

<400> 4

agctgcgctg cgactgctct ggaaggagag gacggggcac aaacctgac catgaccccc 60

cacaggtgctg tgccaccgct gctgctgctg ctactctgctg tgctcgtgctg cagcccagga 120

ggcgcttgg cgcggtgccc aggtgctggg caaggggtgc aggcgggttg tccagggggc 180

tgctggagg agggagatgg ggggtcgcca gccgagggt gcgcggaagc tgagggtgtg 240

ctcaggaggg aggggcagga gtgcggggtc tacacccta actgcgcccc aggactgcag 300

tgccatccgc ccaaggacga cgaggcgct ttgcgggcgc tgctgctcgg ccgaggccgc 360

tgctttccgg ccgcgcgcc tgctgttgca gaggagaatc ctaaggagag taaacccaa 420

gcaggcactg cccgccaca ggatgtgaac cgcagagacc aacagaggaa tccaggcacc 480

tctaccacgc cctcccagcc caattctgctg ggtgtccaag aactgagat gggcccatgc 540

cgtagacatc tggactcagt gctgcagca ctccagactg aggtctaccg aggggtcaa 600

acactctacg tgcccaattg tgaccatga ggcttctacc ggaagcgga gtgccgtcc 660

tcccaggggc agcgcgagg tccctgctgg tgtgtggatc ggatgggcaa gtccctgcc 720

gggtctccag atggcaatgg aagctctcc tgccccactg ggagtagcgg ctaaagctgg 780

gggatagagg ggctgcagg ccaactggaag gaacatggag ctgtcatcac tcaacaaaa 840

accgagggcc tcaatccacc ttcaggcccc gccccatggg cccctcaccg ctggttgga 900

agagtgttgg tgttggctgg ggtgtcaata aagctgtgct tggggtc 947

<210> 5

<211> 5658

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens atonal bHLH transcription factor 8 (ATOH8)

<400> 5

agatgacact ctgagcgctc cgggaacgga cagccccggcg gcttcccga gccggcggcg 60

cagctgcccc gggcgagggg gagaaaggga gagaggagg gggaggcgcg gcgaagcggg 120

agagccagag actcctcggc gctgagcgcg gcggcgcccc gggcagcccc acgcccctgc 180

ctcgcgcc gcccgcgcca tgaagcacat cccggtctc gaggacggcg cgtggaagac 240

cgtgtcgtg aaggagctga acggccttaa gaagctcaag cggaaaggca aggagccggc 300

gcggcgcgcg aacggctata aaactttccg actggacttg gaagcgccg agccccgcgc 360

cgtagccacc aacgggctgc gggacaggac ccatcggtg cagccggtcc cggtagcgtt 420

gccggtgcc gtcccagtg cgcggccgt tcccccaaga gggggcacgg acacagccgg 480

ggagcgcggg ggctctcggg cggcgagggt ctccgacgcg cggaacgct gcttcgcct 540

aggcgagtg gggccaggac tccccagcc gccgcggcg ccgctctctg cggcccagag 600

ccaggcacct gggggcccag aggcacagcc ttccgggag ccgggtctgc gtctcgcct 660

cttgctgtgc gcaccggcg cgcggcgcc gccgtcagca ccccagcac cgccagcgcc 720

cccggagtcc actgtgcgc ctgcggccc gacgcggccc ggggaaagt cctactctc 780

aatttcacac gtaatttaca ataaccacca ggattcctcc gcgtcgcta ggaaacgacc 840

gggcgaagcg actgcgcct cctccgagat caaagccctg cagcagacc ggaggtcct 900

ggcgaacgcc agggagcgga cgcgggtgca caccatcagc gcagccttcg aggcgtcag 960

gaagcaggtg ccgtgtact catatgggca gaagctgtcc aaactggcca tctgaggat 1020

cgcctgtaac tacatctgt ccctggcgcg gctggctgac cttgactaca gtccgacca 1080

cagcaacctc agcttctccg agtgtgtgca gcgtgcacc cgcacctgc aggccgaggg 1140

acgtgccaa aagcgcaagg agtgactggc tgcaggcaag accaaggcca cactgtggg 1200

ccctccttc agtcaggct gaggacaagg tgagctcgct gattccagcc tcgtgtctt 1260

ctccaagatg ccgccagatg ccagcctac agcctctcag ggtcggatcg gacacgcct 1320

gcctccctct cccctccgc ctcaccagc caatccgagg ctgtctgca ctttgcctc 1380

tgcctggtgg ggaggggaga gctcagcccc cgactcactc agacccaag gccactgtc 1440

cagctgcaga aattcgttgc caaagattgg acagagacac cgaaggaaat ggggtggtga	1500
aacccccacag cgaagagcca caccgttgct ctgtgacttt tgctcctcct gttgcctgag	1560
ccccatctca agccaaagat gagtacgtgg ttctgctagg aactcatgga atggatgggc	1620
atttgatgac ccctgggggt catcttggcc ctctgacctg gtgctctctc tccactgggc	1680
cttgtgctgg ctgagtgcaa gacaagcctt aggggctgtg agaggaggc tggggtgcct	1740
gggcggggct gggagtggga cctgagatcc ctgcccactc tctcccttc attggtgcc	1800
caggccactg gccccagttc tcagtgtccc ttgggtccag gctccttggg ccctaagcat	1860
caccagaagg gtagtaagcag ggagagaagc aatattactc cctccctac accagggact	1920
tgccccaggg cagctaccta tgggtctttg cttccccagc cagcctctcc tcactgtgac	1980
ccacccccat gggccccctg ccagggcagc cagcaccatg ggcaggccct gccatggaca	2040
gaaaaagagt ttttctcttg ttacgcctgc acgtggcctg aggaaggagt agaggctggg	2100
ttggctggag ccgtcctact gggcaagatg gcgcccact tggagggcgg tggctcttta	2160
cagggtgtgc aggggcagag aaggaaggga ccaggggact gggccagtat gtggaggatg	2220
gggcctgcgt gttcaaagcc aaggcccgcc ctttcttgt gctcaaatgg ccaaagctgt	2280
tcacgtctgt gctcaacct ctgcttcaaa ttgaagtaaa agccccaaaa tgtcaagaaa	2340
atacttgtgt tgagtggact ctgtgggtga ccaggacttt ggccggtcat cagctgggga	2400
gtgtgaggga gggggttggg ttctacctac aggttagag cccttcagga tcaggcgctg	2460
tccgagttag agtgtgtgtg tctgtgtgtg gaagggggtg gagggcggtt cccacagtag	2520
tctcagcctg gactagtac caggaggcct ggtcaggaac acatgaggag ccctctctgt	2580
ccgactgca ctcaatctgt accatggatt tatgagatag gggccctat tattaacccc	2640
gtttcacaga tgggtaact gaggcctcaa gtagacaggg tcagtcggtg acagagccag	2700
tcacgaatc aggatgggt cacttcaaat cctgtgtct caaacctttt ccagcccat	2760
caccagtccc agcccaaagt ctcttgtgtg gccttgtcac attgcttcac ctacgaggc	2820
ctaagtagg gacaataaag gccatttggg actgggggaa ggggtgataa gataaaaaat	2880
aggagagcac tgtcaaggca gaaggacag ggtggccaa ggaaagggg ataggagggg	2940
accggaggct gcagccatc aggcacaggt ttgtcccttg gtttcaccag tgtcactttc	3000
tcgtctctgc tgcacagact cctgggctgg gctgggctg gctgcaggga gcccccttg	3060
cagtagcgtt tctcaggctg gccctttacc aaggaccaca gtgtccatgc tgtcttgat	3120
ccctaggctg gcacagaaac aggggacca ggtggccctg agcactcctc agagcaaagg	3180
tgctctggaa gcagactgga cagagtgggc atggaatggg gccaggaggg tctgttagga	3240
aggttcagcc accctgtgaa gctggcacag ataacagcac tgctctgttg tccctcgag	3300

cctctgagta accctgatgg cacttcctaa ggcagcagga catgtggact gaccagcatc	3360
aaactgttga catagaagac catttctatt accaaagga gtgtaccca ttctgctgcc	3420
aaggagcaa acccatggcc ttaccacca gaaagagccc atctccacc tcccatcccc	3480
ctcctgcata catacttcat tacatgtttc cctttcattc tgaagcatca ttgatgacca	3540
gctgcctgtc agacactaag ataggcagt ggaatgaaga gatggatctt gtgtcatgca	3600
tggcatcacg gagctctggg ttctgtacgg aggggtgggac agacaggtag acaagcaaat	3660
aattatgatt atagcagatg actaagggtg tgcgggagc ttcaggaaag gaagaactaa	3720
ctcttgggga ggttctcagg aaggatttcc ctggaaagta gccatgggac ttgcgtctta	3780
aatggtgagt aaaagctttc tgagcagggg agtaggaaaa gggctttcta tgcagaggag	3840
cactcagcgc tggcaggaaa ttggaatcac ccaaggagat tattaaatat taaatattga	3900
tatgaagtat tgatgccaa ttctatctcc agaaattctg atgtattggt ctagggtgtt	3960
gcctggatcat tgggattttt acaagctcct caagtgatct taatgtgcag gcaaggttga	4020
agccgctggt ctaagtgggg tctgggtctac gataagaaag tgactttgag ccatcgattt	4080
gggagacagg ctctgggtgg atgtgtgtgt gtgcacacat atgtatgtat gtggatgact	4140
aaaagtgcac gctctcctct ccttcccag ctctctctcc agcacagcaa cttgtgttcg	4200
tatgcacaca catgcatact ctctctcatg ggcacatgca taccacaca cacactcgtg	4260
tacatttcca gaaaatggaa ttacatttca gatagattca gattccaacg gcagtcttct	4320
aaacactttt atgcaagcag ccattcaagg agaccctcag caaaatataa atgacgagga	4380
gctgccctca tggggccctg tgaaagcact ttgcagtcca gccttgggtt tgtggtcaca	4440
gagtcacctg tggatgtttg tagcacactc tccttgtctt gtctgctctg ggtcaccagg	4500
cacaggccat aaaggatga gggggccctc tccagggacc cgcaagatct tcctgggtat	4560
gtctgcatga agccccacgt gtgcacacc atcttcatgt gtgtgtgtgc cagcctcctg	4620
ctctctgcag aacaaaacca gaaggaatgg ctctgggagt tggagatctc agctcacagg	4680
ccaagctttg caagactctc caaagactgc ccacagactg tgctgcttcc tgggtctggc	4740
ctgagactat cccagaagag aggggttaa atctggagggt aggttttgag caagtgttca	4800
tccccccaca ctatgctcct tcctgtctcc atggccacat ccttcaaggc tctgtgctgt	4860
tctctttttt tctggatttc tccacctcca ccaagtccc ctttctcaca gctagtggag	4920
gcatgagtag gcaggctcca ggggctggga actgggtagc attgccatgt gcagggactg	4980
tgttgggagc tgcaggtaca gagctcctct gtgctcaaga gcttgccgtg gacctggac	5040

ggaggcatag gtgcagctaa ttaggataag acaggggccg cgctgtggtc agccgtggga 5100
 agccggcgag gggactggag ttggggctac acttgcctcc ctcctatgct gcttcctgag 5160
 ccacgaagtg gtcattgcc aatccccagg caacaaacag caagactcag acatctccaa 5220
 ggaaaccctt tgagtggatc tgtaccgttg ttctcgtctt gctctcttgc tgccctgcc a 5280
 ccttcacagc tgctttctgt ttcttggttc caggaagaca gcggggcaca gggtccctgc 5340
 tttgtgagga gcagctggct tctccctttg cccccagggt ttgccctccc acatgtctcc 5400
 cttctggtga cccggacccc agacaaacta tgctgcctc cctgaagcca ggcatcctga 5460

 ggaacttgat agacaaacaa tgacagtgtt ttccagaact gtgggtacgt gtctaacttc 5520
 agatggtact atgaattcct ggagatcaaa gtttggatct aattcaacc ctgacccctg 5580
 aaacggcttt ctgcaaagt gtatatattg gtttctttgc tgaatgaatg aataaaacat 5640
 ggaaaatgtg gtaattca 5658

