

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-528164

(P2017-528164A)

(43) 公表日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B 0 6 3
G O 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/574 A	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁)

(21) 出願番号	特願2017-533744 (P2017-533744)	(71) 出願人	517089606
(86) (22) 出願日	平成27年9月15日 (2015. 9. 15)		クリフトン ライフ サイエンスズ リミ
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月10日 (2017. 5. 10)		テッド ライアビリティ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/050274		セントクリストファー・ネーヴィス チャ
(87) 国際公開番号	W02016/044330		ールズタウン メイン ストリート ハン
(87) 国際公開日	平成28年3月24日 (2016. 3. 24)		キンス ウォーターフロント ブラザ ピ
(31) 優先権主張番号	62/050, 465		ー. オー. ボックス 5 5 6
(32) 優先日	平成26年9月15日 (2014. 9. 15)	(74) 代理人	100102978
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵・消化管神経内分泌新生物の診断のための組成物、方法およびキット

(57) 【要約】

参照試料または対照試料との比較で、GEP-NENを有する対象において差次的発現を呈するバイオマーカーの発現レベルスコアに基づいて、GEP-NENを診断し、検出し、または予後判定するための方法を提供する。本発明は、これらのバイオマーカーを含む組成物およびキット、ならびにGEP-NENおよびGEP-NENのタイプを診断し、分類し、モニタリングするためにこれらのバイオマーカーをそのサブセットまたはパネルで使用する方法も提供する。本明細書で提供する方法および組成物は、対象を、GEPNENを有すると診断または分類するために、GEP-NENの異なるステージ同士、例えば安定GEP-NENまたは進行性GEP-NENを識別するために、進行性GEP-NENを発生させるリスクの尺度を得るために、ならびに外科手術およびソマトスタチン療法を含むがこれらに限定されないGEP-NENの処置の完全性を判断するために、使用することもできる。

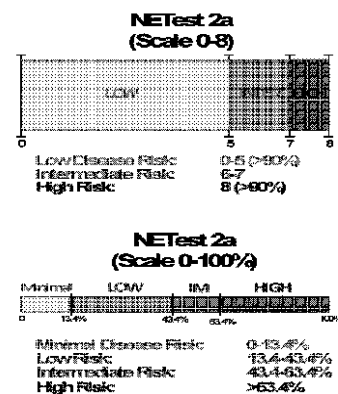


FIG. 12

【特許請求の範囲】

【請求項1】

膵・消化管神経内分泌新生物（GEP-NEN）の検出を必要とする対象においてGEP-NENを検出するための方法であって、

対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料から、該少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを、所定のカットオフ値と比較する工程；

標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定し、または標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定する工程

を含み、所定のカットオフ値は0～8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0～100%のスケールで0%である、前記方法。

【請求項2】

前記少なくとも22のバイオマーカーが、APLP2、ARAF、CD59、CTGF、FZD7、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、PNMA2、RAF1、RSF1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TPH1、TRMT112、およびZFHX3を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程をさらに含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで5であるか、0～100%のスケールで55%未満である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%未満である場合に、低レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定し；

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値以上かつ7という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%以上かつ75%未満である場合に、中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定し；または

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで7という所定のカットオフ値以上であるか、0～100%のスケールで75%以上である場合に、高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程を含む、

対象が進行性GEP-NENを発生させるリスクのレベルを同定する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項5】

バイオマーカーが、RNA、cDNA、またはタンパク質である、請求項1記載の方法。

【請求項6】

バイオマーカーがRNAである場合に、RNAを逆転写してcDNAを生産し、生産されたcDNAの発現レベルを検出する、請求項5記載の方法。

【請求項7】

10

20

30

40

50

バイオマーカーと標識プローブまたはプライマーとの間の複合体を形成させることによってバイオマーカーの発現レベルを検出する、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

バイオマーカーがタンパク質である場合に、タンパク質と標識抗体との間の複合体を形成させることによってタンパク質を検出する、請求項5記載の方法。

【請求項 9】

標識が蛍光標識である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

バイオマーカーがRNAまたはcDNAである場合に、RNAまたはcDNAと標識核酸プローブまたはプライマーとの間の複合体を形成させることによって、RNAまたはcDNAを検出する、請求項5記載の方法。

10

【請求項 11】

標識が蛍光標識である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

RNAまたはcDNAと標識核酸プローブまたはプライマーとの間の複合体がハイブリダイゼーション複合体である、請求項10記載の方法。

【請求項 13】

参照試料が、新生物疾患を有さない対象または新生物疾患と診断されていない対象から得られる、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

20

検査試料が、血液、血清、血漿、または新生物組織である、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

参照試料が、血液、血清、血漿、または非新生物組織である、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

中間レベルまたは高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを有すると同定された対象を手術または薬物療法で処置する工程をさらに含む、請求項5記載の方法。

【請求項 17】

低レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを有すると同定された対象を、少なくとも6ヶ月間にわたるモニタリングで処置する工程をさらに含む、請求項5記載の方法。

【請求項 18】

30

GEP-NENを検出する必要がある対象が、GEP-NENと診断された対象、少なくとも1つのGEP-NEN症状を有する対象、またはGEP-NENを発生させる素因もしくは家族歴を有する対象である、請求項1記載の方法。

【請求項 19】

対象がヒトである、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

対象における安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、

請求項1記載の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、5という所定のカットオフ値以上であり、かつ6という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；

40

検査試料および参照試料を、SMARCD3の発現およびTPH1の発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料からSMARCD3およびTPH1の発現レベルを検出する工程；

検査試料におけるSMARCD3およびTPH1の発現レベルを参照試料におけるSMARCD3およびTPH1の発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料におけるSMARCD3およびTPH1の標準化された発現レベルを、それぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、

SMARCD3の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値より大きく、かつTPH1の発現レベルが第2の所定のカットオフ値以上である場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、または

50

SMARCD3の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以下であり、かつTPH1の発現レベルが第2の所定のカットオフ値未満である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、

第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで1.3であり、

第2の所定のカットオフ値は0～8のスケールで4である、前記方法。

【請求項 2 1】

1.3という第1の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは12%に対応し、4という第2の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは41%に対応する、請求項20記載の方法。

【請求項 2 2】

対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、
請求項1記載の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、6という所定のカットオフ値以上、かつ7という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；

検査試料および参照試料を、VMAT1の発現およびPHF21Aの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、VMAT1およびPHF21Aの発現レベルを検出する工程；

検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルを、参照試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの標準化された発現レベルをそれぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、

VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値未満である場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、または

VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値以上である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、

第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで0であり、

第2の所定のカットオフ値は0～8のスケールで1.2である、前記方法。

【請求項 2 3】

0という第1の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは0%に対応し、1.2という第2の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは8%に対応する、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、

請求項1記載の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、7という所定のカットオフ値以上、かつ8という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；

検査試料および参照試料を、VMAT1の発現およびPHF21Aの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、VMAT1およびPHF21Aの発現レベルを検出する工程；

検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルを参照試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの標準化された発現レベルをそれぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、

VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値より大きい場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、または

VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値以下である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、

10

20

30

40

50

第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで0であり、
第2の所定のカットオフ値は0～8のスケールで1である、前記方法。

【請求項 2 5】

0という第1の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは0%に対応し、1という第2の所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは7%に対応する、請求項24記載の方法。

【請求項 2 6】

対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、
請求項1記載の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、8という所定のカットオフ値に等しいことを決定する工程；

10

検査試料および参照試料を、ZZZ3の発現の検出に特異的な少なくとも1つの作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、ZZZ3の発現レベルを検出する工程；

検査試料におけるZZZ3の発現レベルを参照試料におけるZZZ3の発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料におけるZZZ3の標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；および

ZZZ3の標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以下である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、

所定のカットオフ値は0～8のスケールで1である、前記方法。

20

【請求項 2 7】

1という所定のカットオフ値が0～100%のスケールでは18%に対応する、請求項26記載の方法。

【請求項 2 8】

対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、PQBP1、TPH1、COMMD9、MORF4L2、RNF41、RSF1、SMARCD3、およびZFHX3を含む16のバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

検査試料の前記16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断I総検査値を生成し、

30

参照試料の前記16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断I総参照値を生成する工程

をさらに含み、

進行性診断I総参照値と比較して増加している進行性診断I総検査値の値は、対象における進行性GEP-NENの存在を示す、請求項20、22、24または26のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 9】

対象からの検査試料および参照試料を、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、Ki67、NAP1L1、NOL3、GLT8D1、PLD3、PNMA2、VMAT2、TPH1、FZD7、MORF4L2、およびZFHX3のそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

40

検査試料の前記15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを平均することで進行性診断II検査値を生成し、

参照試料の前記15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを平均することで進行性診断II参照値を生成する工程

をさらに含み、

進行性診断II参照値と比較して増加している進行性診断II検査値の値は、対象における進行性GEP-NENの存在を示す、請求項20、22、24または26のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 0】

対象からの検査試料および参照試料を、PNMA2、VMAT2、COMMD9、SSTR1、SSTR3、SSTR4

50

、およびSSTR5を含む7つのバイオマーカーのそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

検査試料の前記7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断III総検査値を生成し、

参照試料の前記7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断III総参照値を生成する工程

をさらに含み、

進行性診断III総参照値と比較して増加している進行性診断III総検査値の値は、対象における進行性GEP-NENの存在を示す、請求項20、22、24または26のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 3 1】

対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、PQBP1、TPH1、MORF4L2、RNF41、RSF1、SMARCD3、およびZFHX3を含む11のバイオマーカーのそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

検査試料の前記11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断IV総検査値を生成し、

参照試料の前記11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断IV総参照値を生成する工程

20

をさらに含み、

進行性診断IV総参照値と比較して増加している進行性診断IV総検査値の値は、対象における進行性GEP-NENの存在を示す、請求項20、22、24または26のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 2】

手術後の対象において進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクを決定するための方法であって、

対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料から、該少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

30

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを、参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；

40

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで2という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで0%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクの非存在を同定し；

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する低レベルのリスクを同定し；

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値以上、かつ7という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%以上、かつ75%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する中間レベルのリスクを同定

50

し;または

標準化された発現レベルが、0～8のスケールで7という所定のカットオフ値以上であるか、0～100%のスケールで75%以上である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する高レベルのリスクを同定する工程

を含む方法。

【請求項 3 3】

ソマトスタチンで処置された対象において進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクを決定するための方法であって、

対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料から、該少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程;

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程;

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程;

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程;

標準化された発現レベルが、所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定するか、または、標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定する工程であって、所定のカットオフ値は0～8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0～100%のスケールで0%である、工程;

GEP-NENが存在する場合には、対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、SSTR1、SSTR2、SSTR4、およびSSTR5を含む8つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程;

検査試料の前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断V総検査値を生成し、

参照試料の前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断V総参照値を生成する工程

を含み、進行性診断V総参照値と比較して増加している進行性診断V総検査値の値は、対象における再燃または再発進行性GEP-NENの存在を示す、前記方法。

【請求項 3 4】

GEP-NENのペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法 (PRRT) の応答を決定する必要がある対象における同療法の応答を決定するための方法であって、

対象からの検査試料および参照試料を、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3を含む8つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程;

検査試料における前記8つのバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記8つのバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程;

検査試料における前記8つのバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程;

前記8つのバイオマーカーの標準化された発現レベルが所定のカットオフ値より大きい場合に、対象におけるPRRT応答性GEP-NENの存在を決定する工程

を含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで5.9である、前記方法。

【請求項 3 5】

GEP-NENのペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法（PRRT）の応答を決定する必要がある対象における同療法の応答を決定するための方法であって、

（a）PRRT療法の第1サイクル後に：

対象からの第1サイクル検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COM MD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、P HF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMAR CD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およ 10
びZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的 な複数の作用物質と接触させることによって、第1サイクル検査試料から、該少なくとも2 2のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物 質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現 レベルを決定する工程；

第1サイクル検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照 試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；

（b）PRRT療法の第2サイクル後に、

対象からの第2サイクル検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COM MD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、P 20
HF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMAR CD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、お よびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的 な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料から、該少なくとも22のバイオ マーカーの発現レベルを決定する工程；

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物 質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現 レベルを決定する工程；

第2サイクル検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照 試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程； 30

（c）（a）の標準化された発現レベルから（b）の標準化された発現レベルへの変化率 を決定する工程；

（d）変化率がPRRT療法前カットオフ値より大きい場合に、PRRT応答性GEP-NENの存在を 決定する工程

を含み、PRRT療法前カットオフ値は0～8のスケールで1である、前記方法。

【請求項 3 6】

GEP-NENの進行を決定する必要がある対象におけるGEP-NENの進行を決定するための方法 であって、

対象からの検査試料を、ZFHX3の発現の検出に特異的な作用物質と接触させることによ り、該検査試料から、ZFHX3の発現レベルを決定する工程； 40

参照試料を、ZFHX3の発現の検出に特異的な作用物質と接触させることにより、参照試 料から、ZFHX3の発現レベルを決定する工程；

検査試料におけるZFHX3の発現レベルを参照試料におけるZFHX3の発現レベルに対して標 準化する工程；

検査試料におけるZFHX3の標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工 程；

標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NE Nの進行を決定する工程

を含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで0.5である、前記方法。

【請求項 3 7】

GEP-NENの腫瘍増殖を予測する必要がある対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖を予測するための方法であって、

(a) 対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料から、該少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；

検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；

標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定し、または標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定する工程

を含み、所定のカットオフ値は0～8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0～100%のスケールで0%であり；

(b) GEP-NENが存在する場合には、対象からの検査試料および参照試料を、KRAS、SSTR4、およびVPS13Cを含む3つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

検査試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VI総検査値を生成する工程、ならびに

参照試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VI総参照値を生成する工程

を含み、進行性診断VI総参照値と比較して増加している進行性診断VI総検査値の値は、対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖の存在を示す、前記方法。

【請求項 38】

(b) が、

対象からの検査試料および参照試料を、SSTR1、SSTR2、およびSSTR5を含む3つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、該検査試料および参照試料から、該3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；

検査試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VII総検査値を生成する工程、ならびに

参照試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VII総参照値を生成する工程

をさらに含み、進行性診断VII総参照値と比較して増加している進行性診断VII総検査値の値は、対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖の存在を示す、請求項35記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2014年9月15日に出願された米国特許出願第62/050,465号の恩典と、同出願に基づく優先権とを主張し、同出願の内容は、参照により、その全体が本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

発明の背景

膵・消化管（GEP）神経内分泌新生物（GEP-NEN）は、膵・消化管神経内分泌腫瘍とも、また神経内分泌腫瘍（NET）とも呼ばれ、米国では2番目に多い消化（GI）管の悪性腫瘍である。米国では、罹患率および有病率が過去30年間で100～600%増加しているが、生存率には有意な増加がない。

【0003】

GEP-NENの多様さおよび複雑さが、診断、処置、および分類を困難にしている。これらの新生物は、他のがんと一般に関連するいくつかの突然変異を欠いており、マイクロサテライト不安定性はほとんど存在しない。Tannapfel A, Vomschloss S, Karhoff D, et al. 「BRAF gene mutations are rare events in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors」 Am J Clin Pathol 2005;123 (2) :256-60（非特許文献1）； Banck M, Kanwar R, Kulkarni AA, et al. 「The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors」 J Clin Invest 2013;123 (6) :2502-8（非特許文献2）； Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al. 「Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors」 Cancer 2005;104:2292-309（非特許文献3）； Kidd M, Eick G, Shapiro MD, et al. 「Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors」 Cancer 2005;103 (2) :229-36（非特許文献4）を参照されたい。

【0004】

組織リソース、例えば生検から決定される個々の病理組織学的サブタイプは異なる臨床的挙動と関連するが、広く一般に受け入れられている決定的な病理学的分類または予測スキームはなく、それが処置の評価および経過観察を妨げている。

【0005】

GEP-NENに関する既存の診断アプローチおよび予後判定アプローチには、イメージング（例えばCTまたはMRI）、組織学的検査、NENに関連する循環ホルモンおよびタンパク質、例えばクロモグラニンAの測定、ならびにいくつかの遺伝子産物の検出がある。利用可能な方法には、例えば低い感度および/または特異度、早期疾患を検出できないこと、放射線被曝リスクなどによる制約がある。GEP-NENは、転移を起こし往々にして処置不可能になるまで、診断されないままであることが多い。加えて経過観察も困難であり、残存疾病負荷（residual disease burden）がある患者の場合は、特にそうである。

【0006】

例えば診断、予後判定、予測、ステージ分類、分類、処置、モニタリング、およびリスク評価に使用するために、そしてこの疾患の病理発生、悪性度、および攻撃性の分子の因子を研究し、理解するために、安定GEP-NENおよび進行性GEP-NENを含むGEP-NENを検出するための特異度および感度の高い方法および作用物質が必要とされている。例えば、少ないリスク曝露で繰り返し直接的に収集することができ（例えば非侵襲性末梢血検査）、簡単、迅速、かつ比較的低コストで実施することができるとされる方法および作用物質が必要とされている。

【0007】

本願は、循環末梢血試料においてGEP-NENの存在および/またはGEP-NENのタイプもしくはステージを正確に診断し、検出し、モニタリングするための新規組成物、方法、およびキットを提供することによって、上記の課題を克服する。ここに記載する態様は、さらにまた、患者が進行性GEP-NENを発生させるリスクのレベルを同定し、かつ/または手術後もしくはソマトスタチン処置後のヒト患者における残存または再発進行性GEP-NENのリスクを決定するために使用することもできる。加えて、ペプチド受容体放射線療法（PRRT）などの治療法に対する応答を予測するための予後判定法として使用することもできる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【0008】

【非特許文献1】Tannapfel A, Vomschloss S, Karhoff D, et al. 「BRAF gene mutations are rare events in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors」 Am J Clin Pathol 2005;123 (2) :256-60

【非特許文献2】Banck M, Kanwar R, Kulkarni AA, et al. 「The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors」 J Clin Invest 2013;123 (6) :2502-8

【非特許文献3】Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al. 「Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors」 Cancer 2005;104:2292-309

【非特許文献4】Kidd M, Eick G, Shapiro MD, et al. 「Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors」 Cancer 2005;103 (2) :229-36

【発明の概要】

【0009】

一局面において、本発明は、循環血中で測定される膵・消化管神経内分泌新生物（GEP-NEN）バイオマーカーに関し、その検出は、診断方法、予後判定方法および予測方法において使用することができる。ここに提供する事物には、GEP-NENバイオマーカー、前記バイオマーカーの特徴サブセットおよびパネル、前記バイオマーカーを結合し検出するための作用物質、そのような作用物質を含有するキットおよびシステム、ならびに例えば血液などの生物学的試料中で前記バイオマーカーを検出するための方法および組成物、ならびに予後判定、予測、診断、および治療におけるそれらの使用が含まれる。

【0010】

GEP-NENの予後判定、検出および診断のための作用物質、作用物質のセット、および前記作用物質を含有するシステムを提供する。典型的にはシステムは複数の作用物質（例えば作用物質のセット）を含み、それら複数の作用物質は、GEP-NENバイオマーカーのパネル中の複数のGEP-NENバイオマーカーに特異的に結合し、かつ/またはそれら複数のGEP-NENバイオマーカーを検出する。作用物質は、1つまたは複数のGEP-NENバイオマーカーに特異的に結合する、単離されたポリペプチドまたはポリヌクレオチドでありうる。例えば、GEP-NENバイオマーカーのパネルに結合する単離されたポリヌクレオチドおよびポリペプチドのセット、ならびにその方法および使用を提供する。

【0011】

GEP-NEN、ならびに関連するコンディション、症候群および症状のための、予後判定方法、診断方法、および予測方法、ならびに作用物質、組成物、システム、およびキットの使用も提供する。例えば、GEP-NEN、またはそのアウトカム、ステージ、攻撃性のレベル、もしくはリスクのレベル、または関連するコンディションの、検出、診断、分類、予測、治療モニタリング、予後判定、または他の評価のための方法および使用を提供する。いくつかの態様において、本方法は、GEP-NENバイオマーカーの、より典型的には複数のGEP-NENバイオマーカーの、例えばバイオマーカーのパネルから選ばれる特徴サブセットの、存在、非存在、発現レベル、または発現プロファイルを決定し、かつ/またはそのような情報を正常もしくは参照発現レベルもしくはプロファイルまたは標準と比較することによって行われる。したがって、いくつかの態様において、本方法は、生物学的検査試料を取得し、本明細書に記載するGEP-NENバイオマーカーの存在、非存在、発現レベルスコア、または発現プロファイルを検出することによって実行される。例えば本方法は、本明細書において提供する作用物質のシステム、例えばポリヌクレオチドまたはポリペプチドのシステムいずれかを使って行うことができる。例えば本方法は、一般に、ここに提供するシステムの1つまたは複数を使って実行される。

【0012】

いくつかの異なるGEP-NENタイプまたはステージを検出し、それらを識別するための方法、作用物質、および組成物を提供する。例示的GEP-NENタイプおよびステージには、安定疾患（SD）および進行性（高活動性）疾患（PD）がある。

【0013】

一局面において、ここに提供する方法および組成物は、ステージの異なるGEP-NENを、例えば安定疾患（SD）状態のGEP-NENまたは進行性疾患（PD）状態のGEP-NENを、特異的かつ鋭敏に検出するために使用することができ、いくつかの局面において、本方法および組成物は、疾患進行、処置応答、および転移を予測するために使用することができる。本明細書において提供する方法および組成物は、GEP-NEN疾患に関連する診断、予後判定、予測、ステージ分類、分類、処置、モニタリング、リスク評価、および分子的因子の研究に有用である。

【0014】

他の診断方法および予後判定方法と比較して、迅速、簡単、かつ比較的低コストで実行することができる上述の方法を提供する。

【0015】

GEP-NENの遺伝子発現に基づく分類を規定するのに有用であり、したがって、例えば早期疾患における、または組織学的検査で陰性の試料を使った、悪性度および転移の予測を可能にし、正確なステージ分類を与え、合理的治療を容易にし、GEP-NEN特異的治療のための大きな検証済み臨床データセットを開発するのに有用な、方法および組成物を提供する。

【0016】

GEP-NENバイオマーカーは、その発現が、GEP-NENの存在下または非存在下で相違するか、GEP-NENの存在または非存在と関連するか、特定の分類、ステージ、攻撃性、重症度、程度、転移、症状、リスク、処置応答性もしくは処置効力、または関連症候群において相違するか、あるいはそれらと関連する、バイオマーカーのサブセットを含みうる。GEP-NENバイオマーカーのサブセットは、典型的には、少なくとも22のGEP-NENバイオマーカーを含む。いくつかの態様において、バイオマーカーのサブセットは少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、または51のGEP-NENバイオマーカーを含むか、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、もしくは51またはその前後のGEP-NENバイオマーカーを含む。

【0017】

例えば、いくつかの局面において、バイオマーカーのサブセットは、少なくとも22、または少なくとも38、または少なくとも51のバイオマーカーを含む。ある特定の例において、サブセットは、38のバイオマーカーのパネルから選ばれる少なくとも22のバイオマーカー、または約22のバイオマーカー、または22のバイオマーカーを含有する。いくつかの態様において、バイオマーカーのサブセットは、38のバイオマーカーのパネルから選ばれる少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、または38のバイオマーカーを含む。

【0018】

システム、方法、およびキットは、パネル中のバイオマーカーに特異的に結合またはハイブリダイズする複数の作用物質を含有するので、バイオマーカーの数は、一般に、特定のシステムにおける作用物質の数に關係する。例えば、ここに提供する方法には、少なくとも22のGEP-NENバイオマーカーのサブセットにそれぞれ特異的にハイブリダイズまたは結合する少なくとも22の結合作用物質を含有する方法が含まれる。

【0019】

いくつかの局面において、バイオマーカーのサブセットは、次に挙げる遺伝子産物（ポリヌクレオチド（例えば38の転写産物）およびポリペプチドを含む）の群のうちの少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、および/またはすべてを含む:PNMA2、NAP1L1、FZD7、SLC18A2/VMAT2、NOL3、SSTR5、TPH1、RAF1、RSF1、SSTR3、SSTR1、CD59、ARAF、APLP2、KRAS、MORF4L2、TRMT112、MKI67/KI67、SSTR4、CTGF、SPATA7、ZFH3、PHF21A、SLC18A1/VMAT1、ZZZ3、TECPR2、ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3、PQBP1、RNF41、SMARCD3、BNIP3L、WDFY3、COMMD9、BRAF、および/またはGLT8D1遺伝子産物。

10

20

30

40

50

【0020】

ある特定の例において、22のバイオマーカーのサブセットは、PNMA2、NAP1L1、FZD7、SLC18A2、NOL3、SSTR5、TPH1、RAF1、RSF1、SSTR3、SSTR1、CD59、ARAF、APLP2、KRAS、MO RF4L2、TRMT112、MKI67、SSTR4、CTGF、SPATA7、およびZFHX3遺伝子産物を含む。

【0021】

ここに提供する方法、作用物質、およびシステムには、ヒト血液試料においてGEP-NENを分類または検出することができるものが含まれる。いくつかの態様において、ここに提供するシステムおよび方法は、ヒト血液試料においてGEP-NENを同定しまたは分類することができる。いくつかの例において、これらのシステムは、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%、例えば少なくとも80%の特異度、感度、および/または正確度で、そのような情報を提供することができる。

10

【0022】

いくつかの態様において、システムは、外科的介入または薬物療法（例えばソマトスタチン類似体療法）などのGEP-NEN処置に対する処置応答性を予測し、またはそのようなGEP-NEN処置後に患者が臨床的に安定になったかどうか、あるいはそのようなGEP-NEN処置に対して患者が応答性であるか非応答性であるかを決定することができる。いくつかの例において、本方法およびシステムは、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の特異度、感度、および/または正確度で、例えば少なくとも90%の正確度で、それを行う。いくつかの例において、処置されたGEP-NENと無処置のGEP-NENとを、少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の特異度、感度、および/または正確度で、例えば少なくとも85%の感度および特異度で、弁別することができる。

20

【0023】

いくつかの例において、システムは、以前にGEP-NENと診断された対象に関する診断情報または予後情報、例えばその対象が安定疾患（SD）状態もしくは進行性疾患（PD）状態のGEP-NENを有するか、完全寛解状態にあるか、例えば安定疾患を有する、進行性疾患を有する、または完全寛解状態にあると臨床的に類別されるかどうか、を決定することができる。

【0024】

いくつかの態様では、バイオマーカーを検出するための作用物質、例えばポリヌクレオチド作用物質またはポリペプチド作用物質のセット、およびそれらの使用は、生物学的試料においてGEP-NENの存在と非存在とを識別し、GEP-NENおよび粘膜試料とGEP-NEN試料とを識別し、かつ/またはGEP-NENの特定クラスまたはサブクラス同士を識別する、例えば攻撃性（高活動性）GEP-NEN試料と良性（低活動性）GEP-NEN試料とを識別する能力を有する。

30

【0025】

一局面において、システムは、ヒト血液試料またはヒト唾液試料においてGEP-NENを分類または検出することができる。一局面において、ヒト試料は全血であるか、全血から調製された核酸またはタンパク質であって、どの特定細胞集団についても最初に選別または濃縮が行われていないものである。一局面において、システムは、少なくとも22のGEP-NENバイオマーカーのサブセット中のバイオマーカーに結合する作用物質を含む。

40

【0026】

いくつかの態様では、GEP-NENバイオマーカーに結合する作用物質に加えて、ここに提供するシステムは、標準化に使用するためのまたは対照として使用するための遺伝子産物に結合する、例えばALG9遺伝子産物などのハウスキーピング遺伝子産物に結合する、1種または複数種の作用物質を含有する。

【0027】

いくつかの態様において、本方法は、GEP-NENのための、およびGEP-NENの異なるステージのための、分類器を生成させるのに有用な、38のバイオマーカーのパネルから選ばれる

50

少なくとも22のバイオマーカーのサブセットを選択する工程を含む。

【0028】

いくつかの態様において、本方法は、ヒト患者からの検査試料を、サブセット中のバイオマーカーに特異的な複数の作用物質と接触させる工程を、さらに含む。

【0029】

本方法で使用される生物学的検査試料は、組織、生物学的液体、または他の試料、例えば血液試料、例えば血漿、血清、全血、パフィーコート、もしくは他の血液試料、組織、唾液、血清、尿、または精液試料など、任意の生物学的試料であることができる。いくつかの局面では、試料が血液から得られる。多くの場合、検査試料はGEP-NEN患者から採取される。

10

【0030】

作用物質は、バイオマーカーを検出するための任意の作用物質であることができ、典型的には、単離されたポリヌクレオチドまたは単離されたポリペプチドもしくはタンパク質、例えば抗体、例えば少なくとも22のGEP-NENバイオマーカーを含むGEP-NENバイオマーカーのサブセットまたはパネルに特異的にハイブリダイズまたは結合するものである。

【0031】

いくつかの態様において、本方法は、検査試料を、ここに提供する作用物質の1つと、より典型的には複数のここに提供する作用物質と、例えばここに提供するシステムの1つと、例えばGEP-NENバイオマーカーのサブセットに特異的に結合するポリヌクレオチドのセットと、接触させることによって行われる。いくつかの態様において、ポリヌクレオチドのセットは、DNA、RNA、cDNA、PNA、ゲノムDNA、または合成オリゴヌクレオチドを含む。いくつかの態様において、本方法は、RT-PCR（例えばQPCR）などによる検出に先だって、検査試料からRNAを単離する工程を含む。したがって、いくつかの態様において、GEP-NENバイオマーカーの検出、例えばその発現レベルの検出は、RNAの存在、非存在、または量を検出する工程を含む。一例において、RNAは、PCRまたはハイブリダイゼーションによって検出される。

20

【0032】

一局面においてポリヌクレオチドは、センスプライマーとアンチセンスプライマー、例えばバイオマーカーのサブセット中のGEP-NENバイオマーカーのそれぞれに特異的な一対のプライマーを含む。この態様の一局面において、GEP-NENバイオマーカーの検出は、PCR、典型的には定量PCRまたはリアルタイムPCRによって実行される。例えば一局面において、検出は、逆転写によって検査試料からcDNAを作製し、次に、GEP-NENバイオマーカーのパネルに特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとアンチセンスプライマーとのペアを使って前記cDNAを増幅し、その増幅産物を検出することによって実行される。いくつかの態様において、GEP-NENバイオマーカーはmRNA、cDNA、またはタンパク質を含む。

30

【0033】

いくつかの態様において、本方法は、検査試料において、サブセット中の選択されたバイオマーカーの数学的に導出される発現レベルスコアを決定する工程を、さらに含む。これがMAARC-NET (Multi-Analyte Risk Classification for NETs: NETに関する多分析物リスク分類) スコアである。これには2つのスケール、すなわち0~8と、100%にスケールリングしたパーセンテージ派生値、すなわち0~100%とがある。

40

【0034】

数学的に導出されるMAARC-NETスコアは、予測分類アルゴリズム、例えばサポートベクターマシン (SVM)、線形判別分析 (LDA)、K最近傍法 (KNN) および/または単純ベイズ法 (NB) から構築される分類器の産物である。いくつかの例では、分類器を、SVM、LDA、KNN、およびNB分類アルゴリズムならびに10分割交差検証デザインの組み合わせから生成させる。

【0035】

いくつかの態様において、本方法は、正常試料または参照試料において、サブセット中のバイオマーカーの数学的に導出される発現レベルスコアを決定する工程をさらに含み、

50

この工程は、典型的には、標準化工程および比較工程に先だって実行される。

【0036】

正常試料または参照試料は、健常患者またはGEP-NENを有する患者からのものでありうる。検査試料がGEP-NENを有する患者からのものである場合、正常試料もしくは参照試料または正常レベルもしくは参照レベルは、同じ患者または異なる患者からのものでありうる。例えば正常試料または参照試料は、GEP-NEN患者のうち、GEP-NENまたはGEP-NEN細胞を含有するとは予期されない組織、流体または細胞からのものでありうる。もう一つの局面では、正常試料または対照試料が、治療的介入前または治療的介入後の、例えば外科的介入後または化学的介入後の、GEP-NEN患者からのものである。もう一つの局面において、参照試料または正常試料は、健常個体のうち、検査試料のGEP-NENまたは転移に対応する組織または流体、例えば正常腸クロム親和性細胞（EC）調製物もしくは小腸（SI）試料、または正常肝臓、肺、骨、血液、唾液、もしくは他の体液、組織、または生物学的試料からのものである。もう一つの態様において、検査試料は、GEP-NEN患者の転移、血漿、もしくは全血または他の流体からのものであり、参照試料は原発腫瘍または蛍光活性化細胞（fluorescent activated cell: FAC）選別腫瘍細胞である。

10

【0037】

別の局面において、検査試料は血液であり、検査生物学的試料は処置後のGEP-NEN患者からのものであり、参照試料は、検査生物学的試料と同じGEP-NEN患者から、処置に先だって採取したものであるか、参照試料はGEP-NEN細胞を含有しない組織または流体からのものであるか、参照試料は健常個体からのものであるか、参照試料はGEP-NEN以外のがんからのものであるか、参照試料はEC細胞またはSI組織からのものであるか、検査生物学的試料は転移GEP-NENからのものであり、かつ参照試料は非転移GEP-NENからのものであるか、または参照試料は検査生物学的試料の入手源となったGEP-NEN患者とは異なる分類のGEP-NENからのものである。

20

【0038】

一局面において、検査生物学的試料は、処置前のGEP-NEN患者からのものであり、正常試料または参照試料は処置後のGEP-NEN患者からのものである。もう一つの局面において、正常試料または参照試料は、GEP-NEN患者の非転移組織からのものである。

【0039】

いくつかの例では、検査試料におけるサブセット中のバイオマーカーの発現スコアのレベルを参照試料におけるサブセット中のバイオマーカーの発現スコアのレベルに標準化するために、標準化工程が行われる。

30

【0040】

いくつかの例では、標準化された発現レベルスコアと所定のカットオフ値またはスコア閾との間に有意差などの相違が存在するかどうかを決定するために、比較工程が行われる。所定のカットオフ値またはスコア閾のうち、あるものは、異なるステージのGEP-NENを示し、またあるものは、異なるレベルの進行性GEP-NEN発生リスク、すなわち低、中間、または高を示す。

【0041】

一局面において、本方法は、標準化された発現レベルスコアを、対照試料または参照試料が除外されるように選ばれた所定のカットオフ値と比較する工程を含み、所定のカットオフ値を上回る標準化された発現レベルはGEP-NENを示し、カットオフ値は約2（0～8のスケールの場合、0～100%のスケールでは13.4%）である。

40

【0042】

もう一つの局面において、本方法は、標準化された発現レベルスコアを、非進行性GEP-NENが除外されるように選ばれた所定のカットオフ値と比較する工程を含み、5（0～8のスケールの場合、0～100%のスケールでは43.4%）という所定のカットオフ値を上回る標準化された発現レベルは進行性GEP-NENを示す。

【0043】

もう一つの局面において、本方法は、ヒト患者が進行性GEP-NENを発生するリスクのレ

50

ベルを同定する工程をさらに含み、約5（または43.4%）未満の標準化された発現レベルスコアは低レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを示し、約5～7（43.4%～63.4%）の標準化された発現レベルスコアは中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを示し、約7～8（>63.4%）の標準化された発現レベルスコアは高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを示す。

【0044】

いくつかの例では、個々の遺伝子の実際の発現レベル（数学的に導出される発現レベルスコアではないもの）に関する決定が引き続いて行われ、ここで、中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程は、非進行性参照試料と検査試料との間の標準化された発現レベルスコアが約5（43.4%）であり、SMARCD3の標準化された発現レベルが第1閾値未満であり、TPH1の発現レベルが第2閾値未満である、第1状態の中間リスクを決定する工程を、さらに含む。

10

【0045】

別の例において、中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程は、非進行性参照試料と検査試料との間の標準化された発現レベルスコアが約6（52.7%）であり、VMA T1の標準化された発現レベルは0以上であり、PHF21Aの発現レベルは第1閾値以上である第2状態の中間リスクを決定する工程を、さらに含む。

【0046】

いくつかの例において、中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程は、非進行性参照試料と検査試料との間の標準化された発現レベルスコアが約7（63.4%）であり、VMAT1の発現レベルが0以上であり、PHF21Aの発現レベルが第1閾値以下である第3状態の中間リスクを決定する工程を、さらに含む。

20

【0047】

別の例において、高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程は、ZZZ3の標準化された発現レベルスコアを決定する工程をさらに含み、ここでは、ZZZ3の発現レベルスコアが14以下である。

【0048】

手術後のヒト患者における残存または再発進行性GEP-NENリスクの決定において使用するための方法、ならびにここに提供するバイオマーカー、作用物質、システムおよび検出方法の使用も提供する。そのような例では、手術後検査試料における残存または再発進行性GEP-NENリスクのレベルが同定され、ここで、約5（43.4%）未満の標準化された発現レベルスコアは、低レベルのリスクを示し、約5～7（43.4%～63.4%）の標準化された発現レベルスコアは中間レベルのリスクを示し、約7～8（>63.4%）の標準化された発現レベルスコアは高レベルのリスクを示す。

30

【0049】

いくつかの例において、残存または再発進行性GEP-NENリスクのレベルを同定する工程は、患者からの手術前検査試料と手術後検査試料との間で決定される、少なくとも1つの遺伝子クラスター中の遺伝子産物の、発現レベルスコアの上昇を決定する工程を、さらに含む。

【0050】

いくつかの態様において、前記少なくとも1つの遺伝子クラスターは、プロリフェローム（proliferome）、シグナローム（signalome）、セクレトーム（secretome）IおよびII、プルローム（plurome）、エピゲノム（epigenome）、プルローム、SSTRオーム（SSTRome）、およびそれらの組み合わせを含む。

40

【0051】

別の態様において、前記少なくとも1つの遺伝子クラスターは、PDクラスター、NDクラスター、TDクラスター、およびIDクラスターを含む。PDクラスターは、プロリフェローム、シグナローム、セクレトームII、プルローム、およびエピゲノムを含む。NDクラスターは、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、Ki67、NAP1L1、NOL3、GLT8D1、PLD3、PNMA2、VMAT2、TPH1、FZD7、MORF4L2、およびZFHX3を含む。TDクラスターは、セクレトーム（I）、プルローム、およびSSTRオームを含む。IDクラスターは、プロリフェローム、セクレトーム（II）

50

、プルローム、およびエピゲノムを含む。

【0052】

別の態様において、少なくとも1つの遺伝子クラスター中の遺伝子産物の発現の上昇を決定する工程は、PDA、NDA、TDA、およびIDAアルゴリズムを含む複数の遺伝子クラスターアルゴリズムを評価する工程を含む。

【0053】

いくつかの態様において、本方法は、中間レベルまたは高レベルの残存または再発進行性GEP-NENリスクの指摘に基づいて、手術または治療法の一つによって患者を処置する工程をさらに含む。

【0054】

ソマトスタチン類似体処置後の患者における残存または再発進行性GEP-NENリスクの決定に使用するための方法、ならびにここに提供するバイオマーカー、作用物質、システムおよび検出方法の使用も提供する。そのような例では、ソマトスタチン処置不全に関するリスクのレベルが同定され、ここで、約5（43.4%）未満の標準化された発現レベルスコアは低レベルのリスクを示し、約5〜7（43.4〜63.4%）の標準化された発現レベルスコアは中間レベルのリスクを示し、約7〜8（>63.4%）の標準化された発現レベルスコアは高レベルのリスクを示す。

【0055】

本方法は、ヒト患者からの治療前検査試料と治療後検査試料との間で、SSTRオーム遺伝子クラスターおよびプロリフェローム遺伝子クラスターのうちの少なくとも一方における発現レベルスコアの相違を決定する工程をさらに含んでもよく、ここで、発現スコアのレベルの増加は、残存または再発進行性GEP-NENリスクの増加を示す。

【0056】

いくつかの例では、中間レベルまたは高レベルの残存または再発進行性GEP-NENリスクの指摘ならびにSSTRオーム遺伝子クラスターおよびプロリフェローム遺伝子クラスターのうちの少なくとも一方における発現レベルの増加に基づいて、ヒト患者にソマトスタチン類似体が投与される。

【0057】

別段の定義がある場合を除き、本明細書において使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の当業者による一般的理解と同じ意味を有する。本明細書において、単数形は、文脈上そうでないことが明らかである場合を除き、複数形も包含する。本発明の実施または試験においては、本明細書に記載するものと類似するまたは等価な方法および材料を使用することができるが、以下に適切な方法および材料を説明する。本明細書において言及する刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献はすべて、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用する参考文献は、本願に係る発明に対する先行技術と認めているわけではない。矛盾が生じた場合は、定義を含めて本明細書が優先される。加えて、材料、方法、および実施例は単なる例示であって、限定を意図していない。

【0058】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】図1A〜1Eは、正常腸粘膜対照と比較した、神経内分泌腫瘍（NET）組織における、Affymetrix Human Exon 1.0STアレイから推論されるマーカー遺伝子パネルにおける差次的エクソン発現を示すグラフである。正常（緑）および腫瘍（試料）における（A）Tph1、（B）VMAT2、（C）SCG5、（D）CgA、および（E）PTPRN2のRMA標準化エクソン発現を視覚化した。

【図2】図2A〜2Eは、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）によるマーカー遺伝子における選択的スプライシングの検証を示すグラフである。マーカー遺伝子A）Tph1、（B

10

20

30

40

50

）VMAT2、（C）SCG5、（D）CgA、および（E）PTPRN2は、正常粘膜対照と比較して、NET試料では差次的に発現していた。

【図3】10分割交差検証の結果を使って得られたGEP-NET試料における最大22の有意にアップレギュレートされた遺伝子（ $p < 0.05$ ）の逐次付加を使った4つの分類アルゴリズム（SVM、LDA、KNN、およびベイズ）の予測正確度を示す線グラフである。

【図4】図4A～4Cは、試験セットでの数学的に導出されるMAARC-NETスコアを示すグラフである。A）対照、SDおよびPDにおける0～4スコアについての頻度分布；B）同じ試料セットで0～8スコアを使った頻度分布；C）A）およびB）における2つのスコアについての相関評価。

【図5】図5A～5Bは、試験セットでのMAARC-NETスコアおよび受信者動作特性（ROC）分析を示すグラフである。図5Aでは、NETは対照と比較してスコアが有意に上昇しており、PDについての値はSDより高かった。図5Bには、対照対GEP-NETのROC曲線を示す。ここでは、AUCは > 0.98 、 $p < 0.0001$ 、*対照に対して $p < 0.05$ 、#SDに対して $p < 0.05$ であった（両側マン・ホイットニーU検定）。 10

【図6】A）独立セットでのMAARC-NETスコアのグラフであり、進行性疾患（PD）NETは安定疾患（SD）と比較してスコアが有意に上昇していた。B）SDおよびPDにおける0～8スコアの頻度分布グラフである。#SDに対して $p < 0.0001$ （両側マン・ホイットニーU検定）。

【図7】A）SD NET対PD NETのROCのグラフであり、AUCは > 0.93 、 $p < 0.0001$ である。B） ≥ 7 のカットオフスコアを使った場合に正しくコールされるSD NETおよびPD NETのパーセンテージのグラフである。 20

【図8】スコアの得られ方と、異なる疾患クラスへの患者の類別とを示す、NETest 1に関するノモグラムである。

【図9】図8のノモグラムの有用性のグラフである。図8のノモグラムを使って、疾患活動性のレベルを含めて正しく予測されたSD NETおよびPD NETのパーセンテージを示す。

【図10】図10A～10Bは、それぞれA）試験セットおよびB）独立セットでの、SD NETおよびPD NET腫瘍における0～8スコアについての頻度分布を示すグラフである。

【図11】図11A～11Bは、A）複合セットでの、SDおよびPDにおける0～8スコアについての頻度分布、およびB）あるスコアがSDまたはPDのいずれかであるリスク確率対NETestスコアのグラフである。

【図12】スコアおよびリスク類別を含むNETest 2aのノモグラムである。上の図は0～8スコアとしてのMAARC-NETを含む。下の図は0～100%スケール版である。 30

【図13】リスク区分の描写を含むNETest 2のノモグラムである。

【図14】図14A～14Bは、NETに焦点を合わせて「新形成の特徴（Hallmarks of Neoplasia）」を表現した図である。図14Aは、Hanahan D, Weinberg RA「Hallmarks of cancer: the next generation」Cell 2011, 144（5）:646-674からとった腫瘍（腺癌）由来の特徴の描写を示す。図14Bは、HanahanとWeinbergの分類に基づくNET特徴を示す。

【図15】図15A～15Bは、A）正常粘膜およびB）NETにおける遺伝子クラスターの標準化された遺伝子発現を示すグラフである。

【図16】正常粘膜（NM）およびNETにおける、PDAアルゴリズムおよびNDAアルゴリズムで評価した、標準化された遺伝子発現のグラフである。 40

【図17】図17A～17Cは、A）正常粘膜、B）SD関連遺伝子クラスター、およびC）PD関連遺伝子クラスターにおける、標準化された遺伝子発現のグラフである。

【図18】独立試験セットでの標準化された遺伝子発現のグラフである。ここではPD腫瘍およびSD腫瘍において遺伝子を評価した。

【図19】図19A～19Bは、A）試験セットおよびB）独立セットでの、PDA遺伝子クラスターアルゴリズムおよびNDA遺伝子クラスターアルゴリズムの標準化された遺伝子発現を示すグラフである。

【図20】図20A～20Bは、A）複合セットでの、PDA遺伝子クラスターアルゴリズムおよびNDA遺伝子クラスターアルゴリズムの標準化された遺伝子発現を示すグラフ、およびB）SDをPDから弁別するためのPDAおよびNDAのROC分析曲線を示すグラフである。*SDに対して p 50

<0.05。

【図 2 1】図21A～21Bは、A) 試験セットおよびB) 独立セットでの、TDA遺伝子クラスターアルゴリズムおよびIDA遺伝子クラスターアルゴリズムによって評価した、標準化された遺伝子発現を示すグラフである。

【図 2 2】図22A～22Bは、A) SDをPDから弁別するためのTDAおよびIDAの、およびB) 個々の遺伝子クラスターのそれぞれについての、ROC分析を示すグラフである。

【図 2 3】図23A～23Bは、A) 手術前コンディションおよび手術後コンディションでのNETestスコアの変化、ならびにB) 手術前コンディションおよび手術後コンディションでの循環クロモグラニンA (CgA) レベルの変化を示すグラフである。

【図 2 4】図24A～24Bは、A) 手術前治療コンディションおよびB) 手術後治療コンディションでのNETestノモグラムの相違を示す図である。

【図 2 5】図25A～25Bは、R0 (完全切除) コンディションとR1/2 (不完全切開) コンディションとの両方での、A) 数学的に導出されるスコア、およびB) クロモグラニンAの、変化パーセンテージを示すグラフである。

【図 2 6】図26A～26Dは、手術前コンディションおよび手術後コンディションにおける、遺伝子由来アルゴリズム、A) PDA、B) NDA、C) TDA、およびD) IDAでの、NETestスコアの相違を示すグラフである。

【図 2 7】図27A～27Iは、手術前コンディションおよび手術後コンディションにおける、遺伝子由来クラスター、A) SSTRオーム、B) プロリフェローム、C) シグナローム、D) メタボローム、E) セクレトーム、F) セクレトーム、G) プルローム、H) エピゲノム、およびI) アポプトーム (ApopTome) での、NETestスコアの相違を示すグラフである。

【図 2 8】手術関連アルゴリズムおよび遺伝子クラスターを含むNETest3のノモグラムである。

【図 2 9】図29A～29Bは、それぞれ安定疾患 (SD) コンディションおよびソマトスタチン類似体 (SSA) 処置不全 (PDコンディションと等価) における、A) NETestスコアおよびB) 循環CgAレベルの相違を示すグラフである。

【図 3 0】図30A～30Dは、安定処置患者 (SD) および処置不全 (PD) における、遺伝子由来アルゴリズム、A) PDA、B) NDA、C) TDA、およびD) IDAの相違を示すグラフである。

【図 3 1】図31A～31Iは、安定処置患者 (SD) およびSSA処置不全 (PDコンディションと等価) における、遺伝子由来クラスターの相違、具体的にはA) SSTRオーム、B) プロリフェローム、C) シグナローム、D) メタボローム、E) セクレトーム、F) セクレトーム、G) プルローム、H) エピゲノム、およびI) アポプトームの相違を示すグラフである。

【図 3 2】図32A～Bは、処置不全 (PDコンディションと等価) を対照から弁別するための、A) 遺伝子由来クラスターアルゴリズムおよびB) 遺伝子クラスターによるROC分析を示すグラフである。

【図 3 3】図33A～Bは、A) SDと類別された患者における処置不全を明確にするための遺伝子由来クラスターアルゴリズムおよびクラスター、ならびにB) SSTRオームとプロリフェロームとの組み合わせを下回るベストオブスリー (Best-of-3)、のそれぞれについて、正しいコールのパーセンテージを示すグラフである。

【図 3 4】数学的に導出されるスコア、ならびにSSTRオーム、プロリフェローム、およびそれらの組み合わせを含む、ソマトスタチン類似体処置患者に関するノモグラムである。

【図 3 5】図35A～35Bは、SSAの治療効力および疾患再発を発生させた低/高NETestスコアを持つ患者の比率を明示するグラフである。

【図 3 6】図36A～36Bは、画像陽性疾患再発の発生に先だってNETestが上昇するか (>80%)、CgAが異常になった時点、ならびにこれらのイベントが画像陽性疾患再発に先だって起こった時を明示するグラフである。

【図 3 7】図37A～37Dは、経過観察前のNETestスコア (A)、およびスコアが上昇している患者において再燃するまでの時間 (B、D) または無疾患時間 (D) を明示するグラフである。

【図 3 8】図38A～38Fは、A～B) SSTRオーム、C～E) 全遺伝子、およびD～F) 高関連遺伝

10

20

30

40

50

子 (KRAS、SSTR4、およびVPS13C) における、予測Ki67インデックスとKi67インデックスとを含むグラフである。

【図 3 9】図39A~39Fは、遺伝子クラスターまたはアルゴリズム間の相関関係 (線形回帰) を示すグラフである、A) SSTRオームおよびKi67、B) TDAおよびKi67、C) プロリフェロームおよびKi67、D) PDAおよびKi67、E) IDAおよびKi67、ならびにF) PDAおよびKi67、それぞれKi-67インデックスに対する。

【図 4 0】図40A~40Dは、SSTRオーム (グループI: (A) および (C)) ならびに全遺伝子 (グループII: (B) および (D)) について予測SUVmax (腫瘍取り込み-受容体密度/ターゲット利用可能性の尺度) をモデル化するグラフである。

【図 4 1】図41A~41Fは、個々の遺伝子 (A~B) 、SSTRオーム (C~E) 、および全遺伝子 (D~F) におけるMTV (分子腫瘍体積-腫瘍量の尺度) をモデル化するグラフである。

【図 4 2】図42A~42Cは、(A) イメージングによって新しい病巣を持つと同定された患者における、(B) RECISTによって進行性疾患を持つと同定された患者における、および (C) 手術後の、ZFHX3発現を示すグラフである。

【図 4 3】図43A~43Bは、(A) 安定疾患状態のGEP-NENに留まっている患者と、(B) 進行性疾患状態のGEP-NENを発生させる患者における、ZFHX3発現を示すグラフである。

【図 4 4】図44A~44Cは、A) ペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法 (PRRT) の有効性、B) (B) NETestスコアの変化とレスポonder (R) およびノンレスポonder (NR) における6M経過観察 (FuP) 時の臨床状況、および (C) CgAレベルの変化と6M FuP時の臨床状況を表すグラフである。

【図 4 5】図45は、治療前および治療後のレスポonderおよびノンレスポonderにおけるNETest間の一致ならびにCgAとの比較を示すグラフである。

【図 4 6】図46A~46Bは、処置応答に関するNETestスコアとCgAの正確度を示す。

【図 4 7】図47A~47Dは、治療前の血液試料におけるNETest遺伝子の2つのサブセット、すなわちシグナロームおよびメタボロームの発現、レスポonder (R) とノンレスポonder (NR) との間の相違、それぞれのおよび生物学的インデックスに組み入れた場合の予測有用性 (47B) 、単独での (指数 (Quotient)) またはグレードとの組み合わせとしての (組み合わせ) 処置応答の予測に関する有用性 (47C) 、ならびにPRRT療法のアウトカムの予測に関する組み合わせのマトリックス (47D) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0060】

発明の詳細な説明

全ヒト遺伝子の4分の3は選択的スプライシングを受ける。したがって、がん特異的なスプライス変異体を同定し、明確にすることは、バイオマーカーアッセイの開発にとって有益である。ここに記載する態様は、NETマーカー遺伝子の特定のがん特異的なスプライス変異体を使って、バイオマーカー診断方法における新形成試料と正常試料との間の相違を最大化することができるという、驚くべき発見から派生するものである。

【0061】

本発明は、膵・消化管神経内分泌新生物 (GEP-NEN) の検出を必要とする対象においてGEP-NENを検出するための方法であって、対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料から前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程;参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な作用物質と接触させることによって、参照試料から前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程;検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程;検査試料における前記少なく

とも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを、所定のカットオフ値と比較する工程;標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定し、または標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定する工程を含み、所定のカットオフ値は0~8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0~100%のスケールで0%である、方法を提供する。

【0062】

スコアは「多数決」戦略に基づき、試料を「正常」とコールして0のスコアを与えるか、「腫瘍」とコールして「1」のスコアを付す、二項分類システムから開発された。スコアは、0（4つのコールがすべて「正常」）から4（4つのコールがすべて「腫瘍」）までの範囲に及びうる。各「コール」は、4つの異なる学習アルゴリズム、すなわちサポートベクターマシン（SVM）、線形判別分析（LDA）、K最近傍法（KNN）、および単純ベイズ（ベイズ）のうちの1つの二値結果（正常に対する「0」であるか、腫瘍に対する「1」のいずれか）である。これら4つの学習アルゴリズムのそれぞれを、67の対照と63のGEP-NENを含む内部トレーニングセットでトレーニングした。このトレーニングセットにおいて、差次的に発現する遺伝子（対照対GEP-NEN）は、t検定を使って有意と同定された。トレーニングセットに基づいて、学習アルゴリズムのそれぞれを、正常遺伝子発現と腫瘍遺伝子発現とを少なくとも $p < 0.05$ の有意水準内まで弁別するようにトレーニングした。多数決戦略に従って、「正常」コールが2つ未満である試料をGEP-NENと分類する。

【0063】

前記少なくとも22のバイオマーカーは、APLP2、ARAF、CD59、CTGF、FZD7、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、PNMA2、RAF1、RSF1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TPH1、TRMT112、およびZFHX3を含むことができる。

【0064】

本方法は、標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程をさらに含むことができ、ここで、所定のカットオフ値は0~8のスケールで5であるか、0~100%のスケールで55%未満である。

【0065】

本方法は、対象が進行性GEP-NENを発生させるリスクのレベルを同定する工程をさらに含むことができ、本方法は、標準化された発現レベルが、0~8のスケールで5という所定のカットオフ値未満であるか、0~100%のスケールで55%未満である場合に、低レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定し;標準化された発現レベルが、0~8のスケールで5という所定のカットオフ値以上、かつ7という所定のカットオフ値未満であるか、0~100%のスケールで55%以上、かつ75%未満である場合に、中間レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定し;または標準化された発現レベルが、0~8のスケールで7という所定のカットオフ値以上であるか、0~100%のスケールで75%以上である場合に、高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを同定する工程をさらに含む。

【0066】

バイオマーカーは、RNA、cDNA、またはタンパク質であることができる。バイオマーカーがRNAである場合は、そのRNAを（例えばRT-PCRによって）逆転写してcDNAを生産することができ、生産されたcDNAの発現レベルを検出する。バイオマーカーの発現レベルは、バイオマーカーと標識プローブまたはプライマーとの間の複合体を形成させることによって検出することができる。バイオマーカーがRNAまたはcDNAである場合、そのRNAまたはcDNAは、RNAまたはcDNAと標識核酸プローブまたはプライマーとの間の複合体を形成させることによって検出される。RNAまたはcDNAと標識核酸プローブまたはプライマーとの間の複合体は、ハイブリダイゼーション複合体であることができる。バイオマーカーがタンパク質である場合は、タンパク質と標識抗体との間の複合体を形成させることによって、そのタンパク質を検出することができる。標識は、例えば蛍光標識、化学発光標識、放射性標識など、任意の標識であることができる。

【0067】

検査試料は、対象から得られる任意の生物学的液体であることができる。検査試料は、血液、血清、血漿、または新生物組織であることが好ましい。参照試料は、新生物疾患を有さない、または新生物疾患の症状を示さない、または新生物疾患と診断されていない対象から得られた任意の生物学的液体であることができる。参照試料は、血液、血清、血漿または非新生物組織であることが好ましい。

【0068】

GEP-NENの検出を必要とする対象は、GEP-NENと診断された対象、少なくとも1つのGEP-NEN症状を有する対象、またはGEP-NENを発生させる素因もしくは家族歴を有する対象であることができる。対象は任意の哺乳動物であることができる。好ましくは、対象はヒトである。対象および患者という用語は本明細書では可換的に使用される。

10

【0069】

本方法は、中間レベルまたは高レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを有すると同定された対象を手術または薬物療法で処置する工程を、さらに含むことができる。薬物療法はソマトスタチン類似体処置またはペプチド受容体放射線療法（PRRT）であることができる。本方法は、低レベルの進行性GEP-NEN発生リスクを有すると同定された対象を、少なくとも6ヶ月間、12ヶ月間、18ヶ月間、または24ヶ月間にわたる定期的または周期的モニタリングで処置する工程を、さらに含むことができる。

【0070】

本発明は、対象における安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、本発明の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、5という所定のカットオフ値以上であり、かつ6という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；検査試料および参照試料を、SMARCD3の発現およびTPH1の発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料からSMARCD3およびTPH1の発現レベルを検出する工程；検査試料におけるSMARCD3およびTPH1の発現レベルを参照試料におけるSMARCD3およびTPH1の発現レベルに対して標準化する工程；検査試料におけるSMARCD3およびTPH1の標準化された発現レベルを、それぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、SMARCD3の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値より大きく、かつTPH1の発現レベルが第2の所定のカットオフ値以上である場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、またはSMARCD3の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以下であり、かつTPH1の発現レベルが第2の所定のカットオフ値未満である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで1.3であり、第2の所定のカットオフ値は0～8のスケールで4である方法も提供する。

20

30

【0071】

1.3という第1の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは12%に対応し、4という第2の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは41%に対応する。

【0072】

本発明は、対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、本発明の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、6という所定のカットオフ値以上、かつ7という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；検査試料および参照試料を、VMAT1の発現およびPHF21Aの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、VMAT1およびPHF21Aの発現レベルを検出する工程；検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルを、参照試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの標準化された発現レベルをそれぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値未満である場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、またはVMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値以上である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在

40

50

を決定する工程を含み、第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで0であり、第2の所定のカットオフ値は0～8のスケールで1.2である方法も提供する。

【0073】

0という第1の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは0%に対応し、1.2という第2の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは8%に対応する。

【0074】

本発明は、対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、本発明の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、7という所定のカットオフ値以上、かつ8という所定のカットオフ値未満であることを決定する工程；検査試料および参照試料を、VMAT1の発現およびPHF21Aの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、VMAT1およびPHF21Aの発現レベルを検出する工程；検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルを参照試料におけるVMAT1およびPHF21Aの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料におけるVMAT1およびPHF21Aの標準化された発現レベルをそれぞれ第1および第2の所定のカットオフ値と比較する工程；ならびに、VMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値より大きい場合に、対象における安定GEP-NENの存在を決定し、またはVMAT1の標準化された発現レベルが第1の所定のカットオフ値以上であり、かつPHF21Aの発現レベルが第2の所定のカットオフ値以下である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、第1の所定のカットオフ値は0～8のスケールで0であり、第2の所定の

【0075】

0という第1の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは0%に対応し、1という第2の所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは7%に対応する。

【0076】

本発明は、対象において安定GEP-NENと進行性GEP-NENとを弁別するための方法であって、本発明の方法に従って、対象からの検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルが、8という所定のカットオフ値に等しいことを決定する工程；検査試料および参照試料を、ZZZ3の発現の検出に特異的な少なくとも1つの作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料からZZZ3の発現レベルを検出する工程；検査試料におけるZZZ3の発現レベルを参照試料におけるZZZ3の発現レベルに対して標準化する工程；検査試料におけるZZZ3の標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；および、ZZZ3の標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以下である場合に、対象における進行性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで1である方法も提供する。

【0077】

1という所定のカットオフ値は0～100%のスケールでは18%に対応する。

【0078】

本発明の方法は、対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、PQBP1、TPH1、COMMD9、MORF4L2、RNF41、RSF1、SMARCD3、およびZFHX3を含む16のバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料の前記16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断I総検査値を生成し、参照試料の前記16のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断I総参照値を生成する工程をさらに含み、ここで、進行性診断I総参照値と比較して増加している進行性診断I総検査値の値は対象における進行性GEP-NENの存在を示す。

【0079】

本発明の方法は、対象からの検査試料および参照試料を、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、Ki67、NAP1L1、NOL3、GLT8D1、PLD3、PNMA2、VMAT2、TPH1、FZD7、MORF4L2、およびZFHX3

を含む15のバイオマーカーのそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料の前記15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを平均することで進行性診断II検査値を生成し、参照試料の前記15のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを平均することで進行性診断II参照値を生成する工程をさらに含み、ここで、進行性診断II参照値と比較して増加している進行性診断II検査値の値は対象における進行性GEP-NENの存在を示す。

【0080】

本発明の方法は、対象からの検査試料および参照試料を、PNMA2、VMAT2、COMMD9、SSTR1、SSTR3、SSTR4、およびSSTR5を含む7つのバイオマーカーのそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料の前記7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断III総検査値を生成し、参照試料の前記7つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断III総参照値を生成する工程をさらに含み、ここで、進行性診断III総参照値と比較して増加している進行性診断III総検査値の値は対象における進行性GEP-NENの存在を示す。

【0081】

本発明の方法は、対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、PQBP1、TPH1、MORF4L2、RNF41、RSF1、SMARCD3、およびZFHX3を含む11のバイオマーカーのそれぞれの量の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料の前記11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断IV総検査値を生成し、参照試料の前記11のバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断IV総参照値を生成する工程をさらに含み、ここで、進行性診断IV総参照値と比較して増加している進行性診断IV総検査値の値は対象における進行性GEP-NENの存在を示す。

【0082】

本発明は、手術後の対象において進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクを決定するための方法であって、対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを、参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；標準化された発現レベルが、0～8のスケールで2という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで0%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクの非存在を同定し；標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する低レベルのリスクを同定し；標準化された発現レベルが、0～8のスケールで5という所定のカットオフ値以上、かつ7という所定のカットオフ値未満であるか、0～100%のスケールで55%以上、かつ75%未満である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する中間レベルのリスクを同定し；または標準化された発現レベルが、0～8のスケールで7という所定のカットオフ値以上、もしくは0～100%のスケールで75%以上である場合に、手術後に進行性GEP-NENが再燃または再発する高レベルの

リスクを同定する工程を含む方法も提供する。

【0083】

本発明は、ソマトスタチンで処置された対象において進行性GEP-NENが再燃または再発するリスクを決定するための方法であって、対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；標準化された発現レベルが、所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定し、または標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定し、所定のカットオフ値は0～8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0～100%のスケールで0%である工程；GEP-NENが存在する場合には、対象からの検査試料および参照試料を、Ki67、NAP1L1、NOL3、TECPR2、SSTR1、SSTR2、SSTR4、およびSSTR5を含む8つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料の前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断V総検査値を生成し、参照試料の前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断V総参照値を生成する工程を含み、進行性診断V総参照値と比較して増加している進行性診断V総検査値の値は対象における再燃または再発進行性GEP-NENの存在を示す方法も提供する。

【0084】

本発明は、GEP-NENのペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法（PRRT）の応答を決定する必要がある対象における同療法の応答を決定するための方法であって、対象からの検査試料および参照試料を、ARAF1、BRAF、KRAS、RAF1、ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3を含む8つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記8つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程；検査試料における前記8つのバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記8つのバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料における前記8つのバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；前記8つのバイオマーカーの標準化された発現レベルが所定のカットオフ値より大きい場合に、対象におけるPRRT応答性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで5.9である方法も提供する。

【0085】

本発明は、GEP-NENのペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法（PRRT）の応答を決定する必要がある対象における同療法の応答を決定するための方法であって、（a）PRRT療法の第1サイクル後に：第1サイクル検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、第1サイクル検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；参照試料を、前記少なくとも2

2のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；第1サイクル検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；(b) PRRT療法の第2サイクル後に、対象からの第2サイクル検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；第2サイクル検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；(c) (a)の標準化された発現レベルから(b)の標準化された発現レベルへの変化率を決定する工程；(d) 変化率がPRRT療法前カットオフ値より大きい場合に、PRRT応答性GEP-NENの存在を決定する工程を含み、PRRT療法前カットオフ値は0～8のスケールで1である方法も提供する。

10

【0086】

20

本発明は、GEP-NENの進行を決定する必要がある対象におけるGEP-NENの進行を決定するための方法であって、対象からの検査試料を、ZFHX3の発現の検出に特異的な作用物質と接触させることにより、検査試料から、ZFHX3の発現レベルを決定する工程；参照試料を、ZFHX3の発現の検出に特異的な作用物質と接触させることにより、参照試料から、ZFHX3の発現レベルを決定する工程；検査試料におけるZFHX3の発現レベルを参照試料におけるZFHX3の発現レベルに対して標準化する工程；検査試料におけるZFHX3の標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの進行を決定する工程を含み、所定のカットオフ値は0～8のスケールで0.5である方法も提供する。

【0087】

30

本発明は、GEP-NENの腫瘍増殖を予測する必要がある対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖を予測するための方法であって、(a) 対象からの検査試料を、APLP2、ARAF、ATP6V1H、BNIP3L、BRAF、CD59、COMMD9、CTGF、FZD7、GLT8D1、KRAS、MKI67/KI67、MORF4L2、NAP1L1、NOL3、OAZ2、PANK2、PHF21A、PLD3、PNMA2、PQBP1、RAF1、RNF41、RSF1、SLC18A1/VMAT1、SLC18A2/VMAT2、SMARCD3、SPATA7、SSTR1、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TECPR2、TPH1、TRMT112、WDFY3、ZFHX3、およびZZZ3からなる群より選択される少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；参照試料を、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、参照試料から、前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを決定する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルを参照試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの発現レベルに対して標準化する工程；検査試料における前記少なくとも22のバイオマーカーの標準化された発現レベルを所定のカットオフ値と比較する工程；標準化された発現レベルが所定のカットオフ値以上である場合に、対象におけるGEP-NENの存在を決定し、または標準化された発現レベルが所定のカットオフ値未満である場合に、対象におけるGEP-NENの非存在を決定する工程を含み、所定のカットオフ値は0～8のMAARC-NETスコアリングシステムスケールで2であるか、0～100%のスケールで0%であり；(b) GEP-NENが存在する場合には、対象からの検査試料および参照試料を、KRAS、SSTR4、およびVPS13Cを含む3つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記3つのバ

40

50

バイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程;検査試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VI総検査値を生成し、参照試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VI総参照値を生成する工程を含み、ここで、進行性診断VI総参照値と比較して増加している進行性診断VI総検査値の値は対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖の存在を示す方法も提供する。

【0088】

(b) が、対象からの検査試料および参照試料を、SSTR1、SSTR2、およびSSTR5を含む3つのバイオマーカーのそれぞれの発現の検出に特異的な複数の作用物質と接触させることによって、検査試料および参照試料から、前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを決定する工程;検査試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VII総検査値を生成し、参照試料の前記3つのバイオマーカーのそれぞれの発現レベルを合計することで進行性診断VII総参照値を生成する工程をさらに含み、ここで、進行性診断VII総参照値と比較して増加している進行性診断VII総検査値の値は対象におけるGEP-NENの腫瘍増殖の存在を示す方法。

【0089】

本明細書において使用する用語「GEP-NENバイオマーカー」および「NETバイオマーカー」は、同義語として、その発現または存在（例えば発現レベルまたは発現プロファイル）が、それだけで、または1つもしくは複数の他のバイオマーカーと比較して（例えば相対的発現）、GEP-NEN疾患の存在、非存在、タイプ、クラス、重症度、転移、場所、ステージ、予後判定、関連症状、アウトカム、リスク、見込み（likelihood）もしくは処置応答性、または予後に依存して相違している（すなわち増加または減少している）か、その予測のそのような因子に正または負に関連している、遺伝子産物などの生体分子を指す。

【0090】

本明細書において使用する用語「ポリヌクレオチド」または核酸分子とは、長さが少なくとも10塩基または10塩基対であるポリマー型のヌクレオチド（リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドのいずれか、またはいずれかのタイプのヌクレオシドの修飾型）を意味し、一本鎖型および二本鎖型のDNAを包含するものとする。本明細書において、マイクロアレイ分析でプローブとして役立つ核酸分子または核酸配列は、好ましくは、ヌクレオチドの鎖、より好ましくはDNAおよび/またはRNAを含む。別の態様において、核酸分子または核酸配列は、例えばDNA/RNAヘリックス、ペプチド核酸（PNA）、ロケット核酸（LNA）および/またはリボザイムなどといった他の種類の核酸構造を含む。したがって本明細書において使用する用語「核酸分子」は、天然ヌクレオチドと同じ機能を呈する非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチドおよび/または非ヌクレオチドビルディングブロックを含む鎖も包含する。

【0091】

ポリヌクレオチドに関連して本明細書において使用する用語「ハイブリダイズする」（hybridize、hybridizing、hybridizesなど）は、従来のハイブリダイゼーション条件、好ましくは、50%ホルムアミド/6×SSC/0.1%SDS/100 μg/ml ssDNAにおけるハイブリダイゼーションであって、ハイブリダイゼーションの温度が37℃を上回り、0.1×SSC/0.1%SDSでの洗浄時の温度が55℃を上回るもの、最も好ましくはストリンジेंटなハイブリダイゼーション条件を指すものとする。

【0092】

「血液生検」という用語は、症状を呈する患者が良性（低活動性）または悪性（高活動性/転移性）のどちらかとして分類されうるコンディションにあるかどうかを決定するための、血液の診断検査を指す。

【0093】

GEP-NENの異なるタイプまたはステージに関して本明細書において使用する「分類する」という用語は、統計的技法を使ってGEP-NENのステージまたはタイプの診断において役立つ分類を行うために、発現データを編集し解析する行為を指す。

【0094】

10

20

30

40

50

本明細書において使用する用語「分類器」は、疾患状態を所定の統計的有意水準で区別するアルゴリズムを指す。二項分類器は、試料からの測定で得たデータポイントを使用し、データを2つのグループのうちの一方に分類するアルゴリズムである。多項分類器は、試料からの測定で得たデータポイントを使用し、データポイントを多数の群の一つに分類するアルゴリズムである。「分類器」は、ランダムに選択されたがん試料をランダムに選択された良性試料から識別する確率、すなわち受信者動作特性（ROC）曲線の曲線下面積（AUC）を最大化する。

【0095】

本明細書において使用する用語「標準化」または「ノーマライザー（normalizer）」は、試料中のタンパク質濃度の生物学的変動ではなく試料のハンドリング、試料調製および質量分析測定による技術的変動に起因する効果について調節するための、標準値に着目した示差的値（differential value）の表現を指す。例えば、差次的に発現しているタンパク質の発現を測定する場合、タンパク質の発現に関する絶対値は、発現が実質的に一定である標準タンパク質の発現に関する絶対値に着目して表現することができる。

【0096】

本明細書において使用する「コンディション（condition）」という用語は、一般に、疾患、イベント、または健康状況の変化を指す。

【0097】

「診断」および「診断法」という用語は、それぞれ「予後判定」および「予後判定法」という用語、ならびに診断および/または予後判定を経時的にモニタリングするための2つ以上の時点にわたるそのような手順の適用、およびそれに基づく統計的モデル化も包含する。さらにまた、診断という用語は、a. 予測（患者が攻撃性の疾患（過剰増殖性/侵襲性）を発生させそうかどうかを決定すること）、b. 予後判定（前もって選択された将来の時点において患者のアウトカムが良くなっているか、悪くなっているかを予測すること）、c. 治療法選択、d. 治療薬モニタリング、およびe. 再燃モニタリングも包含する。

【0098】

生物学的試料に関して本明細書において使用する「用意する」という用語は、対象から生物学的試料を直接的または間接的に得ることを指す。例えば「用意する」とは、対象から生物学的試料を（例えば採血、組織生検、灌注などによって）直接的に得る行為を指しうる。同様に「用意する」とは、生物学的試料を間接的に得る行為も指しうる。例えば、用意するとは、試料を直接的に得た当事者から試料を受け取るという検査室の行為、または保存機関から試料を得る行為を指しうる。

【0099】

「正確度」とは、測定または算出された量（検査報告値）がその実際の（すなわち真の）値に一致する程度を指す。臨床的正確度は、真のアウトカム（真陽性（TP）または真陰性（TN））と、誤って分類されたアウトカム（偽陽性（FP）または偽陰性（FN））との比率に関係し、感度、特異度、陽性予測値（PPV）もしくは陰性適中度（NPV）、または見込み、オッズ比などと呼ばれうる。

【0100】

本明細書において使用する用語「生物学的試料」は、潜在的に1種または複数種のバイオマーカータンパク質を含有する可能性がある、生物学的起源の任意の試料を指す。生物学的試料の例には、組織、器官、または体液、例えば全血、血漿、血清、組織、洗浄液、または疾患の検出に使用される他の任意の検体が含まれる。

【0101】

本明細書において使用する用語「対象」は、哺乳動物、好ましくはヒトを指す。

【0102】

コンディションに関して本明細書において使用する「処置する」または「処置」は、そのコンディションを防止すること、そのコンディションの開始または発生速度を減速すること、そのコンディションが発生するリスクを低減すること、そのコンディションに関連する症状の発生を防止しまたは遅延させること、そのコンディションに関連する症状を低

10

20

30

40

50

減しまたは終わらせること、そのコンディションの完全なまたは部分的な退縮を生じさせること、またはそれらの何らかの組み合わせを指しうる。

【0103】

バイオマーカーレベルは疾患の処置に起因して変化しうる。バイオマーカーレベルの変化は本発明によって測定されうる。バイオマーカーレベルの変化は、疾患または治療の進行をモニタリングするために使用しうる。

【0104】

「変化した」「変わった」または「有意に相違する」とは、合理的に比較しうる状態、プロファイル、または測定などからの検出可能な変化または相違を指す。そのような変化は全か無かであってもよい。変化は段階的变化であってもよく、線形である必要はない。変化は桁の相違であってもよい。変化は、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、もしくはそれ以上、または0%と100%の間の任意の値の増加または減少であってもよい。あるいは、変化は、1倍、1.5倍2倍、3倍、4倍、5倍、もしくはそれ以上、または1倍と5倍の間の任意の値であってもよい。変化は、0.1、0.05、0.001、または0.0001のp値で、統計的に有意でありうる。

【0105】

「疾患有病率」という用語は、ある特定期間中のすべての新旧疾患症例数またはイベント発生数を指す。有病率は、イベントの数を分子とし、リスクがある個体の数を分母とする比として表される。

【0106】

「疾患罹患数（率）」という用語は、指定された期間内に何らかの新しいコンディションが発生するリスクの尺度を指し、何らかの期間中の新しい症例の数が、より好ましくは、分母による比率または率として表される。

【0107】

「安定疾患」という用語は、GEP-NENの存在に関する診断を指すが、GEP-NENは処置されており、安定したコンディションを保っている、すなわち、イメージングデータおよび/または最善の臨床判断による決定で、進行性ではないものである。

【0108】

「進行性疾患」という用語は、活動性が高い状態のGEP-NEN、すなわち、イメージングデータおよび/または最善の臨床判断による決定で、処置されておらず安定していないか、処置されたが治療に応答していないか、処置されたが活動性の疾患が残っているものの存在に関する診断である。

【0109】

「発現レベルスコア」または「NETestスコア」という用語は、分類アルゴリズムの組み合わせ、すなわちSVM、LDA、KNN、およびベイズから作成された数学的に導出される分類器アルゴリズムの出力を指す。このスコアは0~100%の範囲にある。検査試料からの発現レベルスコアは、参照試料または対照試料に関する発現レベルスコアと比較すれば、GEP-NENの存在、ステージの異なるGEP-NENの存在を診断し、あるステージのGEP-NENにかかるリスクを予測し、または治療後のヒト患者においてGEP-NENが再発するリスクを決定するために使用することができる。GEP-NEN疾患状態間の区別は、本願においてさらに詳しく規定する所定の発現レベルスコア閾および/または範囲に基づく。

【0110】

GEP-NENの診断および予後判定は困難であった。その理由は、一つには、何年間も無症候性のままであることも少なくないこの疾患のありきたりな症状および症候群、例えばカルチノイド症候群、下痢、潮紅、発汗、気管支収縮、消化管出血、心疾患、間欠性腹痛などである。利用することができる診断方法には、解剖学的局在、例えばX線、消化管内視鏡検査、腹部コンピュータ断層撮影法（CT）、複合定位放射線照射（SRS）/CT、およびMRIなどのイメージングによるもの、ならびに何らかの遺伝子産物、例えばクロモグラニンAの検出が含まれる。公知の方法には、例えば低い特異度および/もしくは感度による制約、ならびに/または早期疾患を検出する能力に制約がある。

【0111】

単一のバイオマーカの検出は、例えばヒト血液試料中の悪性疾患を同定したり、線維症や転移のような複雑なアウトカムを予測したりするには、十分に満足できるものではなかった。Michiels S, Koscielny S, Hill C, 「Interpretation of microarray data in cancer」 Br J Cancer 2007;96 (8) :1155-8を参照されたい。利用可能な方法における制約は、病理学的分類、疾患ステージ分類、および予測、処置の開発、治療効果のモニタリングにおける難題の一因となってきた。ここに提供する態様には、これらの制約に対処する方法および組成物が含まれる。

【0112】

一局面において、本願は、GEP-NENバイオマーカおよびそのようなバイオマーカのパネルの、例えば生物学的試料における検出および同定に関する。生物学的試料において、典型的には血液試料において、前記バイオマーカを検出し、前記バイオマーカの発現レベルを決定し、前記バイオマーカを認識し、または前記バイオマーカに結合するための方法および組成物（例えばポリヌクレオチドなどの作用物質）を提供する。

【0113】

GEP-NENおよび付随するアウトカムを予測し、分類し、評価するための、例えばリスクの程度、処置に対する応答性、転移または攻撃性を予測するための、およびGEP-NENサブタイプを決定するための、モデルおよび生物数学的アルゴリズム、例えば教師つき学習アルゴリズム、ならびにそれらを使用する方法も提供する。

【0114】

ここに提供する態様を使った前記バイオマーカの検出は、GEP-NEN診断法および予後判定法を改良するのに役立ち、処置プロトコールに情報を提供するのに役立つ。いくつかの局面において、ここに提供する態様による前記バイオマーカの検出および/または発現レベルは、GEP-NEN、またはGEP-NEN細胞、例えば循環GEP-NEN細胞（CNC）の存在、非存在、ステージ、クラス、場所、サブタイプ、攻撃性、悪性度、転移、予後判定、または他のアウトカムを確認し、または示す。ここに提供する方法および組成物は、腫瘍の位置確認、転移、微小転移および小さな病変の予測もしくは検出、ならびに/または再発のリスクの程度、見込み、処置応答性または寛解を決定し、適当な処置コースに情報提供するのに役立つ。例えば前記バイオマーカを、例えば循環中に検出することは、早期および原発性GEP-NENを検出するために使用しうる。例えば循環におけるバイオマーカの検出は、早期および原発性GEP-NENを検出するために、（例えば解剖学的局在などといった別のアプローチによって以前に「陰性」とみなされた患者において、GEP-NEN疾患または転移を同定するために）使用しうる。

【0115】

ここに提供する方法および組成物は、患者特異的処置戦略を含む処置戦略を設計し、実装し、モニタリングするために使用しうる。一例において、検出されたGEP-NENバイオマーカの発現レベルは、処置効力に関する代用マーカとして、例えば腫瘍の除去などの外科的治療、腫瘍分泌/増殖の阻害などの標的内科的治療、および他の治療的アプローチの効果を、腫瘍の寛解または再発を小さな微小転移の形態にあるものでさえ検出することによって、モニタリングするために役立つ。本方法は、臨床症状およびアウトカムの評価、ならびにGEP-NENの組織学的グレード分けおよび分子キャラクタリゼーションにも使用しうる。

【0116】

ここに提供するバイオマーカには、GEP-NENバイオマーカ、ならびにそのサブセットおよびパネルが含まれる。ここに提供するGEP-NENバイオマーカには、GEP-NEN疾患において、および/またはGEP-NENの異なるステージもしくはサブタイプにおいて、または異なるGEP-NEN腫瘍において差次的に発現する遺伝子産物、例えばDNA、RNA（例えば転写産物）およびタンパク質、例えば転移性腫瘍と非転移性腫瘍において、攻撃性の程度が異なる腫瘍において、高リスク腫瘍と低リスク腫瘍において、応答性腫瘍と非応答性腫瘍において、呈示する病理学的分類および/または特定の処置コースに対する応答の見込みが異

なる腫瘍において差次的に発現する遺伝子産物、ならびにGEP-NEN疾患、ステージ、またはタイプの特徴に関連する遺伝子産物、または内分泌細胞もしくは関連細胞タイプに関連する遺伝子産物が含まれる。

【0117】

例えば、本バイオマーカーには、その発現が造腫瘍性、転移、もしくはホルモン生産、または原発性もしくは転移性GEP-NENの表現型、例えば接着、遊走、増殖、アポトーシス、転移、およびホルモン分泌などに関連する、または関係づけられている遺伝子産物、および新生物または悪性疾患全般に関連する遺伝子産物が含まれる。

【0118】

本バイオマーカーには、ホルモンおよびアミンを含むGEP-NEN細胞分泌産物、例えばガストリン、グレリン、膵ポリペプチド、サブスタンスP、ヒスタミン、およびセロトニン、ならびに循環中に検出されうる腫瘍増殖因子-ベータ (TGF- β) および結合組織増殖因子 (CTGF) などの増殖因子が含まれる。分泌産物は腫瘍のサブタイプおよび起源によってさまざまでありうる。

【0119】

一例において、本バイオマーカーは、さまざまなGEP-NENのサブタイプ、ステージ、攻撃性の程度、または処置応答性の基礎にある調節遺伝子型（すなわち接着、遊走、増殖、アポトーシス、転移、および/またはホルモン分泌）に関連する遺伝子産物である。

【0120】

GEP-NENの診断、予後判定、および/またはモニタリングのために、合計51の差次的に発現するバイオマーカー遺伝子が見いだされた。それら51の差次的に発現するGEP-NENバイオマーカーならびにハウスキーピング遺伝子ALG9に関するさらなる詳細を表1に示す。

【0121】

(表1) GEP-NENバイオマーカー/ハウスキーパー配列情報

10

20

遺伝子名	RefSeq アクセション	配列	SEQ ID NO:
ALG9	NM_024740.2	GTCTTTTGTCCCTCGGCGGACACCGTTTGGCAGCCAAAGC TATGTCTGCGCGCTCACCGACTTCATAGGGTGCCGAATTC TTTTTCCTCCAGGCTTGCCATGGCTAGTCGAGGGGCTCGG CAGCGCCTGAAGGGCAGCGGGGCCAGCAGTGGGGATACGG CCCC GGCTGCGGACAAGCTGCGGGAGCTGCTGGGCAGCCG AGAGGCGGGCGGCGCGGAGCACCGGACCGAGTTATCTGGG AACAAAGCAGGACAAGTCTGGGCACCTGAAGGATCTACTG CTTTCAAGTGTCTGCTTTCAGCAAGGTTATGTGCTGCTCT CCTGAGCAACATCTCTGACTGTGATGAAACATTCAACTAC TGGGAGCCAACACACTACCTCATCTATGGGGAAGGGTTTC AGACTTGGGAATATTCCCCAGCATATGCCATTTCGCTCCTA TGCTTACCTGTTGCTTCATGCCTGGCCAGCTGCATTTTCAT GCAAGAATTCTACAACTAATAAGATTCTTGTGTTTTTACT TTTTGCGATGTCTTCTGGCTTTTGTGAGCTGTATTTGTGA ACTTTACTTTTACAAGGCTGTGTGCAAGAAGTTTGGGTTG CACGTGAGTCGAATGATGCTAGCCTTCTTGGTTCTCAGCA CTGGCATGTTTTGCTCATCATCAGCATTCTTTCCTAGTAG CTTCTGTATGTACACTACGTTGATAGCCATGACTGGATGG TATATGGACAAGACTTCCATTGCTGTGCTGGGAGTAGCAG CTGGGGCTATCTTAGGCTGGCCATTTCAGTGCAGCTCTTGG TTTACCCATTGCCTTTGATTTGCTGGTCATGAAACACAGG TGGAAGAGTTTCTTTCATTGGTCGCTGATGGCCCTCATAC TATTTCTGGTGCCTGTGGTGGTCATTGACAGCTACTATTA TGGGAAGTTGGTGATTGCACCACTCAACATTGTTTTGTAT AATGTCTTTACTCCTCATGGACCTGATCTTTATGGTACAG AACCTGGTATTTCTATTTAATTAATGGATTTCTGAATTT CAATGTAGCCTTTGCTTTGGCTCTCCTAGTCTTACCCTG ACTTCTCTTATGGAATACCTGCTGCAGAGATTTTCATGTT AGAATTTAGGCCACCCGATTGGCTTACCTTGGCTCCAAT GTATATTTGGTTTATAATTTTCTTCATCCAGCCTCACAAA GAGGAGAGATTTCTTTTCCCTGTGTATCCACTTATATGTC TCTGTGGCGCTGTGGCTCTCTCTGCACTTCAGCACAGTTT TCTGTACTTCCAGAAATGTTACCACTTTGTGTTTCAACGA TATCGCCTGGAGCACTATACTGTGACATCGAATTGGCTGG CATTAGGAACTGTCTTCCCTGTTTGGGCTCTTGTCAATTTT TCGCTCTGTGGCACTGTTTCAGAGGATATCACGGGCCCTT GATTTGTATCCAGAATTTTACCGAATTGCTACAGACCCAA CCATCCCACTGTCCCAGAAGGCAGACCTGTGAATGTCTG TGTGGGAAAAGAGTGGTATCGATTTCCCAGCAGCTTCCTT CTTCTGACAATTGGCAGCTTCAGTTCATTCCATCAGAGT TCAGAGGTCAGTTACCAAAACCTTTTGCAGAAGGACCTCT GGCCACCCGATTGTTCTTACTGACATGAATGACCAGAAT CTAGAAGAGCCATCCAGATATATTGATATCAGTAAATGCC ATTATTTAGTGGATTTGGACACCATGAGAGAAACACCCCG	1

10

20

30

[illegible]

