



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0117606  
(43) 공개일자 2016년10월10일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C12Q 1/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C12Q 1/6886 (2013.01)<br/>C12Q 2600/106 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7024823</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년02월09일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년09월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/050352</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/118353<br/>국제공개일자 2015년08월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/937,224 2014년02월07일 미국(US)<br/>1409479.1 2014년05월28일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인<br/>알막 다이아그노스틱스 리미티드<br/>영국 크레이개번 비티63 5큐디 시고 인터스트리얼<br/>에스테이트 20 알막 하우스</p> <p>(72) 발명자<br/>하킨 데니스 폴<br/>영국 카운티 다운 비티25 1알큐 드로모어 밸리고<br/>완 로드 195<br/>캐네디 리차드<br/>영국 벨파스트 비티4 2이취 옛지컴 가든스 15<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>리엔목특허법인</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **항-혈관형성 약물에 대한 반응 및 암의 예후를 예측하기 위한 분자적 진단 시험**

**(57) 요약**

본 발명은 상기 개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계를 포함하며, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 항-혈관형성 치료제를 금지하는, 개체에게 항-혈관형성 치료제를 투여할지 여부를 선택하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 관련된 예후적 방법 및 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 구체적으로 난소 또는 대장암에 적용가능하다.

(52) CPC특허분류

C12Q 2600/118 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

(72) 발명자

**키팅 캐서린 이.**

영국 마러펠트 비티45 6엘큐 워터풋 로드 44

**맥카비간 안드레나**

영국 카운티 아마그 비티66 6큐에이치 루간 데리아드 피어 램파트 29에이

**힐 로라 에이**

영국 카운티 안트럼 비티27 5에프비 리스번 발랜타인 가든스 10

**데하로 스티브**

영국 벨파스트 비티7 3엘에프 칼리지 드라이브 1  
아파트먼트 2

**데이비슨 티모시**

영국 힐스버러 비티26 6피더블유 레이크랜드 로드 21

**패터슨 피오누엘라**

영국 캠브리지 씨비22 5에이치에스 헉스턴 처치 로드 40

**도넬간 시네드**

영국 벨파스트 비티9 5엘엑스 말론 로드 클리버 애버뉴 클리버 코트 24

**젤레마 게라**

영국 포터다운 비티63 5에프와이 리스니스카이 워크 53

**구얼리 찰리**

영국 덤팜라인 케이와이11 8엘에이 타마찬 로드 46

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우, 항-혈관형성 치료제가 금지되는, 항-혈관형성 치료제를 개체에게 투여할지 여부를 선택하는 방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가,

상기 하나 이상의 바이오마커의 시료 발현 점수를 결정하는 단계;

상기 시료 발현 점수를 한계치 점수(threshold score)와 비교하는 단계; 및

상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료는 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 방법.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 개체가 암을 앓고 있는 방법.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 난소암 또는 대장암인 방법.

#### 청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 화학요법제로 치료받는 중이거나 또는 받은 적이 있는 방법.

#### 청구항 7

개체에게 화학요법제를 투여하되 항-혈관형성 치료제를 투여하지 않는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법으로, 상기 개체는 청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 하나의 항에 따른 방법에 기초한 치료를 위해 선택되고 상기 바이오마커에 대해 양성인 방법.

#### 청구항 8

개체에게 화학요법제를 투여하되 항-혈관형성 치료제를 투여하지 않는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법으로,

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계에 의해서 상기 개체가 치료를 위해 선택되고,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우, 상기 개체가 치료를 위해 선택되는 방법.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 따른 방법에 기초하여 개체를 치료를 위해 선택하며, 상기 개체가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우, 상기 개체를 항-혈관형성 치료제로 치료하지 않는, 암을 치료하기 위한 화학요법제.

#### 청구항 10

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계에 의해서 상기 개체가 치료를 위해 선택되고,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체가 치료를 위해 선택되고 상기 개체를 항-혈관형성 치료제로 치료하지 않는, 개체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학요법제.

#### 청구항 11

개체에게 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법으로서,

상기 개체는 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준에 의해서 정의되는 바이오마커 시그니처에 대해 양성이고 항-혈관형성 치료제가 투여되지 않는 방법.

#### 청구항 12

표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준에 의해 정의되는 바이오마커 시그니처에 대해 양성이고 항-혈관형성 치료제로 치료하지 않는 개체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학요법제.

#### 청구항 13

화학요법제가 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 청구항 6 내지 청구항 8 및 청구항 11 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 14

화학요법제가 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 청구항 6 내지 청구항 8 및 청구항 11 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 15

화학요법제가 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀을 포함하는, 청구항 6 내지 청구항 8 및 청구항 11 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 16

항-혈관형성 치료제가 VEGF-경로 표적된 치료제, 안지오프로테틴-TIE2 경로 저해제, 내인성 혈관형성 억제제, 또는 면역조절제인 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 VEGF-경로 표적된 치료제가 베바시주맵 (Avastin), 아플리베르셉트 (VEGF Trap), IMC-1121B (라무시루맵), 이마티닙 (Gleevec), 소라페닙 (Nexavar), 제피티닙 (Iressa), 수니티닙 (Sutent), 엘로티닙, 티보지닙, 세디라닙 (Recentin), 파조파닙 (Votrient), BIBF 1120 (Vargatef), 도비티닙, 세막사닙 (Sugen), 악시티닙 (AG013736), 반데타닙 (Zactima), 닐로티닙 (Tasigna), 다사티닙 (Sprycel), 바탈라닙, 모



테사닙, ABT-869, TKI-258 또는 이들의 조합으로부터 선택된 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 18

청구항 16에 있어서, 상기 안지오프로이데틴-TIE2 경로 저해제가 AMG-386, PF-4856884 CVX-060, CEP-11981, CE-245677, MEDI-3617, CVX-241, 트라스투주맙 (Herceptin) 또는 이들의 조합으로부터 선택된 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 19

청구항 16에 있어서, 상기 내인성 혈관형성 저해제가 톨보스폰딘, 엔도스타틴, 톨스타틴, 칸스타틴, 아레스틴, 안지오프로이데틴, 바소스타틴, 인터페론 알파 또는 이들의 조합으로부터 선택된 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 20

청구항 16에 있어서, 상기 면역조절제가 탈리도미드 및 레날리도미드로부터 선택된 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 21

청구항 16에 있어서, 상기 VEGF 경로 표적된 치료제가 베바시주맙인 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 22

바이오마커가 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 21 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 21 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 23

바이오마커가 표 2에 열거된 상기 바이오마커를 포함하는 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 21 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 21 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 24

시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가,

하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계;

상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및

상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인, 청구항 7 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 25

개체가 암을 앓고 있는 청구항 7 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 26

청구항 25에 있어서, 암이 난소암, 선택적으로 고 등급의 심각한 난소암, 또는 대장암인 방법 또는 화학요법제.

#### 청구항 27

발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 가중치 및 바이어스 값은 표 2의 각 바이오마커에 대해 정의되는, 청구항 2 또는 청구항 24에 따른 방법, 또는 청구항 24에 따른 화학요법제.

#### 청구항 28

발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류된, 청구항 2 또는 청구항 24에 따른 방법, 또는 청구항 24에 따른 화학요법제.

#### 청구항 29

바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 30

바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 따른 화학요법제.

#### 청구항 31

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체는 좋은 예후를 갖는, 암을 앓고 있는 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법.

#### 청구항 32

청구항 28에 있어서, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가,

상기 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계;

상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및

상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 방법.

#### 청구항 33

청구항 31 또는 청구항 32에 있어서, 상기 좋은 예후가, 한계 점수 미만의 시료 발현 점수와 함께, 상기 바이오마커 시그니처에 대해 음성인 시료에 비해 증가된 무 진행 생존(progression free survival) 또는 전체적인 생존율(overall survival)을 나타내는 것인 방법.

#### 청구항 34

청구항 31 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 난소암 또는 대장암인 방법.

#### 청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.

#### 청구항 36

청구항 31 내지 청구항 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 화학요법을 받고 있거나, 받은 적이 있거나/있

고 받을 예정이거나/이고 항-혈관형성 치료제로 치료받지 않을 예정인 방법.

#### 청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 화학요법적 치료가 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 방법.

#### 청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 화학요법적 치료가 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 방법.

#### 청구항 39

청구항 36에 있어서, 상기 화학요법적 치료가 파클리탁셀 및 카보플라틴의 투여를 포함하는 방법.

#### 청구항 40

청구항 31 내지 청구항 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 41

청구항 31 내지 청구항 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.

#### 청구항 42

청구항 32 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의되는 방법.

#### 청구항 43

청구항 32 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수는 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 절대값이 감소하는 것으로 평가되는 방법.

#### 청구항 44

청구항 31 내지 청구항 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 45

청구항 31 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 46

백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료될 예정인 난소암을 앓고 있는 개체로부터 취득된 시험 시료에서 표 2 또는 표3으로부터 선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계;

하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계; 및

상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인지 여부에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 베바시주맵을 금지하는, 베바시주맵을 개체에 투여할지 여부를 선택하는 방법.

#### 청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 결정하는 단계가,

상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계;

상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및

상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료는 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 방법.

#### 청구항 48

청구항 46 또는 청구항 47에 있어서, 상기 난소암이 심각한 난소암을 포함하는 방법.

#### 청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 심각한 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.

#### 청구항 50

청구항 46 내지 청구항 49 중 어느 한 항에 있어서, 베바시주맵이 금지되는 경우, 상기 환자는 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제로 치료받는 방법.

#### 청구항 51

청구항 46 내지 청구항 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 미만인 경우, 상기 환자는 베바시주맵과 함께 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제로 치료되는 방법.

#### 청구항 52

청구항 46 내지 청구항 51 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금계 화학요법제가 카보플라틴을 포함하는 방법.

#### 청구항 53

청구항 46 내지 청구항 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저해제가 탁산, 선택적으로 파클리탁셀을 포함하는 방법.

#### 청구항 54

청구항 46 내지 청구항 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 55

청구항 46 내지 청구항 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.

#### 청구항 56

청구항 47 내지 청구항 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의된 방법.

#### 청구항 57

청구항 47 내지 청구항 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류되는 방법.

#### 청구항 58

청구항 46 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC,

TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 59

청구항 46 내지 청구항 58 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 60

백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료할 예정인 난소암 또는 대장암을 앓고 있는 개체로부터 수득된 시험 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 상기 평가하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우, 상기 개체는 좋은 예후를 갖는, 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법.

#### 청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가,

- 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계;
- 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및
- 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,

이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 방법.

#### 청구항 62

청구항 60 또는 청구항 61에 있어서, 상기 난소암이 심각한 난소암을 포함하는 방법.

#### 청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 심각한 난소암이 고 등급의 심각한 난소암을 포함하는 방법.

#### 청구항 64

청구항 60 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 좋은 예후를 갖는 경우, 베바시주맙을 이용한 치료를 금지하는 방법.

#### 청구항 65

청구항 60 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 미만인 경우, 상기 환자는 베바시주맙과 함께 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제로 치료되는 방법.

#### 청구항 66

청구항 60 내지 청구항 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금계 화학요법제가 카보플라틴을 포함하는 방법.

#### 청구항 67

청구항 60 내지 청구항 66 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저해제가 탁산, 선택적으로 파클리탁셀을 포함하는 방법.

#### 청구항 68

청구항 60 내지 청구항 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, SOX11, INS, CXCL17,

SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 69

청구항 60 내지 청구항 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.

#### 청구항 70

청구항 61 내지 청구항 69 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의된 방법.

#### 청구항 71

청구항 61 내지 청구항 69 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류되는 방법.

#### 청구항 72

청구항 60 내지 청구항 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 73

청구항 60 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커가 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

#### 청구항 74

청구항 60 내지 청구항 73 중 어느 한 항에 있어서, 상기 좋은 예후가, 상기 한계치 점수 미만인 시료발현 점수와 함께, 상기 바이오마커 시그니처에 대해 음성인 시료에 비해 증가된 무 진행 생존율 또는 전체적인 생존율을 나타내는 방법.

#### 청구항 75

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 두 개 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 74 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10, 및 청구항 12 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 따른 용도.

#### 청구항 76

개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 5개 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 74 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 따른 용도.

#### 청구항 77

시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가 분류계통도(classification tree) 또는 무작위 숲(random forest)의 사용을 포함하는 것인, 청구항 1 내지 청구항 8, 청구항 11 및 청구항 13 내지 청구항 76 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 청구항 9, 청구항 10 및 청구항 12 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 따른 용도.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 상이한 해부학적 위치로부터의 암의 예후를 제공하고 치료를 결정하는데 유용한 분자적 진단 시험에 관한 것이다. 본 발명은 유전자 발현 수준으로부터 유전자 분류 모델의 파생물을 포함한다. 일 구체예는 표준 치료 암 치료법을 받는 개체에게 항-혈관형성 치료제와 같은 특정 치료제를 투여할지 여부를 선택하는 것이다. 다른 구체예는 좋은 임상적 예후 또는 나쁜 임상적 예후를 갖는 자로 암 환자를 계층화하는 것이다. 본 발명은 신

규한 치료법의 임상 시험 평가 동안 농축 전략에 대한 환자 그룹을 선택하는 것 뿐만 아니라 치료법 선택을 가이드 할 수 있는 시험을 제공한다. 본 발명은 난소암, 유방암, 대장암, 전립선 암, 폐암 및 교모세포종을 포함하는 특정 암에 대한 예후 표지자로서 사용될 수 있다. 상기 혈관형성 서브타입은 신선/냉동된 (fresh/frozen; FF) 또는 포르말린 고정된 파라핀 내장된 FFPE 시료로부터 식별될 수 있다.

## 배경 기술

- [0002] 제약산업은 더 효과적이거나, 더 특이적이거나 현재 투여되는 약물에 비해 더 적은 부작용을 갖는 새로운 약물 치료 옵션을 지속적으로 추구한다. 인구 내 유전적 다양성이 많은 설립된 약물의 효과에서의 상당한 상이함을 유발하기 때문에 약물 치료법의 대안은 지속적으로 발전되고 있다. 따라서, 광범위하게 다양한 약물 치료법 옵션이 현재 사용가능함에도 불구하고, 환자들이 반응에 실패하는 결과에 더 많은 치료법이 항상 요구된다.
- [0003] 전통적으로, 의사들에 의해 사용되는 치료 양식(paradigm)은 질병을 치료하는데 가능한 가장 높은 성공률을 발생시키는 1차 약물 치료를 처방하는 것이었다. 그런 다음 대체 약물 치료법이 상기 1차가 효과적이지 않은 경우 처방된다. 이러한 양식은 분명하게 특정 질병에 대해 가장 좋은 치료가 아니다. 예를 들어, 암과 같은 질병에서, 상기 첫번째 치료는 종종 가장 중요하고 성공적인 치료에 대해 가장 최고의 기회를 제공하기 때문에, 특정 환자의 질병에 대해 가장 효과적인 개시 약물을 선택할 강력한 필요가 존재한다.
- [0004] 난소암은 서부 국가에서 모든 부인과 암 중에 사망의 주된 원인이다. 이 높은 사망률은 대부분의 환자에서 진단된 단계에서의 진단 때문이다. 상피 난소암 (Epithelial ovarian cancer; EOC)은 난소 악성종양의 90%를 구성하고, 장액성, 점액성, 자궁내막성, 투명세포성(clear cell), 전이성, 혼합성 및 미분화된 서브타입을 포함하는 뚜렷한 조직학적 카테고리 분류된다. 이러한 상이한 조직학이 상이한 병인학으로부터 유발된다는 증가하는 증거가 있다. 상피 난소암 분류에 사용되는 방법학에서의 최근 진보가 있었다 (McCluggage, W.G. "Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis," PATHOLOGY 2011 Aug;43(5):420-32). 이러한 결과 중 하나는 종래에 자궁내막으로 분류되던 많은 종양이 현재 장액성으로서 분류되고 있다는 것이다.
- [0005] 난소암에 대한 최근 표준 치료는 용적 축소(debulking) 수술 및 세포독성 화학요법에 기반한 표준 백금 탁산이다. 그러나, 여기 모든 환자들이 이에 반응하는 것이 아니고 반응하는 환자 중 대략 70%는 재발을 경험할 것이다. 난소암에 대해 조직학 또는 분자적 분류에 기반한 특이적 표적된 치료법은 아직 시중에 도달하지 않았다. 다른 타입의 암도 유사하게, 적당한 세포독성 화학요법제를 선택하는 방법도 여전히 정확하지 않다.
- [0006] 마이크로어레이 및 분자적 계층의 출현은 질병의 진단적 수용력 및 예후적 분류에 상당한 영향을 미칠 가능성을 갖는데, 이는 정의된 치료적 용법에 대한 개인적 환자의 반응의 예측을 도울 수 있다. 마이크로어레이는 대량의 유전적 정보의 분석을 제공하여, 개인의 유전적 지문을 제공한다. 이러한 기술이 주문-제작된 약물 치료 용법에 대한 필수적인 도구를 궁극적으로 제공할 것이라는 큰 기대가 있다.
- [0007] 현재, 건강 관리 전문가들은 화학요법제로부터 이득을 볼 암환자를 구별하는 것을 도울 기전을 거의 갖고 있지 않다. 방법이 어떤 약물 치료가 구체적인 암 생리에 대해 가장 효과적일지 정확하게 예측하는 것이 불가하므로 최적의 1차 약물의 식별이 어려웠다. 이러한 어려움은 상대적으로 나쁜 단일 제제 반응을 및 증가된 암 병적 상태 및 사망을 유발한다. 게다가, 환자들은 종종 비효과적이고, 독성인 약물 치료를 불필요하게 겪는다.
- [0008] 혈관형성은 종양의 신-혈관화의 주요 구성요소이고, 종양신생 및 전이에 필수적이다. 따라서 이는 치료적 간섭에 대해 중요 영역이고 나쁜 예후 및 감소된 생존에 연관된다. 이는 시장 주도자이고 첫번째 FDA-승인된 항-혈관형성제인, Genentech/Roche에 의해서 생산된, 베바시주맵 (Avastin)을 포함하여 항-혈관형성 관련된 과정 및 경로를 표적하는 많은 제제의 개발을 촉진시켰다.
- [0009] 베바시주맵을 포함하는 치료 용법은 넓은 임상적 활성을 증명하였다<sup>1-10</sup>. 그러나, 대부분의 암에서의 세포독성 화학요법에 베바시주맵의 추가 후 완전한 생존(overall survival; OS) 이득은 나타나지 않았다<sup>8, 12-13</sup>. 이는 종양의 상당한 부분이 VEGF 봉쇄(베바시주맵의 활성 기전)에 대해 개시적으로 저항하거나 또는 저항성으로 빠르게 발전한다는 것을 제안한다. 실제로, 난소암 환자의 21%, 신장암 환자의 10%, 및 직장암 환자의 33%가 베바시주맵 단독치료를 받는 경우 부분적 퇴행을 보여주는데, 이는 베바시주맵이 환자의 작은 서브그룹에서는 활성이 있을 수 있으나, 그러한 증진적 이점이 선택되지 않은 환자에서 유의한 정도로 활성이 있지 않는다는 것을 의미한다<sup>15-18</sup>. 따라서, 베바시주맵에 대한 반응을 위한 바이오마커의 사용은 치료 성과의 평가를 개선시킬 것이므로 베바시주맵 치료로부터의 대부분 임상적 이득을 받을 환자 서브그룹의 식별을 가능하게 할 것이다. 이는 구체적으로 임

상적으로 이득인 바이오마커의 부재가 베바시주맙의 사용을 약화시키는 전이성 유방암의 경우와 관련된다. 지금까지 베바시주맙 효능을 예측하는데 임상적으로 적합한 그러한 바이오마커는 없었다. 고혈압 및 VEGF 다형성은 가능성을 보이는 지금까지 유일한 바이오마커이나, 임상적 설정에서 이들의 용도에 대해 중요한 의문이 남아 있다.

[0010] 항-혈관형성 치료에 대한 다른 접근은 VEGF 경로의 선택적인 표적화보다 다중 혈관형성 경로의 동시적인 표적화이다. 이론상으로, 다중표적된 항-혈관형성제는 베바시주맙과 같은 제제보다 더욱 완전하게 혈관형성을 저해할 것이므로 더 큰 치료적 효과를 생산할 수 있다. 몇몇 종양에서 혈관형성은 질병의 초기 단계에서는 VEGF만 요구될 수 있으나, 질병이 진전됨에 따라 추가적인 혈관형성 경로가 주도되는 것으로 상정되었다. 따라서, 다중 경로를 표적함으로써, VEGF 저해에 대한 저항을 유발할 수 있는 보상적 탈출 기전에 대응하는 것이 가능할 수 있다.

[0011] 다른 타입의 암에 관하여 어떤 환자가 항-혈관형성 치료제 또는 항-혈관형성 치료 단독 제제로 표준 치료에 반응할 지 또는 반응하지 않을지 선택하는 방법은 여전히 정확하지 않다.

[0012] 따라서, 표준 치료와의 조합 또는 단일-제제 치료로 항-혈관형성 치료제에 대한 이들의 예측되는 반응에 기반하여 환자의 계층화를 촉진시킬 분자적 진단 시험이 필요하다. 이는 대안적인 치료를 받을 환자들의 빠른 식별을 허용할 것이다. 그러한 분자적 진단 시험은 충분한 정확성과 함께 상이한 암 타입에 대해 치료적 반응을 예측할 것이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 하나 이상의 바이오마커를 사용하는 방법 또는 본 명세서에서 "비-혈관형성(non-angiogenesis)" 또는 "면역(immune)" 서브타입으로서 언급된, 면역 반응에 관련된 분자적 신호전달에서의 상향조절 및 혈관형성 및 혈관구조 발달과 관련된 분자적 신호전달에서의 하향조절과 관련되는 암의 서브타입을 식별하는 암에서 발현되는 바이오마커들을 공개한다. 상기 바이오마커들은 발현 시그니처에 의해 정의될 수 있고, 상기 발현 시그니처는 상기 바이오마커들의 측정된 발현 값에 대한 누적 점수를 할당하기 위해 사용된다. 다른 양상은, 상기 바이오마커 및 발현 시그니처는 마이크로어레이, 차세대 시퀀싱 (NGS), Q-PCR, 면역조직화학, ELISA, 또는 mRNA 또는 단백질 발현을 정량할 수 있는 다른 기술과 같이 당 업계에 알려진 방법을 이용하여 산출될 수 있는 단일 파라미터 또는 다중 파라미터 예측 시험의 기반을 형성할 수 있다.

[0014] 게다가, 본 명세서에 기재된 암의 서브타입은 많은 타입의 암에 공통되고 단일 암 질병 타입에 제한되지 않는다. 따라서, 본 발명의 상기 발현 시그니처는 단일 암 타입에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 비-혈관형성 발현 시그니처는 표 1에 열거된 바이오마커로부터 선택된 두 개 이상의 바이오마커를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 비-혈관형성 발현 시그니처는 표 2 또는 3에 열거된 두 개 이상의 바이오마커를 포함한다. 다른 특정 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2PA, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 INS, SPARC, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 비-혈관형성 시그니처는 표 2에 열거된 바이오마커 및 PLS 분류기(classifier)를 이용하여 결정된 바와 같은 이들의 해당 가중치를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 비-혈관형성 시그니처는 표 3에 열거된 바이오마커 및 판단 함수 내 이들의 해당 순위를 포함한다.

[0015] 일 양상에서 본 발명은 개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 항-혈관형성 치료제가 금지되는, 항-혈관형성 치료제를 개체에게 투여할지 여부를 선택하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 시료가 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계는, 상기 하나 이상의 바이오마커의 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수(threshold score)와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료는 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성이다. 다른 구체예에서, 상기 개체는 화학요법제로 치



료받는 중이거나 치료 받은 적이 있다.

[0016] 다른 양상에서 본 발명은 개체에게 화학요법제를 투여하되 항-혈관형성 치료제를 투여하지 않는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 개체는 본 명세서에 기재된 바에 따른 방법에 기초한 치료를 위해 선택되고 상기 바이오마커에 대해 양성인 방법을 포함한다. 본 발명의 다른 양상에 따르면 개체에게 화학요법제를 투여하되 항-혈관형성 치료제를 투여하지 않는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법으로서, 개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계에 의해서 상기 개체가 치료를 위해 선택되고, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체가 치료를 위해 선택되는 방법을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법에 기초하여 개체를 치료를 위해 선택하며, 상기 개체가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우, 상기 개체를 항-혈관형성 치료제로 치료하지 않는, 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학요법제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계에 의해서 상기 개체가 치료를 위해 선택되고, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체가 치료를 위해 선택되고 상기 개체를 항-혈관형성 치료제로 치료하지 않는, 개체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학요법제에 관한 것이다. 다른 양상에서, 본 발명은 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준에 의해서 정의되는 바이오마커 시그니처에 대해 양성이고 항-혈관형성 치료제를 투여하지 않은 개체에게 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 양상에서, 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준에 의해서 정의되는 바이오마커 시그니처에 대해 양성이고 항-혈관형성 치료제를 투여받지 않은 개체에게서 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학요법제에 관한 것이다. 특정 구체예에서 상기 화학요법제는 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질(예: 5-FU), 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 상기 화학요법제는 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서 상기 화학요법제는 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀을 포함한다. 상기 화학요법제는 암에 대한 치료 기준을 반영할 수 있다. 상기 치료 기준은 예를 들어 난소암에서 카보플라틴, 대장암에서 5FU, 머리 및 목암에서의 백금과 같이 암의 유형이 다르다면 상이할 수 있다. 본 발명의 모든 양상에 따르면, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계는, 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계로서, 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 것인 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 모든 양상에 따르면 상기 개체는 암을 앓고 있을 수 있다. 상기 암은 난소암, 선택적으로 고 등급의 심각한 난소암일 수 있다. 본 명세서에서 제제를 "투여하는 것(administering)"은 제제로 "치료하는 것(treating with)"과 상호교환하여 사용된다.

[0017] 본 발명의 다른 양상에 따르면, 개체로부터의 시료에서 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체는 좋은 예후를 갖는, 암을 앓고 있는 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계가, 상기 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성이다. 특정 구체예에서 상기 좋은 예후는 한계 점수 미만의 시료 발현 점수와 함께 상기 바이오마커 시그니처에 대해 음성인 시료에 비해 증가된 무 진행 생존 또는 전체적인 생존율을 나타낸다. 특정 구체예에서 상기 개체는 화학요법제 치료를 받고 있거나, 받은 적이 있거나/있고 받을 예정이거나/이고 항-혈관형성 치료제로 치료받지 않을 예정이다. 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함할 수 있다. 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서 화학요법제 치료는 파클리탁셀 및 카보플라틴의 투여를 포함한다. 상기 암은 난소암 또는 대장암일 수 있다.

[0018] 다른 양상에 있어서 본 발명은 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료될 예정인 난소암을 앓고 있는 개체로부터 수득된 시험 시료에서 표 2 또는 표3으로부터

선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계; 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계; 및 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인지 여부에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 베바시주맙을 금지하는, 베바시주맙을 개체에 투여할지 여부를 선택하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 결정하는 단계는, 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료는 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성이다.

[0019] 본 발명은 또한 (a) 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료할 예정인 난소암을 앓고 있는 개체로부터 취득된 시험 시료에서 (b) 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (c) 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준으로부터 상기 개체로부터의 시료가 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 상기 평가하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성인 경우 상기 개체는 좋은 예후를 갖는, 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법에 관한 것이다. 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계는, (a) 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계; (b) 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 (c) 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성이다. 특정 구체예에서 상기 좋은 예후는, 상기 한계치 점수 미만인 시료발현 점수와 함께, 상기 바이오마커 시그니처에 대해 음성인 시료에 비해 증가된 무 진행 생존율 또는 전체적인 생존율을 나타낸다.

[0020] 본 발명의 모든 양상에 따르면 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 두 개 이상의 바이오마커의 발현 수준은 상기 개체로부터의 시료 중에 측정될 수 있다. 표 2 또는 표 3로부터 선택된 5개 이상의 바이오마커의 발현 수준은 상기 개체로부터의 시료 중에 측정될 수 있다. 상기 시료가 상기 바이오마커 시그니처에 대해 양성 또는 음성인지 여부를 평가하는 단계는 분류계통도(classification tree) 또는 무작위 숲(random forest)의 사용을 포함할 수 있다. 분류계통도는 (Breiman, Leo; Friedman, J. H.; Olshen, R. A.; Stone, C. J. (1984). Classification and regression trees. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software. ISBN 978-0-412-04841-8) 논리와 규칙에 기반하여 성과를 예측하는 수단을 제공한다. 분류계통도는 구분(partition)/가지(branch)로 상기 데이터를 분열시키는 반복 과정인 이진법 반복 구분화(binary recursive partitioning)로 불리는 과정을 통해 설립된다. 상기 목적은 사전-정의된 분류 사이를 구별하는 계통도(tree)를 설립하는 것이다. 계통도의 각 마디(node)는 변수에 해당된다. 마디에서 가장 좋은 분열을 선택하기 위해, 각 변수는 차례로 고려되어 모든 가능한 분열이 시도되고 고려되고, 가장 좋은 분열은 각 구분 내 다양한 분류화 표지에서의 가장 큰 감소를 생산하는 것이다. 이는 모든 변수에 대해서 반복되고, 승자(winner)가 그 마디에 대한 가장 좋은 분열자로서 선택된다. 상기 과정은 다음 마디에서 이런 방식으로 계속되고, 완전한 계통도가 생성된다. 판별 분석과 같은 다른 감독된 학습 접근(supervised learning approach)에 대한 분류계통도의 이점 중 하나는 상기 계통도를 설립하는데 사용되는 변수가 단정적 또는 수치적, 또는 이들 둘 모두의 조합이 될 수 있다는 것이다. 이러한 방식으로 유전자 발현의 방향성(directionality)이라 불리는 것에 기반된 성과를 예측하기 위한 분류계통도를 생성시키는 것이 가능하다. 무작위 숲 알고리즘 (Breiman, Leo (2001). "Random Forests". Machine Learning 45 (1): 5-32. doi:10.1023/A:1010933404324)은 분류계통도에 대한 추가적인 확장을 제공하여, 분류계통도들이 "숲"을 형성하기 위해 무작위로 생성되고 각 계통도로부터의 예측된 성과의 평균이 상기 성과에 관한 추론을 만들도록 사용된다.

[0021] 일 양상에서, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처를 이용하여 항-혈관형성 치료제를 개체에게 투여할지 여부를 선택하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 개체로부터 시험 시료를 취득하는 단계, 상기 시험 시료로부터 바이오마커 패널의 발현 수준을 측정하는 단계, 상기 바이오마커 패널에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계, 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계, 및 상기 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인지 여부에 기초하여 치료를 선택하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 시료 발현 점수가 한계치 점수 이상인 경우 항-혈관형성 제제가 금지되며 이를 개체에 투여해서는 안된다는 것을 나타낸다. 특정 구체예에서, 상기 한계치 점수 미만인 시료 발현 점수는 항-혈관형성 제제가 금지되지 않고 상기 개체에 투여할 수 있음을 나타낸다. 치료제와의 접촉이 부재할 때의 암의 성장에 비하여 상기 암 성장률이 상기 치료제와의 접촉 결과로서 촉진되는 경우 상기 치료제는 환자에게 "금지되거나(contraindicated)" 또는 "유해(detrimental)"하다. 암의 성장은 다양한

방법으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 종양 크기 또는 종양 마커의 발현을 측정하는 것이 그러한 종양 타입에 적당하다. 또한 상기 환자의 전반적인 예후 (무 진행 생존 또는 전체적인 생존)가 치료제의 투여에 의해서 감소되는 경우 상기 치료제가 "금지되거나" 또는 "유해하다"고 간주될 수 있다. 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처는 항-혈관형성 제제의 투여 후 표준 암 치료에 따른 환자의 임상적 예후를 결정할 수 있다.

[0022] 특정 구체예에서, 상기 개체는 암을 앓고 있다. 상기 암은 난소암, 유방암, 결장암, 대장암, 교모세포종, 신장 세포 암종을 포함하는 신장암, 간세포암, 갑상선암, 췌장암, 신경내분비암, 식도암, 위장관기질 종양(GIST), 위암, 성인 일차성 간암을 포함한 간암, 림프종, 흑색종, 또는 다발골수종을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 암은 난소암이다. 특정 다른 구체예에서, 상기 암은 고 등급의 위험한 난소암이다. 특정 구체예에서, 상기 환자는 상기 개체의 암 타입에 대한 치료 기준일 수 있는 치료를 받은 적이 있거나, 받는 중이거나 /이고 받을 예정일 수 있다. 특정 구체예에서, 치료 기준이 될 수 있는 그러한 치료는 화학요법제에 의한 치료를 포함할 수 있다. 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함한다. 특정 다른 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 카보플라틴 및 파클리탁셀의 투여를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 개체는 고 등급의 심각한 난소 암을 갖고 이전에 백금계 화학요법제 및 유사분열 저해제를 받은 적이 있다. 상기 항-혈관형성 치료제는 VEGF-경로 표적된 치료제(베바시주맙 또는 아플리베르셉트와 같은), 안지오프로틴-2 (TIE2) 경로 저해제, 내인성 혈관형성 저해제, 또는 면역 조절제일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 항-혈관형성 치료제는 VEGF-경로 표적된 치료제이다. 다른 구체예에서, 상기 항-혈관형성 치료제는 베바시주맙이다.

[0023] 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처를 이용하여 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 개체로부터 시험 시료를 수득하는 단계, 상기 바이오마커 패널에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계 및 상기 시험 시료로부터 바이오마커 패널의 발현 수준을 측정하는 단계, 상기 시료 발현 점수를 상기 한계치 발현 점수와 비교하는 단계로서, 상기 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인 경우, 상기 임상적 예후는 좋은 예후인 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 좋은 예후는 상기 한계치 점수 미만의 발현 점수를 갖는 개체에 비하여 증가된 생존율을 나타낸다. 특정 구체예에서, 상기 개체는 암을 앓고 있다. 상기 암은 난소암, 유방암, 결장암, 대장암, 또는 교모세포종을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 암은 난소암이다. 특정 다른 구체예에서, 상기 난소암은 고 등급의 위험한 난소암이다. 특정 구체예에서, 상기 개체는 화학요법제 치료를 받거나, 받은 적이 있거나/있고 받을 예정일 수 있다. 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함한다. 특정 다른 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 카보플라틴 및 파클리탁셀의 투여를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 개체는 고 등급의 심각한 난소암을 갖고 백금계 화학요법제 및 탁산과 같은 유사분열 저해제를 받았거나, 받은 적이 있거나/있고 받을 예정이다. 다른 구체예에서, 상기 개체는 고 등급의 심각한 난소암이고 카보플라틴 및 파클리탁셀을 받거나, 받은 적이 있거나/있고 받을 예정일 수 있다.

[0024] 다른 양상에서, 본 발명은 qPCR, NGS, 마이크로어레이, 및 면역조직화학, ELISA, 웨스턴 블롯 등과 같은 면역 분석과 같은 상기 열거된 종래의 진단적 용도를 위한 키트에 관한 것이다. 그러한 키트는 적당한 시약 및 유전자 또는 유전자 산물의 발현을 분석하고 mRNA 또는 단백질 발현을 정량하기 위한 지시를 포함한다.

[0025] 또한 비-혈관형성 표현형을 갖거나 또는 갖지 않는 인간 종양을 식별하기 위한 방법을 개시한다. 특정 구체예에서, 그러한 방법은 혈관형성에 관련된 과정을 직접적 또는 간접적으로 저해하는 약물에 민감하고 반응하는 환자를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 특정 다른 구체예에서, 그러한 방법은 혈관형성에 관련된 과정을 직접적 또는 간접적으로 저해하는 약물에 저항하거나 또는 반응하지 않거나 또는 부정적인 방향으로 반응할 것인 환자를 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한 환자의 효과적인 치료를 인도하는 것에 관련된다. 게다가 환자 치료 용법의 선택에 관한 방법 및 현재의 임상시험 또는 혈관 형성에 직접적 또는 간접적으로 영향을 미치는 개발 단계의 약물에 대한 환자를 선택하는 방법이 제공된다.

[0027] 게다가, 모든 전사물(transcripts)의 분석을 위한, 보관된(archived) 포르말린 고정된 파라핀-내장의 (formalin fixed paraffin-embedded) 생체검사 물질 뿐만 아니라, 생(fresh)/냉동 조직의 사용을 제공하여 가장 광범위하게 다양한 타입의 생체검사 물질에 적합한 방법이 본 명세서에 기재된다. 바이오마커 발현 수준은 RNeasy®와



같은 용액 중에 저장된 FFPE 조직, 신선 냉동 조직 또는 생조직으로부터 수득된 RNA를 이용하여 결정될 수 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0028] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 보통의 숙련된 자에 의해서 일반적으로 이해되는 바와 같은 의미를 가진다. 분자생물학에서의 일반적인 용어의 정의는 Jones 및 Bartlett에 의해서, 2008년에 출판된 Benjamin Lewin, Genes IX (ISBN 0763752223); Kendrew 등 (eds.)의 1994년에 Blackwell Science Ltd에 의해서 출판된 The Encyclopedia of Molecular Biology (ISBN 0632021829); Robert A. Meyers (ed.)의 1995년에 VCH Publishers, Inc.에 의해서 출판된 Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference (ISBN 9780471185710); Singleton 등의 Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994) 및 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)에서 찾을 수 있다.
- [0029] 단수 용어 "a" "an," 및 "the"는 문맥상 분명하게 다른 것을 나타내지 않는 경우 복수 대상을 포함한다. 유사하게, 용어 "또는(or)"은 문맥상 분명하게 다른 것을 나타내지 않는 경우 "및(and)"을 포함한다. 용어 "포함하다(comprise)"는 "수반하다(include)"를 포함한다. 논쟁이 있는 경우, 용어의 설명을 포함하여 본 명세서가 조절할 것이다.
- [0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "바이오마커 패널(biomarker panel)", "발현 분류자(expression classifier)" "분류자(classifier)" "발현 시그니처(expression signature)" 또는 "시그니처(signature)"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 패널은 전형적으로 복수의 바이오마커를 포함하나 그러한 바이오마커가 본 발명의 방법에 각각 유용한 단일 바이오마커 만을 포함할 수 있다.
- [0031] 공개된 특허 문헌 및 본 출원에서 인용된 특허 출원의 모든 문헌은 상기 출원이 존재하는 당업계의 기술 수준을 나타낸다. 이로써 본 명세서에 인용된 모든 공개, 공개된 특허 문헌, 및 특허 출원은 각 개별적 공개, 공개된 특허 문헌, 또는 특허 출원이 특이적으로 및 개별적으로 참고 문헌에 의해 통합된 것으로서 나타난 바와 같은 동일한 범주에 대한 참조문헌으로서 통합된다.
- [0032] **개요**
- [0033] 암에서 최근 연구 노력의 주요 목적은 분자 파라미터를 임상적 치료 결정에 통합시킴으로써 환자에서의 수술 전후 전신 요법 (perioperative systemic therapy)의 효능을 증가시키는 것이다. 약물유전학/유전체학은 외래 화합물 또는 약물에 대한 개인적 반응에 수반되는 유전자/유전체 인자의 연구이다. 본 발명의 바이오마커 발현에 대한 자극적 또는 저해적 효과를 갖는 제제 또는 조절자는 상기 환자에서 암을 치료하기 위해 (예방적으로 또는 치료적으로) 개인에게 투여될 수 있다. 그러한 치료와의 결합으로 개인의 게놈약학을 또한 고려하는 것이 이상적이다. 치료제의 대에서의 차이는 약학적으로 활성인 약물의 용량 및 혈액 농도 사이의 관계를 변화시킴으로써 심각한 독성 또는 치료적 실패를 아마도 유발할 수도 있다. 따라서, 개인의 게놈약학을 이해하는 것은 예방적 또는 치료적 치료에 대한 효과적인 제제 (예를 들어, 약물)를 선택할 수 있도록 한다. 그러한 게놈약학은 추가적으로 적당한 용량 용법 및 치료적 용법을 결정하는데 이용될 수 있다. 따라서, 개인에서 본 발명의 바이오마커의 발현의 수준이 결정되어 개인의 치료적 또는 예방적 치료를 위한 적당한 제제를 선택할 수 있다.
- [0034] 본 발명은 혈관형성에 관련된 하나 이상의 일반적인 서브타입의 용도를 포함하는 상이한 해부학적 위치로부터의 암을 진단하는데 유용한 분자적 진단 시험에 관한 것이다. 본 발명은 항-혈관형성 치료제를 개체에 투여할지 여부를 나타내는 좋은 또는 나쁜 임상적 진단 및 발현 시그니처를 가지는 것과 같은 개체를 식별하는 발현 시그니처를 포함한다. 상기 발현 시그니처는 알려진 병리학의 치료 세트 및/또는 임상적 성과로부터의 치료의 발현 프로필을 수득함으로써 유도된다. 상기 치료는 동일한 치료 조직 타입 또는 상이한 조직 타입으로부터 유래될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "발현 프로필(expression profile)"은 주어진 치료로부터 분석된 각 바이오마커에 대한 발현 수준을 대표하는 값의 세트를 포함한다.
- [0035] 그런 다음 상기 치료 세트로부터의 발현 프로필은 수학적 모델을 이용하여 분석된다. 상이한 수학적 모델은 패턴 인식(Duda *et al.* Pattern Classification, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley, New York 2001), 기계 학습(machine learning)(Scholkopf *et al.* Learning with Kernels, MIT Press, Cambridge 2002, Bishop, Neural Networks for Pattern Recognition, Clarendon Press, Oxford 1995), 통계학 (Hastie *et al.* The Elements of

Statistical Learning, Springer, New York 2001), 생물정보학(Dudoit *et al.*, 2002, J. Am. Statist. Assoc. 97:77-87, Tibshirani *et al.*, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:6567-6572) 또는 계량분석화학(Vandeginste, *et al.*, Handbook of Chemometrics and Qualimetrics, Part B, Elsevier, Amsterdam 1998)의 분야로부터의 모델에 적용되고 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 수학적 모델은 주어진 질병 표현형의 가장 예측적인 시료 세트 중에 발견되는 하나 이상의 바이오마커를 식별한다. 이러한 하나 이상의 바이오마커는 발현 시그니처를 정의한다. 따라서, 발현 시그니처는 주어진 질병 표현형의 예측으로서 식별된 바이오마커를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 수학적 모델은 각 식별된 바이오마커에 대한 가중치와 같은 변수를 정의한다. 특정 구체예에서, 상기 수학적 모델은 결정 함수를 정의한다. 상기 결정 함수는 추가적으로 좋고 나쁜 임상적 예후를 갖는 시료를 포함하나 이에 제한되지 않는 것과 같은 두 질병 표현형으로, 상기 시료 세트를 분리하는 한계 점수를 정의할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 결정 함수 및 발현 시그니처는 직선형 분류자를 이용하여 정의된다.

[0036] 정의된 발현 시그니처를 이용하여 새로운 시료를 분류하기 위해, 바이오마커 패널로서 언급되기도 하는, 상기 발현 시그니처에 의해 정의된 바이오마커를 단리하여 상기 바이오마커 패널의 발현 프로필을 결정하였다. 상기 새로운 시료 바이오마커 패널 발현 프로필은 상기 발현 시그니처를 정의하기 위해 사용된 동일한 수학적 모델과 함께 분석된다. 상기 바이오마커 패널은 상기 발현 시그니처에 의해 정의된 하나 이상의 바이오마커를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 표 2에 열거된 하나 이상의 바이오마커를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 표 2에 열거된 모든 바이오마커를 포함한다. 특정 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 표 2에 열거된 하나 이상의 바이오마커를 포함한다. 특정 다른 구체예에서, 표 2에 열거된 모든 바이오마커를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 수학적 모델은 새로운 시료에 대한 발현 점수를 정의한다. 상기 발현 점수는 단일 스칼라 값을 유도하기 위한 비-선형, 대수적, 삼각법의 또는 상관적 수단을 이용하여 해당하는 스칼라 가중치와 상기 바이오마커의 발현값을 결합시킴으로써 결정될 수 있다. 상기 발현 점수는 상기 발현 점수가 상기 한계치 점수보다 크거나 같거나 또는 적은지 여부에 기반하여 상기 한계치 점수 및 분류된 상기 시료와 비교되었다. 특정 구체예에서, 상기 한계치 점수 이상인 시료 발현 점수는 개체가 좋은 임상적 예후를 갖는다는 것을 나타내고, 상기 한계치 점수 미만인 시료 발현 점수는 개체가 나쁜 임상적 예후를 갖는다는 것을 나타낸다. 특정 구체예에서, 상기 한계치 점수 이상인 시료 발현 점수는 개체가 상기 시그니처를 갖는다는 것을 나타낸다. 이는 좋은 임상적 예후를 나타낼 수 있다. 상기 한계치 점수 미만인 시료 발현 점수는 개체가 시그니처를 갖지 않는다는 것을 나타낸다. 이는 나쁜 임상적 예후를 나타낼 수 있다.

[0037] 본 명세서에 개시된 발현 시그니처의 하나의 적용은 좋고 나쁜 임상적 예후를 갖는 환자의 식별이다. 상기 좋거나 나쁜 예후는 특정 치료 이력(background)(본 명세서에서 논의된 바와 같은 카보플라틴/파클리탁셀 치료법과 같은)을 고려하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 상기 개체는 상기 개체의 암 타입에 대한 표준 화학요법적 치료를 받고 있거나, 받은 적이 있을 수 있다. 치료 이력을 고려할 때, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처는 또한 항-혈관형성 치료제와 같은 추가적 치료제제를 환자에게 투여할지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 하나 이상의 발현, 선택적으로 종양에서의 식별된 바이오마커들을 조사함으로써, 환자의 가능한 임상적 성과를 결정할 수 있다. 따라서 하나 이상의 발현, 선택적으로 바이오마커들을 조사함으로써, 보다 공격적인 치료법을 가장 필요로 환자들을 식별하고, 이와 유사하게 불필요한 치료를 제거하거나 또는 환자의 임상적 성과를 유의하게 개선시키지 않을 것 같거나 해가 될 수 있는 것을 제거할 수 있다. 본 발명은 최소한 무 진행 생존 또는 전체적인 생존율을 이용하여 임상적 진단의 예측에 관한 것이다. 따라서, "좋은 예후"는 다른 암 서브타입 대비 증가된 생존율을 보여주는 암 서브타입을 갖는 개체 집단을 나타내는 반면, "나쁜(poor) 예후" 또는 "나쁜(bad) 예후"는 다른 암 서브타입 대비 감소된 생존율을 보여주는 암 서브타입을 갖는 개체 집단을 나타낸다. 고려될 수 있는 추가적인 예후 인자는 민족성 및 인종, 연령, 질환의 단계, 조직학, 종양 등급, 종양 생성자 (예를 들어 CA125), 위치-특이적 수술 치료, 잔류 질병의 크기, 및 종양 반응이다. 특정 구체예에서, 한계치 점수 이상의 발현 점수를 갖는 개체는 비-혈관형성 서브타입을 갖는 것으로서 분류된다. 다른 구체예에서, 한계치 이상의 시료 발현 점수를 갖는 개체는 좋은 임상적 예후를 갖는 것으로서 분류된다. 또 다른 구체예에서, 상기 한계치 점수 이상의 시료 발현 점수를 갖는 개체는 항-혈관형성 치료제가 투여되는 경우, 개체가 해로운 효과를 경험할 것으로 보이거나 또는 더 안좋은 임상적 예후를 가질 것으로 보이는 것을 나타낸다.

[0038] 특정 구체예에서, 개체의 임상적 예후의 결정 또는 추가 치료제의 선택은 과거, 현재 또는 계획된 화학요법제 치료와 관련되어(context) 만들어질 수 있다. 예를 들어, 상기 개체는 상기 개체의 암 타입에 대한 표준적 화학요법제 치료를 시작하거나, 현재 받고 있거나, 또는 받은 적이 있는 것으로 설정 할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예시적 알킬화제는 질소 머스터드, 니트로소유레아, 알킬 설포네이트, 트리

아진, 및 에틸렌이민을 포함한다. 예시적 백금 약물은 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살라플라틴을 포함한다. 예시적 항-대사물질은 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 플록스 유리딘, 플루다라빈, 젤시타빈, 히드록시유레아, 메토틱세이트, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 및 티오구아닌을 포함한다. 예시적 항-종양 항생제는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 악티노모시인-D, 블레 오미신, 미토미신-C, 및 미톡산트론을 포함한다. 예시적 토포이소머라제 저해제는 토포테칸, 이리노테칸, 에토포시드, 및 테니포시드를 포함한다. 예시적 유사분열 저해제는 탁산, 에포틸론, 빈카 알칼로이드, 및 에스트라 무스틴을 포함한다. 예시적 코르티코스테로이드는 프레디손, 메틸프레드니솔론, 및 텍사메타손을 포함한다. 특정 구체예에서 화학요법은 L-아스파라기나제, 이마티닙, 제피티닙, 수니티닙, 보르테조미드, 레티노이드, 트레티 노인, 백사로텐, 아르세닉 트리옥사이드, 플루베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트 로졸, 프로세스틴, 에스트로젠, 비칼루타미드, 플루타미드, 니루타미드, 고나도트로핀-분비 호르몬 작용제 또는 유사제, 리톡시맵, 알렘투주맵, BCG, 인터루킨-2, 인터페론-알파, 탈리도미드 및 레날리도미드를 포함한다.

[0039] 특정 구체예에서, 상기 화학요법제 치료는 시클로포스파미드, 메토틱세이트, 및 플루오로우라실(CMF) 치료 용법, 시클로포스파미드, 독소루비신 및 플루오로우라실(CAF) 치료 용법, 에피루비신 및 시클로포스파미드 (EC) 치료 용법, 플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드 (FEC) 치료 용법, 파클리탁셀 및 시클로포스파미 드 치료 용법, 파클리탁셀 및 카보플라틴 치료 용법, 독소루비신 및 시클로포스파미드 치료 용법, 또는 독소루 비신 및 파클리탁셀 치료 용법을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 신보조 암 치료법은 백금계 화학요법 치 료 용법을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 백금계 화학요법 치료 용법은 파클리탁셀 및 카보플라틴을 포함한다.

[0040] 본 명세서에 개시된 발현 시그니처의 다른 적용은 항-혈관형성 치료법을 포함하는 치료적 약물 분류에 대한 반 응의 계층화 및 환자의 선택이다. 종양에서 식별된 바이오마커들(a collection of identified biomarkers)의 조사함으로써, 어떤 치료적 제제 또는 이들의 조합이 암의 성장률을 가장 줄일 것인지 결정할 수 있다. 어떤 치 료적 제제 또는 이들의 조합이 암의 성장률을 가장 감소시키지 않을 것인지 및/또는 부작용을 일으켜서 금지될 수 있는지를 또한 결정할 수 있다. 따라서 바이오마커들의 발현을 시험함으로써, 비효과적이거나 부적당한 치료 제를 제거할 수 있다. 중요하게, 특정 구체예에서, 그러한 결정은 개개의 환자 또는 개개의 제제에 기초하여 이 루어질 수 있다. 따라서, 특정 치료적 용법이 특정 환자 또는 환자의 타입에 유익할 수 있을지 여부, 및/또는 특정 용법이 계속되어야 하는지 여부를 결정할 수 있다. 본 발명은 새로운 치료제의 임상 시험 평가 동안 농축 전략(enrichment strategy)을 위해 환자 그룹을 선택하는 것 뿐만 아니라 치료법 선택을 이끌 수 있는 시험을 제공한다. 예를 들어, 추정상의 항-혈관형성 제제 또는 치료 용법을 평가하는 경우, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처 및 방법이 항-혈관형성 제제에 반응하는 암 서브타입을 갖는 임상 시험에 대한 개인을 선택하기 위해 사용될 수 있다.

[0041] 치료제와의 접촉이 부재한 중에 그 성장에 비하여 상기 치료제와의 접촉의 결과로서 상기 암의 성장률이 저해되 는 경우 암은 "반응적인(responsive)"이다. 암의 성장은 다양한 방법으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 종양 크 기 또는 그 종양 타입에 대해 적당한 종양 생성자의 발현을 측정하는 것이다. 일 구체예에서, 본 명세서에서 개 시된 발현 시그니처는 항-혈관형성 제제의 투여에 대하여 환자의 임상적 예후를 결정하여 환자의 암 타입에 대 한 표준 화학요법적 치료를 할 수 있다.

[0042] 암이 치료제와의 접촉이 부재한 중에 그 성장에 비하여 상기 치료제와의 접촉의 결과로서 상기 암의 성장률이 저해되지 않거나 매우 낮은 수준으로 저해되는 경우 암은 "비-반응적(non-responsive)"이다. 상기 언급된 바와 같이, 암의 성장은 예를 들어, 종양의 크기 또는 그 종양 타입에 대해 적당한 종양 생성자의 발현을 측정하는 것과 같은 다양한 방법으로 측정될 수 있다. 치료제에 비-반응적인 것의 품질은 상이한 조건 하에 주어진 치료 제에 대해 "비-반응적임"의 상이한 수준을 보여주는 상이한 암을 갖는 매우 가변적인 것이다. 게다가, 비-반응 적임의 측정은 환자의 삶의 질 및 전이의 수준과 같으나 이에 제한되지 않는 종양의 성장 크기 외의 추가적인 기준을 사용하여 평가될 수 있다.

[0043] 상기 혈관형성 서브타입은 생/냉동(F/F) 또는 포르말린 고정된 파라핀 내장된 (FFPF) 환자 시료로부터 식별될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 암 타입은 난소암, 유방암, 결장암, 대장암, 폐암, 전립선암, 또는 교모세포종이 다. 다른 구체예에서, 상기 암 타입은 난소암이다. 추가적인 구체예에서, 상기 암 타입은 유방암이다. 다른 구 체예에서, 상기 암 타입은 폐암이다. 다른 구체예에서, 상기 암 타입은 결장암이다. 다른 구체예에서, 상기 암 타입은 전립선 암이다. 다른 구체예에서 상기 암 타입은 교모세포종이다.

[0044] **발현 시그니처 식별**

[0045] 본 발명의 발현 시그니처는 환자의 시료 세트에서 특정 바이오마커의 발현 프로필을 분석함으로써 식별된다. 본



발명에서의 사용에 적합한 바이오마커는 DNA, RNA, 및 단백질을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명에서의 사용에 적절한 바이오마커는 RNA 및 cDNA를 포함한다. 상기 바이오마커는 환자 시료로부터 단리되어 이들의 발현 수준은 상기 환자 시료 세트 중에 분석된 각 시료에 대한 발현 프로파일의 세트를 유도하기 위해 결정되었다. 특정 구체예에서 상기 발현 시그니처는 바이오마커 조합에 대한 시그니처 점수가 한계치 이상이고, 면역 반응 관련 유전자의 상향 조절 및 혈관형성 또는 혈관구조 발달 관련 과정과 관련된 유전자의 하향조절이 특징인 표현형으로서 식별되는 암 조직에서 관찰된 비-혈관형성 표현형을 식별하는 것이다.

[0046] **발현 프로파일**

[0047] 특정 구체예에서, 상기 수득된 발현 프로파일은 상기 시료 중에 하나 이상의 핵산 량 또는 수준이 결정되는 게놈 또는 핵산 발현 프로파일이다. 이러한 구체예에서, 상기 진단적 또는 예후적 방법 중에 채용된 발현 프로파일을 생성시키기 위해 분석된 시료는 핵산 시료이다. 상기 핵산 시료는 상기 분석된 세포 또는 조직의 표현형 결정적인 바이오마커의 발현 정보를 포함하는 핵산의 집단을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 핵산은 예를 들어, mRNA, cRNA, cDNA와 같은 RNA 또는 DNA 핵산을 포함할 수 있어서, 상기 시료는 수득된 숙주 세포 또는 조직의 발현 정보를 유지한다. 상기 시료는 예를 들어, 상이한 유전자 발현의 영역이라고 알려진 것으로서 cDNA, cRNA 등을 제조하기 위해 단리되거나, 증폭되거나 또는 채용됨으로서 단리된 mRNA가 사용되는 세포로부터 mRNA 단리와 같은 당업계에 알려진 수많은 상이한 방법으로 제조될 수 있다. 따라서 시료 중에 mRNA의 수준을 결정하는 단계는 상기 mRNA로부터의 cDNA 또는 cRNA를 제조하는 단계 및 순차적으로 cDNA 또는 cRNA를 측정하는 단계를 포함한다. 상기 시료는 전형적으로 예를 들어, 표준 프로토콜을 이용하여 조직 생체 검사를 통한 치료가 필요한 개체로부터 수확된 세포 또는 조직으로부터 제조되는데, 이는 그러한 핵산이 생성될 수 있는 세포 타입 또는 조직이 결정될 표현형의 발현 패턴이 존재하는 임의의 조직, 예를 들어 질병 세포 또는 조직, 체액 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 것을 포함한다.

[0048] 상기 발현 프로파일은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 개시 핵산 시료로부터 생성될 수 있다. 상이한 유전자 발현/바이오마커 분석의 분야에 채용된 것과 같은 발현 프로파일을 생성하는 다양한 상이한 방법이 알려진 반면, 발현 프로파일을 생성하기 위한 하나의 대표적이고 편리한 프로토콜 타입은 분석-기반 유전자 발현 프로파일 생성 프로토콜이다. 그러한 적용은 생성될 프로파일 중에 분석/프로파일 될 각 유전자에 대한 "프로브" 핵산을 표시하는 핵산에서의 혼성화 분석이다. 이러한 분석에서, 표적 핵산 시료는 분석된 개시 핵산 시료로부터 먼저 제조되고, 상기 제조는 예를 들어 신호 생산 시스템의 구성원과 같은 표지를 갖는 표적 핵산의 표지화를 포함할 수 있다. 표적 핵산 시료 제조 후, 상기 시료는 혼성화 조건 하에 상기 어레이와 접촉됨으로써, 복합체가 상기 분석 표면에 부착된 프로브 서열에 상보적인 표적 핵산 사이에 형성된다. 그런 다음 혼성화된 복합체의 존재가 정성적으로 또는 정량적으로 검출된다. 상기 개체 방법 중에 채용된 발현 프로파일을 생성시킬 수 있는 특이적 혼성 기술은 U.S. Pat. Nos. 5,143,854; 5,288,644; 5,324,633; 5,432,049; 5,470,710; 5,492,806; 5,503,980; 5,510,270; 5,525,464; 5,547,839; 5,580,732; 5,661,028; 5,800,992; 참조문헌으로서 본 명세서 통합된 개시; 뿐만 아니라 WO 95/21265; WO 96/31622; WO 97/10365; WO 97/27317; EP 373 203; 및 EP 785 280 에 기재된 기술을 포함한다. 이러한 방법에서, 발현이 분석된 각 바이오마커에 대한 프로브를 포함하는 "프로브" 핵산의 어레이는 상기 기재된 표적 핵산과 접촉한다. 접촉은 상기 개시된 바와 같은 엄격한 혼성화 조건과 같은 혼성 조건 하에 수행되고 그런 다음 결합하지 않은 핵산은 제거된다. 혼성화된 핵산의 결과 패턴은 탐색된(probed) 각 바이오마커에 대한 발현에 관한 정보를 제공하고, 상기 발현 정보는 상기 유전자가 발현되는지 여부에 관점이 있고, 전형적으로 어떤 수준에서, 상기 발현 데이터, 즉 발현 프로파일은 정성적이고 정량적일 수 있다.

[0049] **b. 질병 및 시료 조직 원천**

[0050] 특정 구체예에서, 상기 환자 시료는 보관된 시료와 같은 암 조직 시료를 포함한다. 상기 환자 시료는 바람직하게는 암 조직으로부터 유래되고, 예후, 재발 가능성, 장기 생존, 임상적 성과, 치료 반응, 진단, 암 분류화, 또는 개인화된 게놈 프로파일 특징인 시료로부터일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 암은 백혈병, 뇌암, 전립선암, 간암, 난소암, 위암, 대장암, 인후암, 유방암, 피부암, 흑색종, 폐암, 육종, 자궁경부암, 고환암, 방광암, 내분비암, 자궁내막암, 식도암, 신경교종, 림프종, 신경아세포종, 골육종, 췌장암, 뇌하수체암, 신장암 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대장암은 결장암 또는 직장암으로 각각 분류될 수 있는 암 뿐만 아니라 직장 및 결장의 다른 부분의 조직에서의 암을 포함할 수 있는 암을 포함한다. 일 구체예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 항-혈관형성 제제, 항-혈관형성 표적된 치료법, 혈관형성 신호의 저해제를 포함하나 이에 제한되지 않는 분류로 치료된 암을 의미한다. 이러한 암은 또한 발병의 다양한 단계에서 이러한 암의 하위분류 및 서브타입을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 환자 시료는 난소암 시료를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 난소암 시료는 고 등급의 심각한 난소암 시료와 같은 심각한 난소 암 시료이다. 다른 구

체에서, 상기 환자 시료는 유방암 시료를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 환자 시료는 교모세포종 시료를 포함한다.

[0051] "생물학적 시료(Biological sample)", "시료(sample)" 및 "시험 시료(test sample)"는 본 명세서에서 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 수득된 세포 또는 개인으로부터 유래된 다른 것을 언급하는 데 상호교환적으로 사용된다. 이는 혈액 (전혈, 백혈구, 말초혈액단핵구, 연막, 혈청 및 혈장을 포함), 담, 눈물, 점액, 콧물, 콧숨(nasal aspirate), 호흡, 소변, 정액, 침, 수막 유체, 양수, 선유체, 림프액, 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물, 관절 낭액(synovial fluid), 관절 흡인물, 복수, 세포, 세포 추출물 및 뇌 척수액을 포함한다. 이는 또한 앞서 모든 것의 실험적으로 분리된 분획을 포함한다. 예를 들어, 혈액 시료는 적혈구 또는 백혈구(leukocyte)와 같은 특정 타입의 혈구를 함유하는 혈청 또는 분획으로 분획화될 수 있다. 바람직하게는, 시료는 조직 및 액체 시료의 조합과 같은 개인으로부터의 시료의 조합일 수 있다. 용어 "생물학적 시료(biological sample)"는 또한 예를 들어, 대변 시료, 조직 시료, 또는 조직 생검과 같은 균질화된 고체 물질을 함유하는 물질을 포함한다. 용어 "생물학적 시료(biological sample)"는 또한 조직 절제 및 생체 검사 시료를 포함하여 조직 배양물 또는 세포 배양물로부터 유래된 물질을 포함한다. 생물학적 시료를 수득하기 위한 임의의 적절한 방법이 채용될 수 있는데, 예시적 방법은 예를 들어 정맥절개술(phlebotomy), 스왑(구강 스왑(buccal swab)), 및 미세 침 흡입 생체 검사 방법(fine needle aspirate biopsy procedure)을 포함한다.

[0052] 시료는 또한 예를 들어, 미세 절개 (예를 들어, 레이저 포획 미세 절개(LCM) 또는 레이저 미세 절개(LMD)), 방광 세척, 스미어(smear) (예를 들어, PAP 스미어), 또는 도관 세척에 의해서 수집될 수 있다. 개인으로부터 수득된 또는 유래된 "생물학적 시료(biological sample)"는 상기 개인으로부터 수득된 후 임의의 적절한 방법, 예를 들어 신선 냉동 또는 포르말린 고정된 및/또는 파라핀 내장된 것과 같은 가공된 임의의 그러한 시료를 포함한다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 방법은 수득된 시료로 시작할 수 있어서 상기 환자로부터의 시료를 수득하는 단계를 필수적으로 포함하지 않는다. 상기 방법은 분리된 시료 상에서 수행되는 인 비트로 방법일 수 있다.

[0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "환자(patient)"는 인간 및 비-인간 동물을 포함한다. 치료에 대해 바람직한 환자는 인간이다. "환자(patient)", "개인(individual)", 및 "개체(subject)"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

#### [0054] c. 바이오마커

[0055] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "바이오마커(biomarker)"는 유전자 발현 수준 또는 단백질 생산 수준을 나타내는 유전자, mRNA, cDNA, 안티센스 전사물, miRNA, 폴리펩티드, 단백질, 단백질 절편, 또는 임의의 다른 핵산 서열 또는 폴리펩티드 서열을 의미한다. 바이오마커가 개인에서의 비정상적 진행, 질환 또는 다른 증상을 나타내거나 그러한 신호일 때, 그 바이오마커는 개인에서의 정상적 진행, 질병 또는 다른 증상의 부재를 나타내거나 또는 그러한 신호인 바이오마커의 발현 수준 또는 수치에 비해서 과 발현 또는 저 발현된 것으로서 일반적으로 기재된다. "상향-조절(Up-regulation)", "상향-조절된(up-regulated)", "과-발현(over-expression)", "과-발현된(over-expressed)", 및 이들의 임의의 변화가 건강한 또는 정상적인 개인으로부터의 유사한 생물학적 시료에서 전형적으로 검출되는 바이오마커의 수치 또는 수준 (또는 수치 또는 수준의 범위)보다 큰 생물학적 시료에서의 바이오마커의 수치 또는 수준을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 특정 질병의 상이한 단계에서 검출될 수 있는 바이오마커의 수치 또는 수준 (또는 수치 또는 수준의 범위)보다 큰 생물학적 시료에서의 바이오마커의 수치 또는 수준을 의미할 수 있다.

[0056] "하향 조절(Down-regulation)", "하향-조절된(down-regulated)", "하향-발현(under-expression)", "하향-발현된(under-expressed)", 및 이들의 임의의 변화는 건강한 또는 정상적인 개인으로부터의 유사한 생물학적 시료에서 전형적으로 검출되는 바이오마커의 수치 또는 수준 (또는 수치 또는 수준의 범위)보다 적은 생물학적 시료에서의 바이오마커의 수치 또는 수준을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 특정 질병의 상이한 단계에서 검출될 수 있는 바이오마커의 수치 또는 수준 (또는 수치 또는 수준의 범위)보다 적은 생물학적 시료에서의 바이오마커의 수치 또는 수준을 의미할 수 있다.

[0057] 게다가, 과-발현 또는 저-발현된 바이오마커는 또한 개인에서의 정상적 진행, 또는 질병, 질병 서브타입, 또는 다른 증상의 부재를 나타내거나 또는 그러한 신호인 바이오마커의 "정상적인(normal)" 발현 수준 또는 수치 대비 "상이하게 발현된(differentially expressed)" 것으로서 또는 "상이한 수준(differential level)" 또는 "상이한 수치(differential value)"를 갖는 것으로서 의미될 수 있다. 따라서 바이오마커의 "상이한 발현(differential expression)"은 또한 상기 바이오마커의 "정상적인(normal)" 발현 수준으로부터의 변화로서 언급



될 수 있다.

[0058] 용어 "상이한 바이오마커 발현(differential biomarker expression)" 및 "상이한 발현(differential expression)"은 그 발현이 특이적인 질병을 앓고 있는 개체에서 정상적인 개체에서의 발현에 비하여 또는 특정 치료법에 상이하게 반응하거나 또는 상이한 예후를 갖는 환자에서의 발현에 비하여 더 높거나 더 낮은 수준으로 활성화된 바이오마커를 언급하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 발현이 동일한 질병의 상이한 단계에서의 더 높거나 또는 더 낮은 수준으로 활성화 되는 바이오마커를 포함한다. 또한 상이하게 발현되는 바이오마커는 핵산 레벨 또는 단백질 레벨에서 활성화되거나 또는 저해될 수 있거나, 또는 상이한 폴리펩티드 생성물에서의 결과로 대안적인 스플라이싱 대상이 될 수 있다는 것이라 생각된다. 그러한 상이함은 mRNA 수준, miRNA 수준, 안티센스 전사물 수준, 또는 단백질 표면 발현, 분비 또는 폴리펩티드의 다른 분할화를 포함하는 다양한 변화에 의해서 증명될 수 있다. 상이한 바이오마커 발현은 두 개 이상의 유전자 또는 이들의 유전자 산물 사이의 발현 비교; 또는 두 개 이상의 유전자 또는 이들의 유전자 산물 사이의 발현 비율의 비교; 또는 심지어 정상적인 개체 및 질병을 앓고 있는 개체 사이에 동일한 유전자의 두 개의 상이하게 가공된 산물의 비교; 또는 동일한 질병의 다양한 단계 사이의 비교를 포함할 수 있다. 상이한 발현은 정량적 뿐만 아니라, 정성적, 바이오마커 사이의 일시적 또는 세포적 발현 패턴에서의 차이, 예를 들어, 정상적 또는 질병 세포, 또는 상이한 질병 상태 또는 질병 단계를 겪고 있는 세포 사이의 차이를 포함한다.

[0059] 특정 구체예에서, 상기 바이오마커는 RNA 전사물이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "RNA 전사물(RNA transcript)"은 메신저 RNA(mRNA), 대안적으로 스플라이싱된 mRNA, 리보솜 RNA(rRNA), 전이 RNA(tRNA), 소핵 RNA(snRNA), 및 안티센스 RNA를 포함하는 코딩 및 비-코딩 RNA를 의미한다. 생물학적 시료에서의 mRNA를 측정하는 단계는 상기 생물학적 시료 중의 해당 단백질 및 유전자의 수준의 검출에 대한 대응으로서 사용될 수 있다. 따라서 본 명세서에 기재된 임의의 바이오마커 또는 바이오마커 패널은 또한 적당한 RNA를 검출함으로써 검출될 수 있다. 바이오마커 발현 프로파일링의 방법은 정량적 PCR, NGS, 노던 블롯, 서던 블롯, 마이크로어레이, SAGE, 면역 분석 (ELISA, EIA, 아글루티나, 혼합측정법(nephelometry), 비탁법(turbidimetry), 웨스턴 블롯, 면역 침강법, 면역세포화학, 유동세포계측법, 루미넥스 분석), 및 질량 분광법을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 주어진 시료를 위한 전반적인 발현 데이터는 당업계에 숙련된 자에게 알려진 방법을 이용하여 추출 및 증폭 반응의 효능을 변화시키는 출발 물질의 상이한 양을 정정하기 위해서 평균화될 수 있다.

[0060] 특정 구체예에서, 바이오마커는 좋은 임상적 예후 및 나쁜 임상적 예후를 증명하는 암 서브타입 사이를 구별하는데 유용하고 상기 논의된 발현 검출 방법 및 환자 시료 세트를 이용하여 결정된 바와 같은 환자에서의 데이터 세트 중 시료 사이의 다양성의 가장 높은 수준을 보여주는 바이오마커를 식별함으로써 결정될 수 있다. 발현 데이터 중 매우 가변적인 데이터 포인트를 식별하기 위한 당업계에 알려진 표준 통계적 방법이 매우 가변적인 바이오마커를 식별하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 결합된 배경 및 변수는 환자 데이터 세트를 여과한다. 상기 배경 필터는 배경 표준 편차  $s_{Bg}$  (Expression Console software로부터)에 의해서 정의되는 한계치 위로 발현  $E$  및 발현 변수  $var_E$ 를 갖는 프로브 세트이 선택 및 특이화된 유의성  $a$  프로브 세트에서 표준 정상 분배  $z_a$ 의 변 위치에 기반한다.

[0061]  $E > \log_2((z_a s_{Bg})); \log_2((var_E) > 2 [\log_2(s_{Bg}) - E - \log_2(\log(2))])$

[0062] 여기서  $a$ 는 유의성 한계를 정의한다. 특정 구체예에서, 상기 유의성 한계는  $6.3 \cdot 10^{-5}$ 이다. 다른 구체예에서, 상기 유의성 한계는  $1.0 \cdot 10^{-7}$  내지  $1.0 \cdot 10^{-3}$ 일 수 있다.

[0063] 특정 구체예에서, 상기 매우 가변적인 바이오마커는 또한 유사한 유전자 발현 프로파일 상에 기반된 서브타입 또는 군집으로 상기 환자 데이터 세트 중의 시료를 그룹짓기 위해 추가적으로 분석될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커는 그 발현의 상향조절 또는 하향조절이 서로서로 얼마나 높게 연관되는지에 기반하여 군집화될 수 있다. 당업계에 알려진 다양한 군집화 분석 기술이 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 계층적 응집적 군집화는 암 서브타입을 식별하기 위해 사용된다. 각 서브타입의 생물학적 연관성을 결정하기 위해, 각 군집 내 바이오마커는 추가적으로 그들의 해당 유전자에 대해 맵핑되어, 상기 유전자에 관련된 생물학적 활성 및 생물학적 경로 상에 정보를 함유하는 하나 이상의 온톨로지 데이터베이스에 상호-참조함으로써 주석이 달릴 수 있다. 다른 구체예에서, 면역 반응 일반적 기능 조건(terms)에 대해 상향 조절되고 농축된 군집 내 바이오마커는 추정상의 비-혈관형성 시료 그룹으로 그룹화되고 발현 시그니처 생성을 위해 사용된다. 다른 구체예에서, 혈관형성 및 혈관 발달에 대해 하향 조절되고 농축되고 및 면역 반응 일반적 기능 조건에 대해 상향조절되고 농축된 군집 중의 바이오마커가 추정상의 비-혈관형성 시료 그룹으로 그룹화되고 발현 시그니처 생성에 대해 사용된다. 바이오마

커 군집의 기능적 분석을 수행하기 위한 추가적인 세부사항은 하기의 실시예 부분에 제공된다.