 <210> 6
 <211> 1330
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Homo sapiens ribosomal protein S28 (RPS28)
 <400> 6

 actcctctcc gccagaccgc cgccgcgccg ccatcatgga caccagccgt gtgcagccta 60

 tcaagctggc cagggtcacc aaggctcctgg gcaggaccgg ttctcagga cagtgcacgc 120
 aggtgcgcgt ggaattcatg gacgacacga gccgatccat catccgaat gtaaaaggcc 180
 ccgtgcgcga gggcgacgtg ctcacccttt tggagtca ga gcgagaagcc cggaggttgc 240
 gctgagcttg gctgctcgt gggctcttga tgcgggttc gaccacttgg ccgatgggaa 300
 tggctgtgca cagtctgtc cttttttttg tccgccac gtaactgaga tgctccttta 360
 aataaagcgt ttgtgttca agttaactca ggttcttgc tgggttatac gactagggtt 420
 tctccaggtt tcttgagtgg ctcccaggcg gtcaccgatc ctccgcactc tggaaatcct 480

 ggccgtgcgg tcttgccaaa cgaagctttt cctttttgag gcggggggtc gtgtttgtcg 540
 attgcacct ctaccccaa caaacacaa gcgtagtagg aatgttttat tagcaaagaa 600
 gtttcagaga gtgggtggat cagggtctca tcaattgtc cccacctcac cttggtgggg 660
 ccagagttag ccccttcctg ccacagtcac cccaactgaa attgccttct tcttcggcca 720
 gtgttagcct ctgagcaggg gaccttgac cttctgtgc gccaaagct gaggtgactg 780
 acgaggagat ctccccacag ctaggtgtag tgagccagac gaggcagctt actgaacctg 840

ggggttctct ccattgtcac cgcattctcc ttcaccaggt gtggctgtct gggagccagg 900

gggtgactcg ctctggagag aggggaaaag aggggggcct gctgcaatct ccttgaggca 960

ggaaaacgtgg gattcagccc cagcctcact tagtggaggt tcttttacca tggaccagg 1020

ctgcctgggtt tgiatccaac ctctgccct tctgacctgg aagaggcgct tgaccttct 1080

cccacatccc ttccagtggg gtgagtacag gtgttctca gttacaatg gtttacattc 1140

cggtagtac atcatagggt gaaagtattg caagttgaaa tgtgtttaat acacctaate 1200

tcccaaacat cacagcttag catgggccat cttagcttg ttcagaacgc cttagcctgt 1260

agttggggaa actcgtctaa cacgaagcct gttttaataa agtattgaat gtcttatgta 1320

atttatgaa 1330

<210> 7

<211> 768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens regenerating family member 1 alpha (REG1A)

<400> 7

agaagccaac tcagactcag ccaacagaga ttgttgattt gcctcttaag caagagattc 60

attgcagctc agcatggctc agaccagctc atacttcatg ctgatctcct gcctgatgtt 120

tctgtctcag agccaagccc aagaggccca gacagagttg cccagggccc ggatcagctg 180

cccagaaggc accaatgcct atcgtctcta ctgctactac tttaatgaag accgtgagac 240

ctgggttgat gcagatctct attgccagaa catgaattcg ggcaacctgg tgtctgtgct 300

caccaggccc gaggggtgctt ttgtggcctc actgattaag gagagtggca ctgatgactt 360

caatgtctgg attggcctcc atgaccccaa aaagaaccgc cgctggcact ggagcagtgg 420

gtccctggtc tctacaagt cctggggcat tggagcccca agcagtgtta atcctggcta 480

ctgtgtgagc ctgacctcaa gcacaggatt ccagaaatgg aaggatgtgc cttgtgaaga 540

caagttctcc tttgtctgca agttcaaaaa ctagaggcaa ctggaaaata catgtctaga 600

actgatccag caattacaac ggagtcaaaa attaaaccgg accatctctc caactcaact 660

caacctggac actctcttct ctgctgagtt tgccttgtaa atcttcaata gttttaccta 720

ccccagtctt tggaacccta aataataaaa ataaacatgt ttccacta 768

<210> 8

<211> 1781

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens amylase alpha 1A (AMY1A)

<400> 8

cttctcaata tcagcactgg attgtagaac ttgttgctga ttttggcctg gcattcaagt	60
taactcttcc ccttggatc tgtacatacc tttgatgtca gtgttttagta cacgtggctt	120
ggtcacttca tggctaaaaa cgtgcttgtg gaagacaagt ctggcttggga atataaatag	180
tttctggaaa ggacactgac aacttcaaag caaaatgaag ctcttttggg tgcttttcac	240
cattgggttc tgcgtggctc agtattcttc aaatacacia caaggacgaa catctattgt	300
tcactctgtt gaatggcgat gggttgatat tgcctttgaa tgtgagcgat atttagctcc	360
caagggattt ggaggggttc aggtctctcc accaaatgaa aatgttgcca ttcacaaccc	420
tttcagacct tgggtgggaaa gataccaacc agttagctat aaattatgca caagatctgg	480
aatgaagat gaatttagaa acatgggtgac tagatgcaac aatgttgggg ttcgtattta	540
tgtggatgct gtaattaatc atatgtgtgg taatgctgtg agtgcaggaa caagcagtac	600
ctgtggaagt tacttcaacc ctggaagtag ggactttcca gcagtccecat attctggatg	660
ggattttaat gatggtaaat gtaaaactgg aagtggagat atcgagaact ataatgatgc	720
tactcaggtc agagattgtc gtctgtctgg tcttctcgat cttgcactgg ggaaggatta	780
tgtgcgttct aagattgccg aatatatgaa ccatctcatt gacattgggtg ttgcagggtt	840
cagaattgat gcttccaagc acatgtggcc tggagacata aaggcaattt tggacaaact	900
gcataatcta aacagtaact ggttcccga aggtagtaaa cctttcattt accaggaggt	960
aattgatctg ggtgggtgagc caattaaaag cagtgactac tttggtaatg gccgggtgac	1020
agaattcaag tatggtgcaa aactcggcac agttattcgc aagtggaatg gagagaagat	1080
gtcttactta aagaactggg gagaagggtt gggtttcatg ccttctgaca gagcgcttgt	1140
ctttgtggat aaccatgaca atcaacgagg acatggcgct ggaggagcct ctatacttac	1200
cttctgggat gctaggtgtg acaaaaatggc agttggattt atgcttgctc atccttatgg	1260
atttacagca gtaatgtcaa gctaccgttg gccaaagatat tttgaaaatg gaaaagatgt	1320
taatgattgg gtggggccac caaatgataa tggagtaact aaagaagtta ctattaatcc	1380
agacactact tgtggcaatg actgggtctg tgaacatcga tggcgccaaa taaggaacat	1440
ggttaatttc cgcaatgtag tggatggcca gccttttaca aactgggtatg ataatgggag	1500
caaccaagtg gcttttggga gaggaacag aggattcatt gttttcaaca atgatgactg	1560
gacattttct ttaactttgc aaactgggtc tctgtctggc acatactgtg atgtcatttc	1620
tggagataaa attaatggca actgcacagg cattaaaatc tacgtttctg atgatggcaa	1680

agctcatttt tctattagta actctgctga agatccattt attgcaattc atgctgaatc 1740
 taaattgtaa aatttaaaat taaatgcaaa tccgcaaagc a 1781
 <210> 9
 <211> 11708
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Homo sapiens reelin (RELN)
 <400> 9
 ccaggcctgg ccgaggggcg tgcgcgagag gggcgggcgg cgcacggagg cggcagacga 60
 cgcgctctcg gcgcccgcag ccccggtccc gcgctccgc ggcccaaagt aactttggga 120
 gccgccgtct cccgcggaac ttctcggcgg gggcccgtc ccaggcccgc tcccagagccc 180
 gtccgctcc cgtccgcctt cttctcgctt tctctccgcg tggtctctcc gtcccgcggt 240
 ctccaaaact gaatgagcga gcggcgcgta gggcgcgcg cggcggcggc gcggcgcgcg 300
 gcatggagcg cagtggctgg gcccggcaga ctttctctct agcgtgttg ctgggggcga 360
 cgctgagggc gcgcgcggcg gctggctatt acccccgtt ttcgcccttc ttttctgt 420
 gcaccacca cggggagctg gaaggggatg gggagcaggg cgaggtgctc atttccctgc 480
 atattgctgg caaccccacc tactacgttc cgggacaaga ataccatgtg acaatttcaa 540
 caagcacctt ttttgacggc ttgctggtag caggactata cacatctaca agtggtcagg 600
 catcacagag cattggaggt tccagtgtt tcggatttgg gatcatgtct gaccaccagt 660
 ttggtaacca gtttatgtc agtggttag cctctcacgt gattcacctg ccacaacca 720
 acctcagttt catctggatt gctccacctg cgggcacagg ctgtgtgaat ttcattggcta 780
 cagcaacaca ccggggccag gttattttca aagatgcttt agcccagcag ttgtgtgaac 840
 aaggagctcc aacagatgtc actgtgcacc cacatctagc tgaatacat agtgacagca 900
 ttatcttag agatgacttt gactctacc accaactgca attaaatcca aatatatggg 960
 ttgaatgtaa caactgtgag actggagaac agtggtggcg gattatgcat ggcaatgccg 1020
 tcaccttctg tgaaccatat ggcccacgag aactgattac cacaggcctt aatacaaaa 1080
 cagcttctgt cctccaattt tccattgggt caggttcatg tcgctttagt tattcagacc 1140
 ccagcatcat cgtgttatat gccagaata actctgcgga ctggattcag ctagagaaaa 1200
 ttagagcccc ttccaatgtc agcacaatca tccatatcct ctaccttctt gaggacgcca 1260
 aaggggagaa tgtccaattt cagtgaagc aggaataatct tcgtgtaggt gaagtgtatg 1320
 aagcctgctg ggccttagat aacatcttga tcatcaattc agtcacaga caagtcgttt 1380