		CTGCAGGAATATCAGAGACGGAGTTGAAGCGCTGGAGAGG TAATAGGTCTAGACAGTACAGAACAATAACTGGGGAGTGT GTGAGGATAGACTGGGCTCCCCCTTGCTTGAAAGATCTCT GGCATTTAATTCTCAATTCTTGATTACTATTTTCCAGTGT AAAAGTAGCACATATGATCTGACTACAGGACAGAGAATTT TAAGTGAAACATTTGCCTTACTTGCAGTAATAATGTGCTG TTCTTTCACAGTAGCTAAGGCCCTCTATGTTTTCCAGAGGT AAATAAGAATCCAGGAATGGAGGTCCATCTGTGATGAATG GCTTTTTTCTAATCAAAGTAGTATAATGCTGTTTTATCTG TTTTGTCACTCTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTAAAAAACAAAA CCTTAATTATAATATAGCGCAAAGAAAGGCCAGGACTGAT GCAGGGATTCCCTTGGAATATCAGTTCCTATCACTTTTAA AACCTGATTTTGGATCTCTCTGTTCTATGTATGTCTTTAG TGAGAGCACAAATACATGGCAGAACGCTGTGCCAAATGTTA TAGGTAAGGAATATAGAAATGAATGTTTTTGTGTGAAG GTGTTTTTCATGTGATATTTTATAAACACATTTTAAAAAAT CTCCATCACTTTTTTAGTATAGGAAGGATAGCTTTGCCTGG GAAAAACAGTTTCAACACACCTGCTCAGAGTAGCAGTTCT CCCTCAAAAAAGCAGTGTTTCAGCCTGCACTGACTGTTCTG CTTGCCAAAAGGAGGAAGCATGCAAGATACTTATTTCTCC ATAGATTGTGGAGTATAGAGGGATGTGGGACTACAGATTA TTATTTTTTTTTTCCCCGAGACAGAGTCTTGCTCTGTGCCC AGGTTGGAACACAATGGCACGACCTCAGCTCACTGCAACC TCTGTCTCCCGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCTTCAGCCTC CTGAGTAGCTGGGATTACAGGCACACACCACCACCGCACT CAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGGTGGGGTTTTACC ATGTTGGCCAGGCTGGTCTTAAACTCCTGACCTTGTAATC ATCCCGCCTCGGCCTCCTAAAGTGCTAGGATTACAGGCAT GAGCCACCGCACCCGGCCCAGATAATTTTTTAATAGCCTTT GATCATGGGGTGAGTGAGGGAGTAGGTATACTTGGCAAT GCATGGTTCTCTGATTTCTAGCTCTAAAGCAGCCTTATCT GAATCCCCAAATCTTGTGATGCTGAGTACCATTACTGAAC CAGTCTGCACGGTAGGCATCTGCTACCAAAATTTACCTCC TACCTGGTAGGTGTCATCTGATAAGAAAGAAGACAGGTTA TTTTAATTTTTTTGAGATAATCAGAGAAAATTGCAGCCCAT ACTCTTTATTACCGAATTCAAGTTTGGAAATAGACCTTT GTTTTAAATCATGATGGGTCTTTATCCCAATCATTTATCT GGGTCATTTTTCCAACCTTTGGAGTTCTAGGAAAGAACCTT GAAAACCTGATATGATTCTGCAGCATGAGGTCTACGGTGA CCATTTGGGCAAAGCTCCAGTGGCAATCATTTATTGTGTT TTGCATTTCTGGGATTTATTGAAATAAGAATTCAGTGTG ATTATGTAGTCTTCTGGCTAGTATCAGGCAGCTCTGCTTT TAATTTGGTTAATTTTATTTTCTCTGAAGAGGGAGAAGAG GTACAATTTAATCTTGGCCTCCACAAGCATATTAAAGCTC ACGTGTTAATCAGTGCATTCTTATGCTCCTACATTAAATG CCTTGGGTAAATGGATAAATGGACATGTGCCCAGCTTTAA TTTTTTTTTGCAACAGAAAGATCAGACTTCCGTATGGCATC GTTGGATTTTCAGAGGCTTTCTGGTGTATCTGTAAATCTGA ATGTTGCCTTCTGCCAGTCTGTATAACCAGGTGATTCATG CTGCAAATGAAATCAGGAAGCAGTAAAGTGTTAAAGCAAG AGTATTGTCCAATTCACCTTGTCTTCCTGATCCTTGTACTT TATTTACGTGTCGGTGTTTACATTACATACTTATATTTCT CTGTGAAAGAAAGAGTTAAATAAATTGTAGCAGTTTGA	10 20 30 40
AKAP8L	NM_014371.3	ACTGATATGAGGAGGCATAGAGATAGACAGCGGTTCCCTTC CAATAGACGTGAAGCCGAGGCCGATGAGCCAATGCGGGT CGGGAGGCGGGGCTCGGGTGTGTGTGGAGGGGACCCTGTG GTTAGCAGCAGCTATCGCAGCGTCGGATGTTTCAGAGCAGC	2

[illegible]

		TCCTGCTTCTGCTGCTGGTGGGGCTCACGGCGCCTGCCTT GGCGCTGGCCGGCTACATCGAGGCTCTTGCAGCCAATGCC GGAACAGGATTTGCTGTTGCTGAGCCTCAAATCGCAATGT TTTGTGGGAAGTTAAATATGCATGTGAACATTGAGACTGG GAAATGGGAACCTGATCCAACAGGCACCAAGAGCTGCTTT GAAACAAAAGAAGAAGTTCTTCAGTACTGTCAGGAGATGT ATCCAGAGCTACAGATCACAAATGTGATGGAGGCAAAACCA GCGGGTTAGTATTGACAACTGGTGCCGGAGGGACAAAAAG CAATGCAAGAGTCGCTTTGTTACACCTTTCAAGTGTCTCG TGGGTGAATTTGTAAGTGATGTCTGTAGTTCCAGAAAA GTGCCAGTTTTTCCACAAAGAGCGGATGGAGGTGTGTGAG AATCACCAGCACTGGCACACGGTAGTCAAAGAGGCATGTC TGACTCAGGGAATGACCTTATATAGCTACGGCATGCTGCT CCCATGTGGGGTAGACCAGTTCCATGGCACTGAATATGTG TGCTGCCCTCAGACAAAGATTATTGGATCTGTGTCAAAG AAGAGGAAGAGGAAGATGAAGAGGAAGAGGAAGGAAGA TGAAGAGGAAGACTATGATGTTTATAAAAAGTGAATTTCCCT ACTGAAGCAGATCTGGAAGACTTCACAGAAGCAGCTGTGG ATGAGGATGATGAGGATGAGGAAGAAGGGGAGGAAGTGGT GGAGGACCGAGATTACTACTATGACACCTTCAAAGGAGAT GACTACAATGAGGAGAATCCTACTGAACCCGGCAGCGACG GCACCATGTCAGACAAGGAAATTACTCATGATGTCAAAGC TGTCTGCTCCAGGAGGCGATGACGGGGCCCTGCCGGGCC GTGATGCCCTCGTTGGTACTTCGACCTCTCCAAGGGAAAGT GCGTGCGCTTTATATATGGTGGCTGCGGCGGCAACAGGAA CAATTTTGAGTCTGAGGATTATTGTATGGCTGTGTGTAAA GCGATGATTCCCTCCAACCTCCTCTGCCAACCAATGATGTTG ATGTGTATTTGAGACCTCTGCAGATGATAATGAGCATGC TCGCTTCCAGAAGGCTAAGGAGCAGCTGGAGATTCCGGCAC CGCAACCGAATGGACAGGGTAAAGAAGGAATGGGAAGAGG CAGAGCTTCAAGCTAAGAACCTCCCCAAAGCAGAGAGGCCA GACTCTGATTGAGCACTTCCAAGCCATGGTTAAAGCTTTA GAGAAGGAAGCAGCCAGTGAGAAGCAGCAGCTGGTGGAGA CCCACCTGGCCCGAGTGGAAGCTATGCTGAATGACCGCCG TCGGATGGCTCTGGAGAACTACCTGGCTGCCTTGCACTCT GACCCGCCACGGCCTCATCGCATTTCTCCAGGCCTTACGGC GTTATGTCCGTGCTGAGAACAAAGATCGCTTACATACCAT CCGTCATTACCAGCATGTGTTGGCTGTTGACCCAGAAAAG GCGGCCCAGATGAAATCCCAGGTGATGACACATCTCCACG TGATTGAAGAAAGGAGGAACCAAAGCCTCTCTCTGCTCTA CAAAGTACCTTATGTAGCCCAAGAAATTCAAGAGGAAATT GATGAGCTCCTTCAGGAGCAGCGTGCAGATATGGACCAGT TCACTGCCTCAATCTCAGAGACCCCTGTGGACGTCCGGGT GAGCTCTGAGGAGAGTGAGGAGATCCCACCGTTCCACCCC TTCCACCCCTTCCCAGCCCTACCTGAGAACGAAGGATCTG GAGTGGGAGAGCAGGATGGGGGACTGATCGGTGCCGAAGA GAAAGTGATTAAACAGTAAGAATAAAGTGGAAGAAACATG GTCATTGACGAGACTCTGGATGTTAAGGAAATGATTTTCA ATGCCGAGAGAGTTGGAGGCCTCGAGGAAGAGCGGGAATC CGTGGGCCCCACTGCGGGAGGACTTCAGTCTGAGTAGCAGT GCTCTCATTTGGCCTGCTGGTCATCGCAGTGGCCATTGCCA CGGTCATCGTCATCAGCCTGGTGATGCTGAGGAAGAGGCA GTATGGCACCATCAGCCACGGGATCGTGGAGGTTGATCCA ATGCTCACCCCAGAAGAGCGTCACCTGAACAAGATGCAGA ACCATGGCTATGAGAACCCACCTACAAATACCTGGAGCA GATGCAGATTTAGGTGGCAGGGAGCGCGGCAGCCCTGGCG GAGGGATGCAGGTGGGCCGGAAGATCCCACGATTCCGATC	10 20 30 40
--	--	--	---

		GACTGCCAAGCAGCAGCCGCTGCCAGGGGCTGCGTCTGAC ATCCTGACCTCCTGGACTGTAGGACTATATAAAGTACTAC TGTAGAACTGCAATTTCCATTCTTTTAAATGGGTGAAAAA TGGTAATATAACAATATATGATATATAAACCTTAAATGAA AAAAATGATCTATTGCAGATATTTGATGTAGTTTTCTTTT TTAAATTAATCAGAAACCCCACTTCCATTGTATTGTCTGA CACATGCTCTCAATATATAATAAATGGGAAATGTCGATTT TCAATAATAGACTTATATGCAGGCTGTCGTTCCGGTTATG TTGTGTAAGTCAACTCTTCAGCCTCATTCACTGTCCTGGC TTTTATTTAAAGAAAAAAAAGGCAGTATTCCTTTTTTAA TGAGCTTTCAGGAAGTTGCTGAGAAATGGGGTGGAATAGG GAACTGTAATGGCCACTGAAGCACGTGAGAGACCCTCGCA AAATGATGTGAAAGGACCAGTTTCTTGAAGTCCAGTGT CCACGGCTGGATACCTGTGTGTCTCCATAAAAGTCCTGTC ACCAAGGACGTTAAAGGCATTTTATTCCAGCGTCTTCTAG AGAGCTTAGTGTATACAGATGAGGGTGTCGCTGCTGCTT TCCTTCGGAATCCAGTGCTTCCACAGAGATTAGCCTGTAG CTTATATTTGACATTCTTCACTGTCTGTTGTTTACCTACC GTAGCTTTTTTACCGTTCACTTCCCCCTTCCAATATGTCCA GATGTGCAGGCTCCTCCTCTCTGGACTTTCTCCAAAGGCA CTGACCCTCGGCCTCTACTTTGTCCCCCTCACCTCCACCCC CTCCTGTCAACGGCCTTGTGACATTCCTCAGAGAAGACC ACACCAAGGAGGCGGCCGCTGGCCCAGGAGAGAACACGGG GAGGTTTGTGTGTGTAAGGAAAGTAGTCCAGGCTGTCC CTGAACTGAGTCTGTGGACACTGTGGAAAGCTTTGAACA ATTGTGTTTTTCGTACAGGAGTCTTTGTAATGCTTGTACA GTTGATGTGCATGCTCACTGCTTCTGCTTTTTCTTTCTTT TTATTTTAAATCTGAAGGTTCTGGTAACCTGTGGTGTATT TTTATTTTCTGTGACTGTTTTTGTGTTTTTTCCTT TTTCTCCCCCTTTGACCCTATTCATGTCTCTACCCACTAT GCACAGATTAACTTCACCTACAACTCCTTAATATGATC TGTGGAGAATGTACACAGTTTAAACACATCAATAAATACT TTAACTTCCACCGAGAAAAA	10
ARAF1	NM_001654.4	CTTGACAGACGTGACCCTGACCCAATAAGGGTGGAAGGCT GAGTCCCGCAGAGCCAATAACGAGAGTCCGAGAGCGACG GAGGCGGACTCTGTGAGGAAACAAGAAGAGAGGCCAAGA TGGAGACGGCGGCGCTGTAGCGGCGTGACAGGAGCCCCA TGGCACCTGCCCAGCCCCACCTCAGCCCATCTTGACAAAA TCTAAGGCTCCATGGAGCCACCACGGGGCCCCCTGCCAA TGGGGCCGAGCCATCCCGGGCAGTGGGCACCGTCAAAGTA TACCTGCCCCAACAAGCAACGCACGGTGGTGACTGTCCGGG ATGGCATGAGTGTCTACGACTCTCTAGACAAGGCCCTGAA GGTGCGGGGTCTAAATCAGGACTGCTGTGTGGTCTACCGA CTCATCAAGGGACGAAAGACGGTCACTGCCTGGGACACAG CCATTGCTCCCCCTGGATGGCGAGGAGCTCATTGTCGAGGT CCTTGAAGATGTCCCGCTGACCATGCACAATTTGTACGG AAGACCTTCTTCAGCCTGGCGTTCTGTGACTTCTGCCTTA AGTTTCTGTTCCATGGCTTCCGTTGCCAAACCTGTGGCTA CAAGTTCCACCAGCATTGTTTCCCTCCAAGGTCCCCACAGTC TGTGTTGACATGAGTACCAACCGCCAACAGTTCTACCACA GTGTCCAGGATTTGTCCGGAGGCTCCAGACAGCATGAGGC TCCCTCGAACCGCCCCCTGAATGAGTTGCTAACCCCCAG GGTCCCAGCCCCCGCACCCAGCACTGTGACCCGGAGCACT TCCCTTCCCTGCCCCAGCCAATGCCCCCTACAGCGCAT CCGCTCCACGTCCACTCCCAACGTCCATATGGTCAGCACC ACGGCCCCCATGGACTCCAACCTCATCCAGCTCACTGGCC AGAGTTTCAGCACTGATGCTGCCGGTAGTAGAGGAGGTAG	4
			30
			40

		TGATGGAACCCCCCGGGGAGCCCCAGCCCAGCCAGCGTG TCCTCGGGGAGGAAGTCCCCACATTCCAAGTCACCAGCAG AGCAGCGCGAGCGGAAGTCCCTTGCCGATGACAAGAAGAA AGTGAAGAACCTGGGGTACCGGGACTCAGGCTATTACTGG GAGGTACCACCCAGTGAGGTGCAGCTGCTGAAGAGGATCG GGACGGGCTCGTTTGGCACCGTGTTTCGAGGGCGGTGGCA TGGCGATGTGGCCGTGAAGGTGCTCAAGGTGTCCCAGCCC ACAGCTGAGCAGGCCCCAGGCTTTCAAGAATGAGATGCAGG TGCTCAGGAAGACGCGACATGTCAACATCTTGCTGTTTAT GGGCTTCATGACCCGGCCGGGATTTGCCATCATCACACAG TGGTGTGAGGGCTCCAGCCTCTACCATCACCTGCATGTGG CCGACACACGCTTCGACATGGTCCAGCTCATCGACGTGGC CCGGCAGACTGCCCAGGGCATGGACTACCTCCATGCCAAG AACATCATCCACCGAGATCTCAAGTCTAACAACATCTTCC TACATGAGGGGCTCACGGTGAAGATCGGTGACTTTGGCTT GGCCACAGTGAAGACTCGATGGAGCGGGGCCAGCCCTTG GAGCAGCCCTCAGGATCTGTGCTGTGGATGGCAGCTGAGG TGATCCGTATGCAGGACCCGAACCCCTACAGCTTCCAGTC AGACGTCTATGCCTACGGGGTTGTGCTCTACGAGCTTATG ACTGGCTCACTGCCTTACAGCCACATTGGCTGCCGTGACC AGATTATCTTTATGGTGGGCGGTGGCTATCTGTCCCCGGA CCTCAGCAAAATCTCCAGCAACTGCCCCAAGGCCATGCGG CGCTGTGTCTGACTGCCTCAAGTTCAGCGGGAGGAGC GGCCCCCTCTTCCCCCAGATCCTGGCCACAATTGAGCTGCT GCAACGGTCACTCCCCAAGATTGAGCGGAGTGCCCTCGGAA CCCTCCTTGCACCGCACCCAGGCCGATGAGTTGCCCTGCCCT GCCTACTCAGCGCAGCCCCGCCTTGTGCCCTTAGGCCCCGCC CAAGCCACCAGGGAGCCAATCTCAGCCCTCCACGCCAAGG AGCCTTGCCACCAGCCAATCAATGTTTCGTCTCTGCCCTG ATGCTGCCTCAGGATCCCCCATTTCCCAACCTGGGAGATG AGGGGGTCCCCATGTGCTTTTCCAGTTCTTCTGGAATGG GGGACCCCCGCCAAAGACTGAGCCCCCTGTCTCCTCCATC ATTTGGTTTCTCTTGGCTTTGGGGATACTTCTAAATTTT GGGAGCTCCTCCATCTCCAATGGCTGGGATTTGTGGCAGG GATTCCACTCAGAACCCTCTCTGGAATTTGTGCCCTGATGTG CCTTCCACTGGATTTTGGGGTTCCCAGCACCCCATGTGGA TTTTGGGGGTCCCTTTTGTGTCTCCCCCGCCATTCAAGG ACTCCTCTCTTCTTCACCAAGAAGCACAGAATTCTGCTG GGCCTTGCTTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA	10 20 30
ATP6V1H	NM_015941.3	AGCAGTCACGTGCCCTCCGATCACGTGACCGGCGCCTCTGT CATTCTACTGCGGCCGCCCTGGCTTCCTTCTACCTGTGCG GCCCTCAACGTCTCCTTGGTGCGGGACCCGCTTCACTTTC GGCTCCCGGAGTCTCCCTCCACTGCTCAGACCTCTGGACC TGACAGGAGACGCCTACTTGGCTCTGACGCGGCGCCCCAG CCCGGCTGTGTCCCCGGCGCCCCGGACCACCTCCCTGCC GGCTTTGGGTGCGTTGTGGGGTCCCAGGATTCGCGAGAT TTGTTGAAAGACATTCAAGATTACGAAGTTTAGATGACCA AAATGGATATCCGAGGTGCTGTGGATGCTGCTGTCCCCAC CAATATTATTGCTGCCAAGGCTGCAGAAAGTTCGTGCAAAC AAAGTCAACTGGCAATCCTATCTTCAGGGACAGATGATTT CTGCTGAAGATTGTGAGTTTATTCAGAGGTTTGAAATGAA ACGAAGCCCTGAAGAGAAGCAAGAGATGCTTCAAAC TGAA GGCAGCCAGTGTGCTAAAAACATTTATAAATCTGATGACTC ATATCTGCAAAGAACAGACCGTTTCAATATATACTAACTAT GGTGGATGATATGCTGCAGGAAAATCATCAGCGTGTTAGC	5 40

		ATTTTCTTTGACTATGCAAGATGTAGCAAGAACACTGCGT GGCCCTACTTTCTGCCAATGTTGAATCGCCAGGATCCCTT CACTGTTTCATATGGCAGCAAGAATTATTGCCAAGTTAGCA GCTTGGGGAAAAGAACTGATGGAAGGCAGTGACTTAAATT ACTATTTCAATTGGATAAAAACCTCAGCTGAGTTCACAGAA ACTGCGTGGTAGCGGTGTTGCTGTTGAAACAGGAACAGTC TCTTCAAGTGATAGTTCGCAGTATGTGCAGTGCGTGGCCG GGTGTTCGAGCTGATGCTCCGGGTCAATGAGTACCGCTT TGCTTGGGTGGAAGCAGATGGGGTAAATTGCATAATGGGA GTGTTGAGTAACAAGTGTGGCTTTCAGCTCCAGTATCAAA TGATTTTTTCAATATGGCTCCTGGCATTCACTCCTCAAAT GTGTGAACACCTGCGGCGCTATAATATCATTCCAGTTCCTG TCTGATATCCTTCAGGAGTCTGTCAAAGAGAAAGTAACAA GAATCATTCTTGCAGCATTTCGTAACTTTTTAGAAAAATC AACTGAAAGAGAAAACCTCGCCAAGAATATGCCCTGGCTATG ATTCACTGCAAAAGTTCTGAAACAGTTGGAGAACTTGGAAC AGCAGAAAGTACGATGATGAAGATATCAGCGAAGATATCAA ATTTCTTTTGGAAAAACTTGGAGAGAGTGTCCAGGACCTT AGTTCATTTGATGAATACAGTTCAGAACTTAAATCTGGAA GGTTGGAATGGAGTCTGTGCACAAATCTGAGAAATTTTG GAGAGAGAATGCTGTGAGGTTAAATGAGAAGAATTATGAA CTCTTGAAAACTTGCACAAAACCTTTTGGAAGTGTGAGATG ATCCCCAAGTCTTAGCTGTTGCTGCTCACGATGTTGGAGA ATATGTGCGGCATTATCCACGAGGCAAACGGGTCTATCGAG CAGCTCGGTGGGAAGCAGCTGGTCTATGAACCACATGCATC ATGAAGACCAGCAGGTCCGCTATAATGCTCTGCTGGCCGT GCAGAAGCTCATGGTGCACAACTGGGAATACCTTGGCAAG CAGCTCCAGTCCGAGCAGCCCCAGACCGCTGCCGCCCGAA GCTAAGCCTGCCTCTGGCCTTCCCCCTCCGCCCTCAATGCAG AACCAGTAGTGGGAGCACTGTGTTTAGAGTTAAGAGTGAA CACTGTTTGATTTTACTTGGAATTTCTCTGTTATATAGC TTTTCCCAATGCTAATTTCCAAACAACAACAACAAATAA CATGTTTGCTGTAAAGTTGTATAAAAGTAGGTGATTCTG TATTTAAAGAAAAATATTACTGTTACATATACTGCTTGCAA TTTCTGTATTTATTGTTCTCTGGAAATAAATATAGTTATT AAAGGATTCTCACTCCAAACATGGCCTCTCTCTTTACTTG GACTTTGAACAAAAGTCAACTGTTGTCTCTTTTCAAACCA AATTGGGAGAATTGTTGCAAAGTAGTGAATGGCAAATAAA TGTTTTAAATCTATCGCTCTATCAA	10
		CGTCAGGGGCAGGGGAGGGACGGCGCAGGCGCAGAAAAGG GGGCGGCGGACTCGGCTTGTGTGTTGCTGCCTGAGTGCC GGAGACGGTCCCTGCTGCTGCCGCACTCCTGCCAGCTGTCC GACAATGTCTGTCCTACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCTG CACAACAACAACAACAACCTGCGAGGAAAATGAGCAGTCTC TGCCCCCGCCGGCCGCTCAACAGTTCTTGGGTGGAGCT ACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGG AAAAATGGGGGGCTGGAACACGTACCATCCTCATCTCCA TCCACAATGGAGACATGGAGAAGATTCTTTTGGATGCACA ACATGAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCAC TGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGT TTGATGTGGAAATGCACACCAGCAGGGACCATAGCTCTCA GTCAGAAGAAGAAGTTGTAGAAGGAGAGAAGGAAGTCGAG GCTTTGAAGAAAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCA GTAGACCCGAAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAG ACACCCATAACGTTCTGTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGT GGAGCCATGAAGAAAGGGGTATTTTCTCCGCAGAATTTT TGAAGGTGTTCAATCCATCTCTCTCCTTTCTCATGTTTT	20
		CGTCAGGGGCAGGGGAGGGACGGCGCAGGCGCAGAAAAGG GGGCGGCGGACTCGGCTTGTGTGTTGCTGCCTGAGTGCC GGAGACGGTCCCTGCTGCTGCCGCACTCCTGCCAGCTGTCC GACAATGTCTGTCCTACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCTG CACAACAACAACAACAACCTGCGAGGAAAATGAGCAGTCTC TGCCCCCGCCGGCCGCTCAACAGTTCTTGGGTGGAGCT ACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGG AAAAATGGGGGGCTGGAACACGTACCATCCTCATCTCCA TCCACAATGGAGACATGGAGAAGATTCTTTTGGATGCACA ACATGAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCAC TGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGT TTGATGTGGAAATGCACACCAGCAGGGACCATAGCTCTCA GTCAGAAGAAGAAGTTGTAGAAGGAGAGAAGGAAGTCGAG GCTTTGAAGAAAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCA GTAGACCCGAAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAG ACACCCATAACGTTCTGTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGT GGAGCCATGAAGAAAGGGGTATTTTCTCCGCAGAATTTT TGAAGGTGTTCAATCCATCTCTCTCCTTTCTCATGTTTT	30
BNIP3L	NM_004331.2	CGTCAGGGGCAGGGGAGGGACGGCGCAGGCGCAGAAAAGG GGGCGGCGGACTCGGCTTGTGTGTTGCTGCCTGAGTGCC GGAGACGGTCCCTGCTGCTGCCGCACTCCTGCCAGCTGTCC GACAATGTCTGTCCTACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCTG CACAACAACAACAACAACCTGCGAGGAAAATGAGCAGTCTC TGCCCCCGCCGGCCGCTCAACAGTTCTTGGGTGGAGCT ACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGG AAAAATGGGGGGCTGGAACACGTACCATCCTCATCTCCA TCCACAATGGAGACATGGAGAAGATTCTTTTGGATGCACA ACATGAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCAC TGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGT TTGATGTGGAAATGCACACCAGCAGGGACCATAGCTCTCA GTCAGAAGAAGAAGTTGTAGAAGGAGAGAAGGAAGTCGAG GCTTTGAAGAAAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCA GTAGACCCGAAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAG ACACCCATAACGTTCTGTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGT GGAGCCATGAAGAAAGGGGTATTTTCTCCGCAGAATTTT TGAAGGTGTTCAATCCATCTCTCTCCTTTCTCATGTTTT	6
		CGTCAGGGGCAGGGGAGGGACGGCGCAGGCGCAGAAAAGG GGGCGGCGGACTCGGCTTGTGTGTTGCTGCCTGAGTGCC GGAGACGGTCCCTGCTGCTGCCGCACTCCTGCCAGCTGTCC GACAATGTCTGTCCTACCTAGTCGAGCCGCCGCCGCCCTG CACAACAACAACAACAACCTGCGAGGAAAATGAGCAGTCTC TGCCCCCGCCGGCCGCTCAACAGTTCTTGGGTGGAGCT ACCCATGAACAGCAGCAATGGCAATGATAATGGCAATGGG AAAAATGGGGGGCTGGAACACGTACCATCCTCATCTCCA TCCACAATGGAGACATGGAGAAGATTCTTTTGGATGCACA ACATGAATCAGGACAGAGTAGTTCCAGAGGCAGTTCTCAC TGTGACAGCCCTTCGCCACAAGAAGATGGGCAGATCATGT TTGATGTGGAAATGCACACCAGCAGGGACCATAGCTCTCA GTCAGAAGAAGAAGTTGTAGAAGGAGAGAAGGAAGTCGAG GCTTTGAAGAAAAAGTGCGGACTGGGTATCAGACTGGTCCA GTAGACCCGAAAAACATTCCACCCAAGGAGTTCCACTTCAG ACACCCATAACGTTCTGTGTCTTTAAGCATGAGGAAAAGT GGAGCCATGAAGAAAGGGGTATTTTCTCCGCAGAATTTT TGAAGGTGTTCAATCCATCTCTCTCCTTTCTCATGTTTT	40

	GGCTTTTGGGGCTAGGCATCTATATTGGAAAGCGACTGAGC ACACCCTCTGCCAGCACCTACTGAGGGAAAGGAAAAGCCC CTGGAAATGCGTGTGACCTGTGAAGTGGTGTATTGTCACA GTAGCTTATTTGAACTTGAGACCATTGTAAGCATGACCCA ACCTACCACCCTGTTTTTACATATCCAATTCCAGTAACTC TCAAATTC AATATTTTATTCAAACCTCTGTTGAGGCATTTT ACTAACCTTATAACCCTTTTTTGGCCTGAAGACATTTTAGAA TTTCCTAACAGAGTTTACTGTTGTTTAGAAATTTGCAAGG GCTTCTTTTTCCGCAAATGCCACCAGCAGATTATAATTTTG TCAGCAATGCTATTATCTCTAATTAGTGCCACCAGACTAG ACCTGTATCATTTCATGGTATAAAATTTTACTCTTGCAACAT AACTACCATCTCTCTCTTAAAACGAGATCAGGTTAGCAAA TGATGTAAAAGAAGCTTTATTGTCTAGTTGTTTTTTTTTCC CCCAAGACAAAGGCAAGTTTCCCTAAGTTTGAGTTGATAG TTATTTAAAAAGAAAACAAAACAAAAAAGGCAAGGCA CAACAAAAAATATCCTGGGCAATAAAAAAATATTTTAA ACCAGCTTTGGAGCCACTTTTTTGTCTAAGCCTCCTAATA GCGTCTTTTTAATTTATAGGAGGCAAACGTATAAAATGATA GGTATGAAATAGAATAAGAAGTAAAATACATCAGCAGATT TTCATACTAGTATGTTGTAATGCTGTCTTTTCTATGGTGT AGAATCTTTCTTTCTGATAAGGAACGTCTCAGGCTTAGAA ATATATGAAATTGCTTTTTTGAGATTTTTGCGTGTGTGTTT GATATTTTTTACGATAATTAGCTGCATGTGAATTTTTTCAT GACCTTCTTTACATTTTTTATTTTTTATTTCTTTATTTTT TTTTCTCTAAGAAGAGGCTTTGGAATGAGTTCCAATTTGT GATGTTAATACAGGCTTCTTGTTTTAGGAAGCATCACCTA TACTCTGAAGCCTTTAAACTCTGAAGAGAATTGTTTCAGA GTTATTCCAAGCACTTGTGCAACTTGGAAAAACAGACTTG GGTTGTGGGAACAGTTGACAGCGTTCTGAAAAGATGCCAT TTGTTTCCCTTCTGATCTCTCACTGAATAATGTTTACTGTA CAGTCTTCCCAAGGTGATTCCCTGCGACTGCAGGCACTGGT CATTTTCTCATGTAGCTGTCTTTTCA GTTATGGTAAACTC TTAAAGTTCAGAACACTCAACAGATTCCCTCAGTGATATA CTTGTTTCGTTTCATTTCTAAAATGTGAAGCTTTAGGACCAA ATTGTTAGAAAGCATCAGGATGACCAGTTATCTCGAGTAG ATTTTCTTGGATTTCAGAACATCTAGCATGACTCTGAAGG ATACCACATGTTTTATATATAAAATAATTACTGTTTATGAT ATAGACATTGATATTGACTATTTAGAGAACC GTTGTTAAT TTTAAACTAGCAATCTATAAAGTGCACCAGGTCAACTTG AATAAAAACACTATGACAGACAGGTTTGCCAGTTTGCAGA AACTAACTCTTTTCTCACATCAACATTTGTAAAATTGATG TGTTATAGTGGAATAAACATATAGATTAAACAAAATTTT TATCTTTTTTCAAGAATATAGCTGGCTATCTTTAAGAAAG ATGATATATCCTAGTTTTGAAAGTAATTTCTTTTTTCTT TCTAGCATTTGATGTCTAAATAATTTTGGACATCTTTTTT CTAGACCATGTTTCTGTCTTACTCTTAAACCTGGTAACAC TTGATTTGCCTTCTATAACCTATTTATTTCAAGTGTTTCAT ATTTGAATTTCTTTGGGAAGAAAGTAAATCTGATGGCTCA CTGATTTTTGAAAAGCCTGAATAAAATTGGAAAGACTGGA AAGTTAGGAGAACTGACTAGCTAAACTGCTACAGTATGCA ATTTCTATTACAATTGGTATTACAGGGGGGAAAAGTAAAA TTACACTTTACCTGAAAGTGACTTCTTACAGCTAGTGCAT TGTGCTCTTTCCAAGTTCAGCAGCAGTTCTATCAGTGGTG CCACTGAAACTGGGTATATTTATGATTTCTTTTCAGCGTTA AAAAGAAACATAGTGTTGCCCTTTTTCTTAAAGCATCAGT GAAATTATGGAATAACTTAAACGTGAATACATCATCA CAGTAGAATTTATTATGAGAGCATGTAGTATGTATCTGTA	10 20 30 40
--	---	---

		GCCCTAACACATGGGATGAACGTTTTACTGCTACACCCAG ATTTGTGTTGAACGAAAAACATTGTGGTTTGGAAAGGAGAA TTCAACAATTAATAGTTGAAATTGTGAGGTTAATGTTTAA AAAGCTTTACACCTGTTTACAATTTGGGGACAAAAAGGCA GGCTTCATTTTTTCATATGTTTGATGAAAACCTGGCTCAAGA TGTTTGTAATAAGAAATCAAGAGCAAAACTGCACAAACTTG CACATTGGAAAGTGCAACAAGTTCCCGTGATTGCAGTAAA AATATTTACTATTCTAAAAAAATGAGAATTGAAGACTTAG CCAGTCAGATAAGTTTTTTTCATGAACCCGTTGTGGAATTT ATTGGAATTAAGTGAGCCAAAGTGATTATGCATTCTTCAT CTATTTTAGTTAGCACTTTGTATCGTTATATACAGTTTAC AATACATGTATAACTTGTAGCTATAAACATTTTGTGCCAT TAAAGCTCTCACAAAACCTTTAAAAA	10
BRAF	NM_004333.4	CGCCTCCCTTCCCCCTCCCCGCCCGACAGCGGCCGCTCGG GCCCCGGCTCTCGGTTATAAGATGGCGGCGCTGAGCGGTG GCGGTGGTGGCGGCGCGGAGCCGGGCCAGGCTCTGTTCAA CGGGGACATGGAGCCCCGAGGCCGGCGCCGGCGCCGGCGCC GCGGCCCTCTTCGGCTGCGGACCCCTGCCATTCCGGAGGAGG TGTGGAATATCAAAACAAATGATTAAAGTTGACACAGGAACA TATAGAGGCCCTATTGGACAAATTTGGTGGGGAGCATAAT CCACCATCAATATATCTGGAGGCCATGAAGAATACACCA GCAAGCTAGATGCACTCCAACAAAGAGAACAACAGTTATT GGAATCTCTGGGGAACGGAAGTATTTTTCTGTTTCTAGC TCTGCATCAATGGATACCGTTACATCTTCTTCCCTCTTCTA GCCTTTTCAGTGCTACCTTCATCTCTTTCAGTTTTTCAAAA TCCCACAGATGTGGCACGGAGCAACCCCAAGTCACCACAA AAACCTATCGTTAGAGTCTTCCTGCCCAACAAACAGAGGA CAGTGGTACCTGCAAGGTGTGGAGTTACAGTCCGAGACAG TCTAAAGAAAGCACTGATGATGAGAGGTCATATCCAGAG TGCTGTGCTGTTTACAGAAATTCAGGATGGAGAGAAGAAAC CAATTGGTTGGGACACTGATATTTCCCTGGCTTACTGGAGA AGAATTGCATGTGGAAGTGTGGAGAAATGTTCCACTTACA ACACACAACCTTTGTACGAAAAACGTTTTTTCACCTTAGCAT TTTGTGACTTTTGTGCGAAAGCTGCTTTTCCAGGTTTCCG CTGTCAAAACATGTGGTTATAAAATTTCCACCAGCGTTGTAGT ACAGAAAGTTCCACTGATGTGTGTTAATTATGACCAACTTG ATTTGCTGTTTGTCTCCAAGTTCTTTGAACACCACCCCAAT ACCACAGGAAGAGGCGTCCTTAGCAGAGACTGCCCTAACA TCTGGATCATCCCCCTCCGCACCCGCTCGGACTCTATTG GGCCCCAAATTCTCACCAGTCCGTCTCCTTCAAAATCCAT TCCAATTCCACAGCCCTTCCGACCAGCAGATGAAGATCAT CGAAATCAATTTGGGCAACGAGACCGATCCTCATCAGCTC CCAATGTGCATATAAACACAAATAGAACCCTGTCAATATTGA TGAATTGATTAGAGACCAAGGATTTTCGTGGTGATGGAGGA TCAACCACAGGTTTGTCTGCTACCCCCCTGCCTCATTAC CTGGCTCACTAATAACGTGAAAGCCTTACAGAAATCTCC AGGACCTCAGCGAGAAAAGGAAGTCATCTTCATCCTCAGAA GACAGGAATCGAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCGA GTGATGATTGGGAGATTCCCTGATGGGCAGATTACAGTGGG ACAAAGAATTGGATCTGGATCATTTGGAACAGTCTACAAG GGAAAGTGGCATGGTGATGTGGCAGTGAAAATGTTGAATG TGACAGCACCTACACCTCAGCAGTTACAAGCCTTCAAAAA TGAAGTAGGAGTACTCAGGAAAAACACGACATGTGAATATC CTACTCTTCATGGGCTATTCCACAAAGCCACAACCTGGCTA TTGTTACCCAGTGGTGTGAGGGCTCCAGCTTGTATACCA TCTCCATATCATTGAGACCAAAATTTGAGATGATCAAACCTT ATAGATATTGCACGACAGACTGCACAGGGCATGGATTACT	7
			20
			30
			40

		TACACGCCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTCAAGAGTAA TAATATATTTCTTCATGAAGACCTCACAGTAAAAATAGGT GATTTTGGTCTAGCTACAGTGAATCTCGATGGAGTGGGT CCCATCAGTTTGAACAGTTGTCTGGATCCATTTTGTGGAT GGCACCAGAAGTCATCAGAAATGCAAGATAAAAAATCCATAC AGCTTTCAGTCAGATGTATATGCATTTGGAATTGTTCTGT ATGAATTGATGACTGGACAGTTACCTTATTCAAACATCAA CAACAGGGGACCAGATAATTTTTATGGTGGGACGAGGATAC CTGTCTCCAGATCTCAGTAAGGTACGGAGTAACTGTCCAA AAGCCATGAAGAGATTAATGGCAGAGTGCCTCAAAAAGAA AAGAGATGAGAGACCACTCTTTCCCCAAATTCGCGCTCT ATTGAGCTGCTGGCCCGCTCATTGCCAAAAATTCACCGCA GTGCATCAGAACCCTCCTTGAATCGGGCTGGTTTCCAAAC AGAGGATTTTAGTCTATATGCTTGTGCTTCTCCAAAAACA CCCATCCAGGCAGGGGGATATGGTGCGTTTCTGTCCACT GAAACAAAATGAGTGAGAGAGTTCAGGAGAGTAGCAACAAA AGGAAAAATAAATGAACATATGTTTGCCTTATATGTTAAATT GAATAAAATACTCTCTTTTTTTTTTAAGGTGAACCAAAGAA CACTTGTGTGGTTAAAGACTAGATATAATTTTCCCCAAA CTAAATTTTATACTTAACATTGGATTTTAAACATCCAAGG GTTAAATACATAGACATTGCTAAAAATGGCAGAGCCTC TTCTAGAGGCTTTACTTTCTGTTCCGGGTTTGTATCATTC ACTTGGTTATTTTAAGTAGTAACTTCAGTTTCTCATGCA ACTTTTGTGTCAGCTATCACATGTCCACTAGGGACTCCA GAAGAAGACCCTACCTATGCCTGTGTTTGCAGGTGAGAAG TTGGCAGTCGGTTAGCCTGGGTTAGATAAGGCAAACCTGAA CAGATCTAATTTAGGAAGTCAGTAGAATTTAATAATTCTA TTATTATTCTTAATAATTTTCTATAACTATTTCTTTTTTA TAACAATTTGGAAAAATGTGGATGTCTTTTATTTCTTTGAA GCAATAAACTAAGTTTCTTTTTTATAAAAA	10
			20
C21ORF7	NM_020152.3	CGCAGCCCCGGTTCCTGCCCCGACCTCTCCCTCCACACCT CCCCGCAAGCTGAGGGAGCCGGCTCCGGCCTCGGCCAGCC CAGGAAGGCGCTCCCACAGCGCAGTGGTGGGCTGAAGGGC TCCTCAAGTGCCGCCAAAGTGGGAGCCCAGGCAGAGGAGG CGCCGAGAGCGAGGGAGGGCTGTGAGGACTGCCAGCACGC TGTCACCTCTCAATAGCAGCCCCAAACAGATTAAGACATGG GAGATGTACAAGGGCAGCCGTGGGGCTGGCAACAGCTTCG TAATCCTGGCTTCCTGCTTTCTGGGTCAAAGCCCTGGTGG TGTGTTCTTGATATCGGTCCATCTAGTGGCGTTGTTTGAT TCCTCCACCTTGCTGATCATTCGTAGTGTAGCCCCCAAG GTGTGGAATAACCCCTAAGCCCTTACCGGGGTCTTCTGG ACTGAGAATTGTTGTAAAGTAATACTGCTCAGGTGAAAGA CAACTTGAGTGGTTAAATTACTGTGTCATGCAAAGCGACTAG ATGGTTCAGCTGATTGCACCTTTAGAAGTTATGTGGAACG AGGCAGCAGATCTTAAGCCCCCTTGCTCTGTACGCAGGCT GGAATGCAGTGGTGGAAATCATGGCTCACTACAGCCCTGAC CTCCTGGGCCCAGAGATGGAGTCTCGCTATTTTGCCCAGG TTGGTCTTGAACACCTGGCTTCAAGCAGTCCTCCTGCTTT TGGCTTCTTGAAGTGCTTGGATTACAGTATTTAGTTTTTA TGCTCTGCAACAAGTTTGGCCATGTTGGAGGACAATCCAA AGGTCAGCAAGTTGGCTACTGGCGATTGGATGCTCACTCT GAAGCCAAAGTCTATTACTGTGCCCGTGGAATCCCCAGC TCCCCCTCTGGATGATACACCCCCCTGAAGACTCCATTCTT TGGTCTTTCCAGAATTAGACCAGCAGCTACAGCCCCCTGCC GCCTTGTCATGACTCCGAGGAATCCATGGAGGTGTTCAAA CAGCACTGCCAAATAGCAGAAGAATACCATGAGGTCAAAA AGGAAATCACCTGCTTGAGCAAAGGAAGAAGGAGCTCAT	8
			30
			40

		TGCCAAGTTAGATCAGGCAGAAAAGGAGAAGGTGGATGCT GCTGAGCTGGTTCGGGAATTCGAGGCTCTGACGGAGGAGA ATCGGACGTTGAGGTTGGCCCAGTCTCAATGTGTGGAACA ACTGGAGAACTTCGAATACAGTATCAGAAGAGGCAGGGC TCGTCCTAACTTTAAATTTTTTCAGTGTGAGCATAACGAGGC TGATGACTGCCCTGTGCTGGCCAAAAGATTTTTATTTTAA ATGAATAGTGAGTCAGATCTATTGCTTCTCTGTATTACCC ACATGACAACTGTCTATAATGAGTTTACTGCTTGCCAGCT TCTAGCTTGAGAGAAGGGATATTTTAAATGAGATCATTAA CGTGAAACTATTACTAGTATATGTTTTTGGAGATCAGAAT TCTTTTCCAAAGATATATGTTTTTTTCTTTTTTAGGAAGA TATGATCATGCTGTACAACAGGGTAGAAAATGATAAAAT AGACTATTGACTGACCCAGCTAAGAATCGTGGGCTGAGCA GAGTTAAACCATGGGACAAAACCCATAACATGTTCCACATA GTTTCACGTATGTGTATTTTTAAATTTTCATGCCTTTAATA TTTCAAATATGCTCAAATTTAAACTGTCAGAAACTTCTGT GCATGTATTTATATTTTGCCAGAGTATAAACTTTTATACTC TGATTTTTATCCTTCAATGATTGATTATACTAAGAATAAA TGGTCACATATCCTAAAAGCTTCTTCATGAAATTATTAGC AGAAACCATGTTTGTAAACCAAAGCACATTTGCCAATGCTA ACTGGCTGTTGTAATAATAAACAGATAAGGCTGCATTTGC TTCATGCCATGTGACCTCACAGTAAACATCTCTGCCTTTG CCTGTGTGTGTTCTGGGGGAGGGGGGACATGGAAAAATAT TGTTTGGACATTACTTGGGTGAGTGCCCATGAAAACATCA GTGAACTTGTAACCTATTGTTTTGTTTTGGATTTAAGGAGA TGTTTTAGATCAGTAACAGCTAATAGGAATATGCGAGTAA ATTGAGAATTGAAACAATTTCTCCTTGTTCTACCTATCAC CACATTTTCTCAAATTGAACTCTTTGTTATATGTCCATTT CTATTCATGTAACCTTCTTTTTTCATTAAACATGGATCAAAA CTGACAAAAAAAAAAAAAAAAA	10	
			20	
CD59	NM_203331.2	GGGGCCGGGGGCGGAGCCTTGCGGGCTGGAGCGAAAGAA TGCGGGGGCTGAGCGCAGAAGCGGCTCGAGGCTGGAAGAG GATCTTGGGCGCCGCCAGTCTTTAGCACCAGTTGGTGTAG GAGTTGAGACCTACTTCACAGTAGTTCTGTGGACAATCAC AATGGGAATCCAAGGAGGGTCTGTCTGTTTCGGGCTGCTG CTCGTCCTGGCTGTCTTCTGCCATTTCAGGTCATAGCCTGC <u>AGTGCTACAACCTGTCTTAACCCAACTGCTGACTGCAAAAC</u> <u>AGCCGTCAATTGTTTCATCTGATTTTGATGCGTGTCTCATT</u> ACCAAAGCTGGGTTACAAGTGTATAACAAGTGTGGAAAGT TTGAGCATTGCAATTTCAACGACGTCACAACCCGCTTGAG GGAAAATGAGCTAACGTACTACTGCTGCAAGAAGGACCTG TGTAACCTTTAACGAACAGCTTGAAAATGGTGGGACATCCT TATCAGAGAAAACAGTTCTTCTGCTGGTGACTCCATTTCT GGCAGCAGCCTGGAGCCTTCATCCCTAAGTCAACACCAGG AGAGCTTCTCCCAAACCTCCCCGTTCCCTGCGTAGTCCGCTT TCTCTTGCTGCCACATTCTAAAGGCTTGATATTTTCCAAA TGGATCCTGTTGGGAAAGAATAAAATTAGCTTGAGCAACC TGGCTAAGATAGAGGGGCTCTGGGAGACTTTGAAGACCAG TCCTGTTTGCAGGGAAGCCCCACTTGAAGGAAGAAGTCTA AGAGTGAAGTAGGTGTGACTTGAAGTAGATTGCATGCTTC CTCCTTTGCTCTTGGGAAGACCAGCTTTGCAGTGACAGCT TGAGTGGGTTCTCTGCAGCCCTCAGATTATTTTCTCTG GCTCCTTGGATGTAGTCAGTTAGCATCATTAGTACATCTT TGGAGGGTGGGGCAGGAGTATATGAGCATCCTCTCTCACA TGGAACGCTTTTCATAAACTTCAGGGATCCCGTGTGTGCCAT GGAGGCATGCCAAATGTTCCATATGTGGGTGTGAGTCAGG GACAACAAGATCCTTAATGCAGAGCTAGAGGACTTCTGGC	9	30
			40	

[illegible]

		ACTTTGGGCCTCTTGACAGAATTAACCACTTTTATACATC TGAGTTCTCTTGGTAAGTTCTTTAGCAGTGTTCAAAGTCT ACTAGCTCGCATTAGTTTCTGTTGCTGCCAACAGATCTGA ACTAATGCTAACAGATCCCCCTGAGGGATTCTTGATGGGC TGAGCAGCTGGCTGGAGCTAGTACTGACTGACATTTCATTG TGATGAGGGCAGCTTTCTGGTACAGGATTCTAAGCTCTAT GTTTTATATACATTTTTCATCTGTACTTGCACCTCACTTTA CACAAGAGGAAACTATGCAAAGTTAGCTGGATCGCTCAAG GTCACCTTAGGTAAGTTGGCAAGTCCATGCTTCCCACTCAG CTCTCAGGTCAGCAAGTCTACTTCTCTGCCTATTTTGTA TACTCTCTTAAATATGTGCCTAGCTTTGGAAAAGTCTAGAA TGGGTCCCTGGTGCCTTTTTACTTTGAAGAAATCAGTTTC TGCCCTCTTTTGGAAAAGAAAAACAAAGTGAATTTGTTTTT TACTGGAAAGTTACCCAATAGCATGAGGTGAACAGGACGT AGTTAGGCCTTCCTGTAAACAGAAAAATCATATCAAACAC TATCTTCCCATCTGTTTCTCAATGCCTGCTACTTCTTGTA GATATTTTCATTTTCAGGAGAGCAGCAGTTAAACCCGTGGAT TTTGTAGTTAGGAACCTGGGTTCAAACCCCTTTCCACTAA TTGGCTATGTCTCTGGACAAGTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TTAAACCCCTTCTGAACTTTCACCTTCTATGTCTACCTCA AAGAATTGTTGTGAGGCTTGAGATAATGCATTTGTAAAGG GTCTGCCAGATAGGAAGATGCTAGTTATGGATTTACAAGG TTGTTAAGGCTGTAAGAGTCTAAAACCTACAGTGAATCAC AATGCATTTACCCCCACTGACTTGGACATAAGTGAAAACCT AGCCAGAAAGTCTCTTTTTCAAATTACTTACAGGTTATTCA ATATAAAAATTTTTGTAATGGATAATCTTATTTATCTAAAC TAAAGCTTCCTGTTTATACACACTCCTGTTATTTCTGGGAT AAGATAAATGACCACAGTACCTTAATTTCTAGGTGGGTGC CTGTGATGGTTCATTGTAGGTAAGGACATTTTCTCTTTTT CAGCAGCTGTGTAGGTCCAGAGCCTCTGGGAGAGGAGGGG GGTAGCATGCACCCAGCAGGGGACTGAAC TGGGAAACTCA AGGTTCTTTTTACTGTGGGGTAGTGAGCTGCCTTTCTGTG ATCGGTTTCCCTAGGGATGTTGCTGTTCCCTCCCTGCTA TTCGCAGCTACATAACAACGTGGCCAACCCAGTAGGCTGA TCCTATATATGATCAGTGCTGGTGCTGACTCTCAATAGCC CCACCCAAGCTGGCTATAGGTTTACAGATACATTAATTAG GCAACCTAAAAATATTGATGCTGGTGTGGTGTGACATAAT GCTATGGCCAGAACTGAACTTAGAGTTATAATTCATGTA TTAGGGTTCTCCAGAGGGACAGAATTAGTAGGATATATGT ATATATGAAAGGGAGGTTATTAGGGAGAACTGGCTCCAC AGTTAGAAGGCGAAGTCGCACAATAGGCCGTCTGCAAGCT GGGTTAGAGAGAAGCCAGTAGTGGCTCAGCCTGAGTTCAA AAACCTCAAAACTGGGGAAGCTGACAGTGCAGCCAGCCTT CAGTCTGTGGCCAAAGGCCCAAGAGCCCCCTGGCAACCAAC CCACTGGTGCAAGTCCTAGATTCCAAAGGCTGAAGAACCT GGAGTCTGATGTCCAAGAGCAGGAAGAGTGGAAGAAAGCC AGAAGACTCAGCAAAACAAGGTAGACAGTGTCTACCACCAT AGTGGCCATACCAAAGAGGCTACCGATTCCCTTCTGCTAC CTGGATCCCTGAAGTTGCCCTGGTCTCTGCACCTTCTAAA CCTAGTTCTTAAGAGCTTTCCATTACATGAGCTGTCTCAA AGCCCTCCAATAAAATTCTCAGTGTAAGCTTCTGTTGCTTG TGGACAGAAAATTCTGACAGACCTACCCCTATAAGTGTTAC TGTCAGGATAACATGAGAACGCACAACAGTAAGTGGTAC TAAGTGTTAGCTACGGTTATTTTGCCCAAGGTAGCATGGC TAGTTGATGCCGGTTGATGGGGCTTAAACCCAGCTCCCTC ATCTTCCAGGCCTCTGTACTCCCTATTCCACTAACTACC TCTCAGGTTTATTTTTTAAATTTCTTACTCTGCAAGTACA	10 20 30 40
--	--	---	---

		TAGGACCACATTTACCTGGGAAAAACAAGAATAAAGGCTGC TCTGCATTTTTTAGAACTTTTTTGAAAGGGAGATGGGAA TGCCTGCACCCCAAGTCCAGACCAACACAATGGTTAATT GAGATGAATAATAAAGGAAAGACTGTTCTGGGCTTCCAG AATAGCTTGGTCCTTAAATTGTGGCACAACAACCTCCTG TCAGAGCCAGCCTCCTGCCAGGAAGAGGGGTAGGAGACTA GAGGCCGTGTGTGCAGCCTTGCCCTGAAGGCTAGGGTGAC AATTTGGAGGCTGTCCAAACACCCCTGGCCTCTAGAGCTGG CCTGTCTATTTGAAATGCCGGCTCTGATGCTAATCGGCGA CCCTCAGGCAAGTTACTTAACCTTACATGCCCTCAGTTTTCT TCATCTGGAAAAATGAGAACCCTAGGTTTAGGGTTGTTAGA AAAGTTAAATGAGTTAAGACAAGTGCCTGGGACACAGTAG CCTCTGTGTGTGTTTATCATTATGTCCCTCAGCAGGTCGT AGAAGCAGCTTCTCAGGTGTGAGGCTGGCGCGATTATCTG GAGTGGGTTGGGTTTTCTAGGATGGACCCCTGCTGCATT TTCCCTCATTCATCCACCAGGGCTTAATGGGGAATCAAGGA ATCCATGTGTAACTGTATAAATACTGTAGCCACACTCCAA TGACCACCTACTAGTTGTCCCTGGCACTGCTTATACATAT GTCCATCAAATCAATCCTATGAAGTAGATACTGTCTTCAT TTTATAGATCAGAGACAATTGGGGTTCAGAGAGCTGATGT GATTTTCCAGGGTCACAGAGAGTCCCAGATTGAGGCACA ACTCTTGATTCCAAGACACAACCACTACATGTCCAAAGG CTGCCCAGAGCCACCGGGCACGGCAAATTGTGACATATCC CTAAAGAGGCTGAGCACCTGGTCAGGATCTGATGGCTGAC AGTGTGTCCAGATGCAGAGCTGGAGTGGGGGAGGGGAAGG GGGGCTCCTTGGGACAGAGAAGGCTTCTGTGCTTCTCT GAAGGGAGCAGTCTGAGGACCAAGGGAACCCGGCAAACAG CACCTCAGGTACTCCAGGCCCTCCTGGCTGGAGAGGGCTG TGGCAATGGAAAAATTAGTGCCAACTGCAATGAGTCAGCCT CGGTTAAATAGAGAGTGAAGAATGCTGGACAGGAACCTCC ACCCTCATGTACATTTCTTCAGTGTGACCCCTTCTGGCCC CTCTCCTCCTGACAGCGGAACAATGACTGCCCCGATAGGT GAGGCTGGAGGAAGAATCAGTCCGTGCTTGGCAAGCTCT TCACTATGACAGTAAAGGCTCTCTGCCTGCTGCCAAGGCC TGTGACTTTCTAACCTGGCCTCACGCTGGGTAAGCTTAAG GTAGAGGTGCAGGATTAGCAAGCCCACCTGGCTACCAGGC CGACAGCTACATCTTCAACTGACCCTGATCAACGAAGAG GGACTTGTGTCTCTCAGTTGGTTCCAAATGAAACCAGGGA GCAGGGGCGTTAGGAAGCTCCAACAGGATGGTACTTAATG GGGCATTGAGTGGAGAGGTAGGTGACATAGTGCTTTGGA GCCCAGGGAGGGAAGGTTCTGCTGAAGTTGAATTCAAGA CTGTTCTTTCATCACAACTTGAGTTTCCTGGACATTTGT TTGCAGAAACAACCGTAGGGTTTTGCCTTAACCTCGTGGG TTTATTATTACCTCATAGGGACTTTGCCCTCTGACAGCAG TTTATGGGTGTTCAATTGTGGCACTTGAGTTTTCTTGCTA CTTGTTAGAGAAACCAAGTTTGTCACTCACTTCTTATTTA ACCCCCTGGCTATAACTTCATGGATTATGTTATAATTAA CCATCCAGAGTAAAATCTGTTTAGATTATCTTGGAGTAAG GGGGAAAAAATCTGTAATTTTTTCTCCTCAACTAGATATA TACATAAAAAATGATTGTATTGCTTCATTTAAAAAATATA ACGCAAAATCTCTTTTCTTCTAAAAAATTTTTTTTTT	10
			20
			30
			40
COMMD9	NM_001101653.1	GCTTCCCTGGGTGCCACGGTCATGTGACTTCGGCAAGATG GCTGCCCTGACAGCGGAGCATTTTGCAGCACTCCAGAGCC TGCTCAAGCTGCTCCAGGCTCTGCACCGCCTCACTAGGCT GGTGGCATTCCGTGACCTGTCCCTCTGCCGAGGCAATTCTG GCTCTCTTCCAGAAAAATTTCCACCAAAACCTCAAAAACC TGCTGACAAAGATCATCCTAGAACATGTGTCTACTTGGAG	10

	AACCGAAGCCCCAGGCCAAATCAGATCTCTCTGCCACGCCTG GTCGATCTGGACTGGAGAGTGGATATCAAAACCTCCTCAG ACAGCATCAGCCGCATGGCCGTCCCCACCTGCCTGCTCCA GATGAAGATCCAAGAAGATCCCAGCCTATGCGGAGACAAA CCCTCCATCTCAGCTGTCACCGTGGAGCTGAGCAAAGAAA CACTGGACACCATGTTAGATGGCCTGGGCCGCATCCGAGA CCAACCTCTCTGCCGTGGCCAGTAAATGATCCAGCCAGCTG CCAGGGCCACTGCCATGACCCAGCTGCTCATGAGTGATAA ATGTCTCCCCATATGCAGGCTGCCCTTGCAGCTGCAGCTG ACAACAGGCAGGATGGTGGGGACAGCAGGGGGCTACTGCC ATCCAGAAGTTACAGTTGGATTGGGAAGAAGCAGCCAGAT CCCCCGCTGTTCTCACTCATCTTCTTTCTCTTTCTGAAGC TGGAGAGCAGAAGCCCCCATCTTTGAAAAGCTCCTGAGTG CAACTTAATTACCACCATGGCAGGGTGAGGGAACATTTGC ATCGTCAGCTGCCTCTGCATAGCTGTTTGAGAAATTCAGG CCCAAATCATGCAGCCTATCCAATAAGTAAGTTTATTTC AACATTAGCTCTAATTAGTTTCATTTCCAATCCCAGAACAC ATGGAGGGAATCGGACAGGTGATGCCAGCAGTTCTCTGCTC CTCTGTCAGGGAAGCCAGGCAGAGCCCACAGAGCATGGTC CATCCAGAGTGTTCCCTGAGCCCCCTCCACCATACTGGAA CCCCTCTTCAGTG TAGGAAGTCTGAAATGGGTGCTAATTC CCTTCTTCATGAAACCAGGGCCCTCTTCCTTCATCTAATG CAGCCACTCCTAGGTGAAGAAGTGGGAATAATTGGAAATA AACAACAGTTCTAAAACCTCCATGATTTTTGTAGCTTCTT TTGTCCCCAAGTTGAAGCTTTTGGCCAGTACCTTCTCTAG TTTTTAAAGATGATCCCAACTTCCTAATTCAGCTAAGC CCTTGACCCATGGTGTGACATGAAATCAGGCAATTGAATC GCACCACTTTCTGTGTTTTACCTGTTACGTAGAACAAAA GGAAGCAAGGTGGCCAGGCGCAATGGCTCACGCCTGTAAT CCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCATGAGGT CAGGAGATCGAGACCATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAA AATACAAAAAATTAGCTGGGCGCGGTGGCGGGCATCTGTA GTCCCAGCTCCTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTG AACCTGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGTGCC ACTGCACTCCAGTCTGGGTGACAGAGAAGGACTCGTCTCA AAAAATAAAAAATAAATAAAAAAGGAAGCAAGGCTAATCATC AGTATGTGCTTGTTACAAGAGCTATGATGAAGGCACTCCT TCGAGTTTAACCAAATGAGATCATCTCTGTCATGTGCCTC ACGCCTCACAGGGAAGTCCATGTGTGAAGATTCCTCCCTTCA CTCACCAGATCATCTCCATGGCAACAGCTTGACGCCTGCT CTTGAGTGCTTTGTTTTGGCAGCTTCTCTGCTAGTTTGT GTATGGAGTGAATGGAGGAGGTAAATCCACAGATTAAGAA TATGCTGTCAGGAGTCAGGCAGCCAAGGTGAGAAGCCAGC TCTGCTTCTCAGTGGTAAGGTGCTTGACTTCTACATCTCA ATTTTACCCACTTTGTACTTTTTTCTAAATTAATGAG TATAATAGTAGTACCTACTTGATAGGACTTTTGTGAAAT TAAATGATATAATGCACCTAAAAACAGTACTGTTACAAC AATAGGAAAGGCTTTGATTATTAATGGATGAGAGTAGAAA GCTTGGTGCATTTATTGTCTCATCTACTATAACAGAGTTG GTGTGAGAATTAGTATTATCATCCTCCCTTTATTGACCAG GAAACCAGCTCATTGAGATTGAGTCATCTGCTGGTAAATG GTCTCATTAAGAGGTGGACCCATATTTCTCTAGCTTTCTC TTTACAACACAGGACTTTGCAAGGAACATATAATTCTGTG ACTAGCGCCATTTGGAAAATGTTGAACTGAAGTAGAGAT GAGAGATCTTACGTCTGCCTACCCAGTGAGATACGAGGAA GGTCAAGGGAAAAAAATTCAGCTCTTCTTTATCTGCT ATAGGAAATGAACATTCAATTTTTTGCATGCAACGACAAG	10 20 30 40
--	---	---

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

		TTCACCTCTCCATCGTCTCTAAATCTTCCTCTTTTTTTCCT AAAGACAGAAGGTTTTTGGTCTGTTTTTTCAGTCGGATCT TCTCTTCTCTGGGAGGCTTTGGAATGATGAAAGCATGTAC CCTCCACCCCTTTTCTGGCCCCCTAATGGGGCCTGGGCCC TTTCCCAACCCCTCCTAGGATGTGCGGGCAGTGTGCTGGC GCCTCACAGCCAGCCGGGCTGCCCATTACGCAGAGCTCT CTGAGCGGGAGGTGGAAGAAAGGATGGCTCTGGTTGCCAC AGAGCTGGGACTTCATGTTCTTCTAGAGAGGGCCACAAGA GGGCCACAGGGGTGGCCGGGAGTTGTCAGCTGATGCCCTGC TGAGAGGCAGGAATTGTGCCAGTGAGTGACAGTCATGAGG GAGTGTCTCTTCTTGGGGAGGAAAGAAGGTAGAGCCTTTC TGTCTGAATGAAAGGCCAAGGCTACAGTACAGGGCCCCAC CCCAGCCAGGGTGTTAATGCCACGTAGTGGAGGCCCTCTG GCAGATCCTGCATTCCAAGGTCAGTGGACTGTACGTTTTT ATGGTTGTGGGAAGGGTGGGTGGCTTTTAGAATTAAGGGCC TTGTAGGCTTTGGCAGGTAAGAGGGCCCAAGGTAAGAACG AGAGCCAACGGGCACAAGCATTCTATATATAAGTGGCTCA TTAGGTGTTTATTTTGTCTATTTAAGAATTTGTTTTATT AAATTAATATAAAAAATCTTTGTAAATCTCTAAAAA AAAAA	10
FLJ10357	NM_018071.4	GGAGCGGGCCGAGCCGCCACCGCGGCCGGAGCTGTCCCTT AGCCAGACCCGGCGAGACACGAGCGGCCGGGAGGGAGGCGG TGGCGCGCCCGGCCCGCCCGCCCGACCAAGCGTCGGACG CGGCCCCGGCGCCGAGCCATGGAGCCTGAGCCAGTGGAGGA CTGTGTGCAGAGCACTCTCGCCGCCCTGTATCCACCCCTT GAGGCAACAGCCCCACCCCTGTTGGGCCAGGTGTTCCAGG TGGTGGAGAGGACTTATCGGGAGGACGCACTGAGGTACAC GCTGGACTTCCTGGTACCAGCCAAGCACCTGCCTTGCCAAG GTCCAGCAGGAAGCCTGTGCCCAATACAGTGGATTCTCTCT TCTTCCATGAGGGGTGGCCGCTCTGCCTGCATGAACAGGT GGTGGTGCAGCTAGCAGCCCTACCCCTGGCAACTGCTGCGC CCAGGAGACTTCTATCTGCAGGTGGTGCCCTCAGCTGCC AAGCACCCCGACTAGCACTCAAGTGTCTGGCCCTGGGGG TGGGCGGGTGCAGGAGGTTCCTGTGCCCAATGAGGCTTGT GCCTACCTATTACACCTGAGTGGCTACAAGGCATCAACA AGGACCGGCCAACAGGTTCGCTCAGTACCTGCCTACTGTC TGCGCCCTCTGGGATTACAGCGCTGCCCTGGGCTGAGCTC ATCTGTCCACGATTTGTGCACAAAGAGGGCCTCATGGTTG GACATCAGCCAAGTACACTGCCCCAGAACTGCCCTCTGG ACCTCCAGGGCTTCCCAGCCCTCCACTTCCTGAGGAGGCG CTGGGTACCCGGAGTCTTGGGGATGGGCACAATGCCCTG TGGAAGGACCTGAGGGCGAGTATGTGGAGCTGTTAGAGGT GACGCTGCCCCGTGAGGGGGAGCCCAACAGATGCTGAAGGC TCCCCAGGCCTCTCCAGAGTCCGGACGGTACCCACCCGCA AGGGCGCTGGAGGGAAGGGCCGCCACCGGAGACACCGGGC GTGGATGCACCAGAAGGGCTTGGGGCTCGGGGCCAGGAT GGAGCACGCCACCCGGCGAGGGGAGCAGCACCGGAGCCT CCCCTGAGTCTCCCCAGGAGCTGAGGCTGTCCAGAGGC AGCAGTCTTGGAGGTGTCTGAGCCCCAGCAGAGGCTGTG GGAGAAGCCTCCGGATCTTGCCCCCTGAGGCCAGGGGAGC TTAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCCAGGGGCTGAAGGACC ACCTGGTACCCCTCGGAGAACAGGCAAAGGAAACAGAAGA AAGAAGCGAGCTGCAGGTGAGGGGCTCTTAGCCGAGGAG GGGACAGTGCCCCACTGAGCCCTGGGGACAAGGAAGATGC CAGCCACCAAGAAGCCCTTGGCAATCTGCCCTCACCAAGT GAGCACAAGCTTCCAGAATGCCACCTGGTTAAGGAGGAAT ATGAAGGCTCAGGGAAGCCAGAATCTGAGCCAAAAGAGCT	14 20 30 40

	CAAAACAGCAGGCGAGAAAAGAGCCTCAGCTCTCTGTAAGGCC TGTGGGCCTACAGAAGAGGGGGCCGGAGAGAGAGAGCTGG AGGGGCCAGGCCTGCTGTGTATGGCAGGACACACAGGCC AGAAGGCCCCCTGTCTGACACTCCAACACCTCCGCTGGAG ACTGTGCAGGAAGGAAAAGGGGACAACATTCCAGAAGAGG CCCTTGCAGTCTCCGTCTCTGATCACCCCTGATGTAGCTTG GGACTTGATGGCATCTGGATTCCCTCATCCTGACGGGAGGG GTGGACCAGAGTGGGCGAGCTCTGCTGACCATTACCCAC CGTGCCCTCCTGAGGAGCCCCACCCTCCCGAGACACGCT GAACACAACCTTTTATTACCTCCACTCACTGCTCAGGCCT GATCTACAGACACTGGGGCTGTCCGTCTGCTGGACCTTC GTCAGGCACCTCCACTGCCTCCAGCACTCATTCTGCCTT GAGCCAACTTCAGGACTCAGGAGATCCTCCCCCTGTTCAG CGGCTGCTGATTCTCATTATGATGACCTTCCAACCTGAAC TCTGTGGATTTTCAAGGTGCTGAGGTGCTGTCAGAGAATGA TCTGAAAAGAGTGGCCAAGCCAGAGGAGCTGCAGTGGGAG TTAGGAGGTACAGGGACCCCTCTCCAGTCACTGGGTAG AGATACACCAGGAAGTGGTAAGGCTATGTGCGCTGTGCCA AGGTGTGCTGGGCTCGGTACGGCAGGCCATTGAGGAGCTG GAGGGAGCAGCAGAGCCAGAGGAAGAGGAGGCAGTGGGAA TGCCCCAAGCCACTGCAGAAGGTGCTGGCAGATCCCCGGCT GACGGCACTGCAGAGGGATGGGGGGGCCATCCTGATGAGG CTGCGCTCCACTCCCAGCAGCAAGCTGGAGGGCCAAGGCC CAGCTACACTGTATCAGGAAGTGGACGAGGCCATTACCA GCTTGTGCGCTCTCCAACCTGCACGTGCAGCAGCAAGAG CAGCGGCAGTGCCTGCGGCGACTCCAGCAGGTGTTGCAGT GGCTCTCGGGCCCAGGGGAGGAGCAGCTGGCAAGCTTTGC TATGCCTGGGGACACCTTGCTGCCCTGCAGGAGACAGAG CTGCGATTCCGTGCTTTTCAGCGCTGAGGTCCAGGAGCGCC TGGCCCAGGCACGGGAGGCCCTGGCTCTGGAGGAGAATGC CACCTCCCAGAAGGTGCTGGATATCTTTGAACAGCGGCTG GAGCAGGTTGAGAGTGGCCTCCATCGGGCCCTGCGGCTAC AGCGCTTCTTCCAGCAGGCACATGAATGGGTGGATGAGGG CTTTGCTCGGCTGGCAGGAGCTGGGCCGGGTGCGGAGGCT GTGCTGGCTGCACTGGCCCTGCGGCGGGCCCCAGAGCCCA GTGCCGGCACCTTCCAGGAGATGCGGGCCCTGCGCCCTGGA CCTGGGCAGCCAGCAGCCCTGCGAGAATGGGGCCGCTGC CAGGCCCCGCTGCCAAGAGCTAGAGAGGAGGATCCAGCAAC ACGTGGGAGAGGAGGCGAGCCACGGGGCTACCGACGACG GCGGGCAGACGGTGCCAGCAGTGGAGGGGGCCAGTGGGGG CCCCGCAGCCCCCTCGCCCAGCCTCAGCTCCTTGCTGCTCC CCAGCAGCCCTGGGCCACGGCCAGCCCCATCCCATTGCTC CCTGGCCCCATGTGGAGAGGACTATGAGGAAGAGGGCCCT GAGCTGGCTCCAGAAGCAGAGGGCAGGCCCCCAAGAGCTG TGCTGATCCGAGGCCTGGAGGTACCAGCACTGAGGTGGT AGACAGGACGTGCTCACCACGGGAACACGTGCTGCTGGGC CGGGCTAGGGGGCCAGACGGACCCTGGGGAGTAGGCACCC CCCGGATGGAGCGCAAGCGAAGCATCAGTGCCCAGCAGCG GCTGGTGTCTGAGCTGATTGCCTGTGAACAAGATTACGTG GCCACCTTGAGTGAGCCAGTGCCACCCCTGGGCCTGAGC TGACGCCTGAACTTCGGGGCACCTGGGCTGCTGCCCTGAG TGCCCCGGGAAAGGCTTCGCAGCTTCCACCGGACACACTTT CTGCGGGAGCTTCAGGGCTGCGCCACCCACCCCTACGCA TTGGGGCCTGCTTTCCTTCGCCACGGGGACCAAGTTCAGCCT TTATGCACAGTACGTGAAGCACCGACACAAACTGGAGAAT GGTCTGGCTGCGCTCAGTCCCTTAAGCAAGGGCTCCATGG AGGCTGGCCCTTACCTGCCCCGAGCCCTGCAGCAGCCTCT	10 20 30 40
--	--	---

[illegible]

	CCGCTCCGCTTTTCGTCCCTGGGCCTCTGTGCCCTGGTGCT GGCGCTGCTGGGCGCACTGTCCGCGGGCGCCGGGGCGCAG CCGTACCACGGAGAGAAGGGCATCTCCGTGCCGACCACG GCTTCTGCCAGCCCATCTCCATCCCGCTGTGCACGGACAT CGCCTACAACCAGACCATCCTGCCCCAACCTGCTGGGCCAC ACGAACCAAGAGGACGCGGGCCTCGAGGTGCACCAGTTCT ACCCGCTGGTGAAGGTGCAGTGTTCTCCCGAACTCCGCTT TTTCTTATGCTCCATGTATGCGCCCGTGTGCACCGTGCTC GATCAGGCCATCCCGCCGTGTCGTTCTCTGTGCGAGCGCG CCCGCCAGGGCTGCGAGGCGCTCATGAACAAGTTCCGGCTT CCAGTGGCCCGAGCGGCTGCGCTGCGAGAACTTCCCGGTG CACGGTGCGGGCGAGATCTGCGTGGGCCAGAACACGTCGG ACGGCTCCGGGGGGCCAGGCGGCGGCCCCACTGCCTACCC TACCGCGCCCTACCTGCCGGACCTGCCCTTACC CGCGCTG CCCCGGGGGGCCTCAGATGGCAGGGGGCGTCCCGCCTTCC CCTTCTCATGCCCCCGTCAGCTCAAGGTGCCCCGTCACCT GGGCTACCGCTTCTTGGGTGAGCGCGATTGTGGCGGCCCG TGCGAACC GGCCGTGCCAACGGCCTGATGTACTTTAAGG AGGAGGAGAGGCGCTTCGCCCCGCTCTGGGTGGGCGTGTG GTCCGTGCTGTGCTGCGCCTCGACGCTCTTTACCGTTCTC ACCTACCTGGTGGACATGCGGCGCTTCAGCTACCCAGAGC GGCCCATCATCTTCTGTGCGGCTGCTACTTCATGGTGGC CGTGGCGCACGTGGCCGGCTTCCTTCTAGAGGACCGCGCC GTGTGCGTGGAGCGCTTCTCGGACGATGGCTACCGCACGG TGGCGCAGGGCACCAAGAAGGAGGGCTGCACCATCCTCTT CATGGTGCTCTACTTCTTCGGCATGGCCAGCTCCATCTGG TGGGTCATTCTGTCTCTCACTTGGTTCTTGGCGGCCGGCA TGAAGTGGGGCCACGAGGCCATCGAGGCCAACTCGCAGTA CTTCCACCTGGCCGCGTGGGCCGTGCCCCCGCTCAAGACC ATCACTATCCTGGCCATGGGCCAGGTAGACGGGGACCTGC TGAGCGGGGTGTGCTACGTTGGCCTCTCCAGTGTGGACGC GCTGCGGGGCTTCGTGCTGGCGCCTCTGTTTCGTCTACCTC TTCATAGGCACGTCCTTCTTGCTGGCCGGCTTCGTGTCCC TCTTCCGTATCCGCACCATCATGAAACACGACGGCACCAA GACCGAGAAGCTGGAGAAGCTCATGGTGCGCATCGGCGTC TTCAGCGTGCTCTACACAGTGCCCCGCCACCATCGTCCTGG CCTGCTACTTCTACGAGCAGGCCTTCCGCGAGCACTGGGA GCGCACCTGGCTCCTGCAGACGTGCAAGAGCTATGCCGTG CCCTGCCCCGGCGGCCACTTCCCGCCCATGAGCCCCGACT TCACCGTCTTCATGATCAAGTACCTGATGACCATGATCGT CGGCATCACCACTGGCTTCTGGATCTGGTCGGGCAAGACC CTGCAGTCGTGGCGCCGCTTCTACCACAGACTTAGCCACA GCAGCAAGGGGGGAGACTGCGGTATGAGCCCCGGCCCCCTCC CCACCTTTCCCACCCCAGCCCTCTTGCAAGAGGAGAGGCA CGGTAGGGAAAAGAACTGCTGGGTGGGGGCCTGTTTCTGT AACTTTCTCCCCCTCTACTGAGAAGTGACCTGGAAGTGAG AAGTTCTTTGCAGATTTGGGGCGAGGGGTGATTTGAAAAA GAAGACCTGGGTGGAAAGCGGTTTGGATGAAAAGATTTCA GGCAAAGACTTGCAGGAAGATGATGATAACGGCGATGTGA ATCGTCAAAGGTACGGGCCAGCTTGTGCCTAATAGAAGGT TGAGACCAGCAGAGACTGCTGTGAGTTTCTCCCGGCTCCG AGGCTGAACGGGGACTGTGAGCGATCCCCCTGCTGCAGGG CGAGTGGCCTGTCCAGACCCCTGTGAGGCCCCGGGAAAGG TACAGCCCTGTCTGCGGTGGCTGCTTTGTTGGAAGAGGG AGGGCCTCCTGCGGTGTGCTTGTCAAGCAGTGGTCAAACC ATAATCTCTTTTCACTGGGGCCAACTGGAGCCAGATGG GTTAATTTCCAGGGTCAGACATTACGGTCTCTCCTCCCCCT	10 20 30 40
--	---	---

		GCCCCCTCCCGCCTGTTTTTCCCTCCCGTACTGCTTTCAGG TCTTGTAATAAAGCATTTGGAAGTCTTGGGAGGCCTGCC TGCTAGAATCCTAATGTGAGGATGCAAAAGAAATGATGAT AACATTTTGAGATAAGGCCAAGGAGACGTGGAGTAGGTAT TTTTGCTACTTTTTCATTTTCTGGGGAAGGCAGGAGGCAG AAAGACGGGTGTTTTATTTGGTCTAATACCCTGAAAAGAA GTGATGACTTGTTGCTTTTCAAAACAGGAATGCATTTTTTC CCCTTGCTTTGTTGTAAGAGACAAAAGAGGAAACAAAAG TGTCTCCCTGTGGAAAGGCATAACTGTGACGAAAGCAACT TTTATAGGCAAAAGCAGCGCAAATCTGAGGTTTCCCCTTGG TTGTTAATTTGGTTGAGATAAACATTCCTTTTTTAAGGAAA AGTGAAGAGCAGTGTGCTGTCACACACCGTTAAGCCAGAG GTTCTGACTTCGCTAAAGGAAATGTAAGAGGTTTTGTGTG CTGTTTTAAATAAAATTTAATTCGGAACACATGATCCAACA GACTATGTTAAATATTTCAGGGAAATCTCTCCCTTCATTT ACTTTTTCTTGCTATAAGCCTATATTTAGGTTTTCTTTTCT ATTTTTTTCTCCCATTGAGATCCTTTGAGGTAACAAAAACA TAATGTCTTCAGCCTCATAATAAGGAAAGTTAATTAATA AAAAAAGCAAGAGGCCATTTTGTCCGTGTTTTCTTGGTTC CATCAATCTGTTTATTAAACATCATCCATATGCTGACCCT GTCTCTGTGTGGTTGGGTGGGAGGCGATCAGCAGATACC ATAGTGAACGAAGAGGAAGGTTTGAACCATGGGCCCCATC TTAAAGAAAGTCATTAAAGAAGGTAAACTTCAAAGTGA TTCTGGAGTTCCTTGAAATGTGCTGGAAGACTTAAATTTA TTAATCTTAAATCATGTACTTTTTTCTGTAATAGAACTC GGATTCTTTTGCATGATGGGGTAAAGCTTAGCAGAGAATC ATGGGAGCTAACCTTTATCCCACCTTTGACACTACCCTCC AATCTTGCAACACTATCCTGTTTCTCAGAACAGTTTTTAA ATGCCAATCATAGAGGGTACTGTAAAGTGTAAGTTACT TTATATATGTAATGTTCACTTGAGTGGAACGCTTTTTTAC ATTAAAGTTAAATCGATCTTGTTGTTTCTTCAACCTTCAA AACTATCTCATCTGTCAGATTTTTTAAACCTCAACACAGG TTTTGGCATCTTTTGTGCTGTATCTTTTAAAGTGATGTGA AATTTGTAAATAGAGATAAGTACAGTATGTATATTTTGT AAATCTCCCATTTTTGTAAAGAAAATATATATTGTATTTAT ACATTTTTACTTTGGATTTTTGTTTTGTTGGCTTTAAAGG TCTACCCCACTTTATCACATGTACAGATCACAAATAAATT TTTTAAATAC	10
			20
			30
GLT8D1	NM_001010983.2	GACGGGCGGTACAGCCCGTGTCCCCGCCCCGCGCCATCG CTAGGCGACGTGCGCTTTTGCCGCGCCGTGCTGCCCGCGA GGGCAGCTGAGGTGGTGGTGGCGGCCGCCCTTGTCGAGGCA TCGCGCGCCCGTGAAGTGTTGCGCGTCAGTGCTGTTGGGT GCCTGGAGCCGCGTCCCCCGTCCCGAAAACGTGCTTTGAC AGTACTTGCGCGGCCCCAACGGCCGCGCGCCCCCGCGTC TCCATGGCGACGGCCTTTTTCCCTGCGAGGACCCCGGCGG CAGGGCTGCCCCGCGCGCCTGCTTGGCGCGACGCTCTAG CGGTTACCGCTGCGGGCTGGCTGGGCGTAGTGGGGCTGCG CGGCTGCCACGGAGCTAGAGGGCAAGTGCTCGGCCCAG CGTGACAGGAACGCGGGCGGCCAGACAACGGGCTGGGCTC CGGGGCTGCGGCGCGGGCGCTGAGCTGGCAGGCGGGTC GGGGCGCGGGCTGCATCCGCATCTCCTCCATCGCTGCAG TAAGGGCGGCCGCGCGGAGCCTTTGAGGGGAACGACTTGT CGGAGCCCTAACCAGGGGTATCTCTGAGCCTGGTGGGATC CCCGGAGCGTCACATCACTTTCCGATCACTTCAAAGTACA GCAGACCGAGGACACGGTTGTTACCAAGACCAGGCTGTTG CCTTGAAGAGCCCAGAGCGTGTCAAGGGAGACAGCCACA TCACGCCAGAAATACATGACAGCTGGATTAGCCCTGGGAG	16
			40

		AGGGAGGCCCAGATGTGGGAGCTCAGGGGAGGTGCAGCTC AACGTGGAGTTTGGAGGAGGCTACCTTGACCTTTGAATGC CAAGTGGGAGCCAGCCAGATGAAAGGGGTAAAAACTAAT ATTTATATGACAGAAGAAAAAGATGTCATTCCGTAAAGTA AACATCATCATCTTGGTCCTGGCTGTTGCTCTCTTCTTAC TGGTTTTGCACCATAACTTCCTCAGCTTGAGCAGTTTGT AAGGAATGAGGTTACAGATTCAGGAATTGTAGGGCCTCAA CCTATAGACTTTGTCCCAATGCTCTCCGACATGCAGTAG ATGGGAGACAAGAGGAGATTCTGTGGTCATCGCTGCATC TGAAGACAGGCTTGGGGGGGCCATTGCAGCTATAAACAGC ATTCAGCACAACTCGCTCCAATGTGATTTTCTACATTG TTACTCTCAACAATACAGCAGACCATCTCCGGTCTTGGCT CAACAGTGATTCCCTGAAAAGCATCAGATACAAAATTGT AATTTTGACCCATAACTTTTGGAAAGGAAAAGTAAAGGAG ATCCTGACCAGGGGAATCCATGAAACCTTTAACCTTTGC AAGGTTCTACTTGCCAATTCTGGTTCCCAGCGCAAAGAAG GCCATATACATGGATGATGATGTAATTGTGCAAGGTGATA TTCTTGCCCTTTACAATACAGCACTGAAGCCAGGACATGC AGCTGCATTTTCAGAAGATTGTGATTCAGCCTCTACTAAA GTTGTCATCCGTGGAGCAGGAAACCAGTACAATTACATTG GCTATCTTGACTATAAAAAAGGAAAGAATTTCGTAAGCTTTC CATGAAAGCCAGCACTTGCTCATTTAATCCTGGAGTTTTT GTTGCAAACCTGACGGAATGGAAACGACAGAATATAACTA ACCAACTGGAAAAATGGATGAAACTCAATGTAGAAGAGGG ACTGTATAGCAGAACCCTGGCTGGTAGCATCACAAACCT CCTCTGCTTATCGTATTTTATCAACAGCACTCTACCATCG ATCCTATGTGGAATGTCCGCCACCTTGGTTCCAGTGCTGG AAAACGATATTCACCTCAGTTTGTAAAGGCTGCCAAGTTA CTCCATTGGAATGGACATTTGAAGCCATGGGGAAGGACTG CTTCATATACTGATGTTTGGGAAAAATGGTATATTCCAGA CCCAACAGGCAAATTCAACCTAATCCGAAGATATACCGAG ATCTCAAACATAAAGTGAAACAGAATTTGAACGTGAAGCA AGCATTTCTCAGGAAGTCTTGGAAGATAGCATCGCTGGGA AGTAACAGTTGCTAGGCTTCAATGCCTATCGGTAGCAAGC CATGGAAAAAGATGTGTCAGCTAGGTAAAGATGACAACT GCCCTGTCTGGCAGTCAGCTTCCCAGACAGACTATAGACT ATAAATATGTCTCCATCTGCCTTACCAAGTGTTCCTTAC TACAATGCTGAATGACTGGAAAGAAGAACTGATATGGCTA GTTGAGCTAGCTGGTACAGATAATTCAAACTGCTGTTGG TTTTAATTTTGTAACTGTGGCCTGATCTGTAAATAAAAC TTACATTTTCAATAGGTAAAAA	10
			20
			30
HDAC9	NM_001204144.1	GCAGCGCGCACCGAGCCGGCCGCGCCGCGCCCGCCGCTCT CGCCGCTTTTCGCCGCGGTCTCCTCCTCTAGCGCCCGCCGC GGCCGGTAAATCTCGGCTGGAGGAGCAGCGGCGGCCCCCG AGTCAACTTTTCATTCCCTTTTTGCTTCTGCCTCACCATTCT TCTTCTCCTCCTCGAAAGATGGCTGTTTGGAGAAGGGGGA GAAGTTAAGAGGTCGCCAGCGCGGAGCGAAGGAGGGCGCG ATAGCCTCAGCAGGAGCGGGCGGAGGTTTCTCCTCTGCCA ACCCCTCCTGGACCATTTGTCAGCAGTTGAACGACAAAGGC TGTGAATCTGCATCCTAGTCTTAGCAGTCCCTCTGATTCT CATGATGAGCTCACCTGCACAGCCTGACCTCATGTGGAAC CTTGTAACCATGGGTGCTATTCTGTGGCTGCTGTAGGATCT TCCCAGATGGGGTGGCTGGACGAGAGCAGCTCTTGGCTCA GCAAAGAATGCACAGTATGATCAGCTCAGTGGATGTGAAG TCAGAAGTTCTGTGGGCTGGAGCCCATCTCACCTTTAG ACCTAAGGACAGACCTCAGGATGATGATGCCCGTGGTGG CCCTGTTGTCCGTGAGAAGCAATTGCAGCAGGAATTACTT	17
			40

