



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0021631
(43) 공개일자 2025년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) G01N 33/533 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
G01N 33/533 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003150(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년09월15일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-7010086
원출원일자(국제) 2015년09월15일
심사청구일자 2020년09월15일
(85) 번역문제출일자 2025년01월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/050274
(87) 국제공개번호 WO 2016/044330
국제공개일자 2016년03월24일
(30) 우선권주장
62/050,465 2014년09월15일 미국(US)

(71) 출원인
클리프톤 라이프 사이언시즈 엘엘씨
세인트키츠 네비스, 찰스타운, 메인 스트리트
피.오.박스 556, 헌켄스 워터프론트 플라자
(72) 발명자
모들린 얼빈 마크
미국 06525 코네티컷주 우드브릿지 톨립 트리 레
인 11
키드 마크
미국 06512 코네티컷주 뉴 헤븐 이라 스트리트 1
에이
드로츠도프 이그낫
영국 씨브이34 4비피 워릭 캐슬 스트리트 10
(74) 대리인
김진희, 김태홍

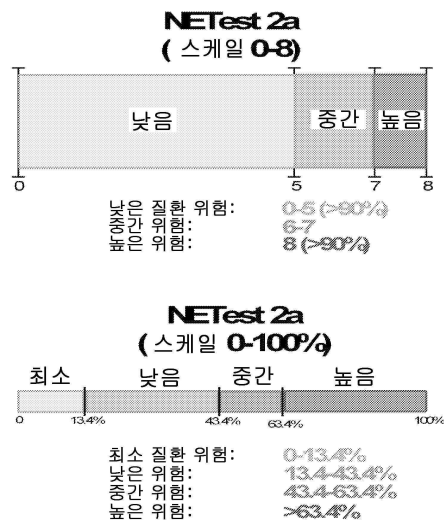
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 위장관폐장 신경내분비 신생물의 진단을 위한 조성물, 방법 및 키트

(57) 요약

기준 또는 대조군 샘플에 비해 GEP-NEN을 갖는 대상체에서 차등 발현을 나타내는 바이오마커의 발현 수준 점수를 기초로 GEP-NEN을 진단하거나, 검출하거나 예측하는 방법이 제공된다. 본 발명은 이들 바이오마커를 포함하는 조성물 및 키트, 및 GEP-NEN 및 GEP-NEN의 유형을 진단하고 분류하고 모니터링하기 위해 이들 바이오마커를 이들의 서브세트 또는 패널로 사용하는 방법도 제공한다. 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 GEP-NEN을 갖는 것으로서 대상체를 진단하거나 분류하고, GEP-NEN들의 상이한 단계들, 예를 들면, 안정성 또는 진행성 단계를 구별하고, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 위험의 척도를 제공하고, 수술 및 소마토스타틴 요법을 포함하나 이들로 한정되지 않는 GEP-NEN 치료의 완전성을 평가하는 데 사용될 수 있다.

대표도 - 도12



(52) CPC특허분류

G01N 33/57407 (2013.01)
C12Q 2537/143 (2013.01)
C12Q 2563/107 (2013.01)
C12Q 2600/112 (2013.01)
C12Q 2600/118 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

위장관췌장 신경내분비 신생물(GEP-NEN)의 펩티드 수용체 방사성뉴클레오티드 요법(peptide receptor radionucleotide therapy; PRRT)의 반응의 확인을 필요로 하는 대상체에서 이러한 반응을 확인하는 방법으로서,

상기 대상체로부터의 검사 샘플을, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2 및 PLD3을 포함하는 8개의 바이오마커 및 하우스킥핑 유전자 ALG9 각각의 발현을 검출하는데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 상기 8개의 바이오마커 및 하우스킥핑 유전자 ALG9 각각의 발현 수준을 측정하는 단계;

ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2 및 PLD3의 발현 수준을 ALG9의 발현 수준에 대해 표준화하여 정규화된 발현 수준을 얻는 단계;

지지 벡터 머신(Support Vector Machine), 선형 판별 분석(Linear Discrimination Analysis), K-최근접 이웃(K-Nearest Neighbor) 및 나이브 베이즈(Naive Bayes)의 4종의 상이한 알고리즘을 포함하는 머신 러닝 시스템인 분류 시스템에서 상기 정규화된 발현 수준을 이용하여 상기 검사 샘플의 위험을 분류하는 단계; 및

상기 4종의 상이한 알고리즘 각각의 결과에 기초하여 NET들에 대한 다중-분석물 위험 분류(Multi-Analyte Risk Classification for NETs; MAARC-NET) 점수를 부여하는 단계;

상기 점수를 0-8의 스케일에서 소정의 5.9의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및

상기 점수가 상기 소정의 컷오프 값보다 클 때, 대상체에서 PRRT 반응성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서,

대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, PQBP1, TPH1, COMMD9, MORF4L2, RNF41, RSF1, SMARCD3 및 ZFHX3을 포함하는 16개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계;

상기 검사 샘플의 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 I 총 검사 값을 생성하는 단계; 및

상기 기준 샘플의 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 I 총 기준 값을 생성하는 단계를 포함하고,

여기서, 진행성 진단 I 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 I 총 검사 값이, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 나타내는 것인 방법.

청구항 3

대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서,

대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, Ki67, NAP1L1, NOL3, GLT8D1, PLD3, PNMA2, VMAT2, TPH1, FZD7, MORF4L2 및 ZFHX3을 포함하는 15개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계;

상기 검사 샘플의 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준의 평균을 산출하여 진행성 진단 II 검사 값을 생성하는 단계; 및

상기 기준 샘플의 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준의 평균을 산출하여 진행성 진단 II 기준 값을 생성

하는 단계를 포함하고,

여기서, 진행성 진단 II 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 II 검사 값이, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 나타내는 것인 방법.

청구항 4

대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서,

대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, PNMA2, VMAT2, COMMD9, SSTR1, SSTR3, SSTR4 및 SSTR5를 포함하는 7개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계;

상기 검사 샘플의 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 III 총 검사 값을 생성하는 단계; 및

상기 기준 샘플의 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 III 총 기준 값을 생성하는 단계를 포함하고,

여기서, 진행성 진단 III 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 III 총 검사 값이, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 나타내는 것인 방법.

청구항 5

대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서,

대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2, PQBP1, TPH1, MORF4L2, RNF41, RSF1, SMARCD3 및 ZFX3을 포함하는 11개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계;

상기 검사 샘플의 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 IV 총 검사 값을 생성하는 단계; 및

상기 기준 샘플의 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 IV 총 기준 값을 생성하는 단계를 포함하고,

여기서, 진행성 진단 IV 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 IV 총 검사 값이, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 나타내는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커가 RNA, cDNA 또는 단백질인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 바이오마커가 RNA일 때, RNA를 역전사하여 cDNA를 생성하고, 생성된 cDNA 발현 수준을 검출하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커와 표지된 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체를 형성함으로써 바이오마커의 발현 수준을 검출하는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 바이오마커가 단백질일 때, 단백질과 표지된 항체 사이의 복합체를 형성함으로써 단백질을 검출하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 표지가 형광 표지인 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, 바이오마커가 RNA 또는 cDNA일 때, RNA 또는 cDNA와 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체를 형성함으로써 RNA 또는 cDNA를 검출하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 표지가 형광 표지인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, RNA 또는 cDNA와 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체가 혼성화 복합체인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 검사 샘플 및/또는 기준 샘플이 혈액, 혈청, 혈장 또는 신생물성 조직인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 신생물성 질환을 갖지 않거나 신생물성 질환으로 진단받지 않은 대상체로부터 기준 샘플을 얻는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, GEP-NEN의 펩티드 수용체 방사성뉴클레오타이드 요법의 반응의 확인을 필요로 하는 대상체가 GEP-NEN으로 진단받은 대상체, 하나 이상의 GEP-NEN 증상을 갖는 대상체 또는 GEP-NEN을 발생시킬 소인 또는 가족력을 갖는 대상체인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 발명은 2014년 9월 15일에 출원된 미국 특허출원 제62/050,465호(이의 내용은 전체로서 본원에 도입됨)의 이익 및 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] 위장관췌장 신경내분비 종양 및 신경내분비 종양(NET)으로서도 지칭되는 위장관췌장(GEP) 신경내분비 신생물(GEP-NEN)은 미국에서 두 번째로 가장 널리 퍼져 있는 위장(GI)관내 악성 종양이다. 발병률 및 유병률은 생존에서의 유의한 증가 없이 최근 30년에 걸쳐 미국에서 100% 내지 600% 증가하였다.

[0004] GEP-NEN들의 불균질성 및 복잡성은 진단, 치료 및 분류를 어렵게 만든다. 이들 신생물들은 다른 암들과 통상적으로 관련된 여러 돌연변이들을 결여하고, 마이크로세틀라이트(microsatellite) 불안정성은 거의 없다. 문헌(Tannapfel A, Vomschloss S, Karhoff D, et al., "BRAF gene mutations are rare events in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors," Am J Clin Pathol 2005; 123(2):256-60); 문헌(Banck M, Kanwar R, Kulkarni AA, et al., "The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors," J Clin Invest 2013; 123(6):2502-8); 문헌(Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al., Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 2005; 104:2292-309); 및 문헌(Kidd M, Eick G, Shapiro MD, et al. Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors," Cancer 2005; 103(2):229-36)을 참조한다.

- [0005] 조직 공급원, 예를 들면, 생검으로부터 확인된 개별 조직병리학적 하위유형은 상이한 임상적 거동과 관련되지만, 일반적으로 허용되는 확정적인 병리학적 분류 또는 예측 체계가 아직 존재하지 않고, 이 점은 치료 평가 및 추적검사를 저해한다.
- [0006] GEP-NEN들에 대한 기존 진단 및 예후 방법은 영상화(예를 들면, CT 또는 MRI), 조직학, NEN들과 관련된 순환 호르몬 및 단백질, 예를 들면, 크로모그라닌(chromogranin) A의 측정 및 일부 유전자 생성물들의 검출을 포함한다. 이용가능한 방법은 예를 들면, 낮은 민감성 및/또는 특이성, 초기 단계 질환의 검출 불능, 또는 방사선 위험에의 노출에 의해 한정된다. GEP-NEN들은 전이성을 띠고 종종 치료불가능할 때까지 진단되지 않는다. 또한, 특히 잔류 질환 부하(burden)를 갖는 환자에서 추적검사가 어렵다.
- [0007] 안정성 및 진행성 GEP-NEN을 포함하는 GEP-NEN의 검출을 위한, 예를 들면, 진단, 예후, 예측, 병기구분, 분류, 치료, 모니터링 및 위험 평가에서 사용하고 이 질환의 발병기전, 악성 및 공격성의 분자적 인자를 연구하고 이해하기 위한 특이적 및 민감한 방법 및 물질(agent)에 대한 필요성이 존재한다. 예를 들면, 저위험 노출, 예를 들면, 비침습적 말초 혈액 검사로 반복적으로 및 직접적으로 수집될 수 있고 상대적으로 적은 비용으로 단순하고 신속하게 수행될 수 있는 이러한 방법 및 물질이 필요하다.
- [0008] 본원은 순환 말초 혈액 샘플에서 GEP-NEN들의 존재 및/또는 GEP-NEN의 유형 또는 단계를 정확히 진단하고 검출하고 모니터링하기 위한 신규 조성물, 방법 및 키트를 제공함으로써 상기 인지된 문제점들을 극복한다. 나아가, 기재된 실시양태는 환자가 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 위험 수준을 확인하고/하거나 수술 후 또는 소마토스타틴(somatostatin) 치료 후 인간 환자에서 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN의 위험을 측정하는 데 사용될 수 있다. 또한, 이것은 요법, 예를 들면, 펩티드 수용체 방사선요법(PRRT)에 대한 반응을 예측하기 위한 예후인자로서 사용될 수 있다.

발명의 내용

- [0009] 한 양태에서, 본 발명은 순환 혈액에서 측정된 위장관췌장 신경내분비 신생물(GEP-NEN) 바이오마커에 관한 것으로서, 이의 검출은 진단, 예후 및 예측 방법에서 사용될 수 있다. 제공된 목적들 중에는 GEP-NEN 바이오마커, 이 바이오마커의 특징 서브세트 및 패널, 이 바이오마커에 결합하고 이를 검출하는 물질, 이러한 물질을 함유하는 키트 및 시스템, 및 예를 들면, 생물학적 샘플, 예를 들면, 혈액에서 상기 바이오마커를 검출하는 방법 및 조성물뿐만 아니라, 이들의 예후적, 예측적, 진단적 및 치료적 용도가 있다.
- [0010] GEP-NEN을 예후하고 검출하고 진단하는 물질, 이 물질의 세트, 및 이 물질을 함유하는 시스템이 제공된다. 전형적으로, 상기 시스템은 복수의 물질(예를 들면, 물질의 세트)을 포함하고, 이 때 상기 복수의 물질은 GEP-NEN 바이오마커의 패널에서 복수의 GEP-NEN 바이오마커들에 특이적으로 결합하고/하거나 이들을 검출한다. 상기 물질은 하나 이상의 GEP-NEN 바이오마커에 특이적으로 결합하는 단리된 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 예를 들면, GEP-NEN 바이오마커의 패널에 결합하는 단리된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드들의 세트들, 및 이들의 방법 및 용도가 제공된다.
- [0011] GEP-NEN 및 관련 질환, 증후군 및 증상을 위한 예후, 진단 및 예측 방법, 및 물질, 조성물, 시스템 및 키트의 용도도 제공된다. 예를 들면, GEP-NEN 또는 이의 공격성 또는 위험의 결과, 단계 또는 수준, 또는 관련된 질환의 검출, 진단, 분류, 예측, 치료적 모니터링, 예후 또는 다른 평가를 위한 방법 및 용도가 제공된다. 일부 실시양태들에서, 상기 방법은 GEP-NEN 바이오마커, 보다 전형적으로 복수의 GEP-NEN 바이오마커들, 예컨대, 바이오마커의 패널로부터 선택된 특징 서브세트의 존재, 부재, 발현 수준 또는 발현 프로파일을 확인하고/하거나, 이러한 정보를 정상 또는 기준 발현 수준 또는 프로파일, 또는 표준물과 비교함으로써 수행된다. 따라서, 일부 실시양태들에서, 상기 방법은 생물학적 검사 샘플을 수득하고 본원에 기재된 바와 같이 GEP-NEN 바이오마커의 존재, 부재, 발현 수준 점수 또는 발현 프로파일을 검출함으로써 수행된다. 예를 들면, 상기 방법은 본원에서 제공된 물질, 예를 들면, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 시스템들 중 임의의 시스템에 의해 수행될 수 있다. 예를 들면, 상기 방법은 일반적으로 제공된 시스템들 중 하나 이상의 시스템을 사용함으로써 수행된다.
- [0012] 다수의 상이한 GEP-NEN 유형들 또는 단계들을 검출하고 이들을 구별하는 방법, 물질 및 조성물이 제공된다. 예시적인 GEP-NEN 유형 및 단계는 안정성 질환(SD) 및 진행성(고도 활성) 질환(PD)을 포함한다.
- [0013] 한 양태에서, 제공된 방법 및 조성물은 GEP-NEN들, 예컨대, 안정성 질환(SD) 또는 진행성 질환(PD) 상태의 GEP-NEN들의 상이한 단계들을 특이적으로 민감하게 검출하는 데 사용될 수 있고; 일부 양태들에서, 상기 방법 및 조성물은 질환 진행, 치료 반응 및 전이를 예측하는 데 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 GEP-NEN 질환과 관련된 분자적 인자의 진단, 예후, 예측, 병기구분, 분류, 치료, 모니터링, 위험 평가 및 연구에 유

용하다.

- [0014] 다른 진단 및 예후 방법들에 비해 상대적으로 적은 비용으로 신속하고 단순하게 수행될 수 있는 이러한 방법이 제공된다.
- [0015] GEP-NEN들의 유전자 발현 기초 분류를 정의하는 데 유용함으로써, 예컨대, 초기 단계 질환에서 또는 조직학적 음성 샘플의 사용 시 악성 및 전이의 예측을 가능하게 하고 정확한 병기구분을 제공하고 합리적인 요법을 용이하게 하고 GEP-NEN 특이적 치료제에 대한 큰 검증된 임상적 데이터세트를 개발하는 데 유용한 방법 및 조성물이 제공된다.
- [0016] GEP-NEN 바이오마커는 GEP-NEN의 존재 또는 부재에 따라 상이하거나 이와 관련되어 있거나, 특정 분류, 단계, 공격성, 중증도, 정도, 전이, 증상, 위험, 치료 반응성 또는 효능, 또는 관련된 증후군에 따라 상이하거나 이와 관련되어 있는 발현을 갖는 바이오마커의 서브세트를 포함할 수 있다. GEP-NEN 바이오마커의 서브세트는 전형적으로 적어도 22개의 GEP-NEN 바이오마커를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 바이오마커의 서브세트는 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 51개의 GEP-NEN 바이오마커를 포함하거나, 약 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 51개의 GEP-NEN 바이오마커를 포함한다.
- [0017] 예를 들면, 일부 양태들에서, 바이오마커의 서브세트는 적어도 22개, 적어도 38개 또는 적어도 51개의 바이오마커를 포함한다. 특정 예에서, 상기 서브세트는 38개의 바이오마커의 패널로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커들, 약 22개의 바이오마커 또는 22개의 바이오마커를 함유한다. 일부 실시양태들에서, 바이오마커의 서브세트는 38개의 바이오마커의 패널로부터 선택된 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개 또는 38개의 바이오마커를 포함한다.
- [0018] 시스템, 방법 및 키트가 패널 내의 바이오마커들에 특이적으로 결합하거나 혼성화하는 복수의 물질을 함유하기 때문에, 바이오마커의 수는 일반적으로 특정 시스템 내의 물질의 수와 관련된다. 예를 들면, 제공된 방법들 중에는 적어도 22개의 GEP-NEN 바이오마커의 서브세트에 각각 특이적으로 혼성화하거나 결합하는 적어도 22개의 결합 물질을 함유하는 방법이 있다.
- [0019] 일부 양태들에서, 바이오마커의 서브세트는 폴리뉴클레오티드들(예를 들면, 38개의 전사체들) 및 폴리펩티드들을 포함하는 하기 유전자 생성물 군의 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개 및/또는 전부를 포함한다: PNMA2, NAP1L1, FZD7, SLC18A2/VMAT2, NOL3, SSTR5, TPH1, RAF1, RSF1, SSTR3, SSTR1, CD59, ARAF, APLP2, KRAS, MORF4L2, TRMT112, MKI67/KI67, SSTR4, CTGF, SPATA7, ZFH3, PHF21A, SLC18A1/VMAT1, ZZZ3, TECPR2, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, PQBP1, RNF41, SMARCD3, BNIP3L, WDFY3, COMMD9, BRAF 및/또는 GLT8D1 유전자 생성물.
- [0020] 특정 예에서, 22개의 바이오마커의 서브세트는 PNMA2, NAP1L1, FZD7, SLC18A2, NOL3, SSTR5, TPH1, RAF1, RSF1, SSTR3, SSTR1, CD59, ARAF, APLP2, KRAS, MORF4L2, TRMT112, MKI67, SSTR4, CTGF, SPATA7 및 ZFH3 유전자 생성물을 포함한다.
- [0021] 제공된 방법들, 물질 및 시스템들 중에는 인간 혈액 샘플에서 GEP-NEN을 분류할 수 있거나 검출할 수 있는 방법, 물질 및 시스템이 있다. 일부 실시양태들에서, 제공된 시스템 및 방법은 인간 혈액 샘플에서 GEP-NEN을 확인할 수 있거나 분류할 수 있다. 일부 예들에서, 상기 시스템은 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%, 예를 들면, 적어도 80%의 특이성, 민감성 및/또는 정확성으로 이러한 정보를 제공할 수 있다.
- [0022] 일부 실시양태들에서, 본 시스템은 GEP-NEN 치료, 예컨대, 외과 수술 또는 약물 요법(예를 들면, 소마토스타틴 유사체 요법)에 대한 치료 반응을 예측할 수 있거나, 환자가 이러한 GEP-NEN 치료 후 임상적으로 안정하게 되는지, 또는 이러한 GEP-NEN 치료에 반응하는지 아니면 반응하지 않는지를 확인할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법 및 시스템은 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 특이성, 민감성 및/또는 정확성, 예를 들면, 적어도 90%의 정확성으로 이를 수행한다. 일부 경우, 상기 방법 및 시스템은 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 특이성, 민감성 및/또는 정확성, 예를 들면, 적어도 85%의 민감성 및 특이성으로 치료된 GEP-NEN과 치료되지 않은 GEP-NEN을 구별할 수 있다.

- [0023] 일부 경우, 본 시스템은 GEP-NEN으로 이미 진단받은 대상체에 대한 진단 또는 예후 정보, 예를 들면, 대상체가 GEP-NEN의 안정성 질환(SD) 또는 진행성 질환(PD) 상태를 갖는지, 아니면 완전한 관해 상태에 있는지, 예를 들면, 안정성 질환, 진행성 질환 또는 완전한 관해 상태를 갖는 것으로서 임상적으로 분류될 것인지를 확인할 수 있다.
- [0024] 일부 실시양태들에서, 바이오마커를 검출하는 물질, 예를 들면, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 물질의 세트, 및 이의 사용은 생물학적 샘플에서 GEP-NEN의 존재와 부재를 구별할 수 있고/있거나, GEP-NEN 및 점막 샘플과 GEP-NEN 샘플을 구별할 수 있고/있거나, GEP-NEN들의 특정 클래스들 또는 하위유형들, 예를 들면, 공격성(고활성) GEP-NEN 샘플과 양성(저활성) GEP-NEN 샘플을 구별할 수 있다.
- [0025] 한 양태에서, 본 시스템은 인간 혈액 샘플 또는 인간 타액 샘플에서 GEP-NEN을 분류할 수 있거나 검출할 수 있다. 한 양태에서, 인간 샘플은 임의의 특정 세포 집단에 대해 먼저 분류되거나 농후화되지 않은 전혈, 또는 전혈로부터 준비된 핵산 또는 단백질이다. 한 양태에서, 본 시스템은 적어도 22개의 GEP-NEN 바이오마커의 서브세트에서 바이오마커에 결합하는 물질을 포함한다.
- [0026] 일부 실시양태들에서, GEP-NEN 바이오마커에 결합하는 물질 이외에, 제공된 시스템은 정규화에 사용되거나 대조군으로서 사용되는 유전자 생성물, 예를 들면, ALG9 유전자 생성물을 비롯한 하우스키퍼링(housekeeping) 유전자 생성물에 결합하는 하나 이상의 물질을 함유한다.
- [0027] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 GEP-NEN 및 상이한 단계의 GEP-NEN에 대한 분류자를 생성하는 데 유용한 38개의 바이오마커의 패널로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 서브세트를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0028] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 인간 환자로부터의 검사 샘플을 상기 서브세트 내의 바이오마커들에 특이적인 복수의 물질과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0029] 본 방법과 함께 사용되는 생물학적 검사 샘플은 혈액 샘플, 예컨대, 혈장, 혈청, 전혈, 버피 코트(buffy coat) 또는 다른 혈액 샘플, 조직, 타액, 혈청, 소변 또는 정액 샘플을 비롯한 임의의 생물학적 샘플, 예컨대, 조직, 생물학적 유체 또는 다른 샘플일 수 있다. 일부 양태들에서, 샘플은 혈액으로부터 취득된다. 종종, 검사 샘플은 GEP-NEN 환자로부터 채취된다.
- [0030] 본 물질은 바이오마커를 검출하는 임의의 물질일 수 있고, 전형적으로 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리펩티드 또는 단백질, 예컨대, 항체, 예를 들면, 적어도 22개의 GEP-NEN 바이오마커를 포함하는 GEP-NEN 바이오마커의 서브세트 또는 패널에 특이적으로 혼성화하거나 결합하는 항체이다.
- [0031] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 검사 샘플을 제공된 물질 중 하나, 보다 전형적으로 복수의 제공된 물질, 예를 들면, 제공된 시스템들 중 하나, 예컨대, GEP-NEN 바이오마커의 서브세트에 특이적으로 결합하는 폴리뉴클레오티드들의 세트와 접촉시킴으로써 수행된다. 일부 실시양태들에서, 폴리뉴클레오티드들의 세트는 DNA, RNA, cDNA, PNA, 게놈 DNA 또는 합성 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 본 방법은 예컨대, RT-PCR, 예를 들면, QPCR에 의한 검출 전에 검사 샘플로부터 RNA를 단리하는 단계를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태들에서, GEP-NEN 바이오마커, 예컨대, 이의 발현 수준의 검출은 RNA의 존재, 부재 또는 양의 검출을 포함한다. 일례에서, RNA는 PCR 또는 혼성화에 의해 검출된다.
- [0032] 한 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 센스 프라이머 및 안티센스 프라이머, 예컨대, 바이오마커의 서브세트에서 GEP-NEN 바이오마커 각각에 특이적인 한 쌍의 프라이머들을 포함한다. 이 실시양태의 한 양태에서, GEP-NEN 바이오마커의 검출은 PCR, 전형적으로 정량적 또는 실시간 PCR에 의해 수행된다. 예를 들면, 한 양태에서, 검출은 역전사로 검사 샘플로부터 cDNA를 생성한 후, GEP-NEN 바이오마커의 패널에 특이적으로 혼성화하는 센스 프라이머 및 안티센스 프라이머의 쌍들을 사용하여 상기 cDNA를 증폭하고 증폭의 생성물을 검출함으로써 수행된다. 일부 실시양태들에서, GEP-NEN 바이오마커는 mRNA, cDNA 또는 단백질을 포함한다.
- [0033] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 검사 샘플에서 상기 서브세트에서 선택된 바이오마커의 수학적으로 유도된 발현 수준 점수를 결정하는 단계도 포함한다. 이것은 MAARC-NET 점수(NET들에 대한 다분석물 위험 분류)이다. 이것은 두 스케일 0-8 및 100%까지 스케일링된 백분율-도함수, 즉 0-100%를 가진다.
- [0034] 수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수는 예측 분류 알고리즘, 예를 들면, 서포트 벡터 머신(SVM), 선형 판별 분석(LDA), K-최근접 이웃(KNN) 및/또는 나이브 베이즈(naive Bayes)(NB)로부터 구축된 분류자의 결과물이다. 일부 예에서, 상기 분류자는 SVM, LDA, KNN 및 NB 분류 알고리즘들과 10배 교차검증 디자인의 조합으로부터 생성된다.

- [0035] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 전형적으로 정규화 및 비교 단계 전에 수행되는, 정상 또는 기준 샘플에서 서브세트 내의 바이오마커의 수학적으로 유도된 발현 수준 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0036] 정상 또는 기준 샘플은 건강한 환자 또는 GEP-NEN을 갖는 환자로부터 유래될 수 있다. 검사 샘플이 GEP-NEN을 갖는 환자로부터 유래되는 경우, 정상 또는 기준 샘플 또는 수준은 동일한 또는 상이한 환자로부터 유래될 수 있다. 예를 들면, 정상 또는 기준 샘플은 GEP-NEN 또는 GEP-NEN 세포를 함유할 것으로 예상되지 않는 GEP-NEN 환자의 조직, 체액 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 또 다른 양태에서, 정상 또는 대조군 샘플은 치료적 개입 전 또는 후, 예컨대, 수술 또는 화학적 개입 후 GEP-NEN 환자로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 기준 또는 정상 샘플은 검사 샘플의 GEP-NEN 또는 전이에 상응하는, 건강한 개체로부터의 조직 또는 체액, 예컨대, 정상 장 크롬친화(enterochromaffin) 세포(EC) 표본 또는 소장(SI) 샘플, 또는 정상 간, 폐, 골, 혈액, 타액 또는 다른 체액, 조직 또는 생물학적 샘플로부터 유래된다. 또 다른 실시양태에서, 검사 샘플은 GEP-NEN 환자의 전이, 혈장, 또는 전혈 또는 다른 체액으로부터 유래되고, 기준 샘플은 원발성 종양 또는 형광 활성화된 세포(FAC)-분류된 종양 세포로부터 유래된다.
- [0037] 다른 양태에서, 검사 샘플은 혈액으로부터 유래되고, 검사 생물학적 샘플은 치료 후 GEP-NEN 환자로부터 유래되고, 기준 샘플은 치료 전에 상기 검사 생물학적 샘플과 동일한 GEP-NEN 환자로부터 유래되거나; 기준 샘플은 GEP-NEN 세포를 함유하지 않는 조직 또는 체액으로부터 유래되거나; 기준 샘플은 건강한 개체로부터 유래되거나; 기준 샘플은 GEP-NEN 이외의 암으로부터 유래되거나; 기준 샘플은 EC 세포 또는 SI 조직으로부터 유래되거나; 검사 생물학적 샘플은 전이성 GEP-NEN으로부터 유래되고, 기준 샘플은 비전이성 GEP-NEN으로부터 유래되거나; 기준 샘플은 검사 생물학적 샘플이 수득된 GEP-NEN 환자에 비해 상이한 분류의 GEP-NEN으로부터 유래된다.
- [0038] 한 양태에서, 검사 생물학적 샘플은 치료 전 GEP-NEN 환자로부터 유래되고, 정상 또는 기준 샘플은 치료 후 GEP-NEN 환자로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 정상 또는 기준 샘플은 GEP-NEN 환자의 비전이성 조직으로부터 유래된다.
- [0039] 일부 경우, 정규화 단계는 검사 샘플에서의 서브세트 내의 바이오마커의 발현 점수 수준을 기준 샘플에서의 서브세트 내의 바이오마커의 발현 점수 수준에 대해 정규화하기 위해 수행된다.
- [0040] 일부 경우, 비교 단계는 정규화된 발현 수준 점수와 소정의 컷오프 값 또는 점수 역치 사이에 차이, 예컨대, 유의한 차이가 있는지를 확인하기 위해 수행된다. 일부 소정의 컷오프 값들 또는 점수 역치들은 GEP-NEN의 상이한 단계들을 표시하는 반면, 나머지 값들 또는 역치들은 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 상이한 위험 수준, 즉 낮은, 중간 또는 높은 위험 수준을 나타낸다.
- [0041] 한 양태에서, 본 방법은 정규화된 발현 수준 점수를, 대조군 또는 기준 샘플을 배제하도록 선택된 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계를 포함하고, 이 때 상기 소정의 컷오프 값 초과와 정규화된 발현 수준은 GEP-NEN을 표시하고, 이 때 상기 컷오프 값은 (0-8의 스케일에서) 약 2 또는 (0-100%의 스케일에서) 13.4%이다.
- [0042] 또 다른 양태에서, 본 방법은 정규화된 발현 수준 점수를, 비진행성 GEP-NEN을 배제하도록 선택된 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계를 포함하고, 이 때 (0-8의 스케일에서) 5 또는 (0-100%의 스케일에서) 43.4%의 소정의 컷오프 값 초과와 정규화된 발현 수준은 진행성 GEP-NEN을 표시한다.
- [0043] 또 다른 양태에서, 본 방법은 인간 환자가 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 위험 수준을 확인하는 단계도 포함하고, 이 때 약 5(또는 43.4%) 미만의 정규화된 발현 수준 점수는 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 저위험 수준을 나타내고, 약 5 내지 7(43.4% 내지 63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준을 나타내고, 약 7 내지 8(>63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 고위험 수준을 나타낸다.
- [0044] 일부 경우, 개별 유전자의 (수학적으로 유도된 발현 수준 점수가 아닌) 실제 발현 수준에 대한 후속 확인이 수행되고, 이 때 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준의 확인은 중간 위험의 제1 상태를 확인하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 비진행성 기준 샘플과 검사 샘플 사이의 정규화된 발현 수준 점수는 약 5(43.4%)이고, SMARCD3의 정규화된 발현 수준은 제1 역치 값 미만이고, TPH1의 발현 수준은 제2 역치 값 미만이다.
- [0045] 다른 경우, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준의 확인은 중간 위험의 제2 상태를 확인하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 비진행성 기준 샘플과 검사 샘플 사이의 정규화된 발현 수준 점수는 약 6(52.7%)이고, VMAT1의 정규화된 발현 수준은 0 이상이고, PHF21A의 발현 수준은 제1 역치 값 이상이다.

- [0046] 일부 경우, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준의 확인은 중간 위험의 제3 상태를 확인하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 비진행성 기준 샘플과 검사 샘플 사이의 정규화된 발현 수준 점수는 약 7(63.4%)이고, VMAT1의 발현 수준은 0 이상이고, PHF21A의 발현 수준은 제1 역치 값 이하이다.
- [0047] 다른 경우, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 고위험 수준의 확인은 ZZZ3의 정규화된 발현 수준 점수를 확인하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 ZZZ3의 발현 수준 점수는 14 이하이다.
- [0048] 수술 후 인간 환자에서 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN의 위험을 확인하는 데 사용하기 위한 제공된 바이오마커, 물질, 시스템 및 검출 방법의 방법 및 용도도 제공된다. 이러한 경우, 수술 후 검사 샘플에서 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN에 대한 위험 수준이 확인되고, 이 때 약 5(43.4%) 미만의 정규화된 발현 수준 점수는 저위험 수준을 나타내고, 약 5 내지 7(43.4% 내지 63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 중간 위험 수준을 나타내고, 약 7 내지 8(>63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 고위험 수준을 나타낸다.
- [0049] 일부 경우, 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN에 대한 위험 수준의 확인은 환자로부터의 수술 전 검사 샘플과 수술 후 검사 샘플 사이에서 확인될 때, 하나 이상의 유전자 클러스터에서 유전자 생성물의 상승된 발현 수준 점수를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0050] 일부 실시양태들에서, 하나 이상의 유전자 클러스터는 프로리퍼롬(proliferome), 시그널롬(signalome), 세크레톰(secretome) I 및 II, 플루롬(plurome), 에피게놈(epigenome), SSTrome 및 이들의 조합물을 포함한다.
- [0051] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 유전자 클러스터는 PD 클러스터, ND 클러스터, TD 클러스터 및 ID 클러스터를 포함한다. PD 클러스터는 프로리퍼롬, 시그널롬, 세크레톰 II, 플루롬 및 에피게놈을 포함한다. ND 클러스터는 ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, Ki67, NAP1L1, NOL3, GLT8D1, PLD3, PNMA2, VMAT2, TPH1, FZD7, MORF4L2 및 ZFHX3을 포함한다. TD 클러스터는 세크레톰(I), 플루롬 및 SSTrome을 포함한다. ID 클러스터는 프로리퍼롬, 세크레톰(II), 플루롬 및 에피게놈을 포함한다.
- [0052] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 유전자 클러스터에서 유전자 생성물의 상승된 발현의 확인은 PDA, NDA, TDA 및 IDA 알고리즘을 비롯한 복수의 유전자 클러스터 알고리즘들을 평가하는 단계를 포함한다.
- [0053] 일부 실시양태들에서, 본 방법은 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN에 대한 중간 또는 높은 위험 수준의 표시를 기초로 환자를 수술 및 요법 중 하나로 치료하는 단계도 포함한다.
- [0054] 소마토스타틴 유사체 치료 후 환자에서 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN의 위험을 확인하는 데 사용하기 위한 제공된 바이오마커, 물질, 시스템 및 검출 방법의 방법 및 용도도 제공된다. 이러한 경우, 소마토스타틴 치료 실패에 대한 위험 수준이 확인되고, 이 때 약 5(43.4%) 미만의 정규화된 발현 수준 점수는 저위험 수준을 나타내고, 약 5 내지 7(43.4% 내지 63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 중간 위험 수준을 나타내고, 약 7 내지 8(>63.4%)의 정규화된 발현 수준 점수는 고위험 수준을 나타낸다.
- [0055] 본 방법은 인간 환자로부터의 요법 전 검사 샘플과 요법 후 검사 샘플 사이에서 SSTrome 및 프로리퍼롬 유전자 클러스터를 중 하나 이상의 유전자 클러스터에서의 발현 수준 점수의 차이를 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 이 때 증가된 발현 수준 점수는 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN에 대한 증가된 위험을 표시한다.
- [0056] 일부 경우, 소마토스타틴 유사체는 잔류 또는 재발 진행성 GEP-NEN에 대한 중간 또는 높은 위험 수준, 및 SSTrome 및 프로리퍼롬 유전자 클러스터들 중 하나 이상의 유전자 클러스터에서의 증가된 발현 수준을 기초로 인간 환자에게 투여된다.
- [0057] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 갖는 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서, 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 단수 형태는 복수 형태도 포함한다. 본원에 기재된 방법들 및 재료들과 유사하거나 동등한 방법들 및 재료들이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법들 및 재료들이 이하에 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 공개문헌들, 특허출원들, 특허들 및 다른 참고문헌들은 참고로 도입된다. 본원에서 인용된 참고문헌들은 청구된 발명에 대한 종래기술인 것으로 인정되지 않는다. 모순이 있는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 좌우할 것이다. 또한, 재료들, 방법들 및 예들은 단지 예시를 위한 것이고 한정하기 위한 것이 아니다.
- [0058] 본 발명의 다른 특징들 및 장점들은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0059]

도 1A 내지 1E는 정상 장 점막 대조군에 비해 신경내분비 종양(NET) 조직에서 아피메트릭스(Affymetrix) 인간 엑손 1.0 ST 어레이로부터 유추된 마커 유전자 패널에서의 차등적인 엑손 발현을 보여주는 그래프들이다. (A) Tph1, (B) VMAT2, (C) SCG5, (D) CgA 및 (E) PTPRN2의 RMA-정규화된 엑손 발현이 정상(녹색) 및 종양(샘플)에서 가시화되었다.

도 2A 내지 2E는 역전사효소 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의한 마커 유전자에서의 대안적 스플라이싱(alternative splicing)의 검증을 보여주는 그래프들이다. 마커 유전자들 (A) Tph1, (B) VMAT2, (C) SCG5, (D) CgA 및 (E) PTPRN2는 정상 점막 대조군에 비해 NET 샘플에서 차등 발현되었다.

도 3은 10배 교차검증의 결과를 사용함으로써 획득된 GEP-NET 샘플에서 최대 22개의 유의하게 상향조절된 유전자들($p < 0.05$)의 순차적 추가를 사용하는 4종의 분류 알고리즘들(SVM, LDA, KNN 및 Bayes)의 예측 정확성을 보여주는 선 그래프이다.

도 4A 내지 4C는 검사 세트에서 수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수를 보여주는 그래프들이다. A) 대조군, SD 및 PD에서 0-4 점수에 대한 빈도 분포; B) 동일한 샘플 세트에서 0-8 점수를 사용하는 빈도 분포; C) A) 및 B)에서 상기 두 점수들 각각에 대한 상관관계 평가.

도 5A 및 5B는 검사 세트 및 수신자 조작 특성(ROC) 분석에서 MAARC-NET 점수를 보여주는 그래프들이다. 도 5A에서, NET들은 대조군에 비해 유의하게 상승된 점수를 가졌고, 이 때 PD에 대한 값은 SD에 대한 값보다 더 높았다. 도 5B에서, 대조군 대 GEP-NET의 ROC 곡선이 표시되어 있고, 이 때 AUC는 0.98 초과 수준이었다($p < 0.0001$). *대조군에 비해 $p < 0.05$, #SD에 비해 $p < 0.05$ (2-측 만-휘트니(Mann-Whitney) U-검정).

도 6A 및 6B는 A) 독립적인 세트에서 MAARC-NET 점수의 그래프(이 때, 진행성 질환(PD) NET들이 안정성 질환(SD)에 비해 유의하게 더 높은 상승된 점수를 가졌음); 및 B) SD 및 PD에서 0-8 점수에 대한 빈도 분포 그래프이다. #SD에 비해 $p < 0.0001$ (2-측 만-휘트니 U-검정).

도 7A 및 7B는 A) 0.93 초과인 AUC를 갖는, SD 대 PD NET들의 ROC의 그래프($p < 0.0001$) 및 B) 7 이상의 컷오프 점수를 사용함으로써 정확히 판정된 SD 및 PD NET들의 백분율의 그래프이다.

도 8은 점수가 어떻게 달성되는지를 보여주고 환자를 상이한 질환 클래스들로 범주화하는 NETest 1에 대한 계산도표(nomogram)이다.

도 9는 도 8의 계산도표의 유용성의 그래프이다. 도 8의 계산도표의 사용에 의해 정확히 예측된 SD 및 PD NET들의 백분율(질환 활성도를 포함함)이 표시되어 있다.

도 10A 및 10B는 A) 검사 세트 및 B) 독립적인 세트에서 SD 및 PD NET 종양들에서의 0-8 점수에 대한 빈도 분포를 각각 보여주는 그래프들이다.

도 11A 및 11B는 A) 조합된 세트들에서 SD 및 PD에서의 0-8 점수에 대한 빈도 분포, 및 B) 점수가 SD 또는 PD일 위험 확률 대 NETest 점수의 그래프들이다.

도 12는 점수 및 위험 범주화를 포함하는 NETest 2a의 계산도표이다. 상부 도면은 MAARC-NET를 0-8 점수로서 포함하고; 하부 도면은 0-100%로 스케일링된 버전이다.

도 13은 위험 범주 도해를 포함하는 NETest 2의 계산도표이다.

도 14A 및 14B는 NET들에 다시 초점이 맞춰진 신생물형성의 특징을 나타내는 설명도이다. 도 14A는 문헌(Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144(5): 646-674)으로부터 입수된, 종양(선암종) 유래의 특징의 도해를 보여준다. 도 14B는 하나한(Hanahan) 및 웨인버그(Weinberg) 분류에 기초한 NET 특징을 보여준다.

도 15A 및 15B는 A) 정상 점막 및 B) NET들에서 유전자 클러스터의 정규화된 유전자 발현을 보여주는 그래프들이다.

도 16은 정상 점막(NM) 및 NET에서 PDA 및 NDA 알고리즘에 의해 평가된 정규화된 유전자 발현의 그래프이다.

도 17A 내지 17C는 A) 정상 점막, B) SD 관련 유전자 클러스터, 및 C) PD 관련 유전자 클러스터에서 정규화된 유전자 발현의 그래프들이다.

도 18은 독립적인 검사 세트에서의 정규화된 유전자 발현의 그래프이고, 이 때 PD 및 SD 종양에서의 유전자들이

평가되었다.

도 19A 및 19B는 A) 검사 세트 및 B) 독립적인 세트에서 PDA 및 NDA 유전자 클러스터 알고리즘의 정규화된 유전자 발현을 보여주는 그래프들이다.

도 20A 및 20B는 A) 조합된 세트에서의 PDA 및 NDA 유전자 클러스터 알고리즘의 정규화된 유전자 발현, 및 B) PD로부터 SD를 구별하기 위한 PDA 및 NDA의 ROC 분석 곡선을 보여주는 그래프들이고, 이 때 *SD에 비해 $p < 0.05$ 이다.

도 21A 및 21B는 A) 검사 세트 및 B) 독립적인 세트에서 TDA 및 IDA 유전자 클러스터 알고리즘에 의해 평가된 정규화된 유전자 발현을 보여주는 그래프들이다.

도 22A 및 22B는 A) PD로부터 SD를 구별하기 위한 TDA 및 IDA, 및 B) 개별 유전자 클러스터 각각에 대한 ROC 분석을 보여주는 그래프들이다.

도 23A 및 23B는 A) 수술 전 및 후 상태에서 NETest 점수, 및 B) 수술 전 및 후 상태에서 순환 크로모그라닌 A(CgA) 수준의 변화를 보여주는 그래프들이다.

도 24A 및 24B는 A) 수술 요법 전 상태 및 B) 수술 요법 후 상태에서 NETest 계산도표의 차이를 보여주는 설명도이다.

도 25A 및 25B는 A) 수학적으로 유도된 점수 및 B) R0(완전한 절제) 상태 및 R1/2(불완전한 절제) 상태 둘 다에서의 크로모그라닌 A의 백분율 변화를 보여주는 그래프들이다.

도 26A 내지 26D는 수술 전 및 후 상태에서 유전자 유래의 알고리즘들 A) PDA, B) NDA, C) TDA 및 D) IDA에 대한 NETest 점수의 차이를 보여주는 그래프들이다.

도 27A 내지 27I는 수술 전 및 후 상태에서 유전자 유래의 클러스터들 A) SSTrome, B) 프롤리퍼롬, C) 시그널롬, D) 메타볼롬, E) 세크레롬, F) 세크레롬, G) 플루롬, H) 에피게놈 및 I) 아콕롬에 대한 NETest 점수의 차이를 보여주는 그래프들이다.

도 28은 수술적으로 관련된 알고리즘 및 유전자 클러스터를 포함하는 NETest 3의 계산도표이다.

도 29A 및 29B는 안정성 질환(SD) 상태 및 소마토스타틴 유사체(SSA) 치료 실패(PD 상태와 동등함)에서 A) NETest 점수 및 B) 순환 CgA 수준 각각의 차이를 보여주는 그래프들이다.

도 30A 내지 30D는 안정하게 치료된 환자(SD) 및 치료 실패(PD)에서 유전자 유래의 알고리즘들 A) PDA, B) NDA, C) TDA 및 D) IDA의 차이를 보여주는 그래프들이다.

도 31A 내지 31I는 안정하게 치료된 환자(SD) 및 SSA 치료 실패(PD 상태와 동등함)에서 유전자 유래의 클러스터들, 구체적으로 A) SSTrome, B) 프롤리퍼롬, C) 시그널롬, D) 메타볼롬, E) 세크레롬, F) 세크레롬, G) 플루롬, H) 에피게놈 및 I) 아콕롬의 차이를 보여주는 그래프들이다.

도 32A 및 32B는 대조군으로부터 치료 실패(PD 상태와 동등함)를 구별하기 위한 A) 유전자 유래의 클러스터 알고리즘 및 B) 유전자 클러스터에 따른 ROC 분석을 보여주는 그래프들이다.

도 33A 및 33B는 A) SD로서 범주화된 환자들에서 치료 실패를 정의하기 위한 유전자 유래의 클러스터 알고리즘 및 클러스터 각각에 대한 정확한 판정의 백분율, 및 B) 베스트-오프-3(Best-of-3)을 증가하는, SSTrome과 프롤리퍼롬의 조합에 대한 정확한 판정의 백분율을 보여주는 그래프들이다.

도 34는 수학적으로 유도된 점수뿐만 아니라 SSTrome, 프롤리퍼롬 및 이들의 조합도 포함하는, 소마토스타틴 유사체로 치료받은 환자에 대한 계산도표이다.

도 35A 및 35B는 SSA들의 치료 효능, 및 질환 재발을 발생시킨 낮은/높은 NETest 점수를 갖는 환자의 비율을 나타내는 그래프들이다.

도 36A 및 36B는 영상 양성 질환 재발의 발생 전에 NETest가 상승되었거나(>80%) CgA가 비정상적이었던 시점뿐만 아니라 이들 사건들이 영상 양성 질환 재발 전에 일어난 횟수도 나타내는 그래프들이다.

도 37A 내지 37D는 장기간 추적검사 전 NETest 점수(A), 및 상승된 점수(B, D) 또는 질환 부재 시간(D)을 갖는 환자에서 재발하는 횟수를 나타내는 그래프들이다.

도 38A 내지 38F는 A-B) SSTRome, C-E) 모든 유전자들, 및 D-F) 높은 관련 유전자들(KRAS, SSTR4 및 VPS13C)에서 예측된 Ki67 지수 대 Ki67 지수를 포함하는 그래프들이다.

도 39A 내지 39F는 유전자 클러스터들 또는 알고리즘들 각각과 Ki67 지수 사이의 상관관계(선형 회귀)를 보여주는 그래프들이다: A) SSTRome과 Ki67, B) TDA와 Ki67, C) 프롤리페롬과 Ki67, D) PDA와 Ki67, E) IDA와 Ki67, 및 F) PDA와 Ki67.

도 40A 내지 40D는 SSTRome(군 I: (A) 및 (C)) 및 모든 유전자들(군 II: (B) 및 (D))에 대한 예측된 SUV_{최대}(종양 흡수 - 수용체 밀도/표적 이용가능성의 척도)를 모델링하는 그래프들이다.

도 41A 내지 41F는 개별 유전자(A-B), SSTRome(C-E), 및 모든 유전자들(D-F)에서 MTV(분자적 종양 부피 - 종양 부하(burden)의 척도)를 모델링하는 그래프들이다.

도 42A 내지 42C는 (A) 영상화에 의해 신규 병변을 갖는 것으로 확인된 환자, (B) RECIST에 의해 진행성 질환을 갖는 것으로 확인된 환자 및 (C) 수술 후 환자에서 ZFH3 발현을 보여주는 그래프들이다.

도 43A 및 43B는 (A) GEP-NEN의 안정성 질환 상태로 유지되는 환자 대 (B) GEP-NEN의 진행성 질환 상태를 발생시킨 환자에서 ZFH3 발현을 보여주는 그래프들이다.

도 44A 내지 44C는 A) 펩티드 수용체 방사성뉴클레오타이드 요법(peptide receptor radionucleotide therapy; PRRT)의 효능; B) 반응자(R) 및 비반응자(NR)에서 NETest 점수의 변화 대 6M 추적검사(FuP)에서의 임상적 상태; 및 C) CgA 수준의 변화 대 6M FuP에서의 임상적 상태를 나타내는 그래프들이다.

도 45는 요법 전 및 후 반응자 및 비반응자에서 NETest 사이의 일치, 및 또한 CgA와의 비교를 보여주는 그래프들이다.

도 46A 및 46B는 치료 반응에 대한 NETest 점수 대 CgA의 정확성을 보여준다.

도 47A 내지 47D는 요법 전 혈액 샘플에서 NETest 유전자들의 2개 서브세트들, 즉 시그널롬 및 메타볼롬의 발현, 및 반응자(R)와 비반응자(NR) 사이의 차이, 생물학적 지표와 조합될 때 및 각각의 예측 유용성(47B), 단독으로(계수(Quotient)) 또는 등급과의 조합(조합)으로서 치료 반응을 예측하기 위한 유용성(47C), 및 PRRT 요법의 결과를 예측하기 위한 상기 조합의 매트릭스(metrics)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 모든 인간 유전자들의 4분의 3은 대안적 스플라이싱을 겪는다. 따라서, 암 특이적 스플라이스 변이체의 확인 및 정의는 바이오마커 분석의 개발에 유리하다. 기재된 실시양태들은 NET 마커 유전자의 특정 암 특이적 스플라이스 변이체가 바이오마커 진단 방법에서 신생물형성 샘플과 정상 샘플 사이의 차이를 최대화하는 데 사용될 수 있다는 놀라운 발견으로부터 도출된다.

[0061] 본 발명은 위장관췌장 신경내분비 신생물(GEP-NEN)의 검출을 필요로 하는 대상체에서 GEP-NEN을 검출하는 방법으로서, 상기 대상체로부터의 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7, GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFH3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준을, 0-8의 MAARC-NET 점수화 시스템 스케일에서 2 또는 0-100%의 스케일에서 0%인 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 정규화된 발현 수준이 상기 소정의 컷오프 값 이상일 때, 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, 정규화된 발현 수준이 상기 소정의 컷오프 값 미만일 때, 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 부재를 판정하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0062] 점수는 "다수결" 원칙에 기초하고 2진 분류 시스템으로부터 발생되었으므로, 샘플은 "정상"으로 판정되고 0의 점수를 부여받을 것이거나, "종양"으로 판정되고 "1"의 점수를 부여받을 것이다. 점수는 0(4회 판정 모두 "정상") 내지 4(4회 판정 모두 "종양")일 수 있다. 각각의 "판정"은 4종의 상이한 학습 알고리즘들 중 하나의 2

진 결과(정상에 대해 "0" 또는 종양에 대해 "1")이다: 서포트 벡터 머신(SVM), 선형 판별 분석(LDA), K-최근접 이웃(KNN) 및 나이브 베이즈(Bayes). 67개의 대조군들 및 63개의 GEP-NEN을 포함하는 내부 트레이닝 세트에 대해 이들 4종의 학습 알고리즘들 각각을 트레이닝하였다. 이 트레이닝 세트에서, t-검정을 이용하여 차등 발현된 유전자들(대조군 대 GEP-NEN)을 유의한 것으로서 확인하였다. 트레이닝 세트를 기초로, 각각의 학습 알고리즘을 트레이닝하여 적어도 $p < 0.05$ 의 유의 수준 이내까지 정상 유전자 발현과 종양 유전자 발현을 구별하였다. 다수결 원칙에 따라, 2회 미만의 "정상" 판정을 받은 샘플들은 GEP-NEN으로서 분류된다.

[0063] 적어도 22개의 바이오마커는 APLP2, ARAF, CD59, CTGF, FZD7, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, PNMA2, RAF1, RSF1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TPH1, TRMT112 및 ZFHX3을 포함할 수 있다.

[0064] 상기 방법은 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 5이거나 0-100%의 스케일에서 55% 미만인 소정의 컷오프 값 이상일 때, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0065] 상기 방법은 대상체가 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 위험 수준을 확인하는 단계도 포함할 수 있고, 상기 방법은 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 5이거나 0-100%의 스케일에서 55% 미만인 소정의 컷오프 값 미만일 때, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 저위험 수준을 확인하거나; 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 5 이상이고 소정의 컷오프 값 7 미만이거나, 0-100%의 스케일에서 55% 이상이고 75% 미만일 때, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준을 확인하거나; 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 7 이상이거나 0-100%의 스케일에서 75% 이상일 때, 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 고위험 수준을 확인하는 단계를 추가로 포함한다.

[0066] 바이오마커는 RNA, cDNA 또는 단백질일 수 있다. 바이오마커가 RNA일 때, RNA를 (예컨대, RT-PCR로) 역전사하여 cDNA를 생성할 수 있고, 생성된 cDNA 발현 수준을 검출한다. 바이오마커와 표지된 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체를 형성함으로써 바이오마커의 발현 수준을 검출할 수 있다. 바이오마커가 RNA 또는 cDNA일 때, RNA 또는 cDNA와 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체를 형성함으로써 RNA 또는 cDNA를 검출한다. RNA 또는 cDNA와 표지된 핵산 프로브 또는 프라이머 사이의 복합체는 혼성화 복합체일 수 있다. 바이오마커가 단백질일 때, 단백질과 표지된 항체 사이의 복합체를 형성함으로써 단백질을 검출할 수 있다. 표지는 임의의 표지, 예를 들면, 형광 표지, 화학발광 표지, 방사성 표지 등일 수 있다.

[0067] 검사 샘플은 대상체로부터 취득된 임의의 생물학적 유체일 수 있다. 바람직하게는, 검사 샘플은 혈액, 혈청, 혈장 또는 신생물성 조직이다. 기준 샘플은 신생물성 질환을 갖지 않거나, 신생물성 질환의 증상을 보이지 않거나 신생물성 질환으로 진단받지 않은 대상체로부터 취득된 임의의 생물학적 유체일 수 있다. 바람직하게는, 기준 샘플은 혈액, 혈청, 혈장 또는 비신생물성 조직이다.

[0068] 상기 검출을 필요로 하는 대상체는 GEP-NEN으로 진단받은 대상체, 하나 이상의 GEP-NEN 증상을 갖는 대상체, 또는 GEP-NEN을 발생시킬 소인 또는 가족력을 갖는 대상체일 수 있다. 상기 대상체는 임의의 포유동물일 수 있다. 바람직하게는, 상기 대상체는 인간이다. 용어 대상체와 환자는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0069] 상기 방법은 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 중간 위험 수준 또는 고위험 수준을 갖는 것으로서 확인된 대상체를 수술 또는 약물 요법으로 치료하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 약물 요법은 소마토스타틴 유사체 치료 또는 펩티드 수용체 방사선요법 치료(PRRT)일 수 있다. 상기 방법은 적어도 6개월 기간, 12개월 기간, 18개월 기간 또는 24개월 기간에 걸쳐 정기적으로 또는 주기적으로 모니터링하면서 진행성 GEP-NEN을 발생시킬 저위험 수준을 갖는 것으로서 확인된 대상체를 치료하는 단계도 포함할 수 있다.

[0070] 본 발명은 대상체로부터의 검사 샘플로부터 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 5 이상이고 소정의 컷오프 값 6 미만인지를 본 발명의 방법에 따라 판정하는 단계; 검사 샘플 및 기준 샘플을, SMARCD3의 발현 및 TPH1의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 SMARCD3 및 TPH1의 발현 수준을 검출하는 단계; 검사 샘플에서의 SMARCD3 및 TPH1의 발현 수준을 기준 샘플에서의 SMARCD3 및 TPH1의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 검사 샘플에서의 SMARCD3 및 TPH1의 정규화된 발현 수준을 각각 제1 소정의 컷오프 값 및 제2 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 SMARCD3의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값보다 더 크고 TPH1의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값 이상일 때, 대상체에서의 안정성 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, SMARCD3의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값 이하이고 TPH1의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값 미만일 때, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서, 제1 소정의 컷오프 값이 0-

8의 스케일에서 1.3이고 제2 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 4인 방법도 제공한다.

- [0071] 제1 소정의 컷오프 값 1.3은 0-100%의 스케일에서 12%에 상응하고, 제2 소정의 컷오프 값 4는 0-100%의 스케일에서 41%에 상응한다.
- [0072] 본 발명은 대상체로부터의 검사 샘플로부터 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 6 이상이고 소정의 컷오프 값 7 미만인지를 본 발명의 방법에 따라 판정하는 단계; 검사 샘플 및 기준 샘플을, VMAT1의 발현 및 PHF21A의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준을 검출하는 단계; 검사 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준을 기준 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 검사 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 정규화된 발현 수준을 각각 제1 소정의 컷오프 값 및 제2 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 VMAT1의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값 이상이고 PHF21A의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값 미만일 때, 대상체에서의 안정성 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, VMAT1의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값 이상이고 PHF21A의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값 이상일 때, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서, 제1 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 0이고 제2 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 1.2인 방법도 제공한다.
- [0073] 제1 소정의 컷오프 값 0은 0-100%의 스케일에서 0%에 상응하고, 제2 소정의 컷오프 값 1.2는 0-100%의 스케일에서 8%에 상응한다.
- [0074] 본 발명은 대상체로부터의 검사 샘플로부터 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 7 이상이고 소정의 컷오프 값 8 미만인지를 본 발명의 방법에 따라 판정하는 단계; 검사 샘플 및 기준 샘플을, VMAT1의 발현 및 PHF21A의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준을 검출하는 단계; 검사 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준을 기준 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 검사 샘플에서의 VMAT1 및 PHF21A의 정규화된 발현 수준을 각각 제1 소정의 컷오프 값 및 제2 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 VMAT1의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값 이상이고 PHF21A의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값보다 클 때, 대상체에서의 안정성 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, VMAT1의 정규화된 발현 수준이 제1 소정의 컷오프 값 이상이고 PHF21A의 발현 수준이 제2 소정의 컷오프 값 이하일 때, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서, 제1 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 0이고 제2 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 1인 방법도 제공한다.
- [0075] 제1 소정의 컷오프 값 0은 0-100%의 스케일에서 0%에 상응하고, 제2 소정의 컷오프 값 1은 0-100%의 스케일에서 7%에 상응한다.
- [0076] 본 발명은 대상체로부터의 검사 샘플로부터 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 8과 동일한지를 본 발명의 방법에 따라 판정하는 단계; 검사 샘플 및 기준 샘플을, ZZZ3의 발현을 검출하는 데 특이적인 하나 이상의 물질과 접촉시킴으로써 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 ZZZ3의 발현 수준을 검출하는 단계; 검사 샘플에서의 ZZZ3의 발현 수준을 기준 샘플에서의 ZZZ3의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 검사 샘플에서의 ZZZ3의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 ZZZ3의 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 이하일 때, 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 안정성 GEP-NEN과 진행성 GEP-NEN을 구별하는 방법으로서, 상기 소정의 컷오프 값이 0-8의 스케일에서 1인 방법도 제공한다.
- [0077] 소정의 컷오프 값 1은 0-100%의 스케일에서 18%에 상응한다.
- [0078] 본 발명의 방법은 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, PQBP1, TPH1, COMMD9, MORF4L2, RNF41, RSF1, SMARCD3 및 ZFH3을 포함하는 16개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 검사 샘플의 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 I 총 검사 값을 생성하고 기준 샘플의 상기 16개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 I 총 기준 값을 생성하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 진행성 진단 I 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 I 총 검사 값은 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 표시한다.
- [0079] 본 발명의 방법은 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, Ki67, NAP1L1, NOL3, GLT8D1, PLD3, PNMA2, VMAT2, TPH1, FZD7, MORF4L2 및 ZFH3을 포함하는 15개의 바이오마커 각각의 양을 검출

하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 검사 샘플의 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준의 평균을 산출하여 진행성 진단 II 검사 값을 생성하고 기준 샘플의 상기 15개의 바이오마커 각각의 발현 수준의 평균을 산출하여 진행성 진단 II 기준 값을 생성하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 진행성 진단 II 기준 값에 비해 증가된 진행성 진단 II 검사 값은 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 표시한다.

[0080] 본 발명의 방법은 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, PNMA2, VMAT2, COMMD9, SSTR1, SSTR3, SSTR4 및 SSTR5를 포함하는 7개의 바이오마커 각각의 양을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 검사 샘플의 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 III 총 검사 값을 생성하고 기준 샘플의 상기 7개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 III 총 기준 값을 생성하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 진행성 진단 III 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 III 총 검사 값은 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 표시한다.

[0081] 본 발명의 방법은 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2, PQBP1, TPH1, MORF4L2, RNF41, RSF1, SMARCD3 및 ZFHX3을 포함하는 11개의 바이오마커 각각의 양을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 검사 샘플의 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 IV 총 검사 값을 생성하고 기준 샘플의 상기 11개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 IV 총 기준 값을 생성하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 진행성 진단 IV 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 IV 총 검사 값은 대상체에서의 진행성 GEP-NEN의 존재를 표시한다.

[0082] 본 발명은 수술 후 대상체에서 진행성 GEP-NEN의 재발 또는 재발생 위험을 확인하는 방법으로서, 대상체로부터의 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7, GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFHX3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 2 미만이거나 0-100%의 스케일에서 0% 미만일 때, 수술 후 진행성 GEP-NEN을 재발시키거나 재발생시킬 위험의 부재를 확인하거나, 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 5 미만이거나 0-100%의 스케일에서 55% 미만일 때, 수술 후 진행성 GEP-NEN을 재발시키거나 재발생시킬 저위험 수준을 확인하거나, 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 5 이상이고 소정의 컷오프 값 7 미만이거나 0-100%의 스케일에서 55% 이상이고 75% 미만일 때, 수술 후 진행성 GEP-NEN을 재발시키거나 재발생시킬 중간 위험 수준을 확인하거나, 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 소정의 컷오프 값 7 이상이거나 0-100%의 스케일에서 75% 이상일 때, 수술 후 진행성 GEP-NEN을 재발시키거나 재발생시킬 고위험 수준을 확인하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0083] 본 발명은 소마토스타틴으로 치료받은 대상체에서 진행성 GEP-NEN의 재발 또는 재발생 위험을 확인하는 방법으로서, 상기 대상체로부터의 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7, GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFHX3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 이상일 때, 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 미만일 때, 상기 대상체에서의

GEP-NEN의 부재를 판정하는 단계로서, 상기 소정의 컷오프 값이 0-8의 MAARC-NET 점수화 시스템 스케일에서 2이거나 0-100%의 스케일에서 0%인 단계; GEP-NEN이 존재할 때, 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2, SSTR1, SSTR2, SSTR4 및 SSTR5를 포함하는 8개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 8개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 검사 샘플의 상기 8개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 V 총 검사 값을 생성하고 상기 기준 샘플의 상기 8개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 V 총 기준 값을 생성하는 단계로서, 진행성 진단 V 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 V 총 검사 값이 상기 대상체에서 재발 또는 재발생 진행성 GEP-NEN의 존재를 나타내는 것인 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0084] 본 발명은 GEP-NEN의 펩티드 수용체 방사성뉴클레오타이드 요법(PRRT)의 반응의 확인을 필요로 하는 대상체에서 상기 반응을 확인하는 방법으로서, 상기 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2 및 PLD3을 포함하는 8개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 기준 샘플로부터 상기 8개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 8개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 8개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 8개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 상기 8개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 5.9인 소정의 컷오프 값보다 클 때, 상기 대상체에서의 PRRT 반응성 GEP-NEN의 존재를 판정하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0085] 본 발명은 GEP-NEN의 펩티드 수용체 방사성뉴클레오타이드중 요법(PRRT)의 반응의 확인을 필요로 하는 대상체에서 이러한 반응을 확인하는 방법으로서, (a) PRRT 요법의 제1 주기 후, 상기 대상체로부터의 제1 주기 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7, GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFH3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 제1 주기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 제1 주기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; (b) PRRT 요법의 제2 주기 후, 상기 대상체로부터의 제2 주기 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7, GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFH3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 제2 주기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 제2 주기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; (c) (a)로부터의 정규화된 발현 수준으로부터 (b)로부터의 정규화된 발현 수준으로의 변화율을 측정하는 단계; 및 (d) 상기 변화율이 0-8의 스케일에서 1인 PRRT 요법 전 컷오프 값보다 클 때, PRRT 반응성 GEP-NEN의 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0086] 본 발명은 GEP-NEN의 진행의 확인을 필요로 하는 대상체에서 이러한 진행을 확인하는 방법으로서, 상기 대상체로부터의 검사 샘플을, ZFH3의 발현을 검출하는 데 특이적인 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 ZFH3의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, ZFH3의 발현을 검출하는 데 특이적인 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 ZFH3의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 ZFH3의 발현 수준을 기준 샘플에서의 ZFH3의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 ZFH3의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 및 상기 정규화된 발현 수준이 0-8의 스케일에서 0.5인 소정의 컷오프 값 이상일 때, 상기 대상체에서 GEP-NEN의 진행을 확인하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0087] 본 발명은 GEP-NEN의 종양 증식의 예측을 필요로 하는 대상체에서 이러한 종양 증식을 예측하는 방법으로서, (a) 상기 대상체로부터의 검사 샘플을, APLP2, ARAF, ATP6V1H, BNIP3L, BRAF, CD59, COMMD9, CTGF, FZD7,

GLT8D1, KRAS, MKI67/KI67, MORF4L2, NAP1L1, NOL3, OAZ2, PANK2, PHF21A, PLD3, PNMA2, PQBP1, RAF1, RNF41, RSF1, SLC18A1/VMAT1, SLC18A2/VMAT2, SMARCD3, SPATA7, SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5, TECPR2, TPH1, TRMT112, WDFY3, ZFH3 및 ZZZ3으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 기준 샘플을, 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 기준 샘플로부터 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준을 상기 기준 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계; 상기 검사 샘플에서의 상기 적어도 22개의 바이오마커의 정규화된 발현 수준을 소정의 컷오프 값과 비교하는 단계; 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 이상일 때, 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 존재를 판정하거나, 정규화된 발현 수준이 소정의 컷오프 값 미만일 때, 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 부재를 판정하는 단계로서, 상기 소정의 컷오프 값이 0-8의 MAARC-NET 점수화 시스템 스케일에서 2이거나 0-100%의 스케일에서 0%인 단계; (b) GEP-NEN이 존재할 때, 상기 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, KRAS, SSTR4 및 VPS13C를 포함하는 3개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 검사 샘플의 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 VI 총 검사 값을 생성하고, 상기 기준 샘플의 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 VI 총 기준 값을 생성하는 단계로서, 진행성 진단 VI 총 기준 값에 비해 증가된 값의 진행성 진단 VI 총 검사 값이 상기 대상체에서의 GEP-NEN의 종양 증식의 존재를 나타내는 것인 단계를 포함하는 방법도 제공한다.

[0088] 상기 방법의 (b)는 대상체로부터의 검사 샘플 및 기준 샘플을, SSTR1, SSTR2 및 SSTR5를 포함하는 3개의 바이오마커 각각의 발현을 검출하는 데 특이적인 복수의 물질과 접촉시킴으로써 상기 검사 샘플 및 상기 기준 샘플로부터 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 검사 샘플의 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 VII 총 검사 값을 생성하고 상기 기준 샘플의 상기 3개의 바이오마커 각각의 발현 수준을 합산하여 진행성 진단 VII 총 기준 값을 생성하는 단계를 추가로 포함하고, 이 때 상기 진행성 진단 VII 총 기준 값에 비해 증가된 값의 상기 진행성 진단 VII 총 검사 값은 상기 대상체에서 GEP-NEN의 종양 증식의 존재를 표시한다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "GEP-NEN 바이오마커" 및 "NET 바이오마커"는 그의 발현 또는 존재(예를 들면, 발현 수준 또는 발현 프로파일)가 단독으로 또는 하나 이상의 다른 바이오마커(예를 들면, 상대적 발현)에 비해 GEP-NEN 질환의 존재, 부재, 유형, 클래스, 중증도, 전이, 위치, 단계, 예후, 관련된 증상, 결과, 위험, 가능성 또는 치료 반응성, 또는 예후에 따라 상이하거나(즉, 증가되거나 감소되거나), 그의 이러한 예측 인자와 긍정적으로 또는 부정적으로 관련되어 있는 생물학적 분자, 예컨대, 유전자 생성물을 동일한 의미로 지칭한다.

[0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드" 또는 핵산 분자는 리보뉴클레오타이드든 아니든 데옥시뉴클레오타이드든, 아니면 이들 중 어느 한 유형의 뉴클레오타이드의 변경된 형태이든 관계없이 길이에서 적어도 10 개의 염기들 또는 염기쌍들의 뉴클레오타이드의 중합체성 형태를 의미하고, DNA의 단일 가닥 형태 및 이중 가닥 형태를 포함하기 위한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 마이크로어레이 분석에서 프로브로서 작용하는 핵산 분자 또는 핵산 서열은 바람직하게는 뉴클레오타이드의 채, 보다 바람직하게는 DNA 및/또는 RNA를 포함한다. 다른 실시양태에서, 핵산 분자 또는 핵산 서열은 다른 종류의 핵산 구조물, 예를 들면, DNA/RNA 나선, 펩티드 핵산(PNA), 잠긴 핵산(LNA) 및/또는 리보자임(ribozyme)을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산 분자"는 천연 뉴클레오타이드와 동일한 기능을 나타내는 비천연 뉴클레오타이드, 변경된 뉴클레오타이드 및/또는 비뉴클레오타이드 구축 블록을 포함하는 채도 포괄한다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드와 관련하여 사용된 용어 "혼성화한다", "혼성화", "혼성화하는" 등은 통상적인 혼성화 조건, 바람직하게는 예컨대, 혼성화를 위한 온도가 37°C보다 더 높고 0.1 XSSC/0.1% SDS에서의 세척을 위한 온도가 55°C보다 더 높은 50% 포름아미드/6XSSC/0.1% SDS/100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ssDNA에서의 혼성화, 가장 바람직하게는 엄격한 혼성화 조건을 지칭하기 위한 것이다.

[0092] 용어 "혈액 샘플"은 증상을 호소하는 환자가 양성(저활성) 또는 악성(고활성/전이성)으로서 분류될 수 있는 조건을 갖는지를 확인하기 위한 혈액의 진단 연구를 지칭한다.

[0093] 상이한 유형 또는 단계의 GEP-NEN과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "분류"는 통계학적 기법을 이용하여 분류를 제공함으로써 GEP-NEN의 단계 또는 유형의 진단을 돕기 위해 발현 데이터를 편집하고 분석하는 행위를

지칭한다.

- [0094] 본원에서 사용된 용어 "분류자"는 소정의 통계학적 유의 수준으로 질환 상태들을 구별하는 알고리즘을 지칭한다. 2-클래스 분류자는 샘플로부터의 측정으로부터 데이터 점을 사용하고 상기 데이터를 2개의 군들 중 한 군으로 분류하는 알고리즘이다. 다중-클래스 분류자는 샘플로부터의 측정으로부터 데이터 점들을 사용하고 상기 데이터를 다수의 군들 중 한 군으로 분류하는 알고리즘이다. "분류자"는 무작위적으로 선택된 양성 샘플로부터 무작위적으로 선택된 암 샘플을 구별할 확률, 즉 수신자 조작 특성(ROC) 곡선의 곡선하 면적(AUC)을 최대화한다.
- [0095] 본원에서 사용된 용어 "정규화" 또는 "정규화제"는 샘플 중의 단백질 농도의 생물학적 변동보다는 오히려 샘플 취급, 샘플 준비 및 질량 분광분석 측정으로 인한 기술적 변동으로부터 비롯되는 효과를 조절하기 위해 표준 값의 관점에서 차등적 값을 표현하는 것을 지칭한다. 예를 들면, 차등 발현된 단백질의 발현을 측정할 때, 단백질의 발현에 대한 절대 값은 발현 면에서 실질적으로 일정한 표준 단백질의 발현에 대한 절대 값의 관점에서 표현될 수 있다.
- [0096] 본원에서 사용된 용어 "질병(condition)"은 일반적으로 질환, 사건, 또는 건강 상태의 변화를 지칭한다.
- [0097] 용어 "진단" 및 "진단학"은 각각 용어 "예후" 및 "예후학"뿐만 아니라, 시간의 경과에 따라 진단 및/또는 예후를 모니터링하기 위해 2개 이상의 시점들에 걸쳐 이러한 절차를 적용하는 것 및 이에 기초한 통계학적 모델링도 포괄한다. 나아가, 용어 "진단"은 a. 예측(환자가 공격성/과다증식성/침윤성) 질환을 발생시킬 가능성이 있는지를 확인), b. 예후(환자가 장래에 소정의 시간에서 더 좋은 또는 더 나쁜 결과를 가질 가능성이 있는지를 예측), c. 요법 선택, d. 치료 약물 모니터링, 및 e. 재발 모니터링을 포함한다.
- [0098] 생물학적 샘플과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "제공"은 대상체로부터 생물학적 샘플을 직접적으로 또는 간접적으로 획득하는 것을 지칭한다. 예를 들면, "제공"은 (예를 들면, 혈액 채취, 조직 생검, 세척 등으로) 대상체로부터 생물학적 샘플을 직접적으로 획득하는 행위를 지칭할 수 있다. 마찬가지로, "제공"은 생물학적 샘플을 간접적으로 획득하는 행위를 지칭할 수 있다. 예를 들면, 제공은 샘플을 직접적으로 획득한 단체로부터 샘플을 제공받는 실험실의 행위, 또는 보관소로부터 샘플을 얻는 행위를 지칭할 수 있다.
- [0099] "정확성"은 측정된 또는 계산된 양(검사 보고된 값)과 그의 실제(또는 진짜) 값의 일치 정도를 지칭한다. 임상적 정확성은 진짜 결과(진짜 양성(TP) 또는 진짜 음성(TN)) 대 잘못된 분류된 결과(거짓 양성(FP) 또는 거짓 음성(FN))의 비율과 관련되고, 다른 척도들 중에서 민감성, 특이성, 양성 예측 값(PPV) 또는 음성 예측 값(NPV)으로서, 또는 확률 또는 승산비로서 언급될 수 있다.
- [0100] 본원에서 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 하나 이상의 바이오마커 단백질을 잠재적으로 함유하는 생물학적 유래의 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 예로는 조직, 장기 또는 체액, 예컨대, 전혈, 혈장, 혈청, 조직, 세척액 또는 질환의 검출에 사용되는 임의의 다른 표본이 있다.
- [0101] 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0102] 질병과 관련하여 본원에서 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 질병의 예방, 질병의 발생 시작 또는 속도의 지연, 질병을 발생시킬 위험의 감소, 질병과 관련된 증상의 발생의 예방 또는 지연, 질병과 관련된 증상의 감소 또는 종결, 질병의 완전한 또는 부분적인 퇴행의 발생, 또는 이들의 일부 조합을 지칭할 수 있다.
- [0103] 바이오마커 수준은 질환의 치료로 인해 변할 수 있다. 바이오마커 수준의 변화는 본 발명에 의해 측정될 수 있다. 바이오마커 수준의 변화는 질환 또는 요법의 진행을 모니터링하는 데 사용될 수 있다.
- [0104] "변경된", "변화된" 또는 "유의하게 상이한"은 합리적으로 비교가능한 상태, 프로파일, 측정 등으로부터의 검출 가능한 변화 또는 차이를 지칭한다. 이러한 변화는 전부일 수 있거나 아무것도 아닐 수 있다. 이들은 증분적일 수 있고 선형일 필요는 없다. 이들은 크기의 순서로 있을 수 있다. 변화는 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 이상, 또는 0%와 100% 사이의 임의의 값까지의 증가 또는 감소일 수 있다. 대안적으로, 변화는 1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배 또는 5배 이상, 또는 1배와 5배 사이의 임의의 값일 수 있다. 변화는 0.1, 0.05, 0.001 또는 0.0001의 p 값으로 통계적으로 유의할 수 있다.
- [0105] 용어 "질환 유병률"은 특정 기간 동안 질환의 모든 새로운 사례들 및 기존 사례들 또는 사건 발생의 수를 지칭한다. 유병률은 사건의 수가 분자이고 위험 집단이 분모인 비로서 표현된다.
- [0106] 용어 "질환 발병률"은 특정된 기간 이내에 일부 새로운 질병들을 발생시킬 위험의 척도, 즉 일정한 기간 동안

새로운 사례들의 수를 지칭하고 비율, 또는 분모를 갖는 비로서 더 잘 표현된다.

- [0107] 용어 "안정성 질환"은 GEP-NEN의 존재에 대한 진단을 지칭하나, GEP-NEN은 영상화 데이터 및/또는 가장 우수한 임상적 판단에 의해 확인될 때, 치료받았고 안정한 상태, 즉 진행되지 않는 상태로 유지된다.
- [0108] 용어 "진행성 질환"은 고활성 상태의 GEP-NEN의 존재에 대한 진단을 지칭하고, 즉 GEP-NEN은 영상화 데이터 및/또는 가장 우수한 임상적 판단에 의해 확인될 때, 치료받지 않았고 안정하지 않거나, 치료받았고 요법에 반응하지 않았거나, 치료받았고 활성 질환 상태로 유지된다.
- [0109] 용어 "발현 수준 점수" 또는 "NETest 점수"는 분류 알고리즘들, 즉 SVM, LDA, KNN 및 Bayes의 조합으로부터 생성된, 수학적으로 유도된 분류자 알고리즘의 출력물을 지칭한다. 이 점수는 0% 내지 100%이다. 일단 기준 또는 대조군 샘플에 대한 발현 수준 점수와 비교될 때, 검사 샘플로부터의 발현 수준 점수는 GEP-NEN의 존재 또는 GEP-NEN의 상이한 단계를 진단하거나, GEP-NEN의 한 단계에 걸릴 위험을 예측하거나, 요법 후 인간 환자에서 GEP-NEN의 재발 위험을 확인하는 데 사용될 수 있다. GEP-NEN 질환 상태들 사이의 구별은 본원에 더 정의된 바와 같은 소정의 발현 수준 점수 역치 및/또는 범위에 기초한다.
- [0110] GEP-NEN의 진단 및 예후는 부분적으로 종종 수년 동안 침묵 상태로 유지되는 이 질환의 평범한 증상 및 증후군, 예컨대, 카르시노이드 증후군, 설사, 홍조, 발한, 기관지수축, 위장 출혈, 심장 질환 및 간헐적 복부 통증으로 인해 어렵다. 이용가능한 진단 방법들은 예컨대, 영상화, 예를 들면, X-선, 위장 내시경, 복부 단층 촬영(CT), 조합된 정위 방사선수술(SRS)/CT 및 MRI에 의한 해부학적 국소화(localization), 및 일부 유전자 생성물들, 예를 들면, 크로모그라닌 A의 검출을 포함한다. 공지된 방법들은 예를 들면, 낮은 특이성 및/또는 민감성에 의해, 및/또는 초기 단계 질환을 검출하는 능력 면에서 한정된다.
- [0111] 단일 바이오마커의 검출은 예를 들면, 인간 혈액 샘플에서 악성을 확인하고 복잡한 결과, 예컨대, 섬유증 및 전이를 예측하는 데 있어서 완전히 만족스럽지 않았다. 문헌(Michiels S, Koscielny S, Hill C, "Interpretation of microarray data in cancer," Br J Cancer 2007;96(8): 1155-8)을 참조한다. 이용가능한 방법들에서의 한계는 병리학적 분류, 병기구분 및 예측, 치료 개발 및 치료 효과의 모니터링에서의 어려움에 기여하였다. 본원에서 제공된 실시양태들 중에는 이들 한계를 다루는 방법 및 조성물이 있다.
- [0112] 한 양태에서, 본원은 예를 들면, 생물학적 샘플에서 GEP-NEN 바이오마커 및 이러한 바이오마커의 패널의 검출 및 확인에 관한 것이다. 생물학적 샘플, 전형적으로 혈액 샘플에서 바이오마커를 검출하고 바이오마커의 발현 수준을 확인하고 바이오마커를 인식하거나 바이오마커에 결합하는 방법 및 조성물(예를 들면, 물질, 예컨대, 폴리뉴클레오티드)이 제공된다.
- [0113] GEP-NEN 및 관련 결과를 예측하고 분류하고 평가하기 위한, 예를 들면, 위험 정도, 치료에 대한 반응성, 전이 또는 공격성을 예측하고 GEP-NEN 하위유형을 확인하기 위한 모델 및 생물수학적 알고리즘, 예를 들면, 지도 학습 알고리즘, 및 이를 사용하는 방법도 제공된다.
- [0114] 제공된 실시양태들을 사용한 바이오마커의 검출은 GEP-NEN 진단 및 예후를 개선하고 치료 프로토콜을 알려주는 데 유용하다. 일부 양태들에서, 제공된 실시양태들에 의한 바이오마커 및/또는 발현 수준의 검출은 GEP-NEN 또는 GEP-NEN 세포, 예컨대, 순환 GEP-NEN 세포(CNC)의 존재, 부재, 단계, 클래스, 위치, 하위유형, 공격성, 악성, 전이, 예후 또는 다른 결과를 확인시켜주거나 표시한다. 제공된 방법들 및 조성물들은 종양 국소화, 및 전이, 미세전이 및 작은 병변의 예측 또는 검출, 및/또는 위험 정도, 재발 가능성, 치료 반응성 또는 관해의 확인, 및 적절한 치료 과정에 대한 정보제공에 사용될 수 있다. 예를 들면, 바이오마커의 검출, 예를 들면, 순환계에서의 바이오마커의 검출은 초기 단계 및 원발성 GEP-NEN을 검출하는 데(예를 들면, 또 다른 방법, 예컨대, 해부학적 국소화에 의해 이미 "음성"으로서 간주된 환자에서 GEP-NEN 질환 또는 전이를 확인하는 데) 사용될 수 있다.
- [0115] 제공된 방법들 및 조성물들은 환자 특이적 치료 전략을 비롯한 치료 전략을 디자인하고 실시하고 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 일례에서, GEP-NEN 바이오마커의 검출된 발현 수준은 예를 들면, 작은 미세전이 형태에서조차도 종양의 관해 또는 재발을 검출함으로써 수술적 요법, 예컨대, 종양의 제거, 표적화된 의학적 요법, 예를 들면, 종양 분비/증식의 억제 및 다른 치료 방법의 효과를 모니터링하는 데 있어서 치료 효능에 대한 대응 마커로서 작용한다. 상기 방법들은 임상적 증상 및 결과의 평가, 및 GEP-NEN들의 조직학적 등급화 및 분자적 특징 규명에 이용될 수도 있다.
- [0116] GEP-NEN 바이오마커를 비롯한 바이오마커, 및 이의 서브세트 및 패널이 제공된다. 제공된 GEP-NEN 바이오마커 중에는 GEP-NEN 질환, 및/또는 GEP-NEN의 상이한 단계 또는 하위유형, 또는 상이한 GEP-NEN 종양에서 차등 발현

되는 유전자 생성물, 예컨대, DNA, RNA, 예를 들면, 전사체, 및 단백질, 예컨대, 전이성 종양 대 비전이성 종양, 상이한 정도의 공격성을 갖는 종양, 고위험 종양 대 저위험 종양, 반응성 종양 대 비반응성 종양, 특정 치료 과정에 대한 반응의 상이한 병리학적 분류 및/또는 가능성을 나타내는 종양, 및 GEP-NEN 질환, 단계 또는 유형의 특징, 또는 신경내분비 세포 또는 관련 세포 유형과 관련된 종양에서 차등 발현되는 유전자 생성물이 있다.

[0117] 예를 들면, 바이오마커는 종양형성, 전이 또는 호르몬 생성, 또는 원발성 또는 전이성 GEP-NEN의 표현형, 예컨대, 부착, 이동, 증식, 아포토시스, 전이 및 호르몬 분비와 관련되어 있거나 연관되어 있는 발현, 및 일반적으로 신생물형성 또는 악성과 관련되어 있는 발현을 갖는 유전자 생성물을 포함한다.

[0118] 바이오마커 중에는 순환계에서 검출될 수 있는, 호르몬 및 아민, 예를 들면, 가스트린(gastrin), 그렐린(ghrelin), 췌장 폴리펩티드, 물질 P, 히스타민 및 세로토닌, 및 성장 인자, 예컨대, 종양 성장 인자-베타(TGF- β) 및 결합 조직 성장 인자(CTGF)를 비롯한 GEP-NEN 세포 분비 생성물이 있다. 분비 생성물은 종양 하위유형 및 기원에 따라 달라질 수 있다.

[0119] 일례에서, 바이오마커는 다양한 GEP-NEN 하위유형들, 단계들, 공격성 정도 또는 치료 반응성의 기저를 이루는 조절 유전형(즉, 부착, 이동, 증식, 아포토시스, 전이 및/또는 호르몬 분비)과 관련된 유전자 생성물이다.

[0120] 총 51개의 차등 발현되는 바이오마커 유전자들이 GEP-NEN들의 진단, 예후 및/또는 모니터링을 위해 발견되었다. 상기 51개의 차등 발현되는 GEP-NEN 바이오마커 및 하우스키퍼 유전자 ALG9에 대한 더 상세한 내용은 표 1에서 확인된다.

표 1

GEP-NEN 바이오마커/하우스킵퍼 서열 정보

유전자 명칭	RefSeq 수납번호	서열	서열번호
ALG9	NM_024740.2	GTCTTTTGTCCCTCGGCGGACACCGTTTGCCAGCCAAAGC TATGTCTGCGCGCTCACCGACTTCATAGGGTGCCGAATTC TTTTTCCTCCAGGCTTGCCATGGCTAGTCGAGGGGCTCGG CAGCGCCTGAAGGGCAGCGGGCCAGCAGTGGGGATACGG CCCCAGCTGCGGACAAGCTGCGGGAGCTGCTGGGCAGCCG AGAGGCGGGCGGCGCGGAGCACCAGCAGTTATCTGGG AACAAAGCAGGACAAGTCTGGGCACCTGAAGGATCTACTG CTTTCAAGTGTCTGCTTTCAGCAAGGTTATGTGCTGCTCT CCTGAGCAACATCTCTGACTGTGATGAAACATTCAACTAC TGGGAGCCAAACACACTACCTCATCTATGGGAAGGGTTTC AGACTTGGGAATATTTCCCGAGCATATGCCATTGCTCCTA TGCTTACCTGTTGCTTCATGCCTGGCCAGCTGCATTTCAT GCAAGAATTCTACAACTAATAAGATTCTGTGTTTACT TTTTGCGATGTCTTCTGGCTTTGTGAGCTGTATTGTGA ACTTTACTTTTACAAGGCTGTGTGCAAGAAGTTGGGTTG CACGTGAGTCGAATGATGTAGCCTTCTTGGTTCTCAGCA CTGGCATGTTTGTCTATCATCAGCATTCCTTCCTAGTAG CTTCTGTATGTACACTACGTTGATAGCCATGACTGGATGG TATATGGACAAGACTTCCATTGCTGTGCTGGGAGTAGCAG CTGGGGCTATCTTAGGCTGGCCATTCACTGCAGCTCTTGG TTTACCCATTGCCTTTGATTGCTGGTCATGAAACACAGG TGGGAAGAGTTTCTTTTCATTGGTCGCTGATGGCCCTCATAC TATTTCTGGTGCCCTGTGGTGGTCATTGACAGCTACTATTA TGGGAAGTTGGTGATTGCACCACTCAACATTGTTTGTAT AATGTCTTTACTCCTCATGGACCTGATCTTTATGGTACAG AACCTGGTATTTCTATTAAATTAATGGATTCTGAATTT CAATGTAGCCTTTGCTTTGGCTCTCCTAGTCCTACCACTG ACTTCTCTTATGGAATACCTGCTGCAGAGATTTTCATGTTT AGAATTTAGGCCACCCGTATTGGCTTACCTTGGCTCCAAT GTATATTTGGTTTATAATTTCTTCTATCCAGCCTCACAAA GAGGAGAGATTTCTTTTCCCTGTGTATCCACTTATATGTC TCTGTGGCGCTGTGGCTCTCTGCACTTCAGCACAGTTT TCTGTACTTCCAGAAATGTTACCACTTTGTGTTTCAACGA TATCGCCTGGAGCACTATACTGTGACATCGAATTGGCTGG CATTAGGAAGTGTCTTCTGTTTGGGCTCTTGTCAATTTTC TCGCTCTGTGGCACTGTTTCAGAGGATATCACGGGCCCTT GATTTGTATCCAGAATTTACCGAATTGCTACAGACCCAA CCATCCACACTGTCCAGAAAGCAGACCTGTGAATGTCTG TGTGGGAAAAGAGTGGTATCGATTTCAGCAGCTTCCTT CTTCTGACAATTGGCAGCTTCAGTTTATTCATCAGAGT TCAGAGGTCAGTTACCAAAACCTTTTGCAAGAGGACCTCT GGCCACCCGATTGTTCTACTGACATGAATGACCAGAAT CTAGAAGAGCCATCCAGATATATTGATATCAGTAAATGCC ATTATTTAGTGGATTGAGACCCATGAGAGAAACACCCCG GGAGCCAAAATATTCATCCAATAAAGAAGATGGATCAGC TTGGCCTATAGACCATTCCTTGATGCTTCTAGATCTTCAA AGCTGCTGCGGGCATTCATGTCCCTTCTCTGTCAGATCA GTATACAGTGTACGTAACTACACCATCCTCAAACCCCG AAAGCAAAGCAAATCAGGAAGAAAAGTGGAGGTTAGCAAC ACACCTGTGGCCCCAAAGGACAACCATCTGTAACTATT GATTCCAGTGACCTGACTCCCTGCAAGTCATCGCCTGTAA CATTTGTAATAAAGGTCTTCTGACATGAATACTGGAATCT GGGTGTCTGGGCTAGTCAAAGTCTATTTCAAAGTCTAAT	1

[0121]

	<p> CAAAGTCACATTTGCTCCCTGTGTGTCTCTGTTCTGCA TGTAACCTTTTTGTCAGCTAGGCAGAGAAAGGCCCTAAAGC ACAGATAGATATATTGCTCCACATCTCATTTGTTTTCTCTC TGTTCAATTATTACTAGACCGGAGAGAGCAGAACCAAC TTACAGGAAGAATTGAAAACTCTGGTACTGGATGGCTGTG ATAAGCTGTTCTCCCACTCTGGCCTGGCATCTGAGAACT AGCAAGCCTCTCTTAGGCCATATGGGCTTCTCCACCAAAG CTGTTTGGCAGCTCCTAGCAGACCTTCTTATTGAAATCCT CATGCTGAAAAATGAACACAGCCTAGTTGCCAACCCACATG TCCTTTTACCTCCAGCAAGACTAAGCTTCTTTAAAGCAC TTCACAGGACTAGGACCTGTCTCTGGAGCTATCTCAGGAA AAAGGTGACCATTTGAGGAACTGTGACCTAATTTTATTAT AATGATGCCTCTAATTTTCATTTCCCTTTACAACCACTGT AACTATAAGGTTGTATTGCTTTTTTGTTCAGTTTTCAGCAT GCTATTTTTTGAATTCTAGACTCCTCCATGTGAAGATATC AACAGACAAAACCTACAACCTGTATAGGACATATTGGAGAA AATTCTATCAATTGATACATTTGGATGACATCACATTTTT AAGTAATGTAATCTGAGGCCATTGCTGAGGAAATTAAGAA TTTTCCCTTTTTTTTAAACACCCCCAGTGAAAAGGATCAG TGTATATTTATAGCACCTATTTTTTAGTTCTGTCTGTGTG GAGGCACATCCTGCATGGGGCACTTCTAGTCAAATAGGCA ATGATAAGGACCTAATTAAGTGTGATAAGTGTATACTAT TACTTTAAAGCCTTTACAGTCAGTACTTCAGTTTACAAG GCACCTTTCACAGCATCTCGTTTGATCCTCACAGTCACAAC ATGTGGTAGACAAGGCAGGTGATTTTTATCCCCATTTTAC AGATAAGGAAACAGGCTGCGGGTGGGGAGTGAGGGGAGGT AAAGATAGTTAGTTGCTTAAAGTGCACAGCCAGTAAGTA ATAGAGCTGGGACTGGAACCCAGGTTTCTTACTCTCATC TATTGCTCCTCCATATTTCTCACTCAACCATGAAAACATT ACTTGAAAGGACTGATGAGGTTAACCAGAGACCTAACTGA TATTGTAACCTTCTATTTTAAAGGAAGAATTGTGTCTGTAT TTGAGTTCTTTGGAGCCTCCAGTCTGCCTGTGTGTAGAC CAGCACAGCAGTGCTGTGTGATGCAGCCTGACCTGTGGCA GGAAAGTAGTGCTTCTGTTTGGAAAGTCATGTTCTTTTGCA GCCACACAGGATCCAAATATCAGTACTATTCCTGTAGTCA ATCTGGGGTACATTATAGGTGCCTTATTTCCCTAAGGGT AACTGATCTGAATATCTGCAAAATAGGATGAATCTATTTTT CAGAAGTTCCATCTTTCATTTTTCTTTTTTTTTTTGAGAC AGAGTCTCATTCTGTGCGCCATGCTGGAGTGCAGTGGCGC GATCTCGGCTCGCTGCAACCTCTGCCTCCAGGTTGAAGC AATTCTCATGCCTCAGCCACCCGAGTAGCTGGGATTACAG GCATGCGCCATCATGCCAGCTAATTTATGTATTTTAGT AGAGTTGGAGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGGA CTCCTGACCTCAGGTCATCCACCCGCTCAGCCTCCCAA GTGCTGGTATTACAGGCGTGAGCCACCGACCCAGCCCCA TCTTTTCATTTCAAAGAGAAGGGCATTCTAATAGGAACTG GTGCCAAGAGAGAAGAAAAGAGTGATAACAGAAGAAATG GCTAGTTACAATATTAAAAAGCTCCTCTTGAGATCTCCT CTGCAGGAATATCAGAGACGGAGTTGAAGCGCTGGAGAGG TAATAGGTCTAGACAGTACAGAACAACTAAGTGGGAGTGT GTGAGGATAGACTGGGCTCCCCCTTGCTTGAAAGATCTCT GGCATTTAATTCTCAATTCTTGATTACTATTTCCAGTGT AAAACCTAGCACATATGATCTGACTACAGGACAGAGAATTT TAAGTGAAACATTTGCCTTACTTGCAGTAATAATGTGCTG TTCTTTCACAGTAGCTAAGGCCCTCTATGTTTCCAGAGGT AAATAAGAATCCAGGAATGGAGGTCCATCTGTGATGAATG GCTTTTTTCTAATCAAAGTAGTATAATGCTGTTTATCTG </p>	
--	--	--

[0122]

		<p>TTTTGTCATCTTGT TTTTTTTTTTTTTTAAAAAACAAAA CCTTAATTATAATATAGCGCAAAGAAAGGCCAGGACTGAT GCAGGGATTCCCTTGGAATATCAGTTCCTATCACTTTTAA AACCTGATTTTGGATCTCTGTCTATGTATGTCTTTAG TGAGAGCACAAATACATGGCAGAACGCTGTGCCAAATGTTA TAGGTAAGGAATATAGAAATGAATGTTTTTGTGTGAAG GTGTTTTTCATGTGATATTTTATAAACACATTTAAAAAAT CTCCATCACTTTTATAGTAAGGATAGCTTTGCCTGG GAAAAACAGTTTCAACACACCTGCTCAGAGTAGCAGTTCT CCCTCAAAAAGCAGTGTTCAGCCTGCACTGACTGTTCTG CTTGCCAAAAGGAGGAAGCATGCAAGATACTTATTTCTCC ATAGATTGTGGAGTATAGAGGGATGTGGGACTACAGATTA TTATTTTTTTTCCCGAGACAGAGTCTTGCTCTGTCGCCC AGGTGGAACACAAATGGCAGACCTCAGCTCACTGCAACC TCTGTCTCCCGGTTCAAGCAATTCTCTGCTTCAAGCTC CTGAGTAGCTGGGATTACAGGCACACACCACCACCGCACT CAGCTAATTTTTGTATTTTATAGAGGTGGGGTTTTACC ATGTTGGCCAGGCTGGTCTTAAACTCCTGACCTTGTAATC ATCCCGCCTCGGCCTCCTAAAGTGCTAGGATTACAGGCAT GAGCCACCGCACCGGCCAGATAATTTTAAATAGCCTTT GATCATGGGGTGAGTGAGGGAGTAGGTATACTTGGCAAAT GCATGGTTCTCTGATTCTAGCTCTAAAGCAGCCTTATCT GAATCCCCAAATCTGTGATGCTGAGTACCATTACTGAAC CAGTCTGCACGGTAGGCATCTGCTACCAAAATTTACCTCC TACCTGGTAGGTGTCTCTGATAAGAAAGAAGACAGGTTA TTTTAATTTTTTGAGATAATCACGAAAAATGCAGCCCAT ACTCTTTATTACCGAATTCAGTTTGGAATAGACCCCTTT GTTTTAAATCATGATGGGTCTTTATCCCAATCATTTATCT GGGTCATTTTTCCAACCTTGGAGTCTAGGAAAGAACCTT GAAAACCTGATATGATTCTGCAGCATGAGGTCTACGGTGA CCATTTGGGCAAAGCTCCAGTGGCAATCATTTATTTGTGTT TTGCATTTCTGGGATTATTGAAATAAGAATTCACTGTG ATTATGTAGTCTTCTGGCTAGTATCAGGCAGCTCTGCTTT TAATTTGGTTAATTTTATTTTCTCTGAAGAGGGAGAAGAG GTACAATTTAATCTTGGCCTCCACAAGCATATTAAGCTC ACGTGTTAATCAGTGCATTCTTATGCTCCTACATTAAATG CCTTGGGTAATGGATAAATGGACATGTGCCAGCTTTAA TTTTTTTTTGCAACAGAAAGATCAGACTTCCGTATGGCATC GTTGGATTTAGAGGCTTTCTGGTGTATCTGTAATCTGA ATGTTGCCTTCTGCCAGTCTGTATAACCAGGTGATTCATG CTGCAAATGAAATCAGGAAGCAGTAAAGTGTAAAGCAAG AGTATTGTCCAATCACTTGTCTTCCTGATCCTTGTACTT TATTTACGTGTGCGGTGTTTACATTACATACTTATATTTT CTGTGAAAGAAAGAGTTAAATAAATTGTAGCAGTTTGA</p>	
AKAP8L	NM_014371.3	<p>ACTGATATGAGGAGGCATAGAGATAGACAGCGGTTCCCTTC CAATAGACGTGAAGCCGAGGCCGGTATGAGCCAATGCGGT CGGGAGGCGGGCTCGGGTGTGTGGAGGGGACCCTGTG GTTAGCAGCAGCTATCGCAGCGTCGGATGTTCAAGCAGC AGAAGCCGGCGTCGTCGGATGTTGTGTGCCCAGCCACCAT GAGCTACACAGGCTTTGTCCAGGGATCTGAAACCACTTTG CAGTCGACATACTCGGATACCAGCGCTCAGCCACCTGTG ATTATGGATATGGAACCTGGAACCTGGGACAAATAGAGG CTACGAGGGCTATGGCTATGGCTATGGCTATGGCCAGGAT AACACCACCAACTATGGGTATGGTATGGCCACTTCACACT CTTGGGAAATGCCTAGCTCTGACACAAATGCAAAACACTAG TGCTTCGGGTAGCGCCAGTGCCGATTCCGTTTATCCAGA ATTAACCAGCGCTTAGATATGGTGCCGATTTGGAGACAG</p>	2

[0123]

