(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0112567
(43) 공개일자 2023년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0008358
(22) 출원일자 2023년01월19일
심사청구일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
1020220008320 2022년01월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
한국과학기술원
대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)
(72) 발명자
박숙련
서울특별시 송파구 양재대로 1218, 204동 2102호 (방이동, 올림픽선수기자촌아파트)
최정균
대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)
(74) 대리인
이명진

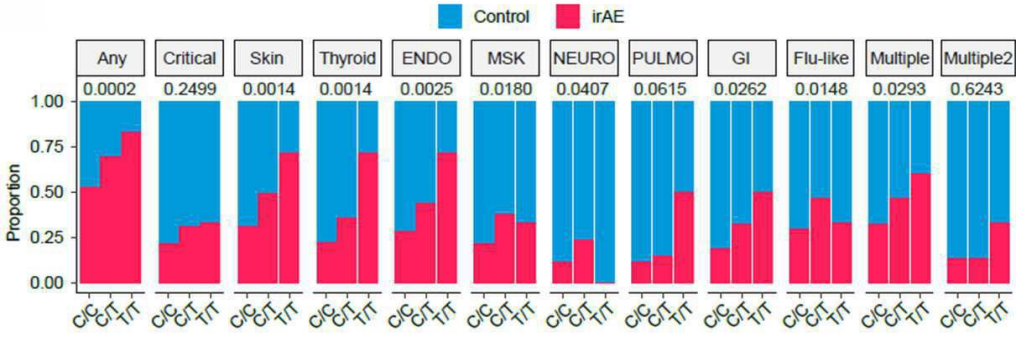
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 SNP 기반 모델**

(57) 요 약

면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 SNP 기반 모델에 관한 것으로서, 본 발명에서는 면역항암제에 의해 유도되는 면역관련 이상반응의 발병과 관련된 여러 가지 요인을 분석한 결과, TMEM162(FAM187B) 유전자에서의 단일염기다형성(SNP) 부위인 dbSNP 데이터베이스 rs541169가 면역관련 이상반응의 발병과 밀접하게 연관되어 있는 것을 확인하였다. 이에, 상기 rs541169는 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 바이오마커로서 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도6c



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/118 (2013.01)
C12Q 2600/156 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711129436
과제번호	2019M3E5D4064636
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	인공지능신약개발플랫폼구축(R&D)(과학기술정보통신부)
연구과제명	면역항암제 대상 다기관 임상연구를 통한 스마트 약물 감시 플랫폼 구축
기 여 율	1/1
과제수행기관명	서울아산병원
연구기간	2019.06.01 ~ 2021.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응 발병 예측용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 검출 제제는 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이를 검출하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 rs541169 SNP는 TMEM162 단백질의 절단을 일으키는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 검출 제제는 rs541169 SNP를 검출할 수 있는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 면역관련 이상반응은 면역항암제에 의해 나타나는 피부(skin) 이상반응, 내분비계(endocrine system) 이상반응, 갑상선(thyroid gland) 이상반응, 근골격계(musculoskeletal system) 이상반응, 위장계(gastrointestinal system) 이상반응, 신경계(neurologic system) 이상반응, 독감 유사 증상(Flu-like), 및 폐렴(pulmonary)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물은 하기 표에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP 검출 제제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Any	chr17_76187108_G_C	rs77585764	0.029	0.036	AFMID
Any	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.028	0.009	DOPEY2

Any	chr4_187629770_A_C	rs3733414	0.033	0.009	FAT1
Any	chr4_103611845_C_T	rs227368	0.035	0.018	MANBA
Any	chr11_1972205_G_A	rs2240197	0.033	0.015	MRPL23
Any	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.039	0.014	PCMTD1
Any	chr16_72156842_T_G	rs16973716	0.046	0.007	PMFBP1
Any	chr10_134646988_C_T	rs4880433	0.029	0.004	TTC40
Any	chr13_32885654_T_C	rs445909	0.032	0.012	ZAR1L
Critical	chr10_24908686_T_C	rs3748222	0.023	0.008	ARHGAP21
Critical	chr12_13526328_G_T	rs17821405	0.024	0.017	C12orf56
Critical	chr13_113909339_A_G	rs2302757	0.021	0.007	CUL4A
Critical	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.021	0.012	DOPEY2
Critical	chr11_73988167_C_T	rs2282488	0.028	0.004	P4HA3
Critical	chr18_10731428_C_T	rs2865121	0.016	0.004	PIEZO2
Critical	chr8_10390452_C_T	rs4406360	0.022	0.014	PRSS55
Critical	chr1_28282292_T_C	rs3813803	0.024	0.000	SMPDL3B
Critical	chr22_50964236_G_A	rs11479	0.023	0.000	TYMP
Critical	chr1_108307727_T_A	rs7528153	0.017	0.006	VAV3

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Endocrine	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.025	0.001	ABCB8
Endocrine	chr20_31688241_T_C	rs11699009	0.029	0.002	BPIFB4
Endocrine	chr21_43523941_C_A	rs220111	0.026	0.005	C21orf128
Endocrine	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.021	0.001	CDCA2
Endocrine	chr13_50467044_G_C	rs554324677	0.021	0.008	CTAGE10P
Endocrine	chr6_46563817_A_T	rs7761731	0.030	0.003	CYP39A1
Endocrine	chr11_19735987_A_G	rs2278132	0.022	0.002	LOC100126784
Endocrine	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.026	0.013	PCMTD1
Endocrine	chr20_44141331_A_G	rs6032259	0.029	0.000	SPINT3
Endocrine	chr19_56703248_G_A	rs527025	0.023	0.000	ZSCAN5B
Flu-like	chr4_91230579_G_A	rs12647859	0.027	0.003	CCSER1
Flu-like	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.031	0.001	CDCA2
Flu-like	chr5_13894894_T_A	rs4701997	0.030	0.006	DNAH5
Flu-like	chr2_39008949_G_A	rs1056104	0.026	0.001	GEMIN6
Flu-like	chr1_79095581_T_C	rs987495	0.028	0.004	IFI44L
Flu-like	chr10_22839628_T_C	rs2230469	0.028	0.014	PIP4K2A
Flu-like	chr11_94322352_A_T	rs11020845	0.028	0.005	PIWIL4
Flu-like	chr2_95947099_G_A	rs72819488	0.026	0.008	PROM2
Flu-like	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.036	0.006	SNAP47
Flu-like	chr17_5058808_G_A	rs9899177	0.029	0.010	USP6

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Gastrointestinal	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.020	0.010	CCDC112
Gastrointestinal	chr2_202939654_T_C	rs10221698	0.018	0.008	LOC100652824
Gastrointestinal	chr21_16339570_T_A	rs2228507	0.019	0.008	NRIP1
Gastrointestinal	chr19_50412650_C_T	rs3745489	0.017	0.009	NUP62
Gastrointestinal	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.021	0.002	NXPH4
Gastrointestinal	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.032	0.008	PHACTR2
Gastrointestinal	chr10_3200292_G_A	rs3182535	0.020	0.008	PITRM1
Gastrointestinal	chr8_26365716_C_T	rs2233701	0.023	0.003	PNMA2
Gastrointestinal	chr8_10467589_T_C	rs9657518	0.023	0.013	RP1L1
Gastrointestinal	chr13_41382711_A_T	rs17849654	0.018	0.000	SLC25A15
Musculoskeletal	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.020	0.002	ANKMY1
Musculoskeletal	chr5_131822072_A_G	rs2070724	0.018	0.003	C5orf56
Musculoskeletal	chr19_45016116_A_G	rs8100718	0.020	0.003	CEACAM20
Musculoskeletal	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.004	DMXL1
Musculoskeletal	chr4_22389797_A_C	rs3814416	0.017	0.012	GPR125
Musculoskeletal	chr5_118811533_G_A	rs25640	0.022	0.004	HSD17B4
Musculoskeletal	chr19_35719106_A_G	rs565791	0.015	0.003	NXPH4
Musculoskeletal	chr1_67109335_A_G	rs7526812	0.017	0.006	SGIP1
Musculoskeletal	chr17_7606722_C_G	rs7640	0.020	0.003	WRAP53
Musculoskeletal	chr7_64863392_C_T	rs10265083	0.019	0.006	ZNF92

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Multiple (any grade)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.029	0.016	ANK2
Multiple (any grade)	chr12_48888594_C_T	rs11458	0.034	0.016	C12orf54
Multiple (any grade)	chr18_25616451_A_T	rs1944294	0.028	0.005	CDH2
Multiple (any grade)	chr19_41117869_A_G	rs1131620	0.028	0.009	LTBP4
Multiple (any grade)	chr7_99696797_T_C	rs2070215	0.041	0.007	MCM7
Multiple (any grade)	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.032	0.009	NXPH4
Multiple (any grade)	chr17_3119767_C_T	rs769427	0.032	0.016	OR1A1
Multiple (any grade)	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.028	0.012	PHACTR2
Multiple (any grade)	chr12_14720554_G_T	rs1141509	0.046	0.008	PLBD1
Multiple (any grade)	chr1_248039451_C_T	rs3811444	0.028	0.007	TRIM58
Multiple (grade ≥2)	chr11_134856603_C_T	rs117318814	0.017	0.000	AK130852
Multiple (grade ≥2)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.017	0.001	ANK2
Multiple (grade ≥2)	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.013	0.001	ANKMY1
Multiple (grade ≥2)	chr18_76829525_A_G	rs4078115	0.017	0.003	ATP9B
Multiple (grade ≥2)	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.014	0.011	CCDC112
Multiple (grade ≥2)	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.019	0.002	DMXL1
Multiple (grade ≥2)	chr21_37617724_C_A	rs3746866	0.015	0.004	DOPEY2
Multiple (grade ≥2)	chr4_89577214_A_T	rs2972040	0.015	0.001	HERC3
Multiple (grade ≥2)	chr5_7870973_A_G	rs1801394	0.013	0.004	MTRR
Multiple (grade ≥2)	chr11_48238549_G_A	rs11606506	0.020	0.007	OR4B1

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Neurologic	chr3_100558416_T_C	rs9841585	0.016	0.005	ABI3BP
Neurologic	chr19_5772897_C_T	rs78536254	0.020	0.000	CATSPERD
Neurologic	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.002	DMXL1
Neurologic	chr2_234750542_G_C	rs3732215	0.023	0.002	HJURP
Neurologic	chr1_6157434_C_T	rs2311802	0.020	0.013	KCNAB2
Neurologic	chr13_44457925_A_G	rs3764147	0.019	0.004	LACC1
Neurologic	chr1_222803204_A_G	rs2936051	0.015	0.002	MIA3
Neurologic	chr15_42143533_T_G	rs1197665	0.018	0.001	SPTBN5
Neurologic	chr16_2812939_C_A	rs2240140	0.016	0.006	SRRM2
Neurologic	chr17_15611495_T_C	rs3760299	0.015	0.007	ZNF286A
Pulmonary	chr6_109894773_T_A	rs12175588	0.004	0.002	AK9
Pulmonary	chr2_228493211_G_A	rs28739019	0.004	0.001	C2orf83
Pulmonary	chr14_24679877_C_T	rs2295322	0.004	0.000	CHMP4A
Pulmonary	chr2_220037666_A_G	rs1127102	0.004	0.001	CNPPD1
Pulmonary	chr14_55655692_C_T	rs2274271	0.004	0.004	DLGAP5
Pulmonary	chr19_54758504_C_G	rs117301131	0.005	0.004	LILRB5
Pulmonary	chr8_125568175_T_C	rs3793395	0.004	0.002	MTSS1
Pulmonary	chr14_60585131_A_G	rs308998	0.004	0.000	PCNXL4
Pulmonary	chr7_140080087_C_G	rs62490396	0.006	0.001	SLC37A3
Pulmonary	chr8_135649848_G_A	rs12541381	0.005	0.001	ZFAT
Skin	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.056	0.001	ABCB8
Skin	chr12_52306221_C_T	rs2277382	0.034	0.036	ACVRL1
Skin	chr15_34159986_T_C	rs2241647	0.043	0.014	AVEN
Skin	chr14_74489735_G_A	rs3784039	0.049	0.058	CCDC176
Skin	chr3_128204693_G_C	rs78245253	0.035	0.043	GATA2
Skin	chr9_712156_T_G	rs912174	0.051	0.018	KANK1
Skin	chr19_51361472_C_A	rs2003783	0.039	0.025	KLK3
Skin	chr12_31288955_G_A	rs11051266	0.035	0.002	OVOS2
Skin	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.051	0.009	SNAP47

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측용 키트.