		CTTATCCAGCAGCAGCAACAAATCCAGAAGCAGCTTCTGA TAGCAGAGTTTCAGAAACAGCATGAGAACTTGACACGGCA GCACCAGGCTCAGCTTCAGGAGCATATCAAGGAACCTCTA GCCATAAAACAGCAACAAGAACTCCTAGAAAAGGAGCAGA AACTGGAGCAGCAGAGGCAAGAACAGGAAGTAGAGAGGCCA TCGCAGAGAACAGCAGCTTCTCTCTCAGAGGCCAAAGAT AGAGGACGAGAAAAGGGCAGTGGCAAGTACAGAAGTAAAGC AGAAGCTTCAAGAGTTCTACTGAGTAAATCAGCAACGAA AGACACTCCAACTAATGGAAAAATCATTCGGTGAGCCGC CATCCCAAGCTCTGGTACACGGCTGCCCACCACACATCAT TGGATCAAAGCTCTCCACCCCTTAGTGGAACATCTCCATC CTACAAGTACACATTACCAGGAGCACAAAGATGCAAAGGAT GATTTCCCCCTTCGAAAACTGAATCCTCAGTCAGTAGCA GTTCTCCAGGCTCTGGTCCCAGTTCACCAAACAATGGGCC AACTGGAAGTGTTACTGAAAATGAGACTTTCGGTTTTGCC CCTACCCCTCATGCCGAGCAAATGGTTTCACAGCAACGCA TTCTAATTCATGAAGATTCCATGAACCTGCTAAGTCTTTA TACCTCTCCTTCTTTGCCCAACATTACCTTGGGGCTTCCC GCAGTGCCATCCCAGCTCAATGCTTCGAATTCACCTCAAAG AAAAGCAGAAGTGTGAGACGCAGACGCTTAGGCAAGGTGT TCCTCTGCCTGGGCAGTATGGAGGCAGCATCCCGGCATCT TCCAGCCACCCCTCATGTTACTTTAGAGGGAAAGCCACCCA ACAGCAGCCACCAGGCTCTCCTGCAGCATTTATTATTGAA AGAACAAATGCGACAGCAAAAGCTTCTTGTAGCTGGTGG GTTCCCTTACATCCTCAGTCTCCCTTGGCAACAAAAGAGA GAATTTACCTGGCATTAGAGGTACCCACAAATTGCCCCG TCACAGACCCCTGAACCGAACCCAGTCTGCACCTTTGCCT CAGAGCACGTTGGCTCAGCTGGTCATTCAACAGCAACACC AGCAATTCTTGGAGAAAGCAGAAGCAATACCAGCAGCAGAT CCACATGAACAACTGCTTTTCGAAATCTATTGAACAACTG AAGCAACCAGGCAGTCACCTTGAGGAAGCAGAGGAAGAGC TTCAGGGGGACCAGGCGATGCAGGAAGACAGAGCGCCCTC TAGTGGAACAGCACTAGGAGCGACAGCAGTGCTTGTGTG GATGACACACTGGGACAAGTTGGGGCTGTGAAGGTCAAGG AGGAACCAGTGGACAGTGATGAAGATGCTCAGATCCAGGA AATGGAATCTGGGGAGCAGGCTGCTTTTATGCAACAGGTA ATAGGCAAAAGATTTAGCTCCAGGATTTGTAATTAAAGTCA TTATCTGAACATGAAATGCATTGCAGGTTTGGTAAATGGA TATGATTTCTATCAGTTTATATTTCTCTATGATTTGAGT TCAGTGTTTAAGGATTCTACCTAATGCAGATATATGTATA TATCTATATAGAGGTCTTCTATATACTGATCTCTATATA GATATCAATGTTTCATTGAAAATCCACTGGTAAGGAAATA CCTGTTATACTAAAAATTATGATACATAATATCTGAGCAGT TAATAGGCTTTAAATTTATCCCAAAGCCTGCTACACCAAT TACTTCTAAAGAAAAACAAATTCACTGTTATTTTGAGTTTA TGTGTTGAGATCAGTGACTGCTGGATAGTCTCCCAGTCTG ATCAATGAAGCATTCGATTAGTTTTTGATTTTTTGCAACA TCTAGAATTTAATTTTCACATCACTGTACATAATGTATCA TACTATAGTCTTGAACTGTTAAAGGTAGTCTGCCCTT CCTTCTCTCTCTTTTTTTTAGTTAAGTAGAAATGTTCTGG TCACCATGCCAGTAGTCCTAGGTTATTGTGTAGGTTGCAA TTGAACATATTAGGAATACAGGTGGTTTTAAATATATAGA TGCAAAATTGCAGCACTACTTTAAATATTAGATTATGTCTC ACATAGCACTGCTCATTTTACTTTTATTTTGTGTAATTTG ATGACACTGTCTATCAAAAAAGAGCAAATGAAGCAGATGC AAATGTTAGTGAGAAGTAATGTGCAGCATTATGGTCCAAT CAGATACAATATTGTGTCTACAATTGCAAAAAACACAGTA	10 20 30 40
--	--	---	---

[illegible]

		TGTCCAGTTTATTGTTACATTGGTTCAAAATAACCAACTT GTGAGTTTAAAACGTAAAAGGCCTCTACTTCTAAACACTA ATGGAGCCCCAAAAGAAGAACCTGTTTCAGCACATAGTCAA AGAACCAACTGATAATCATCATCATAAAGTTCCACACAGT AGGACTGAAGGTTTAAAGCCAAGGGAGAGGATTTTCAGATG ACATCATTATTTATGATGTTACTGATGATAATGCAGATGA AGAAAATATCCCAGTTATTCCAGAAACTAATGAGGATGTT ATATCTGATCCCTCCAACCTGTAGCCAGTACCCTGATATTG TCATCGTTGAAGATGACAATGAAGATGAGTATGCACCTGT CATTCAGAGTGGAGAGCAGAATGAACCAGCCAGAGAATCC CTAAGTTCAGGCAGTGATGGCAGCAGCCCTCTCATGTCTA GTGCTGTCCAGCTAAATGGCTCATCCAGTCTGACCTCAGA AGATCCAGTGACCATGATGGATTCCATTTTGAATGATAAC ATCAATCTTTTGGGAAAGGTTGAGCTGTTGGATTATCTTG ACAGTATTGACTGCAGTTTAGAGGACTTCCAGGCCATGCT ATCAGGAAGACAATTTAGCATAGACCCAGATCTCCTGGTT <u>GATCTTTTCACTAGTTCTGTGCAGATGAATCCCACAGATT</u> <u>ACATCAATAATACAAAATCTGAGAATAAAGGATTAGAAAC</u> <u>TACCAAGAACAATGTAGTTCAGCCAGTTTCGGAAGAGGGA</u> AGAAAATCTAAATCCAAACCAGATAAGCAGCTTATCCAGT ATACCGCCTTTCCACTTCTTGCATTCTCGATGGGAACCC TGCTTCTTCTGTTGAACAGGCGAGTACAACAGCATCATCA GAAGTTTTGTCTCTGTAGATAAACCCATAGAAGTTGATG AGCTTCTGGATAGCAGCCTAGACCCAGAACCAACCCAAAG TAAGCTTGTTTCGCCTGGAGCCATTGACTGAAGCTGAAGCT AGTGAAGCTACACTGTTTTATTTATGTGAACCTTGCTCCTG CACCTCTGGATAGTGATATGCCACTTTTAGATAGCTAAAT CCCCAGGAAGTGGACTTTACATGTATATATTCATCAAAAT GATGAACATTTATTTTAAAGTATCATTTGGTACTTTTTT TGTAATTTGCTTTGTTTTGTTTAATCAGATACTGTGGAAT AAAAGCACCTTTTGCTTTTCTCACTAACCACACACTCTTG CAGAGCTTTCAGGTGTTACTCAGCTGCATAGTTACGCAGA TGTAATGCACATTATTGGCGTATCTTTAAGTTGGATTCAA ATGGCCATTTTTCTCCAATTTTGGTAAATTGGATATCTTT TTTTTACAAATACGACCATTAAACCTCAGTTAAATTTTTGT TTGTTTTCTGTTTGATGCTGTCTATTTGCATTGAGTGTA AGTCATTTGAACTAATGGTATAACTCCTAAAGCTTTCTCT GCTCCAGTTATTTTTATTAAATATTTTTCACTTGGCTTAT TTTTAAACTGGGAACATAAAGTGCCTGTATCTTGTA CTTCATTTGTTTCTTTTGGTTCAGAGAAGTTCATTTATGT TCAAAGACGTTTATTCATGTTCAACAGGAAAGACAAAGTG TACGTGAATGCTCGCTGTCTGATAGGGTTCAGCTCCATA TATATAGAAAGATCGGGGGTGGGATGGGATGGAGTGAGCC CCATCCAGTTAGTTGGACTAGTTTTAAATAAAGGTTTTCC GGTTTGTGTTTTTTTTGAACCATACTGTTTAGTAAAATAAA TACAATGAATGTTGAGTACTAGTGTCTGTTATGTGTCTTC TTTAGAGGTGACACTCACATGAAACAATTTTTTCTTCTCA TAGGAAGCAGTAGCTTTAAACTGTCTGTGGTTCATTATTC TCAATATGAATCATACCAAGATATTTGTGCCTCATCTCGA AAATATATTGTATATTG	10	
			20	
			30	
Ki-67	NM_001145966.1	TACCGGGCGGAGGTGAGCGCGGCGCCGGCTCCTCCTGCGG CGGACTTTGGGTGCGACTTGACGAGCGGTGGTTCGACAAG TGGCCTTGCGGGCCGGATCGTCCCAGTGGAAGAGTTGTAA ATTTGCTTCTGGCCTTCCCCTACGGATTATACCTGGCCTT CCCCTACGGATTATACTCAACTTACTGTTTAGAAAATGTG GCCCCAGAGACGCCTGGTTACTATCAAAAGGAGCGGGGTC GACGGTCCCCACTTTCCCCTGAGCCTCAGCACCTGCTTGT	19	40

	TTGGAAGGGGTATTGAATGTGACATCCGTATCCGATCCAGCTTCC TGTTGTGTCAAAACAACATTGCAAAATTGAAATCCATGAG CAGGAGGCAATATTACATAATTTTCAGTTCCACAAATCCAA CACAAGTAAATGGGTCTGTTATTGATGAGCCTGTACGGCT AAAACATGGAGATGTAATAACTATTATTGATCGTTCCTTC AGGTATGAAAATGAAAGTCTTCAGAATGGAAGGAAGTCAA CTGAATTTCCAAGAAAAATACGTGAACAGGAGCCAGCAGC <u>TCGTGTCTCAAGATCTAGCTTCTCTTCTGACCCTGATGAG</u> <u>AGTGAGGGAATACCTTTGAAAAGAAGGCGTGTGTCTTTG</u> GTGGGCACCTAAGACCTGAACTATTTGATGAAAACCTTGCC TCCTAATACGCCTCTCAAAAGGGGAGAAGCCCCAACCAAA AGAAAGTCTCTGGTAATGCACACTCCACCTGTCTTGAAGA AAATCATCAAGGAACAGCCTCAACCATCAGGAAAAACAAGA GTCAGGTTTCAAGAAATCCATGTGGAAGTGAAGGCACAAAGC TTGGTTATAAGCCCTCCAGCTCCTAGTCTTAGGAAAACCTC CAGTTGCCAGTGATCAACGCCGTAGGTCTTGCAAAACAGC CCCTGCTTCCAGCAGCAAATCTCAGACAGAGGTTCTCTAAG AGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACCTGCCTTCAAAGAGAG TGTCTATCAGCCGAAGTCAACATGATATTTTACAGATGAT ATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGCTTCGGAAGCAAATCTG ATTGTTGCAAAATCATGGGCAGATGTAGTAAACTTGGTG CAAAACAAACACAACTAAAGTCATAAAACATGGTCTCTCA AAGGTCAATGAACAAAAGGCAAAGAAGACCTGCTACTCCA AAGAAGCCTGTGGGCGAAGTTCACAGTCAATTTAGTACAG GCCACGCAAACTCTCCTTGTACCATAATAATAGGGAAAGC TCATACTGAAAAAGTACATGTGCCTGCTCGACCCTACAGA GTGCTCAACAACCTTCATTTCCAACCAAAAAATGGACTTTA AGGAAGATCTTTTCAGGAATAGCTGAAATGTTCAAGACCCC AGTGAAGGAGCAACCGCAGTTGACAAGCACATGTACATC GCTATTTCAAATTCAGAGAATTTGCTTGGAAAACAGTTTC AAGGAAC TGATT CAGGAGAAGAACCTCTGCTCCCCACCTC AGAGAGTTTTTGAGGAAATGTGTTCTTCAGTGCACAGAAT GCAGCAAAACAGCCATCTGATAAATGCTCTGCAAGCCCTC CCTTAAGACGGCAGTGTATTAGAGAAAAATGGAACGTAGC AAAAACGCCCAGGAACACCTACAAAATGACTTCTCTGGAG ACAAAAACATT CAGATACTGAGACAGAGCCTTCAAAAACAG TATCCACTGCAAAACAGGT CAGGAAGGTCTACAGAGTTCAG GAATATACAGAAGCTACCTGTGGAAAGTAAGAGTGAAGAA ACAAATACAGAAATTGTTGAGTGCATCCTAAAAAGAGGTC AGAAGGCAACACTACTACAACAAAGGAGAGAAGGAGAGAT GAAGGAAATAGAAAGACCTTTTGAGACATATAAGGAAAT ATTGAATTTAAAGAAAACGATGAAAAGATGAAAGCAATGA AGAGATCAAGAACTTGGGGGCAGAAATGTGCACCAATGTC TGACCTGACAGACCTCAAGAGCTTGCTTGATACAGAACTC ATGAAAGACACGGCACGTGGCCAGAATCTCCTCCAAACCC AAGATCATGCCAAGGCACCAAGAGTGAGAAAGGCCAAAT CACTAAAATGCCCTGCCAGTCATTACAACCAGAACCAATA AACACCCCAACACACACAAAACAACAGTTGAAGGCATCCC TGGGGAAAGTAGGTGTGAAAGAAGAGCTCCTAGCAGTCGG CAAGTTCACACGGACGT CAGGGGAGACCACGCACACGCAC AGAGAGCCAGCAGGAGATGGCAAGAGCATCAGAACGTTTTA AGGAGTCTCCAAAGCAGATCCTGGACCCAGCAGCCCGTGT AACTGGAATGAAGAAGTGGCCAAGAAGCCCTAAGGAAGAG GCCCAGTCACTAGAAGACCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCT TCCAGACACCAGGTCCCTCTGAGGAATCAATGACTGATGA GAAAAC TACC AAAATAGCCTGCAAATCTCCACCACCAGAA TCAGTGGACACTCCAACAAGCACAAAGCAATGGCCTAAGA	10 20 30 40
--	--	---

	GAAGTCTCAGGAAAGCAGATGTAGAGGAAGAATTCTTAGC ACTCAGGAAACTAACACCATCAGCAGGGAAAGCCATGCTT ACGCCCCAAACCAGCAGGAGGTGATGAGAAAGACATTAAAG CATTTTATGGGAACTCCAGTGCAGAACTGGACCTGGCAGG AACTTTACCTGGCAGCAAAAGACAGCTACAGACTCCTAAG GAAAAGGCCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAG AGCTCTTCCAGACTCCTGGTCACACCGAGGAATTAGTGGC TGCTGGTAAAACCACTAAAATACCCTGCGACTCTCCACAG TCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACAAAGCAACGAC CCAAGAGAAGTATCAGGAAAGCAGATGTAGAGGGGAGAACT CTTAGCGTGCAGGAATCTAATGCCATCAGCAGGCAAAGCC ATGCACACGCCTAAACCATCAGTAGGTGAAGAGAAAGACA TCATCATATTTGTGGGAACTCCAGTGCAGAACTGGACCT GACAGAGAACTTAACCGGCAGCAAGAGACGGCCACAACT CCTAAGGAAGAGGCCCAGGCTCTGGAAGACCTGACTGGCT TTAAAGAGCTCTTCCAGACCCCTGGTCATACTGAAGAAGC AGTGGCTGCTGGCAAACTACTAAAATGCCCTGCGAATCT TCTCCACCAGAATCAGCAGACACCCCAACAAGCACAAAGAA GGCAGCCCAAGACACCTTTGGAGAAAAGGGACGTACAGAA GGAGCTCTCAGCCCTGAAGAAGCTCACACAGACATCAGGG GAAACCACACACACAGATAAAGTACCAGGAGGTGAGGATA AAAGCATCAACGCGTTTAGGGAACTGCAAAACAGAACT GGACCCAGCAGCAAGTGTAAGTGGTAGCAAGAGGCACCCA AAAATAAGGAAAAGGCCCCAACCCCTAGAAGACCTGGCTG GCTTGAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGTATGCACTGACAA GCCCACGACTCACGAGAAAATAACAAAATAGCCTGCAGA TCACAACCAGACCCAGTGGACACACCAACAAGCTCCAAGC CACAGTCCAAGAGAAGTCTCAGGAAAGTGGACGTAGAAGA AGAATTCTTCGCACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGC AAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAGTAAGTGGTGAGA AAAACATCTACGCATTTATGGGAACTCCAGTGCAGAACT GGACCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGACGGCTA CAAACCTCCTAAGGAAAAGGCCCAGGCTCTAGAAGACCTGG CTGGCTTTTAAAGAGCTCTTCCAGACACGAGGTACACTGA GGAATCAATGACTAACGATAAACTGCCAAAGTAGCCTGC AAATCTTACAACCAGACCCAGACAAAAACCCAGCAAGCT CCAAGCGACGGCTCAAGACATCCCTGGGGAAAAGTGGGCGT GAAAGAAGAGCTCCTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAGACA TCAGGAGAGACTACACACACACACAGAGCCAACAGGAG ATGGTAAGAGCATGAAAGCATTTATGGAGTCTCCAAAGCA GATCTTAGACTCAGCAGCAAGTCTAACTGGCAGCAAGAGG CAGCTGAGAACTCCTAAGGGAAAGTCTGAAGTCCCTGAAG ACCTGGCCGGCTTCATCGAGCTCTTCCAGACACCAAGTCA CACTAAGGAATCAATGACTAACGAAAAAACTACCAAAGTA TCCTACAGAGCTTCACAGCCAGACCTAGTGGACACCCCAA CAAGCTCCAAGCCACAGCCCAAGAGAAGTCTCAGGAAAGC AGACACTGAAGAAGAATTTTTAGCATTTAGGAAACAAACG CCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACACCCAAACCAGCAG TAGGTGAAGAGAAAGACATCAACACGTTTTTGGGAACTCC AGTGCAGAACTGGACCAGCCAGGAAATTTACCTGGCAGC AATAGACGGCTACAACTCGTAAGGAAAAGGCCCAGGCTC TAGAAGAACTGACTGGCTTCAGAGAGCTTTTCCAGACACC ATGCACTGATAACCCACGACTGATGAGAAAACTACCAAA AAAATACTCTGCAAATCTCCGCAATCAGACCCAGCGGACA CCCCAACAACACAAAGCAACGGCCCCAAGAGAAGCCTCAA GAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTTAGCATTCAGGAAA CTAACACCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACGCCTAAAG	10 20 30 40
--	---	---

	CAGCAGTAGGTGAAGAGAAAAGACATCAACACATTTGTGGG GACTCCAGTGGAGAAACTGGACCTGCTAGGAAATTTACCT GGCAGCAAGAGACGGCCACAACTCCTAAAGAAAAGGCCA AGGCTCTAGAAGATCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCA GACACCAGGTCACACTGAGGAATCAATGACCGATGACAAA ATCACAGAAGTATCCTGCAAATCTCCACAACCAGACCCAG TCAAAACCCCAACAAGCTCCAAGCAACGACTCAAGATATC CTTGGGGAAAGTAGGTGTGAAAGAAGAGGTCCTACCAGTC GGCAAGCTCACACAGACGTCAGGGAAGACCACACAGACAC ACAGAGAGACAGCAGGAGATGGAAAGAGCATCAAAGCGTT TAAGGAATCTGCAAAGCAGATGCTGGACCCAGCAAACCTAT GGAACCTGGGATGGAGAGGTGGCCAAGAACACCTAAGGAAG AGGCCCCAATCACTAGAAGACCTGGCCGGCTTCAAAGAGCT CTTCCAGACACCAGACCACACTGAGGAATCAACAACCTGAT GACAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAATCTCCACCACCAG AATCAATGGACACTCCAACAAGCACAAAGGAGGCGGCCCAA AACACCTTTGGGGAAAAGGGATATAGTGGAAGAGCTCTCA GCCCTGAAGCAGCTCACACAGACCACACACAGACAAAAG TACCAGGAGATGAGGATAAAGGCATCAACGTGTTCAGGGA AACTGCAAAACAGAACTGGACCCAGCAGCAAGTGTAACCT GGTAGCAAGAGGCAGCCAAGAACTCCTAAGGGAAAAGCCC AACCCTTAGAAGACTTGGCTGGCTTGAAAGAGCTCTTCCA GACACCAATATGCACTGACAAGCCCACGACTCATGAGAAA ACTACCAAAATAGCCTGCAGATCTCCACAACCAGACCCAG TGGGTACCCCAACAATCTTCAAGCCACAGTCCAAGAGAAG TCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATCCTTAGCACTC AGGAAACGAACACCATCAGTAGGGAAAGCTATGGACACAC CCAAACCAGCAGGAGGTGATGAGAAAAGACATGAAAGCATT TATGGGAACTCCAGTGCAGAAATTGGACCTGCCAGGAAAT TTACCTGGCAGCAAAAGATGGCCACAACTCCTAAGGAAA AGGCCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTCAAAGAGCT CTTCCAGACACCAGGCACTGACAAGCCCACGACTGATGAG AAAACCTACCAAAATAGCCTGCAAATCTCCACAACCAGACC CAGTGGACACCCCAGCAAGCACAAAGCAACGGCCCCAAGAG AAACCTCAGGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTAGCA CTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAGGCCATGGACA CACCAAAACCAGCAGTAAGTGATGAGAAAAATATCAACAC ATTTGTGGAACCTCCAGTGCAGAACTGGACCTGCTAGGA AATTTACCTGGCAGCAAGAGACAGCCACAGACTCCTAAGG AAAAGGCTGAGGCTCTAGAGGACCTGGTTGGCTTCAAAGA ACTCTTCCAGACACCAGGTCACACTGAGGAATCAATGACT GATGACAAAATCACAGAAGTATCCTGTAAATCTCCACAGC CAGAGTCATTCAAAACCTCAAGAAGCTCCAAGCAAAGGCT CAAGATACCCCTGGTGAAAGTGGACATGAAAGAAGAGCCC CTAGCAGTCAGCAAGCTCACACGGACATCAGGGGAGACTA CGCAAACACACACAGAGCCAACAGGAGATAGTAAGAGCAT CAAAGCGTTTAAGGAGTCTCAAAGCAGATCCTGGACCCA GCAGCAAGTGTAACCTGGTAGCAGGAGGCAGCTGAGAACTC GTAAGGAAAAGGCCCGTGCTCTAGAAGACCTGGTTGACTT CAAAGAGCTCTTCTCAGCACCAGGTCACACTGAAGAGTCA ATGACTATTGACAAAAACACAAAAATTCCTGCAAATCTC CCCCACCAGAACTAACAGACACTGCCACGAGCACAAAGAG ATGCCCCAAGACACGTCCCAGGAAAGAAGTAAAAGAGGAG CTCTCAGCAGTTGAGAGGCTCACGCAAAACATCAGGGCAAA GCACACACACACAAAGAACCAGCAAGCGGTGATGAGGG CATCAAAGTATTGAAGCAACGTGCAAAGAAGAAACCAAC CCAGTAGAAGAGGAACCCAGCAGGAGAAGGCCAAGAGCAC	10 20 30 40
--	---	---

	CTAAGGAAAAGGCCCAACCCCTGGGAAGACCTGGCCGGCTT CACAGAGCTCTCTGAAACATCAGGTCACACTCAGGAATCA CTGACTGCTGGCAAAGCCACTAAAATACCCTGCGAATCTC CCCCACTAGAAGTGGTAGACACCACAGCAAGCACAAAGAG GCATCTCAGGACACGTGTGCAGAAGGTACAAGTAAAAGAA GAGCCTTCAGCAGTCAAGTTCACACAAACATCAGGGGAAA CCACGGATGCAGACAAAGAACCAGCAGGTGAAGATAAAGG CATCAAAGCATTGAAGGAATCTGCAAAACAGACACCGGCT CCAGCAGCAAGTGTAAGTGGCAGCAGGAGACGGCCAAGAG CACCCAGGGAAAGTGCCCAAGCCATAGAAGACCTAGCTGG CTTCAAAGACCCAGCAGCAGGTACACTGAAGAATCAATG ACTGATGACAAAACCACTAAAATACCCTGCAAATCATCAC CAGAACTAGAAGACACCGCAACAAGCTCAAAGAGACGGCC CAGGACACGTGCCCAGAAAGTAGAAGTGAAGGAGGAGCTG TTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAAACCTCAGGGGAGACCA CGCACACCGACAAAGAGCCGGTAGGTGAGGGCAAAGGCAC GAAAGCATTTAAGCAACCTGCAAAGCGGAAGCTGGACGCA GAAGATGTAATTGGCAGCAGGAGACAGCCAAGAGCACCTA AGGAAAAGGCCCAACCCCTGGAAGATCTGGCCAGCTTCCA AGAGCTCTCTCAAACACCAGGCCACACTGAGGAAGTGGCA AATGGTGCTGCTGATAGCTTTACAAGCGCTCCAAAGCAAA CACCTGACAGTGGAAAACCTCTAAAAATATCCAGAAGAGT TCTTCGGGCCCCCTAAAGTAGAACCCGTGGGAGACGTGGTA AGCACCAGAGACCCTGTAAAATCACAAAGCAAAGCAACA CTTCCCTGCCCCCACTGCCCTTCAAGAGGGGAGGTGGCAA AGATGGAAGCGTCACGGGAACCAAGAGGCTGCGCTGCATG CCAGCACCAGAGGAAATTGTGGAGGAGCTGCCAGCCAGCA AGAAGCAGAGGGTTGCTCCCAGGGCAAGAGGCCAAATCATC CGAACCCGTGGTCATCATGAAGAGAAGTTTGAGGACTTCT GCAAAAAGAATTGAACCTGCGGAAGAGCTGAACAGCAACG ACATGAAAACCAACAAAGAGGAACACAAATTACAAGACTC GGTCCCTGAAAATAAGGGAATATCCCTGCGCTCCAGACGC CAAAATAAGACTGAGGCAGAACAGCAAATAACTGAGGTCT TTGTATTAGCAGAAAGAATAGAAATAAACAGAAATGAAAA GAAGCCCATGAAGACCTCCCCAGAGATGGACATTGAGAA CCAGATGATGGAGCCCGGAAACCCATACCTATAGACAAAG TCACTGAGAACAAAAGGTGCTTGAGGTCTGTAGACAGAA TGAGAGCTCCCAGCCTAAGGTGGCAGAGGAGAGCGGAGGG CAGAAGAGTGCGAAGGTTCTCATGCAGAATCAGAAAGGGA AAGGAGAAGCAGGAAATTCAGACTCCATGTGCCTGAGATC AAGAAAGACAAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGGAG AGCAAATCTGTGCAGAGAGTAACGCGGAGTGTCAAGAGGT GTGCAGAAAATCCAAAGAAGGCTGAGGACAATGTGTGTGT CAAGAAAATAAGAACCAGAAGTCATAGGGACAGTGAAGAT ATTTGACAGAAAAATCGAACTGGGAAAAATATAATAAAGT TAGTTTTGTGATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTCTATAAT TACAAGTGAATTCTGTAAGTAAGGCTGTCAGTCTGCTTAA GGGAAGAAAACCTTTGGATTTGCTGGGTCTGAATCGGCTTC ATAAACTCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTCCTGGACTGAG AATAGTTGAACACCGGGGGCTTTGTGAAGGAGTCTGGGCC AAGGTTTGCCCTCAGCTTTGCAGAATGAAGCCTTGAGGTC TGTCACCACCCACAGCCACCCTACAGCAGCCTTAAGTGTG ACACTTGCCACACTGTGTGTCGTTTGTGTTGTCCTATGTCC TCCAGGGCACGGTGGCAGGAACAACATATCCTGCTGTGTC CAACACTGAGCAGGCACTCGGTAAACACGAATGAATGGAT GAGCGCACGGATGAATGGAGCTTACAAGATCTGTCTTTCC AATGGCCGGGGGCATTTGGTCCCCAAATTAAGGCTATTGG	10 20 30 40
--	--	---

		ACATCTGCACAGGACAGTCCTATTTTTTGATGTCCTTTCCT TTCTGAAAATAAAGTTTTGTGCTTTGGAGAATGACTCGTG AGCACATCTTTAGGGACCAAGAGTGACTTTCTGTAAGGAG TGACTCGTGGCTTGCCCTGGTCTCTTGGGAATACTTTTCT AACTAGGGTTGCTCTCACCTGAGACATTCTCCACCCGCGG AATCTCAGGGTCCCAGGCTGTGGGCCATCACGACCTCAAA CTGGCTCCTAATCTCCAGCTTTCCTGTCATTGAAAGCTTC GGAAGTTTACTGGCTCTGCTCCCGCCTGTTTTCTTTCTGA CTCTATCTGGCAGCCCGATGCCACCCAGTACAGGAAGTGA CACCAGTACTCTGTAAAGCATCATCATCCTTGGAGAGACT GAGCACTCAGCACCTTCAGCCACGATTTCAAGGATCGCTTC CTTGTGAGCCGCTGCCTCCGAAATCTCCTTTGAAGCCCAG ACATCTTTCTCCAGCTTCAGACTTGTAGATATAACTCGTT CATCTTCATTTACTTTCCACTTTGCCCCCTGTCCCTCTCTG TGTTCCCCCAAATCAGAGAATAGCCCGCCATCCCCCAGGTC ACCTGTCTGGATTCTCCTCCCCATTACCCACCTTGCCAGGT GCAGGTGAGGATGGTGCACCAGACAGGGTAGCTGTCCCCC AAAATGTGCCCTGTGCGGGCAGTGCCCTGTCTCCACGTTT GTTTCCCCAGTGTCTGGCGGGGAGCCAGGTGACATCATAA ATACTTGCTGAATGAATGCAGAAATCAGCGGTACTGACTT GTACTATATTGGCTGCCATGATAGGGTTCTCACAGCGTCA TCCATGATCGTAAGGGAGAATGACATTCTGCTTGAGGGAG GGAATAGAAAGGGGCAGGGAGGGGACATCTGAGGGCTTCA CAGGGCTGCAAAGGGTACAGGGATTGCACCAGGGCAGAAC AGGGGAGGGTGTTCAAGGAAGAGTGGCTCTTAGCAGAGGC ACTTTGGAAGGTGTGAGGCATAAATGCTTCCTTCTACGTA GGCCAACCTCAAAAATTTTCAGTAGGAATGTTGCTATGATC AAGTTGTTCTAACACTTTAGACTTAGTAGTAATTATGAAC CTCACATAGAAAAATTTTCATCCAGCCATATGCCCTGTGGAG TGGAATATTCTGTTTAGTAGAAAAATCCTTTAGAGTTTCAG CTCTAACCCAGAAATCTTGCTGAAGTATGTCAGCACCTTTT CTCACCCCTGGTAAGTACAGTATTTCAAGAGCACGCTAAGG GTGGTTTTTCATTTTACAGGGCTGTTGATGATGGGTTAAAA ATGTTTCATTTAAGGGCTACCCCCGTGTTTAATAGATGAAC ACCACTTCTACACAACCCCTCCTTGGTACTGGGGGAGGGAG AGATCTGACAAATACTGCCCATTCCCCTAGGCTGACTGGA TTTGAGAACAAATACCCACCCATTTCCACCATGGTATGGT AACTTCTCTGAGCTTCAGTTTCCAAGTGAATTTCCATGTA ATAGGACATTCCCATTAATAACAAGCTGTTTTTACTTTTT CGCCTCCCAGGGCCTGTGGGATCTGGTCCCCCAGCCTCTC TTGGGCTTTCTTACACTAACTCTGTACCTACCATCTCCTG CCTCCCTTAGGCAGGCACCTCCAACCACCACACTCCCT GCTGTTTTCCCTGCCTGGAACCTTCCCTCCTGCCCCACCA AGATCATTTTCATCCAGTCCCTGAGCTCAGCTTAAGGGAGGC TTCTTGCTGTGGGTTCCTTCACCCCCATGCCGTGCTCTCC AGGCTGGGGCAGGTTCTTAGTTTGCTGGAATTGTTCTGT ACCTCTTTGTAGCACGTAGTGTGTGGAACTAAGCCACT AATTGAGTTTCTGGCTCCCCCTCCTGGGGTTGTAAGTTTGT TTCATTTCATGAGGGCCGACTGCATTTCTGTTACTCTAT CCCAGTGACCAGCCACAGGAGATGTCCAATAAAGTATGTG ATGAAATGGTCTTAAAAAAAAAAAAAAAAA	10
			20
			30
			40
KRAS	NM_004985.4	TCCTAGGCGGCGGCCGCGGCGGCGGAGGCAGCAGCGGCGG CGGCAGTGCGGCGGCGGAAGGTGGCGGCGGCTCGGCCAGT ACTCCCGGCCCGCCATTTCCGACTGGGAGCGAGCGCGG CGCAGGCACTGAAGGCGGCGGCGGGGCCAGAGGCTCAGCG GCTCCCAGGTGCGGGAGAGAGGCCCTGCTGAAAATGACTGA ATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAG	20

	AGTGCCTTGGACGATACAGCTAATTCAGAATCATTTTGTGG ACGAATATGATCCAACAATAGAGGATTCCCTACAGGAAGCA AGTAGTAATTGATGGAGAAACCTGTCTCTTGGATATTCTC GACACAGCAGGTCAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGACC AGTACATGAGGACTGGGGAGGGCTTTCTTTGTGTATTTGC CATAAATAATACTAAATCATTTTGAAGATATTCACCATTAT AGAGAACAAATTTAAAGAGTTAAGGACTCTGAAGATGTAC CTATGGTCCCTAGTAGGAAATAAATGTGATTTGCCTTCTAG AACAGTAGACACAAAACAGGCTCAGGACTTAGCAAGAAGT TATGGAATTCCTTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGAC AGGGTGTTGATGATGCCTTCTATACATTAGTTCGAGAAAT TCGAAAACATAAAGAAAAGATGAGCAAAGATGGTAAAAAG AAGAAAAAGAAGTCAAAGACAAAGTGTGTAATTATGTAAA TACAATTTGTACTTTTTTCTTAAGGCATACTAGTACAAGT GGTAATTTTTGTACATTACACTAAATTATTAGCATTGTGT TTAGCATTACCTAATTTTTTCTTGCTCCATGCAGACTGT TAGCTTTTACCTTAAATGCTTATTTTAAATGACAGTGGGA AGTTTTTTTTTCTCTAAGTGCCAGTATCCCAGAGTTTTT GGTTTTTGAAC TAGCAATGCCTGTGAAAAAGAACTGAAT ACCTAAGATTTCTGTCTTGGGGTTTTTGGTGCATGCAGTT GATTACTTCTTATTTTTTCTTACCAATTGTGAATGTTGGTG TGAAACAAATTAATGAAGCTTTTGAATCATCCCTATTCTG TGTTTTATCTAGTCACATAAATGGATTAATTACTAATTTCT AGTTGAGACCTTCTAATTGGTTTTTACTGAAACATTGAGG GAACACAAATTTATGGGCTTCCCTGATGATGATTCTTCTAG GCATCATGTCCCTATAGTTTGTCTATCCCTGATGAATGTAAA GTTACACTGTTTACAAAGGTTTTGTCTCCTTTCCACTGCT ATTAGTCATGGTCACTCTCCCCAAAATATTATATTTTTTCT TATAAAAAGAAAAAATGGAAAAAATTACAAGGCAATGG AAACTATTATAAGGCCATTTCTTTTTACATTAGATAAAT TACTATAAAGACTCCTAATAGCTTTTCTGTGAAGGCAGA CCCAGTATGAAATGGGGATTATTATAGCAACCATTTTGGG GCTATATTTACATGCTACTAAATTTTTATAATAATTGAAA AGATTTTAACAAGTATAAAAAATTCTCATAGGAATTAAAT GTAGTCTCCCTGTGTCTCAGACTGCTCTTTCATAGTAACT TTAAATCTTTTTCTTCAACTTGAGTCTTTGAAGATAGTTTT AATTCTGCTTGTGACATTAAAAGATTATTTGGGCCAGTTA TAGCTTATTAGGTGTTGAAGAGACCAAGGTTGCAAGGCCA GGCCCTGTGTGAACCTTTGAGCTTTTCATAGAGAGTTTCAC AGCATGGACTGTGTCCCCACGGTCATCCAGTGTTGTCTATG CATTGGTTAGTCAAAATGGGGAGGGACTAGGGCAGTTTGG ATAGCTCAACAAGATACAATCTCACTCTGTGGTGGTCTCTG CTGACAAATCAAGAGCATTGCTTTTTGTTTCTTAAGAAAAC AAACTCTTTTTTAAAAATTACTTTTAAATATTAAC TCAA AGTTGAGATTTTGGGGTGGTGGTGTGCCAAGACATTAATT TTTTTTTTTAAACAATGAAGTGAAAAAGTTTTACAATCTCT AGGTTTGGCTAGTTCTCTTAACACTGGTTAAATTAACATT GCATAAACACTTTTTCAAGTCTGATCCATATTTAATAATGC TTTAAATAAAAATAAAAACAATCCTTTTGATAAATTTAA AATGTTACTTATTTTAAATAAATGAAGTGAGATGGCATG GTGAGGTGAAAGTATCACTGGACTAGGAAGAAGGTGACTT AGGTTCTAGATAGGTGTCTTTTAGGACTCTGATTTTGAGG ACATCACTTACTATCCATTTCTTCATGTTAAAGAAGTCA TCTCAAACCTCTTAGTTTTTTTTTTTTTACAACATATGAATT TATATTCCATTTACATAAGGATACACTTATTTGTCAAGCT CAGCACAATCTGTAAATTTTTAACCTATGTTACACCATCT TCAGTGCCAGTCTTGGGCAAAATTTGTGCAAGAGGTGAAGT	10 20 30 40
--	---	---

		TTATATTTGAATATCCATTCTCGTTTTAGGACTCTTCTTC CATATTAGTGTCATCTTGCCCTCCCTACCTTCCACATGCCC CATGACTTGATGCAGTTTTAATACTTGTAATTCCTTAAC CATAAGATTTACTGCTGCTGTGGATATCTCCATGAAGTTT TCCCCTGAGTCACATCAGAAATGCCCTACATCTTATTTT CTCAGGGCTCAAGAGAATCTGACAGATACCATAAAGGGAT TTGACCTAATCACTAATTTTCAGGTGGTGGCTGATGCTTT GAACATCTCTTTGCTGCCCAATCCATTAGCGACAGTAGGA TTTTTCAAACCTGGTATGAATAGACAGAACCCTATCCAGT GGAAGGAGAATTTAATAAAGATAGTGCTGAAAGAATTCCT TAGGTAATCTATAACTAGGACTACTCCTGGTAACAGTAAT ACATTCCATTGTTTTAGTAACCAGAAATCTTCATGCAATG AAAAATACTTTAATTCATGAAGCTTACTTTTTTTTTTTGG TGTCAGAGTCTCGCTCTTGTCAACCAGGCTGGAATGCAGT GGCGCCATCTCAGCTCACTGCAACCTCCATCTCCAGGTT CAAGCGATTCTCGTGCCCTCGGCCCTCTGAGTAGCTGGGAT TACAGGCGTGTGCCACTACACTCAACTAATTTTTGTATTT TTAGGAGAGACGGGGTTTCACCCCTGTTGGCCAGGCTGGTC TCGAACCTCTGACCTCAAGTGATTACCCACCTTGGCCTC ATAAACCTGTTTTGCAGAACTCATTATTCAGCAAATATT TATTGAGTGCCTACCAGATGCCAGTCACCGCACAAGGCAC TGGGTATATGGTATCCCCAAACAAGAGACATAATCCCGGT CCTTAGGTAGTGCTAGTGTTGCTGTAAATATCTTACTAAG GCCTTTGGTATACGACCCAGAGATAACACGATGCGTATTT TAGTTTTGCAAAGAAGGGGTTTGGTCTCTGTGCCAGCTCT ATAATTGTTTTGCTACGATTCCACTGAAACTCTTCGATCA AGCTACTTTTATGTAAATCACTTCATTGTTTTAAAGGAATA AACTTGATTATATTGTTTTTTTATTTGGCATAACTGTGAT TCTTTTAGGACAATTACTGTACACATTAAGGTGTATGTCA GATATTCATATTGACCCAAATGTGTAATATTCAGTTTTTC TCTGCATAAGTAATTAATAATACTTAAAAATTAATAGTT TTATCTGGGTACAAATAAACAGGTGCCTGAACTAGTTTAC AGACAAGGAAACTTCTATGTAAAAATCACATGATTTCCTG AATTGCTATGTGAAACTACAGATCTTTGGAACACTGTTTTA GGTAGGGTGTAAAGACTTACACAGTACCTCGTTTTCTACAC AGAGAAAAGAAATGGCCATACTTCAGGAACTGCAGTGCTTA TGAGGGGATATTTAGGCCCTCTTGAATTTTTGTAGTAGATG GGCATTTTTTTAAGGTAGTGTTAATTACCTTTATGTGAA CTTTGAATGGTTTAACAAAAGATTTGTTTTTGTAGAGATT TTAAAGGGGAGAAATCTAGAAATAAATGTTACCTAATTA TTACAGCCTTAAAGACAAAAATCCTTGTGAAAGTTTTTTT AAAAAAAGCTAAATTACATAGACTTAGGCATTAACATGTT TGTGGAAGAATATAGCAGACGTATATTGTATCATTTGAGT GAATGTTCCCAAGTAGGCATTCTAGGCTCTATTTAACTGA GTCACACTGCATAGGAATTTAGAACCCTAACTTTTATAGGT TATCAAAACTGTTGTCACCATTCACAAATTTTGTCTTAAT ATATACATAGAACTTTGTGGGGCATGTTAAGTTACAGTT TGCACAAGTTCATCTCATTTGTATTCCATTGATTTTTTTT TTCTTCTAAACATTTTTTCTTCAAACAGTATATAACTTTT TTTAGGGGATTTTTTTTTTAGACAGCAAAACATCTGAAG ATTTCCATTTGTCAAAAAGTAATGATTTCTTGATAATTGT GTAGTAATGTTTTTTTAGAACCCAGCAGTTACCTTAAAGCT GAATTTATATTTAGTAACTTCTGTGTTAATACTGGATAGC ATGAATTCTGCATTGAGAACTGAATAGCTGTCATAAAAT GAACTTTCTTTCTAAAGAAAGATACTCACATGAGTTCTT GAAGAATAGTCATAACTAGATTAAGATCTGTGTTTTAGTT TAATAGTTTGAAGTGCCCTGTTTGGGATAATGATAGGTAAT	10 20 30 40
--	--	--	---

		TTAGATGAATTTAGGGGAAAAAAAAAGTTATCTGCAGATAT GTTGAGGGCCCATCTCTCCCCCACACCCCCACAGAGCTA ACTGGGTACAGTGTTTTATCCGAAAGTTTCCAATTCCAC TGTCTTGTGTTTTCATGTTGAAAATACTTTTGCATTTTTTC CTTTGAGTGCCAATTTCTTACTAGTACTATTTCTTAATGT AACATGTTTACCTGGAATGTATTTTAACATTTTTTGTATA GTGTAAACTGAAACATGCACATTTTGTACATTGTGCTTTC TTTTGTGGGACATATGCAGTGTGATCCAGTTGTTTTCCAT CATTTGGTTGCGCTGACCTAGGAATGTTGGTCATATCAAA CATTAAAAATGACCACTCTTTTAATTGAAATTAACTTTTA AATGTTTATAGGAGTATGTGCTGTGAAGTGATCTAAAATT TGTAATATTTTTGTCATGAAGTGTACTACTCCTAATTATT GTAATGTAATAAAAAATAGTTACAGTGACTATGAGTGTGTA TTTATTCATGAAATTTGAACTGTTTGCCCCGAAATGGATA TGGAATACTTTATAAGCCATAGACACTATAGTATACCAGT GAATCTTTTATGCAGCTTGTTAGAAGTATCCTTTATTTCT AAAAGGTGCTGTGGATATTATGTAAAGGCGTGTTTGCTTA AACTTAAAACCATATTTAGAAGTAGATGCAAAACAAATCT GCCTTTATGACAAAAAAATAGGATAACATTATTTATTTAT TTCTTTTATCAAAGAAGGTAATTGATACACAACAGGTGA CTTGGTTTTAGGCCCAAAGGTAGCAGCAGCAACATTAATA ATGGAATAAATTGAATAGTTAGTTATGTATGTTAATGCCA GTCACCAGCAGGCTATTTCAAGGTCAGAAGTAATGACTCC ATACATATTATTTATTTCTATAACTACATTTAAATCATTA CCAGG	10
LEO1	NM_138792.3	CGTAAAGAGAGGCCGGGAGCTGCCCTAACCGAGGCAGCA GCGGACGTGAGCGATAATGGCGGATATGGAGGATCTCTTC GGGAGCGACGCCGACAGCGAAGCTGAGCGTAAAGATTCTG ATTCTGGATCTGACTCAGATTCTGATCAAGAGAATGCTGC CTCTGGCAGTAATGCCTCTGGAAGTGAAAGTGATCAGGAT GAAAGAGGTGATTTCAGGACAACCAAGTAATAAGGAACTGT TTGGAGATGACAGTGAGGACGAGGGAGCTTCACATCATAG TGGTAGTGATAATCACTCTGAAAGATCAGACAATAGATCA GAAGCTTCTGAGCGTTCTGACCATGAGGACAATGACCCCT CAGATGTAGATCAGCACAGTGGATCAGAAGCCCCAATGA TGATGAAGACGAAGGTCATAGATCGGATGGAGGGAGCCAT CATTCAGAAGCAGAAGGTTCTGAAAAAGCACATTTCAGATG ATGAAAAATGGGGCAGAGAAGATAAAAGTGACCAGTCAGA TGATGAAAAGATACAAAATTCTGATGATGAGGAGAGGGCA CAAGGATCTGATGAAGATAAGCTGCAGAATTCTGACGATG ATGAGAAAATGCAGAACACAGATGATGAGGAGAGGCCCTCA GCTTTCCGATGATGAGAGACAACAGCTATCTGAGGAGGAA AAGGCTAATTCTGATGATGAACGGCCGGTAGCTTCTGATA ATGATGATGAGAAACAGAATTCTGATGATGAAGAACAACC ACAGCTGTCTGATGAAGAGAAAAATGCAAAATTCTGATGAT GAAAGGCCACAGGCCTCAGATGAAGAACACAGGCATTTCAG ATGATGAAGAGGAACAGGATCATAAATCAGAATCTGCAAG AGGCAGTGATAGTGAAGATGAAGTTTTACGAATGAAACGC AAGAATGCGATTGCATCTGATTTCAGAAGCGGATAGTGACA CTGAGGTGCCAAAAGATAATAGTGGAACCATGGATTATTT TGGAGGTGCAGATGATATCTCTTCAGGGAGTGATGGAGAA GACAAACCACCTACTCCAGGACAGCCTGTTGATGAAAATG GATTGCCTCAGGATCAACAGGAAGAGGAGCCAATTCTCTGA GACCAGAAATAGAAGTAGAAATACCCAAAGTAAACACTGAT TTAGGAAACGACTTATATTTTGTAAACTGCCCAACTTTTC TCAGTGTAGAGCCCAGACCTTTTGATCCTCAGTATTATGA AGATGAATTTGAAGATGAAGAAATGCTGGATGAAGAAGGT	21
			20
			30
			40

		AGAACCAGGTTAAAAATTAAAGGTAGAAAATACTATAAGAT GGAGGATACGCCGAGATGAAGAAGGAAATGAAATTAAAGA AAGCAATGCTCGGATAGTCAAGTGGTCAGATGGAAGCATG TCCCTGCATTTAGGCAATGAAGTGTGATGTGTACAAAG CCCCCTGCAGGGCGACCACAAATCATCTTTTTATAAGACA AGGTACTGGTCTACAGGGACAAGCAGTCTTTAAACGAAA CTCACCTTCAGACCTCACTCTACGGACAGTGCCACACATA GAAAGATGACTCTGTCACTTGCAGATAGGTGTTCAAAGAC ACAGAAGATTAGAAATCTTGCCAATGGCTGGTCGTGATCCT GAATGCCAACGCACAGAAATGATTAAGAAAAGAAGAAGAC GTTTGAGGGCTTCCATACGTAGGGAATCTCAGCAGCGCCG AATGAGAGAGAAACAGCACCAGCGGGGGCTGAGCGCCAGT <u>TACCTGGAACCTGATCGATACGATGAGGAGGAGGAAGGCG</u> <u>AGGAGTCCATCAGCTTGGCTGCCATTAACCAACCGATATAA</u> <u>AGGGGGCATTCGAGAGGAACGAGCCAGAATCTATTTCATCA</u> <u>GACAGTGATGAGGGATCAGAAGAAGATAAAGCTCAAAGAT</u> <u>TACTCAAAGCAAAGAACTTACCAGTGATGAGGAAGGTGA</u> <u>ACCTTCCGAAAAGAGAAAAGCAGAAGATGATGATAAAGCA</u> <u>AATAAAAAGCATAAGAAGTATGTGATCAGCGATGAAGAGG</u> <u>AAGAAGATGATGATTGAAGTATGAAATATGAAAACATTTT</u> <u>ATATATTTTATTGTACAGTTATAAATATGTAAACATGAGT</u> <u>TATTTTGATTGAAATGAATCGATTTGCTTTTGTGTAATTT</u> <u>TAATTGTAATAAAACAATTTAAAAGCAAAAAAAAAAAAAA</u> AA		10
MORF4L2	NM_001142418.1	TTGATTATGGAACATTCTAAAACCTTAGACAAGACGATTGT GATTGGCTGAAGGGCATAACGCCCTCCTCCAGGGTGACGTG TCTGCCTATGGATATCAGTTGCCAGAGAAAACCTGGCTTTA CTATGGCGGTGGAGGAACGGCAGTGATCACACGTCGGCT GCTGGGAAGATCTGGATTCTCGTTTCAGGTCACCATCAGA AAAGCTAAGTTTGTGTATAGTGAGGATCAGGAGATCTGA TCCTGATTGCAGAACCTTCCCTGATTACAGAATCTTGGGA TTGTTGAGAGGATTACATGTAAAGTACCAGGACAGTGCAT GGCACATATGATTTACAAAAAGTTCATCTTCATTGCAGAT ACCTGCCTTTCTTTCTAGGTTGTATCTCCCACCTCACCC TCTAGACCATCCCAGAAGATCTATAAGATTTTCATCTGGGA AATCACTAGGAGTTCTTGGAAGGGAAAAGAAGGAAGATTGT TGGTTGGAATAAAAAACAGGGTTGAATGAGTTCCAGAAAGC AGGGTTCTCAACCTCGTGGACAGCAATCTGCAGAAGAAGA GAACTTCAAAAAACCACTAGAAGCAACATGCAGAGAAGT AAAATGAGAGGGGCCCTCCTCAGGAAAAGAAGACAGCTGGTC CACAGCAGAAAAATCTTGAACCAGCTCTCCCAGGAAGATG GGGTGGTCGCTCTGCAGAGAACCCCCCTTCAGGATCCGTG AGGAAGACCAGAAAAGAACAAAGCAGAAGACTCCTGGAAACG GAGATGGTGGCAGTACCAGCGAAGCACCTCAGCCCCCTCG GAAGAAAAGGGCCCCGGGCAGACCCCACTGTTGAAAGTGAG GAGGCGTTTAAGAAATAGAAATGGAGGTTAAAGTGAAGATT CTGAAGAATTAAAAACCATGGCTTGTTGAGGACTGGGACTT AGTTACCAGGCAGAAGCAGCTGTTTCAACTCCCTGCCAAG AAAATGTAGATGCAATTCTGGAGGAGTATGCAAATTGCA AGAAATCGCAGGGAAATGTTGATAATAAGGAATATGCGGT TAATGAAGTTGTGGCAGGAATAAAAGAATATTTCAATGTG ATGTTGGGCACTCAGCTGCTCTACAAATTTGAGAGGCCCC AGTATGCTGAAATCCTCTTGGCTCACCCCTGATGCTCCAAT GTCCAGGTTTATGGAGCACCACACCTACTGAGATTATTT GTAAGAATTGGAGCAATGTTGGCCTATACGCCCTTGATG AGAAAAGCCTTGCAATTATTGTTGGGCTATTTGCATGATTT CCTAAAATATCTGGCAAAGAATTCTGCATCTCTTTACT	22	20
				30
				40

		GCCAGTGATTACAAAGTGGCTTCTGCTGAGTACCACCGCA AAGCCCTGTGAGCGTCTACAGACAGCTCACCATTTTTGTCTG TATCTGTAAACACTTTTTGTTCTTAGTCTTTTTCTTG TAAAATTGATGTTCTTTAAATCGTTAATGTATAACAGGG CTTATGTTTCAGTTTGTCTTCCGTTCTGTTTTAAACAGAA AATAAAAGGAGTGTAAGCTCCTTTTCTCATTTCAAAGTTG CTACCAGTGATGCAGTAATTAGAACAAAGAAGAAACATT CAGTAGAACATTTTATTGCCTAGTTGACAACATTGCTTGA ATGCTGGTGGTTCCTATCCCTTTGACACTACACAATTTTC TAATATGTGTTAATGCTATGTGACAAAACGCCCTGATTCC TAGTGCCAAAGGTTCAACTTAATGTATATACCTGAAAACC CATGCATTTGTGCTCTTTTTTTTTTTTTTATGGTGCTTGAA GTAAAACAGCCCATCCTCTGCAAGTCCATCTATGTTGTTC TTAGGCATTCTATCTTTGCTCAAATTGTTGAAGGATGGTG ATTTGTTTCATGGTTTTTGTATTTGAGTCTAATGCACGTT CTAACATGATAGAGGCAATGCATTATTGTGTAGCCACGGT TTTCTGGAAAAGTTGATATTTTAGGAATTGTATTTAGAT CTTAAATAAAATTTGTTTCTAAATTTCAAAGCAAAAAAA AAAAAA	10
NAP1L1	NM_139207.2	AAAAGATATGGTGGGGTGCTTAACAGAGGAGGTTAGACAC CGGCGGGAACCAGAGGAGCCCAAGCGCGGCCCTGGGCCCT CGGGGCTGCAGGAGTCTCGGTGGGGGTATGGAGGTCGCC GGGGAAGGAGGACGGTTCAGTTGCTAGGCAACCCGGCCTG GACCCGCCCTCTCGCTCGCGTTGCTGGGAGACTACAAGGCC GGGAGGAGGGCGGCGAAAAGGGCCCTACGTGCTGACGCTAA TTGTATATGAGCGCGAGCGGCGGGCTCTTGGGTCTTTTTT AGCGCCATCTGCTCGCGGCGCCGCCCTCCTGCTCCTCCCGC TGCTGCTGCCGCTGCCGCCCTGAGTCACTGCCGCGCAGC TCCGGCCGCCCTGGCTCCCCATACTAGTCGCCGATATTTGG AGTTCCTACAACATGGCAGACATTGACAACAAAGAACAGT CTGAACCTGATCAAGATTTGGATGATGTTGAAGAAGTAGA AGAAGAGGAACTGGTGAAGAAACAAACTCAAAGCACGT CAGCTAACTGTTTCAGATGATGCAAAATCCTCAGATTCTTG CAGCCCTTCAAGAAAGACTTGATGGTCTGGTAGAAACACC AACAGGATACATTGAAAAGCCTGCCTAGGGTAGTTAAAAGA CGAGTGAATGCTCTCAAAAACCTGCAAGTTAAATGTGCAC AGATAGAAGCCAAATTCATGAGGAAGTTCACGATCTTGA AAGGAAGTATGCTGTTCTCTATCAGCCTCTATTTGATAAG CGATTTGAAATTATTAATGCAATTTATGAACCTACGGAAG AAGAATGTGAATGGAAACCAGATGAAGAAGATGAGATTTTC GGAGGAATTGAAAGAAAAGGCCAAGATTGAAGATGAGAAA AAAGATGAAGAAAAAGAGACCCCAAAGGAATTCCTGAAT TTTGGTTAACTGTTTTTAAGAAATGTTGACTTGCTCAGTGA TATGGTTCAGGAACACGATGAACCTATTCTGAAGCACTTG AAAGATATTAAAGTGAAGTTCTCAGATGCTGGCCAGCCTA TGAGTTTTGTCTTAGAATTTCACTTTGAACCCAAATGAATA TTTTACAAATGAAGTGCTGACAAAGACATACAGGATGAGG TCAGAACCCAGATGATTCTGATCCCTTTTTCTTTTGATGGAC CAGAAATTATGGGTGTACAGGGTGCCAGATAGATTGGAA AAAAGGAAAGAATGTCACTTTGAAAACCTATTAAGAAGAAG CAGAAACACAAGGGACGTGGGACAGTTCGTACTGTGACTA AAACAGTTTCCAATGACTCTTTCTTTAACTTTTTTGCCCC TCCTGAAGTTCCTGAGAGTGGAGATCTGGATGATGATGCT GAAGCTATCCTTGCTGCAGACTTCGAAATTTGGTCACTTTT TACGTGAGCGTATAATCCCAAGATCAGTGTTATATTTTAC TGGAGAAGCTATTGAAGATGATGATGATGATTATGATGAA GAAGGTGAAGAAGCGGATGAGGAAGGGGAAGAAGAAGGAG	23 20 30 40

		ATGAGGAAAAATGATCCAGACTATGACCCAAAGAAGGATCA AAACCCAGCAGAGTGCAAGCAGCAGTGAAGCAGGATGTAT GTGGCCTTGAGGATAACCTGCACTGGTCTACCTTCTGCTT CCCTGGAAAGGATGAATTTACATCATTGACAAGCCTATT TTCAAGTTATTTGTTGTTTGTGCTTGTGTTTTGTTTTG CAGCTAAAATAAAAAATTTCAAATACAATTTTAGTTCTTAC AAGATAATGTCTTAATTTTGTACCAATTCAGGTAGAAGTA GAGGCCTACCTTGAATTAAGGGTTATACTCAGTTTTTAAC ACATTGTTGAAGAAAAAGGTACCAGCTTTGGAACGAGATGC TATACTAATAAGCAAGTGTAAGGAAAAAAAAAAAAAGAGGA AGAAAAATCTTAAGTGATTGATGCTGTTTTCTTTTAAAAA AAAAAAAAAAATTCATTTTCTTTGGGTTAGAGCTAGAGAG AAGGCCCCAAGCTTCTATGGTTTCTTCTAATTCCTATTGC TTAAAGTATGAGTATGTCACCTACCCGTGCTTCTGTTTTAC TGTGTAATTAAGGATGGGTAGTACTGTTTACCTAAGTACCT CATGGATGTGTTAAGGCATATTGAGTTAAATCTCATATAA TGTTTCTCAATCTTGTTAAAAAGCTCAAAATTTTGGGCCTA TTTGTAATGCCAGTGTGACACTAAGCATTTTGTTCACACC ACGCTTTGATAACTAACTGGAAAAACAAAGGTGTTAAGTA CCTCTGTTCTGGATCTGGGCAGTCAGCACTCTTTTGTAGAT CTTTGTGTGGCTCCTATTTTATAGAAGTGGAGGGATGCA CTATTTCAAGGTCCAAGATTTGTTTTCAGATATTTTGT ATGACTGTATTGTAAATACTACAGGGATAGCACTATAGTA TTGTAGTCATGAGACTTAAAGTGGAATAAGACTATTTTT GACAAAAGATGCCATTAAATTTTCAGACTGTAGAGCCACAT TTACAATACCTCAGGCTAATTACTGTTAATTTTGGGGTTG AACTTTTTTTTGGACAGTGAGGGTGGATTATTGGATTGTCA TTAGAGGAAGGTCTAGATTTCCCTGCTCTTAATAAAATTAC ATTGAATTGATTTTGTAGAGGTAAATGAAAACCTCCTTCTG AGAAGTTAGTGTTAAGGTCTTGGAATGTGAACACATTGTT TGTAAGTCTATCCATTCCCTCTCCTGAGATTTTAACTTACT ACTGGAAATCCTTAACCAATTATAATAGCTTTTTTTCTTT ATTTTCAAAATGATTTCCCTTGCTTTGATTAGACACTATG TGCTTTTTTTTTTTAACCATAGTTCATCGAAATGCAGCTT TTTCTGAACTTCAAAGATAGAATCCCATTTTTTAATGAACT GAAGTAGCAAAATCATCTTTTTTCATTCTTTAGGAAATAGC TATTGCCAAAGTGAAGGTGTAGATAATACCTAGTCTTGTT ACATAAAGGGGATGTGGTTTGCAGAAGAATTTTCTTTATA AAATTGAAGTTTTAAGGGACGTCAGTGTATGCCATTTT TCCAGTTCCAAAATGATTCCATTCCATTCTAGAAATTTGA AGTATGTAACCTGAAATCCTTAATAAAATTTGGATTAAAT TTTATAAAATGTACTGGTGATATTTTGGGTGTTTTTTTTT AAATGAATGTATATACTTTTTTTTTGAAGAGTGGAGAGTA GTGATGTCTAGAGGGAGCTATTTTGTGCTGAGGCCACTAT GTTCTGTAAATATATAATTTTAAAGAGCAACCTCACAAATCC CTGCTAAGTGGAGTTTATTTATTTGAAGACTAAAATGGAAT TCCATAGTTCCGTAGAGTTATATTCTGGGTTATTATTCT GAGTTATCTACAAACATTTTTGAGATTTGTCTTTACACTC TGATTGTAGTTTCCAGCAGCCCATGCACACTGCCAAGTAA GTCTCATTTTTTCCGTGTTAGAAATGGTGAAATATCATATA ATCACTTATAAAGAAAACATGATATGAAAAATTTTAGAGT TGTTTGCTTTATGGTCACTCAAGTAGGGTAAGTGTTCCAC AAATTCCACAAGTTGATAGTTTAAACATGGATGTCTGAAAG CCACATATATAATTTCTTAGGATTCTTAAATTAGTAAATC TAGCTTACTGAAGCAGTATTAGCATCACTATTTTAGATTG CAAAAATACCTTAATTGTGTGGAAGTGGCTTGTTAGAGTGG TACTTAAGAAAAATGGGATTCTACCTCTATTTCTGTTTTA	10 20 30 40
--	--	--	---

		GCACACTTAATCAGGAAAGGATATATTAACCTTCATAAAA ATATTTTTTGTGTGTGAATAGGTTAATGATATGGTAAGGC CCCTAAAATAACTGAATTAATTGTTTATTGTAATTGTAGG CCATTCCCATTATTAAAAATAAAGACAAAACCTGAAGTAA CTGAAAATCTTATCGTGCTATGTAGAAATATTGAACTAAT ATTCAAATATTTGAATGCTTTGGTTTCAGGGATTGGTTTA AAATTGGAGTCCTTTTTTATGGGTAGTCTTACAAAAATT TAAGCCTTTATATTTTTGACTTTAAATCAAAACAAATGTT ATTTTAAATGTACAGAATAGATTGGTAGTGCAGAAGAGTG TAAGTTCTTCATAGGAGCTTTAGAAAAGAGAAATATGTGC TAATTCAGTTTTTTTTTAATCTGCACTGTACATATATACT TGGTAATTATGAGCTTGATTTTGTTTTTGGAAATATGTGT TCATAATTTAGGTAATTTGCTACTTAAAGCACTAAGTCTC TGATACCTGAAAAGTACATGTAAATGGTGATGGTGAAATA ATACTGCAGTTAACTTAATAGATGTATACTGGTGATTTTT GTATGCTGGATTAAAACTCCAGATATTAAATATAACCTG GATAAAAAGCC	
NOL3	NM_001185057.2	GGCATTGAGAGTAGATGCCAGTCCTGGGAAAGGCAGGG GAGGAGAGGAGAGCCACGGCTGACGCTTGGGGACAGAAGG AGGAGCCTGAGGAGGAGACAGGACAGAGCGTCTGGAGAGG CAGGAGGACACCGAGTTCCCCGTGTTGGCCTCCAGGTCTT <u>GTGCTTGCGGAGCCGTCCGGCGGCTGGGATCGAGCCCCGA</u> <u>CAATGGGCAACGCGCAGGAGCGGCCGTGAGAGACTATCGA</u> <u>CCGCGAGCGGAAACGCCTGGTCGAGACGCTGCAGGCGGAC</u> <u>TCGGGACTGCTGTTGGACGCGCTGCTGGCGCGGGGCGTGC</u> TCACCGGGCCAGAGTACGAGGCATTGGATGCACTGCCTGA TGCCGAGCGCAGGGTGCGCCGCCTACTGCTGCTGGTGCAG GGCAAGGGCGAGGCCGCCTGCCAGGAGCTGCTACGCTGTG CCCAGCGTACCGCGGGCGCGCCGGACCCCGCTTGGGACTG GCAGCACGCTACCGGGACCGCAGCTATGACCCTCCATGCC CAGGCCACTGGACGCCGAGGCACCCGGCTCGGGGACCAC ATGCCCCGGGTTGCCAGAGCTTCAGACCCTGACGAGGCC GGGGGCCCTGAGGGCTCCGAGGCGGTGCAATCCGGGACCC CGGAGGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAAGCTGAGGCCTCTAA AGAGGCTGAACCGGAGCCGGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAA CCCGAGGCTGAAGCAGAACCAGAGCCGGAAGCTGGAGCCAG AACCGGACCCAGAGCCCGAGCCCGACTTCGAGGAAAGGGA CGAGTCCGAAGATTCTGAAGGCCAGAGCTCTGACAGGCG GTGCCCCGCCCATGCTGGATAGGACCTGGGATGCTGCTGG AGCTGAATCGGATGCCACCAAGGCTCGGTCCAGCCCAGTA CCGCTGGAAGTGAATAAACTCCGAGGGTTCGGACGGGACC TGGGCTCTCTCCACGATTCTGGCTGTTTGCCAGGAACTT AGGGTGGGTACCTCTGAGTCCCAGGGACCTGGGCAGGCCC AAGCCCACCACGAGCATCATCCAGTCCTCAGCCCTAATCT GCCCTTAGGAGTCCAGGCTGCACCCTGGAGATCCCAAACC TAGCCCCCTAGTGGGACAAGGACCTGACCCTCCTGCCCGC ATACACAACCCATTTCCCCTGGTGAGCCACTTGGCAGCAT ATGTAGGTACCAGCTCAACCCACGCAAGTTCTTGAGCTG AACATGGAGCAAGGGGAGGGTGACTTCTCTCCACATAGGG AGGGCTTAGAGCTCACAGCCTTGGGAAGTGAGACTAGAAG AGGGGAGCAGAAAGGGACCTTGAGTAGACAAAGGCCACAC ACATCATTGTCATTACTGTTTTAATTGTCTGGCTTCTCTC TGGACTGGGAGCTCAGTGAGGATTCTGACCAGTACCTTAC ACAAAAGGCGCTCTATACATATTATAATATATTGCTTAC TAAATGAATAAGGACTTTCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAA	24
			20
			30
			40

NUDT3	NM_006703.3	GGTGCAGCCTTACGCCGCTGACGCATCGCGCCCAAGATGG CGGCGCGGTTCGTTCGTTCGGGGGTGGCGCGGCAGAGGGGGC GGCGGCCCTGGCGGCAGCGGAGACGGCAGCCGTGACGGTG GCAGCGGCGGCGCGGGACCTGGGCCTGGGGGAATGAGGCG GCCGCGGCGGGCCAGCGGCGGAGCCGTGTAGCGGAGAAGC TCCCCCTCCCTGCTTCCCTTGGCCGAGCCGGGGGCGCGCG CGCACGCGGCCGTCCAGAGCGGGCTCCCCACCCCTCGACT CCTGCGACCCGCACCGCACCCCCACCCGGGCCCCGAGGAT GATGAAGCTCAAGTCGAACCAGACCCGCACCTACGACGGC GACGGCTACAAGAAGCGGGCCGCATGCCTGTGTTTTCCGCA GCGAGAGCGAGGAGGAGGTGCTACTCGTGAGCAGTAGTCG CCATCCAGACAGATGGATTGTCCCTGGAGGAGGCATGGAG CCCAGGAGGAGCCAAGTGTGGCAGCAGTTTCGTGAAGTCT GTGAGGAGGCTGGAGTAAAAGGGACATTGGGAAGATTAGT TGGAAATTTTTGAGAACCAGGAGAGGAAGCACAGGACGTAT GTCTATGTGCTCATTGTCACTGAAGTGCTGGAAGACTGGG AAGATTCAAGTTAACATTGGAAGGAAGAGGGAATGGTTTAA AATAGAAGACGCCATAAAAGTGCTGCAGTATCACAAACCC GTGCAGGCATCATATTTTGAAACATTGAGGCAAGGCTACT CAGCCAACAATGGCACCCCAAGTCGTGGCCACCACATACTC GGTTTTCTGCTCAGAGCTCGATGTCAGGCATCAGATGACTG AAGACTTCCTGTAAGAGAAATGGAAATTGGAACTAGACT GAAGTGCAAATCTTCCCTCTCACCCCTGGCTCTTTCCACTT CTCACAGGCCTCCTCTTTCAAATAAGGCATGGTGGGCAGC AAAGAAAGGGTGTATTGATAATGTTGCTGTTTGGTGTTAA GTGATGGGGCTTTTTCTTCTGTTTTTATTGAGGGTGGGGG TTGGGTGTGTAATTTGTAAGTACTTTTGTGCATGATCTGT CCCTCCCTCTTCCCACCCCTGCAGTCCTCTGAAGAGAGGC CAACAGCCTTCCCCTGCCTTGGATTCTGAAGTGTTCTGT TTGTCTTATCCTGGCCCTGGCCAGACGTTTTCTTTGATTT TTAATTTTTTTTTTTTTATTAAAGATACCAGTATGAGATG AAAACCTCCAATAATTTGTCTATAATGTGCTGTACAGTT CAGTAGAGTGGTCACTTTCCTGCAGTATACATTTATCTA CACATTATATATCGGACATATAATATGTAAATAAATGACT TCTAGAAAGAGAAATTTGTTTAATTTTTCAAGGTTTTTTT CTCTTTTAATTTGGGCATTTCTAGAATTGAGAGCCTCACA ATTAACATAACCTTTTTGTTTTCGATGCTAGTGGCTGGGCA GGTTGCCCTGTCTTTTCTCTATTTCCCAGTCATTGACTGT AGATATGGGAAGAGTTTAGCTACCTTCATAGTGCTCCAG GACTCATGGCCTTTTCTTCTTTAAGCTGTATTTCCCTGCC CAGAAAGAAACAGGAAGAAACCTTTTTTTATTTTTTTATT TTTTTTTAACCAAGCAAGGAGCAAATGGCCTCAGCCCAGA TCTGTAAAAACAATGATAGAAATTGAATTCTGCCCCACAT GTTGACAGTAGAGTTGGAAGTGGATTCTTGGGATTACTTA TCTAAAAAACTGGAGCATCAGGTCCATTTCTGTTCTGCTG GTTTGGAATCTTTTCCGTAATGCTATTTATTGCCAACAAT GGCCTCTCTTTGTGTCCATATATGCCTTACACCGTGCTGA CCTGGGTATCATCCATGTGCTCTGAAGCATCCAACCTTTAC TTTGCAGGTGCATCAATGTAGTCCTGTCCCTGAACTGAGT AACCGTGTTCCTGAAAAGTACACTAGGGAAATTCACCTGC TTGCTTGTCTTTGTATTGGCATGGCACTTGTGATTGCACC ATGGAGCATGCTCAGAGCTATTAAATTGGTCTCCCATCTC CCACCAGGATATGAAAGGTCCATATGGGAGGCCACGTAAT CACTTATTACAGTGGTTACATAATACACTGGCTCACTGCA GACTCTCTTGTTTTTTTGATACAGTTTCGTGCTGGCTTCAT TTGCCAATTGTGTTGTTTAGTTTCGGAAGTAAGAGGGTCTT GAGATTGAGGGGTAGGGAGGGCTACACTGACTGATCCGTG	25	10	20	30	40
-------	-------------	---	----	----	----	----	----

		GCTTAAGACAGGAGATTATCTCTGTACTCCAGTGGCATCT CCTTAGCCAAGATGTGAAATTAAAAATCATAGTTCGCCTCA TTTAAAAATTCTAATAAAGCACTCAAACTTTGAAAAA AAAAA	
OAZ2	NM_002537.3	ATGCAGATGAGGCACTCGGGGGCGGGGCGGCGGCGGCGG GGCGGCGGTGGCGGCCGGGGAGGGTCAGTTGGAGGCAGGC GCTCGCTGAGGCAAAAGGAGGCGCTCGGCCCGCGGCTGA CAGGGACTTAGCCCCGAGAGATCGACCCCGCGCGCGTGAC CCCACACCCACCCACTCATCCATCTATCCACTCCCTGCGC CGCTCCTCCCACCTGAGCAGAGCCCGGAGGATGATAA ACACCCAGGACAGTAGTATTTTGCCTTTGAGTAACTGTCC CCAGCTCCAGTGCTGCAGGCACATTGTTCCAGGGCCTCTG TGGTGCTCCTGATGCCCCACCCACTGTGCAAGATCCCC GGTGGGCGAGGGGGCGGCAGGGATCCTTCTCTCTCAGCTC TAATATATAAGGACGAGAAGCTCACTGTGACCCAGGACCT CCCTGTGAATGATGGAAAACCTCACATCGTCCACTTCCAG TATGAGGTCACCGAGGTGAAGGTCTCTTCTTGGGATGCAG TCCTGTCCAGCCAGAGCCTGTTTGTAGAAATCCAGATGG ATTATTAGCTGATGGGAGCAAAGAAGGATTGTTAGCACTG CTAGAGTTTGCTGAAGAGAAGATGAAAGTGAACATATGTCT TCATCTGCTTCAGGAAGGGCCGAGAAGACAGAGCTCCACT CCTGAAGACCTTCAGCTTCTTGGGCTTTGAGATTGTACGT CCAGGCCATCCCTGTGTCCCCCTCTCGGCCAGATGTGATGT TCATGGTTTATCCCCTGGAACAGAACTTGTCCGATGAGGA CTAATAGTCATAGAGGATGCTTTACCCAAGAGCCACAGTG GGGGAAGAGGGGAAGTTAGGCAGCCCTGGGACAGACGAGA GGGCTCCTCGCTGTCTAGGGAAGGACACTGAGGGGCTCAG GGTGAGGGTTGCCTATTGTGTTCTCGGAGTTGACTCGTTG AAATTGTTTTCCATAAAGAACAGTATAAACATATTATTCA CATGTAATCACCAATAGTAAATGAAGATGTTTATGAACTG GCATTAGAAGCTTTCTAACTGCGCTGTGTGATGTGTTCT ATCTAGCCTAGGGGAGGACATTGCCTAGAGGGGAGGGAC TGCTGAGGTTTCAGGGGATGGCTGGAGGGCTGGTGGGCA GCACTGTGAGGCTCAGGTTTCCCTGCTGTTGGCTTTCTGT TTTGGTTATTAAAGACTTGTGTATTTTCTTTCTTGTCC TGTCACCCAGGGGCTCCTGAGTATAGGCTTTTTCAGTCCC TGGGCAGTGTCCTTGAGTTGTTTTTTGACACTCTTACCTG GGCTTCTCTGTGTGCATTTGCGTCTGGCCTGGAGTAAGCA GGTCCGACCCCTCCTTCTTTACAGCTTAGTGTTATTCTGG CATTTGGTTAAGCTGGCTTAATCTGTTTAATGTTATCAGT ACATTTTAAATAGGGGCATTGAAATTTACTCCCACCACCA GGGCTTTTTTGGGGGATGCCTGGGCCTTTAAACACTAGC CAAACCTCTAATTAATTCTCAAATCACTGCCAGGAGTTCTT GCTCCTGGCTGCAGGCCAGGCCCAAGGTCTCCTTCTTG GGGTCAAAAACAGCAGTAAGGAAGAGGAATATATAGCAAC TCAGGGCCTGGGAATTGTGGGGCAATCCGTTCTTAGGGAC TGGATACTTCTGGCTGGCTGAGTATAGTACTAGCTGCCTC CCCACAGGTTCCGAGTAGTGTCTGAGACTCTGCTCTGCA GGGCTTAGGGTAGCGCTGGGAGTGTAGAAGTGGCCTGCCC TTAACTGTTTTCACTAAACAGCTTTTTCTAAGGGGAGAGC AAGGGGGAGAGATCTAGATTGGGTGAGGGGGACGGGGATG TCAGGGAGGCAAGTGTTGTGTGTTACTGTGTCAATAAACT GATTTAAAGTTGTGAAAAAAAAAAAAA	26
			10
			20
			30
			40
PANK2	NM_024960.4	ATGCTGGGGGAGGGGCTGGCGGCCCTCGACGGCAGCTGCGG AACTAGGCCGAGGGACAAAGGCTAAGTTTTTCCATGGTTT GGACTGGATATCGGTGGAACCTCTGGTCAAGCTGGTATATT TTGAACCCAAAGACATCACTGCTGAAGAAGAAGAGGAAGA	27

[illegible]

		TTAAAGAAACAGCTTCATGAACTCCAAGCCAAAATCACAG CTTTGAGTGAGAAACAGAAAAGAGTAGTTGAACAGCTACG GAAGAACCTGATAGTAAAGCAAGAACAACCGGACAAGTTC CAAATACAGCCATTGCCACAATCTGAAAACAAACTACAAA CAGCACAGCAGCAACCACTACAGCAACTACAACAACAGCA GCAGTACCACCACCACCACGCCCAGCAGTCAGCTGCAGCC TCTCCCAACCTGACTGCTTCACAGAAGACTGTAACCTACAG CTTCTATGATTACCACAAAAGACACTACCTCTCGTCTTGAA AGCAGCAACTGCGACCATGCCTGCCTCTGTGGTGGGCCAG AGACCTACCATTGCTATGGTGACCGCCATCAACAGTCAGA AGGCTGTGCTCAGCACTGATGTGCAGAACACACCAGTCAA CCTCCAGACGTCTAGTAAGGTCACTGGGCCCTGGGGCAGAG GCTGTCCAAATTGTGGCAAAAAACACAGTCACTCTGGTTTC AGGCAACACCTCCTCAGCCCATCAAAGTACCACAGCTTTAT CCCCCTCCTAGACTCACTCCACGTCCAAACTTTCTTCCA CAGGTTTCGACCCAAGCCTGTGGCCCAGAATAACATTCCCTA TTGCCCCAGCACCACTCCCATGCTCGCAGCTCCTCAGCT TATCCAGAGGGCCCGTCATGCTGACCAAGTTCACCCCCACA ACCTTCCCCACATCCCAGAATTCCATCCACCCCGTCCGTG TCGTCAATGGGCAGACTGCAACCATAGCCAAAACGTTCCC CATGGCCCAGCTCACCAGCATTTGTGATAGCTACTCCAGGG ACCAGACTCGCTGGACCTCAAACGTGTACAGCTTAGCAAGC CAAGTCTTGAAAAACAGACAGTTAAATCTCACACAGAAAC AGATGAGAAACAAACAGAGAGCCGCACCATCACCCACCT GCTGCACCCAAACCAAAACGGGAGGAGAACCCTCAGAAAC TTGCCTTCATGGTGTCTCTAGGGTTGGTAACACATGACCA TCTAGAAGAAATCCAAAGCAAGAGGCAAGAGCGAAAAAGA AGAACAACAGCAAAATCCGGTCTACAGTGGAGCAGTCTTTG AGCCAGAGCGTAAGAAGAGTGCAGTGACATACCTAAACAG CACAATGCACCTGGGACCCGGAAGAGAGGTCTGCTCCCA AAATACAATGCAGTGCTGGGGTTTGGAGCCCTTACCCCAA CATCCCCCAATCCAGTCATCCTGACTCCCCGTGAAAATGA AAAGACAGAGACCACATTCACCTTCCCTGCACCTGTTTCAG CCTGTGTCCCTGCCCAGCCCCACCTCCACAGACGGTGATA TTCATGAGGATTTTTTGCAGCGTTTGCAGAAAAAGTGGCCA GTTACTGATGTGCGACACATGTTCCCGTGTATATCATTTG GACTGCTTAGACCCCCCTCTGAAAACAATTCCCAAGGGCA TGTGGATCTGTCCCAGATGTCAGGACCAGATGCTGAAGAA <u>GGAAGAAGCAATTCCATGGCCTGGAACTTTAGCAATTGTT</u> <u>CATTCTATATTGCCTACAAAGCAGCAAAAGAAGAAGAGA</u> <u>AACAGAAGTTACTTAAATGGAGTTCAGATTTAAAACAAGA</u> <u>ACGAGAACA</u>ACTAGAGCAAAAGGTGAAACAGCTCAGCAAT TCCATAAGTAAATGCATGGAAATGAAGAACACCATCCTGG CCCGGCAGAAAGGAGATGCACAGCTCCCTGGAGAAGGTAAA ACAGCTGATTTCGCTCATCCACGGCATCGACCTCTCCAAA CCTGTAGACTCTGAGGCCACTGTGGGGGCCATCTCCAATG GCCCAGACTGCACCCCCCTGCCAATGCCGCCACCTCCAC GCCGGCCCCCTCCCCCTCCTCCAGAGCTGCACAGCGAAC TGTAACCAGGGGGAAGAGACTAAATAACAGAGCCCCCTTA GGAGAAGCCACGGGATCCCGGCGGCAAGGAGAACAGAAACA CTGAAGACTCTAGAAAAGCAAAGCCGGATTTCTGGAAAGT GCAGAATTCTTTTGGTTCTTTGGTTCCAGAGAGAGAGAAG ATGCTTGTGCCAGGTGGCACCAGAGTTTGCCAATTGATCC TTCTTATTCTGTGTGTACATGCAAAGATTGGACCATGTTA CATGAAATAGTGCCAGCTGGAGGTTCTTTGCCAGCACCAT GCCAAGTGAAATAATATATTTACTCTCTCTATTATACACC AGTGTGTGCTGCAGCAGCTCCACAGCCACGATGGGTTT	10 20 30 40
--	--	---	---

		GTTTCTGTTTTCTTGGGTGGGGAGCAGGGACGGGCGGAGG GAGGAGAGCAGGTTTCAGATCCTTACTTGCCGAGCCGTTT GTTTAGGTAGAGAAGACAAGTCCAAAGAGTGTGTGGGCTT TCCTGTTTCTAAACTTTTCGCTACTATAAAACCAAAAAAG GAATTGAGATTTACCAACCCCAGTGCCCAGAAGAGGGAA GGGGAGTGGCTGGAGGGAGCAGGGGGTGGGACAGTGTATC AAATAAGCAGTATTTAATCACCTCTGGCGGGGGCCTCGTG CAAGGGGAGACTGACACCAAGAACAGCCAGTAGGTTCTTC TCCCCTGCACTCTGCTCCCTGCGCGGTAAACCCACCACCTC CTGAAGCCTGCCAGTCTCCTTCCCTTCCCTGCTTGGTGAG TCGCGCATCTCCGTGGTTATCCCGCTGTCTCCTCTCCAAG AACAAGCAGAGCCCCGGGCCACTGGCCCTTGCCCAAGGCAG GGAAGAAGGATGTGTGTGTCCAGGAAGGAAAAAAGGTGG ATCAGTGATTTTACTTGAAAACAAGCTCCATCCCTTTTCT ATATTTATAAGAAGAGAAGATCTTGAGTGAAGCAGCAGCG GACCCAGGTGTGTGTGAATTGAATGGAGACGTTTCTTTTC TCTTTCTTTAATTTTTTGTTTTGTTCTTTTTTTTCTTTAAG GAAAGTTTTATTTTACTGTTCATTTTACTTTCTTGGTAAC AAAAACTAAAAATAAGGAATAGAAAAGCTGTTTTTTCAGGCT GACAGTCCAATTAAGGGTAGCCAAGACCTTGCATGGTAGA GTAGGAATCATAGTGTGAGTGAGGTCCCGTGAGTCTTTGT GAGTCCTTGTGTCATCGTTCGGGCACTGTTTTTTTTATGCA AGGGCAAAAATCTTTGTATCTGGGGAAAAAAACTTTTTTT TTAAATTAAAAAGGAAAAATAAAGATATTGAGGTCTTCCT AGTGTTACTTTAAATTAAGATCAAGGTAAGAAACATTGTAA AAAAAAATTACAAAAGTGCTATTTGTTTCCTAAAAACAGT GATTTCTATTAAAAAGGTGTCAGAACTGGAGAAAATGCCG TGAGATTATAATTTTTTAGCACAGACCCCTGCTGATCACGA TGACATTTTGCCGTGTGTGTGTCTCTAGACTGGTGGGCCA GTCTCCTTGAAGGACAGAGGCGGAGCTCCCCACCCTTCTC TCTCCTCAGAAAAGACCGTGCTCTCTCTTGGTGCAGGGA TCTTGTCTCCTGTTGTGAAGCCCAAATGGAAGCCTGGATG GTATCAGGGCCCTACCCGTGGTCTTCTCAGATTTCTGTAG AGCAAAAAGGCTGGTGCTTAAATAAGATCCCTTCTTTGGT GCTGCTTTTGGTCTTTCAGCCACCAGCATTATGAGTGCCT GGGGGACACCTCCGAGGGAACTGGCCAGCGGAGCTCTGTG GTGCGCACGCACCCCTGGCCGTGACAGGAGGGTGCGGGAGT ACAGGCTGGCTGCATCAGCCCTTGGTGCTTAGAACAGAGG AGGAGTGACATGTTTTGAGGGTACGTCTCTGAGACAGAGC CCCAGCGTGGCCTTCGCTCTGTCTTGCCCTTGGGGAGAGG TCTGAAGCTCCCACTCCTTTCTCTGCCTGTTGGCTCCAGG CACCAGAAATTTACTCCACTCCACCCACCCACAAGCCTCC TGGGTGACCCCTGGGCTAGAAATGCTGCGCTTGCCCTCGGCT TGCCCGGTTGTGGCCTCTCCTTGAGAAAACCAGGGTTGTG AAAGACTCAGACCATTTCTCTCATCTTGCCCTTGTGAGAAGT AAATTGTGTGAGATTTGTGCTCTCGCTGGAGACCTTTGCC CCTTGCGTGCCCCCTGGCCGATGGGAGGGCGGTGGAGGCTC TGTACCCTGGCCCTGCTGGAGCATCTCCCCAAGCCCACT CCAGGCCCTGGGAATGGCCAGAGTCTAGGAGAGGTTAGAAA CGATCCTATCAGCTTCTCTCCCACCCAATTAGGCCCAGAG AGACAAAGACAGATCTGAAAGCAAAATGCAACAGAGAAGAG ACACTTCTTAGAGTAAAAATGTGTCTCATCTATCAGCCA TCGCCTTTTCATCTTCCCAGGGGCCCTCAGAAGAAGGAATTA AGTTAGGCTGAACAGGCCCTCAGAGTTAGGCCCTGGCTGCT TGATTGGCTGAGGGGGAAAGAGTTCCCTTTTCTCATTCAG AAACCAAGGTGCTGTGTCTAGTCAGGGAGCCTTGGAGATG CCTGGACTAGTTGGAGGAATCGTTGGCAGAGGATCAGAGA	10 20 30 40
--	--	---	---