		ACATGATGCAAGGAGGCGTGTACGGCTCAGGTGGAGAAAG GTATGACTCTTATGAGTCTGCGACTCGAGGGCCGTCCTG AGTGAGCGCGACCTGTACCGGTCAGGCTATGACTACAGCG AGCTTGACCCCTGAGATGGAATGGCCTATGAGGGCCAATA CGATGCCTACCGCGACCAAGTCCGCGATGCGTGGCAACGAC ACCTTCGGTCCCAGGGCACAGGGCTGGGCCCGGGATGCC GGAGCGGCCGGCCAATGGCCTCAGGCTATGGGCGCATGTG GGAAGACCCCATGGGGGCGGGGGCCAGTGCATGTCTGGT GCCTCTCGGTGCCCTCCCTCTTCTCCAGAACATCATCC CCGAGTACGGCATGTTCCAGGGCATGCGAGGTGGGGCGC CTTCCCGGGCGGCTCCCGCTTTGGTTTCGGGTTTGGCAAT GGCATGAAGCAGATGAGGCGGACCTGGAAGACCTGGACCA CAGCCGACTTCCGAACCAAGAAGAAGAAGAGAAAGCAGGG CGGCAGTCTGATGAGCCAGATAGCAAAGCCACCCGCACG GACTGCTCGGACAACAGCGACTCAGACATGATGAGGGCA CCGAGGGGGAAGCCACAGAGGGCTTGAAGGCACCGAGGC TGTGGAGAAGGGCTCCAGAGTGGACGGAGAGGATGAGGAG GGAAAAGAGGATGGGAGAGAAGAAGGCAAGAGGATCCAG AGAAGGGGGCCCTAACCCAGGATGAAAATGGCCAGAC CAAGCGCAAGTTGCAGGCAGGCAAGAAGAGTCAGGACAAG CAGAAAAGCGGCGAGCGAGCCGATGGTGGAAAGGATCC AGTTTGTGTCTCTGTGCAATACCGACCTTCTATGA GGACGAGATGGCCAGCCATCTTGACAGCAAGTTCCACAAG GAACACTTTAAGTACGTAGGCACCAAGCTCCCTAAGCAGA CGGCTGACTTTCTGCAGGAGTACGTCACTAACAAAGCCAA GAAGACAGAGGAGCTCCGAAAACCGTGGAGGACCTTGAT GGCCTCATCCAGCAAATCTACAGAGACCGGATCTGACCC AGGAAATTGCCATGGAGCATTGTGTGAAGAAGTGGAGGC AGCCCATTTGTGACGCTGCGACCTCTTCATTCCCATGCAG TTTGGGATCATCCAGAAGCATCTGAAGACCATGGATCACA ACCGAAACCGCAGGCTCATGATGGAGCAGTCCAAGAAGTC CTCCCTCATGGTGGCCCGCAGTATTCTCAACAACAAGCTC ATCAGCAAGAAGCTGGAGCGCTACCTGAAGGGCGAGAACC CTTTCACCGACAGCCCCGAGGAGGAGAAGGAGCAGGAGGA GGCTGAGGGCGGTGCCCTGGACGAGGGGGCGCAGGGCGAA GCGGCAGGGATCTCGGAGGGGCGCAGAGGGCGTGCCGGCGC AGCCTCCCGTGCCCCAGAGCCAGCCCCGGGGCCGTGTC GCCGCCACCGCCGCCGCCCCAGAGGAGGAGGAGGGGC GCCGTGCCCTTGCTGGGAGGGGCGCTGCAACGCCAGATCC GCGGCATCCCGGGCCTCGACGTGGAGGACGACGAGGAGGG CGGCGGGGGCGCCCCGTGACCCGAGCTCGGGGCGGGCGGA GCCCCGCTGGCCGAAGCTGGAACCAACCTAATAAAGTT TTCCCATCCCAACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
APLP2	NM_001142276.1	AGAAGGAGGGCGTGGTAATATGAAGTCAGTTCGGTTGGT GTAAAAACCCCGGGGCGGCGGCAACTGGCTTTAGATGCT TCTGGGTGCGGTTGTCTAAGCGAGGAGTCCGAGTGTGTG AGCTTGAGAGCCGCGCTAGAGCGACCCGGCGAGGGATG GCGGCCACCGGACCGCGGCGCCGACGCCAGGGCAGGC TCCTGCTTCTGCTGCTGGTGGGGCTCACGGCGCCTGCCTT GGCGCTGGCCGGCTACATCGAGGCTCTTGACGCCAATGCC GGAACAGGATTGCTGTTGCTGAGCCTCAAATCGCAATGT TTTGTGGGAAGTTAAATATGCATGTGAACATTCAGACTGG GAAATGGGAACCTGATCCAACAGGCACCAAGAGCTGCTTT GAAACAAAAGAAGAAGTTCTTCAGTACTGTGAGGAGATGT ATCCAGAGCTACAGATCACAATGTGATGGAGGCAACCA GCGGGTTAGTATTGACAACTGGTGCCGGAGGGACAAAAG CAATGCAAGAGTCGCTTTGTTACACCTTTCAAGTGTCCTG	3

[0124]

		<p> TGGGTGAATTTGTAAGTGATGTCTGCTAGTTCAGAAAA GTGCCAGTTTTTCCACAAAGAGCGGATGGAGGTGTGTGAG AATCACCAGCACTGGCACACGGTAGTCAAAGAGGCATGTC TGACTCAGGGAATGACCTTATATAGCTACGGCATGCTGCT CCCATGTGGGGTAGACCAGTTCATGGCACTGAATATGTG TGCTGCCCTCAGACAAAGATTATGGATCTGTGTCAAAG AAGAGGAAGAGGAAGATGAAGAGGAAGAGGAAGAGGAAGA TGAAGAGGAAGACTATGATGTTTATAAAAGTGAATTCCT ACTGAAGCAGATCTGGAAGACTTCACAGAAGCAGCTGTGG ATGAGGATGATGAGGATGAGGAAGAAGGGAGGAAGTGGT GGAGGACCGAGATTACTACTATGACACCTTCAAAGGAGAT GACTACAATGAGGAGAATCCTACTGAACCGGCAGCGACG GCACCATGTGAGACAAGGAAATTACTCATGATGTCAAAGC TGTCTGCTCCCAGGAGGCGATGACGGGGCCCTGCCGGGCC GTGATGCCTCGTTGGTACTTCGACCTCTCCAAGGAAAAGT GCGTGCGCTTTATATATGGTGGCTGCGGGCGCAACAGGAA CAATTTTGAGTCTGAGGATTATGTATGGCTGTGTGTAAG GCGATGATTCCCTCCAACCTCCTCTGCCAACCAATGATGTTG ATGTGTATTTGAGACCTCTGCAGATGATAATGAGCATGC TCGCTTCCAGAAGGCTAAGGAGCAGCTGGAGATTCCGCAC CGCAACCGAATGGACAGGGTAAAGAAGGAATGGGAAGAGG CAGAGCTTCAAGCTAAGAACCTCCCCAAAGCAGAGAGGCA GACTCTGATTGAGCACTTCCAAGCCATGGTTAAAGCTTTA GAGAAGGAAGCAGCCAGTGAGAAGCAGCAGCTGGTGGAGA CCCACCTGGCCCCGAGTGGAAAGCTATGCTGAATGACCGCCG TCGGATGGCTCTGGAGAACTACCTGGCTGCCTTGCACTCT GACCCGCCACGGCCTCATCGCATTCCTCCAGGCCTTACGGC GTTATGTCCGTGCTGAGAACAAAGATCGCTTACATACCAT CCGTCAATTACAGCATGTGTTGGCTGTTGACCCAGAAAAG GCGGCCAGATGAAATCCCAGGTGATGACACATCTCCACG TGATTGAAGAAAGGAGGAACCAAGCCTCTCTCTGCTCTA CAAAGTACCTTATGTAGCCCAAGAAATTCAAGAGGAATTT GATGAGCTCCTTCAGGAGCAGCGTGCAGATATGGACCACT TCACTGCCTCAATCTCAGAGACCCCTGTGGACGTCCGGGT GAGCTCTGAGGAGAGTGAGGAGATCCACCGTTCCACCCC TTCCACCCCTTCCCAGCCCTACCTGAGAACGAAGGATCTG GAGTGGGAGAGCAGGATGGGGGACTGATCGGTGCCAAGA GAAAGTGATTAAACAGTAAGAATAAAGTGGATGAAAACATG GTCATTGACGAGACTCTGGATGTTAAGGAATGATTTTCA ATGCCGAGAGAGTTGGAGGCCTCGAGGAAGAGCGGGAATC CGTGGGCCCACTGCGGAGGACTTCAGTCTGAGTAGCAGT GCTCTCATTTGGCCTGCTGGTCATCGCAGTGGCCATTGCCA CGGTCACTCGTCATCAGCCTGGTGATGCTGAGGAAGAGGCA GTATGGCACCATCAGCCACGGGATCGTGGAGGTTGATCCA ATGCTCACCCAGAAAGAGCGTCACCTGAACAAGATGCAGA ACCATGGCTATGAGAACCCACCTACAAATACCTGGAGCA GATGCAGATTTAGGTGGCAGGGAGCGCGGCAGCCCTGGCG GAGGGATGCAAGTGGGCCGGAAGATCCACGATTCCGATC GACTGCCAAGCAGCAGCCGCTGCCAGGGGCTGCGTCTGAC ATCCTGACCTCCTGGACTGTAGGACTATATAAAGTACTAC TGTAAGAACTGCAATTTCCATTCTTTTAAATGGGTGAAAAA TGGTAATATAACAATATATGATATATAAACCTTAAATGAA AAAAATGATCTATTGCAGATATTTGATGTAGTTTTCTTTT TTAAATTAATCAGAAACCCCACTTCCATTGTATTGTCTGA CACATGCTCTCAATATATAATAAATGGGAAATGTCGATTT TCAATAATAGACTTATATGAGGCTGTCGTTCCGGTTATG TTGTGTAAGTCAACTCTTCAGCCTCATTCACTGTCTGGC </p>	
--	--	--	--

[0125]

		<p>TTTTATTTAAAGAAAAAAGGCAGTATTCCTTTTAAATGAGCTTTCAGGAAGTTGCTGAGAAATGGGGTGGAATAGGGAACGTGAATGGCCACTGAAGCACGTGAGAGACCCTCGCAAAATGATGTAAAGGACCAGTTCTTTGAAGTCCAGTGTTTCCACGGCTGGATACCTGTGTGTCTCCATAAAAGTCCTGTCACCAAGGACGTTAAAGGCATTTTATTCAGCGTCTTCTAGAGAGCTTAGTGATACAGATGAGGGTGTCGCTGCTGCTTTCCTTCGGAATCCAGTGCTCCACAGAGATTAGCCTGTAGCTTATATTGACATTCTTCACTGTCTGTTGTTTACCTACCGTAGCTTTTACCGTTCACTTCCCTTCCAACATATGTCCAGATGTGCAGGCTCCTCCTCTCTGGACTTTCTCCAAAGGCACTGACCCTCGGCCTCTACTTTGTCCCTCACCTCCACCCCCTCCTGTCAACGGCCTTGTGACATTCACTCAGAGAAGACCACACCAAGGAGCGCGCTGCCCCAGGAGAGAACACGGGAGGGTTTGTGTGTGAAAGGAAAGTAGTCCAGGCTGTCCCTGAAACTGAGTCTGTGGACACTGTGGAAGCTTTGAACAATTGTGTTTTCGTACAGGAGTCTTTGTAATGCTTGACAGTTGATGTCGATGCTCACTGCTTCTGCTTTTCTTTCTTTTATTATTTAAATCTGAAGGTTCTGGTAACCTGTGGTGTATTTTATTTTCTCTGTGACTGTTTTTGTGTTTTTCTCTTTTCTCTCCCTTTGACCTATTCTATGCTCTACCACTATGCACAGATTAACTTCACCTACAACTCCTTAATATGATCTGTGGAGAATGTACACAGTTTAAACACATCAATAAATACTTTAACTTCCACCGAGAAAAA</p>	
ARAF1	NM_001654.4	<p>CTTGACAGACGTGACCCTGACCAATAAGGGTGGAAGGCTGAGTCCCAGAGCCAATAACGAGAGTCCGAGAGGCGACGGAGCGGACTCTGTGAGGAAACAAGAGAGAGGCCAAGA TGGAGACGGCGCGGCTGTAGCGGCGTGACAGGAGCCCCA TGGCACCTGCCAGCCCCACCTCAGCCATCTTGACAAAA TCTAAGGCTCCATGGAGCCACCACGGGGCCCCCTGCCAA TGGGGCCGAGCCATCCCGGGCAGTGGGCACCGTCAAAGTA TACCTGCCCAACAAGCAACGACGCTGTTGACTGTCTCGGG ATGGCATGAGTGTCTACGACTCTCTAGACAAGGCCCTGAA GGTGCGGGGTCTAAATCAGGACTGCTGTGTGGTCTACCGA CTCATCAAGGGACGAAAGACGGTCACTGCCTGGGACACAG CCATTGCTCCCCTGGATGGCGAGGAGCTCATTGTGAGGT CCTTGAAGATGTCCCGCTGACCATGCACATTTTGTACGG AAGACCTTCTTACGCTGGCGTTCTGTGACTTCTGCCTTA AGTTTCTGTTCATGGCTTCCGTTGCCAAACCTGTGGCTA CAAGTTCCACCAGCATTTGTTCCCAAGGTCCCCACAGTC TGTGTTGACATGAGTACCAACCGCCAACAGTTCTACCACA GTGTCCAGGATTGTCCGGAGGCTCCAGACAGCATGAGGC TCCCTCGAACCGCCCTGAATGAGTTGCTAACCCCCAG GGTCCCAGCCCCGACCCAGCACTGTACCCGGAGCACT TCCCTTCCCTGCCCGAGCAATGCCCTTACAGCGCAT CCGCTCCACGTCCACTCCCAACGTCCATATGGTCAGCACC ACGGCCCCATGGACTCCAACCTCATCCAGCTCACTGGCC AGAGTTTCAGCACTGATGCTGCCGCTAGTAGAGGAGGTAG TGATGGAACCCCCGGGGAGCCCCAGCCAGCCAGCGGTG TCCTCGGGGAGGAAGTCCCACATTCCAAGTCACCAGCAG AGCAGCGCGAGCGGAAGTCTTGGCCGATGACAAGAAGAA AGTGAAGAACCTGGGGTACCGGGACTCAGGCTATTACTGG GAGGTACCACCCAGTGAGGTGCAGCTGCTGAAGAGGATCG GGACGGGCTCGTTTGGCACCGTGTTCGAGGGCGGTGGCA TGGCGATGTGGCGTGAAGGTGCTCAAGGTGTCCAGCCC ACAGCTGAGCAGGCCAGGCTTCAAGAATGAGATGCAGG TGCTCAGGAAGACGCGACATGTCAACATCTTGCTGTTTAT</p>	4

[0126]

		<p>GGGCTTCATGACCCGGCCGGGATTTGCCATCATCACACAG TGGTGTGAGGGCTCCAGCCTCTACCATCACCTGCATGTGG CCGACACACGCTTCGACATGGTCCAGCTCATCGACGTGGC CCGGCAGACTGCCCAGGGCATGGACTACCTCCATGCCAAG AACATCATCCACCGAGATCTCAAGTCTAACAAACATCTTCC TACATGAGGGGCTCACGGTGAAGATCGGTGACTTTGGCTT GGCCACAGTGAAGACTCGATGGAGCGGGGCCAGCCCTTG GAGCAGCCCTCAGGATCTGTGCTGTGGATGGCAGCTGAGG TGATCCGTATGCAGGACCCGAACCCCTACAGCTTCCAGTC AGACGTCTATGCCTACGGGGTTGTGCTCTACGAGCTTATG ACTGGCTCACTGCCTTACAGCCACATTTGGCTGCCGTGACC AGATTATCTTTATGGTGGGCGGTGGCTATCTGTCCCCGGA CCTCAGCAAAATCTCCAGCAACTGCCCCAAGGCCATGCGG CGCTGTGTCTGACTGCCTCAAGTTCCAGCGGGAGGAGC GGCCCTCTTCCCCAGATCCTGGCCACAATTGAGCTGCT GCAACGGTCACTCCCCAAGATTGAGCGGAGTGCCTCGAA CCCTCCTTGCACCGCACCCAGGCCGATGAGTTGCCTGCCT GCCCTACTCAGCGCAGCCCGCTTGTGCCTTAGGCCCGCC CAAGCCACCAGGGAGCCAATCTCAGCCCTCCACGCCAAGG AGCCTTGCCACCAGCCAATCAATGTTCTGCTCTGCCCTG ATGCTGCCTCAGGATCCCCCATTTCCACCTGGGAGATG AGGGGGTCCCCATGTGCTTTCCAGTTCTTCTGGAATTGG GGGACCCCGCCAAAGACTGAGCCCTGTCTCTCCATC ATTTGGTTTCTCTTGGCTTTGGGGTACTTCTAAATTTT GGGAGCTCCTCCATCTCCAATGGCTGGGATTTGTGGCAGG GATTCCTACTCAGAACCTCTCTGGAATTTGTGCCTGATGTG CCTTCCACTGGATTTTGGGGTTCCAGCACCCCATGTGGA TTTGGGGGGTCCCTTTTGTGTCTCCCCGCCATTCAAGG ACTCCTCTCTTCTTACCAAGAAGCACAGAATTCTGTCTG GGCCTTTGCTTGTAAAAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG AAAAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG AA</p>	
ATP6V1H	NM_015941.3	<p>AGCAGTCACGTGCCTCCGATCACGTGACCGGCGCCTCTGT CATTTCTACTGCGGCCGCCCTGGCTTCTCTTACCTGTGCG GCCCTCAACGTCTCCTTGGTGCGGGACCCGCTTCACTTTC GGCTCCCGGAGTCTCCCTCCACTGCTCAGACCTCTGGACC TGACAGGAGACGCCCTACTTGGCTCTGACGCGGCGCCCCAG CCCGGCTGTGTCCCGGCGCCCCGAGCACCTCTCCCTGCC GGCTTTGGGTGCGTTGTGGGGTCCCGAGGATTCGCGAGAT TTGTTGAAAGACATTCAAGATTACGAAGTTTAGATGACCA AAATGGATATCCGAGGTGCTGTGGATGCTGCTGTCCCCAC CAATATTATTGCTGCCAAGGCTGCAGAAGTTCGTGCAAAC AAAGTCAACTGGCAATCCTATCTTCAGGGACAGATGATTT CTGCTGAAGATTGTGAGTTTATTCAGAGGTTTGAATGAA ACGAAGCCCTGAAGAGAAGCAAGAGATGCTTCAAACTGAA GGCAGCCAGTGTGCTAAAACATTTATAAATCTGATGACTC ATATCTGCAAAGAAGACAGACCGTTCAGTATATACTAACTAT GGTGGATGATATGCTGCAGGAAAATCATCAGCGTGTTAGC ATTTTCTTTGACTATGCAAGATGTAGCAAGAACACTGCGT GGCCCTACTTTCTGCCAATGTTGAATCGCCAGGATCCCTT CACTGTTTATATGGCAGCAAGAATTATTTGCCAAGTTAGCA GCTTGGGGAAAAGAACTGATGGAAGGCAGTGACTTAAATT ACTATTTCAATTGGATAAAAACCTCAGCTGAGTTACAGAA ACTGCGTGGTAGCGGTGTGCTGTGAAACAGGAACAGTC TCTTCAAGTGATAGTTCGCAGTATGTGCAGTGGCTGGCCG GGTGTTCGAGCTGATGCTCCGGGTCAATGAGTACCGCTT TGCTTGGGTGAAGCAGATGGGGTAAATTGCATAATGGGA</p>	5

[0127]

		<p>GTGTTGAGTAACAAGTGTGGCTTTCAGCTCCAGTATCAAA TGATTTTTTCAATATGGCTCCTGGCATTCCAGTCTCAAAT GTGTGAACACCTGCGGCGCTATAATATCATTCAGTTCTG TCTGATATCCTTCAGGAGTCTGTCAAAGAGAAAGTAACAA GAATCATTCTTGAGCATTTCGTAACTTTTAGAAAAATC AACTGAAAGAGAAATCGCCAAGAAATATGCCCTGGCTATG ATTCAGTGCAAAGTTCTGAAACAGTTGGAGAACTTGAAC AGCAGAAGTACGATGATGAAGATATCAGCGAAGATATCAA ATTTCTTTTGAAAAAAGTTGGAGAGAGTGTCCAGGACCTT AGTTCATTTGATGAATACAGTTGAGAACTTAAATCTGGAA GGTTGGAATGGAGTCTGTGCACAAATCTGAGAAATTTTG GAGAGAGAATGCTGTGAGGTTAAATGAGAAGAATTATGAA CTCTTGAAAAATCTTGACAAAATTTTGGAAAGTGCAGATG ATCCCCAAGTCTTAGCTGTGTGCTCAGCATGTTGGAGA ATATGTGCGGCATTATCCACGAGGCAACGGGTCATCGAG CAGCTCGGTGGGAAGCAGCTGGTCATGAACCACATGCATC ATGAAGACCAGCAGGTCCGCTATAATGCTCTGCTGGCCGT GCAGAAGCTCATGGTGCACAACCTGGGAATACCTTGGCAAG CAGCTCCAGTCCGAGCAGCCCCAGACCGCTGCCGCCCGAA GCTAAGCCTGCCTCTGGCCTTCCCTCCGCCTCAATGCAG AACCAGTAGTGGGAGCAGTGTGTTTAGAGTTAAGAGTGAA CACTGTTTGATTTTACTTGGAATTTCTCTGTTATATAGC TTTTCCCAATGCTAATTTCCAACAACAACAATAA CATGTTTGCCCTGTTAAGTTGTATAAAAGTAGGTGATTCTG TATTTAAAGAAAATATTACTGTTACATATACTGCTTGCAA TTTCTGTATTTATGTTCTCTGGAAATAAATATAGTTATT AAAGGATTCTCACTCCAACATGGCCTCTCTCTTACTTG GACTTTGAACAAAAGTCAACTGTTGTCTCTTTTCAAACCA AATTGGGAGAATTGTTGCAAGTAGTGAATGGCAAAATAAA TGTTTTAAATCTATCGCTCTATCAA</p>	
BNIP3L	NM_004331.2	<p>CGTCAGGGGCAGGGGAGGGACGGCGCAGGCGCAGAAAAGG GGGCGGGCGGACTCGGCTTGTGTGTGCTGCCTGAGTGCC GGAGACGGTCTGCTGCTGCCGAGTCTGCCAGCTGTCC GACAATGTCGTCCCACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCTG CACAAACAACAACAACCTGCGAGGAAAAATGAGCAGTCTC TGCCCCCGCCGCCGCCCTCAACAGTTCTGGGTGGAGCT ACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGG AAAAATGGGGGGCTGGAACACGTACCATCTCATCTCCA TCCACAATGGAGACATGGAGAAGATTCTTTGGATGCACA ACATGAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCAC TGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGT TTGATGTGGAATGCACACCAGCAGGGACCATAGCTCTCA GTCAGAAGAAGAAGTTGTAGAAGGAGAGAAGGAAGTCGAG GCTTTGAAGAAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCA GTAGACCCGAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAG ACACCCCTAAACGTTCTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGT GGAGCCATGAAGAAAGGGGGTATTTTCTCCGCAGAAATTC TGAAGGTGTTTCAATCCATCTCTCTCTCTTCTCATGTTTT GGCTTTGGGGCTAGGCATCTATATTGGAAGCGACTGAGC ACACCCCTCTGCCAGCACCTACTGAGGGAAGGAAAAGCCC CTGGAATGCGTGTGACCTGTGAAGTGGTGTATTGTCACA GTAGCTTATTTGAAGTTGAGACCATTTGTAAGCATGACCCA ACCTACCACCTGTTTTTACATATCCAATTCAGTAACTC TCAAATTCAATATTTTATTCAACTCTGTTGAGGCATTTT ACTAACCTTATACCTTTTGGCCTGAAGACATTTTAGAA TTTCCTAACAGAGTTTACTGTTGTTAGAAATTTGCAAGG GCTTCTTTTCCGCAATGCCACCAGCAGATTATAATTTTG</p>	6

		<p>TCAGCAATGCTATTATCTCTAATTAGTGCCACCAGACTAG ACCTGTATCATTTCATGGTATAAATTTTACTCTTGCAACAT AACTACCATCTCTCTCTTAAAACGAGATCAGGTTAGCAAA TGATGTAAAAGAAGCTTTATGTCTAGTTGTTTTTTTCC CCCAAGACAAAGGCAAGTTTCCCTAAGTTTGAGTTGATAG TTATTAAGAAACAAAACAAAAAAGGCAAGGCA CAACAAAAAATATCCTGGGCAATAAAAAAATATTTAA ACCAGCTTTGGAGCCACTTTTGTCTAAGCCTCCTAATA GCGTCTTTTAATTTATAGGAGGCAAACTGTATAAATGATA GGTATGAAATAGAATAAGAAGTAAATACATCAGCAGATT TTCATACTAGTATGTTGTAATGCTGTCTTTCTATGGTGT AGAATCTTTCTTTCTGATAAGGAACGCTCTCAGGCTTAGAA ATATATGAAATTGCTTTTGGAGATTTTGCCTGTGTGTT GATATTTTACGATAATTAGCTGCATGTGAATTTTTCAT GACCTTCTTTACATTTTATTTTATTTCTTTATTTT TTTCTCTAAGAAGAGGCTTGGAAATGAGTTCCAATTTGT GATGTTAATACAGGCTTCTGTTTGGAAAGCATCACCTA TACTCTGAAGCCTTAAACTCTGAAGAGAATTGTTTCAGA GTTATTCGAAGCACTTGTGCAACTTGGAAAAACAGACTTG GGTGTGGGAACAGTTGACAGCGTCTGAAAGATGCCAT TTGTTTCTCTGATCTCTCACTGAATAATGTTTACTGTA CAGTCTTCCCAAGTGATTCTCGCACTGCAGGCACTGGT CATTTTCTCATGTAGCTGTCTTTTTCAGTTATGGTAACTC TTAAAGTTTCAAGCACTCAACAGATTCTTTCAGTGATATA CTTGTTTCGTTTCTTCTAATATGTGAAGCTTTAGGACCAA ATTGTTAGAAAGCATCAGGATGACCAGTTATCTCGAGTAG ATTTCTTGGATTTCAGAACATCTAGCATGACTCTGAAGG ATACCACATGTTTATATATAAATAATTACTGTTTATGAT ATAGACATTGATATTGACTATTTAGAGAACCGTTGTTAAT TTTAAACTAGCAATCTATAAGTGCACCAGTCAACTTG AATAAAACACTATGACAGACAGGTTTGCCAGTTTGCAAG AACTAACTCTTTCTCACATCAACATTTGTAAAATGATG TGTATAGTGGAAAATAACATATAGATTAAACAAAATTT TATCTTTTTCAAGAATATAGCTGGCTATCTTTAAGAAAG ATGATATATCCTAGTTTGAAGTAATTTCTTTTTCTT TCTAGCATTGATGTCTAAATAATTTGGACATCTTTTTC CTAGACCATGTTCTGTCTTACTCTTAAACCTGGTAACAC TTGATTTGCCTTCTATAACCTATTTATTTCAAGTGTTCAT ATTTGAATTTCTTGGGAAGAAAGTAAATCTGATGGCTCA CTGATTTTGAAGGCTGAATAAAATGGAAGACTGGA AAGTTAGGAGAACTGACTAGCTAACTGCTACAGTATGCA ATTTCTATTACAATTGGTATTACAGGGGGGAAAAGTAAAA TTACACTTTACCTGAAAGTGAATCTTACAGCTAGTGCA TGTGCTCTTCCCAAGTTGAGCAGCTTCTATCAGTGGTG CCACTGAACTGGGTATATTATGATTTCTTTCAGCGTTA AAAAGAAACATAGTGTGCCCTTTTCTTAAAGCATCAGT GAAATTATGGAATTTACTTAAACGTTGAATACATCATCA CAGTAGAATTTATATGAGAGCATGTAGTATGTATCTGTA GCCCTAACACATGGGATGAACGTTTACTGCTACCCAG ATTTGTGTTGAACGAAACATTTGTGGTTGGAAAGGAGAA TTCAACAATTAATAGTTGAAATTTGTGAGGTTAATGTTTAA AAAGCTTTACACCTGTTTACAATTTGGGACAAAAAGGCA GGCTTCATTTTCATATGTTTGTGAAACTGGCTCAAGA TGTTTGTAAATAGAATCAAGGCAAACTGCACAACTTG CACATTGGAAGTGCAACAAGTTCCCGTGATGTCAGTAA AATATTTACTATTTCTAAAAAATGAGAATTGAAGACTTAG CCAGTCAGATAAGTTTTTTCATGAACCGGTTGTGGAATTT</p>	
--	--	---	--

[0129]

		ATTGGAATTAAGTCTGAGCCAAAGTGATTATGCATTCTTCAT CTATTTTAGTTAGCACTTGTATCGTTATATACAGTTTAC AATACATGTATAACTTGTAGCTATAAACATTTTGTGCCAT TAAAGCTCTCACAAAACTTAAAAA	
BRAF	NM_004333.4	CGCCTCCCTTCCCCCTCCCCGCCGACAGCGGCGCTCGG GCCCCGGCTCTCGGTTATAAGATGGCGGCGCTGAGCGGTG GCGGTGGTGGCGGCGCGGAGCCGGGCCAGGCTCTGTTCAA CGGGGACATGGAGCCCGAGGCCGGCGCCGGCGCGCGCGCC GCGGCTCTTCGGGTGCGGACCCCTGCCATTCGGGAGGAGG TGTGGAATATCAACAAATGATTAAGTTGACACAGGAACA TATAGAGGCCCTATTGGACAAATTTGGTGGGAGCATAAT CCACCATCAATATATCTGGAGGCCTATGAGAATACACCA GCAAGCTAGATGCACTCCAACAAGAGAACACAGTTATT GGAATCTCTGGGGAACGGAACGATTTTCTGTTTCTAGC TCTGCATCAATGGATACCGTTACATCTTCTCTCTCTCTA GCCTTTCAGTGCTACCTTCATCTCTTTCAGTTTTTCAAAA TCCCACAGATGTGGCAGGAGCAACCCCAAGTCACCACAA AAACCTATCGTTAGAGTCTTCTGCCCAACAAACAGAGGA CAGTGGTACCTGCAAGGTGTGGAGTTACAGTCCGAGACAG TCTAAAGAAAGCACTGATGATGAGAGGTCTAATCCCAGAG TGCTGTGCTGTTTACAGAATTGAGGATGGAGAGAAGAAAC CAATTGGTTGGGACACTGATATTCTCTGGCTTACTGGAGA AGAATTGCATGTGGAAGTGTGGAGAATGTTCCACTTACA ACACACAACCTTTGTACGAAAAACGTTTTTCACCTTAGCAT TTTGTGACTTTTGTGCGAAAGCTGCTTTTCCAGGTTTCCG CTGTCAAACATGTGGTTATAAATTTACCAGCGTTGTAGT ACAGAAGTTCCACTGATGTGTGTTAATTATGACCAACTTG ATTTGCTGTTTGTCTCCAAGTTCTTTGAACACCACCCAAT ACCACAGGAAGAGGCGTCTTAGCAGAGACTGCCCTAACA TCTGGATCATCCCCCTCCGCACCCGCTCGGACTCTATTG GGCCCCAAATTCTCACCAGTCCGTCTCCTTCAAAATCCAT TCCAATTCCACAGCCCTTCCGACCAGCAGATGAAGATCAT CGAAATCAATTTGGGCAACGAGACCGATCCTCATCAGCTC CCAATGTGCATATAAACACAATAGAACCTGTCAATATTGA TGACTTGATTAGAGACCAAGGATTTCTGGTGATGGAGGA TCAACCACAGGTTTGTCTGCTACCCCCCTGCCTCATTTAC CTGGCTCACTAACTAACGTGAAAGCCTTACAGAAATCTCC AGGACCTCAGCGAGAAAGGAAGTCACTTTCATCTCTCAGAA GACAGGAATCGAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCGA GTGATGATTGGGAGATTCTGTGATGGGAGATTACAGTGGG ACAAAGAATTGGATCTGGATCATTGGAACAGTCTACAAG GGAAGTGGCATGGTGATGTGGCAGTGAAAATGTTGAATG TGACAGCACCTACACCTCAGCAGTTACAAGCCTTCAAAAA TGAAGTAGGAGTACTCAGGAAAAACAGCATGTGAATATC CTACTCTTCATGGGCTATCCACAAAGCCACAACCTGGCTA TTGTTACCCAGTGGTGTGAGGGCTCCAGCTTGTATCACC TCTCCATATCATTGAGACCAAAATTTGAGATGATCAAACCT ATAGATATTGCACGACAGACTGCACAGGGCATGGATTACT TACACGCCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTCAAGAGTAA TAATATATTTCTTCATGAAGACCTCAGATAAAAAATAGGT GATTTTGGTCTAGCTACAGTGAAATCTCGATGGAGTGGGT CCCATCAGTTTGAACAGTTGTCTGGATCCATTTTGTGGAT GGCACCAGAAGTCATCAGAATGCAAGATAAAAAATCCATAC AGCTTTCAGTCAGATGTATATGCATTTGGAATTGTTCTGT ATGAATTGATGACTGGACAGTTACCTTATTCAAACATCAA CAACAGGGACCAGATAATTTTATGTTGGGACGAGGATAC CTGTCTCCAGATCTCAGTAAGGTACGGAGTAACGTGCCAA	7

[0130]

		AAGCCATGAAGAGATTAATGGCAGAGTGCCTCAAAAAGAA AAGAGATGAGAGACCACTCTTTCCCCAAATTCTCGCCTCT ATTGAGCTGCTGGCCCGCTCATTGCCAAAAATTCCACGCA GTGCATCAGAACCCTCCTTGAATCGGGCTGGTTCCAAAC AGAGGATTTTAGTCTATATGCTTGTGCTTCTCCAAAAACA CCCATCCAGGCAGGGGATATGGTGCCTTCTGTCCACT GAAACAAATGAGTGAGAGAGTTGAGGAGAGTAGCAACAAA AGGAAAAATAATGAACATATGTTTGCCTATATGTTAAATT GAATAAAATACTCTCTTTTTTTTTTAAGGTGAACCAAGAA CACTTGTGTGGTTAAAGACTAGATATAATTTTTCCCCAAA CTAAATTTTATACTTAACATTGGATTTTAAACATCCAAGG GTTAAAAATACATAGACATTGCTAAAAATTGGCAGAGCCTC TTCTAGAGGCTTTACTTTCTGTTCGGGTTGTATCATTC ACTTGGTTATTTAAGTAGTAACTTCAGTTTCTCATGCA ACTTTTGTGTCAGCTATCACATGTCCTAGGGACTCCA GAAGAAGACCCTACCTATGCCTGTGTTGCAGGTGAGAAG TTGGCAGTCGGTTAGCCTGGGTTAGATAAGGCAAACTGAA CAGATCTAATTTAGGAAGTCAGTAGAATTTAATAATTCTA TTATTATCTTAATAATTTTCTATAACTATTTCTTTTAA TAACAATTTGAAAAATGTGGATGCTTTTATTTCTTTGAA GCAATAAACTAAGTTTCTTTTATAAAAA	
C21ORF7	NM_020152.3	CGCAGCCCCGGTTCTTGCCCGCACCTCTCCCTCCACACCT CCCCGCAAGCTGAGGGAGCCGGCTCCGGCCTCGGCCAGCC CAGGAAGGCGCTCCACAGCGCAGTGGTGGGCTGAAGGGC TCCTCAAGTGCCGCCAAAGTGGGAGCCAGGCAGAGGAGG CGCCGAGAGCGAGGGAGGGCTGTGAGGACTGCCAGCACGC TGTCACTCTCAATAGCAGCCCAACAGATTAAGACATGG GAGATGTACAAGGGCAGCCGTGGGGCTGGCAACAGCTTCG TAATCCTGGCTTCCTGCTTTCTGGGTCAAAGCCCTGGTGG TGTGTTCTTGATATCGGTCCATCTAGTGGCGTTGTTTGAT TCCTCCACCTTGCTGATCATTGCTAGTGTAGCCCCAAG GTGTGGAATAACCTTAAGCCCTTACCGGGTCTTCTGG ACTGAGAATTGTTGTAAAGTAATCTGCTCAGGTGAAAGA CAACTTGAGTGGTTAAATTACTGTCTATGCAAGCGACTAG ATGTTTCAGCTGATTGCACCTTTAGAAGTTATGTGGAACG AGGCAGCAGATCTTAAGCCCTTGCTCTGTGCAGCAGGCT GGAATGCAGTGGTGAATCATGGCTCACTACAGCCCTGAC CTCTGGGCCAGAGATGGAGTCTCGCTATTTTGCCAGG TTGGTCTTGAACACCTGGCTTCAAGCAGTCCTCTGCTTT TGGCTTCTTGAAGTGCTTGGATTACAGTATTTAGTTTAA TGCTCTGCAACAAGTTTGGCCATGTTGGAGGACAATCCAA AGGTCAGCAAGTTGGCTACTGGCGATTGGATGCTCACTCT GAAGCCAAAGTCTATTACTGTGCCGTGGAATCCCGAGC TCCCCTCTGGATGATACACCCCTGAAGACTCCATTCTCT TGGTCTTTCCAGAATTAGACCAGCAGCTACAGCCCTGCC GCCTTGTCATGACTCCGAGGAATCCATGGAGGTGTTCAAA CAGCACTGCCAAATAGCAGAAGAATACCATGAGGTCAAAA AGGAAATCACCTGCTTGAGCAAAGGAAGAAGGAGCTCAT TGCCAAGTTAGATCAGGCAGAAAAGGAGAAGGTGGATGCT GCTGAGCTGGTTCGGGAATTGAGGCTCTGACGGAGGAGA ATCGGACGTTGAGGTTGGCCAGTCTCAATGTGTGGAACA ACTGGAGAACTTCGAATACAGTATCAGAAGAGGCAGGGC TCGTCTAACTTTAAATTTTCAAGTGTGAGCATACGAGGC TGATGACTGCCTGTGCTGGCCAAAAGATTTTATTTTAA ATGAATAGTGAGTCAGATCTATTGCTTCTGTATTATCCC ACATGACAACGTCTATAATGAGTTTACTGCTTGCCAGCT TCTAGCTTGAGAGAAGGGATATTTTAAATGAGATCATTA	8

[0131]

		<p>CGTGAAACTATTACTAGTATATGTTTTTGGAGATCAGAAT TCTTTTCCAAAGATATATGTTTTTCTTTTTTAGGAAGA TATGATCATGCTGTACAAACAGGGTAGAAAAATGATAAAAT AGACTATTGACTGACCCAGCTAAGAATCGTGGGCTGAGCA GAGTTAAACCATGGGACAAACCCATAACATGTTCAACCATA GTTTCACGTATGTGTATTTTTAAATTTTCATGCCTTTAATA TTTCAAATATGCTCAAATTTAAACTGTCAGAACTTCTGT GCATGTATTTATATTTGCCAGAGTATAAACTTTTATACCTC TGATTTTATCCTTCAATGATTGATTATACTAAGAATAAA TGGTCACATATCCTAAAAGCTTCTTCATGAAATTATAGC AGAAACCATGTTTGTAAACAAAGCACATTTGCCAATGCTA ACTGGCTGTTGTAATAATAAACAGATAAGGCTGCATTTGC TTCATGCCATGTGACCTCACAGTAACATCTCTGCCTTTG CCTGTGTGTCTTGGGGGAGGGGGACATGGAAAAATAT TGTTTGGACATTACTTGGGTGAGTGCCCATGAAAACATCA GTGAACCTGTAACATTTGTTTTGTTTTGGATTAAAGGAGA TGTTTTAGATCAGTAACAGCTAATAGGAATATGCGAGTAA ATTGAGAATTGAAACAATTTCTCCTGTCTACCTATCAC CACATTTTCTCAAATTGAACTCTTTGTTATATGTCCATTT CTATTCATGTAACCTCTTTTTTCATTAACATGGATCAAAA CTGACAAAAA</p>	
CD59	NM_203331.2	<p>GGGGCCGGGGGGCGAGCCTTGCGGGCTGGAGCGAAAGAA TGCGGGGGCTGAGCGCAGAAGCGGCTCGAGGCTGGAAGAG GATCTTGGGCGCCGCGAGTCTTTAGCACCAGTTGGTGTAG GAGTTGAGACCTACTTCAAGTAGTTCTGTGGACAAATCAC AATGGGAATCCAAGGAGGCTCTGTCTGTTGCGGCTGCTG CTCGTCTGGCTGTCTTCTGCCATTCAGGTGCATAGCCTGC AGTGCTACAACCTGCTTAACCCAACTGCTGACTGCAAAAC AGCCGTCAATGTTCATCTGATTTGATGCGTGTCTCATT ACCAAAGCTGGGTTACAAGTGTATAACAAGTGTGGAAGT TTGAGCATTGCAATTTCAACGACGTCACAACCCGCTTGAG GGAAAAAGAGCTAACGTACTACTGCTGCAAGAAGGACCTG TGTAACCTTAACGAACAGCTTGAAAATGGTGGGACATCCT TATCAGAGAAAACAGTTCTTCTGCTGGTGACTCCATTTCT GGCAGCAGCCTGGAGCCTTCATCCCTAAGTCAACACCAGG AGAGCTTCTCCCAAACCTCCCGTTCTGCGTAGTCCGCTT TCTCTTGCTGCCACATTCATAAGGCTTGATATTTCCAAA TGGATCCTGTTGGGAAAGAATAAAATTAGCTTGAGCAACC TGGCTAAGATAGAGGGGCTCTGGGAGACTTTGAAGACCAG TCCTGTTTGACAGGAAGCCCCACTTGAAGGAAGAAGTCTA AGAGTGAAGTAGGTGTGACTTGAAGTAGATTGCATGCTTC CTCCTTTGCTCTTGGGAAGACCAGCTTTGCAGTGACAGCT TGAGTGGGTTCTCTGCAGCCCTCAGATTATTTTCTCTG GCTCCTTGGATGTAGTCAGTTAGCATCATTAGTACATCTT TGGAGGTTGGGGCAGGAGTATATGAGCATCCTCTCTACA TGGAACGCTTTTCAATAAATTCAGGGATCCCGTGTGCCAT GGAGGCATGCCAAATGTCCATATGTGGGTGTCAGTCAGG GACAACAAGATCCTTAATGCAGAGCTAGAGGACTTCTGGC AGGAAGTGGGGAAGTGTCCAGATAGCAGGGCATGAAAA CTTAGAGAGGTACAAGTGGCTGAAAATCGAGTTTTTCTC TGCTTTAAATTTTATATGGGCTTGTATCTTCCACTGG AAAAGTGAATAGCATAACATCAATGGTGTGTTAAAGCTAT TTCCTTGCCCTTTTTTTTATTGGAATGGTAGGATATCTTGG CTTTGCCACACACAGTTACAGAGTGAACACTCTACTACAT GTGACTGGCAGTATTAAGTGTGCTTATTTAAATGTTACT GGTAGAAAGGCAGTTCAGGTATGTGTGTATATAGTATGAA TGCAGTGGGGACACCTTTGTGGTTACAGTTTGAGACTTC</p>	9

[0132]

	<p>CAAAGGTCATCCTTAATAACAACAGATCTGCAGGGGTATG TTTTACCATCTGCATCCAGCCTCCTGCTAACTCCTAGCTG ACTCAGCATAGATTGTATAAAATACCTTTGTACGGCTCT TAGCACACTCACAGATGTTTGAGGCTTTCAGAAGCTCTTC TAAAAAATGATACACACCTTTTCAAGGGGAACTTTTTC CTTTTCCCTGTGTATTCTAGTGAATGAATCTCAAGATTCA GTAGACCTAATGACATTTGTATTTTATGATCTTGGCTGTA TTTAATGGCATAGGCTGACTTTTGCAGATGGAGGAATTC TTGATTAATGTTGAAAAAAACCCCTTGATTATACTCTGTT GGACAAACCGAGTGCAATGAATGATGCTTTTCTGAAAATG AAATAACAAGTGGGTGAATGTGGTTATGGCCGAAAAGG ATATGCAGTATGCTTAATGGTAGCACTGAAAGAAGACAT CCTGAGCAGTGCCAGCTTTCTTCTGTTGATGCCGTTCCCT GAACATAGGAAAAATAGAACTTGCTTATCAAACTTAGCA TTACCTTGCTGCTCTGTGTTCTCTGTTAGCTCAGTGCTT TCCTTACATCAATAGGTTTTTTTTTTTTTTTTTGGCCTGA GGAAGTACTGACCATGCCACAGCCACCGGCTGAGCAAAG AAGCTCATTTTCACTGTGAGTTCTAAGGAATGAGAAACAAT TTGATGAATTTAAGCAGAAAATGAATTTCTGGGAACTTT TTGGGGGGGGGGGGGGGGGAATTCAGCCACACTCCAGAA AGCCAGGAGTCGACAGTTTTTGAAGCCTCTCTCAGGATTG AGATTCTAGGATGAGATTGGCTTACTGCTATCTTGTGTCA TGTACCCACTTTTTGGCCAGACTACACTGGGAAGAAGGTA GTCCTCTAAAGCAAAATCTGAGTGCCACTAAATGGGGAGA TGGGGCTGTAAAGCTGTCCAAATCAACAAGGGTCATATAA ATGGCCTTAAACTTTGGGGTTGCTTTCTGCAAAAAGTTGC TGTGACTCATGCCATAGACAAGGTTGAGTGCTTGACCCA AAGGCAATACTGTAATGTAAGACATTTATAGTACTAGGC AAACAGCACCCAGGTAAGTCCAGGCCCTCCTGGCTGGAGA GGGCTGTGGCAATAGAAAATAGTGCCAACTGCAGTGAGT CAGCCTAGGTTAAATAGAGAGTGAAGAGTGTGGACAGG AACCTCCACCCTCATGTACATTTCTTCAATGTGACCCTT CTGGCCCTCTCCTCCTGACAGCGGAACAATGACTGCCCT GATAGGTGAGGCTGGAGGAAGAATCAGTCTGTCTTGGC AAGCTCTTCACTATGACAGTAAAGGCTCTCTGCCTGTCTC CAAGGCCTGTGACTTTCTAACCTGGCCTCACGCTGGGTAA GCTTAAGGTAGAGGTGCAGGATTAGCAAGCCACCTGGCT ACCAGGCCGACAGCTACATCCTCCAAGTACCTTGATCAA CGAAGAGGGATTCTATGTGTCTGTCTCAGTTGGTTCCAAAT GAAACCAGGGAGCAGGGGAGTAGGAATCGAACACCACTC ATGCCCTACTGGCTCTCTGCTCGAGAGCCAATACCCTGTGC CCTCCACTCATCTGGATTTACAGGAAGTGTATAGTGTTC AGTATTGGGTGGTGATAAGCCCATTTGATTGTCCCCTTGG GGGGATGAGCTAGGGGTGCAAGGAACACCTGATGAGTAGA TAAGTGGAGCTCATGGTATTTCTGAAAGATGCTAATCTA TTTGCCAAACTTGGTCTTGAATGTACTGGGGGCTTCAAGG TATGGGTATATTTTCTGTGTCTTGCAGTTAGCCCCCA TGTCTTATGTGTCTCTGAAAAATAAGAGCCTGCCCAAG ACTTTGGGCTCTTGACAGAATTAACCACTTTTATACATC TGAGTTCTCTTGGTAAGTTCTTTAGCAGTGTTCAAAGTCT ACTAGCTCGCATTAGTTTCTGTTGCTGCCAACAGATCTGA ACTAATGCTAACAGATCCCCCTGAGGGATTCTTGATGGGC TGAGCAGCTGGCTGGAGCTAGTACTGACTGACATTCATTG TGATGAGGGCAGCTTTCTGGTACAGGATTCTAAGCTCTAT GTTTTATATACATTTTCTATCTGTACTTGCACCTCACTTA CACAAAGGAAACTATGCAAAGTTAGCTGGATCGCTCAAG GTCACCTAGGTAAGTTGGCAAGTCCATGCTTCCCACTCAG</p>	
--	---	--

[0133]

		<p>CTCCTCAGGTCAGCAAGTCTACTTCTCTGCCTATTTTGTA TACTCTCTTTAATATGTGCCTAGCTTTTGAAAGTCTAGAA TGGGTCCCTGGTGCCTTTTACTTTGAAGAAATCAGTTTC TGCTCTTTTGGAAAAGAAAACAAAGTGCAATTGTTTTT TACTGGAAAGTTACCCAATAGCATGAGGTGAACAGGACGT AGTTAGGCTTCTCTGTAACAGAAAATCATATCAAACAC TATCTTCCCATCTGTTTCTCAATGCCTGCTACTTCTTGTA GATATTTCAATTTAGGAGAGCAGCAGTTAAACCCGTGGAT TTTGTAAGTTAGGAACCTGGGTTCAAACCTCTTCCACTAA TTGGCTATGTCTCTGGACAAGTTTTTTTTTTTTTTTTTT TTAAACCTTTCTGAACCTTCACTTTCTATGTCTACCTCA AAGAAATGTTGTGAGGCTTGAGATAATGCATTTGTAAAGG GTCTGCCAGATAGGAAGATGCTAGTTATGGATTACAAGG TTGTTAAGGCTGTAAGAGTCTAAACCTACAGTGAATCAC AATGCATTTACCCCACTGACTTGGACATAAGTAAAACT AGCCAGAAGTCTCTTTTCAAATTACTTACAGGTATTCA ATATAAAATTTTGTAAATGGATAATCTTATTATCTAAAC TAAAGCTTCTGTTTATACACACTCTGTTATTCTGGGAT AAGATAAATGACCACAGTACCTTAATTTCTAGGTGGGTGC CTGTGATGGTTCATTGTAGGTAAGGACATTTCTCTTTTT CAGCAGCTGTGTAGGTCCAGAGCTCTGGGAGAGGAGGGG GGTAGCATGCACCCAGCAGGGGACTGAACTGGGAACTCA AGGTTCTTTTTACTGTGGGTAGTGAGCTGCCTTCTGTG ATCGGTTTCCCTAGGATGTGCTGTTCCCTCTTGCTA TTCGCAGCTACATACAACGTGGCCAACCCAGTAGGCTGA TCCTATATATGATCAGTGCTGGTGTGCTCAATAGCC CCACCAAGCTGGCTATAGGTTTACAGATACATTAATTAG GCAACCTAAAATATTGATGCTGGTGTGGTGTGACATAAT GCTATGGCCAGAAGTGAACCTTAGAGTTATAATTATGTA TTAGGGTTCTCAGAGGGACAGAATTAGTAGGATATATGT ATATATGAAAGGGAGGTTATTAGGGAGAAGTGGCTCCAC AGTTAGAAGGCGAAGTCGCACAATAGGCCCTCTGCAAGCT GGGTTAGAGAGAAGCCAGTAGTGGCTCAGCCTGAGTTCAA AAACCTCAAACTGGGGAAGCTGACAGTGCAGCCAGCCTT CAGTCTGTGGCCAAAGGCCAAGAGCCCTGGCAACCAAC CCACTGGTGCAAGTCTTAGATTCCAAAGGCTGAAGAACCT GGAGTCTGATGTCCAAGAGCAGGAAGAGTGAAGAAAGCC AGAAGACTCAGCAACAAGGTAGCAGTGTCTACCACCAT AGTGGCCATACCAAGAGGCTACCGATTCTCTCTGCTAC CTGGATCCCTGAAGTTGCCCTGGTCTCTGCACCTTCTAAA CCTAGTTCTTAAGAGCTTTCCATTACATGAGCTGTCTCAA AGCCCTCCAATAAATTCTCAGTGTAAAGCTTCTGTTGCTTG TGGACAGAAAATTCTGACAGACCTACCCTATAAGTGTTAC TGTCAGGATAACATGAGAAGCACAACAGTAAGTGGTCAC TAAGTGTAGCTACGGTTATTTTGCCCAAGGTAGCATGGC TAGTTGATGCCGGTTGATGGGGCTAAACCCAGCTCCCTC ATCTTCCAGGCCCTGTACTCCCTATTCCACTAACTACC TCTCAGGTTTATTTTTTAAATTCTTACTCTGCAAGTACA TAGGACCACATTTACCTGGGAAAACAAGAATAAAGGCTGC TCTGCATTTTTTAGAACTTTTTTGAAAGGGAGATGGGAA TGCTTGCAACCCCAAGTCCAGACCAACACAATGGTTAATT GAGATGAATAATAAAGGAAAGACTGTTCTGGGCTTCCAG AATAGCTTGGTCTTAAATTTGTGGCACAACAACCTCCTG TCAGAGCCAGCCTCCTGCCAGGAAGAGGGTAGGAGACTA GAGGCCGTGTGTGCAGCCTTGCCCTGAAGGCTAGGGTGAC AATTTGGAGGCTGTCCAAACCCCTGGCCTCTAGAGCTGG CCTGTCATTTGAAATGCCGGCTCTGATGCTAATCGGCGA</p>	
--	--	---	--

[0134]

		<p>CCCTCAGGCAAGTTACTTAACCTTACATGCCTCAGTTTTCTCATCTGGAAAAATGAGAACCTTAGGTTTAGGGTTGTTAGA AAAGTTAAATGAGTTAAGACAAGTGCCCTGGGACACAGTAG CCTCTTGTGTGTGTTTATCATTATGTCTCAGCAGGTCGT AGAAGCAGCTTCTCAGGTGTGAGGCTGGCGCGATTATCTG GAGTGGGTTGGGTTTTCTAGGATGGACCCCTGCTGCATT TTCCTCATTATCCACCAGGGCTTAATGGGGAATCAAGGA ATCCATGTGTAACTGTATAAATACTGTAGCCACACTCCAA TGACCACCTACTAGTTGTCCCTGGCACTGCTTATACATAT GTCCATCAAATCAATCCTATGAAGTAGATACTGTCTTCAT TTTATAGATCAGAGACAATTGGGGTTCAGAGAGCTGATGT GATTTTCCAGGGTCAAGAGAGTCCAGATTTCAGGCACA ACTCTTGTATCCAAAGACACAACCACTACATGTCCAAAGG CTGCCAGAGCCACCGGGCACGGCAAATTGTGACATATCC CTAAAGAGGCTGAGCACCTGGTCAGGATCTGATGGCTGAC AGTGTGTCCAGATGCAGAGCTGGAGTGGGGGAGGGGAAGG GGGGCTCCTTGGGACAGAGAAGGCTTCTGTGCTTCTCT GAAGGGAGCAGTCTGAGGACCAAGGGAACCCGGCAAACAG CACCTCAGGTACTCCAGGCGCTCCTGGCTGGAGAGGGCTG TGGCAATGGAAAAATTAGTGCCAACTGCAATGAGTCAGCCT CGGTTAAATAGAGAGTGAAGAATGCTGGACAGGAACCTCC ACCCTCATGTACATTCTTTCAGTGTGACCTTCTGGCCC CTCTCCTCCTGACAGCGGAACAATGACTGCCCGGATAGGT GAGGCTGGAGGAAGAATCAGTCTGTCTTGGCAAGCTCT TCACTATGACAGTAAGGCTCTCTGCCTGCTGCCAAGGCC TGTGACTTTCTAACCTGGCCTCAGCTGGGTAAGCTTAAG GTAGAGGTGCAGGATTAGCAAGCCCACTGGCTACCAGGC CGACAGCTACATCTTTCAACTGACCTGATCAACGAAGAG GGACTTGTGTCTCTCAGTTGGTTCCAATGAAACAGGGA GCAGGGGCGTTAGGAAGCTCCAACAGGATGGTACTTAATG GGGCATTTGAGTGGAGAGGTAGGTGACATAGTCTTTGGA GCCCAGGGAGGGAAAGGTTCTGCTGAAGTTGAATCAAGA CTGTTCTTTTCATCACAACCTGAGTTTCTTGACATTTGT TTGCAGAAACAACCGTAGGGTTTTGCCTTAACCTCGTGGG TTTATTATTACCTCATAGGGAATTTGCCTCCTGACAGCAG TTTATGGGTGTTTATTGTGGCACTTGAATTTCTTGCTATA CTTGTTAGAGAAACCAAGTTGTGTCATCAACTTCTTATTTA ACCCCTGGCTATAACTTCATGGATTATGTTATAAATTAAG CCATCCAGAGTAAATCTGTTTAGATTATCTTGAGTAAG GGGGAATAATCTGTAATTTTCTCCTCAACTAGATATA TACATAAAAAATGATTGTATTGCTTCATTTAAAAAATATA ACGCAAAATCTCTTTTCTCTTAAAAAATAAAAAAAAAA</p>	
COMMD9	NM_001101653.1	<p>GCTTCCCTGGGTGCCACGGTCATGTGACTTCGGCAAGATG GCTGCCCTGACAGCGGAGCATTTTGCAGCACTCCAGAGCC TGCTCAAGCTGCTCCAGGCTCTGCACCGCTCACTAGGCT GGTGGCATTCCGTGACCTGTCTCTGCGAGGCAATTCG GCTCTCTTTCCAGAAAAATTTCCACCAAAACCTCAAAAACC TGCTGACAAAGATCATCTAGAACATGTGTCTACTTGGAG AACCGAAGCCAGGCAATCAGATCTCTCTGCCACGCCTG GTCGATCTGGACTGGAGAGTGGATATCAAAACCTCCTCAG ACAGCATCAGCCGATGGCCGTCCCCACCTGCCTGCTCCA GATGAAGATCCAAGAGATCCAGCCTATGCGGAGACAAA CCCTCCATCTCAGCTGTCACCGTGGAGCTGAGCAAAGAAA CACTGGACACCATGTTAGATGGCCTGGGCCGATCCGAGA CCAACTCTCTGCCGTGGCCAGTAAATGATCCAGCCAGCTG CCAGGGCCACTGCCATGACCCAGCTGCTCATGAGTGATAA ATGTCTCCCATATGCAGGCTGCCCTTGCAGCTGCAGCTG</p>	10

[0135]

		ACAACAGGCAGGATGGTGGGGACAGCAGGGGGCTACTGCC ATCCAGAGTTACAGTTGGATTGGGAAGAAGCAGCCAGAT CCCCCGCTGTTCTCACTCATCTTCTTCTCTTTCTGAAGC TGGAGAGCAGAAGCCCCATCTTTGAAAAGCTCCTGAGTG CAACCTAATTACCACCATGGCAGGGTGAGGGAACATTTGC ATCGTCAGCTGCCTCTGCATAGCTGTTTGAGAAATTCAGG CCCAAATCATGCAGCCTATCCAATAAGTAAGTTTATTTCC AACATTAGCTCTAATTAGTTTCATTTCCAATCCCAGAACAC ATGGAGGGAATCGGACAGGTGATGCCAGCAGTTCTTGCTC CTCTGTCAGGGAAGCCAGGCAGAGCCACAGAGCATGGTC CATCCAGAGTGTTCCCTGAGCCCCCTCCACCATACTGGAA CCCCTCTTCAGTGTAGGAAGTCTGAAATGGGTGCTAATTC CCTTCTTCATGAAACAGGGCCCTCTTCTTCATCTAATG CAGCCACTCCTAGGTGAAGAAGTGGGAATAATTGGAATA AACACAGTTCTAAACTTCCATGATTTTGTAGCTTCTT TTGTCCCCAAGTTGAAGCTTTTGCCAGTACCTTCTCTAG TTTTAAAGATGATCCCAACTTCTAATTCAGCTAAGC CCTTGACCCATGGTGTGACATGAAATCAGGCAATTGAATC GCACCACCTTTCTGTGTTTTCACCTGTACGTAGAACAAAA GGAAGCAAGGTGGCCAGGCGCAATGGCTCAGCCTGTAAT CCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCATGAGGT CAGGAGATCGAGACCATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAA AATACAAAAAATTAGCTGGGCGCGGTGGCGGGCATCTGTA GTCCAGCTCCTCGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATGGCGTG AACCTGGGAGGCAGAGCTTGCACTGAGCCGAGATCGTGCC ACTGCACCTCCAGTCTGGGTGACAGAGAAGGACTCGTCTCA AAAATAAAAAATAAATAAAAGGAAGCAAGGCTAATCATC AGTATGTGCTTGTACAAAGAGCTATGATGAAGGCACTCCT TCGAGTTTAAACCAATGAGATCATCTGTGATGTGCCTC ACGCCTCACAGGAGCTCCATGTGTGAAGATTCCCCCTTCA CTCACCAGATCATCTCCATGGCAACAGCTTGACGCTGCT CTTGGAGTGCTTTGTTTGGCAGCTTCTCTGCTAGTTTGT GTATGGAGTGAATGGAGGAGGTAATCCACAGATTAAGAA TATGCTGTCAGGAGTCAGGCAGCCAAGGTCAGAAGCCAGC TCTGCTTCTCAGTGGTAAGGTGCTTGACTTCTACATCTCA ATTTTCACCCACTTTGTACTTTTTCCTAAATTAATGAG TATAATAGTAGTACCTACTTGATAGGACTTTTGTGAAAAT TAAATGATATAATGCACCTAAAAACAGTACTGTTACAACT AATAGGAAAGGCTTTGATTATTAATGGATGAGAGTAGAAA GCTTGGTGCATTTATTGTCTCATCTACTATAACAGAGTTG GTGTGAGAAATAGTATTATCATCTCCCTTTATTGACCAG GAAACCAGCTCATTGAGATTGAGTCATCTGCTGGTAAATG GTCTCATTAAGAGGTGGACCCATATTTCTCTAGCTTTCTC TTTACAACACAGGACTTTGCAAGGAACATATAATTCTGTG ACTAGCGCCATTGGAAAATGTTGAACTGAAGTAGAGAT GAGAGATCTTACGTCTGCCTACCCAGTGAGATACGAGGAA GGTCAAGGGAAAAAAATTCAGCTCTTCTTTATCTGCT ATAGGAAATGAACATTCAATTTTTTGATGCAACGACAAG AGGTCAAGGACCCAGAGCCAGCCGCTACTTCCAAGTT GAGAGCCCCCTGGTCATACCTCCAGTTGAGCTCAGATTG TCACAAATTTACCCCTCTCCTTCTTCCATTCCCCATGA CCTGCAGAGAGAGATGTGAGATACCTTCTCTTGCCCTCC CATGGGCATCCATAAGAACTTACTTGAAGCAAGAAGCCC AGTATAGGTGTCTGGGCAGTTGGACATTTCTCTAGCCAG ATCTGTCCGAATAGAGCCATCTGGGTACATGACGCAGAGG GCATTTGATAAATAACTGGAAAAGTCAATAAATCTTTGCT ACCCTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
--	--	---	--

[0136]

CTGF	NM_001901.2	AAACTCACACAACAACTCTTCCCCGCTGAGAGGAGACAGC CAGTGCAGACTCCACCCTCCAGCTCGACGGCAGCCGCCCG GCCGACAGCCCCGAGACGACAGCCCGGCGCTCCCGGTCC CCACCTCCGACCACCGCCAGCGCTCCAGGCCCGCGCTC CCCCGCTCGCCGCCACCGCGCCCTCCGCTCCGCCCGCAGTG CCAACCATGACCGCCGCCAGTATGGGCCCGCTCCGCGTCG CCTTCGTGGTCTCTCTCGCCCTCTGCAGCCGGCCGGCCGT CGGCCAGAAGTGCAGCGGGCGGTGCCGGTGCCTCGACGAG CCGGCGCCGCGCTGCCCGGGGGCGTGAGCCTCGTGCTGG ACGGCTGCGGCTGCTGCCGCGTCTGCGCCAAGCAGCTGGG CGAGCTGTGCACCGAGCGGACCCCTGCGACCCGCAACAG GGCCTCTTCTGTGACTTCGGCTCCCCGGCCAACCGCAAGA TCGGCGTGTGCACCGCCAAGATGGTGCTCCCTGCATCTT CGGTGGTACGGTGTACCGCAGCGGAGAGTCTTCCAGAGC AGCTGCAAGTACCAGTGCAGTGCCTGGACGGGGCGGTGG GCTGCATGCCCCCTGTGCAGCATGGACGTTCTGCTGCCAG CCCTGACTGCCCTTCCCGAGGAGGGTCAAGCTGCCCGGG AAATGCTGCGAGGAGTGGGTGTGTGACGAGCCCAAGGACC AAACCGTGGTTGGGCTGCCCTCGCGGCTTACCGACTGGA AGACACGTTTGGCCAGACCAACTATGATTAGAGCCAAC TGCCTGGTCCAGACCACAGAGTGGAGCGCCTGTTCCAAGA CCTGTGGGATGGGCATCTCCACCCGGGTACCAATGACAA CGCCTCCTGCAGGCTAGAGAAGCAGAGCCGCTGTGCATG GTCAGGCCCTTGCGAAGCTGACCTGGAAGAGAACATTAAGA AGGGCAAAAGTGCATCCGTACTCCCAAAATCTCCAAGCC TATCAAGTTTGAGCTTTCTGGCTGCACGACATGAAGACA TACCGAGCTAAATTCTGTGGAGTATGTACCGACGGCCGAT GCTGCACCCCCCAGAACACCACCCCTGCCGGTGGAGTT CAAGTGCCCTGACGGCGAGGTCAATGAAGAAGAACATGATG TTCATCAAGACCTGTGCCTGCCATTACAAGTGTCCCGGAG ACAATGACATCTTTGAATCGTGTACTACAGGAAGATGTA CGGAGACATGGCATGAAGCCAGAGAGTGAGAGACATTAAC TCATTAGACTGGAAGTGAAGTGAATCAGATCTCATTTT CCGTAAAAATGATTTCAGTAGCACAGTTATTTAAATCTG TTTTTCTAACTGGGGGAAAAGATTCCACCCAATTCAAAA CATTGTGCCATGTCAACAAATAGTCTATCAACCCAGAC ACTGGTTTGAAGAATGTTAAGACTTGACAGTGGAATACA TTAGTACACAGCACCAGAATGTATATTAAGGTGTGGCTTT AGGAGCAGTGGGAGGGTACCAGCAGAAAGGTTAGTATCAT CAGATAGCATCTTATACGAGTAATATGCCTGCTATTTGAA GTGTAATTGAGAAGGAAAATTTAGCGTGCTCACTGACCT GCCTGTAGCCCCAGTGACAGCTAGGATGTGCATTCTCCAG CCATCAAGAGACTGAGTCAAGTGTTCCTTAAGTCAGAAC AGCAGACTCAGCTCTGACATTCTGATTGGAATGACACTGT TCAGGAATCGGAATCCTGTGATTAGACTGGACAGCTTGT GGCAAGTGAATTTGCCTGTAACAAGCCAGATTTTTTAAAA TTTTATTTGTAATATTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTATA TATATATATATGTACAGTTATCTAAGTTAATTTAAAGTTG TTTGTGCCTTTTATTTTGTTTTAAATGCTTTGATATTT CAATGTTAGCCTCAATTTCTGAACACCATAGGTAGAATGT AAAGCTTGTCTGATCGTTCAAAGCATGAAATGGATACTTA TATGGAATTTCTGCTCAGATAGAATGACAGTCCGTCAAAA CAGATTGTTTGCAAAGGGGAGGCATCAGTGTCTTGGCAG GCTGATTTCTAGGTAGGAAATGTGGTAGCCTCACTTTTAA TGAACAAATGGCCTTTATTAATAAAGTGAAGTACTATAT AGCTGATCAGTTTTTTCACCTGGAAGCATTTGTTTCTACT TTGATATGACTGTTTTTTCGGACAGTTTATTTGTTGAGAGT	11
------	-------------	--	----

[0137]

		GTGACCAAAAGTTACATGTTTGACCTTTCTAGTTGAAAA TAAAGTGTATATTTTTTCTATAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
ENPP4	NM_014936.4	AGACGCTCGCCTGGCAGCTGCGCACACTCGGAGCGCCCCG AGCGGCGCAGATAGGGACGTTGGGGCTGTGCCCCGGGGG CGGCGCCTGCCACTGCGCAGGCGCCTCAGGAAGAGCTCGG CATCGCCCCCTCTCTCCAGGTCCCCCTTCCCCGCAACTT CCCACGAGTGCCAGGTGCCGCGAGCGCCGAGTTCGCGCA TTGGAAGAAGCGACCGCGGGCTGGAACCTGATGCT GTCCCTCAACGTGTTTATTGAGTTATTAGTAATACTT TTGTTTTCTGGACTTATAACTGGTTTAGAAGTGACTCTT CCTCTAGTTTGCCACCTAAGTTACTACTAGTATCCTTTGA TGGCTTCAGAGCTGATTATCTGAAGAACTATGAATTCCT CATCTCCAGAATTTTATCAAAGAAGGTGTTTTGGTAGAGC ATGTTAAAAATGTTTTTATCACAAAACATTTCCAAACCA CTACAGTATTGTGACAGGCTTGTATGAAGAAAGCCATGGC ATTGTGGCTAATTCATGTATGATGCAGTCACAAAGAAAC ACTTTTCTGACTCTAATGACAAGGATCCTTTTTGGTGGAA TGAGGCAGTACCTATTGGGTGACCAATCAGCTTCAGGAA AACAGATCAAGTGCTGCTGCTATGTGGCCTGGTACTGATG TACCCATTACGATACCATCTCTCTTATTTATGAATTA CAACTCCTCAGTGTCATTTGAGGAAGACTAATAATATT ACTATGTGGCTAAACAATTCGAACCCACAGTCACCTTTG CAACACTATATTGGGAAGAACAGATGCAAGTGGCCACAA ATACGGACCTGAAGATAAAGAAAACATGAGCAGAGTGTTG AAAAAATAGATGATCTTATCGGTGACTTAGTCCAAAGAC TCAAGATGTTAGGGCTATGGGAAATCTTAATGTGATCAT TACAAGTGATCATGGGATGACCCAGTGTTCTCAGGACAGA CTGATAAACCTGGATTCTGTCATCGATCATTACTACTACA CTCTTATAGATTTGAGCCAGTTGCTGCAATACTTCCCAA AATAAATAGAACAGAGGTTTATACAAACTGAAAACTGT AGCCCTCATATGAATGTTTATCTCAAGAAGACATTCCTA ACAGATTTTATTACCAACATAATGATCGAATTCAGCCCAT TATTTTGGTTGCCGATGAAGGCTGGACAATTGTGCTAAAT GAATCATCACAAAAATAGGTGACCATGGTTATGATAATT CTTTGCCTAGTATGCATCCATTCTAGCTGCCACGGACC TGCATTTACAAAGGCTACAAGCATAGCACAATTAACATT GTGGATATTTATCCAAATGATGTGCCACATCCTGGGATTAA AACCACATCCCAATAATGGGACCTTGGTCATACTAAGTG CTTGTTAGTTGACCAAGTGGTGCATTAATCTCCAGAAGCC ATCGCGATTGTTATCGGTTCACTCTGGTGTAAACCATGC TAACATGCCTCATAATAATCATGCAGAATAGACTTTCTGT ACCTCGTCCATTTCTCGACTTCAGCTACAAGAAGATGAT GATGATCCTTTAATTGGGTGACATGTGCTAGGGCTTATAC AAAGTGCTTTTGATTAATCACAAAATAAGAATACATCCA AAGAATAGTGTGTAATGAAAAAGAACTTTGAAAG ACAAAGAAGTTAGACTAAGCATGTTAAATTTACTTTG TTTTCTTGTGTTTTGTTTCGGTGCAATTTGCTAATAAGAT AACGCTGACCATAGTAAATTTGTAGTAAATCATTAGGTA ACATCTGTGGTAGGAAATCATTAGGTAACATCAATCCTA ACTAGAAATACTAAAAATGGCTTTTGAGAAAAATACTTCC TCTGCTTGATTTTGCATGAAGATGTGATACATCTTTAA ATGAAAAATATACCAAATTTAGTAGGCATGTTTTCTAAT AAATTTATATATTTGTAAGAAAACAACAGAAATCTTTAT GCAATTTGTGAATTTGTATATTAGGGAGGAAAAGCTTCC TATATTTTATATTTACCTTTAATTAGTTTGTATCTCAAG TACCTCTTGAGGTAGGAAATGCTCTGTGATGGTAAATAA AATTGGAGCAGACAGAAAAGATATAGCAATGAAGAAATA	12

[0138]

		<p> TTTTAAGGAAACCTATTGAAAAAAAAAGCAAAGACCATT TGATAAAGCCTGAGTTGTCAACCATATGTCTTAAGCTGT TAGTCTTAAAGATTATTGTTAAAAAATTCAGAAGAAAAGA GAGACAAGTGCTCTTCTCTCTATCTATGCTTAAAGCCTTT ATGTAAGTTACTTAGTTGTTTGCCTGTGCCTGTGCAAGTG TGTTTGTGTGGTTGTGTGGACATTATGTGATTACTAT ATAAGGAGGTCAGAGATGGACTGTGGCCAGGCTTCCACAT TCCTGAAGCACACAGATCTCAGGAAAGGTTATTTTGCAC TTCATATTTGTTACTTCTCCTAACTCACAAGTTAAAT CATAACTTAATTTCACTTAACCTTTATCATTTAACTCTCTC ATGTTTGTGTAACCTGAGGTATCCAATGCTACAGAAAA ATTTATGACCCAAATACAAATCTCAATTGACTGGGACAG AATGAGGAATGGAGATTTTGTATTTATCTTTGGGACTTT ATGCCCTACTTTTTAGGCTATAGAATAGTTAAGAAATTT AAACAAATTTAGTATCTTTTGGTCTTTCACACCATTCAT ATGTTAAGTGGCAGAAATAGCCTTAGTGCTACCTCCACTTT TTTCTCCAGTATTTGCATCACAGAAATAATCCCTCTGTTT AACATGTTTGTTCAGAGCCAAGGTTTATTGTGAAGAACT GTCATCCTGCCTTTGCTAGCTGGTACCTTCTAGTAATCAA AATTAATATGAAGAACTAGGTTGTGACAGACTAGATTAT ATTTAGTAGGGGAAAAATTTGGGCTCAAGAACCATTTCATCA GTACGTGAGACAAGCAGTTAATAGTATGATCTTTAAAGTT TTGACAAATATAAAATAAACTTGGTAAGTGTTTTACAAATA TAAAAGTATAATAAATATGCAGCCAGTTAAATATTGATT ATCTGTGATGGTAAAGAACACAGTGGTGCCAGTCATCAA ACATACAGTGCCTCTATTGAGTCACTGCTAATTTCTTGA GCCTGGTATTTGCTGCCTATTGTATTTGTGGTTGTTGAGA GGCATTTTCAAACCCCTGTATAAATAATCCATGCTGTTGGT CATAAGTTAACTGTATTAAGAACAGTAAAAATAAATAAAA CCAATAGTACTAATTTTGCTTTAAAAAATTTCTAATTTT TTTCACATAAAACAATTATCCTAAAGGTTAATAGTTGATC GAAACAGAATAATAGAAAAATCTACTTTAATTTCCATTA AAAAGCAAATAGCATTGACACATTTAAGCTTTTCATTTA AAGTAGTGGATGTTTTGAGTATCTAAAATAGTAGCAGA ATATTTTATACTTGGTCCTTGCAATGGTGTGAGTTTTAAT GATTGCATTATCGTGATTGGTGGTTATGAGTTTCAGAAAT CTATACTTGGCATCCAACCTCATGAGTGGATTTTATATAGG ATGGAACAGGAAGGTATGCTCTGTCAGTATCTTAACCCCTT TCAACAAGACATTTACCTATTGTCTTTCCTTACGTTCTC AAAATATTAACCTCGAATTGTAATTAAGCAAAAATTTAAA AAGTATATGTTGATGGGACAAGAAGATAGTATTATTATA ATAAAACATATATTATATTGAACATATGTGTTAATTCATTT GTATCTTTTAAAAAATTATCACTGTAAAGCCATTGACTC CTTTAGTACACTGAGAAAAATCTTATAGTAAACTAGCCT TTCACATTAAAGGTTTGGTGTGTTATTTGTTAAATACTA ACATGCTGCTCTATTTTCTGGGTGTAGAAAGTATTTGGCT CTAGGAACATTTACTTGTGTGAAACAATACCCCAAG GTAATAGGAAAAGTTTGAGTTAAGTGTTTTAAATTCAGTC AGTGAATTCAGAATAAGTACATTGATGTATAACATAGGGA CAGTCTGCTGCTGTTATTTATATGCAATCTTCTGGTAA ATAGCAATAGAATAAAACATATTTCAATGTTTGTGTATAG GTTTATATTATTATCCACTAGGAATGGCATAAGAATTT ATAGATAAATCTTGTAAACATTAAGGATTAAATGTTTT TACATTGTTTTTGGGTGTCTCTTCTGTGCCATATCTG ATAAGCTTTATGGATTATTGCATTTAATTCCTTTATTG GAGGGTTTTACTTCTTGTGTAACATATAAGTTATAAATG AAGGACAAGGAGGAGTGGAAATGTGTATTTATTGTTAA </p>	
--	--	--	--

[0139]

		TTCTTAAATAGTGTGTAAATAAAATAACATCAGTGTGCT TTAAAGAAATGTGTATGTAGTGCCCTAATTTAAATAAAA TATTTTGGACTGTACTTGTAGTTCAGAAATTAATGACTTTG TTCATGATTTTAAATGTGTGTGAATAAAATCTACCAAA AAATTCTTACTGTAATTATTAATATAAAGTTTCAGTGTCA AAAAAAAAAAAAAAAA	
FAM131A	NM_001171093.1	ACCGGCCCCGTTCCCTCTCCGGGGAGCGGGCGGACGCG CGGCTCCCACCCCTCCCTCTCACGGGCTCTCCCTCCCC AGTGTGGCCGCGACCCCTACCTCTGCAAGGCATGGCCG CGCCCCGAGCGCAGGCTAGCGTGCCCTGGGTGCCCCGCAT GGGCTGTATCGGCTCTCGGAGCCCGCGGGTCAGGCATT CTGGGACCAACAGCTGGCCGAGGCTCAGGGATAGAGACG GCTGCTCCAGCTAAAGGTGAATGTTGGAGACACAGTCGCG ATGCTGCCCCAAGTCCCGCGAGCCCTAACTATCCAGGAGA TCGCTGCGCTGGCCAGGTCTCCCTGCATGGTATTTCCCA GGTGGTGAAGGACCAGTGACCAAGCCTACGCCATGGCC CAGGGCCGAGTGGCTCACCTCATGAGTGAAGGGCTGGA GCAAGCCGAGTGACTCACCTGCTGCCCTGGAATCAGCCTT TTCCTCTATTTCAGACCTCAGCGAGGGCGCAACAGAGGCT CGCTTTCAGCAGGAGTGGCTGAGCAGTTTGCCATCGCGG AAGCCAAGCTCCGAGCATGGTCTTCGGTGGATGGCGAGGA CTCCACTGATGACTCCTATGATGAGGACTTTGCTGGGGGA ATGGACACAGACATGGCTGGGAGCTGCCCTGGGGCCGC ACCTCCAGGACCTGTTACCGGCCACCGGTTCTCCCGGCC TGTGCGCCAGGGCTCCGTGGAGCCTGAGAGCGACTGCTCA CAGACCGTGTCCCAGACACCTGTGCTCTAGTCTGTGCA GCCTGGAGGATGGGTTGTTGGGCTCCCGGCCCGGCTGGC CTCCAGCTGCTGGGCGATGAGCTGCTTCTCGCCAACTG CCCCCAGCCGGGAAAGTGCTTCCGACGCTGGGCCAC TGGAGGCCAGGACTCACTCTACAACCTCGCCCTCACAGA GTCCTGCCCTTCCCCCGGGAGGAGGAGCCAGCCCCCTGC AAGGACTGCCAGCCACTCTGCCACCCTAACGGGCAGCT GGGAACGGCAGCGGCAAGCCTCTGACCTGGCCTCTCTGG GGTGGTGTCTTAGATGAGGATGAGGCAGAGCCAGAGGAA CAGTGACCCACATCATGCCTGGCAGTGGCATGCATCCCC GGCTGCTGCCAGGGGCAGAGCCTCTGTGCCAAGTGTGGG CTCAAGGCTCCAGCAGAGCTCCACAGCCTAGAGGGCTCC TGGGAGCGCTCGCTTCTCCGTTGTGTGTTTGCATGAAAG TGTTTGGAGGAGGAGGAGGGGCTGGGCTGGGGGCGCATGT CCTGCCCCACTCCCGGGGCTTGCCGGGGGTTGCCCGGGG CCTCTGGGCGATGGCTACAGCTGTGGCAGACAGTGTGTT CATGTTCTTAAATGCCACACACATTTCCCTCCTCGGAT AATGTGAACCACTAAGGGGTTGTGACTGGGCTGTGTGAG GGTGGGTTGGGAGGGGGCCAGCAACCCCCACCTCCCC ATGCCTCTCTCTCTCTGCTTTCTTCTCACTTCCGAGTC CATGTGCAGTGTGATAGAATCACCCCCACCTGGAGGGG CTGGCTCCTGCCCTCCCGGAGCCTATGGGTTGAGCCGTCC CTCAAGGGCCCCCTGCCAGCTGGGCTCGTGTGTGCTTCA TTCACCTCTCCATCGTCTCTAAATCTTCTCTTTTTCTCT AAAGACAGAAGTTTTTGGTCTGTTTTTTCAGTCGGATCT TCTCTTCTCTGGGAGGCTTTGGAATGATGAAAGCATGTAC CCTCCACCCCTTTTCTGGCCCCCTAATGGGGCCTGGGCC TTTCCCAACCCCTCCTAGGATGTGCGGGCAGTGTGCTGGC GCCTCACAGCCAGCCGGGCTGCCATTCACGCAGAGCTCT CTGAGCGGGAGGTGGAAGAAAGGATGGCTCTGGTTGCCAC AGAGCTGGGACTTCATGTTCTTCTAGAGAGGGCCACAAGA GGGCCACAGGGGTGGCCGGGAGTTGTCAGCTGATGCCTGC	13

[0140]

		<p>TGAGAGGCAGGAATTGTGCCAGTGAGTGACAGTCATGAGG GAGTGCTCTCTTCTTGGGAGGAAAGAAGGTAGAGCCTTTC TGTCTGAATGAAAGGCCAAGGCTACAGTACAGGGCCCCAC CCCAGCCAGGGTGTTAATGCCCCACGTAGTGAGGGCCTCTG GCAGATCCTGCATTCCAAGGTCACTGGACTGTACGTTTTT ATGGTTGTGGGAAGGGTGGGTGGCTTTAGAATTAGGGCC TTGTAGGCTTTGGCAGGTAAGAGGGCCCAAGGTAAGAACG AGAGCCAACGGGCACAAGCATTCTATATATAAGTGGCTCA TTAGGTGTTATTTTGTCTATTTAAGAATTTGTTTATTT AAATTAATATAAAAAATCTTTGTAAATCTCTAAAAA AAAAA</p>	
FLJ10357	NM_018071.4	<p>GGAGCGGGCCGAGCCGCCACCGCGCGGAGCTGTCCCTT AGCCAGACCCCGCGAGACACGAGCGGGGAGGGAGGCGG TGGCGCGCCCGCCCGCCCGCCGACCAAGCGTCGGACG CGGCCCGCGCCGAGCCATGGAGCCTGAGCCAGTGGAGGA CTGTGTGCAGAGCACTCTCGCCGCCCTGTATCCACCCTTT GAGGCAACAGCCCCACCTGTGGGGCAGGTGTTCCAGG TGGTGGAGAGGACTTATCGGGAGGACGCACTGAGGTACAC GCTGGACTTCTGTGTACAGCCAAGCACCTGCTGCCAAG GTCCAGCAGGAAGCCTGTGCCCAATACAGTGGATTCTCT TCTTCCATGAGGGGTGGCCGCTCTGCTGCATGAACAGT GGTGGTGCAGCTAGCAGCCCTACCCTGGCAACTGCTGCGC CCAGGAGACTTCTATCTGCAGGTGGTGCCCTCAGCTGCC AAGCACCCCGACTAGCACTCAAGTGTCTGGCCCTGGGGG TGGGCGGGTGCAGGAGGTCTGTGCCCAATGAGGCTTGT GCCTACCTATTACACCTGAGTGGCTACAAGGCATCAACA AGGACCGGCCAACAGGTGCGCTCAGTACCTGCCTACTGTC TGCGCCCTCTGGGATTACGCGGCTGCCCTGGGCTGAGCTC ATCTGTCCAGCATTTGTGCACAAGAGGGCCTCATGGTTG GACATCAGCCAAGTACACTGCCCCAGAACTGCCCTCTGG ACCTCCAGGGCTTCCAGCCCTCCACTTCTGAGGAGGCG CTGGGTACCCGAGTCTTGGGATGGGCACAATGCCCTG TGGAAGGACCTGAGGGCGAGTATGTGGAGCTGTTAGAGGT GACGCTGCCCGTGAGGGGGAGCCCAACAGATGCTGAAGGC TCCCCAGGCCTCTCCAGAGTCCGGACGGTACCCACCCGCA AGGGCGCTGGAGGGAAGGGCCGCCACCGGAGACACCGGGC GTGGATGCACCAGAAGGGCCTGGGGCCTCGGGGCCAGGAT GGAGCACGCCACCCGGCGAGGGGAGCAGCACCGGAGCCT CCCCTGAGTCTCCCCAGGAGCTGAGGCTGTCCAGAGGC AGCAGTCTTGGAGGTGTCTGAGCCCCAGCAGAGGCTGTG GGAGAAGCCTCCGGATCTTGCCCCCTGAGGCCAGGGGAGC TTAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCCAGGGGCTGAAGGACC ACCTGGTACCCCTCGGAGAACAGGCAAGGAAACAGAAGA AAGAAGCGAGCTGCAGGTGAGGGGCTCTTAGCCGAGGAG GGGACAGTGCCCCACTGAGCCCTGGGGACAAGGAAGATGC CAGCCACCAAGAAGCCCTTGGCAATCTGCCCTCACCAGT GAGCACAAGCTTCCAGAATGCCACCTGGTTAAGGAGGAAT ATGAAGGCTCAGGGAAGCCAGAATCTGAGCCAAAAGAGCT CAAAACAGCAGGCGAGAAAGAGCCTCAGCTCTCTGAAGCC TGTGGGCTACAGAAGAGGGGGCCGGAGAGAGAGCTGG AGGGGCCAGGCCTGCTGTGTATGGCAGGACACACAGGCC AGAAGGCCCTGTCTGACACTCCAACACCTCCGCTGGAG ACTGTGCAGGAAGGAAAAGGGGACAACTTCCAGAAGAGG CCCTTGCACTCTCCGTCTCTGATCACCTGATGTAGCTTG GGACTTGATGGCATCTGGATTCTCATCCTGACGGGAGGG GTGGACCAGAGTGGGCGAGCTCTGTGACCATTACCCAC CGTGCCCTCTGAGGAGCCCCACCTCCCGAGACAGCT</p>	14

[0141]

		GAACACAACCTCTTACCTACCTCCACTCACTGCTCAGGCCT GATCTACAGACACTGGGGCTGTCCGTCCTGCTGGACCTTC GTCAGGCACCTCCACTGCCTCCAGCACTCATTCTGCCTT GAGCCAACCTCAGGACTCAGGAGATCCTCCCTTGTTAG CGGCTGCTGATTCTCATTATGATGACCTTCCAACGAAC TCTGTGGATTTAGGGTGCTGAGGTGCTGTCAGAGAATGA TCTGAAAAGAGTGGCCAAGCCAGAGGAGCTGCAGTGGGAG TTAGGAGGTCACAGGGACCCCTCTCCAGTCACTGGGTAG AGATACACCAGGAAGTGGTAAGGCTATGTCGCCTGTGCCA AGGTGTGCTGGGCTCGGTACGGCAGGCCATTGAGGAGCTG GAGGGAGCAGCAGAGCCAGAGGAAGAGGAGGCAGTGGGAA TGCCCAAGCCACTGCAGAAGGTGCTGGCAGATCCCCGGCT GACGGCACTGCAGAGGGATGGGGGGCCATCCTGATGAGG CTGCGCTCCACTCCCAGCAGCAAGCTGGAGGGCCAAGGCC CAGCTACACTGTATCAGGAAGTGGACGAGGCCATTACCA GCTTGTGCGCCTCTCCAACCTGCACGTGCAGCAGCAAGAG CAGCGGCAGTGCTCGCGGACTCCAGCAGGTGTTGCAGT GGCTCTCGGGCCAGGGGAGGAGCAGCTGGCAAGCTTTGC TATGCTGGGGACACCTTGTCTGCCCTGCAGGAGACAGAG CTGCGATTCCGTGCTTTCAGCGCTGAGGTCCAGGAGCGCC TGGCCCAAGCAGGGAGGCCCTGGCTCTGGAGGAGAATGC CACCTCCCAGAAGGTGCTGGATATCTTTGAACAGCGGCTG GAGCAGGTTGAGAGTGGCCTCCATCGGGCCCTGCGGTAC AGCGCTTCTTCCAGCAGGCACATGAATGGTGGATGAGGG CTTTGCTCGGCTGGCAGGAGCTGGGCGGGTGGGAGGCT GTGCTGGCTGCACTGGCCCTGCGGCGGGCCCAAGGCCA GTGCGGGCACCTTCCAGGAGATCGGGCCCTGGCCCTGGA CCTGGGCAGCCAGCAGCCCTGCGAGAATGGGGCCGCTGC CAGGCCCGCTGCCAAGAGCTAGAGAGGAGGATCCAGCAAC ACGTGGGAGAGGAGCGAGCCACGGGGCTACCGACGACG GCGGGCAGACGGTGCCAGCAGTGGAGGGGCCAGTGGGGG CCCCGCAGCCCCCTCGCCAGCCTCAGCTCCTTGCTGCTCC CCAGCAGCCCTGGGCCACGGCCAGCCCATCCATTGCTC CCTGGCCCCATGTGGAGAGGACTATGAGGAAGAGGGCCCT GAGCTGGCTCCAGAAGCAGAGGGCAGGCCCCCAAGAGCTG TGCTGATCCGAGGCCTGGAGGTCACCAGCACTGAGGTGGT AGACAGGACGTGCTCACCACGGGAACACGTGCTGCTGGGC CGGGCTAGGGGGCCAGACGGACCCTGGGGAGTAGGCACCC CCCGGATGGAGCGCAAGCGAAGCATCAGTGCCAGCAGCG GCTGGTGTCTGAGCTGATTGCCCTGTGAACAAGATTACGTG GCCACCTTGAGTGAGCCAGTGCCACCCCTGGGCCTGAGC TGACGCCTGAACTTCGGGGCACCTGGGCTGCTGCCCTGAG TGCCCGGGAAGGCTTCGACGCTTCCACCGGACACACTTT CTGCGGGAGCTTCAGGGCTGCGCCACCCACCCCTACGCA TTGGGGCCTGCTTCCTTCGCCACGGGGACCACTTACGCT TTATGCACAGTACGTGAAGCACCGACACAACCTGGAGAAT GGTCTGGCTGCGCTCAGTCCCTTAAGCAAGGGCTCCATGG AGGCTGGCCCTTACCTGCCCCGAGCCCTGCAGCAGCCTCT GGAACAGCTGACTCGGTATGGGCGGCTCCTGGAGGAGCTC CTGAGGGAAGCTGGGCCTGAGCTCAGTTCTGAGTGCCGGG CCCTTGGGGCTGCTGTACAGCTGCTCCGGGAACAAGAGGC CCGTGGCAGAGACCTGCTGGCCGTGGAGGCGGTGCGTGGC TGTGAGATAGATCTGAAGGAGCAGGGACAGCTCTTGCATC GAGACCCCTTCACTGTCATCTGTGGCCGAAAGAAGTGCCT TCGCCATGTCTTCTCTTCGAGCATCTCCTCTGTTTCAGC AAGCTCAAGGGCCCTGAAGGGGGTTCAGAGATGTTTGT ACAAGCAGGCCTTAAAGACTGCTGATATGGGGCTGACAGA	
--	--	---	--

[0142]

		AAACATCGGGGACAGCGGACTCTGCTTTGAGTTGTGGTTT CGGCGGCGGCGTGCACGAGAGGCATACACTCTGCAGGCAA CCTCACCAGAGATCAAACCTCAAGTGGACAAGTTCTATTGC CCAGCTGCTGTGGAGACAGGCAGCCACAACAAGGAGCTC CGAGTGCAGCAGATGGTGTCCATGGGCATTGGGAATAAAC CCTTCCTGGACATCAAAGCCCTTGGGGAGCGGACGCTGAG TGCCCTGCTCACTGGAAGAGCCCGCCGACCCGGGCGCTCC GTGGCCGTGTATCCTTTGAGCATGCCGGCCCCCTCCCTTC CCGGCCCTTTCGCCGGGAGCCTGCTCCCTGCTGCCGCGT CGAGGAGGAGGCTGGGATCTGGACGTCAAGCAAATTTCC CTGGCCCCAGAAACACTTGACTCTTCTGGAGATGTGTCCC CAGGACCAAGAAACAGCCCCAGCCTGCAACCCCCCACCC TGGGAGCAGCACTCCACCCCTGGCCAGTCGAGGGATCTTA GGGCTATCCCGACAGAGTCACTGCTCGAGCCCTGAGTGACC CCACCACGCCTCTGTGACCTGGAGAAGATCCAGAACTTGC GTGCAGCTTCTCCTCTCAGCACACTTTGGGCTGGGATGGC AGTGGGGCATAATGGAGCCCTGGGCGATCGCTGAATTTCT TCCCTCTGCTTCTGGACACAGAGGAGGTCTAACGACCAG AGTATTGCCCTGCCACCACATATCTCTAGTCTCCCTAGCTT GGTGCTTCTCCTGCAGGAGTCAGAGCAGCCACATGTCTT GCCTTCATACCCCTGGAGGTGGGGAAGTTATCCCTCTTCCG GTGCTTTCCCATCCTGGGCCACTGTATCCAGGACATCACT CCCATGCCAGCCCTCCCTGGCAGCCCATGTTCTCCTCTTT TCTCACCCCTGACTTTCCCTGAGAAGAATCATCTCTGCC AGGTCAACTGGAGTCCCTGGTGACTCCATTCTGAGGTGTC ACAAGCAATGAAGCTATGCAACAATAGGAGGGTGTGACA GGGGAACCGTAGACTTTATATATGTAATTACTGTTATTAT AATACTATTGTTATATATAATGTAATTACTCACACTTTGC CTCTAAGGAGCTAGAGTAGTCTCTGGATTAAAGTGATAA ATAACTTGAGCACTTTCCCTCAACCAGCCCTTAAGTAGAA CACAGAAAAATAAACCAAGACTGGAAGGTCCCTCTACCC CTCCCAGGCCAGAGCTAGCTGACTGTGTATGAGCCTGGG AGAATGTGTCTCCTCCACAGTGGCTCCAGAGGTCCACA CACTCTCTGAAGCTCCTTCTCCCACTGCACCTACTCCT TGAGGCTGAAGTGGTCAAGACAACTGGGATCCAGCACA GTCCAGCAGTTCTCAAATGAGGTCTCAGGCCACAGTGC GTGAGAACTTGCTTGGCTGTTTGTAAATGCTAATCTTG GGCCCCATCAGAGCTACTGCATCGAAACCTGGGGTAAAA CCCAATATTCTGCATTCTTATCAAACCTTTGGGTGATA ACTAAGTGTCTGAAGAGGTGACTATTTCTGACAGAAGGA CCCAAAGAGGGAAGCAGGACATAGGTAGGCAGACAGACAC AGGGCCCTGTGCCTCAAGACACCTGTTTATTGGGGACACG ACTCTGCAATAGGGATGACAGGAATCGTACCAAAAATAGC GACGTCTACAGGGCCCCCTGATGGGGCTAGAAGGGTACAGT GCCCCCACCCCTCACCCCTTGTAACAAAATAAACTCTCAC GCCTATGGACCAGCAAAAAAAAAAAAAA	
FZD7	NM_003507.1	CTCTCCCAACCGCCTCGTCGCACCTCTCAGGCTGAGAGCA CCGCTGCACTCGCGGCGCGCGATCGGGGACCCGGCGCGG CCGCTCCGCTTTGCTCCCTGGGCCTCTGTGCCCTGGTGCT GGCGCTGCTGGGCGCACTGTCCGCGGGCGCCGGGGCGCAG CCGTACCACGGAGAGAAGGCACTCTCCGTGCCGGACACG GCTTCTGCCAGCCCATCTCCATCCCGCTGTGCACGGACAT CGCCTACAACAGACCATCCTGCCAACCTGCTGGGCCAC ACGAACCAAGAGGACGCGGGCCTCGAGGTGCACCAATTCT ACCCGCTGGTGAAGGTGCAGTGTTCTCCCGAACTCCGCTT TTTCTTATGCTCCATGTATGCGCCCGTGTGACCGTGCTC GATCAGGCCATCCCGCCGTGTCGTTCTCTGTGCGAGCGG	15

[0143]

		<p> CCGGCCAGGGCTGCGAGGCGCTCATGAACAAGTTCGGCTT CCAGTGGCCCGAGCGGCTGCGCTGCGGAGAACTTCCCGGTG CACGGTGCGGGCGAGATCTGCGTGGGCCAGAACACGTCGG ACGGCTCCGGGGGCCAGGCGGCGGCCCCACTGCCTACCC TACCGCGCCTACCTGCCGACCTGCCCTTACCGCGCTG CCCCCGGGGCCTCAGATGGCAGGGGGCGTCCCGCCTTCC CCTTCTCATGCCCCCGTCAGCTCAAGGTGCCCCGTACCT GGGCTACCGCTTCTGGGTGAGCGGATTGTGGCGCCCCG TGCGAACCGGGCCGTGCCAACGGCCTGATGTACTTTAAGG AGGAGGAGAGGCGCTTCGCCCGCCTCTGGGTGGGCGTGTG GTCCGTGCTGTGCTGCGCCTCGACGCTCTTTACCGTTCTC ACCTACCTGGTGGACATGCGGCGCTTCAGCTACCCAGAGC GGCCCATCATCTTCTGTGCGGCTGCTACTTCATGGTGGC CGTGGCGCACGTGGCGGCTTCTTCTAGAGGACCGCGCC GTGTGCGTGGAGCGCTTCTCGGACGATGGCTACCGCACGG TGGCGCAGGGCACCAAGAAGGAGGGCTGCACCATCCTCTT CATGGTGTCTACTTCTTCGGCATGGCCAGCTCCATCTGG TGGGTCACTTCTGTCTCTCACTTGGTTCTGGCGCGGCA TGAAGTGGGGCCACGAGGCCATCGAGGCCAACTCGCAGTA CTTCCACCTGGCCGCGTGGGCCGTGCCCGCCGTCAAGACC ATCACTATCCTGGCCATGGGCCAGGTAGACGGGGACCTGC TGAGCGGGGTGTGCTACGTGGCCTCTCCAGTGTGGACGC GCTGCGGGGCTTCGTGCTGGCGCCTCTGTTCTGCTACCTC TTCATAGGCACGTCTTCTTGTGGCCGGCTTCGTGTCCC TCTTCCGTATCCGACCATCATGAAACACGACGGCACCA GACCGAGAAGCTGGAGAAGCTCATGGTGGCATCGGCGTC TTCAGCGTGTCTACACAGTGCCCGCCACCATCGTCCTGG CCTGTACTTCTACGAGCAGGCTTCCGCGAGCACTGGGA GCGCACCTGGCTCCTGCAGAGTGCAAGAGCTATGCCGTG CCCTGCCCGCCCGGCCACTTCCCGCCCATGAGCCCCGACT TCACCGTCTTCATGATCAAGTACCTGATGACCATGATCGT CGGCATCACCACTGGCTTCTGGATCTGGTGGGCAAGACC CTGCAGTCGTGGCGCGCTTCTACACAGACTTAGCCACA GCAGCAAGGGGAGACTGCGGTATGAGCCCCGGCCCCCTCC CCACCTTTCCACCCAGCCCTCTTGCAAGAGGAGAGGCA CGGTAGGGAAAAGAACTGCTGGGTGGGGCCTGTTTCTGT AACTTTCTCCCCCTCTACTGAGAAGTGACCTGGAAGTGAG AAGTTCTTGCAGATTGGGGCGAGGGGTATTGGAAAA GAAGACCTGGGTGGAAGCGGTTTGATGAAAAGATTCA GGCAAAGACTTGCAGGAAGATGATGATAACGGCGATGTGA ATCGTCAAAGGTACGGGCCAGCTTGTGCCAATAGAAGGT TGAGACCAGCAGAGACTGCTGTGAGTTTCTCCCGCTCCG AGGCTGAACGGGGACTGTGAGCGATCCCCCTGCTGCAGGG CGAGTGGCCTGTCCAGACCCCTGTGAGCCCCGGGAAAGG TACAGCCCTGTCTGCGGTGGCTGCTTGTGTGGAAGAGGG AGGGCCTCCTGCGGTGTGCTTGTCAAGCAGTGGTCAAACC ATAATCTCTTTTCACTGGGGCCAACTGGAGCCCAGATGG GTTAATTTCCAGGGTCAGACATTACGGTCTCTCCTCCCT GCCCCTCCCGCTGTTTTCTCCCGTACTGCTTTCAGG TCTTGTAATAAGCATTGGAAGTCTTGGGAGGCTGCC TGCTAGAACTCCTAATGTGAGGATGCAAAAGAAATGATGAT AACATTTTGAGATAAGGCCAAGGAGACGTGGAGTAGGTAT TTTTGCTACTTTTTCATTTCTGGGAAGGCAGGAGGCAG AAAGACGGGTGTTTTATTTGGTCTAATACCCTGAAAAGAA GTGATGACTTGTGCTTTTCAAACAGGAATGCATTTTTC CCCTTGTCTTTGTGTAAGAGACAAAAGAGGAAACAAAAG TGTCTCCCTGTGGAAGGCATAACTGTGACGAAAGCAACT </p>	
--	--	--	--

[0144]