tagaagatag tctcgaccea gtggacacag gcaactggct tttcttccca ggagctacag	1440
ttaagcatag ctgtcagtca gatgggaact ccatattttt ccatggaaat gaaggcagcg	1500
agttcaatth tgccaccacc agggatgtag atctttccac agaagatatt caagagcaat	1560
ggtcagaaga atttgagagc cagcctacag gatgggatgt cttgggagct gtcattggta	1620
cagaatgtgg aacgatagaa tcaggtttat caatggcttt cctcaaagat ggagagagga	1680
aattatgcac tccatccatg gacactaccg gttatgggaa cctgaggttt tactttgtga	1740
tgggaggaat ttgtgacctt ggaaattctc atgaaaatga cataatcctg tatgcaaaaa	1800
ttgaaggaag aaaagagcat ataacactgg ataccctttc ctattctca tataaggttc	1860
cgcttttggg ttctgtggtc atcaatcctg aacttcagac tcttgctacc aaattttgtc	1920
tcaggcaaaa gaaccatcaa ggacataata ggaatgtctg ggctgtagac tttttccatg	1980
tcttgctgtg tctcccttct acaatgtctc acatgatata gttttccatc aatctgggat	2040
gtggaacgca tcagcctggg aacagtgtca gcttggaatt ttctaccaac catgggcgct	2100
cctggctcct ccttcacact gaatgcttac ctgagatctg tgctggacce cacctcccc	2160
acagcactgt ctactctctt gaaaactaca gtgggtggaa ccgaataaca attcccttc	2220
ctaacgcagc actaaccggg aacaccagga ttgctggag acaaacagga ccaatcctg	2280
gaaacatgtg ggcaattgat aatgtttata ttggcccgtc atgtctcaaa ttctgttctg	2340
gcagaggaca gtgcactaga catggttgca agtgtgacce tggattttct ggcccagctt	2400
gtgagatggc atcccagaca ttcccaatgt ttatttctga aagctttggc agttccaggc	2460
tctctcttta ccataacttt tactctatcc gtgggtgtga agtcagcttt ggttgtgtgtg	2520
tcttggccag tggtaaggcc ctggttttca acaagatgg gcggcgctcag ctaattacat	2580
ctttccttga cagctcacia tccaggtttc tccagttcac actgagactg gggagcaaat	2640
ctgttctgag cacgtgcaga gcccctgac agcctggtga aggagttttg ttgcattatt	2700
cttatgataa tgggataact tggaaactcc tggagcatta ttcatatctc agctatcatg	2760
agcccagaat aatctccgta gaactaccag gtgatgcaaa gcagtttgga attcagttca	2820
gatggtggca accgtatcat tcttcccaga gagaagatgt atgggctatt gatgagatta	2880
tcatgacatc tgtgtttttc aacagcatta gtcttgactt taccaatctt gtggaggtca	2940
ctcagctctt gggattctac cttggaaatg ttcagccata ctgtggccac gactggacce	3000
tttgttttac aggagattct aaacttgcct caagtatgcg ctatgtggaa acacaatcaa	3060
tgcagatagg agcatcctat atgattcagt tcagtttggg gatgggatgt ggccagaaat	3120
acacccca caatggacaac caggtgaagc tggagtactc aaccaaccac ggccttacct	3180
ggcacctcgt ccaagaagaa tgccttccaa gtatgccaag ttgtcaggaa ttacatcag	3240

caagtattta ccatgccagt gagtttacac agtggaggag agtcatagtg cttcttcccc	3300
agaaaacttg gtccagtgt acccgtttcc gctggagcca gagctattac acagctcaag	3360
acgagtgggc ttggacagc atttacattg ggcagcagtg cccaacatg tgcagtgggc	3420
atggctcatg cgatcatggc atatgcaggt gtgaccaggg gtaccaaggc actgaatgcc	3480
accagaagc tgccttccg tccacaatta tgcagattt tgagaaccag aatggctggg	3540
agtctgactg gcaagaagtt attgggggag aaattgtaaa accagaacaa ggggtgtgtg	3600
tcatctcttc tggatcatct ctgtacttca gcaaggctgg gaaaagacag ctggtagtt	3660
gggacctgga tacttcttgg gtggactttg tccagttcta catccagata ggcggagaga	3720
gtgcttcatg caacaagcct gacagcagag aggagggcgt cctccttcag tacagcaaca	3780
atgggggcat ccagtggcac ctgctagcag agatgtactt ttcagacttc agcaaacca	3840
gatttgtcta tctggagctt ccagctgctg ccaagacccc ttgcaccagg ttccgctggt	3900
ggcagcccgt gtctcaggg gaggactatg accagtgggc agtcgatgac atcatcattc	3960
tgtccgagaa gcagaagcag atcatcccag ttatcaatcc aactttacct cagaactttt	4020
atgagaagcc agcttttgat tacctatga atcagatgag tgtgtggttg atgttggtta	4080
atgaaggaat ggttaaaaat gaaaccttct gtgctgccac accatcagca atgatatttg	4140
gaaaatcaga tggagatcga ttgacagtaa ctcgagattt gacctgaaa cctggatatg	4200
tgttacagtt caagctaaac ataggttggt ccaatcaatt cagcagtact gctccagttc	4260
ttcttcagta ctctcatgat gctggtatgt cctggtttct ggtgaaagaa ggctgttacc	4320
cggcttctgc aggcaaagga tgcgaaggaa actccagaga actaagttag cccaccatgt	4380
atcacacagg ggactttgaa gaatggacaa gaatcaccat tgttattcca aggtctcttg	4440
catccagcaa gaccagattc cgatggatcc aggagagcag ctacagaaa aacgtgcctc	4500
catttggttt agatggagtg tacatatccg agccttgtcc cagttactgc agtggccatg	4560
gggactgcat ttcaggagtg tgtttctgtg acctgggata tactgctgca caaggaacct	4620
gtgtgtcaaa tgtccccaat cacaatgaga tgttcgatag gtttgagggg aagctcagcc	4680
ctctgtggta caagataaca ggtgccaggt ttggaactgg ctgtggaaca cttaacgatg	4740
gcaaattctt ctacttcaat ggccctggga aaagggaagc ccggacggtc cctctggaca	4800
ccaggaatat cagacttggt caattttata tacaatttgg aagcaaaact tcaggcatta	4860
cctgcatcaa accaagaact agaaatgaag ggcttattgt tcagtattca aatgacaatg	4920
ggatactctg gcatttgctt cgagagttgg acttcatgtc cttcctggaa ccacagatca	4980

tttccattga cctgccacag gacgcgaaga cacctgcaac ggcatttcga tggtagcaac	5040
cgcaacatgg gaagcattca gccagtgagg ctttgatga tgttcttata ggaatgaatg	5100
acagctctca aactggattt caagacaaat ttgatggctc tatagatttg caagccaact	5160
ggtatcgaat ccaaggaggt caagttgata ttgactgtct ctctatggat actgctctga	5220
tattcactga aaacatagga aaacctcgtt atgctgagac ctgggatttt catgtgtcag	5280
catctacctt tttgcagttt gaaatgagca tgggctgtag caagcccttc agcaactccc	5340
acagtgtaca gctccagtat tctctgaaca atggcaagga ctggcatctt gtcaccgaag	5400
agtgtgttcc tccaaccatt ggctgtctgc attacacgga aagttcaatt tacacctcgg	5460
aaagattcca gaattggaag cggatcactg tctaccttcc actctccacc atttctccca	5520
ggacccggtt cagatggatt caggccaact aactgtggg ggctgattcc tgggcgattg	5580
ataatgttgt actggcctca ggggtccctt ggatgtgtc aggacgaggg atttgtgatg	5640
ctggacgctg tgtgtgtgac cggggctttg gtggacccta ttgtgttcct gttgttcctc	5700
tgccctcgat tcttaaagac gatttcaatg ggaatttaca tctgacctt tggcctgaag	5760
tgtatggtgc agagaggggg aatctgaatg gtgaaacat caaatctgga acatctctaa	5820
tttttaagg ggaaggacta aggatgctta tttcaagaga tctagattgt acaaatacaa	5880
tgtatgtcca gttttcactt agatttatag caaaaagtac cccagagaga tctcactcta	5940
ttctgttaca attctccatc agtggaggaa tcacttggca cctgatggat gaattttact	6000
ttcctcaaac aacgaatata cttttcatca atgttccctt gccatacact gcccaccca	6060
atgtacaag attcagactc tggcaacctt ataataacgg taagaaagaa gaaatctgga	6120
ttgttgatga cttcattatc gatggaaata atgtaacaa ccctgtgatg ctcttgata	6180
catttgattt tgggccaga gaagacaatt ggtttttcta tctgggtggt aacatcggtc	6240
tttattgtcc atattcttca aagggggcac ctgaagaaga ttcagctatg gtgtttgttt	6300
caaatgaagt tggtagcat tcattacca cccgtgacct aaatgtgaat gagaacacca	6360
tcatacaatt tgagatcaac gtttgctgtt cgactgatag ctcatccgag gatccagtga	6420
gactggaatt ttcaaggagc ttccggggcga cctggcacct tctgtgtccc ctctgtacc	6480
acagcagcag ccacgtcagc tctttatgct ccaccgagca ccacccagc agcacctact	6540
acgcaggaac catgcagggc tggaggaggg aggtcgtgca ctttggaag ctgcaccttt	6600
gtggatctgt ccgtttcaga tggtagcagg gattttaccc tgccggtct cagccagtga	6660
catgggcat tgataatgtc tacatcggtc cccagtgtga ggagatgtgt aatggacagg	6720
ggagctgtat caatggaacc aaatgtatat gtgacctgg ctactcaggt ccaacctgta	6780
aaataagcac caaaaatcct gattttctca aagatgattt cgaaggctcag ctagaatctg	6840

atagattctt attaatgagt ggtgggaaac catctcgaaa gtgtggaatc ctttctagt	6900
gaaacaacct ctttttcaat gaagatggct tgcgcatgtt gatgacacga gacctggatt	6960
tatcacatgc tagatttgtg cagtcttca tgagactggg atgtggtaaa ggcgttcctg	7020
acccaggag tcaaccgtg ctctacagt attctctcaa cggtggcctc tcgtggagtc	7080
ttcttcagga gttccttttc agcaattcca gcaatgtggg caggtacatt gccctggaga	7140
tacccttgaa agcccgttct ggttctactc gccttcgctg gtggcaaccg tctgagaatg	7200
ggcacttcta cagcccctgg gttatcgatc agattcttat tggaggaaat atttctggt	7260
atacgtctt ggaagatgat ttcacaacc ttgatatag gaaatggctg cttcaccag	7320
gaggcaccaa gatgccgtg tgtggctcta ctggtgatgc cctggtcttc attgaaaagg	7380
ccagcacccg ttacgtggc agcacagacg ttccgtgaa tgaggattcc ttcctacaga	7440
tagacttcgc tgcctctgc tcagtcacag actcttgta tgcgattgaa ttggaatact	7500
cagtagatct tggattgtca tggcacccat tggtaaggga ctgtctgcct accaatgtgg	7560
aatgcagtcg ctatcatctg caacggatcc tgggtgcaga cactttcaac aagtggacta	7620
gaatcactct gcctctccct ctttatacca ggtcccaagc cactcgttcc cgttggcatc	7680
aaccagctcc ttttgacaag cagcagacat gggcaataga taatgtctat atcggggatg	7740
gctgcataga catgtgcagt ggccatggga gatgcatcca gggaaactgc gtctgtgatg	7800
aacagtgggg tggcctgtac tgtgatgacc ccgagacctc tcttccaacc caactcaaag	7860
acaacttcaa tcgagctcca tccagtcaga actggctgac tgtgaacgga gggaaattga	7920
gtacagtgtg tggagccgtg gcgtcgggaa tggctctcca tttcagtggg ggttgtagtc	7980
gattattagt cactgtggat ctaaacctca ctaatgtga gttcatccaa ttttacttca	8040
tgtatgggtg cctgattaca ccaaacaacc gtaaccaagg tgttctcttg gaatatctg	8100
tcaatggagg cattacctgg aacctgctca tggagatttt ctatgaccag tacagtaagc	8160
ccggatttgt gaatatcctt ctccctctg atgctaaaga gattgccact cgcttcgct	8220
ggtggcagcc aagacatgac ggcctggatc agaacgactg ggccattgac aatgtcctca	8280
tctcaggctc tctgaccaa aggaccgtta tctgggacac cttcagcagc gccccagtac	8340
cccagcatga gcgtccct gcagatgccg gccctgtcgg gaggatgcc tttgacatgt	8400
ttatggaaga caaaacttca gtgaatgagc actggctatt ccatgatgat tgtacagtag	8460
aaagattctg tgactccct gatggtgtga tgctctgtgg cagtcatgat ggacgggagg	8520
tgtatgcagt gacctatgac ctgactcca ctgaaggctg gattatgcaa ttcaagatct	8580
cagttggatg taagggtgt gaaaaaattg ccagaaatca aattcatgtg cagtattcta	8640
ctgacttcgg tgtgagtgg aattatctgg tcctcagtg cttgcctgct gacccaaat	8700

