



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118891050 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 01

(21) 申请号 202280075189.3

(22) 申请日 2022.09.28

(30) 优先权数据

63/250,492 2021.09.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/077176 2022.09.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/056295 EN 2023.04.06

(71) 申请人 雷杰纳荣制药公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 K·普拉文 G·科波拉

M·A·R·费雷拉 L·古尔斯基

A·巴拉斯 C·舒尔曼

(74) 专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务所(普通合伙) 44378

专利代理师 黄鑫

(51) Int.Cl.

A61K 31/7088 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

C12Q 1/6883 (2018.01)

C12Q 1/6869 (2018.01)

C12Q 1/6816 (2018.01)

C12N 15/11 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

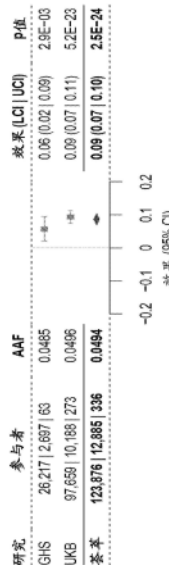
权利要求书37页 说明书96页
序列表(电子公布) 附图3页

(54) 发明名称

用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12)
抑制剂治疗青光眼

(57) 摘要

本公开提供了治疗患有青光眼或眼内压(IOP)升高的受试者的方法、鉴定发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加的受试者的方法、检测人Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 变体核酸分子和变体多肽的方法以及ARHGEF12变体核酸分子和变体多肽。



1. 一种治疗患有青光眼的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂。

2. 一种治疗患有原发性开角型青光眼 (POAG) 的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂。

3. 一种治疗患有眼内压 (IOP) 升高的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12抑制剂包含与ARHGEF12mRNA杂交的反义核酸分子、小干扰RNA (siRNA) 或短发夹RNA (shRNA)。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12抑制剂包含Cas蛋白和与ARHGEF12基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的指导RNA (gRNA)。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述Cas蛋白是Cas9或Cpf1。

7. 根据权利要求5或权利要求6所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含或接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、根据SEQ ID NO:1的位置143,698、根据SEQ ID NO:1的位置141,048、根据SEQ ID NO:1的位置73,039、根据SEQ ID NO:1的位置121,307或根据SEQ ID NO:1的位置141,978。

8. 根据权利要求5或权利要求6所述的方法,其中所述gRNA识别序列位于距对应于以下位置的位置约1000、约500、约400、约300、约200、约100、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约10或约5个核苷酸处:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、根据SEQ ID NO:1的位置143,698、根据SEQ ID NO:1的位置141,048、根据SEQ ID NO:1的位置73,039、根据SEQ ID NO:1的位置121,307或根据SEQ ID NO:1的位置141,978。

9. 根据权利要求5或权利要求6所述的方法,其中原间隔序列邻近基序 (PAM) 序列位于所述gRNA识别序列下游约2至约6个核苷酸处。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法,其中所述gRNA包含约17至约23个核苷酸。

11. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含根据SEQ ID NO:84-110中任一项的核苷酸序列。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其还包括检测在来自所述受试者的生物样品中存在或不存在编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子或ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中当所述受试者是ARHGEF12参考型时,还以标准剂量向所述受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是杂合的时,还以等于或小于标准剂量的剂量向所述受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂。

15. 根据权利要求12所述的方法,其中当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是杂合的时,还以等于或大于标准剂量的剂量向所述受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe的核酸分子。

17. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变

体核酸分子是编码Tyr973Phe的核酸分子。

18. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP的核酸分子。

19. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys的核酸分子。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是:基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列;

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SER ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615。

21. 根据权利要求18所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是:基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶;

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤

呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

22. 根据权利要求12至21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤在体外进行。

23. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939,或其互补物;根据SEQ ID NO:3的位置143,698,或其互补物;根据SEQ ID NO:4的位置141,048,或其互补物;根据SEQ ID NO:5的位置73,039,或其互补物;根据SEQ ID NO:6的位置121,307,或其互补物;或根据SEQ ID NO:7的位置141,978,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体基因组核酸分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体基因组核酸分子。

24. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:17的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:18的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:19的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:20的位置3,046,或其互补物;根据SEQ ID NO:21的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:22的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:23的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:24的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:25的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:26的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:27的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:28的位置4,045,或其互补物;根据SEQ ID NO:29的位置3,924,或其互补物;根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:31的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:32的位置3,739,或其互补物;根据SEQ ID NO:33的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:34的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:35的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:36的位置3,473,或其互补物;根据SEQ

ID NO:37的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,或其互补物;
其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶时:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能获得变体mRNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体mRNA分子。

25.根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对所述生物样品中的由mRNA分子产生的所述ARHGEF12cDNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:48的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:49的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:50的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:51的位置3,046,或其互补物;根据SEQ ID NO:52的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:53的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:54的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:55的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:56的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:57的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:58的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:59的位置4,045,或其互补物;根据SEQ ID NO:60的位置3,924,或其互补物;或根据SEQ ID NO:61的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:62的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:63的位置3,379,或其互补物;根据SEQ ID NO:64的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:65的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:66的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:67的位置3,473,或其互补物;根据SEQ ID NO:68的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,或其互补物;

其中

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶时:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、

根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体cDNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体cDNA分子。

26. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶。

27. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12mRNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID

NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473,或根据SEQ ID NO:37的位置3,602、根据SEQ ID NO:38的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,位置;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶。

28. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12cDNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID

NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

29. 根据权利要求23至28中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对整个核酸分子进行测序。

30. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述基因组核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置

73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

31. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述mRNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其

互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

32. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述cDNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据

SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述样品中的所述核酸分子是mRNA,且在所述扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。

34. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述基因组核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

35. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

36. 根据权利要求14至22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处

的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及检测所述可检测标记。

37. 一种用治疗或抑制青光眼或眼内压(IOP)升高的治疗剂来治疗受试者的方法,其中所述受试者患有青光眼或IOP升高,所述方法包括以下步骤:

通过以下方式确定所述受试者是否具有编码人ARHGEF12多肽的Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12(ARHGEF12)预测的功能丧失变体核酸分子或编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子:

从所述受试者获得或已经获得生物样品;以及

对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定,以确定所述受试者是否具有包含所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子或ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型;并且

当所述受试者是ARHGEF12参考型时,则以标准剂量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;并且

当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的时,则以等于或小于标准剂量的量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;

当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的时,则以等于或大于标准剂量的剂量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;

其中具有编码所述人ARHGEF12多肽的所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在指示所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险降低;并且

其中具有编码所述人ARHGEF12多肽的所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型的存在指示所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述受试者是ARHGEF12参考型,并且以标准剂量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且施用ARHGEF12抑制剂。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的,并且以等于或小于标准剂量的量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且施用ARHGEF12抑制剂。

40. 根据权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe的核酸分子。

41. 根据权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变

体核酸分子是编码Tyr973Phe的核酸分子。

42. 根据权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP的核酸分子。

43. 根据权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys的核酸分子。

44. 根据权利要求40所述的方法,其中:

所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是:

基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列,

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;并且

所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是:

基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶;

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的

位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

45. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939,或其互补物;根据SEQ ID NO:3的位置143,698,或其互补物;根据SEQ ID NO:4的位置141,048,或其互补物;根据SEQ ID NO:5的位置73,039,或其互补物;根据SEQ ID NO:6的位置121,307,或其互补物;或根据SEQ ID NO:7的位置141,978,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体基因组核酸分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体基因组核酸分子。

46. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:17的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:18的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:19的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:20的位置3,046,或其互补物;根据SEQ ID NO:21的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:22的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:23的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:24的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:25的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:26的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:27的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:28的位置4,045,或其互补物;根据SEQ ID NO:29的位置3,924,或其互补物;或根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:31的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:32的位置3,739,或其互补物;根据SEQ ID NO:33的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:34的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:35的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:36的

位置3,473,或其互补物;根据SEQ ID NO:37的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶时:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能获得变体mRNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体mRNA分子。

47. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:48的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:49的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:50的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:51的位置3,046,或其互补物;根据SEQ ID NO:52的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:53的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:54的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:55的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:56的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:57的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:58的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:59的位置4,045,或其互补物;根据SEQ ID NO:60的位置3,924,或其互补物;根据SEQ ID NO:61的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:62的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:63的位置3,379,或其互补物;根据SEQ ID NO:64的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:65的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:66的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:67的位置3,473,或其互补物;根据SEQ ID NO:68的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置

的位置处的胸腺嘧啶时:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子是ARHGEF12预测的功能获得cDNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体cDNA分子。

48. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶。

49. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12mRNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位

置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶。

50. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位

置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

51. 根据权利要求45至50中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括对整个核酸分子进行测序。

52. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述基因组核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID

N0:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID N0:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID N0:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID N0:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

53. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述mRNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID N0:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID N0:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID N0:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分

子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

54. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述cDNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;

在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述样品中的所述核酸分子是mRNA,且在所述扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。

56. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

使所述生物样品中的所述基因组核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

57. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

使所述生物样品中的所述mRNA分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

58. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定包括:

使所述生物样品中的所述cDNA分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置

4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及检测所述可检测标记。

59. 根据权利要求37至58中任一项所述的方法,其中所述核酸分子存在于从所述受试者获得的细胞内。

60. 根据权利要求37至59中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12抑制剂包含与ARHGEF12 mRNA杂交的反义核酸分子、小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA)。

61. 根据权利要求37至59中任一项所述的方法,其中所述ARHGEF12抑制剂包含Cas蛋白和与ARHGEF12基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的指导RNA(gRNA)。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中所述Cas蛋白是Cas9或Cpf1。

63. 根据权利要求61或权利要求62所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含或接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、根据SEQ ID NO:1的位置143,698、根据SEQ ID NO:1的位置141,048、根据SEQ ID NO:1的位置73,039、根据SEQ ID NO:1的位置121,307或根据SEQ ID NO:1的位置141,978。

64. 根据权利要求61或权利要求62所述的方法,其中所述gRNA识别序列位于距对应于以下位置的位置约1000、约500、约400、约300、约200、约100、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约10或约5个核苷酸处:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、根据SEQ ID NO:1的位置143,698、根据SEQ ID NO:1的位置141,048、根据SEQ ID NO:1的位置73,039、根据SEQ ID NO:1的位置121,307或根据SEQ ID NO:1的位置141,978。

65. 根据权利要求61或权利要求62所述的方法,其中原间隔序列邻近基序(PAM)序列位于所述gRNA识别序列下游约2至6个核苷酸处。

66. 根据权利要求61至65中任一项所述的方法,其中所述gRNA包含约17至约23个核苷酸。

67. 根据权利要求61至66中任一项所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含根据SEQ ID NO:84-110中任一项的核苷酸序列。

68. 一种鉴定发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加的受试者的方法,其中所述方法包括:

确定或已经确定从所述受试者获得的生物样品中存在或不存在编码人ARHGEF12多肽的Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 预测的功能获得变体核酸分子或编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子;

其中:

当所述受试者是ARHGEF12参考型时,则所述受试者发展成青光眼的风险增加;并且

当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是杂合的或纯合的时,则所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险降低;并且

当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是杂合的或纯合的时,则所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加。

69.根据权利要求68所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe的核酸分子。

70.根据权利要求68所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码Tyr973Phe的核酸分子。

71.根据权利要求68所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP的核酸分子。

72.根据权利要求68所述的方法,其中所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码Tyr1306Cys的核酸分子。

73.根据权利要求68所述的方法,其中:

所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是:

基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列;

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;并且

所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是:

基因组核酸分子,所述基因组核酸分子包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶;

mRNA分子,所述mRNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置

处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶;或者

由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

74. 根据权利要求68至73中任一项所述的方法,其中所述确定步骤在体外进行。

75. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939,或其互补物;根据SEQ ID NO:3的位置143,698,或其互补物;根据SEQ ID NO:4的位置141,048,或其互补物;根据SEQ ID NO:5的位置73,039,或其互补物;根据SEQ ID NO:6的位置121,307,或其互补物;根据SEQ ID NO:7的位置141,978,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体基因组核酸分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12基因组核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体基因组核酸分子。

76. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:17的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:18的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:19的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:20的位置3,046,或其互补物;根据SEQ

ID NO:21的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:22的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:23的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:24的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:25的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:26的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:27的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:28的位置4,045,或其互补物;根据SEQ ID NO:29的位置3,924,或其互补物;或根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:31的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:32的位置3,739,或其互补物;根据SEQ ID NO:33的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:34的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:35的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:36的位置3,473,或其互补物;根据SEQ ID NO:37的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶时:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能获得变体mRNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 mRNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体mRNA分子。

77. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括对所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749,或其互补物;根据SEQ ID NO:48的位置3,191,或其互补物;根据SEQ ID NO:49的位置3,079,或其互补物;根据SEQ ID NO:50的位置3,692,或其互补物;根据SEQ ID NO:51的位置3,046,或其互补物;根据SEQ ID NO:52的位置2,925,或其互补物;根据SEQ ID NO:53的位置3,054,或其互补物;根据SEQ ID NO:54的位置2,615,或其互补物;根据SEQ ID NO:55的位置4,748,或其互补物;根据SEQ ID NO:56的位置4,190,或其互补物;根据SEQ ID NO:57的位置4,078,或其互补物;根据SEQ ID NO:58的位置4,691,或其互补物;根据SEQ ID NO:59的位置4,045,或其互补物;根据SEQ

ID NO:60的位置3,924,或其互补物;根据SEQ ID NO:61的位置3,614,或其互补物;根据SEQ ID NO:62的位置4,297,或其互补物;根据SEQ ID NO:63的位置3,379,或其互补物;根据SEQ ID NO:64的位置3,627,或其互补物;根据SEQ ID NO:65的位置4,240,或其互补物;根据SEQ ID NO:66的位置3,594,或其互补物;根据SEQ ID NO:67的位置3,473,或其互补物;根据SEQ ID NO:68的位置3,602,或其互补物;或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,或其互补物;

其中:

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶时:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子是ARHGEF12预测的功能获得变体cDNA分子;并且

当所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子的所述测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,则所述生物样品中的所述ARHGEF12 cDNA分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体cDNA分子。

78. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12基因组核酸分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,

或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶。

79. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 mRNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置

处的尿嘧啶。

80. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 使所述生物样品与引物接触,所述引物与所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;

b) 使所述引物延伸至少通过所述ARHGEF12 cDNA分子的所述核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;以及

c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于

根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

81. 根据权利要求75至80中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括对整个核酸分子进行测序。

82. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述基因组核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

83. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述mRNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:

35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

84. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述确定步骤包括:

a) 扩增编码所述人ARHGEF12多肽的所述cDNA分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处

的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;

b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;

c) 使所标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及

d) 检测所述可检测标记。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中所述样品中的所述核酸分子是mRNA,且在所述扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。

86. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述基因组核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,

其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

87. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述mRNA分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;以及

检测所述可检测标记。

88. 根据权利要求68至74中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:

使所述生物样品中的所述cDNA分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应

于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;以及检测所述可检测标记。

89. 根据权利要求68至88中任一项所述的方法,其还包括以标准剂量向作为ARHGEF12参考型的受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及ARHGEF12抑制剂。

90. 根据权利要求68至88中任一项所述的方法,其还包括:

以等于或小于标准剂量的量向对于ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是杂合的受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及ARHGEF12抑制剂;或者

以等于或大于标准剂量的量向对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的受试者施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及ARHGEF12抑制剂。

91. 一种治疗或抑制青光眼或眼内压(IOP)升高的治疗剂,其用于治疗受试者的青光眼或IOP升高,所述受试者具有:

具有编码人Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于

根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或者

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

92. 一种Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂,其用于治疗人受试者的青光眼或眼内压(IOP)升高,所述受试者具有:

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于

根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或者

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297

的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

93. 根据权利要求92所述的ARHGEF12抑制剂,所述ARHGEF 12抑制剂是与ARHGEF 12mRNA杂交的反义核酸分子、小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA)。

用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂治疗青光眼

[0001] 序列表的引用

[0002] 本申请包括作为XML文件以电子方式递交的序列表,该XML文件命名为381203616SEQ,创建于2022年9月23日,大小为2,000千字节。所述序列表以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及用Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 抑制剂治疗患有青光眼的受试者、鉴定发展成青光眼的风险增加的受试者的方法、检测ARHGEF12变体核酸分子和变体多肽的方法以及ARHGEF12变体核酸分子和ARHGEF12变体多肽。

背景技术

[0004] 青光眼是一系列损害眼睛视神经的疾病,可导致部分视力丧失和失明。青光眼有若干类型,主要形式是开角型青光眼,其中眼内液体积聚并且使眼内压力增加至可能损害视神经的水平。在低眼压或正常眼压青光眼中,眼压正常的人会出现视神经损害和侧视变窄。在闭角型青光眼中,眼睛前部的液体不能正常排出,这可以导致眼压突然升高。在先天性青光眼中,儿童出生时眼睛有缺陷,这会减慢正常的液体排出。青光眼治疗包括药物疗法、激光小梁成形术和常规手术。虽然这些治疗可以挽救残存的视力,但它们不会改善已经因青光眼而丧失的视力。

[0005] Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子12 (ARHGEF12) 是信号传导蛋白的Rho GTP酶家族的成员,它在细胞外刺激通过G蛋白偶联受体引发的多个细胞过程中发挥着重要作用。ARHGEF12被异聚体G蛋白活化(通过与 $G\alpha_{12/13}$ 和 $G\alpha_q$ 相互作用),继而结合至RhoA并促进GDP/GTP交换反应。这种相互作用活化ROCK途径,引发细胞骨架重组。ARHGEF12可以与ARHGEF11形成同源二聚体或异源二聚体,这可以调节ARHGEF12的活性。