		<p>TTTATAGGCAAAGCAGCGCAAATCTGAGGTTTCCCGTTGG TTGTTAATTTGGTTGAGATAAACATTCCTTTTAAAGGAAA AGTGAAGAGCAGTGTGCTGTACACACCGTTAAGCCAGAG GTTCTGACTTCGCTAAAGGAAATGTAAGAGGTTTGTGT CTGTTTAAATAAATTTAATTCGGAACACATGATCCAACA GACTATGTTAAATATTCAGGGAAATCTCTCCCTTCATTT ACTTTTTCTTGCTATAAGCCTATATTAGGTTTCTTTTCT ATTTTTTCTCCCATTTGGATCCTTTGAGGTAAAAAACA TAATGTCCTCAGCCTCATAATAAAGGAAAGTTAATTAATA AAAAAAGCAAAGAGCCATTTTGTCTGTTTCTTGTTTC CATCAATCTGTTTATTAACATCATCCATATGCTGACCCT GTCTCTGTGTGGTTGGGTTGGGAGGCGATCAGCAGATACC ATAGTGAACGAAGAGGAAGGTTGAACCATGGGCCCATC TTTAAAGAAAGTCATTAAAGAGGTAAACTTCAAAGTGA TTCTGGAGTTCTTTGAAATGTGCTGGAAGACTTAAATTTA TTAATCTTAAATCATGTACTTTTTTCTGTAATAGAACTC GGATTCCTTTGCATGATGGGTAAAGCTTAGCAGAGAATC ATGGGAGCTAACCTTTATCCCACCTTTGACACTACCCCTCC AATCTTGCAACACTATCCTGTTTCTCAGAACAGTTTTTAA ATGCCAATCATAGAGGGTACTGTAAAGGTACAAGTTACT TTATATATGTAATGTTCACTTGAGTGAAGTGCCTTTTAC ATTAAAGTTAAATCGATCTTGTGTTTCTCAACCTCAA AACTATCTCATCTGTCAGATTTTAAACCTCAACACAGG TTTTGGCATCTTTTGTGCTGTATCTTTAAGTGCATGTGA AATTGTAAATAGAGATAAGTACAGTATGTATTTTGT AAATCTCCCATTTTGTAAAGAAATATATATTGTATTAT ACATTTTACTTTGGATTTTGTGTTGTTGGCTTTAAAGG TCTACCCCACTTTATCACATGTACAGATCACAATAAATT TTTTAAATAC</p>	
GLT8D1	NM_001010983.2	<p>GACGGGCGCGGTACAGCCCGTGTCCCGCCCCGCGCCATCG CTAGGCGACGTGCGCTTTTGCCGCGCCGTGCTGCCCGCGA GGGCGAGCTGAGTGTGTTGGCGGCCGCTTGTGAGGCA TCGCGCGCGCGTGAAGTGTTCGCGCTCAGTGCTGTTGGGT GCCGAGGCGCGCTCCCGCTCCCGAAACTGTCCTTGAC AGTACTTGCGCGGCCCAACGGCGCGCGCGCCCCCGCTC TCCATGGCGACGGCCTTTTCCCTGCGAGGACCCCGCGCG CAGGGCTGCCCGCGCGCCTGCTTGCGCGACGCTCTAG CGGTACCGCTGCGGGCTGGCTGGGCGTAGTGGGCTGCG CGGCTGCCACGGAGCTAGAGGGCAAGTGTGCTCGGCCAG CGTGCAAGGAACGCGGGCGGCCAGACAACGGGTGGGCTC CGGGGCTGCGGCGCGGGCGCTGAGCTGGCAGGGCGGGTC GGGGCGCGGGCTGCATCCGCATCTCCTCCATCGCTGCAG TAAGGGCGGCGCGCGGAGCCTTTGAGGGGAACGACTTGT CGGAGCCCTAACAGGGGTATCTCTGAGCCTGGTGGGATC CCCGGAGCGTCACATCACTTTCCGATCACTTCAAAGTACA GCAGACCGAGGACACGGTTGTTACCAAGACCAGGCTGTTG CCTTGAAGAGCCCAGAGCGTGTCAAGGGAGACGCCACA TCACGCCAGAAATACATGACAGCTGGATTAGCCCTGGGAG AGGGAGGCCAGATGTGGGAGCTCAGGGGAGGTGCAGCTC AACGTGGAGTTTGGAGGAGGTACCTTGACCTTTGAATGC CAAGTGGGAGCCAGCCAGATGAAAGGGGTTAAAACTAAT ATTTATATGACAGAAGAAAAAGATGTCATTCCGTAAAGTA AACATCATCATCTTGGTCTGGCTGTGCTCTCTCTTAC TGGTTTTGCACCATAACTTCCTCAGCTTGAGCAGTTTGT AAGGAATGAGGTTACAGATTCAGGAATTGTAGGGCCTCAA CCTATAGACTTTGTCCCAATGCTCTCCGACATGCAGTAG ATGGGAGACAAGAGGAGATTCTGTGGTCATCGCTGCATC</p>	16

[0145]

		<p>TGAAGACAGGCTTGGGGGGGCCATTGCAGCTATAAACAGC ATTTCAGCACAACTCGCTCCAATGTGATTTTCTACATTG TTACTCTCAACAATACAGCAGACCATCTCCGGTCCTGGCT CAACAGTGATTCCCTGAAAAGCATCAGATACAAAATTGTC AATTTTGACCCTAAACTTTTGAAGGAAAAGTAAAGGAGG ATCCTGACCAGGGGGAATCCATGAAACCTTTAACCTTTGC AAGGTTCTACTTGCCAATTCTGGTTCCAGCGCAAGAAG GCCATATACATGGATGATGATTAATTGTGCAAGGTGATA TTCTTGCCCTTTACAATACAGCACTGAAGCCAGGACATGC AGCTGCATTTTCAGAAGATTGTGATTACAGCCTCTACTAAA GTTGTCTATCCGTGGAGCAGGAACCAGTACAATTACATTG GCTATCTTGACTATAAAAAGGAAAGAATTCGTAAGCTTTC CATGAAAGCCAGCACTTGCTCATTTAATCCTGGAGTTTTT GTTGCAAACCTGACGGAATGGAACGACAGAAATATACTA ACCAACTGGAAAAATGGATGAACTCAATGTAGAAGAGGG ACTGTATAGCAGAACCCTGGCTGGTAGCATCACAACACCT CCTCTGCTTATCGTATTTTATCAACAGCACTCTACCATCG ATCCTATGTGGAATGTCCGCCCTTGGTTCCAGTGCTGG AAAACGATATTACCTCAGTTTGTAAAGGCTGCCAAGTTA CTCCATTGGAATGGACATTTGAAGCCATGGGGAAGGACTG CTTCATATACTGATGTTTGGGAAAAATGGTATATCCAGA CCCAACAGGCAAATTCACCTAATCCGAAGATATACCGAG ATCTCAAACATAAAGTGAAACAGAAATTTGAAGTGAAGCA AGCATTTCTCAGGAAGTCTGGAAGATAGCATGCGTGGGA AGTAACAGTTGCTAGGCTTCAATGCCTATCGGTAGCAAGC CATGAAAAAGATGTGTACAGTAGGTAAAGATGACAACT GCCCTGTCTGGCAGTCAGCTTCCAGACAGACTATAGACT ATAAATATGTCTCCATCTGCCTTACCAAGTGTTTCTTAC TACAATGTGTAATGACTGGAAGAAGAACTGATATGGCTA GTTCAGCTAGCTGGTACAGATAATTCAAACCTGCTGTTGG TTTTAATTTTGAACCTGTGGCCTGATCTGTAAATAAAAC TTACATTTTCAATAGGTAAAAA</p>	
HDAC9	NM_001204144.1	<p>GCAGCGCGCACCGAGCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCTCT CGCCGCTTTCGCCGCGGTCTCCTCCTCTAGCGCCGCGCGC GGCCGGTAAATCTCGGCTGGAGGAGCAGCGCGGCCCCCG AGTCAACTTTTATTCCCTTTTGTCTTCTGCCTCACCATT TCTTCTCCTCCTCGAAAGATGGCTGTTTGAGAAGGGGGA GAAGTTAAGAGGTGCCAGCGCGGAGCGAAGGAGGGCGCG ATAGCCTCAGCAGGAGCGGGCGGAGGTTTCTCCTTGCCA ACCCCTCCTGGACCATTTGTACAGCTTGAACGACAAAGGC TGTGAATCTGCATCCTAGTCTTAGCAGTCCCTCTGATTCT CATGATGAGCTCACCTGCACAGCCTGACCTCATGTGGAAC CTTGATACCATGGGTGCTATTCTGTGGCTGCTGTAGGATCT TCCCAGATGGGTGGCTGGACGAGAGCAGCTCTTGCTCA GCAAAGAATGCACAGTATGATCAGCTCAGTGGATGTGAAG TCAGAAGTTCTGTGGGCTGGAGCCCATCTCACCTTTAG ACCTAAGGACAGACCTCAGGATGATGATGCCCGTGGTGA CCCTGTTGTCCGTGAGAAGCAATTGCAGCAGGAATTACTT CTTATCCAGCAGCAGCAACAAATCCAGAAGCAGCTTCTGA TAGCAGAGTTTCAGAAACAGCATGAGAACTTGACACGGCA GCACCAGGCTCAGCTTACAGGACATATCAAGGAACTTCTA GCCATAAACAGCAACAAGAACTCTAGAAAAGGAGCAGA AACTGGAGCAGCAGAGGCAAGAACAGGAAGTAGAGAGGCA TCGCAGAGAACAGCAGCTTCTCCTCTCAGAGGCAAGAT AGAGGACGAGAAAGGGCAGTGGCAAGTACAGAAGTAAAGC AGAAGCTTCAAGAGTTCTACTGAGTAAATCAGCAACGAA AGACACTCCAATAATGGAAAAATCATTCCGTGAGCCGC</p>	17

[0146]

		<p> CATCCCAAGCTCTGGTACACGGCTGCCACCACATCAT TGGATCAAAGCTCTCCACCCCTTAGTGGAACATCTCCATC CTACAAGTACACATTACCAGGAGCACAAGATGCAAAGGAT GATTTCCTCCCTTCGAAAACTGAATCCTCAGTCAGTAGCA GTTCTCCAGGCTCTGGTCCAGTTACCAAACAATGGGCC AACTGGAAGTGTTACTGAAAAAGAGACTTCGGTTTTGCC CCTACCCCTCATGCCGAGCAAATGGTTTCACAGCAACGCA TTCTAATTATGAAAGATTCCATGAACCTGCTAAGTCTTTA TACCTCTCCTTCTTTGCCCAACATTACCTTGGGGCTTCCC GCAGTGCCATCCCAGCTCAATGCTTCGAATTCACCTCAAAG AAAAGCAGAAAGTGAGAGCGACAGCTTAGGCAAGGTGT TCCTCTGCCTGGGCAGTATGGAGGCAGCATCCCGGCATCT TCCAGCCACCCTCATGTTACTTTAGAGGGAAAGCCACCCA ACAGCAGCCACCAGGCTCTCCTGCAGCATTTATTATTGAA AGAACAAATGCGACAGCAAAAGCTTCTTGTAGCTGGTGGA GTTCCCTTACATCCTCAGTCTCCCTTGGCAACAAAAGAGA GAATTTACCTGGCATTAGAGGTACCCACAAATTGCCCGG TCACAGACCCCTGAACCGAACCAGTCTGCACCTTTGCCT CAGAGCAGCTGGCTCAGCTGGTCATTCAACAGCAACACC AGCAATTCTTGGAGAAGCAGAAGCAATACCAGCAGCAGAT CCACATGAACAACTGCTTTCGAAATCTATTGAACAACTG AAGCAACCAGGCAGTCACCTTGAGGAAGCAGAGGAAGAGC TTCAGGGGGACCAGGCGATGCAGGAAGACAGAGCGCCCTC TAGTGGCAACAGCACTAGGAGCGACAGCAGTGCTTGTGTG GATGACACACTGGGACAAGTTGGGGCTGTGAAGGTCAAGG AGGAACCAGTGGACAGTGATGAAGATGCTCAGATCCAGGA AATGGAATCTGGGGAGCAGGCTGCTTTTATGCAACAGGTA ATAGGCAAAAGATTTAGCTCCAGGATTTGTAATTAAAGTCA TTATCTGAACATGAAATGCATTGCAGGTTTGGTAAATGGA TATGATTTCTATCAGTTTATATTTCTCTATGATTTGAGT TCAGTGTTTAAAGGATTCTACCTAATGCAGATATATGTATA TATCTATATAGAGGCTTTCTATATACTGATCTCTATATA GATATCAATGTTTCATTGAAAAATCCACTGGTAAGGAAATA CCTGTTTACTAAATATATGATACATAATATCTGAGCAGT TAATAGGCTTTAAATTTATCCCAAAGCCTGCTACACCAAT TACTTCTAAAGAAAACAAATTCACTGTTATTTTGAGTTTA TGTGTTGAGATCAGTGACTGCTGGATAGTCTCCAGTCTG ATCAATGAAGCATTGATAGTTTTTGATTTTTTGCAACA TCTAGAATTTAATTTTCACATCACTGTACATAATGTATCA TACTATAGTCTTGAACACTGTTAAAGGTAGTCTGCCCCTT CCTTCTCTCTCTTTTTTAGTTAAGTAGAAATGTTCTGG TCACCATGCCAGTAGTCCTAGGTTATTGTGTAGGTTGCAA TTGAACATATTAGGAATACAGGTGGTTTTAAATATATAGA TGCAAAATGCAGCACTACTTTAAATATTAGATTATGTCTC ACATAGCACTGCTCATTTTACTTTTATTTGTGTAAATTTG ATGACACTGTCTATCAAAAAAGAGCAAAATGAAGCAGATGC AAAATGTTAGTGAGAAGTAATGTGCAGCATTATGGTCCAAT CAGATACAATATTGTGTCTACAATTGCAAAAAACACAGTA ACAGGATGAATATTATCTGATATCAAGTCAAAATCAGTTT GAAAAGAAGGTGTATCATATTTTATATTGTCACTAGAATC TCTTAAGTATAATTCCATAATGACATGGGCATATACCGTA ACATTTCTGGCAAATAACAATTAGAAAAGATAGGTTTAAACA AAAAAATTTACTTGTATATAATGCACCTTCAGGAGGACTA TGTCTTTGATGCTATAAAATACAAACAACTTTGAGGCA ACAGAAGACACTGTTTATTCAAGTCAGTTCTTTGTGCAAGT TCCTGCTGTTCTCTACAGAAAAGTGATTCTGTGAGGGTG AACAGGAAATGCCTTGTGGAACAGGAAGTCCAGTGATT </p>	
--	--	---	--

[0147]

		<p>CATGTACTGAGGAATGTAGGAAAAAAATCTGAGGATAGT GCTTTACTCTTCTGTTTTAAAGGGCACCTATGAATTG ATTTATTGTCTAAGAAAAAACCACACAAGTAGGGAAATT GTTACGGAAGCTTTTCACTGGAACATTCCTTCATATTC CTTTTGATATGTTTACCTTGTGTTTATAGGTTTACTTTTGT TAAGCTAGTTAAAGGTTTCGTTGATTAAGACCCCTTTAAT ATGGATAATCCAAATTGACCTAGAATCCTTGTGAGGTTT TTCTATTAAAAATTTATATTTCTAAATCCGAGGTATTTT AAGTGATAGTATCCTATTTCAAGGAGATATAGCAGTTT GCCAAATGTAGACATTGTTCAACTGTATGTTATTGGCACG TGTGTTTACATTTTGCTGTGACATTTAAAAATATTTCTT TAAAAATGTTACTGCTAAAGATACATTATCCTTTTTTAAA AAGTCTCCATTCAAATTAATTAACATAACTAGAAGTTAG AAAGTTTAAAAGTTTCCACATAATGAAAGTCTTCTGAT AATTTGACAAATAGCTATAATAGGAACACTCCCTATCACC AACATATTTGGTTAGTATATTCCTTCATATTAATGAC TTTTTGTGAGTTGTTTGCATTAAAAATATGGCATGCCTA AGATAAAATTTGATATTTTTTCCATCTCATAAATATTCAT TTTCTTCAAAGTCTTTTTCAATCTCATAAAAAAGGGATA GTGCATCTTTTAAAAATACATTTTATTTGGGGAGGAACATG TGGCTGAGCAGACTTTGTATAATATTACTTCAAAGATAT GTAATCACAAACAAAAAACTATTTTTTATAATGTCATT TGAGAGAGTTTTCATCAGTACAGTTGGTGGACGTTAATTGT TTGAATTTGATAGTCTTTGAATTTAATCAAGAACTACCT GGAACCACTGAAAAGGAAAGCTGGACTTAAATAATCTTAG AATTAATTGATAAATGTCTCTTTTAAATCTACTGTATTT ATTATAATTTACACCCTTGAAGGTGATCTCTGTTTTGTG TTGTAAATATATGTTTGTATGTTTCCCTTCTTGCTTCT GTTATAAGTCTCTTCTTCTCAATAAAGTTTTTTTTTAA AAGAAAAA</p>	
HSF2	NM_004506.3	<p>ACTTGTCCGTCACGTGCGGCGCGCCGCTCTCGGCCTTG CCGCGCGCCTGCGGGGTTGGGGGGCGGGGACCAAGATC TGCTGCGCCTGCGTTGTGGGCGTCTCGGGGAGCTGCTGC CGTAGCTGCCCGCGCGCTACCACCGCGTTCGGGTGTAGA ATTTGGAATCCCTGCGCGCGTTAAACAATGAAGCAGAGTT CGAACGTGCCGGCTTCTCAGCAAGCTGTGGACGCTTGT GGAGGAAACCCACACTAACGAGTTTCATCACCTGGAGCCAG AATGGCCAAAGTTTTCTGGTCTTGGATGAGCAACGATTG CAAAAGAAATCTTCCCAAATATTTCAAGCACATAATAT GGCAAGCTTTGTGAGGCAACTGAATATGTATGGTTCCGT AAAGTAGTACATATCGACTCTGGAATTGTAAGCAAGAAA GAGATGGTCTGTAGAATTTAGCATCCTTACTTCAAACA AGGACAGGATGACTTGTGGAGAACATTAAAGGAAGGTT TCATCTTCAAAACAGAAAGAAATAAAATTCGTCAGGAAG ATTTAACAAAAATTATAAGTAGTGCTCAGAAGGTTAGAT AAAACAGGAACTATTGAGTCCAGGCTTTCTGAATTAAAA AGTGAGAATGAGTCCCTTTGGAAGGAGGTGTGAGAAATAC GAGCAAGCATGCACAACAGCAACAAGTTATTCGAAAGAT TGTCAGTTTATTTGTACATTGGTTCAAAATAACCAACTT GTGAGTTTAAACGTAAGGCGCTTACTTCTAAACACTA ATGGAGCCCAAAAGAAGAACCTTTTCAGCACATAGTCAA AGAACCACTGATAATCATCATATAAAGTTCCACACAGT AGGACTGAAGGTTTAAAGCCAAGGAGAGGATTTAGATG ACATCATTATTTATGATGTTACTGATGATAATGCAGATGA AGAAAATATCCAGTTATTCCAGAACTAATGAGGATGTT ATATCTGATCCCTCCAACTGTAGCCAGTACCCTGATATTG TCATCGTTGAAGATGACAATGAAGATGAGTATGCACCTGT</p>	18

[0148]

		<p> CATTTCAGAGTGGAGAGCAGAATGAACAGCCAGAGAATCC CTAAGTTCAGGCAGTGTATGGCAGCAGCCCTCTCATGTCTA GTGCTGTCCAGCTAAATGGCTCATCCAGTCTGACCTCAGA AGATCCAGTGACCATGATGGATTCCATTTTGAATGATAAC ATCAATCTTTTGGGAAAGGTTGAGCTGTTGGATTATCTTG ACAGTATTGACTGCAGTTTAGAGGACTTCCAGGCCATGCT ATCAGGAAGACAATTTAGCATAGACCCAGATCTCCTGGTT GATCTTTTCACTAGTTCTGTGCAGATGAATCCACAGATT ACATCAATAATACAAAATCTGAGAATAAAGGATTAGAAAC TACCAAGAACAATGTAGTTCAGCCAGTTTCGGAAGAGGGA AGAAAATCTAAATCCAAACCAGATAAGCAGCTTATCCAGT ATACCGCCTTTCCACTTCTTGCAATTCCTCGATGGGAACCC TGCTTCTTCTGTTGAACAGGCGAGTACAACAGCATCATCA GAAGTTTGTCTCTGTAGATAAACCCATAGAAGTTGATG AGCTTCTGGATAGCAGCCTAGACCCAGAACCAACCCAAAG TAAGCTTGTTCGCCTGGAGCCATTGACTGAAGCTGAAGCT AGTGAAGCTACACTGTTTATTATGTGAAGTGTCTCTG CACCTCTGGATAGTGATATGCCACTTTTAGATAGCTAAAT CCCCAGGAAGTGGACTTTACATGTATATATTCATCAAAAT GATGAAGCTATTATTTTAAAGTATCATTTGGTACTTTTTT TGTAATATGCTTTGTTTTGTTTAAATCAGATACTGTGGAAT AAAAGCACCTTTTGCTTTTCTCACTAACCACACACTCTTG CAGAGCTTTCAGGTGTACTCAGCTGCATAGTTACGCAGA TGTAATGCACATTATTGGCGTATCTTAAAGTTGGATTCAA ATGGCCATTTTCTCCAATTTTGGTAAATGGATATCTTT TTTTTACAAATACGACCATTAACTCAGTTAAATTTTGT TTGTTTTCTGTTGATGCTGTCTATTGTCATTGAGTGTA AGTCATTTGAACATAATGGTATAACTCCTAAAGCTTTCTCT GCTCCAGTTATTTTATTAAATATTTTCACTGGCTTAT TTTTAAACTGGGAACATAAAGTGCTGTATCTTGTAATA CTTCATTTGTTTCTTTTGGTTTCAAGAAAGTTCATTTATGT TCAAAGACGTTTATTCATGTTCAACAGGAAGACAAAGTG TACGTGAATGCTCGCTGTCTGATAGGTTCCAGCTCCATA TATATAGAAAGATCGGGGGTGGGATGGGATGGAGTGAGCC CCATCCAGTTAGTTGGACTAGTTTAAATAAAGGTTTCC GGTTTGTGTTTTTTGAACCATACTGTTTAGTAAATAAA TACAATGAATGTTGAGTACTAGTGTCTGTTATGTGTCTTC TTTAGAGGTGACACTCACATGAAACAATTTTCTTCTCA TAGGAAGCAGTAGCTTAAACTGTCTGTGGTTTATTATTC TCAATATGAATCATACCAAGATATTTGTGCCTCATCTCGA AAATATATTGTATATTG </p>	
Ki-67	NM_001145966.1	<p> TACCGGGCGGAGGTGAGCGCGGCGCGGCTCCTCGCGG CGGACTTTGGGTGCGACTTGACGAGCGGTGGTTTCGACAAG TGGCCTTGCGGGCCGGATCGTCCAGTGGAAAGAGTTGTAA ATTTGCTTCTGGCCTTCCCTACGGATTATACCTGGCCTT CCCCACGGATTATACTCAACTTACTGTTTAGAAAAATGTG GCCCACGAGACGCTGGTTACTATCAAAAGGAGCGGGGTC GACGCTCCCACTTTCCCTGAGCCTCAGCACCTGCTTGT TTGGAAGGGGTATTGAATGTGACATCCGTATCCAGCTTCC TGTTGTGTCAAACAACATTGCAAAATTGAAATCCATGAG CAGGAGGCAATATTACATAATTTAGTTCCACAATCCAA CACAAAGTAAATGGGTCGTATTGATGAGCCTGTACGGCT AAAACATGGAGATGTAATAACTATTATTGATCGTTCTTTC AGGTATGAAAAAGAAAGTCTTCAGAAATGGAAGGAAGTCAA CTGAATTTCAAAGAAAAATACGTGAACAGGAGCCAGCACG TCGTGTCTCAAGATCTAGCTTCTTCTGACCTGATGAG AGTGAGGGAATACCTTTGAAAAGAAGGCGTGTGTCTTTC </p>	19

[0149]

		<p>GTGGGCACCTAAGACCTGAACTATTTGATGAAAACCTTGCC TCCTAATACGCCTCTCAAAAGGGGAGAAGCCCCAACCAAA AGAAAGTCTCTGGTAATGCACACTCCACCTGTCTCTGAAGA AAATCATCAAGGAACAGCCTCAACCATCAGGAAAACAAGA GTCAGGTTTCAAAAATCCATGTGGAAGTGAAGGCACAAAGC TTGGTTATAAGCCCTCCAGCTCCTAGTCCCTAGGAAAACTC CAGTTGCCAGTGATCAACGCCGTAGGTCCTGCAAAACAGC CCCTGCTTCCAGCAGCAAACTCTCAGACAGAGGTTCCCTAAG AGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACCTGCCTTCAAGAGAG TGTCTATCAGCCGAAGTCAACATGATATTTTACAGATGAT ATGTTCCAAAAGAAGAGTGGTGTCTCGAAGCAAACTCTG ATTGTTGCAAAATCATGGGCAGATGTAGTAAAACCTTGGTG CAAAACAAACACAAACTAAAGTCATAAAACATGGTCCTCA AAGGTCAATGAACAAAAGGCAAGAAGACCTGCTACTCCA AAGAAGCCTGTGGGCGAAGTTCACAGTCAATTTAGTACAG GCCACGCAAACTCTCCTTGTACCATAATAATAGGGAAGC TCATACTGAAAAAGTACATGTGCCTGCTCGACCTACAGA GTGCTCAACAACCTTCATTTCCAACCAAAAAATGGACTTTA AGGAAGATCTTTTCAAGGAATAGCTGAAATGTTCAAGACCCC AGTGAAGGAGCAACCCGAGTTGACAAGCACATGTCACATC GCTATTTCAAATTCAGAGAATTTGCTTGGAAAAACAGTTTC AAGGAACTGATTCAAGGAGAAGAACCCTCTGCTCCCACTC AGAGAGTTTTGGAGGAAATGTGTCTCAGTGCACAGAAT GCAGCAAAACAGCCATCTGATAAATGCTCTGCAAGCCCTC CCTTAAGACGGCAGTGTATTAGAGAAAATGGAAACGTAGC AAAAACGCCCAGGAACACCTACAAAATGACTTCTCTGGAG ACAAAAACTTCAGATACTGAGACAGAGCCTTCAAAAAACAG TATCCACTGCAAAACAGGTCAAGGAGTCTACAGAGTTCAG GAATATACAGAAGCTACCTGTGAAAGTAAGAGTGAAGAA ACAAATACAGAAATTTGAGTGCATCCTAAAAAGAGGTC AGAAGGCAACACTACTACAACAAGGAGAGAAGGAGAGAT GAAGGAAATAGAAAGACCTTTTGAGACATATAAGGAAAT ATTGAATTAAGAAAAACGATGAAAGATGAAAGCAATGA AGAGATCAAGAACTTGGGGCAGAAATGTGCACCAATGTC TGACCTGACAGACCTCAAGAGCTTGCCTGATACAGAACTC ATGAAAGACACGGCAGTGGCCAGAATCTCCTCCAAACCC AAGATCATGCCAAGGCACCAAGAGTGAGAAAGGCAAAAT CACTAAAATGCCCTGCCAGTCATTACAACCAAGAACCAATA AACACCCCAACACACACAAAACAACAGTTGAAGGCATCCC TGGGGAAAGTAGGTGTGAAGAAGAGCTCCTAGCAGTCGG CAAGTTCACACGGACGTGAGGGGAGACCACGCACACGCAC AGAGAGCCAGCAGGAGATGGCAAGAGCATCAGAACGTTTA AGGAGTCTCCAAAGCAGATCCTGGACCCAGCAGCCCGTGT AACTGGAATGAAGAGTGGCCAAGAACGCCCTAAGGAAGAG GCCAGTCACTAGAAGACCTGGCTGGCTTCAAGAGCTCT TCCAGACACCAGGTCCCTCTGAGGAATCAATGACTGATGA GAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAACTCTCCACCACAGAA TCAGTGGACACTCAACAAGCACAAAGCAATGGCCTAAGA GAAGTCTCAGGAAAGCAGATGTAGAGGAAGAATTCTTAGC ACTCAGGAAACTAACACCATCAGCAGGGAAGCCATGCTT ACGCCCAAACAGCAGGAGGTGATGAGAAAGACATTAAAG CATTTATGGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCTGGCAGG AACTTTACCTGGCAGCAAAAGACAGCTACAGACTCCTAAG GAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAG AGCTCTTCCAGACTCCTGGTCACACCGAGGAATTAGTGGC TGCTGGTAAAACCACTAAAATACCTGCGACTCTCCACAG TCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGAC</p>	
--	--	--	--

[0150]

		CCAAGAGAAGTATCAGGAAAGCAGATGTAGAGGGAGAAGT CTTAGCGTGCAGGAATCTAATGCCATCAGCAGGCAAAGCC ATGCACACGCCCTAAACCATCAGTAGGTGAAGAGAAAGACA TCATCATATTTGTGGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCT GACAGAGAAGTTAACCGGCAGCAAGAGACGGCCACAACT CCTAAGGAAGAGGGCCAGGCTCTGGAAGACCTGACTGGCT TTAAGAGCTCTTCCAGACCCCTGGTCATACTGAAGAAGC AGTGGCTGCTGGCAAACTACTAAAATGCCCTGCGAATCT TCTCCACCAGAATCAGCAGACACCCCAACAGCACAGAA GGCAGCCCAAGACACCTTTGGAGAAAAGGGACGTACAGAA GGAGCTCTCAGCCCTGAAGAAGCTCACACAGACATCAGGG GAAACCACACACAGATAAAGTACCAGGAGGTGAGGATA AAAGCATCAACGCGTTTAGGGAACTGCAAAACAGAACT GGACCCAGCAGCAAGTGTAACTGGTAGCAAGAGGCACCCA AAACTAAGGAAAAGGCCAACCCCTAGAAGACCTGGCTG GCTTGAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGTATGCACTGACAA GCCCAGACTCAGGAGAAACTACCAAAATAGCCTGCAGA TCACAACCAGACCCAGTGGACACCAACAAGCTCCAAGC CACAGTCCAAGAGAAGTCTCAGGAAGTGGACGTAGAAGA AGAATTCTTCGCACTCAGGAACGAACACCATCAGCAGGC AAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGA AAAACATCTACGCATTTATGGGAACTCCAGTGCAGAACT GGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCTA CAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGG CTGGCTTTAAGAGCTCTTCCAGACACGAGGTCACTGA GGAATCAATGACTAACGATAAACTGCCAAAGTAGCCTGC AAATCTTCAACAACAGACCCAGACAAAAACCCAGCAAGCT CCAAGCGACGGCTCAAGACATCCCTGGGGAAAGTGGCGT GAAAGAAGAGCTCTTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAGACA TCAGGAGAGACTACACACACACACAGAGCCAACAGGAG ATGGTAAGAGCATGAAAGCATTTATGGAGTCTCCAAAGCA GATCTTAGACTCAGCAGCAAGTCTAACTGGCAGCAAGAGG CAGCTGAGAACTCCTAAGGGAAGTCTGAAGTCCCTGAAG ACCTGGCCGGCTTCATCGAGCTCTTCCAGACACCAAGTCA CACTAAGGAATCAATGACTAACGAAAAAACTACCAAAGTA TCCTACAGAGCTTCACAGCCAGACCTAGTGGACACCCCAA CAAGCTCCAAGCCACAGCCCAAGAGAAGTCTCAGGAAAGC AGACACTGAAGAAGAATTTTAGCATTTAGGAAACAAACG CCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAG TAGGTGAAGAGAAAGACATCAACACGTTTTTGGGAACTCC AGTGCAGAACTGGACCAGCCAGGAAATTTACCTGGCAGC AATAGACGGCTACAACTCGTAAGGAAAAGGCCAGGCTC TAGAAGAAGTACTGGCTTCAGAGAGCTTTTCCAGACACC ATGCACTGATAACCCACGACTGATGAGAAAACTACCAA AAAATACTCTGCAATCTCCGCAATCAGACCCAGCGGACA CCCCACAAACACAAAGCAACGGCCCAAGAGAAGCCTCAA GAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTAGCATTACAGAAA CTAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACGCCTAAAG CAGCAGTAGGTGAAGAGAAAGACATCAACACATTTGTGGG GACTCCAGTGGAGAACTGGACCTGCTAGGAAATTTACCT GGCAGCAAGAGACGGCCACAACTCCTAAAGAAAAGGCCA AGGCTCTAGAAGATCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCA GACACCAGGTCACACTGAGGAATCAATGACCGATGACAAA ATCACAGAAGTATCCTGCAATCTCCACAACCAGACCCAG TCAAAACCCCAACAAGCTCCAAGCAACGACTCAAGATATC CTTGGGGAAAGTAGGTGTGAAGAAGAGGTCTTACCAGTC GGCAAGCTCACACAGACGTCAGGGAAGACCACAGACAC	
--	--	--	--

[0151]

		ACAGAGAGACAGCAGGAGATGGAAGAGCATCAAAGCGTT TAAGGAATCTGCAAAGCAGATGCTGGACCCAGCAAACCTAT GGAACCTGGGATGGAGAGGTGGCCAAGAACCTAAGGAAG AGGCCCAATCAGTACAGAGCTGGCCGGCTTCAAAGAGCT CTTCCAGACACCAGACCACACTGAGGAATCAACAACTGAT GACAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAACTCTCCACCACAG AATCAATGGACACTCCAACAAGCACAAGGAGGCGGCCAA AACACCTTTGGGAAAAGGGATATAGTGGAAGAGCTCTCA GCCCTGAAGCAGCTCACACAGACCACACACAGACAAAG TACCAGGAGATGAGGATAAAGGCATCAACGTGTTCAAGGA AACTGCAAAACAGAACTGGACCCAGCAGCAAGTGAAGTAACT GGTAGCAAGAGGCAGCCAAGAACTCCTAAGGAAAAGCCC AACCCCTAGAAGACTTGGCTGGCTTGAAGAGCTCTTCCA GACACCAATATGCACTGACAAGCCCAGCACTCATGAGAAA ACTACCAAAATAGCCTGCAGATCTCCACAACCAGACCAG TGGGTACCCCAACAATCTTCAAGCCACAGTCCAAGAGAAG TCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATCCTTAGCACTC AGGAAACGAACACCATCAGTAGGGAAGCTATGGACACAC CCAAACCAGCAGGAGGTGATGAGAAAACATGAAAGCATT TATGGGAACCTCAGTGCAGAAATTGGACCTGCCAGGAAAT TTACCTGGCAGCAAAAGATGGCCACAACCTCCTAAGGAAA AGGCCCAGGCTCTAGAAGACTTGGCTGGCTTCAAAGAGCT CTTCCAGACACCAGGCACTGACAAGCCCAGCACTGATGAG AAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAACTCTCCACAACCAGACC CAGTGGACACCCAGCAAGCACAAGCAACGGCCCAAGAG AAACCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTAGCA CTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAGCCATGGACA CACCAAAACCAGCAGTAAGTGATGAGAAAAATATCAACAC ATTTGTGGAACCTCAGTGCAGAACTGGACCTGCTAGGA AATTTACCTGGCAGCAAGAGACAGCCACAGACTCCTAAGG AAAAGGCTGAGGCTCTAGAGGACCTGGTTGGCTTCAAAGA ACTCTTCCAGACACCAGGTACACTGAGGAATCAATGACT GATGACAAAATCAGAGAAGTATCTGTAAATCTCCACAGC CAGAGTCATTCAAACCTCAAGAAGCTCCAAGCAAAGGCT CAAGATACCCCTGGTGAAAGTGACATGAAAGAAGAGCCC CTAGCAGTCAGCAAGCTCACACGGACATCAGGGGAGACTA CGCAAAACACACAGAGCCAACAGGAGATAGTAAGAGCAT CAAAGCGTTTAAGGAGTCTCAAAGCAGATCCTGGACCCA GCAGCAAGTGTAAGTGGTAGCAGGAGGCAGCTGAGAACTC GTAAGGAAAAGGCCCGTGTCTAGAAGACCTGGTTGACTT CAAAGAGCTCTTCTCAGCACCAGGTACACTGAAGAGTCA ATGACTATTGACAAAACACAAAATTCCTGCAAAATCTC CCCCACCAGAATAACAGACACTGCCACGAGCACAAGAG ATGCCCCAAGACACGTCCCAGGAAAGAGTAAAAGAGGAG CTCTCAGCAGTTGAGAGGCTCACGCAACATCAGGGCAAA GCACACACACACAAAAGAACCAGCAAGCGGTGATGAGGG CATCAAAGTATTGAAGCAACGTGCAAAGAAGAAACCAAAC CCAGTAGAAGAGGAACCCAGCAGGAGAAGGCCAAGAGCAC CTAAGGAAAAGGCCCAACCCTGGAAGACCTGGCCGGCTT CACAGAGCTCTCTGAAACATCAGGTACACTCAGGAATCA CTGACTGCTGGCAAAGCCACTAAATACCTGCGAATCTC CCCCACTAGAAGTGGTAGACACCACAGCAAGCACAAGAG GCATCTCAGGACACGTGTGAGAAGGTACAAGTAAAAGAA GAGCCTTCAGCAGTCAAGTTACACAACATCAGGGGAAA CCACGGATGCAGACAAAGAACCAGCAGGTGAAGATAAAGG CATCAAAGCATTGAAGGAATCTGCAAAACAGACACCGGCT CCAGCAGCAAGTGTAAGTGGCAGCAGGAGACGGCCAAGAG	
--	--	---	--

[0152]

		<p> CACCAGGGAAAGTGCCCAAGCCATAGAAGACCTAGCTGG CTTCAAAGACCCAGCAGCAGGTCACACTGAAGAATCAATG ACTGATGACAAAACCACTAAAAATACCCTGCAAATCATCAC CAGAACTAGAAGACACCGCAACAAGCTCAAAGAGACGGCC CAGGACACGTGCCAGAAAGTAGAAGTGAAGGAGGAGCTG TTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAACCTCAGGGGAGACCA CGCACACCGACAAAGAGCCGGTAGGTGAGGGCAAAGGCAC GAAAGCATTTAAGCAACCTGCAAGCGGAAGCTGGACGCA GAAGATGTAATTGGCAGCAGGAGACAGCCAAGAGCACCTA AGGAAAAGGCCCAACCCCTGGAAGATCTGGCCAGCTTCCA AGAGCTCTCTCAAACACCAGGCCACACTGAGGAACTGGCA AATGGTGCTGCTGATAGCTTTACAAGCGCTCCAAGCAAA CACCTGACAGTGGAACCTCTAAAAATATCCAGAAGAGT TCTTCGGGCCCCCTAAAGTAGAACCCGTGGGAGACGTGGTA AGCACCAGAGACCCTGTAAAAATCACAAGCAAAAGCAACA CTTCCCTGCCCCCACTGCCCTTCAAGAGGGGAGGTGGCAA AGATGGAAGCGTCACGGGAACCAAGGGTGCGCTGCATG CCAGCACCCAGAGGAAATTGTGGAGGAGCTGCCAGCCAGCA AGAAGCAGAGGGTTGCTCCCAGGGCAAGAGGCAAAATCATC CGAACCCGTGGTCATCATGAAGAGAAGTTTGAGGACTTCT GCAAAAAGAATTGAACCTGCGGAAGAGCTGAACAGCAACG ACATGAAAACCAACAAGAGGAACACAAATTACAAGACTC GGTCCCTGAAAATAAGGGAATATCCCTGCGCTCCAGACGC CAAAATAAGACTGAGGCAGAACAGCAATAACTGAGGTCT TTGTATTAGCAGAAAGAATAGAAATAAACAGAAATGAAAA GAAGCCCATGAAGACCTCCCCAGAGATGGACATTGAGAA CCAGATGATGGAGCCCGGAAACCCATACCTAGAGACAAAG TCACTGAGAACAAAAGGTGCTTGAGGTCTGCTAGACAGAA TGAGAGCTCCAGCCTAAGGTGGCAGAGGAGAGCGGAGGG CAGAAGAGTGCGAAGGTTCTCATGCAGAATCAGAAAGGGA AAGGAGAAGCAGGAAATTCAGACTCCATGTGCGCTGAGATC AAGAAAAGACAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGGAG AGCAAACTCTGTGCAGAGAGTAACGCGGAGTGTCAAGAGGT GTGCAGAAAAATCCAAAGAAGGCTGAGGACAATGTGTGTGT CAAGAAAATAAGAACCAGAAGTCATAGGGACAGTGAAGAT ATTTGACAGAAAAATCGAACTGGGAAAAATATAATAAAGT TAGTTTTGTGATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTCAATAAT TACAAGTGAATTCTGTAAGTAAGGCTGTCACTCTGCTTAA GGGAAGAAAACCTTTGGATTTGCTGGGCTGGAATCGGCTTC ATAAACTCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTCCTGGACTGAG AATAGTTGAACACCGGGGCTTTGTGAAGGAGTCTGGGCC AAGGTTTGCCCTCAGCTTTGCAGAATGAAGCCTTGAGGTC TGTCACCACCCACAGCCACCTTACAGCAGCCTTAAGTGTG ACACTTGCCACACTGTGTGTCGTTGTGTTGCCCTATGTCC TCCAGGGCACGGTGGCAGGAACAATATCCTCGTCTGTCC CAACACTGAGCAGGCACTCGGTAAACACGAATGAATGGAT GAGCGCACGGATGAATGGAGCTTACAAGATCTGTCTTTCC AATGGCCGGGGCATTGTGTCCTCCAAATTAAGGCTATTGG ACATCTGCACAGGACAGTCCATTTTTTGATGTCCTTCCT TTCTGAAAAATAAGTTTTGTGCTTTGGAGAATGACTCGTG AGCACATCTTTAGGGACCAAGAGTGACTTCTGTAAAGGAG TGACTCGTGGCTTGCCTTGGTCTCTTGGGAATACTTTTCT AACTAGGGTTGCTCTCACCTGAGACATTCACCCCGCGG AATCTCAGGGTCCCAGGCTGTGGGCCATCAGACCTCAAA CTGGCTCCTAATCTCCAGCTTTCCTGTCATTGAAAGCTTC GGAAGTTTACTGGCTCTGCTCCCGCTGTTTTCTTTCTGA CTCTATCTGGCAGCCGATGCCACCCAGTACAGGAAGTGA </p>	
--	--	--	--

[0153]

		<p>CACCAGTACTCTGTAAGCATCATCATCCTTGGAGAGACT GAGCACTCAGCACCTTCAGCCACGATTTTCAGGATCGCTTC CTTGTGAGCCGCTGCCCTCCGAAATCTCCTTTGAAGCCAG ACATCTTTCTCCAGCTTCAGACTGTAGATATAACTCGTT CATCTTCATTACTTTCCACTTTGCCCTGTCTCTCTG TGTTCCCAAAATCAGAGAAATAGCCCGCCATCCCCAGGTC ACCTGTCTGGATTCTCCCATTCACCCACCTTGCCAGGT GCAGGTGAGGATGGTGACCAGACAGGGTAGCTGTCCCC AAAATGTGCCCTGTGCGGGCAGTGCCCTGTCTCCACGTTT GTTTCCCAAGTGTCTGCGGGGAGCCAGGTGACATCATAA ATACTTGCTGAATGAATGCAGAAATCAGCGGTACTGACTT GTACTATATTGGCTGCCATGATAGGGTTCTCACAGCGTCA TCCATGATCGTAAGGGAGAATGACATTCTGCTTGAGGGAG GGAATAGAAAGGGGCAGGGAGGGGACATCTGAGGGCTTCA CAGGGCTGCAAAAGGGTACAGGGATGCACCAGGGCAGAAC AGGGGAGGGGTGTTCAAGGAAGAGTGGCTCTTAGCAGAGGC ACTTTGGAAGGTGTGAGGCATAAATGCTTCCTTCTACGTA GGCCAACCTCAAACTTTTCAGTAGGAATGTTGCTATGATC AAGTTGTTCTAACACTTTAGACTTAGTAGTAATTATGAAC CTCACATAGAAAAATTTTATCCAGCCATATGCCTGTGGAG TGGAATATTCTGTTTAGTAGAAAAATCCTTTAGAGTTTCA CTCTAACAGAAATCTTGCTGAAGTATGTCAGCACCTTTT CTCACCTGGTAAGTACAGTATTTCAAGAGCACGTAAGG GTGGTTTTCATTTTACAGGGCTGTTGATGATGGTTAAAA ATGTTTCAATTTAAGGGCTACCCCGTGTAAATAGATGAAC ACCACTTCTACACAACCTCTCTGGTACTGGGGAGGGAG AGATCTGACAAATACTGCCCATTCCTTAGGCTGACTGGA TTTGAGAACAAATACCCACCATTTCCACCATGGTATGGT AACTTCTCTGAGCTTCAGTTTCCAAGTGAATTTCCATGTA ATAGGACATTCCCATTAATACAGCTGTTTACTTTT CGCCTCCAGGGCTGTGGATCTGGTCCCCAGCCTCTC TTGGGCTTCTTACATAACTCTGTACCTACCATCTCCTG CCTCCCTTAGGCAGGCACCTCCAACCACACACTCCCT GCTGTTTCCCTGCCTGGAATTTCCCTCCTGCCCAACA AGATCATTTTCATCCAGTCTGAGCTCAGCTAAGGGAGGC TTCTTGCTGTGGGTTCCCTCACCCCATGCCTGTCTCC AGGCTGGGGCAGGTCTTAGTTTGCCTGGAATTTGTTCTGT ACCTCTTTGTAGCACGTAGTGTGTGGAATAAGCCACT AATTGAGTTTCTGGCTCCCTCCTGGGGTTGTAAGTTTG TTCATTCATGAGGGCCGACTGCATTTCTGGTTACTCTAT CCCAGTGACCAGCCACAGGAGATGTCCAATAAAGTATGTG ATGAAATGGTCTTAAAAAAAAAAAAA</p>	
KRAS	NM_004985.4	<p>TCCTAGGCGGCGCGCGCGGCGGAGGCAGCAGCGGCGG CGGCAGTGGCGGCGCGGAAGGTGGCGGCGGCTCGGCCAGT ACTCCCGGCCCCGCCATTTTCGACTGGGAGCGAGCGCGG CGCAGGCACTGAAGGCGGCGGCGGGGCGAGGGCTCAGCG GCTCCAGGTGCGGGAGAGAGGCTGTGAAATGACTGA ATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAG AGTGCCTTGACGATACAGCTAATCAGAATCATTTGTGG ACGAATATGATCCAACAATAGAGGATTCTACAGGAAGCA AGTAGTAATTGATGGAGAACTGTCTCTTGGATATTCTC GACACAGCAGGTCAAGAGGAGTACAGTCAATGAGGGACC AGTACATGAGGACTGGGAGGGCTTTCTTTGTGTTATTGC CATAAATAATACTAAATCATTTGAAGATATTCACCATAT AGAGAACAATAAAGAGTTAAGGACTCTGAAGATGTAC CTATGGTCCTAGTAGGAAATAAATGTGATTGCTTCTAG AACAGTAGACACAAAACAGGCTCAGGACTTAGCAAGAAGT</p>	20

[0154]

		<p> TATGGAATTCCTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGAC AGGGTGTTGATGATGCCTTCTATACATTAGTTCGAGAAAT TCGAAAACATAAAGAAAAGATGAGCAAAGATGGTAAAAAG AAGAAAAAGAAAGTCAAAGACAAAGTGTGAATTATGTAAA TACAATTTGTACTTTTTTCTTAAGGCATACTAGTACAAGT GGTAATTTTGTACATTACACTAAATTATTAGCATTGTGTT TTAGCATTACCTAATTTTTTCTGCTCCATGCAGACTGT TAGCTTTTACCTAAATGCTTATTTTAAATGACAGTGGA AGTTTTTTTTTCTCTAAGTGCCAGTATCCAGAGTTTT GGTTTTTGAAC TAGCAATGCCTGTGAAAAAGAACTGAAT ACCTAAGATTTCTGTCTTGGGGTTTTTGGTGCATGCAGTT GATTACTTCTTATTTTTCTTACCAATTGTGAATGTTGGTG TGAAACAAATTAATGAAGCTTTTGAATCATCCCTATTCTG TGTTTTATCTAGTCACATAAATGGATTAAATTACTAATTTT AGTTGAGACCTTCTAATTGGTTTTTACTGAAACATTGAGG GAACACAAATTTATGGGCTTCTGATGATGATTCTTCTAG GCATCATGTCCTATAGTTTGTGCATCCCTGATGAATGTAAA GTTACACTGTTTCAAAAGGTTTTGTCTCCTTTCCACTGCT ATTAGTCATGGTCACCTCTCCCAAAATATTATATTTTTTC TATAAAAAGAAAAAATGGAAAAAATTACAAGGCAATGG AACTATTATAAGGCCATTTCTTTTACATTAGATAAAT TACTATAAGACTCCTAATAGCTTTTCTGTAAAGCAGA CCCAGTATGAAATGGGGATTATTATAGCAACCATTTTGGG GCTATATTTACATGCTACTAAATTTTTATAATAATTGAAA AGATTTTAAACAAGTATAAAAAATTTCTCATAGGAATTAAT GTAGTCTCCCTGTGTGACTGCTCTTTCATAGTATAACT TTAAATCTTTTCTTCAACTTGAGTCTTTGAAGATAGTTTT AATTCTGCTGTGACATTAAAGATTATTTGGGCCAGTTA TAGCTTATTAGGTGTTGAAGAGACCAAGGTTGCAAGGCCA GGCCCTGTGTGAACCTTTGAGCTTTTCATAGAGAGTTTCAC AGCATGGACTGTGTCCCCACGGTCATCCAGTGTGTGCATG CATTGGTTAGTCAAAATGGGGAGGGACTAGGGCAGTTTGG ATAGCTCAACAAGATACAATCTCACTCTGTGGTGGTCTG CTGACAAATCAAGAGCATTTGCTTTTGTCTTAAAGAAAC AACTCTTTTTTAAATTAATTTTAAATATTAACCTCAA AGTTGAGATTTTGGGGTGGTGGTGTGCCAAGACATTAAT TTTTTTTTTAAACAATGAAGTGAAAAAGTTTACAATCTCT AGGTTTGGCTAGTTCTCTTAACACTGGTTAAATTAACATT GCATAAACACTTTTCAAGTCTGATCCATATTTAATAATGC TTTAAATAAAAATAAAACAACTCTTTTGATAAAATTTAA AATGTTACTTATTTTAAATAAATGAAGTGAGATGGCATG GTGAGGTGAAAGTATCACTGGACTAGGAAGAAGGTGACTT AGGTTCTAGATAGGTGTCTTTTAGGACTCTGATTTGAGG ACATCACTTACTATCCATTTCTTCATGTTAAAAGAAGTCA TCTCAAACTCTTAGTTTTTTTTTTTACAACATGTAAAT TATATTCCATTTACATAAGGATACACTATTGTCAAGCT CAGCACAATCTGTAAATTTTTAACCTATGTTACACCATCT TCAGTGCCAGTCTGGGCAAAATGTGCAAGAGGTGAAGT TTATATTTGAATATCCATTCTCGTTTTAGGACTCTTCTTC CATATTAGTGTCTCTTGCTCCCTACCTTCCACATGCCC CATGACTTGATGCAGTTTTAATACTTGTAATTTCCCTAAC CATAAGATTTACTGCTGCTGTGGATATCTCCATGAAGTTT TCCCCTGAGTCACATCAGAAATGCCCTACATCTTATTTT CTCAGGGCTCAAGAGAATCTGACAGATACCATAAAGGGAT TTGACCTAATCACTAATTTTCAAGGTGGTGGCTGATGCTTT GAACATCTCTTTGCTGCCCAATCCATTAGCGCAGTAGGA TTTTTCAACCTGGTATGAATAGACAGAACCTATCCAGT </p>	
--	--	---	--

[0155]

		<p> GGAAGGAGAATTTAATAAGATAGTGCTGAAAGAATTCCT TAGGTAATCTATAACTAGGACTACTCCTGGTAACAGTAAT ACATTCCATTGTTTTAGTAACCGAAATCTTCATGCAATG AAAAATACTTTAATTCATGAAGCTTACTTTTTTTTTTGG TGTCAGAGTCTCGCTCTTGTCACCCAGGCTGGAATGCAGT GGCGCCATCTCAGCTCACTGCAACCTCCATCTCCCAGGTT CAAGCGATTCTCGTGCCCTCGGCCTCCTGAGTAGCTGGGAT TACAGGCGTGTGCCACTACACTCAACTAATTTTTGTATTT TTAGGAGAGACGGGGTTTACCCTGTTGGCCAGGCTGGTC TCGAACTCCTGACCTCAAGTGATTCACCCACCTTGGCCTC ATAAACCTGTTTTGCAGAACTCATTTATTAGCAAAATATT TATTGAGTGCCTACCAGATGCCAGTCACCCGACAAAGGCAC TGGGTATATGGTATCCCCAAACAAGAGACATAATCCCGGT CCTTAGGTAGTGCTAGTGTGGTCTGTAATATCTTACTAAG GCCTTTGGTATACGACCCAGAGATAACACGATGCGTATTT TAGTTTTGCAAAGAAGGGGTTTGGTCTCTGTGCCAGCTCT ATAATTGTTTTGTACGATTCCACTGAAACTCTTCGATCA AGCTACTTTATGTAAATCACTTCATTGTTTTAAAGGAATA AACTTGATTATATTGTTTTTTTATTTGGCATAACTGTGAT TCTTTTAGGACAATTACTGTACACATTAAGGTGTATGTCA GATATTCATATTGACCCAAATGTGTAATATTCAGTTTTTC TCTGCATAAGTAATTAATAATACTTAAAAATTAATAGTT TTATCTGGGTACAAATAAACAGGTGCCTGAACTAGTTCAC AGACAAGGAAACTTCTATGTAAAAATCACTATGATTCTCG AATTGCTATGTGAAACTACAGATCTTTGGAACACTGTTTA GGTAGGGTGTAAAGACTTACACAGTACCTCGTTTCTACAC AGAGAAAGAAATGGCCATACTTCAGGAAGTGCAGTGCCTTA TGAGGGGATATTTAGGCCTCTTGAATTTTGTATGTAGATG GGCATTTTTTAAAGGTAGTGGTTAATTACCTTTATGTGAA CTTTGAATGGTTTAAACAAAAGATTGTTTTGTAGAGATT TTAAAGGGGGAGAATTCTAGAAATAAATGTTACCTAATTA TTACAGCCTTAAAGACAAAAATCCTTGTGAAAGTTTTTTT AAAAAAGCTAAATTACATAGACTTAGGCATTAACATGTT TGTGGAAGAATATAGCAGACGTATATTGTATCATTTGAGT GAATGTTCCCAAGTAGGCATTCTAGGCTCTATTAACTGA GTCACACTGCATAGGAATTTAGAACCTAACTTTTATAGGT TATCAAACTGTTGTCAACATTGCACAATTTGTCTTAAT ATATACATAGAACTTTGTGGGCGATGTTAAGTTACAGTT TGCACAAGTTCATCTCATTGTATTCATTGATTTTTTTT TTCTTCTAAACATTTTTCTTCAAACAGTATATAACTTTT TTTAGGGGATTTTTTTTAGACAGCAAAACTATCTGAAG ATTTCCATTGTCAAAAAGTAATGATTCTTGATAATTGT GTAGTAATGTTTTTAGAACCCAGCAGTTACCTTAAAGCT GAATTTATATTTAGTAACCTCTGTGTTAATACTGGATAGC ATGAATCTGCATTGAGAACTGAATAGCTGTCATAAAAT GAACTTTCTTTCTAAAGAAAGATACTCACATGAGTTCTT GAAGAATAGTCATAACTAGATTAAAGATCTGTGTTTTAGTT TAATAGTTTTGAAGTGCCGTGTTGGGATAATGATAGGTAAT TTAGATGAATTTAGGGGAAAAAAGTTATCTGCAGATAT GTTGAGGGCCCATCTCTCCCCCACACCCACAGAGCTA ACTGGGTTACAGTGTTTTATCCGAAAGTTTCCAATCCAC TGTCTTGTGTTTTTCATGTTGAAAACTTTTGCATTTTTC CTTTGAGTGCCAAATTTCTTACTAGTACTATTTCTTAATGT AACATGTTTACCTGGAATGTATTTAACTATTTTGTATA GTGTAAACTGAAACATGCACATTTGTACATTGTGCTTTC TTTTGTGGGACATATGCAGTGTGATCCAGTTGTTTCCAT CATTTGGTTGCGCTGACCTAGGAATGTTGGTCATATCAAA </p>	
--	--	---	--

[0156]

		<p>CATTAAAAATGACCACTCTTTTAATTGAAATTAACTTTAAATGTTTATAGGAGTATGTGCTGTGAAGTGATCTAAATTTGTAATATTTTGTGCATGAACGTACTACTCCTAATTATTGTAATGTAATAAAAAATAGTTACAGTGACTATGAGTGTGATTTATTCATGAAATTTGAACTGTTTGCCCCGAAATGGATATGGAATACTTTATAAGCCATAGACACTATAGTATACCAGTGAATCTTTTATGCAGCTTGTTAGAAGTATCCTTTATTCTCTAAAAGGTGCTGTGGATATATGTAAGGCGTGTGTTGCTTAACCTTAAACCATATTTAGAAGTAGATGCAAAACAAATCTGCCTTTATGCAAAAAAATAGGATAACATTATTTATTATTTCTTTTATCAAAGAAGGTAATTGATACACAACAGGTGACTTGGTTTTAGGCCCAAAGGTAGCAGCAGCAACATTAATAATGGAATAAATTGAATAGTTAGTTATGTATGTTAATGCCAGTCACCAGCAGGCTATTTCAAGGTCAGAAGTAATGACTCCATACATATTATTTATTTCTATAACTACATTTAAATCATTACCAGG</p>	
LEO1	NM_138792.3	<p>CGTAAAGAGAGGCCGGGAGCTGCCCTAACCAGGCAGCAGCGGACGTGAGCGATAATGGCGGATATGGAGGATCTCTTCGGGAGCGACGCCGACAGCGAAGCTGAGCGTAAAGATTCTGATTCTGGATCTGACTCAGATTCTGATCAAGAGAATGCTGCTCTGGCAGTAATGCCTCTGGAAGTGAAAGTGATCAGGATGAAAGAGGTGATTGAGGACAACCAAGTAATAAGGAACTGTTGGAGATGACAGTGAGGACGAGGGAGCTTCACATCATAGTGGTAGTGATAATCACTCTGAAAGATCAGACAATAGATCAGAAGCTTCTGAGCGTTCTGACCATGAGGACAATGACCCCTCAGATGTAGATCAGCACAGTGGATCAGAAGCCCCCTAATGATGATGAAGACGAAGGTCTAGATCGGATGGAGGGAGCCATCATTCAGAAGCAGAAGGTTCTGAAAAAGCACATTCAGATGATGAAAAATGGGGCAGAGAAGATAAAAGTGACCAGTCAGATGATGAAAAGATACAAAATTCTGATGATGAGGAGAGGGCAACAGGATCTGATGAAGATAAGTCGAGAATTCTGACGATGATGAGAAAAATGCAGAACAGATGATGAGGAGAGGCCCTCAGCTTCCGATGATGAGAGACAACAGCTATCTGAGGAGGAAAGGCTAATTCTGATGATGAACGGCCGGTAGCTTCTGATAATGATGATGAGAAACAGAATTCTGATGATGAAGAACACCACAGCTGTCTGATGAAGAGAAAATGCAAAATTCTGATGATGAAAGGCCACAGGCTCAGATGAAGAACACAGGCATTTCAGATGATGAAGAGGAACAGGATCATAAATCAGAATCTGCAAGAGGCAGTGATAGTGAAGATGAAGTTTACGAATGAACGCCAAGAATGCGATTGCATCTGATTTCAGAAGCGGATAGTGACA CTGAGGTGCCAAAAGATAATAGTGAACCATGGATTTATT TGGAGGTGCAGATGATATCTCTTCAGGGAGTGATGGAGAA GACAAACCACCTACTCCAGGACAGCCTGTTGATGAAAATG GATTGCCCTCAGGATCAACAGGAAGAGGAGCCAATTCCTGA GACCAGAATAGAAGTAGAAATACCCAAAGTAAACACTGAT TTAGGAAACGACTTATATTTTGTAAACTGCCCAACTTTC TCAGTGTAGAGCCAGACCTTTTGATCCTCAGTATTATGA AGATGAATTTGAAGATGAAGAAATGCTGGATGAAGAGGT AGAACCAGGTTAAAAATTAAGGTAGAAAAATCTATAAGAT GGAGGATACGCCGAGATGAAGAAGGAAATGAAATTAAGA AAGCAATGCTCGGATAGTCAAGTGGTCAGATGGAAGCATG TCCCTGCATTTAGGCAATGAAGTGTGATGTGTACAAAG CCCCCTGCAGGGCGACCACAATCATCTTTTTTATAAGACA AGGTACTGGTCTACAGGGACAAGCAGTCTTTAAACGAAA CTCACCTTCAGACCTCACTCTACGGACAGTGCCACACATA GAAAGATGACTCTGTCACTTGACAGATAGGTGTTCAAAGAC ACAGAAGATTAGAATCTTGCCAATGGCTGGTCGTGATCCT</p>	21

[0157]

		GAATGCCAACGCACAGAAATGATTAAGAAAGAAGAAGAAC GTTTGAGGGCTTCCATACGTAGGGAATCTCAGCAGCGCCG AATGAGAGAGAAACAGCACCAGCGGGGCTGAGCGCCAGT TACCTGGAACCTGATCGATACGATGAGGAGGAGGAAGGCG AGGAGTCCATCAGCTTGGCTGCCATTAAAAACCGATATAA AGGGGGCATTTCGAGAGGAACGAGCCAGAATCTATTTCATCA GACAGTGATGAGGGATCAGAAGAAGATAAAGCTCAAAGAT TACTCAAAGCAAAGAACTTACCAGTGATGAGGAAGGTGA ACCTTCCGGAAGAGAAAAGCAGAAGATGATGATAAAGCA AATAAAAAGCATAAGAAGTATGTGATCAGCGATGAAGAGG AAGAAGATGATGATTGAAGTATGAAATATGAAACATTTT ATATATTTTATTTGACAGTTATAAATATGTAACATGAGT TATTTTGATTGAAATGAATCGATTTGCTTTTGTGTAATTT TAATTGTAATAAAACAATTTAAAAGCAAAAAAAAAAAAAA AA	
MORF4L2	NM_001142418.1	TTGATTATGGAACATTCTAAACTTAGACAAGACGATTGT GATTGGCTGAAGGGCATACGCCCTCCTCCAGGGTGACGTG TCTGCCATATGGATATCAGTTGCCAGAGAAACCTGGCTTTA CTATGGCGGTGAGAGAACGGCAGTGATCACACGTGCGCT GCTGGGAAGATCTGGATTCTCGTTTCAGGTCACCATCAGA AAAGCTAAGTTTGCTGTATAGTGAGGATCAGGAGATCTGA TCCTGATTGCAGAACCTTCCCTGATTACAGAACTCTTGGGA TTGTTGAGAGGATTACATGTAAGTACCAGGACAGTGCAT GGCACATATGATTTACAAAAAGTTTCATCTTCATTGCAGAT ACCTGCCTTTCTTTCTAGGTTGATCTCCCACTTCACCCCT TCTAGACCATCCCAGAAGATCTATAAGATTTCATCTGGGA AATCACTAGGAGTTCTTGGAAAGGAAAGAAGGAAGATTGT TGTTTGGAAATAAAACAGGGTTGAATGAGTTCAGAAAGC AGGGTTCTCAACCTCGTGGACAGCAATCTGCAGAAAGA GAACTTCAAAAAACCACTAGAAGCAACATGCAGAGAAGT AAAAATGAGAGGGGCTCCTCAGGAAGAAGACAGCTGGTTC CACAGCAGAAAAATCTTGAACCACTCTCCAGGAAGATG GGGTGGTCGCTCTGCAGAGAACCCCTTCAGGATCCGTG AGGAAGACCAGAAAGAACAGCAGAACTCCTGGAACG GAGATGGTGGCAGTACCAGCGAAGCACCTCAGCCCCCTCG GAAGAAAAGGGCCCGGGCAGACCCCACTGTTGAAAGTGAG GAGGCGTTTAAGAATAGAATGGAGGTTAAAGTGAAGATT CTGAAGAATTAAAAACCATGGCTTGTGAGGACTGGGACTT AGTTACCAGGCAGAACGAGCTGTTTCAACTCCCTGCCAAG AAAAATGTAGATGCAATTCTGGAGGAGTATGCAAAATGCA AGAAATCGCAGGGAAATGTTGATAATAAGGAATATGCGGT TAATGAAGTTGTGGCAGGAATAAAGAATATTCAATGTG ATGTTGGGCACTCAGCTGCTCTACAAATTTGAGAGGCCCC AGTATGCTGAAATCCTCTTGGCTCACCTGATGCTCCAAT GTCCCAGGTTTATGGAGCACCACCTACTGAGATTATTT GTAAGAATTGGAGCAATGTTGGCTTATACGCCCTTGATG AGAAAAGCCTTGCATTATGTTGGGCTATTGCGATGATTT CCTAAAAATCTGGCAAAGAATTCTGCATCTCTTTTACT GCCAGTGATTACAAAGTGGCTTCTGCTGAGTACCACCGCA AAGCCCTGTGAGCGTCTACAGACAGCTCACCATTTTGTGTC CTGTATCTGTAAACACTTTTTTGTCTTAGTCTTTTCTTG TAAAATTGATGTTCTTTAAATCGTTAATGTATAACAGGG CTTATGTTTCAGTTTGTCTTCCGTTCTGTTTTAAACAGAA AATAAAAGGAGTGTAAGTCCCTTTTCTCATTTCAAAGTTG CTACCAGTGTATGCAGTAATTAGAACAAAGAAGAAACATT CAGTAGAACATTTTATTGCCTAGTTGACAACATTGCTTGA ATGCTGGTGGTTCCTATCCCTTTGACACTACACAATTTTC	22

[0158]

		TAATATGTGTTAATGCTATGTGACAAAACGCCCTGATTCC TAGTGCCAAAGGTTCAACTTAATGTATATACCTGAAAACC CATGCATTTGTGCTCTTTTTTTTTTTTATGGTGCTTGAA GTAAACAGCCCATCCTCTGCAAGTCCATCTATGTTGTTT TTAGGCATTCTATCTTTGCTCAAATGTTGAAGGATGGTG ATTTGTTTCATGGTTTTTGTATTTGAGTCTAATGCACGTT CTAACATGATAGAGCAATGCATTATTGTGTAGCCACGGT TTTCTGAAAAGTTGATATTTTAGGAATTGTATTTTCAGAT CTAAATAAAATTTGTTTCTAAATTTCAAAGCAAAAAA AAAAAA	
NAPILI	NM_139207.2	AAAAGATATGGTGGGGTGCTTAACAGAGGAGGTTAGACAC CGGCGGGAACAGAGGAGCCCAAGCGGGCGCCTGGGCCT CGGGGCTGCAGGAGTCCCTCGGTGGGGGTATGGAGGTCGCC GGGAAGGAGGACGGTTCAGTTGCTAGGCAACCCGGCCTG GACCCGCTCTCGCTCGCGTTGCTGGGAGACTACAAGGCC GGGAGGAGGGCGCGAAGGGCCCTACGTGCTGACGCTAA TTGTATATGAGCGCGAGCGCGGGCTCTTGGGTCTTTTT AGCGCCATCTGCTCGCGGCGCCGCTCCTGCTCCTCCCGC TGCTGCTGCCGCTGCCGCCCTGAGTCACTGCCTGCGCAGC TCCGGCGCCTGGCTCCCCATACTAGTCGCCGATATTTGG AGTTCTTACAACATGGCAGACATTGACAACAAAGAACAGT CTGAAC TTGATCAAGATTGGATGATGTTGAAGAAGTAGA AGAAGAGGAACTGGTGAAGAAACAAACTCAAAGCACGT CAGCTAACTGTTGATGATGCAAAATCCTCAGATTCTTG CAGCCCTTCAAGAAAGACTTGATGGTCTGGTAGAACACC AACAGGATACATTGAAAGCCTGCC TAGGGTAGTTAAAGA CGAGTGAATGCTCTCAAAAACCTGCAAGTTAAATGTGCAC AGATAGAAGCCAAATTCTATGAGGAAGTTACGATCTTGA AAGGAAGTATGCTGTTCTCTATCAGCCTCTATTTGATAAG CGATTTGAAATTATTAATGCAATTTATGAACCTACGGAAG AAGAATGTGAATGGAACAGATGAAGAAGATGAGATTTC GGAGGAATTGAAAGAAAGGCCAAGATTGAAGATGAGAAA AAAGATGAAGAAAAGAACCCCAAGGAATTCCTGAAT TTTGGTTAACTGTTTTTAAGAATGTTGACTTGCTCAGTGA TATGGTT CAGGAACACGATGAACCTATTCTGAAGCACTTG AAAGATATTAAGTGAAGTTCTCAGATGCTGGCCAGCCTA TGAGTTTTGTCTTAGAATTTCACTTTGAACCAATGAATA TTTTACAAATGAAGTGCTGACAAAGACATACAGGATGAGG TCAGAACCAGATGATTCTGATCCCTTTTCTTTTGATGGAC CAGAAATTATGGGTTGTACAGGGTGCCAGATAGATTGGAA AAAAGGAAAGAAATGTCACTTTGAAACTATTAAAGAAGAG CAGAAACACAAGGGACGTGGGACAGTTCTGACTGTGACTA AAACAGTTTCCAATGACTCTTTCTTTAACTTTTTTGCCCC TCCTGAAGTTCTCTGAGAGTGAGATCTGGATGATGATGCT GAAGCTATCCTTGCTGCAGACTTCGAAATTGGTCACTTTT TACGTGAGCGTATAATCCCAAGATCAGTGTATATTTTAC TGGAGAAGCTATTGAAGATGATGATGATTATGATGAA GAAGGTGAAGAAGCGGATGAGGAAGGGGAAGAAGAGGAG ATGAGGAAATGATCCAGACTATGACCCAAAGAAGGATCA AAACCCAGCAGAGTGCAAGCAGCAGTGAAGCAGGATGTAT GTGGCCTTGAGGATAACCTGCACTGGTCTACCTTCTGCTT CCCTGGAAAGGATGAATTTACATCATTTGACAAGCCTATT TTCAAGTTATTTGTTGTTGTTGCTTGTGTTTTGTTTTG CAGCTAAAAATAAAATTTCAAATACAATTTTAGTTCTTAC AAGATAATGTCTTAATTTTGTACCAATTCAGGTAGAAGTA GAGGCCTACCTTGAATTAAGGGTTATACTCAGTTTTTAAC ACATTGTTGAAGAAAAGGTACCAGCTTTGGAACGAGATGC	23

[0159]

	TATACTAATAAGCAAGTGTAAAAAAGGAGGAGGAA AGAAAAATCTTAAGTGATTGATGCTGTTTCTTTTAAAAA AAAAAATTCATTTCTTTGGGTAGAGCTAGAGAG AAGGCCCAAGCTTCTATGGTTTCTTCTAATCTTATTGC TTAAAGTATGAGTATGTCACCTACCCGCTGCTTCTGTTTAC TGTGTAATTAATGGGTAGTACTGTTTACCTAACCTACCT CATGGATGTGTTAAGGCATATTGAGTTAAATCTCATATAA TGTTTCTCAATCTTGTAAAGCTCAAAATTTTGGGCCCTA TTTGTAGTCCAGTGTGACACTAAGCATTTTGTTCACACC ACGCTTTGATACTAACTGGAAACAAAGGTGTTAAGTA CCTCTGTTCTGGATCTGGGCAGTCAGCACTCTTTTAGAT CTTTGGTGGCTCCTATTTTATAGAAGTGGAGGGATGCA CTATTTCCACAAGGTCCAAGATTTGTTTTCAGATATTTTGT ATGACTGTATTGTAAATACCTACAGGGATAGCACTATAGTA TTGTAGTCATGAGACTTAAAGTGGAAATAAGACTATTTT GACAAAAGATGCCATTAAATTTTCTGAGCTGTAGAGCCACAT TTACAATACCTCAGGCTAATTTACTGTTAATTTTGGGGTTG AACTTTTTTTTTGACAGTGAAGGTGGATTATTGGATTGTCA TTAGAGGAAGGTCTAGATTTCTGCTCTTAATAAAATTAC ATTGAATTGATTTTAGAGGTAATGAAACTTCCTTTCTGT AGAAGTGTGTTAAGGTCTTGGAAATGTGACACATTTGT TGTAGTCTATCCATTCCTCTCTGAGATTTTAACTTACT ACTGGAATTCCTTAACCAATTATAATAGCTTTTTTCTTT ATTTTCAAAATGATTTCTTTGCTTTGATTAGACATAG TGCTTTTTTTTTTAAACCATAGTTCATCGAAATGCAGCTT TTTCTGAACCTCAAGATAGAATCCCATTTTAAATGAAC GAAGTAGCAAAATCATCTTTTTCATCTTTAGGAAATAGC TATTGCCAAAGTGAAGGTGTAGATAATACCTAGTCTTGT ACATAAAGGGGATGTGGTTTGCAGAAAGATTTTCTTTATA AAATTTGAAGTTTAAAGGACGTGAGTGTATGCCATTTT TCCAGTTCCAAATGATTCATTCATCTAGAAATTTGA AGTATGTAACCTGAAATCCTTAATAAAATTTGGATTAAAT TTTATAAATGTACTGGTGATATTTGGGTGTTTTTTTT AAATGAATGTATATCTTTTTTTTTGAAGAGTGGAGAGTA GTGATGTCTAGAGGGAGCTATTTTGTCTGAGGCCACAT GTCTGTGAATAATATAATTTAAGAGCAACCTCACAATCC CTGCTAAGTGGAGTTTATTATTTGAAGACTAAAATGGAAT TCCATAGTTCTGATAGGTTATATTTCTGGGTTATTATTCT GAGTTATCTACAAACATTTTGGAGATTGTCTTTACACCT TGATTGTAGTTTCCAGCAGCCATGCACACTGCCAAGTAA GTCTCATTTTTTCTGTTAGAAATGGTGAATATCATATA ATCACTTATAAAGAAACTGATATGAAAAATTTAGAGT TGTTTGCTTTATGGTCACTCAAGTAGGGTAAGTGTCCAC AAATTTCCACAAGTTGATAGTTTAACTGGATGTCTGAAAG CCACATATAATTTCTTAGGATCTTAAATAGTAAATC TAGCTTACTGAAGCAGTATTAGCATCACTATTTTAGATTG CAAAAAATACCTTAATTTGTGTGGAAGTGGCTTGTAGAGTGG TACTTAAGAAAAATGGGATCTACCTCTATTTCTGTTTAA GCACACTTAATCAGGAAAGGATATATTAACCTTCATAAAA ATATTTTTGTGTGTGAATAGGTTAATGATATGGTAAGGC CCCTAAAAATACCTGAATTAATTTGTTTATTTGAATTTGAG CCATTCCCATTTTAAAAATAAGACAAAACCTTGAAGTAA CTGAAAATCTTATCGTGCTATGTAGAAATATTGAACTAAT ATTCAAAATTTTGAATGCTTTGGTTTTCAGGAGTTGGTTA AAATTGGAGTCCTTTTTATGGGTTAGTCTTACAAAAAT TAAGCCTTTATATTTTGTACTTTAAATCAAAACAAATGTT ATTTTAAATGTACAGAAATAGATTGGTAGTGCAGAAAGTGT
--	--

		TAAGTTCTTCATAGGAGCTTTAGAAAAGAGAAATATGTGC TAATTCAGTTTTTTTTTAATCTGCACTGTACATATATACT TGGTAATTATGAGCTTGATTTGTTTTTGGAAATATGTGT TCATAATTAGGTAATTGCTACTTAAAGCACTAAGTCTC TGATACCTGAAAAGTACATGTAAATGGTGTGGTGAAATA ATACTGCAGTTAACTTAATAGATGTATACTGGTGATTTT GTATGCTGGATTAAACTCCAGATATTAAATATAACCTG GATAAAAAGCC	
NOL3	NM_001185057.2	GGCATTGAGAGTAGATGCCAGTCCCTGGGAAAGGCAGGG GAGGAGAGGAGAGCCACGGCTGACGCTTGGGGACAGAAGG AGGAGCCTGAGGAGGAGACAGGACAGAGCGTCTGGAGAGG CAGGAGGACACCGAGTTCCCGGTGTGGCCTCCAGGTCCT GTGCTTGCGGAGCCGTCGCGCGGCTGGGATCGAGCCCCGA CAATGGGCAACGCGCAGGAGCGGCGCTCAGAGACTATCGA CCGCGAGCGGAAACGCTGGTCGAGACGCTGCAGGCGGAC TCGGGACTGCTGTTGGACGCGCTGCTGGCGCGGGCGTGC TCACCGGGCCAGAGTACGAGGATTTGGATGCACTGCCTGA TGCCGAGCGCAGGGTGCGCCGCTACTGCTGCTGGTGACG GGCAAGGCGCAGGCGCGCTGCCAGGAGCTGCTACGCTGTG CCCAGCGTACCGCGGGCGCGCGGACCCCGCTGGGACTG GCAGCACGCTACCGGGACCGCAGCTATGACCTCCATGCC CAGGCCACTGGACGCGGAGGACCCCGCTCGGGGACCAC ATGCCCCGGGTTGCCAGAGCTTCAGACCTGACGAGGCC GGGGGCCCTGAGGGCTCCGAGGCGGTGCAATCCGGGACCC CGGAGGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAAGCTGAGGCTCTAA AGAGGCTGAACCGGAGCCGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAA CCCGAGGCTGAAGCAGAACCAGAGCCGGAATGGAGCCAG AACCAGGAGCCAGAGCCGAGCGGACTTCGAGGAAAGGGA CGAGTCCGAAGATTCTTGAAGGCCAGAGCTCTGACAGCG GTGCCCCGCCATGCTGGATAGGACCTGGGATGCTGCTGG AGCTGAATCGGATGCCACCAAGGCTCGGTCCAGCCAGTA CCGCTGGAAGTGAATAAACTCCGAGGGTCGGACGGGACC TGGGCTCTCTCCAGATTCTGGCTGTTTGGCCAGGAATT AGGGTGGGTACCTCTGAGTCCGAGGACCTGGGCAGGCCC AAGCCCACACGAGCATCATCAGTCTCAGCCCTAATCT GCCCTTAGGAGTCCAGGCTGCACCCTGGAGATCCCAAACC TAGCCCCCTAGTGGGACAAGGACCTGACCTCCTGCCCGC ATACACAACCCATTTCCTTGGTGAGCCACTTGGCAGCAT ATGTAGGTACCAGCTCAACCCACGCAAGTTCTGAGCTG AACATGGAGCAAGGGGAGGGTGACTTCTCTCCACATAGGG AGGGCTTAGAGCTCACAGCCTTGGGAAGTGAGACTAGAAG AGGGGAGCAGAAAGGGACCTTGAGTAGACAAAGGCCACAC ACATCATTGTCTACTGTTTTAATTGTCTGGCTTCTCTC TGGACTGGGAGCTCAGTGAGGATTCTGACCAGTGACTTAC ACAAAAGGCGCTCTATACATATTATAATATATTCGCTTAC TAAATGAATAAGGACTTCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAA	24
NUDT3	NM_006703.3	GGTGAGCCTTACGCCGCTGACGCATCGCGCCCAAGATGG CGGCGCGGTCGTCGTCGGGGTGCGCGCGGAGAGGGGGC GGCGGCCCTGGCGGCAGCGGAGCGGAGCCGTGACGGTG GCAGCGGCGGCGCGGACCTGGGCTGGGGGAATGAGGCG GCCGCGCGGCGCAGCGGCGGAGCCGTGTAGCGGAGAAGC TCCCCCTCCCTGCTTCCCTTGGCCGAGCGGGGGCGCGG CGCACGCGGCGCTCCAGAGCGGGCTCCCAACCCCTCGACT CCTGCGACCCGCACCGACCCCAACCGGGCCCGGAGGAT GATGAAGCTCAAGTCGAACAGACCCGACCTACGACGGC GACGGCTACAAGAAGCGGCGCGCATGCCTGTGTTCCGCA	25

[0161]

		<p> GCGAGAGCGAGGAGGAGGTGCTACTCGTGAGCAGTAGTCG CCATCCAGACAGATGGATTGTCCTGGAGGAGGCGATGGAG CCCCGAGGAGGAGCCAAAGTGTGGCAGCAGTTCGTGAAGTCT GTGAGGAGGCTGGAGTAAAAGGGACATTGGGAAGATTAGT TGGAAATTTTGAAGACAGGAGAGGAAGCACAGGACGTAT GTCTATGTGCTCATTGTCACCTGAAGTGTGGAAGACTGGG AAGATTGAGTTAAGATTGGAAGGAAGAGGGAATGGTTTAA AATAGAAGACGCCATAAAGTGTGTCAGTATCACAAACCC GTGCAGGCATCATATTTTGAACATTGAGGCAAGGCTACT CAGCCAACAATGGCACCCAGTCTGGCCACCACATACTC GGTTTCTGCTCAGAGCTCGATGTCAGGCATCAGATGACTG AAGACTTCCTGTAAGAGAAATGGAATTTGAAACTAGACT GAAGTGCAAACTCTCCCTCTCACCTGGCTCTTTCCACTT CTCACAGGCTCCTCTTTCAAATAAGGCATGGTGGGCAGC AAAGAAAGGGTGTATTGATAATGTTGCTGTTGGTGTTAA GTGATGGGCTTTTCTCTGTTTTATGAGGGTGGGGG TTGGGTGTGAATTTGAAGTACTTTGTGCATGATCTGT CCCTCCCTCTTCCACCCCTGCAGTCTCTGAAGAGAGGC CAACAGCTTCCCTGCCTGGATTCTGAAGTGTTCCTGT TTGTCTTATCCTGGCCCTGGCCAGACGTTTTCTTTGATTT TTAATTTTTTTTTTTTATTAAGATACAGTATGAGATG AAAACCTCCAATAATTTGCTCTATAATGTGCTGTACAGTT CAGTAGAGTGGTCACTTTCACTGCAGTATACATTTATCTA CACATTTATATATCGACATATAATATGTAATAAATGACT TCTAGAAAGAGAAATTTGTTAATTTTCAAGGTTTTTTT CTCTTTTAATTTGGGCATTTCTAGAATTGAGAGCCTCACA ATTAACATACCTTTTGTTCGATGCTAGTGGCTGGGCA GGTTGCCCTGTCCTTTCTCTATTTCCAGTCATTGACTGT AGATATGGGAAGAGTTAGCTACCTTCATAGTGTCTCCAG GACTCATGGCCTTTCCTTCTTTAAGCTGTATTTCCCTGCC CAGAAAGAAACAGGAAGAAACCTTTTTTATTTTTTTATT TTTTTTTAACCAAGCAAGGAGCAATGGCCTCAGCCGAGA TCTGTAAAAACAATGATAGAAATTGAATTCGCCCCACAT GTTGACAGTAGAGTTGGAATGGATTCTGGGATTACTTA TCTAAAAAAGTGGAGCATCAGGTCCATTTCTGTTCTGCTG GTTTGGAAATCTTTCCGTAATGCTATTTATTGCCAACAAAT GGCCTCTCTTTGTGTCCATATATGCCTTACACCGTGTGTA CCTGGGTATCATCCATGTGCTCTGAAGCATCCAACCTTAC TTTGACAGTGCATCAATGATAGTCTGTCCTGAAGTGTGAT AACCGTGTCTCTGAAAAGTACACTAGGGAAATTCACCTGC TTGCTTGTCTTTGTATTGGCATGGCACTTGTGATTGCACC ATGGAGCATGCTCAGAGCTATTAATTTGGTCTCCCATCTC CCACCAGGATATGAAAGGTCCATATGGGAGGCCACGTAAT CACTTATTACAGTGGTTACATAATACACTGGCTCACTGCA GACTCTCTTGTTTTTGATACAGTTTCGTGCTGGCTTCAT TTGCCAATTGTGTTGTTAGTTCGGAAGTAAGAGGGTCTT GAGATTGAGGGGTAGGGAGGGCTACACTGACTGATCCGTG GCTTAAGACAGGAGATTATCTCTGTACTCCAGTGGCATCT CCTTAGCCAAGATGTGAATTAATATCATAGTTCGCCTCA TTTAAAAATTCTAATAAGCACTCAAACCTTTGAAAAAAA AAAAAAA </p>	
OAZ2	NM_002537.3	<p> ATGCAGATGAGGCACTCGGGGGCGGGCGGGCGGGCGGC GGCGGGCGGTGGCGGCCGGGAGGGTCAGTTGGAGGCAGGC GCTCGCTGAGGCAAAAGGAGCGCTCGGCCCGCGGCTGA CAGGGACTTAGCCCGCAGAGATCGACCCCGCGCGGTGAC CCCACCCACCCACTCATCCATCTATCCATCCCTGCGC CGCCTCTCCACCCCTGAGCAGAGCCGCGGAGGATGATAA </p>	26

[0162]

		ACACCCAGGACAGTAGTATTTTGCCTTTGAGTAACTGTCC CCAGCTCCAGTGCTGCAGGCACATTTGTTCCAGGGCCTCTG TGGTGTCTCCTGATGCCCCCACCACCTGTGGAAGATCCCC GGTGGGCGAGGGGCGGCAGGGATCCTTCTCTCAGCTC TAATATATAAGGACGAGAAGCTCACTGTGACCCAGGACCT CCCTGTGAATGATGGAAAACCTCACATCGTCCACTTCCAG TATGAGGTCACCGAGGTGAAGGTCTCTTCTTGGGATGCAG TCCTGTCCAGCCAGAGCCTGTTTGTAGAAATCCCAGATGG ATTATTAGCTGATGGGAGCAAAGAAGATTGTTAGCACTG CTAGAGTTTGTGAAGAGAAGATGAAAGTGAACATATGTCT TCATCTGCTTCAGGAAGGGCCGAGAAGACAGAGCTCCACT CCTGAAGACCTTCAGCTTCTTGGGCTTTGAGATTGTACGT CCAGGCCATCCCTGTGTCCCTCTCGGCCAGATGTGATGT TCATGGTTTATCCCTGGACCAGAACTTGTCCGATGAGGA CTAATAGTCATAGAGGATGCTTTACCCAAGAGCCACAGTG GGGGAAGAGGGGAAGTTAGGCAGCCCTGGGACAGACGAGA GGGCTCCTCGCTGTCTAGGGAAGGACACTGAGGGGCTCAG GGTGAGGGTTGCCTATTGTGTCTCGGAGTTGACTCGTTG AAATTGTTTTCCATAAAGAACAGTATAAACATATTATTCA CATGTAATCACCAATAGTAAATGAAGATGTTTATGAACGT GCATTAGAAGCTTTCTAAACTGCGCTGTGTGATGTGTTCT ATCTAGCCTAGGGGAGGACATTGCCTAGAGGGGGAGGGAC TGTCTGGTTTACGGGCTATGGCTGGAGGGCTGGTGGGCA GCACTGTGAGGCTCAGGTTTCCCTGCTGTTGGCTTCTGT TTTGGTTATTAAGACTTGTGTATTTTCTTTCTTGTCTCC TGTCACCCAGGGGCTCCTGAGTATAGGCTTTTCACTCCC TGGGCAGTGCTCCTTGTGTTGTTTTTGACACTCTTACCTG GGCTTCTCTGTGTGCAATTGCGCTGCGCTGGAGTAAGCA GGTCCGACCCCTCCTTCTTTACAGCTTAGTGTTATTTCTGG CATTTGGTTAAGCTGGCTTAATCTGTTTAAATGTTATCAGT ACATTTTAAATAGGGGCAATTGAAATTTACTCCACCACCA GGGCTTTTGGGGGATGCCTGGGCCTTTAAACACTAGC CAAACCTAATTAATTCTCAAACTCACTGCCAGGAGTTCTT GCTCCTGGCTGCAGGCCAGGCCCAAGGTCTCCTTCTTG GGGTCACAAACAGCAGTAAGGAAGAGGAATATATAGCAAC TCAGGGCCTGGGAATTGTGGGCAATCCGTTCTTAGGGAC TGGATACTTCTGGCTGGCTGAGTATAGTACTAGCTGCCTC CCCACAGGTTCCGAGTAGTGTCTGAGACTCTGCTCTGCA GGGCTAGGGTAGCGCTGGGAGTGTAGAAGTGGCCTGCC TTAACTGTTTTCACTAAACAGCTTTTTCTAAGGGGAGAGC AAGGGGAGAGATCTAGATTGGGTGAGGGGACGGGGATG TCAGGGAGGCAAGTGTGTGTGTACTGTGTCAATAAACT GATTTAAAGTTGTGAAAAAAGAAAAA	
PANK2	NM_024960.4	ATGCTGGGGGAGGGGCTGGCGGCCTCGACGGCAGCTGCGG AACTAGGCCGAGGGACAAAGGCTAAGTTTTTCCATGGTTT GGACTGGATATCGGTGGAACCTCTGGTCAAGCTGGTATATT TTGAACCCAAAGACATCACTGCTGAAGAAGAAGAGGAAGA AGTGGAAGTCTTAAAGCATTCGGAAGTACCTGACCTCC AATGTGGCTTATGGGTCTACAGGCATTGCGGACGTGCACC TCGAGCTGAAGGACCTGACTCTGTGTGGACGCAAGGCAA TCTGCACTTTATACGCTTTCCCACTCATGACATGCCTGCT TTTATTCAAATGGGCAGAGATAAACTTCTCGAGTCTCC ACACTGTCTTTTGTGCCACTGGAGGTGGAGCGTACAAATT TGAGCAGGATTTCTCACAATAGGTGATCTTCAGCTTTGC AAACTGGATGAACATAGATTGCTTGATCAAAGGAATTTTAT ACATTGACTCAGTCGGATTCAATGGACGGTCACAGTGCTA TTACTTTGAAAACCTGCTGATTCTGAAAAGTGTGAGAAG	27

[0163]

		<p>TTACCATTGATTGAAAAATCCGTATCCTCTGCTTCTGG TGAACATTGGCTCAGGGGTTAGCATCTTAGCAGTATATTC CAAAGATAATTACAAACGGGTACAGGTACTAGTCTTGGA GGAGGAACTTTTTTGGTCTCTGCTGTCTTCTACTGGCT GTACCACCTTTGAAGAAGCTCTTGAATGGCATCTCGTGG AGATAGCACCAAAGTGGATAAACTAGTACGAGATATTTAT GGAGGGGACTATGAGAGGTTTGGACTGCCAGGCTGGGCTG TGGCTTCAAGCTTTGGAACATGATGAGCAAGGAGAAGCG AGAGGCTGTGAGTAAAGAGGACCTGGCCAGAGCGACTTTG ATCACCATCACCAACAACATTGGCTCAATAGCAAGAAATGT GTGCCCTTAATGAAAACATTAAACAGGTGGTATTTGTTGG AAATTTCTTGAGAAATTAATACGATCGCCATGCGGCTTTTG GCATATGCTTTGGATTATTTGGTCCAAGGGGCAAGTTGAAAG CACTTTTTTCGGAACACGAGGGTTATTTTGGAGCTGTTGG AGCACTCCTTGAGCTGTTGAAGATCCCCTGATCATTAACCT GGGAGGGGTTTCTGAAACCTTCCACAATGGGATCTGTGG ACTTTTCATTTTTTAAAGAGACTTACTCAATTCATGACTG TACTACCTGAAACAAAGTGAGAAAGGACAGGTGTATTTT CTAAGTCATCAAGATAAATCCTTAAGAATTCAGTCTAAAT TAGCAACCAGGAAGGAAAAATATATTAACCAACAAAAA AGTGGCACATGTCCAGGCAGTGTGAGGATTTGCTGTATAT AAGTTGCCTGCTTTGTATTTTGAATCTCTGCATCACTC ATTGGAAGTGTCTCTGAAGAGAGCTGCTCTGTGTTCACTT GACTGGTTTTGTGCTCTGTTGAACCTGCTGAATGTAAGG CAGGCTACTATGCGTTATAATCTAATCACAATTTGTCAAT ATGGTCTTGGCAATCATCTGTGCATTACTCTGGTTTGCAT TAAGCCTGTGTGTAACCTACTGTAAAACATGTTTATTT CAAGGTTCTGCAAAATTAATTGGGCAGGTAAATTGTGTAC CTGAACTTAACAAGCAGTTTTTGGAAAGGGCA</p>	
PHF21A	NM_001101802.1	<p>GGTGAATGGGCTGGTGGTGTCTGCTGCTGCTGCTGAGAGG AGGAGGAGGATGAAGAGTTGGGCTTGTTTGTCTCCTACAG TTTCTCTCCTGCTGCTCTGATTCCCCCTCCCGATCCCGG CCCGGGGCTGTGTGTCTCCTCTGGAGGAGGAGGAGGA TCCAGTTCTCTCCCCCAACCCCTCCTCCCCACCCCTT TGCCTGGGGAAGAGGAGGAAAGAAACAGCCCAGAGAGAGA GAGAGAGAGAGAGTGAGTGAGAGAGAGAGGAGAGGAGAGG AGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG ACACACTAATATCTAAAAAGTGCGAGAGGCCAGAGCAGC AGCAGAAGCAGCAGCAGCAGCTCCAGCTTCTTCCCTCCCT CCCCATGAAGAAGAGTTCCCTCCTCCTCCTCCTGCTT CTCCTGCTCAGAGTTCCCTGCCTCCAGCTGCCAGGGGGAC AGCCAGCCAGCAGCAGGAGGGGGGCTAGAGAGCTGAAGGA GAGCCAGTTTCCCCAAATTGCTGCAGTGAGAAGAGGAGT TTGTTACTTTAAACAGAGGCTGAAGAACTATAGAATTAG CAGAGAAAGTGGAGAAGGTAGAGGATGGAGTTGCAGACTC TACAGGAGGCTCTTAAAGTGGAAATTCAGGTTACCCAGAA ACTGGTTGCTCAATGAAGCAGGATCCACAGAATGCTGAC TTAAAGAAACAGCTTCATGAACTCCAAGCCAAATCACAG CTTTGAGTGAGAAACAGAAAAGAGTAGTTGAACAGCTACG GAAGAACCTGATAGTAAAGCAAGAACACCGGACAAAGTTC CAAATACAGCCATTGCCACAATCTGAAAACAACTACAAA CAGCAGCAGCAGCAACCACTACAGCACTACAAACAGCA GCAGTACCACCACCACCGCCAGCAGTCAGCTGCAGCC TCTCCCAACCTGACTGCTTACAGAAGACTGTAACACAG CTTCTATGATTACCACAAAGACACTACCTCTCGTCTTGAA AGCAGCAACTGCGACCATGCCTGCCTCTGTGGTGGGCCAG AGACCTACCATTGCTATGGTGACGCCATCAACAGTCAGA</p>	28

[0164]

		AGGCTGTGCTCAGCACTGATGTGCAGAACACACCAGTCAA CCTCCAGACGTCTAGTAAGGTCACTGGGCCTGGGGCAGAG GCTGTCCAAATTGTGGCAAAAAACACAGTCACTCTGGTTC AGGCAACACCTCCTCAGCCCATCAAAGTACCACAGTTTAT CCCCCTCCTAGACTCACTCCACGTCCAAACTTTCTTCCA CAGGTTGACCCCAAGCCTGTGGCCAGAAATAACATTCTTA TTGCCCCAGCACCACCTCCCATGCTCGCAGCTCCTCAGCT TATCCAGAGGCCCCGTATGCTGACCAAGTTACCCCCACA ACCTTTCCCACATCCCAGAATTCCATCCACCCCGTCCGTG TCGTCAATGGGCAGACTGCAACCATAGCCAAAACGTTCCC CATGGCCCAGCTCACCAGCATTTGTATAGCTACTCCAGGG ACCAGACTCGCTGGACCTCAAACGTGTACAGCTTAGCAAGC CAAGTCTTGAAAAACAGACAGTTAAATCTCACACAGAAAC AGATGAGAAACAAACAGAGAGCCGACCATCACCCACCT GCTGCACCCAAACCAACCGGAGGAGAAACCTCAGAAAC TTGCCTTCATGGTGTCTCTAGGGTTGGTAACACATGACCA TCTAGAAGAAATCCAAAGCAAGAGGCAAGAGCGAAAAAGA AGAACAACAGCAAAATCCGGTCTACAGTGGAGCAGTCTTTG AGCCAGAGCGTAAGAAGAGTGCAGTGACATACCTAAACAG CACAATGCACCTTGGGACCCGGAAGAGAGGTCTCTCTCA AAATACAATGCAGTGCTGGGGTTTGAGCCCTTACCCCAA CATCCCCCAATCCAGTCATCTGACTCCCTGAAAAATGA AAAGACAGAGACCACATTCCTTTCCCTGCACCTGTTTCAG CCTGTGTCCTGCCAGCCCCACCTCCACAGACGGTGATA TTCATGAGGATTTTTCAGCGTTTGCAGAAAAAGTGGCCA GTTACTGATGTGCGACACATGTTCCCGTGATATCATTTG GACTGCTTAGACCCCCCTCTGAAACAAATCCCAGGGCA TGTGGATCTGTCCAGATGTGAGGACAGATGCTGAAGAA GGAGAAGCAATTCATGGCCTGGAACTTTAGCAATTGTT CATTCCTATATTGCCTACAAGCAGCAAAAGAGAGAGAG AACAGAAAGTTACTTAAATGGAGTTCAGATTTAAACAGAG ACGAGAACAACCTAGAGCAAAAGGTGAACAGCTCAGCAAT TCCATAAGTAAATGCATGGAAATGAAGAACACCATCTCTGG CCCGGCAGAGGAGATGCACAGCTCCCTGGAGAGGTAAA ACAGCTGATTTCGCCTCATCCACGGCATCGACCTCTCCAAA CCTGTAGACTCTGAGGCCACTGTGGGGCCATCTCCAATG GCCCAGACTGCACCCCCCTGCCAATGCCGCCACCTCCAC GCCCCCCTTCCCCCTCCTCCAGAGCTGCACAGCGAAC TGTAACCAGGGGAAGAGACTAAATAACAGAGCCCTCTA GGAGAAGCCACGGGATCCCGCGCAAGGAGAACAGAACAA CTGAAGACTCTAGAAAAGCAAGCCGATTCTGGAAAGT GCAGAAATCTTTTGGTTCTTTGGTTCCAGAGAGAGAGAAG ATGCTTGTGCCAGGTGGCACCAGAGTTTGCCAATTGATCC TTCTTATTCTGTGTGTACATGCAAGATTGGACCATGTTA CATGAAATAGTGCCAGCTGGAGGTTCTTTGCCAGCACCAT GCCAAGTGAATAATATATTACTCTCTCTATTATACACC AGTGTGTGCTGCAGCAGCCTCCACAGCCACGATGGGTTT GTTTCTGTTTCTTGGGTGGGGAGCAGGGACGGGCGGAGG GAGGAGAGCAGGTTTCAGATCCTTACTTGCCGAGCCGTTT GTTTAGGTAGAGAAGACAAGTCCAAGAGTGTGTGGGCTT TCCTGTTTCTAAACTTTCGCTACTATAAAACCAAAAAAG GAATTGAGATTTACCAACCCAGTGCCAGAGAGGGGAA GGGAGTGGCTGGAGGGAGCAGGGGTGGGACAGTGTATC AAATAAGCAGTATTTAATCACTCTGGCGGGGGCTCGTG CAAGGGGAGACTGACACCAAGAACAGCCAGTAGGTTCTTC TCCCCTGCACTCTGCTCCCTGCGCGTAACCCACCACTC CTGAAGCCTGCCAGTCTCCTTCCCTGCTTGGTGAG	
--	--	--	--

[0165]