청구항 8

피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 정보제공방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 방법은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이가 검출될 경우, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 방법은 피검체로부터 분리된 생물학적 시료에서 B세포, 조절 T 세포(regulatory T cell), 및 고갈된 T 세포(exhausted T cell)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성을 측정하는 단계; 및

상기 B 세포 활성이 상대적으로 높을 경우, 또는 조절 T 세포 또는 고갈된 T 세포 활성이 상대적으로 낮을 경우 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 피검체로부터 분리된 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 뇌척수액, 소변, 및 대변으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 정보제공방법.

청구항 12

피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 SNP 기반 모델에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 면역 체크포인트 차단(immune checkpoint blockade, ICB) 요법은 다양한 암 유형에 대한 주요 치료법 중 하나가 되었으며, ICB 치료 후 면역관련 이상반응(immune-related adverse event, irAE)으로 인해 보조 요법에서 신보강 설정으로 그 역할을 확장하였다. 대부분의 초기 단계 또는 저등급 irAE는 코르티코스테로이드(corticosteroid) 또는 면역억제제로 관리할 수 있지만, 일부 irAE는 즉시 감지 및 치료하지 않으면 치명적인 상황을 초래하거나 영구적인 이환율을 남길 수 있다. 따라서, ICB 치료 전(pre-treatment, PRE) 또는 초기 치료 중(early during treatment, EDT) irAE 발생 예측은 환자 관리 측면뿐만 아니라 의료 비용 측면에서도 임상적으로 매우 중요하다. 또한, irAE는 일반적으로 면역 활성화제에 대한 반응으로 자가 면역이 어떻게 발달하는지 이해할 수 있는 기회를 제공한다.

[0004] 이전의 irAE 연구는 주로 말초 혈액에서 측정된 임상적 또는 생화학적 특징에 초점을 맞췄다. 전체 혈구 수(CBC)가 광범위하게 연구되었지만 여러 연구에서 상충되는 결과가 나왔으며, 이러한 불일치는 CBC 기반 바이오마커가 환자의 임상 상태 및 병력과 같은 종양과 무관한 요인에 의해 쉽게 영향을 받는다는 것을 나타낸다. 사

이토카인 프로파일도 irAE 예측인자로 제안되었는데, 예를 들어, IL-6은 조절 T 세포와 B 세포의 분화를 억제하고 적응 면역 체계의 과잉 활성화에 기여하며, 말초 혈액에서 CD8+ T 세포의 클론 확장은 이필리무맙으로 치료받은 환자에서 심각한 irAE 발생과 관련이 있었다.

[0005] 말초 혈액 측정과는 별개로, 폐암 및 흑색종에서 상대적으로 높은 irAE 발생률을 설명하기 위한 시도에서 irAE 발생의 지표로 종양 돌연변이 부담이 제안되었다. 그러나 돌연변이 부담이 ICB에 대한 치료 반응을 촉진하여 간접적으로 irAE 위험을 증가시키는 교란 요인으로 작용할 가능성이 있다. 또한, TCGA 다중 오믹스 데이터 분석을 통해 LCP1과 ADPGK가 irAE의 예측 바이오마커로 식별되었으나, 예측력의 검증은 14개의 irAE 샘플과 14개의 대조군 샘플을 비교하는 제한된 수의 폐암 환자로 수행되었다. 이 두 연구는 FDA 부작용 보고 시스템(FAERS)의 데이터에 의존했으나, 이 데이터베이스는 ICB 관련 irAE를 연구하기 위해 특별히 설계되지 않았다. 생식계열 변이의 경우, 게놈 차원의 연관성 연구에서 얻은 다유전자성 위험 점수를 아테졸리주맙 유도 피부 또는 갑상선 관련 irAE에 적용하였다.

[0006] 즉, irAE의 유전적, 분자적 및 세포성 위험 인자는 파악하기 어렵고 통합 분석이 필요하며, irAE 병리학의 다양성은 근본적인 메커니즘의 다면적인 복잡성을 의미하며 훨씬 더 포괄적인 조사가 요구된다. 그러나 이전 irAE 연구의 대부분은 특정 약물(예: 이필리무맙 또는 아테졸리주맙), irAE 증상(예: 피부의 자가면역) 및 암 유형(예: 폐암 또는 흑색종)에 국한되어 종종 제한된 수의 irAE 샘플을 이용한 연구였다.

[0007] 이에, 본 발명에서는 다양한 유형의 irAE를 가진 수백명의 환자를 대상으로 ICB 치료 전후에 대해 유전적 요인, 면역 세포의 분자 및 세포 프로파일, 실험실 데이터 및 임상 변수를 포함한 다차원 데이터를 통합하여 irAE에 대한 포괄적인 분석을 수행함으로써, ICB와 같은 면역항암제 치료에 의해 유도된 irAE의 발병을 예측하기 위한 바이오마커 및 이를 이용한 irAE 발병 예측 방법을 제공하고자 하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Oct 18;113(42):11919-11924.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 ICB 치료 전후 irAE 발병에 대한 유전적 요인, 면역 세포의 분자 및 세포 프로파일, 실험실 데이터 및 임상 변수 등을 분석한 결과, TMEM162(FAM187B) 유전자에서의 단일염기다형성(SNP)과 irAE 발병의 상관관계를 확인하였는 바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.

[0011] 이에, 본 발명의 목적은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측용 조성물 및 키트를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 정보제공방법 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

[0014] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제

를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응 발병 예측용 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측용 키트를 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 방법을 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제에 대한 반응성 예측 방법을 제공한다.

[0022] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 검출 제제는 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이를 검출하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 rs541169 SNP는 TMEM162 단백질의 절단을 일으키는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 검출 제제는 rs541169 SNP를 검출할 수 있는 프라이머 또는 프로브일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 면역관련 이상반응은 면역항암제에 의해 나타나는 피부(skin) 이상반응, 내분비계(endocrine system) 이상반응, 갑상선(thyroid gland) 이상반응, 근골격계(musculoskeletal system) 이상반응, 위장계(gastrointestinal system) 이상반응, 신경계(neurologic system) 이상반응, 독감 유사 증상(Flu-like), 및 폐렴(pulmonary)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 조성물은 하기 표에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP 검출 제제를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0027]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Any	chr17_76187108_G_C	rs77585764	0.029	0.036	AFMID
Any	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.028	0.009	DOPEY2
Any	chr4_187629770_A_C	rs3733414	0.033	0.009	FAT1
Any	chr4_103611845_C_T	rs227368	0.035	0.018	MANBA
Any	chr11_1972205_G_A	rs2240197	0.033	0.015	MRPL23
Any	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.039	0.014	PCMTD1
Any	chr16_72156842_T_G	rs16973716	0.046	0.007	PMFBP1
Any	chr10_134646988_C_T	rs4880433	0.029	0.004	TTC40
Any	chr13_32885654_T_C	rs445909	0.032	0.012	ZAR1L
Critical	chr10_24908686_T_C	rs3748222	0.023	0.008	ARHGAP21
Critical	chr12_13526328_G_T	rs17821405	0.024	0.017	C12orf56
Critical	chr13_113909339_A_G	rs2302757	0.021	0.007	CUL4A
Critical	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.021	0.012	DOPEY2
Critical	chr11_73988167_C_T	rs2282488	0.028	0.004	P4HA3
Critical	chr18_10731428_C_T	rs2865121	0.016	0.004	PIEZO2
Critical	chr8_10390452_C_T	rs4406360	0.022	0.014	PRSS55
Critical	chr1_28282292_T_C	rs3813803	0.024	0.000	SMPDL3B
Critical	chr22_50964236_G_A	rs11479	0.023	0.000	TYMP
Critical	chr1_108307727_T_A	rs7528153	0.017	0.006	VAV3

[0028]

[0029]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Endocrine	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.025	0.001	ABCB8
Endocrine	chr20_31688241_T_C	rs11699009	0.029	0.002	BPIFB4
Endocrine	chr21_43523941_C_A	rs220111	0.026	0.005	C21orf128
Endocrine	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.021	0.001	CDCA2
Endocrine	chr13_50467044_G_C	rs554324677	0.021	0.008	CTAGE10P
Endocrine	chr6_46563817_A_T	rs7761731	0.030	0.003	CYP39A1
Endocrine	chr11_19735987_A_G	rs2278132	0.022	0.002	LOC100126784
Endocrine	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.026	0.013	PCMTD1
Endocrine	chr20_44141331_A_G	rs6032259	0.029	0.000	SPINT3
Endocrine	chr19_56703248_G_A	rs527025	0.023	0.000	ZSCAN5B
Flu-like	chr4_91230579_G_A	rs12647859	0.027	0.003	CCSER1
Flu-like	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.031	0.001	CDCA2
Flu-like	chr5_13894894_T_A	rs4701997	0.030	0.006	DNAH5
Flu-like	chr2_39008949_G_A	rs1056104	0.026	0.001	GEMIN6
Flu-like	chr1_79095581_T_C	rs987495	0.028	0.004	IFI44L
Flu-like	chr10_22839628_T_C	rs2230469	0.028	0.014	PIP4K2A
Flu-like	chr11_94322352_A_T	rs11020845	0.028	0.005	PIWIL4
Flu-like	chr2_95947099_G_A	rs72819488	0.026	0.008	PROM2
Flu-like	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.036	0.006	SNAP47
Flu-like	chr17_5058808_G_A	rs9899177	0.029	0.010	USP6