gctctggaag tgtttctcag ccatctgtat tctttccaac taaagggtgg aaaaggatca	8760
cctaccact tctgaaagc ttagtgggaa atccggtgaa gtttaggttc taccagaagt	8820
actcagacat gcagtgggca atcgataatt tctacctggg ccctggatgc ttggacaact	8880
gcaggggcca tggagattgc ttaagggaac agtgcactctg tgatccggga tactcagggc	8940
caaatgcta cttgaccac actctgaaga ctttctgaa ggaacgcttt gacagtgaag	9000
aatcaaacc tgacttatgg atgtccttag aagggtggaag tacttgact gagtgtggaa	9060
ttcttgcca ggacactgca ctctattttg ggggatccac tgtgagaca gcggttacac	9120
aagatttga tcttcgaggt gcaaagttcc tgcaatactg ggggcgcac ggtagtga	9180
acaacatgac ctcttgccat cgtcccatct gccggaagga aggcgtgctg ttggactact	9240
ctaccgatgg aggaattacc tggactttgc tccatgagat ggattaccag aaatacattt	9300
ctgttagaca cgactacata cttcttctg aagatgcct caccaacaca actcgacttc	9360
gctggtggca gccttttctg atcagcaatg gaattgtggt ctctgggtg gagcgtgctc	9420
agtgggcact ggacaacatt ttgattggtg gagcagaaat caatcccagc caattggtgg	9480
acacttttga tgatgaaggc acttcccatg aagaaaactg gagtttttac ctaatgctg	9540
taaggacagc aggattttgt ggcaatccat cctttcacct ctattggcca aataaaaaga	9600
aggacaagac tcacaatgct ctctcctccc gagaactcat tatacagcca ggatacatga	9660
tgcagttaa aattgtggtg ggttgtgaag ccacttcttg tggtagcctt cattccgtaa	9720
tgctggaata cactaaggat gcaagatcgg attcctggca gctctacag acccagtgcc	9780
ttcttctctc ttctaacagc attggctgct cccctttcca gttccatgaa gccaccatct	9840
acaactctgt caacagctca agctggaaaa gaatcaccat ccagctgcct gaccatgtct	9900
cctctagtgc aacacagttc cgctggatcc agaagggaga agaaactgag aagcaaagct	9960
gggcaattga ccacgtgtac attggagagg ctgcccacaa gctctgcagc gggcacggat	10020
actgcacgac cggtgccatc tgcatctgcg acgagagctt ccaaggtgat gactgctctg	10080
ttttcagtea cgacctccc agttatatta aagataattt tgagtccga agagtcaccg	10140
aggcaaaactg ggagaccatt caaggtggag tcataggaag tggctgtggg cagctggccc	10200
cctacgcca tggagactca ctgtacttta atggctgtca gatcaggcaa gcagctacca	10260
agcctctgga tctcactga gcaagcaaaa tcatgtttgt tttgcaaatt gggagcatgt	10320
cgacagcgga cagctgcaac agtgacctga gtggcccca cgctgtggac aaggcagtg	10380
tgctgcaata cagcgtcaac aacgggatca cctggcatgt catgcccag caccagccaa	10440

aggacttcac acaagctcag agagtgtctt acaatgtccc cctggaggca cggatgaaag 10500
gagtcttact gcgctgggtg caaccacgcc acaatggaac aggtcatgat caatgggctt 10560
tggaccatgt ggaggtcgtc ctagtaagca ctcgcaaaca aaattacatg atgaattttt 10620
cacgacaaca tgggctcaga catttctaca acagaagacg aaggtcactt aggcgatacc 10680
catgaagaat caaaaagttt attttttttc ttccaacatg tgatgtgttg ctctccattc 10740
ttttaaatct cgcactacat ctgatatcag gaaatatctg tgaaggactt ggtgattacc 10800
tgaaagccct tcicaagacc gagtgtacac cactttccca cactgtgaac taatgacaag 10860

tgacttattt gtcataagt aaatgtcttc atgttgatgt gtccgtgaaa gttgtgatct 10920
gttgtaatat cagttacagt ggcagtattg acaataagaa acagttaac agaaaaatga 10980
aatttaagca caaaaaattt aagagatttt atgtttaaaa tggcatttag cacagtattt 11040
aacattcttg gtcacaaagc tatttaagtg gactgtattt cggctatgtc tcatgtttta 11100
tatgattaaa ttatcattgt ttgtccttta tgtattctct tctacaatac aacacattga 11160
aactgtattt acttggtatg ttgtaatat ttgctgctga atttggggct acttatattc 11220
tgcagaaaat taattgaaat acctattcaa gaagatagtt gtaaagatat tgtatctcct 11280

ttaatatact ccttaaaaat gtatgttggg ttagcgttgt tttgtggata agaaaaatgc 11340
ttgaccctga aatattttct actttaaat gtggatgaag accctatctc ccacaaataa 11400
gttccattt ccttgtctaa agatcttttt ttaagtgttc tgtggctgat ttactaacag 11460
taactgcat ttttgtctg tgataacaga gtgatttga aaacagtggg tgttttttca 11520
ttgtgttttc ttcgtggatt gttttttctg cgggtcatat tcataacctc tgatgaagtt 11580
gtacaacacc agcaacatta taatggccct gtagctctga atgctatttg tgtaactgaa 11640
aggttgcaat ctagggtgaa ccaagctata aaagcccatg cttaataaaa aattatgtcc 11700

aaaagcca 11708

<210> 10
<211> 1685
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Homo sapiens dipeptidase 3 (DPEP3)
<400> 10

agagtgcgt gacttcaacc ccctcttcgg gaggtgggt cgtcatgatc cggaccccat 60
tgtcggcctc tgcctatcgc ctgctcctcc caggtcccg cggccgaccc ccgcgcaaca 120
tgcagccac gggccgcgag ggttcccgcg cgtcagccg gcggtatctg cggcgtctgc 180

tgctcctgct actgctgctg ctgctgcggc agccccgtaac ccgcgcgagg accacgccgg 240

gcgccccag agccctctcc acgctgggct cccccagcct cttcaccacg ccgggtgtcc 300

ccagcgccct cactacccca ggctcacta cgccaggcac ccccaaaacc ctggaccttc 360

ggggtcgcgc gcaggccctg atgcggagtt tccactcgt ggacggccac aatgacctgc 420

cccaggtcct gagacagcgt tacaagaatg tgcctcagga tgttaacctg cgaaatttca 480

gccatggtca gaccagcctg gacaggctta gagacggcct cgtgggtgcc cagttctggt 540

cagcctccgt ctcatgccag tcccaggacc agactgccgt gcgcctcgcc ctggagcaga 600

ttgacctcat tcaccgcatg tgtgcctcct actctgaact cgagcttggt acctcagctg 660

aaggtctgaa cagctctcaa aagctggcct gcctcattgg cgtggagggt ggtcactcac 720

tggacagcag cctctctgtg ctgcgcagtt tctatgtgct gggggtgcgc tacctgacac 780

ttaccttcac ctgcagtaca ccatgggcag agagttccac caagttcaga caccacatgt 840

acaccaacgt cagcggattg acaagctttg gtgagaaagt agtagaggag ttgaaccgcc 900

tgggcatgat gatagatttg tcctatgcat cggacacctt gataagaagg gtcctggaag 960

tgtctcagge tctgtgac tcttccact cagctgccag agctgtgtgt gacaatttgt 1020

tgaatgttcc cgatgatata ctgcagcttc tgaagaacgg tggcatcgtg atggtgacac 1080

tgtccatggg ggtgctgcag tgcaacctgc ttgctaactg gtccactgtg gcagatcact 1140

ttgaccacat cagggcagtc attggatctg agttcatcgg gattggtgga aattatgacg 1200

ggactggccg gttccctcag gggctggagg atgtgtccac ataccagtc ctgatagagg 1260

agttgctgag tcgtagctgg agcgaggaag agcttcaagg tgtccttcgt ggaaacctgc 1320

tgcgggtctt cagacaagtg gaaaaggatga gagaggagag cagggcgcag agccccgtgg 1380

aggctgagtt tccatatggg caactgagca catcctgcca ctccacctc gtgcctcaga 1440

atggacacca ggetactcat ctggaggatga ccaagcagcc aaccaatcgg gtccctgga 1500

ggtcctcaaa tgcttccca tacctgttc caggccttgt ggctgctgcc accatccaa 1560

ccttcacca gtggctctgc tgacacagtc ggtccccga gaggtcactg tggcaaagcc 1620

tcacaaagcc cctctccta gttcattcac aagcatatgc tgagaataaa catgttacac 1680

atgga 1685

<210> 11

<211> 6619

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens endosome-lysosome associated apoptosis and autophagy

regulator 1 (ELAPOR1), KIAA1324

<400> 11

cgcttctgc cagcagaagc agcagccgca gcacctgagc cgctactgcc getcactcag	60
gacaacgcta tggctgagcc tgggcacagc caccatctct ccgccagagt caggggaaga	120
actgagaggc gcatacccg gctgtggcgg ctgctgctct gggctgggac cgccttccag	180
gtgaccagg gaacgggacc ggagcttcat gcctgcaaag agtctgagta ccactatgag	240
tacacggcgt gtgacagcac gggttccagg tggagggtcg ccgtgccga taccggggc	300
ctgtgcacca gcctgcctga ccccatcaag ggcaccgagt gctccttctc ctgcaacgcc	360
ggggagtttc tggatatgaa ggaccagtca tgaagccat gcgctgaggg ccgctactcc	420
ctcggcacag gcattcggtt tgatgagtgg gatgagctgc cccatggctt tgccagcctc	480
tcagccaaca tggagctgga tgacagtgtc gtgagtgcca ccgggaactg tacttcgtcc	540
aagtgggttc cccggggcga ctacatgcc tccaacacgg acgaatgcac agccacactg	600
atgtacccg tcaacctgaa gcaatctggc accgttaact tcgaatacta ctatccagac	660
tccagcatca tctttgagtt tttcttcag aatgaccagt gccagcccaa tgcagatgac	720
tccaggtgga tgaagaccac agagaaagga tgggaattcc acagtgtgga gctaaatcga	780
ggcaataatg tctctattg gagaaccaca gccttctcag tatggaccaa agtacccaag	840
cctgtgtga cacaactcat gtacaaatgg gccaaagcga aaatctgtag cgaggacctt	900
gagggggcag tgaagctgcc tgcctctggt gtgaagacc actgcccacc ctgcaacca	960
ggcttcttca aaaccaaaa cagcacctgc cagccctgcc catatggttc ctactccaat	1020
ggctcagact gtaccgctg ccctgcaggg actgaacctg ctgtgggatt tgaatacaaa	1080
tgggtgaaca cgtgccccaa aaacatgga acgaccgttc tcagtgggat caacttcgag	1140
tacaaggga tgacaggtg ggaggtggct ggtgatcaca ttacacagc tgctggagcc	1200
tcagacaatg acttcatgat tctactctg gttgtgccag gatttagacc tccgcagtcg	1260
gtgatggcag acacagagaa taaagagtg gccagaatca catttgtctt tgagaccctc	1320
tgttctgtga actgtgagct ctacttcatg gtgggtgtga attctaggac caacactcct	1380
gtggagacgt ggaaggttc caaaggcaaa cagtcctata cctacatcat tgaggagaac	1440
actaccaga gcttcacctg ggcttccag aggaccactt ttcagtggc aagcaggaag	1500
tacaccaatg acgttgccaa gatctactcc atcaatgtca ccaatgttat gaatggtgtg	1560
gcctcctact gccgtccctg tgccctagaa gcctctgatg tgggtcctc ctgcacctct	1620