	<p>TCGCGCATCTCCGTGGTTATCCCGCTGTCTCCTCTCCAAG AACAGCAGAGCCCGGGCCACTGGCCCTTGCCCAAGGCAG GGAAGAAGGATGTGTGTGTCCAGGAAGGAAAAAAGGTGG ATCAGTGATTTTACTTGAAAACAAGCTCCATCCCTTTTCT ATATTTATAAGAAGAGAAGATCTTGAGTGAAGCAGCACGC GACCCAGGTGTGTGTGAATTGAATGGAGACGTTTCTTTTC TCTTTCTTTAATTTTGTGTTTGTCTTTTCTTTTCTTAAAG GAAAGTTTTATTTTACTGTTTCAATTTACTTTCTTGTTAAC AAAACTAAATAAGGAATAGAAAAGCTGTTTTTCAGGCT GACAGTCCAATTAAGGGTAGCCAAGACCTTGCATGGTAGA GTAGGAATCATAGTGTCTAGTGAGGTCCCGTGAGTCTTGT GAGTCCTGTGTCTATCGTTCGGGCACTGTTTTTTATGCA AGGGCAAAAATCTTTGTATCTGGGGAAAAAACTTTTTT TTAAATTAAAAAGGAAAAATAAAGATATTGAGGTCTTCT AGTGTTACTTAAATTAAGATCAAGGTAAGAAACATTGTAA AAAAAAATTACAAAAGTGCTATTGTTCCTAAAAACAGT GATTTCTATTAAAAAGGTGTCTAGAACTGGAGAAAAAGCCG TGAGTTTATAATTTTGTAGCACAGACCTGCTGATCACGA TGACATTTGCCGTGTGTGTCTCTAGACTGGTGGGCCA GTCTCCTTGAAGACAGAGGCGGAGCTCCCCACCTTCTC TCTCCTCAGAAAAGACCGTGTCTCTTCTTGGTGCAGGGA TCTGTCTCCTGTGTGAAGCCCAATGGAAGCGTGGATG GTATCAGGGCCCTACCCGTGGTCTTCTCAGATTCTGCTAG AGCAAAAGGCTGGTGCCTAAATAAGATCCCTTCTTTGGT GCTGCTTTTGGTCTTTCAGCCACCAGCATTATGAGTGCCT GGGGGACACCTCCGAGGGAACCTGGCCAGCGGAGCTGTGT GTGCGCACGCACCTGGCCGTGACAGGAGGGTGCAGGAGT ACAGGCTGGTGTCTAGCAGCCCTTGGTGCTTAGAACAGAGG AGGAGTGACATGTTTGAAGGTACGTCTCTGAGACAGAGC CCCAGCGTGGCCCTTCGCTCTGTCTTGCCTTGGGGAGAGG TCTGAAGCTCCCACTCCTTCTCTGCTGTTGGCTCCAGG CACCAGAAATTTACTCCACTCCACCCACCCACAAGCTCC TGGGTGACCTGGGCTAGAATTGCTGCGCTTGCCTCGGCT TGGCCGTTTGGCCCTCTCCTTGAGAAAACAGGGTTGTG AAAGACTCAGACCATTCTCTCATCTTGCCTTGTCTAGAAAT AAATTGTCTCAGATTGTGCTCTCGCTGGAGACCTTTGCC CCTTGCCTGCCCCGTGGCCGATGGGAGGGCGGTGGAGGCTC TGTACCTTGGCCCTGCTGGAGCATCTCCCCAAGCCCACT CCAGGCCCTGGGAATGGCCAGAGTCTAGGAGAGGTAGAAA CGATCCTATCAGCTTCTCTCCACCCAATTAGGCCCAGAG AGACAAAGACAGATCTGAAAGCAATGCAACAGAGAAGAG ACACTTCTTAGAGTAAATGTGTCTCATCTCTATCAGCCA TCGCTTTTCTATCTTCCAGGGGCTCAGAGAAGGAATTA AGTTAGGCTGAACAGGCTCAGAGTTAGGCCCTGGCTGCT TGATTGGCTGAGGGGAAAGAGTCCCTTTTCTCATTCAG AAACCAAGGTGCTGTGTCTAGTCAGGGAGCCTTGAGATG CCTGGACTAGTTGGAGGAATCGTTGGCAGAGGATCAGAGA CCAGCAGCAGGCTGTCTGCCCTGTCTAGAGCTCTTCCCT CAACTTGTCTGGGCCATCTGGGGTTGCCACACAACACC TAACCTACCTTTTCTGAAAGAAGTTGGGAAACCATCATC ACTAGAGGCTTTGCTCAGAGAGGAGCTGCCTTAGGAGTC TTGGGTGGAGGACGGGGCTAGGAATTGACCAGGGCTTTG CCTGCCGCCCTCAGCAGTGTGGGTACATTCTGACCTCGC CTGCAGCTGGGCTGTGGATTCTTCTGACATTGAGATGTG AGCTGTTTGGGAGTCAGCTAGTATGGAGTACGAGATGCA ACCCAGCCCCAAACCTACATTCTGCACTCAAATCCAAA ACACTGCTTTACTGTAAAGAAGAGGCCCTGGCACCCAAT</p>	
--	--	--

[0166]

		<p>CTCCCTGTCCTTCACTGTCCCTCAGACCTGGCGGGGAG GGGGGGGGCCTGTGACCACCTGAGACATACGCTCGTGAC ACTGCCCCACCCAGCCACCTCCACTTGCTTCCTCCTCCT TCCCTCCGCTGCTCTTTCCCCACGGCCAGAAATTAAGCTG CTCTGACAGCCACTTTTGAGACCAGCTGGCTTTGTAGTCA CTTCAGAGAGCTGGAGCGGCTGCCACTGGGCCCCGACTG GGAGTCCCCTGCCAGCTCCTGATCAGGCGCTGCGCCCTGG TGGCAGTGATGACTGGGAGTCCCCTGCCAGCTCCTGTCCA GGCGCTGCATCCTGGTAACAGTGAGGCCATGTTGCTGTCA TCTCCACCTCTGCATTCTTGCTGCCTGTGGGTCTTTTTC TTTCATGGAGCCTGCTGGGTCTTGCTCACCTGTGCTGAG CTCCTCTGGGGTTTGATTTCTTCTTCTTATCAGGCC TTTGGGTAAGCCTGCTGGTTGTACCTGACATAGGGAGGC AGTTAGGGGAGTCCCTGGTGGGCGGCCCTGGCAGCCTC CAGCTGGCACCATCGTGTGCTGGTTTCCCTGCAACACCT GCCTCTCTGTCCCTGCTGCTTGGCTCAGGCCAACAG GCAGCGTGATGGAGGTGGTTACACAGCTGTTTCCGTG AGGGTGACCGTGTCTGCAGCACGCTTCCGTCTCCGATGC ACGGCTGCCTCTCCAGCCACCTCTGATACTTCTCTTTGG GGCCATCAGAGCCTCCCTTGGGCTGTACCTCCAGCTCA CACACACTCTTCAGTGGTTTCTCTCTTCAATCTCTTATA GGGCGTGGTCTTCTTATTTATCTAAAGGGCTGAATTTAG GAGACTTTTTACCAGGGGCAAAAGGCTCTTAGGGTAATG AGATGGATGGTGGCCAGGTGCATTTCCAGGGCTGGGT TCTCCAGATCCCGTGGCTTCTGTTGAGTGAGGCAACTTT GCTCTGTGTGAACCTCGCCCTGTCCCTCTGCCGGGCACC CCTGGCAGGAAGCAGGACTCCCATCCTCACCTGACTTAG ACTGTCTCTGAGTCAGCTCCTCTCCAAGACAGGAGTGGG CAGCCCTGGGCAGTCTTCTGGCCCTTGCTAAAGTGAGGG GCAGGAAGCTGGGGCTGCCCTCCAGAAAGCGGGTAGGA ACTCTGAAAAATACCTCCTCTAAACGGAAGCAGGGCTCTC CAGTTCACCTTGGCGCCCCCTCCACAAAGGCCCTTCTCC CTGAGGACCCACCCCCCTACCCCTTCCCGAGCAGCCTTT GGACCCCTCACCTCTCTCCGGTGTCCGTGGGTCTCAGCCC AGGGTGAGCTGCAGTCAGGCGGGATGGGACGGGCAGGCCA GAGGTCAGCCAGCTCCTAGCAGAGAAGGCCAGCCAGACC CCAACCTGTCTCTGTGCTATGCCCTTTGTGATTTAGTCT TTGGTAGACTTGATTTGGAGTTTGTGCTTCAAAGTTTT TGTTTTTGTGTTGTTGGTTTTGTTTTGAGGGGGTGGGG GGGATACAGAGCAGCTGATCAATTTGTATTTATTTATTT AACATTTTACTAAATAAAGCAAATAAGCCTCTCAAAAA AAAAAAAAAAAA</p>	
PKD1	NM_000296.3	<p>GCACTGCAGCGCCAGCGTCCGAGCGGGCGGCCGAGCTCCC GGAGCGGCTTGGCCCGAGCCCGAGCGGGCGTCGCTCAG CAGCAGGTCGCGGGCCGAGCCCATCCAGCCCGCGCCCG CCATGCCGTCCGCGGGCCCCGCTGAGCTGCGGCCCTCCGC GCGCGGGCGGGCCTGGGGACGGCGGGGCCATGCGCGCGCT GCCCTAACGATGCCGCCCGCGCGCCCGCCCGCTGGCGC TGGCCCTGGGCCTGGGCCTGTGGCTCGGGGCGCTGGCGGG GGGCCCCGGGCGCGGCTGCGGGCCCTGCGAGCCCCCTGC CTCTGCGGCCAGCGCCCGCGCGCCCTGCCGCGTCAACT GCTCGGGCCGCGGGCTGCGGACGCTCGGTCCCGCGCTGCG CATCCCCGCGGACGCCACAGCGCTAGACGTCTCCCAAC CTGCTCCGGGCGCTGGACGTTGGGCTCCTGGCGAACCTCT CGGCGCTGGCAGAGCTGGATATAAGCAACAAGATTTC TACGTTAGAAGAAGGAATATTGCTAATTTATTTAATTTA AGTGAAATAAACCTGAGTGGGAACCCGTTTGAGTGTGACT</p>	29

[0167]

		<p>GTGGCCTGGCGTGGCTGCCGCGATGGGCGGAGGAGCAGCA GGTGGCGGGTGGTGCAGCCCCAGGCAGCCAGTGTGCTGGG CCTGGCTCCCTGGCTGGCCAGCCTCTGCTTGGCATCCCTT TGCTGGACAGTGGCTGTGGTGAGGAGTATGTGCTGCTGCT CCCTGACAAACAGCTCAGGCACCGTGGCAGCAGTGTCTTT TCAGCTGCCACGAAGGCCCTGCTTCAGCCAGAGGCCTGCA GCGCCTTCTGCTTCTCCACCGGCCAGGGCCTCGCAGCCCT CTCGGAGCAGGGCTGGTGCCTGTGTGGGGCGGGCCAGCCC TCCAGTGCCTCCTTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT CCCCGCCACCTCCTGCCCCACCTGTAGGGGGCCCCACCTT CCTCCAGCAGTCTTCCCTGCCTCCCCAGGGGCCACCTTG GTGGGGCCCCACGGACCTCTGGCCTCTGGCCAGCTAGCAG CCTTCCACATCGCTGCCCCGCTCCCTGTCACTGCCACACG CTGGGACTTCGGAGACGGCTCCGCGGAGGTGGATGCCGCT GGGCGGGCTGCTCGCATCGCTATGTGCTGCTGGGCGCT ATCACGTGACGGCCGTGCTGGCCCTGGGGGGCGGCTCAGC CCTGCTGGGGACAGACGTGCAGGTGGAAGCGGCACCTGCC GCCCTGGAGCTCGTGTGCCCGTCTCGGTGCAGAGTGACG AGAGCCTTGACCTCAGCATCCAGAACCGCGGTGGTTCAGG CCTGGAGGGCGCCTACAGCATCGTGGCCCTGGGGCAGGAG CCGGCCCGAGCGGTGCACCCGCTCTGCCCTCGGACACGG AGATCTTCCCTGGCAACGGGCACCTGTACCGCCTGGTGGT GGAGAAGGGCGCCTGGCTGCAGGCGCAGGAGCAGTGTGAG GCCTGGGCGGGGGCGCCCTGGCAATGGTGGACAGTCCCG CCGTGCAGCGCTTCTGGTCTCCCGGCTCACCAGGAGCCT AGACGTGTGGATCGGCTTCTGCACTGTGCAGGGGGTGGAG GTGGGGCCAGCGCCGAGGGCGAGGCCTTCAGCCTGGAGA GCTGCCAGAACTGGCTGCCCGGGAGGCCACACCCAGCCAC AGCCGAGCACTGCGTCCGGCTCGGGGCCACCGGGTGGTGT AACACCGACCTGTGCTCAGCGCGCACAGCTACGTCTGCG AGCTGCAGCCCGAGGGCCAGTGACAGATGCCGAGAACCT CCTCGTGGGAGCGCCAGTGGGGACCTGCAGGGGACCCCTG ACGCCTCTGGCACAGCAGGACGGCCTCTCAGCCCCGCACG AGCCCGTGGAGGTGATGGTATTCGGGGCGCTGCTGCTGAG CCGTGAGCCTTCTCACCACGGCCGAATTGGGACCCAG GAGCTCCGGCGGCCCGCCAGCTGCGGCTGCAGGTGTACC GGCTCCTCAGCACAGCAGGGACCCCGGAGAACGGCAGCGA GCCTGAGAGCAGGTCCCGGACACAGGACCCAGCTGGCC CCCGCTGCATGCCAGGGGACGCTGGTGCCTGGAGCCA ACATCTGCTTGCCGCTGGACGCCCTCTGCCACCCCCAGGC CTGCGCCAATGGCTGCACGTGAGGGCCAGGGCTACCCGGG GCCCCCTATGCGCTATGGAGAGAGTTCTCTTCTCCGTTT CCGCGGGGCCCCCGCGAGTACTCGGTACCCCTCCACGG CCAGGATGTCTCATGCTCCCTGGTGACCTCGTTGGCTTG CAGCACGACGCTGGCCCTGGCGCCCTCCTGCACTGCTCGC CGCTCCCGGCCACCCCTGGTCCCCAGGCCCGTACCTCTC CGCCAACGCCTCGTCATGGCTGCCCCACTTGCCAGCCAG CTGGAGGGCACTTGGGCCTGCCCTGCCTGTGCCCTGCGGC TGCTTGACGCCACGGAACAGCTCACCGTGTGCTGGGCTT GAGGCCAACCCCTGGACTGCGGCTGCCTGGGGCGCTATGAG GTCCGGGCAGAGGTGGGCAATGGCGTGTCCAGGCACAACC TCTCCTGCAGCTTGACGTGGTCTCCCCAGTGGCTGGGCT GCGGGTCATCTACCCTGCCCCCGCGACGGCCGCTCTAC GTGCCCAACAGGCTCAGCCTTGGTGTCCAGGTGGACT CTGGTGCCAACGCCACGGCCACGGCTCGCTGGCCTGGGGG CAGTGTGAGCGCCGCTTTGAGAATGTCTGCCCTGCCCTG GTGGCCACCTTCGTGCCCGGCTGCCCTGGGAGACCAACG</p>	
--	--	--	--

[0168]

		<p> ATACCCCTGTTCTCAGTGGTAGCACTGCCGTGGCTCAGTGA GGGGGAGCACGTGGTGGACGTGGTGGTGGAAAAACAGCGCC AGCCGGGCCAACCTCAGCCTGCGGGTGACGGCGGAGGAGC CCATCTGTGGCCTCCGCGCCACGCCCAGCCCCGAGGCCCG TGTAAGTGCAGGGAGTCTTAGTGAGGTACAGCCCCGTGGTG GAGGCCGGCTCGGACATGGTCTTCCGGTGGACCATCAACG ACAAGCAGTCCCTGACCTTCCAGAACGTGGTCTTCAATGT CATTTATCAGAGCGCGCGGTCTTCAAGCTCTCACTGACG GCCTCCAACCACGTGAGCAACGTACCGTGAACATAACG TAACCGTGGAGCGGATGAACAGGATGACGGGTCTGCAGGT CTCCACAGTGCCGGCGGTGCTGCTCCCAATGCCACGCTA GCACTGACGGCGGGCGTGTGGTGGACTCGGCCGTGGAGG TGGCCTTCTGTGGACCTTGGGGATGGGGAGCAGGCCCT CCACCAAGTTCAGCCTCCGTACAACGAGTCTTCCCGGTT CCAGACCCCTCGGTGGCCAGGTGCTGGTGGAGCACAAATG TCATGCACACCTACGCTGCCCCAGGTGAGTACCTCCTGAC CGTGCTGGCATCTAATGCCTTCGAGAACCTGACGCAGCAG GTGCCCTGTGAGCGTGCGCGCTCCCTGCCCTCCGTGGCTG TGGGTGTGAGTGACGGCGTCTGGTGGCCGGCGGCCCGT CACCTTCTACCCGACCCCGTGCCTCGCTGGGGGTGTT CTTTACAGTGGGACTTCGGGGACGGCTCCCTGTCTGA CCCAGAGCCAGCCGGCTGCCAACACACCTATGCCTCGAG GGGCACCTACCAAGTGCCTGGAGGTCAACAACACGGTG AGCGGTGCGGGCGGCCAGGCGGATGTGCGGTCTTTGAGG AGCTCCGCGGACTCAGCGTGACATGACCTGGCCGTGGA GCAGGGCGCCCCGTGGTGGTCAAGCGCGCGGTGCAGACG GCGGACAACATCACGTGGACCTTCGACATGGGGACGGCA CCGTGCTGTGGGCCCGGAGGCAACAGTGGAGCATGTGTA CCTGCGGGCACAGAACTGCACAGTGACCGTGGGTGCGGCC AGCCCCCGCGGCCACTGGCCCGGAGCTGCACGTGCTGG TCTTCGTCTGGAGGTGCTGCGCGTTGAACCCGCGCGCTG CATCCCCACGACGCTGACGCGCGGCTCACGGCTACGTC ACCGGGAACCCGGCCACTACCTCTTCGACTGGACCTTCG GGGATGGCTCCTCCAACACGACCGTGCGGGGTGCCGAC GGTGACACAACTTCACGCGGAGCGGCACGTTCCCTCG GCGCTGGTGCTGTCCAGCCGCGTGAACAGGGCGCATTA TCACCAAGCATCTGCGTGGAGCCAGAGTGGGCAACGTAC CCTGCAGCCAGAGGGCAGTTTGTGACGTGCGGGACGAG GCCTGGCTGGTGGCATGTGCTGGCCCCGTTCCTTACC GCTACACCTGGGACTTTGGCACGAGGAAGCCGCCCCAC CCGTGCCAGGGGCCCTGAGGTGACGTTTATCTACCGAGAC CCAGGCTCCTATCTTGTGACAGTCACCGCTCCAACAACA TCTCTGCTGCCAATGACTCAGCCCTGGTGGAGGTGCAGGA GCCCGTGCTGGTCAACGACATCAAGTCAATGGCTCCCTT GGGCTGGAGCTGCAGCAGCGTACCTGTCTCTGCTGTGG GCCGTGGGCGCCCCGCGAGCTACCTGTGGGATCTGGGGGA CGGTGGGTGGCTCGAGGGTCCGGAGGTACCCACGCTTAC AACAGCACAGGTGACTTACCGTTAGGGTGGCCGGCTGGA ATGAGGTGAGCCGACGAGGCGCTGGCTCAATGTGACGGT GAAGCGGCGCTGCGGGGGCTCGTCTCAATGCAAGCCGC ACGGTGGTGGCCCTGAATGGGAGCGTGAGCTTCAGCACGT CGCTGGAGGCCGCGAGTGATGTGCGCTATTCTGGGTGCT CTGTGACCGCTGCACGCCATCCCTGGGGTCTTACCATC TCTTACACCTTCCGCTCCGTGGGCACCTTCAATATCATCG TCACGGCTGAGAACGAGGTGGGCTCCGCCACGAGCAGCAT CTTGCTCTATGTCTGACGCTCATAGAGGGGTGCAGGTG GTGGGCGGTGGCCGCTACTTCCCCACCAACCACCGGTAC </p>	
--	--	---	--

[0169]

		AGCTGCAGGCCGTGGTTAGGGATGGCACCAACGTCTCCTA CAGCTGGACTGCCTGGAGGGACAGGGGCCCGCCCTGGCC GGCAGCGGCAAAGGCTTCTCGCTCACCCTGCTCGAGGCGG GCACCTACCATGTGCAGCTGCGGGCCACCAACATGCTGGG CAGCGCCTGGGCCGACTGCACCATGGACTTCGTGGAGCCT GTGGGGTGGCTGATGGTGGCCGCTCCCCGAACCCAGCTG CCGTCAACACAAGCGTCACCTCAGTGCCGAGCTGGCTGG TGGCAGTGGTGTCTATACACTTGGTCCTGGAGGAGGGG CTGAGCTGGGAGACCTCCGAGCCATTTACCAACCATAGCT TCCCCACACCCGGCCTGCACTTGGTCACCATGACGGCAGG GAACCCGCTGGGCTCAGCCAACGCCACCGTGGAGTGGAT GTGCAGGTGCCTGTGAGTGGCTCAGCATCAGGGCCAGCG AGCCCCGAGGCAGCTTCGTGGCGCGGGTCTCTGTGCC CTTTTGGGGCAGCTGGCCACGGGCACCAATGTGAGCTGG TGCTGGGCTGTGCCCGCGGCCAGCAGCAAGCGTGGCCCTC ATGTCACCATGGTCTTCCCGATGCTGGCACCTTCTCCAT CCGGCTCAATGCCTCCAACGCAGTCAGTGGGTCTCAGCC ACGTACAACCTCAGGCGGAGGAGCCATCGTGGGCTGG TGCTGTGGGCCAGCAGCAAGTGGTGGCGCCCGGCAGCT GGTCCATTTTCAGATCCTGCTGGTGGCGGCTCAGCTGTC ACCTTCCGCTGCAGGTGGCGGGGCCAACCCGAGGTGC TCCCCGGGCCCGTTCTCCACAGCTTCCCCCGCTCGG AGACCAGTGGTGAGCGTGCGGGGCAAAACACGTGAGC TGGGCCCAGGCGCAGGTGCGCATCGTGGTGTGGAGGCGG TGAGTGGGTGCAGGTGCCAACTGCTGCGAGCTTGGCAT CGCCACGGGCACTGAGAGGAACCTCACAGCCCGCTGCAG CGCGGCTCTCGGGTGCCTACGCTGGTACTTCTCGCTGC AGAAGTCCAGGGCGACTCGCTGGTCATCTGTGCGGCGG CGACGTACCTACACGCCCGTGGCCGCGGGCTGTTGGAG ATCCAGGTGCGCGCTTCAACGCCCTGGGCAGTGAGAACC GCACGCTGGTGTGGAGTTCAAGGACCGCTCCAGTATGT GGCCCTGCAGAGCGGCCCTGCTTACCAACCGCTCGGCG CAGTTTGAAGCCGCCACAGCCCCAGCCCCGGCGTGTGG CCTACCACTGGGACTTTGGGGATGGTGGCCAGGCGAGGA CACAGATGAGCCAGGGCCGAGCACTCCTACCTGAGGCCT GGGGACTACCGCTGCAGGTGAACGCTTCAACCTGGTGA GCTTCTTCTGTGGCGCAGGCCACGGTGACCGTCCAGGTGCT GGCCTGCCGGGAGCCGGAGGTGGACGTGGTCTTGCCTTG CAGGTGCTGATGCGCGCATCACAGCGCACTACTTGGAGG CCCACGTTGACCTGCGCGACTGCGTCACCTACCAGACTGA GTACCGCTGGGAGGTGATCGCACCGCCAGCTGCCAGCGG CCGGGGCGCCAGCGCGTGTGGCCCTGCCCGGCGTGGACG TGAGCCGGCTCGGCTGGTGTGCCGCGGCTGGCGCTGCC TGTGGGCACTACTGCTTTGTGTTTGTGCTGTCATTTGGG GACACGCCACTGACACAGAGCATCCAGGCCAATGTGACGG TGGCCCCGAGCGCCTGGTGCCCATCATTGAGGGTGGCTC ATACCGCGTGTGGTCAGACACACGGGACCTGGTGTGGAT GGGAGCGAGTCTACGACCCCAACCTGGAGGACGGCGACC AGACGCCGCTCAGTTTCCACTGGGCTGTGTGGCTTCGAC ACAGAGGGAGGCTGGCGGGTGTGCGCTGAACCTTGGGCC CGCGGGAGCAGCACGGTCACCATTCACGGGAGCGGCTGG CGGCTGGCGTGGAGTACACCTTCAGCCTGACCGTGTGAA GGCCGGCCGCAAGGAGGAGGCCACCAACGACAGCGTGTG ATCCGGAGTGGCCGGGTGCCATTGTGTCCTTGGAGTGTG TGTCTGCAAGGCACAGGCCGTGTACGAAGTGAGCCGAG CTCTACGTGTACTTGGAGGGCCGCTGCCTCAATTGCAGC AGCGGCTCCAAGCGAGGGCGTGGCTGCACGTACGTTCA	
--	--	--	--

[0170]

		<p>GCAACAAGACGCTGGTGTGGATGAGACCACCACATCCAC GGGCAGTGCAGGCATGCGACTGGTGTGCGGCGGGGCGTG CTGCGGGACGGCGAGGGATACACCTTCACGCTCACGGTGC TGGGCCGCTCTGGCGAGGAGGAGGGCTGCGCCTCCATCCG CCTGTCCCCAACC GCCCGCGCTGGGGGGCTCTTGCCGC CTCTTCCCCTGGGCGCTGTGCACGCCCTCACCACCAAGG TGCACTTCGAATGCACGGGCTGGCATGACGCGGAGGATGC TGGCGCCCCGCTGGTGTACGCCCTGCTGCTGCGGCGCTGT CGCCAGGGCCACTGCGAGGAGTTCTGTGTCTACAAGGCA GCCTCTCCAGCTACGGAGCCGTGCTGCCCCGGGTTTCAG GCCACACTTCGAGGTGGGCTGGCCGTGGTGGTGCAGGAC CAGCTGGGAGCCGCTGTGGTGCCTCAACAGGTCTTTGG CCATCACCTTCCCAGAGCCCAACGGCAGCGCAACGGGCT CACAGTCTGGCTGCACGGGCTCACCGTAGTGTCTCCCA GGGCTGCTGCGGCAGGCCGATCCCCAGCACGTCTCGAGT ACTCGTTGGCCCTGGTCACTGCTGAACGAGTACGAGCG GGCCCTGGACGTGGCGGCGAGGCCAAGCAGGAGCGGCGAG CACCGAGCCAGATACGCAAGAATCAGGAGACTCTGG TGTCCCTGAGGGTCCACACTGTGGATGACATCCAGCAGAT CGCTGCTGCGCTGGGCCAGTGCATGGGGCCAGCAGGGAG CTCGTATGCCGCTCGTGCCTGAAGCAGACGCTGCACAAGC TGGAGGCCATGATGCTCATCTGCAGGCAGAGACCACCGC GGGACCGTGACGCCACCGCCATCGGAGACAGCATCCTC AACATCACAGGAGACCTCATCCACCTGGCCAGCTCGGACG TGCGGGCACCAAGCCCTCAGAGCTGGGAGCCGAGTCAAC ATCTCGGATGGTGGCTCCAGGCCCTACAACCTGACCTCT GCCCTCATGCGCATCCTCATGCGCTCCCGCGTGTCAACG AGGAGCCCCGTGACGCTGGCGGCGAGGAGATCGTGGCCCA GGGCAAGCGCTCGGACCCGCGGAGCCTGCTGTGCTATGGC GGCGCCCCAGGGCTGGCTGCCACTTCTCCATCCCCGAGG CTTTCAGCGGGGCCCTGGCCAACTCAGTGACGTGGTGCA GCTCATCTTTCTGGTGGACTCCAATCCCTTTCCCTTTGGC TATATCAGCAACTACACCGTCTCCACCAAGGTGGCCTCGA TGGCATTCAGACACAGGCGCGGCCAGATCCCCATCGA GCGGCTGGCCTCAGAGCGCGCCATACCGTGAAGGTGCC AACAACTCGGACTGGGCTGCCCGGGCCACCGCAGCTCCG CCAACTCCGCCAACTCCGTGTGGTCCAGCCCCAGGCCCTC CGTCGGTGTGTGGTCAACCTGGACAGCAGCAACCTGCG GCCGGGCTGCATCTGCAGCTCAACTATACGCTGCTGGACG GCCACTACCTGTCTGAGGAACCTGAGCCCTACCTGGCAGT CTACCTACACTCGGAGCCCCGGCCCAATGAGCACAACCTGC TCGGCTAGCAGGAGGATCCGCCAGAGTCACTCCAGGGTG CTGACCACCGGCCCTACACCTTCTTCATTTCCCCGGGGAG CAGAGACCCAGCGGGGAGTTACCATCTGAACCTCTCCAGC CACTTCCGCTGGTGGCGCTGCAGGTGTCCGTGGGCTGT ACACGTCCCTGTGCCAGTACTCAGCGAGGAGGACATGGT GTGGCGGACAGAGGGGCTGCTGCCCTGGAGGAGACCTCG CCCCGCCAGGCGCTGCTCCTCACCCGCCACCTCACCGCCT TCGGCGCCAGCCTCTTCGTGCCCCAAGCCATGTCCGCTT TGTGTTTCCTGAGCCGACAGCGGATGTAACTACATCGTC ATGCTGACATGTGCTGTGTGCTGGTACCTACATGGTCA TGGCCGCCATCCTGCACAAGCTGGACAGTTGGATGCCAG CCGGGGCCGCGCCATCCCTTTCTGTGGGCAGCGGGGCCG TTCAAGTACGAGATCCTCGTCAAGACAGGCTGGGGCCGGG GCTCAGGTACCACGGCCACGTGGGCATCATGCTGTATGG GGTGGACAGCCGAGCGGCCACCGGCACCTGGACGGCGAC AGAGCCTTCCACCGCAACAGCTGGACATCTTCGGGATCG</p>	
--	--	--	--

[0171]

		<p> CCACCCCGCACAGCCTGGGTAGCGTGTGGAAGATCCGAGT GTGGCACGACAACAAAGGGCTCAGCCCTGCCTGGTTCCCTG CAGCACGTATCGTCAGGGACCTGCAGACGGCACGCAGCG CCTTCTTCTGGTCAATGACTGGCTTTCGGTGGAGACGGA GGCCAAACGGGGGCTGGTGGAGAAGGAGTGTGGCCGCG AGCGACGCAGCCCTTTTGGCTTCCGGCGCCTGCTGGTGG CTGAGCTGCAGCGTGGCTTCTTTGACAAGCACATCTGGCT CTCATATGGGACCGGCGCCTCGTAGCCGTTTCACTCGC ATCCAGAGGGCCACCTGCTGCGTTCTCCTCATCTGCCTCT TCCTGGGCGCCAACGCCGTGTGGTACGGGGCTGTTGGCGA CTCTGCCTACAGCACGGGGCATGTGCCAGGCTGAGCCCG CTGAGCGTCGACACAGTCGCTGTGGCTGGTGTCCAGCG TGGTTGTCTATCCCGTCTACCTGGCCATCCTTTTCTCTT CCGGATGTCCCGGAGCAAGTGGCTGGGAGCCCGAGCCCC ACACCTGCCGGGCGAGAGGTGCTGGACATCGACAGCTGCC TGGACTCGTCCGTGCTGGACAGCTCCTTCTCACGTCTCTC AGGCCTCCACGCTGAGGCCTTTGTTGGACAGATGAAGAGT GACTTGTCTTGGATGATTCTAAGAGTCTGGTGTGCTGGC CCTCCGGCGAGGGAACGCTCAGTTGGCCGACCTGCTCAG TGACCCGTCCTTTGGGTAGCAATCTCGGCGAGCTGGCA CGGGGCGCAGGCGGGCATGGGCTGGGCGCAGAGGAGGACG GCTTCTCCCTGGCCAGCCCTACTCGCCTGCCAAATCCTT CTCAGCATCAGATGAAGACCTGATCCAGCAGGTCTTGCC GAGGGGGTCAGCAGCCAGCCCTACCCAAGACACCCACA TGGAAACGGACCTGCTCAGCAGCCTGTCCAGCACTCCTGG GGAGAAGACAGAGACGCTGGCGCTGCAGAGGCTGGGGGAG CTGGGGCCACCCAGCCAGGCCTGAAGTGGGAACAGCCCC AGGCAGCGAGGCTGTCCAGGACAGGACTGGTGGAGGGTCT GCGGAAGCGCCTGCTGCCGGCCTGGTGTGCTCCTTGCC CACGGGCTCAGCCTGCTCCTGGTGGCTGTGGCTGTGGCTG TCTCAGGGTGGGTGGGTGCGAGCTTCCCCCGGGCGTGAG TGTGCGTGGCTCCTGTCCAGCAGCGCCAGCTTCTGGCC TCATTCTCGGCTGGGAGCCACTGAAGGTCTTGTGGAAG CCCTGTACTTCTCACTGGTGGCCAAGCGGCTGCACCCGGA TGAAGATGACACCCTGGTAGAGAGCCCGCTGTGACGCCT GTGAGCGCAGCTGTGCCCCGCTACGGCCACCCACGGCT TTGCACTCTTCTGGCCAAGGAAGAAGCCCGCAAGGTCAA GAGGCTACATGGCATGCTGCGGAGCCTCCTGGTGTACATG CTTTTTCTGCTGGTGACCTGCTGGCCAGCTATGGGGATG CCTCATGCCATGGGCACGCTACCGTCTGCAAAGCGCCAT CAAGCAGGAGCTGCACAGCCGGCCTTCTGGCCATCACG CGGCTGAGGAGCTCTGGCCATGGATGGCCACGTGCTGC TGCCCTACGTCCACGGGAACAGTCCAGCCAGAGCTGGG GCCCCACGGCTGCGGCAGGTGCGGCTGCAGGAAGCACTC TACCCAGACCCCTCCCGGGCCCCAGGGTCCACAGTGTCTCGG CCGCAGGAGGCTTACGACACAGCGATTACGACGTTGGCTG GGAGAGTCTCTACAATGGCTCGGGGACGTGGGCCTATTCA GCGCCGGATCTGCTGGGGCATGGTCTGGGGCTCCTGTG CCGTGTATGACAGCGGGGCTACGTGCAGGAGCTGGGCCT GAGCCTGGAGGAGAGCCGCGACCGGCTGCGCTTCTGTCAG CTGCACAACTGGCTGGACAACAGGAGCCGCGCTGTGTTC TGGAGCTCAGCGCTACAGCCCGGCGTGGGGCTGCACGC CGCCGTACGCTGCGCCTCGAGTTCCCGGCGGCGGCGCGC GCCCTGGCCGCCCTCAGCGTCCGCCCTTTGCGCTGCGCC GCCTCAGCGCGGGCTCTCGCTGCCTCTGCTCACCTCGGT GTGCCTGCTGCTGTTGCGCGTGCACTTCGCCGTGGCCGAG GCCCGTACTTGGCACAGGGAAGGGCGCTGGCGGTGCTGC </p>	
--	--	---	--

[0172]

		GGCTCGGAGCCTGGCGCGGTGGCTGCTGGTGGCGCTGAC GGCGGCCACGGCACTGGTACGCCCTCGCCAGCTGGGTGCC GCTGACCGCCAGTGGACCCGTTTCGTGCGCGGCCGCCCGC GCCGCTTCACTAGCTTCGACCAGGTGGCGCAGCTGAGCTC CGCAGGCCGTGGCCTGGCGGCCCTCGCTGCTCTTCCCTGCTT TTGGTCAAGGCTGCCCAGCAGCTACGCTTCGTGCGCCAGT GGTCCGTCTTTGGCAAGACATTATGCCGAGCTCTGCCAGA GCTCCTGGGGGTCACTTGGGCCTGGTGGTGCTCGGGGTA GCCTACGCCCAGCTGGCCATCCTGCTCGTGCTCTCCTGTG TGGACTCCCTCTGGAGCGTGGCCCCAGGCCCTGTTGGTGCT GTGCCCTGGGACTGGGCTCTCTACCCCTGTGTCTGCCAG TCCTGGCACCCTGTACCCCTGCTGTGTGTGGGGCTCTGGG CACTGCGGCTGTGGGGCGCCCTACGGCTGGGGGCTGTTAT TCTCCGCTGGCGCTACACGCCCTTGCCTGGAGAGCTGTAC CGGCCGGCCTGGGAGCCCCAGGACTACGAGATGGTGGAGT TGTTCTTGGCGAGGCTGCGCCTCTGGATGGGCCTCAGCAA GGTCAAGGAGTTCGCCCCACAAAGTCCGCTTTGAAGGGATG GAGCCGCTGCCCTCTCGCTCCTCCAGGGGCTCCAAGGTAT CCCCGATGTGGCCCCACCCAGCGCTGGCTCCGATGCCTC GCACCCCTCCACCTCCTCCAGCCAGCTGGATGGGCTGAGC GTGAGCCTGGGGCGGCTGGGGACAAGGTGTGAGCCTGAGC CCTCCCGCTTCCAAAGCCGTGTTTCGAGGCCCTGCTACCCA GTTTGACCGACTCAACCAGGCCACAGAGACGCTCTACCAG CTGGAGCAGCAGCTGCACAGCCTGCAAGGCCGAGGAGCA CCGGGCTGCGCCCGGATCTCCCGTGGCCCATCCCCGGG CCTGCGGCAGCACTGCCAGCCGCTTGGCCGGGGCAGT CGGGGTGGCACTGGCCACTGGCCCCAGCAGGACACCCC TTCGGGCCAAGAACAAAGTCCACCCAGCAGCACTTAGTC CTCCTTCTGTGGCGGGGTGGGCGGTGGAGTCTGGAGTGGAC ACCGCTCAGTATTACTTTCTGCGCGTGTCAAGGCCGAGGG CCAGGCAGAATGGCTGCACGTAGGTTCCCCAGAGAGCAGG CAGGGGCTGTGCTGTCTGTGTGGGCTTCAGCACTTTAAAG AGGCTGTGTGCCAACACAGGACCCAGGGTCCCCCTCCCA CTCCTTGGGAAGGACACAGCAGTATTGGACGGTTTCTGA CCTCTAGATTGCTAATTATTTCCCGAGTCTCTCAGGTAC AGCGGCTGTGCCCGGCCCCACCCCTGGGCAGATGTCCC CCACTGCTAAGGCTGCTGGCTTCAGGGAGGGTTAGCCTGC ACCGCGCCACGCTGCCCTAAGTTATTACCTCTCCAGTT CCTACCGTACTCCTGCACCGTCTCACTGTGTCTCTCGTG TCAGTAATTTATATGGTGTTAAATGTGTATATTTTGTGA TGTCATATTTTCACTAGGGCTGAGGGGCTGCGCCCAGA GCTGGCGTCCCCAACCTGCTGCGCTTGGTAGGTGTGTG TGGCGTTATGGCAGCCCGGCTGCTGCTTGGATGCGAGCTT GGCCTTGGGCGGCTGTGGGGGCACAGCTGTCTGCCAGGC ACTCTCATACCCAGAGGCCCTTGTATCTCCTCCCTTGCCC CAGGCCAGGTAGCAAGAGAGCAGCGCCAGGCCCTGCTGGC ATCAGGTCTGGGCAAGTAGCAGGACTAGGCATGTCAAGG ACCCAGGGTGGTTAGAGGAAAAGACTCCTCCTGGGGGCT GGCTCCAGGCTGGAGGAAGGTGACTGTGTGTGTGTGTGT GTGCGCGCGCGCACGCGCAGTGTGCTGTATGGCCCAGGC AGCCTCAAGGCCCTCGGAGCTGGCTGTGCTGCTTCTGTG TACCATTCTGTGGGATGGCCGCTTCTAGAGCTCGACA CCCCCCCCAACCCCGCACCAAGCAGACAAAGTCAATAAAA GAGCTGTCTGACTGC	
PLD3	NM_001031696.3	GCATCCTCTCACCGCCGAAGCTGAAGTACTGCTCCGCG GCCGCTCTACCCCAACAGGCCCGCCACCAGCGAGAGTGCGG CCATAACCATCAGCTGACGCCGCCACCGCACACGAGGAGAG 30	

		<p>TGCAGTCGTAACCGTCACGTGACCGCCACCGTCGGCCCG GCGCTCCCCTCCGCGCGAAGCTAGCAAGCGGCGCGGCCAA TGAGAAAGGCGCATGCTGGCCCCCGCGGCTGCAGTCT AGCCGTAGTGCCTGCGCGCGCTAGGAGGGGCGCTCAG GCGGGGATACAGCCTGGAAGGTAATGCATGTCCATGGTAC ACAAATTACAAAGTTGGAGACCTGACACACCCACCTTC TCACCTGGGCTCTGCGTATCCCCAGCCTTGAGGGAAGAT GAAGCCTAACTGATGTACCAGGAGCTGAAGGTGCCTGCA GAGGAGCCCGCAATGAGCTGCCCATGAATGAGATTGAGG CGTGGAAAGGCTGCGGAAAAGAAAGCCCGCTGGGTCTGCT GGTCCTCATTCTGGCGGTTGTGGGCTTCGGAGCCCTGATG ACTCAGCTGTTTCTATGGGAATACGGCGACTTGATCTCT TTGGGCCCAACGAGCGCCAGCCCTGCTATGACCTTG CGAAGCAGTGTGGTGAAAGCATTCTGAGGGCTGGAC TTCCCCAATGCCTCCAGGGGAACCTTCCACCAGCCAGG CCTGGCTGGGCTGCTCGCCGCTGCGCACAGCAGCTGGA CATCGCTCCTTCTACTGGACCTCACCAACAATGACACC CACACGAGGAGCCCTCTGCCAGCAGGGTGAGGAGGTCC TCCGGCAGCTGCAGACCTGGCACCAGGGGCTGAACGT CCGCATCGCTGTGAGCAAGCCAGCGGGCCCGCCACAG GCGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCAGGTCC GCATGGTGGACATGCAGAAGCTGACCATGGCGTCTGCA TACCAAGTCTGGGTGGTGACAGACCACTTCTACCTG GGCAGTGCCAACTGAGCTGGCGTTCACTGACCAGGTCA AGGAGCTGGGCGTGGTCATGTACAAGTCACTGCTGCTGGC TCGAGACCTGACCAAGATCTTTGAGGCTACTGGTCTCTG GGCCAGGAGGAGCTCCATCCCATCAACTGGCCCCGCT TCTATGACACCCGCTACAACCAAGAGACCAATGGAGAT CTGCCCTCAATGGAACCCCTGCTGCGCTACCTGGCGAGT GCGCCCCACCCCTGTGTCCAAGTGGCCGCACTCCAGACC TGAAGGCTCTACTCAACGTGGTGACAATGCCCGAGTTT CATCTACGCTGCTGTCATGAACCTGCCCACCTCTGGAG TTCTCCACCCCTCACAGGTTCTGGCTGCCATTGACGATG GGCTGCGGCGGGCCACCTACGAGCGTGGCGTCAAGGTGCG CCTGCTCATCAGCTGCTGGGGACACTCGGAGCCATCCATG CGGGCTTCTGCTCTCTGCGTGGCTGCGTGACAACC ATACCCACTCTGACATCCAGGTGAACTCTTTGTGGTCCC CGCGGATGAGGCCAGGCTCGAATCCCATATGCCCGTGT AACCACAACAAGTACATGGTGACTGAACGCGCCACCTACA TCGGAACCTCCAAGTGTGCTGGCAACTACTTCACGGAGAC GGCGGGCACCTCGCTGCTGGTGACGCAATGGGAGGGGC GGCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCCATTTCTGAGGGACT GGGACTCCCCCTACAGCCATGACCTTGACACCTCAGCTGA CAGCGTGGGCAACGCTGCGCGCTGCTCTGAGGCCGATC CAGTGGGAGGCCAAGGCTGCTGGGCCCCCGCGGACCCA GGTGCTGCGGTCACGCTCCCTGTCCCGCGCCCCGCTT CTGTCTGCCCCATTGTGGCTCCTCAGGCTCTCTCCCTGC TCTCCACCTCTACCTCCACCCCAACCGGCTGACGCTGT GGCCCCGGGACCCAGCAGAGCTGGGGAGGGATCAGCCCC CAAAGAAATGGGGGTGCATGCTGGGCTGGCCCCCTGGCC CACCCTCACTTTCCAGGGCAAAAGGGCCAGGGTTATAA TAAGTAAATAACTTGTCTGTACAGCTGAAAAAAAAAAAA AAAAAA</p>	
PNMA2	NM_007257.5	<p>GAGCGGTGCTCAGGGGAGGGCTGGAGGGGAGGGAAGGAGA GAGAGAGGGGAGGGCGGCACCGCCCTAGCCCCGCGCTCC GGAAGTGAAGCGGCCAGACCAGCTAATGGATGCGGAG CGGAGGGCCGCTGACGCTCTCCGCGCTGGAGCAGCTT</p>	31

[0174]

		GGCTTGGCTGGAGCTAAGAGCCAGACACACCACTGTGTGG AGGTGGGTGATGTCTTCTGTGCTAAAGGTGAATAAATA AGCTCCTCACCTCTCGCGGAACACTCGGGAACACATCAAC AGGGGTCCAAGCCGCCCTGCTGGGAGGCTTCTCTCAAGA GTTCTGGGTCCCAGAGTGGGAAGGCATTTCCCATCAACTG GAGAGAGACGAAACATCAGAGACCAGGAGGCTGTGGAGAA AGCAGCTGTCCAGGTGCCCTCAACTATCAGAGAAGGGTCA GCGTCACGTGGCTGCCAGCATCTTTGAGAAAACTCACTGGC AATCGGACTTCAGAGCTGCGGGCACAGGTGTGGTTAGAAC TGAGATACGACCTGCCCACCTGGGTCAAGGCTAAAGACAA GAAGTCCTGAGTTCTTGCCACTGAGTAGGCCAGGGTCATT TGTCAGAAAACTTTGTGACTGTCTTTGAGTGACCTAGTC TGGGACCCATTCTTGGTGGGTCTAAGGTTAGAAGCTCA TCCAGGATATTTCAATATTAAAGTCAGTGCATAGCTGCAC CACTAACAAATTGGTGCTGTAGAGTCAGAGTGGGTCAAT TCTTAGGACAATGGCGCTGGCACTGTTAGAGGACTGGTGC AGGATAATGAGTGTGGATGAGCAGAAGTCACTGATGGTTA CGGGGATACCGCGGACTTTGAGGAGGCTGAGATTCAGGA GGTCCTTCAGGAGACTTAAAGTCTCTGGGAGGTATAGA CTGCTTGGCAAGATATTCGGGAAGCAGGAGAAATGCCAATG CTGTCTTACTAGAGCTTCTGGAAGATACTGATGTCTCGGC CATTTCCAGTGAGGTCCAGGGAAGGGGGGTGTCTGGAAG GTGATCTTTAAGACCCCTAATCAGGACACTGAGTTTCTTG AAAGATTGAACCTGTTTCTAGAAAAAGAGGGGCAGACGGT CTCGGGTATGTTTCGAGCCCTGGGGCAGGAGGGCGTGTCT CCAGCCACAGTGCCCTGCATCTCACCAGAATTACTGGCCC ATTTGTTGGGACAGGCAATGGCACATGCGCCTCAGCCCCT GCTACCCATGAGATACCGGAACTGCGAGTATTCTCAGGG AGTGCTGTCCAGCCCCAGAGGAAGAGTCTTTGAGGTCT GGTTGGAACAGGCCACGGAGATAGTCAAGAGTGGCCAGT AACAGAGGCAGAAAAAGAAAGGTGGCTGGCGGAAAGCCTG CGGGGCCCTGCCCTGGACCTCATGCACATAGTGCAGGCAG ACAACCCGTCCATCAGTGTAGAAGAGTGTGGAGGCCTT TAAGCAAGTGTGGGAGCCTAGAGAGCCGAGGACAGCC CAGGTGAGGTATCTGAAGACCTATCAGGAGGAAGGAGAGA AGGTCTCAGCCTATGTGTACGGCTAGAAACCCCTGCTCCG GAGAGCGGTGGAGAAACGCGCCATCCCTCGGCGTATTGCG GACCAGGTCCGCTGGAGCAGGTCTGGCTGGGGCCACTC TTAACCAGATGCTGTGGTGCCGGCTTAGGGAGCTGAAGGA TCAGGGCCCCCCCCAGCTTCCTTGAGCTAATGAAGGTA ATACGGGAAGAAGAGGAGGAAGAGGCCTCCTTTGAGAATG AGAGTATCGAAGAGCCAGAGGAACGAGATGGCTATGGCCG CTGGAATCATGAGGAGACGACTGAAAACCACCTGGGGGC AGGACCCACAGCCAGTGGGCTAAGACCTTTAAAAAATTTT TTTCTTTAATGTATGGGACTGAAATCAAACCATGAAAGCC AATTATTGACCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTCCCTTCC TCCTTCTCCTCTCTCTCCTCCTCTCTCCTCTCCTCTCCT CTCTTTCCTTCCTTCCTTCCTTTTTCTTTTCTCTTTCT TCTTTATTCTTGGGTCTCACTCTCATCACCAGGCTAGA GTGCAGTGGCACAAAAATCTCGGCTCACTGCAGCCTTGAC TTCCAGGCTCAGGCTCAGGTGATCCTCACACCTTAGCCT CCCAAGTACCTGGGACTACAGGCACGACCACCATGCCTA GCTATTCTTTGTATTTTGGTAGAGACAGGGTTTTGCTG TGTTGCTCAGGCTGGTCTGGAACCCCTAGGCTCAAATGAT GTGCCAACTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCA TGAACCGCATGCTGGCCCTTGATTTTCTTTTAAAGAA AAAAATATCTAGAGTTTCTTAGACCCATGTAGATTATT	
--	--	--	--

[0175]

		AATGAACAAAAGATTAAACTCCAAATATTAATAGTAAGC CTGAAGGAATCTGAAACACTTGACTTCCAATTTTCTTTA AATAATCCCAATAGACCAGAATTGGCCCATACCATAGAA GAAAGAATTGGCAGTCAAAAAAAAAAATACCTTTTGTAAT GTTTGAAAAATAAAGCTGTTGACTTGTCAGGTGTTTCC TTTCTCAATCAGCAAAATCTCTCTGAGTGCCTGGCTTTG TGAGACACTGTACAAGGAGTTACAAGACTACAGCTATAAC CTGCAGTTGAGCAGTTATAAACCTACAAAATGGGCCCTGC CCTCAGAGAGGTTCCAGTCTAGATGAGGAGCTGATCTAGA CAGGTAAAAGGCTAACTAACCTTTGTGTAATAAGTTCA TCACCCAGTAAAAGTGTCTACCCAGTGAATAGGACCA CCTCTGCCTGCAGATTTTGTGTTGTTGTTGTCATTGTT GTTGTTGTTTAACTGGGAAGTGTCTTCTGCCTTTCT GCTAGGTGTGAGATAGTGGTCCAGAGCTAGGTGCTGTG TCAGGCCCTGAAGACACAGATGACTCAACCTAAGCTTTAC TTTCCAGAGGTCCACAGCCTGAGAGGTGCCCAAAGAAA GGGGGACATGAGGGGACTGCATGCTTGAGAGCAGGGTGT TTAGGGCAGGTTTGATTAGTGAGCAGGCTGGTTGCTT AGAGAAGGCTTTAGTGGCAACAAAGGATGAAGAGGAGAG AAAAGGAATCAGATTTATTGAGGGCCTACTGTGTGAAA GTGTTTCATGTATATCTCATTGAATGTATACAGCCACCT GTGTGTGTTAATTTTGCTCTTTATAAGAGAAAAGACCGA AGCTCAGATGAGTTAAGTGGTCTCCTCAACACCAAAATGC CAAGAAGTGATGGAGCCTAGACAGAAGCCAGAACTTTCT GACTCACACTAGTCCATCCTCTACCATCAGATGACTTTC AAATTGTGCTCTGCAGTTCTGCAGATTTCTAGCAGTGCC ATCTCCAAATGTGTTTTAACTCTTTATTTTTTAATTA TTATTAGTATTTTGGAGACTGAGTCTTGCTCTATCACC CAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAATCTCAGCTCACTGCAAC CTCCGCTCCAGGTTCAAGCGATTTGCTGCCTCAGCCTC CCGAGTAGTGGGATTACAGGCACCCACCCACGCCCCAG CTAATTTTTGTATTTTAGTAGAAATGGGTTTCACCATG TTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAAGTGATCC ACTCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTG AGCCACCATGCCTGGGCTAACTCTTAAAGTCTCTAGTAA ATGCAGCTAGATTCAAATGGGCTGATAACCAAAATTTAAC ACATCAGCATTACACCACAGGTTTACTTTTATTTTCAGAT TGGCTCATTTTGTGACAGCCTTAGAGCAAAGTTTCCTTTA TGGTATCTGTGTACGTATCCAACTTCTTTAATTGTTCA CAGATTTTAAAGCGGTAGCACCATGTTGTGTAGATC AGACCTGTGTATTTAGATCAGACCTGTGTATCACGTAAGT GTGTGAGTGCAGTGCAGATGAGCACCATTAGTTATATGT GCTAGGCAAATCTCAACACAGTTGATGTGTAGTCTGTG GTAGATTTGTGCATACTGTAAGCAAATTGCTTAGCTTCTC TAGACATCAGTTTCCACATCTGAAAAATAAGAAGATGAGA GTACACGGTTGTTATGAACAAATGACTTAATGCTTTTTAA GCACGTGTCATGACATCTGGAACACAGAAGCCCTCAATA CATTGAAGCTCTTAGGATTTTACGATGTTCTGTCTGCT CAATGCATGCTTTCTTTATTGTTCTGACAGTTGTGTGGTA ACAAGCTAATATGCTTCCAGTTGACTTCCAGTCTACCCCTG GTGTTAGAAACCGTTTCACTCTTATTGTAATTTGAGTG CTTGTTGTTTTTATTTTGTGATGACTCTCCAGCAGTT GTTGACAAATGTTAGAGGTTGACTTTAAATAATTACTT ATTTTTCTGATTGTGGTTCAGTTTAACTGAAGAATATCC TGAGATTGTAAGAAAAGCATTTTTTAAAGGTATCACTTG TGATCATTTATCTTTCTAAATCTATTTTTAATACTGTTC CACCAAAGTGATGCAGTGGTTACCATGACACCTAATTTC	
--	--	---	--

[0176]

		ATGTGTTTTGTATTATGAAAATAGTTTCATTGTCATTT ATTGGCGGTATACAAAGTAAATGTTATAATGTGAAGTT ATAAAATAAATATATGCTAATAAAATCCTGAGTTTTCTG TTTCCT	
PQBPI	NM_001032381.1	TGCCTCCTGAGCGTAGTCCAGTTACTTTCAGGCTCGGGGA GTGAAGGCCTCGTTGAGAGAAGTCTCATTCCGGTGTGTTG GGAAGAGAGTCTGTGGGCCAGTCTGTCTGCTATCAGC TATGCCGCTGCCCGTTGCGCTGCAGACCCGCTTGGCCAAG AGAGGCATCCTCAAACATCTGGAGCCTGAACCAAGAGGAAG AGATCATTGCCGAGGACTATGACGATGATCCTGTGGACTA CGAGGCCACCAGGTTGGAGGGCCTACCACCAAGCTGGTAC AAGGTGTTTCGACCCTTCTGCGGGCTCCCTTACTACTGGA ATGCAGACACAGACCTTGTATCCTGGCTCTCCACATGA CCCCAATCCGTGGTTACCAATCGGCCAAGAAGCTCAGA AGCAGTAATGCAGATGCTGAAGAAAAGTTGGACCGAGGCC ATGACAAGTCGGACAGGGCCATGACAAGTCGGACCGCAG CCATGAGAACTAGACAGGGGCCACGACAAGTCAGACCGG GGCCACGACAAGTCTGACAGGGATCGAGAGCGTGGCTATG ACAAGGTAGACAGAGAGAGAGCGAGACAGGGAACGGGA TCGGGACCGCGGGTATGACAAGGCAGACCGGGAAGAGGGC AAAGAACGGCGCCACCATCGCCGGGAGGAGCTGGCTCCCT ATCCCAAGAGCAAGAAGGCAGTAAGCCGAAGGATGAAGA GTTAGACCCCATGGACCTAGCTCATACTCAGACGCCCCC CGGGGCAGTGGTCAACAGGACTCCCAAGCGGAATGAGG CCAAGACTGGCGCTGACACCACAGCAGCTGGGCCCTCTT CCAGCAGCGGCCGTATCCATCCCAGGGGCTGTGCTCCGG GCCAATGCAGAGGCTCCCGAACCAAGCAGCAGGATTGAA GCTTCGGCCTCCCTGGCCCTGGGTAAAAATAAAGCTTTC TGGTGATCCTGCCACCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAA	32
RAF1	NM_002880.3	AGAAATCGGAGAGCCGGTGGCGTCGAGGTCGGGAGGACGA GCACCGAGTCGAGGGCTCGTCTGCTGCGCCGCCGAGAG TCTTAATCGCGGGCGCTTGGGCCGCCATCTTAGATGGCGG GAGTAAGAGGAAAACGATTGTGAGGCGGGAACGGCTTCT GCTGCCTTTTTTGGGCCCGAAAAGGTCAGCTGGCCGGG CTTTGGGCGCGTGCCCTGAGGCGCGGAGCGGCTTTGCTA CGATGCGGGGGCTGCTCGGGGCTCCGTCCCTGGGCTGGG GACGCGCCGAATGTGACCGCCTCCCGCTCCCTACCCGCC GCGGGGAGGAGGAGCGGGCGAGAAGCTGCCGCCGAACGAC AGGACGTTGGGGCGGCTGGCTCCCTCAGGTTTAAGAATT GTTTAAGCTGCATCAATGGAGCACATACAGGAGCTTGGA AGACGATCAGCAATGGTTTTGGATTCAAAGATGCCGTGTT TGATGGCTCCAGCTGCATCTCTCTACAATAGTTACGACAG TTTGGCTATCAGCGCCGGGCATCAGATGATGGCAAACTCA CAGATCCTTCTAAGACAAGCAACACTATCCGTGTTTCTT GCCGAACAAGCAAGAACAGTGGTCAATGTCCGAAATGGA ATGAGCTTGCAATGACTGCCTTATGAAAGCACTCAAGTGGA GGGGCCTGCAACCAGAGTGCTGTGCACTGTTACAGCTTCT CCACGAACACAAAGGTAAAAAAGCAGCTTAGATTGGAAT ACTGATGCTGCGCTCTTTGATTGGAGAAGAACTTCAAGTAG ATTTCTGGATCATGTTCCCTCACACACACAACTTTGC TCGGAAGACGTTCTGAAGCTTGCTTCTGTGACATCTGT CAGAAATTCCTGCTCAATGGATTTCGATGTCAGACTTGTG GCTACAAATTCATGAGCACTGTAGCACCAGTACCTAC TATGTGTGTGAGTGGAGTAACATCAGACAACTCTTATTG TTTCCAAATTCACATATTGGTGATAGTGGAGTCCAGCAC TACCTTCTTTGACTATGCGTCGTATGCGAGAGTCTGTTTC	33

[0177]

		<p> CAGGATGCCTGTTAGTTCTCAGCACAGATATTCTACACCT CACGCCCTTACCTTTAACACCTCCAGTCCCTCATCTGAAG GTTCCCTCTCCCAGAGGCAGAGGTCGACATCCACACCTAA TGTCACATGGTCAGCACCACCTGCCTGTGGACAGCAGG ATGATTGAGGATGCAATTCGAAGTCACAGCGAATCAGCCT CACCTTCAGCCCTGTCCAGTAGCCCCAACAACTCTGAGCCC AACAGGCTGGTCACAGCCGAAAACCCCGTGCCAGCACAA AGAGAGCGGGCACCAGTATCTGGGACCCAGGAGAAAAACA AAATTAGGCCTCGTGGACAGAGAGATTCAAGCTATTATTG GGAAATAGAAGCCAGTGAAGTGATGCTGTCCACTCGGATT GGGTCAGGCTCTTTTGGAACTGTTTATAAGGGTAAATGGC ACGGAGATGTTGCAGTAAAGATCCTAAAGGTTGTCGACCC AACCCAGAGCAATTCCAGGCCTTCAGGAATGAGGTGGCT GTTCTGCGCAAAACACGGCATGTGAACATTCTGCTTTTCA TGGGGTACATGACAAAGGACAACCTGGCAATTGTGACCCA GTGGTGCAGGGCAGCAGCCTCTACAAACACCTGCATGTC CAGGAGACCAAGTTTCAGATGTTCCAGCTAATTGACATTG CCCGGCAGACGGCTCAGGGAATGGACTATTGCATGCAAA GAACATCATCCATAGAGACATGAAATCCAACAATATATTT CTCCATGAAGGCTTAACAGTGAAAAATGGAGATTTTGGTT TGGCAACAGTAAAGTCACGCTGGAGTGGTTCTCAGCAGGT TGAACAACCTACTGGCTCTGTCTCTGGATGGCCCCAGAG GTGATCCGAATGCAGGATAACAAACCATTCAGTTTCCAGT CGGATGTTACTCCTATGGCATCGTATTGTATGAACTGAT GACGGGGGAGCTTCCTTATTCTCACATCAACAACCGAGAT CAGATCATCTTCATGGTGGGCCGAGGATATGCCTCCCCAG ATCTTAGTAAGCTATATAAGAACTGCCCCAAAGCAATGAA GAGGCTGGTAGCTGACTGTGTGAAGAAAGTAAAGGAAGAG AGGCCTCTTTTTCCCCAGATCCTGTCTTCCATTGAGCTGC TCCAACACTCTCTACCGAAGATCAACCGGAGCGCTTCCGA GCCATCCTTGCAATCGGGCAGCCACACTGAGGATATCAAT GCTTGACGCTGACCACTGCCCCGAGGCTGCCTGTCTTCT AGTTGACTTTGCACCTGTCTTCAGGCTGCCAGGGGAGGAG GAGAAGCCAGCAGGCACCACTTTCTGCTCCCTTTCTCCA GAGGCAGAACACATGTTTTTCAGAGAAGCTGCTGCTAAGGA CCTTCTAGACTGCTCAGAGGCTTAACTTCATGTTGCCT TCTTTTCTATCCCTTTGGGCCCTGGGAGAAGGAAGCCATT TGCAGTGCTGGTGTGCTCCTGCTCCCTCCCACTTCCCA TGCTCAAGGCCAGCCTTCTGTAGATGCGCAAGTGATGT TGATGGTAGTACAAAAGCAGGGGCCAGCCCCAGCTGTT GGCTACATGAGTATTTAGAGGAAGTAAGGTAGCAGGCAGT CCAGCCCTGATGTGGAGACACATGGGATTTTGGAAATCAG CTTCTGGAGGAATGCATGTCACAGGCGGGACTTTCTTCAG AGAGTGGTGACGCGCCAGACATTTTGCACATAAGGCACCA AACAGCCCAGGACTGCCGAGACTCTGGCCGCCGAAGGAG CCTGCTTTGGTACTATGGAACCTTTCTTAGGGGACACGTC CTCCTTTCACAGCTTCTAAGGTGTCAGTGCAATTGGGATG GTTTTCCAGGCAAGGCACTCGGCCAATCCGCATCTCAGCC CTCTCAGGGAGCAGTCTTCCATCATGCTGAATTTTGTCTT CCAGGAGCTGCCCTATGGGGCGGGCCGAGGGCCAGCC TTGTTTCTCTAACAAACAAACAAACAAACAGCCTTGTTTC TCTAGTCACATCATGTGTATACAAGGAAGCCAGGAATACA GGTTTTCTTGATGATTGGGTTTTAATTTTGTTTTATTG CACCTGACAAAATACAGTTATCTGATGGTCCCTCAATTAT GTTATTTTAAATAAAATAAATTAATTTAGGTGTAACAAAA AAAAAAAAAA </p>	
--	--	---	--

[0178]

RNF41	NM_001242826.1	<p>GATGTCCCAGGGGTATTGGGCGGGGGTTGAAATAACTG GGGTTTCAGGAGGAGGGATGGTGGTAGAGATAAAATGTGA GAAGGGAGCAGCACTGGCGAGGAGTCCGGGAGAGTACTCCT GATTGTGACATCACATTTCATCCCTGGGCGATGGAGCTTG TCACTGGGAAGGAATACTCAGTCGGAGAATAGCCAACAAG ATGGGTTACTGGGAGAACTCTTTCAGTGGCACTGAGTGGGA GGCATCAGGGGTTGGAGCCTTGTGAACAGGGAACCTGCC CCCCAACACTTGGGAAGGACCTGGGTTTCAGTGATGAGACA TGGGGTATGATGTAACCCGTTCCAGGGGGATGTTGACGA AGATCTTATCTGCCCTATTTGCAGTGGAGTCTTGGAGGAG CCAGTACAGGCACCTCATTTGTGAACATGCTTTCTGCAACG CCTGCATCACCAGTGGTTCTCTCAGCAACAGACATGTCC AGTGGACCGTAGTGTGTGACGGTCGCCCATCTGCGCCCA GTACCTCGGATCATGCGGAACATGTTGTCAAAGCTGCAGA TTGCCTGTGACAACGCTGTGTTGCGCTGTAGTGCCGTTGT CCGGCTTGACAACCTCATGTCTCACCTCAGCGACTGTGAG CACAACCCGAGCGGCTGTGACCTGTGAACAGGGCTGTG GCCTGGAGATGCCAAAGATGAGTGCACCAACATAACTG CATTAAGCACCTGCGCTCAGTGGTACAGCAGCAGCAGACA CGCATCGCAGAGCTGGAGAAGACGTGACGTGAACACAAAC ACCAGCTGGCGGAGCAGAAGCGAGACATCCAGCTGCTAAA GGCATACATCGCTGCAATCCGCAGTGTCAACCCCAACCTT CAGAACCTGGAGGAGACAATTGAATACAACGAGATCCTAG AGTGGGTGAACTCCCTTCAGCCAGCAAGAGTGACCCGCTG GGGAGGGATGATCTCGACTCCTGATGCTGTGCTCCAGGCT GTAATCAAGCGCTCCCTGGTGGAGAGTGGCTGTCTGCTT CTATTGTCAACGAGCTGATTGAAAATGCCACGAGCGTAG CTGGCCCCAGGGCTGGGCCACACTAGAGACTAGACAGATG AACCAGCGCTACTATGAGAACTACGTGGCCAAGCGCATCC CTGGCAAGCAGGCTGTTGTGCTGATGGCCTGTGAGAACCA GCACATGGGGGATGACATGGTGCAAGGCCAGGCTTGTG ATGATATTTCGCGATGGCGTGGAAGAGATATAAGAGAACT CGACTGGCTATCAGGAAGAGATGGAATCAGAAAATCCCA TCACTCCAGCAGCTGGGACCTGAGTCCTACCCACCATCT TAATACTGTGGCTTATACCTGAGCCACACATCTCCCTGCC CTTCTGGCACTGAAGGGCCTTGGGGTAGTTTGCTCAGCCT TTCAGGTGGGAAACCCAGATTTCCTCCCTTTGCCATATTC CCCTAAAATGTCTATAAATTATCAGTCTGGGTGGGAAAGC CCCCACCTCCATCCATTTCTCTGCTTAGGGTCCCTGGTTC CAGTTATTTTCAGAAAGCACAAAGAGATTCAATTCCTG GAGGATCAGGACAGAGGAAGGAATCTCTAATCGTCCCTCT CCTCCAAAACAGGGAAATCAGAGCAGTCAAGCCTGTTGAC TCTAAGCAGCAGACATCCTGAAGAAATGGTAAGGGTGGAG CCAAATCTCTAGAAATAAGTAGTGAGGCCGTTAATTGGCC ATCACTGATGGCCCTTAGGGAAGACTGGACCTCTGTGCC AAGCAGTATCCCTGTTAGCCCACTTAAAGGTGTAGGCA CCCACTGGGTCTACCACTATGCAGGTTGGGATACTGAAAA TTTCCAGATGAGCTCTTCTTCCACAGTTTTCATAATT AGGGAATGCCAGGGTTTAGGGTAGGGTTAATCTGTTGGG GGTTGATGTGTTAGCAAGAAGCTACTCCTAGCTTTTGCT AAAAATATGGTTGGCACTGCCTCTTGTGGCACAGGCCATAA TTGTTCCATAGACCCCTCTCTAGCCCTGTGACTGTAGTTA GTTACTTTGATAATTTCTTTGGCCATGTTTGTATAT TTCACAACTCCCACTACTGCCCCCCCCCTCTTTTTTTT AAGAATGGCCTGATCATGGCTATCTCAGCCACATTGTTGG CAATTTAATTTATTACTTCCTTTTTTTTTTTTAAAGAAA GGAAAAAGAAAAAAATCAAACCTGAACTTTCTTTT</p>	34
-------	----------------	--	----

[0179]

		<p>GATGTTCCATTATTGGGGGTTCTGGATAGGGTGGGACAGG GATGGGGGTGTGTTTATATTTTTTCCCTTTTCAGCACAAAC CTTTGGCTTTAATATAGGAAGAGCCAAGGGAGTCCTCGGC TGAACTTACGATATCTGCCCCAAACCTCTGTAAACCCCAAC TGAAATGAGGAGCTTCCTCTCTCTCTGTGAAGGATATGAC AGTCCAGCATCGATGCCTGTGCCCTCTGGAAAAATTCCT CCTAGCCCTTCCAGGGCCTTATCATAAACTCTGGATTTA GAGTATTCATTTGAAGGCAACTCCCCCTCCCCAAGTTT CCTTGGAGCTGTATAGCTGGGTCTAAGCTTCACCATGCA AATCAGAAATTTTATCTCTAAGTACAGGCTGTGCCGTGTC TCACCCACACCCCCCTGGGGACTTCAGTTCCATTTTCAGGT TACCTGGGGTATACCTTGATCCCTAGAGTGACTGGCAGAG TAAGAGAAGGGGAGAGATAATAGGTGTGATTATTTTAATA TGGAGGTGGGAGTGTGGTTGGAGATAGAAAGGCTCCTCCC CACCATGTAATGGCTTCCTCTCAGAATTTTATTCAGGCT AGCTTGCTGCAGGTCTGGGTAGTTGGATCATGGCTCCACT GGGATTGGGGTGGAAAGCTTGAGGGGAGTAGGGTTCCAGC TCTGGGACATTGTGCTCAGGAATTTGAAAACGCTGCTATA CTTACTCTGGTTACTACATTTCTTCCACTCCCTTTCCCC TACCTGCCTTAACCAAGGCTCATACTGTCCTGTCTTACC CTCAGATGGAGCCAGGAAGCTCAGTGAAGGCTTCCTTAC CCTTTGCACCTAGTGTCTCTGCAGGTGCTGGTTGTTGT ATGTGCTGTCCATGGTGTGACTGCCTAATAATAAAC TTTTACTCAACTCTCTAAATTTCTCAGCATTACTCCCTTT CTTGAGAAGGTTTCCCTCTGCTTTTGCTTTCTCTCACC TTAATTCCCTTTCTTCCCTTACTTTGTTACCTACCCTTATC TTAGTGCTAACTTCTCTTTCAGGAGGATGCTGGGAGTAG TGTGCACTTCACAGCTGCTTTCCCATGTACCTCCTGCAT TCTTCCCTCCTATCTCCTGTTCTGTAGCAGCCAAAGCTCT CTAGTGATCTGAACTGTGTGCTTCCAGGGTCTGCCTTTA TCCTAAATTCATGTCTTCCCTGAGTGGTCTGAGTTT GGGATAATTTCTACAGAAGATATGTATATATCTTTTCTCT TTGTCCCAAGCAACTTTGCTTTAGAATCTAGAATTCTCT TTGCAGGCAGAGAAGTCTCTACCTCCCAGTGTTCCTTAGC TAAGAACGTAAATGTGAGGAGGGAATGTACTGCAGAGG TTTCATAATTATTTACTTATAAAAAATAGTCTTCATAGCCG GGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAG GCCGAGGTGGGTGGATCACAAAGGTGAGGATTCGAGACCA TCCTGGCTAACACAGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATA CAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCAGGCACCTGTAGTCC CAGCTACTTAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACC CGGGAGGCAGAGCTTGCACTGAGCAGAGATTGGCCACTG CATTCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGGCTCCGTCTAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAGTCTTCATAGGCCGGGCACGGTG GCTCACGTCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTG GGTGGATCACAAAGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTA ACATGGTGAAACCTGTCTCTACTAAAAATATAAATAAAT TAGCCGGACAGGCGCCTGTCTCCAGCTACTCAGGAGGC TGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACCTGGGAGGCGGAGCTTG CAGTGAGCTGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCA ACAGAGCAAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAC CAGTCTTCATAAGTATTTGCTGCTACCTTTCCCTGTCATA AGAAAAAGGATAGCCAGACATGGTGGGACGCCACTATGAT CCCAGCTCCTTGGAAGGCTAAGGCACAAGAATCGCTTGAA CCTGGGAGGTGGAGGTGCACTGAGCTGAGATCATGCCAC TGCACCTCCAGCCTGGTGACAGAGCAAGAGCCTGTCTCAAA AAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAGGAGATATCTTTTCTCT</p>	
--	--	--	--

[0180]

		<p>CCTCCCAGAAAGTTTGTTTTAAATTTGAGCATTATCATGC ACCTGATGTAAACCTAATAGTACTCTTGATACTCTAGTGG CTTGAAAAAAGGCATTCTGTGCTGAGTCTGC GCTTCTATGCACACAAGGTATGTTTATAAAATACTGATAA GCATGTCACAGTATAGAGCATAAGAGGCAATGTATGTATC CTAGTGACATTAGCAGTGCTTTCCCCCTTAAACTCCTT TAAAAATTACTTTAGAACTTGCTGCTCATTCTGTGAATG TTATGAATGGTGTCATATTGTCCTTTACAGAAGATACGA TTTTTAGAAACAAATATTCATTGAATGCTGCCCTGTGAG ATACTCACTAGAGTGAACATGAGGAGGCTTATGTAGCAAA ATGGCACCTACCTGCAAGAAGTCTAGTCCCTAATGGAGAT GAATATATAATAAGGGATCATAAATGTGCTAAGTGGATTT ACTAGTAATATGTGAGCCAAGGACGATAAAGCTCCTGATT CTGATGGGTATCAGGAAAGGCTTTTCAGGAAGTGTACTTT GTTATAGGTCAGAGGTACAGAACTACAGGTTACAACCCC ACTGCCCTGCTTTGTAAAAAACTTTATTGGAATACAGTTA TGCCCACTTGTTTATA</p>	
RSFI	NM_016578.3	<p>GATCCGCAGAGGAGCCCACTTGAGAGCGCCTCCTGTCGTC TGTAAGGTTGCCTTGCCATCCCTCGGCACCCCAACTTCCC CCGCCCCCCATCGCCTCCTCCTCCATCCTCCAGTTCAAA ATGGCGACGGCGGCGGAGCGGCGGCGGTGATGGCTCCTC CGGGCTGCCCCGGGTTGCTGCCCAACTTCGCCGTAGTCTG CTCCTTCTTGAGCGCTACGGGCCGTGCTAGACCTGCCT GAGTTGCCGTTCCCTGAGCTGGAGCGGGTGCTGCAGGCGC CGCCGCCGACGTGCGCAACGAGAGTACCAAAAGAAATT GGTGAGCTCCATTTGAAGCTGATGAGGAAATTTGGCAAA TCTGTTACTGCAGACAGATGGGAAAAATTTGATCAAGA TATGCCAAGAGTTTAAACAGTACCTGGGCATGGGAGATGGA GAAGAAGGGCTATCTTGAATGAGTGTGAATGCAAACTA GCACTCTTAAAGTACCTCTGTGAGTGTCAGTTTGATGACA ATCTCAAAATCAAGAATATTATTAATGAGGAGGATGCCGA TACTATGCGTCTCCAGCCAATTGGTCGAGACAAAGATGGC CTCATGTACTGGTACCAATTGGATCAAGATCACAATGTCA GAATGTACATAGAAGAACAAAGATGATCAAGATGGCTCTTC ATGGAAATGCATTGTCAGAAATCGAAACGAGTTGGCTGAG ACTCTTGCACTCCTGAAAGCACAAATTGATCCTGTACTAT TGAAAAACTCTAGCCAACAAGACAACCTTCTCGGAAAG TCCCAGCTTAGAGGATGAGGAGACTAAAAAGAGGAAGAA ACACCTAAACAAGAGGAACAGAAAGAAAGTGAAGAGATGA AAAGTGAGGAGCAGCCTATGGATTTAGAAAACCGTTCTAC AGCCAATGTTCTAGAAGAGACTACTGTGAAAAAGAAAA GAAGATGAAAAGGAACCTTGTGAACTGCCAGTCATAGTGA AGCTAGAAAAACCTTTGCCAGAAATGAAGAAAAAAGAT TATCAAGAAGAAAGTGATTCCTTCAAGGAAATGTCAAA CCCATTAAGTTGAGGTGAAGGAATGTAGAGCAGATCCTA AAGATACCAAAAGTAGCATGGAGAAGCCAGTGGCACAGGA GCCTGAAAGGATCGAATTGGTGGCAATATTAAATCTTCT CACGAAATTACTGAGAAATCTACTGAAGAACTGAGAAAC TTAAAAATGACCAGCAGGCCAAGATACCACTAAAAAACG AGAAATTAACCTGAGTGATGATTTTGACAGTCCAGTCAAG GGACCTTTGTGTAATCAGTTACTCCAACAAAAGATTTT TGAAAGATGAAATAAAACAAGAGGAAGAGACTTGTAAG GATCTCTACAATCACTGCTTTGGGTCATGAAGGGAACAG CTGGTAAATGGAGAAGTTAGTGATGAAAGGGTAGCTCCAA ATTTAAGACAGAACCAATAGAGACAAAGTTTATGAGAC AAAGGAAGAGAGCTATAGCCCTCTAAGGACAGAAATATC ATCACGGAGGGAATGGAACAGAGTCCTTAAATTCTGTCA</p>	35

[0181]

		<p>TAACAAGTATGAAAACAGGTGAGCTTGAGAAAGAAACAGC CCCTTTGAGGAAAGATGCAGATAGTTCAATATCAGTCTTA GAGATCCATAGTCAAAAAGCACAAATAGAGGAACCCGATC CTCCAGAAATGGAACTTCTCTTGATTCTCTGAGATGGC AAAAGATCTCTCTTCAAAAACCTGCTTTATCTTCCACCGAG TCGTGTACCATGAAAGGTGAAGAGAAAGTCTCCCAAACTA AGAAGGATAAGCGCCACCAATCCTAGAATGTCTTGAAAA GTTAGAGAAGTCCAAAAGACTTTTCTTGATAAGGACGCA CAAAGATTGAGTCCAATACCAGAAGAAGTTCCAAAGAGTA CTCTAGAGTCAGAAAAGCCTGGCTCTCTGAGGCAGCTGA AACTTCTCCACCATCTAATATCATTGACCACTGTGAGAAA CTAGCCTCAGAAAAAGAGTGGTAGAATGCCAGAGTACAA GTACTGTTGGTGGCCAGTCTGTGAAAAAGTAGACCTAGA AACCTAAAAGAGGATTCTGAGTTCACAAAGGTAGAAATG GATAATCTGGACAATGCCAGACCTCTGGCATAGAGGAGC CTTCTGAGACAAAGGGTCTCTATGCAAAAAGCAAAATCAA ATATAAGTTGGTTCTCTGAAGAAGAAACCACTGCCTCAGAA AATACAGAGATAACCTCTGAAAGGCAGAAAGAGGGCATCA AATTAACAATCAGGATATCAAGTCGAAAAAGAACCCGA TTCTCCCCCAAAGTTCTAGAACAGAAAAACAAGCAAGAG AAGACAGAAAAGGAGAGGAGAAACCAATGTGGGTCTGTA CTTTAAGAAGATCTCCAAGAATATCTAGACCCACTGCAAA AGTGGCTGAGATCAGAGATCAGAAAGCTGATAAAAAAGA GGGGAAGGAGAAGATGAGGTGGAAGAAGAGTCAACAGCTT TGCAAAAACCTGACAAAAAGGAAATTTTGAAAAAATCAGA GAAAGATACAAATTTAAAGTAAGCAAGGTAAAACCCAAA GGCAAAGTTTCGATGGACTGGTTCTCGGACACGTGGCAGAT GGAAATATTCAGCAATGATGAAAGTGAAGGGTCTGGCAG TGAAAAATCATCTGCAGCTTCAGAAGAGGAGGAGAAAAAG GAAAGTGAAGAAGCCATCCTAGCAGATGATGATGAACCAT GCAAAAAATGTGGCCTTCCAAACCATCTGAGCTAATTCT TCTGTGTGACTCTTGGCATAGTGGATACCATACTGCCTGC CTTCGCCCTCCTCTGATGATCATCCAGATGGAGAATGGT TCTGCCACCTTGCCAACATAAATGCTCTGTGAAAAATT AGAGGAACAGTTGCAGGATTTGGATGTTGCCTTAAAGAAG AAAGAGCGTGCCGAACGAAGAAAAAGAACGCTTGGTGTATG TTGGTATCAGTATTGAAACATCATTCTCCACAAGAGCC AGACTTTTCTGAAGATCAAGAAGAAAAAGAAAAAGATTCA AAAAATCCAAAGCAAACTTGCTTGAAAGGAGGTCAACAA GAACAAGGAAATGTATAAGCTACAGATTTGATGAGTTTGA TGAAGCAATTGATGAAGCTATTGAAGATGACATCAAAGAA GCCGATGGAGGAGGAGTTGGCCGAGGAAAAAGATATCTCCA CCATCACAGGTCATCGTGGGAAAGACATCTCTACTATTTT GGATGAAGAAAGAAAAAGAAATAAACGACCCAGAGGGCA GCTGCTGCTCGAAGGAAGAAACGCCGGCGATTAAATGATC TGGAACAGTGATAGCAACCTGGATGAAGAAGAGAGCGAGGA TGAATCAAGATCAGTGATGGATCTCAAGATGAGTTTGTT GTGTCTGATGAAAACCCAGATGAAAGTGAAGAAGATCCGC CATCTAATGATGACAGTGACACTGACTTTTGTAGCCGTAG ACTGAGGCGACACCCCTCTCGCCAATGAGGCAGAGCAGG CGTTTGCGAAGAAAGACCCCAAGAAAAAATATTCCGATG ATGATGAAGAGGAGGAATCTGAGGAGAATAGTAGAGACTC TGAAAGTGACTTCAGTGATGATTTTAGTGATGATTTTGTA GAAACTCGCGAAGGCGGTCAGGAGAAATCAGAAAAGAC AAATTAACACAAAGAAAGACTCAGAAAGTGACGGTTCCCA GAAGAGTTTGCAGCGTGGTAAAGAAATAAGGCGAGTACAC AAGCGAAGACTTTCCAGCTCAGAGAGTGAAGAGAGCTATT</p>	
--	--	--	--

[0182]

		<p>TGTCCAAGAACTCTGAAGATGATGAGCTAGCTAAAGAATC AAAGCGGTCACTTCGAAAGCGGGGCCGAAGCACAGACGAG TATTCAGAAGCAGATGAGGAGGAGGGAAGAGGAAGGCA AACCATCCCGCAAACGGCTACACCGGATTGAGACGGATGA GGAGGAGAGTTGTGACAAATGCTCATGGAGATGCAATCAG CCTGCCCGTGACAGCCAGCCTAGGGTCCTGCCCTCAGAAC AAGAGAGCACCAAGAAGCCCTACCGGATAGAAAAGTGATGA GGAAGAGGACTTTGAAAAATGTAGGCAAAATGGGGAGCCCA TTGGACTATAGCTTAGTGGACTTACCTTCAACCAATGGAC AGAGCCCTGGCAAAGCCATTGAGAACTTGATTGGCAAGCC TACTGAGAAGTCTCAGACCCCAAGGACAACAGCACAGCC AGTGCAAGCCTAGCCTCCAATGGGACAAGTGGTGGGCAGG AGGCAGGAGCACCAGAAGAGGAGGAAGATGAGCTTTGAG AGTGAAGTACCTTGTGATTATGTCTGTAACAGTGAACAG TTATAAGACTTTTTTCCATTTTGTGCTAATTTATTTCCA CGGTAGCTCTCACACAGCGGGCCAGTTATTTAAAGCTGT TTAATTTTCCCTAGAAAACCTCACTACAGAATGACTTTTA GAAGAAAAATTTCAACAAATCCTGAAGTCTTTCTGTGAAG TGACCAAGTCTGAACCTTTGAAGATAAATAATGTCTGTAAA TTCTTTTGTATTTCTTTTCCAGGTTTCATGGTCTTGGT AATTTTCATTCATGGAAAAAATCTTATTATAATAACAACA AAGATTTGTATATTTTGACTTTATATTTCTCTGAGCTCTC CTGACTTTGTGAAAAAGGGTGGATGAAAATGCATTCCGAA TCGTGTAGGGCCCAACAGAAATTTAGGGGTGGGTGAAAG CACTTGTGCTTTAGCTTTTTCATATTAAATATATATTATA TTTAAACATTCATGGCATAAGATGATGATTTACAGACAATT TAAAGTTCAAGTCTGTACTGTTACAGTTTGAGAAATTGTA GATAACATCATACTAAGTCATTAGTAACAGCCTTTGTG AAATGAAGTGTGTTACTATTGGAGATAACCACTTAATA AAGAAGAGACAGTGAAAGTACCATCATAATTAACCTAAAT TTTTGTTATAGCAGAGTTTCTGTTTAAAAAAAATAAAAA TCATCTGAAAGCAAAA</p>	
RTN2	NM_005619.4	<p>CGCGCGCTGCAGTGCTTCCCCACCTCGGCCCGCCCGCC CCCGCCGAGCCGAGCACAGGGCGGCGCGCGCGCGCGCGG CGGCGCGCGCGGCTGGAGCAGCCCGGGAGGAGGAGCGCGC GAGAATGGCAGCGGCGTCTGTTGGCGCGCGGAGATGAGCG CCCGCGACCCCGGGCCAGGGCGGCACAGCCGGAGTGGGC GGGGGTCCCGATGCAAGCCCGAGGGGGGCGATGGGGCAGG TCCTGCCGGTCTTCGCCCCTGCAAAGAAGCTCCGTCTAC AGCCTCCTCAACTCCTGATTCCACAGAAGGAGGGAACGAC GACTCTGATTTTCGAGAGCTGCACACAGCCCGGAATTCT CAGAGGAGGACGAGGAGGAGACACGTCGCAGGACTGGGG CACCCCGCGGAGCTGACCTTCTCTACATCGCCTTTGAT GGTGTAGTGGGCTCCGGGGCGCGAGGGATTCAACTGCC GCCGCCCGCCCGCCAGGGCCGCTCAGTCTCGGAACCACG AGACCAGCACCTCAGCCAGCCTGGGCGACAGCTTGGAG AGCATCCCCAGCCTGAGCCAATCCCGGAGCCTGGACGAC GGGGTGATCCTGACACCGCGCCTCCATCCGAGCGCCCTCT GGAAGACCTGAGGCTTCGGTTGGACCATCTGGGCTGGGTG GCCCGGGGAACGGGATCCGGGGAGGACTCTCCACCAGCA GCTCCACCCCGCTGGAAGACGAAGACCCCAAGAACCCAA CAGATTGGAGACAGGAGAAGCTGGGGAAGAACTGGACCTA CGACTCCGACTTGCTCAGCCCTCATGCCCGAGGTCTTGA CTCCCAGCTCAGTCCGGGCTCTGGGACACCCAGGCCGG TACTCCGTCCCATCCCGATCGCGAGATTGGAACCTTGGG CCCGAAGAGCCATTGCTGGAAGAGGAAGAAAAGCAGTGGG GGCCACTGGAGCGAGAGCCAGTAAGGGGACAGTGCTCTGA</p>	36

[0183]

		<p>TAGCACGGACCAATTAGAATTCACGGTGGAGCCACGCCTT CTAGGAACAGCTATGGAATGGTTAAAGACATCATTGCTTT TGGCTGTTTACAAGACGGTTCCAATTTTGAATTGTCCCC ACCTCTGTGGACAGCCATTGGCTGGGTCCAAAGGGGCCCC ACCCCCCTACTCCTGTCTCCGGGTCTACTGAAGTGGG CAAAATCCCCGAGAAGCAGCGGTGTCCCGACCTCTCACT CGGAGCCGATATGGGGAGTAAAGTGGCGGACCTGCTGTAC TGGAAGGACACGAGGACGTGAGGAGTGGTCTTACAGGCC TGATGGTCTCCCTCCTCTGCCTCCTGCACTTAGCATCGT GTCCGTGGCCGCGCACTTGGCTCTGTGTGCTGCTGCGGC ACCATCTCTCTCAGGGTTTACCGCAAAGTGTGCAGGCCG TGCACCGGGGGATGGAGCCAACCCCTTCCAGGCCTACCT GGATGTGGACCTCACCTGACTCGGGAGCAGACGGAACGT TTGTCCCACAGATCACCTCCCGGTGGTCTCGGCGGCCA CGCAGCTGCGGCACCTTCTCTGGTAGAAGACCTCGTGGA TTCCCTCAAGTGGCCCTCTCTTCTACATCTTGACCTTC GTGGGTGCCATCTTCAATGGTTTGAATCTTCTCATTCTGG GAGTGATTGGTCTATTACCATCCCCCTGCTGTACCGGCA GCACAGGCTCAGATCGACCAATATGTGGGTGGTGACC AATCAGTTGAGCCACATCAAAGCTAAGATCCGAGCTAAAA TCCCAGGGACCGGAGCCCTGGCCTCTGCAGCAGCCGAGT CTCCGGATCCAAAGCCAAAGCCGAATGAGAACGGTGTCTC TGCCCGCAGGACGCTGCCCCAGCCCCCGCAGCCCTCTG GCCCCCTCCATCTCTTGTCCGTTCACCCACCCCCCTCC TCGGCCCGAGCCTTTTCCCGTGGGTGTGAGGATCACTCC CACTAGGGACTCTGCGCTAATTACCTGAGCAGCAGGACT ACATTTCCCAAGAGGCTCTGTCTCAGGAGTCCAGGAAGA CGAGGCACCTTGGCCGCGGGGCTGCTGGGACTTGTAGTT GCCTAGACAGGGACACCCCTGCACCTCCGAGCCCGCCGC TGGAGGCGCGGTGAGGCGTTGGTGTCTCTGGATGCTACT AGCCCCAACGCCGGGGCTTGCATGGGGCCAGGGGAGGC CTGAGCTTGATTACACTGTAATAAGACTCCTGTGGAA AACCCGAG</p>	
SMARCD3	NM_001003801.1	<p>AGCAGGACTCAGAGGGGAGAGTTGGAGGAAAAAAGGC AGAAAAGGGAAGAAAGAGGAAGAGAGAGAGAGAGTGA GGAGCCGCTGAGCCACCCCGATGGCCGCGGACGAAGTTG CCGGAGGGGCGCGAAAGCCACGAAAAGCAAATTTTGA GTTTCTGGTCCATGGGGTGCGCCCGGGATGCCGTCTGGA GCCCGGATGCCCCACCAGGGGGCGCCATGGGCCCCCGG GCTCCCGGTACATGGGCAGCCCCGCGTGCAGCCCGCCT GGCCCCCGGGCATGGAGCCCGCCGCAAGCAGCAGCG CCCCCGCCCGGGCAGAGCCAGGCACAGAGCCAGGGCCAGC CGGTGCCACCGCCCCGCGCGAGCCGAGTGCCAAGAG GAGGAAGATGGCTGACAAAATCCTCCCTCAAAGGATTCTG GAGCTGGTCCCGAGTCCAGGCTTACATGGACCTCTTGG CATTTGAGAGGAACTGGATCAAACCATCATGCGGAAGCG GGTGGACATCCAGGAGGCTCTGAAGAGGCCCATGAAGCAA AAGCGGAAGCTGCGACTCTATATCTCAACACTTTTAACC CTGCGAAGCCTGATGCTGAGGATTCCGACGGCAGCATTGC CTCCTGGGAGCTACGGGTGGAGGGGAAGCTCCTGGATGAT CCCAGCAAACAGAAGCGGAAGTTCTCTTTTCTTCAAGA GTTTGGTCATCGAGCTGGACAAAGATCTTTATGGCCCTGA CAACCACTCGTTGAGTGGCATCGGACACCCACGACCCAG GAGACGACGGCTTCCAGGTGAAACGGCTGGGGACCTGA GTGTGCGCTGCACGCTGCTCCTCATGTGGAATACAGCC TCCCCAGTTCAAATGGATCCCCGCTAGCCCGGCTGCTG GGGCTGCACACACAGAGCCGCTCAGCCATTGTCCAGGCC</p>	37

[0184]

		<p>TGTGGCAGTATGTGAAGACCAACAGGCTGCAGGACTCCCA TGACAAGGAATACATCAATGGGGACAGTATTTCAGCAG ATTTTGTGATTGTCCCGGCTGAAGTTTCTGAGATTCCCC AGCGCCTCACAGCCCTGCTATTGCCCCCTGACCAATTGT CATCAACCATGTGTCAGCGTGGACCTTCAGACCAAGAAG AAGACGGCGTGCTATGACATTGACGTGGAGGTGGAGGAGC CATTAAAGGGGCAGATGAGCAGCTTCCTCCTATCCACGGC CAACCAGCAGGAGATCAGTGCTCTGGACAGTAAGATCCAT GAGACGATTGAGTCCATAAACAGCTCAAGATCCAGAGGG ACTTCATGCTAAGCTTCTCCAGAGACCCAAAGGCTATGT CCAAGACCTGCTCCGCTCCCAGAGCCGGGACCTCAAGGTG ATGACAGATGTAGCCGGCAACCTGAAGAGGAGCGCCGGG CTGAGTTCTACCACGACCTGGTCCCAGGAGGCGTCAG TCGCTACTTCTACTGCAAGATCCAGCAGCGCAGGCAGGAG CTGGAGCAGTCGCTGGTTGTGCGCAACACCTAGGAGCCCA AAAATAAGCAGCACGACGGAACTTTCAGCCGTGTCCCGGG CCCCAGCATTTTGGCCCGGCTCCAGCATCACTCCTCTGC CACCTTGGGGTGTGGGGCTGGATAAAAGTCATTCATCTG ACAAAAA</p>	
SPATA7	NM_001040428.3	<p>ACAATAGCGACTCACTGGACCCAGCCCTTAGCAACGGCCT GGCGAGCGTTTCCCTGCTGCTGAGCCCCGTCGGCTCCT CTTTCCAGTCTCCACTGCCGGGCTGGGCCCGGCCGCG GGAAGGACCGAAGGGGATACAGCGTGTCCCTGCGCGGCT GCAAGAGGACTAAGCATGGATGGCAGCCGGAGAGTCAGAG CAACCTCTGTCTTCCAGATATGGTCCACCGTGCTATT TAAAGGACACTTGAGCACCAAAAGTAATGCTGCAGTAGAC TGCTCGGTTCCAGTAAGCGTGAGTACCAGCATAAAGTATG CAGACCAACAACGAAGAGAGAACTCAAAAGGAATTAGC ACAATGTGAAAAGAGTTCAAATTAACATAAACTGCAATG CGAGCCAATTATAAAAAAATTCAGTCACTTTTAAATA CCTTACAAAAGCCCTCAGGCGAACCGCAATTGAGGATGA CATGTTAAAGAAGAAATGAATGGATTTTCATCCTTTGCA AGGTCACTAGTACCCTCTTCAGAGAGACTACACCTAAGTC TACATAAATCCAGTAAAGTCATCACAAATGGTCTGAGAA GAACTCCAGTTCTCCCGTCCAGTGTGGATTATGCAGCC TCCGGGCCCCGAAACTGAGCTCTGGAGCCCTGTATGGCA GAAGGCCAGAGCACATTCCCAATTCACCGGTTTCA GTTAGTCATTTCGAAAGCACCCAGTGGGGATCTTTGGAT AAACATTCTGAACCTTTTCTAACAAACAAATGCCATTCA CTCCTCGCACTTTAAAAACAGAGCAAAATCTTCTCTGTC ACAGTATCGCTATTATACACCTGCCAAAAGAAAAAGGAT TTTACAGATCAACGGATAGAAGTGAAACCCAGACTGAAT TAAGCTTTAAATCTGAGTTGGGGACAGCTGAGACTAAAAA CATGACAGATTCAGAAATGAACATAAAGCAGGCATCTAAT TGTGTGACATATGATGCCAAAGAAAAATAGCTCCTTTAC CTTTAGAAGGGCATGACTCAACATGGGATGAGATTAAGGA TGATGCTCTTCAGCATTCCTACCAAGGGCAATGTGTCAG TATTCCTGAAGCCCCCTTCAACTCGTAAATCTACTCTG ATGAAGAAGAACTGTTGTATCTGAGTTTCATTGAAGATGT AACAGATGAAATTTGAAACTTGGTTTATTTTCAACAGG TTTTTAGAACGACTGTTGAGCGACATATAAACAAAAATA AACATTTGGAGGAGGAAAAAATGCGCCACCTGCTGCATGT CCTGAAAGTAGACTTAGGCTGCACATCGGAGGAAAACTCG GTAAAGCAAAATGATGTTGATATGTTGAATGTATTTGATT TTGAAAAGGCTGGGAATTCAGAACCAATGAATTAATAA TGAAAGTGAAGTAACAATTCAGCAGGAACGTCAACAATAC CAAAAGGCTTTGATATGTTATTGTGGCACCAAGGATG</p>	38

[0185]

		AGAACGAGATATTCCTTCACCAACTGAATTTTCATGCC TATTATATAATCAAAGCATTGAGAGGGGTATAATTCAA CAGGTGAATGATGAAACAAATCTTGAACCTTCAACTTTGG ATGAAAATCATCCAAGTATTTCAGACAGTTAACAGATCG GGAACCTTCTGTGAATGTCATTGAAGGTGATAGTGACCCCT GAAAAGGTTGAGATTTCAAATGGATTATGTGGTCTTAACA CATCACCTCCCCAATCTGTTGAGTTCTCCAGTGTCAAAGG CGACAAATAATCATGACATGGAGTTATCAACTCTTAAATC ATGGAATGAGCATTGAGGACTGCCCTTTGGATGTTAAT CTTCAATATAAAATACCTCAAATGGCCAGTAACCTAAAAA AAAAAAAAAAAAAA	
SST1	NM_001049.2	TGGTCATCGCACGGCGGCGAGCTCCTCACCTGGATTTAGAA GAGCTGGCGTCCCCGCCGCCAAGCCTTTAAACTCTCGT CTGCCAGAACCGCCAACTCTCCAGGCTTAGGGCCAGTTT CCGCATTTCTAAGAGTAATTGCGTGGGCACCTGTGCTGGG GCCAGGCGCAAGAAGGGAGTTGGTCTGCGCGAAGATCGT CAACCTGCTAACAGACCGCACATGCATTTGACCCGACCA TCTACGTCTCAGTCTGGAGGTTGCGCACTTTGGCTGCTGA CGCGCTGGTGGTGCCATTAAATCATTTACCAGTCCAGAGC CGCGCCAGTTAATGGCTGTGCCGTGCGGTGCTCCACATC CTGGCTCTCCTCTCCACGGTCGCTGTGCCGGGCCACCC CGGAGCTGCAAACTGCAGAGCCAGGCAACCGCTGGGCTG TCGCCCCCGCGCGCGCGTAGGAGCCGCGCTCCCGCAG CGGTTGCGCTCTACCCGGAGGCGCTGGGCGGCTGTGGGCT GCAGGCAAGCGGTCGGGTGGGGAGGGAGGGCGCAGGGCGC GGGTGCGCGAGGAGAAAGCCCCAGCCCTGGCAGCCCCACT GGCCCCCTCAGCTGGGATGTTCCCCAATGGCACCGCCTC CTCTCTTCTCTCTCTCTAGCCCCAGCCGGGCAGCTGC GCGGAAGGCGGGCGCAGCAGGGGCCCCGGGGCGGCGCTG CGGACGGCATGGAGGAGCCAGGGCGAAATGCGTCCCAGAA CGGGACCTTGAGCGAGGGCCAGGGCAGCGCCATCCTGATC TCTTTTCATCTACTCCGTGGTGTGCTGGTGGGGCTGTGTG GGAACCTATGGTCATCTACGTGATCCTGCGCTATGCCAA GATGAAGACGGCCACCAACATCTACATCCTAAATCTGGCC ATTGCTGATGAGCTGCTCATGCTCAGCGTGCCCTTCCTAG TCACCTCCACGTTGTTGCGCCACTGGCCCTTCGGTGCGCT GCTTGCCGCTCGTGCTCAGCGTGACGCGGTCAACATG TTCACAGCATCTACTGTCTGACTGTGCTCAGCGTGACG GCTACGTGGCCGTGGTGATCCCATCAAGGCGGCCGCTA CCGCGGCCACCGTGGCCAAAGTAGTAAACCTGGGCGTG TGGGTGCTATCGCTGCTCGTCATCCTGCCCATCGTGGTCT TCTCTCGCACCGCGGCCAACAGCGACGGCACGGTGGCTTG CAACATGCTCATGCCAGAGCCCGCTCAACGCTGGCTGGTG GGCTTCGTGTTGTACACATTTCTCATGGGCTTCCTGCTGC CCGTGGGGCTATCTGCCTGTGCTACGTGCTCATCATTCG TAAGATGCGCATGGTGGCCCTCAAGGCCGCTGGCAGCAG CGCAAGCGCTCGAGCGCAAGATCACCTTAATGGTGATGA TGGTGGTGATGGTGTGTCATCTGCTGGATGCCCTTTCTA CGTGGTGACGTGGTCAACGTGTTGCTGAGCAGGACGAC GCCACGGTGAGTCAGCTGTGCGTCATCCTCGGCTATGCCA ACAGCTGCGCCAACCCATCCTCTATGGCTTTCTCTCAGA CAACCTCAAGCGCTCTTTCCAACGCATCCTATGCCTCAGC TGGATGGACAACGCCGCGGAGGAGCGGTTGACTATTACG CCACCGCGCTCAAGAGCCGTGCCATACAGTGTGGAAGACTT CCAACCTGAGAACCTGGAGTCCGGCGGCGTCTTCCGTAAT GGCACCTGCACGTCCCGGATCACGACGCTCTGAGCCCGGG CCACGAGGGGCTCTGAGCCCGGGCCACGAGGGGCCCTG	39

[0186]