发明内容

[0006] 本公开提供了治疗患有青光眼的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0007] 本公开还提供了治疗患有原发性开角型青光眼 (POAG) 的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0008] 本公开还提供了治疗眼内压 (IOP) 升高的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0009] 本公开还提供了用治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂治疗受试者的方法,其中所述受试者患有青光眼和/或IOP升高,所述方法包括以下步骤:确定所述受试者具有编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子还是编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子,所述确定通过以下步骤进行:从所述受试者获得

或已经获得生物样品;并且对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定,以确定所述受试者具有包含所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的基因型还是包含所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型;并且当所述受试者是ARHGEF12参考型时,则以标准剂量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;并且当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的时,则以等于或小于标准剂量的量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的时,则以等于或大于标准剂量的剂量向所述受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼或IOP升高的所述治疗剂,并且向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂;其中具有编码所述人ARHGEF12多肽的所述ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在指示所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险降低;以及其中具有编码所述人ARHGEF12多肽的所述ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型的存在指示所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加。

[0010] 本公开还提供了鉴定发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加的受试者的方法,其中所述方法包括:确定或已经确定从所述受试者获得的生物样品中存在或不存在编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子或编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子;其中:当所述受试者是ARHGEF12参考型时,则所述受试者发展成青光眼的风险增加;并且当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是杂合的或纯合的时,则所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险降低;并且当所述受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是杂合的或纯合的时,则所述受试者发展成青光眼或发展成IOP升高的风险增加。

[0011] 本公开还提供了检测受试者中的人ARHGEF12变体核酸分子的方法,所述方法包括测定从所述受试者获得的样品以确定所述样品中的核酸分子:是基因组核酸分子,所述基因组核酸分子包含含有以下各项的核苷酸序列:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;mRNA分子,所述mRNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。

[0012] 本公开还提供了检测人ARHGEF12 Glu1156STOP变体多肽的存在的方法,所述方法包括对从受试者获得的样品进行测定以确定所述样品中的ARHGEF12蛋白是否在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。

[0013] 本公开还提供了包含至少约15个核苷酸的分离的改变特异性探针或改变特异性引物,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:4的位置141,048或其互补物、根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物、根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物、根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物、根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物,或根据SEQ ID NO:5的位置73,039或其互补物。

[0014] 本公开还提供了分子复合物,所述分子复合物包含与包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子杂交的改变特异性引物或改变特异性探针,其中所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与以下各项杂交:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0015] 本公开还提供了分子复合物,所述分子复合物包含与包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子杂交的改变特异性引物或改变特异性探针,其中所述改变特异性引物或所述改变特异性探针在对应于以下位置的位置处与尿嘧啶杂交:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物。

[0016] 本公开还提供了分子复合物,所述分子复合物包含与包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子杂交的改变特异性引物或改变特异性探针,其中所述改变特异性引物或所述改变特异性探针在对应于以下位置的位置处与胸腺嘧啶杂交:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。

[0017] 本公开还提供了分离的核酸分子,所述分离的核酸分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,或其互补物,其中所述多肽在对应于以下位置的位置处终止:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。

[0018] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,所述分离的基因组核酸分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或者对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0019] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽

的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物。

[0020] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。

[0021] 本公开还提供了分离的人ARHGEF12多肽,所述分离的人ARHGEF12多肽具有的氨基酸序列:与SEQ ID NO:81具有至少约90%同一性,其中所述多肽在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;与SEQ ID NO:82具有至少约90%同一性,其中所述多肽在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或者与SEQ ID NO:83具有至少约90%同一性,其中所述多肽在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。

[0022] 本公开还提供了治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,用于治疗受试者的青光眼或IOP升高,所述受试者具有:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的

尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或者iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0023] 本公开还提供了ARHGEF12抑制剂,用于治疗人受试者的青光眼或IOP升高,所述人受试者具有:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在

对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物;或者iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

附图说明

[0024] 并入本说明书且构成其一部分的附图示出了本公开的若干特征。

[0025] 本专利或申请文件含有至少一张彩绘附图。带有一张或多张彩色附图的本专利或专利申请公布的副本将在请求和支付必要费用后由专利局提供。

- [0026] 图1A描绘了与IOP升高相关的ARHGEF12 (Tyr973Phe) 中的错义变体。
- [0027] 图1B描绘了与青光眼的风险增加相关的ARHGEF12 (Tyr973Phe) 中的错义变体。
- [0028] 图2描绘了与IOP降低相关的ARHGEF12中的预测的功能丧失变体的汇总。

具体实施方式

[0029] 在整个说明书和权利要求书中使用与本公开的多个方面相关的各种术语。除非另外指示,否则此类术语将被赋予其在本领域中的普通含义。其他具体定义的术语应以与本文提供的定义一致的方式解释。

[0030] 除非另外明确说明,否则决不意图将本文陈述的任何方法或方面解释为要求以特定顺序执行其步骤。因此,在权利要求书或说明书中,当方法权利要求没有确切地说明步骤是限于特定顺序时,在任何方面决非意图推断顺序。这适用于任何可能的非表达解释基础,包括相对于步骤排列或操作流程的逻辑事项、从语法组织或标点中得到的普通含义或者在说明书中描述的方面的编号或类型。

[0031] 如本文所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个(种) (a/an)”和“所述(the)”包括复数指代物。

[0032] 如本文所用,术语“约”意指所列举的数值是近似值并且小的变化不会显著影响所公开的实施方案的实践。在使用数值的情况下,除非上下文另外指明,否则术语“约”意指数值可变化 $\pm 10\%$ 且仍在所公开的实施方案的范围内。

[0033] 如本文所用,根据需要,在特定实施方案中,术语“包含”可替换为“由……组成”或“基本上由……组成”。

[0034] 如本文所用,关于核酸分子或多肽的术语“分离的”意指核酸分子或多肽处于不同于其天然环境的条件下,诸如远离血液和/或动物组织。在一些实施方案中,分离的核酸分子或多肽基本上不合其他核酸分子或其他多肽,特别是动物来源的其他核酸分子或多肽。在一些实施方案中,核酸分子或多肽可呈高度纯化的形式,即大于95%纯或大于99%纯。当在此上下文中使用时,术语“分离的”不排除存在呈替代物理形式,例如二聚体或可替代地磷酸化或衍生化形式的相同核酸分子或多肽。

[0035] 如本文所用,术语“核酸”、“核酸分子”、“核酸序列”、“多核苷酸”或“寡核苷酸”可包括任何长度的核苷酸的聚合物形式,可包括DNA和/或RNA,并且可以是单链的、双链的或多链的。核酸的一条链还指其互补物。

[0036] 如本文所用,术语“受试者”包括任何动物,包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于农场动物(诸如例如马、牛、猪)、伴侣动物(诸如例如狗、猫)、实验室动物(诸如例如小鼠、大鼠、兔)和非人灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是在医生护理下的患者。

[0037] 已经根据本公开在受试者中鉴定出与发展成青光眼和IOP升高的风险增加相关的ARHGEF12基因中的罕见变体。例如,已经观察到将人ARHGEF12参考型基因组核酸分子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置132,939的腺嘌呤核苷酸改变为胸腺嘧啶的遗传改变,指示具有这种改变的人可能发展成青光眼和IOP升高的风险增加。

[0038] 还根据本公开在受试者中鉴定出与发展成青光眼和IOP升高的风险降低相关的ARHGEF12基因中的另一个罕见变体。例如,已经观察到将人ARHGEF12参考型基因组核酸分

子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置143,698的腺嘌呤核苷酸改变为鸟嘌呤,或者将人ARHGEF12参考型基因组核酸分子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置141,048的鸟嘌呤核苷酸改变为胸腺嘧啶,或者将人ARHGEF12参考型基因组核酸分子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置73,039的鸟嘌呤核苷酸改变为腺嘌呤,或者将人ARHGEF12参考型基因组核酸分子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置121,307的腺嘌呤核苷酸改变为胞嘧啶,或者将人ARHGEF12参考型基因组核酸分子(参见,SEQ ID NO:1)中的位置141,978的鸟嘌呤核苷酸改变为胞嘧啶的遗传改变,指示具有这种改变的人可能发展成青光眼和IOP升高的风险降低。

[0039] 据信没有ARHGEF12预测的功能丧失变体与IOP降低具有任何已知的关联。总之,本文所述的遗传分析令人惊讶地指示,ARHGEF12基因,以及尤其是ARHGEF12基因中的变体,与发展成青光眼和IOP升高的风险增加或降低相关。因此,可以治疗发展成青光眼和IOP升高的风险增加的作为ARHGEF12参考型的受试者,从而预防青光眼和/或IOP升高,减轻其症状和/或抑制症状的发展。因此,本公开提供了利用受试者中的此类变体的鉴定来鉴定发展成青光眼和IOP升高的此类受试者或进行风险分层,或者将受试者诊断为发展成青光眼和IOP升高的风险增加,从而可以相应地治疗处于风险中的受试者或患有活动性疾病的受试者的方法。另外,本公开提供了分离的ARHGEF12变体基因组核酸分子、变体mRNA分子和变体cDNA分子。

[0040] 出于本公开的目的,可以将任何特定的人归类为具有以下五种ARHGEF12基因型中的一种:i) ARHGEF12参考型;ii) 对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的;iii) 对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是纯合的;iv) 对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的;或v) 对于ARHGEF12预测的功能获得变体是纯合的。当人不具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子或ARHGEF12预测的功能获得变体的拷贝时,该人是ARHGEF12参考型。当人具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的单个拷贝时,该人对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的。当人具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的单个拷贝时,该人对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的。如本文所用,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(诸如基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。如本文所用,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码具有增强的活性、组成型活性、增加的导致疾病能力、降低的抵抗疾病能力、对抑制剂的耐受性或对治疗干预的耐受性的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(诸如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。具有部分功能丧失(或预测的部分功能丧失)的ARHGEF12多肽的人对于ARHGEF12是亚效等位基因的(hypomorphic)。当人具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的两个拷贝时,该人对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是纯合的。当人具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的两个拷贝时,该人对于ARHGEF12预测的功能获得变体是纯合的。

[0041] 对于被基因分型或确定为ARHGEF12参考型的受试者,此类受试者发展成青光眼和/或发展成IOP升高的风险增加。可以给此类受试者施用或继续施用标准剂量的治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及/或者施用ARHGEF12抑制剂。

[0042] 对于被基因分型或确定为对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的受试者,此类受试者发展成青光眼和/或发展成IOP升高的风险增加。可以给此类受试者施用或继续施用等于或大于标准剂量的量的治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及/或者施用

ARHGEF12抑制剂。

[0043] 对于被基因分型或确定为对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的受试者,此类受试者发展成青光眼和/或发展成IOP升高的风险降低。可以给此类受试者施用或继续施用等于或小于标准剂量的量的治疗或抑制青光眼或IOP升高的治疗剂,以及/或者施用ARHGEF12抑制剂。

[0044] 在本文描述的任何实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(例如基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr1306Cys的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr1287Cys的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr1203Cys的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Glu1156STOP的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12Glu1137STOP的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子是编码ARHGEF12 Glu1053STOP的核酸分子。

[0045] 在本文描述的任何实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子可以是编码具有功能获得的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr973Phe的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr954Phe的核酸分子。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子是编码ARHGEF12 Tyr870Phe的核酸分子。

[0046] 在本文描述的任何实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽可以是具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的任何ARHGEF12多肽。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Tyr1306Cys。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Tyr1287Cys。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Tyr1203Cys。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Glu1156STOP。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Glu1137STOP。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失多肽是ARHGEF12 Glu1053STOP。

[0047] 在本文描述的任何实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得多肽可以是具有功能获得的任何ARHGEF12多肽。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得多肽是ARHGEF12 Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得多肽是ARHGEF12 Tyr973Phe。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得多肽是ARHGEF12 Tyr954Phe。在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得多肽是ARHGEF12 Tyr870Phe。

[0048] 在本文描述的任何实施方案中,受试者可能患有青光眼。在本文描述的任何实施方案中,青光眼可以是原发性开角型青光眼(POAG)。在本文描述的任何实施方案中,受试者的IOP可能升高。

[0049] 青光眼的症状包括但不限于严重头痛、眼睛疼痛、恶心和呕吐、视力模糊、灯光周围有光晕和眼睛发红。

[0050] 本公开提供了治疗患有青光眼的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0051] 本公开还提供了治疗患有原发性开角型青光眼(POAG)的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0052] 本公开还提供了治疗IOP升高的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用ARHGEF12抑制剂。

[0053] 在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含抑制性核酸分子。在一些实施方案中,抑制性核酸分子包含反义分子。在一些实施方案中,抑制性核酸分子包含小干扰RNA(siRNA)分子。在一些实施方案中,抑制性核酸分子包含短发夹RNA(shRNA)分子。此类抑制性核酸分子可以设计为靶向ARHGEF12 mRNA的任何区域。在一些实施方案中,抑制性核酸分子与ARHGEF12基因组核酸分子或mRNA分子内的序列杂交并降低受试者细胞中ARHGEF12多肽的表达。在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含与ARHGEF12基因组核酸分子或mRNA分子杂交并降低受试者细胞中ARHGEF12多肽的表达的反义RNA。在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含与ARHGEF12基因组核酸分子或mRNA分子杂交并降低受试者细胞中ARHGEF12多肽的表达的siRNA。在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含与ARHGEF12基因组核酸分子或mRNA分子杂交并降低受试者细胞中ARHGEF12多肽的表达的shRNA。

[0054] 在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含在识别序列处诱导一个或多个切口或双链断裂的核酸酶剂或与ARHGEF12基因组核酸分子内的识别序列结合的DNA结合蛋白。识别序列可以位于ARHGEF12基因的编码区内,或影响基因表达的调节区内。DNA结合蛋白或核酸酶剂的识别序列可位于内含子、外显子、启动子、增强子、调控区或任何非蛋白质编码区中。识别序列可以包含或接近ARHGEF12基因的起始密码子。例如,识别序列可位于距起始密码子约10、约20、约30、约40、约50、约100、约200、约300、约400、约500或约1,000个核苷酸处。作为另一实例,可使用两种或更多种核酸酶剂,每种核酸酶剂均靶向包括或接近起始密码子的核酸酶识别序列。作为另一实例,可使用两种核酸酶剂,一种靶向包括或接近起始密码子的核酸酶识别序列,且一种靶向包括或接近终止密码子的核酸酶识别序列,其中核酸酶剂的切割可导致两个核酸酶识别序列之间的编码区的缺失。将切口或双链断裂诱导到所需识别序列中的任何核酸酶剂均可用于本文公开的方法和组合物中。结合所需识别序列的任何DNA结合蛋白均可用于本文公开的方法和组合物中。

[0055] 用于本文的合适的核酸酶剂和DNA结合蛋白包括但不限于锌指蛋白或锌指核酸酶(ZFN)对、转录激活因子样效应物(TALE)蛋白或转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN),或成簇规则散布的短回文重复序列(CRISPR)/CRISPR相关(Cas)系统。识别序列的长度可变化,且包括例如对于锌指蛋白或ZFN对为约30-36bp、对于每个ZFN为约15-18bp、对于TALE蛋白或TALEN为约36bp且对于CRISPR/Cas指导RNA为约20bp的识别序列。

[0056] 在一些实施方案中,CRISPR/Cas系统可用于修饰细胞内的ARHGEF12基因组核酸分

子。本文公开的方法和组合物可以通过利用用于ARHGEF12核酸分子的定点切割的CRISPR复合物(包括与Cas蛋白复合的指导RNA(gRNA))来使用CRISPR-Cas系统。

[0057] Cas蛋白通常包含至少一个可与gRNA相互作用的RNA识别或结合结构域。Cas蛋白还可包含核酸酶结构域(例如像DNA酶或RNA酶结构域)、DNA结合结构域、解旋酶结构域、蛋白质-蛋白质相互作用结构域、二聚化结构域和其他结构域。合适的Cas蛋白包括例如野生型Cas9蛋白和野生型Cpf1蛋白(例如像FnCpf1)。Cas蛋白可以具有完全切割活性以在ARHGEF12基因组核酸分子中产生双链断裂,或者它可以是在ARHGEF12基因组核酸分子中产生单链断裂的切口酶。Cas蛋白的另外的实例包括但不限于Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas5e(CasD)、Cas6、Cas6e、Cas6f、Cas7、Cas8a1、Cas8a2、Cas8b、Cas8c、Cas9(Csn1或Csx12)、Cas10、Cas10d、CasF、CasG、CasH、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1(CasA)、Cse2(CasB)、Cse3(CasE)、Cse4(CasC)、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4和Cu1966,以及它们的同源物或修饰型式。Cas蛋白也可作为融合蛋白可操作地连接至异源多肽。例如,Cas蛋白可与切割结构域、表观遗传修饰结构域、转录激活结构域或转录抑制结构域融合。Cas蛋白可以任何形式提供。例如,Cas蛋白可以蛋白,诸如与gRNA复合的Cas蛋白的形式提供。替代地,Cas蛋白可以编码Cas蛋白的核酸分子,诸如RNA或DNA的形式提供。

[0058] 在一些实施方案中,ARHGEF12基因组核酸分子的靶向遗传修饰可以通过使细胞与Cas蛋白和一种或多种gRNA接触来产生,所述一种或多种gRNA与ARHGEF12基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的一种或多种gRNA识别序列杂交。例如,gRNA识别序列可以位于SEQ ID NO:1的区域内。gRNA识别序列还可以包括或接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、位置143,698、位置141,048、位置73,039、位置121,307或位置141,978。例如,gRNA识别序列可以位于距对应于以下位置的位置的约1000、约500、约400、约300、约200、约100、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约10或约5个核苷酸处:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、位置143,698、位置141,048、位置73,039、位置121,307、位置141,978。gRNA识别序列可以包括或接近ARHGEF12基因组核酸分子的起始密码子或ARHGEF12基因组核酸分子的终止密码子。例如,gRNA识别序列可位于距起始密码子或终止密码子约10、约20、约30、约40、约50、约100、约200、约300、约400、约500或约1,000个核苷酸处。