[0064] 일 구체예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 발현 시그니처를 유도하는데 유용한 바이오마커는 표 1에 열거된 바이오마커이다. 이러한 바이오마커는 치료제에 대한 환자의 반응을 결정하기 위해 예측적 수치 및/또는 좋은 또는 나쁜 임상적 예후를 갖는 개인을 식별하는데 있어 예측적 수치를 갖는 것으로서 식별된다.

[0065] 특정 구체예에서, 본 명세서에 개시된 상기 바이오마커의 발현은 환자가 항-혈관형성 치료제의 투여로부터의 해로운 또는 이로운 효과를 경험할지 여부에 관한 것이다. 따라서 바이오마커들의 발현을 조사함으로써, 비효과적이거나 부적당한 치료제를 제거할 수 있다. 중요하게는, 특정 구체예에서, 이러한 결정은 환자 개인 마다의 기준 또는 체제 마다의 기준 상에 생성될 수 있다. 따라서, 특정 치료 용법이 특정 환자 또는 환자의 타입에 이로울지, 및/또는 특정 용법이 계속되어야 할지 여부를 결정지을 수 있다.

[0066] 특정 다른 구체예에서, 본 명세서에 기재된 바이오마커의 발현은 환자의 전반적인 임상적 예후와 관련된다. 종양에서 식별된 바이오마커들의 발현을 조사함으로써, 개인이 좋은 임상적 예후 또는 나쁜 임상적 예후와 관련된 암 서브타입을 가질지 여부를 결정할 수 있다. 중요하게는, 특정 구체예에서, 이러한 결정은 환자 개인 마다의 기준 상에 생성될 수 있다. 따라서, 당업계에 일반적인 능력을 가진 자에게 기저질환(underlying disease)을 치료하기 위한 적당한 치료 용법을 선택하는 반면, 바람직하지 않은 또는 의학적으로 원하지 않는 부작용을 가장 생산할 것 같은 그러한 치료 용법을 제거하는 것을 돕기 위해 예측된 예후를 사용할 수 있다.

[0067] 표 1에 열거된 서열번호는 예시적 전사체 어레이 상에 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 이용된 프로브 세트 식별자를 의미한다. 본 발명의 발현 시그니처는 하기의 실시예 부분에서 더 상세하게 기재될 상이한 프로브 세트를 갖는 상이한 어레이으로부터의 발현 데이터를 이용하여 교차-검증되었다. 따라서, 본 명세서에 개시된 상기 발현 시그니처 및 방법은 본 명세서에 기재된 프로브 세트를 이용하여 측정된 발현 값에 제한되지 않는다.

[0068] **표 1: 도 1의 군집 중에 유전자**

표 1

서열번호	방향	유전자 기호
1	정배열 (완전한 엑손)	PDGFC
2	정배열 (완전한 엑손)	TGFB3
3	정배열 (완전한 엑손)	RAC2
4	정배열 (완전한 엑손)	MARCKS
5	정배열 (완전한 엑손)	ALOX5
6	정배열 (완전한 엑손)	COL8A1
7	정배열 (완전한 엑손)	KCNAB2
8	정배열 (완전한 엑손)	THBS1
9	정배열 (완전한 엑손)	CTGF
10	정배열 (완전한 엑손)	CTGF
11	정배열 (완전한 엑손)	VCAN
12	정배열 (완전한 엑손)	IGKC
13	정배열 (완전한 엑손)	IGKC
14	정배열 (인트론 포함)	NFATC1
15	정배열 (완전한 엑손)	HMHA1
16	정배열 (완전한 엑손)	FCGR1B
17	정배열 (완전한 엑손)	EDA2R
18	정배열 (완전한 엑손)	COL8A1
19	정배열 (완전한 엑손)	COL12A1
20	정배열 (완전한 엑손)	HLA-B
21	정배열	HLA-F
22	정배열 (완전한 엑손)	EGR1
23	정배열 (완전한 엑손)	SULF2
24	정배열 (완전한 엑손)	CERCAM
25	정배열 (완전한 엑손)	ATF3
26	정배열 (완전한 엑손)	MIR21
27	정배열 (완전한 엑손)	IFIT2
28	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
29	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
30	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
31	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
32	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
33	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
34	정배열 (완전한 엑손)	ANGPTL2
35	정배열 (완전한 엑손)	COL5A2

[0069]

36	정배열 (완전한 엑손)	THY1
37	정배열 (완전한 엑손)	NDN
38	정배열 (완전한 엑손)	RGS2
39	정배열 (완전한 엑손)	MEIS3P2
40	정배열 (완전한 엑손)	GBP2
41	정배열 (완전한 엑손)	FAT1
42	정배열 (완전한 엑손)	COL1A1
43	정배열 (완전한 엑손)	MMP11
44	정배열 (완전한 엑손)	GADD45B
45	정배열 (완전한 엑손)	MMP14
46	정배열 (완전한 엑손)	IGHG4
47	정배열 (완전한 엑손)	HCLS1
48	매치하는 전사물 없음	
49	정배열 (완전한 엑손)	JAM3
50	정배열 (완전한 엑손)	TMEM49
51	정배열 (완전한 엑손)	LTBP2
52	정배열 (완전한 엑손)	IRS1
53	정배열 (완전한 엑손)	C17orf91
54	정배열 (완전한 엑손)	GPNMB
55	정배열 (완전한 엑손)	FAM198B
56	정배열 (완전한 엑손)	CHST15
57	정배열 (완전한 엑손)	DCN
58	정배열 (완전한 엑손)	VCAM1
59	정배열 (완전한 엑손)	CIITA
60	정배열 (완전한 엑손)	GAS7
61	정배열 (완전한 엑손)	COL3A1
62	정배열 (완전한 엑손)	ITGB2
63	정배열 (완전한 엑손)	ELN
64	정배열 (완전한 엑손)	CMTM3
65	정배열 (완전한 엑손)	ANTXR1
66	정배열 (완전한 엑손)	IL4I1
67	정배열 (완전한 엑손)	ANTXR2
68	정배열 (완전한 엑손)	IGLC2 /// IGLC3
69	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
70	정배열 (완전한 엑손)	BST2
71	정배열 (완전한 엑손)	COL10A1

[0070]

72	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
73	정배열 (완전한 엑손)	FBP1
74	정배열 (완전한 엑손)	RHOBTB3
75	정배열 (완전한 엑손)	CD74
76	정배열 (완전한 엑손)	ISM1
77	정배열 (완전한 엑손)	CSRNP1
78	정배열 (완전한 엑손)	DCN
79	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP4
80	정배열 (완전한 엑손)	CCDC80
81	정배열 (완전한 엑손)	COL3A1
82	정배열 (완전한 엑손)	ZFP36
83	정배열 (완전한 엑손)	MMP11
84	정배열 (완전한 엑손)	COL1A2
85	정배열 (완전한 엑손)	HLA-DPA1
86	정배열 (완전한 엑손)	TWIST1
87	정배열 (완전한 엑손)	ZNF154
88	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
89	정배열 (완전한 엑손)	IGKC
90	정배열 (완전한 엑손)	IGHG1
91	정배열 (완전한 엑손)	COL1A2
92	정배열 (완전한 엑손)	APOC1
93	역배열	EGR1
94	정배열 (완전한 엑손)	KIAA0146
95	정배열 (완전한 엑손)	TPM1
96	정배열 (인트론 포함)	DMD
97	매치하는 전사물 없음	
98	정배열 (완전한 엑손)	DUSP1
99	정배열 (완전한 엑손)	GBP1
100	정배열 (인트론 포함)	PDGFC
101	정배열 (인트론 포함)	MSN
102	정배열 (인트론 포함)	TPM1
103	정배열 (완전한 엑손)	EMB
104	정배열 (완전한 엑손)	FOS
105	정배열 (인트론 포함)	DPYSL3
106	역배열	EGR1
107	역배열	NRP2
108	정배열 (완전한 엑손)	MMP2

[0071]

109	정배열 (완전한 엑손)	CTGF
110	정배열 (완전한 엑손)	ACTA2
111	정배열 (완전한 엑손)	LOXL1
112	정배열 (완전한 엑손)	CDH11
113	정배열 (완전한 엑손)	LUM
114	정배열 (완전한 엑손)	NNMT
115	정배열 (완전한 엑손)	GJA1
116	역배열	CTHRC1
117	정배열 (완전한 엑손)	CTSB
118	정배열 (완전한 엑손)	PLAU
119	정배열 (완전한 엑손)	PDGFRA
120	정배열 (완전한 엑손)	VCAN
121	역배열	--
122	정배열 (완전한 엑손)	IGHG4 /// IGHG2 /// IGHG1 ///I GHGP
123	정배열 (완전한 엑손)	IGHG2
124	정배열 (인트론 포함)	C3orf26
125	역배열	ATF3
126	역배열	ATF3
127	정배열 (완전한 엑손)	FN1
128	역배열	CALD1
129	역배열	CALD1
130	역배열	EGR1
131	역배열	TWIST1
132	역배열	TWIST1
133	역배열	BATF2
134	역배열	NFKBIZ
135	정배열 (인트론 포함)	C3orf26
136	역배열	LOXL1
137	정배열 (인트론 포함)	--
138	역배열	FN1
139	역배열	COL1A1
140	정배열 (완전한 엑손)	TREH
141	역배열	APOLI
142	정배열 (완전한 엑손)	COL10A1
143	정배열 (완전한 엑손)	GAL3ST4
144	정배열 (완전한 엑손)	TAGLN

[0072]



145	정배열 (완전한 엑손)	TWIST1
146	정배열 (완전한 엑손)	HCLS1
147	정배열 (완전한 엑손)	ITGB2
148	정배열 (완전한 엑손)	HLA-B
149	정배열 (완전한 엑손)	C17orf91
150	정배열 (완전한 엑손)	FBLIM1
151	정배열 (완전한 엑손)	COL15A1
152	정배열 (완전한 엑손)	AQP7P3
153	역배열	IGFBP5
154	정배열 (완전한 엑손)	FANK1
155	역배열	INS
156	정배열 (완전한 엑손)	COL27A1
157	정배열 (완전한 엑손)	COL5A1
158	정배열 (완전한 엑손)	PRICKLE2
159	정배열 (완전한 엑손)	N/A
160	정배열 (완전한 엑손)	GXYLT2
161	정배열 (인트론 포함)	KLF12
162	매치하는 전사물 없음	
163	정배열 (완전한 엑손)	FBXO32
164	매치하는 전사물 없음	
165	정배열 (완전한 엑손)	ASAH2B
166	역배열	PPFIBP1
167	역배열	XIST
168	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP6
169	정배열 (완전한 엑손)	ROBO1
170	정배열 (완전한 엑손)	TPM1
171	역배열	N/A
172	역배열	PLEKHG1
173	정배열 (완전한 엑손)	NR2F1
174	정배열 (완전한 엑손)	NPDC1
175	역배열	INS
176	정배열 (완전한 엑손)	TRAF5
177	정배열 (완전한 엑손)	CALD1
178	정배열 (인트론 포함)	CHRM3
179	정배열 (완전한 엑손)	AMOTL1
180	정배열 (인트론 포함)	COL12A1

[0073]

181	정배열 (완전한 엑손)	PLXNA4
182	정배열 (인트론 포함)	TMEM43
183	정배열 (인트론 포함)	RORA
184	역배열	INS
185	정배열 (완전한 엑손)	TSPAN18
186	매치하는 전사물 없음	
187	정배열 (완전한 엑손)	TNC
188	정배열 (완전한 엑손)	TYRO3
189	역배열	EFNA5
190	정배열 (완전한 엑손)	MYL9
191	정배열 (완전한 엑손)	MIR198
192	정배열 (인트론 포함)	N/A
193	정배열 (인트론 포함)	PLA2R1
194	정배열 (완전한 엑손)	COL14A1
195	정배열 (완전한 엑손)	NRP1
196	정배열 (완전한 엑손)	FSCN1
197	정배열 (인트론 포함)	PDGFD
198	매치하는 전사물 없음	
199	정배열 (인트론 포함)	DOCK4
200	정배열 (완전한 엑손)	TRIM13
201	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP5
202	정배열 (완전한 엑손)	C19orf63
203	역배열	KLF6
204	역배열	TRIO
205	정배열 (완전한 엑손)	COL4A1
206	정배열 (완전한 엑손)	EPDR1
207	정배열 (완전한 엑손)	FNDC1
208	정배열 (완전한 엑손)	IL1R1
209	정배열 (완전한 엑손)	CES4
210	정배열 (완전한 엑손)	GPR176
211	정배열 (인트론 포함)	GXYLT2
212	역배열	WHSC1L1
213	정배열 (완전한 엑손)	N/A
214	정배열 (완전한 엑손)	RGN
215	정배열 (인트론 포함)	CA3
216	정배열 (완전한 엑손)	TIMP3

[0074]



217	정배열 (완전한 엑손)	EFNA5
218	정배열 (완전한 엑손)	RASGRF2
219	정배열 (인트론 포함)	RELL1
220	역배열	ACSS3
221	정배열 (완전한 엑손)	STMN3
222	정배열 (완전한 엑손)	N/A
223	역배열	C7orf29
224	정배열 (완전한 엑손)	HOXC6
225	정배열 (완전한 엑손)	KLF8
226	정배열 (인트론 포함)	SERINC5
227	정배열 (완전한 엑손)	AKT3
228	정배열 (완전한 엑손)	TGFB2
229	역배열	WNT5A
230	매치하는 전사물 없음	
231	매치하는 전사물 없음	
232	역배열	IGFBP7
233	매치하는 전사물 없음	
234	정배열 (인트론 포함)	SULT1C4
235	정배열 (완전한 엑손)	AASS
236	정배열 (완전한 엑손)	HEPH
237	정배열 (완전한 엑손)	ADH5
238	정배열 (완전한 엑손)	TIMP2
239	정배열 (완전한 엑손)	EMP1
240	정배열 (완전한 엑손)	CXCL14
241	정배열 (완전한 엑손)	ZNF548
242	정배열 (완전한 엑손)	SGCB
243	정배열 (인트론 포함)	ASH2L
244	정배열 (인트론 포함)	SERINC5
245	매치하는 게놈 없음	
246	정배열 (완전한 엑손)	TMEM159
247	정배열 (인트론 포함)	RBMS3
248	정배열 (완전한 엑손)	TMEM49
249	정배열 (인트론 포함)	RORA
250	매치하는 전사물 없음	
251	역배열	ZNF608
252	매치하는 게놈 없음	

[0075]

253	정배열 (완전한 엑손)	ADAMTS2
254	정배열 (완전한 엑손)	APCDD1
255	역배열	GXYLT2
256	정배열 (완전한 엑손)	XIST
257	정배열 (완전한 엑손)	MBNL2
258	정배열 (완전한 엑손)	SHF
259	정배열 (인트론 포함)	APBB2
260	매치하는 전사물 없음	
261	정배열 (완전한 엑손)	COL14A1
262	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP5
263	정배열 (완전한 엑손)	CREB5
264	역배열	INS
265	정배열 (완전한 엑손)	BAHCC1
266	정배열 (완전한 엑손)	RFXAP
267	정배열 (완전한 엑손)	INS
268	정배열 (완전한 엑손)	DDR2
269	정배열 (완전한 엑손)	CA12
270	정배열 (완전한 엑손)	RHOB
271	정배열 (완전한 엑손)	N/A
272	정배열 (완전한 엑손)	SNORD116-4
273	정배열 (완전한 엑손)	MEG3
274	정배열 (완전한 엑손)	WNT4
275	정배열 (완전한 엑손)	FBLN2
276	역배열	DAAM1
277	매치하는 전사물 없음	
278	정배열 (완전한 엑손)	CHN1
279	정배열 (인트론 포함)	APBB2
280	정배열 (완전한 엑손)	PTRF
281	역배열	IGF1
282	정배열 (완전한 엑손)	UST
283	정배열 (완전한 엑손)	SMARCA1
284	정배열 (인트론 포함)	N/A
285	정배열 (완전한 엑손)	IGLC3
286	역배열	INS
287	정배열 (완전한 엑손)	KANK4
288	역배열	IGF1

[0076]

289	정배열 (완전한 엑손)	CYP27A1
290	역배열	EIF2B5
291	매치하는 전사물 없음	
292	정배열 (완전한 엑손)	SNRNP25
293	정배열 (완전한 엑손)	SETD7
294	정배열 (완전한 엑손)	MSX1
295	정배열 (완전한 엑손)	HOPX
296	정배열 (완전한 엑손)	NID2
297	정배열 (완전한 엑손)	IGF1
298	정배열 (완전한 엑손)	PSD3
299	정배열 (완전한 엑손)	FGFR1
300	정배열 (완전한 엑손)	ETV1
301	정배열 (완전한 엑손)	ZNF655
302	매치하는 게놈 없음	
303	역배열	INS
304	정배열 (완전한 엑손)	SFRP2
305	정배열 (완전한 엑손)	SPAG16
306	역배열	NR2F2
307	정배열 (인트론 포함)	SYNPO2
308	정배열 (완전한 엑손)	FAM101B
309	역배열	IGF2
310	정배열 (완전한 엑손)	CA3
311	정배열 (완전한 엑손)	XIST
312	매치하는 전사물 없음	
313	정배열 (완전한 엑손)	WNT7A
314	정배열 (인트론 포함)	N/A
315	정배열 (완전한 엑손)	FGFR1
316	역배열	FXVD6
317	정배열 (완전한 엑손)	FGFR1
318	정배열 (인트론 포함)	IGFBP7
319	정배열 (완전한 엑손)	TIMP2
320	정배열 (완전한 엑손)	DUSP1
321	정배열 (인트론 포함)	SERINC5
322	매치하는 전사물 없음	
323	정배열 (완전한 엑손)	ABLIM1
324	정배열 (완전한 엑손)	ARL4A

[0077]

325	역배열	SH3TC2
326	역배열	NR2F2
327	정배열 (완전한 엑손)	ENG
328	정배열 (완전한 엑손)	MGP
329	정배열 (완전한 엑손)	MEG3
330	역배열	FAM115A
331	정배열 (완전한 엑손)	EGR1
332	정배열 (완전한 엑손)	SNORD116-3
333	정배열 (완전한 엑손)	AEBP1
334	정배열 (인트론 포함)	SDK1
335	정배열 (완전한 엑손)	ENC1
336	정배열 (완전한 엑손)	SNORD116-7
337	정배열 (완전한 엑손)	N/A
338	정배열 (완전한 엑손)	APOD
339	역배열	N/A
340	역배열	GAS1
341	정배열 (완전한 엑손)	VPS36
342	매치하는 전사물 없음	
343	정배열 (완전한 엑손)	SPHK2
344	정배열 (완전한 엑손)	SNORD116-8
345	정배열 (완전한 엑손)	MYO10
346	정배열 (완전한 엑손)	HOXC6
347	정배열 (완전한 엑손)	RNF149
348	정배열 (완전한 엑손)	BTG2
349	정배열 (인트론 포함)	MAP3K1
350	정배열 (완전한 엑손)	SNORD116-23
351	정배열 (인트론 포함)	ACSL4
352	정배열 (완전한 엑손)	CYP27C1
353	정배열 (인트론 포함)	COL12A1
354	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP5
355	정배열 (완전한 엑손)	DUSP4
356	정배열 (완전한 엑손)	PFKFB3
357	정배열 (완전한 엑손)	SDC2
358	역배열	FXVD6
359	정배열 (완전한 엑손)	COL5A1
360	정배열 (완전한 엑손)	MARCKS

[0078]

361	정배열 (완전한 엑손)	IRS2
362	정배열 (완전한 엑손)	N/A
363	역배열	FSCN1
364	정배열 (완전한 엑손)	FYN
365	정배열 (완전한 엑손)	IGFBP5
366	정배열 (완전한 엑손)	NUDT4P1
367	정배열 (완전한 엑손)	NFKBIZ
368	정배열 (완전한 엑손)	N/A
369	정배열 (완전한 엑손)	C7orf41
370	정배열 (완전한 엑손)	MEG3
371	정배열 (완전한 엑손)	N/A
372	정배열 (완전한 엑손)	PLEKHG1
373	정배열 (완전한 엑손)	ZNF827
374	정배열 (완전한 엑손)	ZNF175
375	정배열 (완전한 엑손)	XIST
376	정배열 (인트론 포함)	GSN
377	정배열 (인트론 포함)	RORA
378	정배열 (완전한 엑손)	CA13
379	역배열	TMX4
380	정배열 (완전한 엑손)	KIT
381	정배열 (인트론 포함)	WDR78
382	정배열 (완전한 엑손)	ECEL1
383	정배열 (완전한 엑손)	XIST
384	정배열 (완전한 엑손)	PROCR
385	정배열 (완전한 엑손)	C9orf167
386	정배열 (완전한 엑손)	MUC6
387	정배열 (인트론 포함)	P4HA2
388	정배열 (완전한 엑손)	FAM69C
389	정배열 (완전한 엑손)	NOX4
390	정배열 (인트론 포함)	N/A
391	매치하는 전사물 없음	
392	정배열 (완전한 엑손)	SMOX
393	정배열 (완전한 엑손)	KIAA0922
394	매치하는 전사물 없음	
395	정배열 (완전한 엑손)	XIST
396	정배열 (완전한 엑손)	NPAS2

[0079]

397	정배열 (완전한 엑손)	NAV1
398	정배열 (인트론 포함)	N/A
399	정배열 (완전한 엑손)	HLA-A
400	정배열 (완전한 엑손)	FAM46C
401	정배열 (완전한 엑손)	N/A
402	정배열 (완전한 엑손)	SLAMF7
403	정배열 (완전한 엑손)	FCER1G
404	정배열 (완전한 엑손)	C1S
405	정배열 (완전한 엑손)	NUPR1
406	역배열	C1QC
407	역배열	SAT1
408	정배열 (완전한 엑손)	SOD2
409	정배열 (완전한 엑손)	IRF1
410	정배열 (완전한 엑손)	SFN
411	역배열	LTB
412	정배열 (완전한 엑손)	ARID5A
413	정배열 (완전한 엑손)	BST2
414	정배열 (완전한 엑손)	HLA-F
415	정배열 (완전한 엑손)	XAF1
416	정배열 (완전한 엑손)	TCOF1
417	정배열 (완전한 엑손)	RPL23API
418	정배열 (완전한 엑손)	IL1RN
419	정배열 (완전한 엑손)	IFIT5
420	정배열 (완전한 엑손)	B2M
421	역배열	GBP1
422	정배열 (완전한 엑손)	HLA-F
423	정배열 (완전한 엑손)	DGKA
424	정배열 (완전한 엑손)	XBP1
425	정배열 (완전한 엑손)	PLCG2
426	정배열 (완전한 엑손)	FAM46C
427	매치하는 게놈 없음	
428	정배열 (완전한 엑손)	TREM2
429	정배열 (완전한 엑손)	LGALS9
430	정배열 (완전한 엑손)	HLA-DPB1
431	역배열	ODF3B
432	정배열 (완전한 엑손)	MX1

[0080]

433	정배열 (완전한 엑손)	STAT1
434	정배열 (완전한 엑손)	CTSB
435	정배열 (완전한 엑손)	FAM26F
436	정배열 (인트론 포함)	PARP14
437	역배열	SAT1
438	정배열 (완전한 엑손)	CTSS
439	매치하는 전사물 없음	
440	정배열 (완전한 엑손)	CTSB
441	정배열 (완전한 엑손)	ADAM8
442	정배열 (인트론 포함)	B2M
443	정배열 (완전한 엑손)	FLVCR2
444	정배열 (완전한 엑손)	TYROBP
445	역배열	SAMD9L
446	정배열 (완전한 엑손)	SAMD9L
447	정배열 (완전한 엑손)	SIGLEC1
448	정배열 (완전한 엑손)	MMP7
449	정배열 (완전한 엑손)	APOL1
450	정배열 (완전한 엑손)	CYLD
451	정배열 (완전한 엑손)	HLA-B
452	정배열 (완전한 엑손)	SAT1
453	정배열 (완전한 엑손)	C1QB
454	정배열 (완전한 엑손)	HLA-DMB
455	정배열 (완전한 엑손)	NLRC5
456	정배열 (완전한 엑손)	FAM20A
457	역배열	N/A
458	정배열 (완전한 엑손)	STAT1
459	정배열 (인트론 포함)	STAT1
460	정배열 (완전한 엑손)	STAT1
461	역배열	N/A
462	정배열 (완전한 엑손)	DERL3
463	정배열 (완전한 엑손)	HLA-F
464	정배열 (완전한 엑손)	MAFB
465	정배열 (완전한 엑손)	CD4
466	정배열 (완전한 엑손)	HLA-A
467	정배열 (완전한 엑손)	UBE2L6
468	정배열 (완전한 엑손)	C1QC

[0081]



469	정배열 (완전한 엑손)	CD163
470	정배열 (완전한 엑손)	LRMP
471	정배열 (완전한 엑손)	C11orf17
472	정배열 (완전한 엑손)	XAF1
473	정배열 (완전한 엑손)	GLRX
474	정배열 (완전한 엑손)	IFIH1
475	정배열 (완전한 엑손)	CD44
476	정배열 (완전한 엑손)	LITAF
477	정배열 (완전한 엑손)	CCDC69
478	정배열 (완전한 엑손)	GBP5
479	정배열 (완전한 엑손)	PML
480	정배열 (완전한 엑손)	SAMD9
481	정배열 (완전한 엑손)	CBR3
482	정배열 (완전한 엑손)	RASGRP2
483	정배열 (완전한 엑손)	FCGR2A
484	정배열 (완전한 엑손)	BST2
485	정배열 (완전한 엑손)	HLA-A
486	역배열	COL1A1
487	매치하는 게놈 없음	
488	매치하는 게놈 없음	

[0082]

[0083]

특정 구체예에서, 표 1에서 인용된 바이오마커 모두 또는 그 부분이 발현 시그니처에 사용될 수 있다. 예를 들어, 표 1 중의 바이오마커를 포함하는 발현 시그니처는 본 명세서에 제공된 방법을 이용하여 생성될 수 있고 표 1에 개시된 바이오마커 하나 또는 모두, 및 각각 및 그 사이 모든 조합(예를 들어, 4개의 선택된 마커, 16개의 선택된 마커, 74개의 선택된 마커 등)을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 5, 10, 20, 40, 60, 100, 150, 200, 또는 300 또는 그 이상의 마커를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 예측적인 바이오마커 패널은 5, 10, 20, 40, 60, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600 또는 700개 이상의 마커를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 표 1에 열거된 복수의 마커를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 표 1에 열거된 마커의 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 이상을 포함한다. 선택된 발현 시그니처는 본 명세서 기재된 방법 및 당업계에 알려진 유사한 방법을 이용하여 제공된 상기 바이오마커로부터 조합될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 표 1에서의 모든 유전자 또는 유전자 산물을 함유한다.

[0084]

#### 4. 수학적 모델

[0085]

하기의 방법은 항-혈관형성 치료제에 대해 반응적 또는 비-반응적인 개체 사이를 구별하기 위한 또는 상기 개시된 바이오마커로부터 유래된 발현 시그니처를 포함하는 특정 암 타입의 예후적 표지자로서의 발현 시그니처를 얻기 위해 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 선형, 진단적 선형, 이차의(quadratic) 및 논리적 판별 분석(logistic discriminant analysis), 마이크로어레이를 위한 예측 분석(Prediction Analysis for Microarrays; PAM) (Tibshirani *et al.*, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:6567-6572), 또는 분류 유추 분석의 소프트 독립적 모형화(Soft Independent Modeling of Class Analogy analysis; SIMCA) (Wold, 1976, Pattern Recogn. 8:127-139)를 포함하나 이에 제한되지 않는 결정 계통도(decision tree) (Hastie *et al.* The Elements of Statistical Learning, Springer, New York 2001), 무작위 숲(Breiman, 2001 Random Forests, Machine Learning 45:5), 신경 네트워크(Bishop, Neural Networks for Pattern Recognition, Clarendon Press, Oxford 1995), 판별 분석(Duda *et al.* Pattern Classification, 2nd ed., John Wiley, New York 2001)을 이용하여 유래된다.

[0086]

바이오마커 발현값은 대수적(algebraic), 통계적 학습, 베이즈(Bayesian), 회귀, 또는 유사한 알고리즘을 통하여 선형 또는 비-선형, 대수적, 삼각법적 또는 상관관계 수단을 이용해 단일 스칼라 값으로 추가로 결합될 수 있는 변하는 규모를 갖는 실제 크기 상의 해당 스칼라 가중치와의 조합으로 정의될 수 있는데, 상기 알고리즘은 상기 스칼라 값 상의 수학적으로 유래된 결정 함수와 함께 시료로부터의 발현 프로필이 특이화된 약물, 약물 분류, 분자적 서브타입, 또는 치료 용법에 대해 반응 또는 비반응, 저항 또는 비저항의 별개의 분류로 분해될 수 있는 예측적 모델을 제공한다. 바이오마커 멤버십을 포함하여, 그러한 예측적 모델은 약물 반응 및/또는 저항으로 알려진 기록적 환자 시료로부터의 대표적인 발현 프로필 세트로부터, 교차-검증, 부트스트랩 또는 유사한 시료화 기술 하에, 민감성, 특이성, 음성 및 양성 예측값, 위험 비율 또는 이들의 임의의 조합에 최적화된 학습



가중치 및 결정 한계치에 의해서 개발된다.

- [0087] 일 구체예에서, 상기 바이오마커는 개인적 가중치가 양성 또는 음성일 수 있는 이들 신호의 가중된 합을 형성하기 위해 이용된다. 상기 생성된 합 ("발현 점수")는 미리-결정된 표준 포인트 또는 수치와 비교된다. 상기 표준 포인트 또는 수치와의 비교는 진단을 위해 사용되거나 또는 임상적 조건 또는 성과를 예측하기 위해 이용될 수 있다.
- [0088] 상기 기재된 바와 같이, 당업계 숙련된 자에게 표 1에 제공된 분류자에 속하는 바이오마커가 임상적 예후를 결정하기 위한 분류자에서 동등하지 않은 가중치를 지닐 것이라는 것을 이해할 것이다. 따라서, 겨우 하나의 바이오마커가 치료제에 대한 임상적 예후 또는 반응을 진단 또는 예측하는데 이용될 수 있는 반면, 특이성 및 민감성 또는 진단 또는 예측 정확도는 더 많은 바이오마커를 이용하여 증가할 수 있다.
- [0089] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "가중치(weight)"는 통계적 계산에서의 아이템의 절대적 규모를 의미한다. 유전자 발현 분류자에서의 각 바이오마커의 가중치는 당업계에 알려진 학습 방법을 이용하여 환자 시료의 데이터 세트 상에 결정될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "바이어스(bias)" 또는 "오프셋(offset)"은 트레이닝 세트 중에 시그니처 유전자의 평균 발현을 이용하여 유도된 상수(constant term)를 의미하고 상기 시험 데이터세트에서 분석된 각 유전자 중심점으로 사용된다.
- [0090] 특정 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 결정 함수로서 정의된다. 결정 함수는 선형 분류자를 이용하여 유도된 가중된 발현값의 세트이다. 모든 선형 분류자는 하기의 방정식을 이용한 결정 함수를 정의한다:
- [0091] 
$$f(x) = w' \cdot x + b = w_i \cdot x_i + b \quad (1)$$
- [0092] 마이크로어레이 유전자 발현 세기  $x_i$ , 와 같은 특정 시료에 대한 모든 측정 값은 벡터  $x$ 로 수집한다. 그런 다음 각 세기는 해당 가중치  $w_i$  와 곱하여 오프셋 항  $b$ 를 첨가한 후 결정 함수  $f(x)$  의 값을 수득한다. 상기 결정 함수를 유도하는데, 상기 선형 분류자는 추가적으로 상기 유전자 발현 데이터 공간을 두 개의 분리된 분획으로 분리시키는 한계치를 정의할 것이다. 예시적 선형 분류자는 부분적 최소 자승법(partial least square; PLS) (Nguyen *et al.*, Bioinformatics 18 (2002) 39-50), 서포트 벡터 기계 (support vector machine; SVM) (Schölkopf *et al.*, Learning with Kernels, MIT Press, Cambridge 2002), 및 수축 판별 분석 (shrinkage discriminant analysis; SDA) (Ahdesmaki *et al.*, Annals of applied statistics 4, 503-519 (2010))를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 상기 선형 분류자는 PLS 선형 분류자이다.
- [0093] 상기 결정 함수는 트레이닝 시료, 예를 들어 좋거나 또는 나쁜 임상적 예후를 보이는 환자로부터의 시료의 큰 세트 상에 경험적으로 유래된다. 상기 한계치는 주어진 치료제 치료 전 또는 후의 임상적 예후와 같으나 이에 제한되지 않는 상이한 특징에 기반한 환자 그룹을 분리한다. 이 수량의 해석, 즉 차단 한계치는 알려진 성과를 갖는 환자의 세트로부터 발전 상("트레이닝")으로 유도된다. 상기 결정 점수에 대한 해당 가중치 및 반응/저항 차단 한계치는 당업계에 숙련된 자에게 알려진 방법에 의해서 트레이닝 데이터로부터 선형적으로(*a priori*) 고정된다. 일 구체예에서, 부분 최소 자승법 판별 해석 (Partial Least Squares Discriminant Analysis; PLS-DA)이 상기 가중치를 결정하기 위해 사용된다 (L. Ståhl, S. Wold, J. Chemom. 1 (1987) 185-196; D. V. Nguyen, D.M. Rocke, Bioinformatics 18 (2002) 39-50).
- [0094] 효과적으로, 이는 상기 데이터 공간, 즉 바이오마커 발현 값의 모든 가능한 조합의 세트는 상이한 임상적 분류 또는 예측에 해당하는 두 개의 상호 배타적인 그룹, 예를 들어 좋은 임상적 예후 및 나쁜 임상적 예후에 해당하는 자로 분리된다는 것을 의미한다. 상기 전반적인 분류자와 관련되어(context), 특정 바이오마커의 상대적인 과발현은 결정 점수(양성 가중치)를 증가시키거나 또는 감소(음성 가중치)시킬 수 있어서 예를 들어, 좋은 임상적 예후의 전반적인 결정에 기여할 수 있다.
- [0095] 본 발명의 특정 구체예에서, 상기 데이터는 상기 기재된 바와 같은 가중된 합을 적용시키기 전에 비-선형으로 변형된다. 이 비-선형 변형은 상기 데이터의 차원수를 증가시키는 것을 포함한다. 상기 비-선형 변형 및 가중된 합은 예를 들어, 핵함수(kernel function)의 이용을 통해 함축적으로 수행될 수 있다(Schölkopf *et al.*, Learning with Kernels, MIT Press, Cambridge 2002).
- [0096] 특정 구체예에서, 상기 환자 트레이닝 세트 데이터는 해당 암 조직 시료 세트로부터 단리된 RNA에 의해서 유도되고 단리된 RNA를 마이크로어레이에 혼성화시킴으로써 발현 값을 결정한다. 특정 구체예에서, 상기 발현 시그니처를 유도하는데 사용된 마이크로어레이는 전사체 어레이이다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "전사체 어레이 (transcriptome array)"는 목표하는 질병 조직에 발현되는 것으로서 확인되는 서열로 혼성화하도록 디자인된 프

로브 세트를 함유하는 마이크로어레이를 의미한다. 조직 및 생물학적 문맥 사이에 대안적인 스플라이싱 및 가변적인 폴리-A 테일 과정을 고려하면, 다른 조직 원천 또는 생물학적 사정으로부터 유도된 동일한 유전자 서열에 대항하여 디자인된 프로브는 잠재적으로 관련 생물학적 정보의 손실을 유발하며, 목적하는 질병 조직에서 발현되는 전사체에 효과적으로 결합하지 않을 가능성이 있다. 따라서, 마이크로어레이 프로브 세트를 유도하기 전에 목적하는 질병 조직에 어떤 서열이 발현되는지 확인하는데 이익이 된다. 특정 질병 사정 중에 발현된 서열의 확인은 예를 들어 질병 조직 시료 세트로부터 총 RNA를 분리하여 시퀀싱하고 상기 전사체 어레이 상에 프로브 세트가 목적하는 질병 조직 중에 실질적으로 발현된 서열에 대항하여 디자인되었는지 확인하기 위해 알려진 핵산 서열 데이터베이스를 갖는 상기 분리된 서열을 상호-참조함으로써 수행될 수 있다. 전사체 어레이를 만드는 방법은 본 명세서에서 참조로서 통합된 미국 특허 출원 공개 번호 No. 2006/0134663에 기재되어 있다. 특정 구체예에서, 상기 전사체 어레이의 프로브 세트는 전사체의 3' 말단의 300개 뉴클레오타이드 내 결합하도록 디자인된다. 표적 전사체의 3' 말단의 300개 뉴클레오타이드 내 결합하는 프로브 세트를 갖는 전사체 어레이를 디자인하는 방법은 본 명세서에서 참조로서 통합된 미국 특허 출원 공개 번호 No. 2009/0082218에 기재되어 있다. 특정 구체예에서, 본 명세서의 유전자 발현 프로필을 유도하는데 사용되는 마이크로어레이는 Almac Ovarian Cancer DSA™ 마이크로어레이 (Almac Group, Craigavon, United Kingdom)이다.

[0097] 최적의 선형 분류자는 "곡선 하 영역(AUC)"으로서 그러한 진단법을 이용하여 선형 분류자 성능을 평가함으로써 선택될 수 있다. AUC는 수급자 수행 특징 (ROC) 곡선의 곡선 하의 영역을 언급하고, 이 둘은 모두 당업계에 잘 알려져 있다. AUC 측정은 완전한 데이터 범위에 대해 분류자의 정확도를 비교하는데 유용하다. 더 높은 AUC를 갖는 선형 분류자는 목적하는 두 그룹(예를 들어, 난소암 시료 및 정상 또는 대조군 시료) 사이에 정확하게 알려지지 않은 것을 분류하는 더 큰 능력을 갖는다. ROC 커브는 특정 특징의 성능을 도시하기에 유용하다 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 바이오마커 및/또는 추가적 생물의학적 정보의 임의의 아이템). 전형적으로, 상기 전체 집단(예를 들어, 사례 및 대조군)에 대한 상기 특징 데이터는 단일 특징의 값에 기반하여 증가하는 순으로 분류된다. 그런 다음, 그 특징에 대한 각 가치에 대해, 상기 데이터에 대한 참 양성 및 거짓 양성률이 계산된다. 상기 참 양성률은 그 특징에 대한 값 위인 사례의 수를 계수한 다음 양성 사례의 총 수에 의해서 분리함으로써 결정된다. 상기 거짓 양성률은 그 특징에 대한 값 위인 대조군의 수를 계수한 다음 대조군의 총 수로 분리함으로써 결정된다. 이 정의가 비록 특징이 대조군 대비 사례에서 증가하는 시나리오를 의미하더라도, 이 정의는 또한 특징이 대조군 대비 사례에서 더 낮아지는 시나리오에 적용된다 (그런 시나리오에서 그 특징에 대한 값 아래 시료가 계수될 것이다). ROC 곡선은 다른 단일한 출력값에 대한 것 뿐만 아니라 단일 특징에 대해 생성될 수 있는데, 예를 들어 두 개 이상의 특징의 조합이 수학적으로 결합되어 단일 합 값을 제공하고, 이 단일 합 값은 ROC 곡선으로 구성될 수 있다. 추가적으로, 상기 조합이 단일 출력 값을 유도하는 다중 특징의 임의의 조합은 ROC 곡선으로 구성될 수 있다. 특징의 이러한 조합은 시험을 포함할 수 있다. 상기 ROC 곡선은 시험의 거짓 양성률 (1-특이성)에 대응한 상기 시험의 참 양성률(민감성)의 플롯이다.

[0098] 일 구체예에서, 혈관형성 발현 시그니처는 해당 순위, 및 가중치 및 관련된 바이어스 또는 예를 들어 질병 설정 상에 의존하는 대안적인 순위, 및 가중치, 및 바이어스로 구체화된 표 2에 상세히 기재된 63개 바이오마커를 의미한다. 표 2는 화합물 결정 점수 함수에서의 예시적 분류자에서 바이오마커를 절대값이 감소하는 가중치의 순서로 순위 매긴다. 본 발명의 방법은 표 2에 열거된 바이오마커의 하나 이상, 최대 전체를 측정하는데 의존할 수 있다. 본 발명의 방법은 표 2로부터의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60 개 이상 또는 각각의 바이오마커 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 표 2로부터의 바이오마커 중 2 내지 5개의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

표 2

63 개 바이오마커 시그니처			
순위	유전자 기호	가중치	바이어스
1	IGF2	-0.01737	9.8884
2	SOX11	-0.01457	4.5276
3	INS	-0.01409	7.0637
4	CXCL17	0.012568	4.8478
5	SLC5A1	0.012426	4.8920
6	TMEM45A	-0.0124	6.1307
7	CXCR2P1	0.011427	3.1478
8	MFAP2	-0.01039	9.0516
9	MATN3	-0.01028	3.7313
10	RTP4	0.010052	4.9852
11	COL3A1	-0.01002	8.4130
12	CDR1	-0.00916	8.1778
13	RARRES3	0.009056	6.8964
14	TNFSF10	0.008876	6.2325
15	NUAK1	-0.0087	6.6771
16	SNORD114-14	-0.00864	5.6385
17	SRPX	-0.00862	5.0850
18	SPARC	-0.00848	6.0135
19	GJB1	0.008445	5.8142
20	TIMP3	-0.00823	6.5937
21	ISLR	-0.0079	8.9876
22	TUBA1A	-0.00754	9.6540
23	DEXI	0.007271	5.5913
24	BASP1	-0.00724	8.4396
25	PXDN	-0.00724	7.7570
26	GBP4	0.007226	3.1119
27	SLC28A3	0.007201	4.2125
28	HLA-DRA	0.007197	8.3089
29	TAP2	0.007189	4.8464
30	ACSL5	0.007155	6.8703
31	CDH11	-0.00708	4.9925
32	PSMB9	0.006962	4.1122
33	MMP14	-0.00683	10.1689
34	CD74	0.006825	9.2707
35	LOXL1	-0.00676	9.6429
36	CIITA	0.006623	5.5396
37	ZNF697	-0.00658	7.0319
38	SH3RF2	0.006549	5.0029
39	MIR198	-0.00654	5.1935
40	COL1A2	-0.00645	6.0427
41	TNFRSF14	0.006421	9.0366
42	COL8A1	-0.00642	6.4565
43	C21orf63	0.006261	5.9811
44	TAP1	0.006215	8.6458

[0099]

45	PDPN	-0.00612	5.3198
46	RHOBTB3	-0.00597	3.5609
47	BCL11A	0.005943	4.3818
48	HLA-DOB	0.005851	4.6075
49	XAF1	0.005742	7.9229
50	ARHGAP26	0.005632	4.3991
51	POLD2	-0.00558	9.4183
52	DPYSL2	-0.00533	8.3469
53	COL4A1	-0.0052	7.0317
54	ID3	-0.00516	7.5673
55	CFB	0.005077	5.7951
56	NID1	-0.00494	4.7186
57	FKBP7	-0.00489	2.9437
58	TIMP2	-0.00468	7.5253
59	RCBTB1	-0.00458	7.4491
60	ANGPTL2	-0.00448	5.6807
61	ENTPD7	-0.00442	7.3772
62	SHISA4	-0.00403	6.0601
63	HINT1	0.003651	6.0724

[0100]

[0101] 다른 구체예에서, 혈관형성 발현 시그니처는 해당 순위 또는 질병 설정에 의존하는 대안적인 순위로 구체화된 표 3 에 상세히 기재된 63개 바이오마커를 의미한다. 표 3은 화합물 결정 점수 함수에서의 예시적 분류자에서 바이오마커를 가중치 절대값이 감소하는 가중치의 순서로 순위 매겼다. 본 발명의 방법은 표 3에 열거된 바이오마커의 하나 이상, 최대 전체를 측정하는데 의존할 수 있다. 본 발명의 방법은 표 3으로부터의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60 개 이상 또는 각각의 바이오마커 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 표 3로부터의 바이오마커 중 2 내지 5개의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

표 3

유전자	총 델타 HR	순위
IGF2	0.048910407	1
CDR1	0.045335288	2
COL3A1	0.044869217	3
SPARC	0.043434096	4
TIMP3	0.042053053	5
INS	0.04013658	6
COL8A1	0.026780907	7
NUAK1	0.026752491	8
MATN3	0.02402318	9
TMEM45A	0.016999761	10
SRPX	0.016372168	11
CDH11	0.015604812	12
MMP14	0.014583388	13
LOXL1	0.010315358	14
PXDN	0.009728534	15
COL1A2	0.009267887	16
ANGPTL2	0.006071504	17
POLD2	0.004297935	18
NID1	0.00408724	19
ISLR	0.003014488	20
SNORD114-14	0.002992636	21
CXCR2P1	0.002804432	22
MIR198	0.002173041	23
BCL11A	0.001258286	24
PDPN	0.000989109	25
TNFRSF14	0.000132838	26
ENTPD7	6.25143E-05	27
HINT1	-0.000113156	28
TAP1	-0.000379242	29
ID3	-0.000452476	30
RCBTB1	-0.000695459	31
SOX11	-0.001068812	32
SHISA4	-0.001470801	33
COL4A1	-0.001714442	34
TUBA1A	-0.001817696	35
TIMP2	-0.004079263	36
FKBP7	-0.004575097	37
TAP2	-0.004597761	38
TNFSF10	-0.005307314	39
ZNF697	-0.007733496	40
CIITA	-0.008785689	41
BASP1	-0.009340492	42
XAF1	-0.009760794	43
DEXI	-0.009798099	44

[0102]

SH3RF2	-0.009856754	45
HLA-DOB	-0.009987248	46
RHOBTB3	-0.010264542	47
GBP4	-0.010747831	48
DPYSL2	-0.012042179	49
ARHGAP26	-0.012380203	50
MFAP2	-0.013981916	51
CD74	-0.016415304	52
ACSL5	-0.016912224	53
SLC28A3	-0.016996213	54
GJB1	-0.018395345	55
C21orf63	-0.019853038	56
PSMB9	-0.020314379	57
HLA-DRA	-0.020436677	58
CFB	-0.022202886	59
RARRES3	-0.034723666	60
CXCL17	-0.038523986	61
SLC5A1	-0.042034346	62
RTP4	-0.045259104	63

[0103]

[0104]

상기 바이오마커의 발현을 측정하기 위해 사용될 수 있는 프로브세트는 표 4에 나타내었다.



표 4

프로브세트	유전자	서열번호
OC3P.6916.C1_s_at	ACSL5	489
OC3P.5381.C1_s_at	ACSL5	490
OC3P.2679.C1_s_at	ANGPTL2	491
ADXStrongB12_at	ANGPTL2	N/A
OC3P.9834.C1_s_at	ANGPTL2	492
OCMX.9546.C1_x_at	ANGPTL2	493
OCADA.8226_s_at	ANGPTL2	494
OCADNP.8811_s_at	ANGPTL2	495
OCADA.3065_s_at	ARHGAP26	496
OCADA.1272_s_at	ARHGAP26	497
OC3SNGnh.16379_x_at	ARHGAP26	498
OCMX.11710.C1_at	ARHGAP26	499
OCADA.4396_s_at	ARHGAP26	500
OC3P.15451.C1_at	ARHGAP26	501
OC3SNGnh.16379_at	ARHGAP26	502
OC3SNGnh.17316_s_at	ARHGAP26	503
OCADA.964_s_at	ARHGAP26	504
OC3SNGnh.6403_s_at	ARHGAP26	505
OC3P.3912.C1_s_at	ARHGAP26	506
OC3P.2419.C1_s_at	BASP1	507
OCRS2.9952_s_at	BASP1	508
OCRS2.9952_x_at	BASP1	509
OCRS.854_s_at	BCL11A	510
OC3P.14938.C1_s_at	BCL11A	511
OCMX.12290.C1_at	BCL11A	512
OCADA.10230_s_at	BCL11A	513
OC3SNGnh.4343_at	BCL11A	514
OC3SNGnh.16766_x_at	BCL11A	515
OCMX.1680.C1_s_at	BCL11A	516
OC3P.14938.C1-334a_s_at	BCL11A	517
OCMX.12290.C1_x_at	BCL11A	518
OCADA.2850_s_at	BCL11A	519
OCADA.1135_s_at	C21orf63	520
OCMX.14248.C1_s_at	C21orf63	521
OC3P.14091.C1_s_at	C21orf63	522
OC3P.14431.C1_s_at	C21orf63	523
OCADA.8368_x_at	CD74	524
OC3SNGnh.19144_s_at	CD74	525
OC3P.104.CB1_x_at	CD74	526
OCADNP.1805_s_at	CD74	527
OC3SNG.3064-21a_x_at	CD74	528
OC3P.14147.C1_s_at	CDH11	529
OCADNP.10024_s_at	CDH11	530
OCHP.148_s_at	CDH11	531
OCADA.6210_s_at	CDH11	532
OC3SNGnh.5056_x_at	CDH11	533

[0105]



OC3SNGnh.4032_s_at	CDH11	534
OCHPRC.58_s_at	CDH11	535
OCMX.1718.C1_s_at	CDH11	536
OCADA.8067_x_at	CDH11	537
OCADNP.8007_s_at	CDR1	538
OC3P.295.C1_s_at	CFB	539
ADXStrongB56_at	CFB	N/A
OC3P.295.C2_x_at	CFB	540
OC3SNGnh.14167_at	CFB	541
OC3SNGn.5914-165a_s_at	CFB	542
OC3SNGn.970-10a_s_at	CFB	543
OCADNP.9683_s_at	CFB	544
OC3P.295.C2_at	CFB	545
OC3SNGnh.14167_s_at	CFB	546
OCADNP.17538_s_at	CIITA	547
OC3P.805.C1_s_at	CIITA	548
OCEM.1780_s_at	CIITA	549
OC3SNGnh.16892_s_at	CIITA	550
OCADA.6540_s_at	CIITA	551
OCHP.1927_s_at	CIITA	552
OC3SNGn.354-123a_s_at	CIITA	553
OC3SNGnh.4794_at	CIITA	554
OC3SNGn.8474-50a_x_at	COL1A2	555
OCMX.184.C11_s_at	COL1A2	556
OC3SNG.115-2502a_at	COL1A2	557
OC3SNG.116-9169a_s_at	COL1A2	558
OC3P.60.CB2_x_at	COL1A2	559
OC3P.6454.C1_s_at	COL1A2	560
OC3SNG.115-2502a_x_at	COL1A2	561
OCMX.184.C16_x_at	COL1A2	562
OCHP.173_x_at	COL1A2	563
OC3P.60.CB1_x_at	COL1A2	564
OC3SNGn.2538-539a_x_at	COL1A2	565
OCMX.184.C16_s_at	COL1A2	566
OCADNP.4048_s_at	COL3A1	567
OC3P.81.CB2_s_at	COL3A1	568
OC3SNGnh.19127_s_at	COL3A1	569
OC3SNGn.1211-6a_s_at	COL3A1	570
OCADNP.11975_s_at	COL4A1	571
OC3P.850.C1-1145a_s_at	COL4A1	572
OCHPRC.29_s_at	COL4A1	573
OC3SNGnh.276_x_at	COL4A1	574
OC3SNGnh.18844_at	COL8A1	575
OC3P.1087.C1_s_at	COL8A1	576
OC3P.13652.C1_s_at	COL8A1	577
OCADNP.14932_s_at	COL8A1	578
OC3P.10562.C1_s_at	COL8A1	579
OCHPRC.94_s_at	CXCL17	580
OC3SNG.3604-23a_at	CXCR2P1	581

[0106]

OC3SNG.3604-23a_x_at	CXCR2P1	582
OC3SNGnh.13095_at	DEXI	583
OC3P.7366.C1_s_at	DEXI	584
OCADA.2531_s_at	DEXI	585
OC3SNGnh.3527_at	DEXI	586
OC3P.10489.C1_s_at	DEXI	587
OCADNP.10600_s_at	DEXI	588
OCADA.1911_s_at	DPYSL2	589
OC3P.7322.C1_s_at	DPYSL2	590
OC3SNG.366-35a_s_at	ENTPD7	591
OC3SNGnh.5644_s_at	FKBP7	592
OC3SNGnh.17831_at	FKBP7	593
OCADNP.7326_s_at	FKBP7	594
OC3P.12003.C1_x_at	FKBP7	595
OC3P.4378.C1_s_at	GBP4	596
OC3SNGnh.5459_s_at	GBP4	597
OCADNP.3694_s_at	GBP4	598
OC3SNG.3671-13a_s_at	GJB1	599
2874688_at	HINT1	N/A
2874689_at	HINT1	N/A
Adx-200093_s_at	HINT1	600
OC3SNGnh.5235_x_at	HINT1	601
2874702_at	HINT1	N/A
2874727_at	HINT1	N/A
200093_s_at	HINT1	602
2874697_at	HINT1	N/A
2874725_at	HINT1	N/A
2874696_at	HINT1	N/A
2874737_at	HINT1	N/A
2874735_at	HINT1	N/A
Adx-200093-up_s_at	HINT1	603
OC3P.14829.C1_s_at	HLA-DOB	604
ADXBad55_at	HLA-DOB	N/A
OC3P.674.C1_s_at	HLA-DRA	605
OCADNP.8307_s_at	HLA-DRA	606
OC3P.2407.C1_s_at	ID3	607
ADXGood100_at	IGF2	N/A
OC3SNG.899-20a_s_at	IGF2	608
OC3SNGn.5728-103a_x_at	IGF2	610
OC3P.4645.C1_s_at	IGF2	613
OC3SNGnh.19773_s_at	IGF2	614
OCADNP.10122_s_at	IGF2	615
OCADNP.7400_s_at	IGF2	616
ADXGood100_at	INS	N/A
OCADNP.17017_s_at	INS	609
OC3SNGn.5728-103a_x_at	INS	610
OCEM.2174_s_at	INS	611
OCEM.2035_x_at	INS	612

[0107]

OC3P.4645.C1_s_at	INS	613
OC3SNGnh.19773_s_at	INS	614
OCADNP.10122_s_at	INS	615
OCADNP.7400_s_at	INS	616
OCEM.2035_at	INS	617
OC3P.9976.C1_x_at	ISLR	618
OCHP.1306_s_at	LOXL1	619
OCADA.10621_s_at	MATN3	620
OC3P.2576.C1_x_at	MFAP2	621
OCHP.1079_s_at	MFAP2	622
OC3P.11139.C1_s_at	MIR198	623
OC3P.211.C1_x_at	MIR198	624
ADXBad7_at	MIR198	N/A
OCHP.462_s_at	MIR198	625
OC3SNGn.8954-766a_s_at	MIR198	626
OCADNP.4997_s_at	MIR198	627
OCHP.228_s_at	MMP14	628
OC3P.4123.C1_x_at	MMP14	629
OC3P.4123.C1_s_at	MMP14	630
OCADA.1433_x_at	NID1	631
OCADNP.7347_s_at	NID1	632
OC3P.3404.C1_s_at	NID1	633
OC3SNGn.3328-664a_s_at	NID1	634
OCADNP.9225_s_at	NUAK1	635
ADXStrongB87_at	NUAK1	N/A
OC3SNGn.2676-391a_s_at	NUAK1	636
OCHPRC.111_s_at	PDPN	637
OCADNP.10047_s_at	PDPN	638
OCHPRC.96_s_at	PDPN	639
OC3P.13523.C1_s_at	PDPN	640
OC3SNG.4571-22a_x_at	POLD2	641
OCEM.1126_s_at	POLD2	642
ADXGood4_at	POLD2	N/A
OC3SNGn.890-5a_s_at	POLD2	643
OC3P.14770.C1_s_at	PSMB9	644
OCRS.920_s_at	PSMB9	645
OC3P.4627.C1_s_at	PSMB9	646
OC3SNGnh.8187_at	PSMB9	647
OCMX.15283.C1_x_at	PSMB9	648
OCADNP.804_s_at	PSMB9	649
OC3SNGnh.8187_x_at	PSMB9	650
OCMX.14440.C1_x_at	PSMB9	651
OC3P.1307.C1_s_at	PXDN	652
OC3P.8838.C1_s_at	PXDN	653
OCHP.1891_s_at	RARRES3	654
OC3P.8963.C1_s_at	RCBTB1	655
OC3SNGnh.6721_x_at	RHOBTB3	656
OC3SNGnh.6912_x_at	RHOBTB3	657
OC3SNGnh.957_s_at	RHOBTB3	658

[0108]

OC3SNG.2402-2883a_s_at	RHOBTB3	659
OCHPRC.1436_at	RHOBTB3	660
OC3SNGn.5382-76a_s_at	RHOBTB3	661
OC3SNGn.957_x_at	RHOBTB3	662
OC3SNGn.957_at	RHOBTB3	663
OC3P.12862.C1_s_at	RHOBTB3	664
OC3SNG.2401-1265a_x_at	RHOBTB3	665
OC3P.5737.C1_s_at	RHOBTB3	666
OCHP.1722_s_at	RTP4	667
OC3P.9552.C1-496a_s_at	RTP4	668
OC3P.9552.C1_x_at	RTP4	669
OC3P.9552.C1_at	RTP4	670
OC3SNGn.865_s_at	SH3RF2	671
OC3SNGn.16695_s_at	SH3RF2	672
OCADNP.12161_s_at	SH3RF2	673
OC3SNGn.439-184a_s_at	SH3RF2	674
OCHPRC.86_s_at	SH3RF2	675
OCADNP.2340_s_at	SHISA4	676
OC3SNG.6118-43a_s_at	SHISA4	677
OCADNP.8940_s_at	SLC28A3	678
OC3SNGn.971_s_at	SLC28A3	679
OCADA.4025_s_at	SLC28A3	680
OC3P.9666.C1_s_at	SLC28A3	681
OC3P.5726.C1_s_at	SLC5A1	682
OCADNP.7872_s_at	SLC5A1	683
OCRS2.10331_x_at	SNORD114-14	684
OCRS2.8538_x_at	SNORD114-14	685
OCRS2.10331_at	SNORD114-14	686
OC3SNGn.2110-23a_s_at	SOX11	687
OCHP.1171_s_at	SOX11	688
OCHP.1523_s_at	SOX11	689
OC3SNGn.19157_x_at	SPARC	690
OCHP.508_s_at	SPARC	691
OC3P.148.CB1-990a_s_at	SPARC	692
OCEM.2143_at	SPARC	693
OC3SNG.2614-40a_s_at	SPARC	694
OC3P.148.CB1_x_at	SPARC	695
OCEM.2143_x_at	SPARC	696
OC3SNG.1657-20a_s_at	SRPX	697
ADXGoodB4_at	TAP1	N/A
OC3SNG.2665-23a_s_at	TAP1	698
OC3P.5602.C1_s_at	TAP2	699
OCADNP.2260_s_at	TAP2	700
OCADNP.8242_s_at	TAP2	701
OC3SNGn.18127_s_at	TAP2	702
OC3P.14195.C1_s_at	TIMP2	703
OCHP.320_s_at	TIMP2	704
OC3P.543.CB1_x_at	TIMP2	705
OC3SNGn.19238_s_at	TIMP2	706

[0109]

OC3P.543.CB1-699a_s_at	TIMP2	707
OCADNP.14191_s_at	TIMP2	708
OCADNP.13017_s_at	TIMP3	709
OCADA.9324_s_at	TIMP3	710
OCHP.1200_s_at	TIMP3	711
ADXGood73_at	TIMP3	N/A
OC3P.10470.C1_s_at	TIMP3	712
OC3P.15327.C1_at	TIMP3	713
OCHP.112_s_at	TIMP3	714
OC3P.5348.C1_s_at	TMEM45A	715
OC3P.4028.C1_at	TNFRSF14	716
OC3SNGn.2230-103a_s_at	TNFRSF14	717
OC3P.4028.C1_x_at	TNFRSF14	718
OC3SNG.1683-90a_s_at	TNFSF10	719
OC3P.2087.C1_s_at	TNFSF10	720
OCHP.318_x_at	TNFSF10	721
OC3SNGn.6279-343a_s_at	TNFSF10	722
OC3SNGn.5842-826a_x_at	TNFSF10	723
OCADNP.9180_s_at	TNFSF10	724
OCHP.1136_s_at	TUBA1A	725
OCADNP.7771_s_at	XAF1	726
ADXStrongB9_at	XAF1	N/A
OC3SNG.2606-619a_x_at	XAF1	727
OC3SNGnh.10895_at	XAF1	728
OC3P.4873.C1_s_at	XAF1	729
OC3SNGnh.10895_x_at	XAF1	730
OC3SNG.2605-236a_x_at	XAF1	731
OC3SNG.5460-81a_x_at	XAF1	732
OCADA.154_s_at	ZNF697	733
OCADA.3112_s_at	ZNF697	734

[0110]

[0111]

일 구체예에서, 발현 시그니처는 하기의 바이오마커 모두 또는 부분을 포함한다; IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, RTP4, COL3A1, CDR1, RARRES3, TNFSF10, NUA1, SNORD114-14, SRPX, SPARC, GJB1, TIMP3, ISLR, TUBA1A, DEXI, BASP1, PXDN, GBP4, SLC28A3, HLA-DRA, TAP2, ACSL5, CDH11, PSMB9, MMP14, CD74, LOXL1, CIITA, ZNF697, SH3RF2, MIR198, COL1A2, TNFRSF14, COL8A1, C21orf63, TAP1, PDPN, RHOTB3, BCL11A, HLA-DOB, XAF1, ARHGAP26, POLD2, DPYSL2, COL4A1, ID3, CFB, NID1, FKBP7, TIMP2, RCBTB1, ANGPTL2, ENTPD7, SHISA4, 및 HINT1.

[0112]

다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, SOX11, INS, 및 CXCL17 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.

[0113]

다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.

[0114]

다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, LOXL1 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53이다.

[0115]

다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.

[0116]

다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1, CDR1, MATN3, SOX11, SNORD114-14, COL3A1 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51,



52, 또는 53이다.

- [0117] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.
- [0118] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3, TIMP3, CDH11, COL8A1, BCL11A, MMP14 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53이다.
- [0119] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.
- [0120] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, TMEM45A 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59이다.
- [0121] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 INS, SPARC, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 또는 55이다.
- [0122] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 적어도 INS, SPARC, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, 및 TMEM45A를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, 및 TIMP3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3, TIMP3, CDH11, COL8A1, BCL11A, 및 MMP14를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX 및 MATN3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX 및 MATN3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1, CDR1, MATN3, SOX11, SNORD114-14 및 COL3A1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1 및 NUA1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3 및 LOXL1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, 및 COL8A1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 발현 시그니처는 적어도 IGF2, SOX11, INS, 및 CXCL17을 포함한다.
- [0123] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 IGF2 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.
- [0124] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 SOX11 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.
- [0125] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 INS 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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,





이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.

[0138] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 BC11A 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.

[0139] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 LOXL1 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.

[0140] 다른 구체예에서, 발현 시그니처는 MMP14 및 표 2의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하는 것으로서, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62이다.

[0141] 다른 구체예에서, 예시적 발현 시그니처는 상기 바이오마커 및 표 2에 열거된 해당 바이오마커 가중된 값을 포함한다. 다른 구체예에서, 예시적 발현 시그니처는 표 2에 열거된 상기 바이오마커 및 해당 바이오마커 가중된 값으로 구성된다. 다른 구체예에서, 예시적 발현 점수는 표 3에 열거된 상기 바이오마커 및 순위를 포함한다. 다른 구체예에서 예시적 발현 점수는 표 3에 열거된 상기 바이오마커 및 순위로 구성된다.

[0142] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 표 2 또는 3에 열거된 바이오마커의 전부 또는 부분을 포함하는 것인 단계를 포함한다.

[0143] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, SOX11, INS, 및 CXCL17 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59인 단계를 포함한다.

[0144] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1, 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59 인 단계를 포함한다.

[0145] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, LOXL1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53 인 단계를 포함한다.

[0146] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59 인 단계를 포함한다.

[0147] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위

해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1, CDR1, MATN3, SOX11, SNORD114-14, COL3A1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53 인 단계를 포함한다.

[0148] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3, 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59 인 단계를 포함한다.

[0149] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3, TIMP3, CDH11, COL8A1, BCL11A, MMP14 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53 인 단계를 포함한다.

[0150] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59 인 단계를 포함한다.

[0151] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, TMEM45A 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 또는 53 인 단계를 포함한다.

[0152] 추가적 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 INS, SPARC, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 또는 55 인 단계를 포함한다.

[0153] 다른 구체예에서, 바이오마커 패널은 적어도 INS, SPARC, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, 및 TMEM45A를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, 및 TIMP3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX, MATN3, TIMP3, CDH11, COL8A1, BCL11A, 및 MMP14를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX 및 MATN3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 COL3A1, SPARC, CDR1, SRPX 및 MATN3를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1, NUA1, CDR1, MATN3, SOX11, SNORD114-14, 및 COL3A1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, TIMP3, INS, CXCR2P1 및 NUA1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A, COL8A1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3 및 LOXL1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, INS, SPARC, TMEM45A 및 COL8A1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 바이오마커 패널은 적어도 IGF2, SOX11, INS, 및 CXCL17을 포함한다.

[0154] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기

위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 IGF2 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62인 단계를 포함한다.

[0155] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 SOX11 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62인 단계를 포함한다.

[0156] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 INS 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0157] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 CXCL17 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0158] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 SPARC 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0159] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 TMEM45A 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0160] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 COL8A1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0161] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 COL3A1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62인 단계를 포함한다.



- [0162] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 CDR1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0163] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 NUAK1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0164] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 TIMP3 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0165] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 LOXL1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0166] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 CXCR2P1 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0167] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 SPARC 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0168] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 MATN3 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.
- [0169] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 SNORD114-14 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54,

55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0170] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 SRPX 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0171] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 CDH11 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0172] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 BC11A 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0173] 추가적인 양상에서, 본 발명의 방법은 바이오마커 패널 중에 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 결정하기 위해 개인으로부터의 생물학적 시료에 대해 분석을 수행하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 MMP14 및 표 2 또는 3의 바이오마커 리스트로부터 선택된 N 개 이상의 추가적인 바이오마커를 포함하고, 상기 N은 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, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 또는 62 인 단계를 포함한다.

[0174] **발현 시그니처를 이용하여 새로운 시험 시료를 분류**

[0175] 본 명세서에 기재된 것과 같은 발현 시그니처를 이용하여 새로운 시험 시료를 분류하기 위해, 암 조직에서의 하나 이상의 바이오마커의 상대적인 발현 수준을 시험 시료 발현 프로필을 형성하기 위해서 측정하였다. 특정 구체예에서, 상기 시험 시료 발현 프로필은 화합물 결정 점수("발현 점수")의 형태로 요약되어 환자 데이터의 트레이닝 세트로부터 수학적으로 유래된 한계치 점수와 비교된다. 상기 점수 한계치는 환자를 좋거나/나쁜 임상적 예후와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 특징에 기반하여 상이한 그룹으로 분리하는 능력을 최대화하기 위한 목적으로 설립된다. 상기 환자 트레이닝 세트 데이터는 바람직하게는 예후, 재발 조짐, 장기 생존, 임상적 성과, 치료 반응, 진단, 암 분류, 또는 개인적 계층 프로파일 특징인 암 조직 시료로부터 유래된다. 발현 프로필 및 환자 시료로부터의 해당 결정 점수는 수학적으로 유래된 점수 결정 한계치의 동일한 면 상에 있는 트레이닝 세트 중의 환자 시료의 특징과 관련될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 선형 분류자 스칼라 출력값의 한계치는 상기 트레이닝 데이터세트 내에서 관찰된 바와 같은 교차-검정 하에서의 민감성 및 특이성의 합을 최대화하기 위해 최적화된다.

[0176] 주어진 시료에 대한 전반적인 발현 데이터는 추출 및 증폭 반응 등의 효율을 변화시키는 출발 물질의 상이한 양을 정정하기 위해 당업계에 숙련된 자에게 알려진 방법을 이용하여 평균화된다.

[0177] 일 구체예에서, 상기 환자 조직 시료의 바이오마커 발현 프로필은 선형 분류자에 의해서 평가된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 선형 분류자는 화합물 결정 점수("결정 함수(decision function)")로의 개인적 바이오마커 세기의 가중된 합을 의미한다. 그런 다음 상기 결정 점수는 시료가 점수 한계치(결정 함수 양성) 이상 또는 미만(결정 함수 음성)인 경우를 나타내는 민감성 및 특이성 면에서의 특정 설정-포인트에 해당하는 사전-정의된 차단 점수 한계치와 비교된다.

[0178] 평균화된 데이터 상의 선형 분류자를 이용하여 진단적 또는 예후적 요청(예를 들어, 좋은 또는 나쁜 임상적 예후)을 효과적으로 만드는 것은 상기 데이터 공간, 즉 상기 분류자에서의 모든 유전자에 대한 발현값의 모든 가능한 조합을 분류평면(separating hyperplane)에 의하여 두 개의 분리된 부분으로 분열시킨다는 것을 의미한다.



이러한 분열은 트레이닝 예시, 예를 들어, 치료제에 대해 반응 또는 저항성을 보이는 환자로부터의 큰 세트에서 경험적으로 얻어진다. 일반성의 상실 없이, 하나를 제외한 모든 바이오마커에 대한 값의 특정 고정된 세트를 가정할 수 있는데, 상기 하나의 바이오마커는 예를 들어, 치료제에 대한 반응 또는 저항성과 같이 상기 결정을 변화시킬 수 있는 잔여 바이오마커에 대한 한계치를 자동적으로 정의한다. 그런 다음 이 역학 한계치 이상의 발현 값은 나쁜 임상적 예후(음성 가중치를 갖는 바이오마커) 또는 좋은 임상적 예후(양성 가중치를 갖는 바이오마커)를 나타낸다. 이 한계치의 정확한 값은 상기 분류자 내 모든 다른 바이오마커의 실질적 측정된 발현 프로파일 에 의존하지만, 특정 바이오마커의 일반적 표시는 고정된 채로 남아있는데, 즉 높은 값 또는 "상대적으로 과-발현"은 항상 좋은 임상적 예후(양성 가중치를 갖는 유전자) 또는 나쁜 임상적 예후(음성 가중치를 갖는 유전자)에 기여한다. 따라서, 전체 유전자 발현 분류자에 관련하여, 상대적인 발현은 특정 바이오마커의 상향 또는 하향조절이 좋은 또는 나쁜 임상적 예후를 나타낼지 여부를 나타낼 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 한계치 발현 점수 이상의 시료 발현 점수는 상기 개체가 비-혈관형성 서브타입을 갖는 것을 나타낸다. 특정 다른 구체예에서, 한계치 점수 이상의 시료 발현 점수는 상기 개체가 상기 한계치 점수 미만의 시료 발현 점수를 갖는 개체에 비해 좋은 임상적 예후를 갖는다는 것을 나타낸다. 특정 다른 구체예에서, 상기 한계치 점수 이상의 시료 발현 점수는 항 혈관형성 치료제가 투여되는 경우 상기 개체가 해로운 효과를 경험하거나, 또는 나쁜 예후를 가질 수 있을 것이라는 것을 나타낸다.

[0179] 분석될 바이오마커 타입에 의존하여 시험 시료의 발현 프로파일을 측정하는 적절한 방법은 많이 있다. 생물학적 시료에서 mRNA를 측정하는 것은 상기 생물학적 시료에서 해당 단백질의 수준을 검출하기 위한 대응으로서 사용될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 임의의 바이오마커 또는 바이오마커 패널은 또한 상기 적당한 RNA를 검출함으로써 검출될 수 있다. 유전자 발현 프로파일링의 방법은 마이크로어레이, RT-PCT, qPCR, NGS, 노던 블롯, SAGE, 질량 분석법을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0180] mRNA 발현 수준은 역전사 정량 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR 후 qPCR)에 의해서 측정되었다. RT-PCR은 mRNA로부터 cDNA를 생성하기 위해 사용된다. cDNA는 DNA 증폭이 진행됨에 따라 형광을 생성시키는 qPCR 분석에 사용될 수 있다. 표준 곡선과의 비교에 의해서, qPCR은 세포 당 mRNA 복제 수와 같은 절대 측정을 생성할 수 있다. 노던 플롯, 마이크로어레이, 침입자 분석, 및 모세관 전기영동과 결합된 RT-PCR은 모두 시료에서의 mRNA 발현 수준을 측정하기 위해 사용된다. Gene Expression Profiling: Methods and Protocols, Richard A. Shimkets, editor, Humana Press, 2004를 참조하라.

[0181] miRNA 분자는 비-코딩이나 유전자 발현을 조절할 수 있는 작은 RNA이다. mRNA 발현 수준의 측정에 적절한 임의의 방법이 또한 해당 miRNA에 대해 사용될 수 있다. 최근 많은 연구실이 질병에 대한 바이오마커로서 miRNA의 사용을 조사하였다. 많은 질병이 광범위한 전사적 조절에 수반되어 miRNA가 바이오마커로서의 역할을 발견할 수 있다는 것은 놀랍지 않다. miRNA 농도와 질병 간의 연결은 종종 단백질 수준 및 질병 간의 연결에 비해 덜 분명하지만, miRNA 바이오마커의 가치는 상당할 것이다. 물론, 질병동안 상이하게 발현되는 임의의 RNA를 가지면서, 인 비트로 진단적 산물의 발달이 마주하는 문제는 miRNA가 질병 세포에서 생존하고 분석을 위해 쉽게 추출되거나, 또는 상기 miRNA가 그들이 반드시 측정되기 충분할 수준으로 오래 생존해야하는 혈액 또는 다른 기질로 방출될 요구를 포함할 것이다. 비록 많은 잠재적 단백질 바이오마커가 주변 분비 방식으로 질병 상태에서 병리학 및 기능의 위치에 의도적으로 분비되나, 단백질 바이오마커는 유사한 요구를 갖는다. 많은 잠재적 단백질 바이오마커가 그러한 단백질이 합성되는 세포 밖 기능하도록 제작된다.