		AGCCAAAAGAGGGGGAGAATGAGAAGGGAAGGCCGGGTGC GAAAGGGACGGTATCCAGGGCGCCAGGGTGCTGTCGGGAT AACGTGGGGCTAGGACACTGACAGCCTTTGATGGAGGAAC CCAAGAAAGCGCGCGACAATGGTAGAAGTGAGAGCTTTG CTTATAAACTGGGAAGGCTTTCAGGGTACCTTTTTCTGGG TCTCCCACTTTCTGTTCCCTCCCTCCACTGCGCTTACTCCT CTGACCCTCCTTCTATTTTCCCTACCCTGCAACTTCTATC CTTCTCTCCGACCGTCCCGCCAGTGCAGATCAGGAACTC ATTAACAACCTCATTCTGATCCTCAGCCCCCAGTCGTTA TTTCTGTTTGTAAAGTGAGCCACGGATACCGCCACGGG TTTCCCTCGGCGTTAGTCCCTAGCCGCGCGGGGCCGCTGT CCAGGTTCTGTCTGGTGCCCTACTGGAGTCCCGGGAATG ACCGCTCTCCCTTTGCGCAGCCCTACCTTAAGGAAAGTTG GACTTGAGAAAGATCTAAGCAGCTGGTCTTTTCTCCTACT CTTGGGTGAAGGTGCATCTTCCCTGCCCCCTCCCTGTCCC CCTCTCGCCCGCCCGCCGCCACCACCTCTCACTCCACC CAGAGTAGAGCCAGGTGCTTAGTAAATAGGTCCCGCGCT TCGAACTCCAGGCTTTCTGGAGTCCCAACCAAGCCCTCC TTTGGAGCAAAGAAGGAGCTGAGAACAAGCCGAATGAGGA GTTTTTATAAGATTGCGGGTTCGGAGTGTGGGCGCGTAAT AGGAATCACCCCTCTACTGCGCGTTTCAAAGACCAAGCG CTGGGCGCTCCCGGGCGCGCGCTGCGTTAGGCAGGGCA GGGTAGTGCAGGGCACACTTCCCGGGGTTCGGGGTTCG GGGTTCGGTTGCAGGGTGCAGCCCGCTTGGCTTTCTCC CTCACCCAAGTTCCGGAGGAGCCGACCTAAAAGTAACAA TAGATAAGGTTTCTGCTCCAGTGATCTCAAAGACCGG GCGCCAGGGCGGGGGACCTAGGGCGACGCTTTCAGAGTC CGCCAGTGTGGCGGTGTGCGCGCAACCTGCAGGCTCCCG AGTGGGGCTGCCTGGTCTCTAGAGGTTGCTGCCTTTCA AGCGGTGCTTAAGAAGTTATTTCTGTTTAAACATATATA TTTATTAATTTATTTGTCGTGTTGGAATAATGTCTCTGC TTTCTTTTCTCTGCTTGCTAGCCCCAGGTCTTTTCTTT GGGACCTGGGGCGGGCATGGAAGTGAAGTAGGGGCAA GCTCTTGCCCCACTCCCTGGCCATCTCAACGCCTCTCCTC AATGCTGGGCCCTCTATCTCATCCTTTCCTTAGCTTTT CTATTTTGTATTGTGTTGAGTGAAGTTGGAGATTTTCA TACTTTTCTTACTATAGTCTCTTGTGTCTTATTAGGAT AATACATAAATGATAATGTGGTTATCCTCCTCTCCATGC ACAGTGGAAAGTCTGAACCTCTGGCTTTCCAGGAGACAT ATATAGGGGAACATCACCTTATATATAATTTGAGTGATATA TATATTTATATATATGATGTGGACATATGTATACTTATCT TGCTCCATTGTCTAGTCCATGAGTCTAAGTATAGCCAC TGATGGTGACAGGTGTGAGTCTGGCTGGAACACTTTCAGT TTCAGGAGTGCAAGCAGCACTCAAACCTGGAGCTGAGGAA TCTAATTCAGACAGAGACTTAACTACTGCTGAAGATGCC CCTGCTCCCTCTGGGTTCAGCAGAGGTGATTCTTACATA TGATCCAGTTAACATCATCACTTTTGTGAGGACATTGAA AGTGAATAAATTTGTCTGTGTTTAAATATTACCACTAC ATTGGAAGCTTGAGCAGGGCGAGGACCAATAATTTTAATT ATTTATATTTCTGTATGCTTTAGTATGCTGGCTTGATC ATAGTAGGCCTAAATACATGTTTGTGGTTGATTGTTTA AGCCAGAGTGATTAACAACAATCTGGAGATACTAAATCTG GGTTCTCAGGTTCACTCATTGACATGATATACAATGGTT AAAATCACTATTGAAAAATACGTTTTGTGTATATTTGCTT CAACAACCTTTGTGCTTTCTGAAAGCAGTAACCAAGAGTT AAGATATCCCTAATGTTTGTCTTAACTAATGAACAAATA TGCTTTGGGTCATAAATCAGAAAGTTTAGATCTGTCCCTT	
--	--	---	--

[0187]

		AATAAAAAATATATATTACTACTCCTTTGGAAAAATAGATTT TTAATGGTTAAGAACTGTGAAATTTACAAATCAAATCTT AATCATTATCCTTCTAAGAGGATACAAATTTAGTGCTCTT AACTTGTTACCATTGTAATATTAACATAAACAAGATGT ATTATGCTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
SST3	NM_001051.4	CTGCATCTCTCCCTCTCACCCGTGTCTCCTCTCCTCTCTT TCCTTCTCGTCTTCTCCCTGTACGCATCTCTCATCACTC CCCCCATCTCTGCCTTCTCCTCTACTCACGGTCTCCTCTC CCTCTCCCTCTCTCTCTCTCCCTCTCCCTCTTCTCTCTC TCTCTCTTTTCCACCTCTCTCCGACCCCTTCTCCCTCT ATTTCTATTGGCTTCTGTGTCCCTTGCTCCCTCTCTCTCT TCCTCACCTGGGAAGCTTCTCCCTCTATCCTTGCCCT GCCCCCAGGATGTGTCTGGAGATGGGGGTGACGTAC CAGGCTCTGGTTGGGAAGTCAGGGCCGAGACAGATGGG AGAGGCTCTGTGGACAGCCGTGGCCGAGGGCTGGGAGGG AACCTGAGCCCGCAAGCGGTCTAGAAGTGGGTGCCTGTG GGGACCTAGTTAGGAGTGCCCTGGGGCACCTGGGGACT GGGCAGGGAGAGGGGACAGCAGAATGATAACCAGCCTGGC GGCAAGGAGGGGAAGCCCTACCCCATGGGCAGGCAATAG CTGACTGCTGACACCCCTCCCTCAGCCATGGACATGCTT CATCCATCATCGGTGTCCACGACCTCAGAACCTGAGAATG CCTCCTCGGCTGGCCCCCAGATGCCACCTGGGCAACGT GTCGGCGGGCCCAAGCCGGCAGGGCTGGCCGTGAGTGGC GTTCTGATCCCCCTGGTCTACCTGGTGGTGTGCGTGGTGG GCCTGTGGGTAACCTCGCTGGTCTATGTGGTCTGTGCG GCACACGGCCAGCCCTTCACTCACCAAGTCTACATCCTC AACCTGGCGCTGGCCGACGAGCTCTTATGCTGGGGCTGC CCTTCTGGCCGCCAGAACGCCCTGTCTACTGGCCCTT CGGCTCCCTCATGTGCCCGCTGGTCTAGCGGTGGATGGC ATCAACCAGTTTACCAGCATATCTGCTGACTGTCATGA GCGTGGACCGCTACCTGGCGTGGTACATCCACCCGCTC GGCCCGCTGGCGCACAGTCCGGTGGCCCGCACGGTCAGC GCGGCTGTGTGGGTGGCTCAGCCGTGGTGGTGTGCTGCCG TGGTGGTCTTCTCGGGAGTGCCCGCGGCATGAGCACCTG CCACATGCAGTGGCCGAGCCGGCGGGCTGGCGAGCC GGCTTCATCATCTACACGGCCGACTGGGCTTCTTCGGGC CGCTGCTGGTCTATGCTCTGCTACCTGCTCATCGTGGT GAAGGTGCGCTCAGCTGGCGCGCGGTGTGGCACCCCTCG TGCCAGCGCGCGCGCGCTCCGAACGACGGGTACGCGCA TGGTGGTGGCGTGGTGGCGCTCTTCTGCTCTGCTGGAT GCCCTTCTACGTGCTCAACATCGTCAAGTGGTGTGCCA CTGCCCAGGAGCCTGCCTTCTTTGGGCTCTACTTCTCTGG TGGTGGCGCTGCCCTATGCCAACAGCTGTGCCAACCCAT CCTTTATGGCTTCTCTCTCTACCGCTTCAAGCAGGGCTTC CGCAGGGTCTCTGCTGCGGCCCTCCGCGGTGTGCGAGCC AGGAGCCCACTGTGGGGCCCCGGAGAGACTGAGGAGGA GGATGAGGAGGAGGAGGATGGGGAGGAGCAGGGAGGGG GGCAAGGGGAAGGAGATGAACGGCCGGGTACGCCAGATCA CGCAGCCTGGCACCAGCGGGCAGGAGCGGCCGCCAGCAG AGTGGCCAGCAAGGAGCAGAGCTCTACCCCAAGAGGCT TCCACTGGGGAGAAGTCCAGCAGATGCGCATCAGCTACC TGTAGGGGCTGGGAAAGCCAGGATGGCCCGAGGAAGAG GCAGAAGCCGTGGGTGTGCTAGGGCCTACTTCCCAAGGT GCCACAGGCCCATGATGGGATGTTGAGGGGCTGGACTTT GATGCTATTGCTGCCAGGTCTTGTGTGACCTTGGGTA GGTTGCTTCTACTCTCTGGGCTTGTCTTCTCTCTGTGA	40

[0188]

		CTCAGGGATAGGAGTCATCAGCCTGGATGAGCTATGTCAG ATGAGAGGTTTGGAGGGCACTGTTGCTGGGCTGACCTGGC TGAGCAGGCAAAAGGTGGGTGCAGACTGGCCTCCCCCAG GGATGGAGTGTCTTGGGGCATCAACTAGAATCTTGGCCCT CAGAGGGATAAACCAAGGCCAGGATTTCTTGGGCTCAGAG TCAGGAACACAGGAGCTGCTGGGGCTGGGCTGGAACCT AAACAGAAGAAAGCCTAACCCGGTGGGAGGAGTGGGGCAG AAATGGTCAGGCCCAGATCAGCTCCCTCCCTCGACTGT GAGGCCTTGGACCAGCTCTGCTCCTCTCTAGGCCTCAGGC TTCACCTGGGTAAACCCCAACACCTCTACACCCCTTTTGG CCCAGGCAGTCAATGCTGGAGGTCTGTGCTCCTGGACGG GAAGAGCAGGTGAATTTCTGCTCATGGAAGCGAATGAAG TCCAGCTTCAGGGTCTCTCACTGCCTGGGCTTTTGAAGG CCCTGCATCTACTTTTGTACTTGTCAATTTGTATTCGTTT TCTTAAAGAGGGACCTCGAAGTGCATAAGCTTAGGCCACC CAAAGCCTGGCTCTGCCCCCTGCTGAGGTCAGCCACCCAAT CCCCAGGAAGCTCATGTTGGGTCTTATGGCTGGAGTAGG GGCCCCCGGGGGTTCCCAGGTCTTTTGGGGCTTCCAGGC ACCTCCTTGTAGGAAGGGCATCCCTGTTCTCTCCTTGT GACCCATATTCTCCCTTCTGGAGCCGAGACAGGGACCC AGCCCATGAGGACTGGCATGGAAGGCAGAGTGTCTGAAG AGCGCTGTGAGGAGAAGGAAGGAAGGGAGAAGAGGAAG AGGAAGGAGAAGGAAGGAAGACAAGGGGGAAGGGGAG GATGAGGAGGGGGAAGGAGAAGTACAGATCTGTTTCTGG AGCCGTCTTGGCCCCCTGGGCTGAGCTCAGTGGTAGCA TCTGTAACTGAGTTGCCGACAACAGCCCCACCCAACCA GTACTGAGGGAAGGACACGATCAGGGTGGAAACAGCCAGGG TGCAATGGCAAAATGCACAGAGTACAGACAGGCACAGGGCC TGCGTCCCTGAGGGGCTCAGAGTGTGCCAAGAGGGCTC AGGCCCTTAATAAAGCCCTAGGGTGGAGCTGGCTACAGGG ACATTGGGAGGACTGGGGAGCTCCCTCCCATGCTCTATC ATCCTGGAGACTACAGGTGCGGAGGCCAGGGAAGACAAG AAGAGGCTGAAGTGGGACTGTGGAGGGGACCATGGGGAG CAGCCACCATCCAAGGCTGGGCCTAGACTCCCTCCAGAG ATGGTCCCTCAGAGCTGTGGTGAAGCTGGCCCTGGGAGGG TGAGACCCCGGTGAAATCCTTCGCTTCCCCACCCCTTG CAGAGGGCAGGGGTCTCAGGGAAGCACAGGAACCAGAC TTTTGGAGACTTGGATCTTCAGCACACCTCAGGGTCTTGG GCTGGCATTGGCCTTCCGGGCCTCAATTTCCCATCAACA AATGGAGATGAATCCAGCTTGGCTGCCTCCTGGGATCTA ACGAGAAAAATGAGTCATGTGAGGTAACCTCCAGGCTCACT GCAATGGGTACGGTGGGTGTATCAGATTATAAAGTGGGG GTGCCCTCCTACCCCCAGGCTTGGCCTATACCCCCCTCT CCATCAAGTGGCCTCTCTGTGTCTGTCTTTGGGGTGAGG ACACGTAGGCCATGAGAAATGGGCAGTTGGGGGTCAGA GGCCAAGGGTTAGGGAGGCAGGGCTGGGGAGAGTGTGGG ACCATCAGAAGAGAAGGAAGTTTACAAAACCATTTTGT GTGGAGATGGAGGCTGGAGGCCCGGCCCTGGGACTTGGTC TGGGGTTTCTTGAGGAAGATCTGAGGGTCCAAGGGAGGAA GGATGCCCTGGCCTTCTGGCCTTCTCTGGCTGATCCTGCC TTCTTGCTGCCCTAGGACAGGAGATAATGTCCTAGAATGG TCCCTGGGAGGCCAGTTAGGAAACCTTTGCTGCTTCTGT CTCTAGCTCTTGTCAATAAAGACGGTGACACCTGAAAAAA AAAAAAAAAA	
SST4	NM_001052.2	CCGAGCTCTCTGGCGCAGCGTAGCTCCGCCGCGCTCAGC TGCCCTGCGCCGGCACCCCTGGTCATGAGCGCCCCCTCGA CGCTGCCCCCGGGGGCGAGGAAGGGCTGGGGACGGCCTG	41

[0189]

		<p>GCCCTCTGCAGCCAATGCCAGTAGCGCTCCGGCGGAGGCG GAGGAGGCGGTGGCGGGGCGGGGACGCGCGGGCGGGCGG GCATGGTCGCTATCCAGTGCATCTACGCGCTGGTGTGCT GGTGGGGCTGGTGGGCAACGCCCTGGTCATCTTCGTGATC CTTCGTACGCCAAGATGAAGACGGCTACCAACATCTACC TGCTCAACCTGGCCGTAGCCGACGAGCTTTCATGCTGAG CGTGCCCTTCGTGGCTCGTGGCGGCCCTGCGCCACTGG CCCTTCGGCTCGTGTGTGCCGCGCGGTGCTACGCTCG ACGGCCTCAACATGTTACCAGCGCTTCTGTCTACCGT GCTCAGCGTGGACCGCTACGTGGCCGTGGTGACCCCTCTG CGCGCGGCGACCTACCGCGGCGCCAGCGTGGCCAAGCTCA TCAACCTGGCGTGTGGCTGGCATCCCTGTTGGTCACTCT CCCCATCGCCATCTTCGCAGACACAGACCGGCTCGCGGC GGCCAGGCGGTGGCTGCAACCTGCAGTGGCCACACCCGG CCTGGTCGGCAGTCTTCGTGGTCTACACTTTCCTGCTGGG CTTCCTGCTGCCGTGCTGGCCATTGGCCTGTGCTACCTG CTCATCGTGGGCAAGATGCGCGCCGTGGCCCTGCGCGCTG GCTGGCAGCAGCGCAGGCGCTCGGAGAAGAAAATCACCAG GCTGGTGTGATGGTGTGGTGTGCTTTGTGCTGTGCTGG ATGCCCTTTCTACGTGGTGCAGCTGTGAACCTCTTCGTGA CCAGCCTTGATGCCACCGTCAACCAGGTGCCCTTATCCT TAGCTATGCCAACAGCTGCGCAACCCATTCTCTATGGC TTCCTCTCCGACAACTTCGCGCGATTCTTCAGCGGGTTC TCTGCCGTGCGCTGCTGCCCTCCTGGAAGGTGCTGGAGGTGC TGAGGAGGAGCCCCCTGGACTACTATGCCACTGCTCTCAAG AGCAAAGGTGGGCGAGGGTGCATGTGCCCCCACTCCCT GCCAGCAGGAAGCCCTGCAACAGAACCCGCGCGCAAGCG CATCCCCCTCACCAGGACCACCCTTCTGAGGAGCCCTT CCCTACCCACCTGCGT</p>	
SST5	NM_001053.3	<p>ATGCCCTGCATGTGCTGGTTCAGGGACTCACCACCCTGGCG TCCTCCCTTCTTCTCTTGAGAGCCTGACGCACCCAGGG CTGCCGCCATGGAGCCCCGTTCACAGCCTCCACGCCAG CTGGAACGCCCTCCTCCCGGGGGCTGCCCTTGAGGGCGGT GACAAACAGGACGCTGGTGGGCGCGCGCCCTCGGCAGGGG CCCGGGCGGTGCTGGTGGCCGTGCTGTACCTGCTGGTGTG TGCGGCGGGCTGGGCGGGAACAGCTGGTCACTACGTG GTGCTGCGCTTCGCCAAGATGAAGACCGTACCAACATCT ACATTCTCAACCTGGCAGTGGCCGACGTCCTGTACATGCT GGGGCTGCCTTTCTGGCCACGCAGAAGCCGCGCTCCTTC TGGCCCTTCGGCCCCGTCTGTGCCGCTGGTCATGACGC TGGACGGCGTCAACCAGTTCACCAGTGTCTTCTGCCTGAC AGTCATGAGCGTGGACCGCTACCTGGCAGTGGTGACCCG CTGAGCTCGGCCCGCTGGCGCCGCGCGGTGGGCCAAGC TGGCGAGCGCGCGGCCCTGGTCTGTCTGTGCTATGTC GCTGCCGCTCCTGGTGTTCGCGGACGTGCAGGAGGGCGGT ACCTGCAACGCCAGCTGGCCGAGCCCTGGGGCTGTGGG GCGCCGTCTCATCATCTACAGGCGGTGCTGGGCTTCTT CGCGCCGTGCTGGTCACTGCCTGTGCTACCTGCTCATC GTGGTGAAGGTGAGGCGCGGGCGGTGCGCGTGGGCTGCG TGCGGCGGCGCTCGGAGCGGAAGGTGACGCGCATGGTGT GGTGGTGGTGTGGTGTTCGCGGATGTTGGCTGCCCTTC TTCACCGTCAACATCGTCAACCTGGCCGTGGCGCTGCCCC AGGAGCCCGCCTCCGCGGCCCTTACTTCTTCGTGGTCA CCTCTCTACGCCAACAGCTGTGCCAACCCGTCCTCTAC GGCTTCTCTCTGACAACCTCCGCGAGGCTTCCAGAAGG TTCTGTGCTCCGCAAGGGCTCTGGTGCAAGGACGCTGA CGCCACGGAGCCGCTCCAGACAGGATCCGGCAGCAGCAG</p>	42

[0190]

		<p>GAGGCCACGCCACCCGCGCACCGCGCCGACGCCAACGGGC TTATGCAGACCAGCAAGCTGTGAGAGTGCAGGCGGGGGT GGGCGGCCCGGTGTACCCCCAGGAGCGGAGTTGCACTG CGGTGACCCCCACCATGACCTGCCAGTCAGGATGCTCCC CGGCGGTGGTGTGAGGACAGAGCTGGCTGAAGCCAGGCTG GGGTAGACACAGGGCAGTAGGTTCCCCACCGTGACCGACC ATCCCCCTCTAACCGTCTGCCACACAGCGGGGGTCCCCGG AGGTAGGGGAGGTGGCCAGACCGGTGGGGGGTCCGCCAT GCCGTGCAAGTGTCTAGGGCCGCTCACCTCCATCTGGC CCCAGCCCATGCCGGCTTCCCTCTGGGGAGCGACTTTTC CAGAAAGCCGGCCAGGCGAGAGGGTCTTCTGACGGCGGA GCTGACCTGCCCGGCCACACAGCTGCATGTCAGTCCGAG CCACCGGGTCCCCGTCCAAGGCTGCTCTGCTAAGTTAAAG ACACCCGAAAGCGCTTGACTCAGGTCCCCGGAGTCCCTGG CCAGGGCCCCAGCCCCCTCGCTTGCCCTGCACTGTGTGGAC TCTGGGATGTCAGGTGTAAGGGGAGTGTGGCTGGGCAGCC CCTGGTCAGCCAGGGTCACGCCTGTCTGGGGGGCCCCACC CTGCTGCCCGACACCCCCATGGGAGGCTGCGGGCGGCAG TTGCTGTCTCAGAGAGGGGAGTGTGGGGCTTGGGCGCTG GCCTAGCCAGGGGCGAGGTGGGGAGGCGGCTGGTGACAG GAGAGCTGGGGGTGAGGTGGGGTGAAGGCTGCAGCCCT CCAGGCTGTGGGGTGCAGATGGCTGTGCCGTGTGAGA TTGGCTCTGTCTGGAGGGGTCCAGTGTGGGTGCCTGAGG GCACTAGGGAGAGGTGCTCCTGCTGCAGGAGGACCTGAGG GTCAGGGCTTGAGAGGACAGGGAACCTGCGGCGCTCTCT TCTGCTTTGGGGCAGGGGCTTGGCCCGGAGAGGGAACG GGGACAGGAGCAGAGGACGGTCATCCAGGCGCAGCGGGGA GCTGCTCCCCAGGCCACAGCAGACGACTGCTGAGAGGC AGCGGCCGCGGGGTGACGCAATGGCAGGCCCTGGGAAT CCCGCCGCTCCACCTAGAATTGTCTACCTCCCCCACC CCAAACACCAAGCTTTTCTGGGCGCCCGAGGCCAGAACGT GGGCCCAGAGACCTTGCTGGGGTCTCTGGGGCACCTTGG CCTTGCTCTGAGGCTGGAAGGAGAAGGACAGGGTGCGGC ATCACTCGGCCTCAGGGACCCCTCTGCCCTGCCAGCACT GGCCCCGACCCGTGCTCCCGCCGTCTGCCAGAGCAGGAC CTCAACCTCCTGGAGGGCACAGGAGCGGCTGAGTGGGCA CAAATCCTGGCAGGAGAAAGGCCAGGCTGAGGCCAGGCC TGGGAAACATCCAAGCAGTGAGGACACGCGTGTGTTGACAA CTGCTCCCCGAATAAATGCGAGGATAAATGTTT</p>	
TECPR2	NM_001172631.1	<p>CCCCGGCGGAGCCAGCTGCTGCTCTTCGGTGTGGCCCC GGTGCCGGCCCCGTGCCCCAGGGAACAGGCTCCCGGCAGC CCCCGCGGCCCGGAGTCCATCCCGCTCCTCCGGCCCCGC GGGGCCGACGAGTCCGGAGGGGCTGCCGCGGAGCCCCCA GGTTTCCCTAGATGACAAATAAACATTCTTTTCTGCGT GAAGATAGTCTGTGAAACCTTGGCCATGGCATCGATATC AGAGCCTGTACATTACAGAGATTCTGCCCGTTGACTAT CTCCTCAATGCCATTCCGACAAAGATCCAGAAGGGTTCC GCTCTATCGTGGTCTATCTACGGCCCTCGACACCAACGG GGAATACATCGCGGTGGGCAGCAGCATCGGCATGCTCTAT CTGTACTGCCGGCACCTCAACCAGATGAGGAAGTACAACT TTGAGGGGAAGACGGAATCTATCACTGTGGTGAAGCTGCT GAGCTGCTTTGATGACCTGGTGGCAGCAGGCACAGCCTCT GGCAGGGTTGCAGTTTTCAACTGTATCTTCATTGCCAG GGAGAAATAAACAGCTTCGGAGATTGATGTCACTGGTAT TCACAAAAATAGCATTACAGCTCTGGCTTGGAGCCCCAAT GGAATGAAATTGTTCTCTGGAGATGACAAAGGCAAAATG TTTATTCTTCTCTGGATCTAGACCAGGGGCTCTGTAATC</p>	43

[0191]

		<p> CCAGCTGGTGTGGAGGAGCCATCTTCCATTGTGCAGCTG GATTATAGCCAGAAAGTGCTGCTGGTCTCTACTCTGCAAA GAAGTCTGCTCTTTTACACTGAAGAAAAGTCTGTAAGGCA AATTGGAACACAACCAAGGAAAAGTACTGGGAAATTTGGT GCTTGTATATACCAGGACTCTGTAAGCAAGTGATCTAA CCTTGTATGCGTCACGGCCCGGGCTCCGGCTATGGAAGGC TGATGTCCACGGGACTGTCAAGCCACGTTTATCTTAAAA GATGCTTTTGCCGGGGGAGTCAAGCCTTTGAACTGCACC CGCGTCTGGAATCCCCAACAGTGGAAAGTTGCAGCTTACC TGAGAGGCACCTGGGGCTTGTTCATGTTTCTTTCAAGAA GGCTGGGTGCTGAGTTGGAATGAATATAGTATCTATCTCC TAGACACAGTCAACAGGCCACAGTTGCTGGTTTGAAGG ATCCGGTGATATTGTGTCTGTTTCTGTCACAGAAAATGAA ATATTTTCTTGAAAGGAGATAGGAACATTATAAGAAATTT CAAGCAGGCTGAAGGATTAACATCAACAGTGAGAGATGG TCTGGAGATGTCTGGATGCTCAGAGCGTGTCACGTGCAG CAAGCGGAGAAGCTGCCAGGGGCCACAGTTTCTGAGACGA GGCTCAGAGGCTCTTCCATGGCCAGCTCCGTGGCCAGCGA GCCAAGGAGCAGGAGCAGCTCGCTCAACTCCACCGACAGC GGCTCCGGGCTCCTGCCCCCTGGGCTCCAGGCCACCCCTG AGCTGGGCAAGGGCAGCCAGCCCCTGTCAAGAGATTCAA CGCCATCAGCTCAGAGGACTTTGACCAGGAGCTTGTCTGTG AAGCCTATCAAAGTGAAAAGGAAGAAGAAGAAGAAGAAGA CAGAAGGTGGAAGCAGGAGCAGCTGTACAGCTCCCTGGA ATCGACACCTGTCTCGAATTTCTGGGGACAGTCCCCAG TCCTTGAACACAGACTTGCTGTCTGATGACCTCAAGTGTCC TGGGCAGTAGCGTGGATCAGTTAAGTGCAGAGTCTCCAGA CCAGGAAAAGCAGCTTCAATGGTGAAGTGAACGGTGTCCCA CAGGAAAATACTGACCCCCGAAACGTTTAAATGTCCTGGAGG TGTGAGGATCAATGCCCTGATTCTCTGGCTGAGGAAAGATGA CATTAGAACTGAAATGCCACACTGTCAACATGCACATGGG CGGGAGCTGTCAATGGAGCGAGGGAAGATGTGGGAGGCA GTGATGTACGGGACTCGGAGATGAGCCGTGTCTGCAGA TGATGGACCAAATAGCACACAGTTACCCCTTCCAAGAACAG GACAGCTCTCCTGGGGCGCATGATGGGGAAGACATCCAAC CCATTGGCCCCCAAAGCACTTTTGTGAAGTCCCCCTCCT GAACTCACTCACTGTGCCCTTCCAGCCTCAGCTGGGCCCA AGTGCTGAACAGTGGCTGCCTGGGACCAGAGCTGATGAAG GCAGCCCCGTGGAGCCCAGCCAAGAGCAGGACATCCTAAC CAGCATGGAGGCCTCTGGCCACCTCAGCACAAATCTCTGG CATGCTGTCACTGATGATGACACAGGTGAGAAAGAAATAC CCATTCTGAACGTGTCTTGGGGAGTGTGGGAGGACAGCT GACTCCGGTCTCTGCCTTGGCAGCCAGCACTCACAGCCC TGGCTTGAGCAGCCTCCACGGGATCAGACATTGACGTCCA GCGATGAGGAGGACATCTATGCCCACGGGCTTCTTCTTC ATCCTCAGAGACGAGTGTGACAGAGCTCGGACCTAGTTGC TCCCAGCAGGACCTGAGCCGGCTGGGTGCAGAGGACGCGG GGCTGCTCAAGCCAGATCAGTTTGAGAAAGCTGGATGGG CTACTCGGGTCCCGGCTATGGCATCCTCAGCTTGGTGGTC TCCGAGAAGTATATCTGGTGCCTGGAATACAAGGCGGGCC TGTTCGACGCGGTTGCCGGGCGCGGGCTGCGCTGGCA GAAGTTTGAAGATGCTGTCCAGCAGGTGGCAGTCTCGCCC TCAGGAGCCCTTCTCTGGAAGATTGAACAGAAATCTAACCC GGGCTTTTGTCTTGGGAAAGTCAACATCAAGGGGAAGCG GCACTGGTACGAAGCCCTGCCACGGCAGTGTGTGGGCC CTGAGCGATGACACGGCCTGGATCATCAGGACAGTGGGG ACCTATACTTGACAGACAGGTCTGAGCGTGGATCGCCCTTG </p>	
--	--	--	--

[0192]

		<p>TGCCAGAGCCGTAAAGGTGGACTGTCCCTACCCGCTGTCC CAGATCACAGCCCGGAACAATGTGGTGTGGGCGCTGACAG AGCAGAGGGCCCTCCTGTACCGGGAGGGCGTGAGCAGCTT CTGTCCGGAAGGCGAGCAGTGGAAAGTGACATTGTCAGC GAAAGGCAAGCTTTAGAACCCGCTCTGCATAACGCTCGGGG ATCAGCAGACTCTCTGGGCCCTGGACATCCATGGGAACCT GTGGTTCAGAACTGGCATTATTTCCAAGAAAGCCCAAGGA GATGACGACCATTTGGTGGCAAGTGAGCATCACGGACTATG TGGTGTTTGACCAGTGCAGCTTATTTAGACGATAATCCA TGCCACTCACTCGGTGGCCACAGCAGCCCAAGCCCCGTA GAAAAGGTGGCAGATAAGCTGCGCATGGCGTTTGGTCCC AGCAGCTTCAGTGCCAGCCAAGCCTTCTCGGGGTCAATAA CAGCGGTGTCTGGATCTCTCGGGCAAGAATGAATCCAC GTCGCTAAGGGAAGTCTCATAGGCACCTACTGGAATCATG TGGTTCCCGTGGGACAGCTTCTGCTACAAAATGGGCCTT TGTGTGGCTTCTGCAGCTCCACGGAAGGAAGGAACTTC CTGTGGCTGTGCCAGAGCAGCAAGGACCTGTGCAGCGTCA GCGCCAGAGCGCACAGTCCGCGCCCTCCACGGTGCAGCT GCCTCCCGAAGCCGAGATGCGCGCCTATGCCGCTGCCAG GATGCGCTGTGGGCGCTGGACAGCCTCGGCCAGGTGTTCA TCAGGACGCTCTCCAAGAGCTGCCCCACGGGCATGCACTG GACCAAGCTGGACCTCTCCAGCTAGGAGCTGTAAATTG ACAAGCTTGGCATGTGGAATCAGCACATCTGGGCCTGTG ATTCCAGGGGTGGAGTTTACTTCCGTGTAGGGACTCAGCC TCTCAATCCAGTCTCATGCTTCCAGCCTGGATAATGATT GAGCCACCTGTCCAGGTAAGCAGAAGTTAGCTGGTGAAC TCACTCTTCAGTAAGACAGAACTGTGAGGATGCTGGTAC TGGGAAAAAGGATCTGCACAGCCTCTAGAGGCCTCCAGC AAATGCGGGGAGCCATGCCCCAGGGTCTACACACTCTCG TTCATCAACATCACAACTGGAATTCGGGATTGTGAAAGTT TAGAGCTGAACAGACTGTTACAGATTATGAGTCAACACGT ATATTTTCTCTTCAAATAATAATATTTCTGTTTTGACT TTTTACTAAGTGAATATTATTTTTTAAATCTGCCTATATA TTGGAACCTCTATTTTATAATAATAATGATAATAAATCAG TACCCAGAAGTATAAAGAAGTAAAGTTACTTTGAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>	
TPH1	NM_004179.2	<p>TTTTAGAGAATTACTCCAAATTCATCATGATTGAAGACAA TAAGGAGAACAAAGACCATTCCTTAGAAAGGGGAAGAGCA AGTCTCATTTTTTCTTAAAGAATGAAGTTGGAGGACTTA TAAAAGCCCTGAAAACTTTTCAGGAGAAGCATGTGAATCT GTTACATATCGAGTCCCGAAAAATCAAAAAGAAAGAACTCA GAATTTGAGATTTTGTGACTGTGACATCAACAGAGAAC AATTGAATGATATTTTTCATCTGCTGAAGTCTCATACCAA TGTTCTCTCTGTGAATCTACCAGATAATTTTACTTTGAAG GAAGATGGTATGGAAGCTGTTCTTGGTTTCCAAAGAAGA TTTCTGACCTGGACCATTTGCGCAACAGAGTTCTGATGTA TGGATCTGAAGTAGATGCAGACCATCCTGGCTTCAAGAC AATGTCTACCGTAAACGTCGAAAGTATTTTGGCGACTTGG CTATGAACATAAACATGGAGACCCATTCCAAAGGTTGA ATTCAGTGAAGAGGAGATTAAGACCTGGGGAACCGTATTC CAAGAGCTCAACAACTCTACCAACCCATGCTTGACAGAG AGTATCTCAAAACTTACCTTTGCTTTCTAAATATTTGTTG ATATCGGGAGGATAATATCCACAATTGGAAGATGTCTCC AACTTTTTAAAGAGCGTACAGGTTTTTCCATCCGTCCTG TGGCTGGTTACTTATCACCAGAGATTCTTATCAGGTTT AGCCTTTCGAGTTTTTCACTGCACTCAATATGTGAGACAC AGTTCAGATCCCTTCTATACCCAGAGCCAGATACCTGCC</p>	44

[0193]

		<p>ATGAACTCTTAGGTCATGTCCCGCTTTTGGCTGAACCTAG TTTTGCCCAATTCTCCCAAGAAATTGGCTTGGCTTCTCTT GGCGCTTCAGAGGAGGCTGTCAAAAACCTGGCAACGTGCT ACTTTTCTACTGTGGAGTTTGGTCTATGTAAACAAGATGG ACAGCTAAGAGTCTTTGGTGTGGCTTACTTTCTTCTATC AGTGAACCTCAACATGCACTTTCTGGACATGCCAAAGTAA AGCCCTTTGATCCCAAGATTACCTGCAACAGGAATGTCT TATCACAACCTTTCAAGATGTCTACTTTGTATCTGAAAGT TTTGAAGATGCAAAGGAGAAGATGAGAGAATTTACCAAAA CAATTAAGCGTCCATTGGAGTGAAGTATAATCCATATAC ACGGAGTATTAGATCCTGAAAGACACCAAGAGCATAACC AGTGCCATGAATGAGCTGCAGCATGATCTCGATGTTGTCA GTGATGCCCTTGCTAAGGTGAGCAGGAAGCCGAGTATCTA ACAGTAGCCAGTCATCCAGGAACATTTGAGCATCAATTGCG GAGGTCTGGGCCATCTCTTGGCTTTCCTTGAACACCTGATC CTGGAGGGACAGCATCTTCTGGCCAAACAATATATCGAA TTCCACTACTTAAGGAATCACTAGTCTTTGAAAATTTGTA CCTGGATATTCTATTTACCACTTATTTTTTTTGTAGTTT TATTTCTTTTTTTTTTTGGTAGCAGCTTAAATGAGACAAAT TTATATACCATAACAAGCCACTGACCAACCATTTTAAATAG AGAAGTTGTTGACCCAATAGATAGATCTAATCTCAGCCT AACTCTATTTTCCCCAATCCTCCTTGAGTAAAATGACCCCT TTAGGATCGCTTAGAATAACTTGAGGAGTATTATGGCGCT GACTCATATTGTTACCTAAGATCCCCTTATTTCTAAAGTA TCTGTTACTTATTGC</p>	
TRMT112	NM_016404.2	<p>GGCCACCCGAGAACAGAGCTTCCGGGACCCACGCCTCGT TTGCATGGGTGCTGGACAGCCGACGCAACTACAAATGGG GCGGAGCTTTCGGCACTGGAGCAGCTAATTGTCATATAGG AATGAGGTGCGGCTCGGCTTCCATGGGCCTAATTTACAGA TAGGGCGGTATTTCTGCCCCCTAACCAGAAAGTGGGATACA GAGGACGACGGTGTAGGCGCCTGTGTAGGAGTAAATGT GTTTATTTTGCATTCAACGAGAGCTCCTGCATTGCAGCTA TTTTGCATATGATTTGCATCTTACGAAGAATTTGTGGCAA AAAAAAGCTGGGCGTGCGCCGTAGGAACCTCCTGCTGAGA CGCTTCCGGTAGCGGCGCGTGACCCGACAGGTCTTTCACC TACCTACCTCAGCTCCACAAAACACGAGAAGTCCAGCAA GTTCCGCACTTCCGGTTCTCCTGGCTATCCAATAGCATCG AGAGGAGCATCCCCGGAAGTGAGGACGCGGAGGACGACCT TTTTCCGGTTCCGGCCTGGCGAGAGTTTGTGCGGCGACAT GAAACTGCTTACCCACAATCTGCTGAGCTCGCATGTGCGG GGGGTGGGGTCCCGTGGCTTCCCCCTGCGCCTCCAGGCCA CCGAGGTCCGTATCTGCCCTGTGGAATTCAACCCCAACTT CGTGGCGCGTATGATACCTAAGTGGAGTGGTCCGCGTTC CTGGAGGCGGCCGATAAAGTGGCTGTATCCAGGTGCCGA AAGGGCCGGTTGAGGGATATGAGGAGAATGAGGAGTTTCT GAGGACCATGCACCACCTGCTGCTGGAGGTGGAAGTGATA GAGGGCACCTGCAGTGCCCGGAATCTGGACGTATGTTCC CCATCAGCCGCGGGATCCCCAACATGCTGCTGAGTGAAGA GGAACCTGAGAGTTGATTGTGCCAGGCGCCAGTTTCTTCT GTTATGACTGTGTTATTTTGTGATCTATACCTGTTTCC GAATTCTGCGGTGTATCCCCAACCCCTTGACCCAATGAC ACCAAAACACAGTGTTTTGGAGCTCGGTATTATATATTTT TTCTCATTAAGGTTTAAACCAAAAGCGGTTTCTCTTTG CAGCAAATATACATTAAATAGAGTCTCTGTACAGCCAAG GGCTCTGGGCCCCGGCTTGGCCCATGTCCCTGCGCCTCCC TGGCCAAACCAAAAATAATATAGTGTTATTGCTCTGCA GGCATAGAGGCAGTGCTCTCCTACCCCTGAGGAGGCTC</p>	45

[0194]

		<p> GTTGGGAGCTGATGGGGAAGCCCTG CACACACACACATACACAGAATCCTCAGATAACAGGAGGC AATAAATCCAACAGCACATCCACGTTTACAGAGAACAGTGTC CCTGCTGTCTTGCTAACAGCTGCCAATACCTCACTGAGTG CCTCACACCAACATGGGCTCCAAGTGAGTTTCTTCGTCT GGGCAGACTCCCTCCCTCTTCCATAAAGGCTGCAGGAGA CCTGTAGCTGTACAGGACCTTCCCTAAGAGCCCGCAGGG GAAGACTGCCCCAGTCCGGCCATCACCATGCTCCGGACCA TTCTGGATGCTCCCCAGCGTTGCTGAAGGAGGGGAGAGC GTCCCGGCAGCTGGTGTGGTGGTGGTATTCTGTCGCTTTG CTCCTGGACAACATGCTGTTTACTGTGGTGGTGCCAATTG TGCCCACTTCTTATATGACATGGAGTTCAAAGAAGTCAA CTCTTCTCTGCACCTCGGCCATGCCGGAAGTCCCCACAT GCCCTCGCCTCTCTGCCTTTTCCACCATCTTCTCTCTCT TCAACAACAACACCGTGGCTGTTGAAGAAAGCGTACCTAG TGGAAATAGCATGGATGAATGACACTGCCAGCACCATCCCA CCTCCAGCCACTGAAGCCATCTCAGCTCATAAAAACAAC GCTTGCAAGGCACAGGTTTCTTGGAGGAAGAGATTACCCG GGTGCGGGTCTGTTTGTCTTCAAAGGCTGTGATGCAACTT CTGGTCAACCCATTCTGGGGCCCTCTCACCACAGGATTG GATATCATATCCCATGTTTGTGGCTTGTATCATGTT TCTCTCCACAGTTATGTTTGTCTTTTCTGGGACCTATACT CTACTCTTTGTGGCCCAACCTTCAAGGCATTGGATCTT CATTTTTCATCTGTTGCAGGTCTTGAATGCTGGCCAGTGT CTACACTGATGACCATGAGAGAGGACGAGCCATGGGAACT GCTCTGGGGGGCTGGCCTTGGGGTTGCTGGTGGGAGCTC CCTTTGGAAGTGTAATGTACAGATTGTTGGGAAGTCTGCG ACCCTTCTCATCTGCGCTTCTGGCACTACTGGATGGA GCACTCCAGCTTTCATCCTACAGCCTTCCAAAGTCTCTC CTGAGAGTGCCAAAGGGGACTCCCCCTCTTTATGCTTCTCAA AGACCTTACATCCTGGTGGCTGCAGGGTCCATCTGCTTT GCCAACATGGGGTGGCCATCCTGGAGCCACACTGCCCA TCTGGATGATGCAGACCATGTGCTCCCCAAGTGGCAGCT GGGTCTAGCTTCTTGCTGCCAGTGTGTCTACCTCATT GGCACCAACCTCTTTGGTGTGTTGGCCAACAGATGGGTC GGTGGCTGTGTCCCTAATCGGGATGCTGGTAGTAGGTAC CAGCTTGCTCTGTGTTCTCTGGGCTCACAATATTTTGGT CTCATTGGCCCCAATGCAGGGCTTGGCCTTGCCATAGGCA TGGTGGATTCTCTATGATGCCCATCATGGGGCACCTGGT GGATCTACGCCACCTCGGTGTATGGGAGTGTCTACGCC ATCGCTGATGTGGCTTTTTCATGGGCTTTGCTATAGGTC CATCCACCGGTGGTGCCATTGTAAGGCCATCGGTTTTCC CTGGCTCATGGTCATCTAGGGTCTCAACATCGTCTAT GCTCCACTCTGCTACTACCTGCGGAGCCCCCGGCAAAGG AAGAGAAGCTTGCTATTCTGAGTCAGGACTGCCCCATGGA GACCCGGATGATGCAACCCAGAAGCCACGAAGGAATTT CCTCTGGGGGAGGACAGTGATGAGGAGCCTGACCATGAGG AGTAGCAGCAGAAGGTGCTCCTTGAATTCATGATGCCTCA GTGACCACCTCTTCCCTGGGACCAGATCACCATGGCTGA GCCCACGGCTCAGTGGGCTTACATACCTCTGCCTGGGAA TCTTCTTCTCTCCCTCCCATGGACACTGTCCCTGATACT CTTCTCACCTGTGTAACCTGTAGCTCTTCTCTATGCCTT GGTGCCGAGTGGCCATCTTTTATGGGAAGACAGAGTGA TGCACCTTCCCGCTGCTGTGAGGTTGATTAACTTGAGCT GTGACGGGTCTGCAAGGGTGAATCATGATAGAGGTG GTAGTGAGTAATGTGCCCTGAAACAGTGGGGTGAATGA CAAGCCTCTTAAATCTGTTGCTGATTTTCTCTGGCATAG </p>	46
--	--	--	----

[0195]

		TCCCAACAGATCGGAAGAGTGTTACCCCTCTTTCTCCTCAAC GTGTTCTTTCCCGGGTTTTCCAGCCGAGTTGAGAAAAATG TTCTCAGCATGTCTTGCTGCCAAATGCCAGCTTGAAGAG TTTTGTTTTGTTTTTTTCATTTATTTTTTTTTTAATAA AGTGAGTGATTTTCTGTGGCTAAATCTAGAGCTGCTAAA AGGGCTTTACCCCTCAGTGAAAAGTGCTTCTATTTCATT ATCTTTCAGAAACAGGAGCCCATTTCTCTTCTGCTGGAGT TATTGACATCTCCTGACCTCCCTGTGTGTTCTTACCTT TTCTGAACTCTTAGACTCTTAGAAATAAAGTAGAAGAA AGACAGAAAAATAACTGATTAGACCCAAGATTTTCATGGG AAGAAGTTAAAAAGAACTGCCTTGAATCCCTCCTGATTG TAGATTTCTTAACAGGAGGGGTGTAATGTGACATTGTTCA TACTTGCTAATAAATACATTATTGCTTAATCAAAAAAAA AAAAAAA	
VMAT2	NM_003054.4	AGAGCCGGACGGGGTAAACTGAGCGGCGGCGGGGGCGC TGGGGCGGAGACTGCGACCCGGAGCCCGGAGCTGACGG AGCCCACTGCGGTGCGGGCGTTGGCGCGGGCACGGAGGAC CCGGGCAGGCATCGCAAGCGACCCGAGCGGAGCCCGGA GCCATGGCCCTGAGCGAGCTGGCGCTGGTCCGCTGGCTGC AGGAGAGCCCGCGCTCGCGGAAGCTCATCCTGTTTCATCGT GTCTCTGGCGCTGCTGCTGGACAACATGCTGCTCACTGTC GTGGTCCCCATCATCCCAAGTTATCTGTACAGCATTAAGC ATGAGAAGAATGCTACAGAAATCCAGACGGCCAGGCCAGT GCACACTGCCTCCATCTCAGACAGCTTCCAGAGCATCTTC TCCTATTATGATAACTCGACTATGGTCACCGGGAATGCTA CCAGAGACCTGACACTTCATCAGACCGCCACACAGCACAT GGTGACCAACGCTCCGCTGTTCTTCCGACTGTCCCACT GAAGACAAAGACCTCCTGAATGAAAACGTGCAAGTTGGTC TGTTGTTTGCTCGAAAGCCACCGTCCAGCTCATCACCAA CCCTTTCATAGGACTACTGACCAACAGAATGGCTATCCA ATTCATATTTGCGGGATTCTGCATCATGTTTGTCTCAA CAATTATGTTGCTTCTCCAGCAGCTATGCCTTCCTGCT GATTGCCAGGTCGCTGCAGGGCATCGGCTCGTCTGCTCC TCTGTGGCTGGGATGGGCATGCTTGCCAGTGTCTACACAG ATGATGAAGAGAGAGGCAACGTATGGGAATCGCCTTGGG AGGCCTGGCCATGGGGGTCTAGTGGGCCCCCCTTCGGG AGTGTGCTCTATGAGTTTGTGGGAAGACGGCTCCGTTC TGGTGCTGGCCGCTGGTACTCTTGGATGGAGCTATTCA GCTCTTTGTGCTCCAGCCGTCCCGGTGACGCCAGAGAGT CAGAAGGGGACACCCCTAACACGCTGCTGAAGACCCGT ACATCCTCATGTGCTGCAGGCTCCATCTGCTTTGCAACAT GGGCATCGCCATGCTGGAGCCAGCCCTGCCATCTGGATG ATGGAGACCATGTGTTCCCGAAAGTGGCAGCTGGGCGTTG CCTTCTTGCCAGCTAGTATCTCTTATCTCATTGGAACCAA TATTTTGGGATACTTGACACAAAAATGGGGAGGTGGCTT TGTGCTCTTCTGGGAATGATAATTGTTGGAGTCAGCATTT TATGTATTCCATTGCAAAAAACATTTATGGAATCATAGC TCCGAACCTTGGAGTTGGTTTGAATGGAATGGTGGAT TCGTCAATGATGCCTATCATGGGCTACCTCGTAGACCTGC GGCACGTGTCCTCTATGGGAGTGTGTACGCCATTGCGGA TGTGGCATTTGTATGGGGTATGCTATAGTCTCTCTGCT GGTGGTGCTATTGCAAGGCAATTGGATTTCATGGCTCA TGACAATTATGGGATAATTGATATTCTTTTGGCCCTCT CTGCTTTTTCTTCGAAGTCCACCTGCCAAGAAGAAAAA ATGGCTATTCTCATGGATCACAACCTGCCCTATTAACAAA AAATGTACACTCAGAATAATATCCAGTCATATCCGATAGG TGAAGATGAAGAATCTGAAAGTGACTGAGATGAGATCCTC	47

[0196]

		AAAAATCATCAAAGTGTTTAATTGTATAAAACAGTGTTC CAGTGACACAACCTCATCCAGAACTGTCTTAGTCATACCAT CCATCCCTGGTGAAAGAGTAAACCAAAGGTATTATTTTC CTTTCCATGGTTATGGTCGATTGCCAACAGCCTTATAAAG AAAAGAAGCTTTTCTAGGGGTTGTATAAATAGTGTGA AACTTTATTTTATGTATTTAATTTTATTAATATCATACA ATATATTTTGATGAAATAGGTATTGTGTAATCTATAAAT ATTTGAATCCAAACCAATATAATTTTAACTTACATTA ACAAACATTTGGGCAAAAATCATATTGGTAATGAGTGTTC AAAATTAAAGCACACATTATCTCTGAGACTCTCCAACAA AGAGAACTAGAATGAAGTCTGAAAACAGAAATCAAGTAA GACAGCATGTTATATAGTGACACTGAATGTTATTTAACTT GTAGTTACTATCAATATATTTATGCGTTAAACAGCTAGTT CTCTCAAGTGTAGAGGACAAGAAGTGTGTCTAGTTATCTT TTGAATCCATAAATCTTAGCTGGCATTAGTTTCTATGTA ATCACCCTACCTAGAGAGAGTTGTAATTTATGTTAACAT GTTATCTGGTTGGCAGCAAACTAAAGCAATAAAGGAA AAACAGTAAATGTTCCGAAAGCAGAGAAAAGCAACCAAC ATATTGTTTATGAACAAAAGCTTCCCTTAAAGATGCATA CTTGTCTTACTGGATGAAGAAAATTGAGGGTACATGTACC TTATACTGTCAAGGTGTTTAAACATGATAAGGTTAATCG CCATCTACTTCAAGTTTTAGAAAAGGAAACAAGAGCTGA AAACAGCTGCTCTGACTTTAATATCTGACTATATCTTTGA TCTGTTTGCAGGTCTCAAGTGTCTTAGGAATATATT TATTTTAGGTTGTCTGAAACTACTATTTTTAGACTCCTG AAAGTTGTTACATCAATGTGAAGCAAAATTTAAATGAA AATGAAGAATGAAATTTATGTCTTGAATCATATATTAAGAA GTAAAAATAATAGTGATCAGGCAGAAAAGAAAATGGAAC ATCTAAAAATGTATGTGCTAATATATCATCCAGTGTGCA GTGTTGTGTATTTTCTAAGCATGACAACATTGATGTGCC TTTTCAGTGTAACAGCAAACTACTGTTAGTGAACATTGTCA ATTTATGTCTTTTGTGTTAAGAGATATGACTGGAGTGTGCA GTGTGGAATGTCTCTAATACTACTTGTGAATCCTGCAGTT CTATAATCATAAACAAAAATTACTTAGTTTCGTTAAGCTA AGATTGTGTTTGTGTTAATCTCGACATCAAGGAGCAAGA ACTTTAGAACAGACTCCTCAATCTGTGACTTCTTTATTC TCTAGGAAAGTAACACTTCGTTTCATGAAGCTTTTCTGTG GGGCTTCGATTATTTCAAGTCTGGTTTCTAAGTGCAGTGT GTTTGAAGCAACGAACCTCCAACCTCACTTATTGGCATT GGGCAACTTGGCCAAGTCTGCCACTTGGGAAGATGGCTCT GGAGGAAACTCTCATATGGCTAAAAAGGCAGGCTAGTTTC TTAATTTCTACAGGGGTAGAGCCTTAAAAAGAACGTGCTA CAAATTGGTTCTCTTTGAGGGTTTCTGGTTCTCCCTGCCC CCAATACCATATACCTTTATGCAATTTTATTTTGCCTTT ACGGCTCTGTGTCTTTCTGCAAGAAGGCCTGGCAAAGGTA TGCCTGCTGTTGGTCCCTCGGATAAGATAAAATATAAAT AAAACCTTCAGAACTGTTTGGAGCAAAAGATAGCTTGTA CTTGGGGAAAAAATTCTAAGTTCTTTTATATGACTAATA TTCTTGGTTAGCAAGACTGGAAGAGGTGTTTTTTAAAAA TGTACATACCAGAACAAAGAACATACAGCTCTCTGAACAT TTATTTTTTGAACAGAGGTGGTTTTTATGTTTGGACCTGG TAATACAGATACAAAACTTTAATGAGGTAGCAATGAATA TTCAACTGTTTGACTGCTAAGTGTATCTGTCCATATTTTA GCAAGTTTACTTAATAAATCTTCTGAACCATGAAAAAAA AAAAA	
VPS13C	NM_001018088.2	CCGGAGGGGCTGTCAATTTGCAGCGCTGGTCGAGCCCTCA GCTGCGCCGGGCGGTTCCGGCTCCTCCCTCTCCTTGTGCC	48

[0197]

	<p>TCAGCGCCACCATGGTGTGGAGTCGGTGGTCGCGGACTT GCTGAACCGCTTCCTGGGGGACTATGTGGAGAACCTGAAC AAGTCCCAGCTGAAGCTGGGCATCTGGGGCGGAAATGTGG CTTTAGATAAATCTACAGATAAAAGAAAATGCCCTGAGTGA ATTGGATGTTCCCTTTAAAGTCAAGGCTGGCCAAATGAT AAATTAACTTTGAAGATTCCCTTGAAGAACCCTTTATGGAG AAGCAGTTGTTGCCACCTCGAAGGATTATACCTGCTTGT TGTCCCTGGAGCAAGTATTAAGTATGATGCTGTAAAAGAA GAAAAATCCTTGCAGGATGTTAAACAGAAAGAGCTATCCC GAATTGAAGAAGCCCTTCAAAAAGCAGCAGAAAAAGGCAC ACATTCAGGGGAGTTTATATATGGCTTGGAGAACCTTGT TACAAGGACATCAAGCCTGGACGTAAACGTAAAAAGCACA AAAAACATTTTAAGAAACCTTTTAAAGGTCTTGATCGTTC AAAAGATAAGCCAAAAGAAGCCAAAAGGATACATTTGTG GAAAAATTGGCAACTCAAGTAATAAAAAATGTACAAGTAA AAATCACAGATATTCACATTAATATGAAGATGATGTCAC TGATCCAAAGCGGCTCTTTTCAATTTGGTGTCACTGGGA GAGCTTAGTCTACTGACTGCAATGAACACTGGACTCCAT GCATATTAATGAAGCAGACAAAATATATACAAGCTTAT ACGACTTGATAGTCTTAGCGCTACTGGAATGTAAATTGC AGCATGTCTTACCAGAGATCAAGGGAACAGATTTTGGATC AGCTGAAAAATGAAATTCTTACAAGTGGAATATACCCCC AAATTATCAATACATTTTCCAGCCAAATACAGCCTCTGCA AAACTCTACATGAATCCTTATGCAGAAATCAGAGCTCAAAA CGCCCAAACCTGGATTGCAACATAGAAATACAAAATATTGC CATTGAACTGACCAACCTCAGTACTTAAGTATGATTGAC CTTTTGGAGTCAGTGGATTATGGTTAGGAATGCGCCTT ATAGGAAATACAAGCCTTATTTACCACCTCATACCAATGG TCGACGATGGTGGAAATATGCAATTGATTCTGTTCTTGAA GTTTATATAAGAAGGTATACACAGATGTGGTCATGGAGTA ACATAAAAAAGCAGCAGGAGTACTCAAGAGTTATAAAAT TGCCTACAAAAACAAGTTAACACAGTCTAAAGTCTCAGAA GAAATACAGAAAGAAATTCAGGACTTGGAGAGAGCTCTAG ATGTTTTTAACATAATTTTAGCAAGGCAACAGCACAAGT TGAGGTGATTCGGTCTGGGCAAAAATTAAGGAAAAAGTCT GCTGACACAGCGAGAAACGTGGAGGCTGGTTTAGTGGGT TGTGGGGTAAGAAAGAGTCTAAGAAAAAGGACGAAGAATC ATTGATTCCTGAACTATTGATGACCTTATGACTCCAGAG GAAAAAGATAAACTCTTCACTGCCATTGGTTATAGTGAGA GTACCCACAACCTAACTTTACCTAAGCAGTATGTTGCCCA TATTATGACCTGAAGTTAGTAAGCACCTCTGTTACGATA AGAGAAAACAAGAAATATCCAGAAATACTAAAAATTCAGA TAATTGGCCTGGGCACTCAAGTATCTCAGCGACCGAGGAGC ACAAGCACTTAAGGTAGAAGCGAAATTAGAACACTGGTAT ATAACAGGTTTGAGACAGCAGGATATTGTGCCATCACTTG TGGCTTCAATTGGTGACACTACATCATCCTTGCTTAAAT TAAATTTGAAACCAATCCGGAGGATAGTCCTGCTGACCAG ACTCTGATTGTTTCACTCCAGCCTGTGGAGGTCATCTATG ATGCTAAAACGTGCAATGCAGTGGTTGAATCTTTCAATC AAATAAGGGATTGGATCTTGAGCAATAACATCAGCAACA TTGATGAAGCTGGAAGAAATTAAGGAGAGAACAGCTACAG GACTTACATATTTTAAAGTCTGAAAAGTCCCTTGATTT AAGGATAAATCTGAAGCCTTCTTATCTAGTAGTTCCACAG ACGGGTTTCCACCATGAAAAGTCAGATCTTCTGATTTTAG ATTTTGGTACATTTTCAGCTCAACAGTAAAGATCAAGGTTT ACAGAAGACTACTAATTCATCTCTGGAAGAAATAATGGAT AAGGCATATGACAAGTTTGATGTTGAAATAAAAAATGTAC</p>	
--	--	--

[0198]

		<p> AACTACTTTTGGCAAGAGCAGAGGAAACCTGGAAAAAGTG TCGATTTTCAGCATCCATCAACTATGCATATATTGCAACCC ATGGATATTTCATGTTGAGTTGGCTAAGGCCATGGTAGAAA AAGACATTAGAATGGCCAGATTAAAGTGTGAGGAGGACT TCCTTTGATGCATGTGAGAATTCTGACCAGAAGATGAAA GATGTGCTATATTTGATGAACAGTATACCTTTGCCACAGA AATCATCAGCCAGTCTCCAGAGAGACAGGTATCCTCAAT TCCTATTATTTTCAGGTGGTACAAAAGGTCTACTTGGTACT TCCTATTGCTAGACACTGTGGAATCAGAGTCTGATGATG AGTATTTTGTGATGCTGAAGATGGAGAACCACAGACTTGTA AAGTATGAAAGGATCAGAACTTAAAAAGCTGCAGAGGTC CCAAATGAGGAGCTCATCAATCTTCTACTCAAGTTTGAAA TTAAAGAAGTGATTTTGGAAATTACTAAACAGCAGAAAGA AGAAGATACAATTCTAGTATTTAATGTTACTCAGTTAGGA ACAGAGGCCACAATGAGAACATTGACTTAAGTGTGGTAT CTTATTTAAAGAAAATCAGCTTGGATTATCATGAAATTGA AGGATCCAAAAGGAAGCCCTTCACTTGATTAGCTCTTCT GACAAACCTGGATTAGATCTTTGAAAGTGGAGTATATTA AGGCTGATAAGAATGGACCTAGTTTTCAAAGTCTTTTGG AAAAAGTGAACAAACAGTTAAGGTGGCCTTTTCATCTTTA AATCTGTTGCTGCAACACAAGCTCTGTGCTTCTATTA ATTACCTCACAACCATTTCCATCTGATGATCAAAGCAT AAGTGTGCTAAGGAGGTACAATTTCACTGAAAACAA CAAAAAATTCAGTCTGCCAAAAGCGATTGTATCCTCCA GAGATAGTGACATTATTGATTTCAAGCTATTTGCCAAGTT GAATGCTTTCTGTGTCATTGTTGCAACGAAAAGAACAA ATCGCCGAAATCAAGATTCAAGGACTGGATTCTCCCTTT CTCTCCAGTCAAGAAAGCAGTCACTTTTGCCCGACTAGA AAATATTATTGTCACAGATGTTGATCCAAAGACAGTTCAT AAGAAAGCTGTGTCAATAATGGGAAATGAAGTTTCCGTT TTAATTTGGATTGTATCCAGATGCTACTGAGGGGGATT GTATACTGACATGTCCAAAGTGGATGGTGTGCTGTCTCTG AATGTTGGCTGTATTGAGATTGTCTATCTTCATAAATTC TTATGTCACTTCTGAACTTCTGAAATAATTTCCAGACAGC CAAAGAGTCTCTGAGTGTGCCACTGCCAGGCTGCAGAA AGGGCTGCCACAAGTGTGAAAGATCTTGCCAGAGGAGTT TTCGTGTTCCATCAATATTGATTTGAAAGCACCGTTAT AGTCATCCACAGTCTTCTATTTCCACCAATGCAGTAGTG GTAGATCTTGGGTTAATCAGAGTTCATAATCAGTTCACT TGGTGTCTGATGAAGACTACTTAAATCCTCCAGTAATTGA TAGAATGGATGTGAGCTAACAAAGCTTACATTTATAGG ACAGTGATCCAGCCAGGCATCTACCATCCTGATATTGAGC TGTGTCACCAATTAAGTGGAAATTTCTGTAAATCGGAA TCTAGCTGCATCTTGGTACCACAAGGTGCCTGTTGTGGAA ATTAAGGACATCTTGATTCAATGAATGTTAGTCTAAATC AAGAAGATCTTAATCTTTTATTAGGATACTAACAGAAAA TCTCTGTGAGGGTACTGAAGACTTGATAAAGTGAACCA AGAGTACAAGAGACAGGTGAAATTAAGAGCCCTTGAAA TCTCTATATCACAAAGATGTACATGATTCAAAAAATACTTT AACAACTGGAGTGGAGAAATTAGGTCTGTAGACATCATT AATATGCTGCTGAATTTTGAATTAAGAGGTTGTGGTTA CTTTGATGAAAAATCAGAAAAAGGAAGGCCTTTACA TGAGCTAAATGTCTGCAACTTGGAAATGGAAGCTAAGTT AAAACCTATGACATGACTGCTAAAGCTTATCTAAAAAAA TTAGTATGCAGTGCTTTGATTTCACTGACTCTAAAGGGGA ACCTCTTCATATTAACTCTTCTAATGTGACTGACGAA CCCCTTCTGAAATGTTACTGACAAAGGCAGACAGTGATG </p>	
--	--	--	--

[0199]

		<p> GACCAGAATTTAAACTATTTCATGACAGTACCAAACAGAG ACTGAAGGTTTCATTTGCATCCTTAGACTTAGTACTTCAT TTGGAAGCTTTACTTTCTTCATGGATTTTTTATCATCTG CTGCTCCATTCTCTGAGCCTTCTCTCTGAGAAGGAATC CGAGCTGAAACCACTTGTGGGGAGTCCAGAAGTATCGCT GTCAAAGCTGTATCCAGCAACATTTCCCAAAGGATGTGT TTGATTTAAAGATCACAGCTGAATTAAATGCATTTAATGT CTTTGTCTGTGATCAGAAGTGTAACATTGCAGATATTAAA ATACATGGAATGGATGCCTCTATTCTGTGAAGCCTAAGC AGACTGATGTGTTTGCCAGACTTAAGATATTATAGTTAT GAATGTAGATTGCAGTCCATTACAAAAAGGCTGTCTCT ATTTTGGGAGATGAAGTCTTTAGGTTCCAAGTACTCTTT ATCCAGATGCCACAGAAGGAGAGGCTATGCTGATATGTC CAAAGTAGACGGCAAAGCTTAGTTTAAAGTGGGTGTATT CAGATTGTTTATGTTTCAAAATCTTCATGTCTCTTTTGA ACTTCCTCAACAATTTCCAAAGTCTAAAGAAGCTTTGAG TACAGCCACAGTCCAGGCTGCAGAAAGAGCTGCTTCCAGC ATGAAAGACTTGGCTCAAAGAGTTTCCGCTTTTGTATGG ATATTAATTTGAAAGCACCAGTTATTATTATTCCTCAGTC TTCAGTATCACCTAATGCTGTTATAGCAGATCTGGGTTTA ATCAGAGTTGAAACAAAGTTTAGCTTGGTTCCTATGGAAC ATTATTCCTCTCCAGTCATTGATAAAATGAACATCGA ACTCACTCAGTTGAAGCTGTCAAGAACTATTTTGCAGGCT AGCTTGCCACAAAATGACATTGAAATTTTAAACCAAGTCA ACATGCTTTTGTCCATACAGCGAAAGTCTAGCAGCAGCATG GTATGTGCAAAATTCAGGGATGGAGATAAAGGAAAACTA AAACCTATGCAGGTTGCTCTCAGTGAAGATGACTTGACAG TTTTAATGAAAATTTTGCTAGAAAATCTTGGAGAAGCTTC CTCACAACCAAGCCCTACACAGTCTGTGCAGGAGACTGTA AGAGTGAGAAAAGTTGATGTTTCAAGTGACCTGACCATC TCAAAGAACAGAAGATTGGACAGACTCAAAGCTCTCTAT GAACCAGATTGTCAGTCTCCAATTTGACTTTCACCTTTGAA TCTCTTTCCATTATCCTTTATAACAATGATATCAACCAGG AATCTGGAGTTGCATTTTATAATGACAGTTTCCAAGTGG TGAAGTCAAGTACATCTTATGGCCTCCTCAGGGAAGATG TTTAAGGATGGCTCAATGAATGTCAGCGTTAACTTAAGA CATGCACCCTTGATGATCTCAGAGAAGGAATTGAGAGAGC AACATCGAGAATGATTGACAGAAAGAAATGACCAAGATAAC AACAGTTCTATGATTGATATAAGTTACAAACAGACAAAA ATGGAAGTCAAATTGATGCTGTTCTTGACAAGCTGTATGT ATGTGCCAGTGTGGAATTTCTGATGACTGTGGCAGATTT TTTATCAAAGCTGTGCTCAGAGTCCAGAAAATGTGGCAA AAGAAACACAGATTTTACCAAGACAGACTGCCACAGGGAA GGTCAAGATAGAGAAAGATGACTCTGTTAGACCAAATATG ACTTTAAAGGCCATGATCACAGATCCAGAAGTGGTATTTG TTGCCAGCCTGACAAAGGCTGATGCTCCTGCTCTGACAGC CTCGTTTCAGTGCAACCTTTCTCTGTCAACATCCAACTC GAACAGATGATGGAAGCTTCTGTGAGAGATCTGAAAGTGC TCGCTTGCCCTTTTCTCAGAGAAAAGAGAGGAAAAACAT TACCACAGTCTTGACGCCCTGTTCTTTATTTATGAAAAA TGTACGTGGGCTTCAGGAAAGCAAAATATAAATATTATGG TTAAGAAATTTATAATTAGATTTACCCATAATTCTTAA TACTGTGTTGACAATCATGGCTGCATTGTCTCCAAAAACA AAAGAAGATGGATCCAAAGATACGTCTAAGGAAATGGAAA ATCTTTGGGGTATCAAATCGATTATGATTATAACACTTG GTTTCTTGGTGTGACACGGCAACAGAAATAACGGAAGC TTCAAAGGCATTGAACATTCACTGATAGAGGAAAAATTGTG </p>	
--	--	--	--

[0200]

		<p>GTGTTGTTGTAGAATCCATTCAAGTTACCTTAGAATGTGG CCTTGGACATCGAACTGTACCTTTATTATTGGCAGAGTCT AAGTTTTTCAGGAAATATTAATAATGGACTTCTCTAATGG CTGCTGTTGCTGACGTGACACTACAGGTGCACTATTACAA TGAGATCCATGCTGTCTGGGAGCCACTGATTGAGAGAGTG GAGGGGAAGAGACAATGGAATTTAAGGCTTGATGTAAAGA AGAACCAGTTTCAAGGATAAAAGTTTGCTGCCAGGAGATGA TTTTATTCTGAGCCACAAATGGCAATTCATATTTCTTCA GGAATACAAATGAATATAACAATATCCAAAAGTTGCTTA ATGTTTTCAACAATTTAGCAAAAAGGTTTTTCAGAGGGCAC TGCTTCTACTTTTGACTACTCTTTAAAGGACAGAGCTCCT TTTACGGTAAAAATGCTGTAGGTGTTCCCATTAAGGTGA AGCCCAATTGTAATCTCAGAGTAATGGGCTTCCCTGAGAA AAGTGATATTTTTGATGTTGATGCTGGCCAGAATTTGGAA CTGGAGTATGCCAGCATGGTACCTTCAAGTCAAGGGAACC TATCTATATTGAGCCGTCAAGAAAGCTCCTTCTTCACTCT GACCATTGTACCTCATGGATATACAGAAGTTGCAAAATATC CCTGTGGCCAGACCTGGACGGCGATTGTATAATGTACGGA ATCCCAATGCCAGTCATCTGACTCTGTCTTGGTACAAAT TGATGCAACTGAAGGGAATAAAGTAATTACCCTTCGCTCT CCTCTACAGATCAAAAACCATTTCTCCATTGCATTTATCA TCTATAAATTTGTTAAGAAATGTTAAGCTATTGGAGCGCAT TGGGATAGCCAGACCTGAAGAGGAGTTCCATGTTCTTTA GATTATATAGATGTCAATTGTTTATCCAGCCAGCTGGAA TCTTAGAGCATCAGTACAAAGAATCTACCCTTATATTTT CTGGAAGGAAGAAGCTTATAGGAGCAGGGAAGTCAGATGC ATGTTGCAGTGTCCATCAGTAGAAGTCAGCTTCTTACCTC TCATAGTGAATACAGTTGCTCTGCTGATGAATTGAGCTA CATATGTACACATGGGGAAGACTGGGATGTAGCTTACATT ATTCTATCTTTATCTCTCTCACTTTGCGGAATCTTCTCC CATATTCCTAAGATATTTACTTGGAGGAACAGCAGAAAC TCATGAGCTGGCAGAAGGCACTACTGCTGATGTTCTGCAT TCGAGAATCAGTGGTGAAATAATGGAATTAGTCTGGTGA AATACCAGGGCAAAAAGTGAATGGACATTTCCGCATACG TGATACACTACCAGAATTTCTCTGTGTGTTTTCTTCT GACTCCACAGAAGTGACGACAGTCGACCTGTGCTCCACG TCAGGAGAATTGGCAGCCGGATGGTGCTGTCTGCTTTAG TCCCTATTGGTTAATCAACAAGACTACCCGGGTTCTCCAG TATCGTTCAGAAGATATTCATGTGAAACATCCAGCTGATT TCAGGGATATTATTTTATTTCTTTCAAGAAGAAGACAT TTTTACTAAAAATAAGGTACAATTAATAATTTCAACCAGT GCCTGGTCCAGTAGTTTCTCATTGGATACAGTGGGAAGTT ATGGGTGTGTGAAGTGTCTGCCAACAATATGGAGTACCT GGTTGGTGTAGCATCAAAATGAGCAGTTTCAACCTTTCA CGAATAGTTACCTGACTCCCTTTTGTACCATTGCAAAACA AGTCATCATTAGAACTAGAAGTTGGCGAGATTGCATCTGA TGGCTCAATGCCAACTAATAAATGGAATATATTGCTTCT TCAGAGTGCCTTCCATTTTGGCCAGAAAGTTTGTGAGGCA AACTTTGTGTGAGAGTGGTGGGCTGTGAAGGATCTTCCAA ACCATTTCTTTATAACCGACAGGATAATGGCACTTTATTG AGCTAGAAGATCTGAATGGGGGTATCTTGGTGGATGTAA ACACTGCCGAACATTCAACTGTCTATAACTTTTTCTGATTA CCATGAGGGATCTGCACCTGCCTTGATAATGAACCATACA CCATGGGACATCCTCACATACAAACAGAGTGGGTCACCAG AAGAAATGGTCTTGCTGCCAAGACAGGCTCGACTTTTGC CTGGGCAGATCCTACTGGTACCAGAAAACCTTACATGGACA TATGCAGCAAATGTTGGGGAACATGATCTGTTAAAGGATG</p>	
--	--	---	--

[0201]

		<p> GATGTGGACAGTTTCCATATGATGCAAAACATCCAGATACA CTGGGTATCATTTCTGGATGGGCGCCAGAGAGTTTTGCTT TTCACCGATGATGTTGCGCTTGGTTTCCAAGCACTGCAGG CAGAAGAAATGGAACAGGCTGATTATGAAATAACCTTGTC TCTCCACAGTCTTGGGCTTTCAGTGGTTAACAATGAAAGC AAGCAGGAAGTTTCTATATTGGGATAACCAAGTTCTGGTG TTGTTTGGGAGGTGAAACCAAGCAGAAATGGAAGCCATT TAGTCAAAGCAGATAATCTTATTGGAACAATCCTATCAG AAACATCAAATATCAAGAGACCATGGCTGGATTAAGCTAG ATAATAATTTTGAGGTCAATTTTGATAAAGATCCAATGGA AATGCGCTCCCTATTCGTAGCCCTATTAAACGAGACTTT TTATCAGGAATTCAGATTGAATTTAAGCAGTCTTCTCACC AGAGAAGTTTAAGGGCCAGGTTGTACTGGCTTCAGGTTGA TAATCAGTTACCAGGTGCAATGTTCCCTGTTGATTTCAT CCTGTTGCCCTCCAAAATCTATTGCTTTAGATTCAGAGC CCAAGCCTTCATTGATGTGAGTGTATCACAAGATTTAA TGAGTACAGTAAAGTCTTACAGTTCAAGTATTTTATGGTC CTCATTCAGGAATGGCTTAAAAATTGATCAAGGGTTTC TAGGAGCTATTATTGCACTGTTTACCCCAACACAGACCC TGAAGCTGAAAGAAGACGGACAAAGTTAATCCAACAAGAT ATTGATGCTCTAAATGCAGAAATTAATGGAGACTTCAATGA CTGATATGTCAATCTTAGTTTCTTTGAACATTTCCATAT TTCTCCTGTGAAGTTGCATTTGAGTTTGTCTTGGGTTCC GGAGGTGAAGAATCAGACAAAGAAAACAGGAAATGTTTG CAGTTCATTTCTGTCAACTTGCTGTTGAAAGCATAGGTGC TACTCTGACTGATGTGGATGACCTTATATTCAAAGTGTCT TATTATGAAATTCGATATCAGTTCTACAAGAGAGATCAGC TTATATGGAGTGTTGTTAGGCAATTACAGTGAACAGTTCTT GAAACAGATGTATGTCTTGATTGGGGTTAGATGTACTT GGAAACCATTTGGATTAATTAGAGTCTGTCTGAAGGAG TTGAAGCTTTATTCTATGAACCTTCCAGGGTGCTGTTCA AGGCCCTGAAGAATTGCAAGGGGTTAGTGATTGGAGTG AGAAGCCTCTTTGGACACACAGTAGGTGGTGCAGCAGGAG TTGTATCTCGAATCACCAGTTCTGTTGGGAAAGGTTTGGC AGCAATTACAATGGACAAGGAATATCAGCAAAAAAGAAGA GAAGAGTTGAGTCGACAGCCAGAGATTTTGGAGACAGCC TGGCCAGAGGAGGAAAGGGCTTCTGCGAGGAGTTGTTGG TGGAGTGACTGGAATAATAACAAAACCTTGGAAGGTGCC AAAAAGGAAGGAGCTGCTGGATTCTTTAAAGGAATTGGAA AAGGGCTTGTGGGTGCTGTGCCCGTCCAAGTGGTGAAT CGTAGATATGGCCAGTAGTACCTTCCAAGGCATTCAGAGG GCAGCAGAATCAACTGAGGAAGTATCTAGCCTCCGTCCCC CTCGCCTGATCCATGAAGATGGCATCATTCGTCCTTATGA CAGACAGGAATCTGAGGGCTCTGACTTACTTGAGCAAGAA CTGGAATACAGGAATAAATGTTTCTAAACTACTACTTG ATTTCACTCTTAAAAATCAAAACAACTGTGGTGTAAAT GACTGTGTGTGAATTCATTGTCAATTTTAATGAAATTTT CTTTAAACTCTCACCTCCATCTGAACCTTTTCATAGTAGT GGGATTGACTACAAATAAAAACCTTGTTGTTTCTGGTAA TACTGTCCAGAAATAAGAGATTAGTATAAAATATTAAAGG ATGCAGAGAATCAGCTCTCTTCTGCGTTTAATAGATGAAA GCCTTTATTGAGCTCAGAAGCAGATACTGTTACTATCATT TCGAAAAATTTATCTTATGGTGTTCATGTGCATTTAGGT AAAATTGAAAAACAGGACAATTATTATGTCCAATTAATAT GTTTATGTTTGTGAGTCTTGATGATGGAATTACATAGCTT TCTGTTTCACAAATGGCTCTAAATTTGCTTAAGTTACGGG ACTATTACCTGGAGCATCTGCTTTAATAATTGAATTGTCA </p>	
--	--	--	--

[0202]

		<p> GTTGCTCTGAGCCTGCCCTTAGACCTCAAGTAATAAATAG TTGGCACATGAATTTTGAGGATATGTTTCCTCTCCCTCT TTTTCCTATTTAACCCTTGGTACTGTTGCTAAATAAATG ATAGCCATTTTATAATTATGTTATATACATTTTCAGCCTT TAGCATTTCTGCTTTTCAAAAATTGAATCCTCTGTTGGT TATGCTTATTTTCATAATTATTAGTTTAAATTAATGTAGAT AGAAGTTGAACATGTAATTAGGCAAATTGCTGTGTGGCAC TTGAATACATAGATTTCTTTATTTTCAAAAACCAACCTTT TGCTTTTAAATCCTTAGAGAGGGTTTATTATCTTAGAGAA AAAATAATTATAATCATTATTTTGAATTAGTATCCTCT TAATTCTCAACATAAGTTATGTTTCAATTTCTTTTTTTG TAATAAATGATGGAATGTTTACAATGCTTATCTAGCA ACTTTCATGCTTCTCCTCAGAAATGAAGCCAAAGTATAAA CTTAGATTTAATGTGTTGTATATTTGAAGAAATGAACT ATTAACATATAATTGTTTCAGTTGGATTATGTATTTAAGG ATTGCAGTTATCAAAATAATAATTGAATGTTTATGTTT AACCCTTTAAAGAAAGAAAGACTGACATCCAAAACCCAGC GTGTGCTAGATATACAAAGGAATTACTTCTGTCCTTAAG GGACCAAGTATAACAAAACATGTAAGTGTAAAGTAGCT GACAAACCTTTCTTGTGCTAGATAATTTAGCATTGGCAA AAATGTCACCACATGCAGTTTCTAGGAGAGTCAAGCACA AATAACTAATTCAAGATGCTGACTTAAATCATCTCCAATA GTTACCCCTCCTGAGATTCTAAAGTAACAATTTTAATTT TACTGGTTATATTGCTGTTTTACTGAGACTTACTTTTAAG AACCCCTGTAATTAGATTTTTTCTTAATTGTTTTGTTT AGCTCTGTATTATTTTCTTCTGTGATATCTTTTATA ACTCTCTGTCAAAAAGCACAAACTTCAAGAACTTTTAA TTATTTTGTCTGAACATATACTTGTCTGATTCTTAGT TTTTATTAAGATATCAGACAACTTTAAACTTTAGTGCA TTATTATAATTACTGGAAGAAAAGAAATGATTATACACTA ATGAGAGGACTTGGTAGTTTTTGTCTGTTGATGCAAGTGT GGGCATGGATAATTGAAATATTTAGGCTATTTTCAATCTTT GCCCATCTTGCTGTGATCAGTTAGTTGGGTAAAAATATTT ATTGATTATTTAGACTGTACTGGATATACAAAAGAAGCCT TCTGTCTTAAGGGACCGAGTAAAACAAAACATGGAATA TTAAAGAGTATTAGAGTATAAAGTATATCTTTTAGCCC TTTGTAATATGGCCAAATCTAAATAATTTATTTGGGGAT CTTTTGATCCTCATGTTCTTTTTCTCCTAAGTACTACTT TGTATCTTTAATATGCAGCTTTGAGAGTTACTGAATCAT ATATTATATTTCCATGAGATGTACTATTCTACTTATCCTC TAATCTTCATATATATATACACACACACATATATATACAC ATACATATATACACACGTACATATATGTACACATACAGAT ATACATACACACAAACACATATATACACACATACATATAC ACACATATATATACACATACAAATATACACATATATACAC ATACATATATATACACATACAAATATACCATATGTATAC ACATACATATATACACATACATATATACACACACATATAC ACACATATATACGCAACATACACATATTTACACATACAT ATATACATACATTATATGTATGTATATATAGTCATTTAAT ACTCATTTTGGTTCACATACTTATGATCATGCAACGTTTA AAACAGCATTTCTTGCTTTTGTAGTTTGTATATATTTTC CATGTTCTTAGAAATGCCCTCATTAACATTTTAAATCTTG TATTGCCATCTATTGAGGTGACATTACATTGTGTTTTAT CTCGTCTTAATTCATGACATTAATTTACTACTAACAGT AATAATGCTGTAATAAACATCATTATAGATTTTGCTTTTT TATATCTTGTGTTTTTCATATTTCTTAGAATTTACT TGAAAAAATTGAATTAAGGGTAAAGGGCTTTTGCAAAGT ATTGTTAAATTCCTCGAGTTGCATTTTGGAAAGGGGACG </p>	
--	--	--	--

[0203]

		<p>TGAATATTTTATCAACTAATTTGGTCTCCCTGCTGCCATT AGTGAATGAAATATCTAATCTGAATCTCAGAGTGTAGTGG GTTTTTAGTAGTGTGAAGACAAGTTTTCTAAAGTGATT ATGGTGATAAATTATATTTTAAAACTGCAATGGCTTGA AGCACAATAGCCTAATACTAACGAAAATACATACAAGAT AGAAAGTGGGTAGTATTTCTTGTACTTGCATTTCAGATCT AAATATTTTAAACATATTTAAATTTCAAGCTGCAGATAAAT GCATTACATTATTAATTCATTTCCTATTTCTCTTTGAA GAAATTAAGGCAAAAGTGTTAAAGATTTTAACTAATTCG CACAGTGAATTGTGAAACAAGTAGCTATTGCTGTGAAAT CTGCACTCCTCTCTGAGACTCATTCTGAAGATGAGATCCC AGTTCTTTGTGGATTCTCTTCTTATTCATGGCTTTTTG CAATGTCAAGGAATGACTAGGTACCAAGCACTTTAAAA AATGTATATTTAAGCATTGAAATAATCAAAATGTGATTT CTCTGCTTGTGGTTATATTGATTATATTATCTTTTAAATA ATATTGGCATTATATCTTGGTCGTAAATGTCAAGGTCT TATTTATTCAGTATATTTATGTTCTGTATTTTCATATATA TTATCTATTTTCAGCCATGCATTATATATAATGTCAGTAA TAGTATTTTCATTAGCATTATTATAAAAAACTCGTTTTT AATATTTGACTAATTCAGTCACAGTACTTTTGAGATAGC TGAAAAGGAAAATAAATGTGTTTTAATGTGCTACTAAAAA AAAAAA</p>	
WDFY3	NM_014991.4	<p>GCGGCCGAGAATCGAGCTCGGGCCCCGGCCCCGGCCCCG CGGCGCGGGGCTCCCGGGCCCCGCGCGGACGTCGCGCCG GTCGCCCCCTCCCGTAGCCCGTGCGCCCTCGGCGCGGAG CCCCGGCCCCGCGGCTCCCGTCTCTGGGCTGTCCCGC CCGCGCCCTCCGCGGCCCTCAGGTATAATCTCTCCAC GTCTGCTTCAGGAAGAAAGTGCTGCCATTCTTATCATT CTAAGCAGGTTTCATGCCAGCCAGAACAGAGAATCAGCTG GAGCCAGATTTCAAGTTTTGAGTAAAAATACCTTCAGCG AATGGGCCCTATTGTGCTCACACATTGAGAACCCTGTTACC CAAGGAATCCCTAAAGAATTAGAAGTGCCTCTACCAAC CAGCCAAGATGAACATGGTGAAGAGGATCATGGGCGGCC GAGGCAGGAGGAGTGACGCCACAGACAACGCTTAGGA CTGATGCACCTCCGCGGCTCTTACGGAGTTGTGCCATC CTCCCCGGCACATGACTCAGAAGGAACAAGAAGAAAACT GTATATGATGCTGCCAGTGTTTAACAGGGTTTTTGAAAT GCTCCGCCGAATACAATGACAGAAAAATTTCTGATCTTC TGCAGTTCACAAACAAAGTCTCACGACTAATGGTGACAGA AATTCGAAGGAGAGCATCAACAAATCCACAGAGGCTGCA AGTCGGGCCATAGTTCAGTTCCTAGAGATTAATCAGAGTG AAGAAGCCAGTAGAGGCTGGATGCTTCTAACGACAATTAA TTTGTTAGCTTCTCTGGTCAGAAAACCGTGACTGCATG ACAACAATGTCAGTGCCTTCCACCCTGGTTAAATGTTTAT ATCTGTTTTTTGACCTTCCACATGTGCTGAGGCAGTTGG AGGTGCACAGAATGAGCTACCTCTAGCAGAACGTCGAGGA CTACTCCAGAAAGTTTTGTACAGATCTTAGTGAAACTGT GCAGTTTTGTTTCCCTGCGGAGGAGCTGGCTCAGAAAGA TGATCTCCAGCTTCTATTCAAGTGCAATAACCTCTTGGTGC CCTCCCTATAACCTGCCTTGGAGAAAGAGTGCTGGAGAAG TCCTCATGACCATACTCGTCATGGTCTTAGTGCAATGT AGTGAAGTATATTCATGAGAAAGAGTGTATCTACATGT GTTTCAAGATATGCAGCAATCAGATGACCTGTCTCCCTAG AAATGTGCGAAATGTTTGTGGGCTTCTTGTTCCTCAA AGATTCCAGCGATGTTTCCAAACACTTCTGGATGATTTT CGGATATGGCAAGGATATAATTTCTTTGTGATCTCTTGC TTAGATTGGAACAAGCAAAAGAGGCAGAATCCAAAGATGC</p>	49

[0204]

		<p>CTTGAAAGATCTGGTTAATCTGATAACTTCCCTAACACA TATGGTGTCTAGTGAACATAAACAGCTGGTATTACCACAG GGGCACCCCTTTTATTGCTGGATTGTCAGTACCTCAGCC TGCAGGCAAAGGTCACAGTGTGAGAAACGTCCAGGCCCTT GCAGTTCTTCAGAATGCATTTTAAAAGCAAAAACCAGCT TCCTTGCCCAAATCATCCTTGATGCTATCACAATATTTA CATGGCTGACAATGCCAATTACTTCATCCTAGAGTCACAG CACACATTGTACAGTTTGCAGAGAAGATTCTAAACTCC CAGAAGTACAAAACAAATACTTTGAGATGCTGGAGTTGT TGTTTTTAGCTTAAATATATACCTTGTAAGAAGCTTATT AGTGTCAGTATCCTCTTAAATCTAGCTCTTCTTATCACT GTAGCATTATTGCAATGAAACACTTCTTAAGTTTACAAG ACATGACTACATATTTAAAGACGTGTCAGGGAGGTTGGC CTTTTGGAGGTGATGGTAACCTTTTGCATAAATATGCTG CCCTGTTGAAGGATCCAACCTCAGGCACTAAATGAACAAGG GGACTCAAGAAATAATAGTTCAGTTGAAGACCAAAACAC CTGGCTTTATTGGTTATGGAGACCTTGACAGTGCTTCTTC AAGGATCAAAACAAAATGCAGGAATTTTCGAGAATTGG AGGTGCAAGATGTGCACATAATATAGTAAAGTACCCTCAA TGCCGGCAGCATGCTTGTGACTATCCAACAGCTGGTGC TCTCCCAAATGGGGACGATGACATGGGCACTCTCTGGG GCTAATGCATTGACCCACCGACGAATTGCAGTTGAAG ACTGATATTTTAAAGGCCCTCTGTGCGTCTTCGAGAAA GCCATCGTTCAAGAACAGTTTATAGGAAAGTTGGAGGATT TGTGTACATTACATCCTTGCTCGTTGCTATGGAAGATCT TTGAGCTGTCCCAAGAAATGGCTGGGAGAAAGTGAACC AGAATCAAGTGTTGAACTTCTTCACACTGTGTTCTGCAC GTTGACTGCAGCAATGCGCTATGAGCCAGCCAACTCTCAT TTCTTCAAAACAGAGATTGAGTATGAGAAGTTGGCAGATG CTGTTGCGATTTCTTGGCTGCTTCTCAGACCTAAGAAAAAT AAGCGCCATGAATGTCTTCCCTCAAATACACAGCCATTT CAAAGACTTTTAGAGGAAGATGTAATCTCAATAGAATCAG TGTCACCCACGTTACGGCACTGCGATAAATTTTATTTA TCTTTACAAAGTAGCCACAGATTCTTTGACAGTCGTGCA GAACAGATCCCTCCTTGCCCTGACAAGTGAAGTCTTCTCTCC CCTCTCCTTGGGGTACACAGCTTTGTCCAGGAAAAGGCA TGCATATCATTCTGTTTCAACTCCCTGTTTACCTCCT AAAAATGTTGCCGACCTGAACTACATGTGACAACTTCAT CTCTGCAGAGTTCTGATGCACTCATCATTATCTGGAGC CATGCTTGCCATGCTGGACCTACTGGCCTCTGTTGGGTCA GTGACACAGCCAGAACATGCTTTGGATCTTCAACTTGCCG TGGCAAATATTTTACAATCCCTGGTGCACACAGAAAGGAA CCAGCAAGTCATGTGTGAAGCTGGTCTTCATGCACGACTG CTGCAGAGGTGCACTGCTGATTGGCTGATGAGGACCACT CACTGCACCCGCCCTGACGCGGATGTTTGAACGATTAGC CTCTCAGGCTCTGGAACCCATGGTGTGAGGGAGTTTTTA CGTTTGGCAAGTCCTTTAAATTTGGTGCCTGGGACAAAA AACTGCTAAAACAATATAGGGTCCACAAACCAAGTTCACT GAGTTATGAACCAGAAATGAGAAGTAGTATGATCACATCT CTGGAAGGTCTGGGTACTGATAATGTTTTTAGCTTACATG AAGATAACCATTACCGGATAAGCAAGAGCCTGGTAAATC TGCGGAAGGAAGTACTGTACCCCTGACCAGGGTGAAGTGT CTGGTCTCCATGACACCCACATGACATCAGACTTCATG GGTCATCAGTTACTCCAGCTTTTGTGAAATTTGACACATC ACTTGAAGGGTTTGGATGTCTTTTTTGGCCAGTTTGGCC CCTCATAATGCTCCTACAAATAATACCGTCACAACAGGTC TTATTGATGGGGCTGTGGTCAGTGGCATTGGTTCTGGTGA</p>	
--	--	--	--

[0205]

		AAGATTCTTCCCTCCTCCCTCCGGCTTAAGTTACTCTAGC TGGTTTTGTATTGAACATTTTAGTTCTCCTCCAAATAACC ACCCTGTCAGACTTCTTACTGTTGTGCGCCGAGCAAATTC TTCTGAGCAACATTACGTGTGCCTTGCAATAGTTCTATCA GCAAAAGACCGATCTCTGATTGTTTCCACCAAGAGGAAC TCCTCCAAATATGTTGATGATTTTAGTGAAGAGTCCTC ATTTTATGAAATTCTCCCATGCTGTGCTCGCTTTCGATGT GGAGAGCTTATCATTGAGGGACAGTGGCATCATTTGGTCC TGGTAATGAGCAAAGGCATGTTGAAAAACAGTACTGCAGC CCTTTATATTGATGGACAGCTTGTTAACACTGTAAAGCTT CATTATGTCCACAGTACTCCAGGGGGTTCAGGTTTCGGCAA ATCCACCAGTGGTGAGCACGGTCTATGCCTACATTGGTAC TCCACCTGCCCAACGCCAAATTGCCTCATTTGGTTTGGCGC CTGGGACCCACACATTTTCTAGAAGAAGTTTACCTTCTT CAAATGTACTACCATTATGAAGTGGACCAAATTATGT TGGAAGCTTTCAGGCTGTATGTATGCCATGTAAAGATGCA AAATCCGAAGGGGTGGTGCCATCCCCTGTGTCATTAGTAC CAGAGGAGAAAGTGTCTTTGGCCTCTATGCACCTCTCTGT GTCGTCTCTAACAGTGGCAAGATCCGGAAAGTGTATAAC AAATTGGATAGCAAAGCCATTGCTAAGCAGTTAGGCATTT CCTCACATGAGAATGCCACTCCTGTGAAGTTGATACACAA TTCAGCAGGACATCTTAATGGATCTGCACGGACAAATTGGG GCCGCTCTGATTGGATACTTGGGAGTAAGAACATTTGTCC CTAAGCCTGTTGCCACTACTTTGCAGTACGTTGGTGGAGC TGCAGCCATCCTGGGCCTGGTGGCCATGGCCTCTGATGTG GAAGGGTTATATGCAGCAGTCAAGGCCCTGGTTTGTGTGG TCAAGAGTAACCCACTAGCCAGCAAAGAAATGGAAGAAT CAAGGGCTACCAGTTGCTGGCAATGTTGCTTAAGAAGAAA CGTTCCTTTCTTAACAGCCACATCCTCCATCTAATTTTT CTTTGGTGGGAACGTGTGATAGTGACATGAGACCTCCAT TATTCCAAATTCAACTGCTTTCCAGGACCTCCTCTGTGAT TTTGAAGTCTGGCTCCATGCACCATATGAACCTCATCTTT CCTTATTGTAACACTTTATTGAAGTGTCTACAGAGTCCAG TGAAGCCTCAAAGAATGCCAAATTAATGAGAGAATCCAG TTAATCCCAAAGTGTCTCCTGACTCTTCGAGATATGTCTT TATCCCAGCCTACTATTGCTGCTATTAGTAATGTCCTGAG CTTCTTACTGCAAGGTTTTCCTAGCAGCAATGATCTGCTC AGATTTGGGCAGTTTATTCTCTACTTTGCCAACCTTTG CGGTTTGTGAGAAATTTGTAGTAATGGAATAAATAATGA AGAGAAGCTTGACACTGGAAGTGAAGAGGAGTTGGAGGT CTTGATACAGCTAATCTTATACTTTTGAGGAACAGACTTC TGGATATCTTGCTAAACTAATTTATACATCTAAAGAAAA GACAAGCATTAATTTGCAAGCTTGTGAAGAACTGGTGAAG ACACTGGGTTTTGACTGGATCATGATGTTTATGGAGGAAC ACTTACATTCCACCACAGTTACAGCAGCCATGAGGATTCT TGTTGTCTACTAAGTAATCAGTCTATTCTCATCAAGTTT AAAGAAGGACTCAGTGGTGGAGGATGGCTTGAACAGACAG ATTCTGTCTTAACATAAAGATTGGAAGTGTATTAGGATT CAACGTGGGCAGAAAGTGTGGTGGGAGATCGACGGTCAGG GAGATTAACCGAGATGCTTGTCTTTTCTGGTTTTCCAG TCCTTCAGTCATTCTTCTTAAACACACTAATGTCCCTGC CCTCTATTTCTCTCTCATGGCCTTGTCTTGCAGCAGCCA GTTAGTGAGCTGCCTGAGAACCTGCAGGTCAGTGTGCCTG TCATCAGCTGCCGGAGTAAGCAGGGTTGCCAGTTTGATTT GGATTCCATTTGGACATTCATCTTTGGAGTTTCTGCCTCC AGCGGAAGTGGTCTCTTCTATCCATAACGTATGCACAG AAGCTGTTTTTTTATTATGGGAATGCTCCGCAGCATGCT	
--	--	---	--

[0206]

		<p> GACTTCACCTTTGGCAATCAGAAGAAGAGGGATCTTGGCTC CGAGAATATCCTGTGACCCTGATGCAGTTCTTCAGATATT TGTATCAACAACGTGCCAGACCTTGCCCTCCATGTGGATGAG CCCTGACTTCCCTGTGTGCATTAGCAGCCACCGTCTTCCCC TTCAATATTCGCCCTTACTCAGAGATGGTGACTIONGACCTTG ATGATGAAGTTGGATCTCCAGCAGAAGAGTTTAAAGCGTT TGCAGCAGACACAGGGATGAACAGGAGCCAATCAGAGTAC TGCAATGTGGGCACCAAGACATATCTGACCAATCACCCTGG CTAAAAAGTTTCGTTTTTGACTTCATGCGGGTCTTAATCAT AGACAACCTCTGTCTCACTCCTGCCAGCAAGCAAACTCCA CTAATTGATCTTTTGTGGAGGCTTCCCCCTGAAAGGTCTA CAAGAACTCAGCAAAAAGAATTTCAAACCTACATTTTGGA TAGCGTGATGGACCATTTGCTTGCACTGATGTGTTATTA GGGGAAGATGCATCTCTGCCTATTACCAGTGGAGGAAGCT ACCAGGTATTGGTGAACATGTGTTTTATTTCACACAGCG TGTGGTGGACAAGCTTTGGCAAGGCATGTTCAACAAAGAA TCTAAACTTCTTATAGATTTTATAATTCAACTAATTGCAC AGTCAAAGAGAAGATCACAGGGATTGTCACTGGATGCAGT GTATCATTTGCCTCAATAGGACCATCTTGTACCAGTTCTCA CGGGCAGACAAAACCGTTCCCTCAGCAAGTAGCTGTGCTTG ATTCACCTCAGGGTCCCTCACTGTAAACAGAAACTTGATCCT GGGACCTGGGAACCATGACCAAGAATTCATTAGCTGTCTG GCCCACTGCTTGATAAATCTACATGTTGGAAGCAACGTGG ATGGATTGGACTGGAAGCAGAAGCCCGCATGACCACATG GCACATTATGATCCCCTCGGACATTGAACAGATGGTAGT TACAGCCAAGATATTAGTGAAGGGCGTCAGCTTCTCATAA AAGCTGTCAACAGAGTTTGGACTGAACTGATACATAGTAA GAAACAAGTCTTAGAGGAACTTTTCAAAGTAACTCTACCT GTGAATGAAAGGGGCCACGTGGACATAGCTACAGCAAGGC CACTCATGGAAGAGCTGCCCTGAAAGTGTGGCAGAATCA TTTGGCCCATGAAAAGAAATGCATAAGTCGAGGAGAAGCT TTAGCGCCACCCACACAGTCCAAATTATCCCGTGTGAGCA GTGGCTTTGGTCTTTCCAAGTTAACAGGATCAAGAAGGAA TCGAAAAGAAAGTGGTCTTAATAAACACAGTCTTTCCACC CAGGAGATTTTCGAGTGGATGTTTACTCACATTGCTGTG TTCGTGACTTAGTAGATACACAATATAAAGAATATCAGGA GCGTCAGCAGAATGCCCTGAAGTACGTGACAGAAGAGTGG TGTCAGATCGAGTGCAGCTGTTGAGGGAGCGGGGGCTGT GGGGCCCTCCCATCGGCTCCACCTCGACAAGTGGATGCT GGAGATGACAGAAGGGCCCTGCAGGATGAGGAAAAAGATG GTGCGAAATGATATGTTTTATAACCATTACCTTACGTGC CAGAAACTGAGCAAGAGACAAATGTGGCGTCTGAGATCCC AAGTAAACAGCCTGAGACACCCGATGATATTCTCTCAAAG AAACCTGCTCGATATAGAAGAGCCGTAAGTTATGACAGTA AAGAGTACTACATGCGACTGGCCTCTGGCAATCCCGCCAT TGTCGAAGACGCCATTGTGGAGAGTTCAGAAGGTGAAGCT GCTCAGCAAGAACCAGAGCATGGGGAAGACACTATTGCTA AAGTCAAAGGTTTGGTCAAGCCTCCTCTAAACGCTCCCG ATCTGCACCTGATGGAGGAGATGAGGAGAACAGGAGCAG CTACAAGACCAGATTGCTGAGGGCAGCTCCATAGAAGAGG AGGAGAAAACAGATAATGCTACCTTACTGCGCCTGTTAGA GGAAGGAGAAAAGATCCAACACATGTACCGCTGTGCTCGA GTCCAGGGCCTAGATACCAGTGAGGGGCTCCTTCTTTTTG GTAAAGAGCATTTTTATGTGATTGATGGATTACCATTGAC AGCAACCAGGGAAAATAAGAGATATTGAAACCTTACCTCCA AATATGCATGAGCCTATTATTCTAGAGGAGCCAGGCAAG GCCCTAGTCAACTCAAGAGAACATGCAGCATTTTTCATA </p>	
--	--	--	--

[0207]