[0059] ARHGEF12基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的gRNA识别序列位于原间隔序列邻近基序(PAM)序列附近,所述序列是紧接着Cas9核酸酶靶向的DNA序列之后的2-6个碱基对的DNA序列。典型的PAM是序列5'-NGG-3',其中“N”是后接两个鸟嘌呤(“G”)核碱基的任何核碱基。gRNA可将Cas9转运至基因组中的任何位置用于基因编辑,但在除了Cas9识别PAM的位点之外的任何位点都不会发生编辑。另外,5'-NGA-3'可作为人体细胞的高效非典型PAM。一般地,PAM在gRNA靶向的DNA序列下游约2-6个核苷酸处。PAM可侧接gRNA识别序列。在一些实施方案中,gRNA识别序列可在3'端被PAM侧接。在一些实施方案中,gRNA识别序列可在5'端被PAM侧接。例如,Cas蛋白的切割位点可在PAM序列上游或下游约1个至约10个、约2个至约5个碱基对、或3个碱基对处。在一些实施方案中(诸如当使用来自酿脓链球菌(*S. pyogenes*)的Cas9或密切相关的Cas9时),非互补链的PAM序列可以是5'-NGG-3',其中N

是任何DNA核苷酸并且紧邻靶DNA的非互补链的gRNA识别序列的3'。因而,互补链的PAM序列将是5'-CCN-3',其中N是任何DNA核苷酸并紧邻靶DNA的互补链的gRNA识别序列的5'。

[0060] gRNA是与Cas蛋白结合并将Cas蛋白靶向ARHGEF12基因组核酸分子内的特定位置的RNA分子。示例性gRNA是有效指导Cas酶结合至或裂解ARHGEF12基因组核酸分子的gRNA,其中gRNA包含与ARHGEF12基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的DNA靶向区段,所述gRNA识别序列包括或接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、位置143,698、位置141,048、位置73,039、位置121,307或位置141,978。例如,可以选择gRNA以使其与位于距对应于以下位置的位置约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约100、约200、约300、约400、约500或约1,000个核苷酸处的gRNA识别序列杂交:根据SEQ ID NO:1的位置132,939、位置143,698、位置141,048、位置73,039、位置121,307或位置141,978。其他示例性gRNA包含与ARHGEF12基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的DNA靶向区段,所述gRNA识别序列包括或接近起始密码子或终止密码子。例如,可选择gRNA以使其与位于距起始密码子约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约100、约200、约300、约400、约500或约1,000个核苷酸处或位于距终止密码子约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50、约100、约200、约300、约400、约500或约1,000个核苷酸处的gRNA识别序列杂交。合适的gRNA可包含约17至约25个核苷酸、约17至约23个核苷酸、约18至约22个核苷酸或约19至约21个核苷酸。在一些实施方案中,gRNA可包含20个核苷酸。

[0061] 位于ARHGEF12参考基因内的合适的gRNA识别序列的实例在表1中以SEQ ID NO: 84-110列出。

[0062] 表1:ARHGEF12变异附近的指导RNA识别序列

链	gRNA 识别序列	SEQ ID NO:
-	GGCGACGCTGATAATCTTCT	84
-	GTACTCTGACAACCTTCAGGC	85
+	TACTAAGTACCCACTTCTGT	86
-	TTGGGTACTCTGACAACCTC	87
-	ACTTCAGGCTGGAGGTATCA	88
+	ACCCAAATGTTGAAGAGCTC	89
-	AAACCCAGCCACACGAGACC	90
+	GCAGGACCTAATCTGTCGGA	91
-	ATGCAGCCATCCGACAGATT	92
+	CCACAGTCAACACCTGGCGA	93
-	TCATCATTATCTCCTTCGCC	94
+	TCGGATGGCTGCATCAGTGA	95
[0063] -	CCTTCGCCAGGTGTTGACTG	96
-	TCTAATCCCAAATCTCTGTC	97
+	CCATTACCACAGTCAACACC	98
+	CAGCATGGCATTTCAGTCAC	99
+	TTTGACTGAGAAGAGCGTTC	100
+	TTTTGCTCCACGGGATTCAG	101
+	TCCACGGGATTCAGTGGGAC	102
+	TTTGCTCCACGGGATTCAGT	103
-	GCCAGTCCCCTGAATCCCG	104
+	AATATTAAGGCCTATCATT	105
-	AAAGATTCAGTTGAAGTCCG	106
+	TTGCAACTTGTTACAGTCCA	107
+	GGACATATGCCCTTTAGAAC	108
+	TTCAGTGGGACTGGCACCCC	109
+	AACTGAATCTTTTGCTCCAC	110

[0064] Cas蛋白和gRNA形成复合物,并且Cas蛋白切割靶ARHGEF12基因组核酸分子。Cas蛋白可以在靶ARHGEF12基因组核酸分子中存在的将与gRNA的DNA靶向区段结合的核酸序列之内或之外的位点切割核酸分子。例如,CRISPR复合物(包含与gRNA识别序列杂交并与Cas蛋白复合的gRNA)的形成可以引起一条或两条链在ARHGEF12基因组核酸分子中存在的将与gRNA的DNA靶向区段结合的核酸序列中或附近(例如相距1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、20个、50个或更多个碱基对以内)被切割。

[0065] 此类方法可产生例如其中SEQ ID NO:1的区域被破坏、起始密码子被破坏、终止密码子被破坏或编码序列被破坏或缺失的ARHGEF12基因组核酸分子。任选地,细胞还可以与一种或多种与ARHGEF12基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的另外gRNA识别序列杂交的另外gRNA接触。通过使所述细胞与一种或多种另外的gRNA(例如像与第二gRNA识别序列杂交的第二gRNA)接触,由Cas蛋白切割可产生两个或更多个双链断裂或者两个或更多个单链断裂。

[0066] 在一些实施方案中,ARHGEF12抑制剂包含小分子。在一些实施方案中,ARHGEF12小分子抑制剂是Y16、CCG-13528、CCG-14631、CCG-7167、CCG-12529或RC-063。

[0067] 在一些实施方案中,治疗方法还包括检测来自受试者的生物样品中编码人

ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的存在或不存在。如本公开通篇所用,“ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子”是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(例如基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。

[0068] 在一些实施方案中,治疗方法还包括检测来自受试者的生物样品中编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的存在或不存在。如本公开全文所用,“ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子”是编码具有增强的活性、组成型活性、增加的导致疾病能力、降低的抵抗疾病能力、对抑制剂的耐受性或对治疗干预的耐受性的ARHGEF12多肽的任何ARHGEF12核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。

[0069] 本公开还提供了用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂治疗受试者的方法,其中所述受试者患有青光眼和/或IOP升高。在一些实施方案中,所述方法包括通过以下方式确定受试者是否具有编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子:从受试者获得或已经获得生物样品,并且对生物样品进行或已经进行基因分型测定以确定受试者是否具有包含ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的基因型。当受试者是ARHGEF12参考型时,以标准剂量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。当受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的时,以等于或低于标准剂量的量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。具有编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在指示受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险降低。在一些实施方案中,受试者是ARHGEF12参考型。在一些实施方案中,受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的。

[0070] 本公开还提供了用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂治疗受试者的方法,其中所述受试者患有青光眼和/或IOP升高。在一些实施方案中,所述方法包括通过以下方式确定受试者是否具有编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子:从受试者获得或已经获得生物样品,并且对生物样品进行或已经进行基因分型测定以确定受试者是否具有包含ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型。当受试者是ARHGEF12参考型时,以标准剂量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。当受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的时,以大于标准剂量的量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。具有编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的基因型的存在指示受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加。在一些实施方案中,受试者是ARHGEF12参考型。在一些实施方案中,受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的。

[0071] 对于被基因分型或确定为ARHGEF12参考型、对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的、或者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的或纯合的受试者,此类受试者可以用ARHGEF12抑制剂来治疗,如本文所述。

[0072] 检测来自受试者的生物样品中存在或不存在ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子或ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子以及/或者确定受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子还是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子可以通过本文所述的

任何方法进行。在一些实施方案中,这些方法可在体外进行。在一些实施方案中,这些方法可原位进行。在一些实施方案中,这些方法可在体内进行。在这些实施方案中的任一项中,核酸分子可存在于从受试者获得的细胞内。

[0073] 在一些实施方案中,当受试者是ARHGEF12参考型时,还以标准剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。在一些实施方案中,当受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的时,还以等于或低于标准剂量的剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。在一些实施方案中,当受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的时,以大于标准剂量的量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。

[0074] 在一些实施方案中,治疗方法还包括检测来自受试者的生物样品中ARHGEF12预测的功能丧失多肽或ARHGEF12预测的功能获得多肽的存在或不存在。在一些实施方案中,当受试者不具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,还以标准剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。在一些实施方案中,当受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,还以等于或低于标准剂量的剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。在一些实施方案中,当受试者对于ARHGEF12预测的功能获得多肽是杂合的时,还以大于标准剂量的剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。

[0075] 本公开还提供了用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂治疗受试者的方法,其中所述受试者患有青光眼和/或IOP升高。在一些实施方案中,所述方法包括通过以下方式确定受试者是否具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽:从受试者获得或已经获得生物样品,以及对生物样品进行或已经进行测定,以确定受试者是否具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽。当受试者不具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,以标准剂量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。当受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,以等于或低于标准剂量的量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。ARHGEF12预测的功能丧失多肽的存在指示受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险降低。在一些实施方案中,受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽。在一些实施方案中,受试者不具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽。

[0076] 在一些实施方案中,所述方法包括通过以下方式确定受试者是否具有ARHGEF12预测的功能获得多肽:从受试者获得或已经获得生物样品,以及对生物样品进行或已经进行测定,以确定受试者是否具有ARHGEF12预测的功能获得多肽。当受试者不具有ARHGEF12预测的功能获得多肽时,以标准剂量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。当受试者具有ARHGEF12预测的功能获得多肽时,以大于标准剂量的量向受试者施用或继续施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。ARHGEF12预测的功能获得多肽的存在指示受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加。在一些实施方案中,受试者具有ARHGEF12预测的功能获得多肽。在一些实施方案中,受试者不具有ARHGEF12预测的功能获得多肽。

[0077] 检测来自受试者的生物样品中存在或不存在ARHGEF12预测的功能丧失多肽或ARHGEF12预测的功能获得多肽以及/或者确定受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽还

是ARHGEF12预测的功能获得多肽可以通过本文所述的任何方法进行。在一些实施方案中,这些方法可在体外进行。在一些实施方案中,这些方法可原位进行。在一些实施方案中,这些方法可在体内进行。在这些实施方案中的任一项中,多肽可存在于从受试者获得的细胞内。

[0078] 治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的实例包括但不限于:前列腺素、 β 阻滞剂、 α -肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂、 ρ 激酶抑制剂或者缩瞳剂或胆碱能剂。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是前列腺素。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是 β 阻断剂。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是 α -肾上腺素能激动剂。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是rho激酶抑制剂。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的剂是缩瞳剂或胆碱能剂。

[0079] 在一些实施方案中,前列腺素是拉坦前列素 (latanopros)、曲伏前列素 (travoprost)、他氟前列素 (tafluprost)、比马前列素 (bimatoprost) 或拉坦前列烯布诺德 (latanoprostene bunod)。在一些实施方案中,前列腺素是拉坦前列素。在一些实施方案中,前列腺素是曲伏前列素。在一些实施方案中,前列腺素是他氟前列素。在一些实施方案中,前列腺素是比马前列素。在一些实施方案中,前列腺素是拉坦前列烯布诺德。在一些实施方案中,前列腺素是 XALATAN[®] (拉坦前列素)、TRAVATAN Z[®] (曲伏前列素)、ZIOPTAN[®] (他氟前列素)、LUMIGAN[®] (比马前列素) 或 VYZULTA[®] (拉坦前列烯布诺德)。在一些实施方案中,前列腺素是 XALATAN[®] (拉坦前列素)。在一些实施方案中,前列腺素是 TRAVATAN Z[®] (曲伏前列素)。在一些实施方案中,前列腺素是 ZIOPTAN[®] (他氟前列素)。在一些实施方案中,前列腺素是 LUMIGAN[®] (比马前列素)。在一些实施方案中,前列腺素是 VYZULTA[®] (拉坦前列烯布诺德)。

[0080] 在一些实施方案中, β 阻滞剂是噻吗洛尔 (timolol) 或倍他洛尔 (betaxolol)。在一些实施方案中, β 阻滞剂是噻吗洛尔。在一些实施方案中, β 阻滞剂是倍他洛尔。在一些实施方案中,所述 β 阻滞剂是 BETIMOL[®]、ISTALOL[®]或 TIMOPTIC[®] (噻吗洛尔) 或 BETOPTIC[®] (倍他洛尔)。在一些实施方案中, β 阻滞剂是 BETIMOL[®] (噻吗洛尔)。在一些实施方案中, β 阻滞剂是 ISTALOL[®] (噻吗洛尔)。在一些实施方案中, β 阻滞剂是 TIMOPTIC[®] (噻吗洛尔)。在一些实施方案中, β 阻滞剂是 BETOPTIC[®] (倍他洛尔)。

[0081] 在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是安普乐定 (apraclonidine) 或溴莫尼定 (brimonidine)。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是安普乐定。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是溴莫尼定。在一些实施方案中,所述 α -肾上腺素能激动剂是 IOPIDINE[®] (安普乐定) 或 ALPHAGAN[®] 或 QOLIANA[®] (溴莫尼定)。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是 IOPIDINE[®] (安普乐定)。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是 ALPHAGAN[®] (溴莫尼定)。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是 QOLIANA[®] (溴莫尼定)。

[0082] 在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是多佐胺(dorzolamide)或布林佐胺(brinzolamide)。在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是多佐胺。在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是布林佐胺。在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是 **TRUSOPT[®]** (多佐胺) 或 **AZOPT[®]** (布林佐胺)。在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是 **TRUSOPT[®]** (多佐胺)。在一些实施方案中,所述碳酸酐酶抑制剂是 **AZOPT[®]** (布林佐胺)。

[0083] 在一些实施方案中,所述rho激酶抑制剂是奈他地尔(netarsudil)。在一些实施方案中,所述rho激酶抑制剂是 **RHOPRESSA[®]** (奈他地尔)。

[0084] 在一些实施方案中,所述缩瞳剂或胆碱能剂是毛果芸香碱。在一些实施方案中,所述缩瞳剂或胆碱能剂是 **ISOPTO[®] Carpine** (毛果芸香碱)。

[0085] 在一些实施方案中,与作为ARHGEF12参考的受试者(可接受标准剂量)相比,对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的受试者,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%(即,低于标准剂量)。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可减少约10%、约20%、约30%、约40%或约50%。此外,与作为ARHGEF12参考型的受试者相比,在对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的受试者中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可以较低频率施用。

[0086] 在一些实施方案中,与作为ARHGEF12参考型的受试者(可接受标准剂量)相比,对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的受试者,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可增加约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%(即,高于标准剂量)。在一些实施方案中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可增加约10%、约20%、约30%、约40%或约50%。此外,与作为ARHGEF12参考型的受试者相比,在对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的受试者中,治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂的剂量可以更频繁地施用。

[0087] 治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂和/或ARHGEF12抑制剂的施用可例如在一天、两天、三天、五天、一周、两周、三周、一个月、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月之后重复。重复施用可按相同的剂量或按不同的剂量。施用可重复一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次。例如,根据某些剂量方案,受试者可接受较长时间段的治疗,例如6个月、1年或更长时间。

[0088] 治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂和/或ARHGEF12抑制剂的施用可以通过任何合适的途径进行,包括但不限于肠胃外、静脉内、口服、皮下、动脉内、颅内、鞘内、腹膜内、局部、鼻内或肌内。用于施用的药物组合物理想地是无菌且基本上等渗的,并且在GMP条件下制造。药物组合物可以单位剂型(即单次施用的剂量)提供。药物组合物可使用一种或多种生理上和药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂或助剂来配制。制剂取决于所选的施用途径。术语“药学上可接受的”意指载剂、稀释剂、赋形剂或助剂与制剂的其他成分相容,且对其接受者基本上无害。

[0089] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”以及“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”分别是指引发期望的生物

反应,诸如治疗效果和预防效果。在一些实施方案中,治疗效果包括以下中的一者或多者:在施用剂或包含剂的组合物之后,青光眼和/或IOP升高降低/减轻、青光眼和/或IOP升高的严重程度降低/减轻(例如,减轻或抑制青光眼和/或IOP升高的发展)、青光眼和IOP升高相关影响的症状降低/减轻、青光眼和IOP升高相关影响的症状发作延迟、青光眼和IOP升高相关影响的症状严重程度减轻、急性发作的严重程度减轻、青光眼和IOP升高相关影响的症状数量减少、青光眼和IOP升高相关影响的症状潜伏期缩短、青光眼和IOP升高相关影响的症状改善、继发性症状减轻、继发性感染减轻、青光眼和/或IOP升高复发的预防、复发发作的次数或频率减少、症状发作之间的潜伏期延长、达到持续进展的时间增加、缓解加速以及/或者替代性疗法的功效增加或对替代性疗法的耐受性减少。预防效果可以包括在施用治疗方案之后,完全或部分避免/抑制或延迟青光眼和/或IOP升高的发展/进展(诸如,完全或部分避免/抑制或延迟)。青光眼和/或IOP升高的治疗涵盖治疗已经被诊断为患有处于任何临床阶段或表现的任何形式的青光眼和/或IOP升高的受试者、延迟青光眼和/或IOP升高的症状或体征的发作或演变或加重或恶化,以及/或者预防和/或减轻青光眼和/或IOP升高的严重程度。