[0182] 유전자 발현은 또한 질량 분석법을 이용하여 평가될 수 있다. 질량 분석계의 다양한 배열이 바이오마커 값을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 타입의 질량 분석계가 사용가능하고 다양한 배열로 생성될 수 있다. 일반적으로, 질량 분석계는 하기의 주요 구성성분을 갖는다: 시료 흡입구, 이온 원천, 질량 분석기, 탐지기, 진공 시스템, 및 기기-제어 시스템, 및 데이터 시스템. 상기 시료 흡입구, 이온 원천, 및 질량 분석기에서의 차이는 일반적으로 기기 및 그 능력의 타입을 정의한다. 예를 들어, 흡입구는 미세-컬럼 액체 크로마토그래피 원천일 수 있거나 또는 기질-도움 레이저 탈착에서 사용된 바와 같이 직접적 프로브 또는 단계일 수 있다. 일반적 이온 원천은 예를 들어, 나노스프레이 및 마이크로스프레이 또는 기질-도움 레이저 탈착을 포함하는 전기분무이다. 일반적 질량 분석기는 4극 매스 필터, 이온 트랩 질량 분석기 및 전파 시간(time-of-flight) 질량 분석기를 포함한다. 추가적 질량 분석법이 당업계에 잘 알려져있다(Burlingame 등, Anal. Chem. 70:647 R-716R (1998); Kinter and Sherman, New York (2000)를 참조하라).

[0183] 단백질 바이오마커 및 바이오마커 값은 임의의 하기의 것에 의해서 검출되거나 또는 측정될 수 있다: 전자 분무 질량 분광 분석법(electrospray ionization mass spectrometry; ESI-MS), ESI-MS/MS, 다수의 ESI-MS/(MS), 매트릭스 지원된 레이저 탈흡수 이온화 전파 시간 질량 분광계(matrix-assisted laser desorption ionization

time-of-flight mass spectrometry; MALDI-TOF-MS), 표면-증진된 레이저 탈흡수/이온화 전파 시간 질량 분광계 (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; SELDI-TOF-MS), 실리콘 상에 탈흡수/이온화(desorption/ionization on silicon; DIOS), 이차 이온 질량 분석법(secondary ion mass spectrometry; SIMS), 4극 전파 시간(quadrupole time-of-flight; Q-TOF), 직렬 전파 시간(tandem time-of-flight; TOF/TOF) 기술, ultraflex III 불리는 TOF/TOF, 화학적 이온화 대기압 질량 분광계(atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry; APCI-MS), APCI-MS/MS, APCI-(MS).sup.N, 대기압 광 이온화 (atmospheric pressure photoionization mass spectrometry; APPI-MS), APPI-MS/MS 및 APCI-(MS).sup.N, 4 극 질량 분석법, 푸리에르-전환 질량 분광계(Fourier transform mass spectrometry; FTMS), 정량 질량 분석법, 및 이온 트랩 질량 분석.

[0184] 시료 제조 전략은 단백질 바이오마커의 질량 분석 특징 및 바이오마커 값 결정 전 시료를 표지 및 농축하기 위해 이용된다. 표지화 방법은 상대적인 및 절대적인 정량화에 대한 등압 태그(isobaric tag for relative and absolute quantitation; iTRAQ) 및 세포 배양물 중에 아미노산으로 안정한 동위 원소 표지법(stable isotope labeling with amino acids in cell culture; SILAC)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 질량 분광 분석법에 우선하여 후보 바이오마커 단백질에 대한 시료를 선택적으로 농축하는데 사용되는 포획제는 앵타머, 항체, 핵산 프로브, 키메라, 작은 분자, F(ab')<sub>2</sub> 절편, 단일 사슬 항체 절편, Fv 절편, 단일 사슬 Fv 절편, 핵산, 레틴, 리간드-결합 수용체, 아피바디(affibody), 나노바디, 안키린, 도메인 항체, 대안적 항체 스캐폴드 (예를 들어, 이중체(diabody) 등) 각인된 폴리머, 아비머, 펩티도미메틱, 펩토이드, 펩티드 핵산, 트레오스 핵산, 호르몬 수용체, 시토킨 수용체, 및 합성적 수용체, 및 이러한 것들의 변형 및 절편을 포함한다.

[0185] 앞서 말한 분석은 환자의 임상적 예후를 결정 및 적당한 치료 용법을 선택하는 방법에 유용한 바이오마커 값을 검출할 수 있는데, 상기 방법은 표 1 또는 표 2에 제공된 바이오마커를 구성하는 그룹로부터 선택된 바이오마커에 각 해당하는 N개 이상의 바이오마커 값에서 개인으로부터의 생물학적 시료중에 검출하는 단계를 포함하고, 하기에 상세히 기재된 바와 같이 상기 바이오마커 값을 이용하여, 상기 분류화가 상기 개인이 좋은 예후 또는 나쁜 예후를 갖는지 여부 또는 특정 치료제가 투여되는 경우 해로운 또는 이로인한 효과를 받을지 여부를 나타낸다. 상기 기재된 일부 예측적 바이오마커가 혼자 임상적 예후를 예측하는데 유용하지만, 방법은 또한 두 개 이상의 바이오마커의 패널로서 각 유용한 상기 바이오마커의 다중 서브셋을 그룹화하기 위해 본 명세서에 기재되어 있다. 따라서, 즉각적인 적용의 다양한 구체예는 N개의 바이오마커를 포함한 조합을 제공하고, 상기 N은 3 이상이다. N은 유사하지만, 더 높은 순서, 범위 뿐만 아니라 기재된 것 이상의 범위의 임의의 숫자로부터 선택될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법과 일치하여, 바이오마커 값은 개별적으로 검출되어 분류될 수 있거나 또는 예를 들어, 복합 분석 형식으로서 그들이 집합적으로 검출되어 분류될 수 있다.

#### [0186] b)마이크로어레이 방법

[0187] 일 구체예에서, 본 명세서는 "올리고뉴클레오티드 어레이(oligonucleotide array)"(소위, 본 명세서에서 "마이크로어레이"라 칭하는)의 용도를 만든다. 마이크로어레이는 세포에서의 바이오마커 발현을 분석하기 위해, 특히 암 조직의 바이오마커 발현을 측정하기 위해 채용될 수 있다.

[0188] 일 구체예에서, 바이오마커 어레이는 검출적으로 표지된 폴리뉴클레오티드를 세포 중에 존재하는 대표적인 mRNA 전사물에 혼성화함으로써(예를 들어, 총 세포 mRNA 또는 표지된 cRNA로부터 합성된 형광-표지된 cDNA) 생성된다. 마이크로어레이는 세포 또는 유기체의 게놈에서의 많은 유전자 산물, 바람직하게는 상기 유전자의 대부분 또는 거의 모든 것에 대한 결합 위치(예를 들어, 혼성화)의 순차적 배열의 표면이다. 마이크로어레이는 당 업계에 많은 방법에서 만들어질 수 있다. 그러나, 생성된 마이크로어레이는 특정 특징을 공유한다. 상기 어레이는 주어진 어레이의 다중 복제물이 생산되도록하여 각각 서로 쉽게 비교됨으로써 재생할 수 있다. 바람직하게는 상기 마이크로어레이는 작고, 보통 5 cm<sup>2</sup>보다 작으며, 이들은 결합 조건(예를 들어, 핵산 혼성화) 하에 안정한 물질로부터 만들어진다. 주어진 결합 위치 또는 상기 마이크로어레이에서 결합 위치의 특유의 세트는 특이적으로 상기 세포에서의 단일 유전자 산물에 결합할 것이다. 특정 구체예에서, 각 위치에서 알려진 서열의 부착된 핵산을 함유하는 위치적으로 다룰 수 있는 어레이가 사용된다.

[0189] 세포의 RNA에 상보적인 cDNA가 만들어지고 적절한 혼성화 조건 하의 마이크로어레이에 혼성화될 때, 임의의 특정 유전자에 해당하는 상기 어레이 중의 위치로의 혼성화 수준은 그 유전자/바이오마커로부터 전사된 mRNA의 세포에서의 보급을 반영할 것이라 이해될 것이다. 예를 들어, 총 세포적 mRNA에 상보적인 검출적으로 표지된(예를 들어, 형광단) cDNA 또는 cRNA가 마이크로어레이에 혼성화되는 경우, 상기 세포에서 전사되지 않는 유전자(즉, 상기 유전자의 산물에 특이적으로 결합할 수 없는)에 해당하는 어레이 상의 위치는 신호(예를 들어, 형광 신

호)가 적거나 없을 것이고, 코딩된 mRNA가 일반적인 유전자는 상대적으로 강한 신호를 가질 것이다. 핵산 혼성화 및 세척 조건이 선택되어 상기 프로브는 특이적인 어레이 위치에 "특이적으로 결합" 또는 "특이적으로 혼성화"하는데, 즉, 상기 프로브는 상보적인 핵산 서열을 갖는 서열 어레이 위치에 혼성화하거나, 이중화하거나 (duplex) 또는 결합하나, 비-상보적인 핵산 서열을 갖는 위치에는 혼성화하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 하나의 폴리뉴클레오티드 서열은 상기 폴리뉴클레오티드의 더 짧은 것이 25개 염기 이하이고, 표준 염기-쌍 법칙을 이용하여 불일치가 없는 경우, 또는 상기 폴리뉴클레오티드 서열의 더 짧은 것이 25 개 염기 이상이고, 5% 불일치 보다 크지 않을 경우, 다른 것에 상보적인 것으로 간주된다. 바람직하게는, 상기 폴리뉴클레오티드는 완전히 상보적이다 (불일치 없음). 특이적인 혼성화 조건이 기존의 실험을 이용하여 음성 대조군을 포함한 혼성화 분석을 수행함으로써 특이적 혼성화를 유발한다는 것이 보여질 수 있다.

[0190] 최적의 혼성화 조건은 표지된 프로브의 길이(예를 들어, 올리고머 vs. 200개 염기 초과)(greater than) 폴리뉴클레오티드 및 타입(예를 들어, RNA, DNA, PNA) 및 고정된 폴리뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 의존할 것이다. 핵산의 특이적 (즉, 엄중한) 혼성화 조건에 대한 일반적 파라미터는 모든 목적에 대해 그 전체에서 통합된 Sambrook 등의 상기 기재된 것, 및 Ausubel 등의 "Current Protocols in Molecular Biology", Greene Publishing and Wiley-interscience, NY (1987)에 기재되어 있다. 상기 cDNA 마이크로어레이가 사용될 때, 전형적 혼성화 조건은 0.2% SDS가 첨가된 5xSSC 중에 65도에서 4시간 동안 혼성화하여 저(low) 엄중한 세척 완충액(0.2% SDS가 첨가된 1xSSC) 중에 25도에서 세척하고 고 엄중한 세척 완충액(0.2% SDS가 첨가된 0.1SSC) 중에 25도에서 10분 간 세척하였다(Shena 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, p. 10614 (1996)를 참조하라). 유용한 혼성화 조건은 또한 예를 들어 Tijessen, Hybridization With Nucleic Acid Probes", Elsevier Science Publishers B.V. (1993) 및 Kricka, "Nonisotopic DNA Probe Techniques", Academic Press, San Diego, Calif. (1992)에 제공되어 있다.

#### [0191] c)면역분석 방법

[0192] 면역분석 방법은 해당하는 표적 또는 분해 물질에 대한 항체의 반응에 기반하고 특이적인 분석 형식에 의존하여 시료에서의 분해 물질을 검출할 수 있다. 면역활성에 기반한 분석 방법의 특이성 및 민감성을 개선하기 위해, 단클론 항체가 그들의 특이적 에피토프 인지 때문에 종종 이용된다. 다클론 항체가 또한 단클론 항체에 비교할 때 표적에 대한 증가된 친밀감 때문에 다양한 면역 분석에 성공적으로 사용된다. 면역분석은 생물학적 시료 기질의 넓은 범위를 갖는 용도를 위해 고안되었다. 면역분석 형식은 정성적, 반-정량적, 및 정량적 결과를 제공하기 위해 고안되었다.

[0193] 정량적 결과는 검출될 특이적 분해 물질의 알려진 농도로 만들어진 표준 곡선의 용도를 통해 생성될 수 있다. 알려지지 않은 시료로부터의 반응 또는 신호는 표준 곡선으로 도시되고, 상기 알려지지 않은 시료 중의 표적에 해당하는 양 또는 값이 설립된다.

[0194] 많은 면역 분석 형식이 고안되었다. ELISA 또는 EIA는 분해 물질/바이오마커의 검출에 대해 정량될 수 있다. 이런 방법은 상기 분해 물질 또는 항체에 대한 표지의 부착에 의존하고, 상기 표지 구성성분은 직접적 또는 간접적으로 효소를 포함한다. ELISA 시험은 상기 분해 물질의 직접적, 간접적, 경쟁적, 또는 샌드위치 검출로 구성될 수 있다. 다른 방법은 예를 들어 방사선 동위원소 ( $I^{125}$ ) 또는 형광과 같은 표지에 의존한다. 추가적인 기술은 예를 들어, 아글루티나, 혼탁법, 비탁법, 웨스턴 블롯, 면역침강법, 면역세포화학, 면역조직화학, 유동세포 계측법, 루미넥스 분석, 및 다른 것을 포함한다(ImmunoAssay: A Practical Guide, edited by Brian Law, published by Taylor & Francis, Ltd., 2005 edition를 참조하라).

[0195] 예시적 분석 형식은 효소-연결된 면역흡착측정법(ELISA), 표지 면역 검정법(radioimmunoassay), 형광, 화학발광, 및 형광 공명 에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer; FRET), 또는 시간 분석형-FRET (TR-FRET) 면역 분석을 포함한다. 바이오마커를 검출하는 방법의 예는 바이오마커 면역침강 후 겔 전기영동, 모세관 전기영동, 평면 전기 크로마토그래피 등과 같은 크기 및 펩티드 수준을 구별할 수 있도록 하는 정량적 분석을 포함한다.

[0196] 물질을 생성시키는 검출가능한 표지 또는 신호를 검출하거나 및/또는 정량하는 방법은 상기 표지의 본질에 의존한다. 적당한 효소(상기 참조하여, 상기 검출가능한 표지가 효소인)에 의해 촉매되는 반응 산물은 형광, 발광 또는 방사성일 수 있으나 이에 제한되지 않고 또는 이들은 가시 또는 자외선을 흡수할 수 있다. 그러한 검출가능한 표지를 검출하기에 적절한 검출자의 예는 X-선 필름, 방사선 활성 계수기, 섬광 계수기(scintillation counter), 분광 광도계, 색체계, 형광계, 발광계, 및 농도계를 포함하나 이에 제한되지 않는다.



[0197] 검출을 위한 임의의 방법은 상기 반응의 임의의 적절한 제조, 가공 및 분석을 허용하는 임의의 형식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 이는 다중-웰 분석 플레이트(예를 들어, 96 웰 또는 384웰) 또는 임의의 적절한 어레이 또는 마이크로어레이를 이용하여 될 수 있다. 다양한 제제에 대한 스톱 용액이 수공으로 또는 자동으로 제조될 수 있고, 모든 순차적 피펫팅, 희석화, 교반, 분배, 세척, 인큐베이트, 시료 정보 송신, 데이터 수집 및 분석은 상업적으로 이용가능한 분석 소프트웨어, 로봇 및 측정가능한 표지를 검출하는 검출 기기 능력을 이용하여 기계적으로 가능할 수 있다.

[0198] **키트**

[0199] 본 명세서에 기재된 방법을 수행하는 시약, 도구, 및/또는 기기는 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 키트는 암 환자에 대한 적당한 치료법을 결정하는 시약, 도구, 및 기기를 포함할 수 있다. 그러한 키트는 생체 검사와 같은 환자로부터의 조직 시료를 수집하기 위한 시약 및 조직을 가공하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 상기 키트는 또한 환자의 시료에서 유전자 또는 유전자 생성물 마커의 발현 수준을 결정하기 위한 핵산 증폭(예를 들어, RT-PCR, qPCR), 시퀀싱 (예를 들어, 차세대 시퀀싱), 노던 블롯, 단백질체적 분석, 또는 면역조직화학을 수행하기 위한 시약, 유전자 또는 유전자 산물 발현 분석을 수행하기 위한 하나 이상의 시약을 포함 할 수 있다. 예를 들어, RT-PCR를 수행하기 위한 프라이머, 노던 블롯 분석을 수행하기 위한 프로브, 및/또는 웨스턴 블롯, 면역조직화학 및 ELISA 분석과 같은 단백질체적 분석을 수행하기 위한 항체가 그러한 키트에 포함될 수 있다. 상기 분석에 대한 적당한 완충액이 또한 포함될 수 있다. 임의의 그러한 분석에 대해 요구되는 검출 시약이 또한 포함될 수 있다. 상기 적당한 시약 및 방법이 하기에 추가로 상세히 기재된다. 상기 키트는 표 2의 하나 이상(최대 모두까지)의 바이오마커의 발현 수준을 검출하기 위한 적절한 프라이머 및/또는 프로브를 포함할 수 있다. 발현이 상기 단백질 수준으로 결정되는 곳에서 상기 키트는 목적하는 단백질에 대한 특이적인 결합 시약을 포함할 수 있다. 상기 결합 시약은 모든 절편 및 이들의 유도체를 포함하는 항체를 포함할 수 있다. 본 발명의 다양한 구체예에 관하여, 용어 "항체"는 관련 단백질(제환되지 않는 예시로서, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 이들의 조합, 및 예를 들어 인간, 염소, 토끼 및 쥐와 같은 임의의 척추 포유동물에서의 면역 반응동안 생산되는 유사한 분자를 포함하는)에 대한 특이적인 결합 친화성을 갖는 모든 면역글로불린 또는 면역글로불린-유사 분자를 포함한다. 본 발명의 다양한 구체예에서 유용한 특이적인 면역 글로불린은 IgG 이소형을 포함한다. 본 발명의 다양한 구체예에서 유용한 항체가 본래는 단클론 또는 다클론일 수 있으나, 전형적으로 단클론 항체이다. 항체는 인간 항체, 비-인간 항체, 또는 비-인간 항체의 인간화된 버전, 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체 인간화의 다양한 기술은 잘 설립되어있고 임의의 적절한 기술이 채용될 수 있다. 용어 "항체"는 또한 항원의 에피토프를 특이적으로 인지하고 결합하는 적어도 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린의 다양한 영역을 포함하는 폴리펩티드 리간드를 의미하고, 상기 상대적인 단백질에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 모든 항체 유도체 및 절편으로 확대된다. 그러한 유도체 및 절편이 Fab 절편, F(ab')<sub>2</sub> 절편, Fv 절편, 단쇄 항체, 단일 도메인 항체, Fc 절편 등을 포함할 수 있다. 용어 항체는 중쇄 및 경쇄 모두를 포함하는 항체 뿐만 아니라, 중쇄 (오직) 항체 (연골로 된 물고기 또는 낙타의 다양한 종으로부터 유래될 수 있는)를 포함한다. 특이적인 구체예에서, 상기 항체는 예를 들어, 본 명세서에서 확인된 바와 같은 두 개의 다른 표적 단백질에 결합하도록 허용하는 이중-특이적인 단백질 보다 더 특이적이기 위해 개조될 수 있다(표 2를 참조하라).

[0200] 일부 구체예에서, 상기 키트는 또한 상기 시험이 반응을 예측한 결과에서 투여될 특이적인 항-혈관형성 치료제를 포함할 수 있다. 이 제제는 용법 형태와 같은 특이적인 치료에 맞춰진 형태로 제공될 수 있다. 상기 키트는 적당한 치료 용법에 따른 투여에 대한 적절한 기기로 제공될 수 있다.

[0201] 또한 본 명세서에서 특징적 키트는 유전자 또는 유전자 산물 발현에 대한 분석을 수행하는 방법을 설명하는 설명서를 포함할 수 있다. 상기 설명서는 또한 대조 코호트(reference cohort)에서의 유전자 또는 유전자 산물 마커의 발현 수준을 결정하는 방법 및 시험 환자를 비교하기 위한 대조를 설립하기 위한 발현 데이터를 조합하는 방법을 포함하여 대조 코호트를 결정하는 방법에 대한 기기를 포함할 수 있다. 상기 설명서는 또한 시험 환자에서의 유전자 또는 유전자 산물 발현을 분석하기 위한 및 상기 발현 수준을 대조 코호트에서의 발현과 비교하기 위한 기기를 포함하여 상기 시험 환자에 대한 적당한 화학요법을 순차적으로 결정할 수 있다. 적당한 화학요법을 결정하기 위한 방법은 상기 기재되어 있고 상기 설명서에 상세히 기재될 수 있다.

[0202] 상기 키트 중에 포함되는 정보적 물질은 본 명세서에 기재된 방법과 관련된 기술적이거나, 설명적이거나, 시장적이거나, 또는 다른 물질일 수 있거나 및/또는 본 명세서에 기재된 본 방법을 위한 상기 시약의 용도일 수 있다. 예를 들어, 상기 키트의 정보적 물질은 예를 들어, 물리적 설정(physical address), 이메일 주소, 웹사이트 또는 전화번호와 같은 접촉 정보를 포함할 수 있는데, 상기 키트의 사용자는 유전자 발현 분석을 수행하는 것 및 상기 결과를 해석하는 것에 대한 실질적인 정보를 수득할 수 있는데, 구체적으로 이들은 특이적인 치료제에

양성 반응을 가질 것으로 보이는 인간에 적용한다.

[0203] 본 명세서에서의 특징적 키트는 또한 상기 유전자 산물 마커 발현으로부터의 특이적인 치료제에 양성 반응을 가질 것으로 보이는 환자를 추론하기 위해 필수적인 소프트웨어를 포함할 수 있다.

# **[0204] 치료제**

[0205] 상기 기재된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 방법은 항-혈관형성 치료제의 투여 전, 그에 따라 또는 후, 화학요법제 치료, 또는 조합하여 좋은 또는 나쁜 임상적 예후를 가지는지에 따른 환자의 분류화를 가능하게 한다. 일부 현재 암을 치료하는데 이용된 그러한 항-혈관형성 치료제는 하기의 제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다: 다중-표적된 경로 저해제(VEGF/PDGF/FGF/EGFT/FLT-3/c-KIT)를 포함하여 VEGF 경로 표적된 치료제, 안지오프로테틴-TIE2 경로 저해제, 내인적 혈관형성 저해제, 면역조절 제제. VEGF 특이적인 억제제는 베바시주맵(Avastin), 아플리베르셉트(VEGF Trap), IMC-1121B (라무시루맵)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다중-표적된 경로 저해제는 이마티닙 (Gleevec), 소라페닙 (Nexavar), 제피티닙 (Iressa), 수니티닙 (Sutent), 에로티닙, 티보지닙, 세디라닙 (Recentin), 파조파닙 (Votrient), BIBF 1120 (Vargatef), 도비티닙, 세막산닙 (Sugen), 악시티닙 (AG013736), 반테타닙 (Zactima), 닐로티닙 (Tasigna), 다사티닙 (Sprycel), 마탈라닙, 몬테사닙, ABT-869, TKI-258를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 안지오프로테틴-TIE2 경로 저해제는 AMG-386, PF-4856884 CVX-060, CEP-11981, CE-245677, MEDI-3617, CVX-241, 트라스투주맵 (Herceptin)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 내인적 혈관형성 저해제는 톨모스포딘, 엔도스타틴, 톨스타틴, 칸스타틴, 아레스틴, 안지오프로테틴, 바소스타틴, 인터페론 알파를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 면역 조절제는탈리도미드 및 레날리도미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0206] 일 구체예에서 상기 항-혈관형성제는 베바시주맵이다.

[0207] 본 발명은 추가적으로 하기의 번호가 매겨진 조항으로 정의된다:

[0208] 1. 개체로부터 시험 시료를 획득하는 단계; 상기 개체로부터 획득된 시험 시료로부터 바이오마커 패널의 발현 수준을 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 표 2 또는 표 3으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 것인 단계; 상기 바이오마커 패널에 대하여 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수에 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인지 여부에 기반하여 치료를 선택하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우 항-혈관형성 제제가 금지되는, 항-혈관형성 치료제를 개체에게 투여할지 여부를 결정하는 방법.

[0209] 2. 청구항 1에 있어서, 상기 개체가 암을 앓고 있는 방법.

[0210] 3. 청구항 2에 있어서, 상기 암이 난소암인 방법.

[0211] 4. 청구항 3에 있어서, 상기 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.

[0212] 5. 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 화학요법제 치료를 받는 중이거나 또는 받은 적이 있는 방법.

[0213] 6. 청구항 5에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

[0214] 7. 청구항 6에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 방법.

[0215] 8. 청구항 6에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 카보플라틴 및 파클리탁셀의 투여를 포함하는 방법.

[0216] 9. 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-혈관형성 치료제가 VEGF-경로 표적된 치료제, 안지오프로테틴-TIE2 경로 저해제, 내인성 혈관형성 억제제, 또는 면역조절제인 방법.

[0217] 10. 청구항 9에 있어서, 상기 VEGF-경로 표적된 치료제가 베바시주맵 (Avastin), 아플리베르셉트 (VEGF Trap), IMC-1121B (라무시루맵), 이마티닙 (Gleevec), 소라페닙 (Nexavar), 제피티닙 (Iressa), 수니티닙 (Sutent), 엘로티닙, 티보지닙, 세디라닙 (Recentin), 파조파닙 (Votrient), BIBF 1120 (Vargatef), 도비티닙, 세막산닙 (Sugen), 악시티닙 (AG013736), 반테타닙 (Zactima), 닐로티닙 (Tasigna), 다사티닙 (Sprycel), 마탈라닙, 몬테사닙, ABT-869, TKI-258 또는 이들의 조합인 방법.

[0218] 11. 청구항 16에 있어서, 상기 안지오프로테틴-TIE2 경로 저해제가 AMG-386, PF-4856884 CVX-060, CEP-11981,

CE-245677, MEDI-3617, CVX-241, 트라스투주맙 (Herceptin) 또는 이들의 조합인 방법.

- [0219] 12. 청구항 9에 있어서, 상기 내인성 혈관형성 억제제가 톨보스폰딘, 엔도스타틴, 톨스타틴, 칸스타틴, 아레스틴, 안지오스타틴, 바소스타틴, 인터페론 알파 또는 이들의 조합인 방법.
- [0220] 13. 청구항 9에 있어서, 상기 면역조절제가 탈리도미드 및 레날리도미드를 포함하는 방법.
- [0221] 14. 청구항 10에 있어서, 상기 VEGF 경로 표적된 치료제가 베바시주맙인 방법.
- [0222] 15. 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0223] 16. 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.
- [0224] 17. 청구항 16에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 가중치 및 바이어스 값은 표 2의 각 바이오마커에 대해 정의되는 방법.
- [0225] 18. 청구항 16에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류된 것인 방법.
- [0226] 19. 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3, 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0227] 20. 청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0228] 21. 암을 앓고 있는 개체로부터 시험 시료를 획득하는 단계; 상기 개체로부터 획득된 시험 시료로부터 바이오마커 패널의 발현 수준을 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커 패널은 표 2로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 것인 단계; 상기 바이오마커 패널에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계; 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부에 기반하여 상기 개체에 대한 임상적 예후를 결정하는 단계를 포함하며, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인 경우 상기 임상적 예후는 좋은 예후인, 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법.
- [0229] 22. 청구항 21에 있어서, 상기 좋은 예후가 상기 한계치 점수 미만인 시료 발현 점수를 갖는 시료에 비하여 증가된 무 진행 생존(progression free survival) 또는 전체적인 생존율(overall survival)을 나타내는 방법.
- [0230] 23. 청구항 21 또는 청구항 22에 있어서, 상기 암이 난소암인 방법.
- [0231] 24. 청구항 23에 있어서, 상기 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.
- [0232] 25. 청구항 21 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 백금계 화학요법제, 알킬화제, 항-대사물질, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 저해제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 방법.
- [0233] 26. 청구항 25에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 백금계 화학요법제, 유사분열 저해제, 또는 이들의 조합의 투여를 포함하는 방법.
- [0234] 27. 청구항 25에 있어서, 상기 화학요법제 치료가 파클리탁셀 및 카보플라틴의 투여를 포함하는 방법.
- [0235] 28. 청구항 21 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0236] 29. 청구항 21 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.
- [0237] 30. 청구항 29에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의된 것인 방법.
- [0238] 31. 청구항 29에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류된 것인 방법.
- [0239] 32. 청구항 21 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.



- [0240] 33. 청구항 21 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0241] 34. 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료될 예정인 난소암을 앓고 있는 개체로부터 수득된 시험 시료에서 표 2로부터 선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계;
- [0242] 상기 하나 이상의 바이오마커의 시료 발현 점수를 결정하는 단계;
- [0243] 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수와 비교하는 단계; 및 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부에 기반하여 치료를 선택하는 단계를 포함하고, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우 베바시주맙이 금지되는, 베바시주맙을 개체에 투여할지 여부를 선택하는 방법.
- [0244] 35. 청구항 34에 있어서, 상기 난소암이 심각한 난소암을 포함하는 방법.
- [0245] 36. 청구항 35에 있어서, 상기 심각한 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.
- [0246] 37. 청구항 34 또는 청구항 35중 어느 한 항에 있어서, 베바시주맙이 금지되는 경우, 상기 환자는 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제로 치료받는 방법.
- [0247] 38. 청구항 34 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 미만인 경우, 상기 환자는 베바시주맙과 함께 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제로 치료되는 방법.
- [0248] 39. 청구항 34 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴을 포함하는 방법.
- [0249] 40. 청구항 34 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저해제가 탁산, 선택적으로 파클리탁셀을 포함하는 방법.
- [0250] 41. 청구항 34 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0251] 42. 청구항 34 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.
- [0252] 43. 청구항 42에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의된 방법.
- [0253] 44. 청구항 42에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류된 방법.
- [0254] 45. 청구항 34 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0255] 46. 청구항 34 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0256] 47. a. 백금계 화학요법제 및/또는 유사분열 저해제를 이용하여 치료 중이거나, 치료한 적이 있거나/있고 치료할 예정인 난소암 또는 대장암을 앓고 있는 개체로부터 수득된 시험 시료에서 b. 표 2로부터 선택된 바이오마커 하나 이상의 발현 수준을 측정하는 단계;
- [0257] c. 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 시료 발현 점수를 결정하는 단계;
- [0258] d. 상기 시료 발현 점수를 한계치 점수에 비교하는 단계; 및
- [0259] e. 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 발현 점수 이상인지 여부에 기반하여 상기 임상적 예후를 결정하는 단계를 포함하고, 이때 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 이상인 경우, 상기 개체는 좋은 예후를 갖는, 개체의 임상적 예후를 결정하는 방법.
- [0260] 48. 청구항 47에 있어서, 상기 난소암이 심각한 난소암을 포함하는 방법.
- [0261] 49. 청구항 48에 있어서, 상기 심각한 난소암이 고 등급의 심각한 난소암인 방법.
- [0262] 50. 청구항 47 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 좋은 예후를 갖는 경우 베바시주맙을 이용한 치료

가 금지되는 방법.

- [0263] 51. 청구항 47 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시료 발현 점수가 상기 한계치 점수 미만인 경우 상기 환자는 베바시주맙과 함께 백금계 화학요법제 치료 및/또는 유사분열 저해제로 치료되지 않는 방법.
- [0264] 52. 청구항 47 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백금계 화학요법제가 카보플라틴을 포함하는 방법.
- [0265] 53. 청구항 47 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저해제가 탁산, 선택적으로 파클리탁셀을 포함하는 방법.
- [0266] 54. 청구항 47 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, SOX11, INS, CXCL17, SLC5A1, TMEM45A, CXCR2P1, MFAP2, MATN3, 및 RTP4로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0267] 55. 청구항 47 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 표 2에 열거된 바이오마커를 포함하는 방법.
- [0268] 56. 청구항 55에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값을 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치 및 바이어스 값은 표 2에 정의된 방법.
- [0269] 57. 청구항 55에 있어서, 상기 발현 점수가 각 바이오마커에 대한 가중치를 이용하여 계산되고, 상기 각 바이오마커에 대한 가중치는 표 3에 정의된 바와 같이 감소하는 절대값으로 분류된 방법.
- [0270] 58. 청구항 47 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 IGF2, CDR1, COL3A1, SPARC, TIMP3, INS, COL8A1, NUA1, MATN3 및 TMEM45A로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0271] 59. 청구항 47 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이오마커 패널이 INS, SPARC, COLA1, COL3A1, CDR1, NUA1, TIMP3, 및 MMP14로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.
- [0272] 본 발명은 추가적으로 하기의 실시예에 의해서 설명되며, 이는 이들의 범위에 대해 제한을 부여하는 의도가 아니다. 그와는 반대로, 본 발명자들의 의도가 본 명세서의 설명을 읽은 후, 당업계 숙련된 자들에게 제안될 본 발명의 본질 및/또는 첨부된 청구항의 범위로부터 멀어지지 않으면서 다양한 다른 구체예, 변형 및, 이들에 상응하는 것들을 포함하는 것이라 분명히 이해될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0273] 도 1은 265개 고 등급의 심각한 난소 암종에서의 유전자 발현 데이터의 비감독 계층적 군집화(unsupervised hierarchical clustering)를 보여주는 열 지도(heat map)를 제공한다. 각 컬럼은 하나의 종양에서의 그들의 프로브 세트의 발현을 나타낸다. 모든 군집에 대한 프로브 세트 발현은 수평으로 보여진다. 상기 열 지도 상의 바는 범례 표(legend box)에 기재된 바와 같은 군집에 의해 색채-코드화 되었다. 상기 두 번째 바는 상기 범례 표에 기재된 바와 같은 분류 표지에 대해 색채-코드화 되었다. 각 프로브 세트 군집에 해당하는 기능적 과정을 상기 도면의 오른쪽에 표시하였다.
- 도 2는 265개 고 등급의 심각한 난소 암종에서의 유전자 발현의 비감독된 분석으로부터의 군집에 의한 전체적인 생존의 Kaplan-Meier 분석을 제공한다.
- 도 3은 에든버러 (발견) 데이터 세트에 63개 유전자 시그니처 분류자에 의해 정의된 두 분류의 생존의 Kaplan-Meier 분석을 제공한다. 항혈관형성 그룹은 혈관성(Angio) 및 혈관면역성(Angioimmune)으로 구성된다. A. 무 진행 생존. B. 전체적인 생존.
- 도 4는 토털 (검증) 데이터 세트에 63개 유전자 시그니처 분류자에 의해 정의된 두 분류의 생존의 Kaplan-Meier 분석을 제공한다. 항혈관형성 그룹은 혈관성 및 혈관면역성으로 구성된다. A. 무 진행 생존. B. 전체적인 생존.
- 도 5는 ICON7 자취 코호트에서의 환자의 면역(Immune)(도 5A) 및 항혈관형성(Proangiogenic)(도 5B) 서브그룹에서의 무 진행 생존에 대한 Kaplan Meier 곡선을 제공한다. 각 도면 내에 상기 생존 차이를 2개의 무작위 치료 그룹에 대해 개시하였다: 1) 카보플라틴 및 파클리탁셀 조합(plus)의 화학요법 및 2) 카보플라틴 및 파클리탁셀 조합(plus)의 화학요법에 베바시주맙의 추가.
- 도 6은 ICON7 자취 코호트에서의 환자의 면역(도 6A) 및 항혈관형성(도 6B) 서브그룹에서의 전체적인 생존에 대한 Kaplan Meier 곡선을 제공한다. 각 도면 내에 상기 생존 차이를 2개의 무작위 치료 그룹에 대해 개시하였다: 1) 카보플라틴 및 파클리탁셀 조합의(plus) 화학요법 및 2) 카보플라틴 및 파클리탁셀 조합의(plus) 화학요법에

베바시주맵의 추가.

도 7은 63개 유전자 시그니처에 의해 정의된 카보플라틴 및 파클리탁셀 처리된 ICON7 자취 코호트에 대한 (A) 무 진행 생존 및 (B) 전체적인 생존에 대한 Kaplan Meier 곡선을 제공한다.

도 8A 및 8B는 대장암 시료에 적용된 바와 같은 예시적 비-혈관형성 시그니처의 특정 분류화 성능 기준을 보여주는 그래프이다.

도 9: 시그니처 개발: CV 하 트레이닝 세트의 AUC.

도 10: 시그니처 개발: CV 하 트레이닝 세트의 C-인덱스

도 11: 시그니처 개발: CV 하 트레이닝 세트의 HR

도 12: 시그니처 개발: CV 하 ICON7 SOC 시료의 HR

도 13: 시그니처 개발: CV 하 ICON7 SOC 시료의 C-인덱스

도 14: 시그니처 개발: CV 하 ICON7 면역 시료의 HR

도 15: 시그니처 개발: CV 하 ICON7 항혈관 시료의 HR

도 16: 핵심 세트 분석: *Immune63GeneSig\_CoreGenes\_InternalVal.png*.

도 17: 핵심 세트 분석: *Immune63GeneSig\_CoreGenes\_ToThill.png*.

도 18: 핵심 세트 분석: *Immune63GeneSig\_CoreGenes\_ICON7\_SOC.png*.

도 19: 최소 유전자 세트 분석: *Immune63GeneSig\_MinGenes\_ToThill.png*.

도 20: ICON7 SOC: 최소 유전자 세트 분석: *Immune63GeneSig\_MinGenes\_ICON7\_SOC.png*.

도 21: ICON7 면역: 최소 유전자 세트 분석: *Immune63GeneSig\_MinGenes\_ICON7\_Immune.png*.

도 22: 63개 유전자 시그니처에 의한 혈관성-활성(Angio-on) (활성)으로서 예측되는 것 대비 혈관성-불활성(Angio-off) (불활성)로서 예측되는 시료 사이에 무 진행 생존 가능성에서의 차이를 보여주기 위한 Kaplan Meier.

도 23: 혈관형성을 정의하는 유전자 리스트를 이용하여 Marrisa 등 (2013)에 의해 공개된 529개 CRC 시료의 반-감독된 계층적 군집화.

도 24: Marissa CRC 데이터에서 혈관형성 활성 서브타입 및 혈관형성 불활성 서브타입 사이의 63개 유전자 시그니처 점수를 식별하는 것을 보여주는 ROC 곡선.

도 25: GSE14333 CRC 데이터에서 63개 유전자 시그니처에 의해 예측된 바와 같은 혈관형성 활성 및 혈관형성 불활성 환자 (치료만 된) 사이의 생존 차이를 보여주는 Kaplan Meier 곡선.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0274] 실시예1: 조직 가공, 계층적 군집화(clustering), 서브타입 식별 및 분류자 개발

[0275] **종양 물질**

[0276] 예시적 발현 시그니처는 NHS 로디언 및 에든버러 대학교로부터 얻은 거시해부(macrodissected)된 상피 장액성 난소 종양 FFPE 조직 시료 집단의 유전자 발현 분석으로부터 확인된 것이다.

표 3: 357명의 상피 난소암 시료의 병리학적 검토의 결과

	모든 환자 (N=357) No. (%)	군집 A (N=106) No. (%)	군집 B (N=97) No. (%)	군집 C (N=79) No. (%)	군집 D (N=75) No. (%)	조정되지 않은 p-값	p-값 (조정됨)
진단 연령, 년 중간값 범위	60.6 23-86	60.4 36-83	60.6 30-86	63.7 33-84	57.8 23-78	0.004	0.13
차단 년수, 년 중간값 범위	8.7 2.9-24.1	8.5 2.9-24.1	9.0 3.0-22.2	8.7 2.9-19.5	8.3 2.9-19.4	0.73	1.00
조직학 고등급 심각함 저등급 심각함 자궁내막유사성 투명 세포 점액성	265 (74) 12 (3) 45 (13) 26 (7) 9 (3)	96 (91) 0 (0) 6 (6) 4 (4) 0 (0)	86 (89) 4 (4) 4 (4) 3 (3) 0 (0)	72 (91) 1 (1) 4 (5) 2 (3) 0 (0)	11 (15) 7 (9) 31 (41) 17 (23) 9 (12)	$3.66 \times 10^{-33}$	$1.24 \times 10^{-31}$
등급* 고 저	300 (84) 57 (16)	103 (97) 3 (3)	91 (94) 6 (6)	76 (96) 3 (4)	30 (40) 45 (60)	$1.21 \times 10^{-29}$	$4.12 \times 10^{-28}$
FIGO 단계 I II III IV 불충분한 정보	46 (13) 41 (11) 206 (58) 55 (15) 9 (3)	6 (6) 11 (10) 67 (63) 19 (18) 3 (3)	1 (1) 6 (6) 72 (74) 15 (15) 3 (3)	7 (9) 5 (6) 51 (65) 15 (19) 1 (1)	32 (43) 19 (25) 16 (21) 6 (8) 2 (3)	$2.71 \times 10^{-18}$	$9.20 \times 10^{-17}$
용적축소 ** <2cm 2-5cm >5cm 모름	166 (46) 68 (19) 84 (24) 39 (11)	41 (39) 22 (21) 25 (24) 18 (17)	34 (35) 20 (21) 31 (32) 12 (12)	34 (43) 21 (27) 21 (27) 3 (4)	57 (76) 5 (7) 7 (9) 6 (8)	$1.69 \times 10^{-6}$	$5.75 \times 10^{-5}$
1차 화학치료법 백금 단독 백금 및 탁산 기타	218 (61) 128 (36) 11 (3)	57 (54) 45 (42) 4 (4)	60 (62) 34 (35) 3 (3)	51 (65) 26 (33) 2 (3)	50 (67) 23 (31) 2 (3)	0.70	1.00
재발 여부 재발 재발하지 않음	276 (77) 81 (23)	88 (83) 18 (17)	87 (90) 10 (10)	69 (87) 10 (13)	32 (43) 43 (57)	$2.65 \times 10^{-14}$	$9.02 \times 10^{-13}$

#### FFPE로부터의 유전자 발현 프로파일링

총 RNA를 고순도 RNA 파라핀 키트 (Roche Diagnostics GmbH, 만하임, 독일)를 이용하여 거시해부된 FFPE 조직 으로부터 추출하였다. RNA를 WT-Ovation™ FFPE RNA Amplification System V2의 SPIA® 기술 (NuGEN Technologies Inc., San Carlos, CA, USA)을 이용하여 순차적으로 증폭시키고 단일-가닥 형태로 변환시킨 상보 적 데옥시리보핵산 (cDNA)으로 변환시켰다. 그런 다음 상기 증폭된 단일-가닥 cDNA를 단편화하고 FL-Ovation™ cDNA Biotin Module V2 (NuGEN Technologies Inc.)를 이용하여 비오틴 표지하였다. 그런 다음 상기 단편화 되 고 표지된 cDNA를 Almac Ovarian Cancer DSA™ 으로 혼성화시켰다. Almac Ovarian Cancer DSA™ 검색 도구를 FFPE 조직 시료의 분석을 위해 최적화하여, 가치있는 성취된 조직 बैं크의 이용이 가능하도록 하였다. Almac Ovarian Cancer DSA™ 검색 도구는 정상적 및 암성 난소 조직에서의 전사체를 대표하는 혁신적인 마이크로어레이 플랫폼이다. 따라서, 상기 Ovarian Cancer DSA™을 난소성 질병 내 전사체의 포괄적 대표를 제공하나, 유전적 마이크로어레이 플랫폼을 이용하여서는 사용 불가하다. 어레이는 Affymetrix Genechip® Scanner 7G (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA)를 이용하여 스캔되었다.

#### 데이터 제작

프로파일링된 시료의 품질 관리 (QC)를 MAS5 사전가공 알고리즘을 이용하여 수행하였다. 상이한 기술적 양상을 평균 노이즈 및 배경 균질성, 현재 요청의 백분위 (어레이 품질), 신호 품질, RNA 품질 및 혼성화 품질로 나타 내었다. 해당하는 파라미터의 분포 및 중간 절대 편차(Median Absolute Deviation)를 분석하여 가능한 이상점을 식별하기 위해 이용하였다.

Almac's Ovarian Cancer DSA™ 은 3' 말단으로부터 300개 뉴클레오티드 내 영역을 일차적으로 표적하는 프로브 를 함유한다. 따라서 보통 3'/5' 비율에 더하여 사용된 평균 배경 세기에 대한 3' 말단 프로브 세트 세기의 비 율을 갖는 3' 말단 프로브 세트의 하우스키핑 유전자 세기에 대하여 표준 Affymetrix RNA 품질 측정을 받아들였 다. 혼성화 제어를 이들의 세기 및 현존 호출(present call)이 Affymetrix에 의해 특이화된 장비에 따르는지 확 인하기 위해 체크하였다.

#### 계층적 군집화 및 기능적 분석



- [0285] 시료 사전-가공은 Robust Multi-array Average (RMA)를 이용하여 수행하였다 [16]. 데이터 매트릭스를 감소하는 변화, 감소하는 세기 및 cDNA 수득률에 대해 증가하는 관련성에 따라 분류하였다. cDNA 수득률과 관련된 프로브 세트의 여과 후, 상기 데이터 매트릭스의 증대하는 서브셋을 군집 안정성에 대하여 시험하였다: 군집 조성물의 안정성을 분할 비교법(partition comparison method)을 이용하여 평가하면서[18,19], 상기 GAP 통계 [17]를 시료 및 프로브 세트 군집의 수를 계산하는데 적용하였다. 최종의 가장 다양한 프로브 세트 리스트를 시료 군집의 선택된 수에 대한 가장 작고 가장 안정한 데이터 매트릭스에 기반하여 결정하였다.
- [0286] 상기 중간 프로브 세트 발현값에 대한 상기 데이터 매트릭스의 표준화 후, 응집형 계층적 군집화를 유클리드 거리(Euclidean distance) 및 와드 결합법(Ward's linkage method)을 이용하여 수행하였다 [20]. 시료 및 프로브 세트 군집의 최적의 수를 GAP 통계를 이용하여 결정하였다 [17]. 시료 군집의 임상적 파라미터 인자 수준 분배의 유의성을 ANOVA (연속 계수) 또는 카이-제곱 분석 (별개 인자)을 이용하여 평가하고 위 발견률(false discovery rate)에 대해 정정하였다(p-값의 생성 및 수행된 시험 수). 정정된 p-값 한계치 0.05를 유의성에 대한 기준으로서 사용하였다.
- [0287] Ovarian cancer DSA<sup>®</sup> 프로브 세트를 Ensembl v60 [<http://oct2012.archive.ensembl.org/>]에 기반된 주석 파이프라인을 이용하여 유전자에 대해 재배치(remap)하였다. 유전자 존재론(ontology) 생물학적 과정 분류를 이용하여 군집된 유전자 세트와 관련된 것으로 보이는 생물학적 독립체(entity)를 구별하고 순위를 매기기 위해 기능적 농축 분석을 수행하였다 [21]. 독립체를 통계학적으로 유래된 농축(enrichment) 점수에 따라 순위를 매기고 [22] 다중 시험에 대해 조정하였다 [23]. 정정된 p-값 0.05를 유의성 한계점으로서 사용하였다. 상기 식별된 농축된 과정을 각 프로브 세트/유전자 군집에 대한 전반적인 그룹 기능으로 요약하였다.
- [0288] **시그니처 개발과 평가**
- [0289] 서브타입 식별 후, 유전자 시그니처를 분자 그룹을 예측하기 위해 개발하였다. 상이한 플랫폼 상에 프로파일된 시료에 대한 시그니처의 적용을 촉진시키기 위해, 이들의 중간 발현 및 로그2 형질전환 데이터에 대해 모든 프로브 세트를 요약함으로써 프로브 세트를 유전자에 대해 재배열하였다. 시그니처 세대를 5배 교차검증을 10회 반복하는 동안 여과 특징 선택에 기반하여 특징/유전자의 선택과 함께 부분최소자승법(partial least squares method)을 이용하여 수행하였다 [24].
- [0290] 일(Univariate) 및 다중(multivariable) 생존 분석을 R 2.15.0에서 생존 포장을 이용하여 수행하였다[25]. 다중 분석은 하기의 인자를 정정하였다: 고등급 심각함: 진단에서 감축(debulking) 상태, 단계, 화학요법제 및 연령; 토힐(Tothill): 등급, 단계, 신보조 치료(neoadjuvant treatment) 및 잔여 질환. 모든 Kaplan-Meier 그래프는 생존 데이터의 일 대표이다.
- [0291] **결과**
- [0292] 265 HGS 종양을 1400개의 가장 가변적인 프로브 세트에 기반하여 무감독 계층적 군집화(unsupervised hierarchical clustering)되도록 하였다 (1040개 유전자에 해당). 세 개의 시료 군집 및 4개의 유전자 군집을 확인하였다 (도 1). HGS 군집 및 임상변리학적 특징 사이에 유의성은 없었다. 기능적 분석 (도 1)은 군집 HGS3가 면역 반응 및 혈관형성/혈관구조 발달과 관련된 유전자의 상향 조절이 특징인 것으로 밝혀졌다 (혈관면역성(angiimmune)으로서 언급되는 군집). 군집 HGS1은 혈관신생/혈관 발달의 상향조절에 관련되었으나 (비록 군집 HGS3보다 명백히 적은 규모지만) 면역 반응에 수반되는 유전자의 높은 발현은 없었다 (혈관성(angio)으로서 언급되는 군집). 군집 HGS2는 혈관 신생 또는 혈관구조 발달에 수반되는 유전자의 상향조절 없이 면역 반응에 수반되는 유전자의 상향조절이 특징이다 (면역성(Immune)으로서 언급되는 군집).
- [0293] 서브그룹에 따른 다변수 생존 분석은 면역성 군집에서의 환자가 혈관면역성(HR=0.58 [0.41-0.82],  $p_{adj}$ =0.001) 및 혈관성 군집(HR=0.55 [0.37- 0.80],  $p_{adj}$ =0.001)에서 두 환자 모두와 비교하여 유의적으로 연장된 OS를 가진다는 것을 밝혔다. Kaplan-Meier 곡선을 도 2에 나타내었다 (일변수 HR 및 p-값을 나타내었다)
- [0294] 면역성 군집에서의 환자는 다른 군집에서의 환자보다 유의적으로 더 좋은 성과를 가졌으므로, 본 발명자들은 임상에서의 이러한 환자를 장래적으로 식별하기 위한 방법을 개발하고자 진행하였다. 게다가, 상기 면역성 군집에서의 혈관형성성 유전자의 낮은 발현을 고려하면, 본 발명자들은 혈관형성을 표적하는 치료법으로부터 이익이 없을 수 있는 인구를 식별할 수 있을 것이라는 가설을 세웠는데 이러한 분석이 이러한 가설을 시험하기 위해서는 추가적인 데이터 세트가 요구될 수도 있었다. 시그니처 세대의 목적을 위하여 상기 혈관성 및 혈관면역성 군집을 함께 그룹 짓고 "항-혈관형성(pro-angiogenic)" 그룹으로 표지하였다.

- [0295] 그런 다음 면역성 군집에서의 환자를 식별할 수 있는 63개 유전자 바이오마커 분석을 개발하였다 (표 2). 상기 계층적 군집화 분석과 일치하여, 면역성 군집에서와 같이 상기 분석에 의해 분류된 환자는 다른 HGS 환자와 비교하여 유의하게 개선된 무 진행 생존 (progression free survival; PFS) (다변수 분석법; HR=0.72 [0.52-0.99], p=0.043) 및 OS (다변수 분석법; HR=0.61 [0.44-0.86], p=0.004)를 가졌다. 이러한 다변수 분석은 진단에서 감축 상태, 단계, 화학요법 및 연령을 정정하였다. 에든버러 데이터 세트에서의 시그니처 추출(call)에 따른 PFS 및 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 각 도면상에 나타낸 일변수 HR 성능(performance)로 각각 도 3A 및 3B로 나타내었다.
- [0296] 예후적 분석으로서 본 발명자들의 바이오마커를 독립적으로 입증하기 위하여, 이를 Tothill 등의 데이터 세트 내에 HGS 난소 종양에 적용하였다. 면역성 군집 중에 있는 것으로 식별된 환자는 다른 HGS 환자 대비 유의적으로 개선된 PFS (다변수 분석; HR=0.62 [0.41-0.95], p=0.029) 및 OS (다변수 분석; HR=0.32 [0.19-0.54], p=0.00001)를 가졌다. 이러한 다변수 분석은 등급, 단계, 신보조 치료 및 잔류 질환을 정정하였다. Tothill 데이터 세트에서의 시그니처 추출에 따른 PFS 및 OS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 각 도면 상에 표시된 다변수 HR 성능과 함께 각각 도 4A 및 4B에 나타내었다.
- [0297] **실시예 2: 면역성 시그니처 배경의 예측적 유용성의 독립적 인증**
- [0298] 난소암 종양 7 임상 상에 세계적 공동 작업(International Collaboration on Ovarian Neoplasm; ICON7)은 일차성 복막암, 나팔관 암, 및 상피적 난소암을 갖는 환자에서 동시에 지속적으로 카보플라틴 및 파클리탁셀로 표준 화학요법에 베바시주맙을 첨가하는 효과를 평가하는 부인암 그룹 사이의 단계 3 시험이다 (Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 365(26): 2484-96, Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(17): 2039-45).
- [0299] 환자 특성, 무 진행 생존, 독성 및 예비적 전체적인 생존 데이터 및 삶의 질(QoL) 데이터의 개요가 ICON7으로부터 보고되었다. 표준 화학요법제 그룹에서, 764 명의 여성 중 696명 (91%)이 프로토콜에 따른 18주의 화학요법제를 받았다. 베바시주맙 그룹에서 764명의 여성 중 719명(94%)가 18주의 화학요법 및 베바시주맙을 받았고, 472명 (62%)는 54 주에 프로토콜 완성으로 베바시주맙을 계속 받았다. 표준적 화학요법 및 베바시주맙의 무 진행 생존에 대한 위험 비율은 0.81 (95% CI 0.70-0.94, p=0.004)이었다. 산부인과 국제연합(FIGO) 정의된 감축술 후 잔류 질환의 1.0cm 보다 큰 단계 IV 질환 또는 단계 III 질환의 진행성 고 위험 환자에서, 베바시주맙 그룹에서의 사망에 대한 위험 비율은 0.64(95% CI 0.48-0.85; p=0.002) 였다.
- [0300] **방법**
- [0301] 평가는 의학 연구 심의회(Medical Research Council; MCR)를 통해 ICON7 시험 시료로 수득된 것이었다. 중개인은 MRC로부터 관련된 임상 데이터를 가졌다. 상기 시료를 프로파일링 위한 무작위 전략은 임상적 인자에 기반하여 수행하였다. 모든 시료, 분석법 및 참조 시료는 사전에 시험되고 품질 기준을 통과하였다.
- [0302] 진단 및 조직학적 타임을 확정하기 위하여, 모든 시료를 두명의 전문가인 부인과 병리학자에 의해서 독립적으로 H+E 슬라이드를 이용하여 검토하였고, WT1 염색을 문제적 사례에서 심각한 조직학을 확정하기 위해 사용하였다. FFPE 차단으로부터 채취된 구획 (복막 또는 그물막 질병보다는 부속기관 질량으로부터 거의 독점적으로) 및 명시야 현미경 하에 간질 오염을 최소화하기 위해 거시해부하였다(<10%). 사용된 10μm 구획의 수는 상기 차단에서의 종양 백분율에 의존하였다: 상기 차단에서의 종양 함량 >50%, 25- 50% 및 <25%에 대해 각각 2, 3 및 4)
- [0303] 총 RNA를 고순도 RNA 파라핀 키트(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하여 거시해부된 FFPE 조직으로부터 추출하였다. RNA를 WT-Ovation™ FFPE RNA Amplification System V2 (NuGEN Technologies Inc., San Carlos, CA, USA)의 SPIA® 기술을 이용하여 증폭시키고 단일-가닥 형태로 전환시킨 상보적 데옥시리보핵산(cDNA)로 전환하였다. 그런 다음 상기 증폭된 단일-가닥 cDNA를 조각내어 FL-Ovation™ cDNA Biotin Module V2 (NuGEN Technologies Inc.)를 이용하여 비오틴 표지하였다. 그런 다음 조각나고 표지된 cDNA를 Almac Ovarian Cancer DSA에 혼성화하고, 여기에 시그니처를 개발하였다(develop). 어레이를 Affymetrix Genechip® Scanner 7G (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA)를 이용하여 스캔하였다.
- [0304] 병리학 검토 후 상기 시료 중 286명 환자가 고등급의 심각한 난소암이었고; 그중 144 명 환자가 베바시주맙 부



문(arm)으로부터 및 142명의 환자가 베바시주맙 비공급 부문이었다. 환자의 69%는 항-혈관형성 환자 그룹 중에 있고 이는 두 연구 부문에서 같을 것으로 평가되었다.

- [0305] 첫번째 연구 가설은 상기 면역성 서브그룹 대비 무 진행 생존에 대한 위험 비율의 최소 절반에 상응하여 상기 '항-혈관형성' 서브그룹 내에 베바시주맙의 뚜렷한 효과가 있을 것이라는 것이었다. 그에 반해서 상기 예상은 상기 면역(Immune) 서브그룹에서 베바시주맙이 기껏해야 효과가 없을 것이고 심지어 약간 불리할 수 있다는 것이다.
- [0306] 고등급의 심각한 임상적 연구 데이터 세트에서 238명의 무 진행 사례 (83%)가 있었던 5개 시료는 QC 진행에 실패하였다.  $\nu > 2$  (이전 단락에서 개략된 베바시주맙의 상이한 효과에 상응하여)를 검출하기 위한 상기 예상된 연구 신뢰도(power) (C Schmoor, W Sauerbrei, and M Schumacher Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis Statist. Med. 2000; 19:441-452에서 수학적 6을 이용)은 통계학적 유의성의 10% 편파(one-sided) 수준에서 88%였다. 상기 데이터 세트 중 147명의 사망자가 있었고, 상기 생존 상 동일한 분석에 신뢰도는 75%였다.
- [0307] 무 진행 생존은 일차 종결점이었다; 이는 상기 데이터 세트에서 제공된 MRC 계산된 시간이다. 이는 첫번째로 발생한 것이라면 무작위(randomization) 내지 진행 또는 사망(임의의 사인에 의한)까지의 시간이다. 전체적인 생존은 두번째 연구 종결점이었다. 이는 임의의 원인으로부터 무작위 내지 사망까지의 시간이다.
- [0308] 중층의 콕스-비례 위험 모델이 초기에 무 진행 생존 데이터에 맞았다. 상기 모델은 무작위 연구 부문에 대한 단일한 효과 조건(term)을 가졌다. 그런 다음 두번째 중층 콕스-비례 위험 모델을 상기 무 진행 생존 데이터에 맞췄다. 상기 모델 또한 중층화되었으나, 각 계층(strata) 내에 무작위 연구 부문의 효과에 대해 분리된 조건을 가졌다.
- [0309] 상기 두 적격 모델의 로그-확률(log-likelihood)을 상기 무작위 연구 부문의 효과가 항-혈관형성 상태에 의존하는지 여부를 결정하기 위해 비교하였다 (계층 1의 수에 해당하는 자유도를 갖는 카이자승 시험). 상기 시험이 통계적 유의성의 5% 수준에서 통계적으로 유의하다면 각 계층 내에 무작위 연구 부문에 대해 분리된 조건을 갖는 상기 모델을 위한 비례적 위험 소비의 타당성이 평가되었다.
- [0310] 비례적 위험에 대한 시험을 Grambsch-Therneau 시험을 통하여 수행하였다 [P. Grambsch and T. Therneau (1994), Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, **81**, 515-26]. 무 진행 생존 시간을 상기 시험에 대한 로그 스케일로 변환시켰다. 각 계층 내 연구 부문에 대한 각 조건 상의 시험을 통계적 중요성의 5% 수준을 이용하여 각각 평가하였다. 비례적 위험에 대한 상기 시험을 하나 이상의 계층 내에서 제외하고 제한된 평균 생존 모델을 유연한 매개 생존 모델을 이용하여 각 계층 내 맞췄다 [P Royston, MKB Parmar The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt Stat Med, 30 (2011), pp. 2409-2421]. 이러한 모델을 바셀린 분배 기능을 평가하기 위해 자유도 3을, 시간 의존적 치료 효과에 대해 자유도 1을 이용하였다. 상기 제한된 평균이 각 사례에서 계산될 최대 시간은 3년 이었다.
- [0311] 상기 분석법은 전체적인 생존에 대해 반복하였다.
- [0312] **결과**
- [0313] 상기 면역성 서브타입에서와 같이 분류된 환자에 대하여(39%), 베바시주맙의 첨가는 항-혈관형성 환자에 비교하는 경우 안 좋은 무 진행생존 (HR 1.73 (1.12-2.68)) 및 전체적인 생존 (HR 2.00 (1.11-3.61))을 수여하였다. 도 5A-B 및 6A-B를 참고하라. 따라서, 상기 면역성 암 서브타입을 갖는 개체는 상기 면역성 암 서브타입을 갖지 않는 개체 대비 그들의 치료 용법에 베바시주맙이 첨가되는 경우 나쁜 예후를 보였다.
- [0314] **실시예 3: 면역 시그니처의 예후적 유용성의 독립적 확인**
- [0315] 본 연구의 일차적 의의는, 1. 환자의 유전자 발현 데이터 상에 63개 유전자 시그니처를 사용하여 종양 재발의 개인적 위험의 예측, 2. 전체적인 생존 (OS) 뿐만 아니라 무 진행 생존 (PFS) 성과 환자에 관한 시그니처 예후적 예측 성능(performance)의 평가, 3. 무 진행 생존 사례에 관한 시그니처 예후적 성능 상 임상적 공의 영향 조사이다.
- [0316] 이 탐구적 연구는 상기 연구의 제어 부문에서 138명 환자 모두를 포함시켰다. 상기 환자의 85명 (61.2%)이 상기 유전자 시그니처에 의해 항-혈관형성 (시그니처 음성)으로서 분류될 것으로 예상되었다. 상기 차트 및 후속 검토는 상기 부문에서 발생한 46명이 사망 (전체적인 생존 결과)과 함께 72명이 무 진행 생존 결과를 갖는 것으로

나타났다 (환자 수 및 백분율에 대한 정보는 Jim Paul에 의해서 제공)

- [0317] 콕스 비례 위험 회귀 하에 시료 크기 및 신뢰도(power) 계산법을 이용한 수급적 신뢰도(power) 계산 (Freedman, L.S. (1982). Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. Statistics in Medicine. 1: 121-129)은 상기 연구 도면이 2면의(2-sided) 5% 수준에서 '항-혈관형성' 분자적 서브그룹 환자와 '면역 단독'의 무 진행 생존을 비교할 때 위험 비율 (HR) 0.5를 검출하기 위한 대략 85% 능력을 제공할 것이다.
- [0318] 성과로서 무 진행 생존을 이용하여 시간 대 결과(생존) 분석을 상기 시그니처의 예후적 효과를 평가하기 위해 수행하였다. 상기 혈관형성 상태에 의해서 정의된 환자 그룹의 생존 분배를 Kaplan-Meier (KM) 곡선을 이용하여 시각화하였다.
- [0319] 콕스 비례 위험 회귀를 상기 환자 혈관형성 상태 (음성 또는 양성)를 무 진행 생존 결과에 연관시키기 위해서 수행하였다. 일변수 (비조정됨) 탐색 뿐 아니라, 다변수 (조정됨) 콕스 모델을 다른 중요한 임상적 공동에 대해 조정된 PFS 및 OS 상에 시그니처 분자적 서브그룹 (양성 또는 음성)의 효과를 탐색하기 위해 수행하였다. 모든 예상된 효과를 이들의 유의성과 상관없이, 상기 시그니처 및 표준 예후적 변수를 포함하되 분석으로부터 95% 신뢰 구간으로 보고되었다 (P Royston, MKB Parmar The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt Stat Med, 30 (2011), pp. 2409-2421). 크기 제한 때문에 단지 몇몇 중요한 변수가 고려되었고, 이들은 FIGO 단계, 종양 등급, 감축 상태, 성과 상태 (ECOG) 및 환자 연령을 포함하였다.
- [0320] 상기 분자적 서브그룹에 대해 비례 위험 가정의 적합성을 콕스 모델 결과를 해석하기 전에 조사하였다. 연구 시험 데이터의 종래 분석에 맞춰, 만약 비례 위험에 대한 상기 시험이 제외되는 경우 제한된 평균 생존 모델을 각 분자적 서브그룹에 대해 맞췄다. 상기 제한된 평균인 상기 최대 시간은 4년 내로 계산되었다.
- [0321] **결과**
- [0322] 63개 유전자 시그니처는 ICON7 시험 데이터의 대조군 부문 (카보플라틴 및 파클리탁셀 화학요법 치료를 받음)에서 고등급의 심각한 (HGS) 난소암 환자에서의 예후이다. 상기 콕스 비례 위험 회귀를 이용한 결과는 상기 유전자 시그니처에 의해 상기 '면역적' 분자적 서브그룹으로 분류된 환자가 연령, 등급, ECOG, 감축 상태 및 단계를 포함하는 다른 임상적 공동변수에 대해 적정하기 전(Univariate HR = 0.48, 95%CI=0.32, 0.72;  $p < 0.001$ ) 및 후(Multivariable HR = 0.50; 95%CI=0.32, 0.79;  $p = 0.003$ )에 항-혈관형성으로서 분류된 것 대비 통계적으로 유의하게 개선된 무 진행 생존을 갖는다는 것을 보여준다. 도 7A를 참조하라. 유사하게, 면역 분자적 서브그룹으로 분류된 환자는 다른 임상적 공동변수에 대해 적정하기 전 및 후에 상기 항-혈관형성 대비 통계적으로 유의하게 더 좋은 전체적인 생존율을 갖는다. 도 7B를 참조하라. 상기 데이터는 상기 비례 가정의 심각한 출발을 보여주지 않는다.
- [0323] **실시예 4: 대장암에서 비-혈관형성 시그니처의 예측적 유용성**
- [0324] 재발 또는 전이성 대장암 반응자 및 플러스 2 어레이 (E-GEOD-19862) 상에 베바시주맙에 대한 비반응자 코호트에 대한 유전자 발현 옴니버스 데이터베이스로부터 수득된 공개 어레이 데이터 세트를 수득하여 표 2의 63개 유전자 예시를 이용하여 분석하였다. 상기 63개 유전자 난소 면역 시그니처는 AUC: 0.86 (0.60-1.00)로 베바시주맙에 대한 반응으로 예측하였다. 도 8을 참조하라.
- [0325] **실시예 5: 63개 유전자 시그니처의 개요**
- [0326] **시료**
- [0327] 내부적 트레이닝 시료: 이 시료 세트는 에든버러 난소암 데이터베이스로부터 검색된 193 명 고 위험의 심각한 난소 시료를 포함한다.
- [0328] 토털 시료: 이는 152명 고 위험의 심각한 난소 시료가 분석에서 사용된 공개적으로 사용 가능한 데이터베이스이다.
- [0329] ICON7 시료: 이 시료 세트는 MRC(Medical Research Council)를 통해 평가되는 베바시주맙 1차 암 치료와 함께 또는 없이 카보플라틴 및 파클리탁셀의 무작위 시험 단계 III으로부터의 284 개 고 위험의 심각한 시료를 포함한다.
- [0330] · ICON7 SOC (표준치료) - 140개 시료 - 베바시주맙의 첨가를 받지 않은 환자를 의미한다.

- [0331] · ICON7 면역 그룹 - 116 개 시료: 이는 면역 63개 유전자 시그니처에 의해 면역 그룹 중에 예측된 ICON7 시료를 의미한다.
- [0332] · ICON7 항-혈관 그룹 - 168 개 시료: 면역 63개 유전자 시그니처에 의해 항-혈관형성 그룹 중에 예상된 ICON7 시료를 의미한다.
- [0333] **방법:**
- [0334] **시그니처 개발**
- [0335] 193개 난소 HGS 시료의 균형잡힌 시료 세트를 PLS 방법을 이용하여 5배 교차 확인(CV)의 10회 반복 동안 시그니처를 개발하기 위해 사용하였다 (Dejong S. Simpls - an Alternative Approach to Partial Least-Squares Regression. Chemometr Intell Lab 1993;18:251-63) (Partial Least Squares). 그 후 단계는 시그니처 개발 내에 사용되었다:
- [0336] - 각 유전자에 대한 중간 프로브세트 발현의 2로그 형질전환을 이용하여 측정된 유전자 및 유전자 발현에 대해 맵핑된 프로브세트
- [0337] - 중첩된 CV 내, 변위치 정규화를 수행하고 낮 변수, 낮은 세기, 및 cDNA 수득물에 높은 관련을 갖는 유전자의 75%를 제거하기 위해 전-여과를 수행하였다.
- [0338] - 유전자/특징을 5개 유전자가 남을 때까지 가장 적게 중요한 유전자의 10%를 폐기하는 것에 수반된 관련 적정된 t-점수 및 특징 감소에 기반하여 순위를 매겼다.
- [0339] - 상기 63개 유전자 시그니처를 교차-검정 하에 무 진행 생존 (PFS)를 예측하는 상기 위험 비율 (HR)이 최적인 상기 특징 세트로서 식별하였다.
- [0340] 하기의 데이터세트는 63개 유전자 시그니처의 성능을 결정하기 위해 CV 내에 평가되었다.
- [0341] - 내부적 트레이닝 세트 - 193개 시료
- [0342] - ICON7 SOC (표준 치료) - 140개 시료
- [0343] - ICON7 면역성 그룹 - 116 개 시료
- [0344] - ICON7 항혈관성 그룹 - 168 개 시료
- [0345] **중심 유전자(core analysis) 분석**
- [0346] 상기 시그니처의 중심 유전자 세트를 평가하기 위한 목적은 상기 시그니처로부터 제거될 때 그들의 성능에 대한 영향에 기반하여 유전자의 순위를 결정하기 위함이었다.
- [0347] 이 분석은 상기 원래의 63개 시그니처 유전자 세트로부터 10개 시그니처 유전자의 1,000,000개 임의의 시료화를 포함하였다. 각 반복에서 10개의 무작위로 선택된 시그니처 유전자를 제거하였고 상기 제거된 53개 유전자의 성능은 PFS 종결점을 이용하여 그러한 10개 유전자가 하기의 3개 데이터 세트에서 제거될 때 HR 성능에 대한 영향을 결정하기 위해 평가하였다.
- [0348] -내부적 검증 - 72개 시료
- [0349] -토틸 HGS (Tothill RW, Tinker AV, George J, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. Clin Cancer Res 2008;14:5198-208) (High Grade Serous) - 152 개 시료
- [0350] - ICON7 SOC (표준 치료) - 140 개 시료
- [0351] 이러한 각각의 3개 데이터 세트 내에, 상기 시그니처 유전자를 그들의 포함 또는 제외에 기반하여 HR 성능 (Delta HR)에서의 변화에 기반하여 가중치(weight)를 측정하였다. 순위 '1' 유전자는 제거될 때 성능에 가장 부정적인 영향을 끼치고 순위 '63' 유전자는 제거될 때 성능에 가장 적은 영향을 끼쳤다.
- [0352] **최소 유전자 분석**
- [0353] 유전자의 최소 개수를 평가하는 목적은 유의한 성능이 상기 원래 시그니처의 더 작은 서브세트 내에 성취될 수 있는지 결정하기 위함이다.