		CCAGCAGCAGAGGCTGTCTGCCCTGTCTAGAGCTCTTCCCTT CAACTTGTCTGGGCCCATCTGGGGGTGGCCACACAACACC TAACCTACCTTTTCTGAAAGAAGTTGGGAAACCATCATC ACTAGAGGCCTTTGCTCAGAGAGGAGCTGCCTTAGGAGTC TTGGGTTCGGAGGACGGGGCTAGGAATTGACCAGGGCTTTG CCTGCCGCCCTCAGCAGTGTGGGTACATTCTGACCTCGC CTGCAGCTGGGCTGTGGATTCTTCTGACATTAGATGTG AGCTGTTTTGGGAGTCAGCTAGTATGGAGTACGAGATGCA ACCCAGCCCCCAAACCTACATTCTGCACTCAAATTCAAA ACACTGCTTTACTGTAAAGAAGAGGCCCCCTGGCACCCAAT CTCCCTGTCTTCACTGTCCCCTCAGACCTGGGCGGGGAG GGGGGGGGGCTGTGACCACCTGAGACATACGCTCGTGAC ACTGCCCCACCCAGCCACCTCCACTTGCTTCCTCCTCCT TCCCTCCGCTGCTCTTTCCCCACGGCCAGAAATTTAGCTG CTCTGACAGCCACTTTTGAGACCAGCTGGCTTTGTAGTCA CTTCAGAGAGCTGGAGCGGCTGCCCCTGGGCCCTGACTG GGAGTCCCCTGCCAGCTCCTGATCAGGCGCTGCCCTTGG TGGCAGTGATGACTGGGAGTCCCCTGCCAGCTCCTGTCCA GGCGCTGCATCCTGGTAACAGTGAGGCCATGTTGCTGTCA TCTCCACCTCTGCATTCTTGCTGCCTGTGGGTCTTTTTTC TTTCATGGAGCCTGCTGGGTCTTGTCTCACCTGTGCTGAG CTCCTCTGGGGTTTTGATTTCTTCTTCTTATCAGGCC TTTGGGGTAAGCCTGCTGGTTGTACCTGACATAGGGAGGC AGTTAGGGGCAGTCCCTGGTGGGGCCGCCCTGGCAGCCTC CAGCTGGCACCATCGTGTGCCTGGTTTTCCCTGCAACACCT GCCTCTCTGTCCCTGCTGCTGCTTGGCTCAGGCCAACAG GCAGCGTGCATGGAGGTGGTTACACACAGCTGTTTCCGTG AGGGTGACCGTGTCTGCAGCACGCTTCCGTCTCCGCATGC ACGGCTGCCTCTCCAGCCACCTCTGATACTTCTCTCTTGG GGCCATCAGAGCCTCCCTTGGGCTGTCACCTCCCAGCTCA CACACACTCTTCAGTGGTTTTCTCTCTTCATTCTCTTATA GGGCGTGGTCTTCTTATTTATCTAAAGGGCTGAATTTAG GAGACTTTTTTACCCAGGGGCAAAGGCTCTTAGGGTAATG AGATGGATGGTGGCCAGGTGCATTTTCCAGGGCTGGGT TCTCCAGATCCCGTGGCTTCTGTTGAGTGGAGGCACTTT GCTCTGTGTGAACCTCGCCCCTGTCCCCTCGCCGGGCACC CCTGGCAGGAAGCAGGACTCCCATCCTCACCTGACTTAG ACTGTCTCTGAGTCAGCTCCTCTCCAAGACAGGAGTGGG CAGCCCTGGGCAGTCTTCTGGCCCCCTTGCTAAAGTGAGGG GCAGGAAGCTGGGGCTGCCCTCCAGAAAGCCGGGGTAGGA ACTCTGAAAAATACCTCCTCTAAACGGAAGCAGGGCTCTC CAGTTCCACTTGGCGCCCCCTCCACAAGGCCCTTCTCTC CTGAGGACCCCAACCCCTACCCCTTCCCCAGCAGCCTTT GGACCCTCACCTCTCTCCGGTGTCCGTGGGTCTCAGCCC AGGGTGAGCTGCAGTCAGGCGGGATGGGACGGGCAGGCCA GAGGTGAGCCAGCTCCTAGCAGAGAAGAGCCAGCCAGACC CCAACCCTGTCTCTTGTCCATGCCCTTTGTGATTTAGTC TTGGTAGACTTGTATTTGGAGTTTTGTGCTTCAAAGTTTT TGTTTTTGTGTTTGGTTTTTGTGTTTGGGGGGTGGGGG GGGATACAGAGCAGCTGATCAATTTGTATTTATTTATTTT AACATTTTACTAAATAAAGCCAAATAAAGCCTCTCAAAAA AAAAAAAAAAAA	10 20 30 40
PKD1	NM_000296.3	GCACTGCAGCGCCAGCGTCCGAGCGGGCGGCCGAGCTCCC GGAGCGGCCTGGCCCCGAGCCCCGAGCGGGCGTCGCTCAG CAGCAGGTGCGCGGGCAGCCCCATCCAGCCCCGCGCCCCG CCATGCCGTCCGCGGGCCCCGCTGAGCTGCGGCCTCCGC GCGCGGGCGGGCCTGGGGACGGCGGGGCCATGCGCGCGCT	29

	GCCCTAACGATGCCGCCCCGCCGCCGCCGCCGCCCTGGCGGCTGGCCCTGGGCCTGGGCCTGTGGCTCGGGGCGCTGGCGGGGGGGCCCCGGGCGCGGCTGCGGGCCCTGCGAGCCCCCTGCTCTGCGGCCCCAGCGCCCCGGCGCCGCCCTGCCGCGTCAACTGCTCGGGCCGCGGGCTGCGGACGCTCGGTCCCGCGCTGCGCATCCCCGCGGACGCCACAGCGCTAGACGTCTCCCACAACCTGCTCCGGGCGCTGGACGTTGGGCTCCTGGCGAACCTCTCGGCGCTGGCAGAGCTGGATATAAGCAACAACAAGATTTCTACGTTAGAAGAAGGAATATTTGCTAATTTATTTAATTTAAGTGAAATAAACCTGAGTGGGAACCCGTTTGAGTGTGACTGTGGCCTGGCGTGGCTGCCGCGATGGGCGGAGGAGCAGCAGGTGCGGGTGGTGCAGCCCCGAGGCAGCCACGTGTGCTGGGCCTGGCTCCCCTGGCTGGCCAGCCTCTGCTTGGCATCCCCCTGCTGGACAGTGGCTGTGGTGAGGAGTATGTCGCCTGCCTCCCTGACAACAGCTCAGGCACCGTGGCAGCAGTGTCTTTTCAGCTGCCCACGAAGGCCTGCTTCAGCCAGAGGCCTGCACGCGCTTCTGCTTCTCCACCGGCCAGGGCCTCGCAGCCCTCTCGGAGCAGGGCTGGTGCCTGTGTGGGGCGGGCCAGCCCTCCAGTGCCTCCTTTGCCTGCCTGTCCCTCTGCTCCGGCCCCCCGCCACCTCCTGCCCCACCTGTAGGGGGCCCCACCCCTCCTCCAGCACGTCTTCCCTGCCTCCCCAGGGGCCACCCCTGTGGGGCCCCACGGACCTCTGGCCTCTGGCCAGCTAGCAGCCTTCCACATCGCTGCCCCGCTCCCTGTCACTGCCACACGCTGGGACTTCGGAGACGGCTCCGCCGAGGTGGATGCCGCTGGGCCGGCTGCCTCGCATCGCTATGTGCTGCCTGGGCGCTATCACGTGACGGCCGTGCTGGCCCTGGGGGCGGGCTCAGCCCTGCTGGGGACAGACGTGCAGGTGGAAGCGGCACCTGCCGCCCTGGAGCTCGTGTGCCCGTCTCGGTGCAGAGTGACGAGAGCCTTGACCTCAGCATCCAGAACC GCGGTGGTT CAGGCCTGGAGGCCGCTACAGCATCGTGGCCCTGGGCGAGGAGCCGGCCCCGAGCGGTGCACCCGCTCTGCCCCCTCGGACACGGAGATCTTCCCTGGCAACGGGCACTGCTACCGCCTGGTGGTGGAGAAGGCGGCCTGGCTGCAGGCGCAGGAGCAGTGT CAGGCCTGGGCCGGGGCCGCCCTGGCAATGGTGGACAGTCCCGCCGTGCAGCGCTTCCCTGGTCTCCCGGGTCAC CAGGAGCCTAGACGTGTGGATCGGCTTCTCGACTGTGCAGGGGTGGAGGTGGGGCCAGCGCCGCAGGGCGAGGCCTTCAGCCTGGAGAGCTGCCAGAACTGGCTGCCCCGGGAGCCACACCCAGCCACAGCCGAGCACTGCGTCCGGCTCGGGCCCCACCGGGTGGTGTAAACACCGACCTGTGCTCAGCGCCGCACAGCTACGTCTGCGAGCTGCAGCCCGAGGCCCCAGTGCAGGATGCCGAGAACCTCCTCGTGGGAGCGCCAGTGGGGACCTGCAGGGACCCCTGACGCTCTGGCACAGCAGGACGGCCTCTCAGCCCCGCACGAGCCCGTGGAGGTCATGGTATTCCCGGGCCTGCGTCTGAGCCGTGAAGCCTTCCCTCACCACGGCCGAATTTGGGACCCAGGAGCTCCGGCGGCCCCGCCAGCTGCGGCTGCAGGTGTACCGGCTCCTCAGCACAGCAGGGACCCCGGAGAACGGCAGCGAGCCTGAGAGCAGGTCCCCGGACAACAGGACCCAGCTGGCCCCGCGTGCATGCCAGGGGGACGCTGGTGCCTTGGAGCCAACATCTGCTTGCCGCTGGACGCCTCCTGCCACCCCCAGGCTGCGCCAATGGCTGCACGT CAGGGCCAGGGCTACCCGGGGCCCCCTATGCGCTATGGAGAGAGTTCTCTTCTCCGTTCCGCGGGGCCCCCGCGCAGTACTCGGT CACCCTCCACGGCCAGGATGTCTCATGCTCCCTGGTGACCTCGCTTGGCTTG CAGCACGACGTGGCCCTGGCGCCCTCCTGC ACTGCTCGCCGCTCCCCGGCCACCCTGGTCCCCAGGCCCGTACCTCTCCGCCAACGCCTCGTCATGGCTGCCCCACTTGCCAGCCAG	10 20 30 40
--	--	---

		CTGGAGGGCACTTGGGCGCTGCCCTGCGCTGTGCCCTGCGGCC TGCTTGCAGCCACGGAACAGCTCACCCTGCTGCTGGGCTT GAGGCCCCAACCTTGGACTGCGGCTGCCTGGGCGCTATGAG GTCCGGGCAGAGGTGGGCAATGGCGTGTCCAGGCACAACC TCTCCTGCAGCTTTGACGTGGTCTCCCCAGTGGCTGGGCT GCGGGTCATCTACCCTGCCCCCGCGACGGCCGCTCTAC GTGCCACCAACGGCTCAGCCTTGGTGCTCCAGGTGGACT CTGGTGCCAACGCCACGGCCACGGCTCGCTGGCCTGGGGG CAGTGTCAGCGCCCGCTTTGAGAATGTCTGCCCTGCCCTG GTGGCCACCTTCGTGCCCCGGCTGCCCCCTGGGAGACCAACG ATACCCTGTTCTCAGTGGTAGCACTGCCGTGGCTCAGTGA GGGGGAGCACGTGGTGGACGTGGTGGTGGAAAACAGCGCC AGCCGGGCCAACCTCAGCCTGCGGGTGACGGCGGAGGAGC CCATCTGTGGCCTCCGCGCCACGCCCAGCCCCGAGGCCCG TGTACTGCAGGGAGTCCTAGTGAGGTACAGCCCCGTGGTG GAGGCCGGCTCGGACATGGTCTTCCGGTGGACCATCAACG ACAAGCAGTCCCTGACCTTCCAGAACGTGGTCTTCAATGT CATTTATCAGAGCGCGGCGGTCTTCAAGCTCTCACTGACG GCCTCCAACCACGTGAGCAACGTACCCGTGAACATAACG TAACCGTGGAGCGGATGAACAGGATGCAGGGTCTGCAGGT CTCCACAGTGCCGGCCGTGCTGTCCCCCAATGCCACGCTA GCACTGACGGCGGGCGTGCTGGTGGACTCGGCCGTGGAGG TGGCCTTCTGTGGACCTTTGGGGATGGGGAGCAGGCCCT CCACCAGTTCAGCCTCCGTACAACGAGTCTTCCCGGTT CCAGACCCCTCGGTGGCCCAGGTGCTGGTGGAGCACAATG TCATGCACACCTACGCTGCCCCAGGTGAGTACCTCCTGAC CGTGCTGGCATCTAATGCCTTCGAGAACCTGACGCAGCAG GTGCCTGTGAGCGTGCGCGCCTCCCTGCCCTCCGTGGCTG TGGGTGTGAGTGACGGCGTCCCTGGTGGCCGGCCGGCCCGT CACCTTCTACCCGCACCCGCTGCCCTCGCCTGGGGGTGTT CTTTACACGTGGGACTTCGGGGACGGCTCCCCGTGCTCTGA CCCAGAGCCAGCCGGCTGCCAACCACACCTATGCCTCGAG GGGCACCTACCACGTGCGCCTGGAGGTCAACAACACGGTG AGCGGTGCGGCGGGCCAGGCGGATGTGCGCGTCTTTGAGG AGCTCCGCGGACTCAGCGTGGACATGAGCCTGGCCGTGGA GCAGGGCGCCCCCGTGGTGGTCAGCGCCGCGGTGCAGACG GGCGACAACATCACGTGGACCTTCGACATGGGGGACGGCA CCGTGCTGTGCGGGCCCGGAGGCAACAGTGGAGCATGTGTA CCTGCGGGCACAGAACTGCACAGTGACCGTGGGTGCGGCC AGCCCCGCCGGCCACCTGGCCCCGAGCCTGCACGTGCTGG TCTTCGTCTGGAGGTGCTGCGCGTTGAACCCGCCGCCTG CATCCCCACGCAGCCTGACGCGCGGCTCACGGCCTACGTC ACCGGGAACCCGGCCCACTACCTCTTCGACTGGACCTTCG GGGATGGCTCCTCCAACACGACCGTGCGGGGGTGCCCCGAC GGTGACACACAACCTTACGCGGAGCGGCACGTTCCCCCTG GCGCTGGTGCTGTCCAGCCGCGTGAACAGGGCGCATTACT TCACCAGCATCTGCGTGGAGCCAGAGGTGGGCAACGTAC CCTGCAGCCAGAGAGGCAGTTTGTGCAGCTCGGGGACGAG GCCTGGCTGGTGGCATGTGCCTGGCCCCCGTTCCCCCTACC GCTACACCTGGGACTTTGGCACCGAGGAAGCCGCCCCAC CCGTGCCAGGGGCCCTGAGGTGACGTTTATCTACCGAGAC CCAGGCTCCTATCTTGTGACAGTCACCGCGTCCAACAACA TCTCTGCTGCCAATGACTCAGCCCTGGTGGAGGTGCAGGA GCCCCGTGCTGGTCACCAGCATCAAGGTCAATGGCTCCCTT GGGCTGGAGCTGCAGCAGCCGTACCTGTTCTCTGCTGTGG GCCGTGGGCGCCCCGCCAGCTACCTGTGGGATCTGGGGGA CGGTGGGTGGCTCGAGGGTCCGGAGGTACCCACGCTTAC	10 20 30 40
--	--	--	---

[illegible]

		GGGAGCGAGTCTTACGACCCCAACCTGGAGGACGGCGACC AGACGCCGCTCAGTTTCCACTGGGCCGTGTGTGGCTTCGAC ACAGAGGGAGGCTGGCGGGTGTGCGCTGAACCTTTGGGCCC CGCGGGAGCAGCACGGTCACCATTCACGGGAGCGGCTGG CGGCTGGCGTGGAGTACACCTTCAGCCTGACCGTGTGGAA GGCCGGCCGCAAGGAGGAGGCCACCAACCAGACGGTGCCTG ATCCGGAGTGGCCGGGTGCCCATTTGTGTCTTGGAGTGTG TGTCTTGCAGGACACAGGCCGTGTACGAAGTGAGCCGCAG CTCTTACGTGTACTTGGAGGGCCGCTGCCCTCAATTGCAGC AGCGGCTCCAAGCGAGGGCGGTGGGCTGCACGTACGTTCA GCAACAAGACGCTGGTGTGGATGAGACCACCACATCCAC GGGCAGTGCAGGCATGCGACTGGTGTGCGGCCGGGGCGTG CTGCGGGACGGCGAGGGATACACCTTCACGCTCACGGTGC TGGGCCCGCTCTGGCGAGGAGGAGGGCTGCGCCTCCATCCG CCTGTCCCCCAACCGCCCGCCGCTGGGGGGCTCTTGCCGC CTCTTCCCCACTGGGCGCTGTGCACGCCCTCACCACCAAGG TGCACTTCGAATGCACGGGCTGGCATGACGCGGAGGATGC TGGCGCCCCGCTGGTGTACGCCCTGCTGCTGCGGCGCTGT CGCCAGGGCCACTGCGAGGAGTTCTGTGTCTACAAGGGCA GCCTCTCCAGCTACGGAGCCGTGCTGCCCCCGGGTTTCAG GCCACACTTCGAGGTGGGCTGGCCGTGGTGGTGCAGGAC CAGCTGGGAGCCGCTGTGGTCGCCCTCAACAGGTCTTTGG CCATCACCCCTCCCAGAGCCCAACGGCAGCGCAACGGGGCT CACAGTCTGGCTGCACGGGCTCACCGCTAGTGTGCTCCCA GGGCTGCTGCGGCAGGCCGATCCCCAGCACGTATCGAGT ACTCGTTGGCCCTGGTCAACCGTGTGAACGAGTACGAGCG GGCCCTGGACGTGGCGGCAGAGCCCAAGCACGAGCGGCAG CACCGAGCCCAGATACGCAAGAACATCACGGAGACTCTGG TGTCCCTGAGGGTCCACACTGTGGATGACATCCAGCAGAT CGCTGCTGCGCTGGCCAGTGCATGGGGCCAGCAGGGAG CTCGTATGCCGCTCGTGCTGAAGCAGACGCTGCACAAGC TGGAGGCCATGATGCTCATCCTGCAGGCAGAGACCACCGC GGGCACCGTGACGCCCACCGCCATCGGAGACAGCATCCTC AACATCACAGGAGACCTCATCCACCTGGCCAGCTCGGACG TGCGGGCACACAGCCCTCAGAGCTGGGAGCCGAGTCACC ATCTCGGATGGTGGCGTCCCAGGCCCTACAACCTGACCTCT GCCCTCATGCGCATCCTCATGCGCTCCCGCGTGTCTAACG AGGAGCCCCTGACGCTGGCGGGCGAGGAGATCGTGGCCCA GGGCAAGCGCTCGGACCCGCGGAGCCTGCTGTGCTATGGC GGCGCCCCAGGGCTGGCTGCCACTTCTCCATCCCCGAGG CTTTCAGCGGGGCCCTGGCCAACCTCAGTGACGTGGTGCA GCTCATCTTTCTGGTGGACTCCAATCCCTTTCCCTTTGGC TATATCAGCAACTACACCGTCTCCACCAAGGTGGCCTCGA TGGCATTCAGACACAGGCCGGCGCCAGATCCCCATCGA GCGGCTGGCCTCAGAGCGCGCCATCACCCTGAAGGTGCC AACAACTCGGACTGGGCTGCCCCGGGGCCACCGCAGCTCCG CCAACCTCCGCCAACTCCGTTGTGGTCCAGCCCCAGGCTC CGTCGGTGCTGTGGTCACCTGGACAGCAGCAACCTGCG GCCGGGCTGCATCTGCAGCTCAACTATACGCTGCTGGACG GCCACTACCTGTCTGAGGAACCTGAGCCCTACCTGGCAGT CTACCTACACTCGGAGCCCCGGCCCAATGAGCACAACTGC TCGGCTAGCAGGAGGATCCGCCCAGAGTCACTCCAGGGTG CTGACCACCGGCCCTACACCTTCTTCATTTCCCCGGGGAG CAGAGACCCAGCGGGGAGTTACCATCTGAACCTCTCCAGC CACTTCCGCTGGTCGGCGCTGCAGGTGTCCGTGGGCCGT ACACGTCCCTGTGCCAGTACTTCAGCGAGGAGGACATGGT GTGGCGGACAGAGGGGCTGTGCCCTGGAGGAGACCTCG	10 20 30 40
--	--	---	---

		CCCCGCCAGGCCGTCTGCCTCACC CGCCACCTCACC GCCT TCGGCGCCAGCCTCTTCGTGCCCCAAGCCATGTCCGCTT TGTGTTTCTGAGCCGACAGCGGATGTAAACTACATCGTC ATGCTGACATGTGCTGTGTGCCTGGTGACCTACATGGTCA TGGCCGCCATCCTGCACAAGCTGGACCAGTTGGATGCCAG CCGGGGCCGCGCCATCCCTTTCTGTGGGCAGCGGGGCCGC TTCAAGTACGAGATCCTCGTCAAGACAGGCTGGGGCCGGG GCTCAGGTACCACGGCCCCACGTGGGCATCATGCTGTATGG GGTGGACAGCCGGAGCGGCCACCGGCACCTGGACGGCGAC AGAGCCTTCCACCGCAACAGCCTGGACATCTTCCGGATCG CCACCCCGCACAGCCTGGGTAGCGTGTGGAAGATCCGAGT GTGGCACGACAACAAAGGGCTCAGCCCTGCCTGGTTCCCTG CAGCACGTCAATCGTCAGGGACCTGCAGACGGCACGCAGCG CCTTCTTCTTGGTCAATGACTGGCTTTTCGGTGGAGACGGA GGCCAACGGGGGCCGTGGTGGAGAAGGAGGTGCTGGCCGCG AGCGACGCAGCCCTTTTTCGCTTCCGGCGCCTGCTGGTGG CTGAGCTGCAGCGTGGCTTCTTTGACAAGCACATCTGGCT CTCCATATGGGACCGGCCCGCTCGTAGCCGTTTCACTCGC ATCCAGAGGGCCACCTGCTGCGTTCTCCTCATCTGCCTCT TCCTGGGCGCCAACGCCGTGTGGTACGGGGCTGTTGGCGA CTCTGCCTACAGCACGGGGCATGTGTCCAGGCTGAGCCCG CTGAGCGTCGACACAGTCGCTGTTGGCCTGGTGTCCAGCG TGGTTGTCTATCCCGTCTACCTGGCCATCCTTTTTTCTCTT CCGGATGTCCCGGAGCAAGGTGGCTGGGAGCCCCGAGCCCC ACACCTGCCGGGCAGCAGGTGCTGGACATCGACAGCTGCC TGGACTCGTCCGTGCTGGACAGCTCCTTCCCTCACGTTCTC AGGCCTCCACGCTGAGGCCTTTGTTGGACAGATGAAGAGT GACTTGTCTTGGATGATTCTAAGAGTCTGGTGTGCTGGC CCTCCGGCGAGGGAACGCTCAGTTGGCCGGACCTGCTCAG TGACCCGTCCATTGTGGGTAGCAATCTGCGGCAGCTGGCA CGGGGCCAGGCGGGCCATGGGCTGGGCCAGAGGAGGACG GCTTCTCCCTGGCCAGCCCCTACTCGCCTGCCAAATCCTT CTCAGCATCAGATGAAGACCTGATCCAGCAGGTCCCTGGCC GAGGGGGTCAGCAGCCCCAGCCCCTACCCAAGACACCCACA TGGAACCGGACCTGCTCAGCAGCCTGTCCAGCACTCCTGG GGAGAAGACAGAGACGCTGGCGCTGCAGAGGCTGGGGGAG CTGGGGCCACCCAGCCCAGGCTGAACTGGGAACAGCCCC AGGCAGCGAGGCTGTCCAGGACAGGACTGGTGGAGGGTCT GCGGAAGCGCCTGCTGCCGGCCTGGTGTGCCTCCCTGGCC CACGGGCTCAGCCTGCTCCTGGTGGCTGTGGCTGTGGCTG TCTCAGGGTGGGTGGGTGCGAGCTTCCCCCGGGCGTGAG TGTTGCGTGGCTCCTGTCCAGCAGCGCCAGCTTCCCTGGCC TCATTCCCTCGGCTGGGAGCCACTGAAGGTCTTGCTGGAAG CCCTGTACTTCTCACTGGTGGCCAAGCGGCTGCACCCGGA TGAAGATGACACCCCTGGTAGAGAGCCCGGCTGTGACGCCT GTGAGCGCACGTGTGCCCCGCTACGGCCACCCACGGCT TTGCACTCTTCTGGCCAAGGAAGAAGCCCGCAAGGTCAA GAGGCTACATGGCATGCTGCGGAGCCTCCTGGTGTACATG CTTTTTCTGCTGGTGACCTGCTGGCCAGCTATGGGGATG CCTCATGCCATGGGCACGCCTACCGTCTGCAAAGCGCCAT CAAGCAGGAGCTGCACAGCCGGGCCCTTCCCTGGCCATCACG CGGTCTGAGGAGCTCTGGCCATGGATGGCCACGTGCTGC TGCCCTACGTCCACGGGAACCAAGTCCAGCCCAGAGCTGGG GCCCCACGGCTGCGGCAGGTGCGGCTGCAGGAAGCACTC TACCCAGACCCCTCCCGGCCCCAGGGTCCACACGTGCTCGG CCGCAGGAGGCTTACGACCCAGCGATTACGACGTTGGCTG GGAGAGTCCTACAATGGCTCGGGGACGTGGGCCTATTCA	10 20 30 40
--	--	---	---

		GCGCCGGATCTGCTGGGGGCATGGTCCCTGGGGCTCCTGTG CCGTGTATGACAGCGGGGGCTACGTGCAGGAGCTGGGCCT GAGCCTGGAGGAGAGCCGCGACCGGCTGCGCTTCCTGCAG CTGCACAACCTGGCTGGACAACAGGAGCCGCGCTGTGTTCC TGGAGCTCACGCGCTACAGCCCCGGCCGTGGGGCTGCACGC CGCCGTCACGCTGCGCCTCGAGTTCCCGGCGGCCGCGCCGC GCCCTGGCCGCCCTCAGCGTCCGCCCCCTTTGCGCTGCGCC GCCTCAGCGCGGGCCCTCTCGCTGCCTCTGCTCACCTCGGT GTGCCTGCTGCTGTTTCGCCGTGCACTTCGCCGTGGCCGAG GCCCCTACTTGGCACAGGGAAGGGCGCTGGCGCGTGCTGC GGCTCGGAGCCTGGGCGCGGTGGCTGCTGGTGGCGCTGAC GGCGGCCACGGCACTGGTACGCCTCGCCAGCTGGGTGCC GCTGACCGCCAGTGGACCCGTTTCGTGCGCGGCCGCCCGC GCCGCTTCACTAGCTTCGACCAGGTGGCGCAGCTGAGCTC CGCAGCCCCGTGGCCTGGCGGCCCTCGCTGCTCTTCCTGCTT TTGGTCAAGGCTGCCCAGCAGCTACGCTTCGTGCGCCAGT GGTCCGTCTTTGGCAAGACATTATGCCGAGCTCTGCCAGA GCTCCTGGGGGTACCTTGGGCCCTGGTGGTGTCTGGGGTA GCCTACGCCCAGCTGGCCATCCTGCTCGTGCTCTTCCTGTG TGGACTCCCTCTGGAGCGTGGCCCAGGCCCTGTTGGTGCT GTGCCCTGGGACTGGGCTCTCTACCCTGTGTCTGCCGAG TCCTGGCACCTGTCACCCCTGCTGTGTGTGGGGCTCTGGG CACTGCGGCTGTGGGGCGCCCTACGGCTGGGGGCTGTTAT TCTCCGCTGGCGCTACCACGCCCTTGCCTGGAGAGCTGTAC CGGCCGGCCTGGGAGCCCCAGGACTACGAGATGGTGGAGT TGTTCTGCGCAGGCTGCGCCTCTGGATGGGCCCTCAGCAA GGTCAAGGAGTTCCGCCACAAAGTCCGCTTTGAAGGGATG GAGCCGCTGCCCTCTCGCTCCTCCAGGGGCTCCAAGGTAT CCCCGGATGTGCCCCACCCAGCGCTGGCTCCGATGCCTC GCACCCCTCCACCTCCTCCAGCCAGCTGGATGGGCTGAGC GTGAGCCTGGGCCGGCTGGGGACAAGGTGTGAGCCTGAGC CCTCCCGCCTCCAAGCCGTGTTTCGAGGCCCTGCTACCCA GTTTGACCGACTCAACCAGGCCACAGAGGACGTCTACCAG CTGGAGCAGCAGCTGCACAGCCTGCAAGGCCGCGAGGAGCA GCCGGGCGCCCGCCGGATCTTCCCGTGGGCCATCCCCGGG CCTGCGGCCAGCACTGCCAGCCGCCCTTGCCCGGGCCAGT CGGGGTGTGGACCTGGCCACTGGCCCCAGCAGGACACCCC TTCGGGCCAAGAACAAGGTCCACCCAGCAGCACTTAGTC CTCCTTCTGCGGGGGTGGGCCGTGGAGTCGGAGTGGAC ACCGCTCAGTATTACTTTCTGCCGCTGTCAAGGCCGAGGG CCAGGCAGAATGGCTGCACGTAGGTTCCCCAGAGAGCAGG CAGGGGCATCTGTCTGTCTGTGGGCTTCAGCACTTTAAAG AGGCTGTGTGGCCAACCAGGACCCAGGGTCCCCCTCCCCAG CTCCCTTGGGAAGGACACAGCAGTATTGGACGGTTTCTAG CCTCTGAGATGCTAATTTATTTCCCCGAGTCTCAGGTAC AGCGGGCTGTGCCCCGCCCCACCCCCGGGCAGATGTCCC CCACTGCTAAGGCTGCTGGCTTCAGGGAGGGTTAGCCTGC ACCGCCGCCACCTGCCCCCTAAGTTATTACCTCTCCAGTT CCTACCGTACTCCCTGCACCGTCTCACTGTGTGTCTCGTG TCAGTAATTTATATGGTGTTAAATGTGTATATTTTTGTGTA TGTCACTATTTTCACTAGGGCTGAGGGGCCCTGCGCCAGA GCTGGCCTCCCCCAACACCTGCTGCGCTTGGTAGGTGTGG TGGCGTTATGGCAGCCCCGGCTGCTGCTTGGATGCGAGCTT GGCCTTGGGCCGGTGTGGGGGCACAGCTGTCTGCCAGGC ACTCTCATCACCCCAGAGGCCCTTGTCTATCCTCCCTTGCCC CAGGCCAGGTAGCAAGAGAGCAGCGCCCAGGCCCTGCTGGC ATCAGGTCTGGGCAAGTAGCAGGACTAGGCATGTGAGAG	10 20 30 40
--	--	---	---

		ACCCCAGGGTGGTTAGAGGAAAAGACTCCTCCTGGGGGCT GGCTCCCAGGGTGGAGGAAGGTGACTGTGTGTGTGTGT GTGCGCGCGCGCACGCGCGAGTGTGCTGTATGGCCCAGGC AGCCTCAAGGCCCTCGGAGCTGGCTGTGCCTGCTTCTGTG TACCACTTCTGTGGGCATGGCCGCTTCTAGAGCCTCGACA CCCCCCAACCCCGCACCAAGCAGACAAAGTCAATAAAA GAGCTGTCTGACTGC	
PLD3	NM_001031696.3	GCATCCTCTCACCGCCGGAAGCTGAACTGACTCGTCCGCG GCCGCTCTACCCCAACAGGCCGCCACCAGCGAGAGTGC GG CCATAACCATCACGTGACCGCCACCGACACCAGCGAGAG TGCAGTCGTAACCGTACAGTGACCGCCACCGTCGGCCCCG GCGCTCCCCCTCCGCCCCGAAGCTAGCAAGCGGCGCGGCCAA TGAGAAAGGCGCATGCCTGGCCCCCGCCGGCCTGCAGTCT AGCCGTAGTGCCTTGC GCGCGGCTAGGAGGGGCCGTGAG GCGGGGATACAGCCTGGAAGGTAATGCATGTCCATGGTAC ACAAATTCACAAGTTTGGAGACCCTGACACACCCACCTTC TCACCTGGGCTCTGCGTATCCCCAGCCTTGAGGGAAAGT GAAGCCTAAACTGATGTACCAGGAGCTGAAGGTGCCTGCA GAGGAGCCCGCCAATGAGCTGCCCATGAATGAGATTGAGG CGTGGAAGGCTGCGGAAAAGAAAGCCCGCTGGGTCTGTCT GGTCTCATTCTGGCGGTTGTGGGCTTCGGAGCCCTGATG ACTCAGCTGTTTCTATGGGAATACGGCGACTTGATCTCT TTGGGCCCCAACCAGCGCCCAGCCCCCTGCTATGACCCTTG CGAAGCAGTGCTGGTGGAAAGCATTCTGAGGGCCTGGAC TTCCCCAATGCCTCCACGGGGAACCCCTCCACCAGCCAGG CCTGGCTGGGCCTGCTCGCCGGTGCGCACAGCAGCCTGGA CATCGCCTCCTTCTACTGGACCCTCACCAACAATGACACC <u>CACACGCAGGAGCCCTCTGCCCAGCAGGGTGAGGAGGTCC</u> <u>TCCGGCAGCTGCAGACCCTGGCACCAAAGGGCGTGAACGT</u> <u>CCGCATCGCTGTGAGCAAGCCCAGCGGGCCCCAGCCACAG</u> <u>GCGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCCAGGTCC</u> GCATGGTGGACATGCAGAAGCTGACCCATGGCGTCTTGCA TACCAAGTTCTGGGTGGTGGACCAGACCCACTTCTACCTG GGCAGTGCCAACATGGACTGGCGTTCACTGACCCAGGTCA AGGAGCTGGGCGTGGTCATGTACAAGTGCAGCTGCCTGGC TCGAGACCTGACCAAGATCTTTGAGGCCTACTGGTTCTCTG GGCCAGGCAGGCAGCTCCATCCCATCAACTTGGCCCCGGT TCTATGACACCCGCTACAACCAAGAGACACCAATGGAGAT CTGCCTCAATGGAACCCCTGCTCTGGCCTACCTGGCGAGT GCGCCCCCACCCCTGTGTCCAAGTGCCCGCACTCCAGACC TGAAGGCTCTACTCAACGTGGTGGACAATGCCCGGAGTTT CATCTACGTCGCTGTCATGAACTACCTGCCCACTCTGGAG TTCTCCCACCCCTCACAGGTTCTGGCCTGCCATTGACGATG GGCTGCGGCGGGCCACCTACGAGCGTGGCGTCAAGGTGCG CCTGCTCATCAGCTGCTGGGGACACTCGGAGCCATCCATG CGGGCCTTCTGCTCTCTCTGGCTGCCCTGCGTGACAACC ATACCCACTCTGACATCCAGGTGAAACTCTTTGTGGTCCC CGCGGATGAGGCCCAGGCTCGAATCCCATATGCCCGTGTC AACCACAACAAGTACATGGTGACTGAACGCGCCACCTACA TCGGAACCTCCAAGTGGTCTGGCAACTACTTCACGGAGAC GGCGGGCACCTCGCTGCTGGTGACGCAGAATGGGAGGGGC GGCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCCATTTTCTGAGGGACT GGGACTCCCCTTACAGCCATGACCTTGACACCTCAGCTGA CAGCGTGGGCAACGCCTGCCGCCTGCTCTGAGGCCGATC CAGTGGGCAGGCCAAGGCCTGCTGGGCCCCCGCGGACCCA GGTGCTCTGGGTACGGTCCCTGTCCCCGCGCCCCGCTT CTGTCTGCCCCATTGTGGCTCCTCAGGCTCTCTCCCCTGC	30 10 20 30 40

[illegible]

		CTCTTTCCTTCCTTCCTTCCTTTTTTCTTTTTCTCTTTCT TCTTTATTTCTTGGGTCTCACTCTCATCAGGCTAGAG GTGCAGTGGCACAAAAATCTCGGCTCACTGCAGCCTTGAC TTCCCAGGCTCAGGCTCAGGTGATCCTCACACCTTAGCCT CCCAAGTACCTGGGACTACAGGCACGCACCACCATGCCTA GCTATTCTTTTGTATTTTGGTAGAGACAGGGTTTTGCTG TGTTGCTCAGGCTGGTCTGGAACCCCTAGGCTCAAATGAT GTGCCCCAAGTTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCA TGAACCGCCATGCCTGGCCCTTGATTTTTCTTTTTAAGAA AAAAATATCTAGGAGTTTCTTAGACCCCTATGTAGATTATT AATGAACAAAAGATTAAACTCCAAATATTAAATAGTAAGC CTGAAGGAATCTGAAACACTTGTAATTCCAATTTTCTTTA AATAATCCCAAATAGACCAGAAATTGGCCCATACCATAGAA GAAAGAATTGGCAGTCAAAAAAAAAAATACCTTTTGTAAAT GTTTGAAAAATAAAGCTGTTTGACTTGTGAGGTTTTCCT TTTCTCAAATCAGCAAATTCTCTCTGAGTGCCTGGCTTTG TGAGACACTGTACAAGGAGTTACAAGACTACAGCTATAAC CTGCAGTTGAGCAGTTATAAACCTACAAAATGGGCCCTGC CCTCAGAGAGGTTCCAGTCTAGATGAGGAGCTGATCTAGA CAGGTAAAAGGCTAACTAACCCCTTGTGTAAATAAGTTCA TCACCCAGTAAAAGTGTCATCAGGAGTGAATAGGACCA CCTCTGCCTGCAGATTTTGTGTTGTTGTTGTCATTGTT GTTGTTGTTTTAACCTGGGAAGTGTCTTCTGCCTTTCT GCTAGGTGTCAGATAGATGGTCCCAGAGCTAGGTGCTGTG TCAGGCCCTGAAGACACAGATGACTCAACCTAAGCTTTAC TTTCAGAGGTCCACAGCCTGAGAGGTGTCCCCAAAGAAA GGGGGACATGAGGGGACTGCATGCTTGAGAGCAGGGTTGT TTAGGGCAGGTTTGGATTTAGTGAGCAGGCTGGTTTGCTT AGAGAAGGCTTTTAGTGGCAACAAAGGATGAAGAGGAGAG AAAAGGAACCTCACATTTATTGAGGGCCTACTGTGTGCAAA GTGTTTCATGTATATCTCATTTGAATGTATACAGCCACCCT GTTGTGGTATAATTTTGCTCTTTATAAAGAGAAAAGACCGA AGCTCAGATGAGTTAAGTGGTCTCCTCAACACCAAAATGC CAAGAAGTGATGGAGCCTAGACAGAAGCCCAAGAACTTTCT GACTCACACTAGTCCATCCTCTACCATCACGATGACTTTC AAATTGTGCTCTGCAGTTCTGCAGATTTTCTAGCAGTGCC ATCTCCAAAATGTGTTTTAACTCTTTATTTTTTTTAATTA TTATTAGTATTATTTTGAGACTGAGTCTTGCTCTATCACC CAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAATCTCAGCTCACTGCAAC CTCCGCCTCCAGGTTCAAGCGATTTCTGTCCTCAGCCTC CCGAGTAGCTGGGATTACAGGCACCCACCACCACGCCAG CTAATTTTTGTATTTTGTAGTAAATGGGGTTTTACCATG TTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAAGTGATCC ACTCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTG AGCCACCATGCCTGGGCTAAACTCTTTAAGTCTCTAGTAA ATGCAGCTAGATTCAAATGGGCTGATAACCAAATTTTAAC ACATCAGCATTCACCACCAGGTTTACTTTTATTTTCAGAT TGGCTCATTTTGTGCAGACCTTAGAGCAAAGTTTCCTTTA TGGTATCTGTGTACGTATCCAACTTCTTTTAATTGTTCA CAGATTTTAAAAGCGGTAGCACCACATGGTTGTGTAGATC AGACCTGTGTATTTAGATCAGACCTGTGTATCACGTAAGT GTGTGAGTGCAGTGCAGATGAGCACCATTAGTTATATGT GCTAGGCAAATCTCCAACACAGTTGATGTGTAGTCTTGTG GTAGATTTGTGCATACTGTAAGCAAATTGCTTAGCTTCTC TAGACATCAGTTTCCACATCTGAAAAATAAGAAGATGAGA GTACACGGTTGTTATGAACAAATGACTTAATGCTTTTTTAA GCACGTTGCATGACATCTGGAACACAGAAAGCCCTCAATA	10 20 30 40
--	--	--	---

		CATTGAAGCTCTTAGGATTTTCACGATGTTCCCTGTCTGCT CAATGCATGCTTTCTTTATTGTTCTGACAGTTGTGTGGTA ACAAGCTAATATGCTTCCAGTTGACTTCCAGTCTACCCGTG GTGTTAGAAACCGTTTCATCTCTTATTGTAAATTTGAGTG CTTGTTGTTTTTTATATTTGTGATGACTCTTCCAGCAGTT GTTGACAATTGTTAGAGGTTTGACTTTTAAATAATTACTT ATTTTTTCTGATTGTGGTTCAGTTTAACTGAAGAATATCC TGAGATTGTAAGAAAAGCATTTTTTAAAAGGTATCACTTG TGATCATTTATCTTTCTAAATTCATTTTTTAATACTGTTT CACCAAAGTGATGCAGTGGTTACCATGACACCCTAATTTT ATGTGTTTTTGTATTTATGAAAATAGTTTCATTGTCTATTT ATTGGCGGTATACAAAGTAAAAATGTTATAAATGTGAAGTT ATAAAAATAAATATATGCTAATAAAATCCTGAGTTTTTCTG TTTCCT	10
PQBP1	NM_001032381.1	TGCCCTCCTGAGCGTAGTCCAGTTACTTTTCAGGCTCGGGGA GTGAAGGCCCTCGTTGAGAGAAGGTCTCATTCGGTGTTTTG GGAAGAGAGTCGTGTGGGCCAGGTCTGTCTGCTATCAGC TATGCCCGCTGCCCGTTGCGCTGCAGACCCGCTTGGCCAAG AGAGGCATCCTCAAAACATCTGGAGCCTGAACCAGAGGAAG AGATCATTTGCCGAGGACTATGACGATGATCCTGTGGACTA CGAGGCCACCAGGTTGGAGGGCCTACCACCAAGCTGGTAC AAGGTGTTGACCCCTCCTGCGGGCTCCCTTACTACTGGA ATGCAGACACAGACCTTGTATCCTGGCTCTCCCCACATGA CCCCAACTCCGTGGTTACCAAATCGGCCAAGAAGCTCAGA AGCAGTAATGCAGATGCTGAAGAAAAGTTGGACCGGAGCC ATGACAAGTCGGACAGGGGCCATGACAAGTCGGACCGCAG CCATGAGAAACTAGACAGGGGCCACGACAAGTCAGACCGG GGCCACGACAAGTCTGACAGGGATCGAGAGCGTGGCTATG ACAAGGTAGACAGAGAGAGAGAGCGAGACAGGGAACGGGA TCGGGACCGCGGGTATGACAAGGCAGACCGGGAAGAGGGC AAAGAACGGCGCCACCATCGCCGGGAGGAGCTGGCTCCCT ATCCCAAGAGCAAGAAGGCAGTAAGCCGAAAGGATGAAGA GTTAGACCCCATGGACCCCTAGCTCATACTCAGACGCCCC CGGGGCACGTGGTCAACAGGACTCCCCAAGCGGAATGAGG CCAAGACTGGCGCTGACACCACAGCAGCTGGGCCCTCTT CCAGCAGCGGCCGTATCCATCCCCAGGGGCTGTGCTCCGG GCCAATGCAGAGGCCTCCCGAACCAAGCAGCAGGATTGAA GCTTCGGCCTCCCTGGCCCTGGGTTAAAATAAAAGCTTTC TGGTGATCCTGCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA	32
			20
			30
RAF1	NM_002880.3	AGAATCGGAGAGCCGTTGGCGTCGCAGGTCGGGAGGACGA GCACCGAGTCGAGGGCTCGCTCGTCTGGGCCGCCGAGAG TCTTAATCGCGGGCGCTTGGGCCGCCATCTTAGATGGCGG GAGTAAGAGGAAAAACGATTGTGAGGCGGGAACGGCTTTCT GCTGCCTTTTTTGGGCCCCGAAAAGGGTCAGCTGGCCGGG CTTTGGGGCGCGTGCCCTGAGGCGCGGAGCGCTTTGCTA CGATGCGGGGGCTGCTCGGGGCTCCGTCCCTTGGGCTGGG GACGCGCCGAATGTGACCGCCTCCCGTCCCTCACCCGCC CGGGGGAGGAGGAGCGGGCGAGAAGCTGCCCGCGAACGAC AGGACGTTGGGGCGGCCTGGCTCCCTCAGGTTTAAGAATT GTTTAAGCTGCATCAATGGAGCACATACAGGGAGCTTGGGA AGACGATCAGCAATGGTTTTTGGATTCAAAGATGCCGTGTT TGATGGCTCCAGCTGCATCTCTCCTACAATAGTTTACGAG TTTGGCTATCAGCGCCGGGCATCAGATGATGGCAAACCTCA CAGATCCTTCTAAGACAAGCAACACTATCCGTGTTTTCTT GCCGAACAAGCAAAGAACAGTGGTCAATGTGCGAAATGGA ATGAGCTTGCATGACTGCCTTATGAAAGCACTCAAGGTGA	33
			40

	GGGGCCTGCAACCAGAGTGTGTCAGTGTTCAGACTTCT CCACGAACACAAAGGTAAAAAAGCACGCTTAGATTGGAAT ACTGATGCTGCGTCTTTGATTGGAGAAGAAGCTTCAAGTAG ATTTCCCTGGATCATGTTCCCTCACAACACACAACCTTTGC TCGGAAGACGTTCTGAAGCTTGCCTTCTGTGACATCTGT CAGAAATTCCTGCTCAATGGATTTTCGATGTCAGACTTGTG GCTACAAATTTTCATGAGCACTGTAGCACCAAAGTACCTAC TATGTGTGTGGACTGGAGTAACATCAGACAACCTCTTATTG TTTCCAAATTCCTACTATTGGTGATAGTGGAGTCCCAGCAC TACCTTCTTTGACTATGCGTTCGTATGCGAGAGTCTGTTTC CAGGATGCCTGTTAGTTCTCAGCACAGATATTCTACACCT CACGCCTTCACCTTTAACACCTCCAGTCCCTCATCTGAAG GTTCCCTCTCCCAGAGGCAGAGGTCGACATCCACACCTAA TGTCCACATGGTCAGCACCAACCTGCCTGTGGACAGCAGG ATGATTGAGGATGCAATTCGAAGTCACAGCGAATCAGCCT CACCTTCAGCCCTGTCCAGTAGCCCCAACAACTTCGAGCCC AACAGGCTGGTCACAGCCGAAAACCCCGTGCCAGCACA AGAGAGCGGGCACCAGTATCTGGGACCCAGGAGAAAAACA AAATTAGGCCTCGTGGACAGAGAGATTCAAGCTATTATTG GGAAATAGAAGCCAGTGAAGTGATGCTGTCCACTCGGATT GGGTACGGCTCTTTTGGAAGTGTATAAGGGTAAATGGC ACGGAGATGTTGCAGTAAAGATCCTAAAGGTTGTGACCC AACCCAGAGCAATTCCAGGCCTTCAGGAATGAGGTGGCT GTTCTGCGCAAAACACGGCATGTGAACATTCTGCTTTTCA TGGGGTACATGACAAAGGACAACCTGGCAATTGTGACCCA GTGGTGCGAGGGCAGCAGCCTCTACAAACACCTGCATGTC CAGGAGACCAAGTTTCAGATGTTCCAGCTAATTGACATTG CCCGGCAGACGGCTCAGGGAATGGACTATTTGCATGCAAA GAACATCATCCATAGAGACATGAAATCCAACAATATATTT CTCCATGAAGGCTTAACAGTGAAAATTGGAGATTTTGGTT TGGCAACAGTAAAGTCACGCTGGAGTGGTTCTCAGCAGGT TGAACAACCTACTGGCTCTGTCTCTGGATGGCCCCAGAG GTGATCCGAATGCAGGATAACAACCCATTTCAGTTTCCAGT CGGATGTCTACTCCTATGGCATCGTATTGTATGAACTGAT GACGGGGGAGCTTCCTTATTCTCACATCAACAACCGAGAT CAGATCATCTTCATGGTGGGCCGAGGATATGCCTCCCCAG ATCTTAGTAAGCTATATAAGAACTGCCCCAAAGCAATGAA GAGGCTGGTAGCTGACTGTGTGAAGAAAGTAAAGGAAGAG AGGCCTCTTTTTCCCCAGATCCTGTCTTCCATTGAGCTGC TCCAACACTCTCTACCGAAGATCAACCGGAGCGCTTCCGA GCCATCCTTGCATCGGGCAGCCCACACTGAGGATATCAAT GCTTGCACGCTGACCACGTCCCCGAGGCTGCCTGTCTTCT AGTTGACTTTGCACCTGTCTTCAGGCTGCCAGGGGAGGAG GAGAAGCCAGCAGGCACCACTTTTCTGCTCCCTTTCTCCA GAGGCAGAACACATGTTTTTCAGAGAAGCTGCTGCTAAGGA CCTTCTAGACTGCTCACAGGGCCTTAACCTCATGTTGCCT TCTTTTCTATCCCTTTGGGCCCTGGGAGAAGGAAGCCATT TGCAGTGCTGGTGTGTCCTGCTCCCTCCCCACATTCCCCA TGCTCAAGGCCCAGCCTTCTGTAGATGCGCAAGTGAGTGT TGATGGTAGTACAAAAAGCAGGGGCCAGCCCCAGCTGTT GGCTACATGAGTATTTAGAGGAAGTAAGGTAGCAGGCAGT CCAGCCCTGATGTGGAGACACATGGGATTTTGGAATCAG CTTCTGGAGGAATGCATGTCACAGGCGGGACTTTCTTCAG AGAGTGGTGCAGCGCCAGACATTTTGCACATAAGGCACCA AACAGCCCAGGACTGCCGAGACTCTGGCCGCCGGAAGGAG CCTGCTTTGGTACTATGGAAGTCTTCTTAGGGGACACGTC CTCCTTTTCACAGCTTCTAAGGTGTCCAGTGCATTGGGATG	10 20 30 40
--	--	---

		GTTTTCCAGGCAAGGCACCTCGGCCAATCCGCATCTCAGCC CTCTCAGGGAGCAGTCTTCCATCATGCTGAATTTTGTCTT CCAGGAGCTGCCCCATATGGGGCGGGGCCGAGGGCCAGCC TTGTTTCTCTAACAAACAAACAAACAAACAGCCTTGTTTC TCTAGTCACATCATGTGTATAACAAGGAAGCCAGGAATACA GGTTTTCTTGATGATTTGGGTTTTAATTTTGTTTTTATTG CACCTGACAAAATACAGTTATCTGATGGTCCCTCAATTAT GTTATTTTAATAAAATAAATTAAATTTAGGTGTAAAAAA AAAAAAAAAA		
RNF41	NM_001242826.1	GATGTCCCAGGGGTATTGGGGCGGGGGTTGAAATAACTG GGGTTCAGGAGGAGGGATGGTGGTAGAGATAAAAATGTGA GAAGGGAGCAGCACTGGCGAGGAGTCGGGAGAGTACTCCT GATTGTGACATCACATTCATCCCCTGGGCGATGGAGCTTG TCACTGGGAAGGAATACTCAGTCGGAGAATAGCCAACAAG ATGGGTACTGGGAGAATCTCTTCAGTGGCACTGAGTGGA GGCATCAGGGGGTTGGAGCCTTGTTGAACAGGGAACCTGCC <u>CCCCAACACTTGGAAGGACCTGGGTTTCAGTGATGAGACA</u> <u>TGGGGTATGATGTAACCCGTTTCCAGGGGATGTTGACGA</u> AGATCTTATCTGCCCTATTTGCAGTGGAGTCTTGGAGGAG CCAGTACAGGCACCTCATTGTGAACATGCTTTCTGCAACG CCTGCATCACCCAGTGGTTCTCTCAGCAACAGACATGTCC AGTGGACCGTAGTGTTGTGACGGTCGCCCATCTGCGCCCA GTACCTCGGATCATGCGGAACATGTTGTCAAAGCTGCAGA TTGCCTGTGACAACGCTGTGTTCCGGCTGTAGTGCCGTTGT CCGGCTTGACAACCTCATGTCTCACCTCAGCGACTGTGAG CACAACCCGAAGCGGCCTGTGACCTGTGAACAGGGCTGTG GCCTGGAGATGCCCCAAGATGAGCTGCCCCAACCATAACTG CATTAAGCACCTGCGCTCAGTGGTACAGCAGCAGCAGACA CGCATCGCAGAGCTGGAGAAGACGTGAGCTGAACACAAAC ACCAGCTGGCGGAGCAGAAGCGAGACATCCAGCTGCTAAA GGCATACATGCGTGCAATCCGCAGTGTCAACCCCAACCTT CAGAACCTGGAGGAGACAATTGAATACAACGAGATCCTAG AGTGGGTGAACTCCCTTCAGCCAGCAAGAGTGACCCGCTG GGGAGGGATGATCTCGACTCCTGATGCTGTGCTCCAGGCT GTAATCAAGCGCTCCCTGGTGGAGAGTGGCTGTCTCGCTT CTATTGTCAACGAGCTGATTGAAAATGCCACGAGCGTAG CTGGCCCCAGGGTCTGGCCACACTAGAGACTAGACAGATG AACCGACGCTACTATGAGAACTACGTGGCCAAGCGCATCC CTGGCAAGCAGGCTGTTGTGCTGATGGCCTGTGAGAACCA GCACATGGGGGATGACATGGTGCAAGAGCCAGGCCTTGTC ATGATATTTGCGCATGGCGTGGAAGAGATATAAGAGAACT CGACTGGCTATCAGGAAGAGATGGAAATCAGAAAATCCCA TCACTCCAGCAGCTGGGACCTGAGTCCTACCCACCATTCT TAATACTGTGGCTTATACCTGAGCCACACATCTCCCTGCC CTTCTGGCACTGAAGGGCCTTGGGGTAGTTTGCTCAGCCT TTCAGGTGGGAAACCCAGATTTCCCTCCCTTTGCCATATTC CCCTAAAATGTCTATAAATTATCAGTCTGGGTGGGAAAGC CCCCACCTCCATCCATTTTCCCTGCTTAGGGTCCCTGGTTC CAGTTATTTTTCAGAAAGCACAAAGAGATTCAATTTCCCTG GAGGATCAGGACAGAGGAAGGAATCTCTAATCGTCCCTCT CCTCCAAAACCAGGGAATCAGAGCAGTCAGGCCTGTTGAC TCTAAGCAGCAGACATCCTGAAGAAATGGTAAGGGTGGAG CCAAATCTCTAGAAATAAGTAGTGAGGCCGTTAATTGGCC ATCACTGATGGCCCTTAGGGAAAGACTGGACCTCTGTGCC AAGCAGTATCCCTGTTTCAGCCACCTTAAAGGTGTAGGCA CCCACTGGGTCTACCAGTATGCAGGTTGGGATACTGAAAA TTTCCAGATGAGCTCTTCTTTCTTCTACAAGTTTTCATAATT	34	10 20 30 40

[illegible]

		TGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACCTGGGAGGCGGAGCTTG CAGTGAGCTGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCA ACAGAGCAAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAC CAGTCTTCATAAGTATTTGCTGCTACCTTTCCCTGTCATA AGAAAAAGGATAGCCAGACATGGTGGGACGCCACTATGAT CCCAGCTCCTTGGAAGGCTAAGGCACAAGAATCGCTTGAA CCTGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCATGCCAC TGCACTCCAGCCTGGTGACAGAGCAAGAGCCTGTCTCAAA AAAAAAAAAGAAAAAGAAAAAGGGATATCTTTTCCT CCTCCCAGAAGTTTGTTTTAAATTTGAGCATTTATCATGC ACCTGATGTAAACCTAATAGTACTCTTGATACTCTAGTGG CTTGAAAAAAAAAAAAAGGCATTTCTGTGCTGAGTCTGC GCTTCTATGCACACAAGGTATGTTTATAAAATACTGATAA GCATGTACAGTATAGAGCATAAGAGGCAATGTATGTATC CTAGTGACATTAGCAGTGCTTTTCCCCCTTAAACTCCTT TAAATTACTTTTAGAACTTGCTGCTCATTCTTGTAATG TTATGAATGGTGTGCATATTGTCTTTTACAGAAGATACGA TTTTTAGAAACAAATATTCAATTGAATGTCTGCCCTGTGAG ATACTCACTAGAGTGAACATGAGGAGGCTTATGTAGCAAA ATGGCACCTACCTGCAAAGAACTTAGTCCCTAATGGAGAT GAATATATAATAAGGGATCATAAATGTGCTAAGTGGATTT ACTAGTAATATGTGAGCCAAGGACGATAAAGCTCCTGATT CTGATGGGTATCAGGAAAGGCTTTTCAGGAAGTGTTACTT GTTATAGGTCAGAGGTCAGCAAACCTACAGGTTACAACCC ACTGCCTGCTTTTGTAAAAAACTTTATTGGAATACAGTTA TGCCCACTTGTTTATA	10
			20
RSF1	NM_016578.3	GATCCCGCAGAGGAGCCCACTTGAGAGCGCCTCCTGTGCTC TGTAAGGTTGCCCTTGCCATCCCTCGGCACCCCAACTTCCC CCGCCCCCCCCATCGCCTCCTCCTCCATCCTCCAGTTCAAA ATGGCGACGGCGGGCAGCGGCGGGCGGTGATGGCTCCTC CGGGCTGCCCCGGGTTCTGTGCCCAACTTCGCCGTAGTCTG CTCCTTCTTGAGCGCTACGGGGCCGCTGCTAGACCTGCCT GAGTTGCCGTTCCCTGAGCTGGAGCGGGTGCTGCAGGCGC CGCCGCCGGACGTCTGGCAACGGAGAAGTACCAAAAGAATT GGTGAGCTCCATTTGAAGCTGATGAGGAAAATTGGCAAA TCTGTTACTGCAGACAGATGGGAAAAATATTTGATCAAGA TATGCCAAGAGTTTAAACAGTACCTGGGCATGGGAGATGGA GAAGAAGGGCTATCTTGAAATGAGTGTTGAATGCAAACTA GCACTCTTAAAGTACCTCTGTGAGTGTGAGTTTGATGACA ATCTCAAATTCAAGAATATTATTAATGAGGAGGATGCCGA TACTATGCGTCTCCAGCCAATTGGTCGAGACAAAGATGGC CTCATGTACTGGTACCAATTGGATCAAGATCACAATGTCA GAATGTACATAGAAGAACAAGATGATCAAGATGGCTCTTC ATGGAATGCATTGTGAGAAATCGAAACGAGTTGGCTGAG ACTCTTGCACTCCTGAAAGCACAAATTGATCCTGTACTAT TGAAAACTCTAGCCAACAAGACAACCTTCTCGGGAAAG TCCCAGCTTAGAGGATGAGGAGACTAAAAAGAGGAAGAA ACACCTAAACAAGAGGAACAGAAAAGAAAGTGAAGATGA AAAGTGAGGAGCAGCCTATGGATTTAGAAAACCGTTCTAC AGCCAATGTTCTAGAAGAGACTACTGTGAAAAAAGAAAAA GAAGATGAAAAGGAACTTGTGAAACTGCCAGTACAGTGA AGCTAGAAAAACCTTTGCCAGAAAAATGAAGAAAAAAGAT TATCAAAAGAAGAAAGTGATTCCCTCAAGGAAAATGTCAAA CCCATTAAGTTGAGGTGAAGGAATGTAGAGCAGATCCTA AAGATACCAAAAGTAGCATGGAGAAGCCAGTGGCACAGGA GCCTGAAAGGATCGAATTTGGTGGCAATATTAATCTTCT CACGAAATTACTGAGAAATCTACTGAAGAACTGAGAAAC	35
			30
			40

	TTAAAAATGACCAGCAGGCCAAGATACCACTAAAAAACG AGAAATTAACTGAGTGATGATTTTGACAGTCCAGTCAAG GGACCTTTGTGTAAATCAGTTACTCCAACAAAAGAGTTTT TGAAAGATGAAATAAAACAAGAGGAAGAGACTTGTAAGAG GATCTCTACAATCACTGCTTTGGGTCATGAAGGGAAACAG CTGGTAAATGGAGAAGTTAGTGATGAAAGGGTAGCTCCAA ATTTTAAGACAGAACCAATAGAGACAAAGTTTTATGAGAC AAAGGAAGAGAGCTATAGCCCCCTAAGGACAGAAATATC ATCACGGAGGGGAAATGGAACAGAGTCCTTAAATTCTGTCA TAACAAGTATGAAAAACAGGTGAGCTTGAGAAAAGAAACAGC CCCTTTGAGGAAAGATGCAGATAGTTCAATATCAGTCTTA GAGATCCATAGTCAAAAAGCACAAATAGAGGAACCCGATC CTCCAGAAATGGAACTTCTCTTGATTCTTCTGAGATGGC AAAAGATCTCTCTTCAAAAAGTCTTTATCTTCCACCGAG TCGTGTACCATGAAAGGTGAAGAGAAGTCTCCCAAACTA AGAAGGATAAGCGCCCAACCAATCCTAGAATGTCTTGAAAA GTTAGAGAAGTCCAAAAAGACTTTTCTTGATAAGGACGCA CAAAGATTGAGTCCAATACCAGAAGAAGTTCCAAAGAGTA CTCTAGAGTCAGAAAAAGCCTGGCTCTCCTGAGGCAGCTGA AACTTCTCCACCATCTAATATCATTGACCACTGTGAGAAA CTAGCCTCAGAAAAAGAAGTGGTAGAATGCCAGAGTACAA GTACTGTTGGTGGCCAGTCTGTGAAAAAAGTAGACCTAGA AACCTTAAAGAGGATTCTGAGTTCACAAAGGTAGAAATG GATAATCTGGACAATGCCAGACCTCTGGCATAGAGGAGC CTTCTGAGACAAAGGGTTCTATGCAAAAAAGCAAATTCAA ATATAAGTTGGTTCTTGAAGAAGAAACCACTGCCTCAGAA AATACAGAGATAACCTCTGAAAGGCAGAAAGAGGGCATCA AATTAACAATCAGGATATCAAGTCGGAAAAAGAAGCCGA TTCTCCCCCAAAGTTCTAGAACCAGAAAAACAAGCAAGAG AAGACAGAAAAAGGAAGAGGAGAAAACAAATGTGGGTCTGA CTTTAAGAAGATCTCCAAGAATATCTAGACCCACTGCAAA AGTGGCTGAGATCAGAGATCAGAAAGCTGATAAAAAAAGA GGGAAGGAGAAGATGAGGTGGAAGAAGAGTCAACAGCTT TGCAAAAAAAGTACAAAAAAGGAAATTTTGAAAAAATCAGA GAAAGATACAAATTCTAAAGTAAGCAAGGTAAAACCCAAA GGCAAAGTTTCGATGGACTGGTTCTCGGACACGTGGCAGAT GGAAATATTCAGCAATGATGAAAGTGAAGGGTCTGGCAG TGAAAAATCATCTGCAGCTTCAGAAGAGGAGGAAGAAAAG GAAAGTGAAGAAGCCATCCTAGCAGATGATGATGAACCAT GCAAAAAATGTGGCCTTCCAAACCATCCTGAGCTAATTCT TCTGTGTGACTCTTGCGATAGTGGATACCATACTGCCTGC CTTCGCCCCCTCTCTGATGATCATCCCAGATGGAGAATGGT TCTGCCCCACCTTGCCAACATAAACTGCTCTGTGAAAAATT AGAGGAACAGTTGCAGGATTTGGATGTTGCCTTAAAGAAG AAAGAGCGTGCCGAACGAAGAAAAAGAACGCTTGGTGTATG TTGGTATCAGTATTGAAAAACATCATTCCTCCACAAGAGCC AGACTTTTCTGAAGATCAAGAAGAAAAAGAAAAAGATTCA AAAAATCCAAAGCAAACCTTGCTTGAAAGGAGGTCAACAA GAACAAGGAAATGTATAAGCTACAGATTTGATGAGTTTGA TGAAGCAATTGATGAAGCTATTGAAGATGACATCAAAGAA GCCGATGGAGGAGGAGTTGGCCGAGGAAAAAGATATCTCCA CCATCACAGGTCATCGTGGGAAAGACATCTCTACTATTTT GGATGAAGAAAAGAAAAAGAAATAAACGACCCAGAGGGCA GCTGCTGCTCGAAGGAAGAAACGCCGGCGATTAAATGATC TGGACAGTGATAGCAACCTGGATGAAGAAGAGAGCGAGGA TGAATTCAAGATCAGTGATGGATCTCAAGATGAGTTTGT GTGTCTGATGAAAACCCAGATGAAAGTGAAGAAGATCCGC	10 20 30 40
--	--	---

		CATCTAATGATGACAGTGACACTGACTTTTTGTAGCCGTAG ACTGAGGCGACACCCCTCTCGGCCAATGAGGCAGAGCAGG CGTTTGCGAAGAAAGACCCCAAAGAAAAAATATTCGATG ATGATGAAGAGGAGGAATCTGAGGAGAAATAGTAGAGACTC TGAAAGTGACTTCAGTGATGATTTTAGTGATGATTTTGTA GAAACTCGGCGAAGGCGGTCAAGGAGAAATCAGAAAAGAC AAATTAAC TACAAAAGAGACTCAGAAAAGTGACGGTTCCCA GAAGAGTTTGCGACGTGGTAAAAGAAATAAGGCGAGTACAC AAGCGAAGACTTTCCAGCTCAGAGAGTGAAGAGAGCTATT TGTCCAAGAACTCTGAAGATGATGAGCTAGCTAAAGAATC AAAGCGGT CAGTTCGAAAGCGGGGCCGAAGCACAGACGAG TATT CAGAAGCAGATGAGGAGGAGGAGGAAGAGGAAGGCA AACCATCCCGCAAACGGCTACACCGGATTGAGACGGATGA GGAGGAGAGTTGTGACAATGCTCATGGAGATGCAAATCAG CCTGCCCCGTGACAGCCAGCCTAGGGTCCTGCCCTCAGAAC AAGAGAGCACCAAGAAGCCCTACCGGATAGAAAGTGATGA GGAAGAGGACTTTGAAAAATGTAGGCAAAGTGGGGAGCCCCA TTGGACTATAGCTTAGTGACTTACC TTCAACCAATGGAC AGAGCCCTGGCAAAGCCATTGAGAACTTGATTGGCAAGCC TACTGAGAAGTCTCAGACCCCCAAGGACAACAGCACAGCC AGTGCAAGCCTAGCCTCCAATGGGACAAGTGGTGGGCAGG AGGCAGGAGCACCAGAAGAGGAGGAAGATGAGCTTTTGAG AGTGACTGACCTTGTTGATTATGTCTGTAAAGTGAACAG TTATAAGACTTTTTTTCCATTTTGTGCTAATTTATTCCA CGGTAGCTCTCACACCAGCGGGCCAGTTATTTAAAGCTGT TTAATTTTTTCTAGAAAACTCCACTACAGAATGACTTTTA GAAGAAAAATTTCAACAAATCCTGAAGTCTTTCTGTGAAG TGACCAGTTCTGAACTTTGAAGATAAATAATTGCTGTAAA TTCCTTTTGATTTTCTTTTCCAGGTT CATGGTCCTTGGT AATTTCAATCATGGAAAAAATCTTATTATAATAACAACA AAGATTTGTATATTTTGGACTTTATATTTCTGAGCTCTC CTGACTTTGTGAAAAAGGGTGGATGAAAATGCATTCCGAA TCTGTGAGGGCCCCAAAACAGAAATTTAGGGGTGGGTGAAAG CACTTGTGCTTTAGCTTTTTCATATTAAATATATATTATA TTTAAACATTCATGGCATAGATGATGATTTACAGACAATT TAAAAGTTCAAGTCTGTACTGTTACAGTTTGAGAATTGTA GATAACATCATACATAAGTCATTTAGTAACAGCCTTTGTG AAATGAACTTGTTTACTATTGGAGATAACCACACTTAATA AAGAAGAGACAGTGAAAGTACCATCATAATTAACCTAAAT TTTTGTATAGCAGAGTTTCTTGTTTAAAAAAAATAAAAA TCATCTGAAAAGCAAAAA	10 20 30
RTN2	NM_005619.4	CGCGCGCTGCAGTGCCCTTCCCCACCTCGGCCCGCCCGCC CCCCGCCGAGCCGAGCACCAGGGCGGCGGCGGCGGCGCGG CGGCGGCGGCGGCTGGAGCAGCCCGGGAGGAGGAGGCGGC GAGAAATGGCAGCGGCGTCGTGGGCGCGGCGGAGATGAGCG CCCCGCGACCCCGGGCCAGGGCGGCACAGCCGGAGTGGGC GGGGGTCCCGATGCAGGCCCGAGGGGGGCCATGGGGCAGG TCCTGCCGGTCTTCGCCCCTGCAAAGAAGCTCCGTCTAC AGCCTCCTCAACTCCTGATTCCACAGAAGGAGGGAACGAC GACTCTGATTTTCGAGAGCTGCACACAGCCCGGAATTC CAGAGGAGGACGAGGAGGAGACCACGTCGCAGGACTGGGG CACCCCCCGGGAGCTGACCTTCTCCTACATCGCCTTTGAT GGTGTAGTGGGCTCCGGGGGCGCAGGGATTCAACTGCC GCCGCCCCCGCCCCAGGGCCGCTCAGTCTCGGAACCACG AGACCAGCACCCCTCAGCCCAGCCTGGGCGACAGCTTGGAG AGCATCCCCAGCCTGAGCCAATCCCCGGAGCCTGGACGAC GGGGTGATCCTGACACCGCGCCTCCATCCGAGCGCCCTCT	36 40

		GGAAGACCTGAGGCTTCGGTTGGACCATCTGGGCTGGGTG GCGCGGGGAACGGGATCCGGGGAGGACTCTTCCACCAGCA GCTCCACCCCGCTGGAAGACGAAGAACCCCAAGAACCCAA CAGATTGGAGACAGGAGAAGCTGGGGAAGAACTGGACCTA CGACTCCGACTTGCTCAGCCCTCATCGCCCGAGGTCTTGGA CTCCCCAGCTCAGTCCGGGCTCTGGGACACCCCAGGCCGG TACTCCGTCCCCATCCCGATCGCGAGATTCTGAACCTCTGGG CCCGAAGAGCCATTGCTGGAAGAGGAAGAAAAGCAGTGGG GGCCACTGGAGCGAGAGCCAGTAAGGGGACAGTGCCTCGA TAGCACGGACCAATTAGAATTCACGGTGGAGCCACGCCTT CTAGGAACAGCTATGGAATGGTTAAAGACATCATTGCTTT TGGCTGTTTTACAAGACGGTTCCAATTTTGGAATTGTCCCC ACCTCTGTGGACAGCCATTGGCTGGGTCCAAAGGGGCCCC ACCCCCCCTACTCCTGTCTCCGGGTCTACTGAAGTGGG CAAAATCCCCGAGAAGCAGCGGTGTCCCCAGCCTCTCACT CGGAGCCGATATGGGGAGTAAAGTGGCGGACCTGCTGTAC TGGAAGGACACGAGGACGTCAGGAGTGGTCTTTCACAGCC TGATGGTCTCCCTCCTCTGCCTCCTGCACTTTAGCATCGT GTCCGTGGCCGCGCACTTGGCTCTGTTGCTGCTCTGCGGC ACCATCTCTCTCAGGGTTTACCGCAAAGTGTGTCAGGCCG TGCACCGGGGGGATGGAGCCAACCTTTCCAGGCCTACCT GGATGTGGACCTCACCTGACTCGGGAGCAGACGGAACGT TTGTCCCACCAGATCACCTCCCGCGTGGTCTCGGCGGCCA CGCAGCTGCGGCACTTCTTCTGGTAGAAGACCTCGTGGA TTCCCTCAAGCTGGCCCTCCTCTTCTACATCTTGACCTTC GTGGGTGCCATCTTCAATGGTTTGACTCTTCTCATTCTGG <u>GAGTGATTGGTCTATTACCATCCCCCTGCTGTACCGGCA</u> <u>GCACCAGGCTCAGATCGACCAATATGTGGGGTTGGTGACC</u> <u>AATCAGTTGAGCCACATCAAAGCTAAGATCCGAGCTAAAA</u> <u>TCCCAGGGACCGGAGCCCTGGCCTCTGCAGCAGCCGCAGT</u> <u>CTCCGGATCCAAAGCCAAAGCCGAATGAGAACGGTGTCTC</u> <u>TGCCCCGACAGGACGCCTGCCCCCAGCCCCCGCAGCCCTCTG</u> <u>GCCCCCTCCATCTCTTGTCCGTTCCCACCCACCCCCCTCC</u> <u>TCGGCCCCGAGCCTTTTCCCGGTGGGTGTCAGGATCACTCC</u> <u>CACTAGGGACTCTGCGCTAATTACCTGAGCGACCACTACT</u> <u>ACATTTCCCAAGAGGCTCTGCTCCAGGAGTCCAGGAAAGA</u> <u>CGAGGCACCTTGGCCGCGGGGCCTGCTGGGACTTGTAGTT</u> <u>GCCTAGACAGGGCACCAACCCTGCACTTCCGGACCCGCCGC</u> <u>TGGAGGCGCCGTGAGGCGTTGGTGTCTCCTGGATGCTACT</u> <u>AGCCCCAACGCCGGGGCTTTGCATGGGGCCCAGGGGAGGC</u> <u>CTGAGCTTGGATTTACACTGTAATAAAGACTCCTGTGGAA</u> <u>AACCCGAG</u>	10
			20
			30
SMARCD3	NM_001003801.1	AGCAGGACTCAGAGGGGAGAGTTGGAGGAAAAAAAAAGGC AGAAAAGGGAAAGAAAGAGGAAGAGAGAGAGAGAGTGA GGAGCCGCTGAGCCCACCCGATGGCCGCGGACGAAGTTG CCGGAGGGGGCGCGAAAGCCACGAAAAGCAAACCTTTTTGA GTTTCTGGTCCATGGGGTGCGCCCGGGATGCCGTCTGGA GCCCCGATGCCCCACCAGGGGGCGCCCATGGGCCCCCGG GCTCCCCGTACATGGGCAGCCCCGCCGTGCGACCCGGCCT GGCCCCCGCGGGCATGGAGCCCGCCCGCAAGCGAGCAGCG CCCCCGCCCGGGCAGAGCCAGGCACAGAGCCAGGGCCAGC CGGTGCCCACCGCCCCCGCGCGGAGCCGCAGTGCCAAGAG GAGGAAGATGGCTGACAAAATCCTCCCTCAAAGGATTCGG GAGCTGGTCCCCGAGTCCCAGGCTTACATGGACCTCTTGG CATTTGAGAGGAAACTGGATCAAACCATCATGCGGAAGCG GGTGGACATCCAGGAGGCTCTGAAGAGGCCCATGAAGCAA AAGCGGAAGCTGCGACTCTATATCTCCAACACTTTTAACC	37
			40

		CTGCGAAGCCTGATGCTGAGGATTCCGACGGCAGCATTGC CTCCTGGGAGCTACGGGTGGAGGGGAAGCTCCTGGATGAT CCCAGCAAACAGAAGCGGAAGTTCTCTTTCTTTCTTCAAGA GTTTGGTCATCGAGCTGGACAAAGATCTTTATGGCCCTGA CAACCACCTCGTTGAGTGGCATCGGACACCCACGACCCAG GAGACGGACGGCTTCCAGGTGAAACGGCCTGGGGACCTGA GTGTGCGCTGCACGCTGCTCCTCATGCTGGACTACCAGCC TCCCCAGTTCAAACCTGGATCCCCGCCCTAGCCCGGCTGCTG GGGCTGCACACACAGAGCCGCTCAGCCATTGTCCAGGCC TGTGGCAGTATGTGAAGACCAACAGGCTGCAGGACTCCCA TGACAAGGAATACATCAATGGGGACAAGTATTTCCAGCAG ATTTTTGATTGTCCCCGGCTGAAGTTTTCTGAGATTCCCC AGCGCCTCACAGCCCTGCTATTGCCCCCTGACCCAATTGT CATCAACCATGTCATCAGCGTGGACCCTTCAGACCAGAAG AAGACGGCGTGCTATGACATTGACGTGGAGGTGGAGGAGC CATTAAGGGGAGATGAGCAGCTTCCCTCCTATCCACGGC CAACCAGCAGGAGATCAGTGCTCTGGACAGTAAGATCCAT GAGACGATTGAGTCCATAAACCCAGCTCAAGATCCAGAGGG ACTTCATGCTAAGCTTCTCCAGAGACCCCAAAGGCTATGT CCAAGACCTGCTCCGCTCCCAGAGCCGGGACCTCAAGGTG ATGACAGATGTAGCCGGCAACCCTGAAGAGGAGCGCCGGG CTGAGTTCTACCACCAGCCCTGGTCCCAGGAGGCCGTCAG TCGCTACTTCTACTGCAAGATCCAGCAGCGCAGGCAGGAG CTGGAGCAGTCGCTGGTTGTGCGCAACACCTAGGAGCCCA AAAATAAGCAGCACGACGGAACCTTCAGCCGTGTCCC CCCCAGCATTTTGGCCCGGGCTCCAGCATCACTCCTCTGC CACCTTGGGGTGTGGGGCTGGATTAAAAGTCATTATCTG ACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	10 20
SPATA7	NM_001040428.3	ACAATAGCGACTCACTGGACCCAGCCCTTAGCAACGGCCT GGCGACGGTTTCCCTGCTGCTGCAGCCCCCGTCGGCTCCT CTTTTCCAGTCTTCCACTGCCGGGGCTGGGCCCGGCCGCG GGAAGGACCGAAGGGGATACAGCGTGTCCCTGCGCGGGCT GCAAGAGGACTAAGCATGGATGGCAGCCGGAGTCAAGAG CAACCTCTGTCTTCCCAGATATGGTCCACCGTGCCTATT TAAAGGACACTTGAGCACCAAAAGTAATGCTGCAGTAGAC TGCTCGGTTCCAGTAAGCGTGAGTACCAGCATAAAGTATG CAGACCAACAACGAAGAGAGAACTCAAAAAGGAATTAGC ACAATGTGAAAAAGAGTTCAAATTAACATAAACTGCAATG CGAGCCAATTATAAAAAATAATTCCAAGTCACTTTTTTAATA CCTTACAAAAGCCCTCAGGCGAACCAGCAAATTGAGGATGA CATGTTAAAAGAAGAAATGAATGGATTTTCATCCTTTGCA AGGTCACTAGTACCTCTTCAGAGAGACTACACCTAAGTC TACATAAATCCAGTAAAGTCATCACAAATGGTCCCTGAGAA GAACTCCAGTTCTTCCCCGTCCAGTGTGGATTATGCAGCC TCCGGGCCCCGGAACTGAGCTCTGGAGCCCTGTATGGCA GAAGGCCCAGAAACACATTTCCCAAATTTCCACCGGTTTCA GTTAGTCATTTGAAAGCACCCAGTGGGGATCTTTTGGAT AAACATTCTGAACTCTTTTCTAACAAACAATTGCCATTCA CTCCTCGCACTTTAAAAACAGAAGCAAAATCTTTCTGTGTC ACAGTATCGCTATTATACACCTGCCAAAAGAAAAAAGGAT TTTACAGATCAACGGATAGAAGCTGAAACCCAGACTGAAT TAAGCTTTAAATCTGAGTTGGGGACAGCTGAGACTAAAAA CATGACAGATTTCAGAAATGAACATAAAGCAGGCATCTAAT TGTGTGACATATGATGCCAAAAGAAAAAATAGCTCCTTTAC CTTTAGAAGGGCATGACTCAACATGGGATGAGATTAAAGGA TGATGCTCTTCAGCATTCCTCACCAAGGGCAATGTGTGAG TATTCCCTGAAGCCCCCTTCAACTCGTAAATCTACTCTG	38 30 40

		ATGAAGAAGAAGTGTGTATCTGAGTTTCATTGAAGATGT AACAGATGAAATTTTGAACTTGGTTTATTTTCAAACAGG TTTTTAGAACGACTGTTTCGAGCGACATATAAAACAAAATA AACATTTGGAGGAGGAAAAAATGCGCCACCTGCTGCATGT CCTGAAAGTAGACTTAGGCTGCACATCGGAGGAAAACCTCG GTAAAGCAAAATGATGTTGATATGTTGAATGTATTTGATT TTGAAAAGGCTGGGAATTCAGAACCAAATGAATTAAAAAA TGAAAGTGAAGTAACAATTCAGCAGGAACGTCAACAATAC CAAAAGGCTTTGGATATGTTATTGTCGGCACCAAGGATG AGAACGAGATATTCCCTTCACCAACTGAATTTTTCATGCC TATTTATAAATCAAAGCATTGAGAAGGGTTATAATTCAA CAGGTGAATGATGAAACAAATCTTGAACTTCAACTTTGG ATGAAAATCATCCAAGTATTTGAGACAGTTTAACAGATCG GGAACTTCTGTGAATGTCATTGAAGGTGATAGTGACCCT GAAAAGGTTGAGATTTCAAATGGATTATGTGGTCTTAACA CATCACCTCCCAATCTGTTCAAGTTCTCCAGTGTCAAAGG CGACAATAATCATGACATGGAGTTATCAACTCTTAAAATC ATGGAAATGAGCATTGAGGACTGCCCCTTTGGATGTTTAAT CTTCATTAATAAATACCTCAAATGGCCAGTAACTCAAAAA AAAAAAAAAAAAAA	10
SST1	NM_001049.2	TGGTCATCGCACGGCGGCAGCTCCTCACCTGGATTTAGAA GAGCTGGCGTCCCCGCCCCCAAGCCTTTAAACTCTCGT CTGCCAGAACCCGCCAACTCTCCAGGCTTAGGGCCAGTTT CCGCGATTCTAAGAGTAATTGCGTGGGCACCTGTGCTGGG GCCAGGCGCAAGAAGGGAGTTGGTCTGCGCGAAGATCGT CAACCTGCTAACAGACCGCACATGCACTTTGCACCGACCA TCTACGTCTCAGTCTGGAGGTTGCGCACTTTGGCTGCTGA CGCGCTGGTGGTGCCTATTAATCATTTACCAGTCCAGAGC CGCGCCAGTTAATGGCTGTGCCGTGCGGTGCTCCACATC CTGGCTCTCCTCTCCACGGTCGCTGTGCCCCGGGCACCC CGGAGCTGCAAACTGCAGAGCCAGGCAACCGCTGGGCTG TGCGCCCCGCGCGCGCGGTAGGAGCCGCGCTCCCCGCGAG CGGTTGCGCTCTACCCGGAGGCGCTGGGCGGCTGTGGGCT GCAGGCAAGCGGTGCGGTGGGGAGGGAGGGCGCAGGCGGC GGGTGCGCGAGGAGAAAAGCCCCAGCCCTGGCAGCCCCACT GGCCCCCTCAGCTGGGATGTTCCCCAATGGCACCGCCTC CTCTCCTTCTCTCTCTCTAGCCCCAGCCCGGGCAGCTGC GGCGAAGGCGGCGGCAGCAGGGGCCCCGGGGCGGCGCTG CGGACGGCATGGAGGAGCCAGGGCGAAATGCGTCCCAGAA CGGGACCTTGAGCGAGGGCCAGGGCAGCGCCATCCTGATC TCTTTCATCTACTCCGTGGTGTGCCTGGTGGGGCTGTGTG GGAACCTCTATGGTCATCTACGTGATCCTGCGCTATGCCAA GATGAAGACGGCCACCAACATCTACATCCTAAATCTGGCC ATTGCTGATGAGCTGCTCATGCTCAGCGTGCCCTTCCTAG TCACCTCCACGTTGTTGCGCCACTGGCCCTTCGGTGCGCT GCTCTGCCGCTCGTGCTCAGCGTGGACGCGGTCAACATG TTCACCAGCATCTACTGTCTGACTGTGCTCAGCGTGGACC GCTACGTGGCCGTGGTGCATCCCATCAAGGCGGCCCCGCTA CCGCCGGCCCCACCGTGCCCAAGGTAGTAAACCTGGGCGTG TGGGTGCTATCGCTGCTCGTCATCCTGCCCATCGTGGTCT TCTCTCGCACCGCGGCCAACAGCGACGGCACGGTGGCTTG CAACATGCTCATGCCAGAGCCCGCTCAACGCTGGCTGGTG GGCTTCGTGTTGTACACATTTCTCATGGGCTTCCTGCTGC CCGTGGGGGCTATCTGCCTGTGCTACGTGCTCATCATTTGC TAAGATGCGCATGGTGGCCCTCAAGGCCGGCTGGCAGCAG CGCAAGCGCTCGGAGCGCAAGATCACCTTAATGGTGATGA TGGTGGTGATGGTGTGTTGTCATCTGCTGGATGCCTTTCTA	39 20 30 40

	CGTGGTGCAGCTGGTCAACGTGTTTGCTGAGCAGGACGACGCCACGGTGAGTCAGCTGTGCGTCATCCTCGGCTATGCCAACAGCTGCGCCAACCCCATCCTCTATGGCTTTCTCTCAGACAACCTCAAGCGCTCTTTCCAACGCATCCTATGCCTCAGCTGGATGGACAACGCCGCGGAGGAGCCGGTTGACTATTACGCCACCGCGCTCAAGAGCCGTGCCTACAGTGTGGAAGACTTCCAACCTGAGAACCTGGAGTCCGGCGGGCGTCTTCCGTAATGGCACCTGCACGTCCCGGATCACGACGCTCTGAGCCCCGGGCCACGCAGGGGGCCCTGAGCCAAAAGAGGGGGAGAATGAGAAGGGAAGGCCGGGTGC	
10	GAAAGGGACGGTATCCAGGGCGCCAGGGTGCTGTGCGGGATAACGTGGGGCTAGGACACTGACAGCCTTTGATGGAGGAACCCAAGAAAGGCGCGGACAATGGTAGAAGTGAGAGCTTTGCTTATAAACTGGGAAGGCTTTTCAGGCTACCTTTTTCTGGGTCTCCCACCTTTCTGTTCCCTCCCTCCACTGCGCTTACTCCTCTGACCCTCCTTCTATTTTCCCTACCCTGCAACTTCTATCTTTCTTCCGCACCGTCCCGCCAGTGCAGATCACGAATCATTAACAACCTCATTCTGATCCTCAGCCCCTCCAGTCGTTATTTCTGTTTGTTTAAGCTGAGCCACGGATACCGCCACGGGTTTCCCTCGGCGTTAGTCCCTAGCCGCGCGGGGCCGCTGTCCAGGTTCTGTCTGGTGCCCTACTGGAGTCCCGGGAATGACCGCTCTCCCTTTGCGCAGCCCTACCTTAAGGAAAGTTG	
20	GACTTGAGAAAGATCTAAGCAGCTGGTCTTTTCTCCTACTCTTGGGTGAAGGTGCATCTTTCCCTGCCCTCCCCTGTCCCCTCTCGCCGCCCGCCGCCACCACCCTCTCACTCCACCAGAGTAGAGCCAGGTGCTTAGTAAATAGGTCCCGCGCTTCGAACTCCAGGCTTTCTGGAGTTCCCACCCAAGCCCTCCTTTGGAGCAAAGAAGGAGCTGAGAACAAGCCGAATGAGGAGTTTTTATAAGATTGCGGGGTCGGAGTGTGGGCGCGTAATAGGAATCACCCCTCCTACTGCGCGTTTTTCAAAGACCAAGCGCTGGGCGCTCCCGGGCCGCGCGTCTGCGTTAGGCAGGGCAGGGTAGTGCAGGGCACACCTTCCCCGGGGTTCGGGGTTTCGGGTTCGGTTGCAGGGCTGCAGCCCGCCTTGGCTTTCTCCCTCACCCAAGTTTCCGGAGGAGCCGACCTAAAAGTAACAA	
30	TAGATAAGGTTTCTTGCTCCAGTGTATCTCAAAGAACCGGCGCCAGGGGCGGGGACCTAGGGCGACGTCTTCAGAGTCGCCAGTGTTGGCGGTGTGCGCGCAACCTGCAGGCTCCCGAGTGGGGCCTGCCTGGTCTCTAGAGGGTTGCTGCCTTTCAAGCGGTGCCTAAGAAGTTATTTTCTTGTTAACATATATATTTATTAATTTATTTGTGCTGTTGGAAAATGTGTCTCTGCTTTCTTTCTCTGCTTGCTTAGCCCCAGGTCTTTTCTTTGGGACCCTGGGGGCGGGCATGGAAGTGGAAGTAGGGGCAAGCTCTTGCCCCACTCCCTGGCCATCTCAACGCCTCTCCTCAATGCTGGGCCCTCTTATCTCATCCTTTTCTCTAGCTTTTCTATTTTGTATTGTGTTGAGTGAAGTTTGGAGATTTTTCA	
40	TACTTTTCTTACTATAGTCTCTTGTTTGTCTTATTAGGATAATACATAAATGATAATGTGGGTTATCCTCCTCTCCATGCACAGTGGAAAGTCCTGAACTCCTGGCTTTCCAGGAGACATATATAGGGGAACATCACCCATATATATAATTTGAGTGTATATATTTATATATATGATGTGGACATATGTATACTTATCTTGCTCCATTGTCATGAGTCCATGAGTCTAAGTATAGCCAC	
	TGATGGTGACAGGTGTGAGTCTGGCTGGAACACTTTCAGTTTCAGGAGTGCAAGCAGCACTCAAACCTGGAGCTGAGGAACTAATTTCAGACAGAGACTTTAATCACTGCTGAAGATGCCCTGCTCCCTCTGGGTTCCAGCAGAGGTGATTCTTACATATGATCCAGTTAACATCATCACTTTTTTTGAGGACATTGAAAGTGAAATAATTTGTGTCTGTGTTTAATATTACCAACTAC	