[0090] 本公开还提供了鉴定发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加的受试者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括确定或已经确定在获自受试者的生物样品中存在或不存在编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子(诸如基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)。当受试者缺乏ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子(例如,受试者在基因型上被归类为ARHGEF12参考型)时,则该受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加。当受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子(例如,受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的或纯合的)时,则受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险降低。

[0091] 与不具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的拷贝相比,具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的单个拷贝更能保护受试者免于发展成青光眼和/或IOP升高。不受任何特定理论或作用机制的限制,据信ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的单拷贝(即,对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的)能够保护受试者免于发展为青光眼和/或IOP升高,并且还据信具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的两个拷贝(即,对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是纯合的)可相对于具有单拷贝的受试者,更能保护受试者免于发展为青光眼和/或IOP升高。因此,在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的单拷贝可能不是完全保护性的,而是可以部分或不完全地保护受试者免于发展为青光眼和/或IOP升高。虽然不希望受任何特定理论的束缚,但是可能存在参与发展为青光眼和/或IOP升高的其他因素或分子,这些因素或分子仍然存在于具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子的单拷贝的受试者中,从而导致不能完全保护免于发展为青光眼和/或IOP升高。

[0092] 在一些实施方案中,所述方法包括确定或已经确定在获自受试者的生物样品中存在或不存在编码人ARHGEF12多肽的ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子(诸如基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)。当受试者缺乏ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子(例如,受试者在基因型上被归类为ARHGEF12参考型)时,则该受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险降低。当受试者具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子(即,受试者对

于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的或纯合的)时,则受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险增加。

[0093] 与不具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的拷贝相比,具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的单个拷贝使受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险增加。不受任何特定理论或作用机制的限制,据信ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的单拷贝(即,对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的)增加受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险,并且还据信具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的两个拷贝(即,对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是纯合的)相对于具有单拷贝的受试者,进一步增加受试者发展为青光眼和/或IOP升高的风险。因此,在一些实施方案中,ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的单个拷贝可以是受试者发展成青光眼和/或IOP升高的部分或不完全风险。虽然不希望受任何特定理论的束缚,但是可能存在参与发展为青光眼和/或IOP升高的其他因素或分子,这些因素或分子仍然存在于具有ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子的单拷贝的受试者中,从而导致发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加。

[0094] 在来自受试者的生物样品中确定受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子还是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子以及/或者确定受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子还是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子可以通过本文所述的任何方法进行。在一些实施方案中,这些方法可在体外进行。在一些实施方案中,这些方法可原位进行。在一些实施方案中,这些方法可在体内进行。在这些实施方案中的任一项中,核酸分子可存在于从受试者获得的细胞内。

[0095] 在一些实施方案中,当受试者被鉴定为发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加时,用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂以及/或者ARHGEF12抑制剂进一步治疗该受试者,如本文所述。例如,当受试者是ARHGEF12参考型并因此发展为青光眼和/或IOP升高的风险增加时,向该受试者施用ARHGEF12激动剂。在一些实施方案中,还向此类受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂。在一些实施方案中,当受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的时,以等于或低于标准剂量的剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且还可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。在一些实施方案中,当受试者对于ARHGEF12预测的功能获得变体是杂合的时,以等于或大于标准剂量的剂量向受试者施用治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,并且还可向受试者施用ARHGEF12抑制剂。在一些实施方案中,受试者是ARHGEF12参考型。在一些实施方案中,受试者对于ARHGEF12预测的功能丧失变体是杂合的。

[0096] 本公开还提供了检测来自受试者的生物样品中存在或不存在ARHGEF12预测的功能丧失变体基因组核酸分子和/或ARHGEF12预测的功能获得变体基因组核酸分子,以及/或者来自受试者的生物样品中存在或不存在ARHGEF12预测的功能丧失变体mRNA分子和/或来自受试者的生物样品中存在或不存在ARHGEF12预测的功能获得变体mRNA,以及/或者来自受试者的生物样品中存在或不存在由mRNA分子产生的ARHGEF12预测的功能丧失变体cDNA分子和/或ARHGEF12预测的功能获得变体cDNA分子的方法。应理解,群体内的基因序列和由此类基因编码的mRNA分子可因多态性诸如单核苷酸多态性而变化。本文提供的ARHGEF12变体基因组核酸分子、ARHGEF12变体mRNA分子和ARHGEF12变体cDNA分子的序列仅为示例性序列。ARHGEF12变体基因组核酸分子、变体mRNA分子和变体cDNA分子的其他序列也是可能的。

[0097] 生物样品可来源于来自受试者的任何细胞、组织或生物流体。生物样品可包括任何临床相关组织,诸如骨髓样品、肿瘤活检、细针抽吸物或体液样品,诸如血液、龈沟液、血浆、血清、淋巴液、腹水、囊液或尿液。在一些情况下,样品包括口腔拭子。本文所公开的方法中使用的生物样品可基于测定形式、检测方法的性质以及用作样品的组织、细胞或提取物而变化。生物样品可根据所采用的测定进行不同处理。例如,当检测任何ARHGEF12变体核酸分子时,可以采用被设计来分离生物样品或使生物样品富集基因组DNA的初步处理。多种技术可用于此目的。当检测任何ARHGEF12变体mRNA分子的水平时,可以采用不同的技术来使生物样品富集mRNA分子。可使用各种方法来检测mRNA分子的存在或水平或特定变体基因组DNA位点的存在。

[0098] 在一些实施方案中,检测受试者中的人ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子包括对从受试者获得的生物样品进行测定或基因分型,以确定生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子和/或生物样品中的ARHGEF12 mRNA分子和/或生物样品中的由mRNA分子产生的ARHGEF12 cDNA分子是否包含导致功能丧失(部分或完全)或预测会导致功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。

[0099] 在一些实施方案中,检测受试者中的人ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子包括对从受试者获得的生物样品进行测定或基因分型,以确定生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子和/或生物样品中的ARHGEF12 mRNA分子和/或生物样品中的由mRNA分子产生的ARHGEF12 cDNA分子是否包含导致功能获得或预测会导致功能获得的一种或多种变异。

[0100] 在一些实施方案中,检测受试者中存在或不存在ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子或ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或由mRNA分子产生的cDNA分子),包括对从受试者获得的生物样品进行测定。所述测定确定生物样品中的核酸分子是否包含特定的核苷酸序列。

[0101] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能获得变体的核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶(对于基因组核酸分子);在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615(对于mRNA分子);在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615(对于cDNA分子)。

[0102] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能丧失变体的核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤(对于基因组核酸分子);在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59

的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614(对于cDNA分子)。

[0103] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能丧失变体的核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶(对于基因组核酸分子);在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163(对于mRNA分子);在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163(对于cDNA分子)。

[0104] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能丧失变体的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤(对于基因组核酸分子)。

[0105] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能丧失变体的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶(对于基因组核酸分子)。

[0106] 在一些实施方案中,编码ARHGEF12预测的功能丧失变体的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶(对于基因组核酸分子)。

[0107] 在一些实施方案中,核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶或其互补物、在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤或其互补物、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶或其互补物,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶或其互补物。

[0108] 在一些实施方案中,ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列包含:i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;或者iii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物。

[0109] 在一些实施方案中,ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列包含:i)在对应于以下

位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物、根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。

[0110] 在一些实施方案中,生物样品包含细胞或细胞裂解物。此类方法可以还包括,例如,从受试者获得包含ARHGEF12基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,以及如果是mRNA,任选地将mRNA逆转录为cDNA。此类测定可以包括,例如确定特定ARHGEF12核酸分子的这些位置的身份。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0111] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子、ARHGEF12 mRNA分子或ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含导致功能丧失(部分或完全)或预测会导致功能丧失(部分或完全)或导致功能获得(部分或完全)或预测会导致功能获得(部分或全部)的一种或多种变异。

[0112] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939或其互补物的位置;ii)生物样品中ARHGEF12mRNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;和/或iii)生物样品中的由mRNA产生的ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含以下各项时:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,

046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子。

[0113] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698或其互补物的位置;ii)生物样品中ARHGEF12mRNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;和/或iii)生物样品中的由mRNA产生的ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含以下各项时:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者iii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0114] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048或其互补物的位置;ii)生物样品中ARHGEF12mRNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;和/或iii)生物样品中的由mRNA产生的ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的

位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含以下各项时: i) 在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶; ii) 在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者iii) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0115] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置,或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处包含腺嘌呤时,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0116] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置,或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处包含胞嘧啶时,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0117] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置,或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处包含胞嘧啶时,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0118] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939或其互补物、根据SEQ ID NO:3的位置143,698或其互补物、根据SEQ ID NO:4的位置141,048或其互补物、根据SEQ ID NO:5的位置73,039或其互补物、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或其互补物,或根据SEQ ID NO:7的位置141,978或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处包含胸腺嘧啶时,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含以下各项时:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0119] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的 ARHGEF12 mRNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物、根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物、根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物、根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物、根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶时:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤时:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614或根据SEQ ID NO:31的位置4,297;或者包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶时:根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0120] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括对生物样品中的由mRNA分子产生的ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中所述测序部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物、根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物、根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物、根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物、根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID

NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶时:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能获得变体核酸分子。当生物样品中的ARHGEF12核酸分子的测序部分包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤时:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614;或者在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,则生物样品中的ARHGEF12核酸分子是ARHGEF12预测的功能丧失变体核酸分子。

[0121] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)使生物样品与引物接触,所述引物与以下项的核苷酸序列的一部分杂交:i)ARHGEF12基因组核酸分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置;ii)ARHGEF12 mRNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;以及/或者iii)ARHGEF12 cDNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;b)使引物延伸至少通过以下项的核苷酸序列的位置:i)ARHGEF12基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939;ii)ARHGEF12 mRNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或根据SEQ ID NO:22的位置3,054;以及/或者iii)ARHGEF12 cDNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ

ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615。

[0122] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)使生物样品与引物接触,所述引物与以下项的核苷酸序列的一部分杂交:i) ARHGEF12基因组核酸分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置;ii) ARHGEF12mRNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;以及/或者iii) ARHGEF12 cDNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614;b)使引物延伸至少通过以下项的核苷酸序列的位置:i) ARHGEF12基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698;ii) ARHGEF12 mRNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;以及/或者iii) ARHGEF12 cDNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者iii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614。

[0123] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)使生物样品与引物接触,所述引物与以下项的核苷酸序列的一部分杂交:i) ARHGEF12基因组核酸分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置;ii) ARHGEF12mRNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;以及/或者iii) ARHGEF12cDNA分子,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;b)使引物延伸至少

通过以下项的核苷酸序列的位置:i) ARHGEF12基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048;ii) ARHGEF12 mRNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;以及/或者iii) ARHGEF12 cDNA分子,所述位置对应于:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;ii) 在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者iii) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163。

[0124] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a) 使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置;b) 使引物延伸至少通过ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤。

[0125] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a) 使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置;b) 使引物延伸至少通过ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶。

[0126] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a) 使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置;b) 使引物延伸至少通过ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶。

[0127] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a) 使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根

据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;b)使引物延伸至少通过ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:5的位置73,039、根据SEQ ID NO:6的位置121,307或根据SEQ ID NO:7的位置141,978;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤、在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶。

[0128] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12 mRNA分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;b)使引物延伸至少通过ARHGEF12 mRNA分子的核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163,以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者iii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID

NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163。

[0129] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)使生物样品与引物接触,所述引物与ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列的一部分杂交,所述核苷酸序列的一部分接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;b)使引物延伸至少通过ARHGEF12 cDNA分子的核苷酸序列的对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054、根据SEQ ID NO:54的位置2,615、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924、根据SEQ ID NO:61的位置3,614、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614;或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163。

[0130] 在一些实施方案中,测定包括对整个核酸分子进行测序。在一些实施方案中,仅分析ARHGEF12基因组核酸分子。在一些实施方案中,仅分析ARHGEF12 mRNA。在一些实施方案中,仅分析从ARHGEF12 mRNA获得的ARHGEF12 cDNA。

[0131] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补

物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0132] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人 ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或

其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0133] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0134] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0135] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的

位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0136] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人 ARHGEF12多肽的核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0137] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人 ARHGEF12多肽的基因组核酸分子的至少一部分,其中扩增部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;b)用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及d)检测可检测标记。

[0138] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a)扩增编码人 ARHGEF12多肽的mRNA分子的至少一部分,其中扩增部分包含:i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;或者iii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位

置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:i) 在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;ii) 在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;或者iii) 在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及d) 检测可检测标记。

[0139] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:a) 扩增编码人 ARHGEF12多肽的cDNA分子的至少一部分,其中扩增部分包含:i) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;ii) 在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;或者iii) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;b) 用可检测标记来标记所扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子与包含改变特异性探针的支持物接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核酸序列包含:i) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ

ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;或者ii) 在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;或者iii) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;以及d) 对可检测标记进行检测。

[0140] 在一些实施方案中,核酸分子是mRNA,并且确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录成cDNA。

[0141] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物; ii) 在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;以及/或者iii) 在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物,以及检测可检测标记。

[0142] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物;ii) 在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;以及/或者iii) 在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补

物,以及检测可检测标记。

[0143] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及/或者iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物,以及检测可检测标记。

[0144] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤或其互补物;以及检测可检测标记。

[0145] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶或其互补物;以及检测可检测的标记。

[0146] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶或其互补物;以及检测可检测的标记。

[0147] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物;在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物;以及检测可检测标记。

[0148] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物、根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物,或根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物、根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物,或根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物;或者iii)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及检测可检测标记。

[0149] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定包括:使生物样品中的核酸分子与包含可检测标记的改变特异性探针接触,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与扩增的核酸分子的核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的核苷酸序列包含:i)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物;ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;iii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;以及检测可检测标记。

[0150] 改变特异性聚合酶链式反应技术可用于检测核酸序列中的突变,诸如SNP。可使用改变特异性引物是因为当与模板存在失配时,DNA聚合酶将不延伸。

[0151] 在一些实施方案中,样品中的核酸分子是mRNA,且在扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。在一些实施方案中,核酸分子存在于从受试者获得的细胞内。

[0152] 在一些实施方案中,所述测定包括使生物样品与引物或探针,诸如改变特异性引

物或改变特异性探针接触,所述引物或探针在严格条件下与ARHGEF12变体基因组序列、变体mRNA序列或变体cDNA序列特异性杂交,而不与相应的ARHGEF12参考序列特异性杂交;以及确定是否已经发生杂交。

[0153] 在一些实施方案中,测定包括RNA测序(RNA-Seq)。在一些实施方案中,测定还包括诸如通过逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)将mRNA逆转录成cDNA。

[0154] 在一些实施方案中,所述方法利用足够核苷酸长度的探针和引物以结合到靶核酸序列,并且特异性地检测和/或鉴定包含ARHGEF12变体基因组核酸分子、变体mRNA分子或变体cDNA分子的多核苷酸。杂交条件或反应条件可由操作人员确定以实现此结果。核苷酸长度可为足以用于所选择的检测方法(包括本文描述或例示的任何测定)的任何长度。此类探针和引物可在高严格杂交条件下与靶核苷酸序列特异性杂交。探针和引物可具有与靶核苷酸序列内连续核苷酸的完全核苷酸序列同一性,但可通过常规方法设计不同于靶核苷酸序列并保留特异性检测和/或鉴定靶核苷酸序列的能力的探针。探针和引物可与靶核酸分子的核苷酸序列具有约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%序列同一性或互补性。

[0155] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含如下核苷酸序列:所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子);i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615(对于mRNA分子);ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615(对于cDNA分子),可使生物样品经受使用引物对的扩增方法,所述引物对包含来源于与以下各项邻近的5'侧接序列的第一引物:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615;以及来源于与以下各项邻近的3'侧接序列的第二引物:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据

SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,以产生指示在编码以下各项的位置处存在SNP的扩增子:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可从引物对加一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地引物对侧接包含如下位置的区域,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,以及在如下位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或根据SEQ ID NO:23的位置2,615;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615。

[0156] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含如下核苷酸序列:所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤(基因组核酸分子);i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614(对于mRNA分子);ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位

置3,614(对于cDNA分子),可使生物样品经受使用引物对的扩增方法,所述引物对包含来源于与以下各项邻近的5'侧接序列的第一引物:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614;以及来源于与以下各项邻近的3'侧接序列的第二引物:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614,以产生指示在编码以下各项的位置处存在SNP的扩增子:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可从引物对加一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地引物对侧接包含如下位置的区域,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者ii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614,以及在如下位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤;i)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或根据SEQ ID NO:30的位置3,614;或者iii)在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56

的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614。

[0157] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含如下核苷酸序列:所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子);i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163(对于mRNA分子);ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163(对于cDNA分子),可使生物样品经受使用引物对的扩增方法,所述引物对包含来源于与以下各项邻近的5'侧接序列的第一引物:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,以及来源于与以下各项邻近的3'侧接序列的第二引物:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,以产生指示在编码以下各项的位置处存在SNP的扩增子:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可从引物对加一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离

的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地引物对侧接包含如下位置的区域,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163,以及在如下位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸,所述位置包含:在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶;i)在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或根据SEQ ID NO:38的位置3,163;或者ii)在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163。

[0158] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤(基因组核酸分子)的核苷酸序列,可使生物样品经受使用引物对的扩增方法以产生指示在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处编码胞嘧啶的位置处SNP的存在的扩增子,所述引物对包含:第一引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的胞嘧啶相邻的5'侧接序列;以及第二引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的胞嘧啶相邻的3'侧接序列。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以是引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地,所述引物对侧接包括以下位置的区域,所述位置包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,以及在包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤的位置的每一侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个核苷酸。