tgctctgtg gtiactatat tgaccgagat tcaggaacct gccactcctg cccactaac	1680
acaattctga aagcccacca gccttatggt gtccaggcct gtgtgccctg tggccagg	1740
accaagaaca acaagatcca ctctctgtgc tacaacgatt gcaccttctc acgcaacact	1800
ccgaccagga ctttcaacta caacttctcc gctttggcaa acactgtcac tcttgctgga	1860
gggccaagct tcacttccaa agggctgaaa tacttccatc actttaccct cagtctctgt	1920
ggaaaccagg gtaggaaaat gtctgtgtgc accgacaatg tcactgacct ccggattcct	1980
gagggtgagt cagggttctc caaatctatc acagcctacg tctgccaggc agtcatcatc	2040
ccccagagg tgacaggcta caaggccggg gtttctcac agcctgtcag ccttgctgat	2100
cgacttattg gggtgacaac agatatgact ctggatggaa tcacctcccc agctgaactt	2160
ttccacctgg agtccttggg aataccggac gtgatcttct tttataggtc caatgatgtg	2220
accagtcct gcagttctgg gagatcaacc accatccgag tcagggtcag tccacagaaa	2280
actgtccctg gaagtttct gctgccagga acgtgctcgg atgggacctg tgatggctgc	2340
aacttccact tctgtggga gagcgcggt gcttgccgc tctgctcagt ggctgactac	2400
catgctatcg tcagcagctg tgtggctggg atccagaaga ctacttacgt gtggcgagaa	2460
ccaagctat gctctggagg catttctctg cctgagcaga ggtcaccat ctgcaaaacc	2520
atagatttct ggcigaaagt gggcatctct gcaggcacct gtactgcat cctgctcacc	2580
gtcttgacct gtiacttttg gaaaaagaat caaaaactag agtacaagta ctccaagctg	2640
gtgatgaat ctactctcaa ggactgtgac ctgccagcag ctgacagctg cgccatcatg	2700
gaaggcgagg atgtagagga cgacctcatc ttaccagca agaagtcact ctttgggaag	2760
atcaaatcat ttacctcaa gaggactcct gatggatttg actcagtgcc gctgaagaca	2820
tcctcaggag gcctagacat ggacctgtga gaggcactgc ctgcctcacc tgcctcctca	2880
ccttgcatag cacctttgca agcctgcggc gatttgggtg ccagcatcct gcaacacca	2940
ctgctggaaa tctcttcatt gtggccttat cagatgtttg aatttcagat cttttttat	3000
agagtacca aacctcctt tctgcttgcc tcaaacctgc caaatatacc cacactttgt	3060
ttgtaaatga tgcccttgct tgtatcttgt ttcccaaat ggcccatccg ccagagccat	3120
agcttcgtct gctcataatt cttatagctt tggaatgaaa atatttctat cttcttaagt	3180
atagaaacta tttctctgt cctctaactt aagggcagaa acagctggga gtttctctg	3240
catgcctca gctcatgac tcttcaggag agaggctggg tgaggagggt gtcggggttc	3300
cctgggtggat aatcttcata gcagcctgga tccatttccc ctggataacc agctcaaagg	3360

gagtgtaaaat ggtagtctga gggcaagggg agcaaggcct gggtaaagaaa agccttgaaa	3420
agcataaaaa gaggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc	3480
gaggcgggca gatcatgagg tccggagatt gagaccatcc tggctaacac ggtgaaaccc	3540
cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgtgggtg gcgggtgcct gtagtcccag	3600
ctactcggga ggctgaggcg ggagaatagc gtgaacctgg aaggcggagc ttgcagttag	3660
ccgagatcgc gccactgcac tccatccagc ctgggtgaca gagttagact ctgcctcaaa	3720
aaaaaaaaa aaaaaaaga aaagcacaaa gagaggcaac aaggaatgtt ttgtttttg	3780
agacaggctc tcactctgtc acctaggctg gagtgcagtg gcataatcac tgttcagtgc	3840
agcctcaagc tcttgggctc aagctatcct cccatctcaa cctctcaagt agctaggact	3900
acaagtgtgc accaccaggc tcactaatit ttatatitit ttagacaca gggtttcacc	3960
atgttgccca ggctggctc caactcctgg gctcaagtga tctgtccgc tcagcctccc	4020
aaactgctgg gattacaggc ataagccact gcactcagcc ttttatttgt tttttaacc	4080
acgtagctca ttgccttctc ttaagtaa at gatagatatt ctactgaag ccaaaggaat	4140
aagttcatca agaaaatgcc caaagccctg gtggatacat cctccctatc tttttttta	4200
accttccact atcactctat gacactgaaa agaaccagggt aagccccaaa cccagatgtt	4260
ccagccttat cctctgttgg gtttaccac agacatagca aaccctgtca gtgaggaaaa	4320
ttccccatcc ttgagtcccc ccgtcctaga agtttgggccc atattatgga acaggggtct	4380
cttatttgaa aagagcaca ggaggccaag attttaatgg ggcacttttag gggatacagc	4440
ccacaatggc atgggcctga ggtggccgtg atgtctgctt ctaagcttaa cgcactctgt	4500
caggcacaga ataaacgtct aggtctggcca aaaaaggaac tgaatcccag gcccatagc	4560
cagcaccaga atcaaaccag tcttcaagga aggaaggcta ggagagtta acaagatit	4620
caactggccc agcatgggtg ctacacactg taatccaag gcagaatggt ggcttgagct	4680
caggagtta agaccagcct gggcaacaca gtgagaccct gtctctaaaa aatttaaaaa	4740
taaacaaggt gttaccaag ctgggatact tctcactatt aagccctat ctttctctt	4800
ttttcattct caattgctt gtgtgataaa aaactaaaga gacttctggt ccaatttctg	4860
gcaacatccc ttctgaaagg tgagttaggt ggggtgtctt tatgccatt ttcccaatt	4920
ttacacaaac tattatcaat gaacttttaa gtacctagaa tgggtaaaac cagagcaaga	4980
ctttaaatca ctttctctt tcttctactg gcagttctgc ctccatcact atcaggctag	5040
ggtgaccttc ctttggtaaa gcccatttg cccatgattt gtgcctgtgc cttttctca	5100
gtgacctttt ggtgaccaga tggtagatat agaaaggga tggcatttgc aagttagtag	5160
tctgccacaa aatgctcatc tgattagcca ctgctgcct ggcaatggct ttgtaagagt	5220

caatgagaac tagagccagg ctgtgggtccc tggccatcaa cagtgttgggt gacggcaggg 5280
 agtccttttg gttaataaaa tccagttttt ctttgggtat ccaaattctc cctcctttt 5340
 gtaggagtca ggctctcaga acctgtgtcc atgttggaaac ttccccaggt gtggatgcag 5400
 atacgcagct ccigagctcc agcctaaagt cttctgtagc ctcagcaata cttgggcacc 5460

tgctgtctca ctgaatagct ttcttttgtg acaaaggcca cagacagccc ttagactatt 5520
 ccggaacag taggaaaaat tacatatgtc ttgacttct ttattctgac tccactgatt 5580
 ttagccataa tactttaagg agctactttt tactaccct taccgtgtctg acttctgcag 5640
 gtctgcctg tgacctgtca ggaactctg agttacgcta ctgggggtcac ctgttctcc 5700
 cctagcaagt taggcatgtc atatatTTTT aacagcttta ttgagatata attcacatat 5760
 tacacaattc acctttaaaa catacattc aatggttttc agcaaactca cagagtgtc 5820
 cgccacttg agagcaaaca catgttcaat ttcttttcc ttttttttt tgagacagag 5880

tcagctttgt tgcccaggct ggagtgcagt gccatgatct tggctcactg cagcctcccc 5940
 atcctgggtt caagtgtacc ttctgttca gcctccccag tagctgggat tacaagcatg 6000
 cgccaccag ctagctaat ttttgtgtt ttagtagaga tggggtttca ccatgttggc 6060
 caggctggtc tcaaactct ggactcaagt gatccacca cctcggcctc ccaaagtgt 6120
 gggattacag gtgtaagcca ccgtgcctgg cctacatgtt caattttcta tgaacaaagg 6180
 ctttagtct tgaccaggg ctaaagtgt ctgtccaage tgttgttgg agaggagta 6240
 tgataaatg tttaaatctc atttggttac cttgagtcct ggaacatgca gtaactgtca 6300

tgctatagac atcatctgta ttggctggg aatacaaatg aagattgtgg tgtattcaag 6360
 cagtaggggt ttgtctttg ttttgtttt agtccaaca aaacttttt ttgtctgact 6420
 acattaaaga taagactgac tataattata caacagaaac ttgtaatag atttttcag 6480
 ctttgtgaaa tcgaatttt tttcatcagg gctggttga tttcctttt accctgtaat 6540
 ccaagcgtta atagtttgtt agaagatggg ttattgcatg tcacttttt ttttgtaaa 6600
 ataaaaacat accttaca 6619

<210> 12
 <211> 11954
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Homo sapiens BRCA2 DNA repair associated (BRCA2)
 <400> 12
 agaggcggag ccgctgtggc actgtctgcg cctctgtcgc cctcgggtgt cttttgcggc 60

ggtaggtcgc cgccgggaga agcgtgaggg gacagatttg tgaccggcgc ggTTTTgtc	120
agcttactcc ggccaaaaa gaactgcacc tctggagcgg acttatttac caagcattgg	180
aggaatatcg taggtaaaaa tgcctattgg atccaaagag aggccaacat tttttgaaat	240
ttttaagaca cgctgaaca aagcagattt aggaccaata agtcttaatt ggtttgaaga	300
actttcttca gaagctccac cctataattc tgaacctgca gaagaatctg aacataaaaa	360
caacaattac gaaccaaacc tatttaaaac tccacaaagg aaaccatctt ataatacagct	420
ggcttcaact ccaataatat tcaaagagca agggctgact ctgccgctgt accaatctcc	480
tgtaaaagaa ttagataaat tcaaataga cttaggaagg aatgttccca atagtagaca	540
taaaagtctt cgcacagtga aaactaaaat ggatcaagca gatgatgttt cctgtccact	600
tctaaattct tgtcttagtg aaagtctgt tgttctacaa tgtacacatg taacaccaca	660
aagagataag tcagtgtgat gtgggagttt gtttcataca ccaaagtttg tgaagggtcg	720
tcagacacca aaacatatct ctgaaagtct aggagctgag gtggatcctg atatgtcttg	780
gtcaagttct ttagctacac caccaccct tagttctact gtgctcatag tcagaaatga	840
agaagcatct gaaactgtat ttctcatga tactactgct aatgtgaaaa gctatttttc	900
caatcatgat gaaagtctga agaaaaatga tagattttatc gcttctgtga cagacagtga	960
aaacacaaat caaagagaag ctgcaagtca tggatttgga aaaacatcag ggaattcatt	1020
taaagtaaat agctgcaaag accacattgg aaagtcaatg ccaaatgtcc tagaagatga	1080
agtatatgaa acagtttagt atacctctga agaagatagt ttttcattat gtttttctaa	1140
atgtagaaca aaaaatctac aaaaagtaag aactagcaag actaggaaaa aaattttcca	1200
tgaagcaaac gcgatgaat gtgaaaaatc taaaaaccaa gtgaaagaaa aatactcatt	1260
tgtatctgaa gtggaaccaa atgatactga tccattagat tcaaatgtag caaatcagaa	1320
gccctttgag agtgggaagtg acaaaatctc caaggaagtt gtaccgtctt tggcctgtga	1380
atggtctcaa ctaacccttt caggctctaaa tggagcccag atggagaaaa taccctatt	1440
gcataattct tcatgtgacc aaaatatctc agaaaaagac ctattagaca cagagaacaa	1500
aagaaagaaa gattttctta cttcagagaa ttctttgcca cgtatttcta gcctacaaa	1560
atcagagaag ccattaatg aggaacagc gttaaataag agagatgaag agcagcatct	1620
tgaatctcat acagactgca ttcttgcagt aaagcaggca atatctggaa ctctccagt	1680
ggcttcttca tticagggtg tcaaaaagtc tatattcaga ataagagaat cacctaagaa	1740
gactttcaat gcaagttttt caggtcatac gactgatcca aactttaaaa aagaaactga	1800
agcctctgaa agtggactgg aaatacatac tgtttgtca cagaaggagg actccttatg	1860
tccaaattta attgataatg gaagctggcc agccaccacc acacagaatt ctgtagcttt	1920