		ATTGGAAGCCTGAGCAGGGCGAGGACCAATAATTTTAATT ATTTATATTTTCTGTATTGCTTTAGTATGCTGGCTTGTAC ATAGTAGGCACTAAATACATGTTTGTGGTTGATTGTTTA AGCCAGAGTGTATTACAACAATCTGGAGATACTAAATCTG GGGTTCTCAGGTTCACTCATTGACATGATATACAATGGTT AAAATCACTATTGAAAAATACGTTTTGTGTATATTTGCTT CAACAACTTTGTGCTTTTCTGAAAGCAGTAACCAAGAGTT AAGATATCCCTAATGTTTTGCTTAAACTAATGAACAAATA TGCTTTGGGTCATAAATCAGAAAGTTTAGATCTGTCCCTT AATAAAAAATATATATTACTACTCCTTTGGAAAATAGATTT TTAATGGTTAAGAACTGTGAAATTTACAAATCAAAATCTT AATCATTATCCTTCTAAGAGGATACAAATTTAGTGCTCTT AACTTGTTACCATTGTAATATTAATAAATAAACAGATGT ATTATGCTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	10
SST3	NM_001051.4	CTGCATCTCTCCCTCTCACCCGTGTCTCCTCTCCTCTCTT TCCTTCTCGTCTTCTCCCTGTACGCATCTCTCATCACTC CCCCCATTCTGCCTTTTCTCCTACTCAGGCTCCTCTCTC CCTCTCCCTCTCTCTCTCTCCCCCTCCCTCTTCTCTCTC TCTCTCTTTCTCCACCTCCTCCCGACCCCTTTCCCTCT ATTTCTATTGGCTTCTGTGTCCCTTGCTCCCCCTCTTCTCT TCCTCACCCCTGGGAAGCTTCTCCCCCTATCCTTGCCCT GCCCCCCCAGGATGTGTCTGGAGATGGGGGGTGACGTAC CAGGCTCTGGTTGGGAAGTCAGGGCCGGAGACCAGATGGG AGAGGCTCTGTGGACAGCCGTGGCCGAGGGCCTGGGAGGG AACCTGAGCCCGCAAGCGGTCTAGAAGTGGGTGCCTTGTTG GGGACCCTAGTTAGGAGTGCCCTGGGGGCACCTGGGGACT GGGCAGGGAGAGGGGACAGCAGAATGATAACCAGCCTGGC GGCAAGGAGGGAAGCCCTCACCCCATGGGCAGGCAAATAG CTGACTGCTGACCACCCTCCCCTCAGCCATGGACATGCTT CATCCATCATCGGTGTCCACGACCTCAGAACCTGAGAAATG <u>CCTCCTCGGCCTGGCCCCCAGATGCCACCCTGGGCAACGT</u> <u>GTGGCGGGCCCAAGCCCGGCAGGGCTGGCCGTGAGTGGC</u> GTTCTGATCCCCCTGGTCTACCTGGTGGTGTGCGTGGTGG GCCTGCTGGGTAACTCGCTGGTCATCTATGTGTCTCTGCG GCACACGGCCAGCCCTTCAGTCACCAACGCTACATCCTC AACCTGGCGCTGGCCGACGAGCTCTTCATGCTGGGGCTGC CCTTCCTGGCCGCCCAGAACGCCCTGTCTACTGGCCCTT CGGCTCCCTCATGTGCCGCCTGGTCATGGCGGTGGATGGC ATCAACCAGTTCACCAGCATATTCTGCCTGACTGTCTATGA GCGTGGAACCGCTACCTGGCCGTGGTACATCCACCCGCTC GGCCCGCTGGCGCACAGCTCCGGTGGCCCGCACGGTCAGC GCGGCTGTGTGGGTGGCCTCAGCCGTGGTGGTGTGCTGCCCC TGGTGGTCTTCTCGGGAGTGCCCCGCGGCATGAGCACCTG CCACATGCAGTGGCCCGAGCCGGCGGGCGGCTGGCGAGCC GGCTTCATCATCTACACGGCCGCACTGGGCTTCTTCGGGC CGCTGCTGGTCATCTGCCTCTGCTACCTGCTCATCGTGGT GAAGGTGCGCTCAGCTGGGCGCCGGGTGTGGGCACCCTCG TGCCAGCGGCGGCGGCGCTCCGAACGCAGGGTCACGCGCA TGGTGGTGGCCGTGGTGGCGCTCTTCGTGCTCTGCTGGAT GCCCTTCTACGTGCTCAACATCGTCAACGTGGTGTGCCCA CTGCCCCGAGGAGCCTGCCTTCTTTGGGCTCTACTTCCTGG TGGTGGCGCTGCCCTATGCCAACAGCTGTGCCAACCCCAT CCTTTATGGCTTCTCTCCTACCGCTTCAAGCAGGGCTTTC CGCAGGGTCCTGCTGCGGCCCTCCCCCGGTGTGCGCAGCC AGGAGCCCACTGTGGGGCCCCCGGAGAAGACTGAGGAGGA GGATGAGGAGGAGGAGGATGGGGAGGAGAGCAGGGAGGGG	40

	GGCAAGGGGAAGGAGATGAACGGCCGGGTGACCCAGATCA CGCAGCCTGGCACCAGCGGGCAGGAGCGGCCGCCAGCAG AGTGGCCAGCAAGGAGCAGCAGCTCCTACCCCAAGAGGCT TCCACTGGGGAGAAGTCCAGCACGATGCGCATCAGCTACC TGTAGGGGCCTGGGGAAAGCCAGGATGGCCCCGAGGAAGAG GCAGAAGCCGTGGGTGTGCCTAGGGCCTACTTCCCAAGGT GCCACAGGCCCATGATGGGATGTTGAGGGGCCTGGACTTT GATGCTATTGCTGCCAGGTCTTGCTGTGTGACCTTGGGTA GGTTGCTTCTACTCTCTGGGCCTTGTTTTCTCCTCTGTGA CTCAGGGATAGGAGTCATCAGCCTGGATGAGCTATGTCAG ATGAGAGGTTTTGGAGGGCACTGTTGCTGGGCTGACCTGGC TGAGCAGGCAAAAGGTGGGTGCAGACTGGCCTCCCCCAG GGATGGAGTGTCTTGGGGCATCAACTAGAATCTTGGCCCT CAGAGGGATAAAACCAAGGCCAGGATTTCTTGGGCTCAGAG TCAGGAACACAGGAGCTGCTGGGGGCTGGGCTGGAAACCT AAACAGAAGAAAGCCTAACCCGGTGGGAGGAGTGGGGCAG AAATGGTCAGGCCCCAGATCAGCTCCCTCCCCTCGACTGT GAGGCCTTGGACCAGCTCTGCTCCTCTCTAGGCCTCAGGC TTCACCTGGGTAAAACCCAACAACCTCTACACCCTTTTGG CCCAGGCAGTCAATGCTGGAGGTCCTGTGCTCCTGGACGG GAAGAGCAGGTGAATTTCTGCTCATGGAAGCGAATGAAG TCCAGCTTCAGGGTCTCTCACTGCCTGGGCTTTTGCAAGG CCCTGCATCTACTTTTGTACTTGTCATTTTGTATTCTGTTT TCTTAAAGAGGGACCTCGAACTGCATAAGCTTAGGCCACC CAAAGCCTGGCTCTGCCCCCTGCTGAGGTGAGCCACCCAAT CCCCAAGGAAGCTCATGTTGGGTCTTATGGCTGGAGTAGG GGCCCCCGGGGGTTCCCAGGTCTTTTGAGGGCTTCCAGGC ACCTCCTTGTAGGAAGGGCCATCCCTGTTCTCTCCTTGT GACCCATATTCTCCCTTCCCTGGAGACCGAGACAGGGACCC AGCCCATGAGGACTGGCATGGAAAGGCAGAGTGTCTGAAG AGCGCTGTGAGGAGAAGGAAGAGGAAGGGAGAAGAGGAAG AGGAAGGAGAAGGAAGAGGAAGACAAGGGGGAAAGGGGAG GATGAGGAGGGGGAAGGAGAAGTACAGATCTGTTTCTCTGG AGCCGTCTTTGGCCCCCTGGGCTGAGCTCAGTGGTAGCA TCTGTGAACCTGAGTTGCCGACAACAGCCCCACCCAACCA GTACTGAGGGAAGGACACGATCAGGGTGGAACAGCCAGGG TGCAATGGCAAATGCACAGAGTACAGACAGGCACAGGGCC TGCGTCCCTGAGGGGCCTCAGAGTGCTGCCAAGAGGGCTC AGGCCTTAATAAAGCCCTAGGGTGGAGCTGGCTACCAGGG ACATTGGGAGGACTGGGGAGCTCCCTCCCCATGCTCTATC ATCCTGGAGACTACAGGTCGGGAGGCCCAGGGAAGACAAG AAGAGGCTGAAGTGGGACTGTGGAGGGGGACCATGGGGAG CAGCCACCATCCAAGGCTGGGCCTAGACTCCCTCCCAGAG ATGGTCCCTCAGAGCTGTGGTGAAGGCTGGCCCTGGGAGGG TGAGACCCCCGGTGAAATCCTTCCGCTTCCCCACCCCTTG CAGAGGGCAGGGGTCTCAGGGAAAGCACAGGAACCAGAC TTTTGGAGACTTGGATCTTCAGCACACCTCAGGGTCTTG GCTGGCATTGGCCTTCCGGGCCTCAATTTCCCCATCAACA AATGGAGATGAATCCCAGCTTGGCTGCCTCCTGGGATCTA ACGAGAAAATGAGTCATGTGAGGTAACCTCCAGGCTCACT GCAATGGGTACGGTGGGGTGTATCAGATTATAAAGTGGGG GTGCCCTCCTCACCCCCAGGCTTGGCCTATACCCCCCTCT CCATCAAGTGGCCTCTCTGTGTCTGTCTTTGGGGTGAGG ACACTGTAGGCCATGAGAAATGGGCAGTTGGGGGAGTGTGAG GGCCAAGGGTTAGGGAGGCAGGGCTTGGGGAGAGTGTGGG ACCATCAGAAGAGAAGGAAGTTTACAAAACCACATTTTGT GTGGAGATGGAGGCTGGAGGCCCGGCCCTGGGACTTGGTC	10 20 30 40
--	---	---

		TGGGGTTTCTTGAGGAAGATCTGAGGGTCCAAGGGAGGAA GGATGCCCTGGCCTTCTGGCCTTCTCTGGCTGATCCTGCC TTCTTGCTGCCTAGGACAGGAGAGTAATGTCCTAGAAATGG TCCCTGGGAGGCCAGTTAGGAAACCCCTTGTGCTTCTGT CTCTAGCTCTTGTCAATAAAGACGGTGACACCTGAAAAAA AAAAAAAAAAAA		
SST4	NM_001052.2	CCGAGCTCTCTGGCGCAGCGCTAGCTCCGCCGCGCTCAGC TGCCCTGCGCCGGCACCCCTGGTCATGAGCGCCCCCTCGA CGCTGCCCCCGGGGGCGAGGAAGGGCTGGGGACGGCCTG GCCCTCTGCAGCCAATGCCAGTAGCGCTCCGGCGGAGGGC GAGGAGGCGGTGGCGGGGGCCGGGGACGCGCGGGCGGCGG GCATGGTCGCTATCCAGTGCATCTACGCGCTGGTGTGCCT GGTGGGGCTGGTGGGCAACGCCCTGGTCATCTTCGTGATC CTTCGCTACGCCAAGATGAAGACGGCTACCAACATCTACC TGCTCAACCTGGCCGTAGCCGACGAGCTCTTCATGCTGAG CGTGCCCTTCGTGGCCTCGTCGGCCGCCCTGCGCCACTGG CCCTTCGGCTCCGTGCTGTGCCGCGCGGTGCTCAGCGTCG ACGGCCTCAACATGTTCAACCAGCGTCTTCTGTCTCACCCT GCTCAGCGTGGACCGCTACGTGGCCGTGGTGCACCCTCTG CGCGCGGCGACCTACCGGCGGCCAGCGTGGCCAAGCTCA TCAACCTGGGCGTGTGGCTGGCATCCCTGTTGGTCACTCT CCCCATCGCCATCTTCGAGACACCAGACCGGCTCGCGGC GGCCAGGCCGTGGCCTGCAACCTGCAGTGGCCACACCCGG CCTGGTCGGCAGTCTTCGTGGTCTACACTTTCCTGCTGGG CTTCCTGCTGCCCGTGTGGCCATTGGCCTGTGCTACCTG CTCATCGTGGGCAAGATGCGCGCCGTGGCCCTGCGCGCTG GCTGGCAGCAGCGCAGGCGCTCGGAGAAAGAAAATCACCAG GCTGGTGTGATGGTCGTGGTCGTCTTTGTGCTCTGCTGG ATGCCTTTCTACGTGGTGCAGCTGCTGAACCTCTTCGTGA CCAGCCTTGATGCCACCGTCAACCACGTGTCCCTTATCCT TAGCTATGCCAACAGCTGCGCCAACCCCATTTCTATGGC TTCTCTCCGACAACCTCCGCGGATTCTTCAGCGGGTTTC TCTGCTGCGCTGCTGCCCTCCTGGAAGGTGCTGGAGGTGC TGAGGAGGAGCCCCCTGGACTACTATGCCACTGCTCTCAAG AGCAAAGGTGGGGCAGGGTGCAATGTGCCCCCACTCCCT GCCAGCAGGAAGCCCTGCAACCAGAACCCGGCGCAAGCG CATCCCCCTCACCAGGACCACCACCTTCTGAGGAGCCCTT CCCCTACCCACCTGCGT	41	10 20 30
SST5	NM_001053.3	ATGCCTGCATGTGCTGGTTCAGGGACTCACCACCCTGGCG TCCTCCCTTCTTCTCTGAGAGCCTGACGCACCCAGGG CTGCCGCCATGGAGCCCCGTTCAGCCTCCACGCCAG CTGGAACGCCCTCCTCCCCGGGGGCTGCCCTTGAGGCGGT GACAACAGGACGCTGGTGGGGCCGGCGCCCTCGGCAGGGG CCCGGGCGGTGCTGGTGGCCGTGCTGTACCTGCTGGTGTG TGCGGCCGGGCTGGGCGGGAACACGCTGGTCATCTACGTG GTGCTGCGCTTCGCCAAGATGAAGACCGTCACCAACATCT ACATTCTCAACCTGGCAGTGGCCGACGTCTGTACATGCT GGGGCTGCCTTTCTTGCCACGCAGAACGCCGCGTCTTC TGGCCCTTCGGCCCCGTCTGTGCCGCTGGTCATGACGC AGTCATGAGCGTGGACCGCTACCTGGCAGTGGTGCACCCG CTGAGCTCGGCCCGCTGGCGCCGCCGCGTGTGGCCAAGC TGGCGAGCGCCGCGGCCCTGGGTCTGTCTGTGTCATGTC GCTGCCGCTCCTGGTGTTCGCGGACGTGCAGGAGGGCGGT ACCTGCAACGCCAGCTGGCCGGAGCCCGTGGGGCTGTGGG GCGCCGTCTTCATCATCTACACGGCCGTGCTGGGCTTCTT CGCGCCGCTGCTGGTCATCTGCCTGTGCTACCTGCTCATC	42	40

		GTGGTGAAGGTGAGGGCGGCGGGCGTGC GCGTGGGCTGCG TGCGGCGGCGCTCGGAGCGGAAGGTGACGCGCATGGTGT GGTGGTGGTGTGCTGGTGTTCGCGGATGTTGGCTGCCCTTC TTCACCGTCAACATCGTCAACCTGGCCGTGGCGCTGCCCC AGGAGCCCCGCTCCGCGGCTCTACTTCTTCGTGGTCAT CCTCTCCTACGCCAACAGCTGTGCCAACCCCGTCTCTAC GGCTTCCTCTCTGACAACTTCCGCCAGAGCTTCCAGAAGG TTCTGTGCCTCCGCAAGGGCTCTGGTGCCAAGGACGCTGA CGCCACGGAGCCGCGTCCAGACAGGATCCGGCAGCAGCAG GAGGCCACGCCACCCGCGCACCGCGCCGACGCCAACGGGC TTATGCAGACCAGCAAGCTGTGAGAGTGCAGGCGGGGGGT GGGCGGCCCCGTGTCACCCCAGGAGCGGAGGTTGCACTG CGGTGACCCCCACCATGACCTGCCAGTCAGGATGCTCCC CGGCGGTGGTGTGAGGACAGAGCTGGCTGAAGCCAGCTG GGGTAGACACAGGGCAGTAGGTTCCCCACCGTGACCGACC ATCCCCTCTAACCGTCTGCCACACAGCGGGGGCTCCCGGG AGGTAGGGGAGGTGGCCAGACCGGTGGGGGGCTCCGCCAT GCCGTGCAAGTGCTCAGGGCCGCTCACCCTCCATCTGGC CCCAGCCCATGCCGGCTTCCCTCTGGGGAGCGACTTTTC CAGAAGGCCGGCCAGGCGAGAGGGTCTTCCTGACGGCGGA GCTGACCTGCCCGGCCACCAGCTGCATGTCAGCTCCGAG CCACCGGGTCCCGTCCAAGGCTGCTCTGCTAAGTTAAAG ACACCCGAAAGCGCTTGACTCAGGTCCCCGGAGTCCCTGG CCAGGGCCCCAGCCCCTCGCTTGCCCTGCACTGTGTGGAC TCTGGGGATGCAGGTGTAAGGGGAGTGTGGCTGGGCAGCC CCTGGTCAGCCAGGGTCACGCCTGTCTGGGGGGCCCCACC CTGCTGCCCCGACACCCCCCATGGGAGGCTGCGGGCGGCAG TTGCTGTCTCAGAGAGGGGAGTGTGGGGGCTTGGGCGCTG GCCTAGCCAGGGGCGAGGTGGGGAGGCGGCTGGTGCAGAG GAGAGCTGGGGGCTGAGGTTGGGGTGAAGGCTGCAGCCCT CCAGGCTGCTGGGGGTGCAGATGGCTGTGCCGTGCTGAGA TTGGCTCTGTCTGGAGGGGTCCAGTGTGGGGTGCCTGAGG GCACTAGGGAGAGGTGCTCCTGCTGCAGGAGGACCTGAGG GTCAGGGCTTGAGAGAGGACAGGGAACCTGCGGCCGTCTCT TCTGCTTTGGGGCAGGGGCTCTGGCCCCGGGAGAGGGAACG GGGACAGGAGCAGAGGACGGTCATCCAGGCGCAGCGGGGA GCTGCTCCCCAGGCCACAGCAGACAGCACTGCTGAGAGGC AGCGGCCGCGGGGTGACGCAAATGGCAGGCCCTGGGAAT CCCGCCGCTCCACCTAGAATTGTCTACCTCCCCCACC CCAAACACCAGCTTTTCCTGGCGCCCCAGGCCAGAACGT GGGCCCAGAGAGCCTTGCTGGGGTCTCTGGGGCACCTTGG CCTTGCTCTGAGGCTGGAAGGAGAAGGACCAGGGTGCGGC ATCACTCGGCCTCAGGGACCCCTCTGCCCTGCCCAGCACT GGCCCCGACCCGTGCTCCCGCCGTCTGCCAGAGCAGGAC CTCAACCTCCTGGAGGGCACAGGGAGCGGCTGAGTGGGCA CAAATCCTGGCAGGAGAAAGGCCCAGGCTGAGGCCAGGCC TGGGAAACATCCAAGCAGTGAGGACACGCGTGTTTGACAA CTGCTCCCCCTGAATAAATGCGAGGATAAATGTTT	10
		CCCCCGGCGGAGCCAGCTGCTGCTCTTCGGTGCTGGCCCC GGTGCCGGCCCCGTTGCCAGGGAACAGGCTCCCGGCAGC CCCCGCGGCCCGGAGTCCATCCCGCTCCTCCGGCCCCGC GGGGCCGACGAGTCCGGAGGGGCTGCCGCGGAGCCCCCA GGTTTCCCTAGATGACAAATAAACATTCCTTTTCTGCGT GAAGATAGTCTGTGGAAACCTTGGCCATGGCATCGATATC AGAGCCTGTTACATTTCAGAGAGTTCTGCCCCGTTGTACTAT CTCCTCAATGCCATTCCGACAAAGATCCAGAAGGGTTTCC GCTCTATCGTGGTCTATCTCACGGCCCTCGACACCAACGG	20
		TECPR2	30
	NM_001172631.1	CCCCCGGCGGAGCCAGCTGCTGCTCTTCGGTGCTGGCCCC GGTGCCGGCCCCGTTGCCAGGGAACAGGCTCCCGGCAGC CCCCGCGGCCCGGAGTCCATCCCGCTCCTCCGGCCCCGC GGGGCCGACGAGTCCGGAGGGGCTGCCGCGGAGCCCCCA GGTTTCCCTAGATGACAAATAAACATTCCTTTTCTGCGT GAAGATAGTCTGTGGAAACCTTGGCCATGGCATCGATATC AGAGCCTGTTACATTTCAGAGAGTTCTGCCCCGTTGTACTAT CTCCTCAATGCCATTCCGACAAAGATCCAGAAGGGTTTCC GCTCTATCGTGGTCTATCTCACGGCCCTCGACACCAACGG	40
TECPR2	NM_001172631.1	CCCCCGGCGGAGCCAGCTGCTGCTCTTCGGTGCTGGCCCC GGTGCCGGCCCCGTTGCCAGGGAACAGGCTCCCGGCAGC CCCCGCGGCCCGGAGTCCATCCCGCTCCTCCGGCCCCGC GGGGCCGACGAGTCCGGAGGGGCTGCCGCGGAGCCCCCA GGTTTCCCTAGATGACAAATAAACATTCCTTTTCTGCGT GAAGATAGTCTGTGGAAACCTTGGCCATGGCATCGATATC AGAGCCTGTTACATTTCAGAGAGTTCTGCCCCGTTGTACTAT CTCCTCAATGCCATTCCGACAAAGATCCAGAAGGGTTTCC GCTCTATCGTGGTCTATCTCACGGCCCTCGACACCAACGG	43

[illegible]

		CTACTCGGGTCCCGGCTATGGCATCCTCAGCTTGGTGGTC TCCGAGAAGTATATCTGGTGCCTGGACTACAAAGCGGGCC TGTTCTGCAGCGCGTTGCCGGGCGCCGGGCTGCGCTGGCA GAAGTTTGAAGATGCTGTCCAGCAGGTGGCAGTCTCGCCC TCAGGAGCCCTTCTCTGGAAAGATTGAACAGAAATCTAACC GGGCTTTTGCTTGTGGGAAAGTCACCATCAAGGGGAAGCG GCACTGGTACGAAGCCCTGCCCCAGGCAGTGTTTGTGGCC CTGAGCGATGACACGGCCTGGATCATCAGGACCAGTGGGG ACCTATACTTGCAGACAGGTCTGAGCGTGGATCGCCCTTG TGCCAGAGCCGTAAAGGTGGACTGTCCCTACCCGCTGTCC CAGATCACAGCCCCGAACAATGTGGTGTGGGCGCTGACAG AGCAGAGGGCCCTCCTGTACCGGGAGGGCGTGAGCAGCTT CTGTCCGGAAGGCGAGCAGTGGAAGTGTGACATTGTTCAGC GAAAGGCAAGCTTTAGAACCCGCTCTGCATAACGCTCGGGG ATCAGCAGACTCTCTGGGCCCTGGACATCCATGGGAACCT GTGGTTCAGAACTGGCATTATTTCCAAGAAGCCCCAAGGA GATGACGACCATTGGTGGCAAGTGAGCATCACGGACTATG TGGTGTGTGACCAGTGCAGCTTATTTTCAGACGATAATCCA TGCCACTCACTCGGTGGCCACAGCAGCCCCAAGCCCCGTA GAAAAGGTGGCAGATAAGCTGCGCATGGCGTTTTTGGTCCC AGCAGCTTCAGTGCCAGCCAAGCCTTCTCGGGGTCAATAA CAGCGGTGTCTGGATCTCCTCGGGCAAGAATGAATTCAC GTCGCTAAGGGAAGTCTCATAGGCACCTACTGGAATCATG TGGTTCCTCGTGGGACAGCTTCTGCTACAAAATGGGCCCT TGTGTTGGCTTCTGCAGCTCCACGAAGGAAGGAAGCTTC CTGTGGCTGTGCCAGAGCAGCAAGGACCTGTGCAGCGTCA GCGCCAGAGCGCACAGTCGCGGCCCTCCACGGTGCAGCT GCCTCCCGAAGCCGAGATGCGCGCCTATGCCGCTGCCAG GATGCGCTGTGGGCGCTGGACAGCCTCGGCCAGGTGTTCA TCAGGACGCTCTCCAAGAGCTGCCCCACGGGCATGCACTG GACCAGGCTGGACCTCTCCCAGCTAGGAGCTGTAAAT'TG ACAAGCTTGGCATGTGGAAATCAGCACATCTGGGCCTGTG ATTCCAGGGGTGGAGTTTACTTCCGTGTAGGGACTCAGCC TCTCAATCCCAGTCTCATGCTTCCAGCCTGGATAATGATT GAGCCACCTGTCCAGGTAAGCAGAAGT'TAGCTGGTGGAAC TCACTCTTCAGTAAGACAGAACTGTGAGGATGCTGGTAC TGGGAAAAAGGATCTGCACAGCCTCTAGAGGCCCTCCAGC AAATGCGGGGAGCCATGCCCCAGGGTCTACACACTCTCG TTCATCAACATCACAACTGGAATTCGGGATTTGTGAAGTT TAGAGCTGAACAGACTGTTACAGATTATGAGTCAACACGT ATATTTTCTCTTTCAAAAATAATAATATTTTCGTTTTTGACT TTTTACTAAGTGAATATTATTTTTTAAATCTGCCTATATA TTGGAACCTCTATTTTATAATAATAATGATAATAAATCAG TACCCAGAAGTATAAAGAAGGTAAAAGTTACTTTGAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	10
		TTTTAGAGAATTACTCCAAATTCATCATGATTGAAGACAA TAAGGAGAACAAAGACCATTCCTTAGAAAAGGGGAAGAGCA AGTCTCATTTTTTCCCTTAAAGAATGAAGTTGGAGGACTTA TAAAAGCCCTGAAAACTTTTCAGGAGAAGCATGTGAATCT GTTACATATCGAGTCCCCGAAAAATCAAAAAGAAGAACTCA GAATTTGAGATTTTTGTTGACTGTGACATCAACAGAGAAC AATTGAATGATATTTTCATCTGCTGAAGTCTCATACCAA TGTTCTCTCTGTGAATCTACCAGATAATTTTACTTTGAAG GAAGATGGTATGGAACTGTTCCCTTGGTTTCCAAAGAAGA TTTCTGACCTGGACCATGTGCCAACAGAGATTCTGATGTA TGGATCTGAACTAGATGCAGACCATCCTGGCTTCAAAGAC AATGTCTACCGTAAACGTCGAAAGTATTTTGC GGACTTGG	20
		TTTTAGAGAATTACTCCAAATTCATCATGATTGAAGACAA TAAGGAGAACAAAGACCATTCCTTAGAAAAGGGGAAGAGCA AGTCTCATTTTTTCCCTTAAAGAATGAAGTTGGAGGACTTA TAAAAGCCCTGAAAACTTTTCAGGAGAAGCATGTGAATCT GTTACATATCGAGTCCCCGAAAAATCAAAAAGAAGAACTCA GAATTTGAGATTTTTGTTGACTGTGACATCAACAGAGAAC AATTGAATGATATTTTCATCTGCTGAAGTCTCATACCAA TGTTCTCTCTGTGAATCTACCAGATAATTTTACTTTGAAG GAAGATGGTATGGAACTGTTCCCTTGGTTTCCAAAGAAGA TTTCTGACCTGGACCATGTGCCAACAGAGATTCTGATGTA TGGATCTGAACTAGATGCAGACCATCCTGGCTTCAAAGAC AATGTCTACCGTAAACGTCGAAAGTATTTTGC GGACTTGG	30
TPH1	NM_004179.2	TTTTAGAGAATTACTCCAAATTCATCATGATTGAAGACAA TAAGGAGAACAAAGACCATTCCTTAGAAAAGGGGAAGAGCA AGTCTCATTTTTTCCCTTAAAGAATGAAGTTGGAGGACTTA TAAAAGCCCTGAAAACTTTTCAGGAGAAGCATGTGAATCT GTTACATATCGAGTCCCCGAAAAATCAAAAAGAAGAACTCA GAATTTGAGATTTTTGTTGACTGTGACATCAACAGAGAAC AATTGAATGATATTTTCATCTGCTGAAGTCTCATACCAA TGTTCTCTCTGTGAATCTACCAGATAATTTTACTTTGAAG GAAGATGGTATGGAACTGTTCCCTTGGTTTCCAAAGAAGA TTTCTGACCTGGACCATGTGCCAACAGAGATTCTGATGTA TGGATCTGAACTAGATGCAGACCATCCTGGCTTCAAAGAC AATGTCTACCGTAAACGTCGAAAGTATTTTGC GGACTTGG	44
		TTTTAGAGAATTACTCCAAATTCATCATGATTGAAGACAA TAAGGAGAACAAAGACCATTCCTTAGAAAAGGGGAAGAGCA AGTCTCATTTTTTCCCTTAAAGAATGAAGTTGGAGGACTTA TAAAAGCCCTGAAAACTTTTCAGGAGAAGCATGTGAATCT GTTACATATCGAGTCCCCGAAAAATCAAAAAGAAGAACTCA GAATTTGAGATTTTTGTTGACTGTGACATCAACAGAGAAC AATTGAATGATATTTTCATCTGCTGAAGTCTCATACCAA TGTTCTCTCTGTGAATCTACCAGATAATTTTACTTTGAAG GAAGATGGTATGGAACTGTTCCCTTGGTTTCCAAAGAAGA TTTCTGACCTGGACCATGTGCCAACAGAGATTCTGATGTA TGGATCTGAACTAGATGCAGACCATCCTGGCTTCAAAGAC AATGTCTACCGTAAACGTCGAAAGTATTTTGC GGACTTGG	40

		CTATGAACTATAAACATGGAGACCCCATTCCAAAGGTTGA ATTCAGTGAAGAGGAGATTAAAGACCTGGGGAACCGTATTC CAAGAGCTCAACAACTCTACCCAACCCATGCTTGCAGAG AGTATCTCAAAAACCTACCTTTGCTTTCTAAATATTGTGG ATATCGGGAGGATAATATCCCACAATTGGAAGATGTCTCC AACTTTTTTAAAAGAGCGTACAGGTTTTTCCATCCGTCCTG TGGCTGGTTACTTATCACCAAGAGATTTCTTATCAGGTTT AGCCTTTTCGAGTTTTTCACTGCACTCAATATGTGAGACAC AGTTCAGATCCCTTCTATACCCAGAGCCAGATACCTGCC ATGAACTCTTAGGTCATGTCCCGCTTTTGGCTGAACCTAG TTTTGCCCAATTCTCCCAAGAAATTGGCTTGGCTTCTCTT GGCGCTTCAGAGGAGGCTGTTCAAAAACGGCAACGTGCT ACTTTTTCACTGTGGAGTTTGGTCTATGTAAACAAGATGG ACAGCTAAGAGTCTTTGGTGTGGCTTACTTTCTTCTATC AGTGAACCTCAAAACATGCACCTTCTGGACATGCCAAAGTAA AGCCCTTTGATCCCCAAGATTACCTGCAACAGGAATGTCT TATCACAACTTTTCAAGATGTCTACTTTGTATCTGAAAGT TTTGAAGATGCAAAAGGAGAAGATGAGAGAATTTACCAAAA CAATTAAGCGTCCATTTGGAGTGAAGTATAATCCATATAC ACGGAGTATTCAGATCCTGAAAGACACCAAGAGCATAACC AGTGCCATGAATGAGCTGCAGCATGATCTCGATGTTGTCA GTGATGCCCTTGCTAAGGTCAGCAGGAAGCCGAGTATCTA ACAGTAGCCAGTCATCCAGGAACATTTGAGCATCAATTTCG GAGGTCTGGGCCATCTCTTGCTTTCCCTTGAACACCTGATC CTGGAGGGACAGCATCTTCTGGCCAAACAATATTATCGAA TTCCACTACTTAAGGAATCACTAGTCTTTGAAAATTTGTA CCTGGATATTCTATTTACCACTTATTTTTTTTGTGTTAGTTT TATTTCTTTTTTTTTTTGGTAGCAGCTTTAATGAGACAAT TTATATAACCATACAAGCCACTGACCACCCATTTTTAATAG AGAAGTTGTTTGACCCAATAGATAGATCTAATCTCAGCCT AACTCTATTTTCCCAATCCTCCTTGAGTAAAATGACCCT TTAGGATCGCTTAGAATAACTTGAGGAGTATTATGGCGCT GACTCATATTGTTACCTAAGATCCCCTTATTTCTAAAGTA TCTGTTACTTATTGC	10
		GGCCACCCGACAGAACAGAGCTTCCGGGACCCACGCCTCGT TTGCACTGGGTGCTGGACAGCCGACGCAACTACAAATGGG GCGGAGCTTTCCGGCACTGGAGCAGCTAATTTGCATATAGG AATGAGGTGCGGCTCGGCTTCCATGGGCCAATTTTACAGA TAGGGCGGTATTTCTGCCCCCTAACCAGAAAGTGGGATACA GAGGACGACGGTGTAGGCGCCTGTGTAGGAGTAAATGT GTTTATTTTGCATTCAACGAGAGCTCCTGCATTGCAGCTA TTTTGCATATGATTTGCATCTTACGAAGAATTTGTGGCAA AAAAAAGCTGGGCGTGCGCCGTAGGAACCTCCTGCTGAGA CGCTTCCGGTAGCGGCGCGTGACCCGACAGGTCTTTCACC TACCTACCTCAGCTCCCAACAAACACGAGAAGTTCCAGCAA GTTCCGCACTTCCGGTTCTCCTGGCTATCCAATAGCATCG AGAGGAGCATCCCCGGAAGTGAGGCAGCGGAGGACGACCT TTTTCCGGTTCCGGCCTGGCGAGAGTTTGTGCGGCGACAT GAACTGCTTACCCACAATCTGCTGAGCTCGCATGTGCGG GGGGTGGGGTCCCGTGGCTTCCCCCTGCGCCTCCAGGCCA CCGAGGTCCGTATCTGCCCTGTGGAATTCACCCCAACTT CGTGGCGCGTATGATACCTAAAGTGGAGTGGTCGGCGTTC CTGGAGGCGGCCGATAACTTGCGTCTGATCCAGGTGCCGA AAGGGCCGGTTGAGGGATATGAGGAGAATGAGGAGTTTCT GAGGACCATGCACCACCTGCTGCTGGAGGTGGAAGTGATA GAGGGCACCTGCAGTGCCCGGAATCTGGACGTATGTTCC CCATCAGCCGCGGGATCCCCAACATGCTGCTGAGTGAAGA	20
TRMT112	NM_016404.2	GGCCACCCGACAGAACAGAGCTTCCGGGACCCACGCCTCGT TTGCACTGGGTGCTGGACAGCCGACGCAACTACAAATGGG GCGGAGCTTTCCGGCACTGGAGCAGCTAATTTGCATATAGG AATGAGGTGCGGCTCGGCTTCCATGGGCCAATTTTACAGA TAGGGCGGTATTTCTGCCCCCTAACCAGAAAGTGGGATACA GAGGACGACGGTGTAGGCGCCTGTGTAGGAGTAAATGT GTTTATTTTGCATTCAACGAGAGCTCCTGCATTGCAGCTA TTTTGCATATGATTTGCATCTTACGAAGAATTTGTGGCAA AAAAAAGCTGGGCGTGCGCCGTAGGAACCTCCTGCTGAGA CGCTTCCGGTAGCGGCGCGTGACCCGACAGGTCTTTCACC TACCTACCTCAGCTCCCAACAAACACGAGAAGTTCCAGCAA GTTCCGCACTTCCGGTTCTCCTGGCTATCCAATAGCATCG AGAGGAGCATCCCCGGAAGTGAGGCAGCGGAGGACGACCT TTTTCCGGTTCCGGCCTGGCGAGAGTTTGTGCGGCGACAT GAACTGCTTACCCACAATCTGCTGAGCTCGCATGTGCGG GGGGTGGGGTCCCGTGGCTTCCCCCTGCGCCTCCAGGCCA CCGAGGTCCGTATCTGCCCTGTGGAATTCACCCCAACTT CGTGGCGCGTATGATACCTAAAGTGGAGTGGTCGGCGTTC CTGGAGGCGGCCGATAACTTGCGTCTGATCCAGGTGCCGA AAGGGCCGGTTGAGGGATATGAGGAGAATGAGGAGTTTCT GAGGACCATGCACCACCTGCTGCTGGAGGTGGAAGTGATA GAGGGCACCTGCAGTGCCCGGAATCTGGACGTATGTTCC CCATCAGCCGCGGGATCCCCAACATGCTGCTGAGTGAAGA	45
		GGCCACCCGACAGAACAGAGCTTCCGGGACCCACGCCTCGT TTGCACTGGGTGCTGGACAGCCGACGCAACTACAAATGGG GCGGAGCTTTCCGGCACTGGAGCAGCTAATTTGCATATAGG AATGAGGTGCGGCTCGGCTTCCATGGGCCAATTTTACAGA TAGGGCGGTATTTCTGCCCCCTAACCAGAAAGTGGGATACA GAGGACGACGGTGTAGGCGCCTGTGTAGGAGTAAATGT GTTTATTTTGCATTCAACGAGAGCTCCTGCATTGCAGCTA TTTTGCATATGATTTGCATCTTACGAAGAATTTGTGGCAA AAAAAAGCTGGGCGTGCGCCGTAGGAACCTCCTGCTGAGA CGCTTCCGGTAGCGGCGCGTGACCCGACAGGTCTTTCACC TACCTACCTCAGCTCCCAACAAACACGAGAAGTTCCAGCAA GTTCCGCACTTCCGGTTCTCCTGGCTATCCAATAGCATCG AGAGGAGCATCCCCGGAAGTGAGGCAGCGGAGGACGACCT TTTTCCGGTTCCGGCCTGGCGAGAGTTTGTGCGGCGACAT GAACTGCTTACCCACAATCTGCTGAGCTCGCATGTGCGG GGGGTGGGGTCCCGTGGCTTCCCCCTGCGCCTCCAGGCCA CCGAGGTCCGTATCTGCCCTGTGGAATTCACCCCAACTT CGTGGCGCGTATGATACCTAAAGTGGAGTGGTCGGCGTTC CTGGAGGCGGCCGATAACTTGCGTCTGATCCAGGTGCCGA AAGGGCCGGTTGAGGGATATGAGGAGAATGAGGAGTTTCT GAGGACCATGCACCACCTGCTGCTGGAGGTGGAAGTGATA GAGGGCACCTGCAGTGCCCGGAATCTGGACGTATGTTCC CCATCAGCCGCGGGATCCCCAACATGCTGCTGAGTGAAGA	30
		GGCCACCCGACAGAACAGAGCTTCCGGGACCCACGCCTCGT TTGCACTGGGTGCTGGACAGCCGACGCAACTACAAATGGG GCGGAGCTTTCCGGCACTGGAGCAGCTAATTTGCATATAGG AATGAGGTGCGGCTCGGCTTCCATGGGCCAATTTTACAGA TAGGGCGGTATTTCTGCCCCCTAACCAGAAAGTGGGATACA GAGGACGACGGTGTAGGCGCCTGTGTAGGAGTAAATGT GTTTATTTTGCATTCAACGAGAGCTCCTGCATTGCAGCTA TTTTGCATATGATTTGCATCTTACGAAGAATTTGTGGCAA AAAAAAGCTGGGCGTGCGCCGTAGGAACCTCCTGCTGAGA CGCTTCCGGTAGCGGCGCGTGACCCGACAGGTCTTTCACC TACCTACCTCAGCTCCCAACAAACACGAGAAGTTCCAGCAA GTTCCGCACTTCCGGTTCTCCTGGCTATCCAATAGCATCG AGAGGAGCATCCCCGGAAGTGAGGCAGCGGAGGACGACCT TTTTCCGGTTCCGGCCTGGCGAGAGTTTGTGCGGCGACAT GAACTGCTTACCCACAATCTGCTGAGCTCGCATGTGCGG GGGGTGGGGTCCCGTGGCTTCCCCCTGCGCCTCCAGGCCA CCGAGGTCCGTATCTGCCCTGTGGAATTCACCCCAACTT CGTGGCGCGTATGATACCTAAAGTGGAGTGGTCGGCGTTC CTGGAGGCGGCCGATAACTTGCGTCTGATCCAGGTGCCGA AAGGGCCGGTTGAGGGATATGAGGAGAATGAGGAGTTTCT GAGGACCATGCACCACCTGCTGCTGGAGGTGGAAGTGATA GAGGGCACCTGCAGTGCCCGGAATCTGGACGTATGTTCC CCATCAGCCGCGGGATCCCCAACATGCTGCTGAGTGAAGA	40

[illegible]

		GTGACCACCTCTTTCCCTGGGACCAGATCACCATGGCTGA GCCCACGGCTCAGTGGGCTTCACATACCTCTGCCTGGGAA TCTTCTTTCCCTCCCCTCCCATGGACACTGTCCCTGATACT CTTCTCACCTGTGTAACCTGTAGCTCTTCCTCTATGCCTT GGTGCCCGCAGTGGCCCATCTTTTATGGGAAGACAGAGTGA TGCACCTTCCCGCTGCTGTGAGGTTGATTAAACTTGAGCT GTGACGGGTTCCTGCAAGGGGTGACTCATTGCATAGAGGTG GTAGTGAGTAATGTGCCCCGTGAAACCAGTGGGGTGACTGA CAAGCCTCTTTAATCTGTGTCCTGATTTTCTCTGGCATAG TCCCAACAGATCGGAAGAGTGTTACCCCTCTTTTCCCTCAAC GTGTTCTTTCCCGGGTTTTCCCAGCCGAGTTGAGAAAATG TTCTCAGCATTGTCTTGCTGCCAAATGCCAGCTTGAAGAG TTTTGTTTTGTTTTTTTTTCATTTATTTTTTTTTTTAATAA AGTGAGTGATTTTTCTGTGGCTAAATCTAGAGCTGTAAA AGGGCTTTACCCCTCAGTGAAAAGTGTCTTCTATTTTCATT ATCTTTTCAGAAAACAGGAGCCCATTTCTCTTCTGCTGGAGT TATTGACATTCTCCTGACCTCCCCGTGTGTTCCTACCTT TTCTGAACCTCTTAGACTCTTAGAAAATAAAGTAGAAGAA AGACAGAAAAATAACTGATTAGACCCAAGATTTTCATGGG AAGAAGTTAAAAGAAACTGCCTTGAAATCCCTCCTGATTG TAGATTTCCTAACAGGAGGGGTGTAATGTGACATTGTTCA TACTTGCTAATAAATACATTATTGCCTAATTCAAAAAAAA AAAAAAAAAA	10
VMAT2	NM_003054.4	AGAGCCGGACGGGGTAAACTGAGCGCGCGCGCGGGGCGC TGGGGCGGAGACTGCGACCCGGAGCCGCGCGGACTGACGG AGCCCACTGCGGTGCGGGCGTTGGCGCGGGCACGGAGGAC CCGGGCAGGCATCGCAAGCGACCCCGAGCGGAGCCCGGA GCCATGGCCCTGAGCGAGCTGGCGCTGGTCCGCTGGCTGC AGGAGAGCCCGCTCGCGGAAGCTCATCCTGTTTCATCGT GTTCTGGCGCTGCTGCTGGACAACATGCTGCTCACTGTC GTGGTCCCCATCATCCAAGTTATCTGTACAGCATTAAGC ATGAGAAGAATGCTACAGAAATCCAGACGGCCAGGCCAGT GCACACTGCCCTCCATCTCAGACAGCTTCCAGAGCATCTTC TCCTATTATGATAACTCGACTATGGTCACCGGGAATGCTA CCAGAGACCTGACACTTCATCAGACCGCCACACAGCACAT GGTGACCAACGCGTCCGCTGTTCCCTCCGACTGTCCCAGT GAAGACAAAGACCTCCTGAATGAAAACGTGCAAGTTGGTC TGTGTTTGCTCGAAAGCCACCGTCCAGCTCATCACCAA CCCTTTCATAGGACTACTGACCAACAGAATTGGCTATCCA ATTCCCATATTTGCGGGATTCTGCATCATGTTTGTCTCAA CAATTATGTTTGCTTCTCCAGCAGCTATGCCTTCCTGCT GATTGCCAGGTCGCTGCAGGGCATCGGCTCGTCCCTGCTCC TCTGTGGCTGGGATGGGCATGCTTGCCAGTGTCTACACAG ATGATGAAGAGAGAGGCAACGTCATGGGAATCGCCTTGGG AGGCCTGGCCATGGGGGTCTTAGTGGGCCCCCCTTCGGG AGTGTGCTCTATGAGTTTGTGGGGAAGACGGCTCCGTTCC TGGTGCTGGCCGCCCTGGTACTCTTGGATGGAGCTATTCA GCTCTTTGTGCTCCAGCCGTCCCGGGTGACCCAGAGAGT CAGAAGGGGACACCCCTAACCACGCTGCTGAAGGACCCGT ACATCCTCATTGCTGCAGGCTCCATCTGCTTTGCAAACAT GGGCATCGCCATGCTGGAGCCAGCCCTGCCCATCTGGATG ATGGAGACCATGTGTTCCCGAAAGTGGCAGCTGGGCGTTG CCTTCTTGCCAGCTAGTATCTCTTATCTCATTGGAACCAA TATTTTTGGGATACTTGACACAAAAATGGGGAGGTGGCTT TGTGCTCTTCTGGGAATGATAATTGTTGGAGTCAGCATTT TATGTATTCCATTTGCAAAAAACATTTATGGACTCATAGC TCCGAACCTTGGAGTTGGTTTTGCAATTGGAATGGTGGAT	47
			20
			30
			40

[illegible]

		TTCTTTGGTTAGCAAGACTGGAAAGAGGTGTTTTTTTAAAA TGTACATACCAGAACAAAGAACATACAGCTCTCTGAACAT TTATTTTTTTGAACAGAGGTGGTTTTTATGTTTGGACCTGG TAATACAGATACAAAACTTTAATGAGGTAGCAATGAATA TTCAACTGTTTGACTGCTAAGTGTATCTGTCCATATTTTA GCAAGTTTACTTAATAAATCTTCTGAACCATGAAAAAAA AAAAA	
VPS13C	NM_001018088.2	CCGGAGGGGCTGTCATTTGCAGCGCTGGTCGCAGCCCTCA GCTGCGCCGGGGCGGTTCCGGCTCCTCCCTCTCCTTGTGCC TCAGCGCCACCATGGTGCTGGAGTCGGTGGTCGCGGACTT GCTGAACCGCTTCCTGGGGGACTATGTGGAGAACCTGAAC AAGTCCCAGCTGAAGCTGGGCATCTGGGGCGGAAATGTGG CTTTAGATAATCTACAGATAAAAGAAAATGCCCTGAGTGA ATTGGATGTTCCTTTTAAAGTCAAGGCTGGCCAAATTGAT AAATTAACCTTTGAAGATTCCTTGGAAGAACCTTTATGGAG AAGCAGTTGTTGCGACCCTGGAAGGATTATACCTGCTTGT TGTCCTTGGAGCAAGTATTAAGTATGATGCTGTAAAAGAA GAAAAATCCTTGCAGGATGTTAAACAGAAAGACTATCCC GAATTGAAGAAGCCCTTCAAAAAGCAGCAGAAAAAGGCAC ACATTCAGGGGAGTTCATATATGGCTTGGAGAACTTTGTT TACAAGGACATCAAGCCTGGACGTAAACGTAAAAAGCACA AAAAACATTTTTAAGAAACCTTTTTAAAGGTCTTGATCGTTC AAAAGATAAGCCAAAAGAAGCCAAAAGGATACATTTGTG GAAAAATTGGCAACTCAAGTAATAAAAAATGTACAAGTAA AAATCACAGATATTCACATTAAATATGAAGATGATGTCAC TGATCCAAAGCGGCCTCTTTCATTTGGTGTCACTGGGA GAGCTTAGTCTACTGACTGCAAATGAACACTGGACTCCAT GCATATTAATGAAGCAGACAAAATTATATACAAGCTTAT ACGACTTGATAGTCTTAGCGCCTACTGGAATGTAAATTGC AGCATGTCTTACCAGAGATCAAGGGAACAGATTTTGGATC AGCTGAAAAATGAAATTCTTACAAGTGGAATATACCCCC AAATTATCAATACATTTTCCAGCCAATATCAGCCTCTGCA AAACTCTACATGAATCCTTATGCAGAATCAGAGCTCAAAA CGCCCAAACCTGGATTGCAACATAGAAATACAAAATATTGC CATTGAACTGACCAAACCTCAGTACTTAAGTATGATTGAC CTTTTGGAGTCAGTGGATTATATGGTTAGGAATGCGCCTT ATAGGAAATACAAGCCTTATTTACCACTTCATACCAATGG TCGACGATGGTGGAAATATGCAATTGATTCTGTTCTTGAA GTTTCATATAAGAAGGTATACACAGATGTGGTCATGGAGTA ACATAAAAAAGCACAGGCAGTTACTCAAGAGTTATAAAAT TGCCTACAAAAACAAGTTAACACAGTCTAAAGTCTCAGAA GAAATACAGAAAGAAATTCAGGACTTGGAGAAGACTCTAG ATGTTTTTAAACATAATTTTAGCAAGGCAACAAGCACAAGT TGAGGTGATTCCGTCTGGGCAAAAATTAAGGAAAAAGTCT GCTGACACAGGCGAGAAACGTGGAGGCTGTTTTAGTGGGT TGTGGGGTAAGAAAGAGTCTAAGAAAAAGGACGAAGAATC ATTGATTCTTGAACTATTGATGACCTTATGACTCCAGAG GAAAAAGATAAACTCTTCACTGCCATTGGTTATAGTGAGA GTACCCACAACCTAACTTTACCTAAGCAGTATGTTGCCCA TATTATGACCCTGAAGTTAGTAAGCACCTCTGTTACGATA AGAGAAAACAAGAATATTCCAGAAATACTAAAAATTCAGA TAATTGGCCTGGGCACTCAAGTATCTCAGCGACCAGGAGC ACAAGCACTTAAGGTAGAAGCGAAATTAGAACATCGTAT ATAACAGGTTTGGAGACAGCAGGATATTGTGCCATCACTTG TGGCTTCAATTGGTGACACTACATCATCTTGTCTTAAAT TAAATTTGAAACCAATCCGGAGGATAGTCCTGCTGACCAG ACTCTGATTGTTTCACTCCCAGCCTGTGGAGGTCATCTATG	48
			10
			20
			30
			40

		ATGCTAAAACGTGCAATGCAGTGGTTGAATTCCTTTCAATC AAATAAGGGATTGGATCTTGAGCAAATAACATCAGCAACA TTGATGAAGCTGGAAGAAATTAAGGAGAGAACAGCTACAG GACTTACACATATTATTGAAACTCGAAAAGTCCTTGATTT AAGGATAAATCTGAAGCCTTCTTATCTAGTAGTTCCACAG ACGGGTTTCCACCATGAAAAGTCAGATCTTCTGATTTTAG ATTTTGGTACATTTTCAGCTCAACAGTAAAGATCAAGGTTT ACAGAAGACTACTAATTCATCTCTGGAAGAAATAATGGAT AAGGCATATGACAAAGTTTGATGTTGAAAATAAAAAATGTAC AACTACTTTTTGCAAGAGCAGAGGAAACCTGGAAAAAGTG TCGATTTTCAGCATCCATCAACTATGCATATATTGCAACCC ATGGATATTCATGTTGAGTTGGCTAAGGCCATGGTAGAAA AAGACATTAGAATGGCCAGATTTAAAGTGTCAGGAGGACT TCCTTTGATGCATGTGAGAAATTTCTGACCAGAAGATGAAA GATGTGCTATATTTGATGAACAGTATACCTTTGCCACAGA AATCATCAGCCCAGTCTCCAGAGAGACAGGTATCCTCAAT TCCTATTATTTTCAGGTGGTACAAAAGGTCTACTTGGTACT TCACTATTGCTAGACACTGTGGAATCAGAGTCTGATGATG AGTATTTTGATGCTGAAGATGGAGAACCACAGACTTGTA AAGTATGAAAGGATCAGAACTTAAAAAAGCTGCAGAGGTC CCAAATGAGGAGCTCATCAATCTTCTACTCAAGTTTGAAA TTAAAGAAGTGATTTTGAATTTACTAAACAGCAGAAAAGA AGAAGATACAATTCTAGTATTTAATGTTACTCAGTTAGGA ACAGAGGCCACAATGAGAACATTTGACTTAACTGTGGTAT CTTATTTAAAGAAAAATCAGCTTGGATTATCATGAAATTGA AGGATCCAAAAGGAAGCCCCCTTCACTTGATTAGCTCTTCT GACAAACCTGGATTAGATCTTTTGAAAGTGGAGTATATTA AGGCTGATAAGAATGGACCTAGTTTTCAAACCTGCTTTTGG AAAAACTGAACAAACAGTTAAGGTGGCCTTTTTCATCTTTA AATCTGTTGCTGCAACACAAGCTCTTGTCGCTTCTATTA ATTACCTCACAACCATTATTCCATCTGATGATCAAAGCAT AAGTGTTGCTAAGGAGGTACAAATTTCAACTGAAAAACAA CAAAAAAATTCAACTCTGCCAAAAGCGATTGTATCCTCCA GAGATAGTGACATTATTGATTTTCAGGCTATTTGCCAAGTT GAATGCTTTCTGTGTCATTGTTTGCAACGAAAAGAACAAT ATCGCCGAAATCAAGATTCAAGGACTGGATTCTCCTCCTTT CTCTCCAGTCAAGAAAAGCAGTCACTTTTTGCCCGACTAGA AAATATTATTGTCACAGATGTTGATCCAAAGACAGTTCAT AAGAAAGCTGTGTCAATAATGGGAAATGAAGTTTTCCGTT TTAATTTGGATTTGTATCCAGATGCTACTGAGGGGGATTT GTATACTGACATGTCCAAAGTGGATGGTGTGCTGTCTCTG AATGTTGGCTGTATTTCAGATTGTCTATCTTCATAAATTCC TTATGTCACTTCTGAACCTCCTGAATAATTTCCAGACAGC CAAAGAGTCTCTGAGTGCTGCCACTGCCAGGCTGCAGAA AGGGCTGCCACAAGTGTGAAAGATCTTGCCCAGAGGAGTT TTCGTGTTTCCATCAATATTGATTTGAAAGCACCAGTTAT AGTCATCCACAGTCTTCTATTTCCACCAATGCAGTAGTG GTAGATCTTGGGTAAATCAGAGTTCATAATCAGTTCAGTC TGGTGTCTGATGAAGACTACTTAAATCCTCCAGTAATTGA TAGAATGGATGTGCAGCTAACAAAGCTTACACTTTTATAGG ACAGTGATCCAGCCAGGCATCTACCATCCTGATATTTCAGC TGTTGCACCCAATTAACCTGGAAATTTCTTGTAATCGGAA TCTAGCTGCATCTTGGTACCACAAGGTGCCTGTTGTGGAA ATTAAAGGACATCTTGATTCAATGAATGTTAGTCTAAATC AAGAAGATCTTAATCTTTTATTTAGGATACTAACAGAAAA TCTCTGTGAGGGTACTGAAGACTTGGATAAAGTGAAACCA AGAGTACAAGAGACAGGTGAAATTAAAGAGCCCCCTTGAAA	10 20 30 40
--	--	---	---

		TCTCTATATCACAAGATGTACATGATTCAAAAAATACTTT AACAACTGGAGTGGGAAGAAATTAGGTCTGTAGACATCATT AATATGCTGCTGAATTTTGAATTTAAAGAGGTTGTGGTTA CTTTGATGAAAAATCAGAAAAGAAAGGAAGGCCTTTACA TGAGCTAAATGTCTGCAACTTGGAAATGGAAGCTAAAGTT AAAACCTATGACATGACTGCTAAAGCTTATCTAAAAA TTAGTATGCAGTGCTTTGATTTCACTGACTCTAAAGGGGA ACCTCTTCACATTATTAACCTCTTCTAATGTGACTGACGAA CCCCTTCTGAAAAATGTTACTGACAAAAGGCAGACAGTGATG GACCAGAATTTAAAACTATTCATGACAGTACCAAACAGAG ACTGAAGGTTTCATTTGCATCCTTAGACTTAGTACTTCAT TTGGAAGCTTTACTTTCCCTTCATGGATTTTTTATCATCTG CTGCTCCATTCTCTGAGCCTTCCTCTTCTGAGAAGGAATC CGAGCTGAAACCACTTGTGGGGGAGTCCAGAAGTATCGCT GTCAAAGCTGTATCCAGCAACATTTCCCAAAGGATGTGT TTGATTTAAAGATCACAGCTGAATTTAAATGCATTTAATGT CTTTGTCTGTGATCAGAAGTGTAACATTGCAGATATTA ATACATGGAATGGATGCCTCTATTTCTGTGAAGCCTAAGC AGACTGATGTGTTTGCCAGACTTAAAGATATTATAGTTAT GAATGTAGATTTGCAGTCCATTCACAAAAAGGCTGTCTCT ATTTTGGGAGATGAAGTCTTTAGGTTCCAACCTGACTCTTT ATCCAGATGCCACAGAAGGAGAGGCCTATGCTGATATGTC CAAAGTAGACGGCAAACTTAGTTTTAAAGTGGGTTGTATT CAGATTGTTTATGTTTATAAATCTTCATGTCTCTTTTGA ACTTCTCAACAATTTCCAACTGCTAAAGAAGCTTTGAG TACAGCCACAGTCCAGGCTGCAGAAAGAGCTGCTTCCAGC ATGAAAAGACTTGGCTCAAAAAGAGTTTCCGCCTTTTGATGG ATATTAATTTGAAAGCACCAGTTATTATTATTCCTCAGTC TTCAGTATCACCTAATGCTGTTATAGCAGATCTGGGTTTA ATCAGAGTTGAAAACAAGTTTAGCTTGGTTCCATGGAAC ATTATTCTCTTCCCTCCAGTCATTGATAAAATGAACATCGA ACTCACTCAGTTGAAGCTGTCAAGAACTATTTTGCAGGCT AGCTTGCCACAAAAATGACATTGAAATTTTAAACCAGTCA ACATGCTTTTGTCCATACAGCGAACTTAGCAGCAGCATG GTATGTGCAAAATTCAGGGATGGAGATAAAAGGAAAACTA AAACCTATGCAGGTTGCTCTCAGTGAAGATGACTTGACAG TTTTAATGAAAAATTTGCTAGAAAAATCTTGGAGAAGCTTC CTCACAACCAAGCCCTACACAGTCTGTGCAGGAGACTGTA AGAGTGAGAAAAGTTGATGTTTCAAGGTACCTGACCATC TCAAAGAACAAGAAGATTGGACAGACTCAAAGCTCTCTAT GAACCAGATTGTCAGTCTCCAATTTGACTTTCACTTTGAA TCTCTTTCCATTATCCTTTATAACAATGATATCAACCAGG AATCTGGAGTTGCATTTTATAATGACAGTTTCCAACCTGG TGAACCTCAGACTACATCTTATGGCCTCCTCAGGGAAGATG TTTAAGGATGGCTCAATGAATGTCAGCGTTAAACTTAAGA CATGCACCCTTGATGATCTCAGAGAAGGAATTGAGAGAGC AACATCGAGAATGATTGACAGAAAAGATGACCAAGATAAC AACAGTTCTATGATTGATATAAGTTACAAACAAGACAAAA ATGGAAGTCAAATGATGCTGTTCTTGACAAGCTGTATGT ATGTGCCAGTGTGGAATTTCTGATGACTGTGGCAGATTTT TTTATCAAAGCTGTGCCTCAGAGTCCAGAAAAATGTGGCAA AAGAAACACAGATTTTACCAAGACAGACTGCCACAGGGAA GGTCAAGATAGAGAAAAGATGACTCTGTTAGACCAAATATG ACTTTAAAGGCCATGATCACAGATCCAGAAGTGGTATTTG TTGCCAGCTGACAAAAGGCTGATGCTCCTGCTCTGACAGC CTCGTTTCAGTGCAACCTTTCTCTGTCAACATCCAACTC GAACAGATGATGGAAGCTTCTGTGAGAGATCTGAAAGTGC	10 20 30 40
--	--	--	---

		TCGCTTGCCCTTTTCTCAGAGAAAAGAGAGGGAAAAACAT TACCACAGTCTTGCAGCCCTGTTCTTTATTTATGGAAAAA TGTACGTGGGCTTCAGGAAAGCAAAATATAAATATTATGG TTAAAGAATTTATAATTAAGATTTACCCATAATTCTTAA TACTGTGTTGACAATCATGGCTGCATTGTCTCCAAAAACA AAAGAAGATGGATCCAAAGATACGTCTAAGGAAATGGAAA ATCTTTGGGGTATCAAATCGATTAATGATTATAACACTTG GTTTCTTGGTGTGACACGGCAACAGAAATAACGGAAAGC TTCAAAGGCATTGAACATTTCACTGATAGAGGAAAATTGTG GTGTTGTTGTAGAAATCCATTCAAGTTACCTTAGAATGTGG CCTTGGACATCGAACTGTACCTTTATTATTGGCAGAGTCT AAGTTTTCAGGAAAATATTA AAAAATTGGACTTCTCTAATGG CTGCTGTTGCTGACGTGACACTACAGGTGCATTATTACAA TGAGATCCATGCTGTCTGGGAGCCACTGATTGAGAGAGTG GAGGGGAAGAGACAATGGAATTTAAGGCTTGATGGTAAAGA AGAACCCAGTTCAGGATAAAAAGTTTGCTGCCAGGAGATGA TTTTATTCTGAGCCACAAATGGCAATTCATATTTCTTCA GGAAATACAATGAATATAACAATATCCAAAAGTTGTCTTA ATGTTTTCAACAATTTAGCAAAAAGGTTTTTTCAGAGGGCAC TGCTTCTACTTTTGACTACTCTTTAAAGGACAGAGCTCCT TTTACGGTAAAAAATGCTGTAGGTGTTCCCATTAAGGTGA AGCCCAATTGTAATCTCAGAGTAATGGGCTTCCCTGAGAA AAGTGATATTTTTGATGTTGATGCTGGCCAGAATTTGGAA CTGGAGTATGCCAGCATGGTACCTTCAAGTCAAGGGAACC TATCTATATTGAGCCGTCAAGAAAGCTCCTTCTTCACTCT GACCATTGTACCTCATGGATATACAGAAGTTGCAAATATC CCTGTGGCCAGACCTGGACGGCGATTGTATAATGTACGGA ATCCCAATGCCAGTCATTCTGACTCTGTCTTGGTACAAAT TGATGCAACTGAAGGGAATAAAGTAATTACCTTCGCTCT CCTCTACAGATCAAAAACCATTTCTCCATTGCATTTATCA TCTATAAATTTGTTAAGAATGTTAAGCTATTGGAGCGCAT TGGGATAGCCAGACCTGAAGAGGAGTTCCATGTTCTTTTA GATTCATATAGATGTCAATTGTTTATCCAGCCAGCTGGAA TCTTAGAGCATCAGTACAAAGAATCTACCACTTATATTTT CTGGAAGGAAGAACTTCATAGGAGCAGGGAAGTCAGATGC ATGTTGCAGTGTCCATCAGTAGAAGTCAGCTTCTTACCTC TCATAGTGAATACAGTTGCTCTGCCTGATGAATTGAGCTA CATATGTACACATGGGGAAGACTGGGATGTAGCTTACATT ATTCATCTTTATCCTTCTCTCACTTTGCGGAATCTTCTCC CATATCCCTAAGATATTTACTTGAGGGAACAGCAGAAAC TCATGAGCTGGCAGAAGGCAGTACTGCTGATGTTCTGCAT TCGAGAATCAGTGGTGAAATAATGGAATTAGTCCTGGTGA AATACCAGGGCAAAAAC TGGAATGGACATTTCCGCATACG TGATACACTACCAGAATTCTTTCCCTGTGTGTTTTTCTTCT GACTCCACAGAAGTGACGACAGTCCGACCTGTCAGTCCACG TCAGGAGAATTGGCAGCCGGATGGTGCTGTCTGTCTTTAG TCCCTATTGGTTAATCAACAAGACTACCCGGGTTCTCCAG TATCGTTCAGAAGATATTCATGTGAAACATCCAGCTGATT TCAGGGATATTATTTTATTTTCTTTCAAGAAGAAGAACAT TTTTACTAAAAATAAGGTACAATTAAAAATTTCAACCAGT GCCTGGTCCAGTAGTTTCTCATTTGGATACAGTGGGAAGTT ATGGGTGTGTGAAGTGTCTGCCAACAATATGGAGTACCT GGTTGGTGTAGCATCAAAATGAGCAGTTTCAACCTTTTCA CGAATAGTTACCTGACTCCCTTTTGTACCATTGCAAACA AGTCATCATTAGAACTAGAAGTTGGCGAGATTGCATCTGA TGGCTCAATGCCAACTAATAAATGGAACATATTTGCTTCT TCAGAGTGCCCTCCATTTTGGCCAGAAAGTTTGTGAGGCA	10 20 30 40
--	--	---	---

		AACTTTGTGTGAGAGTGGTGGGCTGTGAAGGATCTTCCAA ACCATTCTTTTATAACCGACAGGATAATGGCACTTTATTG AGCTTAGAAGATCTGAATGGGGGTATCTTGGTGGATGTAA AACTGCCCAGAACATTCAACTGTCATAACTTTTTCTGATTA CCATGAGGGATCTGCACCTGCCTTGATAATGAACCATAACA CCATGGGACATCCTCACATACAAACAGAGTGGGTACCAG AAGAAATGGTCTTGCTGCCAAGACAGGCTCGACTTTTTGC CTGGGCAGATCCTACTGGTACCAGAAAACCTTACATGGACA TATGCAGCAAAATGTTGGGGAACATGATCTGTTAAAGGATG GATGTGGACAGTTTCCATATGATGCAAACATCCAGATACA CTGGGTATCATTTCTGGATGGGCGCCAGAGAGTTTTGCTT TTCACCGATGATGTTGCCTTGGTTTCCAAAGCACTGCAGG CAGAAGAAATGGAACAGGCTGATTATGAAATAACCTTGTC TCTCCACAGTCTTGGGCTTTCAGTGGTTAAACAATGAAAG AAGCAGGAAGTTTCTATATTGGGATAACCAGTTCTGGTG TTGTTTGGGAGGTGAAACCAAAGCAGAAATGGAAGCCATT TAGTCAAAAAGCAGATAATCTTATTGGAACAATCCTATCAG AAACATCAAAATATCAAGAGACCATGGCTGGATTAAGCTAG ATAATAATTTTGAGGTCAATTTTGATAAAGATCCAATGGA AATGCGCCTCCCTATTCGTAGCCCTATTAAACGAGACTTT TTATCAGGAATTCAGATTGAATTTAAGCAGTCTTCTCACC AGAGAAGTTTAAGGGCCAGGTTGTACTGGCTTCAGGTTGA <u>TAATCAGTTACCAGGTGCAATGTTCCCTGTTGTATTTTCAT</u> CCTGTTGCCCCCTCCAAAATCTATTGCTTTAGATTTCAGAGC CCAAGCCTTTTCATTGATGTGAGTGTATCACAAGATTTAA TGAGTACAGTAAAGTCTTACAGTTCAAGTATTTTATGGTC CTCATTTCAGGAAATGGCCTTAAAAATGATCAAGGGTTTC TAGGAGCTATTATTGCACTGTTTACCCCAACAACAGACCC TGAAGCTGAAAGAAGACGGACAAAAGTTAATCCAACAAGAT ATTGATGCTCTAAATGCAGAATTAATGGAGACTTCAATGA CTGATATGTCAATTCTTAGTTTCTTTGAACATTTCCATAT TTCTCCTGTGAAGTTGCATTTGAGTTTGTCTTTGGGTTCC GGAGGTGAAGAATCAGACAAAAGAAAAACAGGAAATGTTTG CAGTTTCATTCTGTCAACTTGCTGTTGAAAAGCATAGGTGC TACTCTGACTGATGTGGATGACCTTATATTCAAACCTTGCT TATTATGAAATTCGATATCAGTTCTACAAGAGAGATCAGC TTATATGGAGTGTTGTTAGGCATTACAGTGAACAGTTCTT GAAACAGATGTATGTCCTTGATTTGGGGTTAGATGTACTT GGAAACCCATTTGGATTAATTAGAGGTCTGTCTGAAGGAG TTGAAGCTTTATTCTATGAACCTTCCAGGGTGTCTTCA AGGCCCTGAAGAATTTGCAGAGGGGTAGTGATTGGAGTG AGAAGCCTCTTTGGACACACAGTAGGTGGTGCAGCAGGAG TTGTATCTCGAATCACCGGTTCTGTTGGGAAAGGTTTGGC AGCAATTACAATGGACAAGGAATATCAGCAAAAAAGAAGA GAAGAGTTGAGTCGACAGCCCAGAGATTTTGGAGACAGCC TGGCCAGAGGAGGAAAGGGCTTTCTGCGAGGAGTTGTTGG TGGAGTGACTGGAATAATAACAAAACCTGTGGAAGGTGCC AAAAAGGAAGGAGCTGCTGGATTCTTTAAAGGAATTGGAA AAGGGCTTGTTGGGTGCTGTGGCCCCGTCCAACCTGGTGGAAT CGTAGATATGGCCAGTAGTACCTTCCAAGGCATTTCAGAGG GCAGCAGAATCAACTGAGGAAGTATCTAGCCTCCGTCCCC CTCGCCTGATCCATGAAGATGGCATCATTCGTCCTTATGA CAGACAGGAATCTGAGGGCTCTGACTTACTTGAGCAAGAA CTGGAAAATACAGGAATAAATGTTTCCATAACTACTACTTG ATTTTCATCCTTAAAAATCAAAACAAACTGTGGTGTTAATT GACTGTGTGTGAATTCATTGTCAATTTTAATGAAATTTT CTTTAAACTCTCACCTCCATCTGAACTTTTTCATAGTAGT	10
		CCTGTTGCCCCCTCCAAAATCTATTGCTTTAGATTTCAGAGC CCAAGCCTTTTCATTGATGTGAGTGTATCACAAGATTTAA TGAGTACAGTAAAGTCTTACAGTTCAAGTATTTTATGGTC CTCATTTCAGGAAATGGCCTTAAAAATGATCAAGGGTTTC TAGGAGCTATTATTGCACTGTTTACCCCAACAACAGACCC TGAAGCTGAAAGAAGACGGACAAAAGTTAATCCAACAAGAT ATTGATGCTCTAAATGCAGAATTAATGGAGACTTCAATGA CTGATATGTCAATTCTTAGTTTCTTTGAACATTTCCATAT TTCTCCTGTGAAGTTGCATTTGAGTTTGTCTTTGGGTTCC GGAGGTGAAGAATCAGACAAAAGAAAAACAGGAAATGTTTG CAGTTTCATTCTGTCAACTTGCTGTTGAAAAGCATAGGTGC TACTCTGACTGATGTGGATGACCTTATATTCAAACCTTGCT TATTATGAAATTCGATATCAGTTCTACAAGAGAGATCAGC TTATATGGAGTGTTGTTAGGCATTACAGTGAACAGTTCTT GAAACAGATGTATGTCCTTGATTTGGGGTTAGATGTACTT GGAAACCCATTTGGATTAATTAGAGGTCTGTCTGAAGGAG TTGAAGCTTTATTCTATGAACCTTCCAGGGTGTCTTCA AGGCCCTGAAGAATTTGCAGAGGGGTAGTGATTGGAGTG AGAAGCCTCTTTGGACACACAGTAGGTGGTGCAGCAGGAG TTGTATCTCGAATCACCGGTTCTGTTGGGAAAGGTTTGGC AGCAATTACAATGGACAAGGAATATCAGCAAAAAAGAAGA GAAGAGTTGAGTCGACAGCCCAGAGATTTTGGAGACAGCC TGGCCAGAGGAGGAAAGGGCTTTCTGCGAGGAGTTGTTGG TGGAGTGACTGGAATAATAACAAAACCTGTGGAAGGTGCC AAAAAGGAAGGAGCTGCTGGATTCTTTAAAGGAATTGGAA AAGGGCTTGTTGGGTGCTGTGGCCCCGTCCAACCTGGTGGAAT CGTAGATATGGCCAGTAGTACCTTCCAAGGCATTTCAGAGG GCAGCAGAATCAACTGAGGAAGTATCTAGCCTCCGTCCCC CTCGCCTGATCCATGAAGATGGCATCATTCGTCCTTATGA CAGACAGGAATCTGAGGGCTCTGACTTACTTGAGCAAGAA CTGGAAAATACAGGAATAAATGTTTCCATAACTACTACTTG ATTTTCATCCTTAAAAATCAAAACAAACTGTGGTGTTAATT GACTGTGTGTGAATTCATTGTCAATTTTAATGAAATTTT CTTTAAACTCTCACCTCCATCTGAACTTTTTCATAGTAGT	20
		CCTGTTGCCCCCTCCAAAATCTATTGCTTTAGATTTCAGAGC CCAAGCCTTTTCATTGATGTGAGTGTATCACAAGATTTAA TGAGTACAGTAAAGTCTTACAGTTCAAGTATTTTATGGTC CTCATTTCAGGAAATGGCCTTAAAAATGATCAAGGGTTTC TAGGAGCTATTATTGCACTGTTTACCCCAACAACAGACCC TGAAGCTGAAAGAAGACGGACAAAAGTTAATCCAACAAGAT ATTGATGCTCTAAATGCAGAATTAATGGAGACTTCAATGA CTGATATGTCAATTCTTAGTTTCTTTGAACATTTCCATAT TTCTCCTGTGAAGTTGCATTTGAGTTTGTCTTTGGGTTCC GGAGGTGAAGAATCAGACAAAAGAAAAACAGGAAATGTTTG CAGTTTCATTCTGTCAACTTGCTGTTGAAAAGCATAGGTGC TACTCTGACTGATGTGGATGACCTTATATTCAAACCTTGCT TATTATGAAATTCGATATCAGTTCTACAAGAGAGATCAGC TTATATGGAGTGTTGTTAGGCATTACAGTGAACAGTTCTT GAAACAGATGTATGTCCTTGATTTGGGGTTAGATGTACTT GGAAACCCATTTGGATTAATTAGAGGTCTGTCTGAAGGAG TTGAAGCTTTATTCTATGAACCTTCCAGGGTGTCTTCA AGGCCCTGAAGAATTTGCAGAGGGGTAGTGATTGGAGTG AGAAGCCTCTTTGGACACACAGTAGGTGGTGCAGCAGGAG TTGTATCTCGAATCACCGGTTCTGTTGGGAAAGGTTTGGC AGCAATTACAATGGACAAGGAATATCAGCAAAAAAGAAGA GAAGAGTTGAGTCGACAGCCCAGAGATTTTGGAGACAGCC TGGCCAGAGGAGGAAAGGGCTTTCTGCGAGGAGTTGTTGG TGGAGTGACTGGAATAATAACAAAACCTGTGGAAGGTGCC AAAAAGGAAGGAGCTGCTGGATTCTTTAAAGGAATTGGAA AAGGGCTTGTTGGGTGCTGTGGCCCCGTCCAACCTGGTGGAAT CGTAGATATGGCCAGTAGTACCTTCCAAGGCATTTCAGAGG GCAGCAGAATCAACTGAGGAAGTATCTAGCCTCCGTCCCC CTCGCCTGATCCATGAAGATGGCATCATTCGTCCTTATGA CAGACAGGAATCTGAGGGCTCTGACTTACTTGAGCAAGAA CTGGAAAATACAGGAATAAATGTTTCCATAACTACTACTTG ATTTTCATCCTTAAAAATCAAAACAAACTGTGGTGTTAATT GACTGTGTGTGAATTCATTGTCAATTTTAATGAAATTTT CTTTAAACTCTCACCTCCATCTGAACTTTTTCATAGTAGT	30
		CCTGTTGCCCCCTCCAAAATCTATTGCTTTAGATTTCAGAGC CCAAGCCTTTTCATTGATGTGAGTGTATCACAAGATTTAA TGAGTACAGTAAAGTCTTACAGTTCAAGTATTTTATGGTC CTCATTTCAGGAAATGGCCTTAAAAATGATCAAGGGTTTC TAGGAGCTATTATTGCACTGTTTACCCCAACAACAGACCC TGAAGCTGAAAGAAGACGGACAAAAGTTAATCCAACAAGAT ATTGATGCTCTAAATGCAGAATTAATGGAGACTTCAATGA CTGATATGTCAATTCTTAGTTTCTTTGAACATTTCCATAT TTCTCCTGTGAAGTTGCATTTGAGTTTGTCTTTGGGTTCC GGAGGTGAAGAATCAGACAAAAGAAAAACAGGAAATGTTTG CAGTTTCATTCTGTCAACTTGCTGTTGAAAAGCATAGGTGC TACTCTGACTGATGTGGATGACCTTATATTCAAACCTTGCT TATTATGAAATTCGATATCAGTTCTACAAGAGAGATCAGC TTATATGGAGTGTTGTTAGGCATTACAGTGAACAGTTCTT GAAACAGATGTATGTCCTTGATTTGGGGTTAGATGTACTT GGAAACCCATTTGGATTAATTAGAGGTCTGTCTGAAGGAG TTGAAGCTTTATTCTATGAACCTTCCAGGGTGTCTTCA AGGCCCTGAAGAATTTGCAGAGGGGTAGTGATTGGAGTG AGAAGCCTCTTTGGACACACAGTAGGTGGTGCAGCAGGAG TTGTATCTCGAATCACCGGTTCTGTTGGGAAAGGTTTGGC AGCAATTACAATGGACAAGGAATATCAGCAAAAAAGAAGA GAAGAGTTGAGTCGACAGCCCAGAGATTTTGGAGACAGCC TGGCCAGAGGAGGAAAGGGCTTTCTGCGAGGAGTTGTTGG TGGAGTGACTGGAATAATAACAAAACCTGTGGAAGGTGCC AAAAAGGAAGGAGCTGCTGGATTCTTTAAAGGAATTGGAA AAGGGCTTGTTGGGTGCTGTGGCCCCGTCCAACCTGGTGGAAT CGTAGATATGGCCAGTAGTACCTTCCAAGGCATTTCAGAGG GCAGCAGAATCAACTGAGGAAGTATCTAGCCTCCGTCCCC CTCGCCTGATCCATGAAGATGGCATCATTCGTCCTTATGA CAGACAGGAATCTGAGGGCTCTGACTTACTTGAGCAAGAA CTGGAAAATACAGGAATAAATGTTTCCATAACTACTACTTG ATTTTCATCCTTAAAAATCAAAACAAACTGTGGTGTTAATT GACTGTGTGTGAATTCATTGTCAATTTTAATGAAATTTT CTTTAAACTCTCACCTCCATCTGAACTTTTTCATAGTAGT	40

	GGGATTGACTACAAATAAAAACTTGTGGTATTCTCTGGTAA TACTGTCCAGAAATAAGAGATTAGTATAAAATATTAAAGG ATGCAGAGAATCAGCTCTCTTCTGCGTTTAATAGATGAAA GCCTTTTATTGAGCTCAGAAGCAGATACTGTTACTATCATT TCGAAAATTTTATCTTATGGTGTTCATGTGCATTTTCAGGT AAAATTGAAAAACAGGACAATTATTATGTCCAATTAATAT GTTTATGTTTGTGAGTCTTGATGATGGAATTACATAGCTT TCTGTTTTCACAAATGGCTCTAAATTTGCTTAAGTTACGGG ACTATTACCTGGAGCATCTGCTTTAATAATTGAATTGTCA GTTGCTCTGAGCCTGCCCTTAGACCTCAAGTAATAAATAG TTGGCACATGAATTTTGAGGATATGTTTCCTCTTCCCTCT TTTTCTTATTTAACCCTTGGTACTGTTGCTAAATAAATG ATAGCCATTTTATAATTATGTTATATACATTTTCAGCCTT TAGCATTTCTGCTTTTCAAAAATTGAATCTCCTTGTTGGT TATGCTTATTTTATAATTATTAGTTTTAATTAATGTAGAT AGAAGTTGAACATGTAATTAGGCAAATTGCTGTGTGGCAC TTGAATACATAGATTTCTTTATTTTCAAAAACCACTTTT TGCTTTTAAATCCTTAGAGAGGGTTTATTATCTTAGAGAA AAAATAATTATAATCATTATTTTTTGAAATTAGTATCCTCT TAATTTCTCAACATAAGTTATGTTTCAATTTCTTTTTTTTG TAATAAATGATGGAAATGTTTAACAATGTCTTATCTAGCA ACTTTTCATGCTTCTCCTCAGAAATGAAGCCAAAGTATAAA CTTAGATTTAATGTGTTGTATATTTGAAGAGAATGAACT ATTAACATATAATTGTTTCAGTTGGATTATGTATTTTAAGG ATTGCAGTTATCAAAATAATAAATTGAATGTTTTATGTTT AACCACTTTAAAGAAGAAAGACTGACATCCAAAACCAGC GTGTGCTAGATATACAAAGGAAATTACTTCTGTCTTAAG GGACCAAGTATAACAAAACATGTAAGTGTTAAAAGTAGCT GACAAACCTTTCTTGTGCCTAGATAATTTAGCATTGGCAA AAATGTCACCACATGCAGTTTTCTAGGAGAGTCAAGCACA AATAACTAATTCAGATGCTGACTTAAATCATCTCCAATA GTTACCCTTCTCGAGATTCTAAAGTAACAATTTTAAATTT TACTGGTTATATTGCTGTTTTACTGAGACTTACTTTTAAG AACCCTGTAACTTAAGATTTTTCTTAATTGTTTTGTTT AGCTCTGTTATTAATTTTTTCTTGTGATATCTTTTATA ACTCTCTGTGCAAAAAGCACAAAACCTCAAGAAACTTTTAA TTATTTTGTCTGAACATATAATCTTGTCTGATTTCTTAGT TTTTATTAAGATATCAGACAACTTTTAAAACTTTAGTGCA TTATTATAATTACTGGAAGAAAAAGAATGATTATACACTA ATGAGAGGACTTGGTAGTTTTTGTCTGGATGTCAAGTGT GGGCATGGATAATTGAAATATTTAGGCTATTTTATTCTTT GCCCATCTTGTGTGATCAGTTAGTTGGGTAAAAATATTT ATTGATTATTTAGACTGTACTGGATATACAAAAGAAGCCT TCTGTCTTAAGGGACCGAGTAAACAAAACATGGAAATA TTAAAGAGTATTAGAGTATAAAAGTATATCTTTTTAGCCC TTTGTAATATGGCCAAATTCTAAATAATTTATTTGGGGAT CTTTTGATCCTCATGTTCTTTTTCTCCTAAGTACTACTT TGTATTCTTTAATATGCAGCTTTGAGAGTTACTGAATCAT ATATTATATTTCCATGAGATGTACTATTCTACTTATCCTC TAATCTTCATATATATATACACACACATATATATACAC ATACATATATACACACGTACATATATGTACACATACAGAT ATACATACACACAAACACATATATACACACATACATATAC ACACATATATATACACATACAAATATACACATATATACAC ATACATATATATACACACATACAAATATACCATATGTAC ACATACATATATACACATACATATATACACACATATAC ACACATATATACGCAACATACACATATTTACACATACAT ATATACATACATTATATGTATGTATATATAGTCATTTAAT	10 20 30 40
--	---	---

		ACTCATTGTTGGTTCACATACTTATGATCATGCAACGTTTAA AAACAGCATTCTTGTCTTTTAGTTTTAGTTATATTTTTTC CATGTTCTTAGAAATGCCTCATTAACATTTTTAATCTTG TATTGCCATCTATTGAGGTGACATTACATTGTGTTTTTAT CTCGTCTTAATTCATGACATTAAATTATTCTACTAACAGT AATAATGCTGTAATAAACATCATTATAGATTTTGTCTTTT TATATCTTGTCTTGTCTTTTCATATTTCCCTTAGAATTTACT TGAAAAAATTGAATTACTGGGTAAAGGGCTTTTGCAAAGT ATTGTTAAATTCCCTCGAGTTGCATTTTGGAAAGGGGACG TGAATATTTTATCAACTAATTTGGTCTCCCTGCTGCCATT AGTGACTGAATATCTTAATCTGAATCTCAGAGTGTAGTGG GTTTTTAGTAGTGCTGAAGACAAGTTTTCTAAAGTGTATT ATGGTGATAAATTATATTTTAAAACTGTCAATGGCTTGA AGCACAATAGCCTAATAACTAACGAAAAACATACAAAGT AGAAAGTGGGTAGTATTTCTTGTACTTGCATTTTCAGATCT AAATATTTTAAACATATTTTAAATTTCAAGCTGCAGATAAAT GCATTACATTATTTAAATTCATTTCCCATTTTCTCTTTGAA GAAATTAAGGCAAAAAGTGTAAAAAGATTTTAACTAATTCG CACAAGTGAATTGTGAAACAAGTAGCTATTGCTGTGAAAT CTGCACTCCTCTCTGAGACTCATTCTGAAGATGAGATCCC AGTTCTTTGTGGATTCCCTCTTCCTTATTCATGGCTTTTTG CAATTGTCAAGGAATGACTAGGTACCAAGCAACTTTAAAA AATGTATATTTAAGCATTGAAATAATATCAAATGTGATTT CTCTGCTTGTGGTTATATTGATTATATTATCCTTTTAAATA ATATTGGCATTATATTCTTGGTCTGTAATAATGTCAAGGTCT TATTTATTCAGTATATTTATGTTCTGTATTTTCATATATA TTATCTATTTTCAGCCATGCATTATATATAATGTGAGTAA TAGTATTTTCATTAGCATTCATTATAAAAAAACCTGTTTTT AATATTTGACTAATTCAAGTCACAGTACTTTTGAGATAGC TGAAAAGGAAAAATAAATGTGTTTTAATGTGCTACTAAAAA AAAAAA	10 20
WDFY3	NM_014991.4	GCGGCCGCAGAATCGAGCTCGGGCCCCGGCCCCCGGCCCG CGGCGCGGGGCTCCCGGGCCCCGCGCGGACGTGCGCGCCG GTCGCCCCCTTCCCCGTAGCCCGTGCGCCCTCGGCGCGGAG CCCCGGCCCCGCCGCGGTCCCGTCTCCTGGGCCTGTCCCGC CCGCGCCCCCTCCGCCGGCCCTCAGGTATAATACTTCTCCAC GTCTGCTTCAGGAAGAAAAGTGCCCTGCCATTCTTATCATTT CTAAGCAGGTTTCATGCCAGCCCAGAACAGAGAATCAGCTG GAGCCCAGATTTCAAGTTTTGAGTAAAAATACCTTCAAGCG AATGGGCCCTATTGTGCTCACACATTCAGAACCTGTTACC CAAGGAATTCCTAAAGAATTAGAAGTGCCTCTCACCAC CAGCCAAGATGAACATGGTGAAGAGGATCATGGGGCGGCC GAGGCAGGAGGAGTGCAGCCCACAAGACAACGCCTTAGGA CTGATGCACCTCCGCCGGCTCTTCACGGAGTTGTGCCATC CTCCCCGGCACATGACTCAGAAGGAACAAGAAGAGAACT GTATATGATGCTGCCAGTGTTTAAACAGGGTTTTTGGAAAT GCTCCGCCGAATACAATGACAGAAAAATTTCTGATCTTC TGCAGTTCACAACACAAGTCTCACGACTAATGGTGACAGA AATTTCGAAGGAGAGCATCAAACAAATCCACAGAGGCTGCA AGTCGGGCCATAGTTCAGTTCCCTAGAGATTAATCAGAGTG AAGAAGCCAGTAGAGGCTGGATGCTTCTAACGACAATTAA TTTGTTAGCTTCCTCTGGTCAGAAAACCGTGGACTGCATG ACAACAATGTCAGTGCCTTCCACCCTGGTTAAATGTTTAT ATCTGTTTTTTGACCTTCCACATGTGCCCTGAGGCAGTTGG AGGTGCACAGAATGAGCTACCTCTAGCAGAACGTCGAGGA CTACTCCAGAAAGTTTTTGTACAGATCTTAGTGAACTGT GCAGTTTTGTTTCCCTGCGGAGGAGCTGGCTCAGAAAGA	49 30 40