- [0354] 이 분석은 최대 25 개 유전자/특징까지 1개 유전자/특징에서 시작하는 63개 시그니처 유전자의 10,000개 무작위 시료화를 포함하였다. 각 무작위로 선택된 특징 길이를 위해, 상기 시그니처를 CV 하에 방법을 배우는 PLS 기계를 이용하여 재개발하고, 모델 파라미터를 유도하였다. 각 특징 길이에서, 모든 무작위로 선택된 시그니처를 하기의 3개 데이터 세트에 대한 시그니처 점수를 계산하는데 적용하였다.
- [0355] · 토털 HGS (고 등급의 심각함) - 152개 시료
- [0356] · ICON7 SOC (표준 치료) - 140개 시료
- [0357] · ICON7 면역성 그룹 - 116개 시료
- [0358] 지속적인 시그니처 점수를 HR (위험 비율) 효과를 결정하기 위해 PFS (무 진행 생존)으로 평가하였다. 각 특징 길이에서의 모든 무작위 시그니처에 대한 HR을 요약하고 도면을 CV에 대한 상기 성능을 시각화하기 위해 생산하였다.
- [0359] **결과**
- [0360] **시그니처 개발**
- [0361] 이 구획은 CV 내에 시그니처 개발의 결과를 나타낸다.
- [0362] - 내부적 트레이닝 세트: 도면 9, 10 및 11은 63개 유전자 시그니처가 식별되는 트레이닝 세트의 AUC (수용자 작동 곡선 하 면적), C-인덱스 (일치 인덱스) & HR
- [0363] - ICON7 SOC: 도면 12 및 13은 CV 하에 ICON7 SOC 시료의 HR 및 C-인덱스를 보여준다.
- [0364] ICON7 면역성 그룹: 도면 14는 CV 하에 ICON7 면역성 시료 (63개 유전자 시그니처에 의해 식별된 것과 같은)의 HR을 나타낸다.
- [0365] ICON7 항혈관성 그룹: 도면 15는 CV 하에 ICON7 항혈관성 시료 (63개 유전자 시그니처에 의해 식별된 것과 같은)의 HR을 나타낸다.
- [0366] **중심 유전자 분석**
- [0367] 3개 데이터 세트에서 63개 유전자 시그니처의 중심 유전자 분석에 대한 결과가 이 구획에서 제공된다.
- [0368] -내부적 검증: 63개 시그니처 유전자에 대한 이 데이터 세트에서 측정된 델타 HR 성능(performance)을 도면 16에 나타내었다. 이 도면은 이 데이터 세트 내 좋은 HR 성능을 고정시키는데 가장 중요한 시그니처에서 상위 10위 순위의 유전자를 강조한다.
- [0369] -토털 HGS: 63개 시그니처 유전자에 대한 이 데이터 세트에서 측정된 델타 HR 성능을 도면 17에 나타내었다. 이 도면은 이 데이터 세트 내 좋은 HR 성능을 고정시키는데 가장 중요한 시그니처에서 상위 10위 순위의 유전자를 강조한다.
- [0370] - ICON7 SOC: 63개 시그니처 유전자에 대한 이 데이터 세트에서 측정된 델타 HR 성능을 도면 18에 나타내었다. 이 도면은 이 데이터 세트 내 좋은 HR 성능을 고정시키는데 가장 중요한 시그니처에서 상위 10위 순위의 유전자를 강조한다.
- [0371] - 이러한 3개 데이터 세트에 대한 델타 HR을 상기 시그니처 유전자 각각에 대해 결합된 유전자 순위를 얻기 위해 평가하였다. 상기 중심 세트 분석에 기반된 시그니처 유전자에 할당된 상기 순위는 *Immune63GeneSig\_CoreGenes\_HR.txt*에 나타나있다.
- [0372] **최소 유전자 분석**
- [0373] 3개 데이터 세트에서 63개 유전자 시그니처의 최소 유전자 분석에 대한 결과를 이 구획에서 제공한다.
- [0374] - 토털 HGS: 1.25 특징 길이로부터 시그니처 유전자의 무작위 시료화를 이용하여 이 데이터 세트에서 측정된 평균 HR 성능을 도 19에 나타내었다. 이 도면은 유의한 HR 성능(즉,  $HR < 1$ )을 고정시키기 위해 상기 시그니처 유전자 최소 5개가 반드시 선택되어야 하는 것을 보여준다.
- [0375] - ICON7 SOC: 1.25 특징 길이로부터 시그니처 유전자의 무작위 시료화를 이용하여 이 데이터 세트에서 측정된 평균 HR 성능을 도 20에 나타내었다. 이 도면은 유의한 HR 성능(즉,  $HR < 1$ )을 고정시키기 위해 상기 시그니처 유전자 최소 2개가 반드시 선택되어야 하는 것을 보여준다.

[0376] - ICON7 번역성: 1.25 특징 길이로부터 시그니처 유전자의 무작위 시료화를 이용하여 이 데이터 세트에서 측정된 평균 HR 성능을 도 21에 나타내었다. 이 도면은 유의한 HR 성능(즉, HR < 1)을 고정시키기 위해 상기 시그니처 유전자 최소 5개가 반드시 선택되어야 하는 것을 보여준다.

[0377] 요약하여, 최소 5개 이상의 유전자가 사용될 수 있어 유의한 성능이 유지될 것이 권고된다.

[0378] **실시예 6: 결장암 시료**

[0379] **시료 및 방법**

[0380] **시료**

[0381] 232명은 보조 화학요법을 받은 후 무 진행 생존 데이터를 갖는, 단계 II, III 또는 IV 질병을 갖는 환자로부터의 529개의 신선-냉동(fresh-frozen; FF) 일차성 종양 시료를 63개 유전자 시그니처로 평가하였다. Affymetrix U133 Plus 2.0 플랫폼 상에 유전자 발현 프로파일링으로부터 마이크로어레이 데이터를 공개 도메인 (GEO accession number GSE40967)으로부터 획득하였다.

[0382] **시그니처 점수(signature score) 계산**

[0383] 시그니처 점수는 하기의 단계를 이용하여 계산하였다:

[0384] - 강한 다중-어레이 분석 (Robust Multi-array Analysis; RMA) 배경 수집

[0385] - 중간 발현을 이용하여 프로브세트에 대한 프로브 요약

[0386] - 중간 발현을 이용하여 유전자에 대한 프로브 세트 요약

[0387] - 변위치 표준화 모델을 트레이닝 데이터로서 유사한 분포에 대한 개인 환자 유전자 프로파일의 분포를 전환시키는 시료 기반 당 유전자 수준 매트릭스 (또는 벡터)에 적용하였다.

[0388] - 상기 시그니처 점수를 상기 시그니처에서 각 유전자 발현의 가중합을 이용하여 시료당 계산하였다.

[0389] 
$$\text{Signature Score} = \sum_i w_i \times (x_i - b_i) + k$$

[0390] 여기서  $w_i$ 는 각 유전자에 대한 가중치,  $b_i$ 는 유전자-특이적 바이어스,  $x_i$ 는 사전-가공 후 관찰된 유전자 발현 정도 및  $k = 0.2953$ 은 상수 오프셋이다.

[0391] **통계적 분석**

[0392] 콕스 비례 위험 회귀 모델은 보조 화학 요법 다음 무 진행 생존 상에 63개 유전자 시그니처의 일변수 위험 비율 (HR) 효과를 추정하는데 사용되었다. 상기 HR 추정에 대한 p-값은 로그-순위 시험을 이용하여 계산하였다.

[0393] **결과**

[0394] 도 22는 63개 유전자 시그니처가 예후를 예측하는데 사용될 수 있다는 것을 보여주며, 보조 화학요법을 받은 232명 환자에서의 시그니처 예측에 대한 Kaplan Meier 곡선을 제공한다. 상기 콕스 비례 회귀 분석으로부터 계산된 일변수 HR은 로그-순위 p=0.001과 함께 0.49이다. "혈관성 활성(Angio on)"은 바이오마커 시그니처에 대한 음성과 동일하고, "혈관성 불활성(angio off)"은 바이오마커 시그니처에 대한 양성과 동일하다.

[0395] **실시예 7: 대장암에서의 서브타입의 예후적 유용성**

[0396] **시료**

[0397] 공개 어레이 데이터 세트는 대장암을 갖는 529명의 환자 코호트를 포함하여(Marrisa et al, 2013) 유전자 발현 옴니버스 데이터 베이스(GSE40967)로부터 획득하였다. 상기 시료를 Affymetrix Plus 2.0 어레이 플랫폼 상에 프로파일링하였다. 상기 데이터는 단계 II, III 및 IV 질병을 갖는 환자를 포함하고, 232명 환자는 보조 화학요법을 받았고, 무 재발 생존 (recurrence free survival; RFS) 데이터를 따랐다.

[0398] **방법**

[0399] 모든 시료를 RMA를 이용하여 사전-가공하였고 반-관리된 계층적 군집화를 상기 데이터 매트릭스를 여과하기 위해 도면 1에서의 "혈관신생(angiogenesis)" 유전자 군집 (군집 4)를 정의하는 Entrez Gene ID를 이용하여 수행



하였다. 중간 유전자 발현 값에 대해 상기 여과된 데이터 매트릭스의 표준화 후, 응집형 계층적 군집화를 유클리드 거리 및 와드 연결 방법을 이용하여 수행하였다. 시료 및 유전자 군집의 최적의 수를 GAP 통계를 이용하여 결정하였다. 상기 유전자 리스트를 상기 시료를 상기 혈관형성 생물학에 대해 매우 농축시키고, 그러한 유전자의 상향조절을 갖는 시료 군집은 혈관신생 활성(또는 *angio on*) 표지된 분류이고; 그러한 유전자의 하향 조절을 갖는 것들은 혈관 신생 불활성(또는 *angio off*) 표지된 분류이다.

[0400] 추가적으로 상기 시료를 63개 유전자 시그니처로 시험하고 상기 63개 유전자 시그니처 점수 및 시료 군집 (혈관형성 활성 또는 혈관형성 불활성) 사이의 관계를 수급자 성과 특징 (Receiver Operating Characteristic; ROC) 곡선 하 면적(AUC)을 이용하여 평가하였다. 대장암 내에 혈관형성 활성/불활성과 같이 분류한 환자에 대한 한계치를 상기 계층적 군집화 분석에 의해 정의되는 바와 같은 서브타입을 예측하는 것에 관한 민감성 + 특이성을 극대화하는데 최적화하였다.

[0401] 상기 63개 유전자 시그니처 예측의 임상적 유의성을 Kaplan Meier 곡선 및 콕스-비례적 위험 생존 분석을 이용하여 평가하였다. 종결점을 무 진행 생존으로서 정의하였고, 상기 콕스-비례적 위험 모델화는 연령, 성별 단계 종양 위치 및 MSI 상태를 포함하는 임상적 공동변수에 대한 조정을 포함하였다.

## [0402] 결과

[0403] 520개 시료를 219개 유전자에 기반하여 반-감독 군집화하였다 (도 23에 군집 4를 정의하는 유전자). 두 시료 군집 및 3개 유전자 군집을 식별하였다 (도 23). 시료 군집 1 (273명 환자)은 혈관형성 유전자의 발현의 상향조절이 특징이었으므로, 혈관형성 활성으로 표지하였고; 시료 군집 2 (256명 환자)는 혈관형성 유전자 발현의 하향 조절이 특징이었으므로, 혈관형성 불활성으로 표지하였다.

[0404] 두 개의 시료 군집을 예측하는 것과 관련하여 63개 유전자 시그니처에 대해 계산된 AUC는 도 24에서의 ROC 곡선에서 묘사되는 바와 같이 0.86[0.83-0.89]이었다. 상기 서브타입을 예측하기 위한 민감성 및 특이성의 최대 합을 0.6604인 시그니처 점수 한계치로 정의하였고; 이는 혈관형성 활성 또는 혈관형성 불활성 서브타입에 속하는 환자들을 예측하는데 적용되는 한계점이다. 시그니처 점수 > 0.6604인 환자들은 혈관형성 활성으로서 분류되고 시그니처 점수 = 0.6604인 환자들은 혈관형성 불활성으로서 분류된다.

[0405] 상기 시그니처에 의해 예측된 무 진행 생존의 콕스-비례적 위험 모델화 (임상적 공동변수에 대해 적정함)는 혈관형성 불활성 그룹에서의 환자들 혈관형성 활성 그룹에서의 환자들에 비해 유의적으로 개선된 무 진행 생존을 갖는 것을 밝혔다 (표 4: HR=0.47 [0.30-0.76]). Kaplan Meier 곡선을 도 22에 나타내었다.

[0406] **표 4: 232명의 보조 치료받은 환자를 이용한 다변수 생존 분석 결과**

예측적 변수	HR [95% CI]
분석 양성	0.47 [0.30 - 0.76]
단계 (II)	1.37 [0.74 - 2.55]
III	3.24 [1.45 - 7.23]
IV	
종양 위치	1.68 [0.99 - 2.85]
연령	1.01 [0.99 - 1.03]
성별	1.23 [0.79 - 1.92]
MMR	0.91 [0.32 - 2.62]

[0407]

[0408] 실시예 8: 63개 유전자 시그니처의 예측적 유용성의 독립 검증

[0409] 시료

[0410] 공개 어레이 데이터 세트를 대장암을 갖는 290명 환자의 코호트(Jorissen *et al*, 2009)를 포함하는 유전자 발현 옴니버스 데이터베이스(GSE14333)로부터 획득하였다. 시료를 Affymetrix Plus 2.0 플랫폼 상에 프로파일링하였다. 87명의 환자들이 무 재발 생존을 위해 보조 화학요법을 받았다.

[0411] **방법**

[0412] 상기 시료를 실시예 5에서 정의된 0.6604의 한계점을 이용하여 혈관형성 활성 또는 혈관형성 불활성으로서 분류된 63개 유전자 시그니처로 시험하였다. 상기 63개 유전자 시그니처 예측의 임상적 유의성을 Kaplan Meier 곡선 및 콕스-비례적 위험 생존 분석을 이용하여 평가하였다. 상기 종결점을 무 진행 생존으로서 정의하고, 상기 콕스-비례적 위험 모델화는 연령, 성별 및 종양 위치를 포함하는 모든 이용가능한 임상적 공동변수에 대한 조정을 포함하였다.

[0413] **결과**

[0414] 159명의 환자는 시그니처 점수 > 0.6604를 받아 혈관형성 활성으로 분류되었고; 및 131명의 환자는 시그니처 점수 ≤ 0.6604를 받아 혈관형성 불활성으로 분류되었다. 상기 시그니처에 의해 예측된 무 진행 생존의 콕스-비례적 위험 모델화 (임상적 공동변수에 대해 조정함)는 상기 혈관형성 불활성 그룹에서의 환자가 혈관형성 활성 그룹에서의 환자와 비교하여 유의하게 개선된 무 진행 생존을 갖는 것을 밝혔다 (표 5: HR=0.33 [0.14-0.83]). Kaplan Meier 곡선을 도 25에 나타내었다.

[0415] **표 5: 87명의 보조 치료받은 환자들을 이용한 다변수 생존 분석**

예측적 변수	HR [95% CI]
분석 양성	0.33 [0.14 - 0.83]
단계 (III)	1.03 [0.41 - 2.59]
I 및 II	
종양 위치 (좌측)	0.40 [0.08 - 1.95]
Rec	0.50 [0.20 - 1.23]
우측(Right)	
연령	1.01 [0.98 - 1.04]
성별	1.13 [0.47 - 2.68]

[0416]

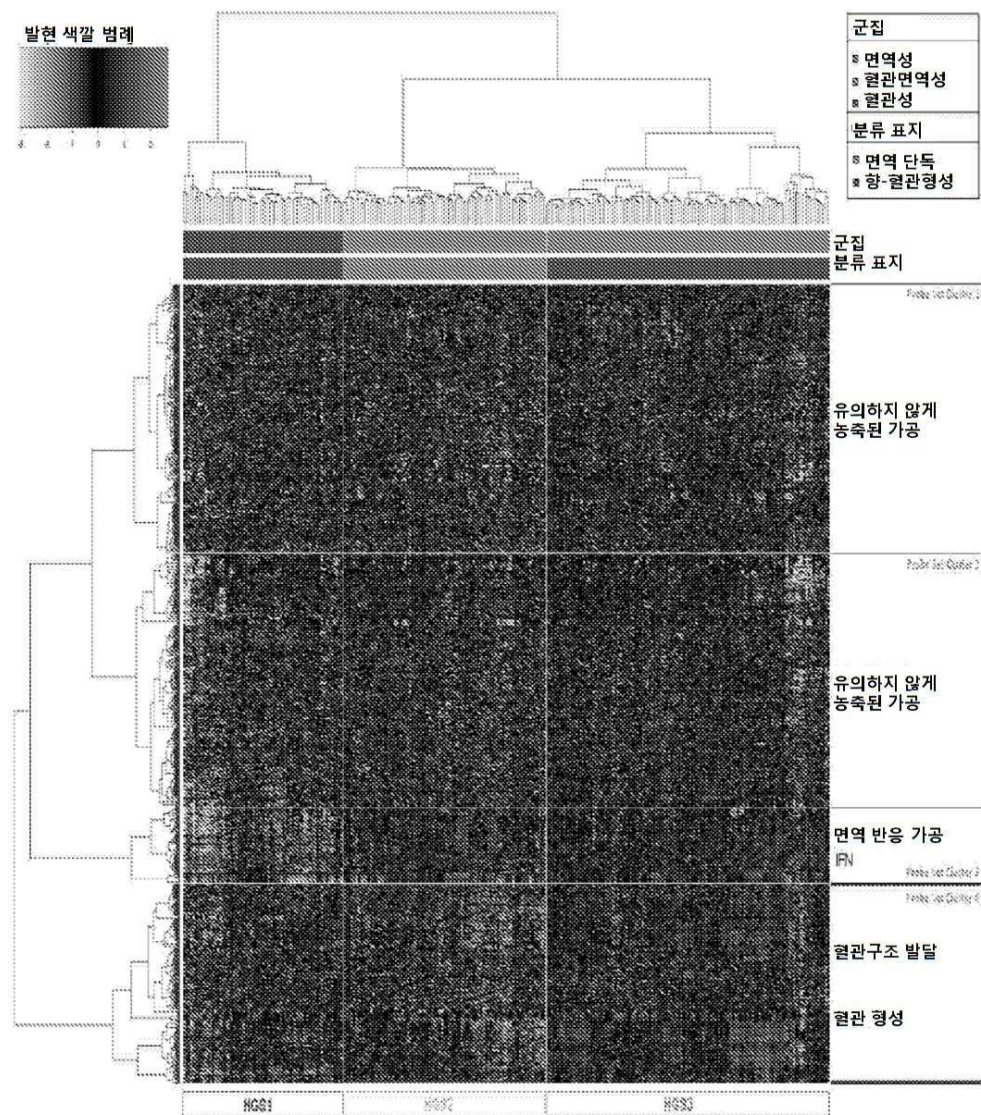
[0417] **참조문헌**

- [0418] 1. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, *et al*. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*;27:4733-40 (2009).
- [0419] 2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*;350:2335-42 (2004).
- [0420] 3. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, *et al*. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*; 26:5422-8 (2008).
- [0421] 4. Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al*. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 355: 2542-50 (2006).
- [0422] 5. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, *et al*. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*; 27:LBA4 (2009).
- [0423] 6. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, *et al.*, A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer, *N Engl J Med* 349 427-434 (2003).

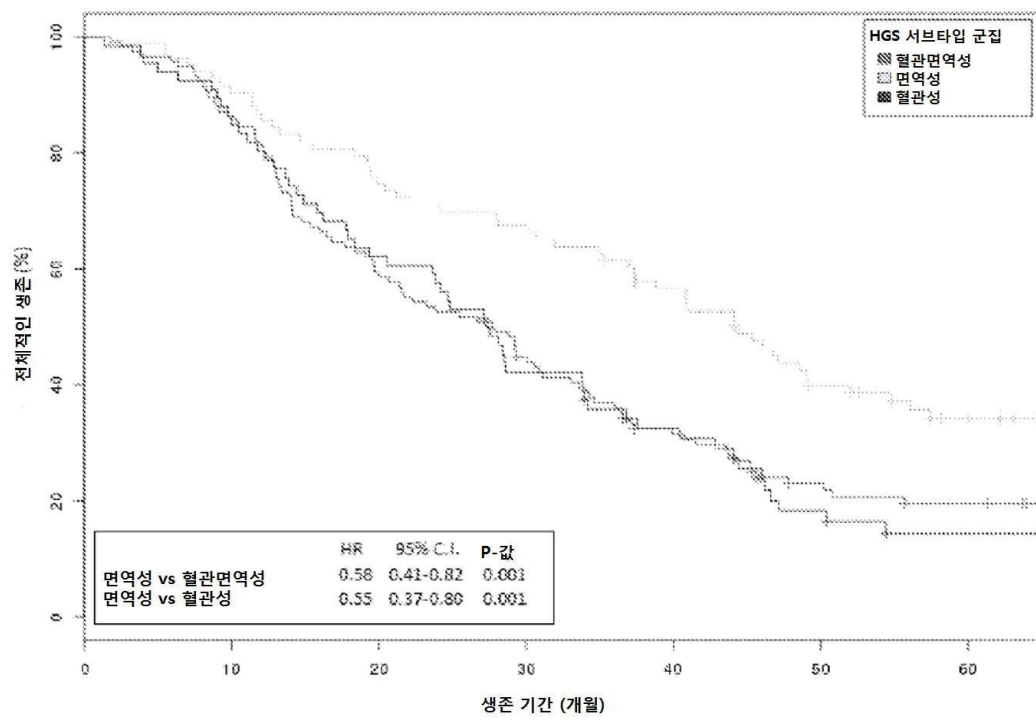
- [0424] 7. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, *et al.*, Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer, *Nat. Med.* 10, 145-147 (2004).
- [0425] 8. Miller K, Wang M, Gralow J, *et al.*, Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer, *N Engl J Med* 357 2666-2676 (2007).
- [0426] 9. Miller KD, Chap LI , Holmes FA, *et al.*, Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 23 792-799 (2005).
- [0427] 10. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, *et al.*, A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC), *J Clin Oncol* 28 (suppl) (abstr 1005) (2010).
- [0428] 11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, *et al.*, Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL, *J Clin Oncol* 27, 1227-1234 (2009).
- [0429] 12. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S *et al.*, Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival, *J Clin Oncol* 28, 2144-2150 (2010)
- [0430] 13. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, *et al.* Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*; 20;25(33):5165-71 (2007).
- [0431] 14. Tothill RW *et al.* Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 14(16), 5198-208 (2008).
- [0432] 15. Bagri A, Berry L, Gunter B, *et al.* (2010) Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res* 16:3887-3900.
- [0433] 16. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, *et al.* (2009) Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 15:232-239.
- [0434] 17. Grepin R, Guyot M, Jacquin M, Durivault J, Chamoirey E. Sudaka A, Serdjebi C, Lacarelle B. Scoazec JY, Negrier S, Simmonet H, Pages G. Acceleration of clear cell renal cell carcinoma growth in mice following bevacizumab/Avastin treatment: the role of CXCL cytokines. *Oncogene* 2012 Mar 29;31(13).
- [0435] 18. Ma J. Pulfer S, Li S, Chu J, Reed K, Gallo JM. Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Res.* 2001;61:5491-5498.
- [0436] 19. Marissa *et al.* (2013) Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value *PLoS Med* 2013; 10(5):e1001453
- [0437] 20. Jorissen *et al.* (2009) Metastasis-associated gene expression changes predict poor outcomes in patients with Dukes stage B and C colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7642-51

도면

도면1

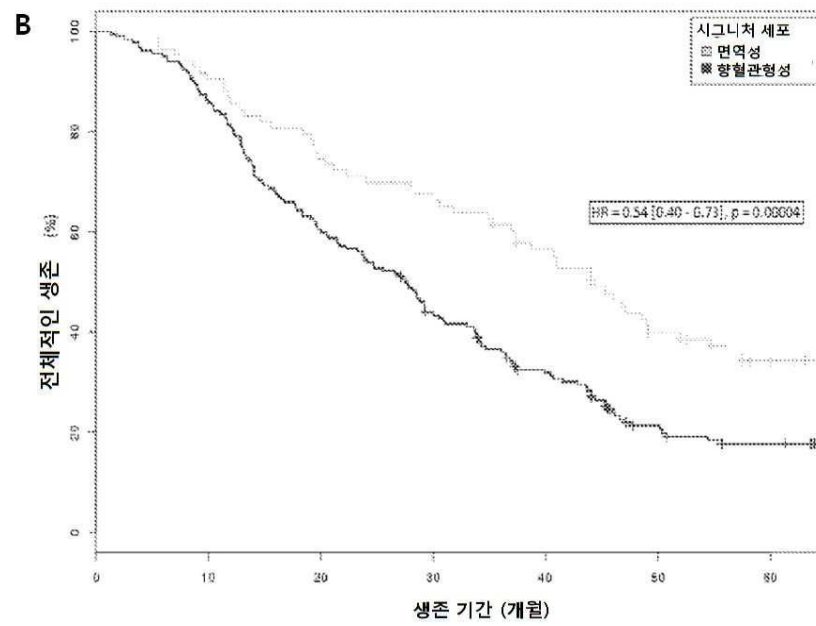
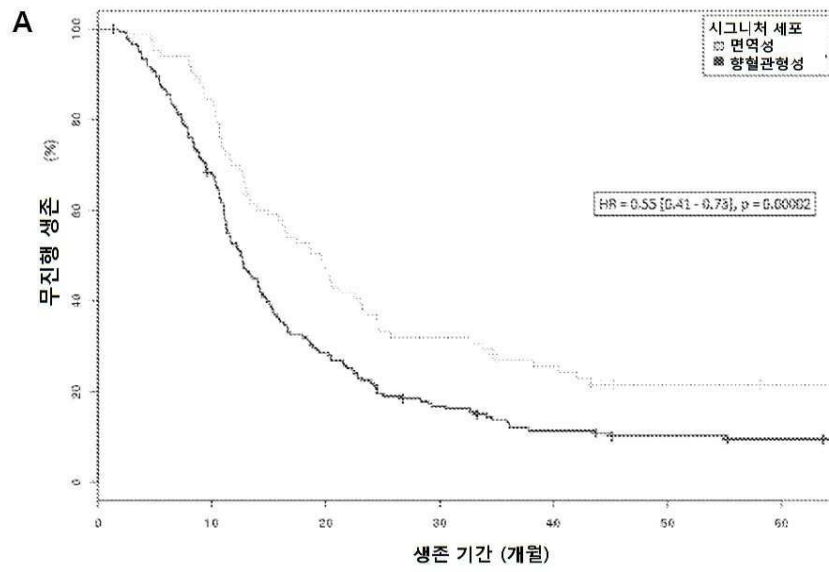


도면2

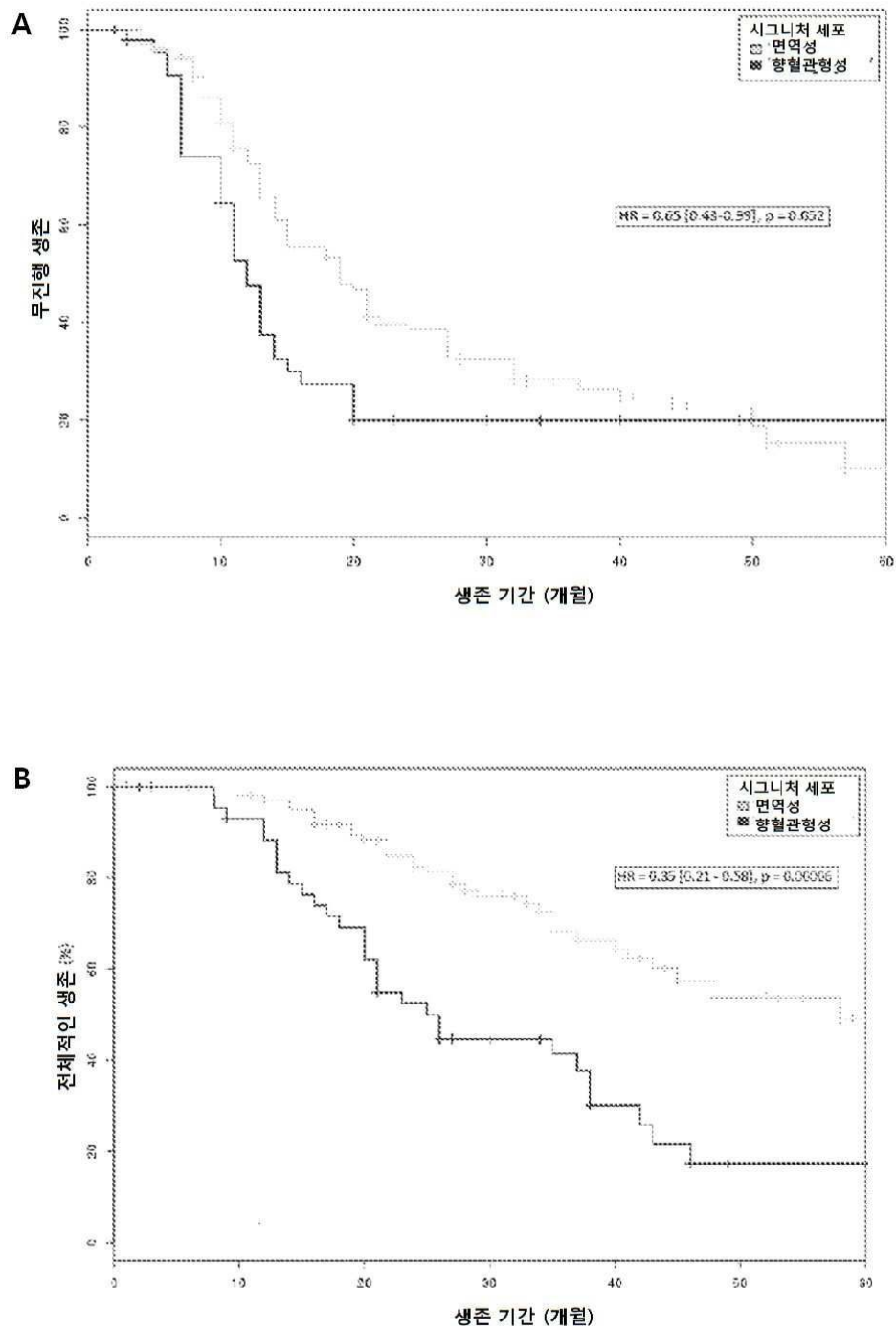




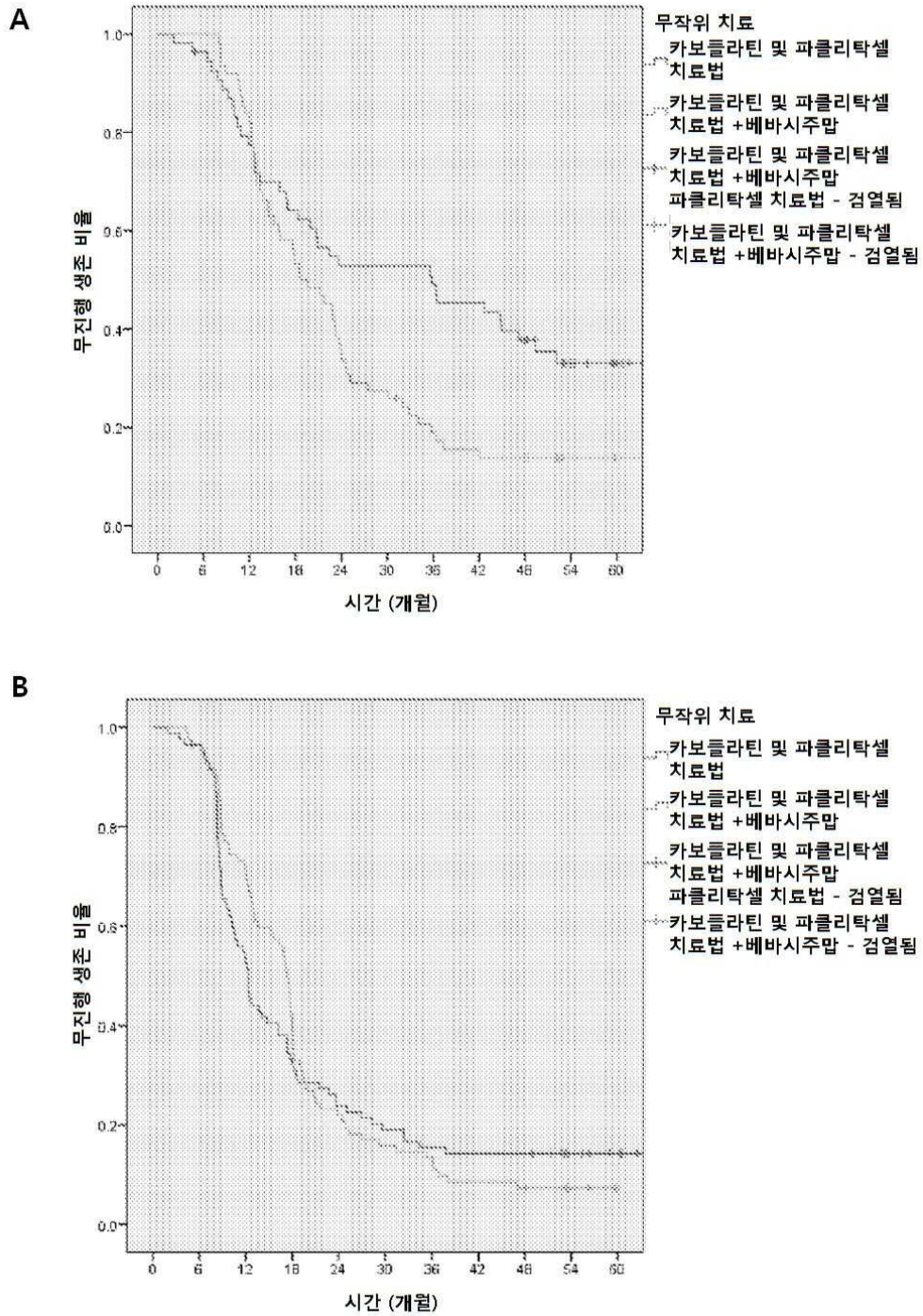
도면3



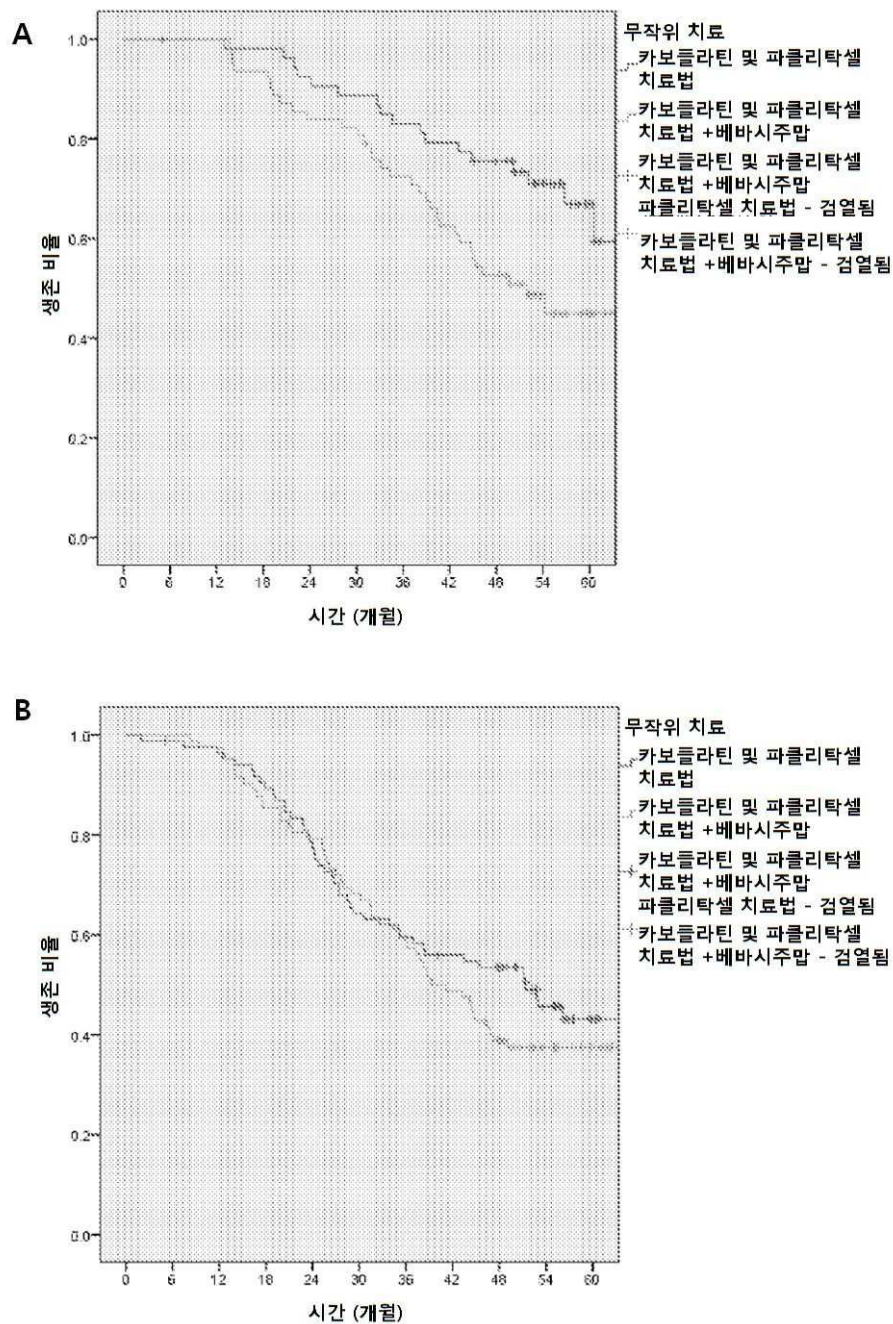
도면4



도면5

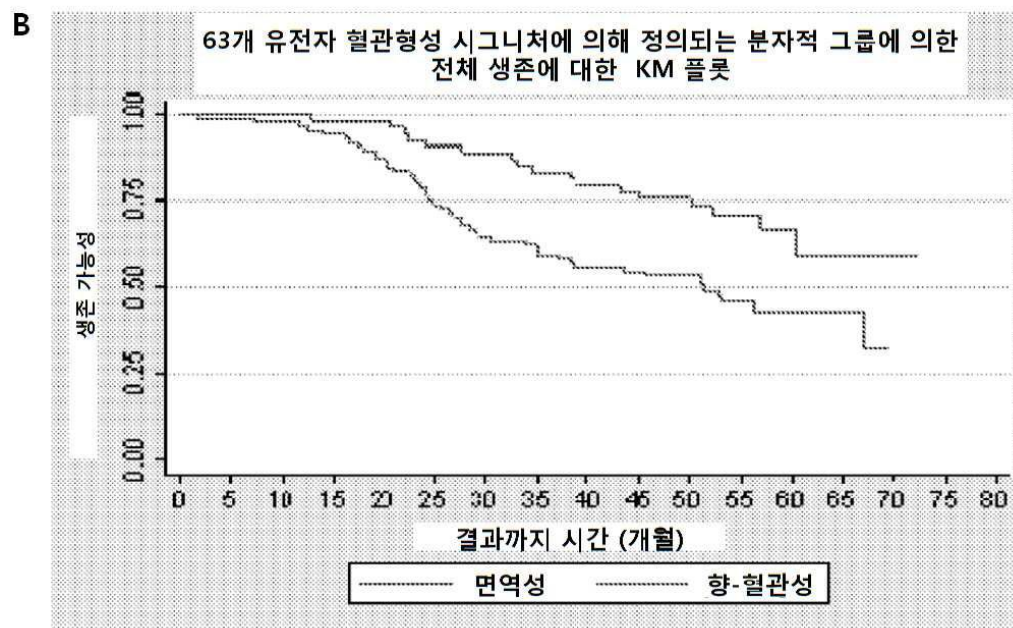
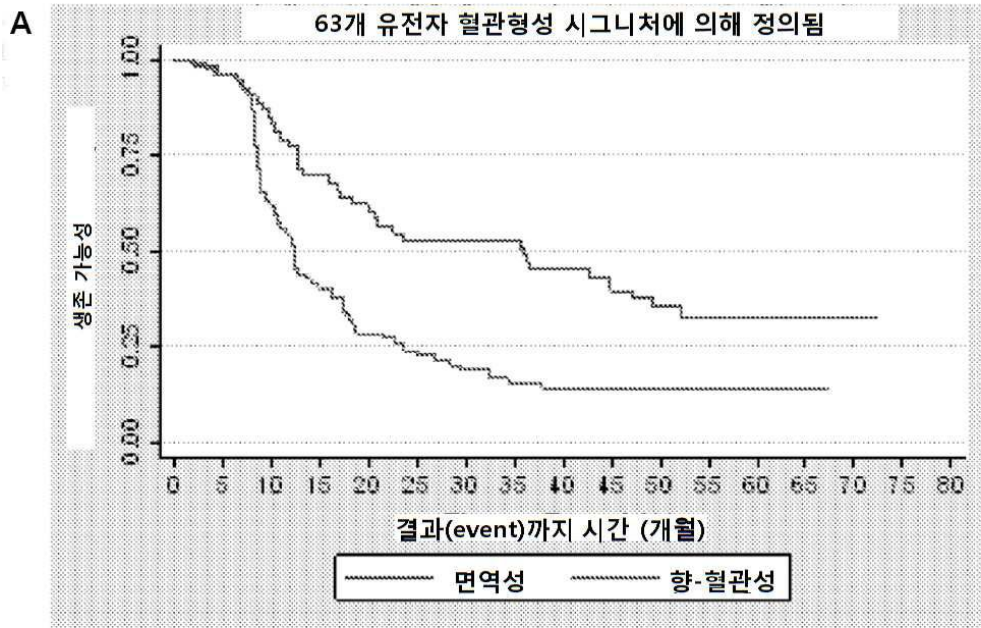