[0030]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Gastrointestinal	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.020	0.010	CCDC112
Gastrointestinal	chr2_202939654_T_C	rs10221698	0.018	0.008	LOC100652824
Gastrointestinal	chr21_16339570_T_A	rs2228507	0.019	0.008	NRIP1
Gastrointestinal	chr19_50412650_C_T	rs3745489	0.017	0.009	NUP62
Gastrointestinal	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.021	0.002	NXPH4
Gastrointestinal	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.032	0.008	PHACTR2
Gastrointestinal	chr10_3200292_G_A	rs3182535	0.020	0.008	PITRM1
Gastrointestinal	chr8_26365716_C_T	rs2233701	0.023	0.003	PNMA2
Gastrointestinal	chr8_10467589_T_C	rs9657518	0.023	0.013	RP1L1
Gastrointestinal	chr13_41382711_A_T	rs17849654	0.018	0.000	SLC25A15
Musculoskeletal	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.020	0.002	ANKMY1
Musculoskeletal	chr5_131822072_A_G	rs2070724	0.018	0.003	C5orf56
Musculoskeletal	chr19_45016116_A_G	rs8100718	0.020	0.003	CEACAM20
Musculoskeletal	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.004	DMXL1
Musculoskeletal	chr4_22389797_A_C	rs3814416	0.017	0.012	GPR125
Musculoskeletal	chr5_118811533_G_A	rs25640	0.022	0.004	HSD17B4
Musculoskeletal	chr19_35719106_A_G	rs565791	0.015	0.003	NXPH4
Musculoskeletal	chr1_67109335_A_G	rs7526812	0.017	0.006	SGIP1
Musculoskeletal	chr17_7606722_C_G	rs7640	0.020	0.003	WRAP53
Musculoskeletal	chr7_64863392_C_T	rs10265083	0.019	0.006	ZNF92

[0031]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Multiple (any grade)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.029	0.016	ANK2
Multiple (any grade)	chr12_48888594_C_T	rs11458	0.034	0.016	C12orf54
Multiple (any grade)	chr18_25616451_A_T	rs1944294	0.028	0.005	CDH2
Multiple (any grade)	chr19_41117869_A_G	rs1131620	0.028	0.009	LTBP4
Multiple (any grade)	chr7_99696797_T_C	rs2070215	0.041	0.007	MCM7
Multiple (any grade)	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.032	0.009	NXPH4
Multiple (any grade)	chr17_3119767_C_T	rs769427	0.032	0.016	OR1A1
Multiple (any grade)	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.028	0.012	PHACTR2
Multiple (any grade)	chr12_14720554_G_T	rs1141509	0.046	0.008	PLBD1
Multiple (any grade)	chr1_248039451_C_T	rs3811444	0.028	0.007	TRIM58
Multiple (grade ≥2)	chr11_134856603_C_T	rs117318814	0.017	0.000	AK130852
Multiple (grade ≥2)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.017	0.001	ANK2
Multiple (grade ≥2)	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.013	0.001	ANKMY1
Multiple (grade ≥2)	chr18_76829525_A_G	rs4078115	0.017	0.003	ATP9B
Multiple (grade ≥2)	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.014	0.011	CCDC112
Multiple (grade ≥2)	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.019	0.002	DMXL1
Multiple (grade ≥2)	chr21_37617724_C_A	rs3746866	0.015	0.004	DOPEY2
Multiple (grade ≥2)	chr4_89577214_A_T	rs2972040	0.015	0.001	HERC3
Multiple (grade ≥2)	chr5_7870973_A_G	rs1801394	0.013	0.004	MTRR
Multiple (grade ≥2)	chr11_48238549_G_A	rs11606506	0.020	0.007	OR4B1

[0032]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Neurologic	chr3_100558416_T_C	rs9841585	0.016	0.005	ABI3BP
Neurologic	chr19_5772897_C_T	rs78536254	0.020	0.000	CATSPERD
Neurologic	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.002	DMXL1
Neurologic	chr2_234750542_G_C	rs3732215	0.023	0.002	HJURP
Neurologic	chr1_6157434_C_T	rs2311802	0.020	0.013	KCNAB2
Neurologic	chr13_44457925_A_G	rs3764147	0.019	0.004	LACC1
Neurologic	chr1_222803204_A_G	rs2936051	0.015	0.002	MIA3
Neurologic	chr15_42143533_T_G	rs1197665	0.018	0.001	SPTBN5
Neurologic	chr16_2812939_C_A	rs2240140	0.016	0.006	SRRM2
Neurologic	chr17_15611495_T_C	rs3760299	0.015	0.007	ZNF286A
Pulmonary	chr6_109894773_T_A	rs12175588	0.004	0.002	AK9
Pulmonary	chr2_228493211_G_A	rs28739019	0.004	0.001	C2orf83
Pulmonary	chr14_24679877_C_T	rs2295322	0.004	0.000	CHMP4A
Pulmonary	chr2_220037666_A_G	rs1127102	0.004	0.001	CNPPD1
Pulmonary	chr14_55655692_C_T	rs2274271	0.004	0.004	DLGAP5
Pulmonary	chr19_54758504_C_G	rs117301131	0.005	0.004	LILRB5
Pulmonary	chr8_125568175_T_C	rs3793395	0.004	0.002	MTSS1
Pulmonary	chr14_60585131_A_G	rs308998	0.004	0.000	PCNXL4
Pulmonary	chr7_140080087_C_G	rs62490396	0.006	0.001	SLC37A3
Pulmonary	chr8_135649848_G_A	rs12541381	0.005	0.001	ZFAT
Skin	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.056	0.001	ABCB8
Skin	chr12_52306221_C_T	rs2277382	0.034	0.036	ACVRL1
Skin	chr15_34159986_T_C	rs2241647	0.043	0.014	AVEN
Skin	chr14_74489735_G_A	rs3784039	0.049	0.058	CCDC176
Skin	chr3_128204693_G_C	rs78245253	0.035	0.043	GATA2
Skin	chr9_712156_T_G	rs912174	0.051	0.018	KANK1
Skin	chr19_51361472_C_A	rs2003783	0.039	0.025	KLK3
Skin	chr12_31288955_G_A	rs11051266	0.035	0.002	OVOS2
Skin	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.051	0.009	SNAP47

[0033]

[0034] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 방법은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이가 검출될 경우, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 방법은 피검체로부터 분리된 생물학적 시료에서 B세포, 조절 T 세포(regulatory T cell), 및 고갈된 T 세포(exhausted T cell)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성을 측정하는 단계; 및

[0036] 상기 B 세포 활성이 상대적으로 높을 경우, 또는 조절 T 세포 또는 고갈된 T 세포 활성이 상대적으로 낮을 경우 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 생물학적 시료는 피검체로부터 분리된 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 뇌척수액, 소변, 및 대변으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0038] 또한, 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제 또는 이를 포함하는 조성물의 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 용도 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측 용도를 제공한다.

[0039] 또한, 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제 또는 이를 포함하는 조성물의, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 제제의 제조를 위한 용도 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0041] 본 발명에서는 면역항암제에 의해 유도되는 면역관련 이상반응의 발병과 관련된 여러 가지 요인을 분석한 결과, TMEM162(FAM187B) 유전자에서의 단일염기다형성(SNP) 부위인 dbSNP 데이터베이스 rs541169가 면역관련 이상반응의 발병과 밀접하게 연관되어 있는 것을 확인하였다. 이에, 상기 rs541169는 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 바이오마커로서 유용하게 이용될 수 있을 것으로

기대된다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1a는 본 발명의 일 구현예에 따른 코호트 데이터 요약 및 데이터 예측 모델링 워크플로를 나타낸 도면이다.

도 1b는 본 발명의 일 구현예에 따른 ICB 투여 후 시간에 따라 여러 유형의 irAE 발생을 밀도 플롯으로 나타낸 도면이다.

도 1c는 본 발명의 일 구현예에 따른 여러 유형의 irAE에 대한 네트워크 분석을 나타낸 도면이다.

도 1d는 본 발명의 일 구현예에 따른 전혈 RNA-seq 데이터에서 세포 유형 풍부도를 PCA 분석으로 확인한 도면이다.

도 2a는 본 발명의 일 구현예에 따른 ICB 치료 전(PRE) 및 치료 초기(EDT) 환자 샘플에서 여러 유형의 irAE 발생과 관련된 실험실 데이터 결과를 나타낸 도면이다.

도 2b는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 전혈구수(CBC) 호중구 값과 RNA 시퀀싱 데이터의 추론을 기반으로 추정된 호중구 세포 분율 간의 상관관계를 확인한 도면이다.

도 2c는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 irAE와 대조군 사이의 호중구 마커 유전자의 발현 수준을 비교한 도면이다. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

도 2d는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 irAE와 대조군 사이에 차등적으로 발현되는 유전자를 볼케이노 플롯으로 확인한 도면이다.

도 2e는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 irAE에서 저발현된 유전자에 대한 경로 풍부도 분석 결과를 나타낸 도면이다.

도 2f는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 12개의 irAE 유형에 대하여 irAE에서 저발현된 유전자에 대한 경로 풍부도 정도를 확인한 도면이다.

도 3a는 본 발명의 일 구현예에 따른 irAE와 대조군 사이에서 차등적으로 발현된 유전자를 볼케이노 플롯으로 확인한 도면이다.

도 3b는 본 발명의 일 구현예에 따른 ANKRD22 유전자의 발현을 면역세포 종류별로 확인한 도면이다.

도 3c는 본 발명의 일 구현예에 따른 EDT 환자 샘플에서 irAE 및 대조군 사이의 호중구 관련 기능 및 사이토카인 매개 신호 조절과 관련된 경로 풍부도 분석 결과를 나타낸 도면이다.

도 3d는 본 발명의 일 구현예에 따른 irAE 또는 대조군에서만 ICB에 대한 반응으로 상향 조절된 유전자에 대한 경로 풍부도 분석 결과를 나타낸 도면이다.

도 3e는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 irAE 및 대조군 사이의 호중구 활성 관련 유전자 CLEC4D 및 CAMP의 발현 변화 및 NK 세포 활성 관련 유전자 CD160 및 KLRC1의 발현 변화를 확인한 도면이다.

도 4a는 본 발명의 일 구현예에 따른 irAE 및 대조군에서 HLA-B 엑손 2의 복제수 변이 상태의 비율을 비교한 도면이다.

도 4b는 본 발명의 일 구현예에 따른 HLA-B 엑손 2의 복제수 변이 상태에 따른 irAE 누적 발생률 분석 결과를 나타낸 도면이다.

도 4c는 본 발명의 일 구현예에 따른 irAE 및 대조군에서 HLA-B 엑손 2의 복제수 값을 확인한 도면이다.

도 4d는 본 발명의 일 구현예에 따른 주요 HLA 대립유전자와 12가지 irAE 유형 사이의 연관성을 히트맵 분석으로 확인한 도면이다.

도 4e는 본 발명의 일 구현예에 따른 주요 HLA 대립유전자 중 뛰어난 연관성을 보이는 대립유전자들에 대하여 irAE 및 대조군에서의 비율을 확인한 도면이다.

도 4f는 본 발명의 일 구현예에 따른 HLA-B*35:01 대립유전자 보유에 따른 12가지 irAE 유형의 비율을 나타낸

도면이다.

도 5a는 본 발명의 일 구현예에 따른 공통 SNV와의 연관성을 기반으로 29가지의 irAE 유형 간의 상관관계 매트릭스를 나타낸 도면이다.

도 5b는 본 발명의 일 구현예에 따른 12가지 irAE 유형과 여러 가지 실험실 데이터, CNV, 및 SNV 특징과의 연관성을 히트맵 분석으로 확인한 도면이다.