[0159] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶(基因组核酸分子)的核苷酸序列,可使生物样品经受使用引物对的扩增方法以产生指示在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处编码胞嘧啶的位置处SNP的存在的扩增子,所述引物对包含:第一引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶相邻的5'侧接序列;以及第二引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶相邻的3'侧接序列。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以是引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩

扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地,所述引物对侧接包括以下位置的区域,所述位置包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,以及在包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶的位置的每一侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个核苷酸。

[0160] 在一些实施方案中,为了确定生物样品内的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是否包含有包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶(基因组核酸分子)的核苷酸序列,可使生物样品经受使用引物对的扩增方法以产生指示在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处编码胞嘧啶的位置处SNP的存在的扩增子,所述引物对包含:第一引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶相邻的5'侧接序列;以及第二引物,其来源于与在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶相邻的3'侧接序列。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以是引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度至可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可从一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限,或约两万个核苷酸碱基对。任选地,所述引物对侧接包括以下位置的区域,所述位置包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,以及在包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶的位置的每一侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个核苷酸。

[0161] 可由mRNA和/或cDNA序列产生类似的扩增子。PCR引物对可以例如通过使用意图用于此目的的计算机程序来源于已知的序列,所述计算机程序诸如Vector NTI版本10的PCR引物分析工具(Informax Inc.,Bethesda Md.);PrimerSelect(DNASTAR Inc.,Madison,Wis.);以及Primer3(版本0.4.0.COPYRGT.,1991,Whitehead Institute for Biomedical Research,Cambridge,Mass.)。另外,可视觉扫描序列并使用已知指南手动鉴定引物。

[0162] 核酸测序技术的说明性实例包括但不限于链终止子(Sanger)测序和染料终止子测序。其他方法涉及除了测序以外的核酸杂交方法,其包括使用针对纯化的DNA、扩增的DNA和固定细胞制品的标记的引物或探针(荧光原位杂交(FISH))。在一些方法中,可在检测之前或在检测的同时对靶核酸分子进行扩增。核酸扩增技术的例示性实例包括但不限于聚合酶链式反应(PCR)、连接酶链式反应(LCR)、链置换扩增(SDA)以及基于核酸序列的扩增(NASBA)。其他方法包括但不限于连接酶链反应、链置换扩增反应和嗜热SDA(tSDA)。

[0163] 在杂交技术中,可采用严格条件,使得探针或引物特异性地与其靶标杂交。在一些实施方案中,在严格条件下的多核苷酸引物或探针将与其靶序列杂交,其程度可检测地比与其他非靶序列的杂交大诸如至少2倍、至少3倍、至少4倍或更多倍(相对于背景),包括大超过10倍(相对于背景)。在一些实施方案中,在严格条件下的多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少2倍。在一些实施方案中,在严格条件下的多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少3倍。在一些实施方案中,在严格条件下的多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少4倍。在一些实施方案中,在严格条件下的多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大超过10倍(相对于背景)。严格条件是序列依赖性的

且在不同的环境中将是不同的。

[0164] 促进DNA杂交的适当严格性条件(例如6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC),在约45°C下,接着在50°C下进行2X SSC的洗涤)是已知的且可见于Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。通常,用于杂交和检测的严格条件将是其中如下所述的那些:在pH 7.0至8.3时的盐浓度低于约1.5M Na⁺离子、通常约0.01至1.0M Na⁺离子浓度(或其他盐),并且温度对于短探针(例如像10至50个核苷酸)是至少约30°C,且对于较长探针(例如像大于50个核苷酸)是至少约60°C。还可通过添加去稳定剂诸如甲酰胺来实现严格条件。任选地,洗涤缓冲液可包含约0.1%至约1% SDS。杂交的持续时间通常少于约24小时,通常为约4至约12小时。洗涤时间的持续时间将是至少足以达到平衡的时间长度。

[0165] 本公开还提供了检测人ARHGEF12预测的功能丧失多肽或人ARHGEF12预测的功能获得多肽的存在的方法,所述方法包括对从受试者获得的生物样品进行测定,以确定受试者中的ARHGEF12多肽是否含有引起多肽功能丧失(部分或完全)或预测的功能丧失(部分或完全)或功能获得(部分或完全)或预测的功能获得(部分或完全)的一种或多种变异。ARHGEF12预测的功能获得多肽可以是本文所述的ARHGEF12变体多肽中的任一者。在一些实施方案中,所述方法检测ARHGEF12 Tyr973Phe、Tyr954Phe或Tyr870Phe的存在。在一些实施方案中,所述方法检测ARHGEF12 Tyr973Phe的存在。ARHGEF12预测的功能丧失多肽可以是本文所述的ARHGEF12变体多肽中的任一者。在一些实施方案中,所述方法检测ARHGEF12 Tyr1306Cys、Tyr1287Cys、Tyr1203Cys、Glu1156STOP、Glu1137STOP或Glu1053STOP的存在。在一些实施方案中,所述方法检测ARHGEF12 Tyr1306Cys的存在。

[0166] 在一些实施方案中,所述方法包括对从受试者获得的样品进行测定,以确定样品中的ARHGEF12多肽是否包含在对应于以下位置的位置处的苯丙氨酸:根据SEQ ID NO:74的位置973、根据SEQ ID NO:75的位置954、根据SEQ ID NO:76的位置870或根据SEQ ID NO:77的位置870。在一些实施方案中,所述方法包括对从受试者获得的样品进行测定,以确定样品中的ARHGEF12多肽是否包含:在对应于以下位置的位置处的半胱氨酸:根据SEQ ID NO:78的位置1,306、根据SEQ ID NO:79的位置1,287或根据SEQ ID NO:80的位置1,203。在一些实施方案中,所述方法包括对从受试者获得的样品进行测定,以确定样品中的ARHGEF12多肽是否在对应于以下位置的位置处终止:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。

[0167] 在一些实施方案中,检测步骤包括对包含对应于以下位置的位置的多肽的至少一部分进行测序:根据SEQ ID NO:74或SEQ ID NO:70的位置973、根据SEQ ID NO:75或SEQ ID NO:71的位置954、根据SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:72的位置870,或者根据SEQ ID NO:77或SEQ ID NO:73的位置870。在一些实施方案中,检测步骤包括对包含对应于以下位置的位置的多肽的至少一部分进行测序:根据SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:70的位置1,306、根据SEQ ID NO:79或SEQ ID NO:71的位置1,287或根据SEQ ID NO:80的位置1,203。在一些实施方案中,检测步骤包括对包含对应于以下位置的位置的多肽的至少一部分进行测序:根据SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:70的位置1,156、根据SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:71的位置1,137,或者根据SEQ ID NO:83或SEQ ID NO:72的位置1,053。

[0168] 在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于以下位置的位置的多肽的

存在的免疫测定:根据SEQ ID NO:74或SEQ ID NO:70的位置973、根据SEQ ID NO:75或SEQ ID NO:71的位置954、根据SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:72的位置870,或者根据SEQ ID NO:77或SEQ ID NO:74的位置870。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于以下位置的位置的多肽的存在的免疫测定:根据SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:70的位置1,306、根据SEQ ID NO:79或SEQ ID NO:71的位置1,287,或者根据SEQ ID NO:80或SEQ ID NO:72的位置1,203。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于以下位置的位置的多肽的存在的免疫测定:根据SEQ ID NO:81或SEQ ID NO:70的位置1,156、根据SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:71的位置1,137,或者根据SEQ ID NO:83或SEQ ID NO:72的位置1,053。

[0169] 在一些实施方案中,当受试者不具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险增加。在一些实施方案中,当受试者具有ARHGEF12预测的功能丧失多肽时,受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险降低。在一些实施方案中,当受试者具有ARHGEF12预测的功能获得多肽时,受试者发展成青光眼和/或IOP升高的风险增加。

[0170] 本公开还提供了与ARHGEF12变体基因组核酸分子、ARHGEF12变体mRNA分子和/或ARHGEF12变体cDNA分子(诸如本文公开的任何基因组变体核酸分子、mRNA变体分子和cDNA变体分子)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,该部分包括对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的位置132,939、根据SEQ ID NO:16的位置3,749、根据SEQ ID NO:17的位置3,191、根据SEQ ID NO:18的位置3,079、根据SEQ ID NO:19的位置3,692、根据SEQ ID NO:20的位置3,046、根据SEQ ID NO:21的位置2,925、根据SEQ ID NO:22的位置3,054、根据SEQ ID NO:23的位置2,615、根据SEQ ID NO:47的位置3,749、根据SEQ ID NO:48的位置3,191、根据SEQ ID NO:49的位置3,079、根据SEQ ID NO:50的位置3,692、根据SEQ ID NO:51的位置3,046、根据SEQ ID NO:52的位置2,925、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或根据SEQ ID NO:54的位置2,615。

[0171] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,该部分包括对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:3的位置143,698、根据SEQ ID NO:24的位置4,748、根据SEQ ID NO:25的位置4,190、根据SEQ ID NO:26的位置4,078、根据SEQ ID NO:27的位置4,691、根据SEQ ID NO:28的位置4,045、根据SEQ ID NO:29的位置3,924、根据SEQ ID NO:30的位置3,614、根据SEQ ID NO:55的位置4,748、根据SEQ ID NO:56的位置4,190、根据SEQ ID NO:57的位置4,078、根据SEQ ID NO:58的位置4,691、根据SEQ ID NO:59的位置4,045、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或根据SEQ ID NO:61的位置3,614。

[0172] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,该部分包括对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:4的位置141,048、根据SEQ ID NO:31的位置4,297、根据SEQ ID NO:32的位置3,739、根据SEQ ID NO:33的位置3,627、根据SEQ ID NO:34的位置4,240、根据SEQ ID NO:35的位置3,594、根据SEQ ID NO:36的位置3,473、根据SEQ ID NO:37的位置3,602、根据SEQ ID NO:38的位置3,163、根据SEQ ID NO:62的位置4,297、根据SEQ ID NO:63的位置3,379、根据SEQ ID NO:64的位置3,627、根据SEQ ID NO:65的位置4,240、根据SEQ ID NO:66的位置3,594、根据SEQ ID NO:67的位置3,473、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或根据SEQ ID NO:69的位置3,163。

[0173] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,所述部

分包括对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置。

[0174] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,所述部分包括对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置。

[0175] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与ARHGEF12核酸分子的一部分杂交,所述部分包括对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置。

[0176] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子包含至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约55个、至少约60个、至少约65个、至少约70个、至少约75个、至少约80个、至少约85个、至少约90个、至少约95个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个、至少约2000个、至少约3000个、至少约4000个或至少约5000个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,此类分离的核酸分子包含至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个或至少约25个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含至少约18个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含至少约15个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含约10个至约35个、约10个至约30个、约10个至约25个、约12个至约30个、约12个至约28个、约12个至约24个、约15个至约30个、约15个至约25个、约18个至约30个、约18个至约25个、约18个至约24个或约18个至约22个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含约18个至约30个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含至少约15个核苷酸至至少约35个核苷酸或由其组成。

[0177] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ARHGEF12变体核酸分子(诸如基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)杂交。此类核酸分子可用作例如本文描述或例示的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,其各自在本文其他各处更详细地描述,并且可用于本文所述的任何方法中。

[0178] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与以下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ARHGEF12变体基因组核酸分子、ARHGEF12变体mRNA分子和/或ARHGEF12变体cDNA分子具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或由其组成。

[0179] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:i)根据SEQ ID NO:2的位置132,939或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ

ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615或其互补物。在一些实施方案中,改变特异性探针或改变特异性引物包含与包含对应于以下位置的位置的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列:i)根据SEQ ID NO:2的位置132,938-132,940或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:16的位置3,748-3-750或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,190-3,192或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,078-3,080或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,691-3,693或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,045-3,047或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,924-2,926或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,053-3,055或其互补物,或者根据SEQ ID NO:23的位置2,614-2,616或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:47的位置3,748-3,750或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,190-3,192或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,078-3,080或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,691-3,693或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,045-3,047或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,924-2,926或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,053-3,055或其互补物,或者根据SEQ ID NO:54的位置2,614-2,616或其互补物。

[0180] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:i)根据SEQ ID NO:3的位置143,698或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物。在一些实施方案中,改变特异性探针或改变特异性引物包含与包含对应于以下位置的位置的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列:i)根据SEQ ID NO:3的位置143,697-143,699或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:24的位置4,747-4,749或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,189-4,191或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,077-4,079或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,690-4,692或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,044-4,046或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,923-3,925或其互补物,或者根据SEQ ID NO:30的位置3,613-3,615或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:55的位置4,747-4,749或其互补物、根据SEQ ID NO:56的4,189-4,191或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,077-4,079或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,690-

4,692或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,044-4,046或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,923-3,925或其互补物,或者根据SEQ ID NO:61的位置3,613-3,615或其互补物。

[0181] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:i)根据SEQ ID NO:4的位置141,048或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。在一些实施方案中,改变特异性探针或改变特异性引物包含与包含对应于以下位置的位置的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列:i)根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050或其互补物;ii)根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604或其互补物,或者根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165或其互补物;以及/或者iii)根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604或其互补物,或者根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165或其互补物。

[0182] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置或其互补物。

[0183] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置或其互补物。

[0184] 在一些实施方案中,分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置或其互补物。

[0185] 在一些实施方案中,改变特异性探针和改变特异性引物包含DNA。在一些实施方案

中,改变特异性探针和改变特异性引物包含RNA。

[0186] 在一些实施方案中,本文所述的探针和引物(包括改变特异性探针和改变特异性引物)具有与本文公开的任何核酸分子或其互补物特异性杂交的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述探针和引物在严格条件下与本文公开的核酸分子中的任一种特异性地杂交。

[0187] 在一些实施方案中,引物(包括改变特异性引物)可用于第二代测序或高通量测序中。在一些情况下,可修饰引物,包括改变特异性引物。特别地,引物可包含在例如大规模平行签名测序(MPSS)、聚合酶克隆测序(Polony sequencing)和454焦磷酸测序的不同步骤中使用的各种修饰。可在所述过程的几个步骤中使用修饰的引物,包括在克隆步骤中使用生物素化的引物,并且在珠粒装载步骤和检测步骤中使用荧光标记的引物。通常使用双端测序(paired-end)标签文库进行聚合酶克隆测序,其中每个DNA模板分子的长度约为135bp。在珠粒装载步骤和乳液PCR中使用生物素化的引物。在检测步骤中使用荧光标记的简并九聚物寡核苷酸。衔接子可包含用于将DNA文库固定到链霉亲和素包被的珠粒上的5'-生物素标签。

[0188] 本文描述的探针和引物可用于检测本文公开的ARHGEF12变体基因组核酸分子、ARHGEF12变体mRNA分子和/或ARHGEF12变体cDNA分子中的任一种内的核苷酸变异。本文描述的引物可用于扩增ARHGEF12变体基因组核酸分子、ARHGEF12变体mRNA分子或ARHGEF12变体cDNA分子或其片段。

[0189] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:8的位置3,749的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,749处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:9的位置3,191的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,191处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:17的位置3,191的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:10的位置3,079的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,079处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处

的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:18的位置3,079的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:11的位置3,692的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,692处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:19的位置3,692的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:12的位置3,046的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,046处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:20的位置3,046的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:13的位置2,925的位置处的腺嘌呤(而不是位置2,925处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:21的位置2,925的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:14的位置3,054的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,054处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:22的位置3,054的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:15的位置2,615的位置处的腺嘌呤(而不是位置2,615处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:23的位置2,615的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:39的位置3,749的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,749处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据

SEQ ID NO:40的位置3,191的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,191处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:48的位置3,191的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:41的位置3,079的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,079处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:49的位置3,079的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:42的位置3,692的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,692处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:50的位置3,692的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:43的位置3,046的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,046处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:51的位置3,046的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:44的位置2,925的位置处的腺嘌呤(而不是位置2,925处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:52的位置2,925的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:45的位置3,054的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,054处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:53的位置3,054的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:46的位置2,615的位置处的腺嘌呤(而不是位置2,615处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶(而不是

腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:54的位置2,615的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。

[0190] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:8的位置4,748的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,748处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:9的位置4,190的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,190处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:25的位置4,190的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:10的位置4,078的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,078处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:26的位置4,078的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:11的位置4,691的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,691处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:27的位置4,691的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:12的位置4,045的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,045处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:28的位置4,045的位置处的鸟嘌呤互补的引物的

核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:13的位置3,924的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,924处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:29的位置3,924的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:15的位置3,614的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,614处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:30的位置3,614的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:39的位置4,748的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,748处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:40的位置4,190的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,190处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:56的位置4,190的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:41的位置4,078的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,078处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:57的位置4,078的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:42的位置4,691的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,691处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:58的位置4,691的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:43的位置4,045的位置处的腺嘌呤(而不是位置4,045处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定

ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:59的位置4,045的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:44的位置3,924的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,924处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:60的位置3,924的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:46的位置3,614的位置处的腺嘌呤(而不是位置3,614处的鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:61的位置3,614的位置处的鸟嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。

[0191] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:8的位置4,297的位置处的鸟嘌呤(而不是位置4,297处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:9的位置3,739的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,739处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:10的位置3,627的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,627处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存

在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:11的位置4,240的位置处的鸟嘌呤(而不是位置4,240处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:12的位置3,594的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,594处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:13的位置3,473的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,473处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:14的位置3,602的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,602处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:15的位置3,163的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,163处的尿嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 mRNA分子中对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:39的位置4,297的位置处的鸟嘌呤(而不是位置4,297处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:40的位置3,379的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,379处的胸腺嘧啶)杂交,则所

扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:41的位置3,627的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,627处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:42的位置4,240的位置处的鸟嘌呤(而不是位置4,240处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:43的位置3,594的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,594处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:44的位置3,473的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,473处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:45的位置3,602的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,602处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。此外,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:46的位置3,163的位置处的鸟嘌呤(而不是位置3,163处的胸腺嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12 cDNA分子中对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体cDNA分子的存在。在一些实施方案

中,与在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。

[0192] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。

[0193] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是胞嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:6的第121,307位的位置处的胞嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'端。

[0194] 本公开还提供了包含上述引物中的任一种的引物对。例如,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:1的位置132,939的位置处的腺嘌呤(而不是胞嘧啶)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12参考基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-端之一与特定ARHGEF12核酸分子中对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶(而不是腺嘌呤)杂交,则所扩增片段的存在将指示ARHGEF12变体基因组核酸分子的存在。

[0195] 在本公开的语境中,“特异性杂交”意指探针或引物(诸如,改变特异性探针或改变特异性引物)不与编码ARHGEF12参考基因组核酸分子、ARHGEF12参考mRNA分子和/或ARHGEF12参考cDNA分子的核酸序列杂交。

[0196] 在一些实施方案中,探针(诸如改变特异性探针)包含标记。在一些实施方案中,所述标记是荧光标记、放射性标记或生物素。

[0197] 本公开还提供了包含本文所公开的探针中的任一种或多种所附接的基底的支持物。固体支持物是分子(诸如本文公开的探针中的任一种)可与其结合的固态基底或支持物。固体支持物的一种形式是阵列。固体支持物的另一种形式是阵列检测物。阵列检测物是多种不同的探针以阵列、网格或其他组织化模式与其偶联的固体支持物。固态基底的一种形式是微量滴定皿,诸如标准96孔类型。在一些实施方案中,可采用通常每孔含有一个阵列的多孔玻璃载片。

[0198] 本公开还提供了包含本文所述的ARHGEF12核酸分子中的任一种(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物以及本文所述的改变特异性引物或改变特异性探针中的任一种,或由其组成的分子复合物。在一些实施方案中,分子复合物中的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补物是单链的。在一些实施方案中,ARHGEF12核酸分子是本文所述的基因组核酸分子中的任一种。在一些实施方案中,ARHGEF12核酸分子是本文所述的mRNA分子中的任一种。在一些实施方案中,ARHGEF12核酸

分子是本文所述的cDNA分子中的任一种。在一些实施方案中,分子复合物包含本文所述的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)中的任一种或其互补物以及本文所述的改变特异性引物中的任一种,或由其组成。在一些实施方案中,分子复合物包含本文所述的ARHGEF12核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)中的任一种或其互补物以及本文所述的改变特异性探针中的任一种,或由其组成。

[0199] 在一些实施方案中,分子复合物包含与基因组核酸分子杂交的改变特异性引物或改变特异性探针或由其组成,所述基因组核酸分子包含编码ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中改变特异性引物或改变特异性探针与在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物杂交。

[0200] 在一些实施方案中,分子复合物包含改变特异性引物或改变特异性探针或者由其组成,所述改变特异性引物或改变特异性探针与在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子杂交。

[0201] 在一些实施方案中,分子复合物包含含有SEQ ID NO:4的基因组核酸分子或者由其组成。

[0202] 在一些实施方案中,分子复合物包含改变特异性引物或改变特异性探针或者由其组成,所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子杂交,其中所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶杂交:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物。

[0203] 在一些实施方案中,分子复合物包含改变特异性引物或改变特异性探针或者由其组成,所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与在对应于以下位置的位置处的UAA密码子杂交:根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299、根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741、根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629、根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242、根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596、根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475、根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604或根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165。

[0204] 在一些实施方案中,分子复合物包含如下mRNA分子或由如下mRNA分子组成:所述mRNA分子包含SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37或SEQ ID NO:38。

[0205] 在一些实施方案中,分子复合物包含改变特异性引物或改变特异性探针或者由其组成,所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子杂交,其中所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶杂交:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物。

[0206] 在一些实施方案中,分子复合物包含改变特异性引物或改变特异性探针或者由其组成,所述改变特异性引物或所述改变特异性探针与在对应于以下位置的位置处的TAA密码子杂交:根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299、根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741、根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629、根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242、根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596、根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475、根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604或根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165。

[0207] 在一些实施方案中,分子复合物包含如下cDNA分子或由如下cDNA分子组成:所述cDNA分子包含SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:69。

[0208] 在一些实施方案中,分子复合物包含含有标记的改变特异性探针或改变特异性引物。在一些实施方案中,所述标记是荧光标记、放射性标记或生物素。在一些实施方案中,分子复合物还包含非人聚合酶。

[0209] 本公开还提供了分离的核酸分子,所述分离的核酸分子包含编码人ARHGEF12变体多肽的核苷酸序列。在一些实施方案中,ARHGEF12变体多肽在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置,或其互补物处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约90%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约92%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约94%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约96%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:81具有至少约98%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:81的ARHGEF12变体多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:81组成的ARHGEF12变体多肽。

[0210] 在一些实施方案中,ARHGEF12变体多肽在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置,或其互补物处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约90%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置

1,136的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约92%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约94%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约96%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:82具有至少约98%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止。在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:82的ARHGEF12变体多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:82组成的ARHGEF12变体多肽。

[0211] 在一些实施方案中,ARHGEF12变体多肽在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置,或其互补物处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约90%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约92%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约94%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约96%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ARHGEF12变体多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:83具有至少约98%序列同一性,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:83的ARHGEF12变体多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:83组成的ARHGEF12变体多肽。

[0212] ARHGEF12参考基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:1列出。参见SEQ ID NO:1,位置132,939是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:1,位置143,698是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:1,位置141,048是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:1,位置73,039是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:1,位置121,307是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:1,位置141,978是鸟嘌呤。

[0213] 存在ARHGEF12的一种变体基因组核酸分子,其中在位置132,939(参见SEQ ID NO:1)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:2列出。

[0214] 存在ARHGEF12的另一种变体基因组核酸分子,其中在位置143,698(参见SEQ ID

NO:1)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:3列出。

[0215] 存在ARHGEF12的另一种变体基因组核酸分子,其中在位置141,048(参见SEQ ID NO:1)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:4列出。

[0216] 存在ARHGEF12的另一种变体基因组核酸分子,其中在位置73,039(参见SEQ ID NO:1)处的鸟嘌呤被腺嘌呤替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:5列出。

[0217] 存在ARHGEF12的另一种变体基因组核酸分子,其中在位置121,307(参见SEQ ID NO:1)处的腺嘌呤被胞嘧啶替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:6列出。

[0218] 存在ARHGEF12的另一种变体基因组核酸分子,其中在位置141,978(参见SEQ ID NO:1)处的鸟嘌呤被胞嘧啶替换。该ARHGEF12变体基因组核酸分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:7列出。

[0219] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,所述分离的基因组核酸分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子编码在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止的ARHGEF12截短的变体多肽。在一些实施方案中,基因组核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,基因组核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子。

[0220] 在一些实施方案中,基因组核酸分子的核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0221] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%的序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的第141,048位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0222] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0223] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0224] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048-141,050的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0225] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0226] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:4。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:4组成。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:5。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:5组成。

[0227] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含少于完整的基因组DNA序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含本文公开的任何ARHGEF12基因组核酸分子的至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个、至少约2000个、至少约3000个、至少约4000个、至少约5000个、至少约6000个、至少约7000个、至少约8000个、至少约9000个或至少约10000个连续核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含本文公开的任何ARHGEF12基因组核酸分子的至少约1000至至少约2000个连续核苷酸,或由其组成。在一些实施方案中,这些分离的基因组核酸分子包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶。在一些实施方案中,这些分离的基因组核酸分子包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤。

[0228] ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:8列出。参见SEQ ID NO:8,位置3,749是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:8,位置4,748是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:8,位置4,297是鸟嘌呤。

[0229] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:9列出。参见SEQ ID NO:9,位置3,191是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:9,位置4,190是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:9,位置3,739是鸟嘌呤。

[0230] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:10列出。参见SEQ ID NO:10,位置3,079是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:10,位置4,078是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:10,位置3,627是鸟嘌呤。

[0231] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:11列出。参见SEQ ID NO:11,位置3,692是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:11,位置4,691是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:11,位置4,240是鸟嘌呤。

[0232] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:12列出。参见SEQ ID NO:12,位置3,046是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:12,位置4,045是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:12,位置3,594是鸟嘌呤。

[0233] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:13列出。参见SEQ ID NO:13,位置2,925是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:13,位置3,924是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:13,位置3,473是鸟嘌呤。

[0234] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:14列出。参见SEQ ID NO:14,位置3,054是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:14,位置3,602是鸟嘌呤。

[0235] 另一种ARHGEF12参考mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:15列出。参见SEQ ID NO:15,位置2,615是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:15,位置3,614是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:15,位置3,163是鸟嘌呤。

[0236] 存在ARHGEF12的一种变体mRNA分子,其中在位置3,749(参见SEQ ID NO:8)处的腺

嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:16列出。

[0237] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,191(参见SEQ ID NO:9)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:17列出。

[0238] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,079(参见SEQ ID NO:10)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:18列出。

[0239] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,692(参见SEQ ID NO:11)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:19列出。

[0240] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,046(参见SEQ ID NO:12)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:20列出。

[0241] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置2,925(参见SEQ ID NO:13)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:21列出。

[0242] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,054(参见SEQ ID NO:14)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:22列出。

[0243] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置2,615(参见SEQ ID NO:15)处的腺嘌呤被尿嘧啶替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:23列出。

[0244] 存在ARHGEF12的一种变体mRNA分子,其中在位置4,748(参见SEQ ID NO:8)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:24列出。

[0245] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,190(参见SEQ ID NO:9)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:25列出。

[0246] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,078(参见SEQ ID NO:10)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:26列出。

[0247] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,691(参见SEQ ID NO:11)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:27列出。

[0248] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,045(参见SEQ ID NO:12)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:28列出。

[0249] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,924(参见SEQ ID NO:13)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:29列出。

[0250] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,614(参见SEQ ID NO:15)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:30列出。

[0251] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,297(参见SEQ ID NO:8)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:8的位置4,297至4,299处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:31列出。

[0252] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,739(参见SEQ ID NO:9)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:9的位置3,739至3,741处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:32列出。

[0253] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,627(参见SEQ ID NO:10)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:10的位置3,627至3,629处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:33列出。

[0254] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置4,240(参见SEQ ID NO:11)处

的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:11的位置4,240至4,242处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:34列出。

[0255] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,594(参见SEQ ID NO:12)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:12的位置3,594至3,596处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:35列出。

[0256] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,473(参见SEQ ID NO:13)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:13的位置3,473至3,475处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:36列出。

[0257] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,602(参见SEQ ID NO:14)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:14的位置3,602至3,604处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:37列出。

[0258] 存在ARHGEF12的另一种变体mRNA分子,其中在位置3,163(参见SEQ ID NO:15)处的鸟嘌呤被尿嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:15的位置3,163至3,165处的GAA密码子被终止密码子UAA替换。该ARHGEF12变体mRNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:38列出。

[0259] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子。

[0260] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子。

[0261] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子。

[0262] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子。

[0263] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子。

[0264] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子。

[0265] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子。

[0266] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子。

[0267] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0268] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据

并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0271] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0272] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0273] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处

的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0274] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶,或其互补物。

[0275] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0276] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列包含与SEQ ID NO:31具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,

297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:31具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297-4,299的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0277] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:32具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739-3,741的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0278] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:33具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:33的位置

3,627-3,629的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0279] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:34具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240-4,242的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0280] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:35具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594-3,596的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0281] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。在

一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:36具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473-3,475的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0282] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:37具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602-3,604的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0283] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。

在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:38具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163-3,165的位置处的UAA密码子,或其互补物。

[0284] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0285] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:31。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:31组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:32。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:32组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:33。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:33组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:34。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:34组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:35。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:35组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:36。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:36组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:37。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:37组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:38。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:38组成。

[0286] ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:39列出。参见SEQ ID NO:39,位置3,749是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:39,位置4,748是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:39,位置4,297是鸟嘌呤。

[0287] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:40列出。参见SEQ ID NO:40,位置3,191是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:40,位置4,190是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:40,位置3,739是鸟嘌呤。

[0288] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:41列出。参见SEQ ID NO:41,位置3,079是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:41,位置4,078是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:41,位置3,627是鸟嘌呤。

[0289] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:42列出。参见SEQ ID NO:42,位置3,692是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:42,位置4,691是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:42,位置4,240是鸟嘌呤。

[0290] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:43列出。参见SEQ ID NO:43,位置3,046是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:43,位置4,045是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:43,位置3,594是鸟嘌呤。

[0291] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:44列出。参见SEQ ID NO:44,位置2,925是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:44,位置3,934是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:44,位置3,473是鸟嘌呤。

- [0292] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:45列出。参见SEQ ID NO:45,位置3,054是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:45,位置3,602是鸟嘌呤。
- [0293] 另一种ARHGEF12参考cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:46列出。参见SEQ ID NO:46,位置2,615是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:46,位置3,614是腺嘌呤。参见SEQ ID NO:46,位置3,163是鸟嘌呤。
- [0294] 存在ARHGEF12的变体cDNA分子,其中在位置3,749(参见SEQ ID NO:39)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:47列出。
- [0295] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,191(参见SEQ ID NO:40)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:48列出。
- [0296] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,079(参见SEQ ID NO:41)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:49列出。
- [0297] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,692(参见SEQ ID NO:42)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:50列出。
- [0298] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,046(参见SEQ ID NO:43)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:51列出。
- [0299] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置2,925(参见SEQ ID NO:44)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:52列出。
- [0300] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,054(参见SEQ ID NO:45)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:53列出。
- [0301] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置2,615(参见SEQ ID NO:46)处的腺嘌呤被胸腺嘧啶替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:54列出。
- [0302] 存在ARHGEF12的变体cDNA分子,其中在位置4,748(参见SEQ ID NO:39)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:55列出。
- [0303] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,190(参见SEQ ID NO:40)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:56列出。
- [0304] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,078(参见SEQ ID NO:41)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:57列出。
- [0305] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,691(参见SEQ ID NO:42)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:58列出。
- [0306] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,045(参见SEQ ID NO:43)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:59列出。
- [0307] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,924(参见SEQ ID NO:44)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:60列出。
- [0308] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,614(参见SEQ ID NO:45)处的腺嘌呤被鸟嘌呤替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:61列出。
- [0309] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,297(参见SEQ ID NO:39)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:39的位置4,297至4,299处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:62列出。
- [0310] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,739(参见SEQ ID NO:40)处

的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:40的位置3,739至3,741处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:63列出。

[0311] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,627(参见SEQ ID NO:41)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:41的位置3,627至3,629处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:64列出。

[0312] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置4,240(参见SEQ ID NO:42)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:42的位置4,240至4,242处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:65列出。

[0313] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,594(参见SEQ ID NO:43)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:43的位置3,594至3,596处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:66列出。

[0314] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,473(参见SEQ ID NO:44)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:44的位置3,473至3,475处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:67列出。

[0315] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,602(参见SEQ ID NO:45)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:45的位置3,602至3,604处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:68列出。

[0316] 存在ARHGEF12的另一种变体cDNA分子,其中在位置3,163(参见SEQ ID NO:46)处的鸟嘌呤被胸腺嘧啶替换,并且在根据SEQ ID NO:46的位置3,163至3,165处的GAA密码子被终止密码子TAA替换。该ARHGEF12变体cDNA分子的核苷酸序列以SEQ ID NO:69列出。

[0317] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子。

[0318] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子。

[0319] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子。

[0320] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID

NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子。

[0321] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子。

[0322] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子。

[0323] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子。

[0324] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子。

[0325] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0326] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷

酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0327] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0328] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置

处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0329] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0330] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶

啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0331] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

[0332] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物。

物。

[0333] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0334] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:62具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297-4,299的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0335] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:63具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,739-3,741的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0336] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约

94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:64具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627-3,629的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0337] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:65具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240-4,242的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0338] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核

核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:66具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594-3,596的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0339] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:67具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473-3,475的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0340] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如

下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:68具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602-3,604的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0341] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:69具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163-3,165的位置处的TAA密码子,或其互补物。

[0342] 在本文中,如果提及到序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0343] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:62。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:62组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:63。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:63组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:64。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:64组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:65。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:65组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:66。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:66组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:67。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:67组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:68。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:68组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:69。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:69组成。

[0344] 在一些实施方案中,所述分离的mRNA分子或cDNA分子包含少于完整的mRNA或cDNA序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子或cDNA分子包含本文公开的任何ARHGEF12 mRNA分子或cDNA分子的至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约12个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60

个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个、至少约1100个、至少约1200个、至少约1300个、至少约1400个、至少约1500个、至少约1600个、至少约1700个、至少约1800个、至少约1900个或至少约2000个连续核苷酸或由其组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子或cDNA分子包含本文公开的任何ARHGEF12mRNA分子或cDNA分子的至少约400至至少约500个连续核苷酸,或由其组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含本文公开的任何ARHGEF12mRNA分子或cDNA分子的至少约1000至至少约2000个连续核苷酸,或由其组成。

[0345] 在一些实施方案中,这些分离的mRNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:32的位置3,739的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:33的位置3,627的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:34的位置4,240的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:35的位置3,594的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:36的位置3,473的位置处的尿嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:37的位置3,602的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:38的位置3,163的位置处的尿嘧啶。

[0346] 在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:63的位置3,379的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:64的位置3,627的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:65的位置4,240的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:66的位置3,594的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:67的位置3,473的位置处的胸腺嘧啶、在对应于根据SEQ ID NO:68的位置3,602的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:69的位置3,163的位置处的胸腺嘧啶。