도면6



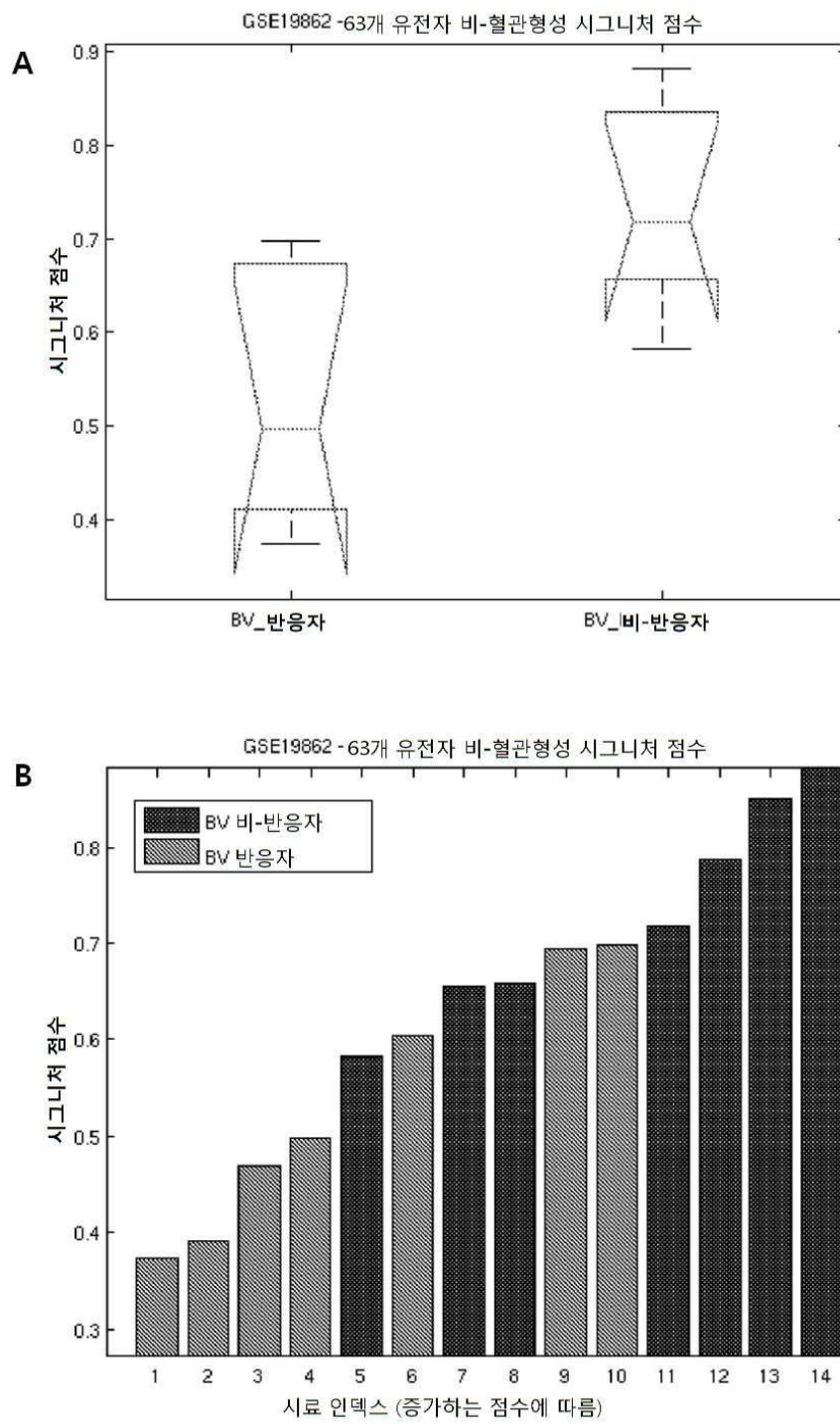


도면7

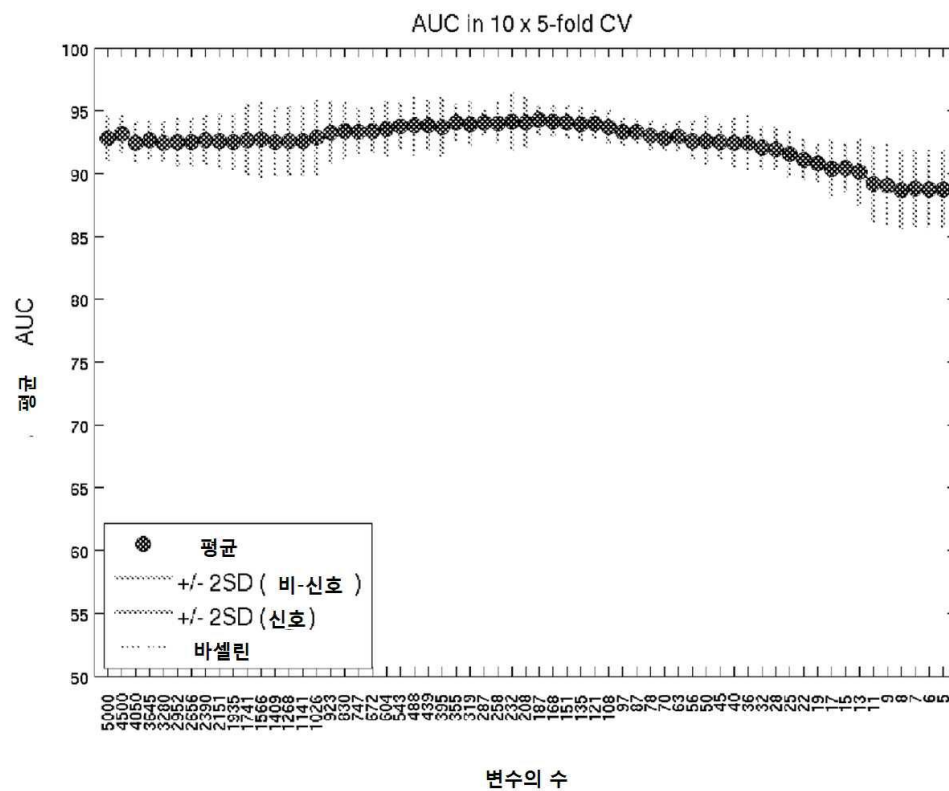




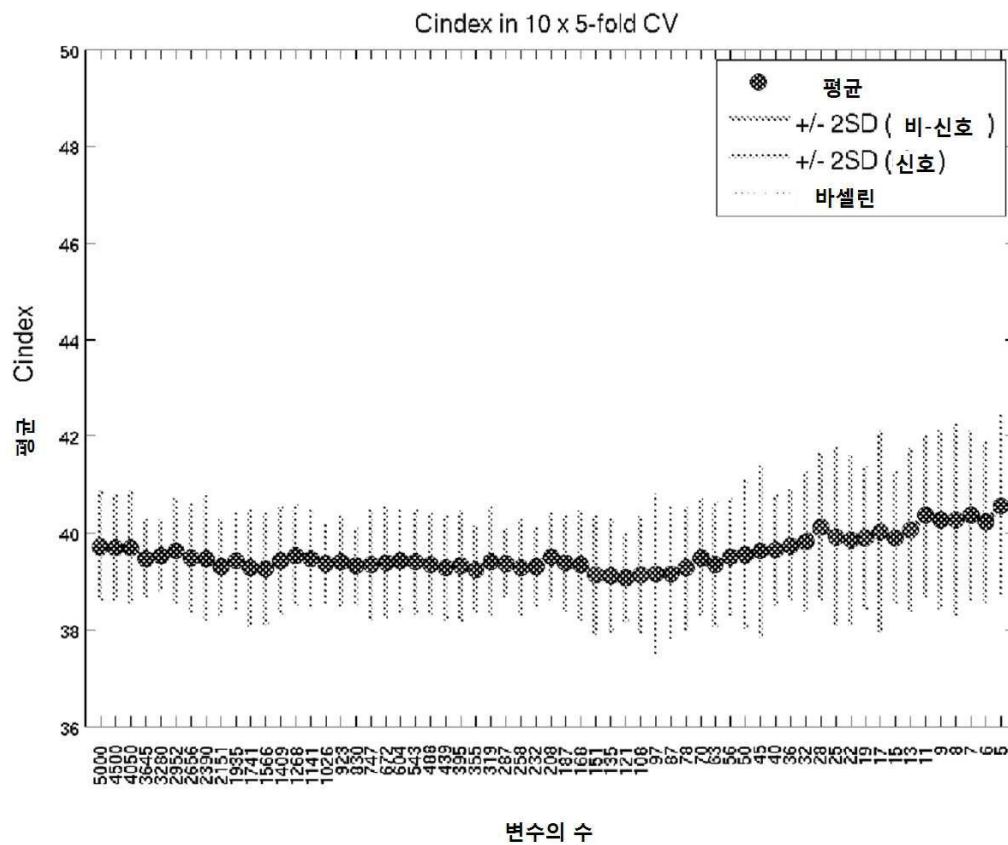
도면8



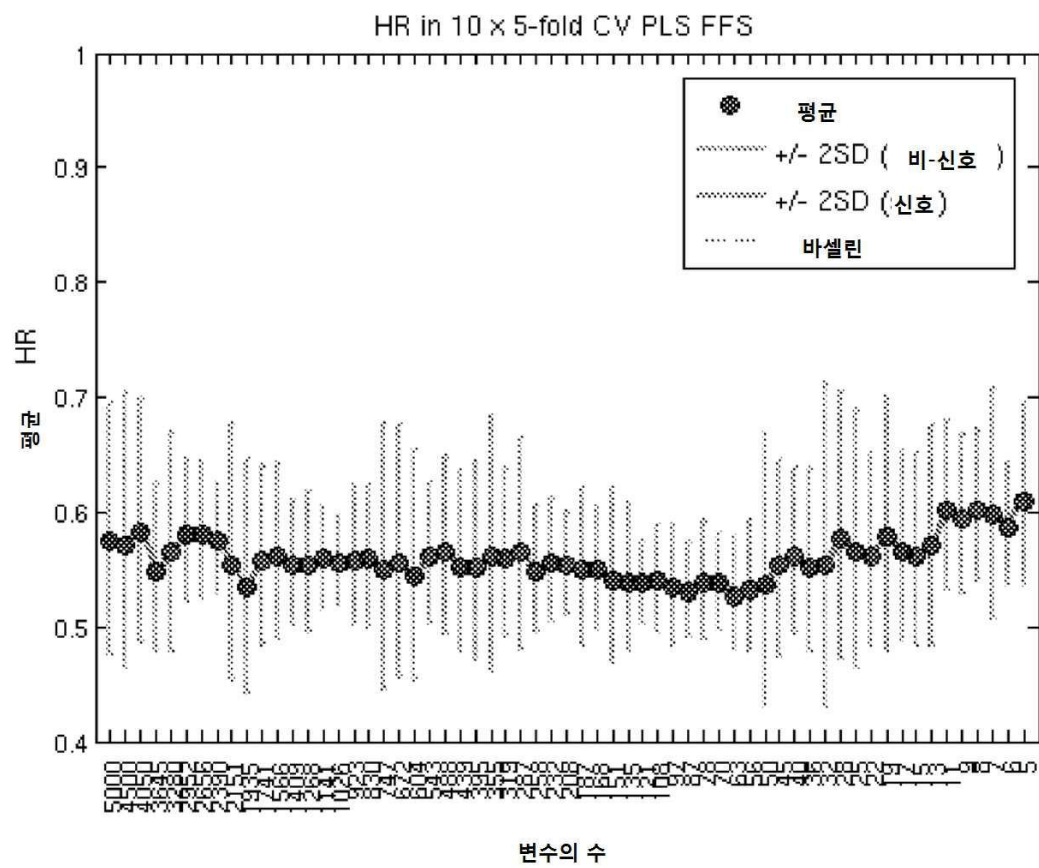
도면9



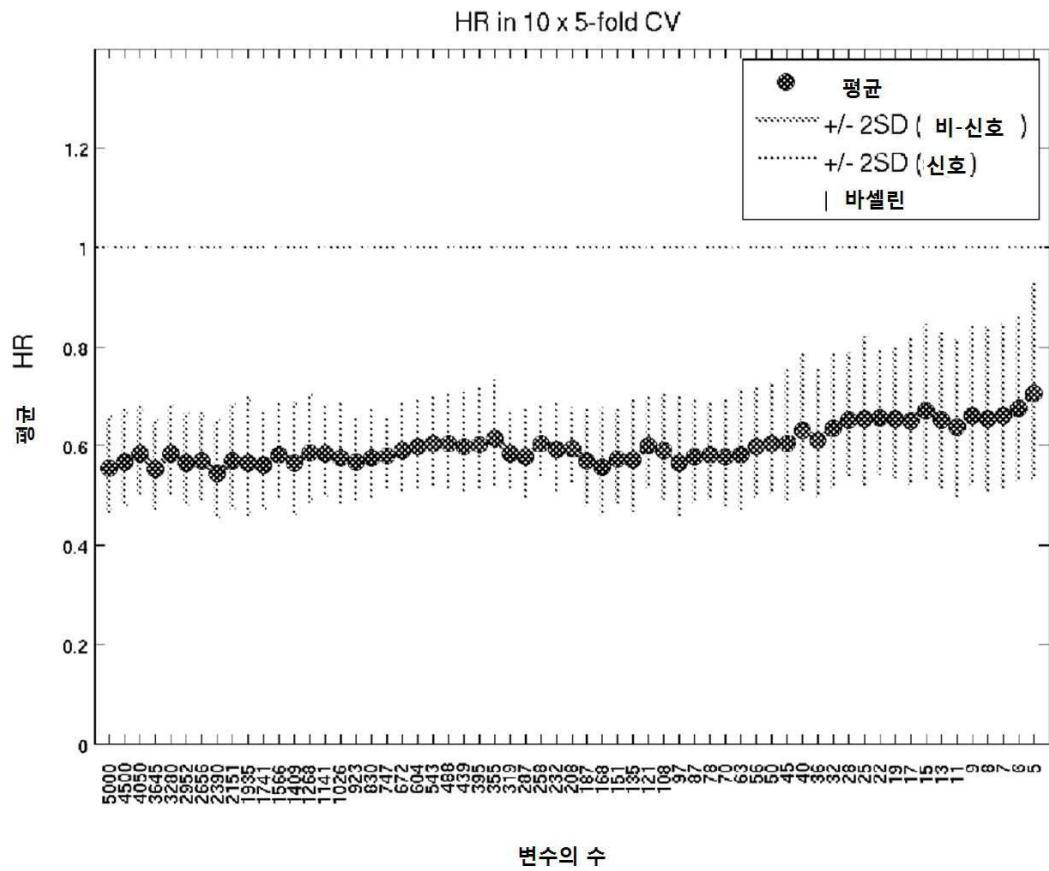
도면10



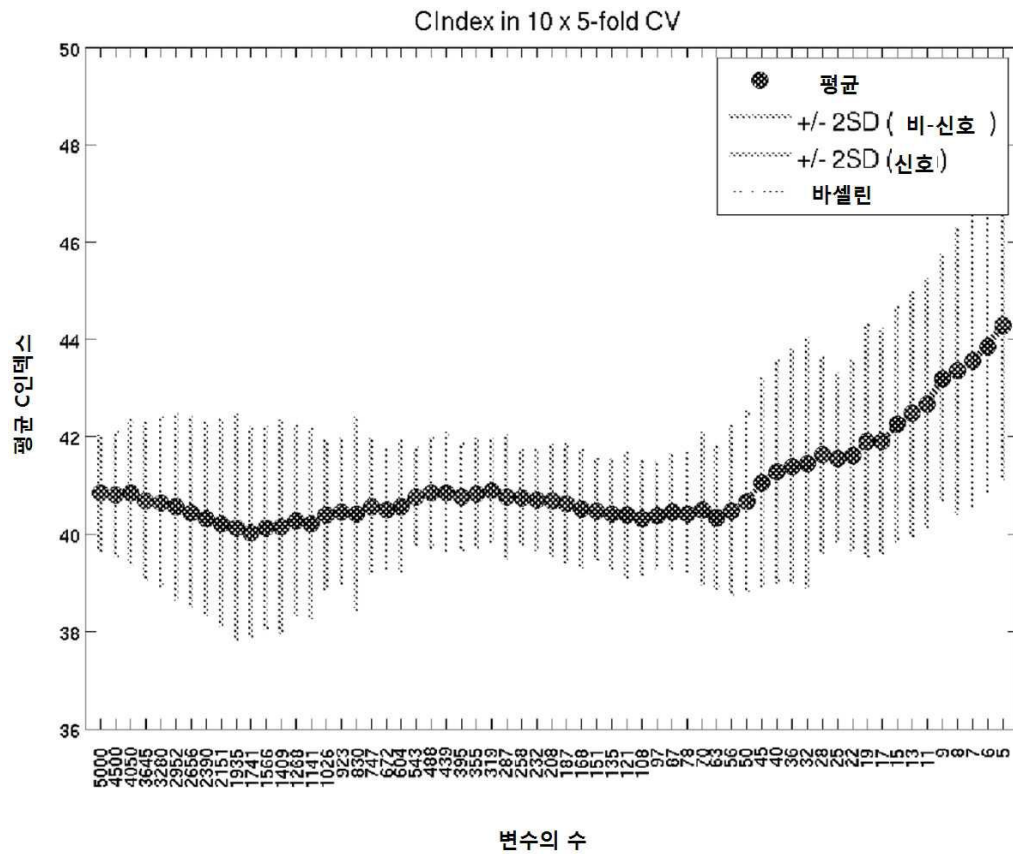
도면11



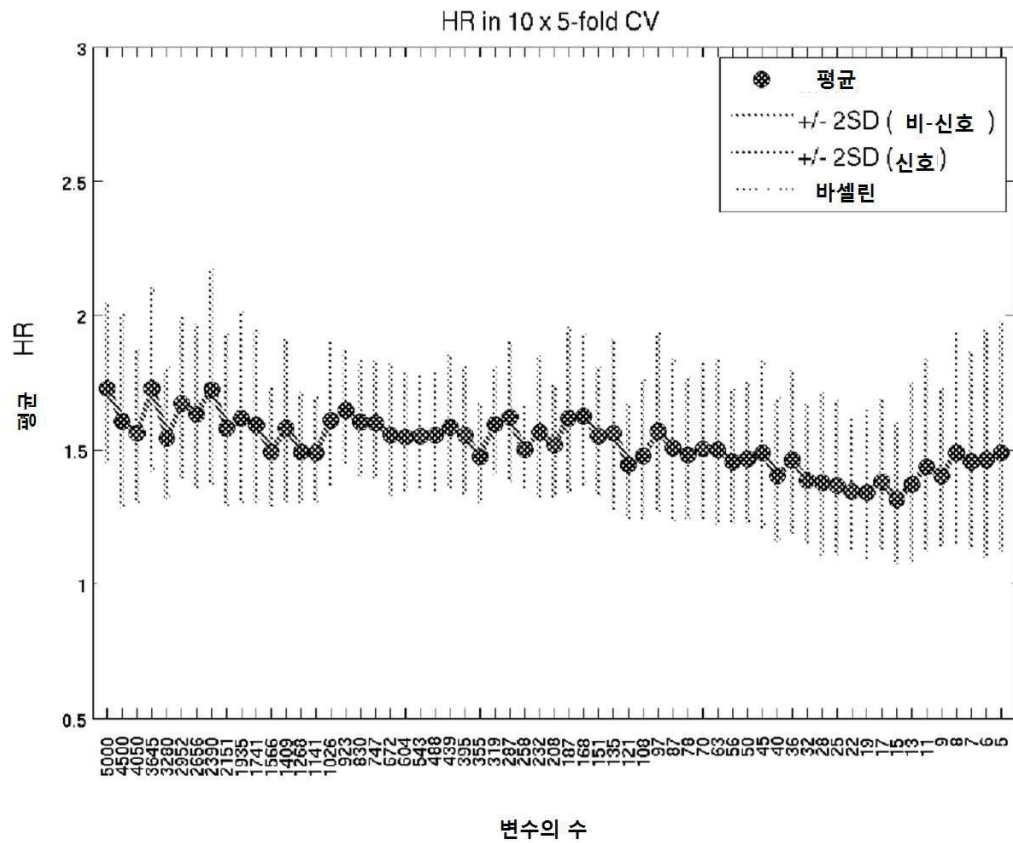
도면12



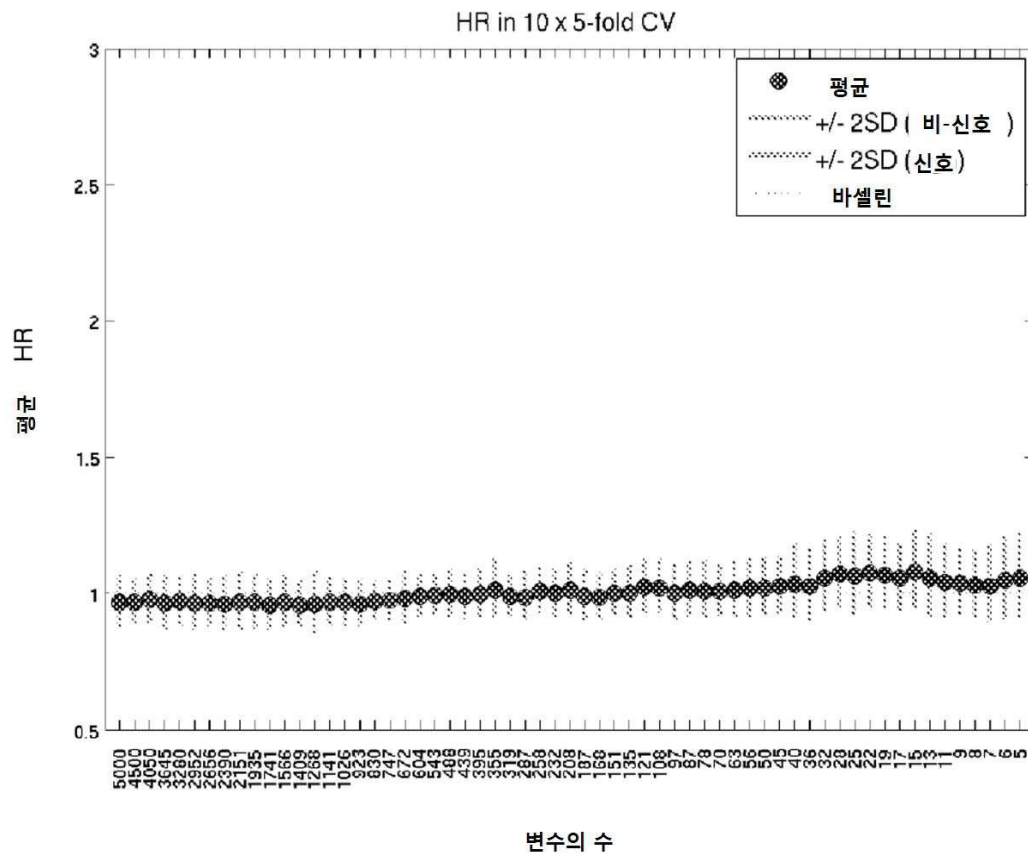
도면13



도면14

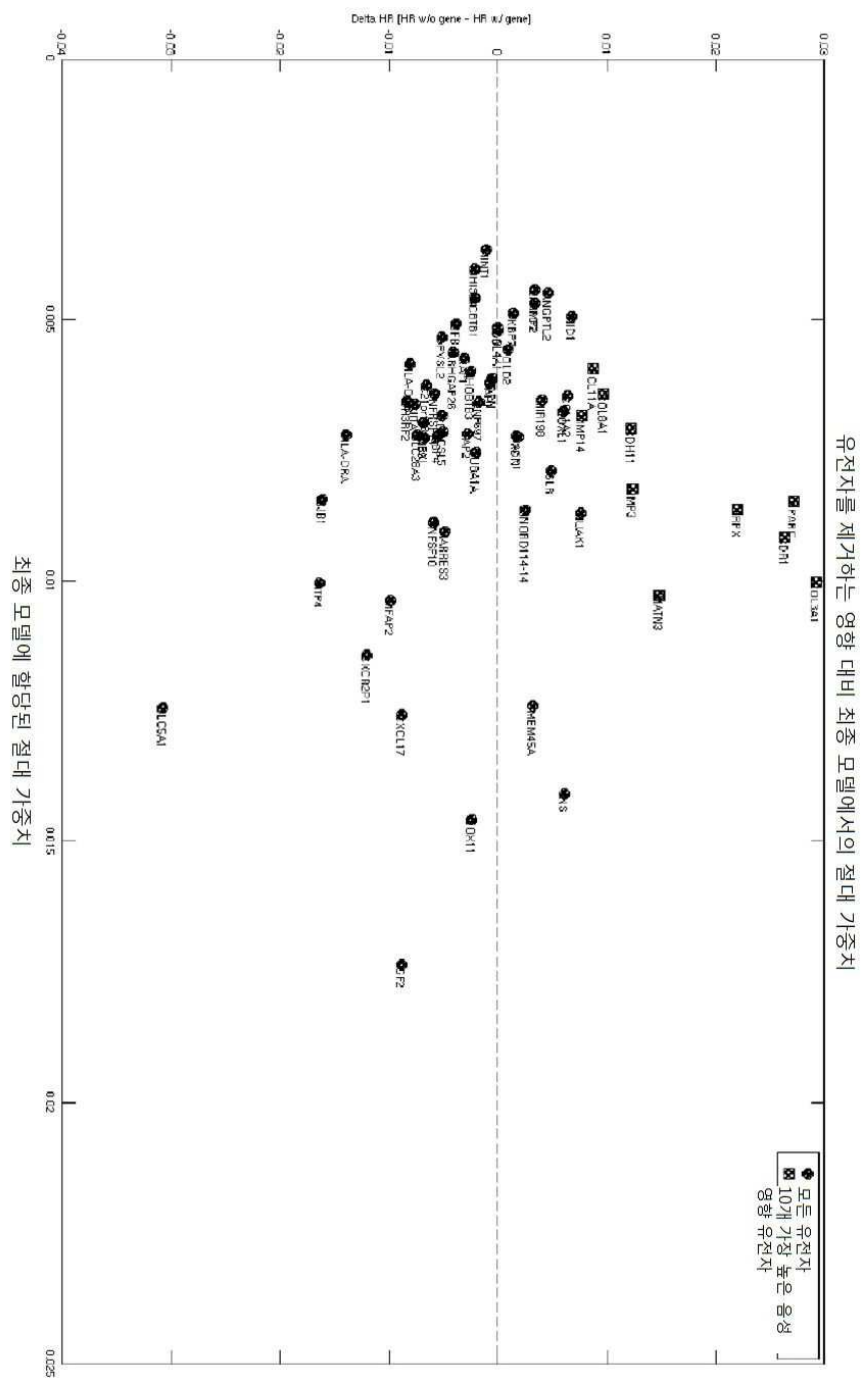


도면15

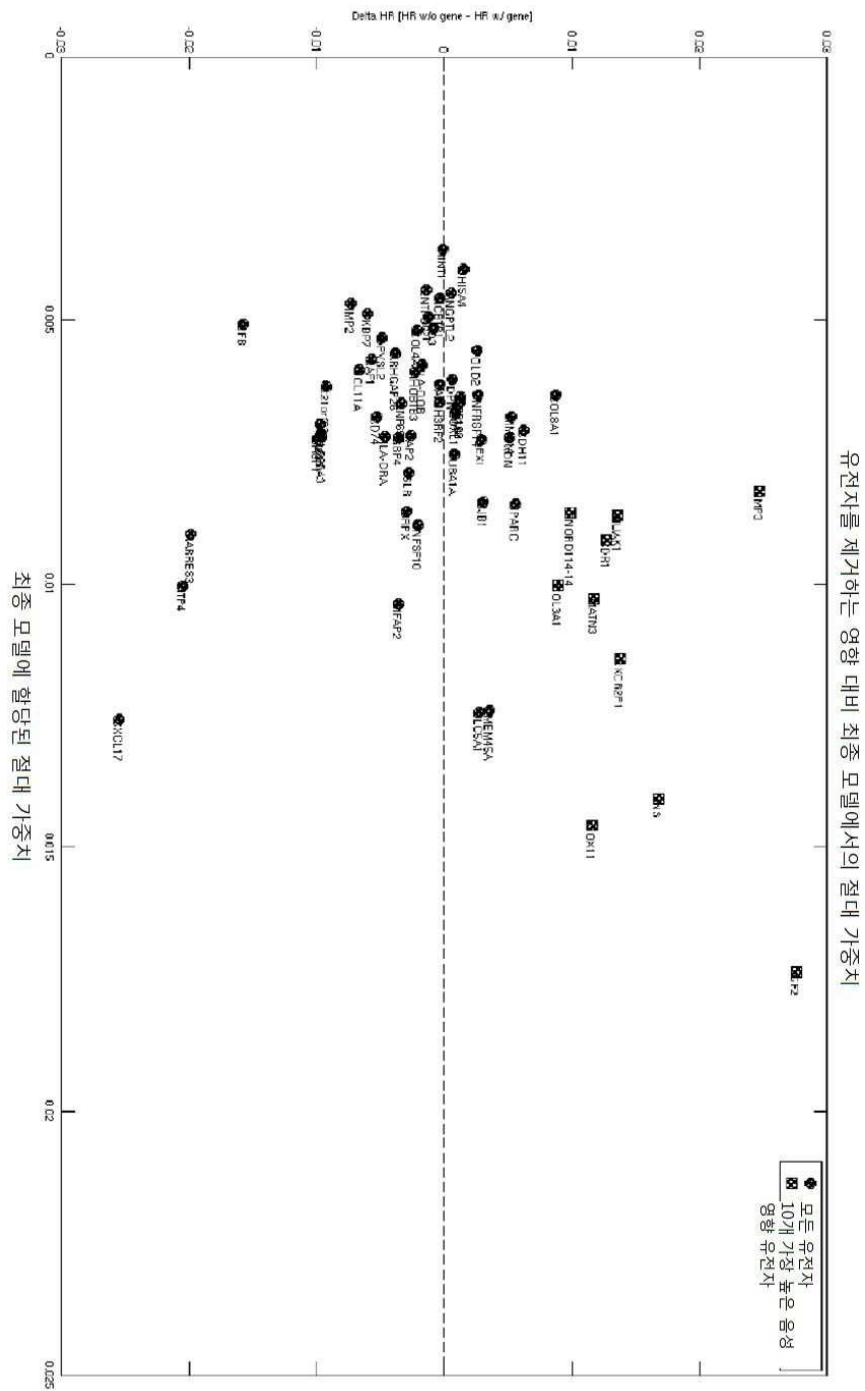




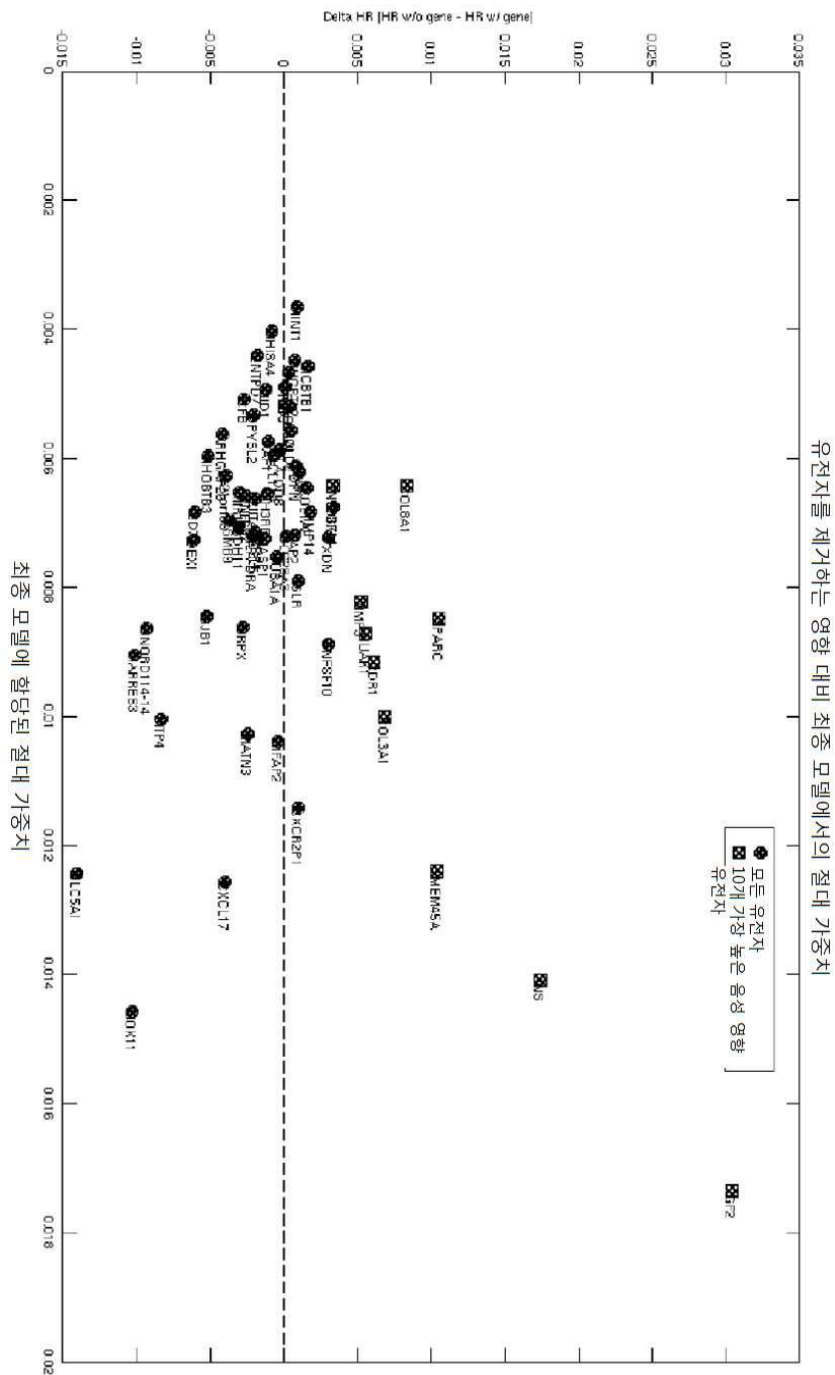
도면16



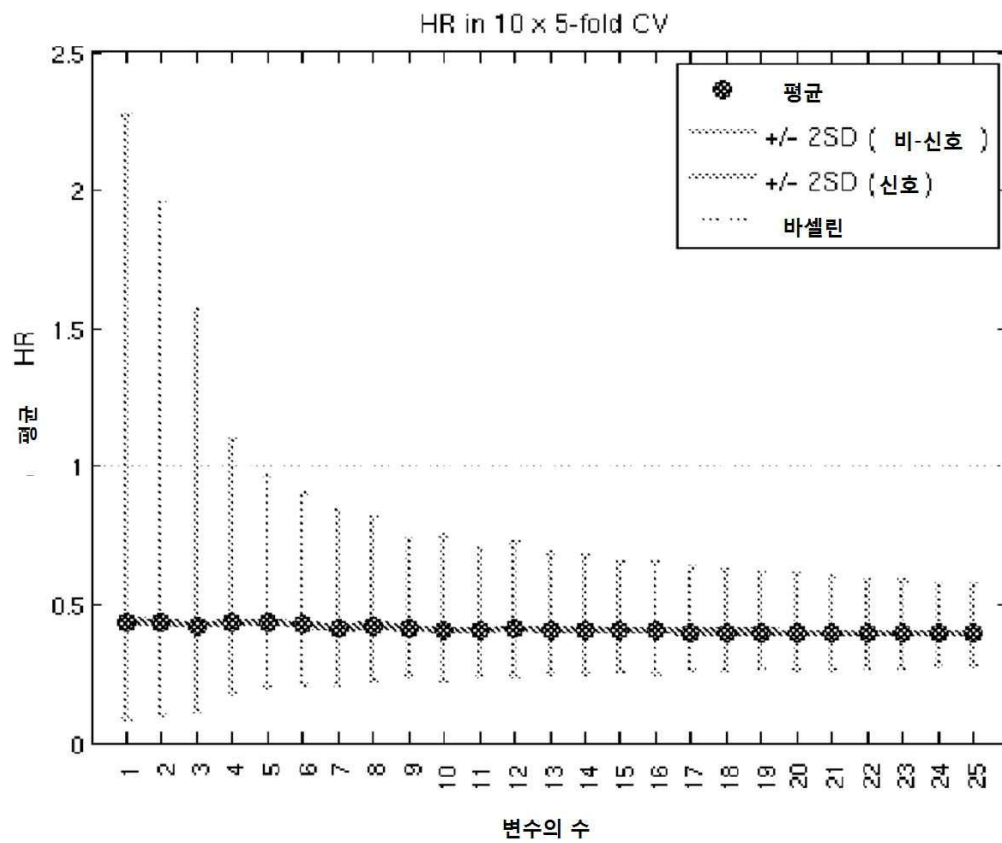
도면17



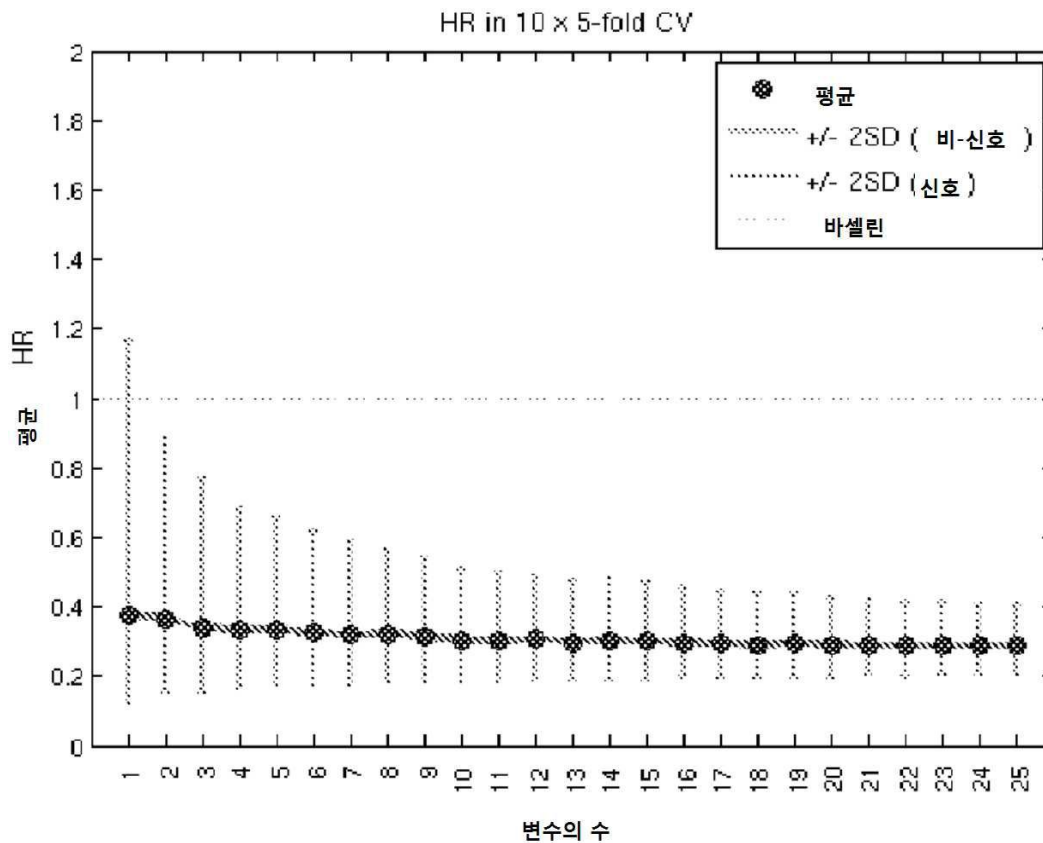
도면18



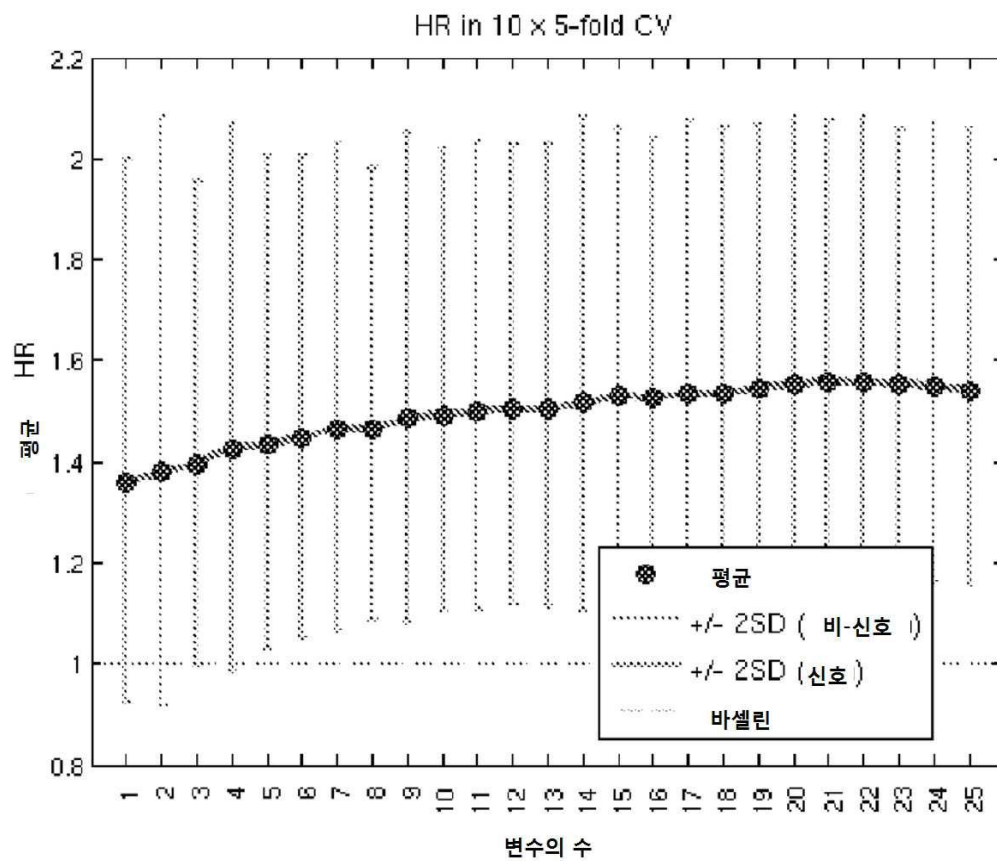
도면19



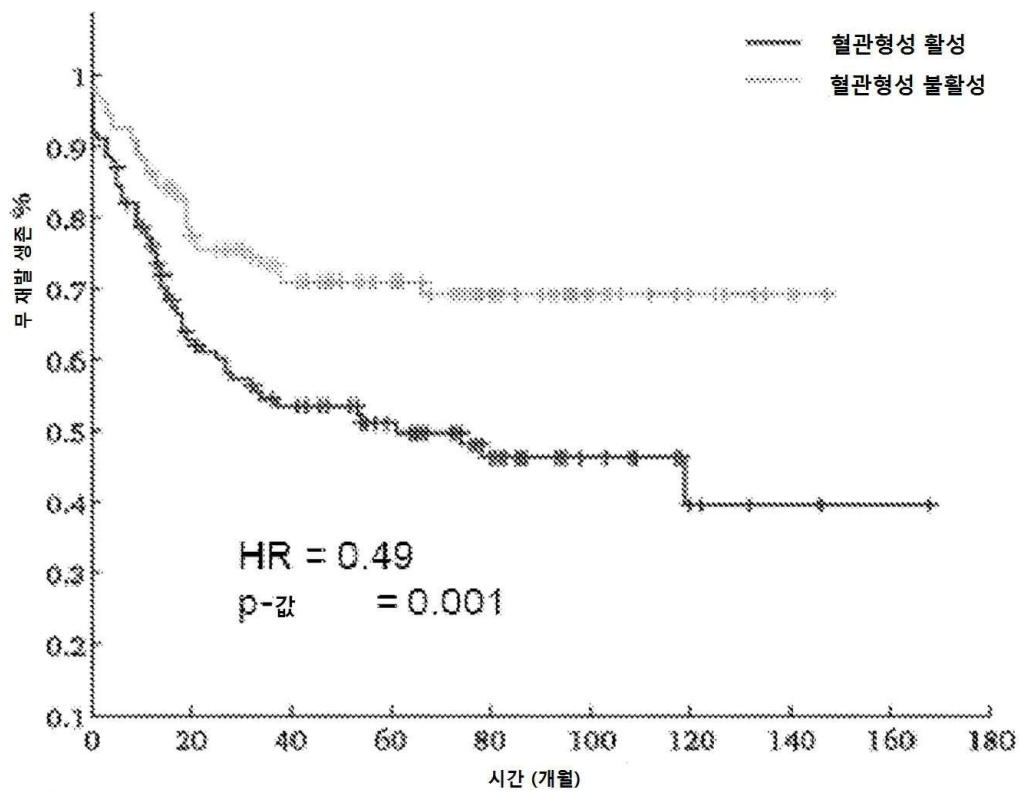
도면20



도면21

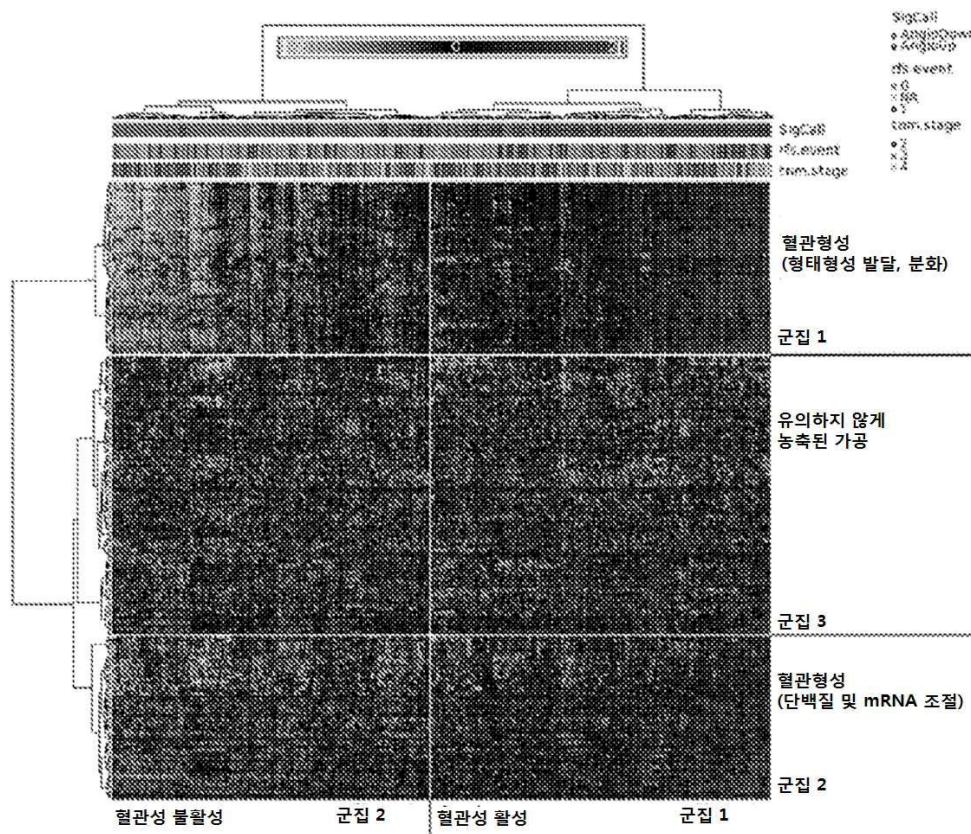


도면22

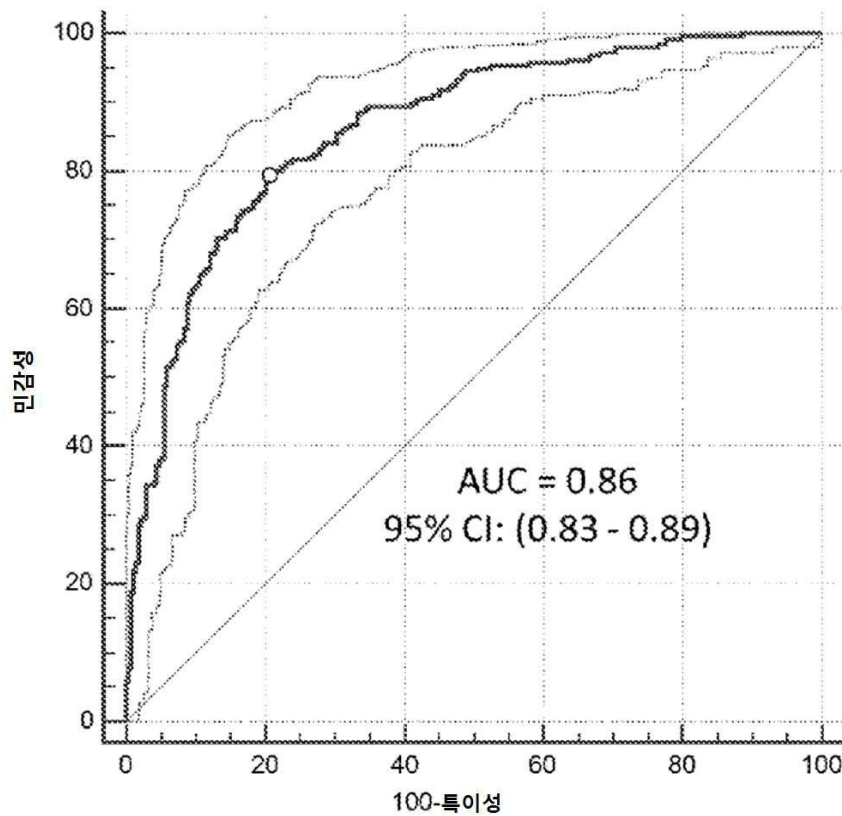




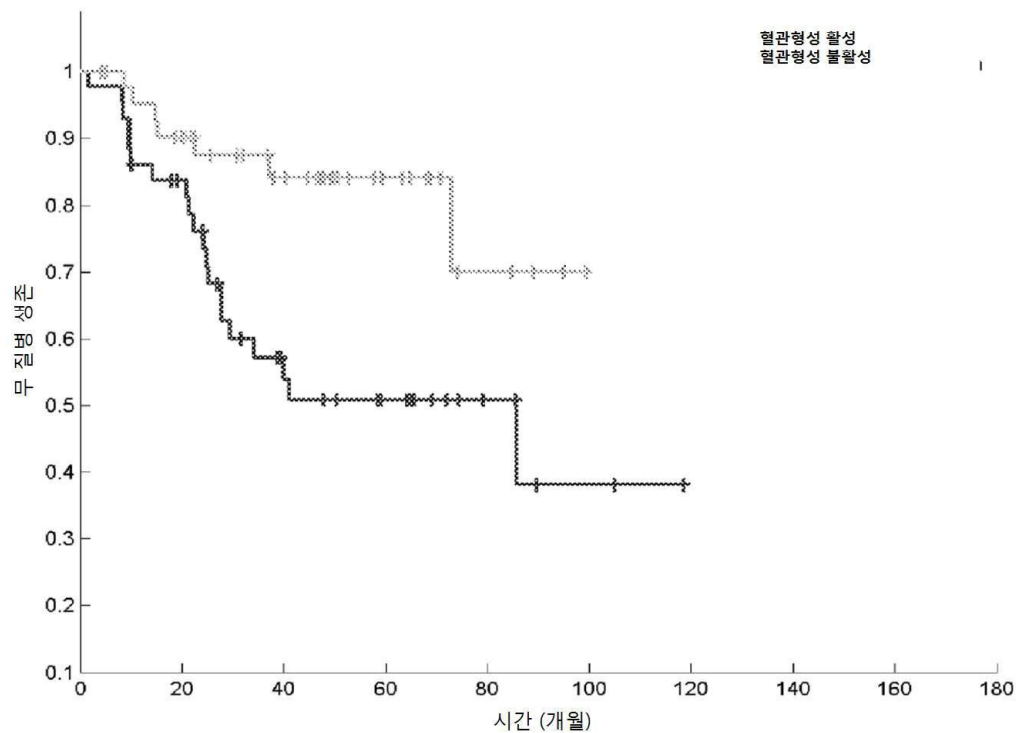
도면23



도면24



도면25



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Almac Diagnostics Limited

<120> Molecular Diagnostic Test for Cancer

<130> P130353GB01

<160> 734

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 235

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
gcagcttctt gataaagcgt gctgtgctgt gcagtaggaa cacatcctat ttattgtgat      60
gttgtggttt tattatttta aactttgttc catacacttg tataaatata tggatatttt      120
tatgtacaga agtatgtttt ttaaccagtt cacttattgt actttggcaa tttaaagaa      180
aatcagtaaa atattttgct tgtaaaatgc ttaatatcgt gcctaggtta tgtgg      235
```

<210> 2

<211> 139

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 cccctccaag accctgtgtt catttgggtg tcttggaagc aggtgctaca acatgtgagg 60  
 cattcgggga agctgcacat gtgccacaca gtgacttggc cccagacgca tagactgagg 120  
 tataaagaca agtatgaat 139  
 <210> 3  
 <211> 172  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 agccaatgga aaatctgggt tcaaccagcc cctgccatit ctttaagactt tttgctgcac 60  
 tcacaggatc ctgagctgca cttacctgtg agagtcttca aacttttaaa ccttgccagt 120  
 caggactttt gctattgcaa atagaaaacc caactcaacc tgcttaagca ga 172  
 <210> 4  
 <211> 217  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4  
 ttctttgtca atctatggac atgcccata atgaaggaga tgggtgggtc aaaaagggat 60  
 atcaaatgaa gtgatagggg tcacaatggg gaaattgaag tgggtcataa cattgccaaa 120  
 atagtgtgcc actagaaatg gtgtaaaggc tgtttttttt ttttttttta aagaaaagtt 180  
 attaccatgt attttgtgag gcaggtttac aacacta 217  
 <210> 5  
 <211> 156  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 gcagcaacag caaatcacga ccactgatag atgtttatit ttgttggaga catgggatga 60  
 ttattttctg ttctatttgt gcttagtcca attccttgca catagtaggt acccaattca 120  
 attactattg aatgaattaa gaattggttg ccataa 156  
 <210> 6  
 <211> 221

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6  
 taatgtcatc ctgtactcgg cacaatcaa aggccaatac aagtctgaaa agcagaaata 60  
 aatatttttc caggtttttg ctcgggcaca tactaactgc ttggggcatt ttaatctggt 120  
 ctccaaacac caaagaccca ttctgagcct gctattagcc tgctgctgac tctatcactt 180  
  
 ggagcaataa tgtgggggta tgggtggtgga atcttgtata t 221  
 <210> 7  
 <211> 231  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 7  
 agctttgtgc tcagatccca ggtcccaagg agtgacaggg gcttcctccc accttctgtc 60  
 ctgtgccagt catgtaaata atgtgctttt tctctccccg agtctttttt ttttaaacct 120  
 accgtggttc ctgagctaac tgcattccct acccaggcag agactgtcct atgcctcgag 180  
 cttccaaacg agactcagac cgcgacacag ccaccgtatt tatggaatga c 231  
 <210> 8  
 <211> 245  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 8  
 gaaatacgaa tgtagagatc cctaatac ctaattgtga ttgaaagact gatcataaac 60  
 caatgtctgtt attgcacatt ctggaactat gggcttgaga aaacccccag gatcacttct 120  
 ccttggtctt cttctttttt gtgcttgcat cagtgtggac tcctagaacg tgcgacctgc 180  
 ctcaagaaaa tgcagttttt aaaaacagac tcagcattca gcctccaatg aataagacat 240  
 ctcc 245  
 <210> 9  
 <211> 115  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9  
 tgaacaaatg gcctttatta aaaactgagt gactctatat agctgatcag ttttttcacc 60

tggaagcatt tgtttttact ttgatatgac tgtttttcgg acagtttatt tgttg 115

<210> 10

<211> 179

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

tgtggtagcc tcacttttaa tgaacaaatg gcctttatta aaaactgagt gactctatat 60

agctgatcag ttttttcacc tggaagcatt tgtttttact ttgatatgac tgtttttcgg 120

acagtttatt tgttgagagt gtgacaaaaa gttacatgtt tgcacctttt tagttgaaa 179

<210> 11

<211> 113

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

caaagtgcta ataattaact caaccaggtc tacttttttaa tggctttcat aacactaact 60

cataaggtta ccgatcaatg catttcatac ggatatagac ctagggctct gga 113

<210> 12

<211> 92

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtttacgcc tgcgaagtca cccatcaggg 60

cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa ca 92

<210> 13

<211> 298

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

agcagactac gagaaacaca aagtttacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc 60

gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttagagg gagaagtgcc cccacctgt 120

cctcagttcc agcctgacce cctcccatcc tttggcctct gaccttttt ccacagggga 180

cctacccta ttgcggtcct ccagctcacc ttccacctca cccccctct cctccttggc 240

tttaattatg ctaatgttgg aggagaatga ataaataaag tgaatctttg cacctgtg 298



<210> 14  
 <211> 86  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 14  
 actgaggggg tcttgggtg catttgcacc ctaaagctgc ttacggtgaa aaggcaaata 60  
 ggtatagcta ttttgcaggc accttt 86  
 <210> 15  
 <211> 158  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 15  
 tttgggtgcag tttccagggt gcagtacagc agggcctgaa tactggccct ggactccctt 60  
 ttccagaaca ccagggtgtg ccacctgggg ctcagggtaca cagtggggtc tctcggaagc 120  
 caccgtgtgg ttctttcaca ggcacgttta ttttgctg 158  
 <210> 16  
 <211> 223  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 16  
 tggatcatgag aagaaggtaa tttccagcct tcaagaagac agacatttag aagaagagct 60  
 gaaatgtcag gaacaaaaag aagaacagct gcaggaaggg gtgcaccgga aggagcccca 120  
 gggggccacg tagcagcggc tcagtgggtg gccatcgatt tggaccgtcc cctgcccact 180  
 tgctccccgt gagcactgcg tacaacatc caaaagtca aca 223  
 <210> 17  
 <211> 262  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 17  
 ccagggttagg aaaggattca gcactacagc ataccctct acaacataca gccctgtcac 60  
 attgagatca taatccctcc tgtccactc ctctctacca accccacct actagctagg 120  
 tcttcagtgt tttacattga atattggtac attttaatta tttttctca taaatgggtt 180  
 atttatagaa atttgttaa ctcttgagcc atatgcatgt gtagatactg gcagggtat 240

gtttgtttat gatgctctgc aa	262
<210> 18	
<211> 245	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 18	
attgtgctat aatccctatt tagttcaaaa ttaaccagaa tttttccatg tgaaatggac	60
caaaactata ttattgttat gttaaatacag agttttaatg cagtatgaca tcccacaggg	120
gaaaagaatg tctgtagtgg gtgactgtta tcaaatatTT tatagaatac aatgaacggt	180
gaacagactg gtaacttggt tgagttccca tgacagattt gagacttgtc aatagcaaat	240
cattt	245
<210> 19	
<211> 202	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 19	
taatggttaa cgaaccgggt cgacatcaca aaggagggtg gagactcttt ttactaactt	60
gaatgagaca aaagcagtgg tgtcagttta taatcctgat gcatttcagt aataatgtag	120
aaaaacatta ttttaaaaaa gttccaacac acagccatga ggagcctcag ttttgaaaga	180
ggtgcataat aaaactacta ac	202
<210> 20	
<211> 132	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 20	
acagcccacc ctgtgtcca ctgtgacccc tgttcccatg ctgacctgtg tttcctcccc	60
agtcactctt ctgttccag agaggtgggg ctggatgtct ccatctctgt ctcaacttta	120
tgtgcactga gc	132
<210> 21	
<211> 53	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 21	
aagcaagata tcaatgtagc agaattgcac ttgtgcctca cgaacataca taa	53
<210> 22	
<211> 151	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 22	
ttggaatgtt gtagttacct actgagtagg cggcgatttt tgtatgttat gaacatgcag	60
ttcattatatt ttgtgttcta ttttactttg tactttgtgt tgcttaaaca aagtgactgt	120
ttggcttata aacacattga atgcgcttta t	151
<210> 23	
<211> 205	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 23	
aatccaatt ttcaggagtg gtggtgtcaa taaacgtct gtggccagt taaaagaaaa	60
tccctgcag ttgtggacat ttctgttct gtccagatac ctttttctc agtatttctt	120
tgttatgtcc cagaactgat gtttttttt taaggtactg aaaagaaatg aagttgatgt	180
atgtccaag tttgatgaa actgt	205
<210> 24	
<211> 269	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 24	
gcctggcctg attcagggcc ttgtggcccc cagcttctgt ttcaagctgg gcagacccca	60
ggatcccttc cctccctaag gactcagctg aggggcccct ctgccccctt ctacctccac	120
ctcagcacc tccccagct tgatgtttgg gtctccccag caccctctc cctggccggt	180
gcaaagtaca gggaggtaaa gcaggacct tgcagacatg ttgccagca cacagtaggc	240
cctcaataaa agccatttgc actttaaat	269
<210> 25	
<211> 169	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 25

gagaagtcac tcacactggc cacaaggacg ctggctactg tctattaaaa ttttgatgtt 60

tctgtgaaat tctcagagtg ttttaattgta ctcaatggta tcattacaat tttctgtaag 120

agaaaaatatt acttatttat cctagtattc ctaacctgtc agaataata 169

<210> 26

<211> 234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

ctgtggcatg ctcagaggtt cctgctggat tccagctgga gcggtgtgat acccttcttt 60

ttcagctgtt cgtgccttcc tttcttgtat ccaccaaagt ggagacaaat acatgatattc 120

aaagatacac agtacctact taattccagc tgatgggaga ccaaagaatt tgcaagtgga 180

tggtttggtg tctactgtaa taaaagagg gcctgggaat tcttgcgatt ccat 234

<210> 27

<211> 232

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

tgaacaaaa tagagtcagc tgaccagca tcagccacac tttgggttgg aaaatgtttg 60

cctgttggaa ttaatttaag cttaagtata tatcaacatt attttattgt gcaattaaaa 120

caatacaaat tcatggtttt ttaaagttaa aaattttaac cactgtaaca acagtttttg 180

tgttattttc tgtattaaac atcttgttgc acgcatttga ggtcatcagg gt 232

<210> 28

<211> 147

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

atgttcatag gttctcaacc ctacaccccc accacgggag actagagctg caggatccca 60

ggggaggggt ctctcctccc accccaaggc atcaagccct tctcctgca ctcaataaac 120

cctcaatata tattctcatt gtcaatc 147

<210> 29

<211> 149

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 29  
 aatgttcata ggttctaaac cctcaccccc cccacgggag actagagctg caggatccca 60  
 ggggaggggt ctctctccc accccaaggc atcaagccct tctccctgca ctcaataaac 120  
 cctcaataaa tattctcatt gtcaatcag 149  
 <210> 30  
 <211> 152  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 30  
 aatgttcata ggttctaaac cctcaccccc cccacgggag actagagctg caggatccca 60  
 ggggaggggt ctctctccc accccaaggc atcaagccct tctccctgca ctcaataaac 120  
 cctcaataaa tattctcatt gtcaatcagc aa 152  
 <210> 31  
 <211> 150  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 31  
 aatgttcata ggttctcaac cctcaccccc caccacggga gactagagct gcaggatccc 60  
 aggggagggg tctctctcc caccacaagg catcaagccc ttctccctgc actcaataaa 120  
 ccctcaataa atattctcat tgtcaatcag 150  
 <210> 32  
 <211> 151  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 32  
 atgttcatag gttctcaacc ctaccccccc ccacgggaga ctagagctgc aggatcccag 60  
 gggaggggtc tctctccca ccccaaggca tcaagccctt ctccctgcac tcaataaacc 120  
 ctcaataaat attctcattg tcaatcagca a 151  
 <210> 33  
 <211> 254  
 <212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 33

gcagctatTT gagcctgacg cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg 60

tcacgcata aggagacc gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tcataggttc 120

taaacctca cccccccac gggagactag agctgcagga tcccaggga ggggtctctc 180

ctccccccc aaggcatcaa gcccttctcc ctgcactcaa taaacctca ataatattc 240

tcattgtcaa tcag 254

<210> 34

<211> 239

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

aagaacaact cctcaccagt tcatcctgag gctgggagga ccgggatgct ggattctgtt 60

ttccgaagtc actgcagcgg atgatggaac tgaatcgata cgggtgtttc tgccctcct 120

actttccttc acaccagaca gccctcatg tctccaggac aggacaggac tacagacaac 180

tctttcttta aataaattaa gtctttacaa taaaaacaca actgcaaagt accttcata 239

<210> 35

<211> 270

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

gaaagagcat cgttccaatg cttgttcaact gtctctctgt catactgtat ctggaatgct 60

ttgtaatact tgcattcttc ttagaccaga acatgtaggt ccccttgtgt ctcaatactt 120

ttttttctt aattgcattt gttggtctta ttttaatttt tttcttttaa aataaacagc 180

tgggaccatc caaaagaca agccatgcat acaactttgg tcatgtatct ctgcaaagca 240

tcaaattaaa tgcacgcttt tgtcatgtca 270

<210> 36

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

ttctcccaa ccacttagta gcaacgtac ccagggggt aatgactgca cactgggctt 60

cttttcagaa tgaccctaac gagacacatt tgcccaa	97
<210> 37	
<211> 213	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 37	
tgtgttgggg tagactgctc ctgcagagtt tggaagaagt caccagcaaa gccggcctaa	60
ccaagaaaag tcaaggccct tcatgacctt gctgggcaca gaaaacaccc tcgtggagta	120
cactaatttg aactggactg gtctcagtgt gagcacttgg cacactttac taaacacata	180
tacaacccca ccgtgagtca actttaaggt aaa	213
<210> 38	
<211> 151	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 38	
tgtaatgcta aaactgaaat ggtccgtgtt tgcattgtta aaaatgatgt gtgaaataga	60
atgagtgcta tgggtgttgaa aactgcagtg tccgttatga gtgccaaaaa ttigtcttga	120
aggcagctac actttgaagt ggtctttgaa t	151
<210> 39	
<211> 116	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
ctgggccttg gtccccagaa gatggcggct agggcctcgc cgccaggaca gagaaggac	60
ggggtggctg ggcagtcagg gaaggagggt cgcccggatc cgacattttg gagaga	116
<210> 40	
<211> 220	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
gaacaggaac gccttctcaa ggagggattc gagaatgaga gcaagagact tcaaaaagac	60
atatgggata tccagatgag aagcaaatca ttggagccaa tatgtaacat actttaaaag	120
tccaaggagc aaaatttgcc tgtccagctc cctctcccca agaaacaaca tgaatgagca	180

acttcagagt gtcaaacaac tgccattaaa cttactcaa 220

<210> 41

<211> 232

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

tttgttagta catttcagtg tagtcattca tttctagctg tacataggat gaaggagaga 60

tcagatacat gaacatgttt tacatgggtt gctgtattta gaattataaa catttttcat 120

tattggaaag tgtaacgggg accttttgca tacctgttta gaacaaaaac caccatgaca 180

cagtttttat agtgtctgta tatttgtgat gcaatggctt tgtaaagggtt tt 232

<210> 42

<211> 53

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

gaccaggaat tcggcttcga cggtggccct gctgcttcc tgtaaactcc ctc 53

<210> 43

<211> 132

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

aaaagttcac agtcaaatgg ggaggggtat ttttcatgca ggagaccca ggcctggag 60

gctgcaacat acctcaatcc tgtcccaggc cggatcctcc tgaagccctt ttcgcagcac 120

tgctatcctc ca 132

<210> 44

<211> 287

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

agtgagactg actgcaagcc ccacctcct tgagactgga gctggcgtct gcatacgaga 60

gacttgggtg aacttgggtg gtccttgtct gcacctcga caagaccaca ctttgggact 120

tgggagctgg ggctgaagtt gctctgtacc catgaactcc cagtttgcga attatagaga 180

caatctatatt ttttacttgc acttgttatt cgaaccactg agagcgagat gggaagcata 240

gatatctata tttttatatt tactatgagg gccttgtaat aaatttc 287

<210> 45

<211> 157

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

tatgaattcc attcaaactg ttcttttttg ttaacaaggg gcatggggag ggttgggggt 60

gggggggcag aggcgtctga ccccaggaac ctgcaggcg gggctgggtc ggtgcccttt 120

aaggacaatt ttgacctgt tcaacctttc caciaag 157

<210> 46

<211> 212

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa 60

atgagtgcga cggccggcaa gccccgcgc cccaggtctt cggggtcgcg cgaggatgct 120

tggcagctac cccgtgtaca tacttcccgg gcgccagca tggaaataaa gcaccacgcg 180

ctgccctggg cccctgcgca actttcttgt ac 212

<210> 47

<211> 262

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

gtctctctta tcttgatga gctcatgaac atttctcttg tgttctgac tcttcccaa 60

tgaacacctt tctgccacce caagctttgc tctctcttc tgtgagctct gggcttccca 120

gtttgtttac ccgggaaagt acgtctagat tgtgtggttt gcctcattgt gctatttgc 180

cactttcctt cctgaagaa atatctgtga accttctttc tgttcagtcc taaaattcga 240

aataaagtga gactatggtt ca 262

<210> 48

<211> 135

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

gggccagct cagaaccggg cagacacccc cttcaaatgt cttcgacgt aggttttgca 60

cagtgtttat ttgctgggtg ctgagggtt tgacagtttc cttaatattc ccacacatgg 120

ccgagaaaaa taaat 135

<210> 49

<211> 235

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

ttctacacta gtgcatggg aaccaggtct gaaaaagtag agagaagtga aagtagagtc 60

tggaagtag ctgcctataa ctgagactag acggaaaagg aatactctg tattttaaga 120

tatgaatgtg actcaagact cgaggccgat acgaggctgt gattctgcct ttggatggat 180

gttgctgtac acagatgcta cagacttgta ctaacacacc gtaatttggc atttg 235

<210> 50

<211> 236

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

attggagtgg atgggttctg ccttaaatg ggaggactcc aagccgggaa ggaaaattcc 60

cttttccaac ctgtatcaat ttttacaact tttttctga aagcagttta gtccatactt 120

tgactgaca tactttttcc ttctgtgcta aggttaaggta tccaccctcg atgcaatcca 180

ccttgtgttt tcttaggtg gaatgtgatg ttcagcagca aacttgcaac agactg 236

<210> 51

<211> 243

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gggatctcct ttigtgaaaa ccagtttgat gtgctaaaag taaaaagtct attttccagt 60

gtggtcttgt tcagaagcag ccagatttcc aatgttgttt ttccctcca ctcagaaacc 120

cctgcccttt cccttcagaa aacgatggca ggcatcctt tgagtttaca agcagagact 180

cactccaacc caactagct gggagttcag aaccatggtg gaataagaa atgtgcatct 240

ggt	243
<210> 52	
<211> 221	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
cctgtaagac aataggccat gttaattaaa ctgaagaagg atatatttgg ctgggtgttt	60
tcaaatgtca gcttaaaatt ggtaattgaa tggaagcaaa attataagaa gaggaaatta	120
aagtcttcca ttgcatgtat tgtaaacaga aggagatggg tgattccttc aattcaaaag	180
ctctcttttg aatgaacaat gtgggcgttt gtaaattctg g	221
<210> 53	
<211> 225	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
gagtaccgcg cagacattaa aagtcattga aaagaacatt tgactgaaag aaaaatgctc	60
cttgaatatt aaaaggttgt aaaaatagtg catgttatgt gatttcaatt ttgtttttta	120
aaatatgggt gtatgcttgt atacgtagag cagataaaaa agacggaagg cataactaaa	180
aatgttgagt ggttatcttt gtatggtgga acaaagtcac tgtaa	225
<210> 54	
<211> 182	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
atgctgagt acactcttgt gtatatttcc aaatttttgt acagtcgctg cacatatttg	60
aatcatata ttaagacttt ccaaagatga ggtccctggt tttcatggc aacttgatca	120
gtaaggattt cacctctgtt tgtaactaaa accatttact atatgttaga catgacattc	180
tt	182
<210> 55	
<211> 157	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	



tggtgttttca gagctaggta cagaggaatg ttgtctacct ttagcggtga aaaaagaaag	60
agagtcaaga attttgttgg attgtgtttg tgtgtgcata tatttgatat catcattata	120
tttgtaatct ttggacttgt aatcatagcc tgtttat	157
<210> 56	
<211> 249	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 56	
tctccagagg gcacttcggc tgcctttgct tcctttcatt cgaggcccg cttttgctga	60
cagaataggt tccgttttgg gcggtgggtc tcgagcctgc cattcaaaac caaagcaa	120
tggagcatct ctcaacaat ggtattgaag ttctttttg ttctcaaaag ttgtgaccgt	180
gttaaattgt actcccttag tcctgtaagg tatgttaagt gaatcgagc tacgctgtac	240
ttttattaa	249
<210> 57	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 57	
tctgtaattc attgagcagt tagctcattt gagataaagt caaatgccaa acactagctc	60
tggtattaatc ccc	73
<210> 58	
<211> 123	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 58	
atggtataat ggttgactgg gtttctctgt atagtactgg catggtacgg agatgtttca	60
cgaagtttgt tcatcagact cctgtgcaac ttcccaatg tggcctaaaa atgcaacttc	120
ttt	123
<210> 59	
<211> 292	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 59	

acagtgttgt atgaggtttg aggattttga tccaagctgg tcccactcag tccatagcag 60

agaatgaaag ggcccagaga ggggtggtag ctctgcctga agtcacacag tgagtcgagg 120

acaggagggt gaccccaggt ttctatgtgt agggcgggag gatgttttgg gacacagttc 180

aattctcatt tgcacacac ttggctatt agagatcaac ccttcgctc ctgtgtcttg 240

caatggcagc cttggcaaac gctaaatgaa aatcgtgaca acacttgtgt ta 292

<210> 60

<211> 223

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

tcatgttaaa gagccgtgtc tcccgccagc actcctcacc ccggtatgaa tgtgtttcct 60

ccacattgta tatccttcca ccctctggct gcctagatca gtaataaaaa ttgatgtaat 120

ataatttata agtaacactg ttgaaacct gatcccagtg gaggtgttaa cccacctgcc 180

cccgaccac cccctgacc cctgttaccg catttgtgtg tat 223

<210> 61

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

gttatggtagc taatgtactt tcacttttaa actctagatc agaattgttg acttgcatc 60

agaacataaa tgcacaaaa ctgtacatgt ctccatcag aaagattcat tggcatgcca 120

caggggattt tctccttca tctgttaaag gtcaacaata aaaaccaa tttggggctg 180

ctttgtcac actagcatag agaatgtgtt gaaatttaac ttgtgaagct tgtatgtggt 240

tggtgatctt tttttcctt acagacacc ataat 275

<210> 62

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

tgaggatgtc accaattaac cagaaatcca gttattttcc gccctcaaaa tgacagccat 60

ggccggccgg gtgcttttgg gggctcgtcg gggggacagc tccactttga ctggcacagt 120

ctttgcatgg agacttgagg agggagggtc tgaggttggt gaggttaggt gcgtgtttcc 180

tgtgcaagtc aggacatcag ttgtattaaa ggtggtgccca atttatttac atttaaactt	240
gtcagggtat aaaaatgacat cccattaatt atattgttaa tcaatcacgt gtatag	296
<210> 63	
<211> 108	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 63	
acatgcagta ctgtataccc cccatccctc cctcggtcca ctgaacttca gagcagttcc	60
cattcctgcc ccgcccattt ttttgtgtct cgtgtgata gatcaata	108
<210> 64	
<211> 243	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 64	
acaaaagagc cagagttctg gacccatgtt tggagcattt gtagccttat tttttgcgt	60
gtgaatcttt taccctgaaa aaaagccata atgaattaag ccagactgac cacttgcttg	120
gagtgtgtgc ttgaaaaaac cagagcaata ctgttgggta ttgtatcagg cttcagtaca	180
aactggtaac accaatgtgg atcctgacag ctttcagttt tagcaaaaat acacgtgaaa	240
tct	243
<210> 65	
<211> 52	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 65	
agtgcaacgt attcaagtc tcaatatcct gatcataata ccatgctata gg	52
<210> 66	
<211> 286	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 66	
actttgccgg cgagcacacc gcctaccgc acggctgggt ggagacggcg gtcaagttgg	60
cgctgcgcgc cgccatcaag atcaacagcc ggaaggggcc tgcatcggac acggccagcc	120

ccgaggggca cgcatttgac atggaggggc aggggcatgt gcatggggtg gccagcagcc 180  
cctcgcatga cctggcaaag gaagaaggca gccaccctcc agtccaaggc cagttatctt 240  
tccaaaacac gacccacacg aggacctcgc attaaagtat tttcgg 286

<210> 67  
<211> 168  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 67

catttcatgt ttggcgggca tgtgagtgca caagatggaa agagcgattg gagcatcctg 60  
gtataattac cccatttggt cttttaatgg aaatttcaaa ggacgggagt attttgttgg 120  
ttggtgtcca ggtttgtggc actgttccaa gaggccttac acacacac 168

<210> 68  
<211> 150  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 68

aatgttcata ggtttcctcaac cctcaccctc caccacggga gactagagct gcaggatccc 60  
aggggagggg ttctctctcc caccctcaagg catcaagccc ttctccctgc actcaataaa 120  
ccctcaataa atattctcat tgtcaatcaa 150

<210> 69  
<211> 64  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 69

atgttcatag gttctcaacc ctcacccccc accacgggag actagagctc aggatcccag 60  
ggga 64

<210> 70  
<211> 167  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 70

tctgagcggg tcatggggca acacggttag cggggagagc acggggtagc cggagaaggg 60  
cctctggagc aggtctggag gggccatggg gcagtcctgg gtgtggggac acagtcgggt 120

tgaccagggt ctgtctccct ccagagcctc cctccggaca atgagtc 167

<210> 71

<211> 129

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

aatgcatatg gaggtaggct gaaaagaatg taatttttat tttctgaaat acagatttga 60

gctatcagac caacaaacct tccccctgaa aagtgaagcag caacgtaaaa acgtatgtga 120

agcctctct 129

<210> 72

<211> 150

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

aatgttcata ggttctcatc cctcaccccc caccacggga gactagagct gcaggatccc 60

aggggagggg tctctctccc caccceaagg catcaagccc ttctccctgc actcaataaa 120

ccctcaataa atatttcat tgtcaatcaa 150

<210> 73

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

ttccaccatc aaatgctgta gaatgcttgg cactccctaa ccaaatgctg tctccataat 60

gccactggtg ttaagatata ttt 83

<210> 74

<211> 121

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

atataccata ggctaaaact aaggttttca ctctagaatg caaagctgtt ttgcagctgt 60

tttcccttaa agatgtcctg ttgctttagt gatatttaga cccctctcag ttaagaaatg 120

c 121

<210> 75

<211> 285  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 75  
 caagacctag gctcatggac gagatgggaa ggcacaggga gaagggataa ccctacaccc 60  
  
 agaccccagg ctggacatgc tgactgtect ctccctcca gcctttggcc ttggttttc 120  
 tagcctatit acctgcagge tgagccactc tcttcccttt cccagcatc actccccaag 180  
 gaagagccaa tgttttccac ccataatcct ttctgccgac ccctagtacc ctctgtctag 240  
 ccaagcttgt tatcagcttt cagggccatg gttcacatta gaata 285  
 <210> 76  
 <211> 105  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 76  
 gtatttattg agtcacggat tatttgtcat caagcaattg ttaatatgac ctggctctat 60  
 ggggtagaac ttaggaaaaa taaagttggt tcttattcaa tattt 105  
  
 <210> 77  
 <211> 248  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 77  
 atgccctgag gccagttggc gaggggtggc tcctgagggt tttataccc ttgttttgc 60  
 aatgtttaat ttgcatcat aatttctaca ttgtccctga gtgtcagaac tataatttat 120  
 tccatttctc tctgtgtctg tgccaagaaa cgcaggtctt gggcctgccc cttgcccagg 180  
 aggccttgcc agcctgtgtg cttgtgggaa caccttgtag ctgagcttac aggtaccaat 240  
 aaagaggc 248  
 <210> 78  
 <211> 55  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 78  
 atactggaaa cctaactgca atgtggatgt tttaccaca tgacttatta tgcac 55



<210> 79  
 <211> 237  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 79  
 agaagaccca cgtgctaggg gatgaggggc ttcctgggtc ctgttccta cccatttgt 60  
 ggtcacagcc atgaagtcac cgggatgaac ctatccttcc agtggctcgc tccctgtagc 120  
 tctgcctccc tctccatata tcttcccct acacctccct cccacacct cctactccc 180  
 ctgggcatct tctggcttga ctggatggaa ggagacttag gaacctacca gtgggcc 237  
 <210> 80  
 <211> 151  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 80  
 gcagaaatat gtaaccttag actcagccag tttcctctgc agctgctaaa actacatgtg 60  
 gccagctcca ttcttcaca ctgcgtacta catttctgc cttttcttt cagtgtttt 120  
 ctaagactaa ataaatagca aactttcacc t 151  
 <210> 81  
 <211> 286  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 81  
 taaagacgca tgttatgggtg ctaatgtact ttcactttta aactctagat cagaattgtt 60  
 gacttgcatc cagaacataa atgcacaaaa tctgtacatg tctcccatca gaaagattca 120  
 ttggcatgcc acaggggatt ctctccttc atcctgtaaa ggtcaacaat aaaaacaaaa 180  
 ttatggggct gcttttgtca cactagcata gagaatgtgt tgaaatttaa ctttgtaagc 240  
 ttgtatgtgg ttgtgatct ttttttctt tacagacacc cataat 286  
 <210> 82  
 <211> 189  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 82  
 ttacctcca aaagcaagta gccaaagccg ttgccaaacc ccaccataa atcaatgggc 60

ccctttattta tgacgacttt atttattcta atatgatttt atagtattta tatatatattg 120  
gtcgtctgct tcccttgat ttttcttct ttttttgtaa tattgaaaac gacgatataa 180  
ttattataa 189

<210> 83

<211> 211

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

gtcaggtctt ggtagggtgcc tgcattctgc tgccttctgg ctgacaatcc tggaaatctg 60  
ttctccagaa tccaggccaa aaagttcaca gtcaaattggg gaggggtatt cttcatgcag 120  
gagaccccg gccctggagg ctgcaacata cctcaatcct gtcccaggcc ggatcctcct 180  
gaagcccttt tcgcagcact gctatcctcc a 211

<210> 84

<211> 211

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

gaaaaaactt tctctttgcc atttcttctt cttctttttt aactgaaagc tgaatccttc 60

catttcttct gcacatctac ttgcttaaatt tgtgggcaaa agagaaaaag aaggattgat 120  
cagagcattg tgcaatacag ttctattaac tccttccccc gctcccccaa aaatttgaat 180  
ttttttttca acactcttac acctgttatg g 211

<210> 85

<211> 89

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

tgactgaatt gctgaccctt caagctctgt ccttatccat tacctcaaag cagtcattcc 60  
ttagtaaagt ttccaacaaa tagaaatta 89

<210> 86

<211> 162

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86  
gcattctcaa gaggtcgtgc caatcagcca ctgaaaggaa aggcatact atggactttc 60  
tctattttaa aatggtaaca atcagaggaa ctataagaac accttagaa ataaaaatac 120  
tgggatcaaa ctggcctgca aaaccatagt cagttaattc tt 162

<210> 87  
<211> 86  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 87  
atcatttcat agtcatttat gtttcatcgg tcctcatgtg tactagtgcg ttattttact 60  
tatactcccg gatatacatat tattta 86

<210> 88  
<211> 146  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 88  
atgttcatag gtttcaacc ctcaccccca ccacgggaga ctagagctgc aggatcccag 60  
gggaggggtc tctcctcca cccaaggca tcaagccctt ctcctgcac tcaataaacc 120  
ctcaataaat attctcattg tcaagg 146

<210> 89  
<211> 186  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 89  
gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg 60  
cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag tgtagaggg agaagtgccc 120  
ccacctgctc ctcagttcca gcctgacccc ctccatcct ttggcctctg accctttttc 180

cacagg 186

<210> 90  
<211> 41  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 90

tacaagacca cgcctcccg tctggactcc gacggctcct t 41

<210> 91

<211> 211

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

gaaaaaactt tccttttggc atttcttctt cttctttttt aactgaaagc tgaatccttc 60

catttcttct gcacatctac ttgcttaaat tgtgggcaaa agagaaaaag aaggattgat 120

cagagcattg tgcaatacag ttctattaac tccttccctc gctcccccaa aaatttgaat 180

ttttttttca acactcttac acctgttatg g 211

<210> 92

<211> 105

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

ggacctgaag ggtgacatcc caggaggggc ctctgaaatt tcccacaccc cagcgctgt 60

gctgaggact ccctccatgt ggccccaggt gccaccaata aaaat 105

<210> 93

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

tgccccctt aaggctagag gtgagcatgt ccctcacaat tgcacatgtc aagccatcag 60

caaggcgcat cacacaaaag gcaccaagac gtgaaacttt 100

<210> 94

<211> 115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

gcatgtctag tcttttctc ttatctacaa tacaaagggt ttgtctgaaa agtctggttt 60

tttttctttt tacaaatgta ccttagctgc atcaacagga gtaagatgta gaaaa 115

<210> 95

<211> 74

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 95  
 cgataatgact tccatgtaaa cgttcatcca ctctgcctgc ttacaccctg ccctcatgct 60  
 aatgtaataa actc 74  
 <210> 96  
 <211> 164  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 96  
 gtgtggatgc taagggtgtt gttttgtttt gtatttttat gtagcgcgtg ggtattgtgc 60  
 ctagaaatga agtcattatt agggatttaa atatgcaact catggagtgg atgagaccag 120  
 ctagaaagat aatagagtgt gaagaggaga tcggaaattc aata 164  
 <210> 97  
 <211> 211  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 97  
 gtttgtgtgg gaactttgca agtcagtttc cctgtatgaa gtgatggaga gagtgattaa 60  
 gatactgagc ttctctgtg ttcttgccgt taaccattgc cggtttgtgg gagattaaga 120  
 agtcgatgcg ttttatggag aattaattta tttgatata gacagatgga cgggtcatga 180  
  
 aaatttggtg acatacttta ctaaactgct a 211  
 <210> 98  
 <211> 127  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 98  
 ttttttagtt gccaacagtt gtatttttgc tgattattta tgaccttaaa taatatattt 60  
 ttttttttaa gaagacattt tgttacataa ggaaaacttt tttattcaat ggaataaatt 120  
 atggcat 127  
 <210> 99  
 <211> 251  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

gaacaggagc aactactaaa agagggattt caaaaagaaa gcagaataat gaaaaatgag 60

atacaggatc tccagacgaa aatgagacga cgaaaggcat gtaccataag ctaaagacca 120

gagccttctc gtcacccta accaaggcat aattgaaaca attttagaat ttggaacaag 180

cgtcactaca ttgataata attagatctt gcatcataac accaaaagtt tataaaggca 240

tgttgtacaa t 251

<210> 100

<211> 163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

ctttcattgg aagttcatca ctgttaggcg ttatcttgag tattataaca aagcaaatcc 60

acaagtatcc aatataagat taggaaaaaa attcctgcga tactttgttg tcaaacactt 120

gccactgata gacgttatct tagcttttaa ggctgtcac att 163

<210> 101

<211> 258

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (61)..(61)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 101

atggagtata agctgtttgt agtcaggcct ggagtaatga gggtagctaa atactgaagg 60

natttttatg cagattgact gaaacctgaa tcaaattgga aggagagggc tgaattttga 120

tagactggaa gtattagaga attttctata ctttgactca aggaatggtc aacttttagg 180

aaaagcaact atattatgtc tgtaaagatc atagaatctt aacctgaaag ggaccttgga 240

gactatctag tacaactc 258

<210> 102

<211> 193

<212> DNA

<213> Homo sapiens



<220><221> misc\_feature

<222> (120)..(125)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (127)..(127)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 102

gaagaaagct aactcagtac actaagagtg atttacatgc ctgcaaataa ttgtgtctg 60

gggtcttgac cctcccaaaa tgccttgta tttatatctc tgcttttaga taacagatgn 120

nnnnntntct atgggcttgt accggcagag gcaacagcag gtccttaaga ctccccaggt 180

gccatgatga aaa 193

<210> 103

<211> 173

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

gtaccatctt acatgcttaa ataactccac atttatttgt gtttattact ctgtgttata 60

aatatacatt tgttggcttc tctcttgat tattttgttt cttgtcctg taactaccac 120

tgaaagggtg caatacagct ttcttgaaat gtgtattgaa cggatgaatg tat 173

<210> 104

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gttccagtg acacttcaga gagctggtag ttagtagcat gttgagccag gcctgggtct 60

gtgtctcttt tctctttctc cttagtcttc tcatagcatt aactaatcta ttgggttcat 120

tattggaatt aacctggcgc tggatatttt caaattgtat ctagtgcagc tgattttaac 180

aataactact gtgttctcgg caatagtgtg ttctgat 217

<210> 105

<211> 233

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (53)..(53)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (60)..(60)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 105

tggagtaaca cccagatctc tgcagcagtt aagcntgggg gcctagaact agnctagagn 60

tagaagaagg gacaaatgca atccgacctt tggatctaca cattcctctt gcttcaatgg 120

gtgtcattta agaattagag gaaaatatta ggagatggag aactagagtt gaggaacca 180

aaagaagagg agtcacagaa aaccagctct ctctgtgcaa ggcatcttga aag 233

<210> 106

<211> 178

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

ctttggatag aggtgaagaa cttggacatg gctgtttcag gcagctgaag tcaaagggaa 60

tagtaattgg ggaaggggaa gtgggcagaa aggattgttg gccaatatac ctccactcc 120

agtagagagg gaggacttgg ctctgagaac ctccatctga cctaagagga accctcct 178

<210> 107

<211> 163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

ctgcaaaagc cgagatgggt tccatgcagt tctccagtgg gacatcagtg cttatccgaa 60

tgtcatcaat ggcaatctct ccggaacgtc ctttccctat cactccctcg aacacaatct 120

ggtactccat gtcgtagctg ggcaggatga tccgccctg ctt 163

<210> 108

<211> 267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108  
 ttgcttttga tgcactttgt ttttttcttt gggctcttgtt ttttttttcc acttagaaat 60

tgcatcttctt gacagaagga ctcaggttgt ctgaagtcac tgcacagtgc atctcagccc 120  
 acatagtgat gggtcccttg ttcactctac ttagcatgtc cctaccgagt ctcttctcca 180  
 ctggatggag gaaaaccaag ccgtggcttc ccgtcagcc ctcctgccc ctcccttcaa 240  
 ccattcccca tgggaaatgt caacaag 267

<210> 109  
 <211> 146  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 109  
 gctttgatat ttcaatgta gcctcaattt ctgaacacca taggtagaat gtaaagcttg 60  
 tctgatcgtt caaagcatga aatggatact tatatggaaa ttctgctcag atagaatgac 120

agtcctgcaa aacagattgt ttgcaa 146

<210> 110  
 <211> 174  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 110  
 gatcagcaaa caggaatagc atgaagccgg gccttccatt gtccaccgca aatgcttcta 60  
 aaacactttc ctgtcctct ctgtctctag cacacaactg tgaatgtcct gtggaattat 120  
 gccttcagtt cttttccaaa tcatctctag ccaaagctct gactcgttac ctat 174

<210> 111  
 <211> 165  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 111  
 ctcaggagc gaacgtggat gaaaaccaca gggattccgg acgccagacc ccattttata 60

cttactttt ctctacagtg ttgttttgtt gttgttgggt tttattttt atactttggc 120  
 cataccacag agctagattg cccaggtctg ggtgaataa aacaa 165

<210> 112  
 <211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

ttgttactgc tgattcttgt aaatcttttt gcttctactt tcatcttaaa ctaatacgtg 60

ccagatataa ctgtcttgtt tcagtgagag acgccctatt tctatgtcat ttttaatgta 120

tctatttgta caattttaaa gttcttattt tagtatacgt ataaatatca gtattctgac 180

atgtaagaaa atgttacggc atcacactta tttttatga acattgtact gttgctttaa 240

tatgagcttc aatataa 257

<210> 113

<211> 191

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

taggtgtag atattgagc caagaatatt gcaaaataca tgaagcttca tgcacttaaa 60

gaagtatfff tagaataaga atttgcatac ttacctagtg aaacttttct agaattatff 120

ttcactctaa gtcatgtatg tttctctttg attatttgca tgttatgtff aataagctac 180

tagcaaaata a 191

<210> 114

<211> 116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

tgctgtgaaa gaggctggct acacaatcga atggtttgag gtgatctcgc aaagttattc 60

ttccaccatg gccacaacg aaggactttt ctccctgggtg gcgaggaagc tgagca 116

<210> 115

<211> 227

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

tatttgaact atatgttgaa gacatctacc agtttctcca aatgcctttt ttaaaactca 60

tcacagaaga ttggtgaaaa tgctgagtat gacacttttc ttcttgcatg catgtcagct 120

acataaacag ttttgtacaa tgaaaattac taatttgttt gacattccat gttaaactac 180

ggtcattgttc agcttcattg catgtaatgt agacctagtc catcaga 227

<210> 116

<211> 293

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

ttgcttttca ttcagatgta tacataaact tatttaaaat gtcatttaag tgaaccattc 60

caaggcataa taaaacccga ggtagcaaat gaaaattaaa gcatttatit tggtagttct 120

tcaataatga tgcgagaaac tgaattccat ccagtagaag catctccttt tgggtaatct 180

gaacaagtgc caaccagat agcaacatcc actaatccag caccaattcc ttcacaaagt 240

ccttccacag aagaagtgcg atgaatatta attgttgaat tcatttcagg gct 293

<210> 117

<211> 37

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

gatgcttaac aaaggttacc ataagccaca aattcat 37

<210> 118

<211> 179

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

agaggttata ggctactcct ggggcctctt gggtcccca cgtgacagtg cctgggaatg 60

tattattctg cagcatgacc tgtgaccagc actgtctcag tttcactttc acatagatgt 120

ccctttcttg gccagttatc ctttcctttt agcctagtgc atccaatcct cactgggtg 179

<210> 119

<211> 220

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 119

ctgtatcact gccttcgttt atattttttt aactgtgata atccccacag gcacattaac 60

tgttgcactt ttgaatgtcc aaaatttata ttttagaaat aataaaaaga aagataactta 120

catgttccca aaacaatggt gtggatgaatg tgtgagaaaa actaacttga tagggctctac 180  
caatacaaaa tgtattacga atgccctgt tcatgttttt 220  
<210> 120  
<211> 237  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 120  
acaaaagctc cctgatcca actagcacac tgcataatc agtgcatat gagaggtcca 60  
cagacggttag ttccaagac cggttcaggg aattcgagga ttccacctta aaacctaaca 120  
gaaaaaaacc cactgaaaat attatcatag acctggacaa agaggacaag gatttaatat 180  
  
tgacaattac agagagtacc atccttgaat ttctacctga gctgacatcg gataaaa 237  
<210> 121  
<211> 197  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 121  
agtgctaagg agtatagcag atgacttata tgtgtgttgg ctgggagaat atcatcttaa 60  
agtgagagtg atgttgttga gacagttgaa atgtcagtc tagagcctct gtgggttgaa 120  
tgggcacgtt aggttgttgc attagaaagt gactgtttct gacagaaatt ttagctttg 180  
tgcaaaactca cccacca 197  
<210> 122  
<211> 131  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 122  
ctacttcccc gaaccggtga cgggtgtctg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca 60  
caccttcccc gctgtcttac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtagacct 120  
gccctccagc a 131  
<210> 123  
<211> 95  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 123



ccagacctac acctgcaacg tagatcaciaa gccagcaac accaaagtgg acaagacagt 60  
 tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcc 95  
 <210> 124  
 <211> 131  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Homo sapiens  
 <400> 124  
 gtaatttgtg attgtcgagg aagaggtgtg gctgttggtg tgatagtaat actgctggtg 60  
 actttattgg ttgttttgtt tagtgccccg ttaattaagc cttgagttcg gttatcctgc 120  
 agtggtgctg a 131  
 <210> 125  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 125  
 tttccccac tgtctggaca ctggtgaatg acattaga 38  
 <210> 126  
 <211> 173  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 126  
 gaaggagaac gaatccagtg gaaagaaagc tggtagggga aaagatgccc tgcagaaaag 60  
 tcccccttcc cccactgtct ggacactggt gaatgacatt agaagagacc caccctattc 120  
 aagtccttc actggtcct tttctccca ctacaccact tccaaaatct gaa 173  
 <210> 127  
 <211> 145  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 127  
 gataccgact gaccgtgggc cttaccgaa gaggacagcc catgcagtac aatgtgggtc 60  
 cctctgtctt caagtacca ctgaggaatc tgcagcctgc atctgagtac accgtattcc 120  
 tcgtggccat aaagggaac caaga 145  
 <210> 128

<211> 111

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

ttaagacatt ggagtgatTT ctggaaatgt tttctttaag aaggctcacg tgatgtttgt 60

gtttactttgt ggttgccta tcctatgctg cataaatcct tgaaaggaaa g 111

<210> 129

<211> 137

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

ttaagacatt ggagtgatTT ctggaaatgt tttctttaag aaggctcacg tgatgtttgt 60

gtttactttgt ggttgccta tcctatgctg cataaatcct tgaaaggaaa ggttttagtt 120

agttgctttc tttcttc 137

<210> 130

<211> 156

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 130

ctgagtaaat gggactgctg tcgttggatg gcactgcgca gctcaggggt gggctctggg 60

aggcggaggc ggaggaggcc gctggagatg gtgctgagga cgaggaggcc ggtgggttgg 120

tcctgctcac taggccactg accaagctga agaggg 156

<210> 131

<211> 163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

agaattaact gactatggtt ttgcaggcca gtttgatccc agtatTTTA tttctaaagg 60

ggttcttata gttcctctga ttgttaccat tttaaaatag agaaagtcca tagtgatgcc 120

tttcttttca gtggctgatt ggcacgacct cttgagaatg cat 163

<210> 132

<211> 269

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 132  
 atttgcattt taccatgggt cctcaataaa taaatagaat gttgtttttt gtattttaag 60  
 tttttttttg tttttccctt cagaggaagg atgaaaaaaa gaattaactg actatggttt 120  
 tgcaggccag tttgatccca gtatttttat ttctaaaggg gttcttatag ttcctctgat 180  
 tgttaccatt ttaaaataga gaaagtccat agtgatgcct ttcctttcag tggctgattg 240  
 gcacgacctc ttgagaatgc atgcatgaa 269  
 <210> 133  
 <211> 105  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 133  
 atttccatca catatgtgcc aagacttgtg ttctgtatcc aggagtgtgt tagatactaa 60  
 catagtgttt catttacatg tgtgtgaaac ctgggtgaag agcca 105  
 <210> 134  
 <211> 174  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 134  
 ccatcagttt ttccaatgtg aatggactgg ttcatatcac accatattta gagatacaag 60  
 gtgattataa ctaacgtgtc tacaagacat actgggtcaa acaatgtgat caatccaaag 120  
 ggtatctttt taaaagaat ttaagtactc agctgcaaag ataagttcac taat 174  
 <210> 135  
 <211> 218  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Homo sapiens  
 <400> 135  
 gtacatggtc tggagtaacc tttatatgaa gtggctgccc aggtgtgtgg cttaggacta 60  
 gatctccagg ttgcacaaag ttggcattgg gtttagtttg catttttcca ttctgaagat 120  
 ggccctcctt ggatttcac caggaaatcc atagctttct gttaacagga catggagtag 180  
 actggctgca ttgaaggac agcacagatc cctcatca 218  
 <210> 136

<211> 103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

aaaccttggt ttattcagcc cagacctggg agatctagct ctgtggtatg gccaaagtat 60

aaaaaataaa aaccaacaac aacaaaacaa cactgtagag aaa 103

<210> 137

<211> 194

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

tcaaactcag gtatgtgaca ctctacagtt caatgctagc acacctgtgt gaggcctaac 60

aacatgagga actgatagcc agtgatacac aaatccagca cttcctctcc atttactctg 120

tcaggctgta tatggggagc aacacatatg gctttgtggc agccagaaag tgaaggtctt 180

tttaggaggt gaca 194

<210> 138

<211> 268

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

gtaaagcttt ggcacataca gtataaaaaa taatcaccca ccataattat accaaattcc 60

tcttatcaac tgcatactaa gtgttttcaa tacaattttt tccgtataaa aatactggga 120

aaaattgata aataacaggt aagagaaaga tatttctagg caattactag gatcatttgg 180

aaaaagttag tactgtggat atttaaaata tcacagtaac aagatcatgc ttgttcctac 240

agtattgcgg gccagacact taagtga 268

<210> 139

<211> 37

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

tgggctggag ccgcacacgc tctctccca tgtaaa 37

<210> 140

<211> 158

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

ttttcgtagt ccaaaggctt tattgttctg ctgaaatgct tacaatact gaaaaccccc	60
agcctgggcc caggcaacca agggctcaat gctgggaagg agagcagggg aggtgggctt	120
agtggttaagg cgtgaagggc gaggccagac agctggag	158

<210> 141

<211> 182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

tgagtaggtg agtttattgg gacttacaca cagggtcaatc ctgggcggcg acaagacagc	60
tctagagatc tgagcttcct cccaatgcta aactgcttcc atgctaattt tctgactgtt	120
tacttacggg gtaagagcga tgggactgtt ttcattgggt ggttctcaca tactctctgg	180

ga	182
----	-----

<210> 142

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

gcctccatt caagtgaagt tataatttac actgagggtt tcaaaattcg actagaagtg	60
gagatatatt atttatttat gcactgtact gtat	94

<210> 143

<211> 165

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

tttctgccc caaggcagat ccacatcacc gaagctccct agaggggcaa aagatggagt	60
gagccacagg aagtttgggg cgtgggtgagt tggaatgata cgtccatttc tctatgaaat	120

atttgetact agactgttca tttctctctg acatgtttgt tgaat	165
---	-----

<210> 144

<211> 227

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 144  
 agcccaactt cttaccgaa agcatcactg ccttggcccc tccctcccgg ctgcccccat 60  
 cacctctact gtctctccc tgggctaagc aggggagaag cgggctgggg gtagcctgga 120  
 tgtgggcaa gtccactgtc ctcttggcg gcaaaagccc attgaagaag aaccagccca 180  
 gcctgcccc taattgtcc tgggaatatt ttgggttg aactcaa 227  
 <210> 145  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 145  
 tattgaggac ccatggtaaa atgcaaatag atccggtgtc taaatgcatt catattt 57  
 <210> 146  
 <211> 135  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 146  
 taccgggaa agtacgtcta gattgtgtgg ttgcctcat tgtgctattt gccactttc 60  
 ctccctgaa gaaatatctg tgaaccttct ttctgttcag tcctaaaatt cgaaataaag 120  
 tgagactatg gtcca 135  
 <210> 147  
 <211> 174  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 147  
 ttgcatggag acttgaggag ggagggttg aggttggtga ggtaggtgc gtgttcctg 60  
 tgcaagtcag gacatcagtc tgattaaagg tggtgccaat ttatttacat ttaaacttgt 120  
 cagggtataa aatgacatcc cattaattat attgttaac aatcacgtgt atag 174  
 <210> 148  
 <211> 132  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 148  
acagcccacc ctgtgtcca ctgtgacccc tgttcccatg ctgacctgtg tttctctccc 60  
agtcattttt ctgtttccag agaggtgggg ctggatgtct ccatctctgt ctcaacttta 120  
cgtgcactga gc 132

<210> 149  
<211> 173  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 149  
aatgctcct tgaatattaa aaggttgtaa aaatagtga tgttatgtga tttcaatttt 60  
gttttttaaa atatgggtgt atgcttgat acgtagagca gataaaaaag acggaaggca 120  
tactaaaaaa tgttgagtgg ttatctttgt atggtggaac aaagtcactg taa 173

<210> 150  
<211> 247  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 150  
ggcaggcttc tcgtagaac ccaggggct tcggcccaga ccacagcgtc ttgccctgag 60  
cctagagcag ggagtcgga acttctgcat tcacagacca cctccacaat tgttataacc 120  
aaaggcctcc tgttctgtta tttcacttaa atcaacatgc tattttgttt tcaactcatt 180

ctgactttag cctcgtgctg agccgtgtat ccatgcagtc atgttcacgt gctagttacg 240  
tttttct 247

<210> 151  
<211> 112  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 151  
attttagtat ggtgtctgtt tatgtaactc tgacttgctg gaaaagtga aactccaaat 60  
aatctgaaac tagaaaagaa atagcacata attactacct tccccttggc gg 112

<210> 152  
<211> 278  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens



<400> 152	
aaatggcttc cgatttccag cttgggcctg gggattggag atgtccccac tgagagtagg	60
gcacaagtga ggaaatgggt tggagaggaa gatgataagt tacatcatgg atgtgctgag	120
tctgagttgc ctatgggact tggaatgggg ggtggcaaaa ggtgtgtgat cttgagcaag	180
atattcaact cttctgggcc ttggtcttct catttgtaaa acggtgataa gaatattact	240
tcccatttgt gttgctgtga atattaaatg cgctacca	278
<210> 153	
<211> 137	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
gtgggcagca cttagattcg gagccatgga tagtccggag tccaaggtct ctgggtgagc	60
agacagtcgg ccaaaggcca gcctggagtc aaagagacca gaccctgct tagattgcca	120
tactcgacc attccaa	137
<210> 154	
<211> 252	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 154	
agttcggcaa aggtgtccta gaaatggcca gagtttttga cagacagagt gtagtctcct	60
tattagaaga aaggaaaaaa aagcagaggc caaagaagtt ttgtgtttgc tgatgagagc	120
cccactcatt tgcgaaacgc acgtaaaaca aagtgaaccg tgactgttaa actagggatg	180
ggaaattttg catcttgggg ggctgtacat ttatttatit agttgaagat tcactgatcc	240
cactttgaaa ta	252
<210> 155	
<211> 106	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 155	
gtgcatgtgt gtgctgtgtc ttgtgtgtgt tgctgtgtgc tagtgtgtgt gctgtgtgtg	60
catgtgtgtg cgtgtgtgtg gcgtttgtgt gctgtgtgct cgtgtg	106
<210> 156	

<211> 294

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

tggaagcgg cgagatcctc gggctggggg tgcccacgtt tgctacctcc cctgtgaaa 60

tcgtggtgc tcacaattgt ctttcacagt gtatgtgatt ttttaagga aaaaaaaaaa 120

atccctatit aagattttga aggtgctacc attattttgc cacagacttt gaagaaactt 180

ttggatgtgg ggcacatcc gcacttttct ctctctcca aatgacaaag ttgggggaat 240

ttttgaatit tctagcatc gcccttgtgc tcacaggta atctgctaag gagg 294

<210> 157

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

accatcctg ttcgtgaata ggtctcaggg gttgggggag ggactgccag atttgacac 60

tatatitit tttaaattca acttgaagat gtgtatttcc cctgaccttc aaaaaatgtt 120

ccaagtaag cctcgtaaag gtcacccac catcacaaa gcctccgttt ttaacaacct 180

ccaacacgat ccatttagag gccaaatgtc attctgcagg tgccttcccg atggatta 238

<210> 158

<211> 258

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

cattctttcc tccacaggat tgctttgtcc atctctgct ttcatttcaa gtgcataaac 60

aaaacctcaa agggcctggg aaggtgaggc aggccagagt ctgtgttctg tgttgagtgt 120

caagctatit gttaagaagg tttgcaacag gcctttggtg tgggctttgc cagagactgt 180

tttgaacact ttgcttgaga tccgtgccct gtaaaatgga tatgatgttt tactgatgtc 240

tgtaatacat ttgtaaac 258

<210> 159

<211> 85

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 159  
ttaaagcgcac tagaaaacaa ttgtttgtaa tggaatcaaa gtgtttccct ggacagtttg 60  
atgtgcttat ggttgagatt tataa 85  
<210> 160  
<211> 299  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220><221> misc\_feature  
<222> (127)..(127)  
<223> n is a, c, g, or t  
<220><221> misc\_feature  
<222> (194)..(194)  
<223> n is a, c, g, or t  
<400> 160  
atttgcaaca gcctagtgga ttggttaggg tcctgaatca tctctataag gcaaacaagg 60  
aaattgtaac acaaagaaat aaacatattg aatataattg ctattctgta agacatacag 120  
  
tctgtgnaag atgtatctta ttacagaga catTTTTgaa aattaaaata ttaaatactt 180  
tttgttatat aganacaatg atctggaagt ataaaaagaa aaatattatc ttgttgatgt 240  
aaatatgata tccttatata tattagaatc caataagata tcatgggcgc aatattagc 299  
<210> 161  
<211> 229  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 161  
gatggctggg agataagtcc ttgaatggag gaaccaagag gtgagttaga ggcataaact 60  
aaggaatttc agttagtagg gtttaggagt gacagtctag aatgagtgga gactaggaga 120  
ttcatcttga tgcaagcata cttagatcca tgttactcag gatagcatag gtgagagagg 180  
  
agctggtaga attttaatgt catacctggg tagtacaact gggtattat 229  
<210> 162  
<211> 213  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 162

tat tttccgg ttgacccag aattcattag atttttttaa aaaacaattt caaaatagtt 60  
gctgttttaa attagttgca tccagttcat atcaatgttt gcatgctttt tagtctttgt 120  
tattttattga aaacctttgg tacctaaact taagtttgat tgtttcagtg tgtacttggt 180  
aaatatgtca gtggcctttt aactaaacat caa 213

<210> 163

<211> 174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

cacccaggga ctttatcaac ttgttcaagt tctgaatccc agcacatgac aacacttcag 60  
aagggtcccc ctgctgactg gagagctggg aatatggcat ttggacactt catttgtaaa 120  
tagtgtacat tttaaacatt ggctcgaaac ttcagagata agtcatggag agga 174

<210> 164

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

atggacaatt ctgtacccca ataacagaa ca 32

<210> 165

<211> 166

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (101)..(101)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 165

agagagggtt gtcccatata tcttgttcca gcagccatat atcttgtggt ctacagcctg 60  
aagcatgatt tccttgaag tcttggggtt gtttaaagga nagtccttc aatataaaac 120  
ctctgaaata ttagtgagaa tggctcacta atgtgaacaa tgttta 166

<210> 166

<211> 213

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

tacaaagaat atttgggccc agtgctacag aaaaacatga actacatctt atcgtcacaa 60

aatagccatt ataaaatgaa ttttgagcc tctgtttttt tgaactttga aataaaatgt 120

tcagacaaat attcaacttt ttaaaaacct ccattcattg atagcctgag aaatgtacaa 180

tgaacatgtt taggcagact gctagtattt tgc 213

<210> 167

<211> 225

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

cctccaccaa tcatactttg acatttatct atttccttct ccacttatgg atgtaattgg 60

cttgctatag aaactacagt tcagatgctt tgaatgtatg aactacaatg aacaataaag 120

tcctcttctt ttgaagcata ttttggttc agctttaaga taatcttatg acaagaaggg 180

tcacactgat tcacttaata aattccattc ttacctaaca caagg 225

<210> 168

<211> 259

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 168

gctggtgtgt ggatcggatg ggcaagtccc tgccagggtc tccagatggc aatggaagct 60

cctctgccc cactgggagt agcggctaaa gctgggggat agaggggctg cagggccact 120

ggaaggaaca tggagctgtc atcactcaac aaaaaaccga ggccctcaat ccaccttcag 180

gccccgcccc atgggcccct caccgtggt tggaaagagt gttggtgttg gctggggtgt 240

caataaagct gtgcttggg 259

<210> 169

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

gaccccatgt gaaaacaaag ccaaacaaaa ctgaaccaca aaaaaaggc tgggtttcac 60

caaaacaaa ctgttcatt tagataattt gaaaaagttc catagaaaag gcgtgcagta 120

ctaagggaac aatccatgtg attaattgtt tcattatgtt catgtaagaa gcccttatt 180

tttagccata attttgcata ctgaaaatcc aataatc 217

<210> 170

<211> 243

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

gagtaaaaag aaccctttgc tgagtaacca agcctttaat tttgtgtttt tatgaaagga 60

attaaaatac ccacgataaa tatttaccac aacctgtgtc agataaatgg gaaattaaac 120

acagattgta caatgtgagc ttgggagtta atggcccaga ttttactgtt aggcagtaag 180

agttggagta ggtagtcttg ttatcatgag aagaaccttg aacagataca actaatttac 240

ata 243

<210> 171

<211> 172

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

aacacccata atcaatcaca gagataacca ctgttcataa ttccttcag tcttcttact 60

tggcacatat acatttgtct tctttatat atgacatatg gatattttac aaagttagga 120

tcctactcta tgcactgctt ggtgatcgga tctattcaat gtacaaaata tt 172

<210> 172

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

ttttctaacc ttgattgacc atgggcaaat gaaactgcag aaagtgaaac tgcggatagg 60

ggggatgact gtattcaata gattccgaca ttatgtctgc 100

<210> 173

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

ttataatgag tgcgatatat gttgtcgagg ct 32

<210> 174

<211> 210

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

gttttgatgc tgtgtgcttt tggctgggcc tcgggctcca ggccctggga ccccttgcca 60

gggagacccc cgaacctttg tgccaggaca cctctgggc cctgcacct ttcctgttcg 120

gttttagacc ccaaactgga gggggcatgg agaaccgtag agcgcaggaa cgggtgggta 180

attttagaga caaaagccaa ttaaagtcca 210

<210> 175

<211> 115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

ttcattgagg ttcgtgtgtg ctgtgttcgc gtgtgtgtgc tgtgtgtgca tgtgtgtgct 60

gtgtcttagt gtgtgtgtcg tgtgttagtg tgtgtgtgtg ggggtaccga gctcg 115

<210> 176

<211> 241

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

ttcatcatat ccaagttcac tctgtcttcc tgagcagtgg aagatcatat tgctgtaact 60

tcttttaagt agttgatgtg gaaaacattt taaagtgaat ttgtcaaat gctggttttg 120

tgttttatcc aacttttgtg catatatata aagtatgtca tggcatgggt tgcttaggag 180

ttcagagttc cttcatcatc gaaatagtga ttaagtgatc ccagaacaag gaataactaga 240

g 241

<210> 177

<211> 148

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (89)..(89)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature



<222> (91)..(93)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 177

gtcattgata ccigtagtaa gttgacaatg tggtgaaatt tcaaaattat atgtaacttc	60
tactagtttt actttctccc ccaagtcctnt nnnaactcat gatttttaca cacacaatcc	120
agaacttatt atatagcctc taagtctt	148

<210> 178

<211> 198

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

gattttcttt tgacacagct ccaaggccac cagctatgca aggccacaag ttatgcacta	60
tatgattaac tgcttttgtt ttacttttgt aagtcactt ataaaaacce tgctctgtct	120
ttgtttaatg ctacagctttt tggatttgaa tccactcagc cgggtgcacac cttaaaataa	180

acatcctcct gtactctc	198
---------------------	-----

<210> 179

<211> 269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

agacctagaa ggttgtagat gggaaatcag gaatgatttg aactgataaa gatttcagac	60
tcataagaac acattttata aatgtttaaac acaaaaacta catgactgaa gatagaagag	120
aatgcatggt attttattac acatgggtgga agagagaaga ggcgtgtagg ttgcaaaca	180
aagttaagaa ataggaaact gaatttttca ttgtacagaa aatgtatctc ttggggaggg	240
cctgtgtacc cccattctct gattataaa	269

<210> 180

<211> 243

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

ggattttttc ccctgtagta gtgaggtaac atgcttgaat gtcactgtga tatttatctc	60
ctctttgttc agttgttttt gaattcctgt taagtacatg ttttaatact ttgagcgatt	120

taagatactt ttctttttgc ccatcatttt cccaaggaa tgtaattcac ataaatccaa 180  
agctcatttt tttttttatt gtacacaagt agtataatgt ttgcttttcc caataaacct 240  
caa 243

<210> 181

<211> 178

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (84)..(84)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (89)..(89)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (123)..(123)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 181

gagacaagga cagacaaatt ttctggctgt cccatttct cctgggggag gggtttgggg 60  
ctggtttgac ttaatttgtt gggnggggtng ttctgccgc tctgtttgct gcagtccccg 120  
tgnctgtctt ggggactgag aaatttgagc caggtatcca gagccacagc ccatcttg 178

<210> 182

<211> 238

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 182

agttggtgcc ctgattccat tttctcaag ttgtagaaga aacaaactaa ttacggtag 60  
gagaaattca aattcagatt ctcccatcc ccaccagtta cctttggttg gtggagaggg 120  
ggagaattgg caggaaaggg gcacaaagaa actttttggg gtgatggaaa tatttgtac 180  
cttgcttttag atgttggtca gatggaatat acgtttgtgg aaacctgcca aactgtac 238

<210> 183

<211> 155

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 183  
aaacattacc gggcatggta gcttgcacct gcagtcccag ctacttggga gactgaggtg 60  
agaggatcac ctgagtgtag gaggtgaaag cctcaccgaa ctatgactga accactgcac 120  
  
tccagcgtgg gcacttggca ccagagcaag attct 155  
<210> 184  
<211> 47  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 184  
gggatgcata aagtatgagt gccttttagg atgggaattg agatgta 47  
<210> 185  
<211> 235  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220><221> misc\_feature  
<222> (157)..(157)  
<223> n is a, c, g, or t  
<400> 185  
aggatttccc aaaccagccg aggccccagc acccgccgtc tccccagaag cccctcctc 60  
cttcccccat gggtcataatg ttgaaagtct attttaaaaa ctatgttctt tgccgtagat 120  
  
tgcagagcta attatcacg tttctctcct gtgagancce cccitttata tgatatatcc 180  
agaggaagtt ttgtaataata aaacaggacg cccacactga tggttttgca ctggt 235  
<210> 186  
<211> 38  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 186  
tttggatttg aatccactca gccggtgcac accttaaa 38  
<210> 187  
<211> 265  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 187

tgttttagaa ccagccgtat ttatcatgaa gctgtataat taattgtcat ttttttgtt	60
agcaaagatt aaatgtgtca ttggaagcca tccctttttt tacatttcat acaacagaaa	120
ccagaaaagc aatactgttt ccattttaag gatatgatta atattattaa tataataatg	180
atgatgatga tgatgaaaac taaggatttt tcaagagatc tttctttcca aaacattttt	240
ggacagtacc tgattgtatt ttttt	265
<210> 188	
<211> 56	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 188	
cacaatctga gcacgtacc aaatctcaaa atatcctaag actaacaag gcagct	56
<210> 189	
<211> 289	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 189	
tcccaagtag tgctgactga ctctcctggt gacaggggtt tgtgtccgag cccctgcggt	60
caaggagtgt ggagcaaac gtgggtacta ggggtggagg cggggaagg ccacagcaca	120