도 5c는 본 발명의 일 구현예에 따른 12가지 irAE 유형에 대한 예측 모델의 성능을 평균 정밀도, 정확도 및 AUC를 기반으로 확인한 도면이다.

도 5d는 본 발명의 일 구현예에 따른 모든 irAE 유형과 관련된 SNV 및 CNV에 대한 맨해튼 플롯 결과를 나타낸 도면이다.

도 6a는 본 발명의 일 구현예에 따른 rs541169의 대립유전자 빈도를 여러 나라의 인구 종별로 확인한 도면이다.

도 6b는 본 발명의 일 구현예에 따른 rs541169 돌연변이 보유에 따른 irAE 누적 발생률 분석 결과를 나타낸 도면이다.

도 6c는 본 발명의 일 구현예에 따른 rs541169의 유전자형에 따른 12가지 유형의 irAE의 비율을 나타낸 도면이다.

도 6d는 본 발명의 일 구현예에 따른 rs541169 돌연변이 보유에 따른 12가지 유형의 irAE의 비율을 나타낸 도면이다.

도 6e는 본 발명의 일 구현예에 따른 TMEM162 유전자의 발현량을 여러 조직에서 확인하여 나타낸 도면이다.

도 6f는 본 발명의 일 구현예에 따른 TMEM162 및 BTN2A1 유전자의 발현량을 여러 조직에서 확인하여 나타낸 도면이다.

도 6g는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 rs541169 유전자형에 따른 면역 세포 유형의 분율을 확인한 도면이다.

도 6h는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 rs541169 유전자형에 따른 조절 T 세포(Treg)의 분율을 확인한 도면이다.

도 6i는 본 발명의 일 구현예에 따른 PRE 및 EDT 환자 샘플에서 rs541169 유전자형에 따른 고갈된 T 세포(Tex)의 분율을 확인한 도면이다.

도 6j는 본 발명의 일 구현예에 따른 TCGA 팬암 샘플의 면역 클러스터에서 rs541169 유전자형에 따른 면역 시그니처 점수를 확인한 도면이다.

도 6k는 본 발명의 일 구현예에 따른 1,094개의 한국 전체 게놈 서열에서 rs541169 주변의 HKA 테스트 결과를 나타낸 도면이다.

도 6l은 본 발명의 일 구현예에 따른 rs541169에 대한 HKA 값을 여러 나라의 인구 종별로 확인한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응 발병 예측용 조성물을 제공한다.

[0045] 본 발명에 있어서, “다형성(polymorphism)”이란 유전적으로 결정된 집단 내에서 2 이상의 대체적 서열 또는 대립형질(또는 대립유전자)의 발생을 의미하며, “단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)”은 하나의 염기의 다형성을 의미한다. 구체적으로 유전체에서 단일염기(A, T, C 또는 G)가 종의 멤버들 간 또는 한 개체(individual)의 쌍 염색체 간에 발생하는 DNA 서열의 다양성을 의미한다. 예를 들어, 서로 다른 개체의 세 개의 DNA 단편들(예를 들어 AAGT[A/A]AG, AAGT[A/G]AG, AAGT[G/G]AG)처럼 단일염기에서 차이를 포함하는 경우, 두 개의 대립유전자(A 또는 G)라고 부르며, 일반적으로 거의 모든 SNP는 두 개의 대립 유전자를 가진다. 또한 SNP가 특정 질환과 유전적으로 밀접하게 연관되어 있는 경우에는, SNP는 확인된 정상인(normal) 또는 야생형(wild-type, WT) 개체 또는 대립유전자와 비교하여 특정 위치의 하나의 염기에 변이가 발생한 것을 의미하기도 한다. 본 발명에 있어서, “단일염기변이(single nucleotide variant, SNV)”는 단일 염기의 차이를 보이는 변

이를 말하며, 정상인(normal) 또는 야생형(wild-type, WT) 개체 또는 대립유전자와 비교하여 특정 위치의 하나의 염기에 변이가 발생한 것을 의미한다.

[0046] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 SNP를 진단 마커로 검출한다.

[0047] 본 발명에 있어서, 상기 SNP rs541169는 인간의 19번 염색체 상의 35228117번째 염기가 C에서 G 또는 T로 변이가 일어난 것일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예 또는 실험예에 따르면 C에서 T로 변이가 일어난 것(C>T)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0048] 본 발명에 있어서, "면역항암제"는 인체가 가지고 있는 고유의 면역계를 강화시켜 암에 대항력을 높여 주는 약물을 의미한다. 면역항암제는 환자 스스로의 면역 강화를 통해 치료를 한다는 점에서 부작용이 적고 암 환자의 삶의 질을 높이고 생존기간도 대폭 연장되는 효과가 있다. 면역항암제는 면역체계의 특이성(specificity), 기억능력(memory), 적응력(adaptiveness)을 증강시킴으로써 항암효과를 나타낸다. 면역항암제는 예컨대 면역 체크포인트 차단(immune checkpoint blockade, ICB)을 위한 제제, 면역세포치료제, 치료용 항체, 또는 면역 체크포인트 인핸서(immune checkpoint inhancer) 등을 포함하며, 이의 종류에 제한되지 않는다. 본 발명에 있어서, 상기 면역 체크포인트 차단을 위한 제제, 즉 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)는 기존의 면역치료제(사이토카인 치료제, 항암백신 등)와는 달리 암세포와 T 세포의 결합 부위에 결합하여 면역회피 신호를 차단함으로써 면역학적 시냅스가 형성되지 못하게 하고 이에 따라 면역회피 방해를 받지 않는 T 세포가 암세포를 파괴하는 기전을 가지고 있으며, 예컨대 니볼루맙(Nivolmab), 아테졸리주맙(Atezolizumab), 펨브롤리주맙(Pembrolizumab), 두발루맙(Duvalumab), 아벨루맙(Avelumab), 이필리무맙(Ipilimumab), 및 트레멜리무맙(Tremelimumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본 발명에 있어서, "면역관련 이상반응(immune-related adverse event, irAE)"은 자가면역체계 활성화와 관련되어 발생하는 염증 반응 등을 포함하여 면역항암제 치료에 의해 나타나는 여러 가지 이상반응을 의미한다.

[0050] 본 발명에 있어서, 상기 면역관련 이상반응은 면역항암제에 의해 나타나는 피부(skin) 이상반응, 내분비계(endocrine system) 이상반응, 갑상선(thyroid gland) 이상반응, 근골격계(musculoskeletal system) 이상반응, 위장계(gastrointestinal system) 이상반응, 신경계(neurologic system) 이상반응, 독감 유사 증상(Flu-like), 및 폐렴(pulmonary)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예 또는 실험예에 따르면, 상기 면역관련 이상반응은 둘 이상의 증상이 함께 나타날 수 있으며, 이의 중증도도 3등급으로 나뉠 수 있다. 예컨대 본 발명에서 면역관련 이상반응의 중증도에 따라 3개 이상의 면역관련 이상반응 유형이 있는 경우 'Multiple G>=1', 3개 이상의 2등급 이상의 유형이 있는 경우는 'Multiple G>=2', 모든(any) 3등급 이상의 유형이 있는 경우 및 2등급 이상의 중요한(critical) 유형이 있는 경우 'Critical'로 표시되며, 면역관련 이상반응 카테고리에 속하는 모든 경우 'Any'로 표시될 수 있다.

[0051] 본 발명에 있어서, "검출"은 목적하는 물질의 존재(발현) 여부를 측정 및 확인하는 것, 또는 목적하는 물질의 존재 수준(발현 수준)의 변화를 측정 및 확인하는 것을 모두 포함하는 의미이다. 같은 맥락에서, 본 발명에서 상기 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 SNP를 검출하는 것은 SNP 발현 여부를 측정하는 것(즉, 존재 유무를 측정하는 것), 또는 상기 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 SNP의 질적, 양적 변화 수준을 측정하는 것을 의미한다. 상기 측정은 정성적인 방법(분석)과 정량적인 방법을 모두 포함하여 제한 없이 수행될 수 있다. SNP 존재 여부 측정에 있어서 정성적 방법과 정량적 방법의 종류는 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에서 기술한 실험법들이 이에 포함된다.

[0052] 본 발명에 있어서, 상기 검출 제제는 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이를 검출하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0053] 본 발명에 있어서, 상기 rs541169 SNP는 TMEM162(FAM187B) 단백질의 절단을 일으키는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0054] 본 발명에 있어서, 상기 검출 제제는 rs541169 SNP를 검출할 수 있는 프라이머 또는 프로브일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본 발명에 있어서, "프라이머(primer)"는 DNA 합성의 개시점(starting point)으로 작용하는 짧은 단일가닥 올리고뉴클레오티드(single strand oligonucleotide)이다. 프라이머는 적합한 완충액(buffer)과 온도 조건에서 주형(template)인 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하고, DNA 중합효소가 프라이머에 주형 DNA에 상보적인 염기를 갖는 뉴클레오사이드 트리포스페이트를 추가하여 연결함으로써 DNA가 합성된다. 프라이머는 일반적으로 15 내지 30개의 염기서열로 이루어져 있으며, 염기 구성과 길이에 따라 주형 가닥에 결합하는 온도(melting

temperature, Tm)가 달라진다. 프라이머의 서열은 주형의 일부 염기 서열과 완전하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, DNA 합성을 통해 mRNA 또는 cDNA의 특정 구간을 증폭하여 mRNA의 양을 측정하려는 목적에 맞는 길이와 상보성을 갖는 것이면 충분하다. 따라서 본 발명에서 상기 유전자 또는 이의 mRNA의 cDNA 또는 genomic DNA의 염기서열을 참조하여 프라이머 쌍을 용이하게 디자인할 수 있다. 상기 증폭 반응을 위한 프라이머는 증폭하고자 하는 mRNA의 특정 구간의 양쪽 끝부분의 주형(또는 센스, sense)과 반대편(안티센스, antisense)에 각각 상보적으로 결합하는 한 세트(쌍)으로 구성된다.

[0056] 본 발명에 있어서, "프로브(probe)"는 특정 유전자의 mRNA나 cDNA(complementary DNA), DNA 등에 특이적으로 결합할 수 있는 짧게는 수개 내지 길게는 수백 개의 염기(base pair) 길이의 RNA 또는 DNA 등 폴리뉴클레오티드의 단편을 의미하며, 표지(labeling)되어 있어서 결합하는 대상 mRNA나 cDNA의 존재 유무, 발현양 등을 확인할 수 있다. 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당업계에 공지된 기술에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 프로브는 대립형질(또는 대립유전자, allele)을 검출하기 위한 진단 방법 등에 사용될 수 있다. 상기 진단 방법에는 서던 블롯 등과 같은 핵산의 혼성화에 근거한 검출 방법들이 포함되며, DNA 칩을 이용한 방법에서 DNA 칩의 기판에 미리 결합된 형태로 제공될 수도 있다.

[0057] 본 발명에서, 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 또한 프라이머 또는 프로브는 검출하고자 하는 표적이 되는 폴리뉴클레오티드와의 혼성화를 방해하지 않는 범위에서 당해 기술분야에 공지된 방법에 따라 다양하게 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 예로는 메틸화, 캡화, 천연 뉴클레오티드 하나 이상의 동족체로의 치환 및 뉴클레오티드 간의 변형, 예를 들면 하전되지 않은 연결체(예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등), 그리고 형광 또는 효소를 이용한 표지물질(labeling material)의 결합 등이 있다.