[0347] 基因组核酸分子、mRNA分子和cDNA分子可来自任何生物体。例如,基因组核酸分子、mRNA分子和cDNA分子可以是人的或来自另一生物体(诸如非人哺乳动物、啮齿动物、小鼠或大鼠)的直系同源物。应理解,群体内的基因序列可由于多态性(诸如单核苷酸多态性)而变化。本文提供的实例仅为示例性序列。其他序列也是可能的。

[0348] 本公开还提供了本文公开的分离的基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子中的任一种的片段。在一些实施方案中,所述片段包含本文公开的任何核酸分子或其任何互补物的至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约55个、至少约60个、至少约65个、至少约70个、至少约75个、至少约80个、至少约85个、至少约90个、至少约95个或至少约100个连续残基或由其组成。在一些实施方案中,所述片段包含本文公开的任何核酸分子或其任何互补物的至少约20个、至少约25个、至少约30个或至少约35个连续残基或由其组成。就这一点而言,较长的片段相对于较短的片段是优选的。此类片段可以用作,例如如本文所述或例示的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,其中每一个都在其他各处被更详细地描述。

[0349] 本文还提供了可与所公开的核酸分子相互作用的功能性多核苷酸。功能性多核苷

酸的实例包括但不限于反义分子、适体、核酶、三链体形成分子以及外部引导序列。功能性多核苷酸可充当靶分子所具有的特定活性的影响剂、抑制剂、调节剂和刺激剂,或者功能性多核苷酸可具有独立于任何其他分子的全新活性。

[0350] 本文公开的分离的核酸分子可包括RNA、DNA或RNA和DNA两者。所述分离的核酸分子还可连接或融合至异源核酸序列(诸如在载体中)或异源标记。例如,本文所公开的分离的核酸分子可在载体中或作为包含分离的核酸分子和异源核酸序列的外源供体序列。分离的核酸分子还可与异源标记连接或融合。标记可以是直接可检测的(例如像荧光团)或间接可检测的(例如像半抗原、酶或荧光团淬灭剂)。此类标记可通过光谱学、光化学、生物化学、免疫化学或化学手段检测。此类标记包括例如放射性标记、颜料、染料、色原、自旋标记和荧光标记。标记也可以是例如化学发光物质;含金属物质;或酶,其中发生依赖于酶的二次信号产生。术语“标记”还可指“标签”或半抗原,其可选择性地与缀合分子结合,使得缀合分子在随后与底物一起添加时用于产生可检测信号。例如,生物素可与辣根过氧化物酶(HRP)的亲合素或链霉亲和素缀合物一起用作标签以与标签结合,并使用量热底物(例如像四甲基联苯胺(TMB))或荧光底物进行检查以检测HRP的存在。可用作标签来促进纯化的示例性标记包括但不限于myc、HA、FLAG或3XFLAG、6XHis或聚组氨酸、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白、表位标签或免疫球蛋白的Fc部分。多种标记包括例如颗粒、荧光团、半抗原、酶以及其量热、荧光和化学发光底物和其它标记。

[0351] 所公开的核酸分子可包括例如核苷酸或非天然或修饰的核苷酸,例如核苷酸类似物或核苷酸替代物。此类核苷酸包括含有修饰的碱基、糖或磷酸基团的核苷酸,或者在其结构中掺入有非天然部分的核苷酸。非天然核苷酸的实例包括但不限于双脱氧核苷酸、生物素化的、胺化的、脱氨基的、烷基化的、苄基化的和荧光团标记的核苷酸。

[0352] 本文公开的核酸分子还可包含一种或多种核苷酸类似物或取代。核苷酸类似物是含有对碱基、糖或磷酸部分的修饰的核苷酸。对碱基部分的修饰包括但不限于A、C、G和T/U以及不同的嘌呤或嘧啶碱基(例如像假尿苷、尿嘧啶-5-基、次黄嘌呤-9-基(I)和2-氨基腺嘌呤-9-基)的天然和合成修饰。修饰的碱基包括但不限于5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基和其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其他烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶和胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶和胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-硫代、8-硫代烷基、8-羟基和其它8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代(例如5-溴)、5-三氟甲基和其它5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤、8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0353] 核苷酸类似物还可包括对糖部分的修饰。对糖部分的修饰包括但不限于核糖和脱氧核糖的天然修饰以及合成修饰。糖修饰包括但不限于在2'位置处的以下修饰:OH;F;O-、S-或N-烷基;O-、S-或N-烯基;O-、S-或N-炔基;或O-烷基-O-烷基,其中烷基、烯基和炔基可以是取代或未取代的C₁₋₁₀烷基或C₂₋₁₀烯基和C₂₋₁₀炔基。示例性的2'糖修饰还包括但不限于-O[(CH₂)_nO]_mCH₃、-O(CH₂)_nOCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、-O(CH₂)_nCH₃、-O(CH₂)_n-ONH₂和-O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂,其中n和m独立地为1至约10。2'位置处的其他修饰包括但不限于C₁₋₁₀烷基、取代的低级烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、

mN/i2FN/mN/i2FN/mN*N*N

[0363] 其中：“N”是碱基；“2F”是2'-F修饰；“m”是2'-O-甲基修饰，“I”是内部碱基；并且“*”是硫代磷酸酯骨架键联。

[0364] 在本文描述的任何实施方案中，抑制性核酸分子可以例如作为一至两小时静脉内输注剂或皮下注射剂施用。在本文描述的任何实施方案中，抑制性核酸分子可以在约50mg至约900mg、约100mg至约800mg、约150mg至约700mg、或约175至约640mg的范围内的剂量水平施用(2.5至9.14mg/kg; 92.5至338mg/m²-基于体重为70kg的假设，并且基于人的mg/kg剂量乘数值37将mg/kg换算为mg/m²剂量水平)。

[0365] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种的载体。在一些实施方案中，载体包含本文公开的任何一种或多种核酸分子和异源核酸。载体可以是能够转运核酸分子的病毒或非病毒载体。在一些实施方案中，载体是质粒或粘粒(例如像可将额外的DNA区段连接到其中的环状双链DNA)。在一些实施方案中，载体是病毒载体，其中额外的DNA区段可连接到病毒基因组中。表达载体包括但不限于质粒、粘粒、逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、植物病毒(诸如花椰菜花叶病毒和烟草花叶病毒)、酵母人工染色体(YAC)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)来源的附加体以及本领域已知的其他表达载体。

[0366] 用于哺乳动物宿主细胞表达的所需调控序列可包括例如指导哺乳动物细胞中的高水平多肽表达的病毒元件，例如来源于逆转录病毒LTR、巨细胞病毒(CMV)(例如CMV启动子/增强子)、猿猴病毒40(SV40)(例如SV40启动子/增强子)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))的启动子和/或增强子、多瘤病毒和哺乳动物强启动子(例如天然免疫球蛋白和肌动蛋白启动子)。在细菌细胞或真菌细胞(例如酵母细胞)中表达多肽的方法也是众所周知的。启动子可为例如组成型活性启动子、条件启动子、诱导型启动子、时间受限型启动子(例如发育调控型启动子)或空间受限型启动子(例如细胞特异性或组织特异性启动子)。

[0367] 核酸分子内的核苷酸序列或多肽内的氨基酸序列的特定伸长段之间的同一性百分比(或互补性百分比)可使用BLAST程序(基本局部比对搜索工具)和PowerBLAST程序(Altschul等人, J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang和Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)或通过使用Gap程序(Wisconsin序列分析包, 用于Unix的版本8, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)使用默认设置(其使用Smith和Waterman的算法(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489))来常规确定。在本文中, 如果提及到序列同一性百分比, 则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0368] 本公开还提供包含本文公开的分离的核酸分子、基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子中的任一者或多者的组合物。在一些实施方案中, 组合物是药物组合物。在一些实施方案中, 组合物包含载剂和/或赋形剂。载剂的实例包括但不限于聚(乳酸)(PLA)微球、聚(D,L-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球、脂质体、胶束、反胶束、脂质螺旋物和脂质微管。载剂可包括缓冲盐溶液, 诸如PBS、HBSS等。

[0369] 如本文所用, 当在对特定核苷酸或核苷酸序列或位置的编号的语境中使用, 短语“对应于”或其语法变型是指当将特定核苷酸或核苷酸序列与参考序列进行比较时对指定参考序列的编号(例如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:39)。换句话说, 特定聚合

物的残基(诸如例如核苷酸或氨基酸)编号或残基(诸如例如核苷酸或氨基酸)位置相对于参考序列来指定,而不是通过残基在特定核苷酸或核苷酸序列内的实际数值位置来指定。例如,特定核苷酸序列可通过引入缺口以优化两个序列之间的残基匹配来与参考序列比对。在这些情况下,虽然存在缺口,但是对特定核苷酸或核苷酸序列中的残基的编号是相对于与其所比对的参考序列来进行的。

[0370] 例如,包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,这意味着如果将ARHGEF12基因组核酸分子的核苷酸序列与SEQ ID NO:2的序列比对,则ARHGEF12序列在对应于SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处具有胸腺嘧啶残基。这同样适用于包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶;以及包含编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶。换句话说,这些短语是指编码ARHGEF12多肽的核酸分子,其中所述基因组核酸分子具有包含与SEQ ID NO:2的位置132,939处的胸腺嘧啶残基同源的胸腺嘧啶残基的核苷酸序列(或其中所述mRNA分子具有包含与SEQ ID NO:16的位置3,749处的尿嘧啶残基同源的尿嘧啶残基的核苷酸序列,或其中所述cDNA分子具有包含与SEQ ID NO:47的位置3,749处的胸腺嘧啶残基同源的胸腺嘧啶残基的核苷酸序列)。在本文中,这种序列也称为涉及基因组核酸分子的“具有Tyr973Phe改变的ARHGEF12序列”或“具有Tyr973Phe改变的ARHGEF12序列”(或者涉及mRNA分子的“具有A3,749U改变的ARHGEF12序列”或“具有A3,749U改变的ARHGEF12序列”,以及涉及cDNA分子的“具有A3,749T改变的ARHGEF12序列”或“具有A3,749T改变的ARHGEF12序列”)。同样可以对于本文公开的所有其他分子进行。

[0371] 如本文所述,ARHGEF12基因组核酸分子内对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置,例如,可通过在特定ARHGEF12核酸分子的核苷酸序列与SEQ ID NO:2的核苷酸序列之间进行序列比对来鉴定。存在多种计算算法可用于进行序列比对以鉴定对应于例如SEQ ID NO:2中的位置132,939的核苷酸位置。例如,通过使用NCBI BLAST算法(Altschul等人, *Nucleic Acids Res.*, 1997, 25, 3389-3402)或CLUSTALW软件(Sievers和Higgins, *Methods Mol. Biol.*, 2014, 1079, 105-116)可进行序列比对。然而,序列也可手动地进行比对。

[0372] ARHGEF12参考多肽的氨基酸序列以SEQ ID NO:70(同种型1)、SEQ ID NO:71(同种型2)、SEQ ID NO:72(同种型3)和SEQ ID NO:73(同种型4)列出。

[0373] 参见SEQ ID NO:70(同种型1),ARHGEF12参考多肽的长度为1,544个氨基酸。参见SEQ ID NO:70,位置973是酪氨酸。参见SEQ ID NO:70,位置1,306是酪氨酸。参见SEQ ID NO:70,位置1,156是谷氨酸。

[0374] 参见SEQ ID NO:71(同种型2),ARHGEF12参考多肽的长度为1,525个氨基酸。参见SEQ ID NO:71,位置954是酪氨酸。参见SEQ ID NO:71,位置1,287是酪氨酸。参见SEQ ID NO:71,位置1,137是谷氨酸。

[0375] 参见SEQ ID NO:72(同种型3),ARHGEF12参考多肽的长度为1,441个氨基酸。参见SEQ ID NO:72,位置870是酪氨酸。参见SEQ ID NO:72,位置1,203是酪氨酸。参见SEQ ID NO:72,位置1,053是谷氨酸。

[0376] 参见SEQ ID NO:73(同种型4),ARHGEF12参考多肽的长度为1,078个氨基酸。参见

SEQ ID NO:73,位置870是酪氨酸。

[0377] 存在一组ARHGEF12变体多肽,其中针对ARHGEF12参考型多肽(参见SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73)在上文提及的位置处的酪氨酸被苯丙氨酸替换。参见SEQ ID NO:74(Tyr973Phe;同种型1),位置973是苯丙氨酸。参见SEQ ID NO:75(Tyr954Phe;同种型2),位置954是苯丙氨酸。参见SEQ ID NO:76(Tyr870Phe-LONG;同种型3),位置870是苯丙氨酸。参见SEQ ID NO:77(Tyr870Phe-SHORT;同种型4),位置870是苯丙氨酸。

[0378] 存在另一组ARHGEF12变体多肽,其中针对ARHGEF12参考型多肽(参见SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73)在上文提及的位置处的酪氨酸被半胱氨酸替换。参见SEQ ID NO:78(Tyr1306Cys;同种型1),位置1,306是半胱氨酸。参见SEQ ID NO:79(Tyr1287Cys;同种型2),位置1,287是半胱氨酸。参见SEQ ID NO:80(Tyr1203Cys;同种型3),位置1,203是半胱氨酸。

[0379] 存在另一组ARHGEF12变体多肽,其中针对编码参考型多肽的ARHGEF12参考型核酸分子(参见SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73)在上文提及的位置处的编码谷氨酸的密码子被终止密码子替换。参见SEQ ID NO:81(Glu1156STOP;同种型1),ARHGEF12变体多肽的长度为1,155个氨基酸。参见SEQ ID NO:81,ARHGEF12变体多肽在位置1,155处被截短并且不合在对应于SEQ ID NO:70的位置1,156至1,544的位置处的氨基酸。参见SEQ ID NO:82(Glu1137STOP;同种型2),ARHGEF12变体多肽的长度为1,136个氨基酸。参见SEQ ID NO:82,ARHGEF12变体多肽在位置1,136处被截短并且不合在对应于SEQ ID NO:71的位置1,137至1,525的位置处的氨基酸。参见SEQ ID NO:83(Glu1053STOP;同种型3),ARHGEF12变体多肽的长度为1,052个氨基酸。参见SEQ ID NO:83,ARHGEF12变体多肽在位置1,052处被截短并且不合在对应于SEQ ID NO:72的位置1,053至1,441的位置处的氨基酸。

[0380] 本公开还提供了分离的人ARHGEF12多肽,所述分离的人ARHGEF12多肽具有与以下序列具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽具有与以下各项具有至少约90%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽具有与以下各项具有至少约92%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽具有与以下各项具有至少约94%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据

SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽具有与以下各项具有至少约96%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽具有与以下各项具有至少约98%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:81,并且在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止;SEQ ID NO:82,并且在对应于根据SEQ ID NO:82的位置1,136的位置处终止;或SEQ ID NO:83,并且在对应于根据SEQ ID NO:83的位置1,052的位置处终止。

[0381] 在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:83。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:81。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:83组成。在一些实施方案中,分离的人ARHGEF12多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:81组成。

[0382] 在一些实施方案中,分离的多肽包含本文公开的任何ARHGEF12多肽的至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550个或至少约600个连续氨基酸,或由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽在对应于以下位置的位置处终止:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。在一些实施方案中,分离的多肽在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。

[0383] 在一些实施方案中,分离的多肽包含与本文公开的任何ARHGEF12多肽的至少约8个、至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550个或至少约600个连续氨基酸具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的同一性的氨基酸序列或者由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽包含与本文公开的任何ARHGEF12多肽的至少约8个、至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550个或至少约600个连续氨基酸具有至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的同一性的氨基酸序列或者由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽在对应于以下位置的位置处终止:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。在一些实施方案中,分离的多肽在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止。

[0384] 本文公开的分离的多肽可以包含天然存在的ARHGEF12多肽的氨基酸序列,或可以

包含非天然存在的序列。在一些实施方案中,由于保守氨基酸取代,天然存在的序列可以不同于非天然存在的序列。例如,除了保守氨基酸取代外,该序列可以是相同的。

[0385] 在一些实施方案中,所述分离的多肽包含非天然或修饰的氨基酸或肽类似物。例如,存在许多D-氨基酸或具有与天然存在的氨基酸不同的官能取代基的氨基酸。

[0386] 本公开还提供了编码本文公开的多肽中的任一种的核酸分子。这包括与特定多肽序列相关的所有简并序列(即,具有编码一种特定多肽序列的序列的所有核酸以及编码所公开的蛋白质序列的变体和衍生物的所有核酸,包括简并核酸)。因此,虽然每个特定核酸序列可能未在本文中写出,但是实际上每一个序列均通过公开的多肽序列在本文中公开并描述。

[0387] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种和/或多肽中的任一种或多种的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含载体。载剂的实例包括但不限于聚(乳酸)(PLA)微球、聚(D,L-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球、脂质体、胶束、反胶束、脂质螺旋体和脂质微管。

[0388] 本公开还提供了产生本文公开的ARHGEF12多肽中的任一种或其片段的方法。此类ARHGEF12多肽或其片段可以通过任何合适的方法产生。

[0389] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种和/或多肽中的任一种或多种的细胞。所述细胞可以是体外的、离体的或体内的。核酸分子可以连接到启动子和其他调控序列,所以它们被表达从而产生编码的蛋白质。