ctggcgtcc agcaaagcca aatcatgtct cctctggcca ctgcggtcct ctcttggtta	180
catgtcatcc ccagaggag tatccaaagc tattccacta tgcactcatc aaccctggct	240
tgtcagcctt ggggaaggtc actttattca taaaaatgcc tctttgagt	289
<210> 190	
<211> 212	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 190	
cctgagtcct gggatcagac accccttcac gtgtatcccc acacaaatgc aagctcacca	60
aggteccctt teagteccct tccctacacc ctgaccggcc actgccgcac acccaccag	120
agcacgccac ccgcatggg agtgtgtca ggagtcgagg gcagcgtgga catctgtccc	180
agagggggca gaatctccaa tagaggactg ag	212
<210> 191	
<211> 294	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 191  
 cagggttcct ttgcctgcta acaagccac gtggaccagt ttgaatgtct ttcctttaca 60  
 cctatgtttt taagtagtca aacttcaaga aacaatttaa acaagttttt gttgcatatg 120  
 tgtttgtgaa cttgtatttg tatttagtag gcttctatat tgcatttaac ttgtttttgt 180  
 aactcctgat ttttcctttt cggatactat tgatgaataa agaaattaaa gtgatagttt 240  
  
 tattggtttc ctttcccca attaaggcca aataaagtcg tgagaacatt accc 294  
 <210> 192  
 <211> 52  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 192  
 gaggcgggtg ccagtgcagg tccttgggtg gctgtgtgcc ggtccctgg gc 52  
 <210> 193  
 <211> 297  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 193  
 atggtaatgt aggatccttt cacagagtgc caggctaaag agctgaactt tgtggtggaa 60  
 gagacagacc ccctatgtgc tctgtagaca cctgtgatga agtagaactc atgaggatat 120  
 gaagagaaac atttgtaatt tgagtgatta aactaggaac gaaagaggag gggagaaata 180  
  
 ggaagagaga atcacgggcc ctgttgactg atttgagctg ggaatgaaga agaaaaccct 240  
 gcagggtgtg gcaccaatgt ttgaaacccc cacagtgtga gtctcaactc tgtgtga 297  
 <210> 194  
 <211> 223  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 194  
 ccatgtcagc ctggatagag gtatatgacg tgtgccaaga atttatccca gactccctg 60  
 tgtgacagct tcataataaa gttacttaac tgtgcctctt cctccttctt ctccccacac 120  
 aggatggatg ggcacttttc tccttgacca cctactctc ccttctctcc ctgatcacct 180

ccccccctg ctctcccctg gtgatggact tctaacaatga gat 223

<210> 195

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

actggtatat tattgcttca tgttttgtac catcataaga ttttgtgcag atttttttta 60

cagaaattat tattttttat gacaatatga cacttgtaaa ttgttgtttc aaaatgaaca 120

gcgaagcctt aactttaaat gacatttgta ttttcagaca ctgagtagca taaaaaccac 180

atagaactga actgtaactt aaattccaaa ctatgactac tacattccaa agaaacag 238

<210> 196

<211> 129

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

cgcccccaac atgcatctca ctctgggtgt ctgggtcttt tattttttgt aagtgtcatt 60

tgtataactc taaacgccca tgatagtagc ttcaaactgg aaatagcgaa ataaaataac 120

tcagtctgc 129

<210> 197

<211> 277

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

tggaggattc aagatgagca ggtatgtttt ctgctttcaa taactcattt tctgctgcag 60

agatagcctt gtaagcaagc aaaggaaaac tttgacattt ctctgcaaag ataatgcatt 120

acatataagg gtgtgtctgg gaggttacca ggtgcctgtc agcaaaaagt gcaaaaacag 180

cttgataagg gtattaagtg ggcctgttgg gaaaggcagg agtgtcaaat gtcggacaga 240

actccagaca gagaaatcca gatatccagt aggttag 277

<210> 198

<211> 231

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature  
 <222> (92)..(92)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (105)..(105)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (160)..(160)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (169)..(170)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (172)..(176)  
 <223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature  
 <222> (178)..(180)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (182)..(182)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (186)..(187)  
 <223> n is a, c, g, or t

<400> 198

gaatggcaaa acacaaatgg caacataaat gtccatttga cttacctaac ttcacaactt	60
tcaagttgag gatgtcattt attcttgaat tntgtttttt tactnagatg ctttcaatta	120
atagccctat atttttgtgc aggcgaaactg tataacaggn ataaaaaann annnnnnnnn	180
antgannagg aggagaaatt ctacagaaac accatatgag ctttagacca a	231

<210> 199  
 <211> 262  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<400> 199

gaggtgtgat ttttaaggcat tggttatattt ttttttattt gtgagtgttt taaaattttg 60

tattttctttt aaacttttta ttttagaaaa atttccaaca tatatagaag tagactattg 120

taaggaaccc ttatgtaccc tccaccagct tcaacaacta tcaacaaaag ttgatcttg 180

ttttaaccac attcctttcc aatttttgtg ttacccecca gattattttg aagcaaattc 240

ctgacctcat aacattttca aa 262

<210> 200

<211> 187

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

ttcagtttgt cctcataggg aatcaagtat tttagctagg tgatgtcttg caagtacgtt 60

ccactttgtt acaatctact atctgtatat actatttgta tcttaattct tttatgagat 120

gttctgtaac atttttctca ctttgacaaa tgtttttaga ctgtacagtc aagatctggc 180

gcttggg 187

<210> 201

<211> 180

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

acagtgattc cccacgtgtg ttcatctgca cccaccgagc caggcagagg ccagccctcc 60

gtggtgcaca cagcacgcgc ctcatgcat cccattttag tctttaaacc ctcaggaagt 120

cacagtctcc ggacaccaca ccacatgagc ccaacaggtc cacgatggat ccaccagtcc 180

<210> 202

<211> 55

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

cagatcgaca cgcagctagc ctctgcatt gtatggttat aaatagcacc ctagt 55

<210> 203

<211> 207

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203  
aagtgttcta caaaagaatc cctgtgggta gcttactctt aggttagatc ttctaataag 60  
gctgaaattc aaaatcaaaa ccttagtgtg tccgagtcga gcctgggttc cagcattctg 120  
ttcaggccac ttctgaacgg ccgaagggtgc cccattccag acctgcccac ttgatggaca 180

gagcagacag cccggaacag attcaag 207

<210> 204  
<211> 241  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220><221> misc\_feature  
<222> (93)..(93)  
<223> n is a, c, g, or t  
<220><221> misc\_feature  
<222> (97)..(97)  
<223> n is a, c, g, or t

<400> 204  
taagaattta tgaactggg caagttatct cctgggactc aatggtaaag acacagcagt 60  
aatccaaatt ttccatcttt gaaattttcc atncttncag tcaatattag taatacctgg 120  
gtcaaagggg agagttaggc ataccaatta atgatcatca gaaatgacat agtcctacaa 180

aagcaaagaa aatttagaga cactttctta aaaatacgac tcttgggtact gttgaagaaa 240  
a 241

<210> 205  
<211> 261  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 205  
agccgctgcc aagtctgtat gagaagaaca taatgaagcc tgactcagct aatgtcacia 60  
catggtgcta cttcttcttc tttttgttaa cagcaacgaa ccctagaaat atatcctgtg 120  
tacctcactg tccaatatga aaaccgtaaa gtgccttata ggaatttgcg taactaacac 180  
accctgcttc attgacctct acttgctgaa ggagaaaaag acagcgataa gctttcaata 240

gtggcatacc aaatggcact t 261

<210> 206

<211> 274  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 206  
 ggttgagttt gtccattgct agggagagac ttccagtaat aaaatttact attctagatg 60  
 ctctactgt tatgttttat ctgccattt atctttctta gttaccagga gaaatgtgtg 120  
 acacctatat tataatgaaa acaatcttat tacttatagt ttaictatat taaacaaatt 180  
 taattgcatt ttaaagcatt ctttgatatt gttgcttttg caataaatat ggataatctt 240  
 ggttataagg gagttaaaac aatgctgtaa taaa 274

<210> 207  
 <211> 179  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 207  
 tcatggaatg ctacatgctt tctgtttttt tcattttgga tttctccaaa actaactgaa 60  
 ttttaagcttc aggtcccttt gtatgcagta gaaaggaatt attaaaaaca ccaccaaaga 120  
 aaataaatat atcctacttg aaatttactt tatggactta cccactgcta gaataaatg 179

<210> 208  
 <211> 249  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 208  
 cggttgttaa aactggttta gcacaattta tattttccct ctcttgcctt ttttatttgc 60  
 aataaaagggt attgagccat tttttaaatg acatttttga taaattatgt ttgtactagt 120  
 tgatgaagga gtttttttta acctgtttat ataattttgc agcagaagcc aaattttttg 180  
 tatattaaag caccaaattc atgtacagca tgcattcacgg atcaatagac tgtacttatt 240  
 ttccaataa 249

<210> 209  
 <211> 64  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 209  
 ccatgaagga gcaagttttg tattttgtgac ctgagctttg ggaataaagg atcttttgaa 60

ggcc 64

<210> 210

<211> 57

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

atgaggcaga atctggttgg gtatgtttct tatatatgtt tgaagcagat ggctgac 57

<210> 211

<211> 141

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

atTTTTgcct ttccgtttct gtctatgatg taggcttctg aggagaacca agaagcttgg 60

cttttagtggg agaatgacag aacttaggga tcccttgag gctagaacaa agttctgacc 120

cttagaccaa atctttatgt t 141

<210> 212

<211> 108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

gaggaggtgg gcctcgtag actgctcaga ttactggaac ctcgttatca catccattc 60

tacaagtttt tcaactgaatg ttctctgaca tctataaatg aggggtgcc 108

<210> 213

<211> 158

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

gttcaaatga tctacactta cattttgcaa atcttttttt ttaaattttt taaattttat 60

atTTTTtttc cagccaactc aaggccaaaa aaaatttctt aatatagtta ttatgcgagg 120

ggaggggaag caaaggagca caggtagtcc acagaata 158

<210> 214

<211> 157

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

aggtaggtttt gataacacac ttataaggct tctgttaaaa ggtactatag aagggcgaag 60

aatcgttcaa ctgtcaatca gcctcttgat tctttgtaaa ttgccagggt gggtaggtac 120

atatctcttc ttgattctgc atttcatact taactat 157

<210> 215

<211> 273

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

gactgagtga gtaactgcaa gctacagggg gcagcttacg tatggcacac agggtagggc 60

tagcttggtt tcatagctc tctgtggatt ggatgattta aataattttg gtgggccctg 120

gggtttaggg actgtcccta gttgtttggt gctaggtccc agggcagatt agggcagatg 180

tgagtgtgag agcatgataa ggaaagtctt caagggtgtg aattactcaa ctgctggaga 240

aagggaattt atcagccttt agccagggcc tca 273

<210> 216

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

gaaagcctga gtttgaacc agtttaggg tttttgtgt gtttttttt ttttttgaa 60

ataaaactat aatataaatt ctctatttaa ataaaattat ttttaagttt agtgtcaaaa 120

gtgagatgct gagagtaggt gataatgtat attttacaga gtgggggttg gcaggatggt 180

gacattgaac atgattgctc tctgtctctt ttttcagctt atgggtattt atcttctatt 240

agtatttgta tcttcag 257

<210> 217

<211> 268

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

atgagtcaaa atccgctctc catgcttact cttgacaccc cattgaagcc actcattgtg 60

tgtgcgtctg ggtgtgaagt ccagctccgt gtggtcctgt gcttgtactg ccctgctttg 120

cagttccttt gcacttactc atcgagtgt gttttgaaat gctgacatta tataaacgta 180  
aaagaaaatg taataaaaaa aaacccacac acaaacaaac ccatacgatc tgtatttgta 240  
tatacacgtg tccgtacaag tataacta 268  
<210> 218  
<211> 290  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 218  
gaccaaattgg attagactgt aaactgcaaa gtgctgtccg cacatgaggt catctgatta 60  
ctgtcctcag atctcttttg tagaggattt caatgtattt ctttatcatt tgagtgtgtg 120  
tgtgatggac gaatatgtgt gtgagtttga gaagcatatc gttcgtgtcc agttactttg 180  
caaatttgtg gacatttgtg attggacaga ggggtttgtg ctgtggccta acacttgcca 240  
agtgaggtgt aggttatgcc tatatgcaaa ttaacttca cttttcttga 290  
<210> 219  
<211> 205  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 219  
cttttctaag gatgaggga tccacaacag actttctcta gaaaacacta atgatggaca 60  
  
actttttggt gtcatcaatg agttggctac taccttgatg taaaaatttg taaggaaaat 120  
tttcaccatt tcgagtgtca agtgtatttt taactgtctg gtttgtactt ttatgacttt 180  
tgtactacca aagcggagtt aaaaa 205  
<210> 220  
<211> 278  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 220  
ctatcaggta ctgtgtcat ctgaacaaca aacctcaaca acacgcaatt tatccatgta 60  
attaacctgc acatgtaccc ccgaacctta aaataaaagt tcaaaaaaaa cctgtggtat 120  
ttaaataggt attgtgtcta aaaatgcatg ctatctaaaa atgtagtttt attgcactgt 180  
  
ataagaatac gagaggttta aaatagacac tctaaaagtt ataagcccta atttacetat 240  
attctctagc ctttctccac cttctatcta ccaaaaaa 278

<210> 221  
 <211> 41  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 221  
 tcctcatggt ggcagcgctc atagcgaaag cctactgtaa t 41  
 <210> 222  
 <211> 133  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 222  
 aatgcagaat attcctctga acatttcct catacatcat tcaatattat aaattaaaca 60  
 caaagagcct ctccacttag atttttatca tgcacacctac attgtaatgt ctttactctt 120  
  
 ccatagaaaa ggt 133  
 <210> 223  
 <211> 74  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 223  
 ggtgcaatta ttatactcgcg aaaatgaaaa tattgcatac taaacagtac ctagggtatg 60  
 atctcaatgt aaaa 74  
 <210> 224  
 <211> 172  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 224  
 aactgtgacc gtttctgtgt gaagatTTTT agctgtatTT gtggtctctg tatttatatt 60  
 tatgttttagc accgtcagtg ttctatcca atttcaaaaa aggaaaaaaa agagggaaaa 120  
  
 ttacaaaaag agagaaaaaa agtgaatgac gtttgtttag ccagtaggag aa 172  
 <210> 225  
 <211> 258  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 225  
 actcaaggct gtgaacaaac atacgtgct ttattctttc caatttttct ctgtttttct 60  
 agaactctta tccatatgtt tttaaaataa gtacctaaaa gtggtttgat agtgcctaa 120  
 acgacttttt taacttccta aatggaaaga gcataacaat gtagttgatt ggtaagattt 180  
 acagggattt ggtttctgag tttgaggcac attcccagtg aataagctga gtccataacc 240  
 acactcaaaa ggttttta 258

<210> 226  
 <211> 103  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 226  
 attaaagtac tcaagttagt tgttttgcag agatgttgcc ttcagatgtt aatcaggtct 60  
 ctcaagtttc atggagtcta tgctgacct ttaattgaca aat 103

<210> 227  
 <211> 258  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 227  
 ggatgaagtg gcacacactc taactgaaag cagagtatta aagaacacta gacatccctt 60  
 tttaacatcc ttgaaatatt ccttcagac aaaagaccgt ttgtgttttg tgatggaata 120  
 tgttaatggg ggcgagctgt tttccattt gtcgagagag cgggtgttct ctgaggaccg 180

cacacgtttc tatggtgcag aaattgtctc tgccttgac tatctacatt ccggaagat 240  
 tgtgtaccgt gatctcaa 258

<210> 228  
 <211> 252  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 228  
 ggttctgtaa ggcttttatt tcccataagt aaatatgcc atgggagggg ggtggaggtg 60  
 gcaaggaagg ggtgaagtgc tagtatgcaa gtgggcagca attattttg tgttaatcag 120  
 cagtacaatt tgatcgttgg catggttaaa aaatggaata taagattagc tgttttgtat 180  
 tttgatgacc aattacgtg tattttaaca cgatgtatgt ctgtttttgt ggtgctctag 240



tggtaaataa at 252

<210> 229

<211> 210

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

tttcaagatc ttttgctcac aattcactgc aactgagggg atgtgaatat cattatgcaa 60

taaattaaga gccacagtgt gctgaggtga tatgaaagcc aacctgccta aggggggtat 120

gaaagatgtg tatctttcca aactttttaa acaacgtaag tctgagataa gaacatattt 180

gatggcactg ttiggaaga ggtgtcctta 210

<210> 230

<211> 258

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

ctcaccagga ctctctctc cattcccgtc agagtttgc tttgattccc tttctttcc 60

ttctcgggga ccagttctta ctctctttta tttttagctt tgcactccat gtggtttcag 120

ggttcagttt gatccatcaa aaggttcttt ttttataatc cttttgaaa atgataatca 180

aaggaagaga tgtggtgttt ggtcatgtgg aaaactcaat gtataattta gacgtctgtc 240

aaaaatccga caaataaa 258

<210> 231

<211> 218

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

gtttcaattg attcacaact ttaaaaaata tccacagagg cgtaagagga gatattgtat 60

tgcaccacg aaccagtttt atgctgttta agaaaggac attcaagaaa caaaaaggga 120

gctttgggaa atttgaacaa taaataatag tagaataaaa aattcagaga aagtttggat 180

gataaatttg agccaatctc ccagtaagca gagcaaaa 218

<210> 232

<211> 267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

atgactgtgc tagagccacc ctctcacttt agcctcctga gtagctggga ctacaggtgc 60

ttccactgt gcctggccaa ttaacaattt catTTTTatt tttagtagag atgagatctc 120

actatgttgc ccaggctggc cctgaactcc tgagctcaag agatcctccc accttggcct 180

cccaaagtac tgggattaca aacaagagcc actgtgcctg accaggctct aagattgcta 240

atctggctat agaaggacta atgttag 267

<210> 233

<211> 230

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

aagccgaggg gcccagact ctgcagcggg gccagaaaga gaagagtggg ggaggaggcc 60

gggagtgggt catggaccag ggggtagagg gaggtgggtg tggacctggg gtcgggcgcc 120

agtcagcttg cagcctatga aggacggaag ggagggtctac agagataggg gaagagtggg 180

gctgaggata gccagagcgg cttggcacac agttttaggg taaaagcatc 230

<210> 234

<211> 196

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

tttatttata ccaagcctcc tctgaaatt tctcttctt tctttctacc tacccaagac 60

ataccacgtg cttcaataac cagtccttc ctctacaaa cactacaacc tggaaagcac 120

tcttgctttt ctgaagcct ctatacttag tgtaactctt ctgtgatgaa gattaaagtg 180

tattatggca actctc 196

<210> 235

<211> 267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

aggcattata tatactacac agagtacaat taaaccataa ttgggaatta tttttgttt 60

ttttcttccc aggcaataca cctctgaaca tgtgtgtgat aaatgggttt gctaagtgtc 120

tgttttaag tataaagcat aatatgtttt ggtaacaca atgtactttt tgaactataa 180

atctttatct taatatggaa atgtttggaa caggagatgc aagccactaa cagagaactt 240  
 taataattct accctgtatt ttataaa 267  
 <210> 236  
 <211> 280  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 236  
 acccacactt aaactaaagg ctaagaatat aggcttgatg ggaaattgaa ggtaggctga 60  
 gtattgggaa tccaaattga attttgattc tccttggcag tgaactactt tgaagaagtg 120  
 gtcaatgggt tgttgctgcc atgagcatgt acaacctttg gagctagaag ctctcagga 180  
 aagccagttc tccaagtttt taacctgtgg cactgaaagg aatgttgagt tacctcttca 240  
 tgttttagac agcaaaccct atccattaaa gtacttgtaa 280  
 <210> 237  
 <211> 72  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 237  
 acatgagtat ggaatgggtg tttattatga ctttagtttg cattttcctc aattctcgtt 60  
 aaatccttca tt 72  
 <210> 238  
 <211> 260  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 238  
 gagtaggttc ggtctgaaag gtgtggcctt tatatttgat ccacacacgt tggctcttta 60  
 accgtgctga gcagaaaaca aaacagggtta agaagagccg ggtggcagct gacagaggaa 120  
 gccgctcaaa taccttcaca ataaatagtg gcaatatata tatagtttaa gaaggtcttc 180  
 catttggcat cgtttaattt atatgttatg ttctaagcac agctctcttc tcctattttc 240  
 atcctgcaag caactcaaaa 260  
 <210> 239  
 <211> 222  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 239  
atgattatag aaggctgtct tagtgcaaaa aacatactta catttcagac atatccaaag 60

ggaatactca ctttttgta agaagtigaa ctatgactgg agtaaaccat gtattccctt 120  
atcttttact ttttttctgt gacatttatg tctcatgtaa ttgcattac tctggiggat 180  
tgttctagta ctgtattggg cttcttcgtt aatagattat tt 222

<210> 240  
<211> 216  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 240  
gcaatatatt tgtgattccc catgtaattc ttcaatgta aacagtgcag tcctctttcg 60  
aaagctaaga tgacatgcg ccccttcctc tgtacatata ccctaagaa cggccctcc 120  
acacactgcc cccagatata tgccgcattg tactgctgtg ttatatgcta tgtacatgtc 180

agaaaccatt agcattgcat gcaggtttca tattct 216

<210> 241  
<211> 35  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 241  
ttggatagca gctatcttgt tggatgtgag gtgga 35

<210> 242  
<211> 258  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 242  
atgaaagggtg gaagttctac ctatgattga atgagtgttt ttttaaggga atgagaatgt 60  
catggtgcta aacctgacaa ataagagatc attgaaatgc tgaaaatttt aacagttttt 120  
ttaaagtat tgagggggca aaaattacca attatggtat acaaaaataa gcctataaat 180

gtgtttcaca ttgctaactt gagtttcagt tgattcagtt tgtaataact agtaatgagc 240  
ttctgtttac aataaaaa 258

<210> 243  
<211> 275

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (195)..(195)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 243

ccacagtgtt ccactaatg ctatttttta attttttaaat ttagtttgtc ataatttgg 60  
 ttcatcaact cctttgtttt ttctttcttt tttttttttt gagatgaggt ctactatct 120  
 tgcccagact ggtttcgaat tgccctccag caattctccc acctcagcct tcagagtagc 180

tggcattgtg ggtagcacc actgtgccca gctcctgttt tataataaat aagccagagc 240  
 tctatctcca aatggtgcaa atcatcaatg ctatt 275

<210> 244  
 <211> 281  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 244

gggcccttgg tatttatagg gtccaagagg aggcacctgc ttttcaactg caccctcagt 60  
 gctgcctctt cacggccctt aaacgtttcc ctttgagggt gtgatgctgg gaatcacaga 120  
 cttcactctc tgctgcacc cttccccgag gtctcatctt ttctgggtcc cacatctttg 180  
 taataatgtg aaaaagcaca atttgtctga tcacccccca ggtgggttccc caccttatta 240

tcactacctg atccgagtta ctgcaataag tacggtgtcg c 281

<210> 245  
 <211> 274  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 245

tgctcagtgt catgctgtgt gtgcatgtgt gtgctgtgtg ttttgtgtgt gtgctgtgtt 60  
 catgtgtgct gtgcatgcgt gtgtgctgtg tgtgcctgtg tgtgcggtgt gctgtgtcct 120  
 tgtgtgtgct gtgtgtgcgt gtgctgtgtg catgtgtgtg ctgtgttatg tcgtgtgtgc 180  
 agtgtgtgct gtgtccgatg tgtgtgtgtg acacatgaga gagcagagtg tacatgtgtg 240  
 tgctgagtct atcagaagat gtgtgtagct gcgg 274

<210> 246

<211> 89

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

tgtgcccagc ctaagccatt tcttaaaata aaaatgctaa aggactagta agtaaaaata 60

aaacttccta tgggatttcc cagtggaaa 89

<210> 247

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

gggagattgg tggcccttgc caggaagtgt cttaacactt tgtggatact gctgcctgtt 60

gtctttaaaa gc 72

<210> 248

<211> 177

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

gataacagtc ttgcatgttt atcatgttac aatttaatat tccatcctgc ccaacccttc 60

ctttcccatc ctcaaaaaag ggccatttta tgatgcattg cacaccctct ggggaaattg 120

atctttaaat ttgagacag tataaggaaa atctggttgg tgtcttaca gtgagct 177

<210> 249

<211> 117

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

ttaaacagtc tagagtgaag ggaatgtttt aaaatccaga ggcgatcaag tgaagccaac 60

ctttggaggc ccgtagaagt catttggagg aatttggact tcgtgcagta ggaaaga 117

<210> 250

<211> 164

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 250

caggggggcc tgagagtaac agtgaggatt atccagggtgc cctgagtgtgta acagtgagga 60  
 ttatccaggg gggccctgag tgtaacagcg aggattatcc agggggccct gagtgaaca 120  
 gtgaggatta tccagggggg cctgagtgtgta acagtgagga ttat 164

<210> 251  
 <211> 259  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (139)..(139)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 251

caaaaatgag tcacaactct tgattccatc cacctccaaa atccagggtat ttctcttaat 60  
 tctcattctt tcacaactcc acatatatcc atatcctcat tatctcagga caacgtgacc 120

atttcttgcc acttcccanc atttccatgc ctaccaaaga agcctatctt ctctcaccag 180  
 gaccactgaa aaagtcttgc aactgatttc ccttgctctc ttcttgctc tctacagtca 240  
 attctctata caacagtca 259

<210> 252  
 <211> 104  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 252

tgtgtcggtc gcctctctca ggctcccccg ctccccggg cctccgcttc tcagccgggt 60  
 gctgtgcgtt tgagtgtgtg ctgctgctcg ctgtgtgtgc tgtg 104

<210> 253  
 <211> 147  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 253

tatatacatg gtgtcaata gcaacatctt agcagatgaa gcagtttatg attccactcc 60  
 ctctgtatg acaggtagcc actatactga atcaagggtgc tgaactcaaa tcacaaaatt 120  
 ctggcttacc gatacaaaa ccaatac 147

<210> 254  
 <211> 208

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

ctctgagttt tatatgctgg aatccaatgc agagttgggt tgggactgtg atcaagacac 60

cttttattaa taaagaagag acacaggtgt agatatgtat atacaaaaag atgtacggtc 120

tggccaaacc accttcccag cttttatgca aaaaaagggg agaatcaaag ctttcatttc 180

agaaatgttg cgtggaaaag tatctgta 208

<210> 255

<211> 139

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

aaaaagagag aatatgtcct gtgttagctt gcttaggaaa taaagagaga gagagagagg 60

gagggaggga aagagagaaa gagagagaga gaaagagagt gagagaaaaga gagagcaaga 120

gagcaagagt aagaaagaa 139

<210> 256

<211> 243

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

ggcagtagat agtcaaagtc aaatcatttc taatgtttta aaaatgtgct ggtcattttc 60

tttgaaattg acttaactat ttccctttga agagtctgta gcacagaaac agtaaaaaat 120

ttaacttcat gacctaatgt aaaaaagagt gtttgaaggt ttacacaggt ccaggccttg 180

ctttgttacc attctgatgt tggactaatt gactaatcac ctacttatca gacaggaaac 240

ttg 243

<210> 257

<211> 298

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

agaggcccat gccaacagtc taatctaaga gattagtctt tcaaactcac catccagttg 60

cctgttacag aataactctt cttaactaaa aacctagtca aacaaggaag ctgtaggtga 120



ggagatctgt ataataattct aatttaagta agtttgagtt tagtcactgc aaatttgact 180  
 gtgacttta tctaaattac tatgtaaaca aaaagtagat agtttcactt tttaaaaaat 240  
 ccattactgt ttgcatctc aaaagttgga ttaaagggtt gtaactgact acagcatg 298  
 <210> 258  
 <211> 193  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 258  
 agagggaact gtgcagtcac caggccgccc cggctccggg ctagaggcaa taaataaacc 60  
 cgatcctgcc gggcacagcc gcgcccgcgc ctccggcgcc gtccccgggc tgacggggga 120  
 gggagcggag aagcgagcgc agattctgcg tataaatcag ctctggagca gacacagccc 180  
 ggctgtgaaa agc 193  
 <210> 259  
 <211> 275  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 259  
 gtaggtttgg gagtataacg gtcacccagg gagggggtga agacggagaa gacttacata 60  
 gcacgtctag gttagggtg gacagatgag gaagagctag caaagggggc ttgaggagca 120  
 gtggccacta agacaggagt gtgacatttt agaagccaaa agaagacat gtaattcaag 180  
 ggagaggtat gatttgctgg gtcagatcta aaaataaatc acacgttttt ttaactgta 240  
 gtaattaacc actgaaaact tatgagtgat ccaat 275  
 <210> 260  
 <211> 143  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 260  
 gtgtgagcca ctgctggcta atttttgtat tttcagtaga gacggggctt caccatattg 60  
 gccaggctgg tcttgaactc cttccctcgc tccccaaaa atttgaattt tttttcaac 120  
 acttttacac ctgttatgga aaa 143  
 <210> 261  
 <211> 263  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

gagatcactt ggtaactggt ttcattgtga tccaaaaatc agcatttga ttttaagcttt 60

ctgaatttgg tagtttaaga aacagattta gtttttcagt ggttttaact catgtgaaat 120

aatgatatttc caccagcttt gatgcaaaga gatataattt taatgaacga tttatccagc 180

agtttgttcc aggggttgcc tctccttatt tacggggatt actttgtaca tgcagataag 240

ttttcgcaaa cctatttcca ttt 263

<210> 262

<211> 300

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

gatgataatc ttactggtg aaaaggatgg aaaaaataat caacaaatgc aaccagtttg 60

tgagaaaaaa aaaaaaaagc cgaaaaaaa aaaaaaaaca cctgaatgcg gaagagctcg 120

gtcccgcttt agcattttgt acttaaggaa ataaaaaacc aacaaaggat ctcacatttt 180

cttaaaaagt gaagattgct gtatactatt tattcaactt ataatttatg ttactccttg 240

atctttgtct ttgtcatga caaagcattt atttaataaa gttatgcatt cagttcccaa 300

<210> 263

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

agaattccag ataaacacac agcctttccc ataccttttt ttttcttact ataaaatatt 60

ataagatcca ttgatgtcca aataatacca cggagcatct cttcacctct cctcctcttg 120

gtccacttgc taatgccag ttttcttctc catttccact ttttcttagg ctccctattt 180

actattcatt ttgacttctt tctgttttat ttttttccct ttagcattgc atgtgaat 238

<210> 264

<211> 101

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

tgagtgtgct gtgctcgctg gtgtgctgtg ttcatgcgtg tgctgtgtgt tgtgtgtgtg 60

tagctgcggg gatgcataaa gtatgagtgc ttttaggat g 101

<210> 265

<211> 34

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

tttatgaaca gcagactcta tgtaaaggca tttt 34

<210> 266

<211> 168

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

aggagggaaa ataatagccc agtgagagct gaatgaaaag ggactgaatt taaatatttg 60

taagaacttt gtgatgatga gtaattgtca gacgtgggat agataactga gaggtcaga 120

atctttacca aggatatttt ttaggataag gtagctgcct gttcatga 168

<210> 267

<211> 150

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

agggacccag taagaccaa ggaggggagg acagagcatg aaaacaaaa tccatgcaaa 60

tgaaatgtaa ttggcacgac cctcaccccc aaatcttaca tctcaattcc catcctaaaa 120

agcactcata ctttatgcat ccccgagct 150

<210> 268

<211> 124

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

ggctcaggtc ctccctacaa gacctaccac tcacccatgc ctatgccact ccatctggac 60

atttaatgaa actgagagac agagcttgt ttgctttgcc ctcttttctt ggtcaccccc 120

actc 124

<210> 269

<211> 93

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

tggagaagca ctggtgtctg cagcaccct cagttcctgt gcctcagccc acaggccact 60

gtgataatgg tctgttttagc acttctgtat tta 93

<210> 270

<211> 76

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 270

ggaggatgcg ctgtggggtt gtttttgcca taagcgaact ttgtgcctgt cctagaagtg 60

aaaattgttc agtcca 76

<210> 271

<211> 220

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

tctggtagat aaagccctag acctgtcca cactctcacc cccatcccca actttccctg 60

gaccggtgcc gccccactt gatgcttgct caaggccggg gactggagcg ggctacttgt 120

atatttcgtt gtcagtctgc agaatgtgtt tgatttttat ttttccctcc ttctctgaca 180

tgtgtcaagg aataaagact ggatacaggt ccattacgtc 220

<210> 272

<211> 98

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

tggatcgatg atgagtcgcc ccaaaaaaac attccttgga aaagctgaac aaaatgagtg 60

aaaactcata ccgtcgttct cagcggaact gaggtcca 98

<210> 273

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

ggccaaaaag tctacattgc gtgtgtggat ggatgaatga gcagtgggag tgcagcgcca 60  
 ggtgacaaga tgttgtgagg ggttttgagt catccag 97  
 <210> 274  
 <211> 87  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 274  
 gccctgcgcc ggcaaccacc tagtggccca gggaaggccg ataatttaaa cagtctccca 60  
 ccacctaccc caagagatac tggttgt 87  
 <210> 275  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 275  
 aaaaaagtgc aactagtatg aaagggttat aaagta 36  
 <210> 276  
 <211> 116  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 276  
 gtgagtaa atgtttctag tgcaacagga caaactactc tctccacagg aaaccaacc 60  
 acaacaggat caatagaaag aaaagagaaa acgttagccc ccaactacaa ataaat 116

<210> 277  
 <211> 264  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 277  
 tttcttcttt atgtccaatt ttgtgggtgg gaggaggatt tagtctcttc ctgatttcga 60  
 agagctcatt tactatttcg ggaaataaga ttggattgt caaccattat agctattttt 120  
 tacacacttt tcaactttgt ttttgttata agaattgtga tgattgttac atgtccaagt 180  
 ataaccatgt tcgcttttat ggcttttgag tttcatgtca tttttggaaa gatatatata 240  
 ttgagtcctat aaaacccttc acct 264  
 <210> 278

<211> 119

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

actttaataa aggttatcca taccaataaa aagtgtacaa cacagcattt tctgttaaata 60

tattattggt tticagttgt aatttggtat tttttctggc atgcgtttat taatttatt 119

<210> 279

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

gtaggtttgg gagtataacg gtcacccagg gagggggtga agacggagaa gacttacata 60

gcacggtcag gttagggtcg gacagatgag gaagagctag caaagggggc ttgaggagca 120

gtggccacta agacaggagt gtgacatttt agaagccaaa agaagaccat gtaattcaag 180

ggagagggtat gatttgctgg gtcagatctt aaaataaatc acacgttttt ttaaactgta 240

gtaattaacc actgaaaact tatgagtgat ccaatatta 279

<210> 280

<211> 130

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

gggacaaggt cccttggtgc tgatggcctg aaggggcctg agctgtgggc agatgcagtt 60

ttctgtgggc ttggggaacc tctcacgttg ctgtgtcctg gtgagcagcc cgaccaataa 120

acctgctttt 130

<210> 281

<211> 262

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

tttactctt gctgtctget cctctcacat cactcttgcc tctgtctgtt taatctctt 60

gtccttcatt ttctttttt gcctctgcat tcagatttc tacttccaat ctccctctc 120

tgctctttct tatttctct gatctgcaga ctgtctctg tccctctctt ctgttccct 180

cctggatgtg tctttggcca acctttcctt ctctgagact tcgtgttctt gttggtagat 240  
 gggggctgat acttctgggt ct 262  
 <210> 282  
 <211> 140  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 282  
 ttattattat gaaccttcag cctactttct tgagtgccgt aaaagtgcct gtaaattttt 60  
 ttttttttta agaagaaaga aaaaaatggt gtttgacgtt gatggaaatt caaaaatata 120  
 tatggaactg aaacattaac 140  
 <210> 283  
 <211> 143  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 283  
 cttgttcttt tgaagcttgt gctgaggttt tagcttttct atgttttata tgccgtgct 60  
 ttgaaagaga acctagattc tatagtgtta ttattgttgt ttcatacttt aaatttatat 120  
 ggctgtggaa aaacgaatta aaa 143  
 <210> 284  
 <211> 151  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 284  
 gtgtgtcaag gatttgacaa actgccattt ttctccagaa gtcaagcccc taagtattg 60  
 tctagaggca agaatttttt gatatgttgt ctcaacaatg cttctcactt cgtcttcagg 120  
 tgccccaacc cgcaagtaca catactatgt a 151  
 <210> 285  
 <211> 150  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 285  
 aatgttcata ggtttcaca cctcaccccc caccacggga gactagagct gcaggatccc 60  
 aggggagggg tctctctcc caccccaagg catcaagccc ttctccctgc actcaataaa 120

ccctcaataa atatttcat tgtcaatcaa 150

<210> 286

<211> 115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

gatgggaatt gagatgtaag atttgggggt gagggctctg ccaattacat ttcatttgca 60

tggattttgg ttttcatgct ctgtctctcc ctcccttggg cttactgggt ccctc 115

<210> 287

<211> 223

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

tacattgtaa gagcaacatc ctacgttaat aaatgttcta gcccgggtgct tcgcgaacat 60

ttatgtgcat acaaatcacc tgggatcttg ttagaaggca gtaggtctgg ggtggggcct 120

gagattctgc atttctaacc aggtcctggg agatgctgat gctatcgagc cacaaccaca 180

ctttgagtag caagcctctg gcctatcctt attgtttgtt ata 223

<210> 288

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

tttactctt gcigtctgct cctctcacat catccttgcc tctgtctgtt taatcctcct 60

gtccttcatt ttcctttttt gcctctgcat tcagcatttc tacttccaat ctccctcctc 120

tgctctttct tatttccctc gatctgcaga cttgcttctg tcccctcctt ctgttcccct 180

cctggatgtg tctttggcca acctttcctt ctctgagact tcgtgttctt gttggtagat 240

gggggctgat acttctgggt cttgggcatg tc 272

<210> 289

<211> 221

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 289



ttgctggggc ttgtcctaga ggctccagct ttggcacagt ggttcctggc tgctgccatg	60
tttcagatga ggaggagag aaggaggccg ccagactcga gaggtgggag gaactccttg	120
cacacaccct gagcttttgc cacttttattc atttttgagc aactcccttt cagctaaaag	180
gccacccctt tatcgattg ctgtccttgg gtagaatata a	221
<210> 290	
<211> 183	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 290	
acaaaactct ccaataatga ctctgctcag ctccagggca gcaggagtgg agtgtcgggg	60
gcccttgggtg ctgagtgaag ataaattaaa aatccaaca agccagtgc attatgtaca	120
ggaggaaagg ggtggggctt ccaggacaga ggccgagggt ggcagggcag gacttggagt	180
ggc	183
<210> 291	
<211> 237	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 291	
cagacacatg agcaggactt tggggagtgt gttttatattc tgtcagatgc ctagaacagc	60
acctgaaata tgggactcaa tcatttttagt ccccttcttt ctataagtgt gtgtgtgcgg	120
atatgtgtgc tagatgttct tgctgtgtta ggagggtgata aacatttgtc catgttatat	180
aggtggaaag ggtcagacta ctaaattgtg aagacatcat ctgtctgcat ttattga	237
<210> 292	
<211> 189	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 292	
tcaagttaat ggcagctaaa acgtcccag tccatttatt ggccacatga ggtggtcgtc	60
aagaaacaag ttagaaggtt atgacaggaa gtagtataat aaatgcccg cagtacagg	120
ggttcaacag aagtgaacaa ggcacaagaa agaggtctgt gttcaggaaa caggccagtc	180
cccacatgg	189
<210> 293	
<211> 246	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 293  
 tgaactaaaa ctatgagcct tattcaatat ctataattct atgatttttt taaattatgg 60  
  
 gaaattaatg aaagatgttt acatgaataa tgtttgcct tactgtgtta tgaatgagtt 120  
 tttttagtg tgctgggtg catgatgcaa gagagtagga aaaatgtttt tgaacaaaa 180  
 cttgacaaat atttgtaatg aaagtaaatt taaagattgc tataattgcg ctatagaaac 240  
 atgca 246  
 <210> 294  
 <211> 65  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 294  
 ttaacagtac atttgtgtgg ctctcaaaca tccctttgga agggattgtg tgtactatgt 60  
 aatat 65  
  
 <210> 295  
 <211> 120  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 295  
 tacaatgatg gttgagtga aatacagaag gggggtttga gtattcagat ttcataaaac 60  
 acttccttgg aatatagctg cattaacttg gaaagaagcc tgttgggcca gaagacagaa 120  
 <210> 296  
 <211> 156  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 296  
 aactgatggg aaaggaccaa ttatttatag ttcccaaca aaagtttta gattttttac 60  
 ctttgatca gtgcattttt atttatatca aaagtgcta aaatgattca atttgattt 120  
 ttgatcctg tagtgcctct atagaagtac ccacag 156  
  
 <210> 297  
 <211> 169

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 297  
 tgtttaaactt tggaacacct accaaaaaat aagtttgata acatttaaaa gatgggcgtt 60  
 tcccccaatg aaatacacaa gtaaacattc caacattgtc tttaggagtg atttgcacct 120  
 tgcaaaaatg gtcctggagt tggtagattg ctgttgatct tttatcaat 169  
 <210> 298  
 <211> 87  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 298  
 aaatgacttt caactaacct tgtgaatctt ttgcagtga ctgtgtgcaa taccaagggc 60  
 atagctcctt gtaatttggg aaataca 87  
 <210> 299  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 299  
 cataatattt ttgctacttt tgctgtttta tttttttaa ttatgttcta aacctattt 60  
 cagtttaggt cctcaataa aaattgctgc tgett 96  
 <210> 300  
 <211> 269  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 300  
 tgctggcact gatattatcc atcatctctt ttggacact tctgtaaatg tgattggatt 60  
 gtttgaaaga agatttaaag ttcaaagt tttgttctg tttttgctt gcatttgag 120  
 aaaatattga aagcagggtg tgttgtttca ttcaccttga aaaaaccatg agtaaatggg 180  
 gatatagaat ctctgaatag ctgcataaaa gattcaagca agggacatga atttgttcc 240  
 atctatcaat aatatccaga agaacaact 269  
 <210> 301  
 <211> 188  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 301  
 tctgtgtgtg tcctagcatg gagagttcct tccttttccc ttcagttagg ttgacccttt 60  
 ccatttggtt agtatccgtg cacatgtcgt actagacccc aatcaagttg cttattttaa 120  
 attctttcag ctgtttccct attatttcct tactttgctg aacatgtccg ctgttttacc 180  
 tcactgct 188

<210> 302  
 <211> 246  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 302  
 ggagccaaca attcgagtgc aaacatgatg gctcagaccc ttctctgccc ttactagcc 60  
 ttcatgatct gtcgggtctc agcagctcag gccacaggag gaggtgggtc tctgactgg 120  
 cctgtgcatt ctcccaaca agatgtttta gactcttctt tatctcgtca caaacgcaca 180  
 ggacacacac gcacacacat gcacacacag ttacaaacg cacggtacac acacgcatga 240  
 cacatg 246

<210> 303  
 <211> 217  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 303  
 agcgaaggga aggttgcggg agaaagagcg ggggccgggg ccagacgcca agaggggagc 60  
 ggggagcaca gagaagcgga gggaaggcg ccacgtcgag gggccggggg aggcggtgac 120  
 tggggggcgg agtggaggct gcacccggac cgcgggcgcc cagctcggtt tgggccgacg 180  
 gagccctctg ccgtcgcgag cccgggcctc gggaggg 217

<210> 304  
 <211> 172  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 304  
 tgcagtgcta gtcccggcat cctgatggt cgcacaggcc tgcctcagag cacggtgac 60  
 catttttct cggggtctc agctccggtt cccaagcac actcctagct gctccagtct 120

cagcctgggc agcttccccc tgccttttgc acgtttgcat ccccagcatt tc 172

<210> 305

<211> 188

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

tattcctggt agaggaattt ctgtatttga aaattctcca gaaggaataa tataaactgt 60

ggactttggg tgataatgat atgtagggtc gtcagttgtt aacaaatgta tccctctgtt 120

gggggctatt gataatgggg aaggctgtgc atgtgtggga gtaggaggtg tatgggacat 180

ctctgtac 188

<210> 306

<211> 242

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

aaagagtcaa ctttccggcg gcgggggaga aatgataaaa gagagagagg agggcagatc 60

accacctaga agcacatcct ttgttcgcag aggggggaga aaaagtcgga gagaaagaat 120

gaaagagggg aaaaaaggca gttcggcacc cggagaaagg aggcaattcg gggagaggag 180

gaggagaaga agaaaacaca cacgcgcgca cgcacacaca caccgcggag agaaaagaac 240

ag 242

<210> 307

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

gtgagcccat atcgctactgc tgcagtccag cct 33

<210> 308

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

taaccttagg aaaccagaat agcgtttggc agacacgacg ttttcagttt acctttgaca 60

cctgccccac tccattttgc ttt 83

<210> 309

<211> 201

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

ccggacagtg gcctttctcca ctccccctctg acttctccaa gggggctcag tggccagtgc 60

ccccaggag gctccaccct caactcaacc caagcaacag ggacagatga aaaacaaaat 120

ccaatcaggg cgataaatgg cggggggcag gacgtggtgg tctccaggct ggcttcgtgc 180

gttcttgctt ttgtcactgc c 201

<210> 310

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

acacaatata atcaggagtt ttcaaatttt tgattcagta tttgaatttc ttcttcataa 60

atgtagttgg aatttatcct agtatctttc ttacctgaa ggagggccat ttatttttaa 120

tttactaca tttttctttg catgattatt aaaataaaaa ctgcctctgt tgtgtttctc 180

actggaggct ggaatgaatg atcactagaa cacaaaagag tgaatgatga cacttgaagt 240

caaagcagtt gtactgatca ccagaaccaa taaag 275

<210> 311

<211> 220

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

ctaattgatt agaactgagt cttttatatac aagctaatat ctagctttta tatcaagcta 60

atatcttgac ttctcagcat catagaaggg ggtactgatt tcctaaagtc tttcttgaat 120

ttctattatg caaaattgcc ctgaggccgg gtgtggtggc tcacacctgt aatcccagca 180

ctttgggagg ctgaggtggg aagatccctt actgccagga 220

<210> 312

<211> 187

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

ttctttatag tgttatgctt attttcaatt ttttttttcc tgattctgtc tggtagcttag	60
aattgtagtg tcttcatcat caattaaaga aaactgtcta aatgaattca tggatgtaaa	120
tatttagtggc ccttaatgtc ttgtattgct ggacatgaaa caaactgccca attaaatttt	180
gcggaga	187
<210> 313	
<211> 176	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 313	
tcctgcaggc atccgtgggg gaaaaaaaaat ctctcagaac cctcaactat tctgttcac	60
acccaatgct gtccaccct cccccagaca cagcccaagt cctccgcgg ctggagcgaa	120
gccttctgca gcaggaactc tggacccctg ggctcatca cagcaatatt taacaa	176
<210> 314	
<211> 266	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 314	
aaatgtttga cattcattat cagaatgagg gaaaatttaa acaattccgt tttttctttt	60
gctagtaggc atattatgct aataaaatta ctaaattaaa agtgtgtcaa ggatttgaca	120
aactgccatt tttctcaga agtcaagccc ctaagtgatt gtctagaggc aagaattttt	180
tgatagtgtg tctcaacaat gcttctcact tcgtcttcag gtgcccacac ccgcaagtac	240
acatactatg tactcacttg aaaatg	266
<210> 315	
<211> 286	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 315	
aactgggggc tcgtggggg ctctgtatat agctatgaag aaaacacaaa gtgtataaat	60
ctgagtatat attacatgt ctttttaaaa gggtcggtac cagagattta cccatcgggt	120
aagatgctcc tggtagctgg gaggcacag ttgctatata ttaaaaacaa aaaagaaaaa	180
aaaggaaaat gtttttaaaa aggtcatata ttttttgcta cttttgctgt tttatttttt	240
taaattatgt tctaaaccta ttttcagttt aggtccctca ataaaa	286

<210> 316  
 <211> 278  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (214)..(214)  
 <223>  
 n is a, c, g, or t  
 <400> 316  
 gctggctctcg ggcaacaagc agccttcctag gaggcagaagg tgatggaggg ccacgggggc 60  
 agggaggagc agatggccat gtggctcagc cctgcctgg gaaagcgagt ccacagttca 120  
 ctaacaaca caataccatc cacaacaag tagccacaaa gaccacagtt agcaaacaca 180  
 cacagtcaca cacacacaca cacacacaca catnacggga ggtgggcagg accgcagtct 240  
 gcagtgggga ggcaagtgtt agttgcatca tcaggtgg 278  
 <210> 317  
 <211> 122  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 317  
 aggtggtgtt ggcagaggct atcgggctgg acaaggacaa acccaaccgt gtgaccaaag 60  
 tggctgtgaa gatgttgaag tcggacgcaa cagagaaaga cttgtcagac ctgatctcag 120  
 aa 122  
 <210> 318  
 <211> 161  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 318  
 aatgaaattg ttaattggcc aggcacagtg ggaagcacct gtagtcccag ctactcagga 60  
 ggctaaagtg agaggggtgc tctagcacag tcatcaaggc tgcaggaggc tatgatggag 120  
 ccactgcact ccagcctaga tgacaagggtg agacgctgtc t 161  
 <210> 319  
 <211> 162  
 <212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 319

tgtttttgac atcagctgta atcattcctg tgcgtgttt tttattaccc ttggtaggta	60
ttagacttgc ccttttttaa aaaaagggtt ttgcatcgtg gaagcatttg acccagagtg	120
gaacgcgtgg cctatgcagg tggattcctt caggtctttc ct	162

<210> 320

<211> 114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

tttttttagtt gccaacagtt tatgtttgct gattatttat gacctgaaat tatatatttt	60
tttttttaag aagacatttt gttacataag gatgactttt ttatacaaag gaaa	114

<210> 321

<211> 223

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 321

gcatttgaat tgactaggct tttctatat aaaaaactca aaacttgta actctgtact	60
ttaataaaat ttaaaattaa aactgtgttg tttttttctc ttctgctaga tacatatata	120
attaaagtac tcaagttagt tgttttgcag agatgttgcc ttcagatgtt aatcaggtct	180
ctcaagtttc atggagtcta tgctgaccc ttaattgaca aat	223

<210> 322

<211> 289

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

tatacagaat agtcactggt cttgggctaa atgggtgactt caagtgtagt ggctgcatag	60
tcaaaaatga attagatgag tacaaaagtg acgaaatgaa agaattgtcaa gaatggacca	120

caaagacagt gttttatgac ctaaagatta agatttatcc atttgtgtac aattgtggac	180
---	-----

tatatataat aaaacaagac ttgacctca gtggataaga agtatttgga tgtactaatc	240
--	-----

aatatTTTTG gtctgggtca gtggTgggtt catctgtgtt tgttgtatt	289
---	-----

<210> 323

<211> 246

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

tccaacaaca gtgctgactg tccggataag agctggcaag tggccttagg atgccgcatg 60

ggaaaaatcg gttatcataa ttccaagta taaatatatt tattatgtag cgctgcggtt 120

aagaaggaag agtgaggggt ctgtccatgg ggtggcagtg atttcccacc cgcctttctt 180

gaatggcttc gtgttattca gccgtgccct ggcaggaatg gaactccatc agggaacagg 240

gcagct 246

<210> 324

<211> 156

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

aataacctg atgcgctgta gaatgaaaat gtaaaagata acctgtatgt gttccgagct 60

ttaatttttt gtttacaat tgaacagtgt tacatgggct gtccagtcct gattatagag 120

aggaagaaat ggtaacagta tggcagataa gaatta 156

<210> 325

<211> 298

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

agcaggagta agttttcat cccatgggcg accagggccca tctcctccca ccagtggccc 60

ccactcacag ggagctggca atgccctacc tgctgttct ccagatggag aaacaggctc 120

tgagatttca caggtcttgc ccaaagtcac tgattttgat gattaaaaag aataaacaca 180

gtgtttcctg agtagcagtg attgttatgc ctgtctatct taataaagat tctattttcg 240

tataacattg tcaagtggaa acatgctgaa atctattaaa ccatctttgt ttgtggaa 298

<210> 326

<211> 98

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

aaagagtcaa ctttccggcg gcgggggaga aatgataaaa gagagagagg agggcagatc	60
accacctaga agcacatcct ttgttcgcag agggggga	98
<210> 327	
<211> 103	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 327	
gtttgtcttg cgcagtgtt actccagctg tggcatgcag gtgtcagcaa gtatgatcag	60
caatgaggcg gtggtcaata tcctgtcgag ctcatcacca cag	103
<210> 328	
<211> 191	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 328	
aatctctttt ttcttgagg ctggcacctg attttgtatc cccctgtagc agcattactg	60
aaatacatag gcttatafac aatgcttctt tcctgtatat tctcttgtct ggctgcaccc	120
ctttttcccg cccccagatt gataagtaat gaaagtgcac tgcagtgagg gtcaaaggag	180
agtcaacata t	191
<210> 329	
<211> 220	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 329	
tgccccagt atgttttaga cgcgagcccc agaaggattt gggagtaaac ttaacattca	60
ctgtgttttt gctttgcac cgcatttgt gtgtgttttt ggactgtggg ctgtgtgtac	120
cttggttggg gactcagtga gaagaagcag gaatgccaaa gatactatga atgttttgag	180
ttttgttgct gttgttgtg agaggttgtt tctgtgtat	220
<210> 330	
<211> 258	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 330	

gatcgtctgg taactttcta actttaata atatgtttga gcaataattt ctgacttac	60
tgactttaca acatctttta taattcccca ttacaaaaga taaggattta acttacacta	120
tcgccacttt cctttgtcca tctctctcca aatgtctgat agttacatca ctttttaata	180
catctattgg ttigatttta tagctttgaa caatacacta atcctctagt tcttgttcca	240
ttaactgaag atcttttc	258
<210> 331	
<211> 233	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 331	
gaaacacaag agacttaag gacaggagga ggagatggcc ataggagagg agggttcctc	60
ttaggtcaga tggaggttct cagagccaag tcctccctct ctactggagt ggaaggtcta	120
ttggccaaca atcctttctg cccacttccc ctccccaat tactattccc ttgacttca	180
gtgcctgaa acagccatgt ccaagtctct cacctctatc caaagaactt gat	233
<210> 332	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 332	
ggatcgatga tgagtccccc ataaaaacat tccttggaag agctgaacaa aatgagtgag	60
aactcatacc gtcgtttctca tcggaactga ggtcca	96
<210> 333	
<211> 181	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 333	
tggtgacaga gtttgggacc gaggtggagc ccgagtttgg gaccaaggtg gagcccagat	60
ttgagaccca gttggagcct gagtttgaga ccagctgga acccgagttt gaggaagagg	120
aggaggagga gaaagaggag gagatagcca ctggccaggc attccccttc acaacagtag	180
a	181
<210> 334	
<211> 135	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 334

gatatcagat cagttgagac taacagttga aagcagtaaa catattacgg acatattatt 60

gataaaagac atttatgaag aggataaact gtgaaggtgt acagacacta aaccatagtt 120

gctaaacaca taaaa 135

<210> 335

<211> 80

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

agagccagga cagtggagtc aactttgaca attccatcca cccagaagtc ttggagctgc 60

tgcttgacta tgcgtactcc 80

<210> 336

<211> 96

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

ggatcgatga tgagtccccc ataaaaacat tccttggaaa agctgaacaa aatgagtgag 60

aactcatacc gtcgtttctca tcagaactga ggtcca 96

<210> 337

<211> 290

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

ttgacagtct gccttactat gaaattctag gtacaaaaat tttccttaag ctctgaagat 60

gttgatccat tgacttctgg cattcagtggt tgcctgatgac aaatctgtta gcagtctatt 120

tctcatccat ttttgtgttg agctaatacgt gatgacctca tttgttttct ccctggccac 180

tttaatatct tcttctatc cttaatatc caaaatttta caatattgtg tctagatgta 240

gattgtattg ggccctctca atctggagac ttagcttgct ctgttcttca 290

<210> 338

<211> 197

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 338  
 atgtcaagaa aatgacggtc acagaccagg tgaactgccc caagctctcg taaccaggtt 60  
 ctacaggag gctgcaccca ctccatgtta cttctgcttc gctttccctt accccacccc 120  
 cccccataa agacaaacca atcaaccacg acaaaggaag ttgacctgaa catgtaacca 180  
 tgccttacc tgttacc 197  
 <210> 339  
 <211> 113  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 339  
 tgtcactggt gaaagacgac ttgggtgccc atttttaata aacacaatgc tattagcgtc 60  
 actccaattt agtgtctgat tgtaaattgt taatgtactg cactctacag ttt 113  
 <210> 340  
 <211> 183  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 340  
 ggattataat atcctcactg gccacaatct gtaaaagtcg atactggcac tttttttgcc 60  
 ccctcaaagg aaatatgcta atagacagcc cttttgcaaa tataattcct ctttcccaac 120  
 ctttcaaatt gctaaggccc cactggtcag caccttcctt ttcgagtcca ggactactgt 180  
 tct 183  
 <210> 341  
 <211> 275  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 341  
 agcattaata atttccatgc atgtgtcttt ttccagtagg tatggttgaa tttatgtaaa 60  
 tttattgcta atcccatccc ttacgattta gagtataagc tgcgcaaggg cagaagtttt 120  
 tatttggttt gttcatggat gtattttaag agctgagaac agggcctgga cacaataagc 180  
 attcaataaa tatttactga atgaatgaac tctacctat attcctattt ataatttggc 240  
 tccactttat cctactttag ctccattca attca 275  
 <210> 342

<211> 123  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 342  
 catttaata agaggagatc cacaagagc aacagagata agagaagaaa ggaaataatc 60  
  
 aataaaataa ttcaagaaaa tccaaggaca tgagttttca gattgtaaga gactacttga 120  
 gtg 123  
 <210> 343  
 <211> 99  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 343  
 aattcatatc cctgttctgt ctcatgcgcg tcttccgtcc ccaatctaaa aagcaattga 60  
 aaaggtctat gcaataaagg cagtcgcttc attctctc 99  
 <210> 344  
 <211> 97  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 344  
 tggatcgatg atgagtcctc caaaaaaca ttccttggaa aagctgaaca aaatgagtga 60  
  
 gaactcatac cgtcgttctc atcggaactg aggtcca 97  
 <210> 345  
 <211> 119  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 345  
 attttctatc tgtggttggga ttcagaccac atgaacactg agggctgact gtagttttga 60  
 atgtctgtta ctgaggaggc accagcataa agtattttat cacttcagac gctgacaat 119  
 <210> 346  
 <211> 121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 346

ttatatattat gtttagcacc gtcagtgttc ctatccaatt tcaaaaaagg aaaaaaaga 60  
gggaaaatta caaaaagaga gaaaaaaagt gaatgacgtt tgtttagcca gtaggagaaa 120

a 121

<210> 347  
<211> 168  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 347

gtttgagcta tcgaagagta agtaaccaga aatttgagaa cagcctgggc agcatagtga 60  
gaccccatct ttacaaaac ttcacagatt agccaggtat ggtggcattt tcctgtagtc 120  
ccagctactc agaatgctga ggcaggagag tggcttgtga ccaagagt 168

<210> 348  
<211> 47  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 348

aggataaact tgtgtggtgt agagaagtta aaatcctcac gttgtac 47

<210> 349  
<211> 286  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 349

acttcaggga agtttcataa aaggaagaat ttaactcag cgtagaaaga tgggtaaatt 60  
ttcctcatgt gaaggtgtac tgcctggggt gctgcaggct ggagatgagt attaaaatag 120  
gaggagagtg agtgaaagca caggaggagg aagggtcagg caagtttgggt gaacacagca 180  
actggctata gaacaggagc agtgggagaa agtccagaaa ggtctgctga gcttcagttg 240  
tacaaagctg tggagtttgg cctttggtca tggtctagatt aggtct 286

<210> 350  
<211> 94  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 350



tggatcgatg atgacctcaa tacatgcatt ccttggaaag ctgaacaaaa tgagtgaaaa 60  
ctctataccg tcgtcctcgt caaactgagg tcca 94  
<210> 351  
<211> 174  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 351  
gtttgaggta ttttaactgac acctaagtgg atctgttgag gaaacagttg gatatacaaa 60  
tttagtgttt aaggcagact tccaggcttg aaggaaaaat ttggaagtca tcacgacata 120  
tatgtggtat ttaaaattgt gaggttcaag gaccaagccc cataccattt agag 174  
<210> 352  
<211> 255  
<212> DNA  
<213>  
> Homo sapiens  
<400> 352  
tggagatagc tcttaaagat ataaatgttt atggctgaaa tgttatggca tcttggattt 60  
gcttttaaat aaccagactt gctgcaggag gtgggtattg tgtgtgtggg aaggtgggga 120  
ggctgcggga ggaagagatg acccaagatt aggcagatgt tgttaactgt ggaagcaggg 180  
tggtgagtgg gggctcatga cattatgctc tctactttgt gtacgtgtga acatttcctg 240  
aataaaagat gcctt 255  
<210> 353  
<211> 137  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 353  
ggattttttc cctgtagta gtgaggtaac atgcttgaat gtcactgtga tatttatttc 60  
ctctttgttc agttgttttt gaattcctgt taagtacatg ttttaatact ttgagcgatt 120  
taagatactt ttctttt 137  
<210> 354  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 354

aaacgatgat aatctttact ggtgaaaagg atg 33

<210> 355

<211> 195

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

tatgagttat tcaaggagga gactttttaa agacagcaac gcaattcttg taacttgtgt 60

aaatagcccc atctttcaga gtgataccat ttctacattt gataatgcct gtattcctgt 120

aggatgtata tagtttaggg gatttttttt ttgtttgggt ttgtttttta gaagtcaata 180

tgtctggttt tattt 195

<210> 356

<211> 255

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

attattttga tagcagaigt gctatttatt tatttaatat gtataaggag cctaaacaat 60

agaaagctgt agagattggg ttctattgtt aattggtttg ggagcctcct atgtgtgact 120

tatgacttct ctgtgttctg tgtatttgtt tgaattaatg accitgggata taaagctatg 180

ctagctttca aacaggagat gcctttcaga aatttgtata ttttgcagtt gccagaccaa 240

taaaatacct ggttg 255

<210> 357

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

gtgtgttaaa atgagggctct cactgcttta ggattgaagt ggctggaaag agtgaatgcct 60

ggggaaggag atggagttat gaggttactg tggtgtgtac tttctgtact aaacatttcc 120

tttttctatt ttaccactaa ttttgtttta aactgtgagc cgtccaagtc agaagaagac 180

agcaaaaaaa gcaacttttc caacatacaa ttactt 217

<210> 358

<211> 92

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

cctgcctggg aaagcgagtc cacagttcac taacaaacac aataccatcc acaaacaagt 60

agccacaaag accacagtta gcaaacacac ac 92

<210> 359

<211> 251

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

atataattgg acaaacgctg gcaaaaagaa aaaaatggta agcaaaaaac ccaagataaa 60

gtttcgagga catcaggcct tttgaaatac aatgtcaaat gacacattgt acggtttcaa 120

aaaatccgct agacatgtca taagttttta ctgtaatgcc caggaaagga tatcttaaaa 180

tattctaaac ttgtgtaaca aaggaataat taactgtaat agtttttcaa taaatcgagt 240

tgggtgtttc c 251

<210> 360

<211> 261

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

gaatggttac tgtttatact gtggatgtt tttgattaca gcagataatg ctttcttttc 60

cagtcgtctt tgagaataaa ggaaaaaaa tcttcagatg caatggtttt gtgtagcatc 120

ttgtctatca tgttttgtaa atactggaga agctttgacc aatttgactt agagatggaa 180

tgtaactttg cttacaaaaa ttgctattaa actcctgctt aagggtgttct aattttctgt 240

gagcacacta aaagcgaaaa a 261

<210> 361

<211> 175

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

tatttcttgc tattgtgata tgacaagaga cttaacttat cttgctctgt ttccctctgt 60

acacgctgta tataggggtc aatgtgatgc tgctggagac gagaataaac tggactagaa 120

tagtgcattg tatttagtct gtattgatca tggatgcct ccttaatagc catat 175

<210> 362  
 <211> 251  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 362  
 gaaccgcaga ttatggttaa tccaattctg tgcacctgag gtccataaat aaaagaataa 60  
 gtattgaaat gaaagaatga cagaaagaat gaatggacac atgaacgact gaattagaaa 120  
  
 tggaaatgcc tggcacagcc aggaaggagc tgcccatggg attgtcattc atttcactct 180  
 gggcacctga ggtccataag cgtgaaaaga ggcaggaaga gaagtgtcag ggagtcaaag 240  
 atagagctaa g 251  
 <210> 363  
 <211> 237  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 363  
 ttatatttatt tcgtatttc cagtttgaag ctactatcat gggcgtttag agttatacaa 60  
 atgacactta caaaaaataa aagaccaaga caccagagt gagatgcatg ttggggacgg 120  
 gggaggctgg cagcaggggg gccccggcgg ctaccccag ggctcccga gggggctgtt 180  
  
 tccatccacc acccaaaaaa acaccacaag ggtcagtctt agcccaccg acagctt 237  
 <210> 364  
 <211> 133  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 364  
 gtatggatgg gtatgttgag actcaattac tttttatta gcttccccgt ttggaagatc 60  
 ccaaacacca aagatggaag gtgaaaataa agactgcgtg accgggaaga aagtttgaat 120  
 tactaatagt ggg 133  
 <210> 365  
 <211> 263  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 365

aatcaaccaa tgcaaccagt ttgtgagaaa aaaaaaaaaa agccgaaaaa aaaaaaaaaa 60

aacacctgaa tgcggaagag ctcggtccc gtttagcatt ttgtacttaa ggaaataaaa 120

aaccaacaaa ggatttcaca tttttttaa aagtgaagat tgctgtatac tatttattca 180

acttataatt taigtactc ctgtatcttt gtcttttgc atgacaaagc atttatttaa 240

taaagttatg cattcagcaa ctt 263

<210> 366

<211> 48

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

taggttgtca acaggtacta tttgtcacat aactaacttt cgaggcac 48

<210> 367

<211> 161

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

attagtgaac ttatctttgc agctgagtac ttaaattctt tttaaaaaga taccctttgg 60

attgatcaca ttgtttgacc cagtatgttt ttagacacg ttagttataa tcaccttgta 120

tctctaaata tgggtgtgata tgaaccagtc cattcacatt g 161

<210> 368

<211> 286

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

gtcttcacca actaagaaag ctctgttatt ctggcctggg tgcttgctcc agactcagga 60

acatctggtc aacacaagca tcactgggct ggggaattgt gtgtgtgctg catcatctcc 120

gactctcttg tagttccttc ctccctccc tcactcttac atgcagacac agacagacac 180

agtctggttg ggacatgcag tggcagctcc tgggtgataa catctttcac acaccttgag 240

tctatctgct tgctgccttt gactgatcct gaaatggttg gccttt 286

<210> 369

<211> 208

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

gaggccccag aggacttata tcagctgtac atgctctgcc tgtggagaca tggcttttct 60

ttgtgctgtg gcagactggg gctttggaag tgggtgtatgt ttaacttacc tgagagttag 120

agatgtgtag gaagaatagc tggaagaaag tgaaagatga gtgccagtac ttttggcctg 180

ttatccagta gagagaaaagt gacagtga 208

<210> 370

<211> 201

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

aactctgtaa ggaggacat gtcagactat tgtaagctaa gcattaggac tgatacaaat 60

aatatatgct cctggcatag aaaaataaac cacagagaac gagttcaaag aatagcaaag 120

aaagaaagag gacccagtgg gcgaaagatg agagtgtact ttaccacaaa gttatctaag 180

cctgagcact tgaagtctgc a 201

<210> 371

<211> 119

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (91)..(91)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 371

aaaatagaga gacatacctg gctccaaaac aaggctgtat cttctgccac tgtaataaaa 60

tagatgcaat tgaggttcat aaataaaaga ntaataactt aaacgtgaaa ggtgactaa 119

<210> 372

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

ataatgaaag ttagtaacgt ccattattta ataaag 36

<210> 373

<211> 91

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 373  
 tgtacagggt cattttgaca gtaactggta taticctttg cattttatgt tgcattgccca 60  
 attttttagtg tatccagttt gaaagtataa t 91

<210> 374  
 <211> 178  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 374  
 tactgatctt tatattacag attttttttt cttttaggat tagttcagct tgccccccct 60  
 ttccatttcc accatttata gtgagcctct ccataattag tgccaacat tagtttcgtt 120  
 catattttta caccaggagt caacaaactg tggccattgg ccaaatatgg cctcccaa 178

<210> 375  
 <211> 242  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 375  
 aggaagtacc cgctccataa gacccttaca ttggacagt caaggtgcac aattgtatgt 60  
 gaccacaacc atgcacctg gacataaatg tgtgtaactg cacatggccc atcccatctg 120

aataaggtcc tactctcaga ccccttttgc agtacagtag gtgtgctgat aaccaaggcc 180  
 cctcttctg gcctgttaac gtatgtgatt atatttgtct gggttccagt gtataagaca 240  
 tg 242

<210> 376  
 <211> 199  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 376  