gaagaatgca ggittaatat ccactttgaa aaagaaaaca aataagttta tttatgctat	1980
acatgatgaa acatcttata aaggaaaaaa aataccgaaa gacaaaaaat cagaactaat	2040
taactgttca gcccagtttg aagcaaatgc ttttgaagca ccacttacat ttgcaaatgc	2100
tgattcaggt ttattgcatt cttctgtgaa aagaagctgt tcacagaatg attctgaaga	2160
accaactttg tccttaacta gctcttttgg gacaattctg aggaaatgtt ctagaaatga	2220
aacatgttct aataatacag taatctctca ggatcttgat tataaagaag caaaatgtaa	2280
taaggaaaa ctacagttat ttattacccc agaagctgat tctctgtcat gcctgcagga	2340
aggacagtgt gaaaatgac caaaaagcaa aaaagtttca gatataaaag aagaggtctt	2400
ggctgcagca tgcacccag tacaacattc aaaagtggaa tacagtgata ctgactttca	2460
atcccagaaa agtcttttat atgatcatga aaatgccagc actcttattt taactcctac	2520
ttccaaggat gttctgtcaa acctagtcat gatttctaga ggcaaagaat catacaaaat	2580
gtcagacaag ctcaaaggta acaattatga atctgatgtt gaattaacca aaaatatcc	2640
catggaaaag aatcaagatg tatgtgcttt aaatgaaaat tataaaaacg ttgagctgtt	2700
gccacctgaa aaatacatga gagtagcatc accttcaaga aaggtacaat tcaacaaaa	2760
cacaaatcta agagtaatcc aaaaaaatca agaagaact acttcaattt caaaaataac	2820
tgtcaatcca gactctgaag aacttttctc agacaatgag aataattttg tcttccaagt	2880
agctaatagaa aggaataatc ttgctttagg aaatactaag gaacttcatg aaacagactt	2940
gacttgtgta aacgaacca ttttcaagaa ctctaccatg gttttatatg gagacacagg	3000
tgataaaca gcaaccecaag tgtcaattaa aaaagatttg gtttatgttc ttgcagagga	3060
gaacaaaaat agtgtaagc agcatataaa aatgactcta ggtcaagatt taaaatcgga	3120
catctccttg aatatagata aaataccaga aaaaaataat gattacatga acaaatgggc	3180
aggactctta ggtccaattt caaatcacag ttttggaggt agcttcagaa cagcttcaaa	3240
taaggaaatc aagctctctg aacataacat taagaagagc aaaatgttct tcaaagatat	3300
tgaagaacaa tatcctacta gtttagcttg tgttgaaatt gtaaatacct tggcattaga	3360
taatcaaaag aaactgagca agcctcagtc aattaatact gtatctgcac atttacagag	3420
tagtgtagtt gtttctgatt gtaaaaatag tcataatacc cctcagatgt tattttccaa	3480
gcaggatttt aattcaaac ataatttaac acctagccaa aaggcagaaa ttacagaact	3540
ttctactata ttagaagaat caggaagtca gtttgaattt actcagttta gaaaaccaag	3600
ctacatattg cagaagagta catttgaagt gcctgaaaac cagatgacta tcttaaagac	3660

cacttctgag gaatgcagag atgctgatct tcatgtcata atgaatgccc catcgattgg	3720
tcaggtagac agcagcaagc aatttgaagg tacagttgaa attaaacgga agtttgctgg	3780
cctgttgaaa aatgactgta acaaaagtgc ttcctggttat ttaacagatg aaaatgaagt	3840
ggggtttagg ggcttttatt ctgctcatgg cacaaaactg aatgtttcta ctgaagctct	3900
gcaaaaagct gtgaaactgt ttagtgatat tgagaatatt agtgaggaaa cttctgcaga	3960
ggtacatcca ataagtttat cttcaagtaa atgtcatgat tctgttgttt caatgtttaa	4020
gatagaaaat cataatgata aaactgtaag tgaaaaaat aataaatgcc aactgatatt	4080
acaaaataat attgaaatga ctactggcac tttgttgtaa gaaattactg aaaattacaa	4140
gagaaatact gaaaatgaag ataacaata tactgctgcc agtagaaatt ctcataactt	4200
agaatttgat ggcagtgatt caagtaaaa tgatactgtt tgtattcata aagatgaaac	4260
ggacttgcta ttactgatc agcacacat atgtcttaaa ttatctggcc agtttatgaa	4320
ggagggaaac acicagatta aagaagattt gtcagattta acttttttgg aagttgcgaa	4380
agctcaagaa gcatgtcatg gtaatacttc aaataagaa cagttaactg ctactaaac	4440
ggagcaaaat ataaagatt ttgagacttc tgatacatit tttcagactg caagtgggaa	4500
aaatattagt gtcgcaaag agtcatttaa taaaattgta aatttctttg atcagaaacc	4560
agaagaattg cataactttt ccttaaatc tgaattacat tctgacataa gaaagaacaa	4620
aatggacatt ctaagttatg aggaacaga catagttaa cacaaaatc tgaaagaaag	4680
tgtcccagt ggtactggaa atcaactagt gaccttcag ggacaacccg aacgtgatga	4740
aaagatcaaa gaacctactc tattgggttt tcatacagct agcgggaaaa aagttaaaat	4800
tgcaaaggaa tctttggaca aagtgaaaaa cctttttgat gaaaaagagc aaggtactag	4860
tgaaatcacc agttttagcc atcaatgggc aaagacccta aagtcagag aggcctgtaa	4920
agaccttgaa ttagcatgtg agaccattga gatcacagct gccccaaagt gtaaagaaat	4980
gcagaattct ctcaataatg ataaaaacct tgtttctatt gagactgtgg tgccacctaa	5040
gctcttaagt gataatttat gtagacaaac tgaaaatctc aaaacatcaa aaagtatctt	5100
tttgaaagtt aaagtacatg aaaatgtaga aaaagaaaca gcaaaaagtc ctgcaacttg	5160
ttacacaaat cagtcacctt attcagtcac tgaaaattca gccttagctt ttacacaag	5220
ttgtagtaga aaaacttctg tgagtcagac ttcattactt gaagcaaaaa aatggcttag	5280
agaaggaata ttgatggtc aaccagaaag aataaatact gcagattatg taggaaatta	5340
tttgtatgaa aataattcaa acagtactat agctgaaaat gacaaaaatc atctctccga	5400

aaaacaagat acttatttaa gtaacagtag catgtctaac agctattcct accattctga	5460
tgaggatata atgattcag gatatctctc aaaaaataaa cttgattctg gtattgagcc	5520
agtattgaag aatgttgaag atcaaaaaaa cactagtttt tccaaagtaa tatccaatgt	5580
aaaagatgca aatgcatacc cacaactgt aatgaagat atttgcgttg aggaacttgt	5640
gactagctct tcacctgca aaaataaaaa tgcagccatt aaattgtcca tatctaatag	5700
taataatfff gaggtagggc cacctgcatt taggatagcc agtggtaaaa tcgttttgtt	5760
ttcacatgaa acaattaaaa aagtgaaga catattfaca gacagtttca gtaaagtaat	5820
taaggaaaac aacgagaata aatcaaaaat ttgccaaacg aaaattatgg caggttggtta	5880
cgaggcattg gatgattcag aggatattct tcataactct ctagataatg atgaatgtag	5940
cacgcattca cataaggttt ttgctgacat tcagagtga gaaattttac aacataacca	6000
aaatatgtct ggattggaga aagttttctaa aatatcacct tgtgatgtta gtttggaac	6060
ttcagatata tgtaaagtga gtataggga gcttcataag tcagtctcat ctgcaataac	6120
ttgtgggatt tttagcacag caagtggaaa atctgtccag gtatcagatg cttcattaca	6180
aaacgcaaga caagtgtttt ctgaaataga agatagtacc aagcaagtct tttccaaagt	6240
attgtttaaa agtaacgaac attcagacca gtcacaaga gaagaaaata ctgctatacg	6300
tactccagaa catttaatat cccaaaaagg cttttcatat aatgtggtaa attcatctgc	6360
tttctctgga tttagtacag caagtggaaa gcaagtttcc attttagaaa gttccttaca	6420
caaagttaag ggagtgttag aggaatttga tttaatcaga actgagcata gtcttcacta	6480
ttcacctacg tctagacaaa atgtatcaaa aatacttctt cgtgttgata agagaaaccc	6540
agagcactgt gtaaactcag aaatggaaaa aacctgcagt aaagaattta aattatcaaa	6600
taacttaaat gttgaagggt gttcttcaga aaataatcac tctattaaag tttctccata	6660
tctctctcaa tttcaacaag acaacaaca gttggtatta ggaaccaaag tgtcacttgt	6720
tgagaacatt catgttttgg gaaaagaaca ggcttcacct aaaaacgtaa aaatggaaat	6780
tggtaaaact gaaacttttt ctgatgttcc tgtgaaaaca aatatagaag tttgttctac	6840
ttactccaaa gattcagaaa actactttga aacagaagca gtagaaattg ctaaagcttt	6900
tatggaagat gatgaactga cagattctaa actgccaagt catgccacac attctctttt	6960
tacatgtccc gaaaatgagg aaatggtttt gtcaaattca agaattggaa aaagaagagg	7020
agagcccttt atcttagtgg gagaaccctc aatcaaaaga aacttattaa atgaatttga	7080
caggataata gaaaatcaag aaaaatcctt aaaggcttca aaaagcactc cagatggcac	7140
aataaaaagt cgaagattgt ttatgcatca tgtttcttta gagccgatta cctgtgtacc	7200
ctttcgaca actaaggaac gtcaagagat acagaatcca aattttaccg cacctggtca	7260