		<p> TGAAGATATCAAGGAAGTTCATAAAAGGAGATATCTCCTG CAGCCTATTGCTGTGGAAGTTTTCTCTGGAGATGGACGGA ATTACCTCCTTGCTTTTCAGAAAGGAATCAGAAACAAAGT CTATCAAAGGTTTTTGGCTGTAGTGCCATCTCTAACGGAC AGTTCAGAATCTGTATCTGGGCAACGACCAACACGAGTG TGGAGCAGGGATCTGGGTTACTTAGCACTTTGGTTGGAGA GAAGTCTGTGACTCAGAGATGGGAGAGAGGTGAAATCAGC AACTTCCAATATTTGATGCATTTGAACACTTTGGCTGGCA GATCATATAATGATCTCATGCAGTATCCTGTCTCCCTG GATCCTTGAGATTATGACTCAGAGGAGGTGGATCTTACT AATCCCAAGACGTTTAGAAACCTGGCTAAGCCAATGGGAG CACAAACAGATGAACGATTAGCTCAGTATAAGAAGCGGTA TAAAGACTGGGAGGATCCTAATGGAGAACTCCTGCATAC CACTATGGGACCCACTATTATCTGCAATGATTGTGGCCT CATACCTTGTAAGGATGGAGCCTTTACACAGATATTCTT AAGGCTACAGGGTGGCCACTTTGACCTGGCTGACCGGATG TTTCACAGTGTGCGCAGGCCTGGTATTCAGCGTCAAAGC ACAATATGGCAGATGTAAAGAAGTTATCCAGAGTTCTT TTATTTACCAGAATTCTGTCAATTCCAACAACCTTGAT CTAGGCTGTAAACAAATGGCACCAGCTTGGAGATGTTA TCCTTCCACCTGGGCAAAAGGGGACCCACGAGAATTAT CAGAGTCCATCGTGAGGCTTTGGAGTGTGATTACGTGAGT GCCCCATCTACATGAGTGGATTGACTTAATCTTCGGTTATA AACAGCAAGGCCCTGCTGCAGTAGAAGCTGTAATGTCTT CCATCATCTTTTTATGAGGGTCAAGTGGATATCTACAAC ATCAATGACCCACTAAAGGAGACAGCCACAATGGGTTCA TTAATAACTTCGGTCAGATCCCTAAACAGTTATTAAAAA ACCTCATCCACCAAAAGCGAGTGAGAAGTCGACTCAATGGA GACAATGCAGGAATCTCTGTCCACCAGGATCTACAAGTG ACAAAGATCTTTTTTCATCATCTAGACAACCTGAGGCCTTC TCTAACACCTGTAAAGAAGTCAAAGAACCTGTAGGACAA ATCGTATGTACAGATAAAGGTATCTTGCGGTGGAACAGA ATAAGGTTCTTATCCACCAACCTGGAATAAACTTTTGC TTGGGGCTATGCAGACCTCAGTTGCAGACTGGGAACCTAT GAGTCAGACAAGGCCATGACTGTTTATGAATGCTTGCTG AGTGGGGCCAGATTCTCTGTGCAATCTGCCCCAACCCAA GCTGGTCATCACGGGTGGAACAAGCACGGTTGTGTGTGTG TGGGAGATGGGCACCTCCAAAGAAAAGGCCAAGACCGTCA CCCTCAAACAGGCCTTACTGGGCCACACTGATACCGTCAC CTGCGCCACAGCATCATTAGCCTATCACATAATTGTCACT GGGTCCCGTGATCGAACCTGTATCATTGGGATTTGAACA AACTGTCAATTCTAACCCAGCTTCGAGGGCATCGAGCTCC AGTTTCTGCTCTTTGTATCAATGAATTAACAGGGGACATT GTGTCTGCGCTGGCACATATATCCATGTGTGGAGCATCA ATGGGAACCCATATCGTGAGTGTCAACACGTTACAGGTAG GAGCCAGCAGATCATCTGTGCTGCATGTGCGAGATGAAC GAATGGGACACGCAGAACGTCATAGTGACAGGACACTCAG ATGGAGTGGTTTCGGTTTTGGAGAATGGAATTTTGCAAGT TCCTGAAACACCAGCTCCTGAGCCTGCTGAAGTCTTAGAA ATGCAGGAAGACTGTCCAGAAGCACAATAGGGCAGGAAG CCCAAGACGAGGACAGCAGTGATTGAGAAGCAGATGAGCA GAGCATCAGCCAGGACCTAAGGACACTCCAAGCCAACCC AGCAGCACCAGCCACAGGCCCGGGCAGCCTCCTGCCGCG CAACAGCCGCTGGTGTACTGACAGTGGCTCTGACGACTC CAGACGCTGGTCCGACCAGCTCAGTCTAGATGAGAAAGAC GGCTTCATATTTGTGAAGTATTAGAGGGCCAGACCAGAG CCCATCTGCAGGGCCCCCTTAGCCACCCCAACCCAATCC </p>
--	--	--

[0208]

		<p> CATTGAGGTGCGGAATTACAGCAGATTGAAACCTGGGTAC CGATGGGAACGGCAGCTGGTGTTCAGGAGTAAGCTGACTA TGCACACAGCCTTTGATCGAAAGGACAATGCACACCCAGC TGAGGTCACTGCCTTGGGCATCTCCAAGGATCAGAGTAGG ATCCTCGTTGGTGACAGTCGAGGCCGAGTTTTAGCTGGT CTGTGAGTGACCAGCCAGGCCGTTCTGCTGCTGATCACTG GGTGAAGGATGAAGGTGGTGACAGCTGCTCAGGCTGCTCG GTGAGGTTTTCACTCAGAGAAAGACGACACCATTCAGGA ACTGTGGTCAGCTCTTCTGCCAGAAGTGACGTCGCTTTCA ATCTGAAATCAAACGCTTGAAAACTCATCCCCGGTGCGT GTTTGTGAGAATGTTATTATAACTTACAGCATGAGAGAG GTTCAGAAGATGGGCCCTCGAAATGTTGAAGATTCAACAA GCTGAGTGGAGACCATGGTCTGTAGACCCCTTCCCGATT TCCTGTCCAGCTTGAAGGCATTGAAACAGTCTCCGTT TACACATCTCTTCATACCAGCTGTTTGAAGTGTAAAAAT CAAAGGGATCATTGAATAAACGGGTGTAGAGTACAGGAA TGGGGCAGACGCGATTGAGGTGAACAGCACAGAAGAATA TGAGGTGGTTCCTAGGAGCAACACTTTCGACCTCCAGTTC TCCCTGATGACAGTAGCTGTCTCCAAGAGAAAAATCCTCA CTTATTAACTCTCTTTCTTGCATCTCATTTTTATAGAGC TACTCATCCTTATTTGGAAAAACCAACAAAAAAGGCT TTTAGAAAAATGGTTGTAATCTGACTTCTTTGCAAGTAAC TATGTATATTGTAAATAGATATAAAGGCCTTTTTCTAA ATAAGGACTTAAGTGCCTGTAAACATGAACTTCAAACATA ACCACTAACTCAATGAAGTACTTATGGTTTGTCTGACATC CCTCACTTACCAATTAATTATAAATATGTTTTTTAAATC CCCAAGACATTATCTGTGGTCTTTTTTCCCTTCAAGCT CAGCCTGTGTGCCTGATGTCACTTCTTTCAAGTTGCCAC AGTATCTCCACTTAACTAGGCTAGTAACCAAAATAATGT GGACCTTCTTTAGGAAACAGTGTGGGAGAAAGGAGTCCA GCCGTAAGATAAACTGGAATATTTGGGCGTCTGTACCT GGCTACGCACCACCTCAGTGTGTCTACATAAACAGGG CCCCTTTTAACTTGTATGTGGACTGCTGTTTGGTCAAAG AATACCTTCTTAGCATTCAGAAAGGTGGTCAGATGACCA GTGTAGTGCAGGAAACAGCCCTGTCTCAACTAATGGAAT ATATTTGCATGTAACCAAAATAGCTTATCTTGCATAGA ACATAATAAGTATGTGTCTTTGGTGACACTAATGTTCTAC TATAGCTTATTTTCAAACAAGGGGTAAAAAAGGAAAGAA AGAAGTGTACAGAAATTAACATATAAACTTTGTTGTAAC TGAATCATGTGAGAACTGCTTAAATTAACCTTTACCATT TAATGTCTCTACCTGAAAACAGTGAGATTTATACTGTAT CAATGTCTATTTTTTTGTTTTTGTCTATGAATATAATTACA GTATTTTAATATTTAGTTATTTAATTTGTTCTACTAGTTG GATACAGAACACACAAATCCAGGGGATTAAAGCTGGAAG GGGCTAAGAGATTAGTTTACAGAGAAAAGGCTTGGTGGTG GGATTTTTTTAAATGTGTGTTATGTACATATATATATATA TATAATATATATTAATAATGAAACAATTAATCTAGATTTT AACATTTTCAGAACTTAGTGATAACATTATGAACAATTC TAAAAGCCCTGTGATTGAAAAATATAGAATCATTAATGG CCCAAGATAGGCCTTCACACCTTCACAGGTGCGAAAGGAA AGGCCCTTCACACCTTCACAGAGGCATCATGCAAAGGACAG CGGCTTTGGCTTTTCCAATTTCCATCTTTAGGCCCTGGT GAGAGGCACACTTATGCACATAAATGCACATATATGCACA TGCATTCAAAAAATAGGCATTTGGTACAATGGTGATCTTGT ACCTGATGGGCTGAAACAGCTTAAGAACAATTTGTTCT TCCTGATATGATAACTAGGTCTCCAAGAGAAAAAGAAAG GCTGCTTTAGTGCCTACGCTTACTAAATTTAAATCTTTA </p>	
--	--	---	--

[0209]

		TTTACCTGGGTTTGAGCCTACAGTCTATTTATGATTACAT ATCAAAATTGATTAAAACACTTCCATTTCTAAAAGTTCAA ATATACTTGTAAATAAAAGGATTATCGGCATTAATACTTT AATTAAAGAAAAGTTGTGTTCTGTTTTCCTTTCTGTGTC TTACTCCCCCACACTCTCCCTCCCCCATCACCATCTTCA ATTTCTAATAAATAATGCTGATGTTCAACAGTTGCAGAAAT TGTGCTATTATGTAAGTGTGGGCCTTGCCCTGTCTGGCC CTCTAGATGATTTGTAGCAGTGTATTCTACACTTTTTAA AAGAAGCGTCCCTCTTTTGTCCATGAATCATGTTTACCCC ATACCCAGTGGCAGAGGTGTTCTTTAAAGACTTGAATATA TGAATGTGTGTGTAGTTACTTAAAGGTTATTGCTCTTT GTAATAGGAACTATATGGGATGAACACTTTTAACTTTC CGACACAACCTCCATTACTAATTTCTAACAGAACTTCCA TAACTAGAAGGTGGAACCAAAACCTCATGGTAGTATTT CCTCTGGCAGCTGGTGCTGTGGGCAACTGTTTTGTTCAAT CGGGTTTCTTTTCTTTTTCCTCTAATGCAGAAATCAACA GAATCACTCACACATACAAGTACACTCACATACATAAAT AATTATTTCTCTGGATATCTTTCTGTGTTCCATGTAATTT TATTTACCAACATCTATTGTCAACATGTACATCTACCTTA GTATGGTCTGCATTCTTTTCTGAGAGTACCTCATAGGGC TCCTGCCTGATCTTTGTAGTTTGTTCATTTCATCCATCCAC CTGTTTCTTTGTTTCATCCATGTATTCTAACATTTCTATGT AGTGTGCAACTCTAATGTCATGCTTTTGAAGAAGAGAATA GCTGCCCATAGCAGCCATCCGCTCTGGATAATAGCAAACA CTCTAGATAAGTTATTTTGCACCTTCTTATGTATAAAGTT GGTAGAACTTATTTTGTCTTGTATCATTAAATACATT TTGTTTTGGTAAATGAAGTGTGTATAAAATATTTATGCCG TTAAGAACTGTTTTTGAAGATATTTTAAATTTACGCAAGT TTGGTTACTTGTGTCATGACTCTTAACACAGCTGACTTTT TGTGTCAGTGCAATGTATATTTTGTCTGTTATTAAC TGTAAGCCCTAGTAATGGCCAATTTTGTACAGCAACAG AAGTAAATTGAAGTACTGGCTAAGACTGGATTGATTGTG GACTTTTATACTATATTGCAGAAACCAATATCTGTTTCTT GGTGGTTATGTAAAAGACCTGAAGAATTACTATCTAGTGT GCAGTCTGTGATATCTGAATGTTTCATTGTATATTTGTCTC TGATGCAAAAAGGTAGAGTAACACAATTACAATACATGAT TAAATGCAATAGTCCAGGTACTTAAGTAATTTTTTTTCA TTTCAAAATAATACCTATTTACCACCAAAAGAAAGAAAA AAAAAAAA	
ZFHX3	NM_001164766.1	CGCGGCCCGAGCGCCTCTTTTCGGGATTAAAAGCGCCGCC AGCTCCCGCCGCGCGCGCTCGCCAGCAGCGCCGCTGCA GCCGCCGCGCGCGGAGAAGCAACCGCTGGGCGGTGAGATC CCCCTAGACATGCGGCTCGGGGGCGGGCAGCTGGTGTGAG AGGAGCTGATGAACCTGGGCGAGAGCTTCATCCAGACCAA CGACCCGTCGCTGAAGCTCTTCCAGTGCGCCGCTGCAAC AAGTTCACGACGGACAACCTGGACATGCTGGGCCTGCACA TGAACGTGGAGCGCAGCCTGTCGGAGGACGAGTGAAGGC GGTGATGGGGGACTCATACCAAGTGAAGCTCTGCCGCTAC AACACCCAGCTCAAGGCCAATTCAGCTGCACTGCAAGA CAGACAAGCAGTGCAGAAAGTACCAGCTGGTGGCCACAT CAAGGAGGGCGGCAAGGCCAACGAGTGGAGGCTCAAGTGT GTGGCCATCGGCAACCCGTCACCTCAAGTGCAACGCCT GTGACTACTACCAACAGCCTGGAGAAGCTGCGGCTGCA CACGGTCAACTCCAGGCACGAGGCCAGCCTGAAGTTGTAC AAGCACCTGCAGCAGCATGAGAGTGGTGTAGAAGGTGAGA GCTGCTACTACCCTGCGTTCTGTGCAACTACTCCACCAA GGCCAAGCTCAACCTCATCCAGCATGTGCGCTCCATGAAG	50

[0210]

		<p> CACCAGCGAAGCGAGAGCCTGCGAAAGCTGCAGCGGCTGC AGAAGGGCCTTCAGAGGAGGACGAGGACCTGGGGCAGAT CTTCACCATCCGAGGTGCCCCCTCCACGGACCCAGAAGAA GCCATTGAAGATGTTGAAGGACCCAGTGAAACAGCTGCTG ATCCAGAGGAGCTTGCTAAGGACCAAGAGGGCGGAGCATC GTCCAGCCAAGCAGAGAAGGAGCTGACAGATTCTCCTGCA ACCTCCAAACGCATCTCCTTCCCAGGTAGCTCAGAGTCTC CCCTCTCTTCGAAGCGACCAAAACAGCTGAGGAGATCAA ACCGGAGCAGATGTACCAGTGTCCTACTGCAAGTACAGT AATGCCGATGTCAACCGGCTCCGGGTGCATGCCATGACGC AGCACTCGGTGCAACCCATGCTTCGCTGCCCCCTGTGCCA GGACATGCTCAACAACAAGATCCACCTCCAGCTGCACCTC ACCCACCTCCACAGCGTGGCACCTGACTGCGTGGAGAAGC TCATTATGACGGTGACACCCCTGAGATGGTGATGCCAAG CAGCATGTTCTCCAGCAGCTGTTCCAGATCGAGATGGG AATTCCAATTTGGAAGAGGCAGGAAAGCAGCCTGAAACCT CAGAGGATCTGGGAAAGAACATCTTGCCATCCGCAAGCAC AGAGCAAAAGCGGAGATTGAAACCATCCCCTGCTGACCCA GGCTCTGTGAGAGAAGACTCAGGCTTCATCTGCTGGAAGA AGGGGTGCAACCAGGTTTTCAAACTTCTGCTGCCCTTCA GACGCATTTTAAAGTGCATGCCAAGAGGCTCAGCTG CCGGTGTGAGATCGCCATGTGTACAAGTACCGCTGTAATC AGTGTAGCCTGGCCTTCAAGACCATGAAAAGTTGCAGCT CCATTCTCAGTACCATGTGATCAGAGCTGCCACCATGTGC TGTCTTTGTGAGCGCAGTTTCCGAACCTTCCAGGCTCTGA AGAAGCACCTTGAGACAAGCCACCTGGAGCTGAGTGAGGC TGACATCCAACAGCTTTATGGTGGCTGCTGGCCAATGGG GACCTCCTGGCAATGGGAGACCCCACTCTGGCAGAGGACC ATACCATAATTGTTGAGGAAGACAAGGAGGAAGAGAGTGA CTTGAAGATAAACAGAGCCCAACGGGCAGTGACTCTGGG TCAGTACAAGAAGACTCGGGCTCAGAGCCAAAGAGAGCTC TGCCTTTCAGAAAAGGTCCCAATTTTACTATGGAAAAGTT CCTAGACCTTCTCGCCCTTACAAGTGTACCGTCTGCAAG GAATCTTTCACTCAAAGAATATCCTGCTAGTACACTACA ATTCTGTCTCCACCTGCATAAGTTAAAGAGAGCCCTTCA AGAATCAGCAACCGGTGAGCCAGAACCACAGCAGCCCA GACAACAAACCTTTTAAAGTGAACACTTGTAAATGTGGCCT ACAGCCAGAGTTCCACTCTGGAGATCCATATGAGGTCTGT GTTACATCAAACCAAGGCCCGGGCAGCCAAGCTGGAGGCT GCAAGTGGCAGCAGCAATGGGACTGGGAACAGCAGCAGTA TTTCTTGAGCTCCTCCACGCCAAGTCTGTGAGCACCAG TGGCAGTAACACCTTTACCACCTCCAATCCAAGCAGTGCT GGCATTGCTCCAAGCTCTAACTTACTAAGCCAAGTGCCCA CTGAGAGTGTAGGGATGCCACCCCTGGGGAATCCTATTGG TGCCAACATGTCTCCCTTCAGAGCCCAAGAGGCCAAT CGGAAGAACTGGCAGATATGATTGCATCCAGGCAGCAGC AACAAACAGCAGCAGCAACAGCAACAACAACAACAACA ACAACAACAAGCACAAACGCTGGCCCAGGCCCAGGCTCAA GTTCAAGCTCACCTGCAGCAGGAGCTGCAGCAACAGGCTG CCCTGATCCAGTCTCAGCTGTTTAACCCACCCCTCCTTCC TCACTTCCCCATGACAACTGAGACCCCTGCTGCAACTACAG CAGCAGCAGCACCTCCTCTTCCCTTTCTACATCCCCAGTG CTGAGTTCCAGCTTAACCCCGAGGTGAGCTTGCCAGTGAC CAGTGGGGCACTGACACTGACTGGGACAGGCCCAGGCCCTG CTGGAAGATCTGAAGGCTCAGGTTCAAGTCCCACAGCAGA GCCATCAGCAGATCTTGCCGCAGCAGCAGCAGAACCAACT CTCTATAGCCCAGAGTCACTTGCCCTCCTTCAGCCAAGC </p>	
--	--	--	--

[0211]

		<p> CAGCACCCCGAAAAAGAACAATTTGGTCATCAAAGAAA AGGAAAAAGAAAGCCAGAGAGAGAGGGACAGCGCCGAGGG GGGAGAGGGCAACACCGGTCCGAGGAAACACTGCCAGAT GCCTTGAAGGCCAAAGAGAAGAAAGAGTTGGCACAGGGG GTGGTTCTGAGCCTTCCATGCTCCCTCCACGCATTGCTTC AGATGCCAGAGGGAAACGCCACCAAGGCCCTGCTGGAGAAC TTTGGCTTTGAGTTGGTCATCCAGTATAATGAGAACAAGC AGAAGGTGCAGAAAAAGAAATGGGAAGACTGACCAGGGAGA GAACCTGGAAGGCTCGAGTGTGACTCCTGCGGCAAGTTG TTTCCAACATCTTGATTTTAAAGAGTCATCAAGAGCACG TTCATCAGAATTACTTTCCTTTCAAACAGCTCGAGAGGTT TGCCAAACAGTACAGAGACCACTACGATAAACTGTACCCA CTGAGGCCCCAGACCCAGAGCCACCACCCTCCCCCTC CACCCCTCCACCCCACTTCCGGCAGCGCCGCTCAGCC GGCGTCCACACCAGCCATCCCCGCATCAGCCCCACCCATC ACCTCACCTACAATTGCACCGGCCAGCCATCAGTGCCGC TCACCCAGCTCTCCATGCCGATGGAGCTGCCATCTTCTC GCCGCTGATGATGCAGACGATGCCGCTGCAGACCTTGCCG GCTCAGCTACCCCGCAGCTGGGACCTGTGGAGCCTCTGC CTGCGGACCTGGCCCACTCTACCAGCATCAGTCAATCC AACCTGCTCCAGCAGCAGAACAAGAGGCCCTCGCACCAGG ATCACAGATGATCAGCTCCGAGTCTTGCGGCAATATTTTG ACATTAACAACTCCCCAGTGAAGAGCAATAAAGAGAT GGCAGACAAGTCCGGGTGCCCGAAGAGTATCAAGCAC TGGTTCAGGAACACTCTCTCAAAGAGAGGCAGCGTAACA AGGACTCCCTTTACAACCTCAGTAATCCTCCTATCACCAG CCTGGAGGAGCTCAAGATTGACTCCCGCCCCCTTCGCCG GAACCTCCAAAGCAGGAGTACTGGGAAGCAAGAGGTCTT CAAGAACAAGGTTTACGGACTACCAGCTGAGGGTCTTACA GGACTTCTTCGATGCCAATGCTTACCCAAAGGATGATGAA TTTGAGCAACTCTCTAATTTACTGAACCTTCAACCCGAG TGATAGTGGTGTGGTTTCAAGATGCCCGACAGAAGGCCAG GAAGAATTATGAGAATCAGGGAGAGGGCAAGATGGAGAG CGGCGTGAGCTTACAATGATAGATACATTGAAACAAGCA ACTTGAACCTACCAGTGCAAAAAATGTAGCCTGGTGTTC GCGCATCTTTGATCTCATCAAGCACCAGAAGAAGCTGTGT TACAAGGATGAGGATGAGGAGGGGACGACAGCCAAA ATGAGGATTCATGGATGCCATGGAAATCCTGACGCCCTAC CAGCTCATCCTGCAGTACCCCGATGCCCTCAGAGGCTTAC AGCGCCCCAGCACCATCAGCCAATAATACAGCTTCTCTCG CTTCTTGCAGCTTACAGCGGAGGCTGAGGAACGGCCAC CTTCAATTCAAAAACAGAGGCAGGCGATGAGAAACCAAAG CTGGCGGAAGCTCCCACTGCACAGCCAAACCAAACCAAG AAAAGCAAGGACAACCAAAGCCAGAGCTGCAGCAGCAAGA GCAGCCCGAGCAGAAGACCAACACTCCCCAGCAGAAGCTC CCCCAGCTGGTGTCCCTGCTTTCGTTGCCACAGCTCCTC CACAAGCGCCCCCTCCACAGTGCCCTTACCCAGTCGAG CCCCAGTCTTCCCAGCTCTCCCACCTGCCCTCAAGCCC CTCCACACATCAACTCCTCAACAGCTCGCAAACCTACCTC CTCAGCTAATCCCCTACCAGTGTGACCAGTGTAAAGTTGGC ATTTCCGTCAATTTGAGCACTGGCAGGAGCATCAGCAGCTC CACTTCTGAGCGCGCAGAACCAGTTATCCACCCCCAGT TTTTGGACAGGTCCCTGGATATGCCTTTCATGCTCTTTGA TCCCAGTAACCCACTCCTGGCCAGCCAGCTGCTCTCTGGG GCCATACCTCAGATTCCAGCAAGCTCAGCCACTTCTCCTT CAACTCCAACCTCCACAATGAACACTCTCAAGAGGAAGCT GGAGGAAAAGGCCAGTGCAAGCCCTGGCGAAAACGACAGT </p>
--	--	---

[0212]

		<p> GGGACAGGAGGAGAAGAGCCTCAGAGAGACAAGCGTTTGA GAACAACCATCACACCGGAACAACTAGAAATTCTCTACCA GAAGTATCTACTGGATTCCAATCCGACTCGAAAGATGTTG GATCACATTGCACACGAGGTGGGCTTGAAGAAACGTGTGG TACAAGTCTGGTTTCAGAACACCCGAGCTCGGGAAAGGAA AGGACAGTTCGGGGCTGTAGGCCAGCGCAGGCCACAGG AGATGCCCTTTTTCAGAGCGCTCTTCAAGCCAAGACTG CTCTTGAGGCTCATATCCGGTCCCGTCACTGGCATGAAGC CAAGAGAGCTGGCTACAACCTAATCTGTCTGCGATGCTC TTAGACTGTGATGGGGACTCCAGATGAAAGGAGATATTT TTGACGGAAGTAGCTTTTCCCACCTACCCCAAGCAGTAG TGATGGTCAGGGTGTCCCCTCTCACCTGTGAGTAAACC ATGGAATTGTCAACCCAGAACTCTTCTAAGCCCTTCCTCCA TTAAGGTGGAAGGATTGAAGACTTGAAGCCCTCCAT GTCTCAGTTAATCTAACTTTGACCAACTAAGCTGGAC AACGATGACTGTTCTCTGTCAACACAGCAATCACAGATA CCACAAGTGGAGACGAGGGCAACGAGATAACGACAGTGC AACGGGAATAGCAACTGAAACCAAACTCCTCTTCTGCACCC AACGAAGGGTTGACCAAGCGGCCATGATGGCAATGTCTG AGTATGAAGATCGGTTGTCTGTGGTCTGGTCAGCCCGGC CCCGAGCTTTTATAGCAAGGAATATGACAATGAAGGTACA GTGGACTACAGTGAAACCTCAAGCCTTGCGATCCCTGCT CCCCGAGTCTGGTGCAGTGGATCTGCAGGCAATCTGG TGACAGCGGAGATCGGCTGGGCAGAAACGTTTTCGCACT CAAATGACCAATCTGCAGCTGAAGTCTCAAGTCATGCT TTAATGACTACAGGACACCCACTATGCTAGAATGTGAGGT CCTGGGCAATGACATTGGACTGCCAAAGAGTCTGTTCAG GTCTGGTTCCAGAATGCCCGGGCAAAAGAAAAGTCCA AGTTAAGCATGGCCAGCATTTTGGTATAAACCAAAACGAG TTATGAGGGACCAAAACAGAGTGCACTTTGTGTGGCATC AAGTACAGCGCTCGGCTGTCTGTACGTGACCATATCTTTT CCCAACAGCATATCTCCAAGTTAAAGACACCATTTGAAG CCAGCTGGACAAGGAGAAGAATACTTTGACCCAGCCACC GTACGTCAAGTTGATGGCTCAACAAGAGTTGGACCGGATTA AAAAGGCCAACGAGGTCCTTGAGACTGGCAGCTCAGCAGCA AGGGATGTTTGACAACACCCCTCTTCAGGCCCTTAACCTT CCTACAGCATATCCAGCGCTCCAGGGCATTCCTCCTGTGT TGCTCCCGGGCTCAACAGCCCTCCTTGCCAGGCTTTAC TCCATCCAACACAGCTTTAACGTCTCCTAAGCCGAACCTG ATGGGTCTGCCAGCACAACTGTCTCTCCCTGGCCTCC CCACTTCTGGATTACCAATAAACCGTCTCAGCGTCGCT GAGCTCCCCAACCCAGCACAGCCACGATGGCGATGGGC CCTCAGCAACCCCCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAAC CACAGGTGCAGCAGCCTCCCCCGCCGCGCAGCCAGCC GCCACCCACACCACAGCTCCCACTGCAACAGCAGCAGCAA CGCAAGGACAAAGACAGTGAGAAAGTAAAGGAGAAGGAAA AGGCACACAAAGGAAAGGGGAACCCCTGCCTGTCCCAA GAAGGAGAAAGGAGAGGCCCCACGGCAACTGCAGCCAG ATCTCAGCCCCGCTGCCACCATGGAGTATGCGGTAGACC CTGCACAGCTGCAGGCCCTGCAGGCCGCTTGACTTCGGA CCCCACAGCATTGCTCACAGCCAGTTCTTCTTACTTT GTACCAGGCTTTTCTCCTTATTATGCTCCCCAGATCCCTG GCGCCCTGCAGAGCGGGTACCTGCAGCCTATGTATGGCAT GGAAGGCTGTTCCTTACAGCCCTGCAGTGTGCGAGGCC CTGATGGGGCTGTCCCAGGCTCCCTACTGCAGCAGTACC AGCAATACCAGCAGAGTCTGCAGGAGGCAATTACGAGCA GCAGCAGCGGCAACTACAGCAGCAGCAGCAGCAAAAAGTG </p>	
--	--	---	--

[0213]

		<p> CAGCAGCAGCAGCCAAAGCAAGCCAAACCCAGTCCCC CCGGGGCTCCTTCCCCAGACAAAGACCCTGCCAAAGAATC CCCCAAACCAGAAACAGAAAAACCCCCCGTGAGGTG TCCCCCTCCTGCCGAAACTCCCTGAAGAGCCAGAAGCAG AAAGCAAAAGTGCGGACTCCCTCTACGACCCCTTCATTGT TCCAAAGGTGCAGTACAAGTTGGTCTGCCGCAAGTGCCAG GCGGGCTTCAGCGACGAGGAGGCAGCGAGGAGCCACCTGA AGTCCCTCTGCTTCTTCGGCCAGTCTGTGGTGAACCTGCA AGAGATGGTGCTTACGTCCCCACCGCGCGCGCGCGGT GGCAGTGGCGCGCGCGCGCGGTGGCGCGCGCGCGCGCG GCGGCGGCTCGTACCACTGCCTGGCGTGCGAGAGCGCGCT CTGTGGGGAGGAAGCTCTGAGTCAACATCTCGAGTCGGCC TTGCACAAACACAGAACAATCACGAGAGCAGCAAGAAACG CCAAAGAGCACCTAGTTTATTACCTCACTCTGCCTGCTT CCCCGATCCTAGCACCGCATCTACCTCGCAGTCTGCCGT CACTCAAACGACAGCCCCCTCCCCGTGGCCGCGCGCCC CCTCCTCCGCTTCCCCCACGCTCCAGGAAGTCTTGGCC GCAAGTGGTCTCCCGGGCTTCGGCAGCGAAGCCCCCTCT TTTCCTCCTCTCTCCTCATCTTCAACGGTTACCTCAAGTT CATGCAGACCTCAGGGGTTCAGCCCTCGATGCCAACAGA CGACTATTCGAGGAGTCTGACACGGATCTCAGCCAAAG TCCGACGGACCGGCGAGCCCGGTGGAGGGTCCCAAAGACC CCAGCTGCCCCAAGGACAGTGGTCTGACAGTGTAGAAC GGACACCTTCAGATTGTAAGCTTTGAAGATGAACAATACA AACAAATGAATTTAAATACAAAAATTAATAACAAACCAAT TTCAAAAATAGACTAACTGCAATTCCAAAGCTTCTAACCA AAAAACAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGC GTGGGTGTTTTCCCATATACCTATCTATGCCGGTGATTT TACATTTCTGTCTTTTCTTTTCTTTTAAATATTAATAAAA AAAAAAGCCCTAACCTGTTACATTGTGTCTTTTGAA GGTACTATTGGTCTGGGAAACAGAAGTCCGACGGGCTCC CTAATGTCTTTGGAGCTTAAACCCCTGTATATTTGCCCC TTTTCAATAAACGCCCCACGCTGATAGCACAGAGGAGCCC GGCATGCACTGTATGGGAAAGCAGTCCACCTTGTTACAGT TTTAAATTTCTTGCTATCTTAGCATTCAGATACCAATGGC TTGCTAAAAGAAAAAAGAAATGTAATGTCTTTTATTCT CAGGTCAATCGCTCACACTTTGTTTTCAGAATCATTGTTT TATATATTATTGTTTTTTCAGTTTTTTTTTTTTTTTTTGT TCCAGAAAAGATTTTTGTTTTGTTAACTAAAAATGGGC AGAAAGTATTCAAGAAAAACAATGTGAAGTGTCTTAGCTT TCTGGGGATTTTTAAGGATAGCTTTTCTGCTGAAGCCAAT TTCAGGGGAAAAGTTAAGCACTCCCACTTCAAAAAAAA AAAAAATAATAACCCACACACACAAGAGTGTGAGGAC TTGTAGCTTAAAAAAATAAGTTTTAAAACTGACTTCT GTATTTATGATAGATATGACCATTTTTGGTGTGAGTAGA TTGTTGCATTGGAAATGAAGTGAAGCAGTATGGTAGATTT AAAAGGAAAAAAGAAAAACCTTTTGTGTACATTTAGC TTTTTGATGGTCCAGCTGACAGCTCCTCATTGTGATTTG TCTTGTTCATTCTAGCAGATGATAGATTGCAATCCGTTG ATTGCGCTAAGCTTTTCTCCCTTGTCCTTAATTCCACT TTCTCTTTCTTGTCCTTAATTCCACTTTCTCTTCTCTTC TCCCACCTCCCGTCTATAATCTCCCACTTAAGGTAGCTG CCTTCATTTCTTAGAGGAGCTGCAGAAATATTTTATAAA ACTAAAGAAAGAAATTTCAAGGGATTCTAGGGTCATTAGG ATCCTCACAGATTATTTTGGTGGGGAGTTGAACTTTT TAAAGGCATATAATTCTAGTTACCTGTGTCTGTAGCTTT GTGCATTTATTTTTATTATTCCTTCTTTTGGCTTTTTTT </p>	
--	--	--	--

[0214]

		<p> TCTTTGTACCCCTTCTTTTCTCCTTGTTTGGTAGGAGCT TCAAATATTCTTTTTTTTTCTATACTAAAGGATTGTTTC CATTTGTGTAATTGGCTGTGACTTTTCTTTTCTAAAAAA AGTTTTTGGTTAGGGATTGGTTTTTGGTTTTGTGTTGT TTTTTCTTCTCTCTCAGAAAAAAAATTTCATGCTTTA AATAAAATCCAAAGACACCCCTTCTACTGCTGATGCAGA AAAAAGGGAAGGGTTCTTGTACTTGAGAATTGTTTCT GATTTAAACAAACAAGACTTAGTTTAATAAAAGAAAGAGA AAAACAAAAGATTCCCAGGTGTTATGTGCTTCTCTGCA AGCAGAGAGGCAAATGTTAATGACAATCCATATACCAAA AGACACATTTTTTACTTCAAAGTTTTGTCCTTGTTTAGG CAGTCTGAGCAGCGAGTGATCCAGAGCGCAGCCAACAAAG CAGCAGATAGCAGTGACAGAAAGCAAAAAGGAACGTGA TGTGAGGCACTTGTCTGTAAATATCCATATTCCTGTTA ACACACACCCTTTCTCATGTAAAAAGAAAAATAAATAAAT GGTCTGAACTTTGAACCTTGTGCTGCTAAACATAGAT TTTGGAGACAAATAAATAGATGCTTGTGCTTTCACCTTC ATAGCTAAACATCAACAGAAACCATCTCCCTTGCCCCA AAGTGTGAAATCCTTCTCCCTTCGTTTTCTTCTTATGT TTCAAAGGGAACCTTGAAGACTGTGAATACAGGTTCAT TGGTCACCTTTCGGGCTTCTTCCCGAGTGCTGAAGCCAC TCATCGACTTTGCAAAAGACTGGAGCATTCCAAGATCTGA AAATGGATTTTTTCTTTTTTCTTTTTTAGCCGGGACT ATTTTATTTTTATGAATTTGTTTTAGTTTAATGAAATAG TAGATCCTGAAATGTTGACATATTTCTAAGTAGGCTGAT GCACAGTGCAAAATCCTTTTTTAATTGTTTTTTAAGTA GAAATACTAAAGAAAGAATACCATCTAACTATTCATACCA GTATCCAGTTGTAGCATAAGGTGTCAAAGCAAGTACGCA AAACATTTACTGTTTTAACAAGCTATTTCCTTTAACAAG AAATCTTGATTTCTTCTGTGTTGAGATGAACATTTTT AAATTTTAAAGTTGTACAGTTTTTGTCTTCCATTTTTT ATCTTGTGTTGTAACCTCTATGAAATATATATATATATTT TTTGCCATTTAACTGTTGTATGTACTCTGTGTCTGTACC ATATAGAAAAAAATGTTTTTGTGTTTTGGTCTCTATGT GATATCAGTTAACAATGTAACACTAGCTTTACCTGTCAA TTCTGCTAGGTCTTCTCTGAAAACGTTGTTTTAAAAATG ATATTGCTTGGTAATAGTGCAATTTCTATCCTTTTCCCTC CCCCCTCACTTTTAAAGTTCTTTTCTTTATAATTTTGCTG CCCCCTCCCTGATGGTTTGGGTTTTTGTGTTTTGTTTTGT TTTTTTTTTTCATGGAGCTACTATGCCATCCTCCCTCTGT GAGGCAGAGTGACTGTCAGTGTTTTGTTATGCCATGCCTT GAGCTGTGGGTGTTTGGCGACAATAAGGTGGTTGAATAGA TTGGCTGAGCACACTTCCACCCACCTAGTGTTCTCAGAGG GGTTATGTGATTGTTTCAACCTGGAGTGGGTTGCACCCTT AATGCTTTCCTCTGCAACTAAACCGCCACATATATGTTT ATTGAAAAAAGTAAGAATAATTCTCAGCACTAACCAGAA GTAGCAAAGCAGTCAGTGATGGTGAACATTAGAGGTCAA CATGAGTTAGATGTTTGGGGCTGACAGCCATCGTGGCTA TGACCACTACTATTACAAAGCATGAATTCACACTACAATGC TCAACTGTTGTTTAGCTTTATCTCACTTGGGGAATTTAT TCTGTCTGCTGCATTGTAGGTAGCTGGGTAGGATATATT TCCACTTGCTTTTTAAATTAGTTCTTCACTCCATTGACA CTCGTTTTTTGGTTTTCTCCCTATAGTGTGGGTGGTGCT AGACACCAGTCTGACCACAGAATGGGAGTTATTTTCATCC ATCTTTCCTCCATCCTTCCAAAACCATATCTACACAA GGAAAAATTTAATACATCTAGGAATTTTTTTTTTAATTAC AAGCTATTTAAAGAGATGAATGTGCCAAAGTTTTACACA </p>	
--	--	--	--

[0215]

		<p>ATTGAAAATAAAGTAAACAGACGGCATGTGTTTAAACCT GAGTTTATCAGGCATGGCAGGAAGTTGCAGGAGAGAGG CAGTGACCCAAGCCAGTGACCTTGATGTTTCATGGACATAT ATTTTTTTTAAATAATAAATTAACATTTTAAATAGAAG CATAAATTGAGTTGTTTGTGGCGCTGAGATACTGCCAC TGTGAACAAAGCTTTGACTAGTTTTTGTGTTGTTTACTT TCTCAGGGGGGAGGGGGCAAGTTGGGTAGGAAAGAAA GCATAAATGAACGTGACCTGAGGTGAAGAGGTATATGAA CAGCCTTTGCAATGTACAAAAAGAAAAAACAACAAAAAC AACAAAAAATAGAGCAAGTGAACCAAAAAATGATGTTT TTGGTGTGTTTCTATAATGATGCTGTTAGCTTTTTTGT TACTGTAAACAATGCTGATCTCGAACTGTACCAAAATACAT GGAGACTAACAAACAGAACCATGGAACCTTCAAACCTGA AAAAAAATTTGTACAAAAACTTTGTTGTCATAGTTAAG TTGATTGTAGATGGTAATTGAATATACTCCTTTGAAAAA TTTCATCAAGTATGTTTCTGCTCATTGTGATACATTAAA AAAAAATATGAGCAAAA</p>	
ZXDC	NM_001040653.3	<p>GGGCGCGGGCAGCTCTGCGTCCGAAGCTGCTCCGACGCGG TCGCTGGGACCAAGATGGACCTCCCGGCGCTGCTCCCGG CCCGACTGCGCGCGGAGGGCAACATGGCGGCGGCCCCGGG CCGCTCCGCGAGCCCCAGCGCGCTCGGCGCGAGCCCCG CGCGCGCGCGCTGCTACTGGTGCGGGGCGCTGAAGATGG CGGGCCCGGGCGCGGCGCGGGAGGCGCTCCGGGCCAAGC CCGCGCGCGCGGAGGACGACAGCGACGGCGACTCTTTCT TGGTGCTGCTGGAAGTGCCGCGACGGCGGCGCTGCCGCGGA GGCTGCCGGATCACAGGAGGCGGAGCCTGGCTCCCGTGTC AACCTGGCGAGCGCGCGCGGAGCGGCGCGCGCGCGCGG CCGCGCGCGCGGCGCGCTGGCGTAGCGCGCGCGCGCGCGT CACCATCAGCAGCGGAGCCTGCTGGTGCGTCTCGACCGC GGCGTCTCGCGCTGCTGCGCGCGCGCGCGCGCGCAACCG CGGGCGCGCGCGCTCCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGT CCCGAGCAGCGCGCGCTACCGCTGCCCCGAGCGCAGTGC GCGCTGGCCTTCGCAAGAAGCAGCAGCTCAAGGTGCACC TGCTCAGCAGCGCGCGGCTCAGGGCGCGCGCGCGCTCAA GTGCCCCACTGGAGGGCTGTGGTTGGGCTTCAACAGTCC TACAAGCTCAAGCGGCACCTGCAGTCGCACGACAAGCTGC GGCCCTTCGGCTGTCCAGTGGGCGGCTGTGGCAAGAAGTT CACTACGGTCTATAACCTCAAGGCGCATGAAGGGCCAC GAGCAGGAGAGCCTGTTCAAGTGCGAGGTGTGCGCCGAGC GCTTCCCCACGCAGCCAAAGCTCAGCTCCCACGCGCAG CCACTTCGAGCCGAGCGCGCTTACAAGTGTGACTTTCCC GGCTGTGAGAAGACATTTATCAGTGAGTGCCCTGTTTT CCCATAAACGAGCCCACTTCAGGGAACAAGAGCTCTTTTC CTGCTCCTTTCTGGGTGCAGCAAGCAGTATGATAAGCC TGTCGGCTGAAAATTCACCTGCGGAGCCATACAGGTGAAA GACCATTTATTTGTGACTCTGACAGCTGTGGCTGGACCTT CACCAGCATGTCCAACTTCTAAGGCACAGAAGGAACAT GACGATGACCGGAGGTTTACCTGCGCTGTCGAGGGCTGTG GGAAATCATTCACGAGCAGAGCATCTGAAAGGCCACAG CATAACCCACCTAGGCACAAAGCCGTTTCAGTGTCTCTGTG GAAGGATGTTGCGGAGGTTCTCCGCTCGTAGCAGTCTGT ACATTCACTCTAAGAAACAGTGCAGGATGTGGGTGCTCC GAAAGCCGTTGCCAGTTTCTACCTGCAACAGACTCTTC ACCTCCAAGCACAGCATGAAGGCGCACATGGTCAGACAGC ACAGCGCGGCCAAGATCTCTTACCTCAGCTAGAAGCTCC GAGTTCTCTTACTCCAGCAGTGAACCTCAGCAGCCAGGC CAAAGTGAGCTCACTAACATGGATCTTGCTGCACTCTTCT</p>	51

[0216]

	<p>CTGACACACCTGCCAATGCTAGTGGTTCTGCAGGTGGGTC GGATGAGGCTCTGAACTCCGGAATCCTGACTATTGACGTC ACTTCTGTGAGTCCTCTCTGGGAGGGAACCTCCCTGCTA ATAATAGCTCCCTAGGGCCGATGGAAACCCCTGGTCTGGT GGCCACAGTGATATTCCCCAAGCCTGGACAGCCCTCTG GTTCTCGGGACAGCAGCCACGGTTCTGCAGCAGGGCAGCT TCAGTGTGGATGACGTGCAGACTGTGAGTGCAGGAGCATT AGGCTGTCTGGTGGCTCTGCCCATGAAGAATTGAGTGAC GACCCACTGGCTTTGACCTCCAATAGTAACTTAGCAGCAC ATATCACCACACCGACCTCTTCGAGCACCCCCGAGAAAA TGCCAGTGTCCCGGAACCTGCTGGCTCCAATCAAGGTGGAG CCGGACTCGCCTTCTCGCCAGGAGCAGTTGGGCAGCAGG AAGGAAGCCATGGGCTGCCCCAGTCCACGTTGCCAGTCC AGCAGAGCAGCAGGTGCCAGGACACAGAGCTCAGTGCA GGCACTGGCAACTTCTATTGGTATGAAGCACTCTATTCA GTCACCACCATATAGGTCACTTCTCTCATACTCGGTCTTG AGGATATTCTGGATTAATCCTTTCTATGCAGACGTTTCTG GTTTACAAAAGGACGACGCCCCGGACTACAAGTCTGGAAC TGACAAGTTCTTATGACCTTGACAAATCACCTTAACCCAT CTGAGCCTTAAATTCTCATTTATTTCCTGCATAAGGAGAT TTGGCTAAATGCTTTCTGAGGTCCCTTGAGTCCCTGTGGC TCCATGGTAATGTGCTCCTTTCTTGAAGATTGGGGGTTT TGTAATGTTGAGATACTTTGCCTCTATGCTTGTGAGTCA TGACCAGTCTAGAAAGAGGAGTCGAGACATAAGCCACCTT CAGAGGTTCAATGGAAACTTTAAACCATACCAAACTCTT TTTTAAATTTAGAATTAAACAAGAAAAAAGGGTGGG GTTTATGAGCCTTAGTCTTGGAGGATTATAAGAGTACTT CCCCAGTTTGGGCTGGACAGTTAATATACTTTATATCA ATTATACATTAAATAAATTAAATTAAATAAATTAAAG ATTCTTAGGAGATAGTCTGACTTTCCTGACCTAGATGGGA ATGATCAGATAGGGATTTTTTTTGTGGCACAGGCTAAATT TGATGGTGACATTTATATTGTTGAGAATGTTACATCTTAT TTTACCACAACTTTTAAAAAATGTTACATCTTTTGCAGTA GGATCAGTTGTGAGGCACATAGTAGCTGAGGCTCCATGGA GCCACCTTTCATTTCTTTCAGTCAGAGAGGAGGACAGTCT CTGTCTCTGCATTTCTGGTGTCTTGCTTGTGCGGTGGCAGA GCCATGCTTGCCGGCATTGCTTAGGCGGCCATAGTAGTT GCTAAGTGACAGGTGACTGGGCAGGGATGGGAGGTGGCC ACAGGTGACAGACAAGTGCTCAGTCAGTCCCTGGTGCCAG GACTGTGTGCCTCGGTGCCTTGGGAAATGGAAGCTCCCTG GTGCAGCTGCAGCTGTGGGTGGAGGTAGAGAAGCCAGCAA GACCTTGGTCTTAACCCCGTGTTCATTTCTTGCTAGCTG TGTGACGTTGGGCTACCTCGCTTCTCTGAGTACAAATGGT GTGTGGTGAATGGGTCCCAGGTATGCTACGAGCTTTGAGG GCTGCTCTTTTCTCTTCATAGCGATAAGTGTTAAACTGT CTTCTTAGGAAACGTTACAGACTTGCAACAGCTGATGT CCTCTGAGTACTGTCTGACTCCCTCAGGCAAGTTCCTGAA TTCAGTACCATCATTATTATTTTGTGTAAGACTTTGACA AAGTATAGCCCTGCCACCAGAGCAGCCTGTACAGTGGGT CTCTAAGGTGGGACCTGCCCCGGGCTGCCATGCACGTGT GTGAAACAGCGTGAAAGTGTGCGGGTAAGGTGACCCCTGG GTTACCCAGGCAAGGCTCGGTGTTTGTTCAGAAAAGCAGA GAAGTATGTAATTGATTTTAAAGTTTCTGTTTAAATAT TTGGCTATGTTTtagactatgaaggaatgaactttgcttc TCTGGATAAGAAAGTCACATACATTGTTCCAGCTCCAAGT TTGTTCCGGCCCTCGCCACAAGTGGATGTAGCGTTTGGCCC TTTGTGTGCCTTGCTGGTGACTCTGGTTTGGGAGCTCGG</p>	
--	---	--

[0217]

		<p>ATATGTCCCAGAAGCAGGCTTATGGCACTTCTGTAGCTCC CTTGCTACCTTCCTTGTGTCTAGATAAGTGACTGACAT GCTTTTCTTTGGTCTCAGGAAAGTGGGGGCTCAGCAAGAA CTGATTACCGAGCCATTCACTAGCCAAGGAAAAAAGCA GAGAGGAGCGGGGAGCAATGCAGGTGAGGCCGTGTGTGCT GCAGCCGGACGAGCAAGGGCCTGAGGGTCTCTGTCACTG TTACTGGCAGAAGAAACACAGCAGGTGTTTCTGTGCTCTT GGTTTACTTTTCTGTTCAGAAATACCCTTTTATCAACTCC TTAGTTTTATTGAACTTAAGGAAAAAATTAGTAACAAA ATTCCCAGCATCAGTATGAACATATTTTATTGCCTAAAC AAGCTTTGTGAAAGTTAAGCGTTCAAACACCAGTGTCACT TACCTGGAAGGCTACTAAGGTAATAAGCAAAGCAGGCCA GTTGTCAGGAAAGCAGAGATTGTGCCTGGTGCTGAATGGC CTTGGGGCCTGATCTTGGCATGGCAGAGACCTGGGGACTG CCACTGTCCCCAGGTACGTGTACATGGAGCCAACTGTGT GTCCTGTGGCATTTGTAGAGTTATGTTGAATCTTATTG AAAAATGTAGCACTTACTTGCATTTTAAAGACCAACA AGAGCTGGTAACCTATGGCCTCAAGCATCTGTCTTCTTA AAAAATGGAATAGTGGGATGTAGTGCTTAATGGAACCTGCT AAATCTTTTCTAAAACTAACAGTGGATTTTTAAATAT ATTGTTTTTGTGTATTTCACTTTGTCTTTGTATTTATCT AAAAGGGTTGATATGATTTTATATCTTGCTCTCTATTCTT AATAGTATTATGACTTCTTATTTAAATAAATAACAATTG CCGGTTTTCTGTGTAACAAAAA</p>	
ZZZ3	NM_015534.4	<p>GTTGGCAGAGCAGTTGTCTGGATGGCGGAGCCTTGGGTT CCGGGGGCTTGGGACCTGCAACTCTTCTACAAGATATCA AGTTATTTCTAGTACAACCATATAAATAAATACCTGAA GTCTCAGTGTAACATGGACAATTAACAGTGATGACAGATA AATACAGACGCATGGGGATCAAATACTAGGCAAAACGCTT TTTAAAGTGTATCAGGCTTTTAAAGAACTGCAGGATC CTGTCTATCTTAATGCTGATAGAGCTCAGCTAAAAATTTA GGAGGTTCTAGTATTCTTCATGGCTGAAGCTGAGAGAGTC TGAAACCCCTGATGCTTAAGCTCCATTTCTAGATCATAGCTC CAACTCCTTCAGGATATAAGGAAAAGAGATTATTTTCCA CAATGATAGATCTTTGGTTGTACAGGTTTCCCAATGAGTG GATCATGATGACCGTATTGTAGGGACTTGCCATAGTATGG CTGCTTCCCGATCTACTCGTGTACAGATCAACAGTGGG GTTAAACGGCTTGGATGAATCTTTTGTGGTAGAACTTTA AGGAATCGTAGCATTCGCGCATCCTGAAGAAATCTCTCTA ATTCTCAAGTACGATCAAGATCACCAGAAAGAGACCAGA GCCTGTGCCAATTCAGAAAGGAAATAATAATGGGAGAAC ACTGATTTAAACAGCAGAGTACCCGAGAATCATGGGTAA GCCCTAGGAAAAGAGGACTTTCTTCTCAGAAAAGGATAA CATAGAAAGGCAGGCTATAGAAAATTGTGAGAGAAGGCAA ACAGAACCTGTTTACCAGTTTTTAAAGAAATTAAGCGTT GTCTTAGATCTGAAGCACCAACAGTTCAGAAAGAGATTC TCCTATAAAATCAGACAAGGAGTCAGTAGAACAGAGGAGT ACAGTAGTGGACAATGATGCAGATTTTCAAGGGACTAAAC GAGCTTGTGATGTCTTATACTGGATGATTGTGAGAAAAG GGAAATTAAGGAGGTGAATGTCAGTGAGGAAGGGCACTT AATTCTGCAGTAGTTGAAGAAATCACAGGCTATTGGCTG TCAATGGTGTGATGACAGTGATTCAGCTGTTATAAACTG TGATGACTGTCAGCCTGATGGGAACACTAAACAAAATAGC ATTGGTTCCTATGTGTACAGGAAAAATCAGTAGCTGAAA ATGGGGATACGGATACCCAACTTCAATGTTCTTGATAG TAGGAAGGAGGACAGTTATATAGACCATAAGGTGCCTTGC ACAGATTCAAGTGCAGGTCAAGTTGGAGGACCACAAA</p>	52

[0218]

		<p>TAGTAAGTGCCTGCTTGCCTGTGGAACATGTTAATCAGCT GACTACTGAGCCAGCTACAGGGCCCTTTCTGAACTCAG TCATCTTTAAGGGATTCTGAGGAGGAAGTAGATGTGGTGG GAGATAGCAGTGCCTCAAAAGAGCAGTGTAAGAAAAACAC CAATAACGAACTGGACACAAGTCTTGAGAGTATGCCAGCC TCCGGAGAACCTGAACCATCTCCTGTTCTAGACTGTGTTT CAGCTCAAAATGATGTCTTTATCAGAACCTCAAGAACATCG TTATACTCTGAGAACCTCACACGAAGGGCAGCCCCTACC AGAGGTAGTCCCCTAAAAACAGTCTCCTTACAGAGAAA ATGGACAATTTGAGGAGAATAATCTTAGTCCTAATGAAAC AAATGCAACTGTTAGTGATAATGTAAGTCAATCTCCTACA AATCCTGGTGAAATTTCTCAAAATGAAAAAGGGATATGTT GTGACTCTCAAAAATATGGAAGTGAAGGAGTAAGTAAACC ACCTCAGAGGCAAGACTCAATATTGGACATTTGCCATCT GCCAAGAGAGTGCCAGTCAGCACATTACAGAAGAGGAAG ATGATGATCCTGATGTTTATTACTTTGAATCAGATCATGT GGCACTGAAACACAACAAAGATTATCAGAGACTATTACAG ACGATTGCTGTACTCGAGGCTCAGCGTCTCAAGCAGTCC AAGACCTTGAAAGTTTAGGCAGGCACCAGAGAGAAGCACT GAAAAATCCCATTTGGATTTTGGAAAACTCCAGAAGAAAG GCTGATATTGGGCTTCCATATCCACAGAGAGTTGTTCAAT TGCCTGAGATCGTATGGGACCAATATACCATAGCCTTGG GAATTTTGAAGAGAAATTTAAAAATCGTAAAGACATACT AGAAGAGTTAAGCTAGTTTTTGATAAGTAGGTTTACCTG CTAGACCAAAAGTCCCTTTAGATCCTAAGAGGATGGAGA GTCCTTTTCATATTCTATGTTGCCTTTGAGTGATGGTCCA GAAGGCTCAAGCAGTCGTCTCAGATGATAAGAGGACGCT TGTGTGATGATACCAACCTGAAACATTTAACAGTTGTG GACTGTTGAAGAACAGAAAAAGCTGGAACAGCTACTCATC AAATACCTCCTGAAGAAGTAGAATCTCGACGCTGGCAGA AGATAGCAGATGAATTGGGCAACAGGACAGCAAAACAGGT TGCCAGCCGAGTACAGAAGTATTTCATAAAGCTAACTAAA GCTGGCATTCCAGTACCAGGCAGAACACCAAACTTATATA TATACTCCAAAAAGTCTTCAACAGCAGACGACAGCACCC TCTTAATAAGCATCTCTTTAAGCCTTCCACTTTCATGACT TCACATGAACCGCCAGTGTATATGGATGAAGATGATGACC GATCTTGTTCATAGCCCATGAACACTGCTGTTGAAGA TGCATCAGATGACGAAAGTATTCCTATCATGTATAGGAAT TTACCTGAATATAAAGAACTATTACAGTTTAAAAAGTTAA AGAAGCAGAACTTCAGCAATGCAAGCTGAAAGTGGATT TGTGCAACATGTGGGCTTTAAGTGTGATAACTGTGGCATA GAACCCATCCAGGGTGTTCGGTGGCATTGCCAGGATTGTC CTCCAGAAATGTCTTTGGATTTCTGTGATTCTTGTTCAGA CTGTCTACATGAACAGATATTCAAGGAAGATCACCAA TTAGAACCTATTTATAGGTGAGACATTTCTAGACAGAG ACTACTGTGTCTCAGGGCACCAGTTACAATTACCTTGA CCCAAACTACTTTCCAGCAACAGATGACATGGAAGAGAA CATCATTTACTAGTCTCTTCAACACATAGCAATGGTATC ATTGTTAATTATGTGCACAGTTTGGAAAGATTCTCTGCTT TCCCAGAAATGACACTCACAGCATGAGAGCTTCTGAGTG TTCCTGTCAGTACAGCTCTGCACCGTGTGGCTCTAGAT CACTGTTACGACAGCTGAACATTCCTGGTGAGCAAGGTTT CCCTGGTGAATTTTCCACACTGCGTTTGTAGGTGGTGATC TTAAATGGGTGAGATGGAACGAGAGCACATTAAGAGAGA GAGTAAATTCCAAGGTTTCAAAGAACTTGGTCATAAATA TGATAATGAGAAGCAAAAGTATTATATTAACACAGTTTA GTAGCCTTCAGTTTGTGAAAAATAGTTTTTCAGCACAGAAA</p>	
--	--	--	--

[0219]

		<p>CTGACTTCTTTAGACAAAGTTTAAACCAATGATGGTGTTT GCTTCTAGGATATACACTTTAAAGAAGTCACTGTCCCAG TGGTGGTCATTGATGGCCTTTAGTAAATTGGAGCTGCTTA ATCATATTGATATCTAATTTCTTTTAAACCAATGAATTG TCCTTAATTACCAACAGTGAAGCACTACAGGAGGCAACTG TGGCATTGCTTCCTTAACCAAGCTCATGGTGTGTAATGTT ATAAAATGTCACTCAGATATATTTTAAATGTAATGTT ATATAAGATGATCATGTGATGTGTACAAACTATGGTGAAA AGTGCCAGTGGTAGTAAGTGTGTAAGTTTCTAATTCACA ACATTAATTCTTTAAAAATACACAGCCTTCTGCCTCTGTA TTTGGAGTTGTGAGTAACTCATCAAGAAAACTGCCTA ATATAAAATCATATATATGGTAATAATTTCCCTCTTTTG TAGTCTGCACAAGATCCATAAAAGATTGTATTTTATTAC TATTTAAACAAGTGATTAATTTAGTCTGCACAGTGAGCA AGGGTTCACATGCATTCTTTTATACTGCTGGATTTGTTG TGCATCATTTAAACATTTTGTATGTTCTTCTTATCTGT GTATACAGTATGTTCTTGAATGATGTTCAATTTGTCAGGAG AACTGTGAGAAATAAACTATGTGGATCTGCTGTTTATA TTAAAGAAAAA</p>	
--	--	--	--

[0220]

[0221]

51개의 GEP-NEN 바이오마커는 하기 바이오마커를 포함한다: 전사체, mRNA, cDNA, 코딩 서열, 단백질 및 폴리펩티드를 포함하는 유전자 생성물, 전형적으로 인간 유전자 생성물뿐만 아니라, 천연 생성 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 스플라이스 변이체, 전사체 변이체 및 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP) 변이체를 포함하는, 상기 단백질 및 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드(핵산)도 포함하는, AKAP8L(키나제(PRKA) 앵커 단백질 8-유사), APLP2(아밀로이드 베타(A4) 전구체-유사 단백질 2), ARAF1(v-raf 뮤린 육종 3611 바이러스 종양유전자(oncogene) 상동체), ATP6V1H(ATPase, H⁺ 수송, 라이소좀 50/57 kDa, VI 서브유닛 H), BNIP3L(BCL2/아데노바이

러스 E1B 19 kDa 상호작용 단백질 3-유사), BRAF(v-raf 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 B1), C21ORF7 (염색체 21 오픈 리딩 프레임 7), CD59(CD59 분자, 상보체 조절 단백질), COMMD9(COMM 도메인 함유 9), CTGF (결합 조직 성장 인자), ENPP4(엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포디에스터라제(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) 4), FAM131A(서열 유사성을 갖는 패밀리 131, 구성원 A, 전사체 변이체 2), FLJ 10357(Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF) 40(ARHGEF40), FZD7(프리즈들(frizzled) 상동체 7(초파리)), GLT8D1(글리코실트랜스퍼라제 8 도메인 함유 1, 전사체 변이체 3), HDAC9(히스톤 데아세틸라제 9, 전사체 변이체 6), HSF2(열 충격 전사 인자 2, 전사체 변이체 1), Ki-67(단일클론 항체 Ki-67에 의해 확인된 항원), KRAS(v-Ki-ras2 키르스텐(Kirsten) 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체), LE01(Paf1/RNA 중합효소 II 복합체 성분 상동체(에스. 세레비지애(*S. cerevisiae*))), MORF4L2(사망 인자 4-유사 2, 전사체 변이체 1), NAP1L1(뉴클레오솜 조립 단백질 1-유사 1), NOL3(핵인 단백질 3(CARD 도메인을 갖는 아포토시스 리프레서(repressor)), 전사체 변이체 3), NUDT3(누딕스(nudix)(뉴클레오시드 디포스페이트-연결된 모이어티 X)-유형 모티프 3), OAZ2(오르니틴 데카복실라제 안티자임(ornithine decarboxylase antizyme) 2), PANK2(판토테네이트 키나제(pantothenate kinase) 2), PHF21A(PHD 핑거(finger) 단백질 21A, 전사체 변이체 1), PKD1(다낭성 신장 질환 1(상염색체 우성), 전사체 변이체 2), PLD3(포스포리파제(phospholipase) D 패밀리, 구성원 3, 전사체 변이체 1), PNMA2(부신생물성 항원 MA2), PQBP1(폴리글루타민 결합 단백질 1, 전사체 변이체 2), RAF1(v-raf-1 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1), RNF41(고리 핑거 단백질 41, 전사체 변이체 4), RSF1(리모델링 및 스페이싱 인자 1), RTN2(레티큘론(reticulon) 2, 전사체 변이체 1), SMARCD3(SWI/SNF와 관련되고 매트릭스에 결합되고 액틴 의존적인 염색질 조절제, 서브패밀리 d, 구성원 3, 전사체 변이체 3), SPATA7(정자형성 관련 7, 전사체 변이체 2), SST1(소마토스타틴 수용체 1), SST3(소마토스타틴 수용체 3), SST4(소마토스타틴 수용체 4), SST5(소마토스타틴 수용체 5, 전사체 변이체 1), TECPR2(텍토닌(tectonin) 베타-프로펠러 반복부 함유 2, 전사체 변이체 2), TPH1(ทริป토판 하이드록실라제(tryptophan hydroxylase) 1), TRMT112(tRNA 메틸트랜스퍼라제(methyltransferase) 11-2 상동체(에스. 세레비지애)), VMAT1(용질 담체 패밀리 18(소포성 모노아민), 구성원 1), VMAT 2(용질 담체 패밀리 18(소포성 모노아민), 구성원 2), VPS13C(액포 단백질 분류 13 상동체 C(에스. 세레비지애), 전사체 변이체 2B), WDFY3(WD 반복부 및 FYVE 도메인 함유 3), ZFH3(징크 핑거 호메오박스(zinc finger homeobox) 3, 전사체 변이체 B), ZXDC(징크 핑거 C, 전사체 변이체 2), 및 ZZZ3(징크 핑거, ZZ-유형 함유 3). 예를 들면, 바이오마커는 본원에 개시된 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드, 단백질 및 폴리펩티드, 및 이들의 천연 생성 변이체들을 포함한다.

[0222] 상기 51개의 마커 유전자들의 발현을 정규화하는 데 사용되는 하우스킵핑 유전자는 인간 ALG9(아스파라긴-연결된 글리코실화 9, 알파-1,2-만노실트랜스퍼라제 상동체)이다.

[0223] 이들 51개의 차등 발현되는 바이오마커 유전자들 중 38개의 바이오마커 유전자들은 GEP-NEN의 존재 및/또는 GEP-NEN들의 상이한 상태를 진단하고/하거나, 모니터링하고/하거나 예측하기 위해 수학적으로 유도된 발현 수준 점수를 생성하는 데 유용하다. 이들 38개의 GEP-NEN 바이오마커는 하기 바이오마커를 포함한다: PNMA2, NAP1L1, FZD7, SLC18A2/VMAT2, NOL3, SSTR5, TPH1, RAF1, RSF1, SSTR3, SSTR1, CD59, ARAF, APLP2, KRAS, MORF4L2, TRMT112, MKI67/KI67, SSTR4, CTGF, SPATA7, ZFH3, PHF21A, SLC18A1/VMAT1, ZZZ3, TECPR2, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, PQBP1, RNF41, SMARCD3, BNIP3L, WDFY3, COMMD9, BRAF 및 GLT8D1.

[0224] GEP-NEN의 존재를 진단하고/하거나, 모니터링하고/하거나 예측하기 위해 수학적으로 유도된 발현 수준 점수를 생성하는 데 유용한 상기 38개의 바이오마커 유전자들 중 적어도 22개의 바이오마커 유전자들은 적절한 분류자를 생성하는 데 요구될 수 있다. 이들 적어도 22개의 바이오마커 유전자들은 PNMA2, NAP1L1, FZD7, SLC18A2, NOL3, SSTR5, TPH1, RAF1, RSF1, SSTR3, SSTR1, CD59, ARAF, APLP2, KRAS, MORF4L2, TRMT112, MKI67, SSTR4, CTGF, SPATA7 및 ZFH3을 포함한다.

[0225] ALG9 바이오마커/하우스킵핑 유전자는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 ALG9 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ALG9 바이오마커/하우스킵핑 유전자는 서열번호 1에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_024740.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 단백질이다.

[0226] AKAP8L 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 AKAP8L 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, AKAP8L 바이오마커는 서열번호 2에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_014371.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.

- [0227] APLP2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 APLP2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, APLP2 바이오마커는 서열번호 3에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001142276.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0228] ARAF1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 ARAF1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ARAF1 바이오마커는 서열번호 4에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001654.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0229] ATP6V1H 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 ATP6V1H 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ATP6V1H 바이오마커는 서열번호 5에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_015941.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0230] BNIP3L 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 인간 BNIP3L 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, BNIP3L 바이오마커는 서열번호 6에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_004331.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0231] BRAF 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 BRAF 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, BRAF 바이오마커는 서열번호 7에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_004333.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0232] C21ORF7 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 C21ORF7 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, C21ORF7 바이오마커는 서열번호 8에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_020152.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0233] CD59 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 CD59 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, CD59 바이오마커는 서열번호 9에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_203331.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0234] COMMD9 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 COMMD9 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, COMMD9 바이오마커는 서열번호 10에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001101653.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0235] CTGF 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 CTGF 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, CTGF 바이오마커는 서열번호 11에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001901.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0236] ENPP4 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 ENPP4 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ENPP4 바이오마커는 서열번호 12에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_014936.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0237] FAM131A 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 FAM131A 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, FAM131A 바이오마커는 서열번호 13에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001171093.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0238] FLJ1035 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 FLJ1035 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, FLJ1035 바이오마커는 서열번호 14에 기재된 뉴클레오티드 서열

(NM_018071.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.

- [0239] FZD7 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 FZD7 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, FZD7 바이오마커는 서열번호 15에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_003507.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0240] GLT8D1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 GLT8D1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, GLT8D1 바이오마커는 서열번호 16에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001010983.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0241] HDAC9 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 HDAC9 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, HDAC9 바이오마커는 서열번호 17에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001204144.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0242] HSF2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 HSF2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, HSF2 바이오마커는 서열번호 18에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_004506.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0243] Ki-67 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 Ki-67 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, Ki-67 바이오마커는 서열번호 19에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001145966.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0244] KRAS 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 KRAS 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, KRAS 바이오마커는 서열번호 20에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_004985.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0245] LE01 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 LE01 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, LE01 바이오마커는 서열번호 21에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_138792.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0246] MORF4L2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 MORF4L2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, MORF4L2 바이오마커는 서열번호 22에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001142418.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0247] NAP1L1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 NAP1L1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, NAP1L1 바이오마커는 서열번호 23에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_139207.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0248] NOL3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 NOL3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, NOL3 바이오마커는 서열번호 24에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001185057.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0249] NUDT3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 NUDT3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, NUDT3 바이오마커는 서열번호 25에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_006703.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.

- [0250] OAZ2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 OAZ2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, OAZ2 바이오마커는 서열번호 26에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_002537.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0251] PANK2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PANK2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PANK2 바이오마커는 서열번호 27에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_024960.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0252] PHF21A 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PHF21A 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PHF21A 바이오마커는 서열번호 28에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_001101802.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0253] PKD1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PKD1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PKD1 바이오마커는 서열번호 29에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_000296.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0254] PLD3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PLD3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PLD3 바이오마커는 서열번호 30에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_001031696.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0255] PNMA2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PNMA2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PNMA2 바이오마커는 서열번호 31에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_007257.5 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0256] PQBP1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 PQBP1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, PQBP1 바이오마커는 서열번호 32에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_001032381.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0257] RAF1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 RAF1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, RAF1 바이오마커는 서열번호 33에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_002880.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0258] RNF41 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 RNF41 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, RNF41 바이오마커는 서열번호 34에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_001242826.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0259] RSF1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 RSF1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, RSF1 바이오마커는 서열번호 35에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_016578.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0260] RTN2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 RTN2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, RTN2 바이오마커는 서열번호 36에 기재된 뉴클레오타이드 서열(NM_005619.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0261] SMARCD3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SMARCD3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SMARCD3 바이오마커는 서열번호 37에 기재된 뉴클레오타이드 서열

(NM_001003801.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.

- [0262] SPATA7 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SPATA7 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SPATA7 바이오마커는 서열번호 38에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001040428.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0263] SSTR1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SSTR1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SSTR1 바이오마커는 서열번호 39에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001049.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0264] SSTR3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SSTR3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SSTR3 바이오마커는 서열번호 40에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001051.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0265] SST4 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SST4 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SST4 바이오마커는 서열번호 41에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001052.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0266] SST5 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 SST5 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, SST5 바이오마커는 서열번호 42에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001053.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0267] TECPR2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 TECPR2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, TECPR2 바이오마커는 서열번호 43에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001172631.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0268] TPH1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 TPH1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, TPH1 바이오마커는 서열번호 44에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_004179.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0269] TRMT112 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 TRMT112 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, TRMT112 바이오마커는 서열번호 45에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_016404.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0270] VMAT1 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 VMAT1 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, VMAT1 바이오마커는 서열번호 46에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_003053.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0271] VMAT2 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 VMAT2 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, VMAT2 바이오마커는 서열번호 47에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_003054.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0272] VPS13C 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 VPS13C 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, VPS13C 바이오마커는 서열번호 48에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001018088.2 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.

- [0273] WDFY3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 WDFY3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, WDFY3 바이오마커는 서열번호 49에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_014991.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0274] ZFHX3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 ZFHX3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ZFHX3 바이오마커는 서열번호 50에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001164766.1 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0275] ZXDC 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 ZXDC 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ZXDC 바이오마커는 서열번호 51에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_001040653.3 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0276] ZZZ3 바이오마커는 그의 천연 변이체, 예를 들면, 대립형질 변이체, 및 상동체 및 유사체를 포함하는 ZZZ3 유전자 생성물을 포함한다. 일례에서, ZZZ3 바이오마커는 서열번호 52에 기재된 뉴클레오티드 서열(NM_015534.4 참조)을 갖거나 이의 단백질 코딩 부분을 함유하는 폴리뉴클레오티드, 이의 천연 변이체, 또는 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질이다.
- [0277] 일부 실시양태들에서, 폴리뉴클레오티드의 패널은 "하우스킵핑" 또는 기준 유전자, 예를 들면, 발현의 차이가 공지되어 있거나 분석된 변수의 차이, 예를 들면, GEP-NEN 또는 다른 신생물성 질환의 존재 또는 부재, 다양한 GEP-NEN 하위유형들의 분화, 전이, 점막 또는 다른 조직 유형, 예후 표시, 및/또는 다른 표현형, 예측 또는 결과와 상호관련되어 있는 것으로 예상되지 않는 유전자에 특이적으로 혼성화할 수 있는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 일부 양태들에서, 이러한 하우스킵핑 유전자의 발현 수준은 검출되고, 예컨대, 다양한 샘플들에 걸쳐 GEP-NEN 바이오마커에 대해 수득된 발현 데이터를 정규화하기 위한 전체 발현 수준 표준물로서 사용된다.
- [0278] 하우스킵핑 유전자는 당분야에서 잘 공지되어 있다. 전형적으로, 하우스킵핑 유전자는 GEP-NEN 샘플을 분석하는데 특히 적절한 것으로서 특징규명된 하나 이상의 유전자, 예컨대, ALG9를 포함한다. 문헌(Kidd M, et al., "GeneChip, geNorm and Gastrointestinal tumors: novel reference genes for real-time PCR." *Physiol Genomics* 2007;30:363-70)을 참조한다. 본원에서, ALG9는 선택되는 하우스킵핑 유전자이다.
- [0279] 본 발명은 GEP-NEN 바이오마커를 검출하고 GEP-NEN 바이오마커를 발현하는 종양 및 세포를 확인하고 단리하고 농후화하는 방법, 조성물 및 시스템을 제공한다. 예를 들면, GEP-NEN 바이오마커를 검출하는 물질, 물질의 세트 및 시스템, 및 진단 및 예후 용도를 포함하는, 이들을 사용하는 방법이 제공된다.
- [0280] 한 실시양태에서, 상기 물질은 GEP-NEN 바이오마커에 특이적으로 결합하거나 특이적으로 혼성화하는 단백질, 폴리뉴클레오티드 또는 다른 분자이다. 상기 물질은 폴리뉴클레오티드 바이오마커, 예컨대, mRNA에 대한 동일성 또는 상보성을 갖는 폴리뉴클레오티드, 예컨대, 프로브 및 프라이머, 예를 들면, 센스 및 안티센스 PCR 프라이머, 또는 이러한 바이오마커에 특이적으로 결합하는 단백질, 예컨대, 항체를 포함한다. 상기 물질, 예컨대, 바이오마커의 패널에 특이적으로 혼성화하거나 결합하는 물질을 함유하는 세트 및 키트도 제공된다.
- [0281] 따라서, 본원에서 제공된 시스템, 예를 들면, 마이크로어레이, 폴리뉴클레오티드들의 세트 및 키트는 전형적으로 15개 염기 내지 수 킬로염기, 예컨대, 20개 염기 내지 1 킬로염기, 40개 내지 100개 염기, 50개 내지 80개 뉴클레오티드 또는 20개 내지 80개 뉴클레오티드의 길이를 갖는 핵산 분자, 전형적으로 DNA 올리고뉴클레오티드, 예컨대, 프라이머 및 프로브를 갖는 시스템, 예를 들면, 마이크로어레이, 폴리뉴클레오티드들의 세트 및 키트를 포함한다. 한 양태에서, 뉴클레오티드 마이크로어레이, 키트 또는 다른 시스템의 대다수(즉, 적어도 60%의) 핵산 분자들은 GEP-NEN 바이오마커에 혼성화할 수 있다.
- [0282] 일례에서, 제공된 방법에 따라 발현 수준의 변화를 검출하고 측정하고 바이오마커의 발현 프로파일을 확인하기 위해 바이오마커에 특이적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 시스템, 예를 들면, 핵산 마이크로어레이가 제공된다. 이러한 시스템들, 예를 들면, 마이크로어레이들 중에는 바이오마커의 하기 세트들 중 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73

개, 74개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개 또는 100개 이상의 바이오마커들, 예컨대, 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 51개의 바이오마커들, 및/또는 전부에 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 시스템이 있다: PNMA2, NAP1L1, FZD7, SLC18A2/VMAT2, NOL3, SSTR5, TPH1, RAF1, RSF1, SSTR3, SSTR1, CD59, ARAF, APLP2, KRAS, MORF4L2, TRMT112, MKI67/KI67, SSTR4, CTGF, SPATA7, ZFH3, PHF21A, SLC18A1/VMAT1, ZZZ3, TECPR2, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, PQBP1, RNF41, SMARCD3, BNIP3L, WDFY3, COMMD9, BRAF 및 GLT8D1 유전자 생성물들.

[0283] 일부 양태들에서, 시스템, 예를 들면, 마이크로어레이의 핵산 분자들의 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80% 이상은 바이오마커의 패널 내의 바이오마커에 혼성화할 수 있다. 일례에서, 이러한 뉴클레오티드 마이크로어레이 상에 고정된 프로브는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개 또는 100개 이상의 바이오마커들, 예컨대, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 51개 이상의 바이오마커들에 혼성화할 수 있는 적어도 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개 또는 100개 이상의 바이오마커들, 예컨대, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개 또는 51개 이상의 핵산 분자들을 포함하고, 이 때 각각의 핵산 분자는 많은 상이한 바이오마커가 결합될 수 있도록 바이오마커 중 상이한 하나에 특이적으로 혼성화할 수 있다.

[0284] 일례에서, 마이크로어레이 상의 또는 폴리뉴클레오티드들의 세트 내의 남은 핵산 분자들, 예컨대, 40% 또는 최대 40%의 핵산 분자들은 예를 들면, 시스템적 편향을 감소시키기 위해 정규화를 위한 기준 유전자들의 세트 또는 정규화 유전자들(예컨대, 하우스킵핑 유전자들)의 세트에 혼성화할 수 있다. 시스템적 편향은 예를 들면, 어레이 제작, 염색 및 스캐닝에서의 비일관성에 기인할 수 있는, 전체 성능의 어레이간 차이에 의한 편차, 및 예를 들면, 순도의 편차에 기인할 수 있는, 표지된 RNA 샘플들 사이의 편차를 초래한다. 시스템적 편향은 마이크로어레이 실험에서 샘플의 취급 동안 도입될 수 있다. 시스템적 편향을 감소시키기 위해, 측정된 RNA 수준은 바람직하게는 배경 비특이적 혼성화에 대해 보정되고 정규화된다.

[0285] 이러한 기준 프로브의 사용은 유리하지만 필수적이지는 않다. 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드들의 세트 또는 시스템, 예를 들면, 마이크로어레이가 제공되고, 이 때 적어도 90%의 핵산 서열은 GEP-NEN 바이오마커에 혼성화할 수 있고; 추가 실시양태는 적어도 95% 또는 심지어 100%의 폴리뉴클레오티드가 바이오마커가 혼성화하는 이러한 시스템 및 세트를 포함한다.

[0286] 예시적인 적합한 폴리뉴클레오티드, 예컨대, PCR 프라이머가 본원에 개시되어 있다. 바이오마커의 상이한 영역들에 혼성화할 수 있는 다른 핵산 프로브 및 프라이머도 물론 제공된 시스템, 키트 및 방법과 관련하여 사용되기에 적합하다.

[0287] 본 발명은 바이오마커의 존재, 부재, 양 또는 상대적인 양, 예컨대, 발현 수준 또는 발현 프로파일을 검출하는 것을 포함하는, 바이오마커를 검출하고 정량하는 방법을 제공한다. 전형적으로, 상기 방법은 예를 들면, 바이오마커 mRNA 발현의 존재, 양 또는 발현 수준을 측정하는 핵산 기초 방법이다. 이러한 방법은 전형적으로 폴리뉴클레오티드 물질을 생물학적 샘플, 예컨대, 검사 샘플, 및 정상 및 기준 샘플과 접촉시켜, 예를 들면, 상기 샘플들에서 핵산 바이오마커(예를 들면, mRNA)의 발현 수준을 정량함으로써 수행된다.

[0288] 제공된 실시양태에 따른 바이오마커의 검출 및 분석은 당분야에서 공지되어 있는 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들면, 바이오마커가 RNA 바이오마커인 경우, RNA 검출 및 정량 방법이 이용된다.

[0289] 핵산 발현 수준, 예를 들면, mRNA 발현을 정량하거나 검출하는 예시적인 방법은 잘 공지되어 있고, 노던 블롯팅

및 제자리(in situ) 혼성화(Parker and Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283, 1999); RNase 보호 분석(Hod, Biotechniques 13:852-854, 1992); 및 정량적 또는 반정량적 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)(Weis et al., Trends in Genetics 8:263-264, 1992)을 포함하고, 서열결정 기초 유전자 발현 분석의 대표적인 방법은 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), 및 대량 병렬 시그너처 서열결정(MPSS)에 의한 유전자 발현 분석을 포함한다.

[0290] 따라서, 한 실시양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커 패널의 발현은 RNA 발현을 포함하고; 상기 방법들은 바이오마커의 RNA, 예컨대, 환자의 샘플로부터 획득되고/되거나 환자의 샘플에 존재하는 RNA의 수준을 측정하는 단계, 및 바이오마커 또는 바이오마커의 패널에 대해 측정된 RNA 발현 수준을 기초로 분석, 진단 또는 예측적 결정을 수행하는 단계를 포함한다.

[0291] 당업자에게 공지되어 있는 바와 같이, RNA 샘플을 다수의 방식들로 프로세싱할 수 있다. 전매특허 제제인 TRIzol[®] 시약을 사용함으로써 수행될 수 있는 구아니디늄 티오시아네이트-페놀-클로로포름 추출을 포함하는, 샘플로부터 RNA를 분리하는 여러 방법들이 잘 공지되어 있다(문헌(Chomczynski P, Sacchi N (2006). "The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on". Nat Protoc 1 (2): 581-5) 참조). 이 방법에서, TRIzol[®]을 사용하여 RNA 및 DNA를 추출하고; 클로로포름 및 원심분리를 사용하여 다른 핵산들로부터 RNA를 분리한 후, RNA 샘플을 세척하기 위해 에탄올을 사용한 일련의 세척을 수행한다.

[0292] 채취 시 샘플, 예를 들면, 세포 또는 조직으로부터 RNA 샘플을 새롭게 준비할 수 있고; 대안적으로, 샘플 준비를 위해 프로세싱될 때까지 -70℃에서 저장된 샘플로부터 RNA 샘플을 준비할 수 있다. 대안적으로, 조직 또는 세포 샘플은 예를 들면, 포르말린 또는 유사한 물질을 사용한 고정; 및 RNase 억제제, 예컨대, RNasin[®] (Pharmingen) 또는 RNase[®] (Ambion), 수성 용액, 예컨대, RNeasy[®] (Qiagen), RNAlater[®] (Ambion), RNase[®] (Pharmingen) 또는 RNase[®] (Ambion), 수성 용액, 예컨대, RNAlater[®] (Assuragen), 헤페스(Hepes)-글루탐산 완충제 매개된 유기 용매 보호 효과(HOPE) 및 RCL2(Alphelys), 및 비수성 용액, 예컨대, 유니버설 분자 고정제(Universal Molecular Fixative)(Sakura Finetek USA Inc.))를 사용한 항온처리를 포함하는, RNA의 질을 보존하는 것으로 당분야에서 공지되어 있는 다른 조건 하에서 저장될 수 있고/있거나 이러한 조건에 노출될 수 있다. 카오트로픽(chaotropic) 핵산 분리 용해 완충제(Boom method, Boom et al. J Clin Microbiol. 1990; 28:495-503)도 RNA 단리를 위해 사용될 수 있다.

[0293] 한 실시양태에서, 샘플을 TRIzol[®]과 함께 항온처리한 후 RNA를 세척함으로써 버피 코트로부터 RNA를 분리한다. RNA를 디에틸 피로카보네이트 물에 용해시키고 분광광도법으로 측정하고, RNA의 질을 평가하기 위해 분취액을 생물분석기(Agilent Technologies, Palo Alto, CA) 상에서 분석한다(Kidd M, et al. "The role of genetic markers-NAP 1L1, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia," Ann Surg Oncol 2006;13(2):253-62). 또 다른 실시양태에서, QIAamp RNA 혈액 미니 키트를 사용하여 혈장으로부터 RNA를 분리하고; 일부 경우, 이 방법은 TRIzol[®] 방법에 비해 혈장으로부터 상당히 더 많은 하우스킵핑 유전자들의 실시간 PCR에 의한 더 우수한 검출을 허용한다. 또 다른 실시양태에서, 예를 들면, 유사한 방식으로 QIAamp RNA 혈액 미니 키트를 사용하여 전혈로부터 RNA를 직접적으로 분리한다.

[0294] RNA 공급원으로서 고정되고 파라핀-매립된(embedded) 조직으로부터 RNA를 분리하는 방법은 잘 공지되어 있고 일반적으로 mRNA 분리, 정제, 프라이머 연장 및 증폭을 포함한다(예를 들면, 문헌(T. E. Godfrey et al, Molec. Diagnostics 2: 84-91 [2000]; K. Specht et al., Am. J. Pathol. 158: 419-29 [2001])). 일례에서, QIAamp RNA 혈액 미니 키트 RNA를 사용하여 샘플, 예컨대, 혈액 샘플로부터 RNA를 추출한다. 전형적으로, 조직으로부터 RNA를 추출한 후, 단백질을 제거하고 RNA 농도를 분석한다. RNA 복구 및/또는 증폭 단계는 예컨대, RT-PCR용 RNA의 역전사를 위한 단계로서 포함될 수 있다.

[0295] 당분야에서 공지되어 있는 임의의 방법으로, 예를 들면, 하우스킵핑 유전자를 기준으로 또는 동시에 측정된 다른 유전자의 RNA 수준을 기준으로 RNA 발현을 정량함으로써 RNA 바이오마커의 발현 수준 또는 양을 측정할 수 있거나 정량할 수 있다. 유전자의 RNA 수준을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있고 노던 블롯팅, (정량적) PCR 및 마이크로어레이 분석을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0296] RNA 바이오마커를 역전사하여 cDNA를 생성할 수 있고, 본 발명의 방법은 그 생성된 cDNA를 검출하고 정량하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태들에서, cDNA는 표지된 프로브와 복합체를 형성함으로써 검출된다. 일부 실시양태들에서, RNA 바이오마커는 표지된 프로브 또는 프라이머와 복합체를 형성함으로써 직접적으로

검출된다.

- [0297] 겔 전기영동으로 RNA를 분리한 후, RNA와 특이적으로 상호작용하는 표지된 프로브를 혼성화시킴으로써, 특정 바이오마커 유전자 또는 유전자 생성물의 RNA를 정량하기 위한 노던 블롯팅을 수행할 수 있다. 프로브는 예를 들면, 방사성 동위원소 또는 화학발광 기질로 표지된다. 상기 핵산 발현 생성물과 상호작용한 표지된 프로브의 정량은 발현 수준을 측정하기 위한 측정수단으로서 이용된다. 측정된 발현 수준은 샘플들 사이에 발현 수준에서 상이하지 않은 것으로 공지되어 있는 유전자의 발현 수준을 비교함으로써, 또는 발현 수준을 측정하기 전에 공지된 양의 RNA를 첨가함으로써, 예를 들면, 내부 또는 외부 보정제(calibrator)를 사용하여 2개 별개의 샘플들 사이의 핵산 발현 생성물의 총량에서의 차이에 대해 정규화될 수 있다.
- [0298] RT-PCR의 경우, 바이오마커 RNA를 cDNA로 역전사시킨다. 예를 들면, 관심 있는 RNA 서열에 혼성화하는 특이적 프라이머 및 역전사효소를 사용하여 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 수행한다. 나아가, 랜덤 프라이머, 예컨대, RNA를 따라 무작위적으로 혼성화하는 랜덤 육량체 또는 십량체, 또는 mRNA의 폴리(A) 꼬리에 혼성화하는 올리고 d(T), 및 역전사효소로 RT-PCR을 수행할 수 있다.
- [0299] 일부 실시양태들에서, 샘플, 예컨대, GEP-NEN 또는 관련된 증상 또는 증후군을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 의심되는 환자의 샘플 중의 바이오마커의 RNA 발현 수준은 정량적 방법, 예컨대, 실시간 rt-PCR(qPCR) 또는 마이크로어레이 분석을 이용함으로써 측정된다. 일부 실시양태들에서, 정량적 중합효소 연쇄 반응(QPCR)을 이용하여 핵산의 발현 수준을 정량한다. 한 양태에서, RT-PCR, 진칩(GeneChip) 분석, 정량적 실시간 PCR(Q RT-PCR), 또는 카르시노이드 조직 마이크로어레이(TMA) 면역염색/정량을 이용하여 바이오마커의 발현 수준의 검출 및 측정을 수행함으로써, 예를 들면, 상이한 샘플 집단들에서 바이오마커 RNA, 예를 들면, mRNA, 또는 다른 발현 생성물 수준을 비교하고 유전자 발현의 패턴을 특징규명하고 밀접하게 관련된 mRNA들을 구별하고 RNA 구조를 분석한다.
- [0300] 일례에서, 실시간 PCR(RTPCR)을 이용하여 QPCR을 수행하고, 이 때 생성물의 양은 증폭 반응 동안, 또는 최종 생성물의 양이 측정되는 종점 측정에 의해 모니터링된다. 당업자에게 공지되어 있는 바와 같이, 예를 들면, 모든 생성된 이중 가닥 생성물들과 상호작용하여 증폭 동안 형광도를 증가시키는 핵산 인터칼레이터(intercalator), 예를 들면, 에티뮴 브로마이드 또는 SYBR[®] Green I 염료를 사용하거나, 예를 들면, 관심 있는 유전자의 생성된 이중 가닥 생성물과 특이적으로 반응하는 표지된 프로브를 사용하여 rtPCR을 수행한다. 이용될 수 있는 대안적 검출 방법은 특히 덴드리머(dendrimer) 신호 증폭, 혼성화 신호 증폭 및 분자 비콘(beacons)에 의해 제공된다.
- [0301] 한 실시양태에서, 고성능 cDNA 어치브(Archive) 키트(Applied Biosystems (ABI), Foster City, CA)를 제조자의 권고된 프로토콜에 따라 사용하여 총 RNA에 대한 역전사를 수행한다(요약하건대, 50 μ l 물 중의 2 μ g 총 RNA를 사용하고, 역전사 완충제, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트 용액, 랜덤 프라이머 및 멀티스크라이브(Multiscribe) 역전사효소를 함유하는 50 μ l의 2XRT 혼합물과 혼합한다). RT 반응 조건은 잘 공지되어 있다. 일례에서, 하기 열순환기(thermal cycler) 조건을 이용하여 RT 반응을 수행한다: 10분, 25°C; 120분, 37°C(문헌(Kidd M, et al., "The role of genetic markers-NAP 1 LI, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia," Ann Surg Oncol 2006;13(2):253-62) 참조).
- [0302] 개별 전사체 수준의 측정을 위해, 한 실시양태에서, 어세이스-온-디맨드(Assays-on-Demand)[™] 제품을 제조자의 권고에 따라 ABI 7900 서열 검출 시스템과 함께 사용한다(문헌(Kidd M, Eick G, Shapiro MD, et al. Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors. Cancer 2005;103(2):229-36) 참조). 일례에서, 하기 조건 하에서 384-웰 광학 반응 플레이트에서 7.2 μ l 물 중의 cDNA, 0.8 μ l 20 어세이스-온-디맨드 프라이머 및 프로브 혼합물, 및 8 μ l의 2X TaqMan 유니버설 마스터 믹스를 혼합함으로써, TaqMan[®] 유니버설 PCR 마스터 믹스 프로토콜을 이용하여 표준 조건 하에서 순환을 수행한다: 50°C, 2분; 95°C, 10분; 15분 동안 95°C 및 1분 동안 60°C에서 50 주기(문헌(Kidd M, et al., "The role of genetic markers-NAP 1 LI, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia," Ann Surg Oncol 2006;13(2):253-62) 참조).
- [0303] 전형적으로, 내부 표준물을 사용하고/하거나 하우스킵핑 유전자에 대한 발현 수준과 비교함으로써 실시간 PCR로부터의 결과를 정규화한다. 예를 들면, 한 실시양태에서, 잘 공지된 방법, 예컨대, geNorm을 이용하여 전술된 QPCR로부터의 AC_T(델타 C_T = 증폭의 함수로서 주기 시간의 변화) 원데이터를 정규화한다(예를 들면, 문헌(Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. Genome Biol 2002;3(7):RESEARCH0034) 참

조). 하우스킵핑 유전자 발현 수준에 의한 정규화도 잘 공지되어 있다. 문헌(Kidd M, et al., "GeneChip, geNorm, and gastrointestinal tumors: novel reference genes for real-time PCR," *Physiol Genomics* 2007;30(3):363-70)을 참조한다.

- [0304] 마이크로어레이 분석은 표면 상에 고정되어 있는 선택된 핵산 분자들의 사용을 포함한다. 프로브로서 지칭되는 이들 핵산 분자들은 핵산 발현 생성물에 혼성화할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 프로브를 표지된 샘플 핵산에 노출시키고, 혼성화시키고 세척하고, 샘플에서 프로브에 상보적인 핵산 발현 생성물의 (상대적인) 양을 측정한다. 마이크로어레이 분석은 다수의 유전자들의 핵산 발현 수준의 동시 측정을 가능하게 한다. 본 발명에 따른 방법에서, 본 발명에 따른 적어도 5개의 유전자들을 동시에 측정하는 것이 바람직하다.
- [0305] 예를 들면, 배경 차감 후 음의 강도 값을 피하는 "오프셋" 방법에 따라 배경 보정을 수행할 수 있다. 더욱이, 예를 들면, 전반적 피스(global loess) 정규화, 및 어레이들에 걸쳐 동일한 중간-절대-표준편차(MAD)를 갖도록 로그-비가 스케일링되는 것을 보장하는 스케일 정규화를 이용하여 각각의 단일 어레이 상에서 2개의 채널들이 필적할만하게 만들기 위해 정규화를 수행할 수 있다.
- [0306] 예를 들면, 항체 기초 결합 분석을 이용하여 단백질 수준을 측정할 수 있다. 표지된 효소, 방사성 표지된 항체 또는 형광 표지된 항체를 단백질의 검출에 사용할 수 있다. 예시적인 분석은 효소-연결된 면역흡착 분석(ELISA), 방사면역 분석(RIA), 웨스턴 블롯 분석 및 면역조직화학적 염색 분석을 포함한다. 대안적으로, 다수의 단백질들의 발현 수준을 동시에 측정하기 위해, 단백질 어레이, 예컨대, 항체 어레이를 사용한다.
- [0307] 전형적으로, 바이오마커 및 하우스킵핑 마커는 혈액, 타액 또는 조직, 예컨대, 장 점막, 종양 조직, 및 GEP-NEN 전이 또는 떨어져 나온 종양 세포를 함유하고/하거나 함유하는 것으로 의심되는 조직, 예컨대, 간, 골 및 혈액으로부터의 세포를 포함하는, 생물학적 샘플, 예컨대, 조직 또는 체액 샘플, 예컨대, 혈액, 예컨대, 전혈, 혈장, 혈청, 대변, 소변, 타액, 눈물, 혈청 또는 정자 샘플, 또는 이러한 조직 또는 체액으로부터 준비된 샘플, 예컨대, 세포 제제에서 검출된다. 한 실시양태에서, 특정 세포 제제는 조직 또는 체액, 예컨대, 점막, 예를 들면, 장 점막, 혈액 또는 비피 코트 샘플로부터의 세포 현탁액 또는 세포액의 형광-활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 수득된다.
- [0308] 일부 실시양태들에서, 샘플은 관해를 보이고/보이거나 관해를 보이는 것으로 생각되는 질환을 갖는 환자를 포함하는, GEP-NEN 환자, GEP-NEN을 갖는 것으로 의심되는 환자, 일반적으로 암을 갖고/갖거나 갖는 것으로 의심되는 환자, 하나 이상의 GEP-NEN 증상 또는 증후군을 나타내거나 GEP-NEN에 대한 위험에 있는 것으로 확인된 환자, 또는 치료를 받고 있거나 치료를 완료한 GEP-NEN 환자로부터 채취된다.
- [0309] 다른 실시양태에서, 샘플은 GEP-NEN 질환을 갖지 않는 인간, 예컨대, 건강한 개체, 또는 상이한 유형의 암, 예컨대, 선암종, 예를 들면, 위장 선암종, 또는 유방암, 전립선암, 췌장암, 위암 및 간암 중 하나, 예컨대, 식도암, 췌장암, 담낭암, 결장암 또는 직장암을 갖는 개체로부터 채취된다.
- [0310] 일부 실시양태들에서, 샘플은 GEP-NEN 종양 또는 전이로부터 채취된다. 다른 실시양태에서, 샘플은 GEP-NEN 환자로부터 채취되며, GEP-NEN 또는 GEP-NEN 세포를 함유할 것으로 예상되지 않는 조직 또는 체액으로부터 채취되고; 이러한 샘플은 기준 또는 정상 샘플로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 정상 또는 기준 샘플은 GEP-NEN 질환을 갖지 않는 환자로부터의 조직, 체액 또는 다른 생물학적 샘플, 예컨대, 상응하는 조직, 체액 또는 다른 샘플, 예컨대, 정상 혈액 샘플, 정상 소장(SI) 점막 샘플, 정상 장크롬친화(EC) 세포 제제일 수 있다.
- [0311] 일부 실시양태들에서, 샘플은 전혈 샘플이다. 신경내분비 종양들은 전이하기 때문에 전형적으로 세포를 혈액 내로 방출한다. 따라서, 혈장 및 혈액 샘플에서의 본원에서 제공된 GEP-NEN 바이오마커의 패널의 검출은 예를 들면, 해부학적 국소화 연구가 음성인 경우조차도 초기 시점에서 GEP-NEN들을 확인하고 종양 전이의 존재를 예측하는 데 이용될 수 있다. 따라서, 제공된 물질 및 방법은 초기 진단에 유용하다.
- [0312] 따라서, 일부 실시양태들에서, 상기 방법은 1 ml 또는 약 1 ml의 전혈에서 GEP-NEN 분자적 시그너처 또는 발현 프로파일을 확인할 수 있다. 일부 양태들에서, 분자적 시그너처 또는 발현 프로파일은 동결 전에 (예를 들면, 샘플이 정맥결찰 후 4℃ 내지 8℃에서 냉장될 때) 최대 4시간 동안 안정하다. 한 양태에서, 종양 조직으로부터 수득된 샘플을 사용하여 소정의 GEP-NEN 관련 결과를 진단할 수 있거나, 예후할 수 있거나 예측할 수 있는 방법은 혈액 샘플을 사용하여 동일한 진단, 예후 또는 예측을 수행할 수도 있다.
- [0313] 다수의 기준 검출 및 진단 방법들은 가능한 양성 결과를 생성하기 위해 7일 내지 10일을 요구하고, 값비싸질 수 있다. 따라서, 한 양태에서, 제공된 방법 및 조성물은 단순성을 개선하고 GEP-NEN 진단과 관련된 비용을 감소시

키는 데 유용하고, 초기 단계 진단을 실현가능하게 만든다.