 gggagtcaat gaatagtacc taaaatggaa accaaacaaa acaacttcag gaagtaacaa 60  
 gggcttgctt agagacatga cggtaaacc tgaacatca gctaaaagag gtagatagca 120  
 gtggttgccc ctggggagag gtaaatgtga tggagaggga acaactgtgt acaaacatgt 180

gactttacgt ttgatcaa 199

<210> 377  
 <211> 127  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 377  
 aagagttaaa cagtctagag tgaagggaat gttttaaaat ccagaggcga tcaagtgaag 60  
 ccaacctttg gagggccgta gaagtcattt ggaggaattt ggacttcgtg cagtaggaaa 120  
 gaggggaa 127  
 <210> 378  
 <211> 46  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 378  
 gacaggggtt ctaattactg tctgtgagag ttactacttt gtaact 46  
 <210> 379  
 <211> 115  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 379  
 taatatTTTT tgcTgcctag gcaaatggct tttgtgaaaa cacttgtatg aaaagcaata 60  
 caccatttgt ttttacttac caatcactat cattaggttt tgatgcaaat gggaa 115  
 <210> 380  
 <211> 138  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 380  
 ttccaagcc catgagtcct tgaaaatatt ttttatatat acagtaactt tatgtgtaaa 60  
 tacataagcg gcgtaagttt aaaggatgtt ggtgttccac gtgttttatt cctgtatgtt 120  
 gtccaattgt tgacagtt 138  
 <210> 381  
 <211> 269  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<400> 381  
 cttaggatat gaaatcttca gaggatggta gaagagaaag gtaaatgcc a taagaaagta 60  
 gagtacttgt ggtcattgaa accatggaat ttactcaggg atagtgtata tagtgagaaa 120  
 tcaggtaact aagatttgag cctaaacgta atctgtaaaa ggggagctca aaggaaaagg 180  
 gaatgggagg accggatttt gtaaggatag tagggcaaat gttaagagag agaagtagag 240  
 agttgagtat ggcaaagagt gactcaatt 269

<210> 382

<211> 282

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 382  
 tcacctcctg ctggctaccg gggcaggcat gcacccgggtg ccagccccgc tctgggcacc 60  
 acctgccttc cagccccctc aggacccggt cccctgctg cccctcactt caggaggggc 120  
 ctggagcagg gtgaggctgg actttggggg gctgtgaggg aaatatactg gggtccccag 180  
 attttgcttt aagggggcca gaccctttgc caggctggat tgtacgggcc ccaccttcgc 240  
 tgtgttcttg ctgcaaagtc tggtaataa atcactgcac tg 282

<210> 383

<211> 131

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 383  
 atacctgtta aatagatcaa ttttgattgc ctactatgtg aactcactgt taaaggcact 60  
 gaaaatttat catatttcat ttagccacag ccaaaaataa cgcaatacct atgttagcat 120  
 tttgtgaact c 131

<210> 384

<211> 183

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 384  
 tcacctgagg cgttcaaaag atataaccaa ataaacaagt catccacaat caaaatacaa 60  
 cattcaatac ttccagggtg gtcagacttg ggatgggacg ctgatataat agggtagaaa 120  
 gaagtaacac gaagaagtgg tggaaatgta aaatccaagt catatggcag tgatcaatta 180

tta 183

<210> 385

<211> 263

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 385

ttgttggttag agacggtgat tcactatgtt ggccaggcta gtcacgaact cctgacctcg 60

tgatccgccc acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc accgtgcccc 120

gcctcttttt atttattcct aaaatattac ctgaggcca aattctgcgc ttaaggagaa 180

tgtgcaccaa gtgctggggt gggggctggt tataaacgag gccacaaatc atgcttgta 240

ataaatgtg tggttcaaat ctg 263

<210> 386

<211> 140

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (71)..(71)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (82)..(82)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (94)..(94)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 386

cacagccaaa acctctacat ccctacattc acacacttcc tccacacacc atcctgaagt 60

caccccaact nctaccacca anataccacc caanccacc agtataggaa gcagcacacc 120

catggcccac actacctcag 140

<210> 387

<211> 134

<212> DNA

<213>

Homo sapiens

<400> 387	
cagaggagct ttatttagagg gacaggggtga aacatatatta caccggccga gcagggacct	60
taagaagcag gcgtgggagc aggggtcccag ctgagacgag ttccaccttg gcattggggt	120
acaccgccac cacg	134
<210> 388	
<211> 207	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 388	
gagtatgagt atgcctgagt gtgaatgtgt atgagtgtga atgagtgtgt gcacatgagt	60
gcacgggtgt cagcatgtgt atataagtgt gggcatgtgt atgtgattgt gtgagtgtgg	120
gcaggtgagt gtgttggga tgtgggttag ggtggggagt ggtgctttct ctagtgtgtc	180
ctccggaaca tcttcctac ctgcaa	207
<210> 389	
<211> 113	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 389	
gaaaactgtt agatgcacac tgttgatttt catggtggat tcaagaactc cctagtgagg	60
agctgaactt gctcaatcta aggtctattg tcgtgttctt ctttaaattg ttt	113
<210> 390	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 390	
gtttttatta aaacacaaac gcacacacac acaaaattag ccaggcatgg tggatcatcc	60
ctgtaa	66
<210> 391	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 391	
gtcaccacag agtcattgtc acctcagagt cattgtcact ccagagtcac tgtcacctca	60

gagtca	66
<210> 392	
<211> 128	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 392	
caggctgggc cgtgagcagg tgggccgttg agttacctct gtgctggatc ccgtgcccc	60
acttgccctac cctctgtcct gccttggtat tgtaagtgcc ttcaatactt tgcattttgg	120
gataataa	128
<210> 393	
<211> 49	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 393	
tgattactag tgtaaactgg ttattgagat agattatgac attggtgga	49
<210> 394	
<211> 209	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 394	
cagagtcatt cattgtcacc ccagagtcac tgcacccga gtcattgtca gtcagagtc	60
attgtcacc cagagtcatt gtcacccag agtcattgtc acccattgt caccacagag	120
tcattgtcac ctcagagtc ttgtcactcc agagtcattg tcacctcaga gtcaatgtca	180
ccccagagtc atcgtcacc cagagacat	209
<210> 395	
<211> 237	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 395	
aataaatgcc tcaggcgtgc tttttgattc atttgataaa caaagcatct tttatgtgga	60
atataccatt ttgggtcctg aggataagag agatgagggc attagatcac tgacagctga	120
agatagaaga acatctttgg ttgtattgtt taaataatat ttcaatgcct attctttgca	180
aggtactatg tttcgtaaat taaataggtc tggcccagaa gaccactca attgcct	237

<210> 396  
 <211> 62  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 396  
 tatgtaatta taagatgaag cgtagtgaat tgtacagctg ttgtaataat gacctatttc 60  
 ta 62  
 <210> 397  
 <211> 277  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 397  
 taccctcttt tatatctaata gtagaaaaag cgaaattgaa tctggaaagc aaactgttgt 60  
 atatagtgtc ggtaacaatc atgaagagag agccgggctg tcccctcagt aattcatittt 120  
 aaataacaaa ttatttataa ataaaattca tgccagagcc agctgaagag gccttccttc 180  
 atcaccactg aggccacccc caatctgggc cctctgtcca tctggcatgt ctctcccag 240  
 caagattcat ctgttcaatg ccatttgcgt ttcaata 277  
 <210> 398  
 <211> 203  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 398  
 ttttccaac tctatagcta gattttaaag tcccagtaaa attttgtaaa caaaatcata 60  
 taagaaaagg caaggctggc tcttcctat ggtcctttag tggagctata ttgcataga 120  
 tcctagacaa atgatgcaaa acaaattccc tccaatttcc actagcaatc tccctaattc 180  
 gctcaaccct tacataagca tca 203  
 <210> 399  
 <211> 75  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 399  
 agaacctgag tataaattta ctttctcaaa ttcttgccat gagagggtga tgagttaatt 60

aaaggagaag attcc 75

<210> 400

<211> 248

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

aaaaactcaa cctatctggg gttttatatt aatggataaa aatgtaattt ttttaaggta 60

gcaacttatt tccaaattaa tatagatgaa aaatagatac caattagact aaattgaaag 120

ctttttgttc tatatttgca tagcctttga aatatttctt agtgcctagg aggtctgggg 180

attcctcttt cgtgggtggc actaacctta ctgatgcag ataaaatcac ttgtcaatgc 240

aaaatgtg 248

<210> 401

<211> 174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (78)..(78)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (96)..(96)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (123)..(123)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 401

acgagccctc tcacagtgga atggagngca cggctctgaat ctgcacagag caagatgctg 60

agtggagtgc ggggcttngt gctgggcctg ctcttncttg gggccgggct gttcatctac 120

ttnaggaatc agaaaggaca ctctggactt cagccaacag gattcctgaa ctga 174

<210> 402

<211> 251

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 402  
 agagagtgga catttgctcg gaaactccta acatatgccc ccattctgga gagaacacag 60  
 agtacgacac aatccctcac actaatagaa caatcctaaa ggaagatcca gcaaatacgg 120  
 ttactccac tgtggaaata ccgaaaaaga tggaataatcc ccactcactg ctcacgatgc 180  
 cagacacacc aaggctatatt gcctatgaga atgttatcta gacagcagtg cactgcccct 240  
 aagtctctgc t 251

<210> 403  
 <211> 88  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 403  
 gccctcatgg ttggcatcac atatgcctgc atgccattaa caccagctgg ccctaccct 60  
 ataatgatcc tggctcctaa attaatat 88

<210> 404  
 <211> 284  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 404  
 aactgaaatg tcaacctgtg gactgtggca ttctgaatc cattgagaat ggtaaagttg 60  
 aagaccaga gagcactttg ttgtgtctg tcattccgcta cacttgtgag gagccatatt 120  
 actacatgga aaatggagga ggtggggagt atcactgtgc tggtaacggg agctgggtga 180  
 atgaggtgct gggcccgag ctgccgaaat gtgttcagtc ctgtggagtc cccagagaac 240  
 cctttgaaga aaaacagagg ataattggag gatccgatgc agat 284

<210> 405  
 <211> 214  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 405  
 gacttattcc cgtgactga gtttttgagg ggtaccagg aaagcgctc caaccetage 60  
 aaaagtgcaa gatggggagt gagaggctgg gaatggagg gcagagccag gaagatcccc 120  
 cagaaaaaga agctacagaa gaaactgggg ctctccagg gtggcagcaa caataaatag 180

acacgcacgg cagccacagc ttgggtgtgt gttc 214

<210> 406

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

gaatggcagt accagaaggc attgggttaag tgtcccagga accacacaag cagtgactcc 60

taaagaagtt ca 72

<210> 407

<211> 180

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

gtttccttaa aggtcagaac atcaggccaa agtacaacgt ttaatttcag aacttgcttt 60

ccaatttacg cattttcaat ttgctctccc catttggtga gtcagaagaa gcagcattgc 120

ccagaaacag gtattacgta acatgcacat actttaaaaa gtactcatcc cttgttttct 180

<210> 408

<211> 173

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 408

gctgagtatg ttaagctctt tatgactgtt tttgtagtgg tatagagtac tgcagaatac 60

agtaagctgc tttattgtag catttcttga tgttgcttag tcacttattt cataaacaac 120

ttaatgtttt gaataatttc ttactaaaca ttttgttatt gggcaagtga ttg 173

<210> 409

<211> 243

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 409

aaaacttggc actttttcgt gtggatcttg ccacatttct gatcagaggt gtacactaac 60

atttcccccg agctcttggc ctttgcattt atttatacag tgccttgctc ggcgcccacc 120

acccctcaa gccccagcag ccctcaacag gcccgaggag ggaagtgtga gcgccttggt 180



atgacttaaa attggaatg tcatctaacc attaagtcac gtgtgaacac ataaggacgt 240

gtg 243

<210> 410

<211> 201

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 410

ccctgctgcc tctgacgta ggaattgagg agtgtccgc cttgtggctg agaactggac 60

agtggcaggg gctggagatg ggtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgcgcg 120

cgcgccagtg caagaccgag attgagggaa agcatgtctg ctgggtgtga ccatgtttcc 180

tctcaataaa gttcccctgt g 201

<210> 411

<211> 174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 411

tgggcgtccg ggcccccaat attcaagcac tcgcaccacg cactcatatt ccctcacccc 60

accatcacgg ccccaaagaa ggtcttcct ctcgcgaagt ccaccatac ggggtgactg 120

atgttgagc tacacctct cgcctccg gagctgcacc aggcgcgcga accc 174

<210> 412

<211> 259

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 412

ctacaacagg caggtactgc tgccaggggg ctttgaacta gtgcctgcta cccaggacac 60

ccgggccatg cccctggctg ggcagcctgg cacaagtga gaagaaggca gtgggaaaac 120

tgggtttatt tcaaggcagc agcctgagcc caggagcaga ggaccagtt gttataagc 180

gctgggagag gatgggcagc tcccactgcc ccagagcgga gctcgaagca cccaggttgc 240

ccacggaaaa tccaataaa 259

<210> 413

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 413  
 tttctggggt ctttgagctc caaaaaataa acatttcctt tgaggagag cccccccca 60  
 <210> 414  
 <211> 159  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 414  
 gagcttcctt cttcgttctt ggcaccatct tatgaaaagg gtccagatta agatttttga 60  
 ctgagtcatt ctaaagtaag ttgcaagacc catgatacta gaccactaaa tacttcatca 120  
 cacacctcct aagaataaga accaacatta tcacaccaa 159  
 <210> 415  
 <211> 278  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 415  
 ggaagccatt atcctaaatg aactcactca gaaacagaaa accaaatacc acatgttctc 60  
 acttataagt agaagctaaa cattgagtac acatggatac aaagaaggga accgcagaca 120  
 ctggggccta cctgaggctg gagcatggaa ggagggtgag gatcaaaaaa ctacctatct 180

ggtactatgc tttttatctg gatgatgaaa taatctgtac aacaaaccct ggtgacatgc 240  
 aatttaccta tatagcaagc ctacacatgt gccctga 278  
 <210> 416  
 <211> 241  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 416  
 ttcccatctc gtccatgagc ctaggtcttg gagccttggtg ttggaggctg ctgtgatgtc 60  
 aggaacgggg atctttctag cttttggcca ctctctggga cctcacgccc ctgttgacag 120  
 atggagattg ggcagcaggg ccttgctgca ttgttatctg ctgttccgac ttggtttgtc 180  
 ttgtccaagg gtgacgaaag agccaggcac cagggtctca tgggatgagg tccaactttt 240

t 241  
 <210> 417  
 <211> 283

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 417  
 gtgagaggta acactctaaa tagcccatTT catgtcaag acatccaagt caaagaaacc 60  
 caatagcaca ggtgagtccc ctctgttccc cccaacacc ccactcacat cagggccctt 120  
 gccctggagt gtcaccttta ttagctgtga gagacacccc agagccctgg gcactgtcag 180  
 tgattggggt agaacaaaaa caggacctgg tcagagccca cagatgtggc tagaggaact 240  
 gtggggtggt gagctccctc atagctcct gaccacaata tcc 283

<210> 418  
 <211> 186  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 418  
 gagacttgta tgaagatgg ctgtgcctct gccgtgtctc cccaccgggc tgggagctct 60  
 gcagagcagg aaacatgact cgtatatgtc tcaggtccct gcagggccaa gcacctagcc 120  
 tcgctcttgg caggtaacta gcgaatgaat gctgtatatg ttgggtgcaa agttccctac 180  
 ttctctg 186

<210> 419  
 <211> 267  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 419  
 gcatttcaaa gtgacttcta tgaagctttt tttttaatgt gaaattttca gaatgttgtt 60  
 tttttcatgt agatactcca ggaagagtta agcactgctt tcagttttaa tatccacctt 120  
 gaggggtcgc tgcttgaggg ctcttatccc aggggacttt ttaattcgga tgttacttaa 180  
 tgtggcttct ctaatgtagt ttctttgatt accgactaca caattatgta ccatcacagt 240  
 attagtggaa aagtlaccatg tgattta 267

<210> 420  
 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 420  
 tgcttataca cttacacttt atgcacaaaa ttaggggtta taata 45

<210> 421

<211> 241

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

aactggacce tgctgttctc catctttctca gtcagttgtt tcaagtgttc ctgataactc	60
ctctcttctt gtccatcat ctgctcattc tttctttgca tttcctgcaa catttttgct	120
gaagcctgtg cagactcagc tttcacaagt tccacttcaa tctccttttc tttttctgtg	180
agagtctggg ctgtctggag aattgcatca gtcatagact ccttggattt caagtatgtc	240
t	241

<210> 422

<211> 159

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 422

gagcttccct cttcgttctt ggcaccatct tatgaaaagg gtccagatta agatttttga	60
ctgagtcatt ctaaagtaag ttgcaagacc catgatacta gaccactaaa tacttcatca	120
cacacctcct aagaataaga accaacatta tcacaccaa	159

<210> 423

<211> 107

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 423

tactcccag gctctgtaca ttgtgccac atactcctgc cagcttgggg gagtgttctt	60
tcacctcac agtatttatt atctgcacc acctcactgt tcccat	107

<210> 424

<211> 273

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 424

tagaagatga cctcgttccg gagctgggta tttcaaattt gctttcatcc agccactgcc	60
caaagccatt ttctgccta ctggatgctt acagtactg tggatacggg ggttccttt	120

ccccattcag tgacatgtcc tctttgcttg gtgtaaacca ttcttgggag gacacttttg 180  
ccaatgaact ctttcccag ctgattagtg tctaaggaat gatccaatac tgttgccctt 240  
ttccttgact attacactgc ctggaggata gca 273  
<210> 425  
<211> 228  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 425  
atgtaggaga acgtgcccta ttcacacttt gggaagacgc taatttgtga catTTTTTTT 60  
tcaagcctgc catcaaggac atttttaag acccaactgg catgagttgg ggtaatttcc 120  
tattattttc attttgaca acttttttaa cttatatctt ttatagagga ttccccaaaa 180  
tgtgtcctc atttttggcc tctcatgttc caaacctcat tgaataaa 228  
<210> 426  
<211> 286  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 426  
gctgtgttg ccctcacttg ggattctcag cagttacatg aaagtgtgc tgataatctc 60  
ttctcttgta ccaatttag tcaggcagaa aatggtaaac atgagggtgc tcttgtgact 120  
taatttttgt tcaagggact aaattgctta tgtttattcc ctgtcagcgg agtgagaaat 180  
gtcattcatc aataaaccaa agccaatagc tggagaattg agatctggtt gaaagtgggt 240  
tatggtttac atgctgtact atcctgagga attgcgagat attgct 286  
<210> 427  
<211> 266  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220><221> misc\_feature  
<222> (214)..(214)  
<223> n is a, c, g, or t  
<400> 427  
ccctgcgcct atcaggtcgt gagtcagggt gtctacaagt cccgggcccc ccagttcacg 60  
attctggcgc ggacttcgct cccccaagac aacactcgga agccagggcc cgcggcctac 120  
aacgtggatc agcaccggaa gccccgcggc tggagtctcg ggatccggca ctcggtactac 180

ctggccccgc tggtagccga cgcggacaac tganccgcca ggcgaggagcg gccccacacg	240
tgttttgctta aagtctgcga gtccgc	266
<210> 428	
<211> 270	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 428	
ccaggctga gagacacgtg aaggaagatg atgggaggaa aagcccagga gaagtccac	60
cagggaccag cccagcctgc atacttgcca ctggccacc aggactcctt gttctgctct	120
ggcaagagac tactctgcct gaacactgct tctcctggac cctggaagca gggactgggt	180
gagggagtgg ggaggtggta agaacacgtg acaactctg aatattggac attttaaca	240
cttacaataaatccaagac tgtcatattt	270
<210> 429	
<211> 227	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 429	
gaagatgaag ccccatgctc agtccctcc catccccac gcagctccac cccagtcca	60
agccaccagc tgtttgctcc tggtagggagg tggcctctc agccctcct ttctgacctt	120
taacctcact ctacattgc accgtgacc aaccttcac cctcctgga aagcaggcct	180
gatggcttcc cactggcctc caccacctga ccagagtgtt ctcttca	227
<210> 430	
<211> 279	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 430	
gcatttgctg tgtttcgtta gcattggct ccaggacaga cttcaactt ccaaattgga	60
tactgtgcc aagaagtgc tctgaagtca gtttctatca tttgctctt tgattcaaag	120
cactgtttct ctactgggc ctccaacct gttccctttt ttttagcacc acaaataatc	180
aaaacccaac atgactgttt gtttcccttt aaaaatatgc accaaatcat ctctcatcac	240
ttttctttga gggttttagt agacagtagg agttaataa	279
<210> 431	

<211> 123  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (52)..(52)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 431  
 gcggactcgc agactttaag caaacacgtg tggggccgct cccgcctggg tngcagttgt 60  
  
 ccgcgtcggg caccagcggg gccaggtagt ccgagtgccg gatcccgaaa ctccagccgc 120  
 ggg 123  
 <210> 432  
 <211> 82  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 432  
 gtgctcagta gtcagactgg atagtccgtt ttgtcttata cgttagccgt ggggatttag 60  
 caggaagctg tgagagcagt tt 82  
 <210> 433  
 <211> 151  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 433  
 acacagaaga gtgacatgtt taaaacctc aagccagcct tgctcctggc tggggcctgt 60  
  
 tgaagatgct tgtatatttac ttttcattg taattgctat cgccatcaca gctgaacttg 120  
 ttgagatccc cgtgttactg cctatcagca t 151  
 <210> 434  
 <211> 82  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 434  
 tttaaaatac tcagaggaca ggatcactgt ggaatcgaat cagaagtggg ggctggaatt 60  
 ccacgcaccg atcagtactg gg 82  
 <210> 435

<211> 109  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 435  
 aagagaagac tcacagtatc aggtctactg aaggagatac ggtgattcct gttcttggct 60  
  
 ttgtagattc atctggtata aacagcactc ctgagttatg accttttga 109  
 <210> 436  
 <211> 118  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 436  
 ttggaagatt agaaatttag ccgtaggtaa agaatacaaa ggaaaaataa ttttaaaatc 60  
 atcaaccaga tcaacaaaat atatgttaat gccgagactt tgaattagag tgcgaatt 118  
 <210> 437  
 <211> 242  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 437  
 catcttctag cagatctttt tcagttaaga ttacttggtc ttccatgtat tcatatttag 60  
 ccagctcctt gatcagccgc agtatgtcac tgcagtcggc ggcagtggct gggcggatca 120  
  
 cgaatttagc cattttcgtc ttttgctttt cttccctttg cggaccaggc cctgtactt 180  
 gaacagtagg aggaggtggt tcttcattcg tctcccggga gcgtcctctt ctcagtcagg 240  
 ct 242  
 <210> 438  
 <211> 34  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 438  
 gaaatcattg tgggattgct agctttccct cttta 34  
 <210> 439  
 <211> 272  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<400> 439  
caacctctta caaccaggc attcctttct atcgataatt actctttcaa ccaattgcc 60  
  
atcagaaaat tgttatact acctataatc tagaagcccc cacatcaagt tgttttgcct 120  
ttctggacag gaccaatgta tatcttaaat gtatttgatt gatctctcat gtctccctaa 180  
aatgtataaa accacgctgt tccccgacca cctggagcac atgttctcag ggtctcctga 240  
gggctgtgtc acaggccatg ttcaattaca tt 272  
  
<210> 440  
<211> 189  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 440  
ccctgcagag aatcacgtcc tggaactgca tgttcttgcg actcttgga cticatttta 60  
acttctcgct gccccagcca tgttttcaac catggcatcc ctccccaat tagttccctg 120  
  
tcacctcgt caaccttctc tgtaagtgcc tgtaagctt gcccttgctt aagaactcaa 180  
aacatagct 189  
  
<210> 441  
<211> 163  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 441  
tgagcagact gcacccaag ctcccgactc caggctccct gatcttgggg cctgtttccc 60  
atgggattca agaggacag cccagcttt gtgtgtgttt aagcttagga atgccttta 120  
tggaagggc tatgtgggag agtcagctat ctgtctggt ttt 163  
  
<210> 442  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<220><221> misc\_feature  
<222> (75)..(75)  
<223> n is a, c, g, or t  
<220><221> misc\_feature  
<222> (262)..(262)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 442

atgggtgtag atcaaggcag gagcaggaac caaaaagaaa ggcataaaca taagaaaaaa	60
aatggaaggg gtggnaaaca gagtacaata acatgagtaa tttgatgggg gctattatga	120
actgagaaat gaactttgaa aagtatcttg gggccaaatc atgtagactc ttgagtgatg	180
tgtaaggaa tgctatgagt gctgagaggg catcagaagt ccttgagagc ctccagagaa	240
aggctcttaa aaatgcagcg cnatctccag tgacagaaga tactgctaga aatctg	296

<210> 443

<211> 246

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 443

tgtacagatt caagcaatgg atgcaaggaa catgctgtat gtaatagaag aaagaagtcc	60
acgttttcgg cagaagtagt gagtcagtgt ggaagagagg tgagggtgtg ctttactttt	120
tgataaagag aaagatgttt actcataaac ccttcaaaag gtattaacaa atgtttacca	180
aacctattgc tttattttaa aaacataatt tgtgttttct atttgaaga tctgacattt	240
cgaggc	246

<210> 444

<211> 121

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 444

ggcagcgacc cggaacagc gtatcactga gaccgagtcg ccttatcagg agctccaggg	60
tcagaggtcg gatgtctaca gcgacctcaa cacacagagg ccgtattaca aatgagcccg	120
a	121

<210> 445

<211> 262

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 445

tggtgaccag ttctcggttt catagttttt actatcagtt tgcctttggg attctttgaa	60
agctcttgag gctttttccg cagcttctag gagatgtgtt aggtcattaa cagtaatgct	120

cctacagttt ttgttccat ccaaccacca ttgatttca cttttgtaga cttgacctag 180

tgatatcgaa atataggaat ttttaggtgc tttcattttg gcctgacgtg cccagtcag 240

agctgtgtta aagtccttct ct 262

<210> 446

<211> 226

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 446

gtcattcaca actgatttca agagtcacct tcaccaggaa gtcttccttg accaccatca 60

ttcctgcctg attagagggc ttcctcatgg taatatgtgt tctcaagttt tcagtgtcaa 120

ggaatgcat cccagaagct cattttcaga tgcacaacag ccagaacagt ctcaagcagc 180

attctagagc ttggaattta agaactacgc attgcctata aagtga 226

<210> 447

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 447

agagctcttg agtgggctag tgactcccc tgcagcctgg tggagatggt gtgaggagcg 60

aagagccctc tgctctagga tttgggttga aaaacagaga gagaagtggg gagttgccac 120

aggagctaac acgtctgggag gcagttgggg gcgggtgaac tttgtgtagc cgaggccgca 180

ccctccctca ttccaggctc attcattttc atgctccatt gccagactct tgctgggagc 240

ccgtccagaa tgcctccca ataaaactcc at 272

<210> 448

<211> 151

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 448

tagggattaa ctctctgtat gctgcaactc atgaacttgg ccattctttg ggtatgggac 60

attcctctga tcctaagca gtgatgtatc caacctatgg aaatggagat ccccaaaatt 120

ttaaactttc ccaggatgat attaaaggca t 151

<210> 449

<211> 243

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 449  
 tccccctgctt gaacactgaa gggcaggtgg tgggccatgg ccatgggtccc cagctgagga 60  
 gcaggtgtcc ctgagaaccc aaacttccca gagagtatgt gagaaccaac caatgaaaac 120  
 agtcccacgc ctcttaccgc gtaagtaaac agtcagaaaa ttagcatgaa agcagtttag 180  
  
 cattgggagg aagctcagat ctctagagct gtcttgtcgc cgcccaggat tgacctgtgt 240  
 gta 243  
 <210> 450  
 <211> 82  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 450  
 cagatgttgg tatctgcagg gatcctggaa ccaaaccct gcagatacta agggctgacg 60  
 atctaggtaa gactggattt aa 82  
 <210> 451  
 <211> 236  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 451  
 actctcaggc tgcgtccagc gacagtgcc agggctctga tgtgtctctc acagcttgaa 60  
  
 aagcctgaga cagctgtctt gtgagggact gagatgcagg atttcttcac gcctccccctt 120  
 tgtgacttca agagcctctg gcattctttt ctgcaaaggc acctgaatgt gtctgcgtcc 180  
 ctgttagcat aatgtgagga ggtggagaga cagcccaccc ttgtgtccac tgtgac 236  
 <210> 452  
 <211> 119  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 452  
 gccagagaga ccaagtgtta tgtaagaagt agtgtcggct gtgtagaacc actgactaca 60  
 caggccgaag ttactgagaa cttggacaga aaaaatagcc agcaagtgtt caaactact 119  
 <210> 453  
 <211> 264

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 453

gccaacagca tcttttcgg gttcctgctc ttccagata tggaggcctg acctgtgggc	60
tgcttcatat ccaccccgcc tccccctgcc agcaacgctc actctacccc caacaccacc	120
ccttgcccag ccaatgcaca cagtagggct tggatgaatgc tgctgagtga atgagtaaat	180
aaacttttca aggccaaggg acagtgggtt aattcaactc tgtgtcccag cacctggcac	240
accagaagtg ccatgctcag aaat	264

<210> 454

<211> 273

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 454

ttcaaaacta atgatgctac catgcctctc caacatttcc aacccctga cattatcttg	60
gacccatagg ttctccatc caattctttg aatttcccag tctcccctat gtaaaactta	120
gcaacttggg ggacctcatt cctgggacta tgctgtaacc aaattattgt ccaaggctat	180
atttttggga tgaatataat ttgaggaagg gagttaaaga cctcctggg gctctcagt	240
tgccatagag gacagcaact ggtgattgtt tca	273

<210> 455

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 455

acttacatac tagcttccaa ggacaggtgg aggtagggcc agcctggcgg gagtggagaa	60
gcccagtctg tctatgtaa gggacaaagc caggtttaat ggtactgggt agggggcact	120
gccaaagaaa taagctaggg tactgggtcc agctactact ttggtgggat tcaggtagt	180
ctccatgcac ttcatatgtt acccagtgtt ctgtgtactt ccaaggagaa ccaagaatgg	240
ctctgtcaca ctggaagcca ggtttgatca ataaa	275

<210> 456

<211> 261

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 456

tcactccac ctgttactgc tgggagtcaa gtcagctagg aaggaagcag gacatttttt 60

caaacagcaa gtggggccca tggaactgaa tctttactcc ttggtgcacc gcttttgtcg 120

tgcgttgcct tgctccgttt ttcccaaaaa gcactggcctt catcaaggcc accgacgatt 180

tcctgagtgc actgggaaat ttgggtatag gtcaggcttg gcagccttga tcccaggaga 240

gtactaatgg taacaagtca a 261

<210> 457

<211> 241

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 457

ttgttcccga ctagctgcct tgcacattat tttcattttc ctggaatttg atacagagag 60

caatttatag ccaattgata gcttatgctg tttcaatgta aattcgtggt aaataactta 120

ggaactgcct tttctttttc ttgaaaacc tacttataac tgttgctaata aagaatgtgt 180

attgttcagg acaacttgct tccatacagt tgggttgtaa cccatcatgct tggcccaaat 240

a 241

<210> 458

<211> 107

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 458

taaatataat atcgacacag tgctttccgt ggcaactgcat acaatctgag gcctcctctc 60

tcagttttta tatagatggc gagaacctaa gtttcagttg attttac 107

<210> 459

<211> 252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (180)..(182)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 459

gtggagcagt tggactgctc tctctgctct caggatgata ctgtgagaac aatttaaata 60

tgctaagcac atgtcaggaa acagttttgt ggcttttga cactcgctgt agccattccg 120

ttccatttca ggtgatttta ttcatttcat ttgtagaata aaataaatcc atttcacacn 180

nncacacaca cacacacaca cacacacaca caccctctat acaccactaa agcctcccat 240

taaaccata ga 252

<210> 460

<211> 96

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 460

tcgacacagt gctttccgtg gcactgcata caatctgagg cctcctctct cagtttttat 60

atagatggcg agaacctaag tttcagttga ttttac 96

<210> 461

<211> 181

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (43)..(44)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (78)..(79)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (99)..(99)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (110)..(110)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 461

gccagagaag cgattagaaa cccctgaggg ccgattactg acnncataaa tcatgagttt 60

gggggctttg cctgggtntt gttgtacca ggagacatng ttataaccan caacgtcact 120

gctggttcca gtgcaggaga tggatgatga ctgtccagga gaccagaca cggaggcagg 180

c 181

<210> 462

<211> 115  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 462  
 aggagctgag gtgctaccg gagccccatt cacccccacc tgcccacttg ggaatctgag 60  
 gcagaggagg gtgaggcctg tgtgccaacc ttgttcacat accaccttcg tcccc 115  
 <210> 463  
 <211> 53  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 463  
 aagcaagata tcaatgtagc agaattgcac ttgtgcctca cgaacataca taa 53  
 <210> 464  
 <211> 155  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 464  
 gttgttgatc atggatcata ctccccctgt ttttttgggt gagaagggat cgcagtttgg 60  
 aaactccggc ggctgcgtgc ggggtttcag tcccagctgt aggcttgtaa ataccgccc 120  
 cgccaaaccg catagagaac gtggcagcaa gctga 155  
 <210> 465  
 <211> 190  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 465  
 cacagggaat tcagggttac aaatcttctt gatccacttc tctcaggatc cctctcttc 60  
 ctacccttcc tcaccacttc cctcagtcct aactcctttt cctatttcc ttctctctct 120  
 gtctttaag cctgcctctt ccaggaagac cccctattg ctgctggggc tccccattg 180  
 ctactttgc 190  
 <210> 466  
 <211> 63  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<400> 466	
attagaacct tagtataaat ttactttctc aaattcttgc catgagaggt tgatgagtta	60
att	63
<210> 467	
<211> 281	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 467	
ggagacagat ggagggtacc ctatttaciaa ctgagtcagc caagccactg atgggaatat	60
acagatttag gtgctaaacc atttattttc cacggatgag tcacaatttg aagaatcaaa	120
cttccatcct gaaaatttat atgtttcaaa accacttgcc atcctgttag attgccagtt	180
cctgggacca ggctcagac tgtgaagtat atatcctcca gcattcagtc cagggggagc	240
cacggaaacc atgtttttgc ttaagccatt aaagtcagag a	281
<210> 468	
<211> 239	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 468	
agatgcgctc gagaccacag ggcctttcac ctccctcagc ttcttgcatt gaccacatt	60
actggccagt ctgcatcctt gcctagacca ttctccctc caggagagccc accctgacct	120
acccccactg cccccctcc ccatgggttc tctccttct ctgaacttct ttaggagtca	180
ctgcttgtgt ggttcttggg acacttaacc aatgccttct ggtactgcca ttctttttt	239
<210> 469	
<211> 196	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 469	
gcctttaaga taccttgatg aagacctgga ctattgaatg gagcagaaat tcacctctct	60
cactgactat tacagttgca tttttatgga gttcttcttc tcctaggatt cctaagactg	120
ctgctgaatt tataaaaatt aagtttgtga atgtgactac ttagtggtgt atatgagact	180
ttcaaggga ttaaat	196
<210> 470	

<211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 470  
 agtctgccta tgatctttga atgagctttt taaggaag 38  
 <210> 471  
 <211> 110  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 471  
 tttaacttga ggggtgtagag gtcctccacg cttgtttgcc tgaaagtaat ataatgatgc 60  
 tgtctgaaca ggttttactg cttgctttcc aagtaaaggt taattatgat 110  
 <210> 472  
 <211> 173  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 472  
 tatattccct ctttgaaca aagacattgg ttgccaag gactacaaat aaaccaacgg 60  
 gaaaaaagaa aggttccagt ttgtctgaa aattctgatt aagcctctgg gccctacagc 120  
 ctggagaacc tggagaatcc tacaccaca gaaccggct ttgtcccaa aga 173  
 <210> 473  
 <211> 82  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 473  
 gtattttaag atggctatcc agataatcct gaacactgtg tattatttt atttagacta 60  
 ccagcaaaga ttaaagcatg aa 82  
 <210> 474  
 <211> 266  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 474  
 gcttggggaa caatgatggt gcacaaaggc ttagatttgc cttgtctcaa aataaggaat 60

ttttagtagtg ttttcaaaaa taattcaaca aagaaacaat acaaaaagtg ggtagaatta 120

cctatcacat ttcccaatct tgactattca gaatgctgtt tatttagtga tgaggattag 180

cacttgattg aagattcttt taaaatacta tcagttaaac atttaatatg attatgatta 240

atgtattcat tatgctacag aactga 266

<210> 475

<211> 115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 475

cagaaagcca agtggactca acggagaggc cagcaagttt caggaaatgg tgcatttgg 60

gaacaaggag tcgtcagaaa ctccagacca gtttatgaca gctgatgaga caagg 115

<210> 476

<211> 262

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 476

gttcacccgg tgaactatit atgagtictt ttggtgtgaa gaaagggtc atgttgcatt 60

tccagccatt gctacaaaga acctttatit gttcagtaac ggtagaaaat ccttcccgat 120

taaaaacttc agacttgctg aatatcctgc aatgtcaaga tgaccgatgt tgagttgggt 180

ggatttgcta acgagtca tttgaacatg aggctattgg aaccaatag gcgtcattga 240

tggcggcaag ccatagcttt ca 262

<210> 477

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 477

ggggagccag gcttccctca cgcagcctgt ggtggatgtg ggaaggagat caacttctcc 60

tcactctggg acagacgatg tatggaaaact aaaa 94

<210> 478

<211> 114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 478

ctgcacagct cagcacaaca ttccaagctc aaaatagaag cttctcagt gagtccagc	60
acgcccagag gactgttaat aacgatgac catgtgtttt actctaaagt gcta	114
<210> 479	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 479	
cagggactgg ctatccaag acctggcaga tgtggct	37
<210> 480	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 480	
gtgaaagga agtagaacg aaacaagatt agtctgagt taacaatggc tgcaagctgg	60
atacatggaa ttca	74
<210> 481	
<211> 201	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 481	
tggatgaatgc gtgctgcca ggaccagtga agacagacat ggatgggaaa gacagcatca	60
ggactgtgga ggagggggct gagaccctg tctacttggc cctcttgctt ccagatgcca	120
ctgagccaca aggccagttg gtccatgaca aagtgtgca aaactggtaa acgtctgctt	180
cggagcttgc tgcttaataa a	201
<210> 482	
<211> 217	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 482	
atgctgtggt tggatcaagg actcattcct gccttggaga aaatacttca accagagcag	60
ggagcctggg ggtgtcgggg caggaggctg gggatggggg tgggatatga gggatggcatg	120
cagctgaggg cagggccagg gctggtgtcc ctaagggtgt acagactctt gtgaatattt	180
gtattttcca gatggaataa aaaggcccggt gtaatta	217

<210> 483

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 483

ttctgtgcct cagccgttct tgacatcaag aat 33

<210> 484

<211> 222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 484

gacacagtgc ggttgacceca gggctgtctc cctccagagc ctccctccgg acaatgagtc 60

ccccctcttg tctcccaccc tgagattggg catgggggtgc ggtgtggggg gcatgtgctg 120

cctgttggtta tgggtttttt ttgcgggggg ggttgctttt ttctggggtc ttgagctcc 180

aaaaaataaa cacttccttt gagggagagc acaccttccc aa 222

<210> 485

<211> 278

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 485

tgagaggcaa gagtgttcc tgcccttccc tttgtgactt gaagaaccct gactttgttt 60

ctgcaaaggc acctgcatgt gtctgtgttc gtgtaggcat aatgtgagga ggtggggaga 120

gcacccacc cccatgtcca ccatgaccct ctcccacgc tgacctgtgc tccctctcca 180

atcatctttc ctgttcaga gaggtggggc tgaggtgtct ccatctctgt ctcaacttca 240

tggtgcactg agctgtaact ttttccttcc ctattaaa 278

<210> 486

<211> 199

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (113)..(113)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature  
 <222> (115)..(115)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (122)..(122)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 486  
 aagggagccg ggaggatggg ctgcagctgt ggaggagggt ttcagaggag agaggtcgga 60  
 gagcagaggc ctgagaagcc agaggcaggt ggagagaggg tggaaagtga gcntnagcgg 120  
 gncttgggct ggagccgcac acgctctcct cccatgttaa atagcacctt tagaaaaatt 180  
 cacaagtccc catccacat 199  
 <210> 487  
  
 <211> 168  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 487  
 aagaaaagga gaagcactac aagcttttga aaaatggaaa gagaaaaaga tggaatatct 60  
 taaagagaaa aatagaaagg agagagaata tgaaagagca aagaaacaga aagaggagga 120  
 aactgttgcc gagaaaaaga aagataattt aactgctgtt gagaaatg 168  
 <210> 488  
 <211> 66  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 488  
 ggagaaccac cccaccccca atgtccacca tgacctctt cccaacgtg aacctgtgct 60  
 ccctcc 66  
  
 <210> 489  
 <211> 185  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 489  
 ttgacagggtg ggcccagtga acttttccag taaatgaagc aagcactgaa taaaaacctc 60  
 ctgaactggg aacaaagatc tacaggcaag caagatgccc acacaacagg ctatttttct 120

gtgaaggaac caactgatct cccccaccct tggattagag ttctgtctct accttaccca 180  
cagat 185  
<210> 490  
<211> 160  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 490  
gaaaatgggc tcttgacacc aacattgaaa gcaaagcgag gagagctttc caaatacttt 60  
cggacccaaa ttgacagcct gtatgagcac atccaggatt aggataaggt acttaagtac 120  
ctgccggccc actgtgcact gcttgtgaga aaatggatta 160  
<210> 491  
<211> 239  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 491  
aagaacaact cctcaccagt tcctcctgag gctgggagga ccgggatgct ggattctgtt 60  
ttccgaagtc actgcagcgg atgatggaac tgaatcgata cgggtgtttc tgtccctcct 120  
actttccttc acaccagaca gcccctcatg tctccaggac aggacaggac tacagacaac 180  
tctttcttta aataaattaa gtctttacaa taaaaacaca actgcaaagt accttcata 239  
<210> 492  
<211> 244  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 492  
cactccccgg actattgcc aagaagggca agggatgagt caagaagtg agacccttc 60  
cgggtgggcac gtgggccagg ctgtgtgaga tgttggatgt ttggtactgt ccatgtctgg 120  
gtgtgtgcct attacctcag catttctcac aaagtgtacc atgtagcatg ttttgtgtat 180  
ataaaaggga gggttttttt aaaaatatat tcccagatta tccttgtaat gacacgaatc 240  
tgca 244  
<210> 493  
<211> 192  
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 493

agatcatccg ccagcgggaa caacgcgttg gagctctccc agctggagta acagatcctg	60
gaaccaacag ccgacatgtt gcaccttgcc cgcaagtaca aggaccctgg agcacaagtc	120
cccgccccctg ggcccattgg cccccaaccc aatcaaaaat ctttccccca ccttgaggaa	180
gcactgcccc aa	192

<210> 494

<211> 214

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 494

ggatcttgat gcctgaaaat cccaagattg gtacttggca aactgaaaga aatctagaaa	60
accctagaga tcaggcatct gtggccagct aactgggtcat acaaatggat tgttgtggtg	120

aacttgata gtattaatcc tgagatgctg tccccctcca cccccacccc cacaaaaaaa	180
ataaataaag tagtattaag ttagcctcat acaa	214

<210> 495

<211> 164

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 495

ccatggcaat gcgggtgact cctttacatg gcacaacggc aagcagttca ccacctgga	60
cagagatcat gatgtctaca caggaaactg tgcccactac cagaaggag gctggtggtg	120
taacgcctgt gccactcca acctcaacgg ggtctggtac cgcg	164

<210> 496

<211> 249

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (128)..(128)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 496

attgactatt gactcgtgca tagaatccaa tgctgtaatt agaaagtaat ctgtgactag	60
---	----



aatagacctt tgcctctgtt agtagccctg ttgccatgtt caggctttta aaaaatgctt	120
ttgtgtcncc aaatatactt ataaagaaaa caaaatttct gttcagaggc ctctgaaact	180
tggctttctt acatgtgggt gggtttatgtg acaatcccta tgaaatgagt ggacgtatga	240
tttttgaat	249
<210> 497	
<211> 270	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 497	
ctctcttctt tctgtctatt gactactgtg cagactcagc tggatttttag ataatcttta	60
taatatcaca atgggtttcca tggagatgga tcatgatgtc acaaaagtag atatatattc	120
tttggatact gaaaaatcaa agggcaatag agggaggaag agaagaattt tcaaaactggt	180
atatagagga gggggaaatc tagagaacag gaaagaaaac taagaaaggg tgtgagtga	240
acagagaaat ggctattcaa aggctattca	270
<210> 498	
<211> 256	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 498	
tgtggaccag aaacaggcca ctctccctgc tgcagggtgtt gcttagcaat caaaaagcaa	60
atcctctttc taactgggct gtgccacagt taaagtttca taaacctaac catgctctgc	120
ccaccttttag aggaggaagt taaactcagc cctaaaaaaa ttatagaaaa gtacacatct	180
gctaataaaa ttggttgata tggatatttca ataaaggctc agtttaaaaa ccagcgctta	240
aggcagtata atctct	256
<210> 499	
<211> 229	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 499	
ataggggcct caattcagcc cttgacagtg tggttcagga atgcagttcc aaaatacact	60
catgtttacct aagccttgag ttccctcaggt gggcctctga gggccagcag ggaagacaag	120
gtcagccagc tttaggcttg ggtgtggact tgggtggccac cattactagt ttaataagat	180

cttactggtg gcttaggcaa gttggctgtt cctcaggagg ttattggca 229

<210> 500

<211> 210

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 500

cctcacattg aggaacactg cttatcaaga gtttcaggag accccaacgt tgagaattca 60

gttctgagcc atcccaactt cttaggattg ttgtgcggtg gttaaaactt tcttgtaag 120

agtttttag atctttggac gaaaggtttc tggataaatt tatacacaa attagtaagg 180

gtttcatagt aaggtaggctt tcttttcctt 210

<210> 501

<211> 289

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

aacagtcatt ctgtcgttat ccaccaatt ttcaaatca agcccatgt aaatagtcat 60

ttccataaat cctgtcaaga aaattaattt ttaggttaca gtcattggtt ttattgtagt 120

cctcctaate ctgtgtgaca tagatccttt ggaaagtgg tgctaccagt tgggaagtgc 180

cccagcaggc cccgtggttg tctggctttg ttgactgtct gaatgcaaca cgttgacaat 240

gggttagctg ctttggtttt agggttattc tccttatgcc tcatgcaaa 289

<210> 502

<211> 198

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 502

aaatcctctt tctaaactggg ctgtgccaca gttaaagttt cataaaccta accatgctct 60

gcccaccttt agaggaggaa gttaaactca gcctaataa aattatagaa aagtacacat 120

ctgctaataa aattggttga tatggtattt caataaaggc tcagttttaa aaccagcgct 180

taaggcagta taatctct 198

<210> 503

<211> 172

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 503

gttaacttac ttaaagtcatt gtcgaagaa agatcaaacc catgaatgct tagtagctaa 60

ggctagtgtt caaaagcact ttaaaagaca tttgtccac attttgaaa agaaaatatt 120

tgcatgttta attcataatt taggctatct ttgagtatac tgtaaagtc tg 172

<210> 504

<211> 220

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 504

aaggataaac aaggcctgcg tccagacaga gttgtttctc tgaaacattg ctggcttctt 60

ctgagtttga ttcagctgtt ctctgatgaa attcaggga aacttgctt cagagatatac 120

tctcaaattt tactaatctt cagctttagt tggtaacat tcattccaca aatatcaatt 180

gaactcctac tgtgggcctg gtgggtgtct gactgctgaa 220

<210> 505

<211> 205

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 505

aacaaagtta tgttctagta tggttttaaa agtcttcctt tttggttatt tggaaaatag 60

tgcaaactgt cggtctagtg gttatggcca aaggcagagc aaaggagtg cggccttagc 120

cagccccagc cagctgcat tgcctccacg ctctgtgtgg tcttgacca atgccagaa 180

aagcaagggt cccactttc tacct 205

<210> 506

<211> 177

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 506

aattcacttg gcttgcacac aacagagtta tccgtatctt ccacatgtga atgtcattgc 60

aagggtgact ctgacacac tacaaccga tggaccgtca agtccccag gagccccctg 120

gatggcagcg ttgcttcaga gtgtttcttg tttctggaat tcttgttag ggaactt 177

<210> 507

<211> 168

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 507  
 cagctttcag acagagccca cttagcttgt ccacatggat ttcaatgcc aatcctccatt 60  
 tttcctctcc agatattttt gggagtgaca aacattcttt catcctactt agcctaccta 120  
 gatatttcat gacgagttaa tgcattgtccg tggttgggtg cacctgta 168  
 <210> 508  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 508  
 tcatgacgag ttaatgcatg tccgtgggtg ggtgcacctg ta 42  
 <210> 509  
 <211> 250  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 509  
 gattttctcat gacgagttaa tgcattgtccg tggttgggtg cacctgtagt tctgtttatt 60  
 ggtcagtgga aatgaaaaaa aaaaaaaaaa aaagtctgcg ttcattgcag ttccagtttc 120  
 tcttccattc tgtgtcacag acaccaacac accactcatt ggaaaatgga aaaaaaaaaa 180  
 aaaaaaaaaa caaaaaaatg tacaatggat gcattgaaat tataatgta tgtataaatg 240  
 gtgcaacagt 250  
 <210> 510  
 <211> 225  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 510  
 ttctttctgg ccagttaat ttgcacagaa cttttctcag tttggtattt tttactgctt 60  
 ggagatccag aagagaatta gaaacaacat agcaaattaa aataggtttg tcaataatag 120  
 agctcagaca cctgtgtgct gtagattcac atacaggccg tgaacctaag tggggaaaat 180  
 cctacctatc caccttctgg ctagattacc tagcttagtg aaaag 225  
 <210> 511  
 <211> 210

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 511  
 cctacagaca cccatcgggt gggtaggagg aacagatttg agaaatgggc aggagatgta 60  
 ggagggaac taggttaccg cttatcagat ggcataaatt ttcaaggaga atcaaaatgc 120  
  
 aaaacttggg aataaatcat agcaatatca taattaatgt agtagtaata ttgctgttta 180  
 ttaatgctga agtgtggttt tcctaactgt 210  
 <210> 512  
 <211> 197  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 512  
 gggatgtacc tgaacctag tgagagtcac cctgactctg gggaagagcc gttcaaagat 60  
 gagaaagata aagtaatttg ccacccccaa cccctcacag gctagactat ccatggattt 120  
 cagtggggtg gtgagtcctc atgatccctg aacctctcct caaatggtga ctgttctggg 180  
 ggtcctttct ctgcctt 197  
  
 <210> 513  
 <211> 261  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 513  
 tcttttccat acactgtgtg ctatttgtgt taacatggaa gaggattcat tgtttttatt 60  
 tttatttttt taattttttc ttttttatta agctagcatc tgccccagtt ggtgttcaaa 120  
 tagcacttga ctctgcctgt gatatctgta tcttttctct aatcagagat acagaggttg 180  
 agtataaaat aaacctgctc agataggaca attaagtga ctgtacaatt ttcccagttt 240  
 acaggtctat acttaaggga a 261  
 <210> 514  
 <211> 253  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 514  
 gggcattcaa agttatcctt tggataatga tgatttaaaa ctttctttta ttatcccatg 60

tgctcagagt aaggggcaaa tgaatcagtt gtgaaatatg tgttccttgt aggacacagg 120  
 cactcttgag atctatagct tcaataaaaa ggtaatttat ttaaattact gcctctttaa 180  
 tttataatgt tttggggatt tttaataggc atgctctgta agggcactgg taatcagctg 240  
 tttctgattt tac 253

<210> 515

<211> 38

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 515

tgctgtaatt aagaaagcag tgtaaggctg ggcgagct 38

<210> 516

<211> 219

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 516

atgtctcgcc gcaagcaagg caaaccccaa cacttaagca aacgggaatt ctgccccgag 60  
 cctcttgaag ccattcttac agatgatgaa ccagaccacg gcccgttggg agctccagaa 120  
 ggggatcatg acctcctcac ctgtgggcag tgccagatga acttcccata gggggacatt 180  
 cttattttta tcgagcacia acggaacaa tgcaatggc 219

<210> 517

<211> 253

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 517

agcctaggcc tgcagcgcca ttttatttat attttttaaat aaaaagtaaa aacaaaaaaaa 60

cagaccaca ttggaacagt gaatcagtcc catagagagg gcccgtaggac catcgctgtc 120  
 atgagtgatg ccttgccctt tttgaaacca gccaacctaa ttacctgtat tgtggaaatg 180  
 cgcatgagtc cccaaccctt tgtttctata cattctatgt tgtcttttaa aaagtgtgct 240  
 taacattgac aca 253

<210> 518

<211> 298

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 518

ttagcatct tggagccgtg tcagctgcag agactggagt ccggggcatg atggggatgt 60

acctgaaacc tagtgagagt catcctgact ctggggaaga gccgttcaaa gatgagaaag 120

ataaagtaat ttgccacccc caaccctca caggctagac tatccatgga tttcagtggg 180

gtggtgagtc ctcatgatcc ctgaacctct cctcaaatgg tgactgttct gggggtcctt 240

tctctgcctt tctcaggggg taaccagagg tgggtggtgtg gtcactgtg actcgtca 298

<210> 519

<211> 259

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (143)..(144)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 519

aatgaaagct gtttgtcgta acttgaaatt ttatctttta ctatgggagt cactatttat 60

tattgcttat gtgccctgtt caaacagag gcacttaatt tgatctttta ttttctttg 120

tttttatatt ttttttatt tanntgacca aaggtcatta caacctggct ttttattgta 180

tttgtttctg gtcttttgta agttctattg gaaaaaccac tgtctgtgtt ttttggcag 240

ttgtctgcat taacctgtt 259

<210> 520

<211> 192

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 520

tgggactaga ggaaggactt aaactcatac ctaacttcac cttttgatct tgatgccct 60

gggtgtgtag tgccagtctt gagcccttgg tcatggggcc tttcctgtac cctcaggacc 120

cctgactcat ggctncccca cccccaacc ccatgccatt gccaatcttc taaatgcatt 180

cacaaacaca aa 192

<210> 521

<211> 136  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 521  
 tgcattgcttc caatttaaga ggtataaaat agtccttcga tgggtttttt attttgcctt 60  
 tctttgactg tgaatgacct tggccatttc ctcataatit ttggttattg tatttgcact 120  
 tgcacacctt gtctct 136  
 <210> 522  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 522  
 aggtgatgcc tggcttgaca cttctggtta ctc 33  
 <210> 523  
 <211> 243  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 523  
 aggattgagc gcaggagca aatcattcag gaaatatgga tgaacagtgg tttggacacc 60  
 tcgtcccaa gaaacatggg ccagttttac tgaaaaccac atgcatcttg atgcgatcgc 120  
 actttttgaa gaaggaagga tcccaaatgc cctccagtt ttggttcacc tgtaccttct 180  
 atgaaggaga attcgtcatg tcattcaaca ctcgtgaggc caggaagcta ttaaagggat 240  
 gtt 243  
 <210> 524  
 <211> 174  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 524  
 aaacaaaaca aaaggctggg cgcggtgact cagcttgta atcccagcac tttgggaggc 60  
 ctaggcaggc agatcacctg aggccaggag ttcgagacca gcctggccaa catagtgaat 120  
 gtctctacta aaaatacaaa aattagccgg atgtggtggc agtcacctgt aatc 174  
 <210> 525  
 <211> 51



<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 525  
 cagcctccaa cacaaggctc caagacctag gctcatggac gagatgggaa g 51  
 <210> 526  
 <211> 208  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 526  
 ttggccttgg cttttctagc ctatttacct gcaggctgag ccactctttt ccctttcccc 60  
 agcatcactc cccaaggaag agccaatgtt ttccacccat aatcctttct gccgaccct 120  
 agttcccttt gtcagccaa gcttgttatc agctttcagg gccatggttc acattagaat 180  
 aaaaggtagt aattagaaca ctttgcaa 208  
 <210> 527  
 <211> 211  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 527  
 accgaaagta ctgaccaagt gccaggaaga ggtcagccac atccctgctg tccacccggg 60  
 ttcatcagg cccaagtgcg acgagaacgg caactatctg ccactccagt gctatgggag 120  
 catcggtac tgctggtgtg tcttcccaaa cggcacggag gtccccaaca ccagaagccg 180  
 cgggcaccat aactgcagtg agtcactgga a 211  
 <210> 528  
 <211> 285  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 528  
 caagacctag gctcatggac gagatgggaa ggcacaggga gaagggataa ccctacaccc 60  
 agaccccagg ctggacatgc tgactgtcct ctcccctcca gcccttgcc ttggcttttc 120  
 tagcctatctt acctgcaggc tgagccactc tcttcccttt cccagcacc actccccaag 180  
 gaagagccaa tgttttccac ccataatcct ttctgcccac ccctagttcc ctctgctcag 240  
 ccaagcttgt tatcagcttt cagggccatg gttcacatta gaata 285

<210> 529

<211> 224

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 529

tcagtgcacg atgtccagc cacttgcc atcttcggt tctgataca aaaaaaaca	60
cgttcctttt ccatggaaag caggcaccc ttgttatttt gtatcgatga caactcttta	120
aacttatttt gctttttggc tttatgtatg tgtgtgggtg ggtgggactg actgccccac	180
tagaatgtaa gtcctatgag ggcaggaat cttgctttct tggt	224

<210> 530

<211> 267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 530

ggaggcagac aatgaccca cggctcctcc ttatgactcc attcaaactc acggttatga	60
aggcaggggc tcagtggccg ggtccctgag ctccctagag tcggccacca cagattcaga	120
cttggactat gattatctac agaactgggg acctcgtttt aagaaactag cagatttgta	180
tggttccaaa gacacttttg atgacgattc ttaacaataa cgatacaaat ttggccttaa	240
gaactgtgtc tggcgttctc aagaatc	267

<210> 531

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 531

ttgttactgc tgattcttgt aaatcttttt gcttctactt tcactttaaa ctaatacgtg	60
ccagatataa ctgtcttggt tcagtggag acgccctatt tctatgtcat ttttaatgta	120
tctatttgta caattttaaa gttcttattt tagtatacgt ataaatatca gtattctgac	180
atgtaagaaa atgttacggc atcacactta tattttatga acattgtact gttgctttaa	240
tatgagcttc aatataa	257

<210> 532

<211> 256

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 532

actgcattgc tggaccctct gtgaaactga agccttctct acttgTTTT atctcaagtg 60

aacctggaga agcaacaata atggaccttc tcccttagtc aaatagcctg tggacctccc 120

ctcatagtca gtctccaaaa acatgtatct ggaattaatt tattacaaag agaagtttag 180

tgtttcttct tttttacatg cgctcaatac tgactactgg ccagacacag caccatcctc 240

ttacaaacat catttc 256

<210> 533

<211> 260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 533

cttgaacatg ggaaggagtt gttgcagtaa gccaagatgt gccactgtac tccagcctgg 60

gagacagagt gagactctgt ctcaaaaaat gaatgaataa ataaataaat aaataataaa 120

aaagatgatt attaacaatg ccagttaata ttaacaatat taatagtatt atttattact 180

aatgccattt tticattttt gttaaagtat ttttattatt ttagtttaaa ttattattat 240

gagacaaaagg cctccatttc 260

<210> 534

<211> 273

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 534

ccttgaaaag cagtgtcaga gcagaattat aaggcatttt taatattccc tgttttaata 60

aaactttttt taigtgtgat tttttttat attttttgtc cgcacgtata tagatgtgga 120

tacataacat ttaacacggt tgcaatcaga gggtgatttg atttgtaac ttaatgtcac 180

atcataaaca ttttacatgc tgttatataa tglacataat catttttaat gactacataa 240

catcccatcc tattgacgaa tcattatgtc ctt 273

<210> 535

<211> 240

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (163)..(163)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 535

aagtatacag ctgtaagtaa ccctgtcncc atggatgate cttttctcta ggaatgtatt 60

tggattagag atgacaacta ctttttcgca tttttatggt gaagtctttt ttaaaaaggc 120

tgtttacttt tcagtagtta agaatacttg tttttctttt tcnttttttt tttttttaac 180

cttttatttt ttcgttaagc ctctattggt ttagaacac tcttagaaac ttggaaataa 240

<210> 536

<211> 221

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

ggcagccctg acgtgatgag ctcaaccagc agagacattc catccaaga gaggtctgcg 60

tgacgcgtcc gggaggccac cctcagcaag accacgtac aattggtgga aggggtgaca 120

gctgcattct cctgtgccta ccacgtaacc aaaaatgaag gagaactact gtttacaagc 180

cgccctgggtg tgcctgggca tgctgtgcca cagccatgcc t 221

<210> 537

<211> 129

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 537

gatccagaac tgtggctggg caccgtggct cacatctgta atctcatcac ttgggaagg 60

ctaagcggg tggatcacct aaggtaagga gttcgaacc agcctttaca atgtaatgaa 120

accctgcct 129

<210> 538

<211> 108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 538

ggtggaagac cagtaattgc tggaagactg gatttgctgg aagacttgat ttactggaag 60

acttgagct tcttgaaga catggattgt ccggaagaca tggattgt 108

<210> 539  
 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Homo sapiens  
 <400> 539  
 ggaggagtga gtcctatgc tgacccaat acttgcagag gtgat 45  
 <210> 540  
 <211> 106  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 540  
 tttaggtcag ttaagacgca agcaggaaca gccatgcttc caggattagg aattttactg 60  
 aatgatccat ggcacccac tgcctctgca ggttggtgta atcagc 106  
 <210> 541  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 541  
 atgtttttta ccaaatgac ggtagggaga tacaaggga taaagaac 48  
 <210> 542  
 <211> 70  
 <212>  
 > DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 542  
 cctgccagaa tctgccgcc ctccatcttc tacctctgaa tggccaccct tagaccctgt 60  
 gatccatcct 70  
 <210> 543  
 <211> 56  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 543  
 tcctttgtac tggaggagtg agtcctatg ctgacccaa tacttgcaga ggtgat 56  
 <210> 544

<211> 223

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 544

caaggtcagc gtaggtaagg atgcaactga aggtcctggg ctgcacctat gctctccagg 60

caacacctcc cactttctac agatcctaca ctccacccat cctcaatgca gccccattcc 120

ttgcacccca gaccagtcag ggatggggga agacgtgaag ttaggaatga cacggggcca 180

gaggcaggaa gctgccca aagaggtggt acctactctc cta 223

<210> 545

<211> 106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 545

tttaggtcag ttaagacgca agcaggaaca gccatgcttc caggattagg aattttactg 60

aatgatccat ggcaccccccac tgcctctgca ggttgggtga atcagc 106

<210> 546

<211> 209

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 546

catcctcatg actgatggat tgcacaacat gggcggggac ccaattactg tcattgatga 60

gatccgggac ttgctataca ttggcaagga tcgcaaaaac ccaagggagg attatttgga 120

tgtttatgtg ttgggggtcg ggcctttggt gaaccaagtg aacatcaatg ctttggcttc 180

caagaaagac aatgagcaac atgtgttca 209

<210> 547

<211> 201

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 547

ctccagtgg attcactgtc cacggcctcc caacatctcc agaccggcca ggctccacca 60

gcccccttcg tccatcagcc actgacctgc ccagcatgcc tgaacctgcc ctgacctccc 120

gagcaaacat gacagagcac aagacgtccc ccaccaatg cccggcagct ggagaggtct 180

ccaacaagct tccaaaatgg c 201

<210> 548

<211> 292

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 548

acagtgttgt atgaggtttg aggatTTTga tccaagctgg tcccactcag tccatagcag 60

agaatgaaag ggcccagaga gggTggTgac ctctgcctga agtcacacag tgagtcgagg 120

acagggaggt gaccccaggt ttctatgtgt agggcgaggag gatgttttgg gacacagtTc 180

aattctcatt tgcacacac ttTggctatt agagatcaac cccttcgctc ctgtgtcttg 240

caatggcagc cttggcaaac gctaaatgaa aatcgtgaca acacttgtgt ta 292

<210> 549

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 549

aattcaaagc gtcagaaag tattaGctca ataagtgatg actgtgtgcc agacactgtg 60

ctaaactcct actcaagagg gataagagTc tagg 94

<210> 550

<211> 266

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 550

taacatgttg gctgtcatta ttacatataT ctgtgtttca ttcttgctc tggttggaat 60

gttcttccca gctctccata tggttgattt ctcatccttc gggacttgcc ccattctcca 120

accccatcac tagttttatc tttttcattt atttatgcag tctgtctctg tcctaggaca 180

tgagctccag gagggcgagg aacatctcgc ttTgtacact gctgtgcct ctgtaccag 240

caaggcgct gtgtataata ggtgct 266

<210> 551

<211> 112

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 551

ggaaaccgga tgagaggaaa gacctggaag ctattgtaaa atctatgctg agggctctggt 60  
 gactactaga ccaagggcat ggcagcagag ggcagctgaa agacttcagg aa 112  
 <210> 552  
 <211> 90  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 552  
 gggtttgagt tcataacctg ttaccatttt ggggtaccca ctgctctggt tatctaatat 60  
  
 gtaacaagcc accccaaatc atagtggctt 90  
 <210> 553  
 <211> 277  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 553  
 agacaccttg acagggcaca ccgggcactc agaagacact gatgggcaac cccagcctg 60  
 ctaattcccc agattgcaac aggcctgggct tcagtggcag ctgcttttgt ctatgggact 120  
 caatgcactg acattgttgg ccaaagccaa agctaggcct ggccagatgc accagccctt 180  
 agcagggaaa cagctaattg gacactaatg gggcgggtgag aggggaacag actggaagca 240  
 cagcttcatt tctgtgtct ttttacta cattata 277  
  
 <210> 554  
 <211> 289  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 554  
 tccaaatggt cacttttct cgcaggcctc tctttgcata caaatgtctc cctctgacg 60  
 ctcacctttt tccctggggc tctcaaatgt cttcttttca gatttcgtag cttttctttc 120  
 tttagcatca cttgagggca agtggtgtct cactgtctc ccccagagt ttgcccct 180  
 gtactttccc acacctcagt ctctcgct gtgaaaggg gtcaatcgtt tgaacctgc 240  
 ttcacttgggt gtgtatgtga aggtgctttg aaatcaagtg ctttgcaaa 289  
 <210> 555  
 <211> 211  
 <212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 555

gaaaaaactt tctctttgcc atttcttctt cttctttttt aactgaaagc tgaatccttc	60
catttcttct gcacatctac ttgcttaaat tgtgggcaaa agagaaaaag aaggattgat	120
cagagcattg tgcaatacag tttcattaac tccttccctc gctcccccaa aaatttgaat	180
ttttttttca acactcttac acctgttatg g	211

<210> 556

<211> 130

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 556

tcttttttca gaatctatta aggacacttg aaagttttga aatttttggt aaatttggac	60
taccatgagg aaacttttga gattcaagtt cattctattc agagcaattc cgatattgat	120
gttaacttga	130

<210> 557

<211> 233

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 557

caatttttgt cctaaattgc acattagaag atggattgat tggacacatc catgtaattc	60
aaagttatta ttcaaatttg acttaattgg taatcattga aaaaactgac taatgtcatt	120
tagtgtgaag gagcactggc cagctatatg ccacactcat acatatgcat tttcagaatg	180
tgagcagctt ttctgaattt ttaatcaaac cttttcacca actttactga atg	233

<210> 558

<211> 152

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 558

gtaaactcact gtaaactgtt cttcatttac tctagccaaa aggcctggct tctgatagga	60
aactggtaag aaactcttca tgaaaacaca tcactaatat tcgctattac tctcctggtc	120
tgaagtcagc ttttctgaac cattaaggta tt	152

<210> 559

<211> 175  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 559  
 gagttgtatc gtgtggtgta ttttttaaaa aatttgattt agcattcata ttttcattt 60  
 tattcccaat taaaagtatg cagattattt gcccaaagtt gtcctttttt tcagattcag 120  
 catttgtttt ttgccagttt cattttcatt tttttccatg gttccacaga agctt 175

<210> 560  
 <211> 226  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 560  
 taaagtggt ttggcctcta atttaatttt gattcagact ctctgtcag gactcaagaa 60  