[0058] 본 발명에 있어서, 상기 프라이머 또는 프로브는 rs541169 SNP를 검출할 수 있는 것이라면 특정 서열로 한정되지 않는다.

[0060] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측용 키트를 제공한다.

[0061] 본 발명에 있어서, "키트"는 상기 rs541169 SNP를 검출하는 제제를 포함함으로써, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병을 예측하거나 암 환자의 면역항암제에 대한 반응성을 예측할 수 있도록 하는 도구를 의미한다. 본 발명의 키트에는 상기 제제 외에도 이들의 측정 또는 검출 방법에 통상적으로 필요한 다른 구성성분, 조성물, 용액, 장치 등이 포함될 수 있다. 이때, 상기 rs541169 SNP를 측정하는 물질은 1회 이상 횟수에 제한없이 작용시킬 수 있으며, 각 물질을 적용하는 선후에는 제한이 없고, 각 물질의 적용은 동시에 진행될 수도 있고 미시에 진행될 수도 있다.

[0063] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 정보제공방법 또는 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 방법을 제공한다.

[0064] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측 방법을 제공한다.

[0065] 본 발명에 있어서, "피검체"는 면역항암제 치료를 받고자 하는 암 환자 또는 면역항암제 치료를 받은 암 환자 모두를 포함할 수 있으며, 이때 상기 피검체는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0066] 본 발명에 있어서, 상기 암은 비소세포성 폐암 및 소세포성 폐암을 포함하는 폐암, 식도암, 간세포성 암종, 위암, 유방암, 방광암, 신장암, 담관암, 요도암, 두경부암, 흑색종, 대장암, 담낭암, 췌장암, 바터팽대부암, 신경내분비암종, 부신경절종, 난소암, 자궁암, 전립선암, 흉선암, 및 뇌 혈관육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본 발명에 있어서, 상기 생물학적 시료는 피검체로부터 분리된 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 뇌척수액, 소변, 및 대변으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예 또는

실험예에 따르면 전혈일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0068] 본 발명에 있어서, 상기 방법은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, dbSNP 데이터베이스 rs541169의 염기가 T인 변이가 검출될 경우, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 본 발명의 표 8에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP 검출 제제를 추가로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 하기 표에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP 검출 제제를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본 발명에 있어서, 상기 방법은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, 본 발명의 표 8에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP를 검출하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 바람직하게는 하기 표에 기재된 dbSNP 데이터베이스의 SNP 중 하나 이상의 SNP를 검출하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0072]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Any	chr17_76187108_G_C	rs77585764	0.029	0.036	AFMID
Any	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.028	0.009	DOPEY2
Any	chr4_187629770_A_C	rs3733414	0.033	0.009	FAT1
Any	chr4_103611845_C_T	rs227368	0.035	0.018	MANBA
Any	chr11_1972205_G_A	rs2240197	0.033	0.015	MRPL23
Any	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.039	0.014	PCMTD1
Any	chr16_72156842_T_G	rs16973716	0.046	0.007	PMFBP1
Any	chr10_134646988_C_T	rs4880433	0.029	0.004	TTC40
Any	chr13_32885654_T_C	rs445909	0.032	0.012	ZAR1L
Critical	chr10_24908686_T_C	rs3748222	0.023	0.008	ARHGAP21
Critical	chr12_13526328_G_T	rs17821405	0.024	0.017	C12orf36
Critical	chr13_113909339_A_G	rs2302757	0.021	0.007	CUL4A
Critical	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.021	0.012	DOPEY2
Critical	chr11_73988167_C_T	rs2282488	0.028	0.004	P4HA3
Critical	chr18_10731428_C_T	rs2865121	0.016	0.004	PIEZO2
Critical	chr8_10390452_C_T	rs4406360	0.022	0.014	PRSS55
Critical	chr1_28282292_T_C	rs3813803	0.024	0.000	SMPDL3B
Critical	chr22_50964236_G_A	rs11479	0.023	0.000	TYMP
Critical	chr1_108307727_T_A	rs7528153	0.017	0.006	VAV3

[0073]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Endocrine	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.025	0.001	ABCB8
Endocrine	chr20_31688241_T_C	rs11699009	0.029	0.002	BPIFB4
Endocrine	chr21_43523941_C_A	rs220111	0.026	0.005	C21orf128
Endocrine	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.021	0.001	CDCA2
Endocrine	chr13_50467044_G_C	rs554324677	0.021	0.008	CTAGE10P
Endocrine	chr6_46563817_A_T	rs7761731	0.030	0.003	CYP39A1
Endocrine	chr11_19735987_A_G	rs2278132	0.022	0.002	LOC100126784
Endocrine	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.026	0.013	PCMTD1
Endocrine	chr20_44141331_A_G	rs6032259	0.029	0.000	SPINT3
Endocrine	chr19_56703248_G_A	rs527025	0.023	0.000	ZSCAN5B
Flu-like	chr4_91230579_G_A	rs12647859	0.027	0.003	CCSER1
Flu-like	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.031	0.001	CDCA2
Flu-like	chr5_13894894_T_A	rs4701997	0.030	0.006	DNAH5
Flu-like	chr2_39008949_G_A	rs1056104	0.026	0.001	GEMIN6
Flu-like	chr1_79095581_T_C	rs987495	0.028	0.004	IFI44L
Flu-like	chr10_22839628_T_C	rs2230469	0.028	0.014	PIP4K2A
Flu-like	chr11_94322352_A_T	rs11020845	0.028	0.005	PIWIL4
Flu-like	chr2_95947099_G_A	rs72819488	0.026	0.008	PROM2
Flu-like	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.036	0.006	SNAP47
Flu-like	chr17_5058808_G_A	rs9899177	0.029	0.010	USP6

[0074]

[0075]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Gastrointestinal	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.020	0.010	CCDC112
Gastrointestinal	chr2_202939654_T_C	rs10221698	0.018	0.008	LOC100652824
Gastrointestinal	chr21_16339570_T_A	rs2228507	0.019	0.008	NRIP1
Gastrointestinal	chr19_50412650_C_T	rs3745489	0.017	0.009	NUP62
Gastrointestinal	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.021	0.002	NXPH4
Gastrointestinal	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.032	0.008	PHACTR2
Gastrointestinal	chr10_3200292_G_A	rs3182535	0.020	0.008	PITRM1
Gastrointestinal	chr8_26365716_C_T	rs2233701	0.023	0.003	PNMA2
Gastrointestinal	chr8_10467589_T_C	rs9657518	0.023	0.013	RP1L1
Gastrointestinal	chr13_41382711_A_T	rs17849654	0.018	0.000	SLC25A15
Musculoskeletal	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.020	0.002	ANKMY1
Musculoskeletal	chr5_131822072_A_G	rs2070724	0.018	0.003	C5orf56
Musculoskeletal	chr19_45016116_A_G	rs8100718	0.020	0.003	CEACAM20
Musculoskeletal	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.004	DMXL1
Musculoskeletal	chr4_22389797_A_C	rs3814416	0.017	0.012	GPR125
Musculoskeletal	chr5_118811533_G_A	rs25640	0.022	0.004	HSD17B4
Musculoskeletal	chr19_35719106_A_G	rs565791	0.015	0.003	NXPH4
Musculoskeletal	chr1_67109335_A_G	rs7526812	0.017	0.006	SGIP1
Musculoskeletal	chr17_7606722_C_G	rs7640	0.020	0.003	WRAP53
Musculoskeletal	chr7_64863392_C_T	rs10265083	0.019	0.006	ZNF92

[0076]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Multiple (any grade)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.029	0.016	ANK2
Multiple (any grade)	chr12_48888594_C_T	rs11458	0.034	0.016	C12orf54
Multiple (any grade)	chr18_25616451_A_T	rs1944294	0.028	0.005	CDH2
Multiple (any grade)	chr19_41117869_A_G	rs1131620	0.028	0.009	LTBP4
Multiple (any grade)	chr7_99696797_T_C	rs2070215	0.041	0.007	MCM7
Multiple (any grade)	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.032	0.009	NXPH4
Multiple (any grade)	chr17_3119767_C_T	rs769427	0.032	0.016	OR1A1
Multiple (any grade)	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.028	0.012	PHACTR2
Multiple (any grade)	chr12_14720554_G_T	rs1141509	0.046	0.008	PLBD1
Multiple (any grade)	chr1_248039451_C_T	rs3811444	0.028	0.007	TRIM58
Multiple (grade ≥2)	chr11_134856603_C_T	rs117318814	0.017	0.000	AK130852
Multiple (grade ≥2)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.017	0.001	ANK2
Multiple (grade ≥2)	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.013	0.001	ANKMY1
Multiple (grade ≥2)	chr18_76829525_A_G	rs4078115	0.017	0.003	ATP9B
Multiple (grade ≥2)	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.014	0.011	CCDC112
Multiple (grade ≥2)	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.019	0.002	DMXL1
Multiple (grade ≥2)	chr21_37617724_C_A	rs3746866	0.015	0.004	DOPEY2
Multiple (grade ≥2)	chr4_89577214_A_T	rs2972040	0.015	0.001	HERC3
Multiple (grade ≥2)	chr5_7870973_A_G	rs1801394	0.013	0.004	MTRR
Multiple (grade ≥2)	chr11_48238549_G_A	rs11606506	0.020	0.007	OR4B1

[0077]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Neurologic	chr3_100558416_T_C	rs9841585	0.016	0.005	ABI3BP
Neurologic	chr19_5772897_C_T	rs78536254	0.020	0.000	CATSPERD
Neurologic	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.002	DMXL1
Neurologic	chr2_234750542_G_C	rs3732215	0.023	0.002	HJURP
Neurologic	chr1_6157434_C_T	rs2311802	0.020	0.013	KCNAB2
Neurologic	chr13_44457925_A_G	rs3764147	0.019	0.004	LACC1
Neurologic	chr1_222803204_A_G	rs2936051	0.015	0.002	MIA3
Neurologic	chr15_42143533_T_G	rs1197665	0.018	0.001	SPTBN5
Neurologic	chr16_2812939_C_A	rs2240140	0.016	0.006	SRRM2
Neurologic	chr17_15611495_T_C	rs3760299	0.015	0.007	ZNF286A
Pulmonary	chr6_109894773_T_A	rs12175588	0.004	0.002	AK9
Pulmonary	chr2_228493211_G_A	rs28739019	0.004	0.001	C2orf83
Pulmonary	chr14_24679877_C_T	rs2295322	0.004	0.000	CHMP4A
Pulmonary	chr2_220037666_A_G	rs1127102	0.004	0.001	CNPPD1
Pulmonary	chr14_55655692_C_T	rs2274271	0.004	0.004	DLGAP5
Pulmonary	chr19_54758504_C_G	rs117301131	0.005	0.004	LILRB5
Pulmonary	chr8_125568175_T_C	rs3793395	0.004	0.002	MTSS1
Pulmonary	chr14_60585131_A_G	rs308998	0.004	0.000	PCNXL4
Pulmonary	chr7_140080087_C_G	rs62490396	0.006	0.001	SLC37A3
Pulmonary	chr8_135649848_G_A	rs12541381	0.005	0.001	ZFAT
Skin	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.056	0.001	ABCB8
Skin	chr12_52306221_C_T	rs2277382	0.034	0.036	ACVRL1
Skin	chr15_34159986_T_C	rs2241647	0.043	0.014	AVEN
Skin	chr14_74489735_G_A	rs3784039	0.049	0.058	CCDC176