		TGATCTCCAGCTTCTATTTCAGTGCAATAACCTCTTGGTGC CCTCCCTATAACCTGCCTTGGAGAAAAGAGTGCTGGAGAAG TCCTCATGACCATATCTCGTCATGGTCTTAGTGTCATGT AGTGAAGTATATTTCATGAGAAAAGAGTGTATCTACATGT GTTTCAGAAATATGCAGCAATCAGATGACCTGTCTCCCTAG AAATTGTCGAAATGTTTGCTGGGCTTTCTTGTTCCTCAA AGATTCCAGCGATGTTTCCCAAACACTTCTGGATGATTTT CGGATATGGCAAGGATATAATTTTCTTTGTGATCTCTTGC TTAGATTGGAACAAGCAAAAAGAGGCAGAATCCAAAGATGC CTTGAAAGATCTGGTTAATCTGATAACTTCCCTAACAACA TATGGTGTCAGTGAACATAAACAGCTGGTATTACCACAG GGGCACCCCTTTTATTGCCTGGATTTGCAGTACCTCAGCC TGCAGGCAAAGGTCACAGTGTGAGAAACGTCAGGCCCTTT GCAGTTCTTCAGAAATGCATTTTAAAAGCAAAAACAGCT TCCTTGCCCAAAATCATCCTTGATGCTATCAGAAATATTTA CATGGCTGACAATGCCAATTACTTCATCCTAGAGTCACAG CACACATTGTCACAGTTTGCAGAGAAGATTTCTAAACTCC CAGAAGTACAAAACAAAATACTTTGAGATGCTGGAGTTTGT TGTTTTTAGCTTAAATTATATACCTTGTAAGAAGTTATT AGTGTGAGTATCCTCTTAAATCTAGCTCTTCTTATCACT GTAGCATTATTGCAATGAAAACACTTCTTAAGTTTACAAG ACATGACTACATATTTAAAGACGTGTTTCAGGGAGGTTGGC CTTTTGGAGGTCATGGTAAACCTTTTGCATAAATATGCTG CCCTGTTGAAGGATCCAACCTCAGGCCTAAATGAACAAGG GGACTCAAGAAAATAATAGTTCAGTTGAAGACCAAAAACAC CTGGCTTTATTGGTTATGGAGACCTTGACAGTGCTTCTTC AAGGATCAAAACACAAAATGCAGGAATTTTTCGAGAATTTGG AGGTGCAAGATGTGCACATAATATAGTAAAGTACCCCTCAA TGCCGGCAGCATGCCTTGATGACTATCCAACAGCTGGTGC TCTCCCAAAATGGGGACGATGACATGGGCACCTCTCTGGG GCTAATGCATTGAGCCCCACCGACGGAATTGCAGTTGAAG ACTGATATTTTAAAGGGCCCTCCTGTGCGTCTTCGAGAAA GCCATCGTTCAAGAACAGTTTTTAGGAAAGTTGGAGGATT TGTGTACATTACATCCTTGCTCGTTGCTATGGAAAGATCT TTGAGCTGTCCACCCAAGAAATGGCTGGGAGAAAGTGAACC AGAATCAAGTGTTTGAACCTTCTTCACACTGTGTTCTGCAC GTTGACTGCAGCAATGCGCTATGAGCCAGCCAACCTCTCAT TTCTTCAAAACAGAGATTCAGTATGAGAAGTTGGCAGATG CTGTTGATTTCTTGGCTGCTTCTCAGACCTAAGAAAAAT AAGCGCCATGAATGTCTTCCCCTCAAATACACAGCCATTT CAAAGACTTTTAGAGGAAGATGTAATCTCAATAGAATCAG TGTCACCCACGTTACGGCACTGCAGTAACTTTTTATTTA TCTTTACAAAAGTAGCCACAGATTCTTTTGACAGTCGTGCA GAACAGATCCCTCCTTGCTGACAAGTGAGTCTTCTCTCC CCTCTCCTTGGGGTACACCAGCTTTGTCCAGGAAAAGGCA TGCATATCATTTCTGTTTCAACTCCCCCTGTTTACCTCTCT AAAAATGTTGCCGACCTGAAACTACATGTGACAACCTTCAT CTCTGCAGAGTTCTGATGCAGTCATCATTCATCTGGAGC CATGCTTGCCATGCTGGACCTACTGGCTCTGTTGGGTCA GTGACACAGCCAGAACATGCTTTGGATCTTCAACTTGCCG TGGCAAATATTTTACAATCCCTGGTGCACACAGAAAGGAA CCAGCAAGTCATGTGTGAAGCTGGTCTTCATGCACGACTG CTGCAGAGGTGCAGTGCTGCATTGGCTGATGAGGACCACT CACTGCACCCGCCCTGCAGCGGATGTTTGAACGATTAGC CTCTCAGGCTCTGGAACCCATGGTGTGAGGGAGTTTTTA CGTTTGGCAAGTCTTTAAATTGTGGTGCCTGGGACAAAA AACTGCTAAAACAATATAGGGTCCACAAACCAAGTTCACT	10 20 30 40
--	--	--	---

		GAGTTATGAACCAGAAATGAGAAGTAGTATGATCACATCT CTGGAAGGTCTGGGTACTGATAATGTTTTTAGCTTACATG AAGATAACCATTACCGGATAAGCAAGAGCCTGGTAAAATC TGCGGAAGGAAGTACTGTACCCCTGACCAGGGTGAAGTGT CTGGTCTCCATGACAACCCACATGACATCAGACTTCATG GGTCATCAGTTACTCCAGCTTTTGTGAAATTTGACACATC ACTTGAAGGGTTTGGATGTCTTTTTTGGCCAGTTTGGCC CCTCATAATGCTCCTACAAATAATACCGTCACAACAGGTC TTATTGATGGGGCTGTGGTCAGTGGCATTGGTTCCTGGTGA AAGATTCTTCCCTCCTCCCTCCGGCTTAAGTTACTCTAGC TGGTTTTGTATTGAACATTTTAGTTCTCCTCCAAATAACC ACCCTGTCAGACTTCTTACTGTTGTGCGCCGAGCAAATTC TTCTGAGCAACATTACGTGTGCCTTGCAATAGTTCTATCA GCAAAAGACCGATCTCTGATTGTTTCCACCAAAGAGGAAC TCCCTCCAAAATTATGTTGATGATTTTAGTGAAGAGTCCTC ATTTTATGAAATTCTCCCATGCTGTGCTCGCTTTCGATGT GGAGAGCTTATCATTGAGGGACAGTGGCATCATTTGGTCC TGGTAATGAGCAAAGGCATGTTGAAAAACAGTACTGCAGC CCTTTATATTGATGGACAGCTTGTTAACACTGTAAAGCTT CATTATGTCCACAGTACTCCAGGGGGTTCAGGTTCCGGCAA ATCCACCAGTGGTGAGCACGGTCTATGCCATCATTTGGTAC TCCACCTGCCAACGCCAAATTGCCTCATTTGGTTTGGCGC CTGGGACCCACACATTTTCTAGAAGAAGTTTACCTTCTT CAAATGTTACTACCATTTATGAAC TTGGACCAAATTATGT TGGAAGCTTTTCAGGCTGTATGTATGCCATGTAAAGATGCA AAATCCGAAGGGGTGGTGCCATCCCCCTGTGTCTATTAGTAC CAGAGGAGAAAAGTGTCAATTTGGCCTCTATGCACTCTCTGT GTCGTCTCTAACAGTGGCAAGAATCCGGAAAGTGTATAAC AAATTGGATAGCAAAGCCATTGCTAAGCAGTTAGGCATTT CCTCACATGAGAATGCCACTCCTGTGAAGTTGATACACAA TTCAGCAGGACATCTTAATGGATCTGCACGGACAATTGGG GCCGCTCTGATTGGATACTTGGGAGTAAGAACAATTTGTCC CTAAGCCTGTTGCCACTACTTTGCAGTACGTTGGTGGAGC TGCAGCCATCCTGGGCC TGGTGGCCATGGCCTCTGATGTG GAAGGGTTATATGCAGCAGTCAAGGCCCTGGTTTGTGTGG TCAAGAGTAACCCACTAGCCAGCAAAGAAATGGAAGAAT CAAGGGCTACCAGTTGCTGGCAATGTTGCTTAAGAAGAAA CGTTCCCTTCTTAACAGCCACATCCTCCATCTAACTTTTT CTTTGGTGGGAAGTGTGATAGTGGACATGAGACCTCCAT TATTCCAAATTCAACTGCTTTCCAGGACCTCCTCTGTGAT TTTGAAGTCTGGCTCCATGCACCATATGAAC TTCACTTTT CCTTATTTGAACACTTTATTGAAC TGCTCACAGAGTCCAG TGAAGCCTCAAAGAATGCCAAATTAATGAGAGAATTCCAG TTAATCCCAAAGCTGCTCCTGACTCTTCGAGATATGTCTT TATCCCAGCCTACTATTGCTGCTATTAGTAATGTCTTGAG CTTCTTACTGCAAGGTTTTCTTAGCAGCAATGATCTGCTC AGATTTGGGCAGTTTATTTCTTCTACTTTGCCAACCTTTG CGGTTTGTGAGAAATTTGTAGTAATGGAATAAATAATGA AGAGAAGCTTGACACTGGAAGTGAAGAGGAGTTTGGAGGT CTTGTATCAGCTAATCTTATACTTTTGAGGAACAGACTTC TGGATATCTTGCTAAAACTAATTTATACATCTAAAGAAAA GACAAGCATTAATTTGCAAGCTTGTGAAGAAGTGGTGAAG ACACTGGGTTTTGACTGGATCATGATGTTTATGGAGGAAC ACTTACATTCCACCACAGTTACAGCAGCCATGAGGATTCT TGTTGTCTACTAAGTAATCAGTCTATTCTCATCAAGTTT AAAGAAGGACTCAGTGGTGGAGGATGGCTTGAACAGACAG ATTCTGTCTTAATAAATAAGATTGGAAGTGTATTAGGATT	10 20 30 40
--	--	--	---

	CAACGTGGGGCAGAAGTGCTGGTGGGAGATCGACGGTCAGG GAGATTAACCGAGATGCTTGTCAATTTTCCTGGTTTTCCAG TCCTTCAGTCATTCCTTCCTAAACACACTAATGTCCCTGC CCTCTATTTTCTCCTCATGGCCTTGTTTCTGCAGCAGCCA GTTAGTGAGCTGCCTGAGAACCTGCAGGTCAGTGTGCCTG TCATCAGCTGCCGGAGTAAGCAGGGTTGCCAGTTTGATTT GGATTCCATTTGGACATTCATCTTTGGAGTTCCTGCCTCC AGCGGAACTGTGGTCTCTTCTATCCATAACGTATGCACAG AAGCTGTTTTTTTTATTATTGGGAATGCTCCGCAGCATGCT GACTTCACCTTGGCAATCAGAAGAAGAGGGATCTTGGCTC CGAGAATATCCTGTGACCCTGATGCAGTTCCTTCAGATATT TGTATCACAACGTGCCAGACCTTGCCTCCATGTGGATGAG CCCTGACTTCCTGTGTGCATTAGCAGCCACCGTCTTCCCC TTCAATATTCGCCCTTACTCAGAGATGGTGACTGACCTTG ATGATGAAGTTGGATCTCCAGCAGAAGAGTTTAAAGCGTT TGCAGCAGACACAGGGATGAACAGGAGCCAATCAGAGTAC TGCAATGTGGGCACCAAGACATATCTGACCAATCACCCGG CTAAAAAGTTTCGTTTTTTGACTTCATGCGGGTCTTAATCAT AGACAACCTCTGTCTCACTCCTGCCAGCAAGCAAACCTCCA CTAATTGATCTTTTTGTTGGAGGCTTCCCCTGAAAGGTCTA CAAGAACTCAGCAAAAAGAATTTCAAACCTTACATTTTGGA TAGCGTGATGGACCATTTGCTTGCAGCTGATGTGTTATTA GGGGAAGATGCATCTCTGCCTATTACCAGTGGAGGAAGCT ACCAGGTATTGGTGAACAATGTGTTTTATTTACACAGCG TGTGGTGGACAAGCTTTGGCAAGGCATGTTCAACAAAGAA TCTAAACTTCTTATAGATTTTATAATTCAACTAATTGCAC AGTCAAAGAGAAGATCACAGGGATTGTCACTGGATGCAGT GTATCATTGCCTCAATAGGACCATCTTGTACCAGTTCTCA CGGGCACACAAAACCGTTTCCTCAGCAAGTAGCTCTGCTTG ATTCACTCAGGGTCCCTCACTGTAAACAGAACTTGATCCT GGGACCTGGGAACCATGACCAAGAATTCATTAGCTGTCTG GCCCCACTGCTTGATAAATCTACATGTTGGAAGCAACGTGG ATGGATTTGGACTGGAAGCAGAAGCCCGCATGACCACATG GCACATTATGATCCCCCTCGGACATTGAACCAGATGGTAGT TACAGCCAAGATATTAGTGAAGGGCGTCAGCTTCTCATAA AAGCTGTCAACAGAGTTTGGACTGAACTGATACATATAA GAAACAAGTCTTAGAGGAACTTTTCAAAGTAACTCTACCT GTGAATGAAAGGGGCCACGTGGACATAGCTACAGCAAGGC CACTCATTGAAGAAGCTGCCCTGAAGTGCTGGCAGAATCA TTTGGCCCATGAAAAGAAATGCATAAGTCGAGGAGAAGCT TTAGCGCCCCACCACACAGTCCAAATTATCCCGTGTGACGA GTGGCTTTGGTCTTTCCAAGTTAACAGGATCAAGAAGGAA TCGAAAAGAAAGTGGTCTTAATAAACACAGTCTTTCCACC CAGGAGATTTTCGAGTGGATGTTTACTCACATTGCTGTTG TTCGTGACTTAGTAGATACACAATATAAAGAATATCAGGA GCGTCAGCAGAATGCCCTGAAGTACGTGACAGAAGAGTGG TGTCAGATCGAGTGCAGCTGTTGAGGGAGCGGGGGCTGT GGGGCCCTCCCATCGGCTCCCACCTCGACAAGTGGATGCT GGAGATGACAGAAGGGCCCTGCAGGATGAGGAAAAAGATG GTGCGAAATGATATGTTTTATAACCATTACCTTACGTGC CAGAAACTGAGCAAGAGACAAATGTGGCGTCTGAGATCCC AAGTAAACAGCCTGAGACACCCGATGATATTCCTCAAAAG AAACCTGCTCGATATAGAAGAGCCGTAAGTTATGACAGTA AAGAGTACTACATGCGACTGGCCTCTGGCAATCCCGCCAT TGTCCTCAAGACGCCATTGTGGAGAGTTCAGAAGTGAAGCT GCTCAGCAAGAACCAGAGCATGGGGAAGACACTATTGCTA AAGTCAAAGGTTTGGTCAAGCCTCCTCTAAAACGCTCCCCG	10 20 30 40
--	--	---

	ATCTGCACCTGATGGAGGAGATGAGGAGAACACGAGGACGAG CTACAAGACCAGATTGCTGAGGGCAGCTCCATAGAAGAGG AGGAGAAAAACAGATAATGCTACCTTACTGCGCCTGTTAGA GGAAGGAGAAAAAGATCCAACACATGTACCGCTGTGCTCGA GTCCAGGGCCTAGATACCAGTGAGGGGCTCCTTCTTTTTTG GTAAAGAGCATTTTTATGTGATTGATGGATTTACCATGAC AGCAACCAGGGAAATAAGAGATATTGAAACCTTACCTCCA AATATGCATGAGCCTATTATTCCCTAGAGGAGCCAGGCAAG GCCCTAGTCAACTCAAGAGAACATGCAGCATTTTTTGCATA TGAAGATATCAAGGAAGTTCATAAAAGGAGATATCTCCTG CAGCCTATTGCTGTGGAAGTTTCTCTGGAGATGGACGGA ATTACCTCCTTGCTTTTTCAGAAAGGAATCAGAAACAAAGT CTATCAAAGGTTTTTTGGCTGTAGTGCCATCTCTAACGGAC AGTTCAGAATCTGTATCTGGGCAACGACCAAACACGAGTG TGGAGCAGGGATCTGGGTTACTTAGCACTTTTGGTTGGAGA GAAGTCTGTGACTCAGAGATGGGAGAGAGGTGAAATCAGC AACTTCCAATATTTGATGCATTTGAACACTTTGGCTGGCA GATCATATAATGATCTCATGCAGTATCCTGTCTTCCCCTG GATCCTTGCAGATTATGACTCAGAGGAGGTGGATCTTACT AATCCCAAGACGTTTAGAAACCTGGCTAAGCCAATGGGAG CACAAACAGATGAACGATTAGCTCAGTATAAGAAGCGGTA TAAAGACTGGGAGGATCCTAATGGAGAACTCCTGCATAC CACTATGGGACCCACTATTCTATCTGCAATGATTGTGGCCT CATACCTTGTAAGGATGGAGCCTTTCACACAGATATTCTT AAGGCTACAGGGTGGCCACTTTGACCTGGCTGACCGGATG TTTCACAGTGTGCGCGAGGCCTGGTATTCAGCGTCAAAGC ACAATATGGCAGATGTAAAAGAACTTATCCCAGAGTTCTT TTATTTACCAGAATTCTTGTTCAATTCCAACAACCTTTGAT CTAGGCTGTAAACAAAATGGCACCAAGCTTGGAGATGTTA TCCTTCCACCCCTGGGCAAAAGGGGACCCACGAGAATTCT CAGAGTCCATCGTGAGGCTTTGGAGTGTGATTACGTGAGT GCCCATCTACATGAGTGGATTGACTTAATCTTCGGTTATA AACAGCAAGGCCCTGCTGCAGTAGAAGCTGTAAATGTCTT CCATCATCTTTTTTATGAGGGTCAAGTGGATATCTACAAC ATCAATGACCCACTAAAGGAGACAGCCACAATTGGGTTCA TTAATAACTTCGGTCAGATCCCTAAACAGTTATTTTAAAA ACCTCATCCACCAAAGCGAGTGAGAAGTCGACTCAATGGA GACAATGCAGGAATCTCTGTCTTACCAGGATCTCAAGTG ACAAGATCTTTTTTTCATCATCTAGACAACCTTGAGGCCTT TCTAACACCTGTAAAAGAACTCAAAGAACCTGTAGGACAA ATCGTATGTACAGATAAAGGTATTCTTGCAGGTGGAACAGA ATAAGGTCTTATCCCACCAACCTGGAATAAACTTTTGC TTGGGGCTATGCAGACCTCAGTTGCAGACTGGGAACCTAT GAGTCAGACAAGGCCATGACTGTTTATGAATGCTTGTCTG AGTGGGGCCAGATTCTCTGTGCAATCTGCCCCAACCCCAA GCTGGTCATCACGGGTGGAACAAGCACGGTTGTGTGTGTG TGGGAGATGGGCACCTCCAAAGAAAAGGCCAAGACCGTCA CCCTCAAACAGGCCTTACTGGGCCACACTGATACCGTCAC CTGCGCCACAGCATCATTAGCCTATCACATAATTGTGAGT GGGTCCCGTGATCGAACCTGTATCATTTGGGATTTGAACA AACTGTCATTTCTAACCCAGCTTCGAGGGCATCGAGCTCC AGTTTCTGCTCTTTGTATCAATGAATTAACAGGGGACATT GTGTCCTGCGCTGGCACATATATCCATGTGTGGAGCATCA ATGGGAACCCCTATCGTGAGTGTCAACACGTTACAGGTAG GAGCAGCAGATCATCTGCTGCTGCATGTGCGAGATGAAC GAATGGGACACGCAGAACGTCATAGTGACAGGACACTCAG ATGGAGTGGTTTCGGTTTTTGGAGAATGGAATTTTTGCAAGT	10 20 30 40
--	---	---

	TCCTGAAACACACCAGCTCCTGAGCCTGCTGAGCTCTGCTGAAGTCCTAGAA ATGCAGGAAGACTGTCCAGAAGCACAAATAGGGCAGGAAG CCCAAGACGAGGACAGCAGTGATTGAGAAGCAGATGAGCA GAGCATCAGCCAGGACCCTAAGGACACTCCAAGCCAACCC AGCAGCACCAGCCACAGGCCCCGGGCAGCCTCCTGCCGCG CAACAGCCGCTGGTGTACTGACAGTGGCTCTGACGACTC CAGACGCTGGTCCGACCAGCTCAGTCTAGATGAGAAAGAC GGCTTCATATTTGTGAACTATTGAGAGGGCCAGACCAGAG CCCATCTGCAGGGCCCCCTTAGCCACCCCCACCCCAATCC CATTGAGGTGCGGAATTACAGCAGATTGAAACCTGGGTAC CGATGGGAACGGCAGCTGGTGTTCAGGAGTAAGCTGACTA TGCACACAGCCTTTGATCGAAAGGACAATGCACACCCAGC TGAGGTCACTGCCTTGGGCATCTCCAAGGATCACAGTAGG ATCCTCGTTGGTGACAGTCGAGGCCGAGTTTTGAGCTGGT CTGTGAGTGACCAGCCAGGCCGTTCTGCTGCTGATCACTG GGTGAAGGATGAAGGTGGTGACAGCTGCTCAGGCTGCTCG GTGAGGTTTTCACTCACAGAAAGACGACACCATTGCGAGGA ACTGTGGTCAGCTCTTCTGCCAGAAGTGACAGTCGCTTTCA ATCTGAAATCAAACGCTTGAAAATCTCATCCCCGGTGCGT GTTTGTGAGAACTGTTATTATAACTTACAGCATGAGAGAG GTTGAGAAGATGGGCCTCGAAATTGTTGAAGATTCAACAA GCTGAGTGGAGACCATGGTCTGTAGACCCCTTCCCGATTTC TCCTGTCCCAGCTTGGAAGGCATTGAAAACAGTCTCCGTT TACACATCTCTTCATACCACGTGTTTGAAGTGTTAAAATT CAAAGGGATCATTGAATAAAACGGGTGTAGAGTACAGGAA TGGGGCAGACGCGATTGAGGTGAACAGCACAGAAGAATA TGAGGTGGTTTCTAGGAGCAACACTTTCGACCTCCAGTTC TCCCTGATGACAGTAGCTGTCTCCAAGAGAAAAATCCTCA CTTATTAACCTCTTTTTCTTGCATCTCATTTTTTATAGAGC TACTCATCCTTATTTGGAAAAACCAACAACAAAAAAGGCT TTTAGAAAATGGTTGTAAATCTGACTTCTTTGCAAGTAAC TATGTATATTGTAAATAGATATAAAAGGCCTTTTTTCTAA ATAAGGACTTAACTGCCTGTAACATGAAACTTCAAACATA ACCACTAACTCAATGAACTACTTATGGTTTGTCTGACATC CCTCACTTACCAATTAATTATAAATATGTTTTTTTAAATC CCCAAAGACATTATCTGTGGTCTTTTTTTCTTTTCAAGCT CAGCCTGTGTGCCTGATGTCAATTTCTTTCAAGTTGCCAC AGTATCTCCACTTAACTAGGCTAGTAACCAAAATAATGT GGACCTTCTTTAGGAAACAGTGTGGGAGAATAGGAGTCCA GCCGTAAGATAAACTGGAAATATTTGGGCGTCTTGTACCT GGCTACGCACCACCTCAGTGTTGTTTCTACATAAACAGGG CCCCTTTTAACTTGTATGTGGACTGCTGTTTGGTCAAAG AATACCTTCTTAGCATTGCAGAAAGGTGGTCAGATGACCA GTGTAGTGCAGGAAACAGCCCTGTCTCAACTAATGGAAAT ATATTTGCATGTAACCCAAAATTAGCTTATCTTGCATAGA ACATAATAAGTATGTGTCTTTGGTGACACTAATGTTCTAC TATAGCTTATTTTTCAAACAAGGGGTAAAAAAGGAAAGAA AGAAGTGACAGAATTAACATATAAACTTTGTTGTAAAC TGAATCATGTGAGAACTGCTTAAATTAACCTTTACCATT TAATGTCATCTACCTGAAAACAGTGAGATTTTACTGTAT CAATGTCTATTTTTTTGTTTTTGCTATGAATATAATTACA GTATTTTAATATTTAGTTATTTAATTTGTTCTACTAGTTG GATACAGAACACACAAATCCAGGGGGATTAAAGCTGGAAG GGGCTAAGAGATTAGTTTACAGAGAAAAGGCTTGGTGGTG GGATTTTTTTTAAATGTGTGTTATGTACATATATATATATA TATAATATATATTTAAATGAAACAATTAATCTAGATTTT AACATTTTTCAGAACTTAGTGATAACATTATGAACAATTC	10 20 30 40
--	---	---

		TAAAAGCCCTGTGATTTGAAAAATATAGAATCATTAAATGG CCCAAGATAGGCCTTCACACCTTCACAGGTGCGAAAGGAA AGGCCTTCACACCCCTCACAGAGGCATCATGCAAAGGACAG CGGCTTTGGCTTTTCCAATTTTCCATCTTTAGGCCCTGGT GAGAGGCACACTTATGCACTAAAAATGCACATATATGCACA TGCATTCAAAAAATAGGCATTTGGTACAATGGTGATCTTGT ACCTGATGGGCTGAAACCAGCTTAAGAACAAATTTGTTCT TCCTGATATGATAACTAGGTCTCCAAGAGAAAAATAGAAAG GCTGCTTTAGTGCCCTACGCTTACTAAATTTAAATCTTTA TTTACCTGGGTTTGAGCCTACAGTCTATTTATGATTACAT ATCAAAATTGATTAAAAACTTCCATTTCTAAAAGTTCAA ATATACTTGTTAATAAAAAGGATTATCGGCATTAATACTTT AATTTAAAGAAAAAGTTGTGTTCTGTTTTCTTTCTGTGTCT TTACTCCCCCAGACTCTCCCTCCCCCATCACCATCTTCA ATTCTAATAAATAATGCTGATGTTCAACAGTTGCAGAAAT TGTGCTATTATGTAACGTGGGCTTGCCCCGTGTCTGGCC CTCTAGATGATTTGTAGCAGTGTTATTCTACACTTTTTTAA AAGAAGCGTCCCTCTTTTGTCCATGAATCATGTTTACCCC ATACCCAGTGGCAGAGGTGTTCTTTAAAGACTTGAATATA TGAATGTGTGTGTAGTTACTTAAAGGTTATTCCCTCTTT GTAATAGGAACTATATGGGATGAACACTTTTAAACTTTT CGACACAACCTCCATTACTAACTTTCTAACAGAACTTCCA TAACTAGAAGGTGGAACCAAAACCCTCATGGTAGTATTT CCTCTGGCAGCTGGTGCTGTGGGCAACTGTTTTGTTCAAT CGGGTTTCTTTTCTTTTGCCTCTAATGCAGAAATCAACA GAATCACTCACACATACAAGTACACTCACATACATAAACT AATTATTTCTCTGGATATCTTTCTGTGTTCCATGTAAATT TATTTACCAACATCTATTGTCAACATGTACATCTACCTTA GTATGGTCTGCATTCTTTTCTGAGAGTACCTCATAGGGC TCCTGCCTGATCTTTGTAGTTTGTTCATTTCATCCATCCAC CTGTTTCAATTTGTTTCATCCATGTATTCTAACATTTCTATGT AGTGTGCAACTCTAATGTCATGCTTTTGAAGAAGAGAATA GCTGCCCATAGCAGCCATCCGTCTGGATAATAGCAAAACA CTCTAGATAAGTTATTTTGCACCTTCTTATGTATAAAGTT GGTAGAAACTTATTTTGTCTTTGTATCATTTAAATACATT TTGTTTTGGTAAATGAACTGTGTATAAAATATTTATGCCG TTAAAACTGTTTTTAGAAAAGTATTTTAAATTTTACGCAAGT TTGGTTACTTGTGTCATGACTCTTAACACAGCTGACTTTT TGTGTCAGTGCAATGTATATTTTTTGTCTGTTATTAAC TGTAAGCCCTAGTAATGGCCAATTATTTGTACAGCAACAG AAGTAAATTGAAGATACTGGCTAAGACTGGATTGATTGTG GACTTTTATACTATATTGCAGAAACCAATATCTGTTTCTT GGTGGTTATGTAAAAGACCTGAAGAATTACTATCTAGTGT GCAGTCTGTGATATCTGAATGTTTCATTGTATATTTGTCTC TGATGCAAAAAGGTAGAGTAACACAATTACAATACATGAT TAAATGCAATAGTCCAGGTACTTAAGTAATTTTTTTTTTCA TTTCAAATAAATAACCTATTTACCACCAAAAGAAAGAAAA AAAAAAAA	10
			20
			30
ZFHX3	NM_001164766.1	CGCGGCCCGAGCGCCTCTTTTCGGGATTAAAAGCGCCGCC AGCTCCCGCCGCCCGCCCGCTCGCCAGCAGCGCCGCTGCA GCCGCCGCCGCCGAGAGAAGCAACCGCTGGGCGGTGAGATC CCCCTAGACATGCGGCTCGGGGGCGGGCAGCTGGTGTGAG AGGAGCTGATGAACCTGGGCGAGAGCTTCATCCAGACCAA CGACCCGTCGCTGAAGCTCTTCCAGTGCGCCGCTCTGCAAC AAGTTCACGACGGACAACCTGGACATGCTGGGCTGTCACA TGAACGTGGAGCGCAGCCTGTCGGAGGACGAGTGGAAGGC GGTGATGGGGGACTCATACCAGTGCAAGCTCTGCCGCTAC	50
			40

[illegible]

	GTTCAAGCTCACCTGCAGCAGGAGCTGCAGCAACACAGGCTG CCCTGATCCAGTCTCAGCTGTTTTAACCCACCCCTCCTTCC TCACTTCCCCATGACAACTGAGACCCTGCTGCAACTACAG CAGCAGCAGCACCTCCTCTTCCCTTTTCTACATCCCCAGTG CTGAGTTCCAGCTTAACCCCGAGGTGAGCTTGCCAGTGAC CAGTGGGGCACTGACACTGACTGGGACAGGCCCAGGCCTG CTGGAAGATCTGAAGGCTCAGGTTTCCAGTCCCACAGCAGA GCCATCAGCAGATCTTGCCGCAGCAGCAGCAGAACCAACT CTCTATAGCCCAGAGTCACTCTGCCCTCCTTCAGCCAAGC CAGCACCCCCGAAAAGAAGAACAATTTGGTCATCAAAGAAA AGGAAAAAGAAAGCCAGAGAGAGAGGGACAGCGCCGAGGG GGGAGAGGGCAACACCGGTCCGAAGGAAACACTGCCAGAT GCCTTGAAGGCCAAAGAGAAGAAAGAGTTGGCACCAGGGG GTGGTTCTGAGCCTTCCATGCTCCCTCCACGCATTGCTTC AGATGCCAGAGGGAACGCCACCAAGGCCCTGCTGGAGAAC TTTGGCTTTGAGTTGGTCATCCAGTATAATGAGAACAAGC AGAAGGTGCAGAAAAAGAATGGGAAGACTGACCAGGGAGA GAACCTGGAAAAGCTCGAGTGTGACTCCTGCGGCAAGTTG TTTTCCAACATCTTGATTTTAAAGAGTCATCAAGAGCACG TTCATCAGAATTACTTTTCTTTCAAACAGCTCGAGAGGTT TGCCAAACAGTACAGAGACCACTACGATAAACTGTACCCA CTGAGGCCCCAGACCCCAGAGCCACCACCCTCCCCCTC CACCCCTCCACCCCCACTTCCGGCAGCGCCGCCTCAGCC GCGTCCACACCAGCCATCCCCGCATCAGCCCCACCCATC ACCTCACCTACAATTGCACCGGCCCAGCCATCAGTGCCGC TCACCCAGCTCTCCATGCCGATGGAGCTGCCCATCTTCTC GCCGCTGATGATGCAGACGATGCCGCTGCAGACCTTGCCG GCTCAGCTACCCCCGCAGCTGGGACCTGTGGAGCCTCTGC CTGCGGACCTGGCCCCAACTCTACCAGCATCAGCTCAATCC AACCCTGCTCCAGCAGCAGAACAAAGAGGCCTCGCACCAGG ATCACAGATGATCAGCTCCGAGTCTTGCGGCAATATTTTG ACATTAACAACCTCCCCAGTGAAGAGCAAATAAAAGAGAT GGCAGACAAGTCCGGGTGCCCCAGAAAGTGATCAAGCAC TGGTTCAGGAACACTCTCTTCAAAGAGAGGCAGCGTAACA AGGACTCCCCTTACAACCTCAGTAATCCTCTATCACCAG CCTGGAGGAGCTCAAGATTGACTCCCCGGCCCCCTTCGCCG GAACCTCCAAAGCAGGAGTACTGGGGAAGCAAGAGGTCTT CAAGAACAAGGTTTACGGACTACCAGCTGAGGGTCTTACA GGACTTCTTCGATGCCAATGCTTACCCAAAGGATGATGAA TTTGAGCAACTCTCTAATTTACTGAACCTTCCAACCCGAG TGATAGTGGTGTGGTTTTCAGAATGCCCCGACAGAAGGCCAG GAAGAATTATGAGAATCAGGGAGAGGGCAAAGATGGAGAG CGGCGTGAGCTTACAAATGATAGATACATTGCAACAAGCA ACTTGAACCTACCAGTGCAAAAAATGTAGCCTGGTGTTC GCGCATCTTTGATCTCATCAAGCACCAGAAGAAGCTGTGT TACAAGGATGAGGATGAGGAGGGGCAGGACGACAGCCAAA ATGAGGATTCCATGGATGCCATGGAAATCCTGACGCCTAC CAGCTCATCCTGCAGTACCCCGATGCCCTCACAGGCTTAC AGCGCCCCAGCACCATCAGCCAATAATACAGCTTCCTCCG CTTTCTTGCAGCTTACAGCGGAGGCTGAGGAACTGGCCAC CTTCAATTCAAAAACAGAGGCAGGCGATGAGAAACCAAAG CTGGCGGAAGCTCCCAGTGCACAGCCAAACCAAACCAAG AAAAGCAAGGACAACCAAAGCCAGAGCTGCAGCAGCAAGA GCAGCCCGAGCAGAAGACCAACACTCCCCAGCAGAAGCTC CCCCAGCTGGTGTCCCTGCCTTCGTTGCCACAGACCTCCTC CACAAGCGCCCCCTCCACAGTGCCCCCTTACCCAGTCGAG CCCCAGTCCTTCCCAGCTCTCCACCTGCCCCCTCAAGCCC	10 20 30 40
--	---	---

	CTCCACACATCAACTCCTCAACAGCTCGCAAACCTACCTC CTCAGCTAATCCCCTACCAGTGTGACCAGTGTAAGTTGGC ATTTCCGTCATTTGAGCACTGGCAGGAGCATCAGCAGCTC CACTTCCTGAGCGCGCAGAACCAGTTCATCCACCCCCAGT TTTTGGACAGGTCCCTGGATATGCCTTTTCATGCTCTTTGA TCCCAGTAACCCACTCCTGGCCAGCCAGCTGCTCTCTGGG GCCATACCTCAGATTCCAGCAAGCTCAGCCACTTCTCCTT CAACTCCAACCTCCACAATGAACACTCTCAAGAGGAAGCT GGAGGAAAAGGCCAGTGCAAGCCCTGGCGAAAACGACAGT GGGACAGGAGGAGAAGAGCCTCAGAGAGACAAGCGTTTGA GAACAACCATCACACCGGAACAAC TAGAAATTTCTCTACCA GAAGTATCTACTGGATTCCAATCCGACTCGAAAGATGTTG GATCACATTGCACACGAGGTGGGCTTGAAGAAACGTGTGG TACAAGTCTGGTTTCAGAACACCCGAGCTCGGGAAGGAA AGGACAGTTCCGGGCTGTAGGCCCAGCGCAGGCCACAGG AGATGCCCTTTTTTGACAGAGCGCTCTTCAAAGCCAAGACTG CTCTTGAGGCTCATATCCGGTCCCGTCACTGGCATGAAGC CAAGAGAGCTGGCTACAACCTAACTCTGTCTGCGATGCTC TTAGACTGTGATGGGGGACTCCAGATGAAAGGAGATATTT TTGACGGAAC TAGCTTTTCCCACCTACCCCCAAGCAGTAG TGATGGTCAGGGTGTCCCCCTCTCACCTGTGAGTAAAACC ATGGAATTGTCACCCAGAACTCTTCTAAGCCCTTCCTCCA TTAAGGTGGAAGGGATTGAAGACTTTGAAAGCCCTCCAT GTCCTCAGTTAATCTAAACTTTGACCAAAC TAAGCTGGAC AACGATGACTGTTCTCTGTCAACACAGCAATCACAGATA CCACAACCTGGAGACGAGGGCAACGCAGATAACGACAGTGC AACGGGAATAGCAACTGAAACCAAATCCTCTTCTGCACCC AACGAAGGGTTGACCAAAGCGGCCATGATGGCAATGTCTG AGTATGAAGATCGGTTGTCTATCTGGTCTGGTCAGCCCGGC CCCGAGCTTTTATAGCAAGGAATATGACAATGAAGGTACA GTGGACTACAGTGAAACCTCAAGCCTTGAGATCCCTGCT CCCCGAGTCCCTGGTGCGAGTGGATCTGCAGGCAAATCTGG TGACAGCGGAGATCGGCCTGGGCAGAAACGTTTTTCGCAC CAAATGACCAATCTGCAGCTGAAGGTCTCTAAGTCATGCT TTAATGACTACAGGACACCCACTATGCTAGAATGTGAGGT CCTGGGCAATGACATTGGACTGCCAAAGAGAGTCGTTTCAG GTCTGGTTCCAGAA TGCCCGGGCAAAAGAAAAGAAGTCCA AGTTAAGCATGGCCAAGCATTTTGGTATAAAACCAAACGAG TTATGAGGGACCCAAAACAGAGTGCAC TTTGTGTGGCATC AAGTACAGCGCTCGGCTGTCTGTACGTGACCATATCTTTT CCCAACAGCATATCTCCAAAGTTAAAGACACCATTGGAAG CCAGCTGGACAAGGAGAAAGAATACTTTGACCCAGCCACC GTACGTCAGTTGATGGCTCAACAAGAGTTGGACCGGATTA AAAAGGCCAACGAGGTCCCTTGGACTGGCAGCTCAGCAGCA AGGGATGTTTGACAACACCCCTCTTCAGGCCCTTAACCTT CCTACAGCATATCCAGCGCTCCAGGGCATTCCTCCTGTGT TGCTCCCGGGCCTCAACAGCCCCCTCCTTGCCAGGCTTTAC TCCATCCAACACAGCTTTAACGTCTCCTAAGCCGAAC TTG ATGGGTCTGCCCAGCACAAC TGTTCCTTCCCTTGGCCTCC CCACTTCTGGATTACCAAATAAACCGTCTCAGCGTGCCT GAGCTCCCCAACCCCAAGCACAAGCCACGATGGCGATGGGC CCTCAGCAACCCCCCCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAAC CACAGGTGCAGCAGCCTCCCCCGCCGCCAGCAGCCAGCC GCCACCCACACCACAGCTCCCCTGCAACAGCAGCAGCAA CGCAAGGACAAAAGACAGTGAGAAAGTAAAGGAGAAGGAAA AGGCACACAAAGGGAAAGGGGAACCCCTGCCTGTCCCCAA GAAGGAGAAAGGAGAGGCCCCCACGGCAACTGCAGCCACG	10 20 30 40
--	---	---

	ATCTCAGCCCCGCTGCCACCATGGAGTATGCGGTAGACC TGCACAGCTGCAGGCCCTGCAGGCCGCTTGACTTCGGA CCCCACAGCATTGCTCACAAGCCAGTTCCTTCTTACTTT GTACCAGGCTTTTTCTCCTTATTATGCTCCCCAGATCCCTG GCGCCCTGCAGAGCGGGTACCTGCAGCCTATGTATGGCAT GGAAGGCCTGTTCCCTTACAGCCCTGCACGTGTCGAGGCC CTGATGGGGCTGTCCCAGGCTCCCTACTGCAGCAGTACC AGCAATACCAGCAGAGTCTGCAGGAGGCAATTTCAGCAGCA GCAGCAGCGGCAACTACAGCAGCAGCAGCAGCAAAAAGTG CAGCAGCAGCAGCCCCAAAGCAAGCCAAACCCAGTCCCCC CCGGGGCTCCTTCCCCAGACAAAGACCCGTGCCAAAGAATC CCCCAAACCAGAAGAACAGAAAAACACCCCCCGTGAGGTG TCCCCCTCCTGCCGAAACTCCCTGAAGAGCCAGAAGCAG AAAGCAAAAAGTGCGGACTCCCTCTACGACCCCTTCATTGT TCCAAAGGTGCAGTACAAGTTGGTCTGCCGCAAGTGCCAG GCGGGCTTCAGCGACGAGGAGGCAGCGAGGAGCCACCTGA AGTCCCTCTGCTTCTTCGGCCAGTCTGTGGTGAACCTGCA AGAGATGGTGCTTCACGTCCCCACCGGCGGCGGCGGCGGT GGCAGTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCG GCGGCGGCTCGTACCCTGCTGGCGTGCGAGAGCGCGCT CTGTGGGGAGGAAGCTCTGAGTCAACATCTCGAGTCGGCC TTGCACAAACACAGAACAATCACGAGAGCAGCAAGAAACG CCAAAGAGCACCCCTAGTTTATTACCTCACTCTGCCGTGCTT CCCCGATCCTAGCACCGCATCTACCTCGCAGTCTGCCGCT CACTCAAACGACAGCCCCCTCCCCGTCGGCCGCCGCC CCTCCTCCGCTTCCCCCACGCCCTCAGGAAGTCTTGGCC GCAAGTGGTCTCCCGGGCTTCGGCAGCGAAGCCCCCTTCT TTTCTCCTCTCTCCTCATCTTCAACGGTTACCTCAAGTT CATGCAGCACCTCAGGGGTTCAGCCCTCGATGCCAACAGA CGACTATTTCGGAGGAGTCTGACACGGATCTCAGCCAAAAG TCCGACGGACCGGCGAGCCCGGTGGAGGGTCCCAAAGACC CCAGCTGCCCCAAGGACAGTGGTCTGACCAGTGTAGGAAC GGACACCTTCAGATTGTAAGCTTTGAAGATGAACAATACA AACAAATGAATTTAAATACAAAAATTAATAACAAACCAAT TTCAAAAATAGACTAACTGCAATTCCAAAGCTTCTAACCA AAAAACAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAGAAAAAGC GTGGGTGTGTTTTCCCATATACCTATCTATGCCGGTGATTT TACATTCTGTGCTTTTTCTTTCTTTTAATATTAAAAAAA AAAAAAAAAGCCCTAACCCCTGTTACATTGTGTCCTTTTGAA GGTACTATTGGTCTGGGAAACAGAAGTCCGCAGGGCCTCC CTAATGTCTTTGGAGCTTAAACCCCTTGTATATTTGCCCC TTTTCAATAAACGCCCCACGCTGATAGCACAGAGGAGCCC GGCATGCACTGTATGGGAAAGCAGTCCACCTTGTTACAGT TTTAAATTTCTTGCTATCTTAGCATTACAGATACCAATGGC TTGCTAAAAGAAAAAAAAAGAAATGTAATGTCTTTTTATTCT CAGGTCAATCGCTCACACTTTGTTTTTCAGAAATCATTTGTTT TATATATTATTGTTTTTTCAGTTTTTTTTTTTTTTTTTGT TCCAGAAAAGATTTTTTGTGTTTAACTTAAAAATGGGC AGAAAGTATTCAAGAAAAACAATGTGAACGTCTTTAGCTT TCTGGGGATTTTAAAGGATAGCTTTTCTGCTGAAGCCAAT TTCAAGGGGAAAAAGTTAAGCACTCCCACTTTCAAAAAAA AAAAAAATAATAACCCACACACACAAAGAGTGTTGAGGAC TTGTAGCTTAAAAAAAATAAGTTTTAAAACTGACTTTCT GTATTTATGATAGATATGACCATTTTTTGGTGTGTGAGTAGA TTGTTGCATTGGAAATGAACTGAAGCAGTATGGTAGATT AAAAGGAAAAAAAAAAAAAAAAACCTTTTGTGTACATTTAGC TTTTTGTATGGTCCAGCTGACAGCTCCTCATTTGATGTTG	10 20 30 40
--	--	---

		TCTTGTTTCATTTCCTAGCAGATGATAGATTGCAATCCGTTG ATTGCGCTAAGCTTTTCTCCCCTTGTCCTTAATTCCTACT TTCTCTTTCTTGTCCTTAATTCCTACTTTCTCTTTCCCTTC TCCCACCTCCCGTCTATAATCTCCCCTTAAGGTAGCTG CCTTCATTTCTTAGAGGGAGCTGCAGAATTATTTTATAAA ACTAAAGAAAGAATTTCAAGGGATTCTAGGGGTCATTAGG ATCCTCACAGATTATTTTTGGTTGGGGAGTTGAAACTTTT TAAAGGCATATAATTCTAGTTACCTGTGTCTGTTAGCTTT GTGCATTTATTTTTATTTATCCTTCTTTTGGCTTTTTTT TCTTTGTACCCCTTCTTTTCCCTCCTTGTTTGGTAGGAGCT TCAAATATTCTTTTTTTTTCTATACTAAAGGATTGTTC CATTTGTGTAATTGGCTGTGTACTTTTCTTTTCTAAAAA AGTTTTTGGTTAGGGATTGGTTTTTGGTTTTGTGTTTGT TTTTTCTTTCTCTCTCAGAAAAAAATTTTCATGCTTTA AATAAAATCCAAAGACACACCCCTTTCCTGATGTCAGA AAAAAGGGAAAGGGTTCTTGTTACTTGAGAATTTGTTTCT GATTTAAACAAAACAAGACTTAGTTTAATAAAAGAAAGAGA AAAACAAAAGATTCCCAGGTTGTTATGTGCTTCTTCTGCA AGCAGAGAGGCAAAATGTTAATGACAATTCCATATACCAA AGACACATTTTTTACTTCAAAGTTTTGTCTTGTGTTAGG CAGTCTGAGCAGCGAGTGATCCAGAGCGCAGCCAACAAAG CAGCAGATAGCAGTGACAGAAAGCAAAAAGGAAGTGT TGTGAGGCACTTGTCTGTGTTAATATCCATATCCTGT ACACACACCCCTTCTCATGTAAAAAGAAAAATAAATAAAT GGTCTGAACCTTTGAAAACCTTGCTGCTGCTAAAACATAGAT TTTGGAGACAAAATAAATAGATGCTTTGCTGTTTCACTTTC ATAGCTAAACATCAACAGAAACCATCTCCCCTTGCCCCCA AAGTGTGAAATCCTTCTTCCCTTCGTTTTCTTCTTATGT TTCAAAAGGGAACCTTTGAAGACTGTGAATACAGGTTCCAT TGGTCACCTTTCGGGCTTCTTTCCCAGTGCTGAAGCCAC TCATCGACTTTGCAAAAGACTGGAGCATTCCAAGATCTGA AAATGGATTTTTTTCTTTTTTTCTTTTTTAGCCGGGACT ATTTTATTTTTATGAATTTGTTTTTAGTTTAAATGAAATAG TAGATCCTGAAATGTTGTACATATTTCTAACTAGGCTGAT GCACAGTGCAAAATCCTTTTTTAATTGTTTTTTTTTAAGTA GAAATACTAAAGAAAGAATACCATCTAACTATTCATACCA GTATCCAGTTGTAGCATAAGGTGTCAAAAGCAAGTACGCA AAACATTTACTGTTTTAACAAGCTATTTCCTTTTAACAAG AAATCTTGATTTCTTCTGTGTTTGAGATGAACATTTTT AAATTTTAAAGTTGTACAGTTTTTTGTTTTCCATTATTTT ATCTTGTTTGTAACCTATGAAATATATATATATATATTT TTTGCCATTTAACTGTTGTATGTTACTCTGTGTCTGTACC ATATAGAAAAAAATGTTTTTGTGTTTTGGTTCTCTATGT GATATCAGTTAACAATGTAACACTAGCTTTACCTGTCAAA TTCTGCTAGGTCTTCTCTGAAAACGTTGTTTTTAAAAATG ATATTGCTTGGAATAGTGCAATTTCTATCCTTTTCCCTC CCCCCTCAACTTTTAAGTTCTTTTCTTTATAATTTTGCTG CCCCCTCCCTGATGGTTTGGGTTTTTGTGTTTTGTTTTGT TTTTTTTTTTCATGGAGCTACTATGCCATCCTCCCTCTGT GAGGCAGAGTGACTGTCAGTGTGTTTGTATGCCATGCCCTT GAGCTGTGGGTGTTTGGCGACAATAAGGTGGTTGAATAGA TTGGCTGAGCACACTTCCACCCACCTAGTGTTCTCAGAGG GGTTATGTGATTGTTTCAACCTGGAGTGGGTTGCACCCCTT AATGCTTTCTCTGCAACTAAACCGCCACATATATGTTTC ATTGAAAAAGTAAGAATAATTCTCAGCACTAACCCAGAA GTAGCAAAGCAGTCAGTGATGGTGAACATTAGAGGTCAAA CATGAGTTAGATGTTTGTGGGCTGACAGCCATCGTGGCTA	10 20 30 40
--	--	--	---

		TGACCAGTACTATTTACAAAGCATGAATTCACTACAATGC TCAACTGTTTGTAGCTTTATCTCACTTGGGGAATTTAT TCCTGTCTGCTGCATTGTAGGTAGCTGGGTAGGATATATT TCCACTTGCTTTTAAATTAGTTCTTCACCTCCATTGACA CTCGTTTTTTGGTTTTCTCCCTATAGTGTGGGTTGGTGCT AGACACCAGTCTGACCCACAGAATGGGAGTTATTTTCATCC ATCTTTCCCTCCATCCTTCCAAAAACCACATATCTACACAA GGAAAAATTTAATACATCTAGGAATTTTTTTTTTTAATTAC AAGCTATTTAAAGAGATGAATGTGGCCAAAGTTTACACA ATTGAAAAATAAGTAAAAACAGACGGCATGTGTTTAAACCT GAGTTTATCAGGCATGGCAGGAAGTTGCAGGAGAGAGAGG CAGTGACCCAAGCCAGTGCATTGATGTTTCATGGACATAT ATTTTTTTTAAATAATAAATTTAAACATTTTAAATAGAAC CATAAATTGAGTTGTTTGTGGCGCTGAGATACTGCCAC TGTGAAACAAAGCTTTGACTAGTTTTTTGTTTGTACTT TCTTCAGGGGGGAGGGGGGCAAGTTTGGGTAGGAAAGAAA GCATAAATGAACGTGACCCTGAGGTGAAGAGGTATATGAA CAGCCTTTGCAATGTACAAAAAGAAAAAAAACAAAAAAC AACAAAAAAAATAGAGCAAGTGAAACCAAAAATGATGTTT TTGGTGTTTTTCTATAATGTAGTCTTGTAGCTTTTTTGT TACTGTAACAATGCTGATCTCGAACTGTACCAAAATACAT GGAGACTAACAAACAGAACCACATGGAACTTTCAAACCTGA AAAAAAAATTTGTCACAAAACTTTGTTGTCATAGTTAAG TTGATTGTAGATGGTAATTGAATATACTCCTTTGAAAATA TTTCATCAAGTATGTTTCCCTGCTCATTTGTGATACATTA AAAAAATATGAGCAAAA	10
			20
ZXDC	NM_001040653.3	GGGCGCGGGCAGCTCTGCGTCCGAAGCTGCTCCGACGCCG TCGCTGGGACCAAGATGGACCTCCCGGCGCTGCTCCCGC CCCGACTGCGCGCGGAGGGCAACATGGCGGCGGCCCCGGC CCGCTCCGCGGAGCCCCAGCGCCGCTCGGCGGAGCCCCG CGCGCCGCGCCTGCTACTGGTGCGGGGCCCTGAAGATGG CGGGCCCCGGGCGCGGCCCGGGGAGGCCCTCCGGGCCAAGC CCGCCGCCCGCGAGGACGACAGCGACGCGACTCTTTCT TGGTGCTGCTGGAAGTGCCGCACGGCGGCGCTGCCGCCGA GGCTGCCGGATCACAGGAGGCCGAGCCTGGCTCCCGTGTC AACCTGGCGAGCCGCCCGAGCAGGGCCCCAGCGGCCCGG CCGCCCCCCCCGCCCCGCGTAGCCCCGGCGGGCGCCGT CACCATCAGCAGCCAGGACCTGCTGGTGCGTCTCGACCGC GGCGTCCCTCGCGCTGTCTGCGCCGCCCGGCCCGCAACCG CGGGCGCGCGCTCCCCGCCGCGCGCCCCAGGCCCTCCGG CCCCAGCAGCCCCGGCTACCGCTGCCCCGAGCCGCACTGC GCGCTGGCCTTCGCCAAGAAGCACCAGCTCAAGGTGCACC TGCTCACGCACGGCGGCGGTCAGGGCCGGCGGCCCTTCAA GTGCCCCACTGGAGGGCTGTGGTTGGGCCCTTACAACGTCC TACAAGCTCAAGCGGCACCTGCAGTCGCACGACAAGCTGC GGCCCTTCGGCTGTCCAGTGGGCGGCTGTGGCAAGAAGTT CACTACGGTCTATAACCTCAAGGCGCACATGAAGGGCCAC GAGCAGGAGAGCCTGTTCAGTGCGAGGTGTGCGCCGAGC GCTTCCCCACGCACGCCAAGCTCAGCTCCCACCAGCGCAG CCACTTCGAGCCCGAGCGCCCTTACAAGTGTGACTTTCCC GGCTGTGAGAAGACATTTATCACAGTGAGTGCCCTGTTTT <u>CCCATAAACCGAGCCCACTTCAGGGGAACAAGAGCTCTTTTC</u> CTGCTCCTTTCTGGGTGCAGCAAGCAGTATGATAAAGCC TGTCGGCTGAAAAATTCACCTGCGGAGCCATACAGGTGAAA GACCATTTATTTGTGACTCTGACAGCTGTGGCTGGACCTT CACCAGCATGTCCAACTTCTAAGGCACAGAAGGAAACAT GACGATGACCGGAGGTTTACCTGCCCTGTCGAGGGCTGTG	51
			30
			40

[illegible]

		AAGTATAGCCCCCTGCCACCAGAGCAGCCTGTACAGTGGGT CTCTAAGGTGGGACCTGCCCCGGGCTGCCATGCACGTGT GTGAAACAGCGTGAAAAGTGTGCGGGTAAGGTGACCCTGG GTTACCCAGGCAAGGCTCGGTGTTTGTTCAGAAAGCAGA GAAGTATGTAATTGATTTTAAAAGTTTCTGTTTAAAATAT TTGGCTATGTTTtagactATGAAGGAATGAACTTTGCTTC TCTGGATAAGAAAGTCACATACATTGTTCCAGCTCCAAGT TTGTTCCGGCCCTCGCCACAAGTGGATGTAGCGTTTGGCCC TTTGTGTGCCCTTGCTGGTGACTCTGGTTTTGGGAGCTCGG ATATGTCCCAGAAGCAGGCTTATGGCACTTCTGTAGCTCC CTTGCTACCCTTCCTTTGTGTCTAGATAAGTGACTGACAT GCTTTTCTTTGGTCTCAGGAAAGTGGGGGCTCAGCAAGAA CTGATTACCGAGCCATTCAACTAGCCAAGGAAAAAAGCA GAGAGGAGCGGGGAGCAATGCAGGTGAGGCCGTGTGTGCT GCAGCCGGACGAGCAAGGGCCTGAGGGTTCTCTGTCACTG TTACTGGCAGAAGAAACACAGCAGGTGTTTCTGTGCTCTT GGTTTTACTTTTTCTGTTTcagaATACCCTTTTTATCAACTCC TTAGTTTTATTTGAACTTAAGGGAAAAAATTAGTAACAAA ATTCCCAGCATCAGTATGAACATATTTTATTTGCCATAAC AAGCTTTGTGAAAGTTAAGCGTTCAAACACCAGTGTCACT TACCTGGAAGGCTACTAAGGTAAATAAGCAAAGCAGGCCA GTTGTCAGGAAAGCAGAGATTGTGCCTGGTGTGAATGGC CTTGGGGCCTGATCTTGGCATGGCAGAGACCTGGGGACTG CCACTGTCCCGAGGTACGTGTACATGGAGCCAACTGTGT GTCCTGTGGCATTGTCAGAGTTATGTTGAAATCTTATTTG AAAAATGTTAGCAACTTACTTGCATTTTTAAAGACCAAACA AGAGCTGGTAACCTATGGCCTCAAGCATCTGTCTTTCCTA AAAAATGGAATAGTGGGATGTAGTGCTTAATGGAACTGCT AAATCTTTTTCTAAAAACTAACAGTGGATTTTTAAAATAT ATTGTTTTTTGTGTATTTTCAATTTGTCTTTGTATTTATCT AAAAGGGTTGATATGATTTTATATCTTGCTCTCTATTCCCT AATAGTATTATGACTTCTTATTTAAAAATAAATAACAATTG CCGGTTTTCTGTGTTAAAAA	10
		GTTGGCAGAGCAGTTGTCTGGATGGCGGAGCCTTGGGTT CCGGGGGCTGGGACCTGCAACTCTTTCTACAAGATATCA AGTTATTCTAGTACAACCATATAAAATAAATAACCTGAA GTCTCAGTGTAACATGGACAATTAACAGTGATGACAGATA AATACAGACGCATGGGGATCAAATACTAGGCAAAACGCTT TTTAAAAGTGTATCAGGCTTTTAAGAAACACTGCAGGATC CTGTCTATCTTAATGCTGATAGAGCTCAGCTAAAAATTTA GGAGGTTCTAGTATTCTTCATGGCTGAAGCTGAGAGAGTC TGAAACCCCTGATGCTTAAGCTCCATTCTAGATCATAGCTC CAACTCCTTCAGGATATAAGGAAAAGAGATTATATTTCCA CAATGATAGATCTTTGGTTGTACAGGTTTCCCAATGAGTG GATCATGATGACCGTATTGTAGGGACTTGCCATAGTATGG CTGCTTCCCGATCTACTCGTGTTACAAGATCAACAGTGGG GTTAAACGGCTTGGATGAATCTTTTGTGGTAGAATTTA AGGAATCGTAGCATTGCGCATCCTGAAGAAATCTCTTCTA ATTCTCAAGTACGATCAAGATCACCAAAGAAGAGACCAGA GCCTGTGCCAATTcagaaAGGAAATAATAATGGGAGAACC ACTGATTTAAAACAGCAGAGTACCCGAGAATCATGGGTAA GCCCTAGGAAAAAGAGGACTTTCTTCTTCAGAAAAGGATAA CATAGAAAAGGCAGGCTATAGAAAATTGTGAGAGAAGGCAA ACAGAACCTGTTTCACCAGTTTAAAAAGAATTAAGCGTT GTCTTAGATCTGAAGCACCAAACAGTTCAGAAGAAGATTC TCCTATAAAATCAGACAAGGAGTCAGTAGAACAGAGGAGT ACAGTAGTGGACAATGATGCAGATTTTCAAGGGACTAAAC	20
ZZZ3	NM_015534.4	GTTGGCAGAGCAGTTGTCTGGATGGCGGAGCCTTGGGTT CCGGGGGCTGGGACCTGCAACTCTTTCTACAAGATATCA AGTTATTCTAGTACAACCATATAAAATAAATAACCTGAA GTCTCAGTGTAACATGGACAATTAACAGTGATGACAGATA AATACAGACGCATGGGGATCAAATACTAGGCAAAACGCTT TTTAAAAGTGTATCAGGCTTTTAAGAAACACTGCAGGATC CTGTCTATCTTAATGCTGATAGAGCTCAGCTAAAAATTTA GGAGGTTCTAGTATTCTTCATGGCTGAAGCTGAGAGAGTC TGAAACCCCTGATGCTTAAGCTCCATTCTAGATCATAGCTC CAACTCCTTCAGGATATAAGGAAAAGAGATTATATTTCCA CAATGATAGATCTTTGGTTGTACAGGTTTCCCAATGAGTG GATCATGATGACCGTATTGTAGGGACTTGCCATAGTATGG CTGCTTCCCGATCTACTCGTGTTACAAGATCAACAGTGGG GTTAAACGGCTTGGATGAATCTTTTGTGGTAGAATTTA AGGAATCGTAGCATTGCGCATCCTGAAGAAATCTCTTCTA ATTCTCAAGTACGATCAAGATCACCAAAGAAGAGACCAGA GCCTGTGCCAATTcagaaAGGAAATAATAATGGGAGAACC ACTGATTTAAAACAGCAGAGTACCCGAGAATCATGGGTAA GCCCTAGGAAAAAGAGGACTTTCTTCTTCAGAAAAGGATAA CATAGAAAAGGCAGGCTATAGAAAATTGTGAGAGAAGGCAA ACAGAACCTGTTTCACCAGTTTAAAAAGAATTAAGCGTT GTCTTAGATCTGAAGCACCAAACAGTTCAGAAGAAGATTC TCCTATAAAATCAGACAAGGAGTCAGTAGAACAGAGGAGT ACAGTAGTGGACAATGATGCAGATTTTCAAGGGACTAAAC	52
		GTTGGCAGAGCAGTTGTCTGGATGGCGGAGCCTTGGGTT CCGGGGGCTGGGACCTGCAACTCTTTCTACAAGATATCA AGTTATTCTAGTACAACCATATAAAATAAATAACCTGAA GTCTCAGTGTAACATGGACAATTAACAGTGATGACAGATA AATACAGACGCATGGGGATCAAATACTAGGCAAAACGCTT TTTAAAAGTGTATCAGGCTTTTAAGAAACACTGCAGGATC CTGTCTATCTTAATGCTGATAGAGCTCAGCTAAAAATTTA GGAGGTTCTAGTATTCTTCATGGCTGAAGCTGAGAGAGTC TGAAACCCCTGATGCTTAAGCTCCATTCTAGATCATAGCTC CAACTCCTTCAGGATATAAGGAAAAGAGATTATATTTCCA CAATGATAGATCTTTGGTTGTACAGGTTTCCCAATGAGTG GATCATGATGACCGTATTGTAGGGACTTGCCATAGTATGG CTGCTTCCCGATCTACTCGTGTTACAAGATCAACAGTGGG GTTAAACGGCTTGGATGAATCTTTTGTGGTAGAATTTA AGGAATCGTAGCATTGCGCATCCTGAAGAAATCTCTTCTA ATTCTCAAGTACGATCAAGATCACCAAAGAAGAGACCAGA GCCTGTGCCAATTcagaaAGGAAATAATAATGGGAGAACC ACTGATTTAAAACAGCAGAGTACCCGAGAATCATGGGTAA GCCCTAGGAAAAAGAGGACTTTCTTCTTCAGAAAAGGATAA CATAGAAAAGGCAGGCTATAGAAAATTGTGAGAGAAGGCAA ACAGAACCTGTTTCACCAGTTTAAAAAGAATTAAGCGTT GTCTTAGATCTGAAGCACCAAACAGTTCAGAAGAAGATTC TCCTATAAAATCAGACAAGGAGTCAGTAGAACAGAGGAGT ACAGTAGTGGACAATGATGCAGATTTTCAAGGGACTAAAC	30
		GTTGGCAGAGCAGTTGTCTGGATGGCGGAGCCTTGGGTT CCGGGGGCTGGGACCTGCAACTCTTTCTACAAGATATCA AGTTATTCTAGTACAACCATATAAAATAAATAACCTGAA GTCTCAGTGTAACATGGACAATTAACAGTGATGACAGATA AATACAGACGCATGGGGATCAAATACTAGGCAAAACGCTT TTTAAAAGTGTATCAGGCTTTTAAGAAACACTGCAGGATC CTGTCTATCTTAATGCTGATAGAGCTCAGCTAAAAATTTA GGAGGTTCTAGTATTCTTCATGGCTGAAGCTGAGAGAGTC TGAAACCCCTGATGCTTAAGCTCCATTCTAGATCATAGCTC CAACTCCTTCAGGATATAAGGAAAAGAGATTATATTTCCA CAATGATAGATCTTTGGTTGTACAGGTTTCCCAATGAGTG GATCATGATGACCGTATTGTAGGGACTTGCCATAGTATGG CTGCTTCCCGATCTACTCGTGTTACAAGATCAACAGTGGG GTTAAACGGCTTGGATGAATCTTTTGTGGTAGAATTTA AGGAATCGTAGCATTGCGCATCCTGAAGAAATCTCTTCTA ATTCTCAAGTACGATCAAGATCACCAAAGAAGAGACCAGA GCCTGTGCCAATTcagaaAGGAAATAATAATGGGAGAACC ACTGATTTAAAACAGCAGAGTACCCGAGAATCATGGGTAA GCCCTAGGAAAAAGAGGACTTTCTTCTTCAGAAAAGGATAA CATAGAAAAGGCAGGCTATAGAAAATTGTGAGAGAAGGCAA ACAGAACCTGTTTCACCAGTTTAAAAAGAATTAAGCGTT GTCTTAGATCTGAAGCACCAAACAGTTCAGAAGAAGATTC TCCTATAAAATCAGACAAGGAGTCAGTAGAACAGAGGAGT ACAGTAGTGGACAATGATGCAGATTTTCAAGGGACTAAAC	40

		GAGCTTGTTCGATGTCTTATACTGGATGATTGTGAGAAAAG GGAAATTAAAAAGGTGAATGTCAGTGAGGAAGGGCCACTT AATTCTGCAGTAGTTGAAGAAATCACAGGCTATTTGGCTG TCAATGGTGTGATGACAGTGATTGAGCTGTTATAAACTG TGATGACTGTCAGCCTGATGGGAACACTAAACAAAATAGC ATTGGTTCCCTATGTGTTACAGGAAAAATCAGTAGCTGAAA ATGGGGATACGGATACCCAAACTTCAATGTTCCCTTGATAG TAGGAAGGAGGACAGTTATATAGACCATAAGGTGCCTTGC ACAGATTACACAAGTGCAGGTCAAGTTGGAGGACCACAAAA TAGTAAGTGCCTGCTTGCCTGTGGAACATGTTAATCAGCT GACTACTGAGCCAGCTACAGGGCCCTTTTCTGAACTCAG TCATCTTTAAGGGATTCTGAGGAGGAAGTAGATGTGGTGG GAGATAGCAGTGCCCTCAAAAGAGCAGTGTAAGAAAAACAC CAATAACGAAGTGGACACAAGTCTTGAGAGTATGCCAGCC TCCGGAGAACCTGAACCATCTCCTGTTCTAGAGTGTGTTTT CAGCTCAAAATGATGTCTTTATCAGAACCCTCAAGAACATCG TTATACTCTGAGAACCCTCACCACGAAGGGCAGCCCCCTACC AGAGGTAGTCCCACTAAAAACAGTTCTCCTTACAGAGAAA ATGGACAATTTGAGGAGAATAATCTTAGTCCTAATGAAAC AAATGCAACTGTTAGTGATAATGTAAGTCAATCTCCTACA AATCCTGGTGAAATTTCTCAAAATGAAAAAGGGATATGTT GTGACTCTCAAAATAATGGAAGTGAAGGAGTAAGTAAACC ACCTCAGAGGCAAGACTCAATATTGGACATTTGCCATCT GCCAAAGAGAGTGCCAGTCAGCACATTACAGAAGAGGAAG ATGATGATCCTGATGTTTATTACTTTGAATCAGATCATGT GGCACTGAAACACAACAAAGATTATCAGAGACTATTACAG ACGATTGCTGTACTCGAGGCTCAGCGTTCTCAAGCAGTCC AAGACCTTGAAAAGTTTAGGCAGGCACCAGAGAGAAGCACT GAAAAATCCCATTGGATTTGTGGAAAAACCCAGAAGAAG GCTGATATTGGGCTTCCATATCCACAGAGAGTTGTTCAAT TGCCTGAGATCGTATGGGACCAATATACCCATAGCCTTGG GAATTTTGAAAGAGAATTTAAAAATCGTAAAGACATACCT AGAAGAGTTAAGCTAGTTTTTGATAAAGTAGGTTTACCTG CTAGACCAAAAAAGTCCCTTAGATCCTAAGAAGGATGGAGA GTCCCTTTTCATATTCTATGTTGCCCTTTGAGTGATGGTCCA GAAGGCTCAAGCAGTCGTCCCTCAGATGATAAGAGGACGCT TGTGTGATGATACCAAACCTGAAACATTTAACCAGTTGTG GACTGTTGAAGAACAGAAAAAGCTGGAACAGCTACTCATC AAATACCTCCTGAAGAAGTAGAATCTCGACGCTGGCAGA AGATAGCAGATGAATTGGGCAACAGGACAGCAAAACAGGT TGCCAGCCGAGTACAGAAGTATTTATATAAGCTAACTAAA GCTGGCATTCCAGTACCAGGCAGAACACCAAACCTTATATA TATACTCCAAAAAGTCTTCAACAAGCAGACGACAGCACCC TCTTAATAAGCATCTCTTTAAGCCTTCCACTTTTCATGACT TCACATGAACCGCCAGTGATATATGGATGAAGATGATGACC GATCTTGTTTTTCATAGCCACATGAACACTGCTGTTGAAGA TGCATCAGATGACGAAAGTATTCCTATCATGTATAGGAAT TTACCTGAATATAAAGAACTATTACAGTTTAAAAAGTTAA AGAAGCAGAACTTCAGCAAATGCAAGCTGAAAGTGGATT <u>TGTGCAACATGTGGGCTTTAAGTGTGATAACTGTGGCATA</u> <u>GAACCCATCCAGGGTGTTTCGGTGGCATTGCCAGGATTGTC</u> CTCCAGAAATGTCTTTGGATTTCTGTGATTCTTGTTCAGA CTGTCTACATGAAACAGATATTCACAAGGAAGATCACCAA TTAGAACCTATTTATAGGTCAGAGACATTCTTAGACAGAG ACTACTGTGTGTCTCAGGGCACCAGTTACAATTACCTTGA CCCAAATACTTTCCAGCAAACAGATGACATGGAAGAGAA CATCATTTACTAGTCTCTTCAACACATAGCAATGGTATC	10 20 30 40
--	--	---	---

		ATTGTTAATTATGTGCACAGTTTGGAAAGATTCTCTGCTT TCCCAGAAATGACACTCACAGCATGAGAGCTTCCTGAGTG TTCTCGTCAAGTACAGCTCTGCACCGTTGTGGCTCTAGAT CACTGTTTACAGCAGCTGAACATTCCTGGTGAGCAAAGGTTT CCCTGGTGAATTTTTCACCACTGCGTTTTAGGTGGTGATC TTAAATGGGTGAGATGGAACGAGAGCACACATTAAAGAGA GAGTAAATTCCAAAGGTTTCAAAGAACTTGGTCATAAATA TGATAATGAGAAGACAAAGTATTTATATTTAAACAGTTTA GTAGCCTTCAGTTTTGTGAAAAATAGTTTTTCAGCACAGAAA CTGACTTCTTTAGACAAAAGTTTTAACCAATGATGGTGT GCTTCTAGGATATACACTTTAAAAAGAACTCACTGTCCCAG TGGTGGTCATTGATGGCCTTTAGTAAATTGGAGCTGCTTA ATCATATTGATATCTAATTTCTTTTAACCACAATGAATTG TCCTTAATTACCAACAGTGAAGCACTACAGGAGGCACTG TGGCATTGCTTCCTTAACCAGCTCATGGTGTGTGAATGTT ATAAAAATTGTCACCTCAGATATATTTTTTAAATGTAATGTT ATATAAGATGATCATGTGATGTGTACAACTATGGTGAAA AGTGCCAGTGGTAGTAACTGTGTAAAGTTTCTAATTCACA ACATTAATTCCTTTAAAAATACACAGCCTTCTGCCTCTGTA TTTGGAGTTGTCAGTACAACTCATCAAAGAAAACCTGCCTA ATATAAAAAATCATATATATGGTAATAATTTCCCTCTTTTG TAGTCTGCACAAGATCCATAAAAGATTGTATTTTTATTAC TATTTAAACAAGTGATTAAATTTAGTCTGCACAGTGAGCA AGGGTTCACATGCATTCTTTTATACTGCTGGATTTTGTG TGCATCATTTAAACATTTTGTATGTTTCTTCTTATCTGT GTATACAGTATGTTCTTGAATGATGTTTCTTGTGAGGAG AACTGTGAGAAAATAAACTATGTGGATACTGTCTGTTTATA TTTAAAGAAAAA	10
			20

【0122】

51のGEP-NENバイオマーカーには、AKAP8L（Aキナーゼ（PRKA）アンカータンパク質8様）、APLP2（アミロイドベータ（A4）前駆体様タンパク質2）、ARAF1（v-rafマウス肉腫3611ウイルスがん遺伝子ホモログ）、ATP6V1H（ATPase、H⁺輸送、リソソーム50/57kDa、VIサブユニットH）、BNIP3L（BCL2/アデノウイルスE1B 19kDa相互作用タンパク質3様）、BR AF（v-rafマウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログB1）、C210RF7（染色体21オープンリーディングフレーム7）、CD59（CD59分子、補体調節タンパク質）、COMMD9（COMMドメイン含有9）、CTGF（結合組織増殖因子）、ENPP4（エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ4）、FAM131A（配列類似ファミリー131（family with sequence similarity 131）、メンバーA、転写産物変異体2）、FLJ10357（Rhoグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）40（ARHGEF40）、FZD7（frizzledホモログ7（ショウジョウバエ（*Drosophila*））、GLT8D1（グリコシルトランスフェラーゼ8ドメイン含有1、転写産物変異体3）、HDAC9（ヒストンデアセチラーゼ9、転写産物変異体6）、HSF2（熱ショック転写因子2、転写産物変異体1）、Ki-67（モノクローナル抗体Ki-67によって同定される抗原）、KRA S（v-Ki-ras2 Kirstenラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ）、LEO1（Paf1/RNAポリメラーゼII複合体コンポーネントホモログ（*S. cerevisiae*））、MORF4L2（モータリティ因子（mortality factor）4様2、転写産物変異体1）、NAP1L1（ヌクレオソームアセンブリタンパク質1様1）、NOL3（核小体タンパク質3（CARDドメインを持つアポトーシス抑制因子）、転写産物変異体3）、NUDT3（nudix（ヌクレオシドニリン酸結合成分X）型モチーフ3）、OAZ2（オルニチンデカルボキシラーゼアンチザイム2）、PANK2（パントテン酸キナーゼ2）、PHF21A（PHDフィンガータンパク質21A、転写産物変異体1）、PKD1（多発性嚢胞腎1（常染色体優性）、転写産物変異体2）、PLD3（ホスホリパーゼDファミリー、メンバー3、転写産物変異体1）、PNMA2（パラネオプラスチック抗原MA2）、PQBP1（ポリグルタミン結合タンパク質1、転写産物変異体2）、RAF1（v-raf-1マウス白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ1）、RNF41（リングフィンガータンパク質41、転写産物変異体4）、RSF1（リモデリングおよびスペーシング因子1）、RTN2（レティキュロン2、転写産物変異体1）、SMARCD3（SWI/SNF関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性レギュレーター、サブファミリーd、メンバー3、転写産物変異体3）、SPATA7（精子形

成関連7、転写産物変異体2)、SST1(ソマトスタチン受容体1)、SST3(ソマトスタチン受容体3)、SST4(ソマトスタチン受容体4)、SST5(ソマトスタチン受容体5、転写産物変異体1)、TECPR2(テクトニンベータ-プロペラリピート含有2、転写産物変異体2)、TPH1(トリプトファンヒドロキシラーゼ1)、TRMT112(tRNAメチルトランスフェラーゼ11-2ホモログ(S.セレビシエ))、VMAT1(溶質輸送体ファミリー18(小胞モノアミン)、メンバー1)、VMAT2(溶質輸送体ファミリー18(小胞モノアミン)、メンバー2)、VPS13C(液胞タンパク質選別13ホモログC(S.セレビシエ)、転写産物変異体2B)、WDFY3(WDリピートおよびFYVEドメイン含有3)、ZFHX3(ジンクフィンガーホメオボックス3、転写産物変異体B)、ZXDC(ジンクフィンガーC、転写産物変異体2)、およびZZZ3(ジンクフィンガー、ZZタイプ含有3)があり、これらには、遺伝子産物、典型的にはヒト遺伝子産物、例えば転写産物、mRNA、cDNA、コード配列、タンパク質およびポリペプチド、ならびにアレル変異体、スプライス変異体、転写産物変異体、および一塩基多型(SNP)変異体などの自然変異体を含む、タンパク質およびポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(核酸)が含まれる。例えばバイオマーカーには、本明細書に開示する配列を有するポリヌクレオチド、タンパク質、およびポリペプチド、ならびにそれらの変異体が含まれる。

10

【0123】

これら51のマーカー遺伝子の発現を標準化するために使用したハウスキーピング遺伝子は、ヒトALG9(アスパラギン結合グリコシル化9、アルファ-1,2-マンノシルトランスフェラーゼホモログ)である。

【0124】

これら51の差次的に発現するバイオマーカー遺伝子のうち、38のバイオマーカー遺伝子は、GEP-NENおよび/または異なる状態のGEP-NENの存在を診断し、モニタリングし、かつ/または予後判定するための数学的に導出される発現レベルスコアの生成に有用である。それら38のGEP-NENバイオマーカーには、PNMA2、NAP1L1、FZD7、SLC18A2/VMAT2、NOL3、SSTR5、TPH1、RAF1、RSF1、SSTR3、SSTR1、CD59、ARAF、APLP2、KRAS、MORF4L2、TRMT112、MKI67/KI67、SSTR4、CTGF、SPATA7、ZFHX3、PHF21A、SLC18A1/VMAT1、ZZZ3、TECPR2、ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3、PQBP1、RNF41、SMARCD3、BNIP3L、WDFY3、COMMD9、BRAF、およびGLT8D1が含まれる。

20

【0125】

GEP-NENの存在を診断し、モニタリングし、かつ/または予後判定するための数学的に導出される発現レベルスコアの生成に有用な38のバイオマーカー遺伝子のうち、少なくとも22のバイオマーカー遺伝子は、妥当な分類器を生成するために必要となりうる。それら少なくとも22のバイオマーカー遺伝子には、PNMA2、NAP1L1、FZD7、SLC18A2、NOL3、SSTR5、TPH1、RAF1、RSF1、SSTR3、SSTR1、CD59、ARAF、APLP2、KRAS、MORF4L2、TRMT112、MKI67、SSTR4、CTGF、SPATA7、およびZFHX3が含まれる。

30

【0126】

ALG9バイオマーカー/ハウスキーピング遺伝子にはヒトALG9遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ALG9バイオマーカー/ハウスキーピング遺伝子は、SEQ ID NO:1に示すヌクレオチド配列(NM_024740.2に掲載されている)を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

40

【0127】

AKAP8LバイオマーカーにはヒトAKAP8L遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、AKAP8Lバイオマーカーは、SEQ ID NO:2に示すヌクレオチド配列(NM_014371.3に掲載されている)を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0128】

50

APLP2バイオマーカーにはヒトAPLP2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、APLP2バイオマーカーは、SEQ ID NO:3に示すヌクレオチド配列（NM_001142276.1に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0129】

ARAF1バイオマーカーにはヒトARAF1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ARAF1バイオマーカーは、SEQ ID NO:4に示すヌクレオチド配列（NM_001654.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

10

【0130】

ATP6V1HバイオマーカーにはヒトATP6V1H遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ATP6V1Hバイオマーカーは、SEQ ID NO:5に示すヌクレオチド配列（NM_015941.3に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

20

【0131】

BNIP3LバイオマーカーにはヒトBNIP3L遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、BNIP3Lバイオマーカーは、SEQ ID NO:6に示すヌクレオチド配列（NM_004331.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0132】

BRAFバイオマーカーにはBRAF遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、BRAFバイオマーカーは、SEQ ID NO:7に示すヌクレオチド配列（NM_004333.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

30

【0133】

C21ORF7バイオマーカーにはC21ORF7遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、C21ORF7バイオマーカーは、SEQ ID NO:8に示すヌクレオチド配列（NM_020152.3に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

40

【0134】

CD59バイオマーカーにはCD59遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、CD59バイオマーカーは、SEQ ID NO:9に示すヌクレオチド配列（NM_203331.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0135】

COMMD9バイオマーカーにはCOMMD9遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例

50

例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、COMMD9バイオマーカーは、SEQ ID NO:10に示すヌクレオチド配列（NM_001101653.1に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0136】

CTGFバイオマーカーにはCTGF遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、CTGFバイオマーカーは、SEQ ID NO:11に示すヌクレオチド配列（NM_001901.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

10

【0137】

ENPP4バイオマーカーにはENPP4遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ENPP4バイオマーカーは、SEQ ID NO:12に示すヌクレオチド配列（NM_014936.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0138】

FAM131AバイオマーカーにはFAM131A遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、FAM131Aバイオマーカーは、SEQ ID NO:13に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド（NM_001171093.1に掲載されている）、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

20

【0139】

FLJ1035バイオマーカーにはFLJ1035遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、FLJ 1035バイオマーカーは、SEQ ID NO:14に示すヌクレオチド配列（NM_018071.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

30

【0140】

FZD7バイオマーカーにはFZD7遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、FZD7バイオマーカーは、SEQ ID NO:15に示すヌクレオチド配列（NM_003507.1に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

40

【0141】

GLT8D1バイオマーカーにはGLT8D1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、GLT8D1バイオマーカーは、SEQ ID NO:16に示すヌクレオチド配列（NM_001010983.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0142】

HDAC9バイオマーカーにはHDAC9遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、HDAC9バイ

50

オマーカーは、SEQ ID NO:17に示すヌクレオチド配列 (NM_001204144.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0143】

HSF2バイオマーカーにはHSF2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、HSF2バイオマーカーは、SEQ ID NO:18に示すヌクレオチド配列 (NM_004506.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

10

【0144】

Ki-67バイオマーカーにはKi-67遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、Ki-67バイオマーカーは、SEQ ID NO:19に示すヌクレオチド配列 (NM_001145966.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0145】

KRASバイオマーカーにはKRAS遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、KRASバイオマーカーは、SEQ ID NO:20に示すヌクレオチド配列 (NM_004985.4に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

20

【0146】

LEO1バイオマーカーにはLEO1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、LEO1バイオマーカーは、SEQ ID NO:21に示すヌクレオチド配列 (NM_138792.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

30

【0147】

MORF4L2バイオマーカーにはMORF4L2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、MORF4L2バイオマーカーは、SEQ ID NO:22に示すヌクレオチド配列 (NM_001142418.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0148】

NAP1L1バイオマーカーにはNAP1L1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、NAP1L1バイオマーカーは、SEQ ID NO:23に示すヌクレオチド配列 (NM_139207.2に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

40

【0149】

NOL3バイオマーカーにはNOL3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、NOL3バイオマーカーは、SEQ ID NO:24に示すヌクレオチド配列 (NM_001185057.2に掲載されている) を

50

有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0150】

NUDT3バイオマーカーにはNUDT3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、NUDT3バイオマーカーは、SEQ ID NO:25に示すヌクレオチド配列 (NM_006703.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

10

【0151】

OAZ2バイオマーカーにはOAZ2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、OAZ2バイオマーカーは、SEQ ID NO:26に示すヌクレオチド配列 (NM_002537.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0152】

PANK2バイオマーカーにはPANK2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PANK2バイオマーカーは、SEQ ID NO:27に示すヌクレオチド配列 (NM_024960.4に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

20

【0153】

PHF21AバイオマーカーにはPHF21A遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PHF21Aバイオマーカーは、SEQ ID NO:28に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド (NM_01101802.1に掲載されている)、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

30

【0154】

PKD1バイオマーカーにはPKD1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PKD1バイオマーカーは、SEQ ID NO:29に示すヌクレオチド配列 (NM_000296.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0155】

PLD3バイオマーカーにはPLD3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PLD3バイオマーカーは、SEQ ID NO:30に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド (NM_001031696.3に掲載されている)、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

40

【0156】

PNMA2バイオマーカーにはPNMA2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PNMA2バイオマーカーは、SEQ ID NO:31に示すヌクレオチド配列 (NM_007257.5に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくは

50

それらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0157】

PQBP1バイオマーカにはPQBP1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、PQBP1バイオマーカは、SEQ ID NO:32に示すヌクレオチド配列 (NM_001032381.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0158】

RAF1バイオマーカにはRAF1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、RAF1バイオマーカは、SEQ ID NO:33に示すヌクレオチド配列 (NM_002880.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0159】

RNF41バイオマーカにはRNF41遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、RNF41バイオマーカは、SEQ ID NO:34に示すヌクレオチド配列 (NM_001242826.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0160】

RSF1バイオマーカにはRSF1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、RSF1バイオマーカは、SEQ ID NO:35に示すヌクレオチド配列 (NM_016578.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0161】

RTN2バイオマーカにはRTN2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、RTN2バイオマーカは、SEQ ID NO:36に示すヌクレオチド配列 (NM_005619.4に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0162】

SMARCD3バイオマーカにはSMARCD3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SMARCD3バイオマーカは、SEQ ID NO:37に示すヌクレオチド配列 (NM_001003801.1に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0163】

SPATA7バイオマーカにはSPATA7遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SPATA7バイオマーカは、SEQ ID NO:38に示すヌクレオチド配列 (NM_001040428.3に掲載されている) を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタン

10

20

30

40

50

パク質である。

【0164】

SSTR1バイオマーカーにはSSTR1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SSTR1バイオマーカーは、SEQ ID NO:39に示すヌクレオチド配列（NM_001049.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0165】

SSTR3バイオマーカーにはSSTR3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SSTR3バイオマーカーは、SEQ ID NO:40に示すヌクレオチド配列（NM_001051.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0166】

SST4バイオマーカーにはSST4遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SST4バイオマーカーは、SEQ ID NO:41に示すヌクレオチド配列（NM_001052.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0167】

SST5バイオマーカーにはSST5遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、SST5バイオマーカーは、SEQ ID NO:42に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド（NM_001053.3に掲載されている）、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0168】

TECPR2バイオマーカーにはTECPR2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、TECPR2バイオマーカーは、SEQ ID NO:43に示すヌクレオチド配列（NM_001172631.1に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0169】

TPH1バイオマーカーにはTPH1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、TPH1バイオマーカーは、SEQ ID NO:44に示すヌクレオチド配列（NM_004179.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0170】

TRMT112バイオマーカーにはTRMT112遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、TRMT112バイオマーカーは、SEQ ID NO:45に示すヌクレオチド配列（NM_016404.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

10

20

30

40

50

【0171】

VMAT1バイオマーカ－にはVMAT1遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、VMAT1バイオマーカ－は、SEQ ID NO:46に示すヌクレオチド配列（NM_003053.3に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0172】

VMAT2バイオマーカ－にはVMAT2遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、VMAT2バイオマーカ－は、SEQ ID NO:47に示すヌクレオチド配列（NM_003054.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0173】

VPS13Cバイオマーカ－にはVPS13C遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、VPS13Cバイオマーカ－は、SEQ ID NO:48に示すヌクレオチド配列（NM_001018088.2に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0174】

WDFY3バイオマーカ－にはWDFY3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、WDFY3バイオマーカ－は、SEQ ID NO:49に示すヌクレオチド配列（NM_014991.4に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0175】

ZFHX3バイオマーカ－にはZFHX3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ZFHX3バイオマーカ－は、SEQ ID NO:50に示すヌクレオチド配列（NM_001164766.1に掲載されている）を有するポリヌクレオチド、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0176】

ZXDCバイオマーカ－にはZXDC遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ZXDCバイオマーカ－は、SEQ ID NO:51に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド（NM_001040653.3に掲載されている）、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0177】

ZZZ3バイオマーカ－にはZZZ3遺伝子産物が含まれ、これには、その自然変異体、例えばアレル変異体、ならびにホモログおよび類似体も含まれる。一例において、ZZZ3バイオマーカ－は、SEQ ID NO:52に示すヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド（NM_015534.4に掲載されている）、またはそのタンパク質コード部分を含有するもの、もしくはそれらの自然変異体、またはそのようなポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質である。