 aatttaatta attaccaagg attaagtttt ttggttaagg tttttgggaa aaaaaaatag 120  
 caaagatgtt gatttcttgg aatcctttta caggttcata acagaaaaat cttcattccc 180  
 ttaggcatt taattaaacc tagttgagaa gtgtgtggga ttcctc 226

<210> 561  
 <211> 270  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 561  
 ctgttccttt cctgggttcc aattttgtgc ctaaattgca cattagaaga tggattgatt 60  
 ggacacatcc atgtaattca aagttattat tcaaatttga cttaattggt aatcattgaa 120  
 aaaactgact aatgtcattt agtgtaagg agcactggcc agctatatgc cacactcata 180  
 catatgcatt ttcagaatgt gaggagcttt tctgaatttt taatcaaacc ttttcaccaa 240  
 ctttactgaa tgcctactgg aattccataa 270

<210> 562  
 <211> 215  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 562  
 caaggccctg ctgtaagtat gatttgggga aataataaag aagatcacgg acctaggaat 60

gtttttctca gactaaacca agacaacttt gacaacccat taagttagcc ccatttcaat	120
atatactcta aaatatctgg aaattgtcta aatgcaatgg gctgtaagtc catccctgca	180
gtgggcctgg gggctcgtta tttatttatg gtgaa	215
<210> 563	
<211> 181	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 563	
gagttgtatc gtgtgggtga ttttttaaaa aatttgattt agcattcata ttttccatct	60
tattcccaat taaaagtatg cagattatit gcccaaatct tcttcagatt cagcatttgt	120
tctttgccag tctcattttc atcttcttcc atggttccac agaagctttg tttcttgggc	180
a	181
<210> 564	
<211> 225	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 564	
ttttctgcac atttacttgc ttaaattgtg ggcaaaagag aaaaagaagg attgatcaga	60
gcattgtgca atacagtttc attaactcct tccctcgtc ccccaaaaat ttgaattttt	120
ttttcaacac tcttacacct gttatggaaa atgtcaacct ttgtaagaaa accaaaataa	180
aaattgaaaa ataaaaacca taaacatttg ccaactttct tgtac	225
<210> 565	
<211> 211	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 565	
gaaaaaactt tctctttgcc atttcttctt cttctttttt aactgaaagc tgaatccttc	60
catttcttct gcacatctac ttgcttaaat tgtgggcaaa agagaaaaag aaggattgat	120
cagagcattg tgcaatacag tttcattaac tccttcccc gctccccca aaatttgaat	180
ttttttttca acactcttac acctgttatg g	211
<210> 566	
<211> 68	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 566  
 ctggaaaaga tggcgcact ggacatcctg gtacagttgg acctgctggc attcgaggcc 60  
 ctcagggt 68  
 <210> 567  
 <211> 83  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 567  
 taataacatg gcacgatgaa tgcttcttta gagtataaag gtttcttta acttgtaag 60  
 tcagattgt ctaagtaatt gta 83  
 <210> 568  
 <211> 275  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 568  
 gttatggcgc taatgtactt tcacttttaa actctagatc agaattgtg acttgcatc 60  
 agaacataaa tgcacaaaat ctgtacatgt ctcccatcag aaagattcat tggcatgcca 120  
 caggggattt tctctcttca tctgttaaag gtcaacaata aaaaccaaatt tatggggctg 180  
 cttttgtcac actagcatag agaattgtt gaaatttaac tttgtaagct tgtatgtggt 240  
 tgttgatctt ttttttcctt acagacaccc ataatt 275  
 <210> 569  
 <211> 65  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 569  
 ttaactccat atgtgttctt cttgttttaa ttttgtcaac cagtgcgaagt gaccgacaaa 60  
 attcc 65  
 <210> 570  
 <211> 286  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 570

taaagacgca tgttatgggtg ctaatgtact ttcactttta aactctagat cagaattgtt	60
gacttgcatc cagaacataa atgcacaaaa tctgtacatg tctcccatca gaaagattca	120

ttggcatgcc acaggggatt ctctccttc atcctgtaaa ggtcaacaat aaaaaccaa	180
ttatggggct gcttttgta cactagcata gagaatgtgt tgaaatttaa ctttgtaagc	240
ttgtatgtgg ttgttgatct ttttttctt tacagacacc cataat	286

<210> 571

<211> 111

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 571

aattgatggc tcttgatttg cagctgtatc tggagcttac cgaatctagt gcagctttaa	60
aaataggag cagattctgt ttccaagttc agaaggagca gcgatttggc a	111

<210> 572

<211> 261

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 572

agccgtgcc aagtctgtat gagaagaaca taatgaagcc tgactcagct aatgtcacia	60
catgggtgcta cttcttcttc tttttgttaa cagcaacgaa ccctagaaat atatcctgtg	120
tacctcactg tccaatatga aaaccgtaaa gtgccttata ggaatttgcg taactaacac	180
accctgcttc attgacctct acttgctgaa ggagaaaaag acagcgataa gctttcaata	240
gtggcatacc aaatggcact t	261

<210> 573

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 573

tcagcagggc atcgcatgga ccgcaggagg gcagattcgg accactaggc ctgaaatgac	60
---	----

atttactaa aagtctccaa aacatttcta agactactaa ggccttttat gtaatttctt	120
taaattgtga tttcttaaga attcaaattt gtaataaaac tatttgata aaaattaagc	180
ttttattaat ttgttgctag tattgccaca gacgcattaa aagaaactta ctgcacaagc	240

tgctaataaa ttigttaa	257
<210> 574	
<211> 139	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 574	
gaaaaagaaa tacaccccat ttctgggtgcc agtcagtgtc tgtctgtctc tgtatacata	60
cttatgtata aatatgtgtt tgtatataatg ttatataaca tataatatttg ttcattgttat	120
tttgggttga cacttttaa	139
<210> 575	
<211> 226	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 575	
tcactgccaa ttccagcacg aagtggggcg actgccaggc aggcaactccc agtcgtcaaa	60
aagtgcaaat gttactcagg gaacaattaa tgtgagttgt gtaatgtaat atgggtcaaa	120
aacatgaaaa gacgttttaa atgtcagcgg atggctcagc ccacccatca gccagccaga	180
gagcagaaca cctgttttgc actcagtggc acagaagcca caattt	226
<210> 576	
<211> 263	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 576	
tcaggcccg agaccgggtg ttcttccaga tgcctcaga acaggctgca ggactgtatg	60
ccgggcagta tgtccactcc tcttttcag gatatttatt gtatcccatg taaaaacaaa	120
aaaacaaaa acaaagaaaa gaaagagatt ttatagaaga aaatgacaca ccaaaaaatc	180
caaatgaaaa acataattgc ttcaaaacac ttacacagtt ggaaagtat atgtaagtga	240
aaatttggac cattgtgtac aaa	263
<210> 577	
<211> 245	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 577	

attgtgctat aatccctatt tagttcaaaa ttaaccagaa tttttccatg tgaaatggac 60

caaactcata ttattgttat gtaaatacag agttttaatg cagtatgaca tcccacaggg 120

gaaaagaatg tctgtagtgg gtgactgtta tcaaataatt tatagaatac aatgaacggt 180

gaacagactg gtaacttggt tgagttccca tgacagattt gagacttgtc aatagcaaat 240

cattt 245

<210> 578

<211> 212

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (125)..(125)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 578

acaggccaga ttatacaata cttctgtgca caccagatgg ttgtaaagaa agatcagcga 60

gaaaggcttt ggaagtttta atccttcttt ccaccttttt tcccccgcat ttagtaaate 120

acaancctac ctgactggca tccaattatc agagatatc agtgtttaag ctacctctt 180

taaaagaaaa tgatctcttc ttattcctaa gg 212

<210> 579

<211> 221

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 579

taatgtatc ctgtactcg cacaataca aggccaatac aagtctgaaa agcagaaata 60

aatatttttc caggtttttg ctgggcaca tactaactgc tttgggcatt ttaatctggt 120

ctccaaacac caaagaccca ttctgagcct gctattagcc tgctgctgac tctatcatt 180

ggagcaataa tgtgggggta tgggtggtga atcttgtata t 221

<210> 580

<211> 224

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 580

taccacccc taaatcattc cagtgtcttc aaaaagcatg ttttcaaga tcattttgtt 60

tgttgtcttc tctagtgtct tcttctctcg tcagtcttag cctgtgccct ccccttacct 120  
aggcttaggc ttaattacct gaaagattcc aggaaactgt agcttcctag ctagtgtcat 180  
ttaaccttaa atgcaatcag gaaagtagca aacagaagtc aata 224

<210> 581

<211> 174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 581

gatagttgta caataatgic tgagtactta atgccactaa actgtacact taaatgtcta 60  
aaatggtaaa attttatgta tattttacct caattaaaaa gaaaacacct tggcccccaa 120  
aggctactttt gccaaagaac caagctgaa atttcttgct aaatgagata atta 174

<210> 582

<211> 189

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 582

gatagttgta caataatgic tgagtactta atgccactaa actgtacact taaatgtcta 60  
aaatggtaaa attttatgta tattttacct caattaaaaa gaaaacacct tggcccccaa 120  
aggctactttt gccaaagaac caagctgaa atttcttgct aaatgagata attaaatgic 180

tttcattgc 189

<210> 583

<211> 181

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 583

atctcaagat gaacaggigc acctactttt gctccctctt tttttttttt ttctcttatg 60  
tgtggaccca cataattcag ttcttcaaac atttgctgag cacctacttg aggaggcagt 120  
attagggtea tggtaagag ccagggcctt gggttcacat cccagggtag ctgtgacctt 180  
g 181

<210> 584

<211> 145

<212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 584

caataaaagt ggcagacctc tttatccctg tttcacaat aaatggaggc acagaatggg	60
gaagtggagg ccgaggggaac aaagccaatt aagactgcca gcccgggttc ctggccacag	120
cactgagggt ttgaggggtg cctcc	145

<210> 585

<211> 249

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 585

aaagtagaac ctatggaatc cattcaaat ctgtactgag cattgattgt atgcactcc	60
tgtgtctagg ccttttgc atgcactcac tcattcaaca gactttgacc ctgcctgctc	120
ttctgccagg ccgtgtgcta agggcctgcg atcccaagat aaatccctgt ctccaagcca	180

agcatgtgac tttgaagcag tgtaacttgg tgaggaacgt cttattttat ctctttacca	240
catcaacag	249

<210> 586

<211> 222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 586

gtcccagggc ggtagtgaat acgcagcagc ggatcagatc agctttcagg gccccgacac	60
cccctgagca cctactgctt tgccctttta actggcacia ggttcagtta tacaggccaa	120
gggtatcaag ctagacttcc tggttccatt ttcattgtat ttttagcatt gccttctgtg	180
tatgacaaat tttactgctt tgggtgttat atggtgacat aa	222

<210> 587

<211> 293

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 587

gagccttcag gccagctggg tttagcccga ggctggtttt agatgcagcg actgtttcag	60
gggtgactca gaagaaaaag aagctgagga agctgttggg gggctgaggg tgggattctc	120
gtccttcat ttcaggttac tcgttcttca gcaagttggc aaaacagaca tcatgtggt	180

gagtgccacg ttactccctt ggctggaaat gcttttctga aagtatgagt gttgtgccta 240  
cttaattctg ataacctgt ttaagcaata cttaggaggc ttacttcttt gga 293  
<210> 588  
<211> 168  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 588  
gatacactat acaatcctat gaccaatctc atctacaact ttattcaaat ttatagagg 60  
ctgagggtga aggatcactt gagtttgaat ccagcctggg caacatagtg agaccccgctc 120  
tctacaaaaa gtaggaaaaa aaaaatagcg aggtgttgtg gtacacgc 168  
<210> 589  
<211> 118  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 589  
agggtatgaa ggttctctct gtgtcatttc ttaaaactcc atgtgagtct atagtgagtt 60  
ttaaaaaaga aaagtccag cctgggcagc atagcgagac ctattgtctc tacacata 118  
<210> 590  
<211> 238  
<212> DNA  
<213>  
> Homo sapiens

<400> 590  
atgctctaaa acagtgtagg atttaagaat agatggtttt taatcctgga aattgtgatt 60  
gtgacctatg agtggaggaa ctttcagttc taaagctgat aaagtgtgta gccagaagag 120  
tacttttttt ttgttaacca ctgtcttgat ggcaaaataa ttatggtaaa aaacaagtct 180  
cgtgttttatt attccttaag aactctgtgt tatattacca tggaacgcct aataaagc 238  
<210> 591  
<211> 257  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 591  
caggctgttt gggcattaat ttgtcttttt gagccttaag tgtgttagta ggatggagaa 60

actgtgatgg gggactggga acctggattg tctgatttta ggtcactgtt ccctgggcct 120

gtttttgtga gcccttacac aggaagatat aaagagagtt ctttcatttc cctgctaaaa 180

tcagtatgta gtatggggaa tgtatttggg ttgtttttaa agaaaagggg aacagaaatca 240

ggagagtggg caaaggc 257

<210> 592

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 592

tctttcatcg ccttcctca aaaaaacctg ctccgttgaa gtaactaag taactcaata 60

ttctttatgt ttgtttggaa cctgtctcaa tttttgtat ccatattaag aagtcacct 120

ataatctaaa ctttgaatt ctaatttttt tgtccatta tcatacaaag tgcttttaaa 180

cttgttttta aaaaatgaca gataatgcca catgaatagg aagatgattc attctaaa 238

<210> 593

<211> 219

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 593

tgttccacaa agaacgcaac acagtcttta aactttttgg tgtaagcttt tagccttggg 60

tattttccag tggggaatgt ttaaaaatat ttgaccaaac caaagacttt ttgcctttta 120

tagcaagcat aaagactgta ctgcctggct tttgtattcc ttcagacatt attgtaaag 180

tgcaactcct tttccctctt gtaaaccctt ataagatgt 219

<210> 594

<211> 173

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 594

ttcaggatgt aggaggacat gtatagtatg tcaaaaactg caagcttttc ccaactttaa 60

ccttaccagc atgttaatat ccagtttttt tatagtttaa aagttaaagt gcctcatatt 120

ttgaaaatat ccattaagga cccaggaatt agcatttcac ttgtttatac att 173

<210> 595

<211> 299

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 595  
 acaagtcata tcaggatgca gttttagaag atatttttaa gaagaatgac catgatgggtg 60  
 atggcttcat ttttccaag gaatacaatg tataccaacc cgatgaacta tagcatattt 120  
 gtatttttac tttttttttt agctatttac tgtactttat gtataaaaca aagtcacttt 180  
  
 tttccaagtt gtatttgcta tttttccct atgagaagat attttgattt cccaataca 240  
 ttgattttgg tataataaat gtgaggctgt ttgcaaact taacttgcag gaatggtca 299  
 <210> 596  
 <211> 237  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 596  
 accctatgtc ctttatttac aaagctgtgc tcctattcat gagcatggaa tgtttttcca 60  
 tttgtttgtg acatttttta tttctttcag gggtatcttg taattctcat tatatatatc 120  
 ttttgcttcc ttggttagct gtatttttag gtattttagt cttcttgtgg caattgtgaa 180  
 tgggattgca ttcttgattt ggctcttggc ttgaatgtta ttaacgccac atttttt 237  
  
 <210> 597  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 597  
 ccactaagc aacttgtgac acccactctt gccgcg 36  
 <210> 598  
 <211> 225  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (140)..(143)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (145)..(147)  
 <223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (149)..(149)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (151)..(151)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (153)..(157)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (159)..(165)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (167)..(168)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 598

aaaatgaaca gttaaggctc ttaaagatcc ttgacatggc tagcaacata atgattgtca	60
ctctacctgg ggcttccaag ctacttggag tagggacaaa atatcttggc tcacgtat	120
aagagcctga atattccagn nnnngnnana nannnnnann nnnnntnnat tttataaca	180
taacactgtt gctcattttg taagtataag ttttatagca gtttc	225

<210> 599

<211> 288

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 599

ctgtcagata ccctgtttct ggagtcacat cagtgaggag ggatgtgggt aagaggagca	60
gagggcaggg gtgctgtgga catgtgggtg gagaaggag ggtggccagc actagtaaag	120
gaggaatagt gcttgcctgg cacaaggaaa aggaggaggt gtctggggtg agggagttag	180
ggagagagaa gcaggcagat aagttggagc aggggttgggt caaggccacc tctgcctcta	240
gtccccaagg cctctctctg cctgaaatgt tacacattaa acaggatt	288

<210> 600

<211> 197

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 600

tgggcctgaa taagggttat cgaatggtgg tgaatgaagg ttcagatggt ggacagtctg	60
tctatcacgt tcatctccat gttcttggag gtcggcaaat gcattggcct cctggttaag	120
cacgttttgg ggataatttt ctcttcttta ggcaatgatt aagttaggca atttccagta	180
tgtaagtaa cacactt	197

<210> 601

<211> 133

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 601

gtcataaaga aagcaagatg tcttgcttta ttaagaaaac ttaaacagca ctttgaagt	60
taaggtgggc ggattgccca agcgcaggag ttcgagacca gcctggacaa cattggagaa	120

gccccatctc aac	133
----------------	-----

<210> 602

<211> 359

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(36)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(39)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (41)..(41)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 602

ctggtggcga cacgatcttt gggaagatca tccgnanna nataccagcc aaaatcattt	60
ttgaggatga ccggtgcctt gctttccatg acatttcccc tcaagcacca acacattttc	120

tggtgatacc caagaaacat atatcccaga ttctgtggc agaagatgat gatgaaagtc	180
--	-----

ttcttggaca cttaatgatt gttggcaaga aatgtgctgc tgatctgggc ctgaataagg	240
---	-----

gttatcgaat gggtggtgaat gaaggttcag atgggtggaca gtctgtctat cacgttcac 300  
tccatgttct tggaggctcg caaatgcatt ggctctctgg ttaagcacgt ttgggggat 359  
<210> 603  
<211> 161  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220><221> misc\_feature  
<222> (44)..(45)  
<223> n is a, c, g, or t  
<220><221> misc\_feature  
<222> (47)..(48)  
<223> n is a, c, g, or t  
  
<220><221> misc\_feature  
<222> (50)..(50)  
<223> n is a, c, g, or t  
<400> 603  
tcgctcgcc tgggtggcgac acgatctttg ggaagatcat ccgnnannan ataccagcca 60  
aatcatttt tggagatgac cgggtgccttg ctttccatga catttccct caagcaccaa 120  
cacattttct ggtgataccc aagaacata tatcccat t 161  
<210> 604  
<211> 206  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 604  
tttcccttc tacgtgtaca tcattaatcc ccattgccaa gggcattgtc cagaaactcc 60  
cctgagacct tactccttcc agccccaaat catttacttt tctgtgtgtcc agccctactc 120  
  
ctataagtca tgatctccaa agctttctgt cttccaactg cagtctccac agtcttcaga 180  
agacaaatgc tcaggtagtc actgtt 206  
<210> 605  
<211> 246  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 605

ttttccagcc ctatagccac cccaagagtg gttatgcctc ctcgattgct ccatactcta 60  
 acatctagct ggcttcctg tctattgcct tttcctgtat ctattttcct ctatttccta 120  
 tcattttatt atcaccatgc aatgcctttg gaataaaaca tacaggagtc tgtttttgct 180  
 atggaatgcc ccatggggca tctcttgtgt acttattgtt taaggtttcc tcaaactgtg 240  
  
 attttt 246  
 <210> 606  
 <211> 93  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 606  
 ttcttgcct caactgagga cgtttacgac tgcagggtgg agcactgggg ctgggatgag 60  
 cctcttctca agcactggga gtttgatgct cca 93  
 <210> 607  
 <211> 177  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 607  
 tggaaggagt ggctgcctc caaactatgc caaggcggcg gcagagctgg tcttctggtc 60  
 tccttggaga aaggttctgt tgcctgatt tatgaactct ataatagagt atataggttt 120  
  
 tgtacctttt ttacaggaag gtgactttct gtaacaatgc gatgtatatt aaacttt 177  
 <210> 608  
 <211> 239  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 608  
 ctgtctcct ccccggtgcc ccaatgtctt cagtgggggg cccctcttg ggtcccctcc 60  
 tctgccatca cctgaagacc cccacgcaa aactgaatg tcacctgtgc ctgccgcctc 120  
 ggtccacctt gcggcccggtg ttgactcaa ctcagctcct ttaacgctaa tatttcgggc 180  
 aaaatcccat gcttgggttt tgtctttaac ctgtaacgc ttgcaatccc aataaagca 239  
 <210> 609  
 <211> 142  
 <212> DNA



<213> Homo sapiens

<400> 609

ggtccttgca gaagcgtggc attgtggaac aatgctgtac cagcatctgc tccctctacc	60
agctggagaa ctactgcaac tagacgcagc ccgcaggcag cccccaccc gccgcctcct	120
gcaccgagag agatggaata aa	142

<210> 610

<211> 296

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 610

agcacactag cacacagcac acacacaaag acacagcaca cacatgcaca cacagcacac	60
acacgcgaac acagcacaca cgaacacagc acacacagca cacacacaaa cacagcacac	120
acatgcacac agcacatgca cacacagcac acacatgaac acagcacaca gcacacacat	180
gcacacagca cacacgcatg cacagcacac atgaacacag cacacacaaa cacacagcac	240
acacatgcac acacagcaca cacactcatg cgcagcacat acatgaacac agctca	296

<210> 611

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 611

agcagaatth cagccggccg tgcgcgccag ggcgctccgc gctacctgcc cgcgccgccc	60
gcgctcgggt tcccggggag ggcgccagtg ctccgcgcgc gcccagcca aggtgaatcc	120
ccggcagcgc cticcttcgc ctgccgggga agcttgagct caacaattag cccttgatcc	180
tcgggggatt ccaatccacg gaacaacttc cctgctttcc ccgaactcgg acatttta	238

<210> 612

<211> 198

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 612

tgctttcccc aaatgtactg atcacactcc aggcctcccc aaaatctaga cagtgtcttc	60
ttccatctct gaagggtgtt aaaacctttc cctgaagcca cagtaattat gaaggttatt	120
ttttccccgg ctgctgccag cgtccaggcc actaacttat attcttaaga tgtgaaaatt	180

aatctcagct tcccctaa 198

<210> 613

<211> 209

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 613

aacaaccag actggctcct cactcccttt tccatcacta aaaatcacag agcagtcaga 60

gggacccagt aagaccaaag gaggggagga cagagcatga aaacaaaaat ccatgcaaat 120

gaaatgtaat tggcagcacc ctacccccca aatcttacat ctcaattccc atcctaaaaa 180

gcactcatac tttatgcatc cccgcagct 209

<210> 614

<211> 150

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 614

agggaccag taagacaaaa ggaggggagg acagagcatg aaaacaaaa tccatgcaaa 60

tgaaatgtaa ttggcagcacc cctaccccc aatctttaca tctcaattcc catcctaaaa 120

agcactcata ctttatgcat ccccgagct 150

<210> 615

<211> 295

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 615

ggcaagttct tccaataatga cacctggaag cagtccaccc agcgcttgcg caggggcctg 60

cctgcctec tgcgtgcccg ccggggteac gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg 120

gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct ctaccaccc aagaccccg ccacgggggc 180

gccccccag agatggccag caatcggaag tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccc 240

gcgccacat cctgcagcct cctctgacc acggacgttt ccatcaggtt ccate 295

<210> 616

<211> 183

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 616  
catcaggttc catcccgaag atctctcggt tccacgtccc cctggggctt ctctgaccc 60  
agtcctcgtg ccccgctcc ccgaacagg ctactctct cggccccctc catcgggctg 120  
aggaagcaca gcagcatctt caaacatgia caaaatcgat tggctttaaa cacccttcac 180  
ata 183  
<210> 617  
<211> 170  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 617  
tttgctttcc ccaaatgtac tgatcacact ccaggctccc ccaaaatcta gacagtgtt 60  
tcttccatct ctgaagggtg ttaaaacctt tccctgaagc cacagtaatt atgaaggtta 120  
  
ttttttcccc ggctgctgcc agcgtccagg ccactaactt atatcttaa 170  
<210> 618  
<211> 262  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 618  
tggctgggtat ggctctgagg ctccctgggg cctgctcaag ctctctctgc tccttgcgtg 60  
tttctgatga ttgggggct tgggagtcct tttgtctca tctgagactg aaatgtgggg 120  
atccaggatg gccttcttc ctcttacct tcttccctca gccgcaacc tctatctgg 180  
aacctgtcct cctttctcc ccaactatgc atctgttgtc tgctcctctg caaaggccag 240  
ccagcttggg agcagcagag aa 262  
  
<210> 619  
<211> 165  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 619  
ctcaggagc gaacgtggat gaaaaccaca gggattccgg acgccagacc ccattttata 60  
cttactttt ctctacagt ttgttttggt gttgttggtt tttattttt atactttggc 120  
cataccacag agctagattg cccaggtctg ggtgaataa aacaa 165  
<210> 620  
<211> 191

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 620  
 ctttttaatg ttagtgatcc acctgcctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcttg 60  
 aaagtctaac ttttttttac ttatatattt gatacatata attcttttgg ctttgaaact 120  
 tgcaactttg agaacaaaac agtcctttaa attttgcact gctcaattct gtttttcgtt 180  
 tgcattgtct t 191  
 <210> 621  
 <211> 220  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 621  
 gcctgtggcc acctctgggg cacaatgggg gctccccact gccagtcctg cccctcgggt 60  
 tgggggagta tcccaggcct ctctgtggga cctgggcccc tgacgggcct tticagcccc 120  
 ttttagggac agacagtcct cagaggtagg ctacatcccc ccaccccagc tggctcgtt 180  
 ggatttccta cagccccctg gggcatggac cacctttatt 220  
 <210> 622  
 <211> 92  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 622  
 ggacagacag tcccccgagg taggtacat cccccaccc cagctggtct gcttggattt 60  
 cctacagccc ccgtgggcat ggaccacctt ta 92  
 <210> 623  
 <211> 203  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 623  
 ggtaaaaatc caaattglat cacagaaaat acagtgaata aaaccatcct cttagaggg 60  
 tgtgtacatt tataaatttg cctatgattg cctataaagt caaagaagtt gcaccagtat 120  
 gcatgactgc caaaagtaca taaactgagc atatccattt ccctacattc ttgcaaacat 180  
 tgtgccttcg aactttttgg cct 203

<210> 624  
 <211> 294  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 624  
 cagggttctt ttgcctgcta acaagcccac gtggaccagt ttgaatgtct ttcctttaca 60  
 cctatgtttt taagtagtca aacttcaaga aacaatttaa acaagttttt gtgcatatg 120  
 tgtttgtgaa ctgtatttg tatttagtag gcttctatat tgcatttaac ttgtttttgt 180  
 aactcctgat ttttctttt cggatactat tgatgaataa agaaattaaa gtgatagttt 240  
 tattggtttc ctttcccca attaaggcca aataaagtcg tgagaacatt accc 294

<210> 625  
 <211> 106  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 625  
 atgtgtttgt gaacttgtat ttgtatttag taggcttcta tattgcattt aacttgtttt 60  
 tgtaactcct gattcttctt tttcggatac tattgatgaa taaaga 106

<210> 626  
 <211> 114  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 626  
 aggaggcaca gaccagtgtc tggatcccag catcttctcc acttcagcgc tgagttcagt 60  
 atacacaagt gtctgttaca gtcgccaat caccagtatt tgcttatata gcaa 114

<210> 627  
 <211> 195  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 627  
 actttctctc gccatgtagt gagtggaata taaacagtac ggcatgtggc acctgaacag 60  
 tcttcatgcc caggaatccc aaatgctgtt tactctacag aaaggaatca ctgtattttc 120  
 cacttcagaa gccaacctgt caacaacact ggggaagaaa tgaagaatcc tgggtctcct 180  
 tgtagtcgat caaga 195

<210> 628  
 <211> 172  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 628  
 agcccaccca ttgaagtctc cttgggccac caaaggtggt ggccatggta cgggggactt 60  
 gggagagtga gaccagtggt agggagcaag aggagaggga tgtcgggggg gtggggcacg 120  
 gggtagggga aatgggggtga acggtgctgg cagttcggct agatttctgt ct 172  
 <210> 629  
 <211> 157  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 629  
 tatgaattcc attcaaatcg ttcttttttg ttaacaaggg gcatggggag gggtaggggt 60  
 gggggggcag aggcgtctga cccaggaac ctgcagggcg gggctgggtc ggtgcccttt 120  
 aaggacaatt ttgacctgtg tcaacctttc cacaaag 157  
 <210> 630  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 630  
 tgggggggca gaggcgtctg accccaggaa cctgca 36  
 <210> 631  
 <211> 299  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 631  
 gcctgtggat cctttttcag tataacgctt ttattttagt ttttagagag acgaggtctt 60  
 gctctgttgc ccaggctggg tgcagcgggt cgatcttggg tcaactgcagc ctccaactcc 120  
 ttggctcaag ctgtcctctg gcctcagcct cctgagtagc tgggaccaca ggcgagtgtc 180  
 accatgctgg gcagtataaa gttttaaatg cataaaataa aatccacaag atgaccaagg 240  
 aaggcaatta tggtgaaata cagatcaaaa tattaaaaaa acacacatct tatgctctt 299  
 <210> 632

<211> 245

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 632

gatgtgcctt aaattatacc aaagattact aattattcct ctttgcccaa aatacttgca	60
tccaagggtc tagtctctgt tgctgtgctg gtcttttagcc ccaactgctgg cactgatgtc	120
cctccttttt cacggagacc tatctgaggt acaggatggg gctggcacca gatgatgtcc	180
caccacagtc cctcacctcc ggctccaca tgacagaacc aatttact caacatgac	240
ctcac	245

<210> 633

<211> 252

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 633

gattcgagga ccatgtaggt cttttacgta gcccaaatcc ataaattagt ctcacttttt	60
gtatttatcg tttcatatta aacctctat atcaaatgtt catcatgatt ttgtatgatt	120
tttataacta tttattcat tttattagat ttattttaaa attttttaaat ggtaaatfff	180
taaactgtgg aaaccactga aggtgcttat taactgtttt cccagatttg tacaagtatt	240
ggatgattcc tt	252

<210> 634

<211> 247

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 634

atttatacta atggttcata tcctttattg ctcaatgac taattaaagg gatcattgcc	60
acatttcag tttatatttc tacaatttgt ttagaaaaca tctcctgacc atatcagtag	120
ctcgtgttat ctttttatca actgcttccc agagtcctaa aacaatagaa attttggatt	180
gaaaagtcca gcataaggag tttagatcag taaaggatgg gataaaggag tcgagatgat	240
tcaatga	247

<210> 635

<211> 202

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 635  
 tttattttatt ggtctgaaag gcatttcaaa ggtattataa taatatattg gtgtaattta 60  
 attggtgcaa catgctttat ggctcctgtc aaaattgggtt ttcactcatt tgattgggtt 120  
 gagcccgaaa cagcctacag gggaaaaaca agctggataa ccacccaaag tgtttgtatt 180  
  
 ttcgttggaa actgattttt gt 202  
 <210> 636  
 <211> 300  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 636  
 cttagtttac acatctgcc aaggggtaga attacacttc tttttacagg taaatgtcaa 60  
 ggcacaatca gttttcagga agtgcttcaa gaccccaggt gaaatgaaaa tgctaagtac 120  
 cctctgaatg gccatgcctg ttaccaggtg ctgcttcttc agatgatggg gagcactttt 180  
 cagggtgaaa ttcaggcgag ttttcccag gcctgctgtc ttgagtacaa atgtgaatga 240  
 tcgactgact gcttgttgcc aaactggaaa tgttctgtag ggatttactg gcatggatc 300  
  
 <210> 637  
 <211> 167  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 637  
 ctgaacagga gttgggataa tggccatctt ttctttccta tcttttcttc cccctcact 60  
 gtgaaaaata acagtccacc ccaagtcata cactggaccc agtgccctgcg gggacaggac 120  
 tgtgggtttc ttggtcacac ctgtgttggg gctcaatgca gtgtaga 167  
 <210> 638  
 <211> 271  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 638  
 gactgtgctc tcttaaaaat aagaaagagc ctcttcatct tcaaaaggac tacatctgaa 60  
 gtttccccag aaggacaaat gtctacttag accttataaa tttccaaaat aagagagtea 120  
  
 gagccagagg tggcttgtaa gttgacttct gttgagatct gaccacattt gatctcttgt 180



tttaattttc caactaactg aacttggaag aaaacccaaa ccaagtttta atctgatgcc 240

taatcagccc gtctccaacc atcagagaaa a 271

<210> 639

<211> 234

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 639

ctccacttcc ctcagatgat gaggagccag ggctaagggg gcagccttct ctcttcccag 60

tgatgcacat ctttcacatt ggctgctttg ttctggaata tggatatctc agcctggatg 120

ccgaggaagc tgctggatgc ttaatgggtgc tagaggctca agtgtgtttg aaaccaagag 180

ccagtgtgcc cccatgcaga aagaaatcct gtgtgagcct ctggtatgag aaat 234

<210> 640

<211> 261

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 640

gggagaagat gacccttgga acacttgccct ggcccaactca gaatccacgg tgacctttcc 60

gcttgccaaa ataaccgaag gaaagaccgt tcaccagact tggctccttt aaacatttgc 120

tgttcaaaca tgtttttgaa tatacattct ataaaagatt atttgaaaga caaaattcat 180

agaaaatgga gcaaaactgt ataaactgat ttgtaactaa cactggacca ttggatcgat 240

attatatgct gtaaccatgt g 261

<210> 641

<211> 92

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 641

ctcaaaaaag tggttttgac cagagaggcc cagatggagg ctgttcattc cctgcagtgt 60

cggcattgta aataaagcct gagcacttgc tg 92

<210> 642

<211> 238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 642

gagcaggagc ctctacacag cctctggctc ttaggtccca gtcattgttg caccctctca 60  
aaggggcagg accagccctt cctttcagtg tccataccag gggccttcca tgtgctgatg 120  
ggtgatgtga ctgtggtcag caggcttggg aagtgtgtg gctgtagctt gagttgggct 180

ggggtcttgg taggacgctg atctcagaag tcccaaagt tcactgtgta ggtctcta 238  
<210> 643  
<211> 128  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 643

gaccagacag tgctgttggg gactgtccct gacttcagtg ccacgcagac cgctgcctt 60  
gtgaacctgc gcagcctggc ctgccagccc atcagcttct cgggcttcgg ggcagaggac 120  
gatgacct 128  
<210> 644  
<211> 152  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 644

gccatttaag ttaatgccgg gcctggtaca cttttaagag tgaaaagggg caggacaaat 60

gcaaagctca atggggctct tgggcaatac ggataaacca gggctgtttt gagtaaatca 120  
aatgaggata cacagtcact gtgagaacca gt 152  
<210> 645  
<211> 270  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 645

taaaactctt agggccaaaa cctggtatgg tcattgggaa atgagtgtctc agggagatgg 60  
agcttagggg aggtgggtgc ttccctcta gatgtcagca tacactcttt cttcttttgt 120  
cccaggtcta aaacatcttt cctagagaaa acaaaaggga ctaaaactaga aatataaaga 180  
gccctataca tgacagggtg tcacgtactg aatgattttg aagtagtaca aacaataaaa 240

attctcattc cgcatcatca tgcggtccat 270  
<210> 646  
<211> 216

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 646  
 aatgctgact cgacagcctt ttgccattgg tggctccggc agcaccttta tctatggtta 60  
 tgtggatgca gcatataagc caggcatgtc tcccgaggag tgcaggcgct tcaccacaga 120  
 cgctattgct ctggccatga gccgggatgg ctcaagcggg ggtgtcattt acctggtcac 180  
 tattacagct gccggtgtgg accatcgagt catctt 216  
 <210> 647  
 <211> 214  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 647  
 tatcggatc ttagaaacta tctatatctt aggccaggag cagtggctca tgcctgtaat 60  
 cccaacattt tgggaggta aggtgggcag atccctagag cccaggagt ttagaccagc 120  
 ctgggcaaca tggcaaaacc ccgtctctac aaaaaattta gctggatggg gtgcacctgt 180  
 aatccaact agtcagaagg ctagacggga ggat 214  
 <210> 648  
 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 648  
 gaggtggaaa gatcatctga gccggggaga tcaaggctgt agtga 45  
 <210> 649  
 <211> 242  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Homo sapiens  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (199)..(199)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <400> 649

gagatgaaac tatgggcccc agactntact gcagcagctg tgatttcctc catagtggc 60  
 ttctgggtca ggcactagc aatattttct tgaagacttc ttccaaatac ctgtggctct 120  
 tgtccactg cagccaccag cctgtgcagg tagcgggtgct catattgggg aaggggcttc 180  
 ccatccaaca gcagctginc ccccggtggg ctggtacaga ttctgcaaca gggcagccac 240  
 tg 242

<210> 650

<211> 214

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 650

tatcggatc ttagaaacta tctatattct aggccaggag cagtggctca tgcctgtaat 60  
 cccaacattt tgggaggica aggtgggcag atccctagag cccaggagtt tgagaccagc 120  
 ctgggcaaca tggcaaaacc ccgtctctac aaaaaattta gctggatggg gtgcacctgt 180  
 aatccaact agtcagaagg ctagacggga ggat 214

<210> 651

<211> 76

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 651

ggcattggct aaatgtttta taaattttat ctcttaaaat tcaaaccaaa aaacccctg 60

tattcacacc tgtaat 76

<210> 652

<211> 224

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 652

tccacacctg attagaacat tcataagcca catttagaaa cagatttgct ttcagctgtc 60  
 acttgcacac atactgccta gttgtgaacc aaatgtgaaa aaacctcctt catccattg 120  
 tgtatttgat acctgccgag ggccaagggt gtgtgttgac aacgccgctc ccagccggcc 180  
 ctggttgctg ccacgtcctg aacaagagcc gcttccggat ggct 224

<210> 653

<211> 222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 653

gaatcaccag ttgatactc tctgtaatca gaacagtggg cagtgcctgg gtgaacgtgt	60
ctagcagcca ctgtgcggga tcgctgtaac aggagtggaa tgtacatatt tatttacttt	120
tctaactgct ccaacagcca aatgcctttt ttatgacat tgtattcagt tcattaccaa	180
agaaatgttt gcactttgta atgatgcctt tcagttcaaa ta	222

<210> 654

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 654

tggccacggc gcttggaaac ctggttggtg ctggatgctc ttttgcgatt aggagatacc	60
aaaaaaaaagc gacagcctga agcagccaca aaatcctgtg ttagaagcag ctgtgggggt	120
cccagtgagg atgagcctcc cccatgcctc cagcagcctg accctcgtgc cctgtctcag	180
gcgtttctta gatcctttcc tctgtttccc tctctcgtg gcaaaagtat gatctaattg	240
aaacaagact gaaggatcaa taaacagcca tctgccct	279

<210> 655

<211> 106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 655

atagccctaa atgtactctt gaacttttta ctggaacaat gtttgatact ttagtatgta	60
agctgtatatt atgtaatatt tagaacgaca tgtaataaaa caaagt	106

<210> 656

<211> 125

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 656

attggaag aaaggaagc caggcgtggt ggctcatgcc tgtggctcta gcactttggg	60
agtccaaggc aggcagatca cgaggtcagg agatcgagac catcctggcc ggcagggtaa	120
aaccc	125

<210> 657

<211> 70  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 657  
 ggaagactaa gttagctaca aagaaaacta agtattatac caaaaaaact tatccgggcg 60  
 tgggtgacagg 70  
 <210> 658  
 <211> 129  
 <212> DNA  
 <213>  
 > Homo sapiens  
 <400> 658  
 agctttattg tactggatat ctgtatttac tgagtatacc tatatgggag tcccttatat 60  
 tactttggaa taacagtttt tcatatataa aaaatgttgt gaaacttact gggagtgtat 120  
 gtaatatgc 129  
 <210> 659  
 <211> 121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 659  
 atataccata ggctaaaact aaggctttca ctctagaatg caaagctgtt ttgcagctgt 60  
 ttcccttaa agatgtcctg ttgctttagt gatatttaga cccctctcag ttaagaaatg 120  
 c 121  
 <210> 660  
 <211> 265  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 660  
 agatcactgc atccgcctat acaatcttta ccaataaaga ctcgaggcac cgttcttgct 60  
 cccgtgagct gtigcaaata atcttgaatc tcgttagtgt ggttgggtggc tgtgatatcg 120  
 acaaattcca gaagcccttg ttgatgggc aattgactga ggatctcttg ggcctcctg 180  
 cagtacgggc aggtgggctt gatgaacaca accaccttcc caggetggat ttgcagttc 240  
 acaaactctt gagccatgcc gatgg 265  
 <210> 661

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 661

ttatagtata atattgggac cccataccgt tagcccttgt atgtatacca acactgccaa 60

agtaaaacat taggtcaggc at 82

<210> 662

<211> 253

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 662

gtcctcaggt gacatttggg tgtgaaaagt gatatttttag ttctaactac ctaagtcagc 60

agcaaagttt aaacagtaca gatttaaaaa tttttataa aggaatttaa ctcttggtta 120

ctatattata tttagcttta ttgtactgga tatctgtatt tactgagtat acctatatgg 180

gagtcacctta tattactttg gaataacagt ttttcatata taaaaaatgt tgtgaaactt 240

actgggagtg tat 253

<210> 663

<211> 81

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 663

gtcctcaggt gacatttggg tgtgaaaagt gatatttttag ttctaactac ctaagtcagc 60

agcaaagttt aaacagtaca g 81

<210> 664

<211> 237

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 664

cagttccagt aattattgct gctgttggta ccagacaaaa tgaagagtta ccttgtacat 60

gcccactatg tacctcagac agaggagct gtgttagtac aactgaaggg atccaacttg 120

caaaagaact aggagcgacc tatcttgaac tccacagcct tgatgacttt tacataggaa 180

agtattttgg aggagtgtg gagtatttta tgattcaagc cttaaatacag aagacaa 237

<210> 665  
 <211> 95  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 665  
 tgccaaagta aaacattagg tcaggcatgg tggtcagge ctgtaatccc agcattttgg 60  
 gaggtgagg caagtggata acttgaggtc atgag 95  
 <210> 666  
 <211> 182  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 666  
 catggtggct tcatattaag tagtaacaga agtttgaaca attggataaa ttgacttcc 60  
 aagacagcta aacttttcaa ctgcaatttt aaaaactaca ctacactgtt atagttaatc 120  
 tgacaaaaat gtcctcaaag agtactttat tttattttaa gcatctgttt aattcaacct 180  
 tt 182  
 <210> 667  
 <211> 208  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 667  
 gatgaaaata ggcttgccac tttctcttat ttttaattcca tggtagtcaa tgaactggct 60  
 gccactttaa tataactgaa aattcatttt gagaccaagc aggatcaagt ttgtagaata 120  
 aacactgggtt tcctagccat cctctgaaaa cagtatgaaa catgaccaag tacataatgg 180  
 atttagtaat aaatattgtc gaattgct 208  
 <210> 668  
 <211> 210  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 668  
 ttagggccca gtcgagacce agatccactg aacatctgtg tctttatttt gctgcttgta 60  
 tttattgtag tcaaattgctt tacatcagaa tgatgaaaat aggcttgcca ctttctctta 120  
 ttttaattcc atggtagtca atgaactggc tgccacttta atataactga aaattcattt 180



tgagaccaag caggatcaag tttgtagaat 210

<210> 669

<211> 289

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 669

atattgtccg ggtggataag aaccaggatt ttgtaacagg gaggcaacaa gctcaaaatc 60

agaaaaaaga gatttgtcaa tggacaaga ggttgaagtg ctttgaagtt ggaggaagag 120

gtcacaggca aaaaagtaca ggcagccttt agaaaaccaa aaggacaaag gaacagattt 180

tcccctggag tctgcagaag gaaccagccc tgcctgcaca tggcttttagc ccagtgcac 240

tgattttgga catttgacct tcagaactgc ttgctcataa acttgtctt 289

<210> 670

<211> 285

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 670

atattgtccg ggtggataag aaccaggatt ttgtaacagg gaggcaacaa gctcaaaatc 60

agaaaaaaga gatttgtcaa tggacaaga ggttgaagtg ctttgaagtt ggaggaagag 120

gtcacaggca aaaaagtaca ggcagccttt agaaaaccaa aaggacaaag gaacagattt 180

tcccctggag tctgcagaag gaaccagccc tgcctgcaca tggcttttagc ccagtgcac 240

tgattttgga catttgacct tcagaactgc ttgctcataa acttg 285

<210> 671

<211> 185

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 671

attcaaactc aagtccttgg agtgtcaca aggactaaca acgctggctg ggacaaaacc 60

tacagcttct ttaaatgctg aggggcccct atggagaaat ggcccagtg gtttctcatg 120

ggtgtctcct ccacttcccc acagaatgca atgaactcct gattccccag gtcacctaca 180

ggata 185

<210> 672

<211> 65

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 672  
 aactcaagaa atggcatcga aaagcaagtc aaaaccgtga gatttcagaa ttacagccct 60  
 cctcc 65  
 <210> 673  
 <211> 262  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 673  
 atgacaaggc aggacatcca atgccttcga gctctgtggt ctggcctgtc tctccagatc 60  
  
 agatttagag tgaggtagca gatgacataa tattctcttt ggtgttcaat ccgaagaggc 120  
 caatgcttca gcacaatgtc ccttagccat cacccccagc ccgactcccc accaagcatc 180  
 ctgcatecct ctgccacatc ttatttcttt tccattctgt cttttcccg ataccttctg 240  
 accccaggga ttctaatag ag 262  
 <210> 674  
 <211> 242  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 674  
 aggatagatg gcgtggcctt ccaaacatac aaacataatg attgatgcc acaaagctcg 60  
 ctactcaga ccaaggagtg aaaaattgtc gtgccactt tatgcccag catggagtat 120  
  
 gtggcctctt gtcatccccg tgttactgtg tagaatttct atggtgtcct aaagggggct 180  
 gcagcagggg tgtgacaacg gtgggattgt tggcgttct tctttgacct tacaatatcc 240  
 tc 242  
 <210> 675  
 <211> 251  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 675  
 ctctttaccg cgagactgat cagaagaagc aaaaggggaa agggggctag aggtccactc 60  
 gcacctttta catcagacaa gaggaggact gtgccagaaa tctgtgcatg aaacaccatc 120

tgctcttcat gcagggaggg gtcaaccgtg tgaacgtgca gagattactc gagccttctt 180

tgccaaaaat atgcattctt cccagctgta aggggtgtgaa gccaaatatg tcttttagca 240

tgaacaata a 251

<210> 676

<211> 277

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 676

tgttgccac tccatattcc aaaagtaggg gagggccagc accagcatcg gagcacagca 60

ccatcctcac ccccatccac aagcagacca aggcggactg ttcctggctt cctaaaggct 120

tcctaaagac aatgaggtga attttgccac agctctgaag agatgctcgt ttgcactaca 180

gatattccct gctagggatc aacagtctac aacagtgagg cactgctaac tgtacaaagg 240

cagttccatt cagtacctta gatccattct gggccca 277

<210> 677

<211> 269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 677

agctgaacta gaactatgag gggttggggg gagggcttgg aattatgggc tatttttact 60

gggggcaagg gagggagatg acagcctggg tcacagtgcc tgttttcaa tagtccctct 120

gctccaaga tcccagccag gaagctggg gcctactgt ttgtcccctc tgggctgggg 180

tggggggagg gaggaggttc cgtcagcagc tggcagtagc cctcctctct ggctgcccc 240

ctggccacat ctctggcctg ctagattaa 269

<210> 678

<211> 171

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 678

agcttgttgc caaagtctgt tgagcagcac tgttgccaag ggtcctggtg aagtcatccc 60

aggaggaaac cacagtctgt attctttgaa gggtctgtgc acattgttga atccatcgac 120

ctttaactgc aatgggatct ctaatacatt ttgaggtcag ccacttctcc a 171

<210> 679

<211> 246

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 679

gaagctattg tccacagatt gatgcttcca taatggaatc agctttaatt gcaaggaatg 60

aagaaaaaca agagtggacc ttcaaagcta caacattttc ctctccctcc cctcctccac 120

cagcccccttcccaccaaga actgttatga tgcctcaaag tgagggtgtg ttgattccag 180

tctcaatggg attttctgac tttaatgttt gcaaggcatt tcaccagaat acagctataa 240

acggcc 246

<210> 680

<211> 276

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 680

tacccatgtt ggctctaatg tgcttaaaag ttttccaata actgaaatga gtatcagttt 60

taaatttaaa aatttgttac ttggttactc catatttcag gtattagtgg ctaccatatt 120

ggtcagagca gattcatagg atgatttccc aggtttgaag tgtgtgtata ttcttggtat 180

tataagatgt cagactgggt tttggagaaa tatgttgtct taatttttac ctgctttgat 240

atgacctttc tgtgtgtacg tgtgacattt ctttat 276

<210> 681

<211> 285

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 681

ccttctgttt gtgtacaaga gtaatttaaa agaaaaagct atgtgaaaat agttgggggt 60

ttttgtgtgt ttgtttttt gtgggtgtga aggaggaggc ctaatgtcca gaggactgtt 120

tatccctgaa gtatgatata ctaaaatatt tttattatt tgtatcaatt ttccttgag 180

ctcaatgtgc ccttgcagtt ttacagacttt attttaggaa aatatattg catgttttcc 240

ccccattttc aatgttttgt gtcctgggtc atcatacccc acaga 285

<210> 682

<211> 211

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 682

gaggcctgag gaaggtagta cttccacaaa agggaggagac ccgggcccca gcctcaagct 60

agtgggggag gcagatagcc tgaatccagg ggattttttg ggcttttttaaatgtccatt 120

gtgagttccc tgtgtttggg attccactca ttttggcatt cacagtgcct ggaatgtttt 180

agattttcag caatgcgtgt tgaataaatg a 211

<210> 683

<211> 98

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 683

catccagaaa aaggcagact aagaatcaga agccatgtga ttgatgtctg acgtgagtct 60

gtctcaggta gattccgggt gtcagtgtgg ttataat 98

<210> 684

<211> 62

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 684

tggaccaatg atgacaactg ccggcgatg agtgttgggt gatgaataat acgtgtctag 60

aa 62

<210> 685

<211> 41

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 685

ggcgtatgag tcatacatga tgaatatgtg tctggaactc t 41

<210> 686

<211> 34

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 686

atgacaactg ccggcgatg agtgttgggt gatg 34

<210> 687

<211> 250  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 687  
 atctagcatg cagagtgtag tgtgttgaac cggtgtatga cattgctgta tcaaagttgt 60  
 aaaattaagc attatttatt gaaaactatg tatTTTTTTTg taaaaacctg atcacataga 120  
 gaatatcagt ggcttgtgct tTgtgttcga tctaaccagc ttcttgacct accccccctt 180  
 ggtatgcagt gttaatgctc aggggttgaac atagtacact ccaatgtctc ttttgcaaga 240  
  
 gtttttcaca 250  
 <210> 688  
 <211> 259  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 688  
 gcgaggacgc cgacgacctg atgttcgacc tgagcttgaa tttctctcaa agcgcgcaca 60  
 gcgccagcga gcagcagctg gggggcggcg cggcggccgg gaacctgtcc ctgtcgttg 120  
 tggataagga tttggattcg ttccagcagg gcagcctggg ctccacttc gagttccccg 180  
 actactgcac gccggagctg agcgagatga tcgcggggga ctggctggag gcgaacttct 240  
 ccgacctggt gttcacata 259  
  
 <210> 689  
 <211> 228  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 689  
 tgttgaacg gtgtatgaca ttgctgtatc aaagttgtaa aattaagcat tatttatga 60  
 aaactatgta tttttttgta aaaacctgat cacatagaga atatcagtgg ctgtgcttg 120  
 tgcttcgac taaccagctt cttgacctac ccccccttg tatgcagtgt taatgctcag 180  
 ggttgaaaat agtacactcc aatgtctctt ttgcaagagt ttttcaca 228  
 <210> 690  
 <211> 247  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 690

gcacggactg tcagttctct gggaagtggc cagcgcatcc tgcagggtt ctcctcctct 60

gtcttttga gaaccagggc tcttctcagg ggctctaggg actgccaggc tgtttcagcc 120

aggaaggcca aaatcaagag tgagatgtag aaagttgtaa aatagaaaaa gtggagtgg 180

tgaatcggtt gtcttttct cacttttga tgattgtcat aaggttttta gcatgttcct 240

ccttttc 247

<210> 691

<211> 95

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 691

ctattggaca gtgctcttct agatcatcat aagactacag agcacttttc aaagtcatg 60

catgttcac atgttagtgt cgtattttga gctgg 95

<210> 692

<211> 114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 692

tcatcccat ggagcattgc accacccgct ttttcgagac ctgtgacctg gacaatgaca 60

agtacatgc cctggatgag tgggccggct gcttcggcat caagcagaag gata 114

<210> 693

<211> 170

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 693

acacaaattt cagcaccatt ctgctgaaa tggcaccatc acaacctcag tcttgggtta 60

ggtgttggtc ctgtcctgag ttccttggga tggtaaacac aggcagtagc ccttagttta 120

tctagatctg aaaaccaga catcagatat cgtcaaccaa gacatgggtg 170

<210> 694

<211> 131

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 694

ggtcagaagt agaattcttt catcatcaca gaaagttcta ttggacagtg ctcttctaga 60  
tcatcataag actacagagc acttttcaaa gctcatgcat gttcatcatg ttagtgtcgt 120  
atattgagct g 131

<210> 695  
<211> 153  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 695

atgggatggg cggatctcac aggctgagaa ctcggtcacc tccaagcatt tcatgaaaa 60  
gctgcttctt attaatcata caaactctca ccatgatgtg aagagtttca caaatctttc 120

aaaataaaaa gtaatgactt agaaactgcc caa 153

<210> 696  
<211> 222  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 696

tgttttctc taattctct cactcccaaa caccaccttc cgtccccca atacacaaat 60  
ttcagcacca ttctgcctga aatggcacca tcacaacctc agtcttgggt taggtgttgt 120  
tcctgtctg agttccttgg gatggtaaac acaggcagta gcccttagtt tatctagatc 180  
tgaaaacca gacatcagat atcgtaacc aagacatggg tg 222

<210> 697  
<211> 175  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 697

aaaattagca tgctgctttt tgtacttggg agtggttcaa aaaattatat gaccatattt 60  
actctttcta actttcttta ctccatcatg gctgggtgat tttgtagaga aattagaacc 120  
cataaccata cacaggetat caacatgtta ttcaatgtga cacctaactc ttttc 175

<210> 698  
<211> 194  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 698



ttccaagctc ctctgataa tgcagacttc ctggagtaca aacacaggat ttgtaattcc 60

ttactgtaac ggagtttaga gccagggtg atgcttttgt gtggccagca ctctgaaact 120

gagaaatgtt cagaatgtac ggaaagatga tcagctatatt tcaacataac tgaaggcata 180

tgctggccca taaa 194

<210> 699

<211> 166

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 699

tgagtttccc tagagctgtg cggccagata gctgttcctg agttgcaagc acgatggaga 60

tttgacact gtgtgctttt ggtggggtgg agaggtgggg tggggtgggg tgtggtgggg 120

tggaggctgt ctgtgtccag gaaacttaat tccttggtga ctagag 166

<210> 700

<211> 225

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (119)..(119)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 700

ctgtttcctt ctactgatgg ctagttaggt tattggaagt cttitgctgt tgctagttag 60

tcttgtag acattgtaat gcacatgtgc aaaaatacaa gtatgataca atcttaaang 120

ggagttgctg agtccaatat atacattaca aatattgata gatattgcaa aattgccttc 180

atagaggcta tattaattta tagttccagc agcaacatat gagtt 225

<210> 701

<211> 275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 701

tccacctatc ccaaagtcgt atcaaagaag tgctgcaga ttggagccca aagcctttgg 60

ttctcagtt tccaaatgga ttctcactag gtgggatcat gagtttgctt tggacacccc 120

aaattctaac tatttctttt gtttcttaca tcctttccct cttccccagc cccttccct 180

catgtttacac ctcttgctgg tttagagacgt caatcaccac tgagaaagaa ttaaaccagt 240  
atattgagct ggcaaaattc ttagcctagt acaat 275  
<210> 702  
<211> 97  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 702  
tccagctttg tgtttatctt tccagagaag ttactgtgt attaagcaaa tatgtatc 60  
tttattcttg ctcagtattt tcgcaaacag cagctgt 97  
<210> 703  
<211> 272  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 703  
tccccggacg agtgcctctg gatggactgg gtcacagaga agaacatcaa cgggcaccag 60  
gccaaagtttt tcgcctgcat caagagaagt gacggctcct gtgcgtggtt ccgcggcgcg 120  
gcgcccccca agcaggagtt ttggacatc gaggacccat aagcaggcct ccaacgcccc 180  
tgtggccaac tgcaaaaaaa gcctccaagg gtttcgactg gtccagcttt gacatccctt 240  
cctggaaaca gcatgaataa aacactcatc cc 272  
<210> 704  
<211> 151  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 704  
tggacttgct gccgtaattt aaagctctgt tgattttgtt tccgtttgga tttttggggg 60  
aggggagcac tggttttatg ctggaatatg aagtctgaga ccttccggtg ctgggaacac 120  
acaagagttg ttgaaagttg acaagcagac t 151  
<210> 705  
<211> 205  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 705  
tgagctttga gtcaaatatg ggatgcagac caggtgtggt ggctcacgcc tgtcatccca 60

gcactttggg aggccaaggc gggtaggattg ttgtgcccga ggagttcgag actagcctgg 120  
ccaacttcgc aaaacccctgt ttttgcaaaa aataggcgtg gtggcatgta cctgtgggtcc 180  
cagctattca aaaggctgag atagg 205

<210> 706

<211> 162

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 706

tgtttttgac atcagctgta atcattccctg tgcgtgtgtt tttattacc tggtaggta 60  
ttagacttgc ctttttttaa aaaaaggttt ttgcatcgtg gaagcatttg acccagagtg 120  
gaacgcgtgg cctatgcagg tggattcctt caggtctttc ct 162

<210> 707

<211> 260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 707

gagtaggttc ggtctgaaag gtgtggcctt tatatttgat ccacacacgt tggctcttta 60  
accgtgctga gcagaaaaca aaacagggtta agaagagccg ggtggcagct gacagaggaa 120

gccgctcaaa taccttcaca ataaatagt gcaatatata tatagtttaa gaaggctctc 180  
catttggcat cgittaatat atatgttatg ttctaagcac agctctcttc tcctattttc 240  
atcctgcaag caactcaaaa 260

<210> 708

<211> 84

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (49)..(49)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (53)..(53)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 708

tccctcaaag actgacagcc atcgcttctgc acggggccttt ctgcatgtna cgcagctaa 60

gcatagtaag aagtcagcc tagg 84

<210> 709

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (68)..(68)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (177)..(177)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 709

tgaaaacaag catgagtaga tcttcttnc caatgggggc cttcccgctc gcttactgct 60

taggttttnc tgcgtgggtc tgagcaatgc agaaagtctc ttacaatttc tctggattga 120

aacaagaaat agctccctcg ctctcttcca taaattcttc agagaaaatc taagttacca 180

ggaagtagcc aaagaccagg agattgtgga atcaaaa 217

<210> 710

<211> 254

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 710

tgagcttccc ttggacacta actcttccca gatgatgaca atgaaattag tgcctgtttt 60

cttgcaaatt tagcacttgg aacatttaaa gaaaggtcta tgctgtcata tggggtttat 120

tgggaactat cctcctggcc ccacctgcc ccttcttttt ggttttgaca tcattcattt 180

ccacctggga atttctggtg ccatgccaga aagaatgagg aacctgtatt cctcttcttc 240

gtgataatat aatc 254

<210> 711

<211> 225

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 711

tagaggcttc ttagattctc ccagcatccg cctttccctt tagccagtct gctgtcctga	60
aaccagaag tgatggagag aaaccaacaa gagatctcga accctgtcta gaaggaatgt	120
atttgttgct aaatttcgta gcaactgttta cagttttcct ccatgttatt tatgaatttt	180
atattccgtg aatgtatatt gtcttgtaat gttgcataat gttca	225

<210> 712

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 712

gaaagcctga gtttgcaacc agttgtaggg tttttgttgt gttttttttt tttttttgaa	60
ataaaactat aatataaatt ctectattaa ataaaattat ttttaagtttt agtgtcaaaa	120
gtgagatgct gagagtaggt gataatgtat attttacaga gtgggggttg gcaggatggt	180
gacattgaac atgattgctc tctgtctctt ttttcagctt atgggtattt atcttctatt	240
agtatttgta tcttcag	257

<210> 713

<211> 267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 713

tcctgtaaaa tacagtgcag gccaggcgcg gtgactcacg cctgtaatcc cagcattttg	60
ggaggccaag ggtggcgat catgaggta ggagatcgag accatcctgg ctaacacggt	120
gaaaccccat ctttactaaa aatacaaaaa attaaccagg tgtggtggcg cacatctgaa	180
gtcccagcta ctggggagcg tgaggcagga taatcactta aacttgggag gtggaggttg	240
cagtgcagcg acacctcgcc actgcac	267

<210> 714

<211> 169

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 714

atccacagat atagccaagt agattgggta gaggatacta tttccagaat agtgtttagc	60
---	----

tcacctaggg ggatatgttg tatacacatt tgcataatcc cacatggggg acataagcta 120

atctttttac aggacacaga attctgttca atgctgttaa atatgcaa 169

<210> 715

<211> 163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 715

gatactttca ttttgcacat catgcacatc atggtattca ggggctagag tgattttttt 60

ccagattatc taaagttgga tgcccacact atgaaagaaa tatttgtttt atttgcctta 120

tagatatgct caaggttact gggcttgcta ctatttgtaa ctc 163

<210> 716

<211> 216

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 716

ccagctgttt gcgcgtttga cttttgtggc ctcagcagga caggccccgg gcactgcctc 60

acagccaagg ctggactggg ttggctgcag tgtggtgttt agtggatacc acatcggaag 120

tgatttttta aattggattt gaattcggct cctgtttttt atttgtcatg aaacagtgtg 180

tttggggaga tgctgtggga ggatgtaaat atcttg 216

<210> 717

<211> 204

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 717

aggaggagcg ccagttgccc ctgcctcaca gaccacacac ccagccctcc tgggccagcc 60

cagaggggccc ttcagacccc agctgtctgc gcgtctgact cttgtggcct cagcaggaca 120

ggccccgggc actgcctcac agccaaggct ggactgggtt ggctgcagtg tgggttttag 180

tgataccac atcggaagtg attt 204

<210> 718

<211> 219

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 718  
ccagctgttt gcgcgtttga cttttgtggc ctcagcagga caggccccgg gcactgcctc 60  
acagccaagg ctggactggg ttggctgcag tgtggtgttt agtggatacc acatcggaag 120  
tgatttttta aattggattt gaattcggct cctgtttttt atttgtcatg aaacagtgtta 180  
tttggggaga tgctgtggga ggatgtaa atcttgttt 219

<210> 719  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 719  
caccactaaa agatcgagcgt ttgcctggtg cagtgg 36

<210> 720  
<211> 138  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 720  
tcatgtttgc tgtagtgctc atatttattg ttgtttttgt tttagtactc acttgtttca 60  
taatatcaag attactaaaa atgggggaaa ggacttttaa tctttttttc ataatatctt 120  
tgacacatat tacagaag 138

<210> 721  
<211> 283  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 721  
gatcaagacc atagtgacca acatagtga accccatctc tactgaaagt acaaaaatta 60

gctgggtgtg ttggcacatg cctgtagtcc cagctacttg agaggctgag gcaagagaat 120  
tgtttgaacc cgggaggcag aggttgcagt gtggtgagat catgccacta cactccagcc 180  
tggcgacaga gcgagacttg gtttcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaacttca gtaagtacgt 240  
gttatttttt tcaataaaat tctattacag tatgtcaaaa aaa 283

<210> 722  
<211> 265  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 722  
aacaaaatat ttctccccta gtgagagaaa gaggtcctca gagagtagca gctcacataa 60  
ctgggaccag aggaagaagc aacacattgt cttctccaaa ctccaagaat gaaaaggctc 120  
  
tgggccgcaa aataaactcc tgggaatcat caaggagtgg gcattcattc ctgagcaact 180  
tgcacttgag gaatggtgaa ctgggtcatcc atgaaaaagg gttttactac atctattccc 240  
aaacatactt tcgatttcag gagga 265  
<210> 723  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 723  
gactggccca ctggcatttt tgtaagaaga gggaaatttg ggccgggagc g 51  
<210> 724  
<211> 201  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 724  
tattgttgat gaaaagtgct agaaatagtt gttggtctaa agatgcagaa tatggactct 60  
  
attccatcta tcaaggggga atatttgagc ttaaggaaaa tgacagaatt ttgtttctg 120  
taacaaatga gcacttgata gacatggacc atgaagccag ttttttcggg gcctttttag 180  
ttggctaact gacctggaaa g 201  
<210> 725  
<211> 173  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 725  
agttaaaacg tcacaaaggt gctgctttta cagggaagct tattctgttt taaacattga 60  
aaagtgtgg tctgatcagt taatttgtat gtagcagtgt atgtctcat atacaattac 120  
tgacctatgc tctaaaacat gaatgctttg ttacagaccc aagctgtcca ttt 173  
  
<210> 726  
<211> 216  
<212> DNA



<213> Homo sapiens  
 <400> 726  
 aaacaaaact cacgtatcat ctcaatagat acagaaaagg cttttgataa aattcaactt 60  
 gacttcatgt taaaaaccct caacaaacca ggcgtcgaag gaacatacct caaaataata 120  
 agagccatct atgacaaaac cacagccaac atcatactga atgagcaaaa gctggagcat 180  
 tactcttgag aagtagaaca aggcacttca gtccta 216  
 <210> 727  
 <211> 296  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 727  
 aaagaaaatg tggtagcagg gagggtggc tcatgtctgt aatcccagca ctttgggagg 60  
 ctgaggcggg tggttcacct gaggtcagga gtttgagacc agcctggcca acatggcgaa 120  
 actccgtctc cgctaaaaat acgaaaatta gccaggcgtg gtggcgagca cctgtcatcc 180  
 cagctacttg ggaggcctag gcgtgagaat cgcttgaacc tggaaggtgg tggttgcagt 240  
 gagccgagat cctgccactg cactccagcc tgggcaacca agcgagactc tgcctt 296  
 <210> 728  
 <211> 205  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 728  
 aatgttgtgg ctgaaaaggc cgtttttttt gactccact tctttgggtg cccaaatgca 60  
 ctatttcgta gcacttacca cctggtttat ttgcatcacc tccgagagac tgagtcacct 120  
 ttgactcaag ccaggctctt gaaggtagag ccaggtcctt tttttctgtg tctccagctt 180  
 ttaggccagg gattgatttg gagca 205  
 <210> 729  
 <211> 173  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 729  
 tattttccct ctttgaaca aagacattgg tttgcccaag gactacaaat aaaccaacgg 60  
 gaaaaaagaa aggttccagt tttgtctgaa aattctgatt aagcctctgg gccctacagc 120  
 ctggagaacc tggagaatcc tacaccaca gaacccggct ttgtcccaa aga 173

<210> 730  
 <211> 230  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 730  
 atccaagacc tgaagatgt tcacaaatgt tgggctgaa aaggccgttt tttttgactc 60  
 ccacttcttt gggtagccaa atgcactatt tcgtagcact taccacctgg tttatttgca 120  
 tcacctccga gagactgagt cacctttgac tcaagccagg tctttgaagg tagagccagg 180  
 tccctttttt ctgtgtctcc agcttttagg ccagggattg atttgagca 230

<210> 731  
 <211> 278  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 731  
 ggaagccatt atcctaaatg aactcactca gaaacagaaa accaaatacc acatgttctc 60  
 acttataagt agaagctaaa cattgagtac acatggatac aaagaaggga accgcagaca 120

ctggggccta cctgaggtcg gagcatggaa ggagggtgag gatcaaaaaa ctacctatct 180  
 ggtactatgc tttttatctg gatgatgaaa taatctgtac aacaaaccct ggtgacatgc 240  
 aatttaccta tatagcaagc ctacacatgt gccctga 278

<210> 732  
 <211> 67  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 732  
 gcatttttat acaccaacga catccaagct gagagccaaa tcaagaatgc aatcctattc 60  
 acaattg 67

<210> 733  
 <211> 223  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 733  
 gtgttgagta agttggtctt tcccggtgct atacttgct cctctccacg gaagaattgt 60

tcaggagatg cgcttggggg gatgacttcc ttaaatacac gctgtagggg gtgaagagct	120
tggaggacca ggcactttga ggaagggcag ttcgtgggct ggggtgggaa caggatggcg	180
ggcaatagac tagggtaggc cgcgatggcc tgtagaaggt tgc	223
<210> 734	
<211> 236	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<220><221> misc_feature	
<222> (159)..(159)	
<223> n is a, c, g, or t	
<400> 734	
aaggacctgt gttcatagac aatctaaact gtgtttctga agtttgtgca catTTTTctt	60
cactgtaatg ttatTTTtaca gctgtttgtt aaaatagtga ataatttaat gatcctaata	120
gtaacaggtt tcgtgtgagt gtgcttgtat acgtgagant tgccttattt tcaggttgtt	180
ttatttaacg atggttcctt ggacagcatt ctgggtgttca gcaaccaata tggaat	236