- [0314] 따라서, 일례에서, 바이오마커는 예를 들면, 혈액 샘플, 예컨대, 혈청, 혈장, 버피 코트로부터 수득된 세포, 예를 들면, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 전혈 샘플에서의 검출에 의해 순환계에서 검출된다.
- [0315] 종양 특이적 전사체는 일부 암들의 전혈에서 검출되었다. 문헌(Siewwerts AM, et al., "Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR," Breast Cancer Res Treat 2009;118(3):455-68) 및 문헌(Mimori K, et al., "A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases," Ann Surg Oncol 2008;15(10):2934-42)을 참조한다.
- [0316] CellSearch™ CTC 검사(Veridex LLC)(문헌(Kahan L., "Medical devices; immunology and microbiology devices; classification of the immunomagnetic circulating cancer cell selection and enumeration system. Final rule," Fed Regist 2004;69:26036-8)에 기재됨)는 문헌(Siewwerts AM, Kraan J, Bolt-de Vries J, et al., "Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR," Breast Cancer Res Treat 2009;118(3):455-68)에 기재된 바와 같이 상피 세포(CK- 8/18/19) 및 백혈구(CD45)를 검출하는 EpCAM 특이적 항체로 코팅된 자기 비드를 사용한다. 이 방법은 순환 종양 세포(CTC)를 검출하고, 전이성 전립선암(Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2007;13(23):7053-8), 대장암(Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2006;6(2): 125-32) 및 유방암(Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al., Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2004;351(8):781-91)에서 질환 진행 및 치료 효능을 모니터링하는 데 이용되고 있다.
- [0317] 이 방법 및 다른 기존 방법들은 가변적 발현을 나타낼 수 있고/있거나 사이토케라틴을 발현할 수 없는 GEP-NEN 세포의 검출에 있어서 완전히 만족스럽지 않았다(문헌(Van Eeden S, et al, Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin," Hum Pathol 2002;33(11): 1126-32); 문헌(Cai YC, et al., "Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors," Hum Pathol 2001;32(10): 1087-93), 및 29개의 GEP-NEN 샘플들 중 2개의 GEP-NEN 샘플들에서 EpCAM 전사체 발현을 검출하는, 상기 문헌에 기재된 연구 참조).
- [0318] 순환 종양 세포에 대한 이용가능한 검출 방법에서 고려될 인자는 말초 혈액에서의 상대적으로 낮은 수의 상기 종양 세포, 전형적으로 10^6 개의 말초 혈액 단핵 세포들(PBMC들)당 약 1개의 상기 종양 세포(문헌(Ross AA, et al. "Detection and viability of tumor cells in peripheral blood stem cell collections from breast cancer patients using immunocytochemical and clonogenic assay techniques," Blood 1993;82(9):2605-10) 참조), 백혈구 오염 잠재력(문헌(Siewwerts AM, et al. "Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR," Breast Cancer Res Treat 2009;118(3):455-68; Mimori K, et al) 참조) 및 이용가능한 방법들의 기술적 복잡성이다. 이들 인자들은 이용가능한 방법들이 임상 실험실에서 사용되는 데 있어서 완전히 만족스럽지 않게 만들 수 있다.
- [0319] 일부 실시양태들에서, 문헌(Kidd M, et al., "Isolation, Purification and Functional Characterization of the Mastomys EC cell," Am J Physiol 2006;291:G778-91); 및 문헌(Modlin EVI, et al., "The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells," Clin Endocrinol Metab 2006;91(6):2340-8)에 기재된 바와 같이 아크리딘 오렌지(AO) 염색 및 흡수 후 공지된 방법을 이용하여 신경내분비 세포를 불균질성에 대해 FACS-분류한다.
- [0320] 일부 실시양태들에서, 제공된 검출 방법은 2 내지 3 ml 이하의 혈액에서 GEP-NEN 세포 및/또는 바이오마커를 검출하거나, 분리하거나 농후화하는 데 이용된다. 표준 실험실 장치를 이용하여 상기 방법을 수행함으로써, 임상적 실험실 환경에서 용이하게 수행한다. 일례에서, 샘플당 대략 20 내지 30의 평균 비용으로 12시간 이내에 판독정보를 수득한다.
- [0321] 본 발명은 예컨대, GEP-NEN, 관련 결과 및 치료 반응성의 진단, 예후 및 예측을 위한 본원에서 제공된 물질 및 검출 방법의 진단적, 예후적 및 예측적 용도를 제공한다. 예를 들면, 이용가능한 GEP-NEN 분류 방법은 부분적으

로 부정확한 분류, 및 개별 병변 또는 종양이 상이한 GEP-NEN 하위유형 또는 패턴으로 진화할 수 있고/있거나 하나 초과 GEP-NEN 하위유형을 함유할 수 있다는 점으로 인해 제한된다. 공지된 분류 골격(frameworks)은 예를 들면, 치료에 대한 반응을 예측하거나 임상적 과정 및 치료 반응에서 실질적으로 달라질 수 있는 유사한 조직병리학적 특징들을 갖는 종양들을 정확히 구별하고 치료 반응성을 예측하는 능력 면에서 제한된다.

[0322] 따라서, 분자적 또는 유전자 기초 분류 체계에 대한 필요성이 존재한다. GEP-NEN 특이적 예측 유전자 기초 모델을 포함하는 제공된 방법 및 시스템은 이 문제를 다루고, 생물학적 거동을 예측하는 분자적 파라미터의 확인 및 분석, 및 이러한 파라미터에 기초한 예측에 이용될 수 있다.

[0323] 제공된 진단, 예후 및 예측 방법들 중에는 통계학적 분석 및 생물수학적 알고리즘 및 예측 모델을 사용하여, GEP-NEN 바이오마커 및 다른 마커, 예컨대, 하우스킵핑 유전자의 발현에 대한 검출된 정보를 분석하는 방법이 있다. 일부 실시양태들에서, 발현 수준, 검출된 결합 또는 다른 정보를 기준 값(들), 예컨대, 정상 샘플에서의 발현 수준 또는 표준물에 대해 정규화하고 평가한다. 제공된 실시양태들은 예를 들면, 분류, 병기구분, 예후, 치료 디자인, 치료법의 평가, 및 GEP-NEN 질환 결과의 예측, 예를 들면, 전이의 발생의 예측에서 GEP-NEN 바이오마커의 발현에 대한 검출된 및 측정된 정보를 사용하여 GEP-NEN들을 분류하고 예측하는 방법 및 시스템을 포함한다.

[0324] 일부 실시양태들에서, 상기 방법은 GEP-NEN 진단, 예컨대, 초기 단계 질환 또는 전이의 진단 또는 검출을 확립하고, 질환의 정도를 정의하거나 예측하고, 초기 퍼짐 또는 전이를 확인하고, 결과 또는 예후를 예측하고, 진행을 예측하고, 질환 활성을 분류하고, 치료 반응성을 모니터링하고, 재발에 대해 검출하거나 모니터링하고 초기 치료적 개입을 용이하게 하는 데 이용된다. 예를 들면, 제공된 방법들 및 알고리즘들 중에는 분류, 병기구분, 예후, 치료 디자인, 치료법의 평가, 및 GEP-NEN 질환 결과의 예측, 예를 들면, 전이 발생의 예측에 사용되기 위한 방법 및 알고리즘이 있다.

[0325] 한 실시양태에서, 본 방법, 알고리즘 및 모델은 진단적 감시, 예컨대, 상용적인 감시 및 환자 추적감사에 유용하다. 일부 실시양태들에서, 본 방법, 알고리즘 및 모델은 초기 진단을 제공하고; 한 양태에서, 상기 방법은 작은 부피 종양을 검출할 수 있고, 순환 종양 세포를 검출할 수 있고(질환의 초기 단계에서의 검출을 포함함), 예컨대, 혈액 μ 당 약 3개만큼 적은 수의 순환 GEP-NEN 세포들을 검출할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 질환의 초기 증가는 치료가 더 효과적일 때, 초기 치료적 개입을 가능하게 하여, 생존율 및 질환 결과를 개선할 수 있다.

[0326] 예를 들면, 한 실시양태에서, 본 방법은 치료 후, 예를 들면, 수술적 또는 화학적 개입 후 GEP-NEN의 재발 및/또는 전이의 초기 검출에 유용하다. 일부 양태들에서, 본 방법은 예를 들면, 인간 혈액 샘플에 대해 치료적 개입 후 매주 또는 매월 수행된다. 일부 양태들에서, 본 방법은 통상적인 수단, 예컨대, 영상화 방법에 의해 검출되기에는 너무 작은 미세전이를 검출할 수 있다. 예를 들면, 한 양태에서, 본 방법은 예컨대, 간에서 1 센티미터(cm) 미만의 전이, 예컨대, 약 1 cm, 0.9 cm, 0.8 cm, 0.7 cm, 0.6 cm, 0.5 cm, 0.4 cm, 0.3 cm, 0.2 cm 또는 0.1 cm 전이를 검출할 수 있다.

[0327] 예를 들면, 제공된 방법들 및 시스템들 중에는 56% 내지 92%의 정확한 판정률, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 정확한 판정률로 대상체 또는 샘플에서 GEP-NEN의 존재 또는 부재(또는 둘 다)를 확인하는 방법 및 시스템이 있다. 일부 경우, 상기 방법은 적어도 또는 적어도 약 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 특이성 또는 민감성으로 진단에 유용하다.

[0328] 다른 양태에서, 본 방법은 다른 진단 방법, 예컨대, 이용가능한 생체마커의 영상화 및 검출에 비해 더 이른 단계에서 치료 후 또는 초기 질환 진행 동안 GEP-NEN의 재발, 전이 또는 퍼짐을 검출할 수 있다. 일부 양태들에서, 바이오마커의 검출된 발현 수준 및/또는 발현 시그니처는 질환의 진행, 질환 중증도 또는 공격성, 치료 반응성의 결여, 치료 효능의 감소, GEP-NEN 관련 사건, 위험, 예후, GEP-NEN의 유형 또는 클래스, 또는 질환 단계와 유의한 상관관계를 가진다.

[0329] 제공된 실시양태들 중에는 종양의 아마도 천연 이력 및 환자의 일반적인 건강을 고려하는 치료 및 환자 특이적 또는 맞춤형 치료 전략에 대한 반응의 평가를 포함하는, 치료 개발, 전략 및 모니터링에 있어서 제공된 바이오마커 및 이의 검출을 이용하는 방법이 있다.

[0330] GEP-NEN 관리 전략은 수술---치유(드물게 달성됨) 또는 세포수감소를 위함---방사선학적 개입---예를 들면, 화

학색전술 또는 무선주파수 절제에 의함---화학요법, 냉동절제, 및 방출된 펩티드 및 뉴로아민에 의해 야기된 증상을 조절하기 위한 소마토스타틴 및 소마토스타틴 유사체(예컨대, Sandostatin LAR[®](옥트레오티드 아세테이트 주사))를 사용한 치료를 포함한다. 인티페론을 포함하는 생물학적 물질, 호르몬 요법, 및 소마토스타틴-태깅된 방사성뉴클레오티드가 연구되고 있다.

[0331] 일례에서, 냉동절제는 문헌(Mazzaglia PJ, et al, "Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival," Surgery 2007;142(1): 10-9)에 기재된 바와 같이 혈액 내로 들어가 증상을 유도하도록 GEP-NEN 조직을 유리시킨다. 화학요법제, 예를 들면, 전신 세포독성 화학요법제는 예를 들면, 산재된 및/또는 불충분하게 분화된/공격성 질환을 치료하기 위한 에토포사이드, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 스트렙토조토신, 독소루비신; 혈관 내피 성장 인자 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제(예를 들면, 수니티닙, 소라페닙 및 바탈라닙), 및 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR) 억제제(예를 들면, 템시롤리무스 및 에버롤리무스), 및 이들의 조합물을 포함한다. 다른 치료 방법들은 잘 공지되어 있다.

[0332] 일부 실시양태들에서, 검출 및 진단 방법들은 예를 들면, 상기 방법들을 치료 전 및/또는 후에 매주 또는 매월 수행함으로써 치료와 함께 이용된다. 일부 양태들에서, 발현 수준 및 프로파일은 질환의 진행, 치료의 무효화 또는 효과, 및/또는 질환의 재발 또는 이의 결여와 상관관계를 가진다. 일부 양태들에서, 발현 정보는 상이한 치료 전략이 바람직할 수 있다는 것을 시사한다. 따라서, 본원은 GEP-NEN 바이오마커 검출 방법이 치료 전에 수행된 후 치료 효과를 모니터링하는 데 이용되는 치료 방법을 제공한다.

[0333] 치료를 시작하거나 재개한 후 다양한 시점들에서, (예를 들면, 치료 전 또는 치료 후 일부 다른 시점들에서의 발현 또는 발현 프로파일, 및/또는 정상 또는 기준 샘플에서의 발현 또는 발현 프로파일에 비해) 바이오마커의 발현 수준 또는 발현 프로파일의 유의한 변화는 치료 전략이 성공적이거나 성공적이지 않거나, 질환이 재발하고 있거나, 상이한 치료 방법이 사용되어야 한다는 것을 시사한다. 일부 실시양태들에서, 치료 전략은 예컨대, 현재의 방법 이외에 또는 대신에 상이한 치료적 개입을 추가함으로써, 현재의 방법의 공격성 또는 빈도를 증가시키거나 감소시킴으로써, 또는 치료 요법을 중단하거나 재개함으로써 검출 방법의 수행 후 변화된다.

[0334] 또 다른 양태에서, 바이오마커의 검출된 발현 수준 또는 발현 프로파일은 처음으로 GEP-NEN 질환을 확인시켜주거나, GEP-NEN 질환의 최초 확정적인 진단 또는 분류를 제공한다. 본 실시양태의 일부 양태들에서, 치료 방법은 발현 수준 또는 발현 프로파일, 및/또는 결정된 분류를 기초로 디자인된다. 방법은 반복적인 방법을 포함하므로, 바이오마커 검출 방법에 이어 치료적 개입의 시작 또는 변경이 수행되고, 연속된 주기적 모니터링, 재평가, 및 임의적으로 연속된 모니터링과 함께 변화, 중단 또는 새로운 치료 방법의 추가가 뒤따른다.

[0335] 일부 양태들에서, 본 방법 및 시스템은 분석된 대상체가 치료에 반응하는지 여부, 예컨대, 완전한 관해를 보이거나 안정성 질환을 나타내는 대상체로서 임상적으로 분류되는 대상체를 확인한다. 일부 양태들에서, 본 방법 및 시스템은 대상체가 치료되지 않는지(또는 치료-I, 즉 치료를 제공받지 않은지) 또는 반응하지 않는지(즉, "진행성"으로서 임상적으로 범주화되는지) 여부를 확인한다. 예를 들면, 치료 반응성 환자와 비반응성 환자를 구별하고 안정성 질환을 갖는 환자 또는 완전한 관해를 보이는 환자와 진행성 질환을 갖는 환자를 구별하는 방법이 제공된다. 다양한 양태들에서, 본 방법 및 시스템은 적어도 또는 적어도 약 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 정확한 판정률(즉, 정확성), 특이성 또는 민감성으로 이러한 판정을 수행한다.

[0336] 일부 양태들에서, 진단적, 예측적 또는 예후적 결과에 대한 민감성 또는 정확한 판정률은 공지된 진단 또는 예후 방법, 예컨대, 순환 CgA 또는 다른 신호 단백질의 검출 및 측정을 이용함으로써 수득된 민감성 또는 정확한 판정률보다 더 크다(예를 들면, 유의하게 더 크다).

[0337] 전형적으로, 종종 초기 단계에서 진단, 예후 및 예측 방법들은 GEP-NEN 및/또는 GEP-NEN의 상이한 단계들을 정확히 예측할 수 있고 분류할 수 있는 분류자를 구축하는 그들의 능력을 기초로 바이오마커의 서브셋을 선택한다.

[0338] 유전자 발현의 차이를 평가하는 다수의 잘 공지된 방법들 중 임의의 방법이 바이오마커의 서브셋을 선택하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 정확한 분류자는 토포그래픽 패턴-인식 기초 프로토콜, 예를 들면, 서포트 벡터 머신(SVM)에 기초할 수 있다(Noble WS. What is a support vector machine? Nat Biotechnol. 2006;24(12): 1565-7). 기계-학습 기초 기법은 전형적으로 고차원적 및 다중모드 생체의학적 데이터를 분석하기 위한 정교한 자동 및/또는 객관적 알고리즘을 개발하는 데 바람직하다. 일부 예들에서, SVM(감시된 학습 알고리즘의 변이

체)은 제공된 방법 및 시스템과 함께 이용된다. SVM은 90% 초과와 정확성으로 정상세포종의 등급화를 예측하는 데 사용되고 있고 74% 내지 80%의 정확성으로 전립선 암종을 예측하는 데 사용되고 있다(Glotsos D, Tohka J, Ravazoula P, Cavouras D, Nikiforidis G. Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines. *Int J Neural Syst* 2005;15(1-2): 1-11; Glotsos D, Tohka J, Ravazoula P, Cavouras D, Nikiforidis G. Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines. *Int J Neural Syst* 2005; 15(1-2): 1-11).

[0339] 정확한 분류자를 구축하기 위한 다른 알고리즘은 선형 판별 분석(LDA), 나이브 베이즈(NB) 및 K-최근접 이웃(KNN) 프로토콜들을 포함한다. 이러한 방법들은 신생물성 질병에서의 개별 또는 다중-변수 변경을 확인하는 데 유용하다(Drozdzov I, Tsoka S, Ouzounis CA, Shah AM. Genome-wide expression patterns in physiological cardiac hypertrophy. *BMC Genomics*. 2010;11: 55; Freeman TC, Goldovsky L, Brosch M, et al. Construction, visualization, and clustering of transcription networks from microarray expression data. *PLoS Comput Biol* 2007;3(10): 2032-42; Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010;107(6): 810-7. Epub 2010 Jul 22; Dhawan M, Selvaraja S, Duan ZH. Application of committee kNN classifiers for gene expression profile classification. *Int J Bioinform Res Appl*. 2010;6(4): 344-52; Kawarazaki S, Taniguchi K, Shirahata M, et al. Conversion of a molecular classifier obtained by gene expression profiling into a classifier based on real-time PCR: a prognosis predictor for gliomas. *BMC Med Genomics*. 2010;3: 52; Vandebriel RJ, Van Loveren H, Meredith C. Altered cytokine (receptor) mRNA expression as a tool in immunotoxicology. *Toxicology*. 1998; 130(1): 43-67; Urgard E, Vooder T, Vosa U, et al. Metagenes associated with survival in non-small cell lung cancer. *Cancer Inform*. 2011;10: 175-83. Epub 2011 Jun 2; Pimentel M, Amichai M, Chua K, Braham L. Validating a New Genomic Test for Irritable Bowel Syndrome *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S-798; Lawlor G, Rosenberg L, Ahmed A, et al. Increased Peripheral Blood GATA-3 Expression in Asymptomatic Patients With Active Ulcerative Colitis at Colonoscopy. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl 1)).

[0340] 일부 실시양태들에서, GEP-NEN 및/또는 GEP-NEN의 상이한 단계들에 대한 정확한 분류자는 SVM, LDA, NB 및 KNN 프로토콜들의 조합에 기초한다. 이것은 NET에 대한 다분석물-알고리즘 위험 분류자(MAARC-NET)로서 지칭된다.

[0341] 예측 알고리즘 및 모델을 사용하는 방법은 통계학적 분석 및 데이터 압축 방법, 예컨대, 당분야에서 잘 공지되어 있는 방법을 사용한다. 예를 들면, 발현 데이터를 변환, 예를 들면, 인(In)-변환시킬 수 있고, 통계학적 분석 프로그램, 예컨대, Partek[®] Genomic Suite("Partek," Partek[®] Genomics Suite[™], ed. Revision 6.3 St. Louis: Partek Inc, 2008) 또는 유사한 프로그램 내로 불러올 수 있다. 비교를 위해 데이터를 압축하고 분석한다.

[0342] 발현 수준 점수 또는 값의 차이가 유의한 것으로서 간주되는지는 잘 공지되어 있는 통계학적 방법에 의해 확인될 수 있고, 전형적으로 특정 통계학적 파라미터에 대한 역치, 예컨대, 역치 p-값(예를 들면, $p < 0.05$), 역치 S-값(예를 들면, $+0.4$, 이 때 $S < -0.4$ 또는 $S > 0.4$), 또는 차이가 유의한 것으로서 간주되는 다른 값을 지정함으로써 수행되고, 예를 들면, 이 때 바이오마커의 발현은 예를 들면, 2종의 상이한 GEP-NEN 하위유형들, 중앙들, 단계들, 국소화, 공격성, 또는 GEP-NEN 또는 정상 또는 기준 샘플의 다른 양태를 표시하는 2종의 상이한 샘플들 사이에서 유의하게 하향조절되거나 상향조절되는 것으로서 간주된다.

[0343] 한 양태에서, 본 알고리즘, 예측 모델 및 방법은 다양한 GEP-NEN 하위유형들의 기저를 이루는 조절 유전자 클러스터들(즉, SSTrome, 프로파일로움, 시그널로움, 메타볼로움, 세크레토움, 플루로움, 에피게놈 및 아포토움)과 관련된 유전자들로부터 발현된 바이오마커들에 기초한다.

[0344] 한 양태에서, 본 방법은 수학적 공식, 알고리즘 또는 모델을 적용하여, 정상 샘플과 GEP-NEN 샘플을 구별하고, GEP-NEN과 다른 암을 구별하고, 질환 또는 질환 결과의 다양한 하위유형들, 단계들 및 다른 양태들을 구별하는 특정 컷오프 점, 예를 들면, 소정의 발현 수준 점수를 확인한다. 또 다른 양태에서, 본 방법은 예측, 분류, 예후, 및 치료 모니터링 및 디자인을 위해 이용된다. 한 양태에서, 예측 실시양태는 생물학적 거동을 예측하는 분자적 파라미터를 확인하고 상기 파라미터를 사용하여 다양한 GEP-NEN 관련 결과들을 예측하는 데 유용하다. 이들 실시양태들의 한 양태에서, 기계 학습 방법은 예를 들면, 고차원적 및 다중모드 생체체학적 데이터를 분석하기 위한 정교한 자동 객관적 알고리즘을 개발하는 데 이용된다.

- [0345] 본원에서 사용된 "ROC 곡선"은 2진 분류자 시스템의 구별 역치가 달라지기 때문에 상기 2진 분류자 시스템에 대한 진짜 양성률(민감성)을 거짓 양성률(특이성)과 대비하여 작도한 것을 지칭한다. ROC 곡선은 양성들 중 진짜 양성률의 비율(TPR = 진짜 양성률)을 음성들 중 거짓 양성률의 비율(FPR = 거짓 양성률)과 대비하여 작도함으로써 동등하게 표현될 수 있다. ROC 곡선 상의 각각의 점은 특정 결정 역치에 상응하는 민감성/특이성 쌍을 나타낸다.
- [0346] AUC는 ROC 곡선하 면적을 나타낸다. AUC는 1) GEP-NEN 바이오마커의 서브세트 또는 패널 및 2) ROC 곡선의 진단 정확성의 전체 표시이다. AUC는 "사다리꼴 규칙"에 의해 결정된다. 소정의 곡선에 대해, 데이터 점들은 직선 분절들에 의해 연결되고, 수직선은 가로좌표부터 각각의 데이터 점까지 그려져 있고, 이로써 구축된 삼각형 및 사다리꼴의 면적들의 합계가 계산된다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태들에서, GEP-NEN의 서브세트 또는 패널은 약 0.75 내지 1.0의 AUC를 가진다. 이들 실시양태들의 일부에서, AUC는 약 0.50 내지 0.85, 0.85 내지 0.9, 0.9 내지 0.95, 또는 0.95 내지 1.0이다.
- [0347] 발현 수준 점수 또는 다른 값을 비교하고, GEP-NEN 바이오마커 발현을 기초로 발현 프로파일(발현 시그니처) 또는 조절 시그니처를 확인하기 위해, 데이터를 압축한다. 압축은 전형적으로 고차원적 데이터의 구조를 기술하고 가시화하기 위한 주성분 분석(PCA) 또는 유사한 기법에 의해 수행된다. PCA는 GEP-NEN 바이오마커 발현을 가시화하고 비교할 수 있게 하고, 상이한 샘플들 사이에서, 예컨대, 정상 또는 기준 샘플과 검사 샘플 사이에서 및 상이한 종양 유형들 사이에서 발현 프로파일(발현 시그니처, 발현 패턴)을 확인하고 비교할 수 있게 한다.
- [0348] 일부 실시양태들에서, 발현 수준 데이터를 예를 들면, 실시간 PCR로 획득하고, 예를 들면, 주성분까지 감소시키거나 압축한다.
- [0349] PCA는 데이터(예를 들면, 측정된 발현 값)의 차원수를, 데이터에서 편차의 대부분, 예컨대, 편차의 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%를 설명하거나 나타내는 상호관련되지 않은 주성분들(PC들)로 감소시키는 데 사용된다.
- [0350] 일례에서, PCA는 데이터에서 편차의 대부분, 예를 들면, 편차의 약 75%, 80%, 85% 또는 90% 이상을 총괄적으로 나타내는 3개의 PC들이 사용되는 3-성분 PCA이다(Jolliffe IT, "Principle Component Analysis," Springer, 1986).
- [0351] PCA 맵핑, 예를 들면, 3-성분 PCA 맵핑은 예컨대, 첫 번째(제1), 두 번째(제2) 및 세 번째(제3) PC들을 각각 X-축, Y-축 및 Z-축에 배정함으로써 가시화를 위해 데이터를 3차원적 공간에 맵핑하는 데 사용된다.
- [0352] PCA는 다양한 샘플들에서 바이오마커에 대한 발현 프로파일을 확인하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 개별 샘플 유형(예를 들면, 각각의 종양 유형, 하위유형 또는 등급, 또는 정상 샘플 유형)에 대한 감소된 발현 데이터가 PCA 좌표계에서 국소화되고, 국소화된 데이터가 개별 전사체 발현 프로파일 또는 시그니처를 확인하는 데 사용된다.
- [0353] 한 양태에서, 바이오마커의 패널에 대한 PCA에 의해 확인될 때, 주성분 벡터에 의해 제공된, 샘플의 개별 전사체 발현 프로파일(조절 시그니처)에 상응하거나 이를 나타내는 중심(질량의 중심; 평균 발현)을 작도하거나 분명히 나타냄으로써 각각의 샘플에 대한 발현 프로파일을 확인한다.
- [0354] 일반적으로, 이 좌표계에서 상대적으로 큰 거리에 의해 분리된 국소화의 2개 중심들 또는 점들은 2개의 상대적으로 상이한 전사체 발현 프로파일들을 나타낸다. 마찬가지로, 상대적으로 가까운 중심들은 상대적으로 유사한 프로파일들을 나타낸다. 이 표시에서, 중심들 사이의 거리는 중심들 사이의 큰 거리 또는 분리가 상이한 전사체 발현 시그니처들을 갖는 샘플들을 표시하도록 상이한 샘플들에 대한 유사성 측정치에 역비례한다(보다 더 큰 거리 = 보다 더 낮은 유사성). 중심들의 인접성은 샘플들 사이의 유사성을 표시한다. 예를 들면, 상이한 GEP-NEN 종양 샘플들에 대한 중심들 사이의 상대적인 거리는 그들의 조절 시그니처들 또는 전사체 발현 프로파일들의 상대적인 유사성을 나타낸다.
- [0355] 한 양태에서, 통계학적 및 비교 분석은 2개의 바이오마커들에 대한 발현 수준들 또는 값들 사이의 역 상관관계를 확인하는 단계를 포함한다. 일례에서, 이 상관관계 및 개별 발현 벡터들 사이의 각도의 코사인(보다 더 큰 각도 = 보다 더 낮은 유사성)은 관련된 유전자 발현 클러스터들을 확인하는 데 사용된다(Gabriel KR, "The biplot graphic display of matrices with application to principal component analysis," Biometrika 1971;58(3):453).
- [0356] 일부 실시양태들에서, 2개 이상의 바이오마커의 발현 수준들, 및/또는 GEP-NEN, 하위유형, 단계 또는 다른 결과

의 존재 또는 부재 사이에 선형 상관관계가 있다. 한 양태에서, 제공된 GEP-NEN 바이오마커와 생물학적 샘플의 특징 사이, 예컨대, 바이오마커(및 이의 발현 수준)와 다양한 GEP-NEN 하위유형들(예를 들면, 양성 대 음성 질환) 사이에 발현 의존적 상관관계가 있다.

- [0357] 피어슨 상관관계(PC) 계수(R^2)는 값의 쌍들 사이, 예컨대, 상이한 생물학적 샘플들(예를 들면, 중앙 하위유형들)에 대한 바이오마커의 발현 수준들 사이 및 바이오마커의 쌍들 사이의 선형 관계(상관관계)를 평가하는 데 사용될 수 있다. 이 분석은 (개별 유사성 매트릭스의 x-축 및 y-축 상에 작도된) 바이오마커의 개별 쌍들에 대한 PC 계수를 계산함으로써 발현 패턴에서 분포를 선형적으로 분리하는 데 이용될 수 있다. 다양한 정도의 선형 상관관계에 대한 역치, 예컨대, ($R > 0.50$ 또는 0.40 의) 고도 선형 상관관계에 대한 역치가 설정될 수 있다. 선형 분류자가 데이터세트에 적용될 수 있다. 일례에서, 상관관계 계수는 1.0이다.
- [0358] 한 실시양태에서, 통계학적 분석을 이용하여 상관관계들의 네트워크를 구축하여, 예를 들면, 바이오마커의 패널의 서브세트들로 구성된 조절 클러스터를 확인함으로써 조절 클러스터를 결정한다. 일례에서, PC 상관관계 계수를 결정하고 상관관계들의 이러한 네트워크를 구축하는 데 사용한다. 일례에서, 상기 네트워크는 소정의 역치보다 높은 R을 갖는 전사체 쌍들 사이에 가장자리를 그림으로써 확인된다. 상관관계의 정도는 재현성 및 강건성(robustness)에 대한 정보를 제공할 수 있다.
- [0359] 본원은 객관적인 알고리즘, 예측 모델 및 토포그래픽 분석 방법, 및 이들을 이용하여 고차적원 및 다중모드 생체의학적 데이터, 예컨대, GEP-NEN 바이오마커 패널의 발현을 검출하는 제공된 방법을 이용함으로써 수득된 데이터를 분석하는 방법도 제공한다. 상기 논의된 바와 같이, 객관적인 알고리즘, 모델 및 분석 방법은 토포그래픽 패턴-인식 기초 프로토콜, 예를 들면, 서포트 벡터 머신(SVM)(Noble WS. What is a support vector machine? Nat Biotechnol. 2006;24(12): 1565-7), 선형 판별 분석(LDA), 나이브 베이즈(NB) 및 K-최근접 이웃(KNN) 프로토콜에 기초한 수학적 분석뿐만 아니라, 다른 감시된 학습 알고리즘 및 모델, 예컨대, 결정 트리, 퍼셉트론(Perceptron) 및 정규화된 판별 분석(RDA), 및 당분야에서 잘 공지되어 있는 유사한 모델 및 알고리즘도 포함한다(Gallant SI, "Perceptron-based learning algorithms," Perceptron-based learning algorithms 1990; 1(2): 179-91).
- [0360] 일부 실시양태들에서, 특징 선택(FS)을 적용하여 데이터세트, 예컨대, GEP-NEN 바이오마커 발현 데이터세트로부터 대부분의 중복적인 특징들을 제거하고 GEP-NEN 바이오마커의 관련 서브세트를 생성한다. FS는 일반화 성능을 향상시키고 학습 과정을 가속화하고 모델 해석능력을 개선한다. 한 양태에서, 강력한 학습 모델에 대한 특징들의 가장 적절한 서브세트를 선택하는, "그리디 포워드(greedy forward)" 선택 방법을 이용하는 FS가 이용된다(Peng H, Long F, Ding C, "Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy," IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2005;27(8): 1226-38).
- [0361] 일부 실시양태들에서, 서포트 벡터 머신(SVM) 알고리즘은 n개의 데이터 세트들 사이에 한계를 증가시킴으로써 데이터를 분류하는 데 사용된다(Cristianini N, Shawe-Taylor J. An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods. Cambridge: Cambridge University Press, 2000).
- [0362] 일부 실시양태들에서, 예측 모델은 한 항목에 대한 관찰결과를 그의 목표 값에 대한 결론에 맵핑하는 결정 트리를 포함한다(Zhang H, Singer B. "Recursive Partitioning in the Health Sciences," (Statistics for Biology and Health): Springer, 1999). 상기 트리의 깊은 분류를 나타내고, 가지는 개별 분류로 넘겨지는 특징들의 연결을 나타낸다. 이것은 전이성 유방암(Yu L et al "TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses," Embo J 2002;21(14):3749-59) 및 결장암(Zhang H et al "Recursive partitioning for tumor classification with gene expression microarray data.," Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(12):6730-5)의 예후를 예측하고, 90% 초과로 정확성으로 정상세포종(Glotsos D et al "Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines," Int J Neural Syst 2005; 15(1-2): 1-11)의 등급화를 예측하고, 74% 내지 80%의 정확성으로 전립선 암종(Mattfeldt T et al. "Classification of prostatic carcinoma with artificial neural networks using comparative genomic hybridization and quantitative stereological data," Pathol Res Pract 2003;199(12):773-84)의 등급화를 예측하는 데 효과적으로(70% 내지 90%) 사용되고 있다. 이 기법의 효율은 10배 교차검증에 의해 측정되었다(Pirooznia M et al "A comparative study of different machine learning methods on microarray gene expression data," BMC Genomics 2008;9 Suppl 1:S13).
- [0363] 예측 모델 및 알고리즘은 피드 포워드 신경 네트워크를 향한 피드(feed)를 형성하고 입력 변수를 2진 분류자에

맵핑하는 선형 분류자인 퍼셉트론도 포함한다(Gallant SI. "Perceptron-based learning algorithms," Perceptron-based learning algorithms 1990; 1(2): 179-91). 이것은 유방암의 악성을 예측하는 데 사용되고 있다(Markey MK et al. "Perceptron error surface analysis: a case study in breast cancer diagnosis," Comput Biol Med 2002;32(2):99-109). 이 모델에서, 학습률은 학습 속도를 조절하는 상수이다. 보다 더 낮은 학습률은 변수를 프로세싱할 시간을 증가시키면서 분류 모델을 개선한다(Markey MK et al. "Perceptron error surface analysis: a case study in breast cancer diagnosis," Comput Biol Med 2002;32(2):99-109). 일례에서, 0.05의 학습률이 사용된다. 한 양태에서, 퍼셉트론 알고리즘은 국한된 또는 일차 종양과 상응하는 전이성 종양을 구별하는 데 사용된다. 한 양태에서, 3개의 데이터 스캔들이 데이터를 클래스로 명확히 분리하는 결정 경계를 생성하는 데 사용된다.

[0364] 예측 모델 및 알고리즘은 선형 판별 및 이차 판별 분석(LDA, QDA)을 포함하는, 다른 데이터 마이닝(mining) 기법에 대한 유연한 대안으로서 이용될 수 있는 정규화된 판별 분석(RDA)도 포함한다(Lilien RH, Farid H, Donald BR. "Probabilistic disease classification of expression-dependent proteomic data from mass spectrometry of human serum.," J Comput Biol 2003;10(6):925-46; Cappellen D, Luong-Nguyen NH, Bongiovanni S, et al. "Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and the ligand for the receptor activator of NFkappa B. " J Biol Chem 2002;277(24):21971-82). RDA의 정규화 파라미터인 γ 및 λ 는 LDA와 QDA 사이의 중간 분류자를 디자인하는 데 사용된다. QDA는 $\gamma=0$ 및 $\lambda=0$ 일 때, 수행되는 반면, LDA는 $\gamma=0$ 및 $\lambda=1$ 일 때, 수행된다(Picon A, Gold LI, Wang J, Cohen A, Friedman E. A subset of metastatic human colon cancers expresses elevated levels of transforming growth factor beta 1. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1998;7(6):497-504).

[0365] 오버-피팅(over-fitting)을 감소시키기 위해, RDA 파라미터는 0.0001과 동등하지 않으면서 교차검증 오차를 최소화하도록 선택됨으로써, RDA가 LDA, QDA 및 L2 사이의 분류자를 생성하게 한다(Pima I, Aladjem M., "Regularized discriminant analysis for face recognition," Pattern Recognition 2003;37(9): 1945-48). 마지막으로, 정규화 그 자체는 기계 학습에서 오버-피팅을 극복하는 데 널리 사용되고 있다(Evgeniou T, Pontil M, Poggio T. "Regularization Networks and Support Vector Machines.," Advances in Computational Math 2000;13(1): 1-50; Ji S, Ye J. Kernel "Uncorrelated and Regularized Discriminant Analysis: A Theoretical and Computational Study.," IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering 2000;20(10): 1311-21).

[0366] 일례에서, 정규화 파라미터는 $\gamma=0.002$ 및 $\lambda=0$ 으로서 정의된다. 일례에서, 각각의 클래스 쌍에 대해, S-값은 감소하는 S-값에 의해 나중에 정렬되는 모든 전사체들에 배정된다. RDA는 N번째 반복이 상위 N개의 점수화 전사체들로 구성되도록, 예를 들면, 21회 수행된다. 오차 추정은 RDA 분류자의 10배 교차검증에 의해 수행될 수 있다. 이것은 조직 데이터 세트를 상보적인 서브세트로 분할하고 (트레이닝 세트로서 지칭되는) 한 서브세트에 대한 분석을 수행하고 (검증 세트 또는 검사 세트로서 지칭되는) 다른 서브세트에 대한 분석을 검증함으로써 수행될 수 있다.

[0367] 일례에서, 오류분류 오차의 평균을 산출하여 전체 예측 평가에서의 가변성을 감소시키고, 이것은 부트스트래핑(bootstrapping) 및 리브-원-아웃(leave-one-out) 교차검증을 포함하는 다른 방법들에 비해 더 정확한 오차 추정 방법을 제공할 수 있다(Kohavi R. "A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection.," Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence, 1995;2(12): 1137-43).

[0368] 일례에서, 조직 분류를 위한 선택은 예를 들면, 각각의 유전자 및 각각의 클래스 쌍에 대한 순위 점수(S)를 다음과 같이 계산함으로써 수행된다:

$$S = \frac{|\mu_{c2} - \mu_{c1}|}{\sigma_{c1} + \sigma_{c2}}$$

[0369]

상기 식에서,

[0370]

[0371] μ_{c1} 및 μ_{c2} 는 각각 제1 클래스 및 제2 클래스의 의미를 나타내고, σ_{c1} 및 σ_{c2} 는 클래스간 표준 편차이다. 큰 S 값은 각각의 클래스 내에서 실질적인 차등적 발현("배수 변화") 및 낮은 표준 편차("전사체 안정성")를 표시한다. 유전자는 감소하는 S-값에 의해 분류될 수 있고 정규화된 판별 분석 알고리즘(RDA)에 대한 입력물로서 사용

될 수 있다.

- [0372] 예를 들면, 모델의 예측 및 분류 능력을 검증하고 특이성 및 민감성을 평가하기 위해 알고리즘 및 모델을 평가할 수 있고 검증할 수 있고 교차검증할 수 있다. 일례에서, 방사형 기초 함수(radial basis function)는 커널(kernel)로서 사용되고, 10배 교차검증은 분류의 민감성을 측정하는 데 사용된다(Cristianini N, Shawe-Taylor J. "An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods.," Cambridge: Cambridge University Press, 2000). 다양한 분류 모델들 및 알고리즘들은 예를 들면, 본원에서 제공된 바와 같이 트레이닝 및 교차검증을 이용하여 특정 결과의 예측에 대한 예측 모델들의 성능을 비교하는 제공된 방법들에 의해 비교될 수 있다.
- [0373] 제공된 방법, 시스템 및 예측 모델의 실시양태들은 높은 동적 범위를 가지면서 재현될 수 있고, 데이터의 작은 변화를 검출할 수 있고, 예를 들면, 임상 실험실에서의 실시를 위한 단순한 방법을 저비용으로 이용함으로써 수행된다.
- [0374] 본원에 기재된 진단적, 예후적, 예측적 및 치료적 적용에서 사용될 키트 및 다른 제품이 제공된다. 일부 실시양태들에서, 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대, 바이알, 튜브, 플레이트 및 웰을 수용하도록 구획화된 담체, 포장물 또는 포장재를 포함하고, 일부 양태들에서, 용도, 예컨대, 본원에 기재된 용도에 대한 지시를 갖는 표지(label) 또는 삽지(insert)도 포함하고, 이 때 상기 용기들 각각은 본원에서 제공된 방법들에서 사용될 별도의 요소들 중 하나를 포함한다. 일례에서, 개별 용기는 본원에서 제공된 GEP-NEN 바이오마커의 검출을 위한 개별 물질을 포함하고; 일부 예들에서, 개별 용기는 하우스킥핑 유전자의 검출 및/또는 정규화를 위한 물질을 포함한다.
- [0375] 예를 들면, 용기(들)는 검출가능하게 표지되거나 표지될 수 있는 물질, 예컨대, 프로브 또는 프라이머를 포함할 수 있다. 방법이 검출을 위해 핵산 혼성화를 이용하는 경우, 키트는 표적 핵산 서열의 증폭을 위한 뉴클레오타이드(들)를 함유하는 용기도 가질 수 있다. 키트는 레포터, 예컨대, 레포터 분자, 예컨대, 효소적, 형광성 또는 방사성동위원소 표지에 결합된 바이오틴 결합 단백질, 예컨대, 아비딘 또는 스트렙타비딘을 포함하는 용기를 포함할 수 있고; 이러한 레포터는 예를 들면, 핵산 또는 항체와 함께 사용될 수 있다.
- [0376] 키트는 전형적으로 전술된 용기(들), 및 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기를 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 볼 때 바람직한 물질을 포함하는, 상기 용기와 연결된 하나 이상의 다른 용기; 내용물 및/또는 용도에 대한 지시를 나열하는 담체, 포장물, 용기, 바이알 및/또는 튜브 표지; 및 용도에 대한 지시를 갖는 포장 삽지를 포함할 것이다.
- [0377] 표지는 조성물이 특정 치료적 또는 비치료적 적용, 예컨대, 예후적, 예방적, 진단적 또는 실험실 적용을 위해 사용된다는 것을 표시하기 위해 용기 상에 또는 용기와 함께 존재할 수 있고, 생체내 또는 시험관내 사용, 예컨대, 본원에 기재된 사용에 대한 지시도 표시할 수 있다. 지시 및/또는 다른 정보도 키트와 함께 또는 키트 상에 포함되는 삽지(들) 또는 표지(들) 상에 포함될 수 있다. 표지는 용기 상에 존재할 수 있거나 용기와 회합될 수 있다. 표지는 표지를 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 그 자체에 성형되어 있거나 식각되어 있을 때 용기 상에 존재할 수 있고; 표지는 마찬가지로 용기를 보유하는 그릇 또는 담체 내에, 예를 들면, 포장 삽지로서 존재할 때 용기와 회합될 수 있다. 표지는 질병, 예컨대, GEP-NEN을 진단하거나, 치료하거나, 예방하거나 예후하는 데 사용된다는 것을 표시할 수 있다.
- [0378] 또 다른 실시양태에서, 조성물, 예컨대, 아미노산 서열(들), 소분자(들), 핵산 서열(들) 및/또는 항체(들), 예를 들면, GEP-NEN의 진단, 예후 또는 치료에 유용한 물질을 함유하는 제품이 제공된다. 제품은 전형적으로 하나 이상의 용기 및 하나 이상의 표지를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 다양한 재료들, 예컨대, 유리, 금속 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 아미노산 서열(들), 소분자(들), 핵산 서열(들), 세포 집단(들) 및/또는 항체(들)를 보유할 수 있다. 한 실시양태에서, 용기는 이 목적을 위해 사용되는 시약과 함께 세포의 mRNA 발현 프로파일을 조사하는 데 사용될 폴리뉴클레오타이드를 보유한다. 또 다른 실시양태에서, 용기는 생물학적 샘플, 예를 들면, 혈액 또는 세포 및 조직에서 GEP-NEN 바이오마커의 단백질 발현을 평가하는 데 사용되거나 관련 실험실, 예후적, 진단적, 예방적 및 치료적 목적을 위해 사용될 항체, 이의 결합 단편 또는 특이적 결합 단백질을 포함하고; 시약 및 다른 조성물 또는 수단이 이들 목적들을 위해 사용될 수 있기 때문에, 이러한 용도에 대한 표시 및/또는 지시는 이러한 용기 상에 또는 이러한 용기와 함께 포함될 수 있다.
- [0379] 제품은 약학적으로 허용가능한 완충제, 예컨대, 포스페이트 완충 식염수, 링거 용액 및/또는 텍스트로스 용액을

포함하는 제2 용기도 포함할 수 있다. 상기 제품은 다른 완충제, 희석제, 필터, 교반기, 바늘, 주사기, 및/또는 용도에 대한 표시 및/또는 지시를 갖는 포장 삽지를 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 볼 때 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

- [0380] NET 마커 GENESIN 일차 NET들의 차등 발현 - 아피메트릭스 인간 엑손 1.0 ST 어레이를 사용한 국소화된 소장 NET들의 엑손-수준 스크린을 수행하여, 대조군(정상 장 점막)에 비해 신경내분비 종양 조직에서의 대안적 스플라이싱 사건을 규명하였다. 엑손 발현 분석은 정상 장 점막과 NET 종양 조직 사이에 1287개의 차등 발현되는 유전자들을 확인시켜주었다. 529개의 유전자들이 상향조절되었고 758개의 유전자들이 하향조절되었다. 일례로서, NET 마커 유전자들의 서브세트는 특히 CgA, Tph1, VMAT2, SCG5 및 PTPRN2에 초점이 맞추어졌다. 정상 샘플(녹색) 및 종양 샘플(적색)에서 이 서브세트 내의 NET 마커 유전자들의 RMA-정규화된 엑손 발현이 도 1에 표시되어 있다. 이들 유전자들 중 Tph1은 모든 엑손들이 종양에서 차등 발현된 유일한 유전자이었던 반면 ($FC > 1.5$, $p < 0.05$), CgA는 모든 엑손 발현이 종양 샘플과 정상 샘플 사이에 일정하게 유지된 유일한 유전자이었다.
- [0381] 17개의 차등 발현되는 엑손들 중 2개의 엑손들은 VMAT2에서 확인되었고 9개의 차등 발현되는 엑손들 중 8개의 엑손들은 SCG5에서 확인되었다. PTPRN2에서 30개의 엑손들 중 6개의 엑손들이 차등 발현되었다. 이들 결과들은 특이적 프라이머/프로브 세트가 신생물형성과 정상 유전자 발현 사이의 차이를 최대화하는 데 요구된다는 것을 입증한다.
- [0382] RT-PCR에 의한 NET 마커 유전자에서의 대안적 스플라이싱의 검증 - 도 2를 참조하건대, 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 이용하여 차등적 엑손 전사체 수준의 발견을 검증하였다. CgA₄₋₅를 제외하고 Tph1₁₋₂, VMAT2₉₋₁₀, SCG5₂₋₃ 및 PTPRN2₁₂₋₁₃을 포함하는 모든 마커 유전자 엑손들이 정상 점막에 비해 종양 샘플에서 차등 발현되는 것으로 확인되었다.
- [0383] 각각 도 1 및 2로부터의 게놈 데이터 및 RT-PCR 데이터는 차등적 스플라이싱이 NET들에서 일어나고 후보 바이오마커들, 예를 들면, VMAT2가 표적 전사체의 발현에서의 차이를 효과적으로 포착하기 위해 특이적 프라이머/프로브 세트의 사용을 요구한다는 것을 확인시켜준다.
- [0384] 혈액에서 관련성을 평가하기 위해, 말초 NET 혈액 샘플의 마이크로어레이 분석을 수행하였다. 상향조절된 유전자($n=1,397$)는 GO-Fat 용어들, 예컨대, "RNA 스플라이싱", "소포-매개된 수송", 및 NET 병리생물학에서의 이들 과정들에 대한 공지된 역할과 일치하는 "염색질 변경"을 포함하였다. 혈액 트랜스크립톰(transcriptome)과 GEP-NET 트랜스크립톰의 비교는 236개의 상향조절된 유전자들을 확인시켜주었고, 이들 중 72개의 유전자들을 바이오마커로서의 유용성에 대해 조사하였다. 예비 스크린은 대조군에 비해 종양 혈액 샘플에서 상향조절된 51개의 유전자들을 확인시켜주었다. 42개의 유전자들(83%)이 다수의 엑손들로부터 전사되었다. 표적 증폭을 위한 가장 적절한 조합을 규명하기 위해 혈액에서 이들 유전자들에 대해 최소 2개의 프라이머/프로브 세트들을 시험하였다. 프라이머/프로브 세트를 위한 하우스킥핑 유전자 및 51개의 관심 있는 검증된 표적들 및 엑손들이 표 2에 기재되어 있다. 표 2에서 각각의 GEN-NEN 바이오마커에 대해 확인된 앰플리콘 위치들은 표 1에서 밀줄친 서열로서 확인된다.

표 2

프라이머 세부설명

GEP-NEN 바이오마커		NCBI 염색체 위치	유니진 (UniGene) ID	RefSeq	애플 리콘 크기 길이	엑손 경계	위치
부호	명칭						
ALG9	아스파라긴- 연결된 글리코실화 9, 알파-1,2- 만노실트랜스 퍼라제 상동체	염색체 11 - 111652919 - 111742305	Hs.503850	NM_024740.2	68	4-5	541-600
AKAP8L	키나제(PRKA) 앵커 단백질 8- 유사	염색체 19: 15490859 - 15529833	Hs.399800	NM_014371.3	75	12-13	1596- 1670
APLP2	아밀로이드 베타(A4) 전구체-유사 단백질 2	염색체 11 - 129939716 - 130014706	Hs.370247	NM_001142276.1	102	14-15	2029- 2132
ARAF1	v-raf 뮤린 육종 3611 바이러스 종양유전자 상동체	염색체 X - 47420578 - 47431320	Hs.446641	NM_001654.4	74	10-11	1410- 1475
ATP6V1H	ATPase, H+ 수송, 리포좀 50/57 kDa, V1, 서브유닛 H	염색체 8: 54628115 - 54755850	Hs.491737	NM_015941.3	102	13-14	1631- 1732
BNIP3L	BCL2/ad 에노바이러스 E1B 19kDa 상호작용 단백질 3-유사	염색체 8: 26240523 - 26270644	Hs.131226	NM_004331.2	69	2-3	374-342
BRAF	v-raf 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 B1	염색체 7 - 140433812 - 140624564	Hs.550061	NM_004333.4	77	1-2	165-233
C21ORF7	염색체 21 오픈 리딩 프레임 7	염색체 21: 30452873 - 30548204	Hs.222802	NM_020152.3	76	-	611-686
CD59	CD59 분자, 상보체 조절 단백질	염색체 11 - 33724556 - 33758025	Hs.278573	NM_203331.2	70	3-4	193-264
COMMD9	COMM 도메인 함유 9	염색체 11: 36293842 - 36310999	Hs.279836	NM_001101653.1	85	2-3	191-275
CTGF	결합 조직 성장 인자	염색체 6 - 132269316 - 132272518	Hs.410037	NM_001901.2	60	4-5	929-990

[0385]

ENPP4	엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포디에스터라제 4	염색체 6: 46097701 - 46114436	Hs.643497	NM_014936.4	82	3-4	1221-1303
FAM131A	서열 유사성을 가진 패밀리 131, 구성원 A, 전사체 변이체 2	염색체 3: 184053717 - 184064063	Hs.591307	NM_001171093.1	64	4-5	498-561
FLJ10357	Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 40 (ARHGEF40)	염색체 14: 21538527 - 21558036	Hs.35125	NM_018071.4	102	16-17	3557-3658
FZD7	프리즐드 상동체 7 (초파리)	염색체 2 - 202899310 - 202903160	Hs.173859	NM_003507.1	70	1-1	1-70
GLT8D1	글리코실트랜스퍼라제 8 도메인 함유 1, 전사체 변이체 3	염색체 3: 52728504 - 52740048	Hs.297304	NM_001010983.2	87	4-5	924-1010
HDAC9	히스톤 데아세틸라제 9, 전사체 변이체 6	염색체 7: 18535369 - 19036993	Hs.196054	NM_001204144.1	69	11-12	1777-1845
HSF2	열충격 전사 인자 2, 전사체 변이체 1	염색체 6: 122720696 - 122754264	Hs.158195	NM_004506.3	82	10-11	1324-1405
Ki-67	단일클론 항체 Ki-67에 의해 확인된 항원	염색체 10 - 129894923 - 129924655	Hs.689823	NM_001145966.1	78	6-7	556-635
KRAS	v-Ki-ras2 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체	염색체 12 - 25358180 - 25403854	Hs.505033	NM_004985.4	130	4-5	571-692
LEO1	Leo1, Paf1/RNA 중합효소 II 복합체 성분 상동체(에스. 세레비지애)	염색체 15: 52230222 - 52263958	Hs.567662	NM_138792.3	122	10-11	1753-1874
MORF4L2	사망 인자 4-유사 2, 전사체 변이체 1	염색체 X: 102930426 - 102943086	Hs.326387	NM_001142418.1	153	5-5	1294-1447
NAP1L1	뉴클레오솜 조립 단백질 1-유사 1	염색체 12 - 76438672 - 76478738	Hs.524599	NM_139207.2	139	16-16	1625-1764

[0386]

NOL3	핵인 단백질 3 (CARD 도메인을 가진 아폴토시스 억제제), 전사체 변이체 3	염색체 16: 67204405 - 67209643	Hs.513667	NM_001185057.2	118	1-2	131-248
NUDT3	누딕스(nudix) (뉴클레오시드 디포스페이트-연결된 모이어티 X)-유형 모티프 3	염색체 6: 34255997 - 34360441	Hs.188882	NM_006703.3	62	2-3	500-561
OAZ2	오르니틴 데카복실라제 안티자임 2	염색체 15: 64979773 - 64995462	Hs.713816	NM_002537.3	96	1-2	189-284
PANK2	판토테네이트 키나제 2	염색체 20: 3869486 - 3904502	Hs.516859	NM_024960.4	126	4-5	785-910
PHF21A	PHD 핑거 단백질 21A, 전사체 변이체 1	염색체 11: 45950870 - 46142985	Hs.502458	NM_001101802.1	127	16-17	2241-2367
PKD1	다낭성 신장 질환 1 (상염색체 우성), 전사체 변이체 2	염색체 16: 2138711 - 2185899	Hs.75813	NM_000296.3	110	16-17	7224-7333
PLD3	포스포리파제 D 패밀리의, 구성원 3, 전사체 변이체 1	염색체 19: 40854332 - 40884390	Hs.257008	NM_001031696.3	104	6-7	780-883
PNMA2	부신생물성 항원 MA2	염색체 8 - 26362196 - 26371483	Hs.591838	NM_007257.5	60	3-3	283-343
PQBP1	폴리글루타민 결합 단백질 1, 전사체 변이체 2	염색체 X: 48755195 - 48760422	Hs.534384	NM_001032381.1	68	2-3	157-224
RAF1	v-raf-1 유전 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1	염색체 3 - 12625100 - 12705700	Hs.159130	NM_002880.3	90	7-8	1186-1277
RNF41	고리 핑거 단백질 41, 전사체 변이체 4	염색체 12: 56598285 - 56615735	Hs.524502	NM_001242826	72	2-3	265-336
RSF1	리모델링 및	염색체 11:	Hs.420229	NM_016578.3	60	7-8	2804-

[0387]

	스페이싱 인자 1	77377274 - 77531880					2863
RTN2	레티쿨론 2, 전사체 변이체 1	염색체 19: 45988550 - 46000313	Hs.47517	NM_005619.4	87	9-10	1681-1766
SMARCD3	SWI/SNF 와 관련되고 매트릭스에 결합되고 액틴 의존적인 염색질 조절제, 서브패밀리 d, 구성원 3, 전사체 변이체 3	염색체 7: 150936059 - 150974231	Hs.647067	NM_001003801.1	109	8-9	986-1094
SPATA7	정자형성 관련된 7, 전사체 변이체 2	염색체 14: 88851988 - 88904804	Hs.525518	NM_001040428.3	81	1-2	160-241
SST1	소마토스타틴 수용체 1	염색체 14: 38677204 - 38682268	Hs.248160	NM_001049.2	85	3-3	724-808
SST3	소마토스타틴 수용체 3	염색체 22: 37602245 - 37608353	Hs.225995	NM_001051.4	84	2-2	637-720
SST4	소마토스타틴 수용체 4	염색체 20: 23016057 - 23017314	Hs.673846	NM_001052.2	104	1-1	91-194
SST5	소마토스타틴 수용체 5, 전사체 변이체 1	염색체 16: 1122756 - 1131454	Hs.449840	NM_001053.3	157	1-1	1501-1657
TECPR2	텍토닌 베타-프로펠러 반복부 함유 2, 전사체 변이체 2	염색체 14: 102829300 - 102968818	Hs.195667	NM_001172631.1	61	12-13	3130-3191
TPH1	트립토판 하이드록실라제 1	염색체 11 - 18042538 - 18062309	Hs.591999	NM_004179.2	145	1-2	73-219
TRMT112	tRNA 메틸트랜스퍼라제 11-2 상동체(에스, 세레비지애)	염색체 11: 64084163 - 64085033	Hs.333579	NM_016404.2	91	1-2	45-135
VMAT1	용질 담체 패밀리 18 (소포성 모노아민), 구성원 1	염색체 8 - 20002366 - 20040717	Hs.158322	NM_003053.3	102	1-2	93-196

[0388]

VMAT2	용질 담체 패밀리 18 (소포성 모노아민), 구성원 2	염색체 10 - 119000716 - 119037095	Hs.596992	NM_003054.4	60	9-10	896-957
VPS13C	액포성 단백질 분류 13 상동체 C (에스. 세레비지에), 전사체 변이체 2B	염색체 15: 62144588 - 62352647	Hs.511668	NM_001018088.2	65	69-70	9685-9749
WDFY3	WD 반복부 및 FYVE 도메인 함유 3	염색체 4: 85590690 - 85887544	Hs.480116	NM_014991.4	81	64-65	10190-10270
ZFH3	징크 핑거 호메오박스 3, 전사체 변이체 B	염색체 16: 72816784 - 73092534	Hs.598297	NM_001164766.1	68	5-6	886-953
ZXDC	징크 핑거 C, 전사체 변이체 2	염색체 3: 126156444 - 126194762	Hs.440049	NM_001040653.3	61	1-2	936-1001
ZZZ3	징크 핑거, ZZ-유형 함유 3	염색체 1: 78030190 - 78148343	Hs.480506	NM_015534.4	62	13-14	2909-2971

[0389]

[0390]

수학적으로 유도된 (MAARC-NET) 점수화 시스템을 위한 최소 유전자 세트의 설명 - 4종의 분류 알고리즘들(SVM, LDA, KNN 및 Bayes) 및 10배 교차검증 디자인을 이용하여, 혈액에서 GEP-NET들을 확인하기 위한 분류자를 구축하였다. 문헌(Modlin I, Drozdov I, Kidd M: The Identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. Plos One 2013, e63364)을 참조한다. 이들 분류자들을 트레이닝 세트에 대해 구축하였고, 대조군과 종양 사례 사이의 유의하게 상향조절된 특징들을 t-검정으로 계산하였다. 도 3을 참조하건대, 표 2에 상세히 기재된 51개의 유전자들의 조사는 적어도 22개의 유전자들의 포함이 정확한(>0.85) 분류자를 구축하는 데 충분하였다는 것을 확인시켜주었다. 도 3은 10배 교차검증의 결과를 사용함으로써 획득된 최대 27개의 유의하게 상향조절된 유전자들($p < 0.05$)을 GEP-NET 샘플에 순차적으로 첨가하는 것을 이용하는 각각의 분류자 알고리즘의 예측 정확성을 보여준다. 순차적으로 첨가된 27개의 유전자들을 사용하여 대조군 혈액 샘플로부터 GEP-NET를 구별하는 SVM, LDA, KNN 및 Bayes 알고리즘들의 평균 정확성은 필적할만하였다 - 각각 0.89(0.85-1.0), 0.89(0.86-0.93), 0.88(0.85-0.93) 및 0.86(0.85-0.93). 상기 4종의 분류자들의 "다수결" 조합은 0.88의 정확성을 달성하였다. 정확한 분류자를 구축하는 데 충분한 적어도 22개의 유전자들이 MAARC-NET 점수화 시스템을 개발하는 데 사용되었고, 표 3에 상세히 기재되어 있다.

표 3

수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수화 시스템에 포함된 22개의 유전자들

	배수 변화	p-값	조정된 p-값
PNMA2	0.819515	6.74E-21	3.43E-19
NAP1L1	0.662434	4.9E-18	1.25E-16
FZD7	0.799858	3.82E-15	6.5E-14
SLC18A2	0.524046	1.08E-12	1.37E-11
NOL3	0.809571	7.22E-10	7.36E-09
SSTR5	0.877322	1.64E-09	1.4E-08
TPH1	0.459185	1.75E-07	1.27E-06
RAF1	0.316509	1.54E-06	7.86E-06
RSF1	0.530054	1.74E-06	8.07E-06
SSTR3	0.555269	3.82E-06	1.62E-05
SSTR1	0.493052	1.73E-05	6.81E-05
CD59	0.26257	2.7E-05	9.82E-05
ARAF	0.228332	4.07E-05	0.000138
APLP2	0.228153	4.42E-05	0.000141
KRAS	0.205822	9.92E-05	0.000298
MORF4L2	0.319826	0.000169	0.000453
TRMT112	0.269618	0.001125	0.002524
MKI67	0.191245	0.003468	0.007074
SSTR4	0.313807	0.003734	0.007324
CTGF	0.196845	0.007665	0.01303
SPATA7	0.288625	0.01467	0.02338
ZFH3	0.13248	0.031354	0.045687

[0391]

[0392]

수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수화 시스템의 개량 - 개별 PCR 기초 유전자 발현이 점수에 포함된다. 문헌 (Modlin I, Drozdov I, Kidd M, Plos One 2013)을 참조한다. 점수는 "다수결" 원칙에 기초하고 2진 분류 시스템으로부터 개발되었고, 그에 따라 샘플은 "정상"으로 판정되고 0의 점수를 부여받을 것이거나, "종양"으로 판정되고 "1"의 점수를 부여받을 것이다. 점수는 0(4회 판정 모두 "정상") 내지 4(4회 판정 모두 "종양")일 수 있다. 각각의 "판정"은 4종의 상이한 학습 알고리즘들 중 하나의 2진 결과(정상의 경우 "0" 또는 종양의 경우 "1")이다: 서포트 벡터 머신(SVM), 선형 판별 분석(LDA), K-최근접 이웃(KNN) 및 나이브 베이즈(Bayes). 67개의 대조군들 및 63개의 GEP-NEN을 포함하는 내부 트레이닝 세트에 대해 이들 4종의 학습 알고리즘들 각각을 트레이닝하였다. 이 트레이닝 세트에서, t-검정을 이용하여 차등 발현되는 유전자(대조군 대 GEP-NEN)를 유의한 유전자로서 확인하였다. 상기 트레이닝 세트를 기초로, 적어도 $p < 0.05$ 의 유의 수준 내에서 정상 유전자 발현과 종양 유전자 발현을 구별하도록 상기 학습 알고리즘들 각각을 트레이닝하였다. 다수결 원칙에 따라, 2회 미만의 "정상" 판정을 받은 샘플들은 GEP-NEN으로서 분류된다. 도 4A를 참조하면, 샘플들의 검사는 85%의 대조군이 "0"의 점수를 나타내었다는 것을 확인시켜주었다. 종양 부재는 "0"의 점수를 부여받았다. ROC 분석은 2의 점수가 종양(점수 ≥ 2)에 비해 정상 샘플(대조군)에 대한 컷오프이었다는 것을 확인시켜주었다. 이 방법은 2개의 독립적인 세트들에서 GEP-NET들의 확인에 대해 85% 내지 98% 및 93% 내지 97%의 민감성 및 특이성으로 91-97%의 정확한 판정률을 나타내었다. 문헌(Modlin I, Drozdov I, Kidd M, Plos One 2013)을 참조한다.

[0393]

이들 데이터는 130개의 샘플들($n=67$ 대조군들, $n=63$ NET들)의 검사 데이터 세트로부터 최초로 유도되었다. NET들의 두 클래스들(치료된 안정성 질환(SD: $n=35$) 및 비치료된 진행성 질환(PD: $n=28$)으로서 임상적으로 정의

됨)이 상기 검사 세트에 내재한다. 또한, 상기 분류 알고리즘은 종양 판정을 2개의 유닛들, 즉 "치료"와 "비치료"로 분리하였다. 따라서, 0-4 2진 분류는 각각의 특정 샘플에 대한 3회 가능한 판정을 나타내도록 보정되었다: "정상", "종양(치료)" 및 "종양(비치료)".

[0394] 다수의 규칙들을 실행하여 보정된 다수결 원칙을 생성하였다. "정상"의 판정은 0의 값을 배정받았고; "치료된" 종양의 판정은 1의 값을 배정받았고; "비치료된" 종양의 판정은 2의 값을 배정받았다. 예를 들면, 샘플이 "정상"의 4회 판정을 야기하는 경우, 각각의 판정에 대해 0의 값이 배정됨으로써, 총 0의 점수가 배정되었다. 샘플이 "치료된" 종양의 4회 판정을 야기하는 경우, 판정에 대해 1의 값이 배정됨으로써, 총 4의 점수가 배정되었다. 샘플이 "비치료된" 종양의 4회 판정을 야기하는 경우, 각각의 판정에 대해 "2"가 배정됨으로써, 총 8의 점수가 배정되었다. 따라서, 보정된 다수결 원칙에서의 점수는 0 내지 8일 수 있다.

[0395] 검사 데이터세트(n=130)의 조사를 이용하여, 보정된 다수결-유도된 점수가 "치료" 반응의 척도로서 사용될 수 있는지를 확립하였다. 도 4A에 표시된 공개된 0-4 점수와 유사하게, NET 환자들의 대다수는 도 4B에 표시된 바와 같이 2 초과와 보정된 다수결 점수를 나타내었다. 도 4C를 참조하건대, 다수결 점수와 보정된 다수결 점수는 유의하게 관련되어 있었다($R^2=0.89$, $p<0.0001$).

[0396] 도 5A를 참조하건대, 검사 세트 내의 데이터의 분석은 보정된 수학적으로 유도된 점수(0-8)가 대조군에 비해 종양에서 유의하게 상승되었고 SD에 비해 PD에서 가장 높았다는 것을 확인시켜주었다.

[0397] 도 5B를 참조하건대, 대조군 대 GEP-NET들(조합된 SD와 PD)의 수신자 조작 특성(ROC) 곡선을 생성하였다. ROC 곡선은 예측자에 대해 가능한 민감성과 특이성의 잠재적 조합의 세트의 일반화이다. ROC 곡선은 진단 검사의 상이한 가능한 컷-점들에 대한 거짓 양성률(1-특이성)과 대비하여 진짜 양성률(민감성)을 작도한 것이다. 도 5B는 검사 세트 및 대조군 샘플의 코호트에서 민감성 값의 분포와 특이성 값의 분포 사이의 함수적 관계를 그래프로 나타낸 것이다. 곡선하 면적(AUC)은 (1) 보정된 수학적으로 유도된 점수 및 (2) 수신자 조작 특성(ROC) 곡선의 진단 정확성의 전체 표시이다. AUC는 "사다리꼴 규칙"에 의해 결정될 수 있다. 소정의 ROC 곡선의 경우, 데이터 점들은 직선 분절들에 의해 연결되고, 수직선은 가로좌표부터 각각의 데이터 점까지 그려져 있고, 이로써 구축된 삼각형 및 사다리꼴의 면적들의 합계가 계산된다.

[0398] 도 5B에서 ROC 곡선은 보정된 수학적으로 유도된 점수가 $AUC>0.98$ 및 $p<0.0001$ 을 나타내면서 대조군들과 GEP-NET들을 구별하는 데 이용될 수 있다는 것을 확인시켜준다; *대조군에 비해 $p<0.05$, #SD에 비해 $p<0.05$ (2-측 만-휘트니 U-검정).

[0399] 보정된 수학적으로 유도된 점수를 나중에 독립적인 세트에서 조사하였다(SD: n=111, PD: n=48). 도 6A를 참조하건대, 상기 점수는 $p<0.0001$ 을 나타내면서 독립적인 세트에서 유의하게 상승되었다. 도 6B를 참조하건대, SD 환자 및 PD 환자에서 보정된 수학적으로 유도된 점수의 빈도 분포 도표는 PD 샘플이 SD에 비해 $\#p<0.0001$ 로 더 높은 점수를 나타내었다는 것을 확인시켜주었다(2-측 만-휘트니 U-검정).

[0400] 도 7A를 참조하건대, 보정된 수학적으로 유도된 점수가 PD로부터 SD를 구별하는 데 이용될 수 있는지를 확인하기 위해 제2 ROC 곡선을 생성하였다. 검사 세트(SD: n=35, PD: n=28)에서, ROC 분석은 상기 점수가 0.93의 AUC로 SD 종양으로부터 PD 종양을 구별하는 데 이용될 수 있다는 것을 확인시켜주었다. 6.5 초과와 점수 컷오프(즉, 7 이상의 점수)는 PD를 검출하는 데 있어서 85%의 민감성 및 83%의 특이성을 가졌다(확률 비: 4.97).

[0401] 도 7B를 참조하건대, 독립적인 세트(n=111 SD, n=48 PD)에서 SD와 PD를 구별하는 데 있어서 보정된 수학적으로 유도된 점수화 시스템의 유용성을 평가하였다. 정확히 판정된 백분율은 7 이상의 컷오프를 이용하였을 때 70% 내지 90%이었다. SD의 경우, 7 이상의 컷오프를 이용하였을 때 89%의 NET들이 정확히 예측된 반면, 67%의 PD가 정확히 예측되었다. 성능 매트릭스는 다음과 같았다: 민감성 = 67%, 특이성 = 89%, PPV = 73% 및 NPV = 86%. 따라서, 데이터는 0 내지 8의 수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수가 대조군들과 GEP-NET들을 구별하는 데 유용하다는 것을 시사한다.

[0402] 점수화 시스템의 적용 및 "NETEST 1"에 대한 계산도표의 개발 - 대조군과 NET들을 구별하기 위해, 3 이상의 컷오프는 95%의 민감성 및 94%의 특이성을 가진다. 민감성은 2 이상의 컷오프의 사용에 의해 98%까지 개선될 수 있다. SD와 PD를 구별하기 위해, 7 이상의 컷오프가 이용될 수 있다(85%의 민감성 및 83%의 특이성). 민감성은 5 이상의 컷오프의 이용에 의해 96%까지 개선될 수 있다.

[0403] 따라서, 수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수는 0 내지 2(대조군); 2 내지 5(SD); 및 5 내지 8(PD)이다. 이들 점

수들은 표 4에 표시된 바와 같이 백분율로 전환될 수 있다.

표 4

수학적으로 유도된 점수 백분율

수학적으로 유도된 점수	0-2	2-5	5-7	7-8
질환 계산도표 점수	0	0-55%	55-75%	75-100%
		낮음	중간	높음

[0404]

[0405]

도 8을 참조하면, 표 4로부터의 점수 백분율은 "NETest 1"을 나타내는 계산도표 내에 표시될 수 있다. NETest 1 계산도표는 보정된 수학적으로 유도된 점수가 어떻게 달성되고 어떻게 환자를 GEP-NEN의 상이한 클래스들(질환 부재, 안정성 질환 또는 진행성 질환)로 범주화하는지를 입증한다.

[0406]

도 9를 참조하면, NETest 1 계산도표의 유용성을 평가하였다. 도 8의 NETest 1 계산도표를 사용한 SD 및 PD의 정확한 예측에 대한 값이 표시되어 있다. 종합하면, NETest 1 계산도표는 낮은 또는 중간 질환 활성을 나타내는 80%의 SD 환자 및 높은 질환 활성을 나타내는 84%의 PD 환자를 확인시켜주었다.

[0407]

안정성 또는 진행성 질환으로서 임상적으로 정의된(가장 우수한 임상적 판단 및/또는 영상화 데이터) 환자들에서 점수화 시스템의 적용 및 "NETest 2"- MAARC-NET-유도된 NETest 점수(0-8)에 대한 계산도표의 개발을 조사하였다. 검사 세트(도 10A) 및 독립적인 세트(도 10B) 둘 다에서 각각의 하위유형에 대한 점수의 빈도 분포는 SD 환자가 4의 중간 NETest 값을 갖고 PD 환자가 7 내지 8의 중간 NETest 값을 가진다는 것을 입증한다. 그러나, SD 환자는 4 초과 MAARC-NET-유도된 점수를 나타낼 수 있는 반면, PD는 7 미만의 점수를 나타낼 수 있다.

[0408]

완전한 환자 군(검사 세트 + 독립적인 세트)의 평가는 가장 높은 빈도 SD 점수가 4(30% - 도 11A)인 반면, 46%의 PD가 8의 점수를 가졌다는 것(도 11A)을 입증하였다. 위험 확률 평가는 0 내지 5의 NETest 점수가 90% 이상의 확실성으로 SD와 관련되어 있다는 것을 확인시켜주었다(도 11B). 8의 점수는 PD일 가능성이 가장 높았다(>90%). 그러나, 6 및 7의 점수는 PD로부터 SD를 정확히 구별할 수 없었다.

[0409]

도 11A 및 11B의 이들 결과를 기초로, 도 8의 NETest 1 계산도표는 위험 값을 포함하도록 업데이트될 수 있다. 도 12의 NETest 2a 계산도표는 점수 및 위험 범주화를 포함하면서 NETest를 포함한다.

[0410]

위험 평가 NETest 2a 계산도표를 업그레이드하기 위해, SD 및 PD 샘플들에서 개별 유전자 발현을 평가할 수 있다. SD 및 PD 샘플들에서 가장 차등 발현된 유전자들을 확인하였고 NETest 점수가 SD인지 아니면 PD인지를 규명하기 위한 규칙을 생성하기 위해 결정 트리에서 사용하였다. 이 방법은 NETest 2에 대한 기초를 제공한다.

[0411]

5의 NETest 점수는 (도 11 및 12에 표시된 바와 같이) SD 샘플을 확인할 90% 초과 가능성을 가진다. 5의 점수(SD 대 PD)를 부여받은 환자들 사이의 개별 51개 유전자 발현 프로파일들의 비교는 SMARCD3 및 TPH1의 발현을 후보 구별 마커로서 확인시켜주었다. 하기 규칙이 이용된다:

[0412]

SMARCD3 \leq 0.13 및 TPH1 $<$ 4의 경우, PD로 판정된다.

[0413]

이것은 진행성 질환을 정의하는 데 있어서 100%의 정확성을 허용하였다.

[0414]

6의 NETest 점수는 PD 샘플로부터 SD 샘플을 구별할 약 50%의 가능성을 가진다. 유전자 발현 프로파일 분석은 VMAT1 및 PHF21A를 후보로서 확인시켜주었다. ROC 분석은 SD로부터 PD를 구별하기 위해 각각에 대한 AUC들을 다 음과 같이 정의하였다:

[0415]

VMAT1: ROC = 0.835

[0416]

PHF21A: ROC = 0.733

[0417]

하기 규칙이 이용된다:

[0418]

VMAT1 \geq 0 및 PHF21A $<$ 1.2인 경우, SD

[0419]

VMAT1 \geq 0 및 PHF21A \geq 1.2인 경우, PD

[0420]

이것은 진행성 질환을 정의하는 데 있어서 100%의 정확성을 허용하였고 SD를 정의하는 데 있어서 90%의 정확성

을 허용하였다. 전체 정확성은 93%이었다.

[0421] 7의 NETest 점수는 PD 샘플로부터 SD 샘플을 구별할 약 50%의 가능성을 가진다. 6의 NETest 점수의 경우, 유전자 발현 프로파일 분석은 VMAT1 및 PHF21A 둘 다를 후보로서 확인시켜주었다. ROC 분석은 SD로부터 PD를 구별하기 위해 각각에 대한 AUC들을 다음과 같이 정의하였다:

[0422] VMAT1: ROC = 0.835

[0423] PHF21A: ROC = 0.733

[0424] 하기 규칙이 이용된다:

[0425] VMAT1 \geq 0 및 PHF21A $>$ 1인 경우, SD

[0426] VMAT1 \geq 0 및 PHF21A \leq 1인 경우, PD

[0427] 이것은 진행성 질환을 정의하는 데 있어서 100%의 정확성을 허용하였고 SD에 대한 95%의 정확성을 허용하였다. 전체 정확성은 97.5%이었다.

[0428] 8의 NETest 점수는 샘플을 PD로서 확인할 90% 이상의 가능성을 가진다. ZZZ3의 발현은 후보로서 확인되었다. ROC 분석은 이 유전자에 대한 AUC를 1.0으로서 정의하였다.

[0429] 하기 규칙이 이용된다:

[0430] ZZZ3 \leq 14인 경우, PD

[0431] 이것은 진행성 질환을 정의하고 SD로부터 구별하는 데 있어서 100%의 정확성을 허용하였다.

[0432] 도 13을 참조하건대, 이 개별 유전자 발현 정보를 이용하여, 환자에 대한 정확한 질환 범주화 프로파일을 제공하는 "NETest 2" 계산도표를 완성하였다. 도 13의 NETest 2 계산도표에서 사용된 NETest 점수와 개별 유전자 발현 정보의 조합은 표 5에 더 상세히 기재되어 있다.

표 5

NETEST 2 계산도표 정보

		정확성
저위험 안정성 질환	NETest 점수 0-5	90-100%
중간 위험 안정성 질환(I)	NETest 점수 6(낮은 PHF21A)	90-100%
중간 위험 안정성 질환(II)	NETest 점수 7(높은 PHF21A)	95-100%
중간 위험 안정성 질환(III)	NETest 점수 8(높은 ZZZ3)	100%
중간 위험 진행성 질환(I)	NETest 점수 6(높은 PHF21A)	100%
중간 위험 진행성 질환(II)	NETest 점수 7(낮은 PHF21A)	97.5-100%
고위험 진행성 질환	NETest 점수 8(낮은 ZZZ3)	100%

[0433]

[0434] 임상적으로 관련된 유전자의 규명 - 점수화 시스템을 더 개량하기 위해, 유전자 클러스터 발현을 조사하였고 정보를 포착하도록 알고리즘을 개발하였다. 개별 유전자 클러스터는 수학적으로 유도된 MAARC-NET 점수화 시스템을 증강시킬 수 있는 생물학적 정보를 포함한다. 표 6에 포함되어 있는, 문헌-큐레이션된(literature-curated) 유전자 클러스터들에 초점을 맞출 수 있다.

표 6

각각의 클러스터에 포함된 유전자

클러스터 명칭	유전자
프롤리퍼롬	Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2
성장 인자 시그널롬	ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1
메타볼롬	ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3
세크레툼 I(일반적)	PNMA2, VMAT2
세크레툼 I(진행성)	PQBP1, TPH1
에피게놈	MORF4L2, NAP1L1, PQBP1, RNF41, RSF1, SMARCD3, ZFXH3
아픔롬	BNIP3L, WDFY3
플루롬	COMMD9
SSTRome	SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5

[0435]

[0436]

도 14A를 참조하건대, 종양(선암종)으로부터 유래된 특징의 묘사를 포함하는, 신생물형성의 특징이 예시되어 있다. 도 14B를 참조하건대, 한나한(Hanahan) 및 웨인버그(Weinberg) 분류에 기초한 NET 특징이 예시되어 있다.

[0437]

도 14에 나타난 9개의 클러스터들에 대한 값은 유전자 추가로부터 유도되었다. 유전자 클러스터들 이외에, 2종의 알고리즘들도 평가하였다:

[0438]

1) 프롤리퍼롬, 시그널롬, 세크레툼 II, 플루롬 및 에피게놈의 합산을 포함하는 "PDA" 알고리즘(PDA 알고리즘은 진행성 진단 I로서도 지칭됨);

[0439]

2) 질환과 관련된 15종의 유전자들의 발현을 포함하는 "NDA" 알고리즘: 이들은 ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, Ki67, NAP1L1, NOL3, GLT8D1, PLD3, PNMA2, VMAT2, TPH1, FZD7, MORF4L2 및 ZFXH3을 포함하였다(NDA 알고리즘은 진행성 진단 II로서도 지칭됨). 유전자들을 합산하였고 평균 값을 유도하였다.

[0440]

혈액 샘플에서 9종의 유전자 클러스터들 및 2종의 알고리즘들의 가치를 평가하기 전, NET 종양 조직에서의 그들의 발현을 평가하여, 이들이 NET와 관련되어 있는지를 확인하였다. 각각 도 15B 및 15A를 참조하건대, 22개의 NET들에서의 발현을 정상 점막(n=10)에서의 발현과 비교할 수 있다. 평가는 9종의 클러스터들 중 7종의 클러스터들이 (정상 점막에 비해) NET들에 특이적이라는 것을 확인시켜주었다. 특히, 시그널롬, 메타볼롬, 세크레툼 (I) 및 (II), 에피게놈, 아픔롬 및 SSTRome의 발현은 NET들에서 상승되었다($p < 0.05$). 아픔롬에서의 유전자는 NET들에서 감소된 반면, 프롤리퍼롬은 NET들과 정상 점막 사이에 상이하지 않았다. 상기 알고리즘들과 관련하여, 도 16은 PDA 및 NDA 각각이 정상 점막에 비해 NET 종양 조직에서 유의하게 증가되었다($p < 0.05$)는 것을 보여준다.

[0441]

그 후, 상기 클러스터들 각각의 발현을 혈액 샘플에서 평가하였다. 본 발명자들은 검사 세트(n=130)를 조사하였고, 이들의 발현이 SD 또는 PD와 관련되어 있는지를 평가하였다. 도 17 및 표 7에 표시된 바와 같이, 대조군과 SD/PD 사이에 유전자 발현의 유의한 차이가 인지되었다.

표 7

유전자 클러스터 및 임상적 결과

클러스터 명칭	대조군 대 SD	대조군 대 PD	SD 대 PD
프롤리퍼롬	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
성장 인자 시그날롬	$p<0.05$	ns	$p<0.05$
메타볼롬	ns	$p<0.05$	ns
세크레롬 I(일반적)	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
세크레롬 II(진행성)	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
에피게놈	ns	$p<0.05$	$p<0.05$
아픔롬	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
플루롬	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
SSTRome	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$

ns = 유의하지 않음
양측 만-휘트니 U-검정

[0442]

[0443]

이들 데이터는 상기 유전자 클러스터들이 대조군으로부터 SD 및 PD를 구별하고 SD와 PD 사이의 차이를 확인하는데 사용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0444]

도 18을 참조하건대, 유전자 클러스터 결과를 독립적인 세트(n=159)에서 조사하여, SD 대 PD에서 상기 클러스터들 각각을 평가하였다. 독립적인 세트에서, 프롤리퍼롬, 세크레롬 (II), 플루롬 및 에피게놈은 유의하게 증가되었다.

[0445]

다음으로, PDA 및 NDA를 2개의 데이터세트들(독립적인 세트 및 검사 세트) 각각에서 평가하였다. 도 19A를 참조하건대, 검사 세트에서 상기 2종의 알고리즘들 중 어느 하나에 대해 SD와 PD 사이에 유의한 차이가 확인되지 않았다. 도 19B를 참조하건대, PDA 및 NDA 각각은 독립적인 세트에서 상승되었다.

[0446]

그 다음, 상기 알고리즘들 각각을 조합된 세트(검사 + 독립적; n=222)에 포함시켰고, SD 대 PD를 예측하는 데 있어서 그들의 유용성을 평가하였다. 도 20A를 참조하건대, PDA 및 NDA 둘 다 조합된 세트에서 SD에 비해 PD에서 상승되었다. 도 20B를 참조하건대, ROC 분석은 표 8에 나열된 PDA 및 NDA에 대한 하기 파라미터들을 확인시켜주었다.

표 8

조합된 세트에서 ROC 분석 파라미터, PDA 및 NDA

	PDA	NDA
AUC	0.72 ± 0.034	0.6 ± 0.038
95% CI	0.652-0.785	0.525-0.675
p-값	<0.0001	0.014
ROC 컷오프	58	74

[0447]

[0448]

검사(TDA) 세트 및 독립적인(IDA) 세트에서의 유전자 클러스터 발현 차이를 기초로 2종의 추가 알고리즘들을 평가하였다. TDA는 검사 세트에서 SD와 PD 사이에 유의하게 상이한 유전자 클러스터들을 총체적으로 포함하였다.

[0449]

이들은

[0450]

TDA: 세크레롬 (I), 플루롬 및 SSTRome(TDA 알고리즘은 진행성 진단 III로서도 지칭됨); 및

[0451]

IDA: 프롤리퍼롬, 세크레롬 (II), 플루롬 및 에피게놈(IDA 알고리즘은 진행성 진단 IV로서도 지칭됨)

[0452]

를 포함하였다.

[0453]

검사 세트 및 독립적인 세트에서 알고리즘들 각각을 평가하였다. 도 21A를 참조하건대, TDA는 검사 세트에서 SD에 비해 PD에서 유의하게 상승되었다. 도 21B를 참조하건대, TDA 및 IDA 알고리즘들 둘 다 독립적인 세트에서 유의하게 상승되었다.

[0454] 다음으로, 조합된 데이터셋에서 상기 알고리즘들 둘 다를 사용한 ROC 분석을 수행하였다. ROC 분석은 표 9에 나열된 TDA 및 IDA에 대한 하기 파라미터들을 확인시켜주었다.

표 9

조합된 세트에서 ROC 분석 파라미터, TDA 및 IDA

	TDA	IDA
AUC	0.62±0.04	0.70±0.034
95% CI	0.542-0.698	0.637-0.770
p-값	0.003	<0.001
ROC 컷오프	>43	>46

[0455]

[0456] SD와 PD를 구별하기 위한 TDA 및 IDA의 알고리즘-생성된 ROC 곡선은 도 22A에 표시되어 있다. SD와 PD를 구별하기 위한 클러스터들 각각에 대한 알고리즘-생성된 ROC 곡선은 도 22B에 표시되어 있다. 도 22A 및 22B의 ROC 곡선들은 SD와 PD를 구별하기 위한 AUC가 0.51(GF 시그널롬) 내지 0.72(플루롬)이라는 것을 입증한다.

[0457] 따라서, 개별 유전자 클러스터 발현 및 이 정보를 포착하는 알고리즘은 임상적 관찰결과와 상호관련되어 있는 생물학적으로 관련된 정보를 함유한다. 이들은 임상적으로 관련된 MAARC-NET 점수화 시스템을 정의하기 위한 기초를 제공한다.

[0458] NETEST 유전자의 임상적 유용성의 입증 - NETest 점수의 임상적 유용성뿐만 아니라 적절한 유전자 클러스터 및 알고리즘으로부터의 점수의 유용성도 규명될 것이다. NET의 수술적 제거가 순환 유전자 시그니처를 얼마나 변경시켰는지에 대한 조사를 수행하여, 검사가 수술적 요법의 완전성의 측정수단으로서 얼마나 유용할 것인지를 입증하였다.

[0459] 수술 전 및 수술한 지 1개월 초과의 기간 후, 29명의 수술적으로 치료된 환자들에서 파라미터를 조사하였다. 도 23A에 표시된 바와 같이, 한 군으로서, MAARC-NET 점수는 6.58 ± 1.48 의 평균부터 3.65 ± 1.6 의 평균까지 유의하게 감소되었다($p < 0.0001$). 도 23B에 표시된 바와 같이, NET들에 대한 종래 공지된 단일 바이오마커 분석에서 사용된 유전자인 크로모그라닌 A(CgA)는 유의하게 감소되지 않았다(58.5 ± 137.9 ng/ml 대 55.25 ± 154.8).

[0460] NETest 1이 어떻게 수행되었는지, 즉 수술적 요법 전 및 후 NETest 점수의 변화의 조사는 도 24에 포함되어 있다. 수술 전, 62%의 환자들 이 고질환 범주에 포함되었고; 수술 후 이것은 0%이었다($\chi^2=24$, $p=5 \times 10^{-8}$).

[0461] 수술이 질환 상태에 얼마나 영향을 미쳤는지의 대안적 평가는 수술적 방법에서의 백분율 변화에 의해 제공된다 - 잔류 질환의 증거 부재(RO) 대 전이를 포함하는 잔류 질환의 증거. 도 25A를 참조하건대, MAARC-NET 점수에 대한 수준은 R1/R2 군(불완전한 절제)에 비해 RO 군(완전한 절제)에서 유의하게 감소되었다($p < 0.003$).

[0462] 수술의 역할을 더 잘 규명하기 위해, 상기 4종의 알고리즘들 각각을 조사하였다. 유의한 감소가 (수술 후) PDA(99.3 ± 21 대 41.1 ± 7.5 , $p < 0.0001$; 도 26A), NDA(45.8 ± 10.3 대 29.6 ± 7.8 , $p < 0.01$; 도 26B), TDA(133.3 ± 32.3 대 43.8 ± 9.3 , $p < 0.0001$; 도 26C) 및 IDA(86.1 ± 19.3 대 34.1 ± 7.2 , $p < 0.0001$; 도 26D)에서 확인되었다.

[0463] 도 27을 참조하건대, 개별 클러스터들의 조사는 수술 전 및 수술 후 SSTrome, 프롤리퍼롬, GF 시그널롬, 메타볼롬, 세크레롬 I/II 및 에피게놈에서 유의한 감소를 확인시켜주었다.

[0464] 표 10을 참조하건대, 중앙 조직의 수술적 제거는 4종의 알고리즘들 각각 및 9종의 유전자 클러스터들 중 6종의 유전자 클러스터들에 대해 SD에 대한 ROC 컷오프 값과 상이하지 않거나 이러한 ROC 컷오프 값보다 더 낮은 수준까지의 순환 유전자 발현 감소와 관련되어 있었다.

표 10

수술적 절제, 유전자 클러스터 및 각각의 알고리즘 사이의 관계

알고리즘/클러스터	p-값	변화	수술 전	수술 후	SD에 대한 ROC
NDA	0.009	↓	45	30	<74
PDA	<0.0001	↓	99	41	<58
TDA	<0.0001	↓	133	44	<74
IDA	<0.0001	↓	86	34	<46
SSTRome	<0.0001	↓	93	23	<25.5
프롤리퍼롬	<0.0001	↓	34	15	<20
GF 시그널롬	0.009	↓	14.8	8	<9
메타볼롬	0.004	↓	8.2	6.8	<6.5
세크레롬 (I)	0.004	↓	39.2	19.5	<11
세크레롬 (II)	0.04	↓	2.4	0.85	<1.6
플루롬	NS	↔	0.8	0.8	<0.9
에피게놈	0.005	↓	48.7	17.7	<2.3
아핀롬	NS	↔	0.72	0.84	>0.5

[0465]

[0466]

수술을 받은 모든 환자들은 진행성/활성 질환을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 수술 후, 점수 또는 알고리즘은 사용된 알고리즘에 따라 29명의 환자들 중 3명 내지 7명의 환자들(10-24%)에서 진행성 질환을 표시하였다.

[0467]

수술은 순환 종양 시그니처를 유의하게 감소시켰고 종양 제거의 정도에 대한 증거뿐만 아니라 잔류 활성 질환의 증가도 제공할 수 있다.

[0468]

따라서, 검사의 임상적 유용성은 점수, 알고리즘 및 클러스터의 조사, 및 수술 전 혈액과 비교하는 평가에 의해 규명된다. 수술 후 샘플에서 예를 들면, PDA 또는 프롤리퍼롬의 상승된 발현의 증거는 잔류 진행성(고활성) 질환을 시사한다.

[0469]

도 28을 참조하면, 수술적으로 관련된 알고리즘들 및 유전자 클러스터들이 포함되어 있는 NETest 3 계산도표가 예시되어 있다. 조합 점수뿐만 아니라, 유전자 클러스터의 변경, 예를 들면, 프롤리퍼롬의 유의한 증가도 수술 후 질환 재성장을 시사할 것이다. 수술 후 영상화는 R0 환자들 중 n=1(10%)의 환자에서 질환을 확인시켜준 반면, 상승된 유전자 점수는 1개월 시점에서 6명(60%)의 환자들에서 분명하였다는 것을 주목한다. 그 후, 2명의 R0 개체들이 6개월 시점에서 양성 영상화를 발생시켰다.

[0470]

순환 NET 시그니처에 대한 표준 약물 요법의 효과 - NET들에 대한 표준 약리학적 요법, 즉 (80% 초과환자들을 치료하는 데 사용되는) 소마토스타틴의 효능을 순환 NET 시그니처에 대해 평가하였다. 영상화 및 가장 우수한 임상적 판단에 의해 SD(n=63) 또는 PD(n=26)로서 간주된, 소마토스타틴 유사체로 치료받은 환자들에서 시그니처를 평가하였다. 소마토스타틴 유사체의 사용 시 SD를 보인 환자들은 안정한 치료된 환자인 것으로서 간주된 반면, 소마토스타틴 유사체의 사용 시 PD를 보인 환자들은 치료에 실패한 것으로서 간주되었다.

[0471]

도 29A를 참조하면, MAARC-NET 점수는 치료에 실패한 환자들보다 SD 군에서 유의하게 더 낮았다: 3.33 ± 0.21 대 5.77 ± 0.3 ($p < 0.001$). 도 29B를 참조하면, 크로모그라닌 A는 상기 두 군들에서 유의하게 상이지 않았다 (44.7 ± 17.2 ng/ml 대 102.4 ± 58.7).

[0472]

알고리즘들의 평가는 PD에 비해 SD에서 이들 각각에서의 유의한 차이를 입증하였다. 구체적으로, PDA(62.8 ± 11.4 대 153.9 ± 36.2 , $p < 0.002$; 도 30A), NDA(6 ± 0.6 대 13.5 ± 3 , $p < 0.03$; 도 30B), TDA(56.8 ± 7.4 대 154 ± 37.2 , $p < 0.02$; 도 30C) 및 IDA(51.7 ± 11.1 대 140.5 ± 36 , $p < 0.0005$; 도 30D).

[0473]

도 31을 참조하면, 개별 클러스터들의 조사는 SSTRome, 프롤리퍼롬, 세크레롬 II, 플루롬 및 에피게놈이 PD 군에 비해 SD 군에서 유의하게 더 낮았다는 것을 확인시켜주었다.

[0474]

이들 데이터는 소마토스타틴 유사체(SSA) 요법에도 불구하고 진행성 질환을 나타내는 환자들이 증식 및 에피게놈의 증가를 포함하는, MAARC-NET 점수의 증가뿐만 아니라 상기 4종의 알고리즘들 및 특정 유전자 클러스터들 각각의 증가도 나타낸다는 것을 입증한다. 따라서, SSA 치료가 효과적인지를 평가하는 한 기작은 이들 파라미터들에 대한 점수가 변경되는지를 평가하는 것이다. 그러나, SD 군과 PD 군 사이에 이들 파라미터들 각각의 중첩을 고려할 때, PD 군을 더 잘 규명하는 것이 도움이 될 것이다. 이를 위해, 치료에 실패한 환자들에서의 순환 시그니처의 발현을 대조군에서의 순환 시그니처의 발현과 비교할 수 있다. 이 방법을 뒷받침하는 가설은 효과적인

인 요법(즉, SD)이 시그니처를 정규화할 것이라는 것이었다. 필연적인 결과는 PD가 정상과 유의하게 상이할 것이라는 것이다. 이를 확립하기 위해, ROC 분석을 이용하여 정상 순환 전사체를 조사하였고 PD와 비교하였다. 모든 4종의 알고리즘들뿐만 아니라 유전자 클러스터들도 조사하였다.

[0475] 도 32를 참조하건대, 데이터의 분석은 알고리즘들(도 32A) 및 선택된 클러스터들(도 32B)이 SSA로 치료받은 PD로부터 대조군을 구별하였다는 것을 확인시켜주었다. 개별 클러스터들에 대한 데이터는 표 11에 포함되어 있다.

표 11

SSA 요법에 실패한 환자들 및 대조군에 대한 유전자 클러스터와 각각의 알고리즘 사이의 관계

알고리즘/클러스터	AUC	95% CI	p-값	PD에 대한 ROC
NDA	0.98±0.01	0.965-1.00	<0.0001	>3
PDA	0.92±0.04	0.851-0.994	<0.0001	>40
TDA	0.99±0.01	0.975-1.01	<0.0001	>29
IDA	0.91±0.04	0.828-0.998	<0.0001	>31
SSTRome	0.98±0.01	0.95-1	<0.0001	>22
프롤리퍼롬	0.97±0.02	0.94-1	<0.0001	>14
GF 시그널롬	0.71±0.07	0.564-0.855	<0.002	>5
메타볼롬	0.56±0.07	0.41-0.7	NS	<8
세크레롬 (I)	0.98±0.02	0.944-1	<0.0001	>4
세크레롬 (II)	0.62±0.07	0.486-0.759	NS	>1.6
플루롬	0.61±0.08	0.454-0.763	NS	<0.7
에피게놈	0.86±0.05	0.756-0.962	<0.0001	>16
아핀롬	0.73±0.06	0.618-0.834	<0.001	<0.95

[0476]

[0477] 표 11의 데이터를 기초로, NDA 및 TDA뿐만 아니라 SSTRome, 프롤리퍼롬, 및 세크레롬 (I)도 조사하여, 이들 파라미터들이 치료 효능의 임상적 평가와 상호관련되어 있는지를 평가하였다.

[0478] 개별 알고리즘 또는 유전자 클러스터의 평가는 샘플이 사례의 33% 내지 75%에서 질환을 나타내는 것으로서 범주화될 것임을 확인시켜주었다(도 33A). 베스트-오프 3점(56%)에 비해, SSTRome 및 프롤리퍼롬에서의 상승들의 조합은 가장 적은 수의 사례들(28%)이 진행성 질환을 나타내는 것으로서 예측되게 하였다(도 33B). 따라서, 도 34를 참조하건대, "NETest 4"로서 명명된, 소마토스타틴 유사체로 치료받은 환자들에 대한 계산도표는 MAARC-NET 점수뿐만 아니라 SSTRome, 프롤리퍼롬 및 이들의 조합도 포함한다.

[0479] 소마토스타틴 유사체 효능의 예측을 위한 NETEST 및 유전자 발현의 유용성 - 치료에 있어서 NETest의 유용성을 평가하기 위해, SSA들과 (RECIST 기준에 따라) 임상적으로 정의된 결과들 사이의 관계를 평가하였다. 28명의 환자들에서 샘플들을 치료 전 및 얼마다 수집하였다. 영상화는 치료 전 및 치료 동안(최대 12개월 추적검사) 질환 패턴을 단계화하고 범주화하는 데 이용될 수 있었다. 이 전향적 샘플 세트에서, SSA는 진행성 질환을 갖는 환자의 수를 유의하게 감소시켰다(도 35A).

[0480] 초기 변경이 결과, 즉 치료에 대한 반응을 예측하는지를 평가하기 위해 SSA 치료 전 및 치료 동안 얼마다 수집된 혈액 샘플에서 점수도 확인하였다.

[0481] 도 35B를 참조하건대, 결과는 치료 동안 임의의 시점에서 측정된 상승된 NETest 점수(80-100% 활성)가 치료 반응성을 예측하였다는 것을 확인시켜준다. 도 36A를 참조하건대, NETest에서의 유의한 상승(80-100%)은 임상적으로 유의한 질환(PD)의 검출 전 48일 내지 252일(평균=105일)부터 일어났다. CgA에 대한 평균 시간은 70일(범위: 0-196일)이었다. NETest는 CgA(57%가 25% 초과)의 상승을 나타냄, p=0.016)보다 더 이른 시기에(p=0.04) 더 많은 환자들(100%에서 고효율이 인지되었음)에서 더 많은 정보를 제공하였다.

[0482] 도 36B를 참조하건대, NETest의 상승(80-100% 점수)은 14명의 환자들에서 영상-확인가능한 질환 진행(241일)보다 유의하게 더 이른 시기(94.5일)에 일어났다(*p<0.0001, Chi²=19). CgA에 대한 유사한 분석은 이것이 영상-기초 평가와 상이하지 않았다는 것을 확인시켜주었다(도 36B, 185.5일 대 241일). CgA 변경은 NETest보다 유의하게 더 늦은 시기에 일어났다(p=0.002, Chi²=13.6).

- [0483] 질환 재발의 예측을 위한 NETEST 및 유전자 발현의 유용성 - NETEST의 유용성. NETest 질환 재발의 유용성을 평가하기 위해, NETest와 (RECIST 기준에 따라) 임상적으로 정의된 결과 사이의 관계를 장기간 전향적 연구에서 평가하였다. 34명의 환자들에서 치료 전 및 최대 5년까지 간격을 두고 샘플을 수집하였다. 영상화는 치료 전 및 치료 동안(최대 65개월 추적검사) 질환 패턴을 단계화하고 범주화하는 데 이용될 수 있었다.
- [0484] 이 전향적 샘플 세트에서, 초기 NETest 점수는 SD 환자(평균: 26%, 범위 7-94%; $p=0.01$)에 비해 PD 환자(평균: 75%, 범위 53-94%)에서 유의하게 상승되었다(도 37A). 8명의 SD 환자들은 40% 초과 수준을 가졌다. 이들 중 7명의 환자들은 평균 12.2개월(범위 3.6-57.7개월; 도 37B) 이내에 질환 재발을 발생시켰다. 도 37C를 참조하건대, (낮은 NETest 점수를 가진) 초기 SD 환자들 중 7명의 SD 환자들은 재발성 질환을 발생시키지 않았다. 평균 추적검사 기간은 58개월(범위: 32-64개월)이었다.
- [0485] 16개의 진행성 질환 사건들이 시간의 경과에 따라 확인되었다. 각각이 상승된 NETest(점수>80%)와 관련되어 있었다. 도 37D를 참조하건대, 상승된 점수를 갖는 환자들에 대한 진행까지의 평균 시간은 13.4개월(범위: 3.6-57개월)이었다.
- [0486] 종합하건대, NETest가 상승된 24개의 사건들 중 23개의 사건들은 평균 약 13개월 이내에서의 질환 재발의 발생과 관련되어 있었다. 일관되게 낮은 점수를 갖는 7개의 사건들 전부가 질환 부재(최대 5년)이었다. 검사의 정확성은 97%이었다.
- [0487] 종양 증식 및 영상화의 대응 척도로서 NET 유전자의 유용성 - 조직병리학적 및 영상화 파라미터들의 대응 마커로서 작용하는 데 있어서 NETest 유전자들 및 유전자 클러스터들의 유용성을 평가하였다. Ki-67 지수(종양 증식의 마커) 및 소마토스타틴-기초 영상화, 예를 들면, ^{68}Ga -PET에 특히 초점을 맞추었다. NETest 및 이의 요소들이 표준 임상적 척도에 대한 보조자로서 임상적으로 유용할 수 있는지를 입증하기 위해 이것을 착수하였다. 일례로서, Ki-67 측정은 조직에 기초하므로 침습적이다. 혈액 유래의 상관물(correlate)의 입증은 생검을 필요로 하지 않으면서 종양 성장의 실시간 측정을 제공할 것이다.
- [0488] 이들 분석들을 2개의 별도의 데이터세트들에서 수행하였다: 데이터세트 1($n=28$) 및 데이터 세트 2($n=22$). 데이터세트 1은 치료적 개입, 즉 펩티드 수용체 방사성뉴클레오타이드 요법(PRRT)을 위해 수집된 환자들을 포함하였다. 데이터세트 2는 안정성 질환을 나타내고 관행적인 추적검사를 받고 있는 환자들을 포함하였다.
- [0489] Ki-67 지수에 대한 대응물: 다변량 회귀 분석은 상기 두 군들 중 어느 한 군에서 개별 유전자 발현과 Ki-67 지수(종양 증식의 마커) 사이에 어떠한 유의한 상관관계도 확인시켜주지 못하였다. 도 38A 및 38B를 참조하건대, 소마토스타틴 수용체 발현의 조사는 종양 군들 각각에서 Ki-67과의 유의한 상관관계($R=0.9$, $p=2 \times 10^{-8}$)를 확인시켜주었다.
- [0490] NETest 내의 모든 유전자들의 조사는 Ki-67과의 유의하게 더 높은 상관관계를 확인시켜주었다($R=0.93-0.98$, $p=10^{-9}-10^{-13}$, 도 38C-E). 가장 많은 정보를 제공하는 단일 유전자는 SSTR4이었다(도 38D-F). 첫째, 이들 데이터는 먼저 NETest가 전체로서 종양의 증식 지표를 확인하기 위한 액체 생검으로서 사용될 수 있다는 것, 즉 조직-기초 조직병리학적 측정에 대한 대응 마커를 제공한다는 것을 입증한다. 둘째, 순환 소마토스타틴 수용체 유전자의 발현은 종양 증식의 척도로서 사용될 수도 있다.
- [0491] 프롤리퍼롬 + SSTRome 알고리즘은 진행성 진단 V로서도 지칭되고; 고도로 관련된 유전자들(KRAS, SSTR4 및 VPS13C) 알고리즘은 진행성 진단 VI로서도 지칭되고; 고도로 관련된 유전자들 + SSTRome 알고리즘은 진행성 진단 VII로서도 지칭된다.
- [0492] 도 39를 참조하건대, 유전자 클러스터들(SSTRome 및 프롤리퍼롬) 또는 상기 알고리즘들 각각과 Ki-67 지수 사이의 상관관계(선형 회귀)가 표시되어 있다. 개별 유전자 클러스터의 조사는 SSTRome 및 프롤리퍼롬이 Ki-67 지수와 상호관련되어 있다는 것을 확인시켜주었다($R=0.16-0.25$, $p<0.05$, 도 39A 및 39C). 상기 알고리즘들의 분석은 NDA 및 TDA 알고리즘들이 Ki-67 지수와 고도로 상호관련되어 있다는 것을 확인시켜준 반면($R=0.34-0.42$, $p<0.002$, 도 39B 및 39F), PDA 및 IDA는 그다지 잘 상호관련되어 있지 않았다($R=0.14-0.17$, $p=0.06$, 도 39D 및 39E). 이들 결과들은 생물학적으로 관련된 종양 정보, 예를 들면, SSTRome을 포함하는 유전자 클러스터 및 알고리즘은 종양 조직 증식의 척도로서 사용될 수 있다는 것을 입증한다.
- [0493] 소마토스타틴-기초 영상화와의 관계: 다음으로, 검사에서 유전자가 소마토스타틴-기초 영상화로부터의 두 변수들, 즉 SUV_{최대}(종양 흡수 - 수용체 밀도/표적 이용가능성의 척도) 및 MTV(분자적 종양 부피 - 종양 부하의 척

도)와 상호관련되어 있는지를 조사하였다. 다변량 회귀 분석은 $SUV_{최대}$ 와 상호관련되어 있는 어떠한 단일 유전자도 확인시켜주지 못하였다. 그러나, 한 군으로서 SSTRome 및 NETest 유전자들 둘 다가 $SUV_{최대}$ 와 잘 상호관련되어 있었다. 두 군들에서의 상관관계는 SSTRome의 경우 $R=0.88-0.94(p<10^{-7})$ (도 40A 및 40B)이었고 NET 유전자 세트의 경우 $R=0.97-0.98(p<10^{-13})$ (도 40C 및 40D)이었다.