[0078]

Skin	chr3_128204693_G_C	rs78245253	0.035	0.043	GATA2
Skin	chr9_712156_T_G	rs912174	0.051	0.018	KANK1
Skin	chr19_51361472_C_A	rs2003783	0.039	0.025	KLK3
Skin	chr12_31288955_G_A	rs11051266	0.035	0.002	OVOS2
Skin	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.051	0.009	SNAP47

[0080] 본 발명에 있어서, 상기 방법은 피검체로부터 분리된 생물학적 시료에서 B세포, 조절 T 세포(regulatory T cell), 및 고갈된 T 세포(exhausted T cell)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성을 측정하는 단계; 및

[0081] 상기 B 세포 활성이 상대적으로 높을 경우, 또는 조절 T 세포 또는 고갈된 T 세포 활성이 상대적으로 낮을 경우 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높거나 면역항암제에 대한 반응성이 낮을 것으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0082] 즉, 본 발명에 있어서, 상기 rs541169의 염기가 T인 변이가 검출되고, 이에 더하여 상기 B 세포 활성이 상대적으로 높거나 조절 T 세포 또는 고갈된 T 세포 활성이 상대적으로 낮을 경우 면역항암제에 의한 면역관련 이상반응의 발병 위험이 더 높거나 면역항암제에 대한 반응성이 더 낮을 것으로 예측할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0083] 본 발명에 있어서, dbSNP 데이터베이스 rs541169 SNP를 검출하는 단계는 당업계에 알려진 통상적인 방법을 사용하여 수행할 수 있으며, 예컨대, 시퀀싱(sequencing), 엑솜 시퀀싱(exome sequencing), NGS(next generation sequencing), 파이로시퀀싱(pyrosequencing), 마이크로어레이에 의한 혼성화(microarray hybridization), 대립유전자 특이적인 PCR(allele specific PCR), 다이나믹 대립유전자 혼성화 기법(dynamic allele-specific hybridization), PCR 연장 분석, PCR-SSCP 방법, 및 Taqman 기법으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법으로 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0085] 또한, 본 발명은 피검체에서 분리된 생물학적 시료에서, 호중구 수, 호중구 대 림프구 비율(NLR), 림프구 수, 및 혈소판 대 림프구 비율(PLR)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 검출하는 단계를 포함하는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 정보제공방법; 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 정보제공방법을 제공한다.

[0086] 본 발명에 있어서, 상기 호중구 수, 호중구 대 림프구 비율, 또는 혈소판 대 림프구 비율이 상대적으로 낮을 경우; 또는 림프구 수가 상대적으로 높을 경우 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 위험이 높을 것으로 예측하거나, 면역항암제에 대한 반응성이 낮을 것으로 예측할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0087] 본 발명에 있어서, 상기 호중구 수, NLR, 림프구 수, 또는 PLR은 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측에 대한 단독 모델로 사용될 수도 있고, rs541169 SNP와 함께 사용될 수도 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0089] 또한, 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제 또는 이를 포함하는 조성물의 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 용도; 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측 용도를 제공한다.

[0090] 또한, 본 발명은 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 단일염기다형성(SNP)의 검출 제제 또는 이를 포함하는 조성물의, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측을 위한 제제의 제조를 위한 용도; 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측을 위한 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0091] 또한, 본 발명은 암 환자의 면역항암제 치료 후 면역관련 이상반응의 발병 위험도가 높을 것으로 의심되는 피검체 또는 면역항암제에 대한 반응성이 낮을 것으로 의심되는 피검체와 대조군에서 분리된 생물학적 시료에서 dbSNP 데이터베이스 rs541169의 SNP를 측정한 후, 상기 rs541169의 염기가 T인 변이가 검출될 경우 면역항암제 치료 후 면역관련 이상반응의 발병 위험도가 높은 피검체 또는 면역항암제에 대한 반응성이 낮은 피검체임을 가리키는 것으로 보는, 면역항암제 유도 면역관련 이상반응의 발병 예측 또는 면역항암제에 대한 반응성 예측에 대한 감수성이 높은 피검체인지 결정/분석하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0092] 본 발명에 있어서, “포함하는” 이라는 용어가 사용될 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~(하는) 단계” 또는 “~의 단계”는 “~ 를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0094] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0096] **[실시예]**

[0097] **실시예 1. 면역관련 이상반응(irAE) 환자 다기관 전향적 코호트**

[0098] 서울아산병원에 등록된 면역 체크포인트 차단(ICB) 요법을 받은 irAE 환자군 372명 및 non-irAE 환자군 300명으로 이루어진 총 672명의 환자를 모집하여 연구를 수행하였다.

[0099] 환자의 연령, 성별, 암 유형, 및 투여받은 ICB 치료제의 종류 등을 포함하여 환자 코호트의 기본 특징을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0100]

	Total (N=672)	irAE group (N=372)	non-irAE group (N=300)
Age			
Median, years (range)	63 (24-89)	62 (24-87)	64 (26-89)
>=65	298 (44.3%)	153 (41.1%)	145 (48.3%)
<65	374 (55.7%)	219 (58.9%)	155 (51.7%)
Sex			
Male	490 (72.9%)	275 (73.9%)	215 (71.7%)
Female	182 (27.1%)	97 (26.1%)	85 (28.3%)
Cancer type			
NSCLC	257 (38.2%)	134 (36.0%)	123 (41.0%)
Esophageal cancer	71 (10.6%)	52 (14.0%)	19 (6.3%)
HCC or comibined HCC-CCA	65 (9.7%)	37 (9.9%)	28 (9.3%)
Gastric cancer	62 (9.2%)	37 (9.9%)	25 (8.3%)
Breast cancer	34 (5.1%)	29 (7.8%)	5 (1.7%)
Bladder cancer	33 (4.9%)	13 (3.5%)	20 (6.7%)
Renal cancer	27 (4.0%)	15 (4.0%)	12 (4.0%)
Billiary cancer	23 (3.4%)	10 (2.7%)	13 (4.3%)
Ureter cancer	22 (3.3%)	10 (2.7%)	12 (4.0%)
Head and neck cancer	20 (3.0%)	8 (2.2%)	12 (4.0%)
Melanoma	16 (2.4%)	5 (1.3%)	11 (3.7%)
Small cell lung cancer	13 (1.9%)	4 (1.1%)	9 (3.0%)
Colorectal cancer	11 (1.6%)	11 (3.0%)	0 (0.0%)
Gall bladder cancer	5 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (1.0%)
Pancreas cancer	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ampulla of vater cancer	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cancer of unknown primary site	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neuroendocrine carcinoma	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Paraganglioma	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ovarian cancer	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Uterine cancer	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Prostate cancer	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Thymic carcinoma	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Angiosarcoma of brain	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ICB type*			
Nivolumab	217 (32.3%)	131 (35.2%)	86 (28.7%)

Atezolizumab	193 (28.7%)	92 (24.7%)	101 (33.7%)
Pembrlizumab	151 (22.5%)	81 (21.8%)	70 (23.3%)
Duvalumab	36 (5.4%)	23 (6.2%)	13 (4.3%)
Avelumab	3 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
Nivolumab + Ipilimumab	12 (1.8%)	8 (2.2%)	4 (1.3%)
Duvalumab + Tremelimumab	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Investigational Immune checkpoint treatment	72 (10.7%)	47 (12.6%)	25 (8.3%)
ICB treatment regimen*			
ICB monotherapy	573 (85.3%)	310 (83.3%)	263 (87.7%)
ICB + ICB	15 (2.2%)	9 (2.4%)	6 (2.0%)
ICB + cytotoxic chemotherapy	65 (9.7%)	43 (11.6%)	22 (7.3%)
ICB + molecular targeted therapy	12 (1.8%)	5 (1.3%)	7 (2.3%)
ICB+ cytotoxic chemotherapy + molecular targeted therapy	12 (1.8%)	10 (2.7%)	2 (0.7%)
ICB use*			
Practice	483 (71.9%)	261 (70.2%)	
Clinical trial	161 (24.0%)	107 (28.8%)	
Unknown	41 (6.1%)	17 (4.6%)	
Treatment setting*			
Palliative	557 (82.9%)	296 79.6%)	261 (87.0%)
Neoadjuvant	43 (6.4%)	27 (7.3%)	16 (5.3%)
Maintenance after definitive CRT	32 (4.8%)	19 (5.1%)	13 (4.3%)
Adjuvant	22 (3.3%)	13 (3.5%)	9 (3.0%)
Neoadjuvant + adjuvant	21 (3.1%)	20 (5.4%)	1 (0.3%)
Prior treatment**			
Cytotoxic chemotherapy	466 (69.3%)	252 (67.7%)	214 (71.3%)
Molecular targeted agent	129 (19.2%)	72 (19.4%)	57 (19.0%)
RT	163 (24.3%)	73 (19.6%)	90 (30.0%)
CRT	73 (10.9%)	51 (13.7%)	22 (7.3%)
Number of prior systemic therapy in the palliative setting*			
0	70 (10.4%)	34 (9.9%)	36 (12.0%)
1	265 (39.4%)	138 (37.1%)	127 (42.3%)
2	113 (16.8%)	75 (20.2%)	38 (12.7%)
>=3	87 (12.9%)	45 (12.1%)	42 (14.0%)

[0101] (*13명의 환자가 두 가지 ICB 요법을 받았고, 이에 해당하는 경우 각각 계산되었다(1차 및 2차 ICB 요법의 기본 특징이 다른 경우).

[0102] **보조제 또는 신보강 요법과 같은 일시적인 처방 및 비-일시적 처방 설정 포함

[0103] irAE, 면역 관련 이상반응; NSCLC, 비소세포 폐암; HCC, 간세포 암종; CCA, 담관암; ICB, 면역 체크포인트 차단; RT, 방사선 요법; CRT, 화학 방사선 요법)

[0105] **실시예 2. irAE 환자의 분류**

[0106] 통합 모델의 추가 분석 및 트레이닝을 위해 84개 유형의 irAE(단일 라벨)를 12개의 주요 라벨('Any' 라벨 포함)로 분류하였다. 12개의 주요 라벨 각각으로 구성된 단일 라벨 목록은 하기 실험예 1의 표 3에 나타내었으며, 12개의 주요 라벨 각각에 대한 환자 수는 하기 실험예 1의 표 4에 나타내었다.

[0108] **실시예 3. 임상적 특징**

[0109] 본 발명의 코호트의 환자에 대해 이용 가능한 임상적 특징에는 약물 유형, 암 유형, ECOG 수행 상태, 자가면역

질환의 병력, 및 당뇨 또는 고혈압의 병력이 포함된다. 전처리 실험실 테스트에는 전혈구수(CBC), 화학적 성질, 및 호중구 대 림프구 비율(NLR)과 같은 값으로부터 계산된 여러 조합 값이 포함되고, 혈소판 대 림프구 비율(PLR) 또한 후보 특징으로 포함되었다.