【0178】

いくつかの態様において、ポリヌクレオチドのパネルは、「ハウスキーピング」遺伝子、すなわち参照遺伝子、例えばその発現量の相違が、分析される変数の相違と相関すること、例えばGEP-NENまたは他の新生物疾患の存在もしくは非存在、またはさまざまなGEP-NENサブタイプの分化、転移、粘膜タイプまたは他の組織タイプ、予後指摘、および/または他の表現型、予測、もしくはアウトカムと相関することが知られていないか、相関するとは予想されない遺伝子に特異的にハイブリダイズすることができる1種または複数種のポリヌクレオチドを、さらに含む。いくつかの局面では、そのようなハウスキーピング遺伝子の発現レベルを検出して、全体的発現レベルの標準として、例えばさまざまな試料で得られたGEP-NENバイオマーカーに関する発現データを標準化するために使用される。

【0179】

10

ハウスキーピング遺伝子は当技術分野において周知である。典型的には、ハウスキーピング遺伝子には、GEP-NEN試料を分析するのにとりわけ適当であると特徴づけられる、ALG9などの1種または複数種の遺伝子が含まれる。Kidd M, et al. 「GeneChip, geNorm and Gastrointestinal tumors: novel reference genes for real-time PCR」 *Physiol Genomics* 2007;30:363-70参照。本願では、ALG9が最適なハウスキーピング遺伝子である。

【0180】

本発明は、GEP-NENバイオマーカーを検出するための、そしてGEP-NENバイオマーカーを発現する腫瘍および細胞を同定し、単離し、濃縮するための、方法、組成物、およびシステムを提供する。例えば、GEP-NENバイオマーカーを検出するための作用物質、作用物質のセット、およびシステム、ならびにそれらの使用方法、例えば診断および予後判定へのそれらの使用が提供される。

20

【0181】

一態様において、作用物質は、GEP-NENバイオマーカーに特異的に結合する、または特異的にハイブリダイズする、タンパク質、ポリヌクレオチドまたは他の分子である。作用物質には、mRNAなどのポリヌクレオチドバイオマーカーに対して同一性または相補性を有するプローブおよびプライマーなどのポリヌクレオチド、例えばセンスPCRプライマーおよびアンチセンスPCRプライマー、またはそのようなバイオマーカーに特異的に結合する抗体などのタンパク質である。バイオマーカーのパネルに特異的にハイブリダイズまたは結合する作用物質などといった、作用物質を含有するセットおよびキットも提供する。

【0182】

30

したがって、ここに提供するシステム、例えばマイクロアレイ、ポリヌクレオチドのセット、およびキットには、核酸分子、典型的にはプライマーおよびプローブなどのDNAオリゴヌクレオチドを伴うものが含まれ、その長さは、典型的には、15塩基～数千塩基、例えば20塩基～1キロ塩基、40～100塩基、および50～80ヌクレオチド、または20～80ヌクレオチドの範囲で、さまざまである。一局面において、ヌクレオチドマイクロアレイ、キット、または他のシステムの核酸分子の大半（すなわち少なくとも60%）は、GEP-NENバイオマーカーにハイブリダイズする能力を有する。

【0183】

一例では、ここに提供する方法に従ってバイオマーカーの発現レベルの変化を検出し、測定し、バイオマーカーの発現プロファイルを決定するために、バイオマーカーに特異的にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含有するシステム、例えば核酸マイクロアレイを提供する。そのようなシステム、例えばマイクロアレイには、少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、85、90、95、もしくは100、またはそれ以上のバイオマーカー、例えば少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、または51のバイオマーカー、および/または次に挙げるバイオマーカーセットのすべてにハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドを含むものがある。

40

【0184】

50

PNMA2、NAP1L1、FZD7、SLC18A2/VMAT2、NOL3、SSTR5、TPH1、RAF1、RSF1、SSTR3、SSTR1、CD59、ARAF、APLP2、KRAS、MORF4L2、TRMT112、MKI67/KI67、SSTR4、CTGF、SPATA7、ZFHX3、PHF21A、SLC18A1/VMAT1、ZZZ3、TECPR2、ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3、PQBP1、RNF41、SMARCD3、BNIP3L、WDFY3、COMMD9、BRAF、およびGLT8D1遺伝子産物。

【0185】

いくつかの局面では、システム、例えばマイクロアレイの核酸分子の少なくとも60%、もしくは少なくとも70%、少なくとも80%、またはそれ以上が、バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーにハイブリダイズすることができる。一例において、そのようなヌクレオチドマイクロアレイ上に固定化されたプローブは、少なくとも22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、85、90、95、もしくは100、またはそれ以上のバイオマーカーを含む。例えば少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、85、90、95、もしくは100、またはそれ以上のバイオマーカーにハイブリダイズすることができる、例えばバイオマーカーのうちの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、もしくは51またはそれ以上にハイブリダイズすることができる、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、もしくは51、またはそれ以上の核酸分子を含み、それら核酸分子は、少なくともその数に相当する異なるバイオマーカーを結合できるように、そのそれぞれが、バイオマーカーのうちの異なる1つに特異的にハイブリダイズする能力を有する。

【0186】

一例において、残りの核酸分子、例えばマイクロアレイ上の核酸分子またはポリヌクレオチドのセット中の核酸分子のうちの40%、または多くて40%は、例えば系統的バイアスを低減するための標準化用の参照遺伝子のセットまたは標準化遺伝子（例えばハウスキーピング遺伝子）のセットにハイブリダイズすることができる。系統的バイアスは、総合的性能のアレイ間での相違による変動（これは、アレイの製作、染色およびスキャニングにおける一貫性のなさなどに起因しうる）および標識RNA試料間の変動（これは、例えば純度の変動に起因しうる）をもたらす。系統的バイアスはマイクロアレイ実験における試料のハンドリング中に導入されうる。系統的バイアスを低減するために、決定されたRNAレベルを、好ましくは、バックグラウンドの非特異的ハイブリダイゼーションに関して補正し、標準化する。

【0187】

そのような参照プローブの使用は有益であるが、必須ではない。一態様では、核酸配列の少なくとも90%がGEP-NENバイオマーカーにハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドのセットまたはシステム、例えばマイクロアレイが提供される。また、さらなる態様は、ポリヌクレオチドの少なくとも95%、さらには100%がバイオマーカーにハイブリダイズするそのようなシステムまたはセットを包含する。

【0188】

本明細書には、適切な例示的ポリヌクレオチド、例えばPCRプライマーを開示する。バイオマーカーの異なる領域にハイブリダイズすることができる他の核酸プローブおよびプライマーも、もちろん、ここに提供するシステム、キットおよび方法と共に使用するのに適している。

【0189】

本発明は、バイオマーカーを検出し定量する方法（バイオマーカーの存在、非存在、量または相対量を検出する方法、例えばバイオマーカーの発現レベルまたは発現プロファイルを検出する方法を含む）を提供する。典型的には、本方法は、例えばバイオマーカーmRNA発現の存在、量または発現レベルを測定する、核酸に基づく方法である。そのような方法は、典型的には、例えば試料中の核酸バイオマーカー（例えばmRNA）の発現レベルを定量するために、ポリヌクレオチド作用物質を生物学的試料、例えば検査試料ならびに正常試料および参照試料に接触させることによって実行される。

【0190】

ここに提供する態様によるバイオマーカーの検出および分析は、当技術分野において公知である任意の適切な方法で行うことができる。例えばバイオマーカーがRNAバイオマーカーである場合は、RNAの検出および定量方法が使用される。

10

【0191】

核酸発現レベル、例えばmRNA発現を定量または検出するための例示的方法は周知であり、これには、ノーザンブロット法およびインサイチューハイブリダイゼーション（Parker and Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283, 1999）；RNase保護アッセイ（Hod, *Biotechniques* 13:852-854, 1992）；および定量または半定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）（Weis et al., *Trends in Genetics* 8:263-264, 1992）が含まれ、シーケンシングに基づく遺伝子発現分析のための代表的な方法には、SAGE（Serial Analysis of Gene Expression）法、およびMPSS（massively parallel signature sequencing）による遺伝子発現分析法がある。

20

【0192】

したがって一態様において、バイオマーカーまたはバイオマーカーパネルの発現にはRNA発現が含まれ、本方法は、バイオマーカーのRNA、例えば患者の試料から得られかつ/または患者の試料中に存在するRNAのレベルを決定する工程、および前記バイオマーカーまたはバイオマーカーのパネルについて決定されたRNA発現レベルに基づいて分析、診断、または予測的決定を行う工程を含む。

【0193】

RNA試料は、当業者には公知であるとおり、数多くの方法で処理することができる。試料からRNAを単離するための方法には、例えば登録商標製剤TRIZOL（登録商標）試薬を使って実行することができるグアニジニウムチオシアネート-フェノール-クロロホルム抽出など、周知のものがいくつかある（Chomczynski P, Sacchi N (2006) 「The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on」 *Nat Protoc* 1 (2) :581-5参照）。この方法では、TRIZOL（登録商標）を使ってRNAおよびDNAを抽出し、遠心分離を使ってRNAを他の核酸から分離した後、そのRNA試料を浄化するためにエタノールで一連の洗浄を行う。

30

【0194】

RNA試料は、試料、例えば細胞または組織から、収穫の時点で新鮮に調製することができる。あるいは、試料調製のために処理するまで-70℃で保存しておいた試料から調製することもできる。あるいは、RNAの品質を保持するために、組織試料または細胞試料を、例えば、ホルマリンまたは類似の作用物質などによる固定；RNasin（登録商標）（Pharmin gen）またはRNasesecure（登録商標）（Ambion）などのRNase阻害剤とのインキュベーション；RNAlater（登録商標）（Assuragen）、HOPE（Hepes-Glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect）、およびRCL2（Alphelys）などの水溶液；ならびに Universal Molecular Fixative（Sakura Finetek USA Inc.）などの非水性溶液などといった、当技術分野において公知の他の条件下で保存しかつ/またはそのような条件に付すことができる。RNA単離にはカオトロピック核酸単離溶解緩衝液（Boom法、Boom et al. *J Clin Microbiol.* 1990;28:495-503）も使用しうる。

40

【0195】

一態様では、試料をTRIZOL（登録商標）と共にインキュベートした後、RNA浄化を行うことによって、バフィーコートからRNAを単離する。RNAの量を評価するために、RNAをピ

50

ロ炭酸ジエチル水に溶解し、分光光度法で測定し、一部をバイオアナライザ（Agilent Technologies、カリフォルニア州パロアルト）で分析する（Kidd M, et al. 「The role of genetic markers-NAP1L1, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia」 Ann Surg Oncol 2006;13 (2) :253-62）。もう一つの態様では、QIAamp RNA Blood Miniキットを使って血漿からRNAを単離するが、いくつかの例において、この方法を使用すると、TRIZOL（登録商標）アプローチと比較して有意に多い血漿からのハウスキーピング遺伝子のリアルタイムPCRにより、より良い検出が可能になる。もう一つの態様では、例えばQIAamp RNA Blood Miniキットを同様に使用して、RNAを全血から直接単離する。

【0196】

10

RNA供給源としての固定パラフィン包埋組織からRNAを単離するための方法は周知であり、一般にmRNAの単離、精製、プライマー伸長および増幅を含む（例えばT. E. Godfrey et al., Molec. Diagnostics 2:84-91 [2000] ; K. Specht et al., Am. J. Pathol. 158: 419-29 [2001]）。一例において、RNAは、血漿試料などの試料から、QIAamp RNA Blood MiniキットRNAを使って単離される。典型的には、組織からRNAを抽出した後、タンパク質およびDNAの除去、ならびにRNA濃度の分析を行う。RT-PCRのためのRNAの逆転写工程などといった、RNAの修復および/または増幅工程を含めてもよい。

【0197】

20

RNAバイオマーカーの発現レベルまたは量は、例えばハウスキーピング遺伝子と比較したRNA発現の定量または同時に測定される他の遺伝子のRNAレベルとの関連におけるRNA発現の定量など、当技術分野において公知である任意の方法で決定または定量してよい。遺伝子のRNAレベルを決定するための方法は当業者には公知であり、これには、ノーザンブロット法、（定量）PCR、およびマイクロアレイ解析などがあるが、それらに限定されるわけではない。

【0198】

RNAバイオマーカーを逆転写してcDNAを生産することができ、本発明の方法は、生産されたそのcDNAを検出し、定量する工程を含むことができる。いくつかの態様において、cDNAは標識プローブとの複合体を形成することによって検出される。いくつかの態様では、RNAバイオマーカーが、標識プローブまたはプライマーとの複合体を形成することによって直接検出される。

30

【0199】

特定のバイオマーカー遺伝子または遺伝子産物のRNAを定量するために、そのRNAと特異的に相互作用する標識プローブをハイブリダイズさせてから、ゲル電気泳動でRNAを分離することにより、ノーザンブロッティングを行ってもよい。プローブは例えば放射性同位体または化学発光基質で標識される。核酸発現産物と相互作用した標識プローブの定量は、発現のレベルを決定するための尺度として役立つ。決定された発現のレベルは、例えば内部較正物質または外部較正物質を使って、試料間で発現レベルが相違しないことがわかってる遺伝子の発現のレベルを比較することによって、または発現レベルを決定する前に既知量のRNAを添加することによって、2つの個別試料間の核酸発現産物の総量の相違に関して標準化することができる。

40

【0200】

RT-PCRの場合は、バイオマーカーRNAをcDNAに逆転写する。逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）は、例えば関心対象のRNA配列にハイブリダイズする特異的プライマーと逆転写酵素とを使って行われる。さらにまた、RT-PCRは、RNAに沿ってランダムにハイブリダイズする例えばランダムヘキサマーまたはランダムデカマーなどのランダムプライマー、またはmRNAのポリ（A）テールにハイブリダイズするオリゴd（T）と、逆転写酵素とを使って行うこともできる。

【0201】

いくつかの態様において、試料（例えばGEP-NENまたは関連症状もしくは関連症候群を患っているか、それらを患っている疑いがある患者からのもの）中のバイオマーカーのRN

50

A発現レベルは、リアルタイムrt-PCR (qPCR) またはマイクロアレイ解析によるなど、定量的方法を使って決定することができる。いくつかの態様では、定量ポリメラーゼ連鎖反応 (QPCR) を使って核酸の発現レベルを定量する。一局面では、例えば異なる試料集団におけるバイオマーカーRNA、例えばmRNA、または他の発現産物のレベルを比較し、遺伝子発現のパターンを特徴づけ、密接に関連するmRNA同士を区別し、RNA構造を分析するために、バイオマーカーの発現レベルの検出および決定が、RT-PCR、GeneChip解析、定量リアルタイムPCR (Q RT-PCR)、またはカルチノイド組織マイクロアレイ (TMA)、免疫染色/定量を使って実行される。

【0202】

一例において、QPCRは、増幅反応中に産物の量がモニタリングされるリアルタイムPCR (RTPCR) を使って行われるか、最終産物の量が決定される終点測定によって行われる。当業者には公知であるとおり、rtPCRは、例えば、生成したすべての二本鎖産物と相互作用して増幅中に蛍光の増加をもたらす臭化エチジウムまたはSYBR (登録商標) Green I色素などの核酸インターカレーターを利用することによって、または例えば生成した関心対象の遺伝子の二本鎖産物と特異的に反応する標識プローブを利用することによって行われる。使用することができる代替的検出方法は、なかんずく、デンドリマーシグナル増幅、ハイブリダイゼーションシグナル増幅、および分子ビーコンによって提供される。

【0203】

一態様では、全RNAでの逆転写が、High Capacity cDNA Archiveキット (Applied Biosystems (ABI)、カリフォルニア州フォスターシティ) を使って、製造者の提案するプロトコールに従って実行される (簡単に述べると、水50マイクロリットル中、2マイクログラムの全RNAを使用し、逆転写緩衝液、デオキシヌクレオチド三リン酸溶液、ランダムプライマー、およびMultiscribe逆転写酵素が入っている50 μ Lの2 $\times$ RT混合物と混合する)。RT反応条件は周知である。一例では、以下の熱サイクル条件を使ってRT反応が行われる: 10分、25 $^{\circ}$ C; 120分、37 $^{\circ}$ C (Kidd M, et al. 「The role of genetic markers-NAP1L1, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia」 Ann Surg Oncol 2006;13 (2) :253-62)。

【0204】

個々の転写産物レベルを測定するために、一態様では、Assays-on-Demand (商標) 製品をABI 7900 Sequence Detection Systemと共に、製造者の提案に従って使用する (Kidd M, Eick G, Shapiro MD, et al. 「Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors」 Cancer 2005;103 (2) :229-36参照)。一例では、水7.2 μ L中のcDNA、0.8 μ Lの20 $\times$ Assays-on-Demandプライマーおよびプローブミックス、ならびに8 μ Lの2 $\times$ TaqMan Universal Masterミックスを384穴オプティカル反応プレート中、以下の条件下で混合することにより、TaqMan (登録商標) Universal PCR Master Mixプロトコールを使用し、標準条件下でサイクリングを行う: 50 $^{\circ}$ C、2分; 95 $^{\circ}$ C、10分; 95 $^{\circ}$ Cで15分、60 $^{\circ}$ で1分を50サイクル (Kidd M, et al. 「The role of genetic markers-NAP1L1, MAGE-D2, and MTA1-in defining small-intestinal carcinoid neoplasia」 Ann Surg Oncol 2006;13 (2) :253-62)。

【0205】

典型的には、リアルタイムPCRからの結果を、内部標準を使って、かつ/またはハウスキーピング遺伝子に関する発現レベルとの比較によって、標準化する。例えば、一態様では、上述のQPCRからの生 AC_T (デルタ C_T = 増幅の関数としてのサイクルタイムの変化) データを、geNorm (Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. 「Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes」 Genome Biol 2002;3 (7) :RESEARCH0034参照) などの周知の方法を使って標準化する。ハウスキーピング遺伝子発現レベルによる標準化も周知である。Kidd M, et al. 「GeneChip, geNorm, and gastrointestinal tumors: novel reference genes for real-time PCR」 Physiol Genomics 2007;30 (3) :363-70を参照されたい。

【0206】

マイクロアレイ解析では、選択された核酸分子が表面上に固定化されているものを使用する。プローブと呼ばれるこれらの核酸分子は、核酸発現産物にハイブリダイズすることができる。好ましい一態様では、標識された試料核酸にプローブを曝露し、ハイブリダイズさせ、洗浄し、プローブに相補的な試料中の核酸発現産物の（相対）量を決定する。マイクロアレイ解析により、多数の遺伝子の核酸発現レベルの同時決定が可能になる。本発明の方法では、本発明による遺伝子を少なくとも5種は同時に測定することが好ましい。

【0207】

バックグラウンド補正は、例えばバックグラウンド差し引き後の負の強度値を避ける「オフセット」法に従って行うことができる。さらにまた、各単一アレイ上の2つのチャンネルを比較可能にするために、例えばグローバルloess標準化、およびアレイ間で中央絶対偏差（MAD）が同じになるようにlog比がスケールリングされることを保証するスケール標準化を使って、標準化を行うことができる。

【0208】

タンパク質レベルは、例えば抗体ベースの結合アッセイを使って測定することができる。タンパク質の検出には、酵素標識、放射性標識または蛍光標識抗体を使用しうる。例示的アッセイには、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、ウェスタンブロットアッセイおよび免疫組織学的染色アッセイがある。あるいは、複数のタンパク質の発現レベルを同時に決定するために、抗体アレイなどのタンパク質アレイを使用する。

【0209】

典型的には、組織試料または流体試料などの生物学的試料、例えば全血、血漿、血清、糞便、尿、唾液、涙液、血清もしくは精液試料、またはそのような組織もしくは流体から調製された試料、例えば細胞調製物（血液、唾液、または組織、例えば腸粘膜、腫瘍組織、およびGEP-NEN転移または脱落した腫瘍細胞を含有するかつ/または含有すると疑われる組織、例えば肝臓、骨、および血液からの細胞の調製物を含む）中のバイオマーカーおよびハウスキーピングマーカーを検出する。一態様では、組織または流体、例えば粘膜、例えば腸粘膜、血液またはバフィーコート試料からの細胞懸濁液または流体の蛍光活性化細胞選別（FACS）によって、特定の細胞調製物が得られる。

【0210】

いくつかの態様では、GEP-NEN患者、GEP-NENを有すると疑われる患者、がん一般を有する患者および/またはがん一般を有すると疑われる患者、1つまたは複数のGEP-NEN症状またはGEP-NEN症候群を呈する患者、またはGEP-NENのリスクがあると決定された患者、または処置を受けているか処置を完了したGEP-NEN患者（疾患が寛解状態にある、および/または寛解状態にあると考えられる患者を含む）から、試料を採取する。

【0211】

別の態様では、GEP-NEN疾患を持たないヒト、例えば健常個体、または異なるタイプのがん、例えば腺癌、例えば消化管腺癌、または乳がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がんもしくは肝がんのいずれか、例えば食道がん、膵臓がん、胆嚢がん、大腸がん、または直腸がんなどを有する個体から、試料を採取する。

【0212】

いくつかの態様では、GEP-NEN腫瘍または転移から試料を採取する。別の態様では、試料をGEP-NEN患者から採取するが、GEP-NENまたはGEP-NEN細胞を含有するとは予想されない組織または流体から採取する。そのような試料は参照試料または正常試料として使用することができる。あるいは、GEP-NEN疾患を持たない患者からの組織もしくは流体または他の生物学的試料、例えば対応する組織、流体または他の試料、例えば正常血液試料、正常小腸（SI）粘膜試料、正常腸クロム親和性（EC）細胞調製物を、正常試料または参照試料とすることもできる。

【0213】

いくつかの態様では、試料が全血試料である。神経内分泌腫瘍は、転移する時、典型的

10

20

30

40

50

には血中に細胞を脱落させる。したがって、ここに提供するGEP-NENバイオマーカーのパネルの血漿試料および血液試料における検出は、例えばたとえ解剖学的局在検査が陰性であったとしても、早い時点におけるGEP-NENの同定、および腫瘍転移の存在の予測に使用しうる。したがって、ここに提供する作用物質および方法は、早期診断に有用である。

【0214】

したがって、いくつかの態様において、本方法は、1mLまたは約1mLの全血においてGEP-NENの分子シグネチャまたは発現プロファイルを同定することができる。いくつかの局面において、分子シグネチャまたは発現プロファイルは、凍結前でも4時間までは安定である（例えば静脈切開後に試料を4～8℃に冷蔵した場合）。一局面において、腫瘍組織から得た試料を使って所与のGEP-NEN関連アウトカムを診断し、予後判定し、または予測することができ、また予後判定、または予測を、血液試料を使って行うこともできる。

10

【0215】

既存の検出および診断方法論のいくつかは、陽性疑い結果を得るまでに、7～10日を要し、コストがかさむ場合がある。したがって一局面において、ここに提供する方法および組成物は、GEP-NEN診断に関連する簡単さを改良し、コストを低減するのに有用であり、早期診断を実施可能にする。

【0216】

したがって一例では、例えば血清、血漿、パフィーコートから得られる細胞、例えば末梢血単核球（PBMC）、または全血試料などの血液試料における検出によって、循環中のバイオマーカーを検出する。

20

【0217】

一部のがんでは、腫瘍特異的転写産物が、全血中に検出されている。Siewerts AM, et al. 「Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR」 Breast Cancer Res Treat 2009;118 (3) :455-68、およびMimori K, et al. 「A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone in gastric cancer cases」 Ann Surg Oncol 2008;15 (10) :2934-42参照。

【0218】

CellSearch（商標）CTC Test（Veridex LLC）（Kahan L. 「Medical devices; immunology and microbiology devices; classification of the immunomagnetic circulating cancer cell section and enumeration system. Final rule」 Fed Regist 2004;69:26036-8に記載されている）では、Siewerts AM, Kraan J, Bolt-de Vries J, et al. 「Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR」 Breast Cancer Res Treat 2009;118 (3) :455-68に記載されているように、上皮細胞（CK-8/18/19）および白血球（CD45）を検出するEpCAM特異的抗体でコーティングされた磁気ビーズを使用する。この方法は、転移性の前立腺がん（Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al. 「Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer」 Clin Cancer Res 2007;13 (23) :7053-8）、結腸直腸がん（Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, et al. 「Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer」 Clin Colorectal Cancer 2006;6 (2) :125-32）、および乳がん（Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. 「Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer」 N Engl J Med 2004;351 (8) :781-91）において、循環腫瘍細胞（CTC）を検出し、疾患進行および治療効力をモニタリングするために、使用されている。

30

40

【0219】

この、そして他の、既存のアプローチは、可変的な発現を呈する場合がありかつ/またはサイトケラチンを発現することができないGEP-NEN細胞の検出には十分に満足できるものではなかった（Van Eeden S, et al. 「Classification of low-grade neuroendocrine

50

tumors of midgut and unknown origin」Hum Pathol 2002;33 (11) :1126-32; Cai YC, et al. 「Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors」Hum Pathol 2001;32 (10) :1087-93、および29のGEP-NEN試料のうちの2つでEpCAM転写産物発現を検出した本明細書に記載の研究を参照されたい)。

【0220】

利用可能な循環腫瘍細胞検出方法において考慮すべき因子は、末梢血中の細胞数が、典型的には 10^6 個の末梢血単核球(PBMC)につき約1個と、比較的少ないこと(Ross AA, et al. 「Detection and viability of tumor cells in peripheral blood stem cell collections from breast cancer patients using immunocytochemical and clonogenic assay techniques」Blood 1993;82 (9) :2605-10参照)、および白血球汚染の潜在的可能性(Sieuwerds AM, et al. 「Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR」Breast Cancer Res Treat 2009;118 (3) :455-68; Mimori K, et al参照)、および利用可能なアプローチの技術的複雑さである。これらの因子ゆえに、利用可能な方法は臨床検査室における使用には十分に満足できないものになりうる。

【0221】

いくつかの態様では、Kidd M, et al. 「Isolation, Purification and Functional Characterization of the Mastomys EC cell」Am J Physiol 2006;291:G778-91; Modlin EVI, et al. 「The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells」Clin Endocrinol Metab 2006;91 (6) :2340-8に記載されているように、アクリジンオレンジ(AO)染色およびアクリジンオレンジの取り込み後に、公知の方法を使って、神経内分泌細胞が不均一な状態へとFACS選別される。

【0222】

いくつかの態様では、ここに提供する検出方法を使って、2~3mL以下の血液中のGEP-NEN細胞および/またはバイオマーカーを検出し、単離し、または濃縮する。本方法は、標準的な検査室の装置を使って行われるので、臨床検査室環境での実施が容易である。一例において、リードアウトは12時間以内に1試料あたりおよそ20~30の平均コストで得られる。

【0223】

本発明は、ここに提供する作用物質および検出方法の診断的、予後判定的、および予測的使用、例えばGEP-NEN、関連アウトカム、および処置応答性を診断し、予後判定し、予測するための使用を提供する。例えば利用可能なGEP-NEN分類方法は限られているが、その理由の一部は、不正確な分類、および個々の病巣または腫瘍が異なるGEP-NENサブタイプまたはパターンへと発展し、かつ/または2つ以上のGEP-NENサブタイプを含有しうることである。公知の分類フレームワークは、例えば処置に対する応答を予測する能力、または臨床経過面および処置応答面では大きく異なりうる類似の病理組織学的特徴を持つ腫瘍同士を正確に区別する能力、そして処置応答性を予測する能力に限界がある。

【0224】

したがって、分子または遺伝子に基づく分類スキームが必要とされている。ここに提供する方法およびシステムは、遺伝子に基づくGEP-NEN特異的予測モデルを含めて、これらの問題に対処するものであり、生物学的挙動を予測する分子パラメータの同定および分析、ならびにそのようなパラメータに基づく予測において使用することができる。

【0225】

ここに提供する診断方法、予後判定方法、および予測方法には、GEP-NENバイオマーカーおよびハウスキーピング遺伝子などの他のマーカーの発現に関して検出された情報を分析するために、統計的解析および生物数学的アルゴリズムならびに予測モデルを使用するものが含まれる。いくつかの態様では、発現レベル、検出された結合または他の情報を、正常試料または標準における発現レベルなどの参照値と対比して、標準化し、評価する。ここに提供する態様には、例えば分類、ステージ分類、予後判定、処置計画、処置選択肢

の評価、およびGEP-NEN疾患アウトカムの予測、例えば転移発生の予測において、GEP-NENバイオマーカーの発現に関して検出され測定された情報を使って、GEP-NENを分類および予測するための方法およびシステムが含まれる。

【0226】

いくつかの態様において、本方法は、GEP-NEN診断、例えば早期疾患または転移の診断または検出を確立するために、疾患の程度を規定または予測するために、早期伝播または転移を同定するために、アウトカムまたは予後を予測するために、進行を予測するために、疾患活動性を分類するために、処置応答性をモニタリングするために、再発を検出またはモニタリングするために、および治療的早期介入を容易にするために、使用される。例えば、ここに提供する方法およびアルゴリズムには、分類、ステージ分類、予後判定、処置計画、処置選択肢の評価、およびGEP-NEN疾患アウトカムの予測、例えば転移発生の予測に使用するためのものが含まれる。

10

【0227】

一態様において、本方法、アルゴリズムおよびモデルは、診断的サーベイランス、例えばルーチンサーベイランスおよび患者経過観察に役立つ。いくつかの態様において、本方法、アルゴリズムおよびモデルは早期診断を提供する。一局面において、本方法は、疾患の初期における検出、例えば血液1ミリリットルあたり3つまたはその前後というわずかな数の循環GEP-NEN細胞の検出を含む、小体積腫瘍検出能、および循環腫瘍細胞検出能を有する。いくつかの態様において、早期の疾患の証拠は、治療がより有効である時点での早期の治療的介入を可能にし、それが生存率および疾患アウトカムを改善しうる。

20

【0228】

例えば一態様において、本方法は、例えば処置後の、例えば外科的介入または化学的介入後の、GEP-NENの再発および/または転移の早期検出に役立つ。いくつかの局面において、本方法は、治療的介入後、週に1回または月に1回、例えばヒト血液試料で行われる。いくつかの局面において、本方法は、小さすぎてイメージング法などによる従来の手段では検出できない微小転移を検出する能力を有する。例えば一局面において、本方法は、肝臓などにおける、1センチメートル (cm) 未満の転移、例えば1cm、0.9cm、0.8cm、0.7cm、0.6cm、0.5cm、0.4cm、0.3cm、0.2cm、もしくは0.1cmまたはその前後の転移を検出する能力を有する。

【0229】

例えば、ここに提供する方法およびシステムには、対照または試料におけるGEP-NENの存在または非存在（または両方）を、56%~92%の正答率で、例えば少なくともまたは少なくとも約65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の正答率で決定するものが含まれる。いくつかの例において、本方法は、少なくともまたは少なくとも約70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の特異度または感度での診断に役立つ。

30

【0230】

別の局面において、本方法は、処置後に、または早期疾患進行中に、イメージングおよび利用可能なバイオマーカーの検出などといった他の診断方法と比較して早い段階で、GEP-NENの再発、転移、または伝播を検出する能力を有する。いくつかの局面において、検出されたバイオマーカーの発現レベルおよび/または発現シグネチャは、疾患の進行、疾患の重症度または攻撃性、処置応答性の欠如、処置効力の低減、GEP-NEN関連イベント、リスク、予後判定、GEP-NENのタイプもしくはクラス、または疾患ステージと有意に関連する。

40

【0231】

ここに提供する態様には、処置の開発、処置戦略、および処置モニタリング（処置に対する応答の評価、ならびに予想される腫瘍の自然歴および患者の全身的健康状態を考慮した、患者特異的な、すなわち個別化された処置戦略を含む）において、ここに提供するバ

50

バイオマーカーおよびその検出を使用する方法が含まれる。

【0232】

GEP-NEN管理戦略には、手術-根治（根治が達成されることはめったにない）またはがん細胞減量を目的とするもの、放射線医学的介入-例えば化学塞栓療法またはラジオ波焼灼療法によるもの、化学療法、凍結融解壊死治療、ならびに放出されたペプチドおよび神経アミンが引き起こす症状を管理するためのソマトスタチンおよびソマトスタチン類似体による処置（例えばSandostatin LAR（登録商標）（酢酸オクトレオチド注射））がある。インターフェロンおよびホルモン療法を含む生物学的製剤、およびソマトスタチンタグを付けた放射性ヌクレオチドは、現在開発中である。

【0233】

一例において、Mazzaglia PJ. et al. 「Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival」 Surgery 2007;142 (1) :10-9に記載されているように、凍結融解壊死治療はGEP-NEN組織を遊離させて血中に進入させ、次にそれが症状を誘発する。化学療法剤、例えば全身性細胞毒性化学療法剤には、エトポシド、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ストレプトゾトシン、ドキソルビシン、血管内皮成長因子阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤（例えばスニチニブ、ソラフェニブ、およびバタラニブ）、および哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害剤（例えばテムシロリムスおよびエベロリムス）、ならびにそれらの併用、例えば散在性および/または低分化/攻撃性疾患を処置するためのものなどがある。他の処置アプローチも周知である。

【0234】

いくつかの態様では、例えば処置前および/または処置後に本方法を週に1回または月に1回行うことによって、本検出および診断方法を処置と合わせて使用する。いくつかの局面において、発現レベルおよび発現プロファイルは、疾患の進行、処置の無効性または有効性、および/または疾患の再発もしくはその欠如と相関する。いくつかの局面において、発現情報は異なる処置戦略が好ましいことを示す。したがって、本GEP-NENバイオマーカー検出方法を処置に先だって行い、次に、治療効果をモニタリングするためにGEP-NENバイオマーカー検出方法を使用する治療方法が、ここに提供される。

【0235】

処置開始後または処置再開後のさまざまな時点におけるバイオマーカーの発現レベルまたは発現プロファイルの有意な変化（例えば処置前または処置後の他のいずれかの時点における発現または発現プロファイル、および/または正常試料もしくは参照試料における発現または発現プロファイルと比較した時の変化）は、治療戦略が奏功していること、または奏功していないこと、疾患が再発していること、または異なる治療アプローチを使用すべきであることを示す。いくつかの態様では、本検出方法の実施後に、例えば現在のアプローチに加えてまたは現在のアプローチの代わりに異なる治療的介入を加えることによって、現在のアプローチの積極性または頻度を増減することによって、または処置レジメンを中止または再開することによって、治療戦略を変更する。

【0236】

もう一つの局面では、検出されたバイオマーカーの発現レベルまたは発現プロファイルにより、GEP-NEN疾患が初めて同定されるか、GEP-NEN疾患の初めての確定診断もしくは分類が得られる。この態様のいくつかの局面では、処置アプローチが、発現レベルもしくは発現プロファイル、および/または決定された分類に基づいて計画される。本方法には反復アプローチが含まれる。このアプローチでは、バイオマーカー検出方法の後に、治療的介入の開始または変更を行い、その後に継続的定期モニタリング、再評価、および治療アプローチの変更、停止、または新しい治療アプローチの付加を行うと共に、任意で継続的モニタリングを行う。

【0237】

いくつかの局面において、本方法およびシステムは、アッセイ対象が処置に対して応答性であるかどうか、例えば臨床的に完全寛解状態にあるまたは安定疾患を呈すると類別さ

10

20

30

40

50

れる対象であるかどうかを決定する。いくつかの局面において、本方法およびシステムは、対象が未処置であるかどうか（または処置-I（treatment-I）、すなわちまだ処置を受けたことがないかどうか）、または非応答性であるかどうか（すなわち臨床的に「進行性」と類別されるかどうか）を決定する。例えば、処置応答性患者と処置非応答性患者とを識別する方法および安定疾患を有する患者または完全寛解状態にある患者と進行性疾患を有する患者とを識別する方法が提供される。さまざまな局面において、本方法およびシステムは、そのようなコールを、少なくとも65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%またはその前後の正答率（すなわち正確度）、特異度、または感度で行う。

10

【0238】

いくつかの局面において、診断結果または予測結果もしくは予後判定結果に関する感度または正答率は、公知の診断方法または予後判定方法、例えば循環CgAまたは他の単一タンパク質の検出および測定などを使って得られるものよりも高い（例えば有意に高い）。

【0239】

典型的には、多くの場合、初期段階における本診断方法、予後判定方法、および予測方法は、バイオマーカーのサブセットを、GEP-NENおよび/または異なるステージのGEP-NENを正確に予測および分類しうる分類器を構築するそれらの能力に基づいて選択する。

【0240】

遺伝子発現の相違を評価するためのいくつかの周知の方法はどれでも、バイオマーカーのサブセットを選択するために使用することができる。例えば、正確な分類器は、トポグラフィックパターン認識に基づくプロトコル、例えばサポートベクターマシン（SVM）に基づきうる（Noble WS「What is a support vector machine?」Nat Biotechnol. 2006; 24（12）:1565-7）。機械学習に基づく技法は、高次元マルチモーダル生物医学データを解析するための洗練された自動および/またはオブジェクティブアルゴリズム（objective algorithm）を開発するのに、典型的に望ましい。いくつかの例では、教師つき学習アルゴリズムの一変法であるSVMを、ここに提供する方法およびシステムと共に使用する。SVMを使用して、星状細胞腫のグレード分けが>90の正確度で、また前立腺癌が74~80%の正確度で予測されている（Glotsos D, Tohka J, Ravazoula P, Cavouras D, Nikiforidis G.「Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines」Int J Neural Syst 2005;15（1-2）:1-11；Glotsos D, Tohka J, Ravazoula P, Cavouras D, Nikiforidis G.「Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines」Int J Neural Syst 2005;15（1-2）:1-11）。

20

30

【0241】

正確な分類器を構築するための他のアルゴリズムには、線形判別分析（LDA）、単純ベイズ（NB）、およびK最近傍（KNN）プロトコルがある。そのようなアプローチは、新生物コンディションの個々の変数または多変数の変化を同定するのに有用である（Drozdov I, Tsoka S, Ouzounis CA, Shah AM.「Genome-wide expression patterns in physiological cardiac hypertrophy」BMC Genomics. 2010;11:55; Freeman TC, Goldovsky L, Broch M, et al.「Construction, visualization, and clustering of transcription networks from microarray expression data」PLoS Comput Biol 2007;3（10）:2032-42; Zampetaki A, Kiechi S, Drozdov I, et al.「Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes」Circ Res. 2010;107（6）:810-7.Epub 2010 Jul 22; Dhawan M, Selvaraja S, Duan ZH.「Application of committee kNN classifiers for gene expression profile classification」Int J Bioinform Res Appl. 2010;6（4）:344-52; Kawarazaki S, Taniguchi K, Shirahaia M, et al.「Conversion of a molecular classifier obtained by gene expression profiling into a classifier based on real-time PCR: a prognosis predictor for gliomas」BMC Med Genomics. 2010;3:52; Vandebriel RJ, Van Loveren H, Meredith C.「Altered cytokine

40

50

(receptor) mRNA expression as a tool in immunotoxicology」Toxicology, 1998;130 (1):43-67; Urgard E, Voorder T, Vosa U, et al. 「Metagenes associated with survival in non-small cell lung cancer」Cancer Inform. 2011;10:175-83.Epub 2011 Jun 2; Pimentel M, Amichai M, Chuak, Braham L. 「Validating a New Genomic Test for Irritable Bowel Syndrome」Gastroenterology 2011;140 (Suppl 1):S-798; Lawlor G, Rosenberg L, Ahmed A, et al. 「Increased Peripheral Blood GATA-3 Expression in Asymptomatic Patients With Active Ulcerative Colitis at Colonoscopy」Gastroenterology 2011, 140 (Suppl 1))。

【0242】

いくつかの態様において、GEP-NENおよび/またはGEP-NENの異なるステージに関する正確な分類器は、SVM、LDA、NB、およびKNNプロトコルの組み合わせに基づく。これをNETに関する多分析物リスク分類 (Multi-Analyte-Algorithm Risk Classifier for NETs: MAARC-NET) と呼ぶ。

【0243】

予測アルゴリズムおよび予測モデルを使用する方法では、統計的解析およびデータ圧縮法、例えば当技術分野において周知のものを使用する。例えば発現データを変換し (例えばIn変換し)、例えば統計的解析プログラム、例えばPartek (登録商標) Genomic Suite (「Partek」、Partek (登録商標) Genomics Suite (商標), ed. Revision 6.3、セント・ルイス、Partek Inc、2008) または類似のプログラムにインポートすることができる。データを圧縮し、比較のために分析する。

【0244】

発現レベルのスコアまたは値の相違が有意とみなされるかどうかは、周知の統計的アプローチによって決定することができ、典型的には、特定の統計的パラメータに閾を指定すること、例えば閾p値 (例えば $p < 0.05$)、閾S値 (例えば $+0.4$ 、 $S < -0.4$ または $S > 0.4$)、またはその値において相違が有意であるとみなされる他の値、例えば2つの異なるGEP-NENサブタイプ、腫瘍、ステージ、局在、攻撃性、もしくはGEP-NENの他の局面、または正常試料もしくは参照試料を代表する2つの異なる試料間で、バイオマーカーの発現がそれぞれ有意にダウンレギュレートまたはアップレギュレートされているとみなされる値などを指定することによって行われる。

【0245】

一局面において、本アルゴリズム、予測モデル、および方法は、さまざまなGEP-NENサブタイプの基礎にある調節遺伝子クラスター (すなわち、SSTRオーム、プロリフェローム、シグナローム、メタボローム、セクレトーム、セクレトーム、プルローム、エピゲノム、およびアポプトーム) と関連する遺伝子から発現されるバイオマーカーに基づく。

【0246】

一局面において、本方法は、具体的カットオフポイント、例えば正常試料とGEP-NEN試料、GEP-NENと他のがん、ならびにさまざまなサブタイプ同士、ステージ同士、および疾患または疾患アウトカムの他の局面同士を識別する所定の発現レベルスコアを同定する数学的な定式化、アルゴリズムまたはモデルを応用する。もう一つの局面では、予測、分類、予後判定、ならびに処置モニタリングおよび処置計画のために本方法が使用される。一局面において、予測態様は、生物学的挙動を予測する分子パラメータを同定するのに役立つ、それらのパラメータを使ったさまざまなGEP-NEN関連アウトカムの予測に役立つ。これらの態様の一局面では、高次元マルチモーダル生物医学データを解析するための洗練された自動オブジェクティブアルゴリズムを開発するために、機械学習アプローチが使用される。

【0247】

本明細書にいう「ROC曲線」とは、二項分類器システムに関してその区別閾を変化させた時の偽陽性率 (特異度) に対する真陽性率 (感度) のプロットを指す。ROC曲線は、陽性中の真陽性の分率 ($TPR = \text{真陽性率}$) を陰性中の偽陽性の分率 ($FPR = \text{偽陽性率}$) に対してプロットすることによって等価に表すことができる。ROC曲線上の各点は特定の決定閾

10

20

30

40

50

に対応する感度/特異度対を表す。

【0248】

AUCはROC曲線下面積を表す。AUCは、1) GEP-NENバイオマーカーのサブセットまたはパネルおよび2) ROC曲線の診断正確度の総合的指標である。AUCは「台形公式」によって決定される。所与の曲線について、データポイントを直線分でつなぎ、横座標から各データポイントに垂線を引き、そうして構築された三角形および台形の面積の和を算出する。ここに提供する方法の一定の態様では、GEP-NENのサブセットまたはパネルが約0.75~1.0の範囲のAUCを有する。これらの態様の一部では、AUCが約0.50~0.85、0.85~0.9、0.9~0.95、または0.95~1.0の範囲にある。

【0249】

発現レベルスコアまたは他の値の比較のために、そしてGEP-NENバイオマーカー発現に基づいて発現プロファイル（発現シグネチャ）または調節シグネチャを同定するために、データを圧縮する。圧縮は典型的には主成分分析（PCA）または高次元データの構造を記述し視覚化するための類似の技法による。PCAにより、異なる試料間での、例えば正常試料または参照試料と検査試料との間での、および異なる腫瘍タイプ間での、GEP-NENバイオマーカー発現の視覚化および比較、ならびに発現プロファイル（発現シグネチャ、発現パターン）の決定および比較が可能になる。

【0250】

いくつかの態様では、例えばリアルタイムPCRなどによって発現レベルデータを取得し、例えば主成分に縮約または圧縮する。

【0251】

PCAを使って、データにおける分散の大部分、例えば分散の約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%を説明または表現する相関のない主成分（PC）へと、データ（例えば測定された発現値）の次元を縮約する。

【0252】

一例において、PCAは、分散の大半を、例えばデータ中の約75%、80%、85%、90%、またはそれ以上の分散を、集合的に表現する3つのPCを使用する3成分PCAである（Jolliffe IT, 「Principle Component Analysis」 Springer, 1986）。

【0253】

PCAマッピング、例えば3成分PCAマッピングを使って、例えば第1（1st）PC、第2（2nd）PC、および第3（3rd）PCをそれぞれX軸、Y軸、およびZ軸に割り当てることによって、視覚化のためにデータを三次元空間にマッピングする。

【0254】

PCAは、さまざまな試料におけるバイオマーカーの発現プロファイルを決定するために使用することができる。例えば、個々の試料タイプ（例えば各腫瘍タイプ、サブタイプもしくはグレード、または正常試料タイプ）に関する縮約された発現データをPCA座標システムにおいて局在し、局在されたデータを使って、個々の転写産物発現プロファイルまたは転写産物発現シグネチャを決定する。

【0255】

一局面では、バイオマーカーのパネルに関してPCAによって決定される主成分ベクターが与えるその試料の個別の転写産物発現プロファイル（調節シグネチャ）に相当するまたはそれを表す重心（質量中心; 平均発現）をプロットし、または規定することによって、各試料について発現プロファイルを決定する。

【0256】

一般に、この座標システムにおいて比較的大きな距離で隔てられた2つの重心または局在点は、2つの比較的異なる転写産物プロファイルを表す。同様に、比較的近い重心は、比較的類似するプロファイルを表す。この表現において、重心間の距離は、異なる試料に関する類似性尺度と逆に等価（inversely equivalent）（距離が大きい＝類似性が低い）であるので、重心間の大きな距離または大きな隔たりは、異なる転写産物発現シグネチャを有する試料を示すことになる。重心の近接は試料間の類似性を示す。例えば、異なるGE

10

20

30

40

50

P-NEN腫瘍試料の重心間の相対距離は、それらの調節シグネチャまたは転写産物発現プロフィールの相対的類似性を表す。

【0257】

一局面において、統計的解析および比較解析は、2つのバイオマーカーに関する発現レベルまたは値間の逆相関関係を決定する工程を含む。一例において、この相関関係および個々の発現ベクトル間の角度（角度が大きい＝類似性が低い）の余弦は、関連遺伝子発現クラスターを同定するために使用される（Gabriel KR, 「The biplot graphic display of matrices with application to principal component analysis」 *Biometrika* 1971;58 (3):453）。

【0258】

いくつかの態様では、2種以上のバイオマーカーの発現レベル、および/またはGEP-NENの存在もしくは非存在、サブタイプ、ステージ、もしくは他のアウトカムの中に、線形相関関係がある。一局面では、ここに提供するGEP-NENバイオマーカーと生物学的試料の特徴との間、例えばバイオマーカー（およびその発現レベル）とさまざまなGEP-NENサブタイプ（例えば良性か活動性疾患か）との間には、発現依存的相関関係がある。

【0259】

値のペア間の、例えば異なる生物学的試料（例えば腫瘍サブタイプ）に関するバイオマーカーの発現レベル間の、およびバイオマーカーのペア間の、線形関係（相関関係）の評価には、ピアソンの相関（PC）係数（ R^2 ）を使用することができる。この解析は、バイオマーカーの個々のペア（個々の類似性マトリックスのx軸およびy軸にプロットされるもの）についてPC係数を算出することによって発現パターンにおける分布を線形分離するために使用することができる。さまざまな線形相関度に関する閾、例えば（ $R > 0.50$ または 0.40 ）の高い線形相関に関する閾を、設定することができる。線形分類器をデータセットに適用することができる。一例において、相関係数は1.0である。

【0260】

一態様において、調節クラスターは、例えばバイオマーカーのパネルのサブセットで構成される調節クラスターを同定するために、統計的解析を使って相関関係のネットワークを構築することによって決定される。一例では、PC相関係数が決定され、そのような相関関係のネットワークを構築するために使用される。一例において、ネットワークは、既定の閾を上回るRを有する転写産物ペア間のエッジ（edge）を描くことによって同定される。相関度は、再現性およびロバスト性に関する情報を与えることができる。

【0261】

オブジェクティブアルゴリズム、予測モデル、およびトポグラフィック解析法、ならびに高次元マルチモーダル生物医学データ（例えばGEP-NENバイオマーカーパネルの発現を検出するためのここに提供する方法を使って得られるデータ）を解析するためにそれらを使用する方法も、ここに提供する。上述のように、本オブジェクティブアルゴリズム、モデル、および解析方法には、トポグラフィックパターン認識に基づくプロトコル、例えばサポートベクターマシン（SVM）（Noble WS, 「What is a support vector machine?」 *Nat Biotechnol.* 2006;24 (12):1565-7）、線形判別分析（LDA）、単純ベイズ法（NB）、およびK最近傍法（KNN）プロトコル、ならびに他の教師つき学習アルゴリズムおよびモデル、例えば決定木、パーセプトロン、および正則化判別分析（RDA）、ならびに当技術分野において周知の類似するモデルおよびアルゴリズムに基づく数学的解析が含まれる（Gallant SI, 「Perceptron-based learning algorithm」 *Perceptron-based learning algorithms* 1990;1 (2):179-91）。

【0262】

いくつかの態様では、GEP-NENバイオマーカー発現データセットなどのデータセットから最も冗長な特徴を除去して、GEP-NENバイオマーカーの関連サブセットを生成するために、特徴選択（FS）が適用される。FSは、汎化能力を強化し、学習過程を加速し、モデルの解釈可能性を改良する。一局面では、ロバストな学習モデルのために最も妥当な特徴のサブセットを選択する「グリーディ・フォワード（greedy forward）」選択アプローチを

10

20

30

40

50

使って、FSを使用する (Peng H, Long F, Ding C, 「Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy」 IEE E Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2005;27 (8) :1226-38)。

【0263】

いくつかの態様では、nデータセット間のマージンを増加させることによるデータの分類にサポートベクターマシン (SVM) アルゴリズムを使用する (Cristianini N, Shawe-Taylor J. 「An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods」 Cambridge: Cambridge University Press, 2000)。

【0264】

いくつかの態様において、予測モデルは、ある項目に関する知見をそのターゲット値に関する結論にマッピングする決定木を含む (Zhang H, Singer B. 「Recursive Partitioning in the Health Sciences」 (Statistics for Biology and Health) Springer, 1999)。
決定木の葉は分類を表し、枝は個々の分類へと至る特徴の連結を表す。これは転移性乳がん (Yu L et al. 「TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses」 Embo J 2002;21 (14) :3749-59) および大腸がん (Zhang H et al 「Recursive partitioning for tumor classification with gene expression microarray data」 Proc Natl Acad Sci U SA 2001 ;98 (12) :6730-5) の予後の予測に効果的 (70~90%) に使用され、星状細胞腫のグレード分けの予測に>90%の正確度で使用され (Glotsos D et al 「Automated diagnosis of brain tumours astrocytomas using probabilistic neural network clustering and support vector machines」 Int J Neural Syst 2005;15 (1-2) :1-11)、前立腺癌のグレード分けの予測に74~80%の正確度で使用されている (Mattfeldt T et al. 「Classification of prostatic carcinoma with artificial neural networks using comparative genomic hybridization and quantitative stereological data」 Pathol Res Pract 2003;199 (12) :773-84)。この技法の有効性は10分割交差検証によって測られている (Pirooznia M et al 「A comparative study of different machine learning methods on microarray gene expression data」 BMC Genomics 2008;9 Suppl 1:S13)。

【0265】

予測モデルおよびアルゴリズムは、フィードバックニューラルネットワークを形成し、インプット変数を二項分類器にマッピングする線形分類器パーセプトロンを、さらに含む (Gallant SI. 「Perceptron-based learning algorithms」 Perceptron-based learning algorithm 1990;1 (2) :179-91)。これは乳がんの悪性度の予測に使用されている (Markey MK et al. 「Perceptron error surface analysis: a case study in breast cancer diagnosis」 Comput Biol Med 2002;32 (2) :99-109)。このモデルにおいて、学習率は学習の速度を調節する定数である。学習率を下げると分類モデルは改良される一方、変数処理するための時間は増加する (Markey MK et al. 「Perceptron error surface analysis: a case study in breast cancer diagnosis」 Comput Biol Med 2002;32 (2) :99-109)。
一例では、0.05の学習率が使用される。一局面では、限局性腫瘍または原発腫瘍と、対応する転移性腫瘍とを識別するために、パーセプトロンアルゴリズムが使用される。一局面では、データをクラスへと明示的に分離する決定境界を生成するために、3回のデータスキャンが使用される。

【0266】

予測モデルおよびアルゴリズムはさらに正則化判別分析 (RDA) を含み、これは、線形判別分析および二次判別分析 (LDA、QDA) を含む他のデータマイニング技法に代わるフレキシブルな代替として使用することができる (Lilien RH, Farid H, Donald BR. 「Probabilistic disease classification of expression-dependent proteomic data from mass spectrometry of human serum」 J Comput Biol 2003;10 (6) :925-46; Cappellen D, Luong-Nguyen NH, Bongiovanni S, et al. 「Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and the li

gand for the receptor activator of NFkappa B」J Biol Chem 2002;277 (24) :21971-82)。RDAの正則化パラメータ γ および λ を使って、LDAとQDAの間の中間分類器をデザインする。QDAは、 $\gamma = 0$ および $\lambda = 0$ の場合に行われ、LDAは、 $\gamma = 0$ および $\lambda = 1$ の場合に行われる (Picon A, Gold LI, Wang J, Cohen A, Friedman E. 「A subset of metastatic human colon cancers expresses elevated levels of transforming growth factor beta 1」Cancer Epidemiol.Biolmakers Prev. 1998;7 (6) :497-504)。

【0267】

過剰適合を減らすために、RDAのパラメータは、0.0001に不等としながら交差検証誤差を最小化するように選択され、こうしてRDAに、LDA、QDA、およびL2間の分類器を作出させる (Pima I, Aladjem M. 「Regularized discriminant analysis for face recognition」, Pattern Recognition 2003;37 (9) :1945-48)。最後に、正則化それ自体は、機械学習における過剰適合を克服するために広く用いられている (Evgeniou T, Pontil M, Poggio T. 「Regularization Networks and Support Vector Machines」Advances in Computational Math 2000;13 (1) :1-50.; Ji S, Ye J. Kernel 「Uncorrelated and Regularized Discriminant Analysis: A Theoretical and Computational Study」IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering 2000;20 (10) :1311-21)。

【0268】

一例において正則化パラメータは $\gamma = 0.002$ および $\lambda = 0$ と規定される。一例では、クラスペアごとに、S値をすべての転写物に割り当て、次にそれらをS値が減少する順に並べる。RDAは、N番目の繰り返し上位Nのスコアリング転写物からなるように、例えば21回行われる。誤差推定はRDA分類器の10分割交差検証により行われうる。これは、組織データセットを相補サブセットに区分化し、一方のサブセット (トレーニングセットと呼ばれる) に関して分析を行い、他方のサブセット (検証セットまたは試験セットと呼ばれる) に関する分析を検証することにより行われうる。

【0269】

一例において、誤分類エラーは、全体の予測評価のばらつきを減らすように平均化され、これにより、ブートストラッピングおよび一個抜き交差検証を含む他のアプローチと比べて、誤差推定に対するさらに正確なアプローチが提供されうる (Kohavi R. 「A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection」Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence, 1995;2 (12) :1137-43)。

【0270】

一例において、例えば、遺伝子ごとの、およびクラスペアごとの、ランクスコア (S) を、以下のように計算することにより、組織分類のための選択が行われる:

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

式中、 μ_{c1} および μ_{c2} はそれぞれ第1クラスおよび第2クラスの平均を表し、 σ_{c1} および σ_{c2} はクラス間標準偏差である。大きいS値は各クラス内での大幅な差次的発現 (「倍率変化」) および低い標準偏差 (「転写物安定性」) を示す。S値が減少する順に遺伝子をソートして、正則化判別分析アルゴリズム (RDA) のためのインプットとして使用することができる。

【0271】

アルゴリズムおよびモデルは、例えばモデルの予測能および分類能を検証するために、また特異度および感度を評価するために、評価し、検証し、交差検証することができる。一例では、放射基底関数がカーネルとして用いられ、分類の感度を測るために10分割交差検証が用いられる (Cristianini N, Shawe-Taylor J. 「An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods」Cambridge: Cambridge University Press, 2000)。さまざまな分類モデルおよびアルゴリズムを、ここに提供する方法によって、例えば特定のアウトカムを予測するための予測モデルの性能を比較するために、ここに提供するトレーニングおよび交差検証を使って、比較することができる。

【0272】

ここに提供する方法、システム、および予測モデルの態様には再現性があり、ダイナミックレンジが広く、データのわずかな変化を検出することができ、簡単な方法を使って、低いコストで、例えば臨床検査室における実施のために行われる。

【0273】

本明細書に記載する診断的応用、予後判定的応用、予測的応用、および治療的応用において使用するために、キットおよび他の製造品が提供される。いくつかの態様において、キットは、バイアル、チューブ、プレートおよびウェルなどといった1つまたは複数の容器を収容するように区画化されたキャリア、パッケージまたは包装材料を含み、その中で、各容器は、ここに提供する方法において使用するための個別の要素の一つを含み、またいくつかの局面では、本明細書に記載する使用などの使用に関する説明が記されたラベルまたは添付文書をさらに含む。一例において、個々の容器は、ここに提供するGEP-NENバイオマーカーを検出するための個々の作用物質を含み、いくつかの例では、個々の容器が、ハウスキーピング遺伝子の検出および/または標準化のための作用物質を含む。

【0274】

例えば、容器は、検出可能に標識されているか検出可能に標識することができるプローブまたはプライマーなどの作用物質を含むことができる。本方法が検出に核酸ハイブリダイゼーションを利用する場合、キットは、標的核酸配列を増幅するためのヌクレオチドが入っている容器も有しうる。キットは、酵素標識、蛍光標識または放射性同位体標識などのレポーター分子に結合されたレポーター、例えばアビジンまたはストレプトアビジンなどのビオチン結合タンパク質が入っている容器を含むこともでき、そのようなレポーターを例えば核酸または抗体と共に使用することができる。

【0275】

キットは、典型的には、上述の容器と、それ（ら）に付随する1つまたは複数の他の容器であって、商業上の観点および使用者の観点から望ましい材料、例えば緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジを含んでいるもの、内容物および/または使用説明が掲載されたキャリアラベル、パッケージラベル、容器ラベル、バイアルラベルおよび/またはチューブラベル、ならびに使用説明が記載された添付文書を含むであろう。

【0276】

ラベルは、その組成物が特別な治療的応用または非治療的応用、例えば予後判定的、予防的、診断的応用もしくは検査室での応用に使用されることを示すために、容器上にまたは容器と共に提供され、インビボまたはインビトロでの使用に関する指示、例えば本明細書に記載するものを示すこともできる。指示および/または他の情報は、キットと同梱のまたはキット上の添付文書またはラベルに含めることもできる。ラベルは容器上にあっても、容器に添付されていてもよい。ラベルを形成する文字、数字または他の記号が容器そのものに成形されるかエッチングされる場合、ラベルは容器上にあるといえる。また、例えば添付文書のようにラベルが受器またはキャリア内であって、その受器またはキャリアが容器も保持している場合、ラベルは容器に添付されているといえる。ラベルは、組成物が、GEP-NENなどのコンディションを診断、処置、予防、または予後判定するために使用されることを示しうる。

【0277】

別の一態様では、アミノ酸配列、小分子、核酸配列および/または抗体などの組成物、例えばGEP-NENの診断、予後判定または治療に有用な材料を含有する製造品を提供する。本製造品は、典型的には、少なくとも1つの容器および少なくとも1つのラベルを含む。適切な容器には、例えば瓶、バイアル、シリンジ、および試験管がある。容器は、ガラス、金属またはプラスチックなどといったさまざまな材料で形成されていてよい。容器は、アミノ酸配列、小分子、核酸配列、細胞集団および/または抗体を保持することができる。一態様において、容器は、細胞のmRNA発現プロファイルの検討に使用するためのポリヌクレオチドを、その目的に使用される試薬類と一緒に保持する。別の一態様において、容器は、血液または細胞および組織などの生物学的試料におけるGEP-NENバイオマーカーのタ

ンパク質発現の評価に使用するための、または関連する検査、予後判定、診断、予防、および治療目的に使用するための、抗体、その結合性フラグメント、または特異的結合タンパク質を含み、適応および/またはそのような使用に関する指示が、その容器上にまたはその容器と共に含まれていてもよく、また、それらの目的に使用される試薬類および他の組成物またはツールも同様である。

【0278】

製造品はさらに、薬学的に許容される緩衝液、例えばリン酸緩衝食塩水、リンゲル液および/またはデキストロース溶液を含む第2の容器を含むことができる。製造品はさらに、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、スターラー、針、シリンジ、ならびに/または適応および/もしくは使用説明が記載された添付文書を含むことができる。

10

【0279】

NETマーカーGENESIN Primary NETの差次的発現-Affymetrix Human Exon 1.0 STアレイを使った限局性小腸NETのエクソンレベルスクリーニングを行って、神経内分泌腫瘍組織における選択的スプライシングイベントを対照（正常腸粘膜）との比較で明らかにした。エクソン発現解析により、正常腸粘膜とNET腫瘍組織との間で、1287の差次的に発現する遺伝子が同定された。529の遺伝子がアップレギュレートされ、758の遺伝子がダウンレギュレートされていた。一例として、NETマーカー遺伝子のサブセット、特にCgA、Tph1、VMAT2、SCG5、およびPTPRN2に焦点を合わせた。正常試料（緑）および腫瘍試料（赤）におけるこのサブセット中のNETマーカー遺伝子のRMA標準化エクソン発現を図1に示す。これらの遺伝子のうち、Tph1は腫瘍中ですべてのエクソンが差次的に発現している唯一の遺伝子であり（FC>1.5、 $p<0.05$ ）、一方、CgAは腫瘍試料と正常試料の間ですべてのエクソン発現が一定に保たれている唯一の遺伝子であった。

20

【0280】

差次的に発現しているエクソンは、VMAT2では17中2つ、SCG5では9つ中8つ、同定された。PTPRN2では、30中6つのエクソンが差次的に発現していた。これらの結果は、新形成遺伝子発現と正常遺伝子発現との相違を最大化するには特異的プライマー/プローブセットが必要であることを明示している。

【0281】

NETマーカー遺伝子における選択的スプライシングのRT-PCRによる検証-図2との関連において述べると、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を使って、差次的エクソン転写産物レベルの知見を検証した。Tph1₁₋₂、VMAT2₉₋₁₀、SCG5₂₋₃、およびPTPRN2₁₂₋₁₃を含むマーカー遺伝子エクソンは、CgA₄₋₅を除けばすべて、正常粘膜との対比で腫瘍試料では差次的に発現していることが確認された。

30

【0282】

それぞれ図1および図2のゲノムデータおよびRT-PCRデータにより、NETでは差次的スプライシングが起こること、およびターゲット転写産物の発現の相違を効果的に捕捉するために、VMAT2などの候補バイオマーカーは、特異的プライマー/プローブセットの使用を必要とすることが明確になった。

【0283】

血液における関連性を評価するために、末梢NET血液試料のマイクロアレイ解析を行った。アップレギュレートされた遺伝子（ $n=1,397$ ）には、「RNAスプライシング（RNA splicing）」、「小胞媒介輸送（Vesicle-mediated transport）」、および「クロマチン修飾（Chromatin modification）」などのGO-Fatタームが含まれていた。このことは、NET病理生理学におけるこれらのプロセスの公知の役割と合致している。血液トランスクリプトームをGEP-NETトランスクリプトームと比較したところ、236のアップレギュレートされた遺伝子が同定され、そのうちの72を、バイオマーカーとしての有用性について調べた。予備的スクリーニングでは51の遺伝子が対照と比較して腫瘍血液試料においてアップレギュレートされていると同定された。42の遺伝子（83%）は複数のエクソンから転写されていた。最低でも2セットのプライマー/プローブを血中のこれらの遺伝子について検査することで、ターゲット増幅用に最も適切な組み合わせを規定した。ハウスキーピング遺伝子

40

50

と、プライマー/プローブの対象となる51の検証済みターゲットおよびエクソンを、表2に示す。表2中の各GEN-NENバイオマーカーについて同定されたアンプリコンの位置は、表1において下線付きの配列として同定されている。

【 0 2 8 4 】

(表2) プライマーの詳細

GEP-NEN バイオマーカー		NCBI 染色体位置	UniGene ID	RefSeq	アンプリコン サイズ	エクソン 境界	位置
記号	名称				長さ		
ALG9	アスパラギン 結合型 グリコシル化 9, アルファ- 1,2- マンノシル トランス フェラーゼ ホモログ	Chr. 11 - 111652919 - 111742305	Hs.50385 0	NM_02 4740.2	68	4-5	541- 600
AKAP8 L	Aキナーゼ (PRKA) アンカー タンパク質 8様	Chr.19: 15490859 - 15529833	Hs.39980 0	NM_01 4371.3	75	12-13	1596- 1670
APLP2	アミロイド ベータ (A4) 前駆体様 タンパク質2	Chr. 11 - 129939716 - 130014706	Hs.37024 7	NM_00 114227 6.1	102	14-15	2029- 2132
ARAF1	v-raf マウス 肉腫 3611 ウイルス がん遺伝子 ホモログ	Chr. X - 47420578 - 47431320	Hs.44664 1	NM_00 1654.4	74	10-11	1410- 1475
ATP6V1 H	ATPase, H ⁺ 輸送, リソソーム 50/57kDa, V1, サブユニット H	Chr.8: 54628115 - 54755850	Hs.49173 7	NM_01 5941.3	102	13-14	1631- 1732

10

20

30

40

BNIP3L	BCL2/ アデノウイルス E1B 19kDa 相互作用 タンパク質 3様	Chr.8: 26240523 – 26270644	Hs.13122 6	NM_00 4331.2	69	2-3	374- 342
BRAF	v-raf マウス 肉腫 ウイルス がん遺伝子 ホモログB1	Chr. 7 - 140433812 – 140624564	Hs.55006 1	NM_00 4333.4	77	1-2	165- 233
C21ORF 7	染色体21 オープン リーディング フレーム7	Chr.21: 30452873 – 30548204	Hs.22280 2	NM_02 0152.3	76	-	611- 686
CD59	CD59分子, 補体調節 タンパク質	Chr. 11 - 33724556 - 33758025	Hs.27857 3	NM_20 3331.2	70	3-4	193- 264
COMM D9	COMM ドメイン 含有9	Chr.11: 36293842 – 36310999	Hs.27983 6	NM_00 110165 3.1	85	2-3	191- 275
CTGF	結合 組織 増殖因子	Chr. 6 - 132269316 - 132272518	Hs.41003 7	NM_00 1901.2	60	4-5	929- 990
ENPP4	エクト ヌクレオチド ピロホス ファターゼ/ ホスホジ エステラーゼ4	Chr.6: 46097701 – 46114436	Hs.64349 7	NM_01 4936.4	82	3-4	1221- 1303
FAM131 A	配列類似 ファミリー 131, メンバーA, 転写産物 変異体2	Chr.3: 184053717 – 184064063	Hs.59130 7	NM_00 117109 3.1	64	4-5	498- 561

10

20

30

40

FLJ10357	Rho グアニン ヌクレオチド 交換因子 (GEF) 40 (ARHGEF40)	Chr.14: 21538527 - 21558036	Hs.35125	NM_01 8071.4	102	16-17	3557- 3658
FZD7	frizzled ホモログ7 (ショウジョウ バエ)	Chr. 2 - 202899310 - 202903160	Hs.17385 9	NM_00 3507.1	70	1-1	1-70
GLT8D1	グリコシル トランス フェラーゼ8 ドメイン 含有1, 転写産物 変異体3	Chr.3: 52728504 - 52740048	Hs.29730 4	NM_00 101098 3.2	87	4-5	924- 1010
HDAC9	ヒストン デアセチラーゼ 9, 転写産物 変異体6	Chr.7: 18535369 - 19036993	Hs.19605 4	NM_00 120414 4.1	69	11-12	1777- 1845
HSF2	熱ショック 転写因子2, 転写産物 変異体1	Chr.6: 122720696 - 122754264	Hs.15819 5	NM_00 4506.3	82	10-11	1324- 1405
Ki-67	モノクローナル 抗体Ki-67 によって 同定される 抗原	Chr. 10 - 129894923 - 129924655	Hs.68982 3	NM_00 114596 6.1	78	6-7	556- 635

10

20

30

KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten ラット 肉腫 ウイルス がん遺伝子 ホモログ	Chr. 12 - 25358180 - 25403854	Hs.50503 3	NM_00 4985.4	130	4-5	571- 692
LEO1	Leo1, Paf1/RNA ポリメラーゼ II複合体 コンポーネント ホモログ (S. セレビスエ)	Chr.15: 52230222 - 52263958	Hs.56766 2	NM_13 8792.3	122	10-11	1753- 1874
MORF4 L2	モーターリテイ 因子4様2, 転写産物 変異体1	Chr.X: 102930426 - 102943086	Hs.32638 7	NM_00 114241 8.1	153	5-5	1294- 1447
NAP1L1	ヌクレオソーム アセンブリ タンパク質1様1	Chr. 12 - 76438672 - 76478738	Hs.52459 9	NM_13 9207.2	139	16-16	1625- 1764
NOL3	核小体 タンパク質3 (CARDドメイン を持つ アポトーシス 抑制因子), 転写産物 変異体3	Chr.16: 67204405 - 67209643	Hs.51366 7	NM_00 118505 7.2	118	1-2	131- 248
NUDT3	nudix (ヌクレオシド 二リン酸 結合成分X)型 モチーフ3	Chr.6: 34255997 - 34360441	Hs.18888 2	NM_00 6703.3	62	2-3	500- 561

10

20

30

OAZ2	オルニチン デカルボ キシラーゼ アンチ ザイム2	Chr.15: 64979773 – 64995462	Hs.71381 6	NM_00 2537.3	96	1-2	189- 284
PANK2	パントテン酸 キナーゼ2	Chr.20: 3869486 – 3904502	Hs.51685 9	NM_02 4960.4	126	4-5	785- 910
PHF21A	PHD フィンガー タンパク質 21A, 転写産物 変異体1	Chr.11: 45950870 – 46142985	Hs.50245 8	NM_00 110180 2.1	127	16-17	2241- 2367
PKD1	多発性 嚢胞腎1 (常染色体 優性), 転写産物 変異体2	Chr.16: 2138711 – 2185899	Hs.75813	NM_00 0296.3	110	16-17	7224- 7333
PLD3	ホスホ リパーゼD ファミリー, メンバー3, 転写産物 変異体1	Chr.19: 40854332 – 40884390	Hs.25700 8	NM_00 103169 6.3	104	6-7	780- 883
PNMA2	パラネオ プラスチック 抗原MA2	Chr. 8 - 26362196 - 26371483	Hs.59183 8	NM_00 7257.5	60	3-3	283- 343
PQBP1	ポリ グルタミン 結合 タンパク質1, 転写産物 変異体2	Chr.X: 48755195 – 48760422	Hs.53438 4	NM_00 103238 1.1	68	2-3	157- 224
RAF1	v-raf-1 マウス 白血病 ウイルス がん遺伝子 ホモログ1	Chr. 3 - 12625100 - 12705700	Hs.15913 0	NM_00 2880.3	90	7-8	1186- 1277

10

20

30

40

RNF41	リング フィンガー タンパク質 41, 転写産物 変異体4	Chr.12: 56598285 – 56615735	Hs.52450 2	NM_00 124282 6	72	2-3	265- 336
RSF1	リモデリング および スペーシング 因子1	Chr.11: 77377274 – 77531880	Hs.42022 9	NM_01 6578.3	60	7-8	2804- 2863
RTN2	レディ キュロン2, 転写産物 変異体1	Chr.19: 45988550 – 46000313	Hs.47517	NM_00 5619.4	87	9-10	1681- 1766
SMARCD3	SWI/SNF 関連, マトリックス 関連, クロマチンの アクチン 依存性 レギュ レーター, サブ ファミリーd, メンバー3, 転写産物 変異体3	Chr.7: 150936059 – 150974231	Hs.64706 7	NM_00 100380 1.1	109	8-9	986- 1094
SPATA7	精子形成 関連7, 転写産物 変異体2	Chr.14: 88851988 – 88904804	Hs.52551 8	NM_00 104042 8.3	81	1-2	160- 241
SST1	ソマト スタチン 受容体1	Chr.14: 38677204 – 38682268	Hs.24816 0	NM_00 1049.2	85	3-3	724- 808

10

20

30

SST3	ソマト スタチン 受容体 3	Chr.22: 37602245 – 37608353	Hs.22599 5	NM_00 1051.4	84	2-2	637- 720
SST4	ソマト スタチン 受容体 4	Chr.20: 23016057 – 23017314	Hs.67384 6	NM_00 1052.2	104	1-1	91-194
SST5	ソマト スタチン 受容体5, 転写産物 変異体1	Chr.16: 1122756 – 1131454	Hs.44984 0	NM_00 1053.3	157	1-1	1501- 1657
TECPR2	テクトニン ベーター プロペラ リピート 含有2, 転写産物 変異体2	Chr.14: 102829300 – 102968818	Hs.19566 7	NM_00 117263 1.1	61	12-13	3130- 3191
TPH1	トリプト ファン ヒドロキシ ラーゼ1	Chr. 11 - 18042538 - 18062309	Hs.59199 9	NM_00 4179.2	145	1-2	73-219
TRMT1 12	tRNA メチル トランス フェラーゼ 11-2 ホモログ (S. セレビシエ)	Chr.11: 64084163 – 64085033	Hs.33357 9	NM_01 6404.2	91	1-2	45-135
VMAT1	溶質 輸送体 ファミリー 18 (小胞 モノ アミン), メンバー1	Chr. 8 - 20002366 - 20040717	Hs.15832 2	NM_00 3053.3	102	1-2	93-196
VMAT2	溶質 輸送体 ファミリー 18 (小胞 モノ アミン), メンバー2	Chr. 10 - 119000716 - 119037095	Hs.59699 2	NM_00 3054.4	60	9-10	896- 957

10

20

30

40

VPS13C	液胞 タンパク質 選別13 ホモログC (S. セレビスエ), 転写産物 変異体2B	Chr.15: 62144588 – 62352647	Hs.51166 8	NM_00 101808 8.2	65	69-70	9685- 9749
WDFY3	WD リピート および FYVE ドメイン 含有3	Chr.4: 85590690 – 85887544	Hs.48011 6	NM_01 4991.4	81	64-65	10190- 10270
ZFHX3	ジンク フィンガー ホメオ ボックス3, 転写産物 変異体B	Chr.16: 72816784 – 73092534	Hs.59829 7	NM_00 116476 6.1	68	5-6	886- 953
ZXDC	ジンク フィンガーC, 転写産物 変異体2	Chr.3: 126156444 – 126194762	Hs.44004 9	NM_00 104065 3.3	61	1-2	936- 1001
ZZZ3	ジンク フィンガー, ZZタイプ 含有3	Chr.1: 78030190 – 78148343	Hs.48050 6	NM_01 5534.4	62	13-14	2909- 2971

【0285】

数学的に導出される (MAARC-NET) スコアリングシステムのための最小遺伝子セットの説明-四つの分類アルゴリズム (SVM、LDA、KNN、およびベイズ) ならびに10分割交差検証デザインを使って、血液におけるGEP-NETの同定のための分類器を構築した。Modlin I, Drozdov I, Kidd M「The Identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood」Plos One 2013, e63364参照。これらの分類器をトレーニングセットで構築し、対照例と腫瘍例との間で有意にアップレギュレートされている特徴を、t検定によって計算した。図3との関連において述べると、表2に取り上げた51の遺伝子を調べることで、少なくとも22の遺伝子を含めれば、正確な (>0.85) 分類器を構築するのに十分であることが確かめられた。図3は、10分割交差検証の結果を使って得られた、GEP-NET試料中で有意にアップレギュレートされている遺伝子 (p<0.05) の27個までの逐次的付加を使った各分類器アルゴリズムの予測正確度を示している。逐次的に付加された27の遺伝子を使ってGEP-NET血液試料を対照血液試料から識別するためのSVM、LDA、KNN、およびベイズアルゴリズムの平均正確度は同等であった-それぞれ0.89 (0.85~1.0)、0.89 (0.86~0.93)、0.88 (0.85~0.93)、および0.86 (0.85~0.93)。4つの分類器の「多数決」的組み合わせにより、0.88の正確度が達成された。正確な分類器を構築するのに十分な前記少なくとも22の遺伝子を使ってMAARC-NETスコアリングシステムを開発した。それら22の遺伝子を表3に取り上げる。

【0286】

(表3) 数学的に導出されるMAARC-NETスコアリングシステムに含まれる22の遺伝子

	変化倍率	p値	調整p値
PNMA2	0.819515	6.74E-21	3.43E-19
NAP1L1	0.662434	4.9E-18	1.25E-16
FZD7	0.799858	3.82E-15	6.5E-14
SLC18A2	0.524046	1.08E-12	1.37E-11
NOL3	0.809571	7.22E-10	7.36E-09
SSTR5	0.877322	1.64E-09	1.4E-08
TPH1	0.459185	1.75E-07	1.27E-06
RAF1	0.316509	1.54E-06	7.86E-06
RSF1	0.530054	1.74E-06	8.07E-06
SSTR3	0.555269	3.82E-06	1.62E-05
SSTR1	0.493052	1.73E-05	6.81E-05
CD59	0.26257	2.7E-05	9.82E-05
ARAF	0.228332	4.07E-05	0.000138
APLP2	0.228153	4.42E-05	0.000141
KRAS	0.205822	9.92E-05	0.000298
MORF4L2	0.319826	0.000169	0.000453
TRMT112	0.269618	0.001125	0.002524
MKI67	0.191245	0.003468	0.007074
SSTR4	0.313807	0.003734	0.007324
CTGF	0.196845	0.007665	0.01303
SPATA7	0.288625	0.01467	0.02338
ZFHX3	0.13248	0.031354	0.045687

10

20

30

40

50

【 0 2 8 7 】

数学的に導出されるMAARC-NETスコアリングシステムの精密化-PCRに基づく個々の遺伝子発現をスコアに含める。Modlin I, Drozdov I, Kidd M, Plos One 2013参照。このスコアは「多数決」戦略に基づいており、試料を「正常」とコールして0のスコアを与えるか、「腫瘍」とコールして「1」とスコアリングする二項分類システムから開発された。スコアは0（4つがすべて「正常」とコール）から4（4つがすべて「腫瘍」とコール）までの

範囲をとりうる。各「コール」は、4つの異なる学習アルゴリズム、すなわちサポートベクターマシン（SVM）、線形判別分析（LDA）、K最近傍法（KNN）、および単純ベイズ（Bayes）のうちの1つの二値結果（正常に対する「0」か腫瘍に対する「1」のどちらか）である。これら4つの学習アルゴリズムのそれぞれを、67の対照と63のGEP-NENを含む内部トレーニングセットでトレーニングした。このトレーニングセットでは、t検定を使って、差次的に発現する遺伝子（対照対GEP-NEN）を有意と同定した。このトレーニングセットに基づいて、学習アルゴリズムのそれぞれを、正常遺伝子発現と腫瘍遺伝子発現とを少なくとも $p < 0.05$ の有意水準内で弁別するようにトレーニングした。多数決戦略に従い、「正常」コールが2つ未満の試料はGEP-NENと分類される。図4Aとの関連において述べると、試料の監査により、対照の85%はスコア「0」を呈することが確かめられた。「0」とスコアリングされた腫瘍はなかった。ROC分析では、正常試料（対照）対腫瘍に関して、2というスコアがカットオフであることが確かめられた（スコア >2 ）。このアプローチは、2つの独立セットにおけるGEP-NETの同定に関して、91~97%の正答率を呈し、感度および特異度は85~98%および93~97%であった。Modlin I, Drozdov I, Kidd M, Plos One 2013参照。

10

【0288】

これらのデータは、最初に130試料（対照は $n=67$ 、NETは $n=63$ ）の試験データセットから得られた。この試験セットは、処置済みの安定疾患（SD: $n=35$ ）および無処置の進行性疾患（PD: $n=28$ ）と臨床的に規定される2種類のNETを伴っている。分類アルゴリズムも、腫瘍コールを「処置済み」および「無処置」という2つのユニットに分離した。そこで、各特定試料に対して「正常」、「腫瘍（処置済み）」および「腫瘍（無処置）」という3つの可能なコールを表現するように、0~4の二項分類を修正した。

20

【0289】

修正された多数決戦略を生成するためにいくつかの規則を実装した。「正常」コールには0という値を割り当て、腫瘍「処置済み」コールには1という値を割り当て、腫瘍「無処置」コールには2という値を割り当てた。例えば、もし試料が4つの「正常」コールをもたらずなら、各コールに対して0という値が割り当てられるので、スコアは合計0になる。もし試料が4つの腫瘍「処置済み」コールをもたらずなら、コールには1という値が割り当てられ、よってスコアは合計4になる。試料が4つの腫瘍「無処置」コールをもたらずなら、それぞれに「2」が割り当てられ、よってスコアは合計8になる。したがってこの修正多数決戦略におけるスコアは0と8の間で変化する。

30

【0290】

試験データセット（ $n=130$ ）の検査を使って、この修正された多数決によるスコアが「処置」応答の尺度として役立ちうるかどうかを確立した。図4Aに示す公表された0~4のスコアと同様に、NET患者の対部分は、図4Bに示すように、 >2 の修正多数決スコアを呈した。図4Cとの関連において述べると、多数決スコアと修正多数決スコアとは有意に関連した（ $R^2=0.89$ 、 $p<0.0001$ ）。

【0291】

図5Aとの関連において述べると、試験セット中のデータの解析により、修正された数学的に導出されるスコア（0~8）は対照と比較して腫瘍では有意に上昇しており、SDと対比してPDでは最も高いことが確かめられた。

40

【0292】

図5Bとの関連において述べると、対照対GEP-NET（SDとPDを合わせたもの）の受信者動作特性（ROC）曲線を作成した。ROC曲線は、予測因子にとって可能な感度と特異度の潜在的組み合わせのセットの一般化である。ROC曲線は、診断テストの可能な異なるカットポイントについて、真陽性率（感度）を偽陽性率（1-特異度）に対してプロットしたものである。図5Bは、試験セットおよび対照試料のコホートにおける感度値の分布と特異度値の分布との間の機能的関係のグラフ表現である。曲線下面積（AUC）は（1）修正された数学的に導出されるスコアおよび（2）受信者動作特性（ROC）曲線の診断正確度の総合的指標である。AUCは「台形公式」によって決定することができる。所与のROC曲線について、デ

50

ータポイントを直線分でつなぎ、横座標から各データポイントに垂線を引き、そうして構築された三角形および台形の面積の和を算出する。

【0293】

図5BのROC曲線により、修正された数学的に導出されるスコアは、対照とGEP-NETとを弁別するために利用しうることが確かめられる -AUC>0.98および $p<0.0001$; *対照に対して $p<0.05$; #SDに対して $p<0.05$ （両側マン・ホイットニーU検定）を呈する。

【0294】

次に、修正された数学的に導出されるスコアを、独立セット（SD: n=111、PD: n=48）で検討した。図6Aとの関連において述べると、この独立セットではスコアが有意に上昇しており、 $p<0.0001$ を呈した。図6Bとの関連において述べると、SD患者およびPD患者における修正された数学的に導出されるスコアの頻度分布プロットにより、PD試料の方が高いスコアを呈し、#SDに対して $p<0.0001$ （両側マン・ホイットニーU検定）であることが確認された。

【0295】

図7Aに関して述べると、修正された数学的に導出されるスコアを利用してSDをPDから弁別することができるかどうかを決定するために、第2のROC曲線を作成した。この試験セット（SD: n=35、PD: n=28）では、ROC分析により、このスコアを使ってPD腫瘍をSD腫瘍から0.93のAUCで弁別できることが確かめられた。>6.5のスコアカットオフ（すなわち ≥ 7 のスコア）は、PDの検出に関して85%の感度および83%の特異度を有した（尤度比:4.97）。

【0296】

図7Bとの関連において述べると、独立セット（SDはn=111、PDはn=48）においてSDとPDとを弁別するための、修正された数学的に導出されるスコアリングシステムの有用性を評価した。正しくコールされたパーセンテージは、 ≥ 7 のカットオフを使うと、70~90%の範囲で変化した。SDの場合、 ≥ 7 というカットオフを使うと、NETの89%は正しく予測され、一方、PDの67%は正しく予測された。性能マトリックスは感度=67%、特異度=89%、PPV=73%およびNPV=86%であった。したがってこのデータは、0~8の範囲にわたる数学的に導出されるMAARC-NETスコアが、対照とGEP-NETとを区別することに有用性を有することを示している。

【0297】

「NETEST1」へのスコアリングシステムの応用およびノモグラムの開発-対照とNETとの弁別に関して、 ≥ 3 のカットオフは95%の感度および94%の特異度を有する。 ≥ 2 のカットオフを使用すれば感度を98%に改良することができる。SDとPDとを弁別するには、 ≥ 7 のカットオフを使用することができる（85%の感度および83%の特異度）。 ≥ 5 のカットオフを使用すれば感度を96%に改良することができる。

【0298】

したがって数学的に導出されるMAARC-NETスコアは、0~2（対照）；2~5（SD）；および5~8（PD）の範囲をとる。これらのスコアは表4に表示するようにパーセンテージに変換することができる。

【0299】

（表4）数学的に導出されるスコアパーセンテージ

数学的に導出される スコア	0-2	2-5	5-7	7-8
疾患ノモグラム スコア	0	0-55%	55-75%	75-100%
		低	中	高

【0300】

図8との関連において述べると、表4のスコアパーセンテージは「NETest1」を表現するノモグラム内に表示することができる。NETest1ノモグラムは、修正された数学的に導出されるスコアが得られる様子、およびそれが患者をGEP-NENの異なるクラス（疾患なし、安定疾患、または進行性疾患）に類別する様子を明示している。

【0301】

図9との関連において述べると、NETest1ノモグラムの有用性を評価した。図8のNETest1ノモグラムを使ったSDおよびPDの正しい予測に関する値を示す。総合すると、NETest1ノモグラムは、SD患者の80%を、低または中間疾患活動性を呈すると同定し、PD患者の84%を、高疾患活動性を呈すると同定した。

10

【0302】

「NETEST2」へのスコアリングシステムの応用およびノモグラムの開発-安定疾患または進行性疾患であると臨床的に規定された患者（最善の臨床判断および/またはイメージングデータ）におけるMAARC-NETによるNETestスコア（0~8）を調べた。試験セット（図10A）と独立セット（図10B）のどちらにおいても、サブタイプごとのスコアの分布頻度は、SD患者が4というNETest中央値を有し、PD患者は7~8の範囲にあることを明示している。ただし、SD患者が>4のMAARC-NETによるスコアを有する場合も、PDが<7のスコアを呈する場合もある。

【0303】

全患者群（試験セット+独立セット）を評価したところ、最も高頻度のSDスコアは4であり（30%-図11A）、一方、PDの46%は8のスコアを有すること（図11A）が明示された。リスク確率評価により、0~5の範囲にあるNETestスコアは>90%の確かさでSDと関連していることが確かめられた（図11B）。8のスコアはほぼ間違いなくPDであった（>90%）。しかし、6および7のスコアではSDとPDとを正確に弁別することができなかった。

20

【0304】

図11Aおよび図11Bでのこれらの結果に基づいて、リスク値を含むように図8のNETest1ノモグラムを改訂した。図12のNETest2aノモグラムは、NETestを含むと共に、スコアおよびリスク類別を含んでいる。

【0305】

リスク評価NETest2aノモグラムを改訂するために、SD試料およびPD試料における個々の遺伝子発現を評価することができる。SD試料およびPD試料中で最も差次的に発現している遺伝子を同定し、それらを決定木に使用して、あるNETestスコアがSDであるかPDであるかを規定するための規則を作成した。このアプローチがNETest2の基礎となる。