agaatttctg tctaaatctc atttgtatga acatctgact ttggaaaaat cttcaagcaa	7320
tttagcagtt tcaggacatc cattttatca agtttctgct acaagaaatg aaaaaatgag	7380
acacttgatt actacaggca gaccaaccaa agtctttgtt ccacctttta aaactaaatc	7440
acattttcac agagtgaac agtgtgttag gaatattaac ttggaggaaa acagacaaaa	7500
gcaaaacatt gatggacatg gctctgatga tagtaaaaat aagattaatg acaatgagat	7560
tcatcagttt aacaaaaaca actccaatca agcagtagct gtaactttca caaagtgtga	7620
agaagaacct ttagatttaa ttacaagtct tcagaatgcc agagatatac aggatatgcg	7680
aattaagaag aaacaaaggc aacgcgtctt tccacagcca ggagctctgt atcttgcaaa	7740
aacatccact ctgcctcgaa tctctctgaa agcagcagta ggaggccaag ttcctctgc	7800
gtgttctcat aaacagctgt atacgtatgg cgtttctaaa cattgcataa aaattaacag	7860
caaaaatgca gagtcttttc agtttcacac tgaagattat tttggttaagg aaagtttatg	7920
gactggaaaa ggaatacagt tggctgatgg tggatggctc ataccctcca atgatgaaa	7980
ggctggaaaa gaagaatttt atagggtctt gtgtgacact ccaggtgtgg atccaaagct	8040
tatttctaga atttgggttt ataactacta tagatggatc atatggaaac tggcagctat	8100
ggaatgtgcc tttcctaagg aatttgctaa tagatgccta agcccagaaa ggggtgcttct	8160
tcaactaaaa tacagatatg atacggaaat tgatagaagc agaagatcgg ctataaaaaa	8220
gataatggaa agggatgaca cagctgcaaa aacacttgtt ctctgtgttt ctgacataat	8280
ttcattgagc gcaaatatat ctgaaacttc tagcaataaa actagtagtg cagataccca	8340
aaaagtgccc attattgaac ttacagatgg gtggtatgct gttaaggccc agttagatcc	8400
tccctcttta gcigtcttaa agaatggcag actgacagtt ggtcagaaga ttattcttca	8460
tggagcagaa ctggtgggct ctctgatgc ctgtacacct cttgaagccc cagaatctct	8520
tatgttaaag atttctgcta acagtactcg gctgtctcgc tggatatacca aacttggatt	8580
ctttctgac cctagacctt ttcctctgcc cttatcatcg cttttcagtg atggaggaaa	8640
tgttggttgt gttgatgtaa ttattcaaag agcataccct atacagtga tggagaagac	8700
atcatctgga ttatacatat ttcgcaatga aagagaggaa gaaaaggaag cagcaaaata	8760
tgtggaggcc caacaaaaga gactagaagc cttattcact aaaattcagg aggaatttga	8820
agaacatgaa gaaaacacaa caaaaccata ttaccatca cgtgcactaa caagacagca	8880
agttcgtgct ttgcaagatg gtgcagagct ttatgaagca gtgaagaatg cagcagaccc	8940
agcttacctt gagggttatt tcagtgaaga gcagttaaga gccttgaata atcacaggca	9000
aatgttgaat gataagaaac aagctcagat ccagttggaa attaggaagg ccatggaatc	9060
tgctgaacaa aaggaacaag gtttatcaag ggatgtcaca accgtgtgga agttgcgtat	9120

tgtaagctat tcaaaaaaag aaaaagattc agttatactg agtatattggc gtccatcatc	9180
agatttataat tctctgttaa cagaaggaaa gagatacaga atttatcatc ttgcaacttc	9240
aaaatctaaa agtaaatctg aaagagctaa catacagtta gcagcgacaa aaaaaactca	9300
glatcaacaa ctaccggttt cagatgaaat tttatttcag atttaccagc cacgggagcc	9360
ccttcacttc agcaaatfff tagatccaga ctttcagcca tcttgttctg aggtggacct	9420
aataggattt gtcgtttctg ttgtgaaaaa aacaggactt gcccttttcg tctatttgtc	9480
agacgaatgt tacaatttac tggcaataaa gttttggata gaccttaatg aggacattat	9540
taagcctcat atgttaattg ctgcaagcaa cctccagtgg cgaccagaat ccaaatcagg	9600
ccttcttact ttatttgcgt gagatttttc tgtgttttct gctagtccaa aagagggccca	9660
ctttcaagag acattcaaca aaatgaaaaa tactgttgag aatattgaca tactttgcaa	9720
tgaagcagaa aacaagctta tgcatatact gcatgcaaat gatcccaagt ggtccacccc	9780
aactaaagac tgiacttcag ggccgtacac tgctcaaac attcctggta caggaaacaa	9840
gcttctgatg tcttctccta attgtgagat atattatcaa agtcctttat cactttgtat	9900
ggccaaaagg aagtctgttt ccacacctgt ctgagcccag atgacttcaa agtcttgtaa	9960
aggggagaaa gagattgatg accaaaagaa ctgcaaaaag agaagagcct tggatttctt	10020
gagtagactg cctttacctc cacctgttag tcccatttgt acatttgttt ctccggtgc	10080
acagaaggca tttcagccac caaggagtig tggcaccaaa tacgaaacac ccataaagaa	10140
aaaagaactg aattctctc agatgactcc atttaaaaaa ttcaatgaaa tttctctttt	10200
ggaaagtaat tcaatagctg acgaagaact tgcattgata aatacccaag ctcttttgc	10260
tggttcaaca ggagaaaaac aatttatac tgcagtga tccactagga ctgctccac	10320
cagttcagaa gattatctca gactgaaacg acgttgtact acatctctga tcaaagaaca	10380
ggagagttcc caggccagta cggaagaatg tgagaaaaat aagcaggaca caattacaac	10440
taaaaaatat atctaagcat ttgcaaaggc gacaataaat tattgacgct taacctttcc	10500
agtttataag actggaatat aatttcaaac cacacattag tacttatgtt gcacaatgag	10560
aaaagaaatt agtttcaaat ttacctcagc gtttgtgtat cgggcaaaaa tcgttttgcc	10620
cgattccgta ttggtatact tttgcttcag ttgcatatct taaaactaaa tgtaatttat	10680
taactaatca agaaaaacat ctttggctga gctcgggtgc tcatgcctgt aatccaaca	10740
ctttgagaag ctgagggtggg aggagtgcct gaggccagga gttcaagacc agcctgggca	10800
acatagggag acccccatct ttacaaagaa aaaaaaaagg ggaaaagaaa atctttttaa	10860

tccttggatt tgatcactac aagtattatt ttacaagtga aataaacata ccattttctt 10920
 ttagattgtg tcattaaatg gaatgaggtc tcttagtaca gttattttga tgcagataat 10980
 tccttttagt ttagctacta ttttagggga ttttttttag aggttaactca ctatgaaata 11040
 gtctcctta atgcaaatat gttggttctg ctatagtcc atcctgttca aaagtcagga 11100
 tgaatatgaa gagtgggtgtt tccttttgag caattcttca tccttaagtc agcatgatta 11160
 taagaaaaat agaaccctca gtgtaactct aattcctttt tactattcca gtgtgatctc 11220
 tgaaattaaa ttacttcaac taaaaattca aatactttaa atcagaagat ttcatagtta 11280

atattttttt ttttcaaca aaatggatcat ccaaactcaa acttgagaaa atatcttgct 11340
 ttcaaattgg cactgattct gcctgcttta ttttagcgc tatcacagga cccagagcct 11400
 atgccctttt aaacttacca caaaagcaga agattaattc aatttaagat gatactctca 11460
 tttgttacgt cctttttttt tttttttgga gatggagtct tgctttgtcg cccatgctgg 11520
 agtgcagtgg catgatcctg gctcactgca gcctccactt cccgggttca cgtaattctc 11580
 ccacctcaag cctccctagt agctgggatt acagggacgc accaccatgc ccagctaatt 11640
 tttgcatttt tagtagagac tgggttttac catgttggcc aagctggtct caaactcctg 11700

atgtcagggtg atccatctgc ctcagcctcc caaagtctg ggattatagg cgtgagccac 11760
 tgtgcccggc caatatttgt tactttctta ggtttaatag agaaaaggga taaaacattt 11820
 ctaactggga gtttaattgca tggagaaggt cttaaatcag atgttttaat gccttaaatg 11880
 tctgtataat atcatgtttt caaatctaata taaaatcag tttaaagcca agaataaatc 11940
 ttttaaaaaa ttga 11954

<210> 13

<211> 2687

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens chromosome 9 open reading frame 152 (C9orf152)

<400> 13

agtcccagct ctgccaggaa aggggagact tcaccgtggc actgggaatt ggattctaaa 60
 ctttaggac aagcaatgga aggacctgga ataagacacc ttcttgacce ccctgaaggg 120
 ctctgagcag ctgggcttgc ctttctcttt gctccccag tcttccctt acttctcggt 180
 ctccactcc ccatcactcc ttccctgcc tctcctgcc tgtctccatc ttcctccctc 240
 tctttcttct ctgcccac taatccccgc ttgtcactat cactccttc ctccagtctt 300
 tcccccttcg ctgccccttc tttctctga catttcttc tctcttact gccactgtct 360

cccacctttc tctccccca catttctccc tatccctacc tctcttccc ctcatcttt	420
ctcttcccc ctatttttc tatctcttc ctcatccca ctctctttc caccctcctt	480
ttgcccgta ctctctctc tccctcactg cccctccct ctctctccc tccccaggtc	540
ctgccccacc cagctgtgtt tgcctttctc ccggatccgg atggaggggt tgccctgccc	600
gtgccagcc ctgccccact tctggcagct taggtctcac ttaatggctg agggctccag	660
gactcaggcc cctgggaaag ggccccact cagcatccag ttcttgcgag ccagtatga	720
aggcttgaag aggccagaga ggaccaggc ccacctctg gtgcttcaa aaggaggaaa	780
cacacctgct cctgcagaat cgatgggtcaa tgcgttttg attaacaagg agagaagaag	840
ctcactgtcc ctggaaggagg cagattctga ggtggagggg aggctggagg aggctgccc	900
gggctgcctt caggccccc agtctccatg gcacacgcac ctggagatgc attgtttgtt	960
ccaaacctcc ccccaggaca ccagtcata agtacatcat aggggcaagc ttgtgggac	1020
tgatcaaagg ctccctctg aaggagacac acacttgtt gaaaccaatc agatgactca	1080
gcaaggaaac ggaatccag aggctgccc gcttccatgc cagggtggga ataccaaac	1140
aaaggcagt gaatctggct taaattcag cactcaatgt cctctttcca taaagaacc	1200
acacaggtct ggcaaaccag ctactatcc atttcccag aggaaaacac ccaggatctc	1260
ccaagctgcc cggaacctgg gcttatatgg ctacagctga agctttctat tctgccagat	1320
gtcttgacct tgaggccacc tatggcctta tagaagaacc aaggaggcag agccacaacg	1380
aggctcttag ctatagcaa gaactggact aacctaatta taggaattgt gggagacgaa	1440
cttcacaatg gtaacatggt ttacccttc caataagaag agacttcca ggccaaattg	1500
cccacagttt aggatgaaga ggactgtctg gtcatgacag cccattctg acattactat	1560
gaggtcctgg atatcattc cttggggagg accagtaaga catctgtcc atccctggaa	1620
ctggataatt ttggaacata aaccaggac ctagccaaca gaatgcctta gcaatgccc	1680
ggggtcaatg ggcgtggcat tctgttttc aatgtctct gatgattct catatattct	1740
ggagaagaca agctctgaga attcagatgc ttttctggt ggctatgtct ggggggcat	1800
ctcacttaga agtcacaaca ctcatggca gtatcacat catttcaatt tgggcttccc	1860
aaagtatggt caccagggt atgaaggta gatcaatgt acctaccatt ttgtgtctt	1920
aagggtctt tagaaagggc taatcatctg tcatgtca ctgagacatg tacattccag	1980
catcatcaca gatttatct ctctctctt tcttcttc ctctctctt tcttctgtc	2040
tctctctcc tcttctctt cctctctct tcttcttt ctctctctt tcttctttg	2100

ccttctttcc tgccttcctg cctatctttt ctctctctct ctctctgcaa attaagttct 2160
 tattaataaac tgccaatcat tgacgatata taatgatgag atcctgaaca aaagaggcaa 2220
 agaaatgctc ctacttgaaa aatacacatt ccctatagac tgcctcctgt ttagtccaac 2280
 ttagatcact cagatccttc ctgggatcaa atatatTTTT aaacctaaga caaagcgaag 2340
 caggtgtcac ttgggtgata gggaaaaaag ctgttatTTC ctggttaatg tttagctttt 2400
 gtaatgctat ttaaacacac ctaaggTgcc ttccctcat ctcaggTgct ttctctgtaa 2460
 agtttcactc ccacctttct tttctctgca tggccgtcca gtcttgccca tctacatcca 2520

 gagctgttaa ctagtagtgt cattacctgt gaaaaacatg tagaagcttc ctTgaaccac 2580
 ccagaaatcc actcaaatTT ggggattgtc attccttttg tgaataatta atacaattca 2640
 gtTgtttttt aaatattcta ataaaaagg aaatTTTctc aaaaaaa 2687