[0111] **실시예 4. 전체 엑소좀 시퀀싱(WES) 및 데이터 처리**

[0112] SureSelect Human All Exon V5 키트(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)를 사용하여 라이브러리를 준비하고, HiSeq 2500(Illumina, San Diego, CA)에서 TruSeq Rapid SBS Kit-200 Cycle을 사용하여 표준 제조업체의 지침에 따라 클러스터 생성 및 시퀀싱을 다음과 같이 수행하였다.

[0113] raw WES FASTQ 파일의 품질은 FastQC(v.0.11.9) 및 MultiQC(v.1.9)를 사용하여 컨트롤되었다. 리드는 기본 매개변수와 함께 BWA-MEM(v.0.7.17-r1188)을 사용하여 1000 게놈 프로젝트의 GRCh37(hg19) 빌드에 정렬되었다. 정렬된 리드는 SAMtools(v.1.7)에서 HTSlib(v.1.7-2)로 분류되었고 중복은 Picard(v.2.25.0-5-ga2f44ae-SNAPSHOT)로 표시되었다. GATK(The Genome Analysis Toolkit)(v.4.1.6.0)의 ApplyBQSR을 사용하여 기본 품질 점수 재측정을 수행하였다.

[0115] **실시예 5. RNA 시퀀싱 및 데이터 처리**

[0116] 전혈 샘플에서 생성된 라이브러리는 Illumina 플랫폼에서 150개 염기 페어드-엔드(paired-end) 리드로 시퀀싱되었다. raw FASTQ 파일의 품질은 FastQC(v.0.11.9), MultiQC(v.1.9), 및 Trimmomatic(v.0.39)(어댑터 시퀀싱 트리밍을 위한 TruSeq3-PE-2.fa:2:30:10:2:keepBothReads LEADING:3 TRAILING:3 MINLEN:36)을 사용하여 컨트롤되었으며, SortMeRNA(v.2.1b)(silva-euk-18s-id95.fasta, silva-euk-28s-id98.fasta)는 rRNA 필터링에 사용되었다.

[0117] 리드는 1000 Genomes Project에서 제공하는 GRCh37(hg19) 빌드에 정렬되었으며 유전자는 --sjdbOverhang 150 옵션이 있는 STAR 2 패스 매핑을 사용하여 gencode.v37.annotation.gtf를 기반으로 할당되었다. 정렬된 리드는 SAMtools(v.1.7)를 사용하여 분류되었으며 리드 수는 HTSeq(v.0.12.4)에 의해 계산되었다. 리드 수는 하우스 코드를 사용하여 TPM 값을 계산함으로써 정규화 되었다.

[0119] **실시예 6. 생식계열 단일 염기 변이(SNV) 검출**

[0120] 분석 준비 bam 파일을 사용하여 GATK 모범 사례 워크플로를 SNV 검출에 채택하였다. gVCF 모드에서 HaplotypeCaller를 실행한 다음 GenomicsDBImport, GEnotypeGVCFs, VariantRecalibrator 및 ApplyVQSR을 실행하였다. GQ > 80, DP > 20 기준을 만족하는 변이는 VCFtools(v.0.1.15) 및 BCFtools(v.1.7)를 사용하여 필터링되었으며, 엑손 영역 간격의 정보는 SureSelect Human All Exon V5(Agilent)로 추출되었다.

[0122] **실시예 7. 병합된 VCF(Variant Call Format) 파일의 후처리**

[0123] 608명의 환자의 VCF 파일을 병합하고 ANNOVAR로 주석을 달았다. 아미노산의 변이가 일어나는 non-synonymous 변이만 추가 분석에 사용하였으며, 각 환자에서 각 변이의 존재 또는 부재를 나타내는 이진법 코드를 연령, 성별 및 약물 유형을 공변량으로 사용하여 계산된 각 irAE 라벨에 대한 로지스틱 회귀의 p-값에 사용하였다. 연관 불균형의 변이에 대해 clumping window = 250 kb, r^2 = 0.8, P-값 임계값 = 0.05, 및 동아시아 인구와 같은 매개변수와 함께 R 패키지 ieugwasr를 사용하여 clumping을 수행하였다.

[0125] **실시예 8. 생식계열 복제수 변이(CNV) 검출**

[0126] 코호트 모드에서 검출하는 GATK 생식계열 CNV는 모범 사례에 의해 권장되는 매개변수로 수행하였다. 각 샘플에 대한 분석 준비 BAM 파일을 입력으로 CollectReadCounts를 사용하여 리드 수를 계산하였다. 그런 다음 모든 간격을 입력으로 하여, GATK PreprocessIntervals, AnnotateIntervals 및 FilterIntervals를 사용하여 처리된 간격 목록을 얻었다. 각 간격에 대한 복제수는 DefineGermlineContigPloidy, GermlineCNVCaller 및

PostprocessGermlineCNVCalls에 의해 계산되었다. 그리고 나서 각 환자의 CNV 결과는 BCFtools 병합 기능에 의해 간격 단위로 병합되었다. 병합된 VCF는 약 500개의 염기쌍 길이로 224,551개의 간격을 커버했다. 엑손 영역의 간격(204,364 간격)을 추출하기 위해 ANNOVAR를 사용하여 기능적 유전자 주석을 수행하였으며, 통합 모델 트레이닝에 포함되지 않은 샘플의 경우, CASE 모드에서 GATK 생식계열 CNV 검출을 수행하였다. 모든 엑손 간격은 한계값 복제수 2를 기준으로 결실, 중립, 및 중복으로 분류되었다.

[0128] **실시예 9. HLA-타이핑**

[0129] HLA 유전자형 분석은 WES FASTQ 파일을 입력으로 한 HLA-HD(v.1.3.0)를 사용하여 수행하였으며, 클래스 I(HLA-A, B, 및 C) 및 클래스 II(DRB1, DQB1, 및 DPB1)를 모두 타이핑하였다. 최대 4자리(즉, 두 번째 필드)까지 추가 분석에 사용하였고, 이진법 코딩을 수행하여 본 발명의 코호트의 전체 환자에서 풀링된 HLA 대립 유전자에 상응하는 대립 유전자를 각 환자가 가지고 있는지 확인하였다.

[0131] **실시예 10. 다변량 로지스틱 회귀**

[0132] 연령, 성별 및 약물 유형을 공변량으로 사용한 다변량 로지스틱 회귀를 수행하여 각 irAE 유형과 관련된 특징 후보를 발견하였다. 대조군은 어떠한 irAE도 겪지 않은 환자로 정의하였다. 회귀는 HLA 유형 및 생식계열 SNV의 이진법 코드, 및 연령, 성별 및 약물 유형을 공변량으로 사용한 CNV 및 말초 혈액 마커의 연속 값에 대해 별도로 수행하였다. 회귀 p-값이 0.01 이하인 특징은 순열 테스트를 거쳐 최종 유의한 특징을 결정하였다.

[0134] **실시예 11. 통합 모델의 트레이닝 입력 특징 생성**

[0135] 12개의 주요 irAE 라벨 각각에 대해, 테스트된 생식계열 변이는 다변량 로지스틱 회귀 p-값을 기준으로 순위를 매겼다. P<0.01인 변이 중에서, 가장 높은 순위에서 최대 70개의 SNP를 트레이닝 입력 특징으로 사용하였다. 트레이닝을 위한 최적의 변이 수는 Scipy 패키지의 find_peaks() 함수, 및 하우스 코드를 사용하여 각각의 트레이닝된 변이의 수 증가에 대한 테스트 세트의 평균 정밀도에 대한 플롯의 정점을 찾아 결정하였다. 또한, xgboost를 사용하여 최적의 트레이닝된 변이 수를 결정하려고 시도했으며 다변량 로지스틱 회귀로 결정된 변이 수를 사용할 때 평균 정밀도가 더 높다는 것을 발견하였다. 트레이닝된 변이의 수를 제한하는 것은 모델의 과적합을 방지하기 위한 것이었다.

[0137] **실시예 12. 통합 모델의 트레이닝 및 예측**

[0138] 통합 모델은 12개의 주요 라벨 각각에 대해 트레이닝 하였다. 통합 모델의 특징에는 상기에서 기재한 바와 같이 다변량 로지스틱 회귀에 의해 선택된 유의하게 연관된 생식계열 변이와 함께 다변량 로지스틱 회귀에 의해 발견된 유의하게 연관된 HLA 유형, CNV, 및 말초 혈액 마커가 포함된다. 통합 모델을 트레이닝하기 위해 심층 신경망(DNN) 프레임워크를 구현하였다. DNN의 성능은 XGBoost 분류기보다 우수했다. 각 라벨에 대한 모델을 트레이닝 하기 위해, 해당 라벨의 irAE가 있는 환자(true case) 및 irAE가 없는 환자(false case)를 트레이닝(training) 및 검증(validation) 세트에 대해 각각 8:2로 나누었다. 트레이닝 세트의 모든 특징은 MinMaxScaler를 사용하여 -1에서 1 사이의 범위로 조정되었으며 트레이닝 세트에 맞는 스케일러(scaler)는 검증 세트의 특징 변환에 채택되었다. irAE 발생의 예측이 주요 목표이기 때문에 평균 정밀도 값을 기반으로 최적의 모델을 선택하였으며, 모델을 검증하기 위해 모델 트레이닝 또는 검증에 사용되지 않은 검증 세트 및 샘플, 즉. 주어진 모델 라벨에 해당하지 않는 irAE 환자를 모두 대상으로 사용하였다.

[0139] WES 데이터 및 RNA-seq 데이터를 모두 사용할 수 있는 250명의 환자를 대상으로 유전자 발현 특징을 추가하여 통합 모델을 트레이닝 하였다. WES 데이터에서 유래된 특징으로 트레이닝된 모델, WES 데이터 및 RNA-seq 데이터에서 유래된 특징으로 트레이닝된 모델의 성능을 평균 정밀도 미터법을 사용하여 비교하였다.

[0141] **실시예 13. 심층 신경망 모델링**

[0142] PyTorch를 사용하여 심층 신경망(DNN) 프레임워크를 구현하였다. 가중치 초기화를 위해 완전히 연결된 3개의 히

든 레이어와 Xavier 균일 방법을 사용하였다. 1번째, 2번째, 3번째 히든 레이어는 각각 40, 80, 20개의 히든 노드를 가지며, tanh는 층간 활성화 함수, sigmoid는 최종 활성화 함수를 갖는다. 전체 샘플을 5개의 배치(batch)로 나누어 배치 크기를 결정하였으며, 최적화 과정은 Adam 옵티마이저를, 손실함수는 이진법 cross-entropy를 적용하였다. 학습률, 최대 epoch, 최적화 과정의 조기 중단을 위한 patience는 각각 0.001, 100, 5로 설정했다. 모든 하이퍼 파라미터는 반복 스윕(sweep)으로 결정되었으며, 100 epoch 내에서 테스트 손실이 가장 적은 모델이 최종 모델로 선정되었다.