[0494] 다변량 회귀 분석은 군 1에서 MTV의 마커로서 ZFH3을 확인시켜준 반면($R=0.98$, 도 41A), TPH1은 군 2에서 MTV와 상호관련되어 있었다($R=0.76$, 도 41B).

[0495] $SUV_{최대}$ 와 유사하게, 한 군으로서 SSTRome 및 NETest 유전자들 둘 다가 MTV와 잘 상호관련되어 있었다. 두 군들에서 상관관계는 SSTRome의 경우 $R=0.72-0.77(p<10^{-4})$ (도 41C 및 41E)이었고 NET 유전자 세트의 경우 $R=0.91-0.95(p<10^{-12})$ (도 41D 및 41F)이었다.

[0496] 이들 데이터는 NETest 내의 유전자들이 상호관련되어 있고 소마토스타틴 유사체-기초 요법에 대한 표적 이용가능성을 평가하는 데 사용될 수 있을 뿐만 아니라 종양 부하의 척도를 제공하는 데에도 사용될 수 있다는 것을 입증한다. 이들 양태들 둘 다가 치료를 지시하고 치료의 효능을 측정하는 데 있어서 매우 중요하다.

[0497] 질환 평가를 위한 마커로서 ZFH3: 도 41A에 표시된 바와 같이, MTV에 대한 가장 우수한 마커로서 ZFH3의 확인은 이 유전자의 발현이 종양 부하 및 이의 변화의 척도로서 임상적 유용성을 가질 수 있다는 것을 암시한다. ZFH3은 세포 주기 정지의 조절을 통해 신경 분화의 조절에 관여하는 징크 핑거 단백질이다. 따라서, 세포 주기 정지의 후속 상실과 함께 ZFH3 발현의 상실은 종양 증식, 및 새로운 병변의 발생 및/또는 질환의 진행과 관련되어 있다.

[0498] ZFH3의 측정이 NET들에서 새로운 성장/진행의 마커를 제공할 수 있는지 및 ZFH3의 변경이 치료에 대한 반응 또는 치료 실패(진행)를 반영할 수 있는지를 조사하였다. 이 유전자의 발현은 새로운 병변의 증거를 갖는 환자들에서 먼저 평가되었다.

[0499] 도 42A를 참조하건대, (영상화에 의해 확인된) 새로운 병변을 발생시킨 환자들은 유의하게 감소된 ZFH3을 발현하였다. 도 42B를 참조하건대, SD로서 확인된 환자들도 진행성 환자들보다 유의하게 더 높은 수준을 가진다. 더욱이, 도 42C를 참조하건대, 상기 유전자의 발현은 수술 후 증가되었다.

[0500] 도 43을 참조하건대, 한 군에서의 장기간 추적검사(>3년)는 안정한 상태를 유지하는 환자들이 이 기간에 걸쳐 ZFH3 발현의 변화를 나타내지 않은 반면, 진행성 질환을 발생시킨 환자들이 유의하게 더 낮은 발현 수준을 가졌다는 것을 확인시켜주었다.

[0501] 이들 데이터는 ZFH3 발현이 새로운 병변의 발생과 상호관련되어 있고 발현의 감소가 질환 진행을 규명하는 데 사용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0502] 치료 효능의 예측을 위한 NETest 및 유전자 발현의 유용성 - 치료에 있어서 NETest의 유용성을 더 평가하기 위해, PRRT와 (RECIST 기준에 따라) 임상적으로 정의된 결과 사이의 관계를 평가하였다. 54명의 환자들에서 치료 전 및 추적검사 시 샘플을 수집하였다. 영상화가 치료 전 및 후(3개월 및 6개월 추적검사) 질환 패턴을 단계화하고 범주화하는 데 이용될 수 있었다.

[0503] 이 전향적 샘플 세트에서, 방사선요법은 진행성 질환을 갖는 환자들의 수를 유의하게 감소시켰다(도 44A). 치료에 반응하지 않은, 즉 6개월 추적검사 기간에서 진행성 질환으로서 범주화된 환자들은 NETest 점수의 증가를 나타내었다. 상기 점수는 이 시점에서 SD를 갖는 환자에서 유의하게 감소되었다(도 44B). CgA에 대한 유의한 변경은 인지되지 않았다(도 44C). NETest의 변경은 치료 반응의 변화와 유사하였다(도 45). 바이오마커 및 결과에 대한 메트릭스는 NETest가 89%의 정확성, 75%의 민감성, 100%의 특이성, 100%의 PPV 및 83%의 NPV를 가졌다는 것을 확인시켜주었다(도 46A). 도 46B를 참조하건대, CgA는 24%의 정확성, 17%의 민감성, 40%의 특이성, 40%의 PPV 및 17%의 NPV를 가졌다. NETest는 CgA를 유의하게 능가하였다(χ^2 -제공=27.4; $p=1.2 \times 10^{-7}$).

[0504] 치료 전 NETest 점수뿐만 아니라 등급화도 이용될 수 있었고, 유전자 발현과 임상적 파라미터의 조합이 결과, 즉 치료에 대한 반응을 예측하는지를 확인하는 데 사용되었다.

[0505] 도 47A를 참조하건대, NETest 유전자 발현 수준의 서브세트는 치료 전에 반응자와 비반응자 사이에 유의하게 상이하였다. 이들은 성장 인자 신호전달과 연관된 유전자들(GF 시그널롬: *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS* 및 *RAF1*)뿐만

아니라, 대사와 연관된 유전자들(*ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* 및 *PLD3*을 포함함)도 포함하였다. 구체적으로, PRRT 반응자들은 PRRT 전에 유의하게 상승된 성장 인자 신호전달(9.4 ± 1.3 대 5.3 ± 0.7 , $p=0.05$) 및 유의하게 상승된 메타볼롬 유전자 발현(4.37 대 2.3 ± 0.6 , $p=0.03$)을 나타내었다. 유전자 발현의 합산을 통해 2종의 "클러스터들"(GF 시그널롬 + 메타볼롬)을 "생물학적 지표"로 적분하는 것은 비반응자로부터 장래 PRRT 반응자를 예측할 수 있게 하였다. 5.9의 컷오프(정규화된 유전자 발현)는 반응을 예측하는 데 있어서 85% 초과와 특이성을 나타내었고(>5.9 예측된 PRRT 반응자) 0.74 ± 0.08 의 AUC를 야기하였다(z -통계= 2.915 , $p=0.0036$)(도 47B).

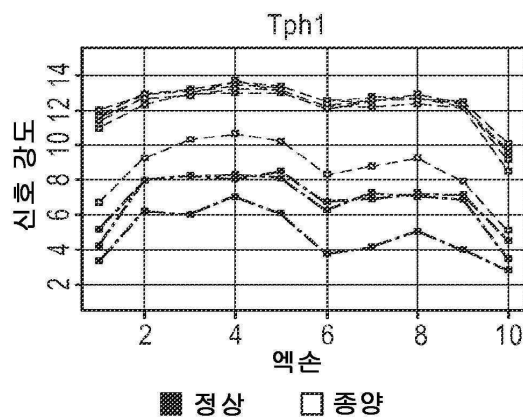
[0506] 임상적 파라미터는 종양 등급을 제외한 PRRT 반응을 예측하였다. 저등급 종양은 치료에 반응한 반면(77%), 약 50%의 고등급 병변은 반응과 관련되어 있었다. 등급화 단독은 65%만 정확하였다($p=0.1$). 대조적으로, 생물학적 지표("GF 시그널롬" + "메타볼롬")와 종양 등급의 조합을 포함하는 "예측 계수(Prediction Quotient)"는 유의하게(92%) 더 정확하였다. 예측 계수는 치료 반응을 예측하는 데 있어서 조직학적 등급 단독보다 유의하게 더 우수한 AUC(0.90 ± 0.07)를 가졌다(AUC=0.66, 면적들 사이의 차이 0.23, z -통계 2.25, $p=0.024$)(도 47C).

[0507] 예측 계수도 임상적으로 유용할 수 있었다. 환자들은 저등급/높은 Ome 군과 고등급/낮은 Ome 군으로 분리될 수 있었다. 후자는 저등급/높은 Ome 군보다 유의하게 더 낮은 PFS(17개월)를 가졌다(도달되지 않은 PFS, 로그-순위: 26.8; $p<0.0001$: 도 47D). 위험 비는 53.3이었다.

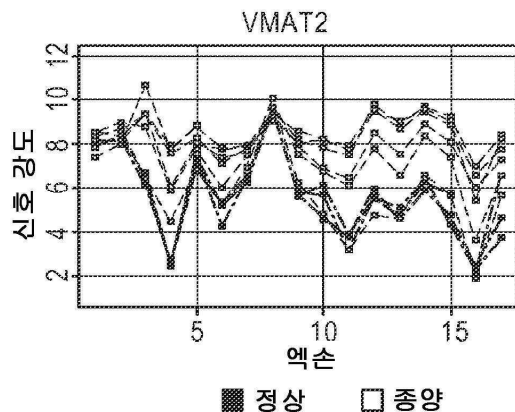
[0508] 이들 결과들은 점수의 변경이 치료 반응과 상호관련되어 있고 치료 전 순환 NET 전사체 측정이 PRRT에 대한 결과를 예측한다는 것을 입증한다.

도면

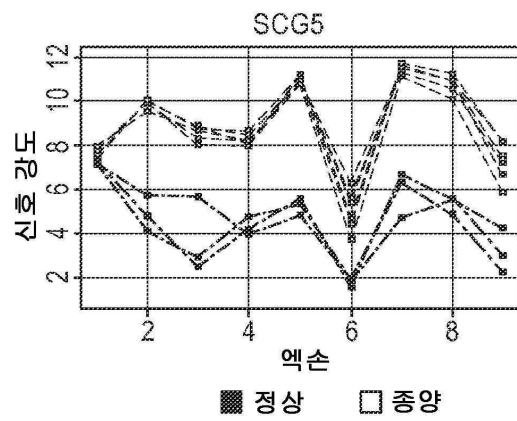
도면1a



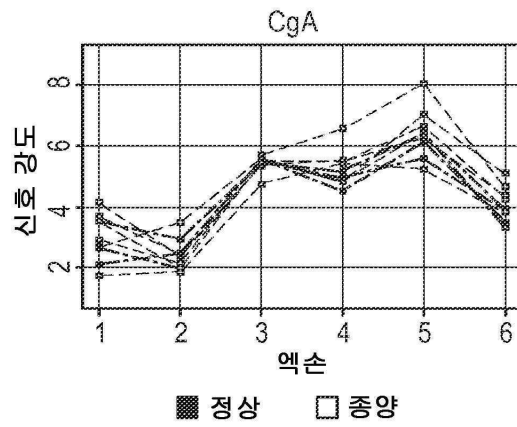
도면1b



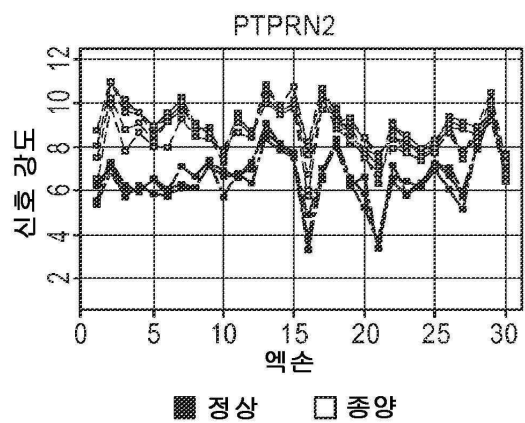
도면1c



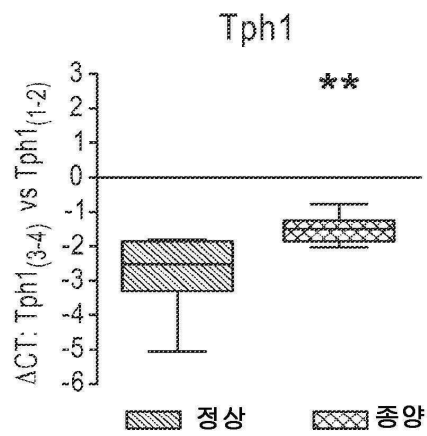
도면1d



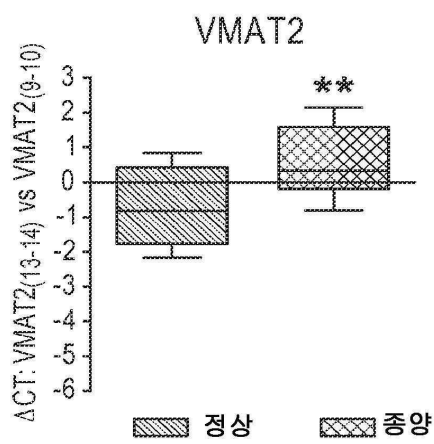
도면1e



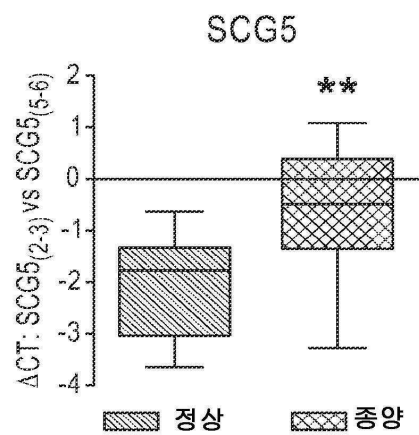
도면2a



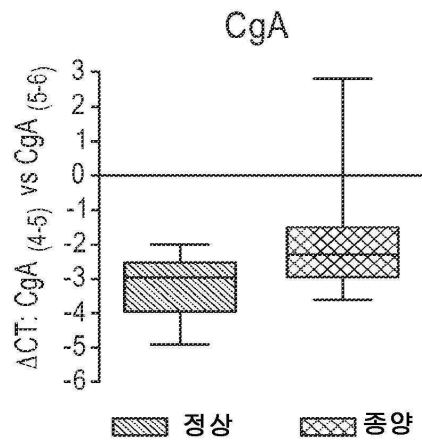
도면2b



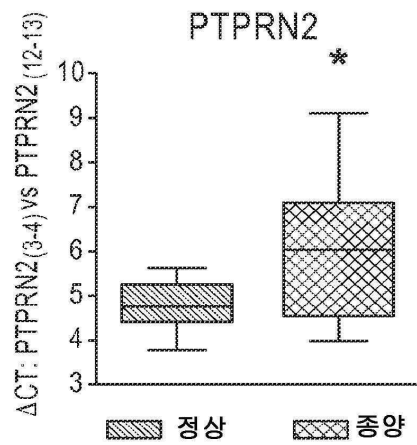
도면2c



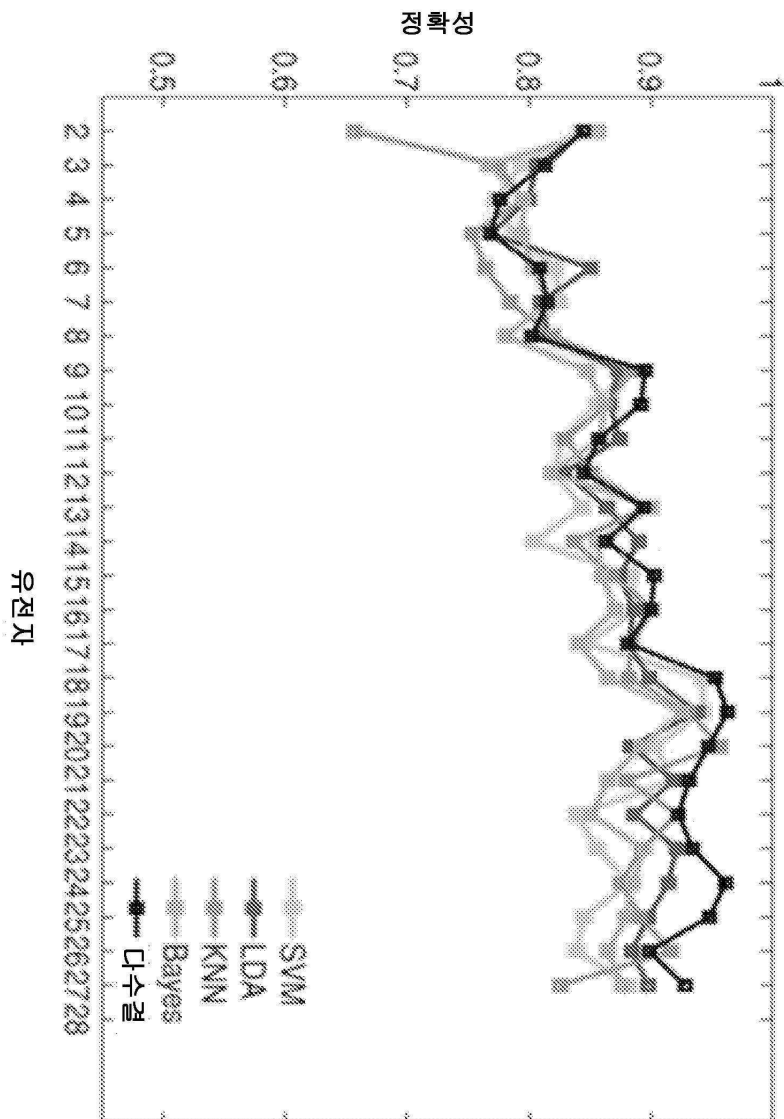
도면2d



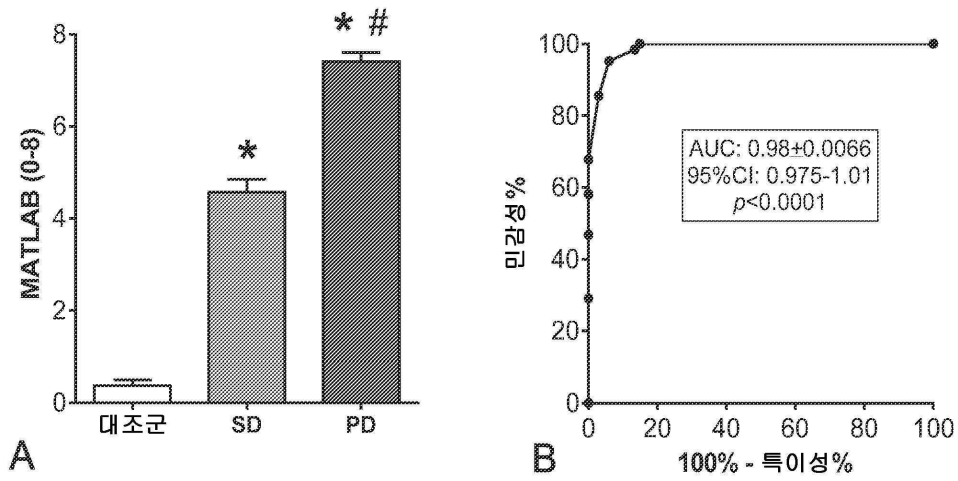
도면2e



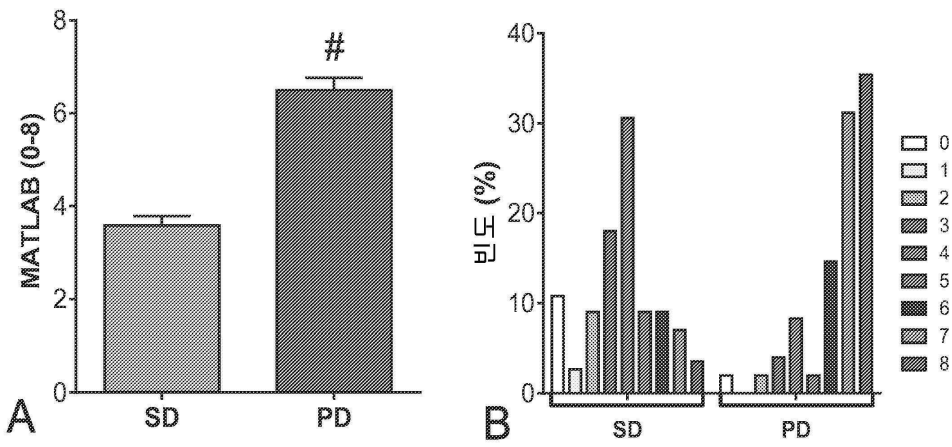
도면3



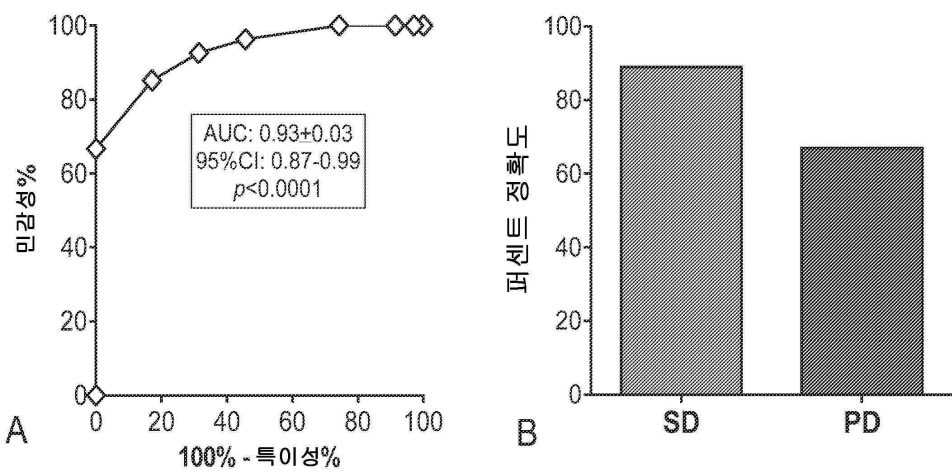
도면5



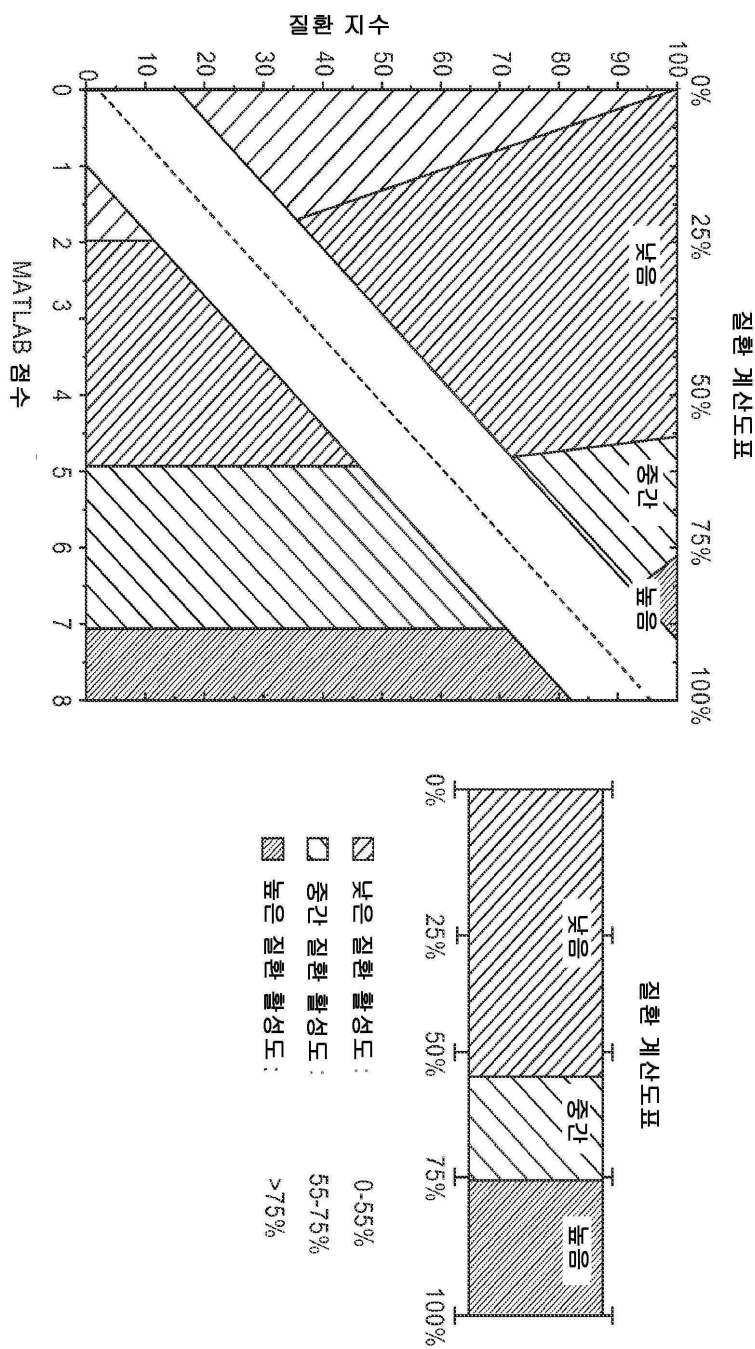
도면6



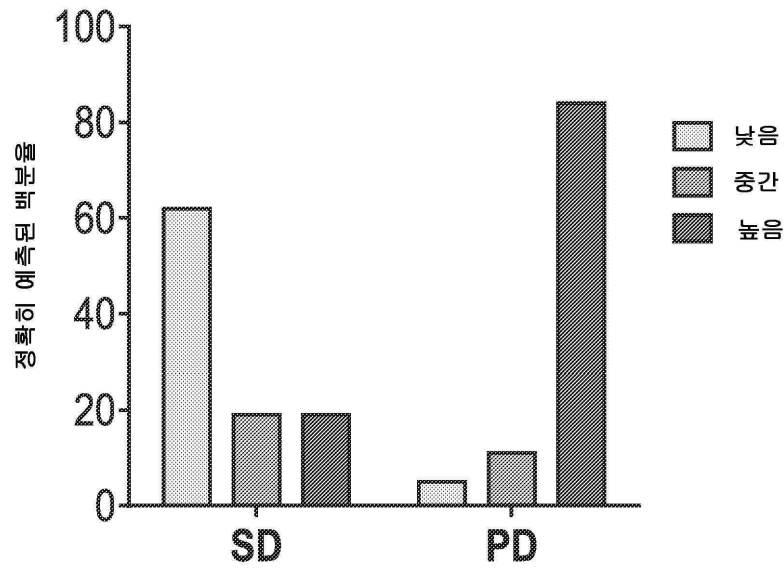
도면7



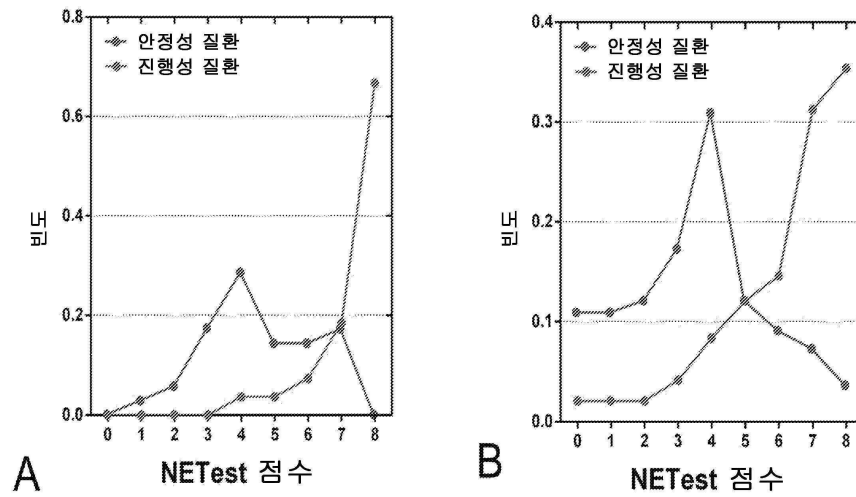
도면8



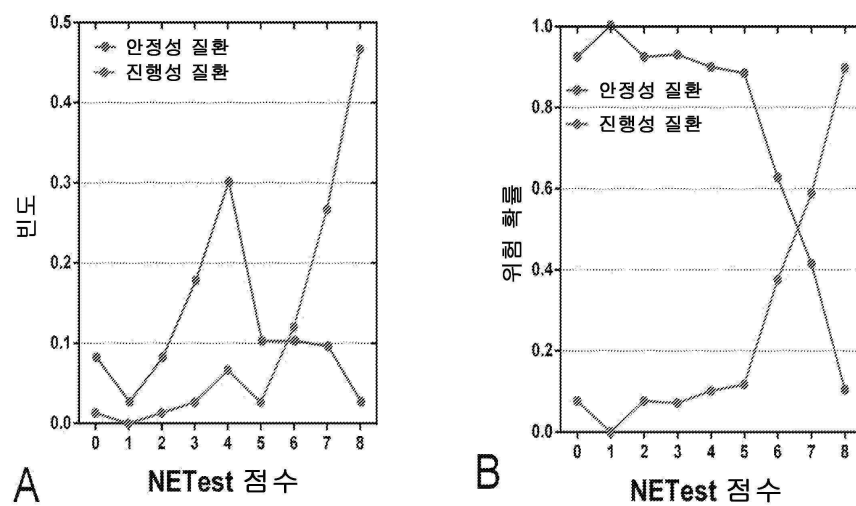
도면9



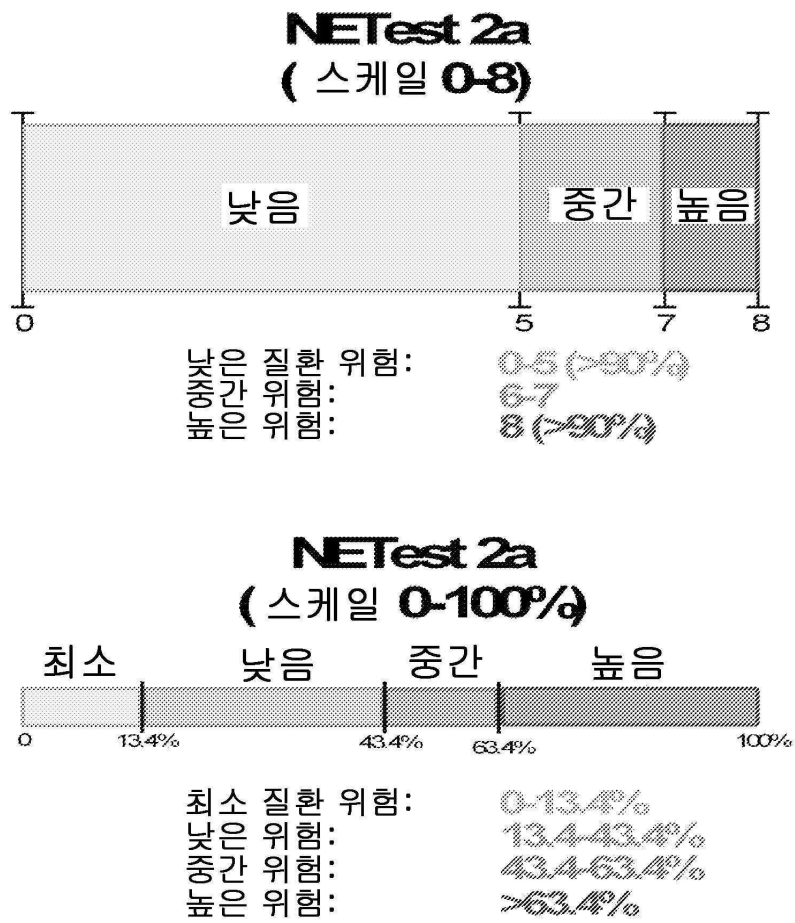
도면10



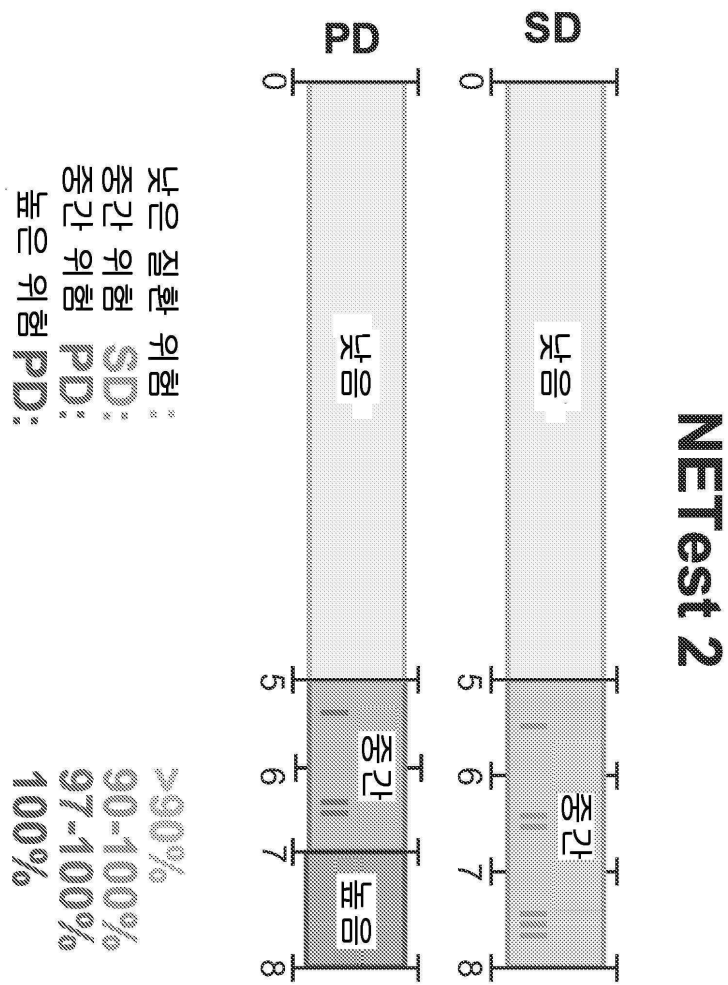
도면11



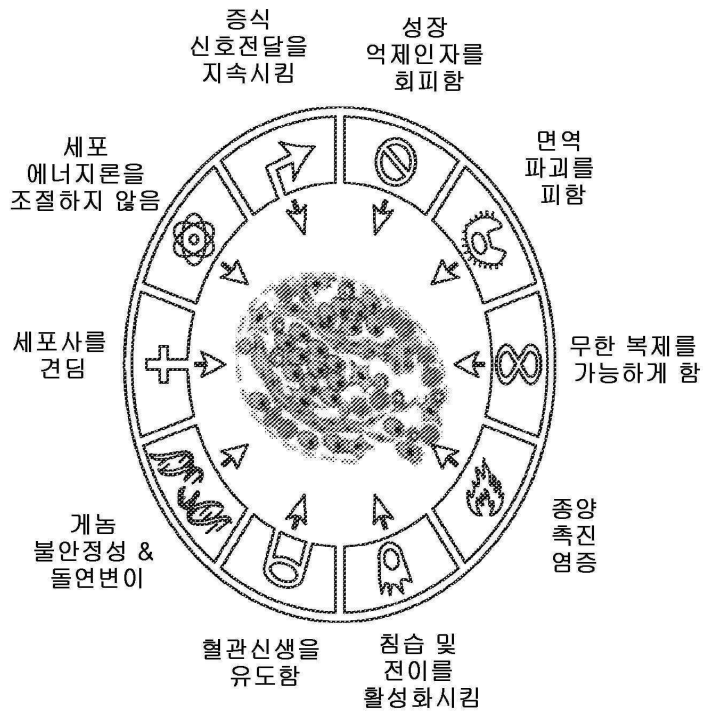
도면12



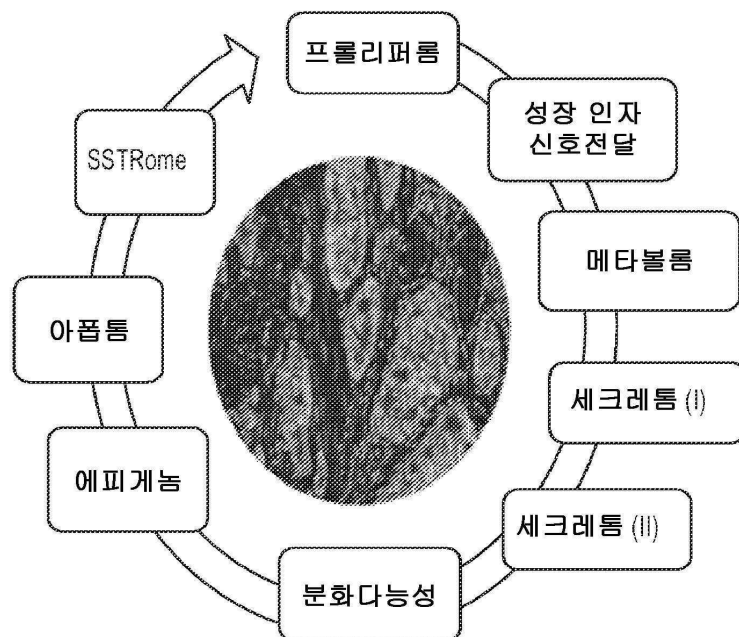
도면13



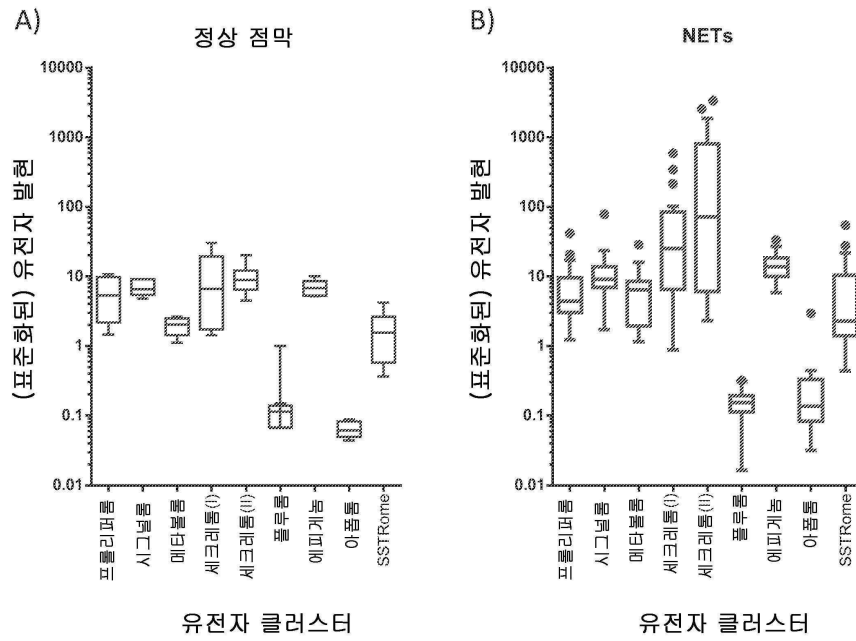
도면14a



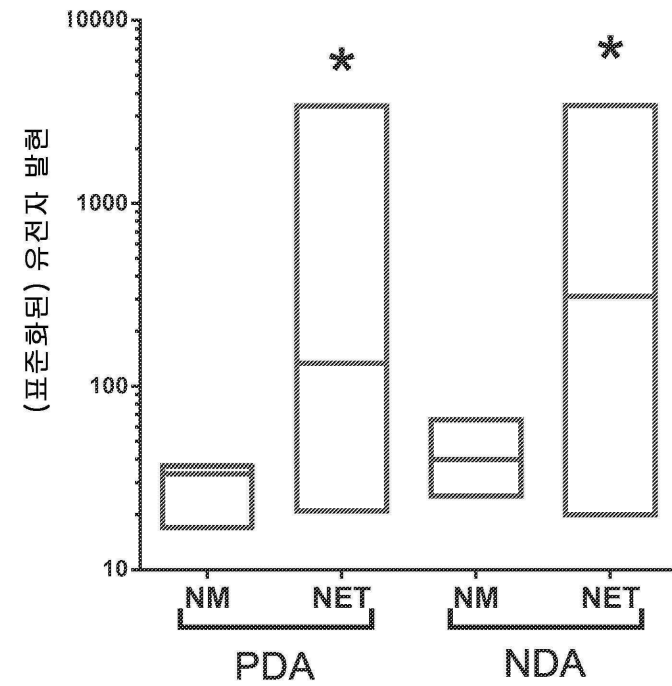
도면14b



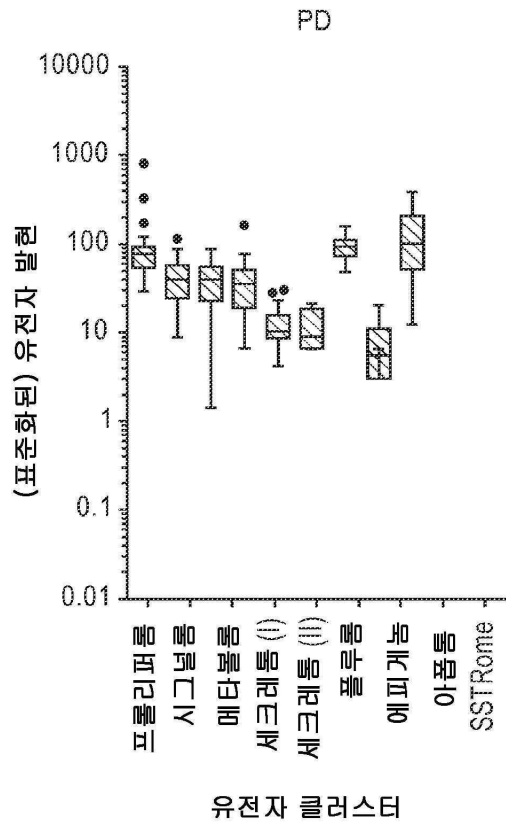
도면15



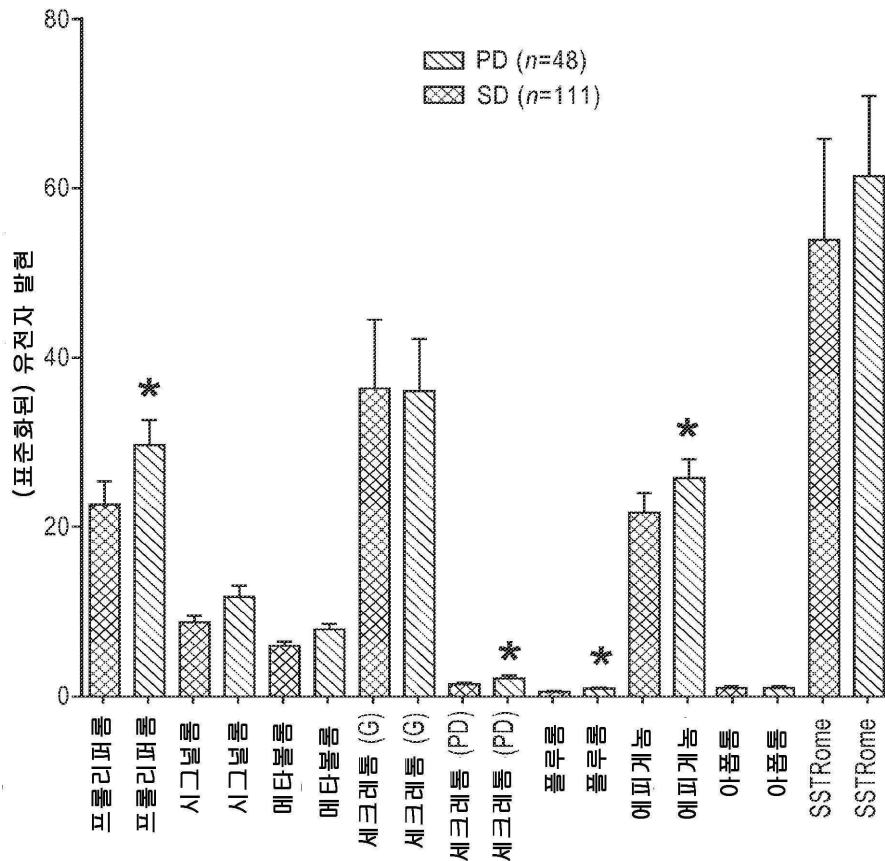
도면16



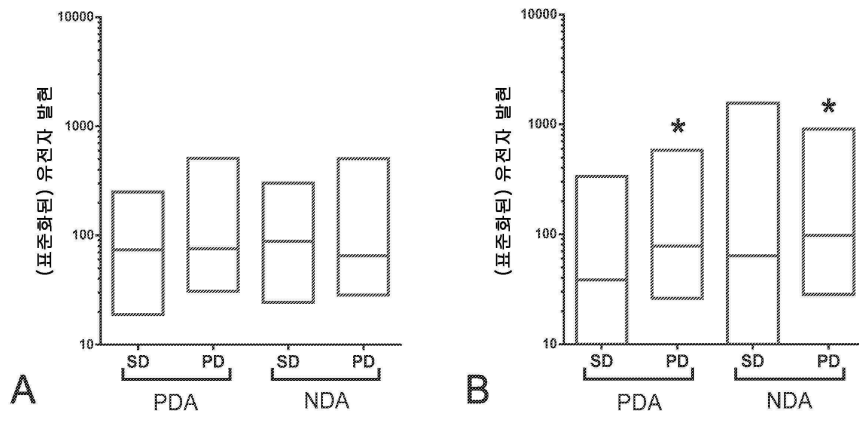
도면17c



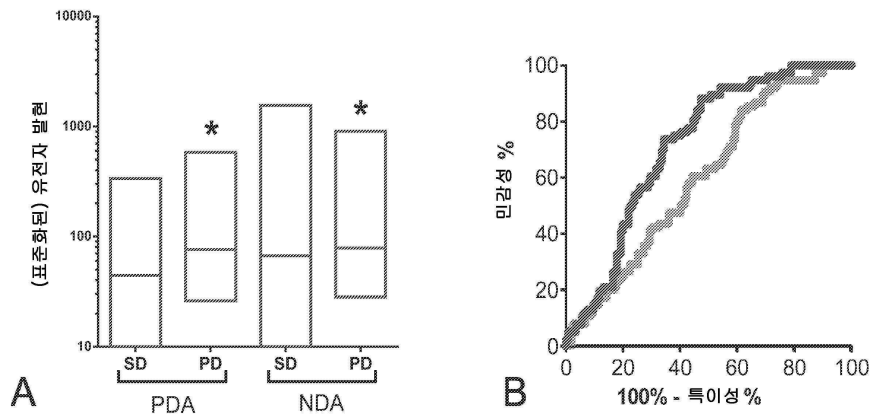
도면18



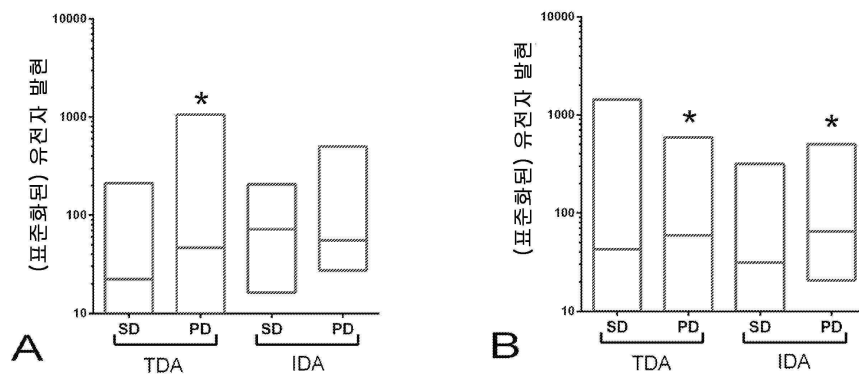
도면19



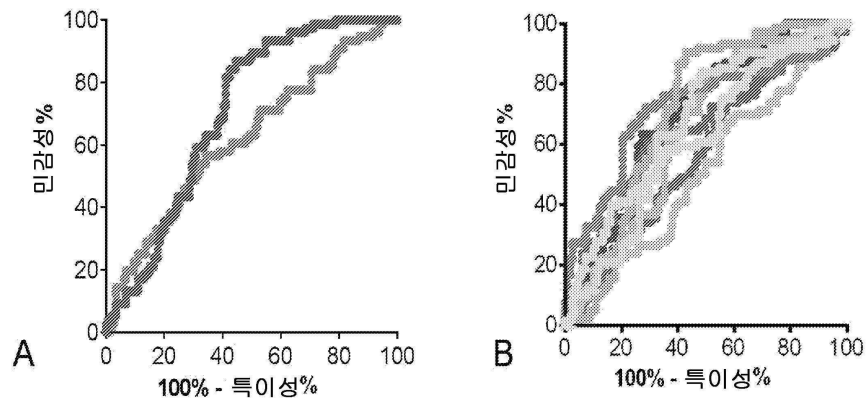
도면20



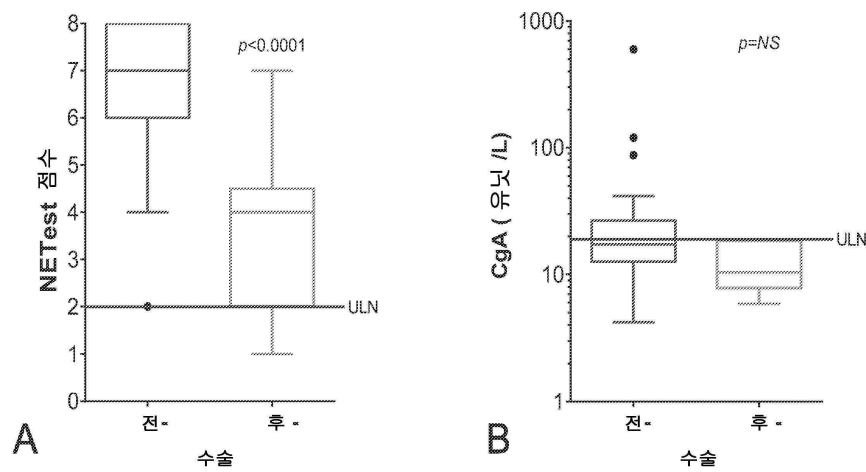
도면21



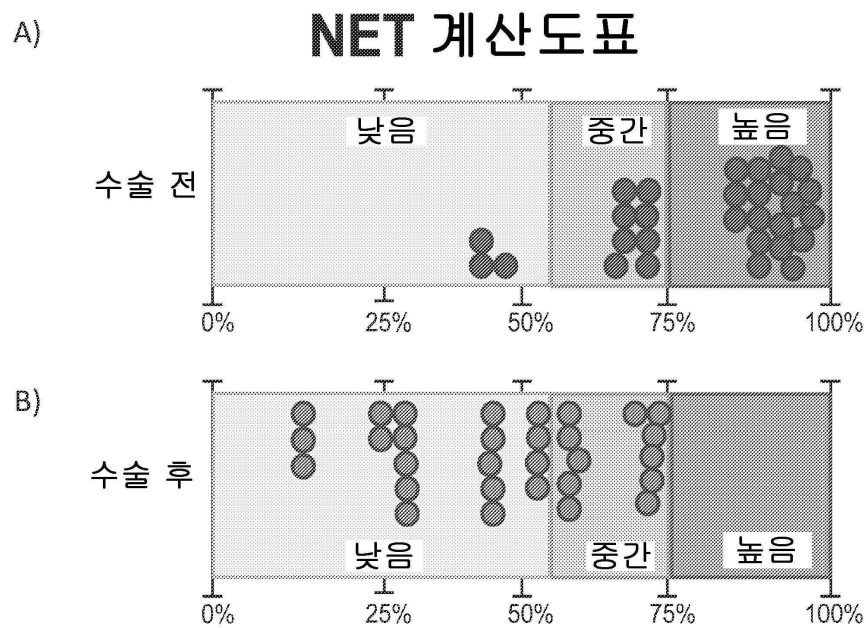
도면22



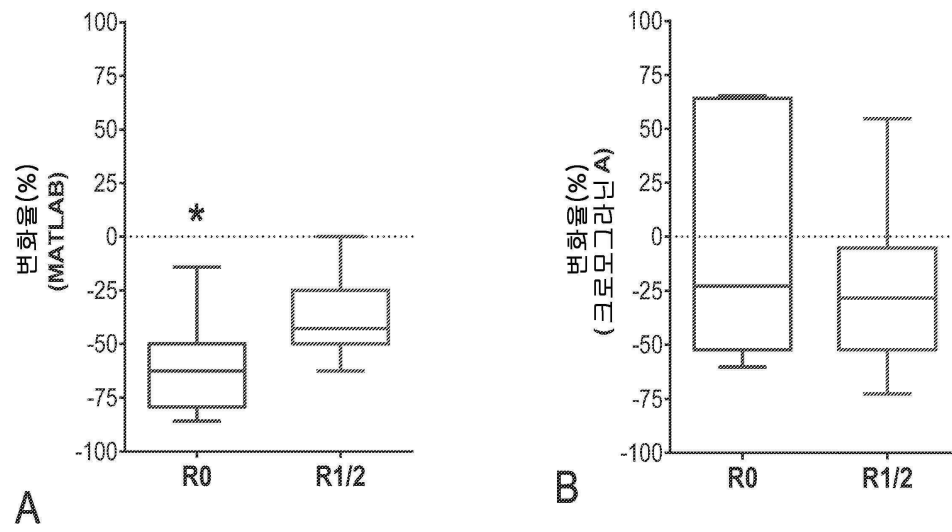
도면23



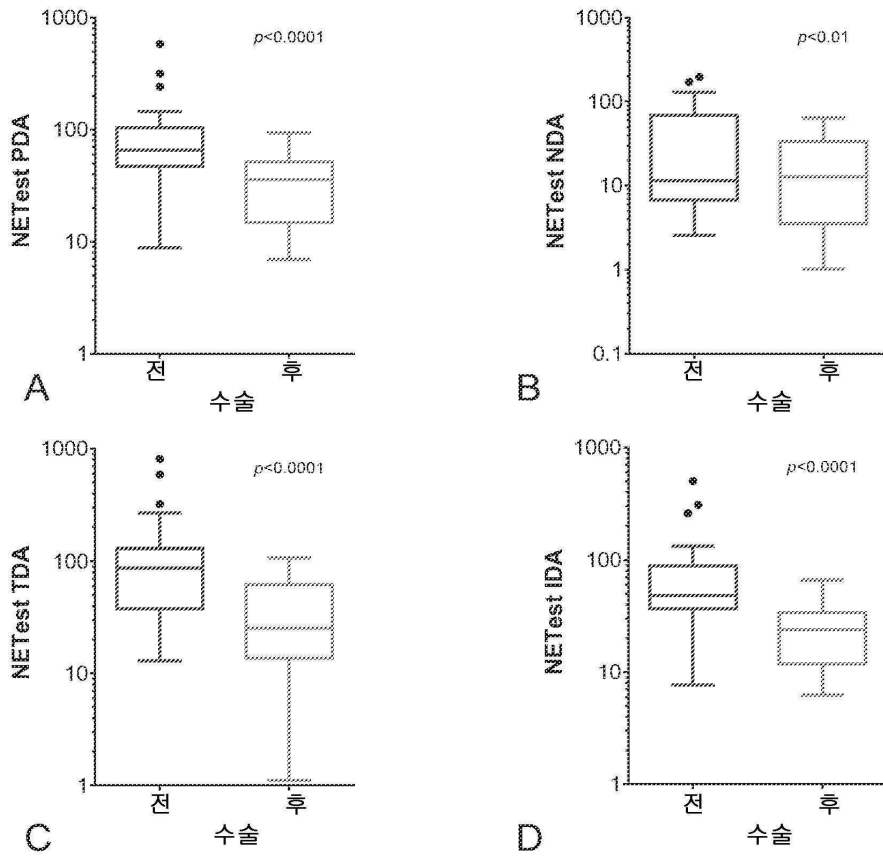
도면24



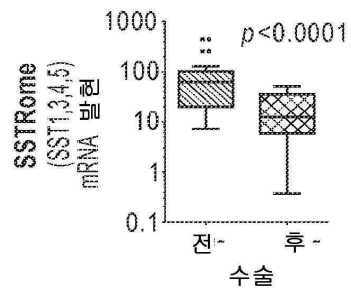
도면25



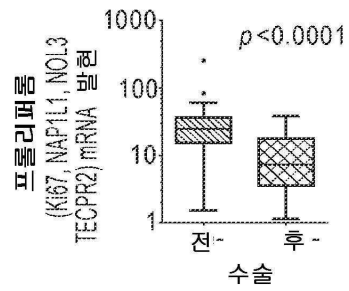
도면26



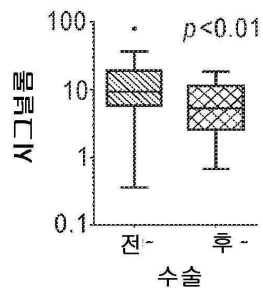
도면27a



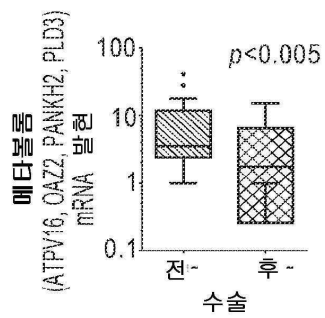
도면27b



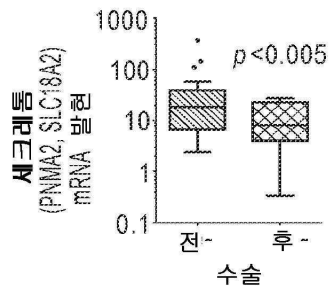
도면27c



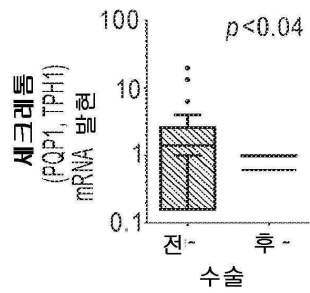
도면27d



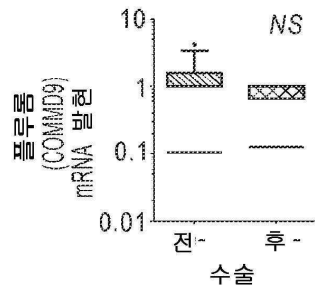
도면27e



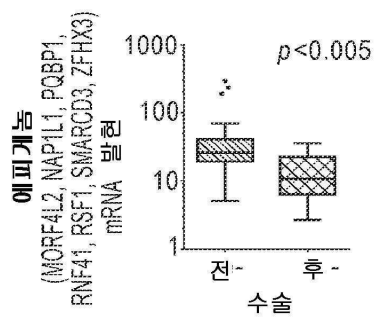
도면27f



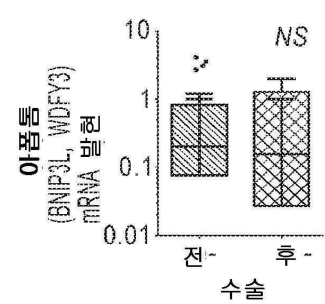
도면27g



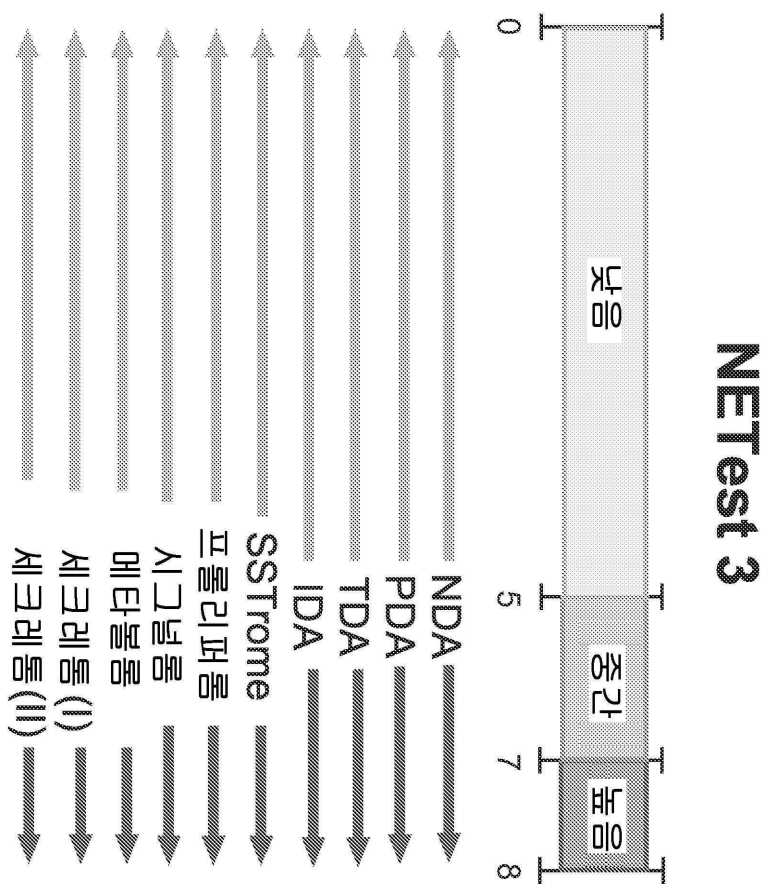
도면27h



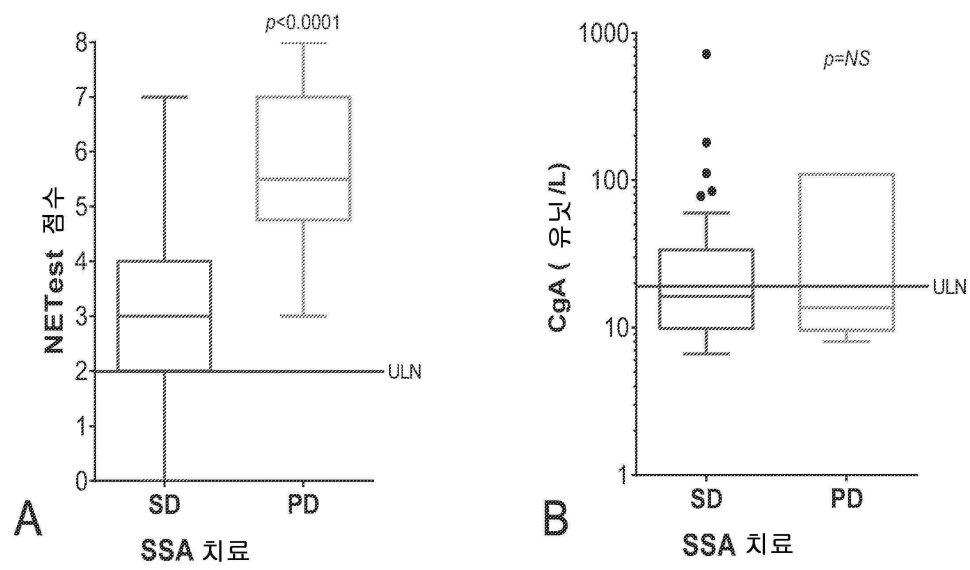
도면27i



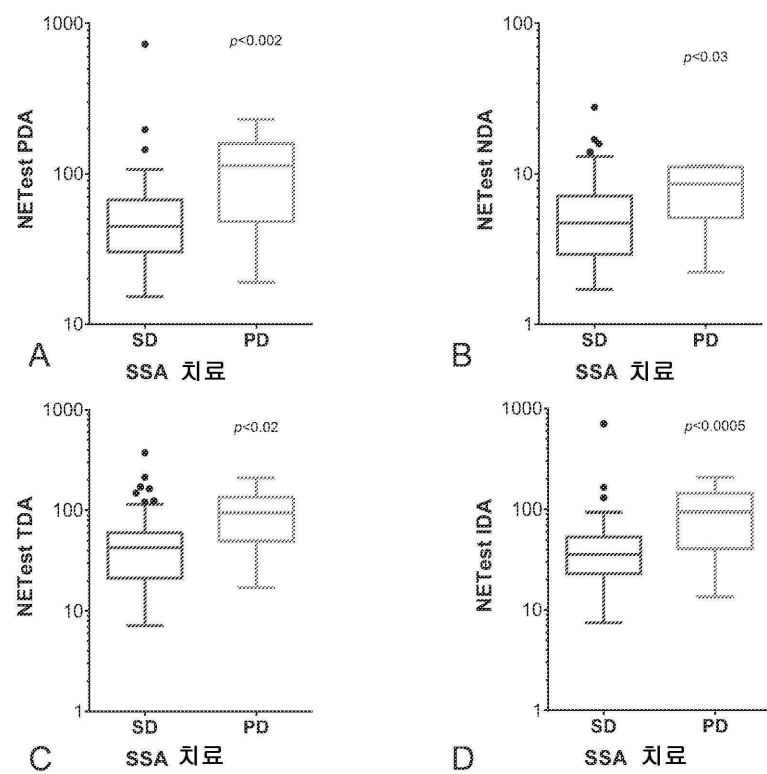
도면28



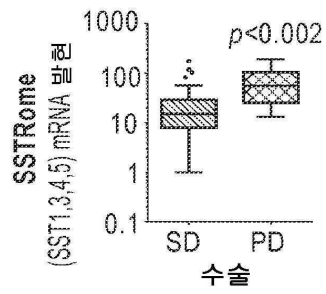
도면29



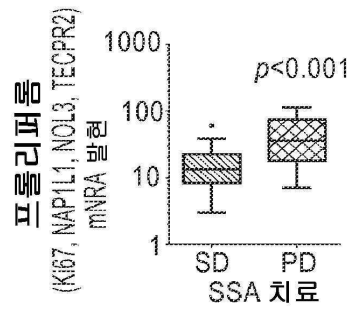
도면30



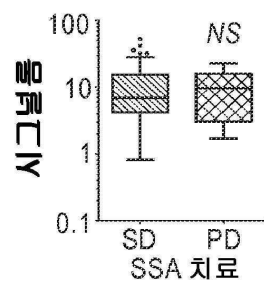
도면31a



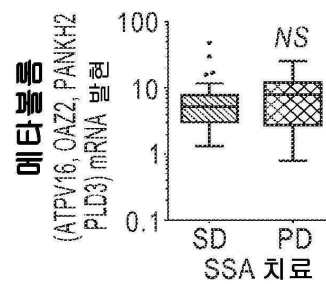
도면31b



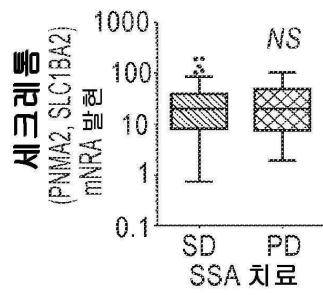
도면31c



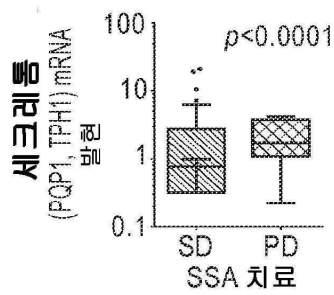
도면31d



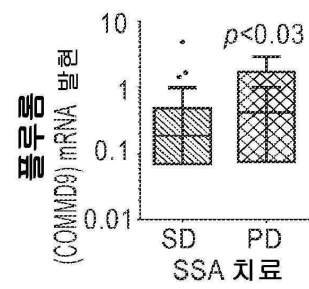
도면31e



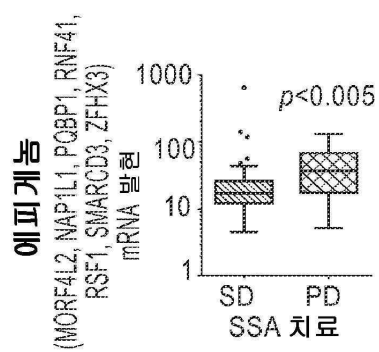
도면31f



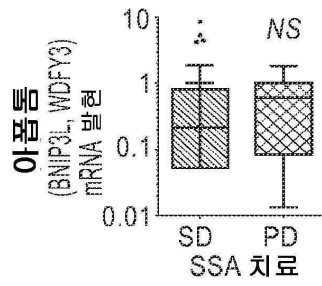
도면31g



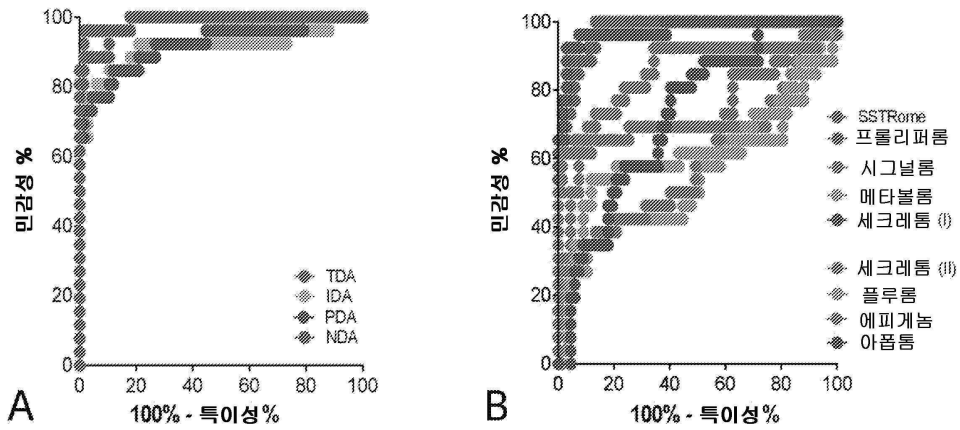
도면31h



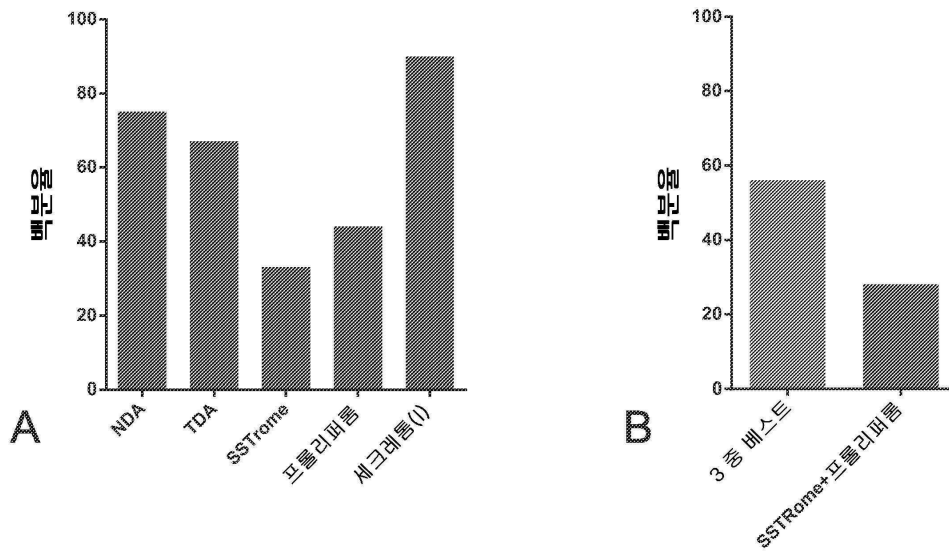
도면31i



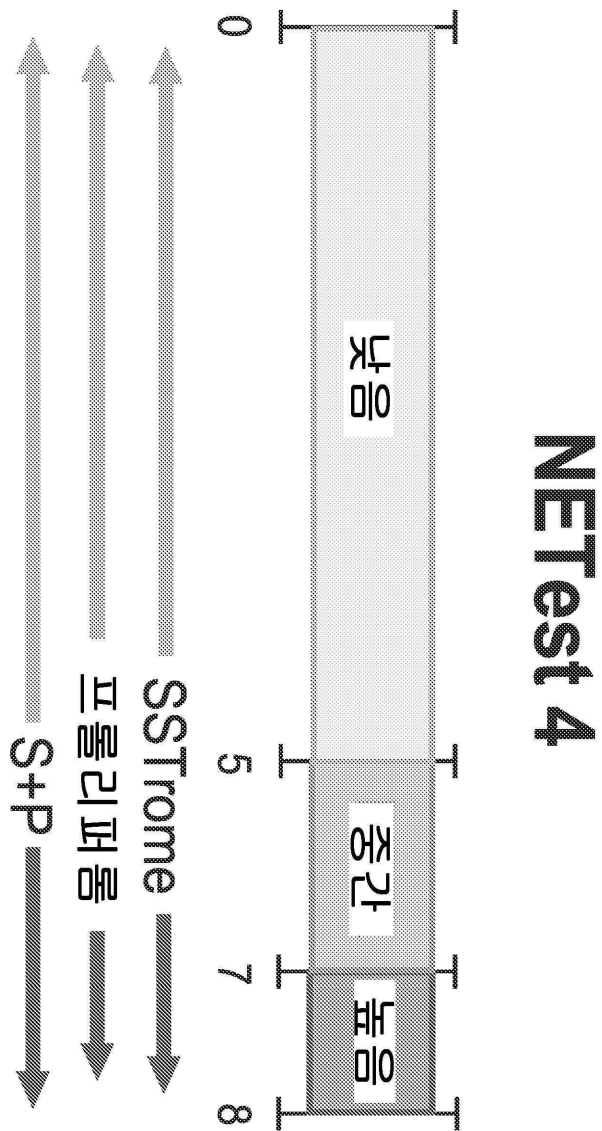
도면32



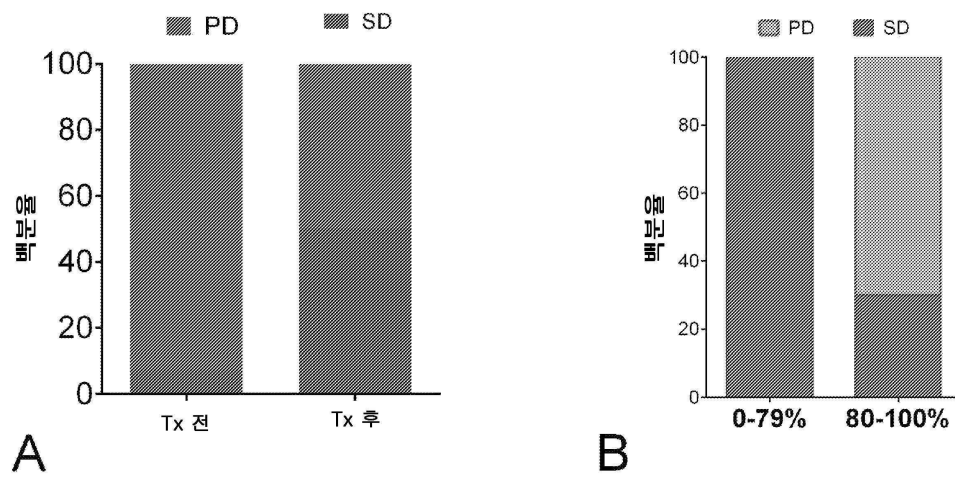
도면33



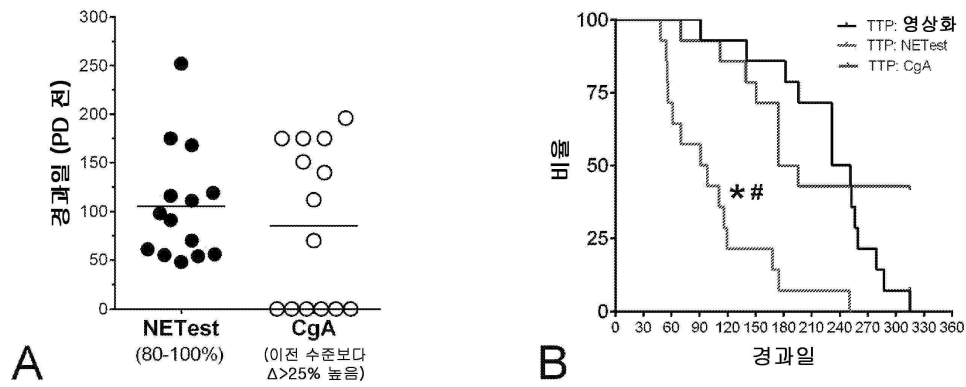
도면34



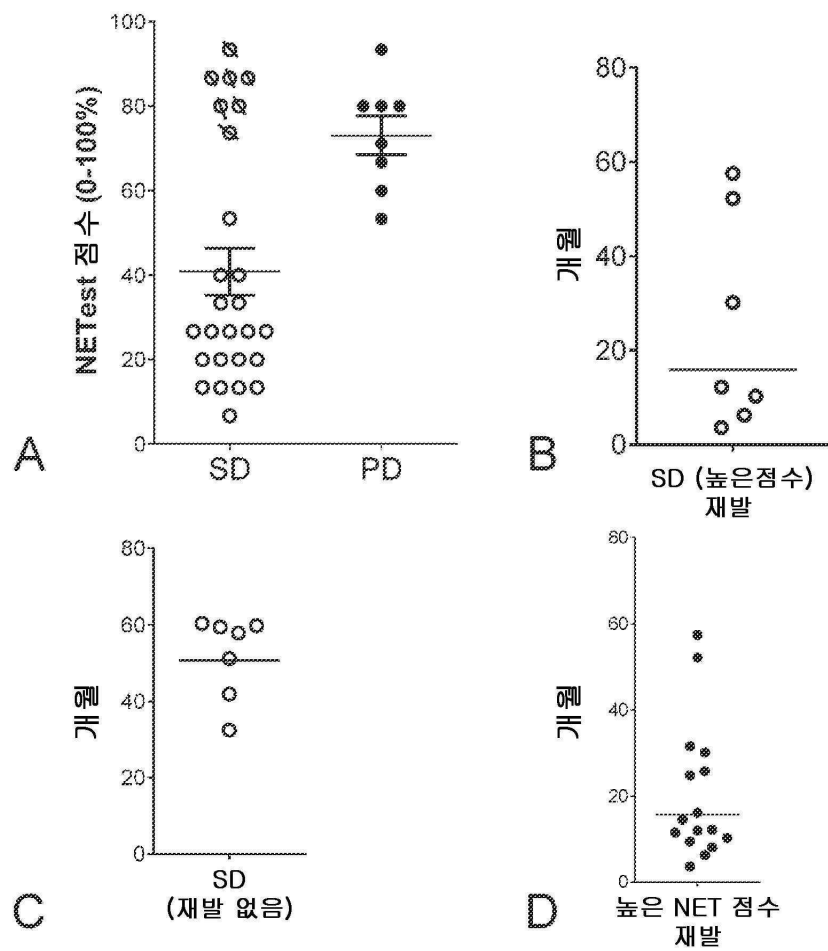
도면35



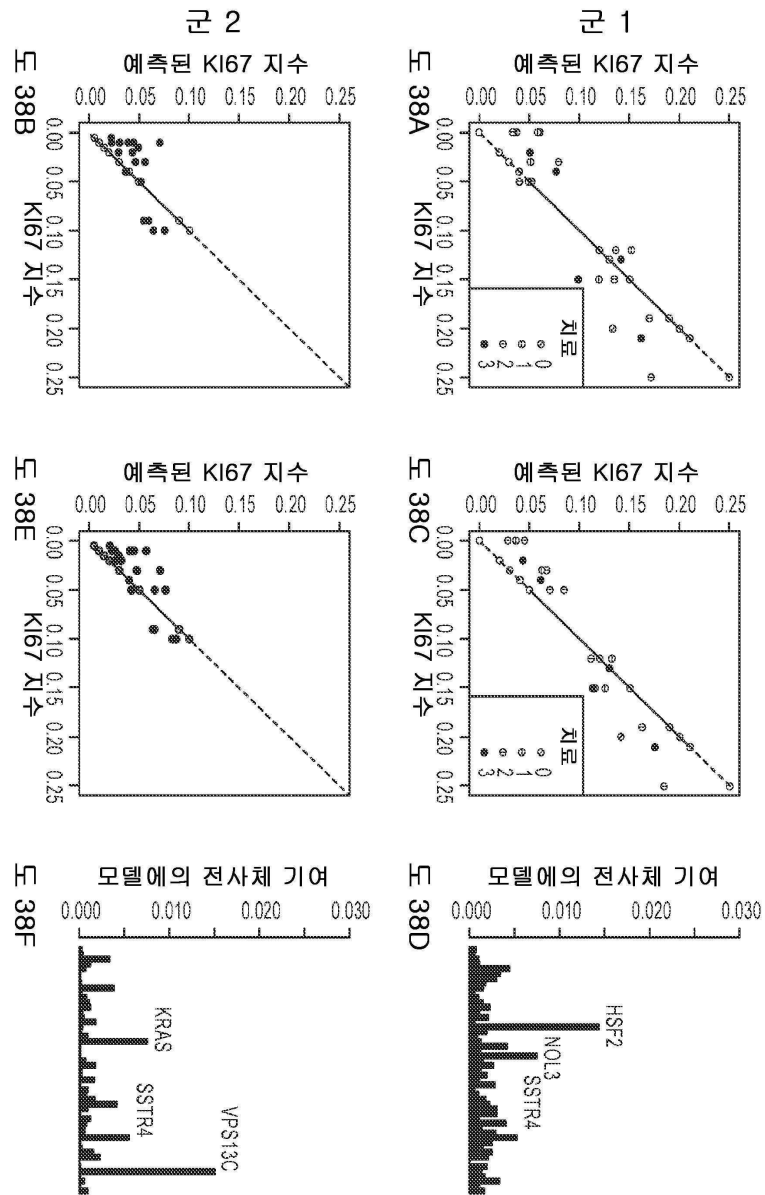
도면36



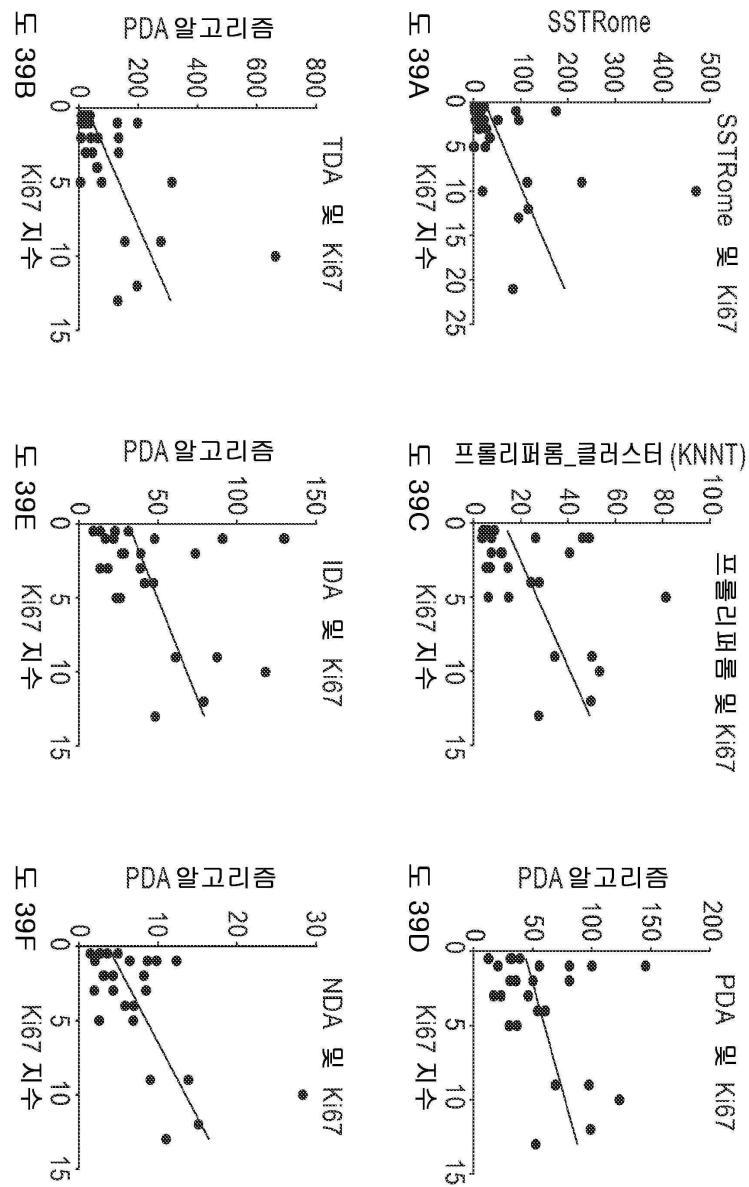
도면37



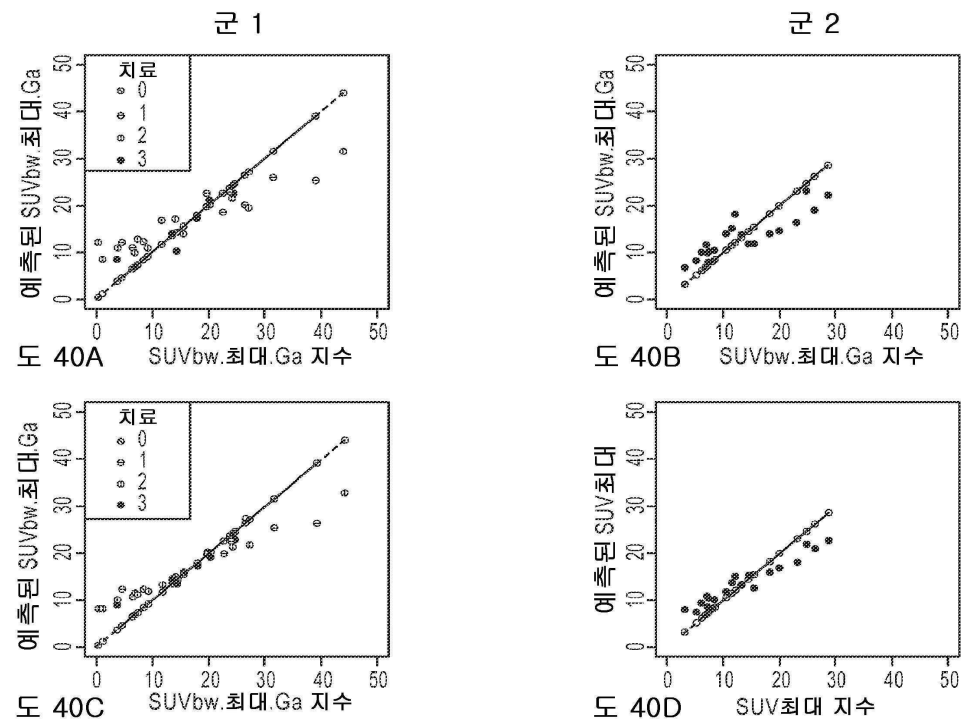
도면38



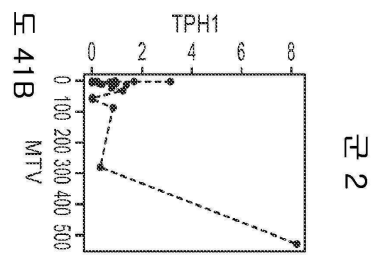
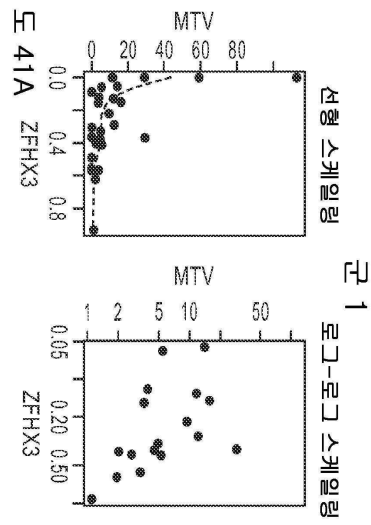
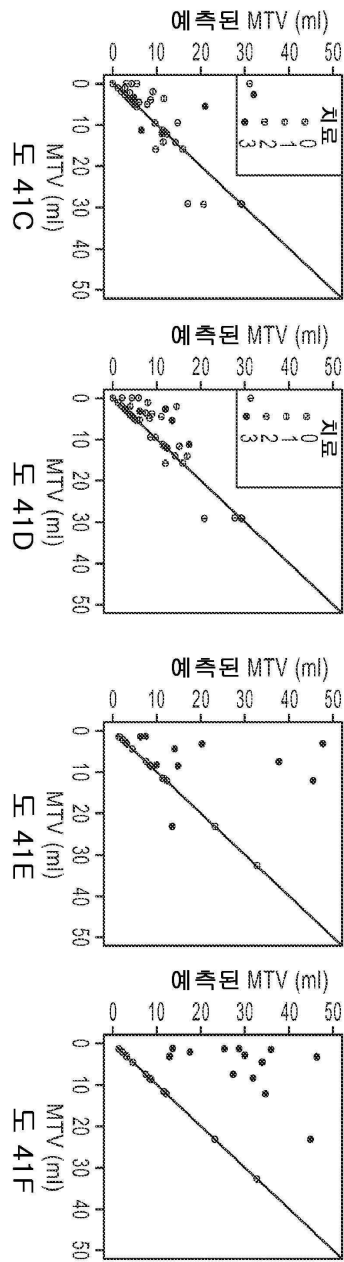
도면39



도면40



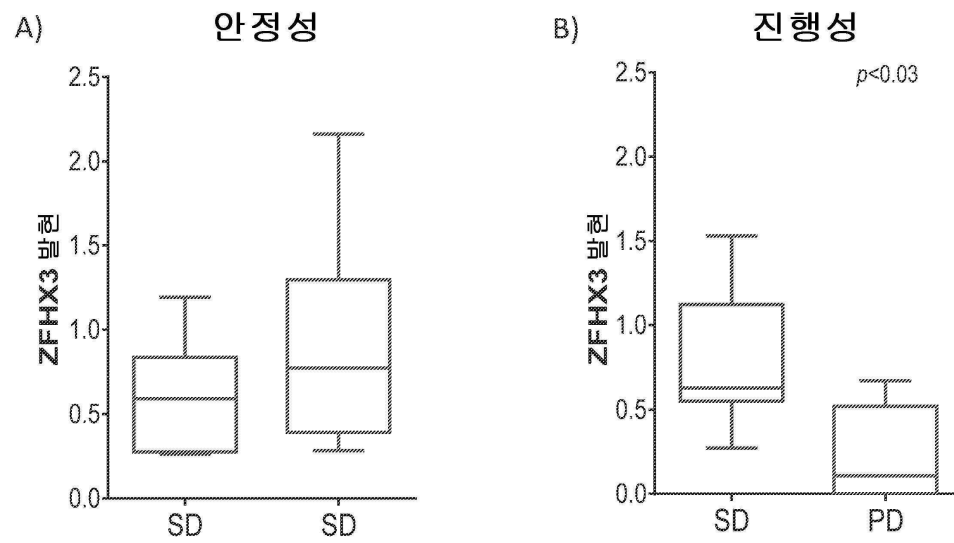
도면41



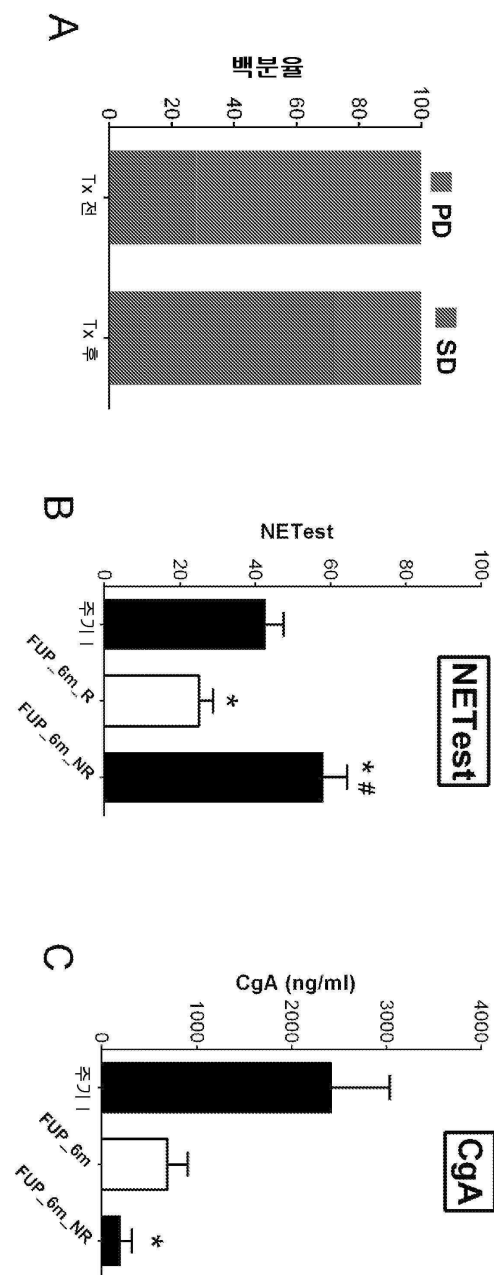
도면42



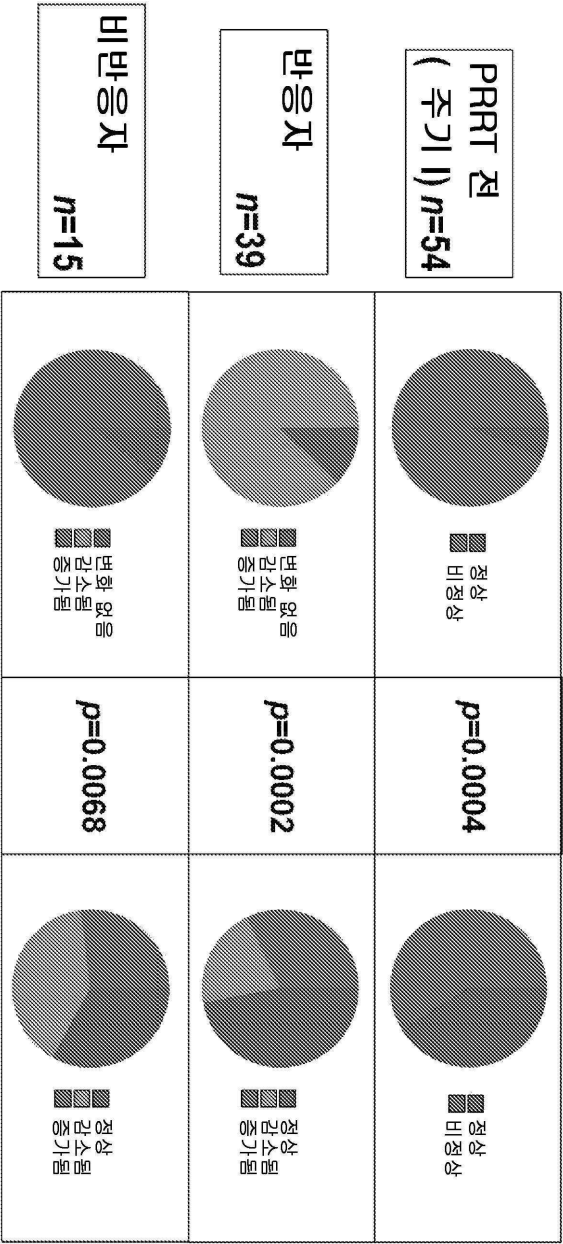
도면43



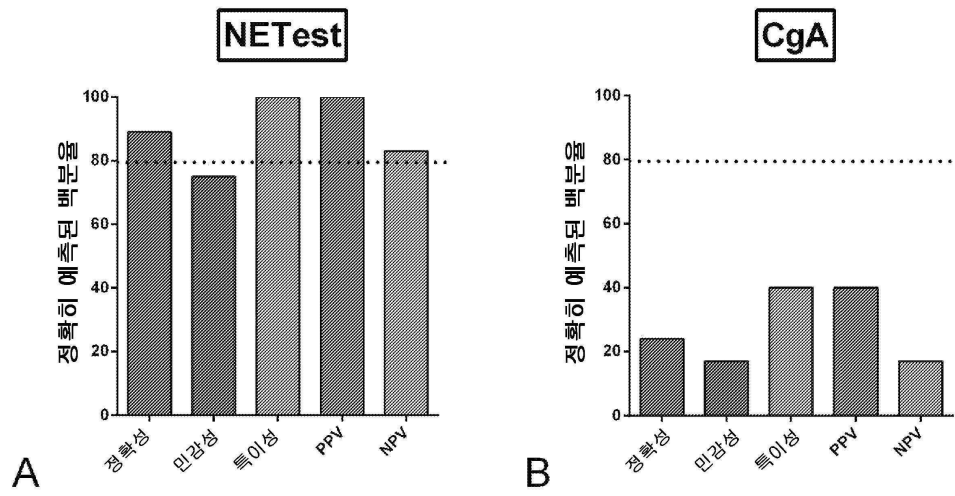
도면44



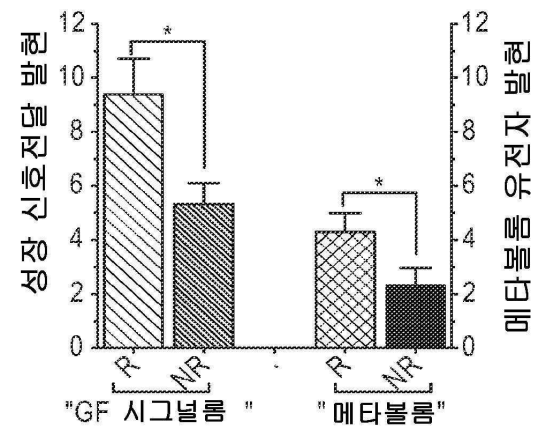
도면45



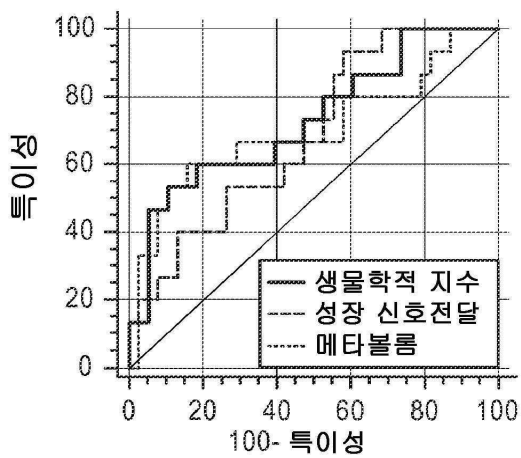
도면46



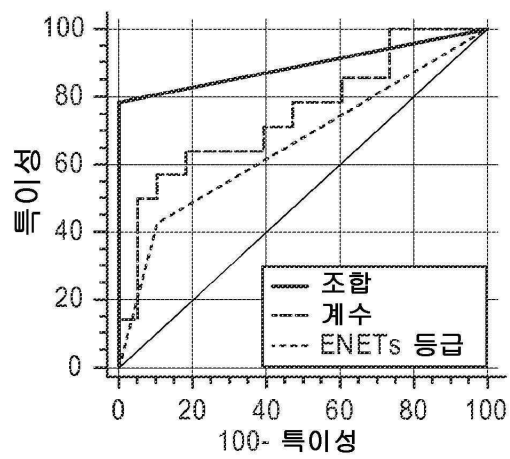
도면47a



도면47b



도면47c



도면47d