[0390] 在一些实施方案中,所述细胞是全能细胞或多能细胞,诸如胚胎干(ES)细胞,诸如啮齿动物ES细胞、小鼠ES细胞或大鼠ES细胞。在一些实施方案中,所述细胞是原代体细胞或不是原代体细胞的细胞。所述细胞可以来自任何来源。例如,所述细胞可以是真核细胞、动物细胞、植物细胞或真菌(诸如酵母)细胞。此类细胞可以是鱼类细胞或禽类细胞,或者此类细胞可以是哺乳动物细胞,诸如人细胞、非人哺乳动物细胞、啮齿动物细胞、小鼠细胞或大鼠细胞。哺乳动物包括但不限于人、非人灵长类、猴、猿、猫、狗、马、公牛、鹿、野牛、绵羊、啮齿动物(诸如小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠)、家畜(诸如牛类,诸如母牛、食用公牛等;羊类,诸如绵羊、山羊等;和猪类,诸如猪和公猪)。术语“非人动物”排除人。

[0391] 所附序列列表中列出的核苷酸序列和氨基酸序列是使用核苷酸碱基的标准字母缩写和氨基酸的三字母代码示出的。所述核苷酸序列遵循从序列的5'端开始且前进(即在每一行中从左到右)至3'端的标准惯例。仅示出了每一个核苷酸序列的一条链,但应理解的是,互补链是通过对所展示链的任何参考而被包括在内的。氨基酸序列遵循从序列的氨基末端开始且前进(即在每一行中从左到右)至羧基末端的标准惯例。

[0392] 本公开还提供了治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂,用于治疗受试者的青光眼和/或IOP升高(或用于制备用于治疗青光眼和/或IOP升高的药物),其中受试者具有编码本文所述的人ARHGEF12多肽的基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子中的任一者。治疗或抑制青光眼和/或IOP升高的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制青光眼的治疗剂中的任一者。

[0393] 在一些实施方案中,受试者包含:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述

核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,605或其互补物;iii) 具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,或其互补物;或者iv) 包含在对应于以下位置的位置处的苯丙氨酸的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:74的位置973、根据SEQ ID NO:75的位置954、根据SEQ ID NO:76的位置870或根据SEQ ID NO:77的位置870。

[0394] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;或包含在对应于根据SEQ ID NO:74的位置973的位置处的苯丙氨酸的ARHGEF12多肽。

[0395] 在一些实施方案中,受试者包含:i) 具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;ii) 具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;iii) 具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;或者iv) 包含在对应于以下位置的位置处的半胱氨酸的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:78的位置1,306、根据SEQ ID NO:79的位置1,287或根据SEQ ID NO:80的位置1,203。

[0396] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根

据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤或其互补物;或包含在对应于根据SEQ ID NO:78的位置1,306的位置处的半胱氨酸的ARHGEF12多肽。

[0397] 在一些实施方案中,受试者包含:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;或者iv)在对应于以下位置的位置处终止的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。

[0398] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止的ARHGEF12多肽。

[0399] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0400] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物。

[0401] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物。

[0402] 本公开还提供了ARHGEF12抑制剂,用于治疗受试者的青光眼和/或IOP升高(或用于制备用于治疗青光眼和/或IOP升高的药物),其中受试者具有编码本文所述的人ARHGEF12多肽的基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子中的任一者。ARHGEF12抑制剂可以是本文所述的任何ARHGEF12抑制剂。

[0403] 在一些实施方案中,受试者包含:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的

胸腺嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:16的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:17的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:18的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:19的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:20的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:21的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:22的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:23的位置2,615或其互补物;iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:47的位置3,749或其互补物、根据SEQ ID NO:48的位置3,191或其互补物、根据SEQ ID NO:49的位置3,079或其互补物、根据SEQ ID NO:50的位置3,692或其互补物、根据SEQ ID NO:51的位置3,046或其互补物、根据SEQ ID NO:52的位置2,925或其互补物、根据SEQ ID NO:53的位置3,054或其互补物,或根据SEQ ID NO:54的位置2,615,或其互补物;或者iv)包含在对应于以下位置的位置处的苯丙氨酸的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:74的位置973、根据SEQ ID NO:75的位置954、根据SEQ ID NO:76的位置870或根据SEQ ID NO:77的位置870。

[0404] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的位置132,939的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:16的位置3,749的位置处的尿嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:47的位置3,749的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;或包含在对应于根据SEQ ID NO:74的位置973的位置处的苯丙氨酸的ARHGEF12多肽。

[0405] 在一些实施方案中,受试者包含:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:24的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:25的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:26的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:27的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:28的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:29的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:30的位置3,614,或其互补物;iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的鸟嘌呤:根据SEQ ID NO:55的位置4,748或其互补物、根据SEQ ID NO:56的位置4,190或其互补物、根据SEQ ID NO:57的位置4,078或其互补物、根据SEQ ID NO:58的位置4,691或其互补物、根据SEQ ID NO:59的位置4,045或其互补物、根据SEQ ID NO:60的位置3,924或其互补物,或根据SEQ ID NO:61的位置3,614或其互补物;或者iv)包含在对应于以下位置的位置处的半胱氨酸的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:78的位置1,306、根据SEQ ID NO:79的位置1,287或根据SEQ ID NO:80的位置1,203。

[0406] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的位置143,698的位置处的鸟嘌呤或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:24的位置4,748的位置处的鸟嘌呤或其互补物;

具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:55的位置4,748的位置处的鸟嘌呤或其互补物;或包含在对应于根据SEQ ID NO:78的位置1,306的位置处的半胱氨酸的ARHGEF12多肽。

[0407] 在一些实施方案中,受试者包含:i)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶,或其互补物;ii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的尿嘧啶:根据SEQ ID NO:31的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:32的位置3,739或其互补物、根据SEQ ID NO:33的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:34的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:35的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:36的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:37的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:38的位置3,163或其互补物;iii)具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于以下位置的位置处的胸腺嘧啶:根据SEQ ID NO:62的位置4,297或其互补物、根据SEQ ID NO:63的位置3,379或其互补物、根据SEQ ID NO:64的位置3,627或其互补物、根据SEQ ID NO:65的位置4,240或其互补物、根据SEQ ID NO:66的位置3,594或其互补物、根据SEQ ID NO:67的位置3,473或其互补物、根据SEQ ID NO:68的位置3,602或其互补物,或根据SEQ ID NO:69的位置3,163或其互补物;或者iv)在对应于以下位置的位置处终止的ARHGEF12多肽:根据SEQ ID NO:81的位置1,155、根据SEQ ID NO:82的位置1,136或根据SEQ ID NO:83的位置1,052。

[0408] 在一些实施方案中,所述受试者包含:具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:4的位置141,048的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:31的位置4,297的位置处的尿嘧啶或其互补物;具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:62的位置4,297的位置处的胸腺嘧啶或其互补物;或在对应于根据SEQ ID NO:81的位置1,155的位置处终止的ARHGEF12多肽。

[0409] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的位置73,039的位置处的腺嘌呤,或其互补物。

[0410] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的位置121,307的位置处的胞嘧啶,或其互补物。

[0411] 在一些实施方案中,受试者包含如下基因组核酸分子,所述基因组核酸分子具有编码人ARHGEF12多肽的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:7的位置141,978的位置处的胞嘧啶,或其互补物。

[0412] 以上或以下所引用的所有专利文献、网站、其他出版物、登录号等均出于所有目的以引用的方式整体并入,其程度犹如每个单独项目均具体地且单独地被指示为以引用的方式如此并入一样。如果序列的不同版本与不同时间的登录号相关,则意指与本申请的有效提交日期的登录号相关的版本。有效提交日期意指实际提交日期或参考登录号的优先权申请的提交日期(如果适用)中较早的日期。同样,如果出版物、网站等的不同版本在不同时间

公布,则除非另有说明,否则意指在本申请的有效提交日期最近公布的版本。除非另有特别说明,否则本公开的任何特征、步骤、要素、实施方案或方面可与任何其他特征、步骤、要素、实施方案或方面组合使用。尽管出于清楚和理解的目的已通过说明和实例详细描述本公开,但将显而易见的是,可在所附权利要求的范围内实施某些变化和修改。

[0413] 提供以下实施例来更详细地描述实施方案。它们意图说明但不限制所要求保护的实施方案。以下实施例为本领域普通技术人员提供本文所述的化合物、组合物、制品、装置和/或方法如何制备和评价的公开和描述,并且意图仅仅是示例性的且不意图限制任何权利要求的范围。已经努力确保关于数字(例如像量、温度等)的准确性,但可考虑一些误差和偏差。除非另外说明,否则份数是重量份,温度是以°C计或处于环境温度,并且压力处于或接近大气压。

[0414] 实施例

[0415] 实施例1: ARHGEF12变体

[0416] 对包括UK Biobank和Geisinger在内的多个数据集进行了全基因组和全外显子组荟萃分析(meta-analysis),并且鉴定了ARHGEF12变体与眼内压和青光眼风险的相关性。鉴定出一种常见的错义变体(Tyr973Phe),它与眼内压升高和青光眼的风险增加有关(分别参见图1A和图1B)。还鉴定了ARHGEF12中的预测的功能丧失变体(pLOF)的负荷与眼内压降低之间的相关性(图2)。ARHGEF12 pLOF变体与IOP降低的相关性表明,ARHGEF12功能的丧失可能对青光眼有保护作用。

[0417] 除了本文所述的修改之外,所描述主题的各种修改对于本领域技术人员来说将从前述描述中显而易见。此类修改也意图落在随附权利要求书的范围内。本申请中引用的每篇参考文献(包括但不限于期刊文章、美国和非美国专利、专利申请公布、国际专利申请公布、基因库登录号等)均通过引用以其整体且出于所有目的并入本文中。

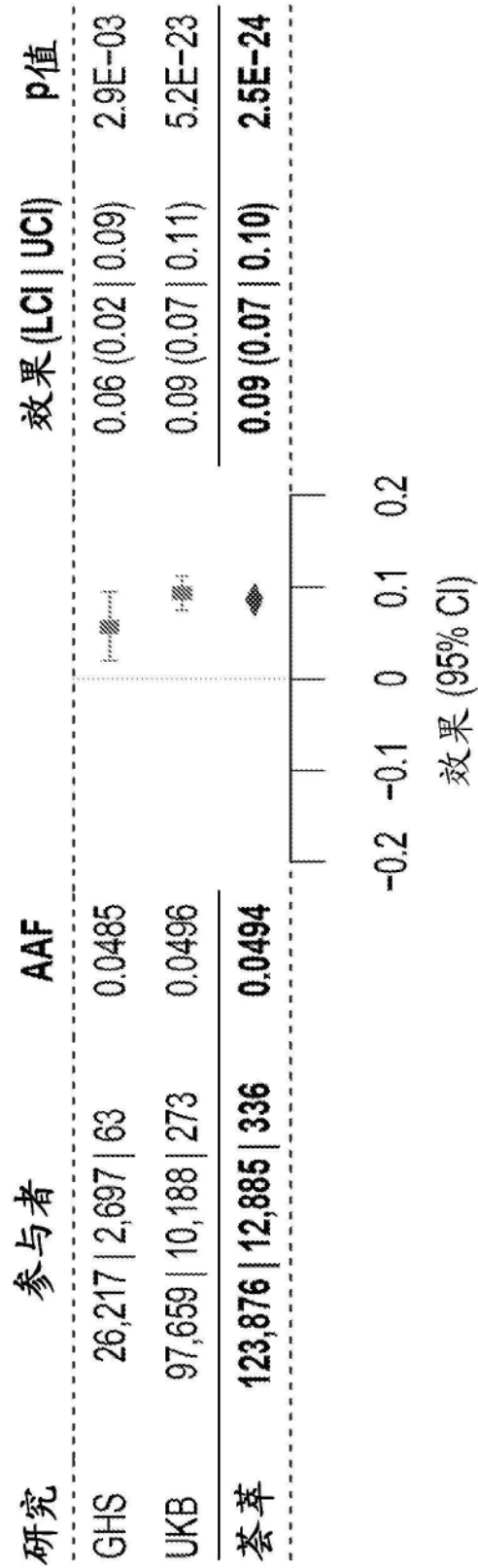


图1A

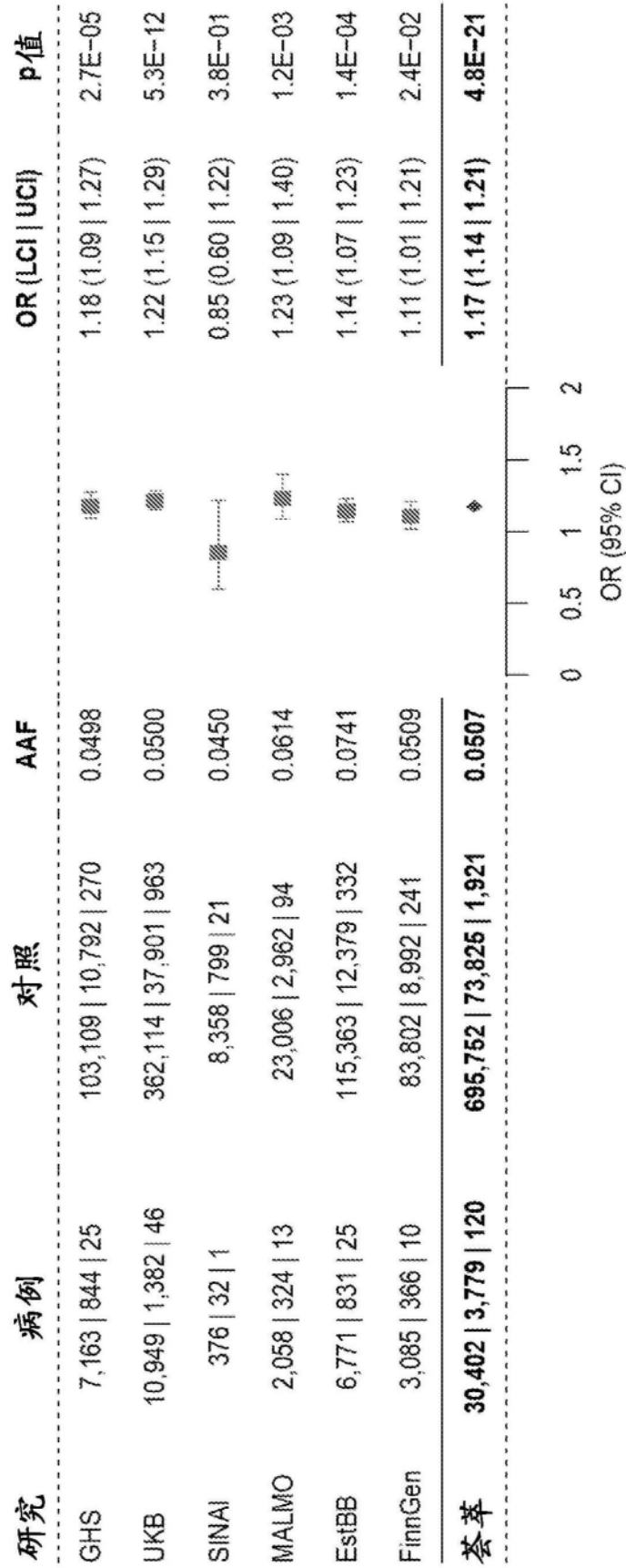


图1B

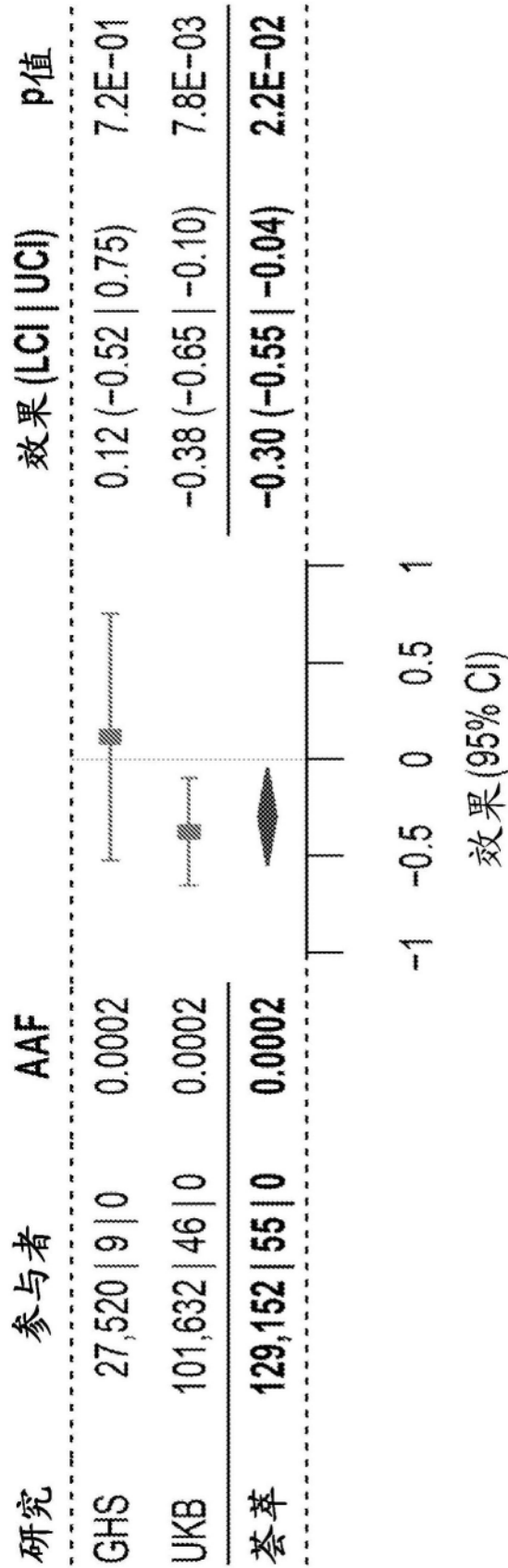


图2