30

【0306】

5というNETestスコアではSD試料が同定される見込みが>90%になる（図11~12に示すとおり）。5とスコアリングされた患者間（SD対PD）で個々の51の遺伝子発現プロファイルと比較したところ、候補分別マーカーとしてSMARCD3およびTPH1の発現が同定された。

SMARCD3 $\leq$ 0.13かつTPH1<4であれば、PDとコールするという規則を使用する。

【0307】

これにより、進行性疾患の規定における100%の正確度が可能になった。

40

【0308】

6というNETestスコアでは、SD試料をPD試料から弁別する見込みが約50%になる。遺伝子発現プロファイル分析により、VMAT1およびPHF21Aが候補として同定された。ROC分析により、PDをSDから弁別するためのそれぞれのAUCは、次のように規定された。

VMAT1:ROC=0.835

PHF21A:ROC=0.733

【0309】

VMAT1 $\geq$ 0かつPHF21A<1.2であれば、SD

VMAT1 $\geq$ 0かつPHF21A $\geq$ 1.2であれば、PD

50

という規則を使用する。

【0310】

これにより、進行性疾患の規定における100%の正確度が、またSDの規定における90%の正確度が可能になった。総合正確度は93%であった。

【0311】

7というNETestスコアでは、SD試料をPD試料から弁別する見込みが約50%になる。NETestが6である場合と同様に、遺伝子発現プロファイル分析により、VMAT1とPHF21Aとの両方が候補として同定された。ROC分析により、PDをSDから弁別するためのそれぞれのAUCは、次のように規定された。

VMAT1:ROC=0.835

10

PHF21A:ROC=0.733

【0312】

VMAT1 $\geq$ 0かつPHF21A $>$ 1であれば、SD

VMAT1 $\geq$ 0かつPHF21A $\leq$ 1であれば、PD

という規則を使用する。

【0313】

これにより、進行性疾患の規定に関して100%の正確度が、またSDについては95%の正確度が可能になった。総合的正確度は97.5%であった。

【0314】

8というNETestスコアでは、試料がPDと同定される見込みが $\geq$ 90%になる。ZZZ3の発現が候補として同定された。ROC分析により、この遺伝子に関して、AUCは1.0であると規定された。

20

【0315】

ZZZ3 $\leq$ 14であれば、PD

という規則を使用する。

【0316】

これにより、進行性疾患の規定およびSDからの弁別に関して、100%の正確度が可能になった。

【0317】

図13との関連において述べると、この個別遺伝子発現情報を使って、患者に関して正確な疾患類別プロファイルを与える「NETest2」ノモグラムを仕上げた。図13のNETest2ノモグラムに使用したNETestスコアと個別遺伝子発現情報との組み合わせを、表5にさらに詳述する。

30

【0318】

(表5) NETEST2ノモグラム情報

		正確度
低リスク安定疾患	NETest スコア 0-5	90 – 100%
中間リスク安定疾患 (I)	NETest スコア 6 (低 PHF21A)	90 - 100%
中間リスク安定疾患 (II)	NETest スコア 7 (高 PHF21A)	95 – 100%
中間リスク安定疾患 (III)	NETest スコア 8 (高 ZZZ3)	100%
中間リスク進行性疾患 (I)	NETest スコア 6 (高 PHF21A)	100%
中間リスク進行性疾患 (II)	NETest スコア 7 (低 PHF21A)	97.5 – 100%
高リスク進行性疾患	NETest スコア 8 (低 ZZZ3)	100%

10

20

【 0 3 1 9 】

臨床上重要な遺伝子を規定する-スコアリングシステムをさらに精密化するために、遺伝子クラスター発現を調べ、情報を捕捉するためのアルゴリズムを開発した。個々の遺伝子クラスターには数学的に導出されるMAARC-NETスコアリングシステムを増強しうる生物学的情報が組み込まれている。焦点の一つは、文献によって精選された遺伝子クラスターに合わせることができ、それらを表6に記載する。

【 0 3 2 0 】

(表 6) 各クラスターに含まれる遺伝子

クラスター名	遺伝子
プロリフェローム	Ki67, NAP1L1, NOL3, TECPR2
成長因子シグナローム	ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1
メタボローム	ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3
セクレトーム I (一般)	PNMA2, VMAT2
セクレトーム II (進行性)	PQBP1, TPH1
エピゲノム	MORF4L2, NAP1L1, PQBP1, RNF41, RSF1, SMARCD3, ZFHX3
アポトーム	BNIP3L, WDFY3
プルローム	COMMD9
SSTRオーム	SSTR1, SSTR3, SSTR4, SSTR5

30

40

【 0 3 2 1 】

図14Aには、新形成の特徴が、腫瘍（腺癌）由来の特徴の描写を含めて図解されている。図14Bには、HanahanとWeinbergの分類に基づくNETの特徴が図解されている。

【 0 3 2 2 】

図14に挙げた9つのクラスターに関する値は遺伝子付加から導き出した。遺伝子クラスターに加えて、次に挙げる2つのアルゴリズムも評価した：

1) プロリフェローム、シグナローム、セクレトームII、プルロームおよびエピゲノムの

50

和を含む「PDA」アルゴリズム（PDAアルゴリズムを進行性診断Iともいう）；

2) 疾患に関連する15の遺伝子の発現を含む「NDA」アルゴリズム：これらの遺伝子にはARA F1、BRAF、KRAS、RAF1、Ki67、NAP1L1、NOL3、GLT8D1、PLD3、PNMA2、VMAT2、TPH1、FZD7、MORF4L2およびZFHX3（NDAアルゴリズムを進行性診断IIともいう）。遺伝子を合計し、平均値を導いた。

【0323】

血液試料において前記9つの遺伝子クラスターおよび2つのアルゴリズムの値を評価する前に、これらがNETに関連することを確認するために、NET腫瘍組織におけるそれらの発現を評価した。図15Bおよび図15Aでは、それぞれ、22のNETにおける発現を、正常粘膜（n=10）における発現と比較することができる。評価したところ、これらの9つのクラスターのうちの7つは（正常粘膜との比較で）NETに特異的であることが確かめられた。具体的には、シグナローム、メタボローム、セクレトーム（I）および（II）、エピゲノム、アポプトームおよびSSTRオームの発現が、NETにおいて上昇していた（ $p<0.05$ ）。アポプトーム中の遺伝子はNETでは減少しており、一方、プロリフェロームはNETと正常粘膜との間で相違しなかった。これらのアルゴリズムに関して、図16は、PDAとNDAのそれぞれが、正常粘膜と比較してNET腫瘍組織では有意に増加していたこと（ $p<0.05$ ）を示している。

【0324】

その後、血液試料で各クラスターの発現を評価した。本発明者らは、試験セット（n=130）を調べ、それらがSDまたはPDに関係するかどうかを評価した。図17および表7に示すように対照とSD/PDとの間で遺伝子発現に有意差が認められた。

【0325】

（表7）遺伝子クラスターと臨床アウトカム

クラスター名	Con 対 SD	Con 対 PD	SD 対 PD
プロリフェローム	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
成長因子シグナローム	$p<0.05$	ns	$p<0.05$
メタボローム	ns	$p<0.05$	ns
セクレトーム I (一般)	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
セクレトーム II (進行性)	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
エピゲノム	ns	$p<0.05$	$p<0.05$
アポトーム	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
プルローム	$p<0.05$	$p<0.05$	ns
SSTRオーム	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$

ns = 有意差なし

両側マン・ホイットニーU検定

【0326】

これらのデータは、SDおよびPDを対照から弁別するために、またSDとPDとの間の相違を同定するために、遺伝子クラスターを使用できることを明示している。

【0327】

図18では、遺伝子クラスター結果を独立セット（n=159）で検討し、SDとPDにおいて各クラスターを評価した。独立セットにおいて、プロリフェローム、セクレトーム（II）、プルロームおよびエピゲノムは有意に増加していた。

【0328】

次に、PDAおよびNDAを、2つのデータセット（独立セットおよび試験セット）のそれぞれにおいて評価した。図19Aについて述べると、試験セットでは、2つのアルゴリズムのどちらについても、SDとPDとの間に有意差は同定されなかった。図19Bについて述べると、独立セットではPDAとNDAのそれぞれが上昇していた。

【0329】

次に、各アルゴリズムを複合セット（試験+独立：n=222）に含め、SDとPDとを対比して予測する上でのそれらの有用性を評価した。図20Aについて述べると、複合セットでは

、PDAとNDAはどちらも、SDと比較してPDにおいて上昇していた。図20Bについて述べると、ROC分析により、PDAおよびNDAに関して、表8に列挙する以下のパラメータが確かめられた。

【0330】

(表8) ROC分析パラメータ、複合セットにおけるPDAおよびNDA

	PDA	NDA
AUC	0.72±0.034	0.6±0.038
95% CI	0.652 – 0.785	0.525 – 0.675
p値	<0.0001	0.014
ROCカットオフ	58	74

10

【0331】

試験セット (TDA) および独立セット (IDA) における遺伝子クラスター発現の相違に基づく2つの追加アルゴリズムを評価した。TDAは、試験セットにおいてSDとPDの間で有意に異なる遺伝子クラスターの和を含んだ。

【0332】

これらは、TDA:セクレトーム (I)、プルロームおよびSSTRオーム (TDAアルゴリズムを進行性診断IIIともいう)、ならびにIDA:プロリフェローム、セクレトーム (II)、プルロームおよびエピゲノム (IDAアルゴリズムを進行性診断IVともいう) を含んだ。

【0333】

試験セットおよび独立セットにおいてアルゴリズムのそれぞれを評価した。図21Aとの関連において述べると、試験セットにおいて、TDAは、SDと比較してPDにおいて有意に上昇していた。図21Bとの関連において述べると、独立セットでは、TDAアルゴリズムとIDAアルゴリズムがどちらも有意に上昇していた。

20

【0334】

次に、複合データセットにおいて両アルゴリズムでROC分析を行った。このROC分析により、TDAおよびIDAについて、表9に列挙する以下のパラメータが確かめられた。

【0335】

(表9) ROC分析パラメータ、複合セットにおけるTDAおよびIDA

	TDA	IDA
AUC	0.62±0.04	0.70±0.034
95% CI	0.542 – 0.698	0.637 – 0.770
p値	0.003	<0.001
ROC-カットオフ	>43	>46

30

【0336】

SDとPDとを弁別するためのTDAおよびIDAのアルゴリズム生成ROC曲線を図22Aに示す。SDとPDとを弁別するための各クラスターに関するアルゴリズム生成ROC曲線を図22Bに示す。図22Aおよび図22BのROC曲線は、SDとPDとの弁別に関してAUCが0.51 (GFシグナローム) から0.72 (プルローム) までの範囲にあることを明示している。

40

【0337】

したがって、個々の遺伝子クラスター発現と、その情報を捕捉するアルゴリズムは、臨床観察と相関する生物学的に重要な情報を含有している。これらは临床上重要なMAARC-NE Tスコアリングシステムを規定するための基礎になる。

【0338】

NETEST遺伝子の臨床的有用性の実証-NETestスコアならびに関連する遺伝子クラスターおよびアルゴリズムからのスコアの臨床的有用性を以下に明らかにする。NETの外科的除去が循環遺伝子シグネチャをどのように変化させるかの調査を行うことで、この検査が外科的治療の完全性の尺度としての有用性を有する様子を明らかにした。

【0339】

50

外科処置を受けた29人の患者における手術前のパラメータと手術の>1ヶ月後のパラメータとを調べた。図23Aに示すように、MAARC-NETスコアは、群として、 6.58 ± 1.48 の平均から 3.65 ± 1.6 の平均へと有意に減少した ($p < 0.0001$)。NETのための既知の単一バイオマーカーアッセイにおいて使用される遺伝子クロモグラニンA (CgA) は、図23Bに示すように、有意には減少しなかった ($58.5 \pm 137.9 \text{ ng/ml}$ 対 55.25 ± 154.8)。

【0340】

NETest1がどのように機能するかの検討、すなわち外科的治療前と外科的治療後のNETestスコアの変化を図24に含める。手術前は患者の62%が高疾患区分に含まれており、手術後はそれが0%であった ($\chi^2 = 24$, $p = 5 \times 10^{-8}$)。

【0341】

手術による疾患状況への影響の代替的評価は、外科的アプローチにおけるパーセンテージ変化によって与えられる-残存疾患の証拠なし (R0) と、転移を含む残存疾患の証拠。図25Aに関して述べると、MAARC-NETスコアのレベルは、R0群 (完全な切除) では、R1/R2群 (不完全切除) と比較して、有意に減少した ($p < 0.003$)。

【0342】

手術の役割をより明確にするために、4つのアルゴリズムのそれぞれを調べた。有意な減少がPDA (99.3 ± 21 対 41.1 ± 7.5 , $p < 0.0001$; 図26A)、NDA (45.8 ± 10.3 対 29.6 ± 7.8 , $p < 0.01$; 図26B)、TDA (133.3 ± 32.3 対 43.8 ± 9.3 , $p < 0.0001$; 図26C) およびIDA (86.1 ± 19.3 対 34.1 ± 7.2 , $p < 0.0001$; 図26D) に確かめられた (手術後)。

【0343】

図27に関して述べると、個々のクラスターを調べたところ、手術前と手術後とで、SSTRオーム、プロリフェローム、GFシグナローム、メタボローム、セクレトームI/II、およびエピゲノムの有意な減少が確かめられた。

【0344】

表10に関して述べると、腫瘍組織の外科的除去は、4つのアルゴリズムのうちのそれぞれおよび9つの遺伝子クラスターのうちの6つについて、SDに関するROCカットオフ値と相違しないか、それ未満のレベルへの循環遺伝子発現の減少を伴った。

【0345】

(表10) 外科的摘出、遺伝子クラスター、および各アルゴリズム間の関係

アルゴリズム/ クラスター	p値	変化	手術前	手術後	SDに関する ROC
NDA	0.009	↓	45	30	<74
PDA	<0.0001	↓	99	41	<58
TDA	<0.0001	↓	133	44	<74
IDA	<0.0001	↓	86	34	<46
SSTRオーム	<0.0001	↓	93	23	<25.5
プロリフェローム	<0.0001	↓	34	15	<20
GFシグナローム	0.009	↓	14.8	8	<9
メタボローム	0.004	↓	8.2	6.8	<6.5
セクレトーム (I)	0.004	↓	39.2	19.5	<11
セクレトーム (II)	0.04	↓	2.4	0.85	<1.6
プルローム	NS	↔	0.8	0.8	<0.9
エピゲノム	0.005	↓	48.7	17.7	<2.3
アポトーム	NS	↔	0.72	0.84	>0.5

【0346】

手術を受ける患者は、全員、進行性/活動性疾患を呈するとみなすことができる。手術後に、スコアまたはアルゴリズムは、使用したアルゴリズムに依存して29人の患者中、3~7人 (10~24%) で、進行性疾患を示した。

【0347】

外科手術は循環腫瘍シグネチャを有意に低減し、腫瘍除去の程度についても、残存活動性疾患の証拠についても、証拠を与えることができる。

【0348】

このように、この検査の臨床的有用性は、スコア、アルゴリズムおよびクラスターの検討と、手術前血液と比較した評価とによって、明らかになる。手術後の試料における例えばPDAまたはプロリフェロームの発現上昇の証拠は、残存進行性（高活動性疾患）を示す。

【0349】

図28に、手術に関連するアルゴリズムおよび遺伝子クラスターを含めたNETest3ノモグラムを図解する。組み合わせスコア、および遺伝子クラスターの変化、例えばプロリフェロームの有意な増加が、手術後の疾患再成長を示すであろう。注目すべきは、手術後イメージングではR0患者のうちの $n=1$ （10%）に疾患が同定されたのに対し、1ヶ月の時点で6人（60%）において、遺伝子スコアの上昇が明白であったことである。その後、2人のR0患者が6ヶ月時点で陽性イメージングを発生した。

【0350】

循環NETシグネチャに対する標準薬物療法の効果-標準的な薬学的NET治療法であるソマトスタチン（患者の $>80\%$ の処置に使用される）の効力を、循環NETシグネチャについて評価した。ソマトスタチン類似体による処置を受けた患者であって、イメージングおよび最善の臨床判断によってSD（ $n=63$ ）またはPD（ $n=26$ ）のどちらかとみなされた患者において、シグネチャを評価した。ソマトスタチン類似体の投与を受けていてSDである患者は安定処置患者であるとみなし、一方、ソマトスタチン類似体の投与を受けていてPDである患者は治療に失敗しているとみなした。

【0351】

図29Aに関して述べると、SD群では治療に失敗している患者よりもMAARC-NETスコアが有意に低かった： 3.33 ± 0.21 対 5.77 ± 0.3 （ $p < 0.001$ ）。図29Bに関して述べると、クロモグラニンAは2つの群において有意には相違しなかった（ $44.7 \pm 17.2 \text{ ng/ml}$ 対 102.4 ± 58.7 ）。

【0352】

アルゴリズムを評価したところ、PDとの比較でSDでは、それらのそれぞれにおいて有意差が明示された。具体的には、PDA（ 62.8 ± 11.4 対 153.9 ± 36.2 、 $p < 0.002$; 図30A）、NDA（ 6 ± 0.6 対 13.5 ± 3 、 $p < 0.03$; 図30B）、TDA（ 56.8 ± 7.4 対 154 ± 37.2 、 $p < 0.02$; 図30C）およびIDA（ 51.7 ± 11.1 対 140.5 ± 36 、 $p < 0.0005$; 図30D）。

【0353】

図31に関して述べると、個々のクラスターを検討したところ、SSTRオーム、プロリフェローム、セクレトームII、ブルームおよびエピゲノムは、PD群と比較してSD群では有意に低いことが確かめられた。

【0354】

これらのデータは、ソマトスタチン類似体（SSA）療法を受けているにもかかわらず進行性疾患を呈する患者が、MAARC-NETスコアの増加を呈すると共に、4つのアルゴリズムならびに増殖およびエピゲノムの増加を含む特定遺伝子クラスターのそれぞれの増加を呈することを明示している。それゆえに、SSA処置が有効かどうかを評価するための機序の一つは、これらのパラメータに関するスコアが変化するかどうかを評価することである。しかし、SD群とPD群との間でこれらのパラメータのそれぞれにオーバーラップがあることを考えると、PD群をより良く規定することが役に立つであろう。これを行うために、治療に失敗している患者における循環シグネチャの発現を比較することができる。このアプローチの背後にある仮説は、有効な治療（すなわちSD）はシグネチャを標準化するだろうということである。必然的結果は、PDは正常とは有意に異なるであろうというものである。これを確証するために、ROC分析を使って正常循環転写産物を調べ、PDと比較した。4つのアルゴリズムのすべてと遺伝子クラスターとを調べた。

【0355】

図32では、データの分析により、アルゴリズム（図32A）および選択されたクラスター（図32B）は、対照を、SSAで処置されたPDから弁別することが確かめられた。個々のクラスターに関するデータを表11に含める。

【0356】

10

20

30

40

50

(表 1 1) 不全SSA治療および対照に関する遺伝子クラスターとアルゴリズムのそれぞ
れとの関係

アルゴリズム/ クラスター	AUC	95% CI	p値	PDに関する ROC
NDA	0.98±0.01	0.965-1.00	<0.0001	>3
PDA	0.92±0.04	0.851-0.994	<0.0001	>40
TDA	0.99±0.01	0.975-1.01	<0.0001	>29
IDA	0.91±0.04	0.828-0.998	<0.0001	>31
SSTRオーム	0.98±0.01	0.95-1	<0.0001	>22
プロリフェローム	0.97±0.02	0.94-1	<0.0001	>14
GFシグナローム	0.71±0.07	0.564-0.855	<0.002	>5
メタボローム	0.56±0.07	0.41-0.7	NS	<8
セクレトーム(I)	0.98±0.02	0.944-1	<0.0001	>4
セクレトーム(II)	0.62±0.07	0.486-0.759	NS	>1.6
プルローム	0.61±0.08	0.454-0.763	NS	<0.7
エピゲノム	0.86±0.05	0.756-0.962	<0.0001	>16
アポトーム	0.73±0.06	0.618-0.834	<0.001	<0.95

【0357】

表11のデータに基づいて、SD症例におけるNDAおよびTDA、ならびにSSTRオーム、プロリ
フェローム、およびセクレトーム (I) を調べて、これらのパラメータが治療効力の臨床
評価と相関するかどうかを評価した。

【0358】

個々のアルゴリズムまたは遺伝子クラスターを評価したところ、試料は、症例の33~75
%において、疾患を呈すると類別されることが確かめられた(図33A)。ベストオブスリ
ー (best of 3) スコア (56%) と比較して、SSTRオームおよびプロリフェロームの上昇
の組み合わせでは、進行性疾患を呈すると予測された症例数が最も少なかった (28%) (。
図33B)。したがって、図34を参照しながら述べるが、「NETest4」と名付けたソマトスタ
チン類似体処置患者に関するノモグラムには、MAARC-NETスコアならびにSSTRオーム、プ
ロリフェロームおよびそれらの組み合わせを含める。

【0359】

ソマトスタチン類似体効力の予測に関するNETestおよび遺伝子発現の有用性-治療にお
けるNETestの有用性を評価するために、SSAと、臨床的に規定されたアウトカム (RECIST
基準によるもの) との間の関係性を評価した。28人の患者で、治療前に試料を収集すると共
に、毎月1回、試料を収集した。治療前および治療中は、疾患ステージ分類および疾患パ
ターンの類別を行うために、イメージングを利用することができた (12ヶ月経過観察まで)。
この前向き (prospective) 試料セットにおいて、SSAは、進行性疾患患者の数を有意
に低減させた (図35A)。

【0360】

早期の変化によってアウトカム、すなわち治療に対する応答が予測されるかどうかを評
価するために、SSA処置前に収集した血液試料およびSSA処置中に毎月1回収集した血液試
料でもスコアを決定した。

【0361】

図35Bを参照して説明すると、治療中のどの時点で測定されたNETestスコアの上昇 (活
動性80~100%) も、治療応答性を予測することが、結果から確かめられる。図36Aを参照
して説明すると、NETestの有意な上昇 (80~100%) は、臨床的に有意な疾患 (PD) が検
出される48~252日 (平均105日) 前に起こった。CgAの場合は平均時間が70日であった (。
範囲:0~196日)。NETestの方が情報価値は高く、CgAより早い時点で (p=0.04)、CgAよ
り多くの患者に現れた (100%に高活動性が確認された) (CgAでは、57%が>25%の上昇
を呈した。p=0.016)。

【0362】

10

20

30

40

50

図36Bを参照して説明すると、NETestの上昇（スコア80～100％）は、14人の患者において、画像による同定が可能な疾患進行（241日）より有意に早い時点（94.5日）で起こった（ $p < 0.0001$ 、カイ²=19）。CgAについて同様の分析を行ったところ、これは画像に基づく評価と相違しないことが確かめられた（図36B、185.5日対241日）。CgAの変化が起こるのはNETestより有意に遅かった（ $p = 0.002$ 、カイ²=13.6）。

【0363】

疾患再発の予測に関するNETESTおよび遺伝子発現の有用性-NETESTの有用性。NETest疾患再発の有用性を評価するために、長期前向き研究において、NETestと臨床的に規定されたアウトカム（RECIST基準によるもの）との間の関係性を評価した。34人の患者において、試料を治療前に収集すると共に、試料を最大5年の間隔で収集した。治療前および治療中
10

【0364】

この前向き試料セットでは、初期NETestスコアが、PD患者（中央値:75％、範囲53～94％）ではSD患者（中央値:26％、範囲7～94％； $p = 0.01$ ）と比較して有意に上昇していた（図37A）。8人のSD患者が>40％のレベルを有した。そのうちの7人は、中央値で12.2ヶ月（範囲3.6～57.7；図37B）で疾患再発を起こした。図37Cを参照して説明すると、初期SD患者のうちの7人（NETestスコアが低い者）は、再発疾患を生じなかった。中央経過観察時間は58ヶ月（範囲:32～64）であった。

【0365】

時間の経過と共に16の進行性疾患イベントが同定された。それぞれが、上昇したNETest（スコア>80％）と関連していた。図37Dを参照して説明すると、スコアが上昇していた患者に関して進行までの中央時間は13.4ヶ月（範囲:3.6～57）であった。
20

【0366】

総合すると、NETestが上昇していた24イベント中の23イベントが、中央値約13ヶ月で疾患再発の発生と関連した。一貫して低スコアであった7人中7人が無病（最大5年）であった。この検査の正確度は97％であった。

【0367】

腫瘍増殖およびイメージングの代用尺度としてのNET遺伝子の有用性-組織病理学的パラメータおよびイメージングパラメータの代用マーカーとして機能するNETest遺伝子および
30
遺伝子のクラスターの有用性を評価した。特に、Ki-67インデックス（腫瘍増殖のマーカー）と、ソマトスタチンに基づくイメージング、例えば⁶⁸Ga-PETとに、焦点を当てた。これは、NETestおよびその要素が標準的臨床尺度の補助として臨床的有用性を有しうることを実証するために企てた。一例として、Ki-67測定は組織ベースであり、したがって侵襲性である。血液由来の相関を実証することにより、生検を必要としない腫瘍成長のリアルタイム尺度が提供されるであろう。

【0368】

これらの解析を、2つの別個のデータセット、すなわちデータセット1（ $n = 28$ ）およびデータセット2（ $n = 22$ ）で行った。データセット1には、治療的介入、すなわちペプチド受容体放射性ヌクレオチド療法（PRRT）のために集められた患者が含まれた。データセッ
40
ト2には、安定疾患を呈し、定期的経過観察を受けている患者が含まれた。

【0369】

Ki-67インデックスの代用物:多変量回帰分析では、二つの群のどちらにも、個々の遺伝子発現とKi-67インデックス（腫瘍増殖のマーカー）との間に何ら有意な相関関係は同定されなかった。図38Aおよび図38Bを参照して説明すると、ソマトスタチン受容体発現を調べたところ、各腫瘍群中のKi67との有意な相関関係（ $R = 0.9$ 、 $p = 2 \times 10^{-8}$ ）が確かめられた。

【0370】

NETest中の全遺伝子を調べたところKi-67との有意に高い相関関係が確かめられた（ $R = 0.93 \sim 98$ 、 $p = 10^{-9} \sim 10^{-13}$ 、図38C～E）。最も情報価値の高い一つの遺伝子はSSTR4だっ
50

た（図38D～F）。これらのデータは、第1に、NETestが、全体として、腫瘍の増殖インデックスを決定するための液状生検として使用できること、すなわち組織に基づく組織病理学的測定に代わる代用マーカーになることを実証している。第2に、循環ソマトスタチン受容体遺伝子の発現も、腫瘍増殖の尺度として使用することができる。

【0371】

プロリフェローム+SSTRオームアルゴリズムを進行性診断Vともいい、高関連性遺伝子（KRAS、SSTR4、およびVPS13C）アルゴリズムを進行性診断VIともいい、高関連性遺伝子+SSTRオームアルゴリズムを進行性診断VIIともいう。

【0372】

図39には、遺伝子クラスター（SSTRオームおよびプロリフェローム）またはアルゴリズムのそれぞれとKi-67インデックスとの間の相関関係（線形回帰）を示す。個々の遺伝子クラスターを調べたところ、SSTRオームおよびプロリフェロームはKi-67インデックスと相関することが確認された（ $R=0.16\sim0.25$ 、 $p<0.05$ 、図39A、図39C）。アルゴリズムの解析により、NDAアルゴリズムおよびTDAアルゴリズムはKi-67インデックスと高度に相関し（ $R=0.34\sim0.42$ 、 $p<0.002$ 、図39B、図39F）、一方、PDAおよびIDAはそれほどよくは相関しない（ $R=0.14\sim0.17$ 、 $p=0.06$ 、図39D、図39E）ことが確かめられた。これらの結果は、生物学的に関連する腫瘍情報を含む例えばSSTRオームなどの遺伝子クラスターおよびアルゴリズムを、腫瘍組織増殖の尺度として利用できることを明示している。

【0373】

ソマトスタチンに基づくイメージングとの関連:次に、検査中の遺伝子がソマトスタチンに基づくイメージングから得られる2つの変量、すなわちSUVbmax（腫瘍取り込み量-受容体密度/ターゲット利用可能性の尺度）およびMTV（分子腫瘍体積-腫瘍量の尺度）と相関するかどうかを調べた。多変量回帰分析では、どの単一遺伝子も、SUVmaxと相関することは確かめられなかった。しかし、SSTRオームと、グループとしてのNETest遺伝子はどちらもSUVmaxとよく相関した。両グループにおける相関関係は、SSTRオーム（図40A～B）については $R=0.88\sim0.94$ （ $p<10^{-7}$ ）、NET遺伝子セット（図40C～D）については $R=0.97\sim0.98$ 、 $p<10^{-13}$ の範囲にあった。

【0374】

多変量回帰分析により、グループ1ではMTVのマーカーとしてZFHX3が同定され（ $R=0.98$ 、図41A）、一方、グループ2ではTPH1がMTVと相関した（ $R=0.76$ 、図41B）。

【0375】

SUVmaxと同様に、SSTRオームと、グループとしてのNETest遺伝子は、MTVとよく相関した。両グループにおける相関関係は、SSTRオーム（図41C～E）については $R=0.72\sim0.77$ （ $p<10^{-4}$ ）、NET遺伝子セット（図41D～F）については $R=0.91\sim0.95$ 、 $p<10^{-12}$ の範囲にあった。

【0376】

これらのデータは、NETest中の遺伝子がソマトスタチン類似体に基づく治療法のターゲット利用可能性と相関し、それらを見積もるために使用できると共に、腫瘍量の尺度にもなることを明示している。治療を指揮すると共に、治療の効力を測定するには、これらの局面はどちらも極めて重要である。

【0377】

疾患評価のためのマーカーとしてのZFHX3:図41Aに示すようにZFHX3がMTVの最善のマーカーであると同定されたことから、この遺伝子の発現は腫瘍量およびその変化の尺度として臨床的有用性を有しうることが示唆される。ZFHX3は、細胞周期停止の制御によるニューロン分化の調節に関与するジンクフィンガータンパク質である。それゆえに、ZFHX3発現の喪失と、それに続く細胞周期停止の喪失は、腫瘍増殖ならびに新しい病巣の発生および/または疾患の進行と関係する。

【0378】

ZFHX3の測定値がNETにおける新しい成長/進行のマーカーを与えうるかどうか、そしてZFHX3の変化が治療に対する応答または治療不全（進行）を反映しうるかどうかを調べた。

10

20

30

40

50

この遺伝子の発現を、まず、新しい病変の証拠がある患者において評価した。

【0379】

図42Aを参照して説明すると、新しい病変（イメージングによって同定されるもの）を発生させていた患者が発現するZFHX3は、有意に減少していた。図42Bを参照して説明すると、SDと決定された患者も、進行性の患者より有意に高いレベルを有している。さらにまた、図42Cを参照して説明すると、この遺伝子の発現は、手術後に増加した。

【0380】

図43を参照して説明すると、ある群における長期経過観察（>3年）により、安定なままの患者は、この期間に、ZFHX3発現の変化を示さなかったのに対し、進行性疾患を発生させた患者での発現レベルは有意に低かったことが確かめられた。

10

【0381】

これらのデータは、ZFHX3発現が新しい病変の発生と相関すること、そして疾患進行を明確にするために発現の減少を使用できることを明示している。

【0382】

治療効力の予測に関するNETESTおよび遺伝子発現の有用性-治療におけるNETestの有用性をさらに評価するために、PRRTと、臨床的に規定される（RECIST基準による）アウトカムとの間の関係を評価した。44人の患者において、試料を治療前にも、経過観察時にも収集した。治療前および治療後（3ヶ月および6ヶ月経過観察時）は、疾患ステージ分類および疾患パターンの分類を行うために、イメージングを利用することができた。

20

【0383】

この前向き試料セットでは、放射線治療が、有意に、進行性疾患を伴う患者の数の減少をもたらした（図44A）。治療に回答しなかった患者、すなわち6ヶ月経過観察期間時点で進行性疾患と類別された患者は、NETestスコアの増加を呈した。このスコアは、この時点においてSDを伴う患者では有意に低減していた（図44B）。CgAについては有意な変化が認められなかった（図44C）。

【0384】

NETestの変化は治療応答の変化と一致した（図45）。バイオマーカーとアウトカムに関するマトリックスにより、NETestは89%の正確度、感度75%、特異度100%、PPV100%およびNPV83%を有することが確かめられた（図46A）。図46Bを参照して説明すると、CgAは24%の正確度、感度17%、特異度40%、PPV40%およびNPV17%を有した。NETestはCgAより有意に優れていた（カイ二乗=27.4; $p=1.2 \times 10^{-7}$ ）。

30

【0385】

処置前のNETestスコアおよびグレード分けが利用可能であったので、それらを使って、遺伝子発現と臨床パラメータの組み合わせがアウトカム、すなわち治療に対する応答を予測するかどうかを確かめた。

【0386】

図47Aを参照して説明すると、治療前にレスポnderとノンレスポnderとの間でNETest遺伝子発現レベルのサブセットに有意差があった。これらには、増殖シグナリングに関係する遺伝子（GFシグナローム：ARAF1、BRAF、KRASおよびRAF1）ならびに代謝に関係する遺伝子（ATP6V1H、OAZ2、PANK2、PLD3）が含まれた。具体的に述べると、PRRTレスポnderは、PRRT前に、有意に上昇した増殖因子シグナリング（ 9.4 ± 1.3 対 5.3 ± 0.7 、 $p=0.05$ ）および有意に上昇したメタボローム遺伝子発現（ 4.37 対 2.3 ± 0.6 、 $p=0.03$ ）を呈した。これら2つの「クラスター」（GFシグナローム+メタボローム）を遺伝子発現の和によって「生物学的インデックス」に統合することにより、未来のPRRTレスポnderをノンレスポnderから予測することが可能になった。5.9（標準化された遺伝子発現）のカットオフは、応答の予測に関して>85%の特異度を呈し（>5.9でPRRTレスポnderが予測され）、 0.74 ± 0.08 のAUCをもたらした（z統計量=2.915、 $p=0.0036$ ）（図47B）。

40

【0387】

腫瘍グレードを除けば臨床パラメータはPRRT応答を予測するものではなかった。低グレード腫瘍は治療に対して応答し（77%）、一方、高グレード病変の約50%は応答と関連し

50

た。グレード分けだけでは65%しか正確でなかった ($p=0.1$)。対照的に、生物学的インデックス (「GFシグナローム」+「メタボローム」) と腫瘍グレードとの組み合わせを含む「予測指数」の方が有意に正確だった (92%)。予測指数は、処置応答の予測に関して組織学的グレード単独 ($AUC=0.66$) より有意に良い AUC (0.90 ± 0.07) (面積間の差0.23、 z 統計量2.25、 $p=0.024$) を有した (図47C)。

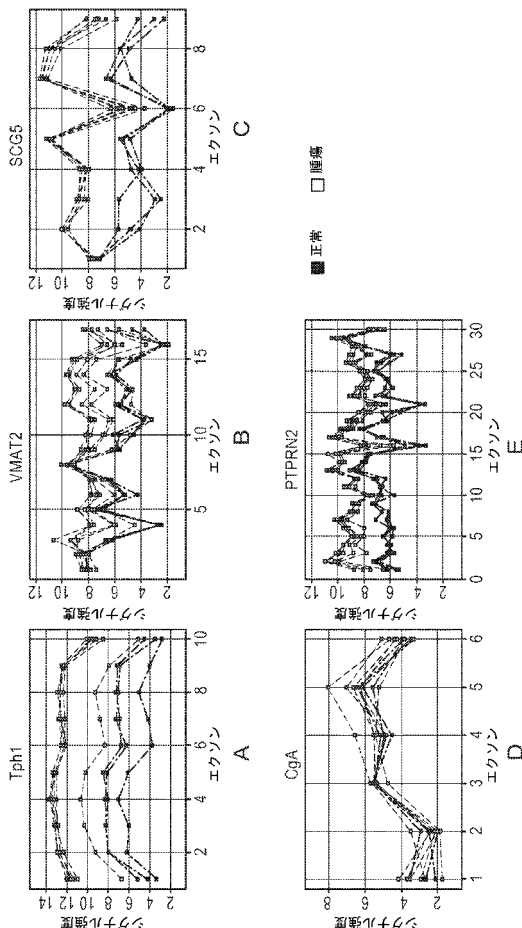
【0388】

予測指数は臨床的に有用であった。患者は、低グレード/高オーム群と高グレード/低オーム群に分離することができた。後者は、低グレード/高オーム群より有意に低いPFS (17ヶ月) を有した (PFSに到達せず、Logランク:26.8; $p<0.0001$:図47D)。ハザード比は53.3だった。

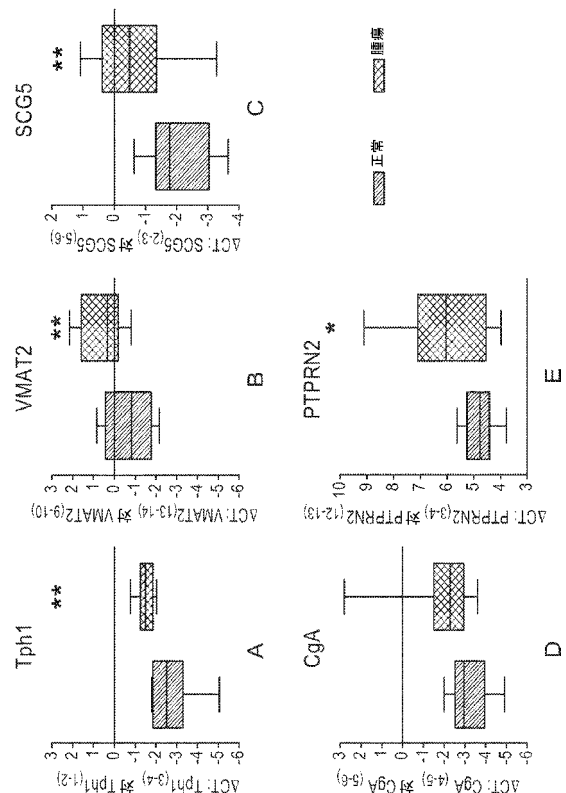
【0389】

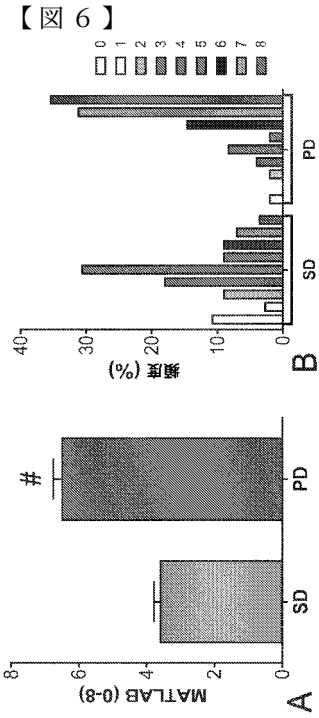
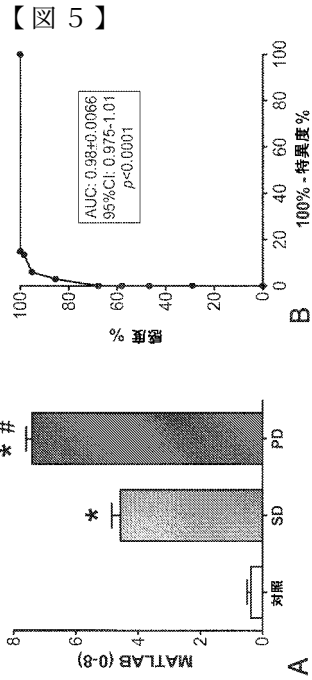
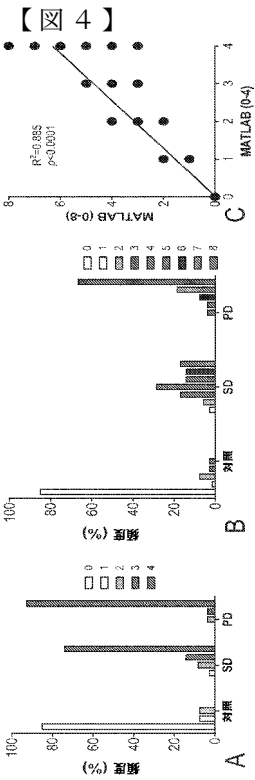
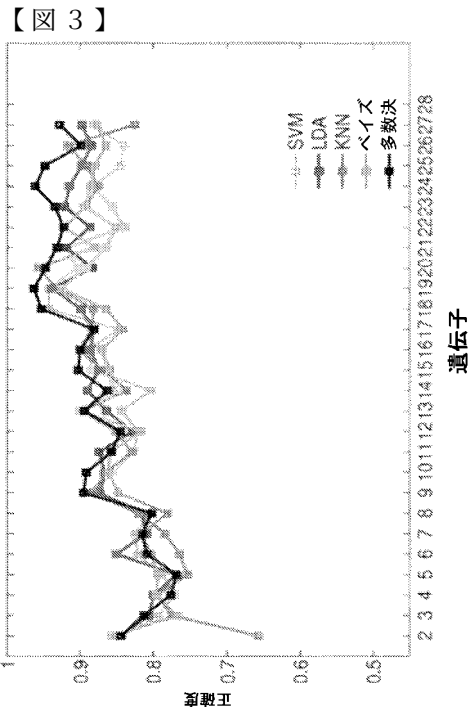
これらの結果は、スコアの変化が処置応答と相関すること、および治療前の循環NET転写産物測定値によってPRRTに対するアウトカムが予測されることを明示している。

【図1】

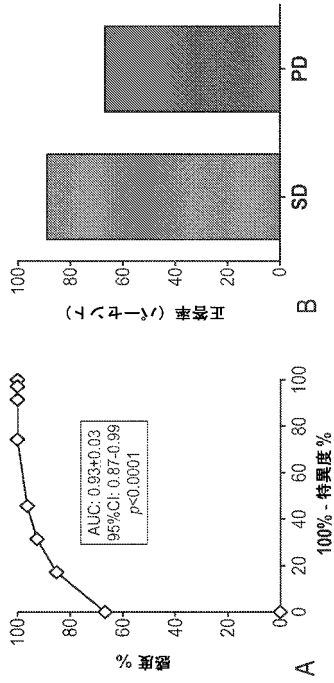


【図2】

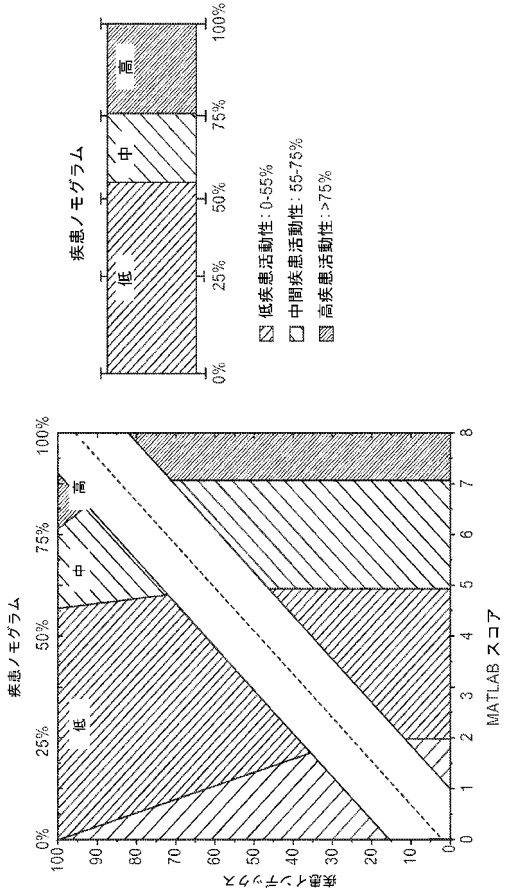




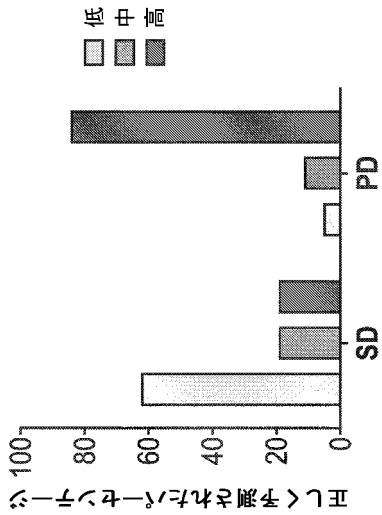
【図 7】



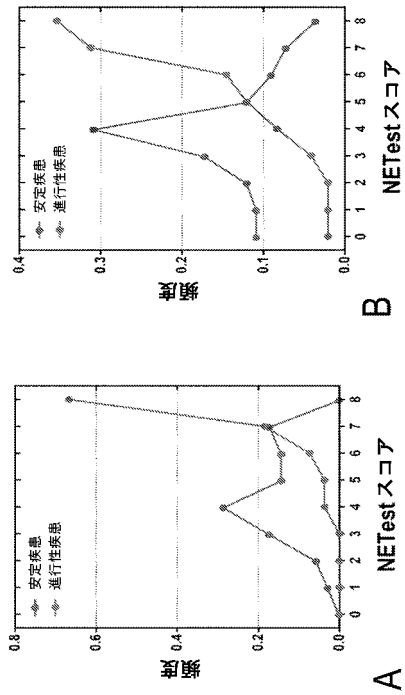
【図 8】

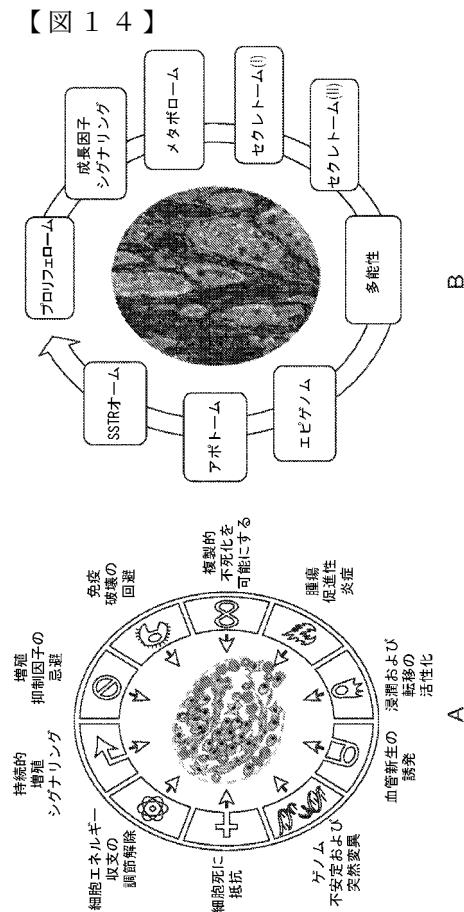
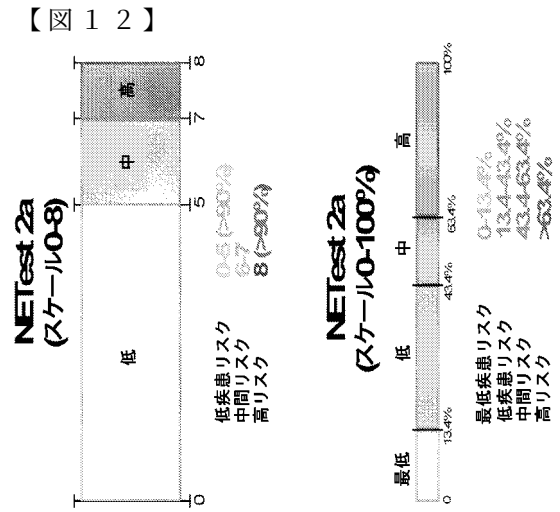
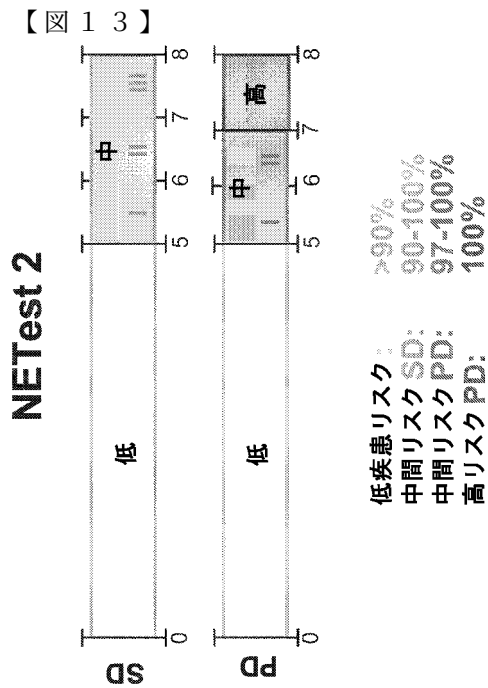
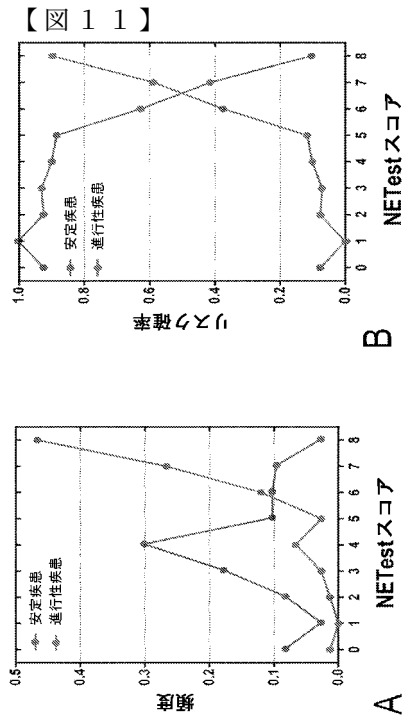


【図 9】

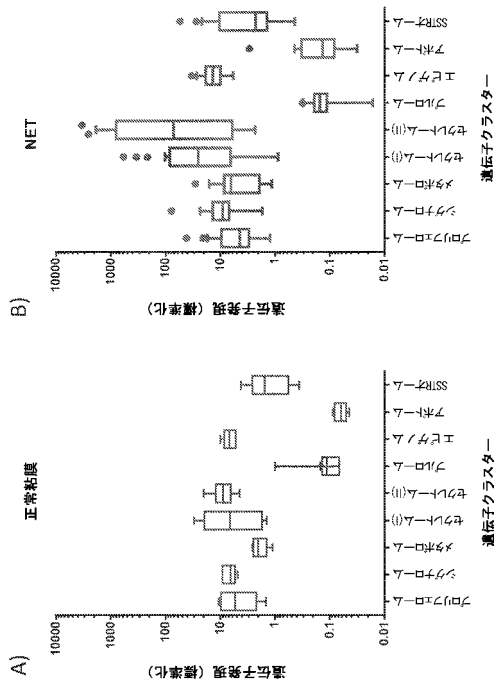


【図 10】

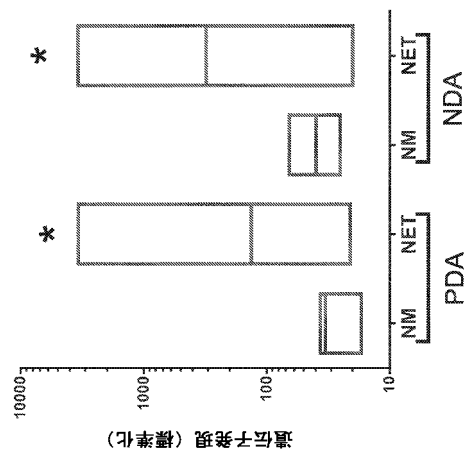




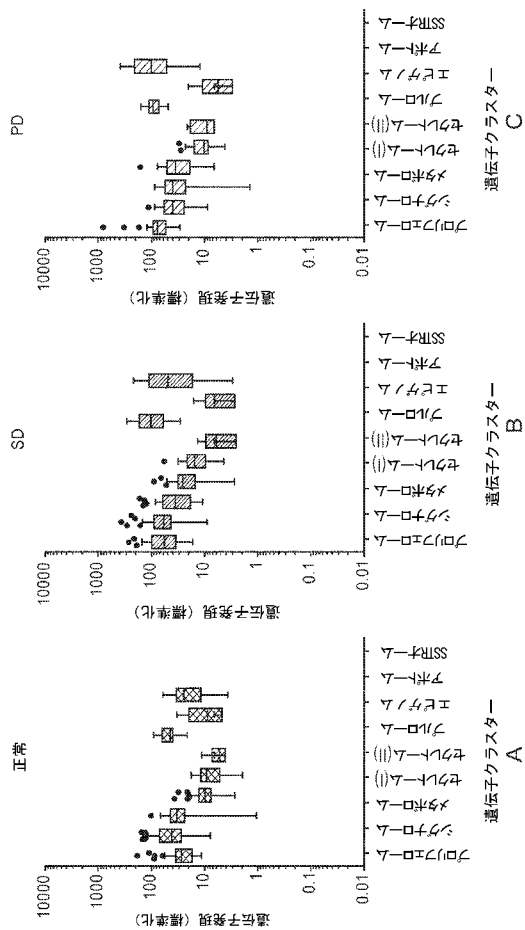
【図 15】



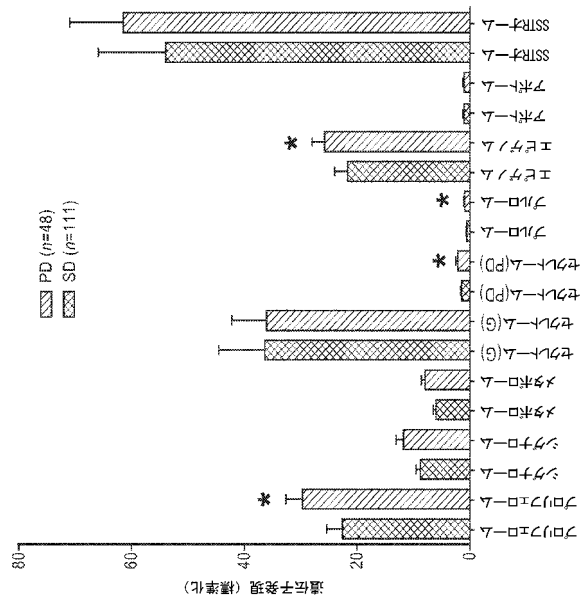
【図 16】



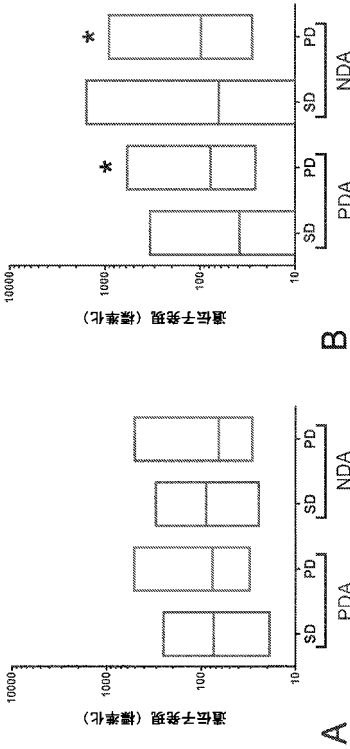
【図 17】



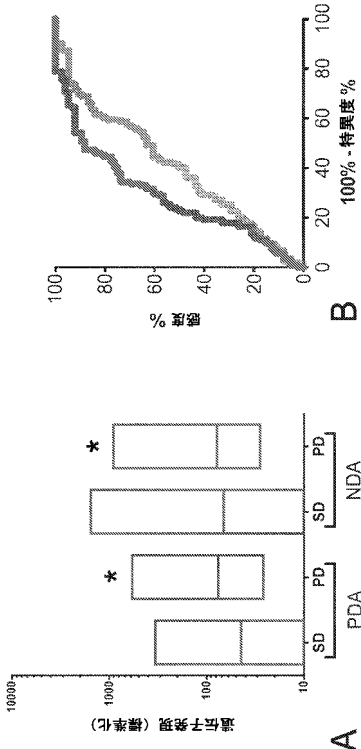
【図 18】



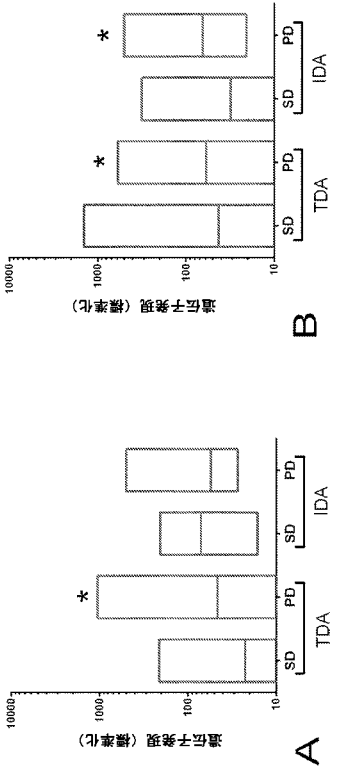
【図 19】



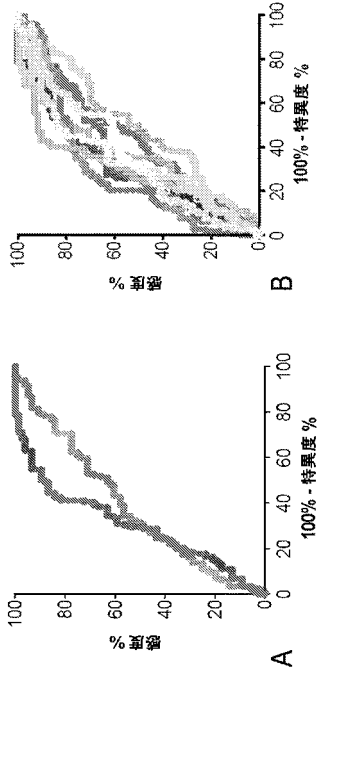
【図 20】

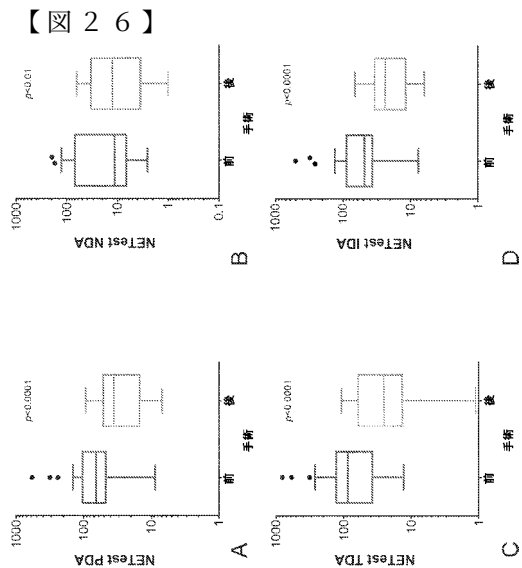
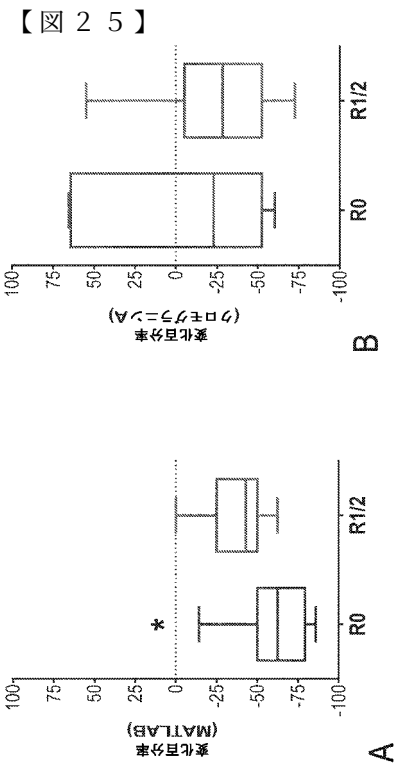
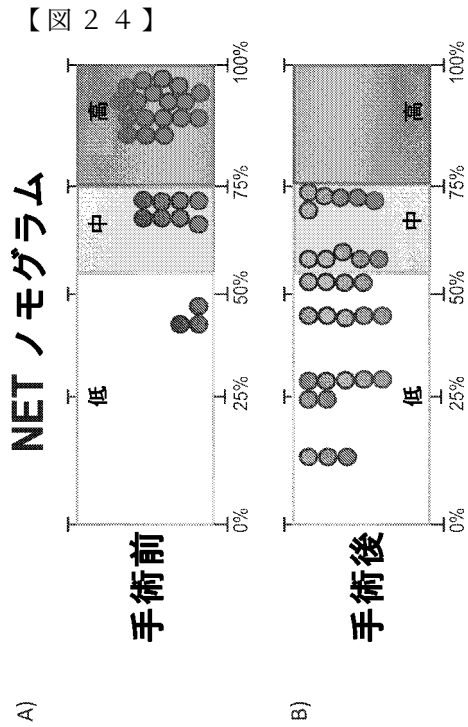
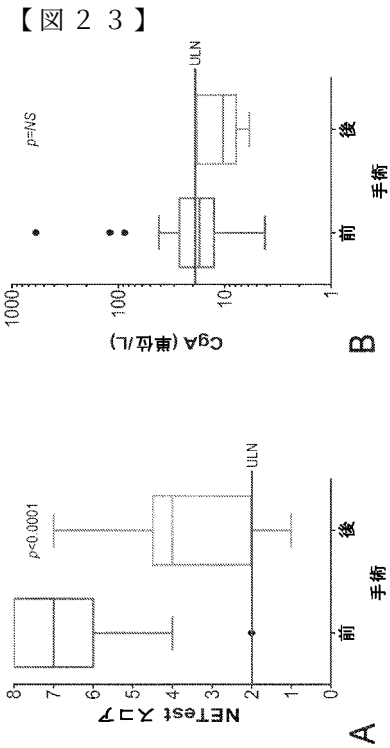


【図 21】

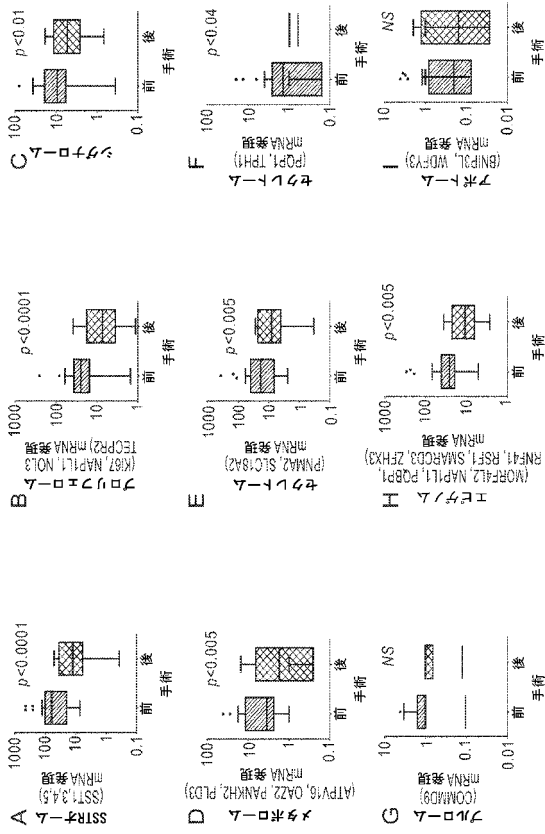


【図 22】

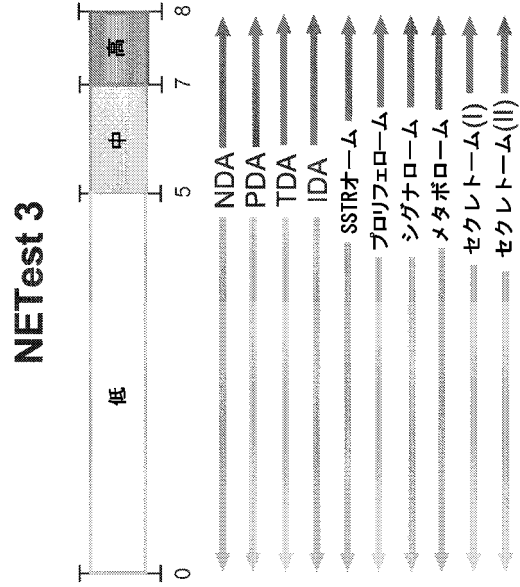




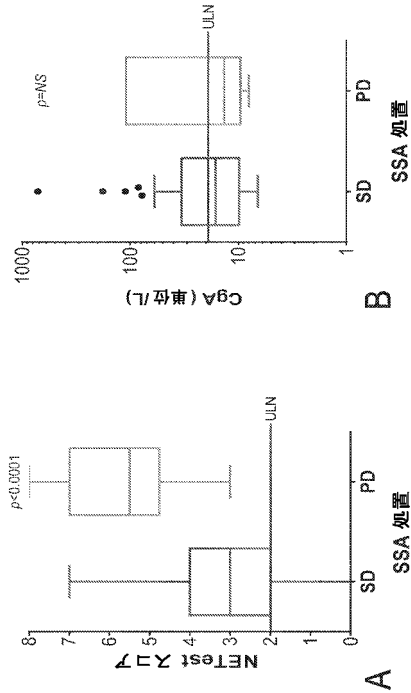
【图 27】



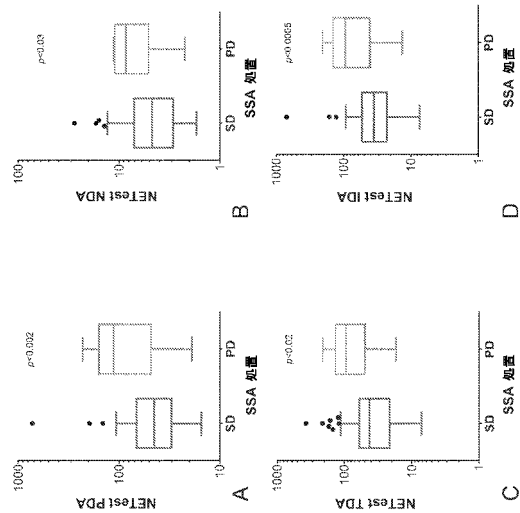
【图 28】



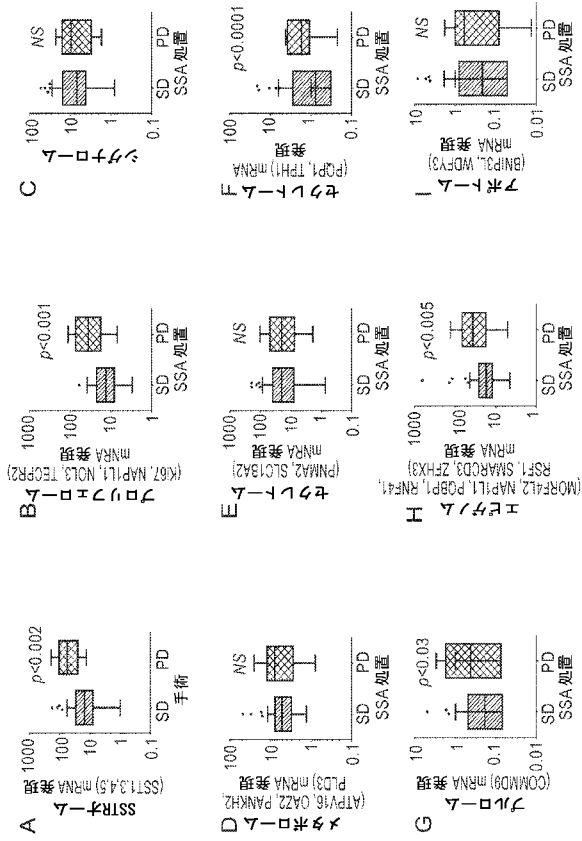
【图 2 9】



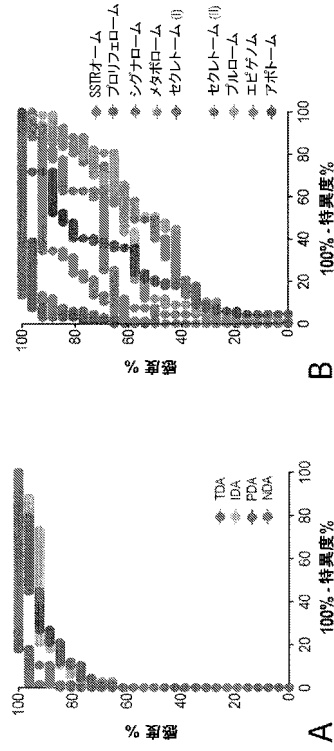
【 図 3 0 】



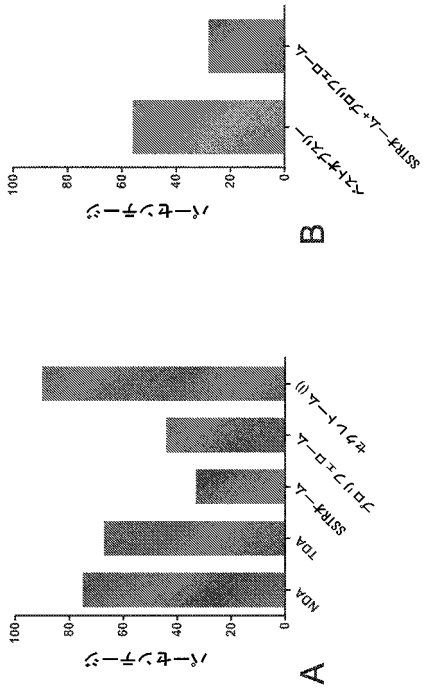
【図 3 1】



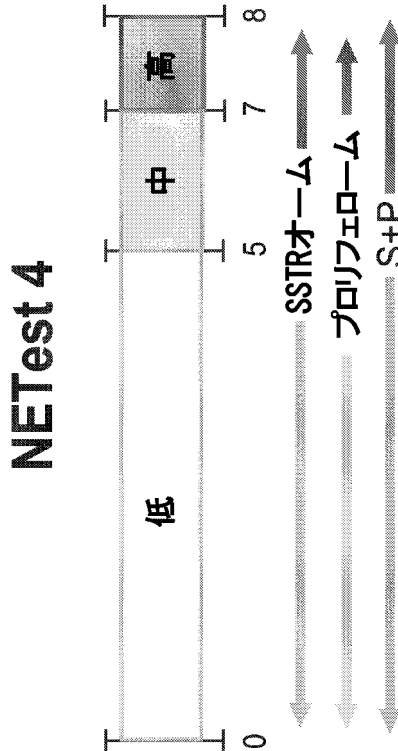
【図 3 2】



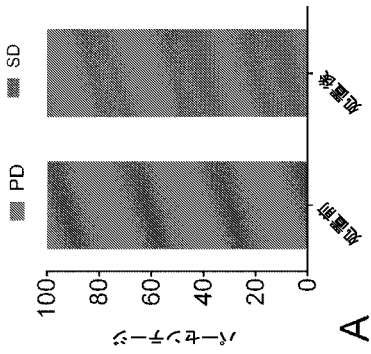
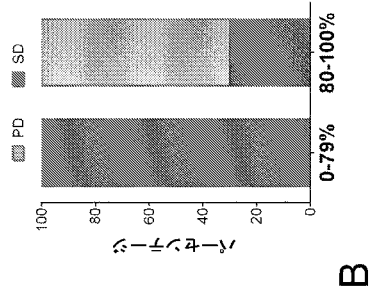
【図 3 3】



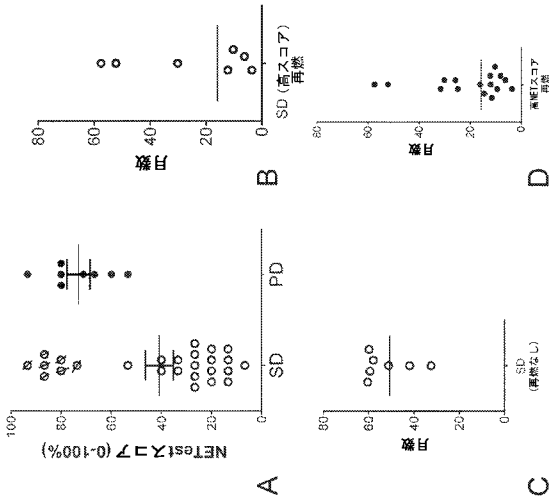
【図 3 4】



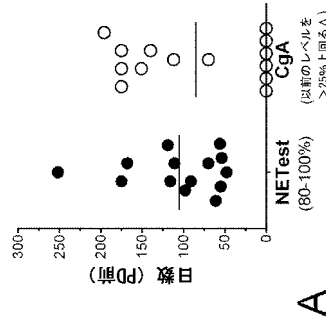
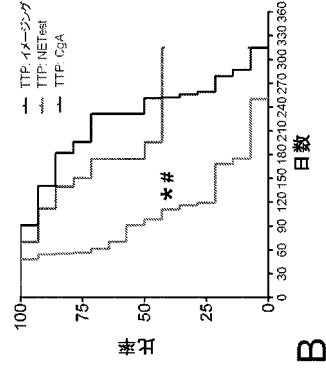
【図 35】



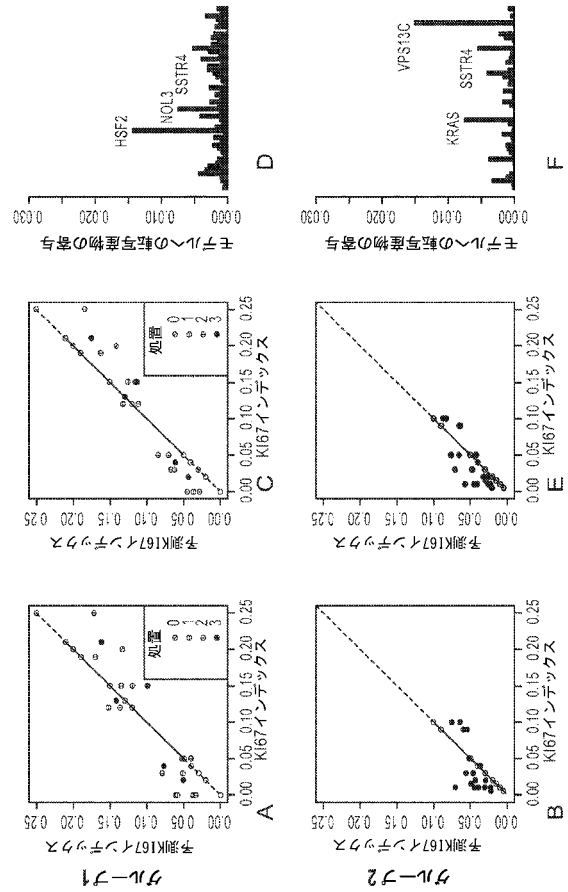
【図 37】



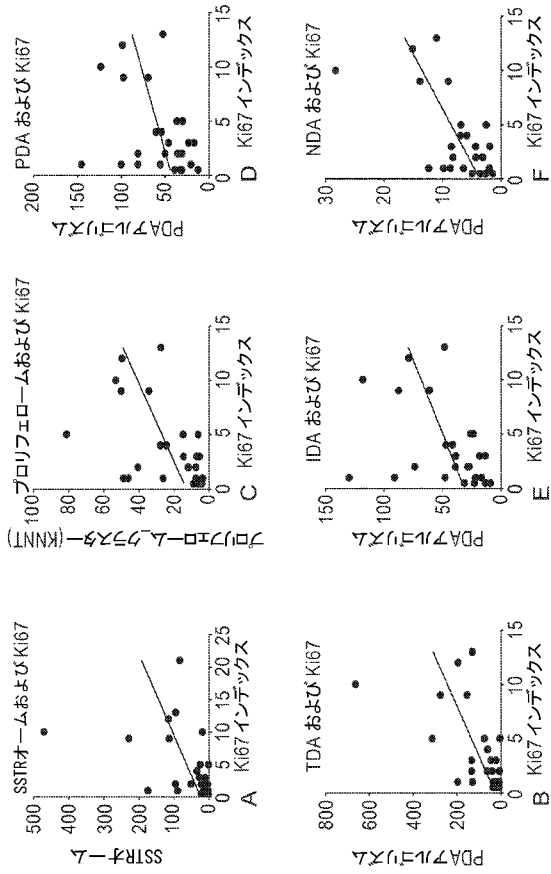
【図 38】



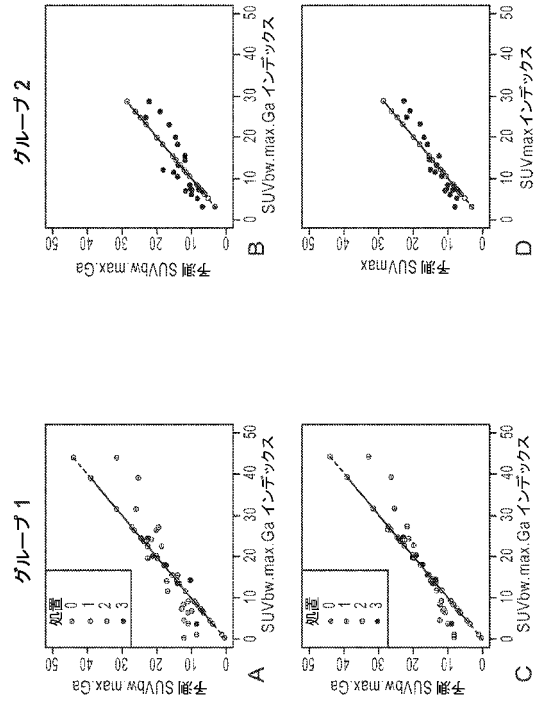
【図 39】



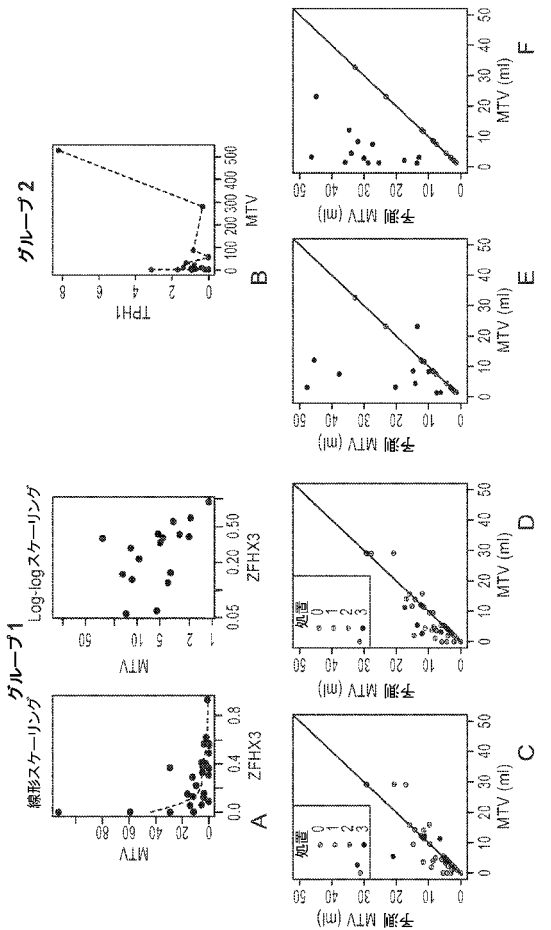
【図 39】



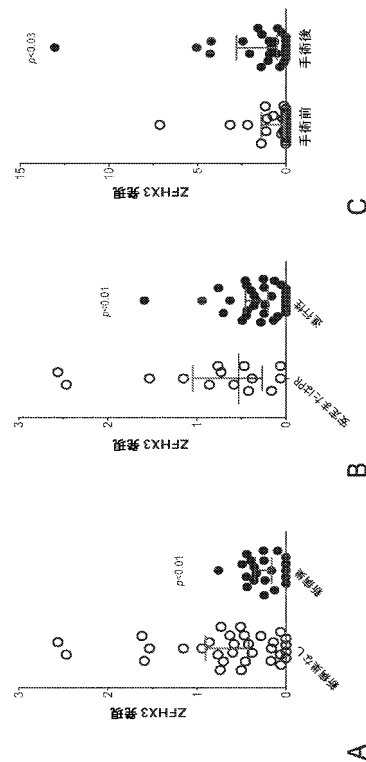
【図 40】



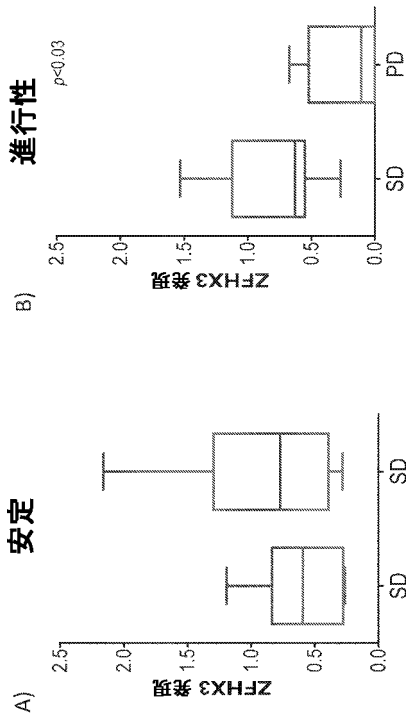
【図 41】



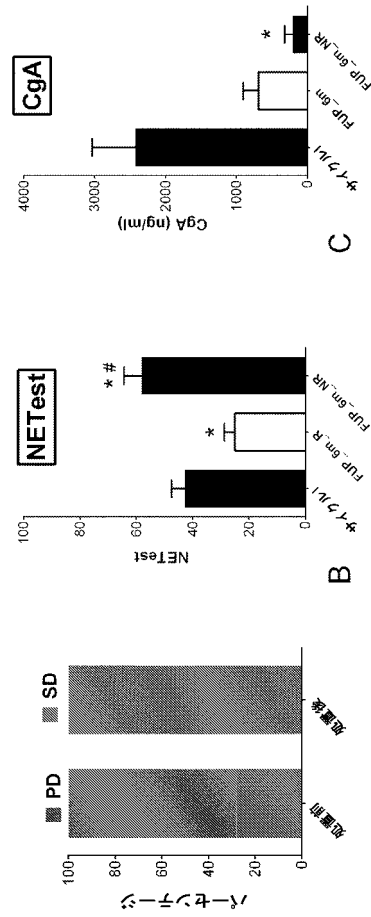
【図 42】



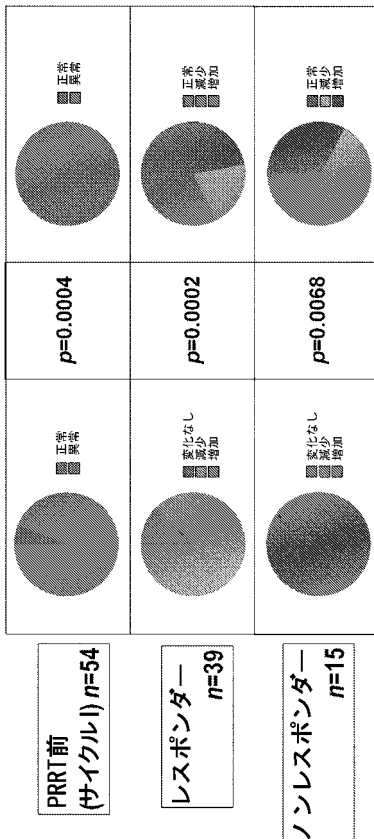
【 図 4 3 】



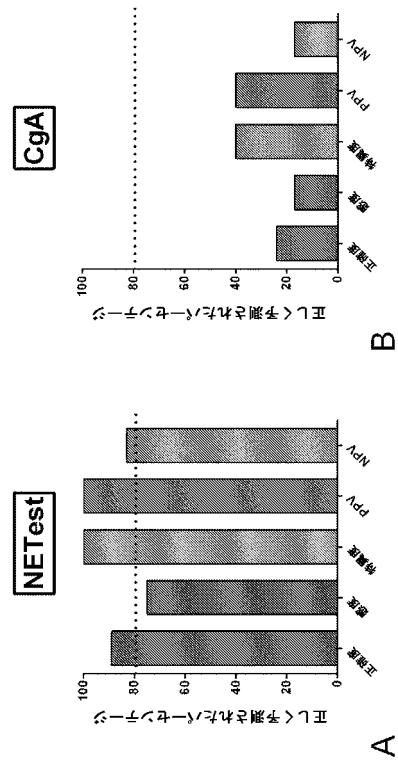
【 図 4 4 】



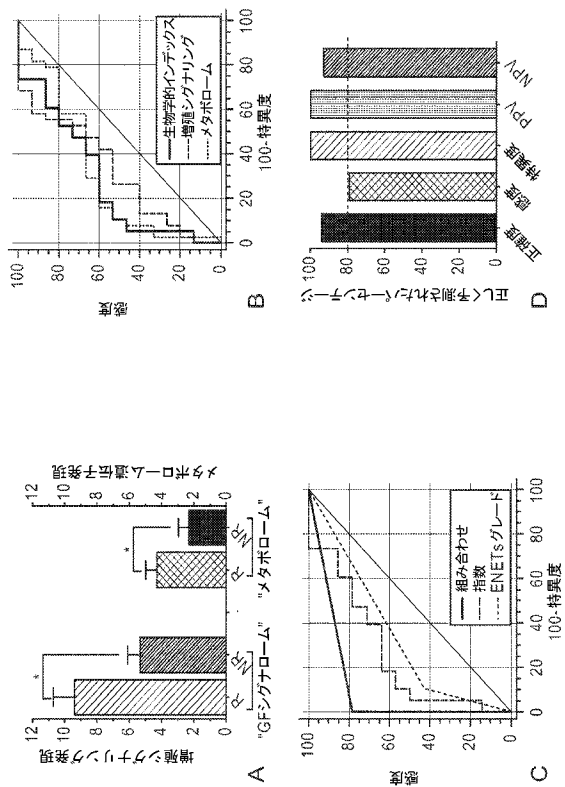
【图 4 5】



【图 4 6】



【図 47】



【手続補正書】

【提出日】平成29年5月31日(2017.5.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2017528164000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/050274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12Q1/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/119013 A1 (UNIV YALE [US]; MODLIN IRVIN M [US]) 7 September 2012 (2012-09-07) the whole document	1,3-20, 26-33,36
A	----- SCHIMMACK S ET AL: "The clinical implications and biologic relevance of neurofilament expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms", CANCER 20120515 JOHN WILEY AND SONS INC. USA, vol. 118, no. 10, 15 May 2012 (2012-05-15), pages 2763-2775, XP002751236, ISSN: 0008-543X the whole document ----- -/-	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2015

Date of mailing of the international search report

02/12/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Botz, Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/050274

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/020795 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; MAITRA ANIRBAN [US]; YEO CHARLES J [US]; HANS) 10 March 2005 (2005-03-10) the whole document	1-38
A	----- KINROSS JAMES M ET AL: "Metabonomic profiling: A novel approach in neuroendocrine neoplasias", SURGERY, vol. 154, no. 6, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 1185-1193, XP028772106, ISSN: 0039-6060, DOI: 10.1016/J.SURG.2013.06.018 the whole document -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/050274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012119013 A1	07-09-2012	AU 2012223288 A1	19-09-2013
		CA 2828878 A1	07-09-2012
		CN 103502473 A	08-01-2014
		EP 2681333 A1	08-01-2014
		JP 2014512172 A	22-05-2014
		KR 20140042793 A	07-04-2014
		US 2014066328 A1	06-03-2014
		WO 2012119013 A1	07-09-2012

WO 2005020795 A2	10-03-2005	US 2005084883 A1	21-04-2005
		WO 2005020795 A2	10-03-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 モドリン アーヴィン マーク
アメリカ合衆国 06525 コネティカット州 ウッドブリッジ チューリップ ツリー レー
ン 11

(72)発明者 キッド マーク
アメリカ合衆国 06512 コネティカット州 ニューヘーブン アイラ ストリート 1エ

(72)発明者 ドロズドフ イグナツト
英国 シーブイ34 4ビービー ウォリック キャッスル ストリート 10

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR55 QR62 QS03
QS25 QS34 QX02

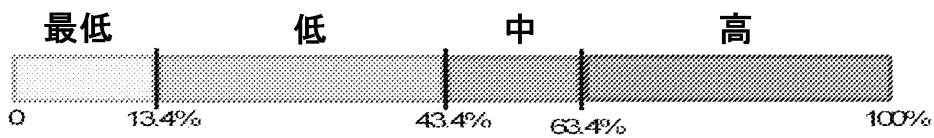
【要約の続き】

NETest 2a (スケール0-8)



低疾患リスク 0-5 (>90%)
 中間リスク 6-7
 高リスク 8 (>90%)

NETest 2a (スケール0-100%)



最低疾患リスク 0-13.4%
 低疾患リスク 13.4-43.4%
 中間リスク 43.4-63.4%
 高リスク >63.4%