 <210> 14
 <211> 4833
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Homo sapiens SID1 transmembrane family member 1 (SIDT1)
 <400> 14

 gtatttgaaa cagaccgaat ttctctctcg atgtggcgTc aggttgactt ttcgagacta 60
 gcgggtatTT ctttttaatg actccaatgc ctttttatta ttgctgttat tgaggttgag 120

 ggagaagaga tcggtctaaa ttctggctgg gtaagtgggg ggattctcgg cgatgagaaa 180
 cggggggaactt agaagccgga ggaaaaatcag cagccccaca tctccacttc tccagtccgc 240
 cctactctcc acccgtgacc tccagtggag accccaggcg gcagcatcag tatttgatcg 300
 gcccttcgtc agcacgtgc cagccctggc cggtctgggtt cgccaggcat caccgctcg 360
 gtcttgaagc ggacgcctgg ccctgcaccg ggctttggaa ggaccctctc tgcgctcgcc 420
 ccctccccag ggtggctccg ctttcgagcc cgggcgcggt gccaccatg cgcggctgcc 480
 tgcggctcgc gctgctctgc gcgtgccct ggctctgtct ggcggcgtcg cccgggcacc 540

 cggcgaaatc ccccaggcag ccccgccac cgcgccgca ccccttcgac gctgccaggg 600
 gcgccgattt cgatcatgtc tacagcgggg tggTgaacct cagcaccgag aacatctact 660
 ctttcaacta caccagccag cccgaccagg tgacagccgt gaggtgtat gtgaacagtt 720
 cctctgagaa tctcaactac ccggtccttg ttgtggTtcg ccagcagaaa gaggtgctgt 780
 cctggcaggT tctctgtctc ttccaaggac tataccagag gagctacaac tatcaagaag 840
 tgagccgcac ctTatgtccc tcagaagcaa ccaatgagac gggacccttg cagcaactga 900

tattttaga tgtcgcaccc atggcacccc tgggtgctca gtacaaactg ctagttagca	960
agctgaagca cttccagctc cggacaaatg ttgcctttca ctttactgcc agccctctc	1020
aacctcagta ttttctatac aagtttccca aagacgtgga ctcagttatc attaaagtgg	1080
tgtctgaaat ggcttatcca tgttctgttg tctcagtcga gaatatcatg tgcccgggtg	1140
atgatctcga ccacaatgtg gaatttaatg gtgtctatca gtccatgacc aagaaagctg	1200
ccatcacgct acagaagaag gattttccag gcgagcagtt cttcgtggta tttgtgataa	1260
agcctgaaga ttatgcctgt ggaggatctt tcttcatcca ggaaaaggaa aaccagacct	1320
ggaatctaca gcgaaaaaag aaccttgaag tgaccattgt cccttccatt aaagaatctg	1380
tttatgtgaa atccagctctt ttcagtgtct tcatcttctt gtccttctac ttgggatgcc	1440
ttcttgttgg gtttgttcat tatctgaggt ttcagagaaa atccattgat ggaagctttg	1500
ggtccaatga tggtcttggg aatatgggtg catctcatcc cattgctgcc agcacacccg	1560
aaggagcaaa ttatgggaca atagatgagt caagctccag tccagggaagg cagatgtcct	1620
cctccgatgg tgggccaccg ggccagtcag acacagacag ctccgtggag gagagcgact	1680
tcgacaccat gccagacatt gagagtgata aaaacatcat ccggaccaag atgttctttt	1740
acctgtcaga tttgtccagg aaggaccgga gaattgtcag caaaaaatat aaaatttatt	1800
tttggacat catcaccatt gctgtgtttt acgcgctgcc cgtgatccag ctggtcatta	1860
cctatcagac agtggtaaat gtcactggca accaggacat ctgttactac aacttctct	1920
gtgctcacc cttgggcgtc ctgagtgcct tcaacaacat tctcagcaat ctgggccacg	1980
tgcttctggg cttctctctt ctgctgatag tcttgcgccg cgacatctc catcggagag	2040
ccctggaagc caaggacatc tttgtgtgtg agtacgggat tcccaaacac tttggtctct	2100
tctacgtat gggcattgca ttgatgatgg aagggtgtct cagtgttgc taccatgtct	2160
gccctaatta ttccaacttc caattcgaca cctcttcat gtacatgac getggcctgt	2220
gcatgctgaa gctctatcag acccgccacc cagacatcaa tgccagcgcc tactctgcct	2280
atgcctcctt tgcgtgtggtc atcatggtca ccgtccttgg agtgggtgtt ggaaaaaatg	2340
acgtatggtt ctgggtcatc ttctctgcaa tccacgttct ggcctcgcta gccctcagca	2400
cccagatata ttatatgggt cgtttcaaga tagatgtgtc tgacacagat ttgggaattt	2460
tccggcgggc tgccatggtg ttctacacag actgtatcca gcagtgtagc cgaccttat	2520
atatggatag aatggtgttg ctggtgtgtg ggaatctggt taactggtcc ttcgcctct	2580
ttggattgat ataccgcccc agggactttg cttctacat gctgggcac ttcattctga	2640

accttttgcgt gtacctggcc ttttaccatca tcatgaagct ccgcagctct gaaaaggctcc	2700
tcccagtgccc gctctttctgc atcgtggcca ccgctgtgat gtgggctgcc gccctatatt	2760
ttttcttcca gaatctcagc agctgggagg gaactccggc cgaatcccgg gagaagaacc	2820
gcgagtgcatt tcigtgtgat ttcttcgatg accatgacat ctggcacttc ctctctgcta	2880
ctgctctgtt tttctcattc ttggttttgi taacttttga tgatgacctt gatgtggttc	2940
ggagagacca gatccctgtc ttctgaacct ccaacattaa gagaggggag ggagcgatca	3000
atcttgggtgc tgtttcacaa aaattacagt gaccacagca aagtaaccac tgccagatgc	3060
tccactcacc ctctgtagag ccaactctgc attcacacag gaaggagagg ggctgcggga	3120
gatttaaacc tgcaagaaag gaggcagaag gggagccatg ttttaggac agacgcaaac	3180
ctgaggagct gagaaacact tgctccttcc atctgcagct ttgggagtgc aacagggata	3240
ggcactgcat ccaagtcaac tcaccatctt ggggtccctc ccaccctcac ggagacttgc	3300
cagcaatggc agaattgtgc tgcacacttc cctccagttg tcaccctgcc cagaaaggcc	3360
agcagcttgg acttctgcc cagaaactgt gttggccccc ttcacacctc tgcaaacct	3420
gtgctccag caagaggatg tgattcttta gaatatggcg gggaggtgac cccaggccct	3480
gccctactgg gatagatgtt ttaatggcac cagctagtca cctcccagaa gaaactctgt	3540
atatttcccc caggtttctg atgccatcag aagggtcag gagtggggtt tgtcacacat	3600
tcctcttaac aagtaactgt cactgggacc gagtcttggg tgcttacata ttccttcgtg	3660
tcttcacttc actgacctgt gtggacctca tcactctgac tctgccttct tggaaaggcc	3720
ctgtcactcc acagatgtct ggccagcttc aaggcagaag gaaaaacagg aaaagctctt	3780
ttaacagcag caggaacaag agaaatgact aaccatacta aaagactggt aacagcagca	3840
gcagccagac aggcctcacc ttaaggactt gggctgccag agcaaattca gcagagctta	3900
tttggcctcc cattcacaca gctcagttct gtgcccacat cacctttggg gaagaaatca	3960
gcatttctaat cagggacact acttcaggag tctccacag cgagtcctgc atctgtcact	4020
ttatgtagat cagggttcta gacttcttcc ctgaggttct cagaagcagc tctcaggatg	4080
aacgtattgt cctcttcccc tcttcttgca aagtgcacag ctaatctaatt gttgtctctc	4140
ggttgacct gacattctct cccagtaag gtgttgcaa gctcagcatc tgggttcac	4200
tctcacactg tctggcagct ctgtgtctga gaagtctac attgaccagg ccccttgtt	4260
gcctggagta tgacgtaatc agaaaataga cgtataaatg tgcacatgcg tatgtatttg	4320
cttgtgaaat taaagtcacc tcttgctctt gctttcctga tcattcgta gagaaatgga	4380
tcaggcattt ttttaaatca ttattcttcc tctaaactat ttgcattgtg ttcaaaaacc	4440
cattttagaa gtttgaacag caagcttttc ctgattttta aaacacaaag ttgctttcaa	4500

tgaaatattt tggattttt ttaaagtcct caaatgtgta cttagccttc tgttattcct 4560
tattctttta gcaagtgttg cttccattga ccatatgaag gccaccaatt aaatggttgt 4620
gttaatccaa catgtaaaaa actttttggc agggcacagt ggctcacgcc tgtaatccca 4680
acactttggg aggctgagggc aggaggatca cttgagccca ggagattgac gccgcagtga 4740

actatgattg tgcccctgca ctccagcctg gatgacagag tgagacccca tctcttaaaa 4800
aataaaaaaa aataaaaaatt tgaacctgtt tca 4833

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> F primer RPL36

<400> 15

cgccatggag ttactgaagg 20

<210> 16

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> R primer RPL36

<400> 16

tcttggcagc agctttcc 18

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> F primer ANKRD1

<400> 17

aacgccaaag acagagaagg 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> R primer ANKRD1

<400> 18

gtgtagcacc agatccatcg	20
<210> 19	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> F primer ADAMTS4	
<400> 19	
ctgggtatgg ctgatgtgg	19
<210> 20	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> R primer ADAMTS4	
<400> 20	
tcatgagcag cagtgaagg	19
<210> 21	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> F primer IGFBP6	
<400> 21	
ggaatccagg cacctctacc	20
<210> 22	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> R primer IGFBP6	
<400> 22	
ccagatgtct acggcatgg	19
<210> 23	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223>	F primer ATOH8	
<400>	23	
	gagatcaaag ccctgcagc	19
<210>	24	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer ATOH8	
<400>	24	
	catatgagta gcacggcacc	20
<210>	25	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer RPS28	
<400>	25	
	tctcttcggc cagtgttagc	20
<210>	26	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer RPS28	
<400>	26	
	aacccccagg ttcagtaagc	20
<210>	27	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer REG1A	
<400>	27	
	atgcctatcg ctctactgc	20
<210>	28	
<211>	20	

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer REG1A	
<400>	28	
	aatcagtgag gccacaaagg	20
<210>	29	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer AMY1A	
<400>	29	
	tcgtctgtct ggtcttctcg	20
<210>	30	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer AMY1A	
<400>	30	
	attctgaacc ctgcaacacc	20
<210>	31	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer RELN	
<400>	31	
	attcgctgga gacaaacagg	20
<210>	32	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer RELN	
<400>	32	
	aaatccaggg tcacacttgc	20

<210>	33	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer DPEP3	
<400>	33	
	cactgtggca gatcactttg	20
<210>	34	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer DPEP3	
<400>	34	
	ccagtcctcgt cataatttcc	20
<210>	35	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer BRCA2	
<400>	35	
	tcttcatgga gcagaactgg	20
<210>	36	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	R primer BRCA2	
<400>	36	
	ggccgagtac tgtagcaga	20
<210>	37	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	F primer SIDT1	
<400>	37	

caaggacatc ttgctgtgg 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> R primer SIDT1

<400> 38

ggtgtcgaat tggaagttgg 20