[0144] **실시예 14. 특징 중요도 평가**

[0145] 각 특징이 예측 결과에 미치는 영향을 해석하기 위한 SHAP 값은 SHAP 패키지의 DeepExplainer 기능을 사용하여 계산하였다. 각 변이에 대한 모든 샘플의 SHAP 값을 평균화하여 SHAP 값을 기준으로 생식계열 변이의 순위를 매겼고 순위가 높은 변이를 추가 분석에 사용하였다. 변이 특징(이진법 코드)의 SHAP 값과 CNV(-1,0,1) 및 말초혈액 마커(연속 값)의 SHAP 값 간의 직접적인 비교는 이들의 스케일(scale) 범위가 다르기 때문에 가능하지 않았다.

[0147] **실시예 15. 누적 발생률 분석**

[0148] irAE 발생까지의 시간과 (1) 유전자 HLA-B의 복제수 및 (2) rs541169 변이의 유전자형 사이의 상관관계를 조사하기 위해 누적 발생률 분석을 수행하였다. 복제수가 2인 환자는 정상 배수성군, 2 초과는 중복군, 2 미만은 결실군으로 분류하였다. 환자는 rs541169에 대한 유전자형에 따라 동형접합 참조 대립 유전자(HomoRef), 이형접합 대체(HetAlt), 및 동형접합 대체(HomoAlt)의 세 그룹으로 분류하였다. ICB 치료 시작부터 irAE 발생까지의 기간을 추적 기간으로 정의하고 사망 또는 추적 손실은 검열된 데이터로 처리하였다. Cox 비례 위험 모델을 사용하여 통계적 유의성을 계산하였다.

[0150] **실시예 16. RNA-seq 데이터에서 세포 유형 풍부도의 디컨볼루션(deconcolution)**

[0151] ImmuCellAI를 사용하여 전혈 RNA-seq 데이터로부터 총 21개의 면역 세포 분율을 계산하였다(Miao, Y et al., Adv. Sci. 7, 1902880.). 서로 다른 시퀀싱 배치에서 시퀀싱 데이터 간에 가능한 편향을 최소화하기 위해 PCA 분석을 수행하였으며(도 1d 참조), PCA 플롯은 서로 다른 시퀀싱 배치에서 샘플이 조화된 혼합물을 형성함을 보여주었다.

[0153] **실시예 17. 균형 시그니처 검출을 위한 통계 분석**

[0154] 균형 선택의 시그니처를 확인하기 위해 1000개의 게놈 프로젝트로부터 26개의 하위 모집단에 대해 HKA(Hudson-Kreitman-Aguade) 테스트를 수행하였다. HKA 테스트는 다형성 수준(종 내 다양성)을 대체 수준(종 간 다양성)과 비교한다. MLHKA 소프트웨어(http://wright.eeb.utoronto.ca/programs/)를 사용하여 최대 가능성 HKA 테스트(Wright and Charlesworth, 2004)를 수행하였다. rs541169 돌연변이의 주변 1-kb 영역을 이전에 보고된 바와 같이 선택된 99개의 중립적으로 진화된 영역과 비교하였다(Fumagalli et al., 2009; Gokcumen et al., 2013). 각 영역에서 분리 사이트(segregating site) 수와 종간 차이의 쌍별 수를 입력으로 사용하였으며, 침팬지는 이 분석에서 외집단으로 사용하였다. 선택을 테스트하기 위해 선택된 유전자좌의 수가 0인 중립 모델에서 프로그램을 실행한 다음, 초점 SNP의 주변 1-kb 영역을 유일한 선택된 유전자좌로 간주하는 선택 모델에서 프로그램을 실행하였다. 통계적 유의성은 선택 모델과 중립 모델 사이의 로그(log) 가능성 차이의 2배가 자유도 1(선택된 유전자좌의 수)을 갖는 x^2 분포를 대략적으로 따르는 가능성 비율 테스트에 의해 평가되었다. 출력의 견고성을 보장하기 위해 체인 길이를 100,000으로 적용하였다. 각 테스트 사이트에 대해, 가능성 비율 테스트에서 선택 매개변수 k 및 P-값을 얻었다. 선택 매개변수 k는 주어진 유전자좌에서 중립적 기대치에 대한 다양성에 대한 k배 상승을 나타낸다. 따라서 $k > 1$은 균형 선택을 뒷받침한다.

[0155] 하위 인구에 대한 약어: AFR, 아프리카; AMR, 미주; EAS, 동아시아; EUR, 유럽; SAS, 남아시아; GWD, 감비아 서부 지역의 감비아인; MSL, 시에라리온의 Mende; ASW, 미국 남서부의 아프리카 조상; ACB, 바베이도스의 아프리카 카리브해; YRI, 나이지리아 이바단의 요루바; LWK, 케냐 Webuye의 Luhya; ESN, 나이지리아의 Esan; MXL,

캘리포니아주 로스앤젤레스의 멕시코계 조상; PUR, 푸에르토리코의 푸에르토리코인; CLM, 콜롬비아 메델린의 콜롬비아인; PEL, 페루 리마의 페루인; KHV, 베트남 호치민시의 킨족; CDX, 중국 시솽반나의 중국인 다이족; CHB, 중국 북경의 한족; KOR, 한국의 한국인; CHS, 한족 남부; JPT, 일본 도쿄의 일본인; GBR, 영국과 스코틀랜드의 영국인; IBS, 스페인의 이베리아 인구; TSI, 이탈리아의 토스카니; CEU, 북유럽 및 서유럽 혈통을 가진 유타 거주자(CEPH); FIN, 핀란드의 핀란드인; STU, 영국의 스리랑카 타밀인; PJL, 파키스탄 라호르의 펀잡인; GIH, 텍사스주 휴스턴의 구자라트 인디언; BEB, 방글라데시의 벵골어; ITU, 영국의 인도인 텔루구인.

[0157] **[실험예]**

[0158] **실험예 1. irAE의 다기관 전체 암(pan-cancer) 전향적 코호트**

[0159] ICB 치료된 672명의 환자 중 372명에서 84가지 유형의 irAE를 확인하였다(하기 표 2 참조). 피부(skin), 내분비계(endocrine system), 갑상선(thyroid gland), 근골격계(musculoskeletal system), 위장계(gastrointestinal system) 및 신경계(neurologic system)와 같은 영향을 받는 장기 시스템을 기반으로 각 irAE에 라벨을 지정하였다. irAE의 중증도에 따라 3개 이상의 irAE 유형이 있는 환자는 Multiple G>=1, 3개 이상의 2등급 이상의 irAE 유형이 있는 환자는 Multiple G>=2, 모든(any) 3등급 이상의 irAE 유형이 있는 환자 및 2등급 이상의 중요한(critical) irAE 유형이 있는 환자를 Critical로 추가 라벨링하였다. 다른 라벨에는 Flu-like(독감 유사 증상) 및 Pulmonary(ICB 치료로 인한 폐렴)가 포함되며, 모든 irAE 카테고리 하의 환자들은 Any로 표시하였다(하기 표 3 및 4 참조).

표 2

[0160]

Type of irAE	Control	irAE of interest	irAE of non-interest	Proportion
Pruritus	300	124	248	0.18
Skin rash/dermatitis/urticaria	300	89	283	0.13
Myalgia	300	72	300	0.11
Hypothyroidism	300	69	303	0.10
Fatigue/asthenia	300	62	310	0.09
Subclinical hypothyroidism	300	48	324	0.07
Pneumonitis	300	43	329	0.06
Hyperthyroidism	300	25	347	0.04
Hepatitis	300	23	349	0.03
Enterocolitis/diarrhea	300	22	350	0.03
Fever	300	16	356	0.02
Headache	300	15	357	0.02
Polyneuropathy/peripheral seonsory neuropathy	300	14	358	0.02
Anorexia	300	13	359	0.02
Arthralgia	300	12	360	0.02
Dry mouth	300	11	361	0.02
Adrenal insufficiency	300	11	361	0.02
Asymptomatic lipase elevation	300	10	362	0.01
Asymptomatic amylase elevation	300	10	362	0.01
Dizziness	300	10	362	0.01
Infusion-related reaction	300	10	362	0.01
Subclinical hyperthyroidism	300	9	363	0.01
Stomatitis	300	8	364	0.01
Nausea	300	8	364	0.01
Sweating	300	7	365	0.01
Muscle weakness	300	7	365	0.01
Creatine phosphokinase elevation	300	6	366	0.01
Hoarseness	300	6	366	0.01
Vomiting	300	5	367	0.01
Dysesthesia	300	5	367	0.01
Type I diabetes mellitus	300	5	367	0.01
Serum creatinine elevation	300	4	368	0.01

Skin hypopigmentation	300	3	369	0.00
Proteinuria	300	3	369	0.00
Lichen planus	300	3	369	0.00
Gastritis	300	3	369	0.00
Limb edema	300	3	369	0.00
Abdominal pain	300	3	369	0.00
Panhypopituitarism/hypophysitis	300	2	370	0.00
Uveitis	300	2	370	0.00
Sore throat	300	2	370	0.00
Pericarditis	300	2	370	0.00
Pancreatitis	300	2	370	0.00
Nephritis	300	2	370	0.00
Myositis	300	2	370	0.00
Insomnia	300	2	370	0.00
Hypertension	300	2	370	0.00
Facial edema	300	2	370	0.00
Dry eye	300	2	370	0.00
Conjunctivitis	300	2	370	0.00
Retinopathy	300	1	371	0.00
Blurred vision	300	1	371	0.00
Eye pain	300	1	371	0.00
Epiphora	300	1	371	0.00
Meningoencephalitis	300	1	370	0.00
Meningitis	300	1	370	0.00
Leukoencephalopathy	300	1	371	0.00
Cognitive dysfunction	300	1	371	0.00
Delirium	300	1	371	0.00
Trigeminal neuralgia	300	1	371	0.00
Myasthenia gravis	300	1	371	0.00
Myopathy	300	1	371	0.00
Myocarditis	300	1	371	0.00
Renal thrombotic microangiopathy	300	1	371	0.00
Hemolytic uremic syndrome	300	1	371	0.00
Pulmonary embolism	300	1	371	0.00
Hematuria	300	1	371	0.00
Tympanitis	300	1	371	0.00
Tinnitus	300	1	371	0.00
Tongue pain	300	1	371	0.00
Hyposmia	300	1	371	0.00
Bullous pemphigoid	300	1	371	0.00
Dry skin	300	1	371	0.00
Skin hyperpigmentation	300	1	371	0.00
Paronychia	300	1	371	0.00
Herpes zoster	300	1	371	0.00
Hand foot syndrome	300	1	371	0.00
Constipation	300	1	371	0.00
Interstitial fibrosis	300	1	371	0.00
Exacerbation of COPD	300	1	371	0.00
Thrombocytopenia	300	1	371	0.00
Neutropenia	300	1	371	0.00
Exacerbation of rheumatoid arthritis	300	1	371	0.00
Allergic rhinitis	300	1	371	0.00

표 3

[0162]

Type of irAE	Description	Components
Any	Any kinds of irAE	single labels
Critical	Any irAEs of grade ≥3 or critical irAEs* of grade ≥2	*adrenal insufficiency, hypophysitis, panhypopituitarism, type I diabetes mellitus, pancreatitis, leukoencephalopathy, meningoencephalitis, meningitis, pericarditis, myocarditis, nephritis, renal thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, pulmonary embolism, pneumonitis
Skin	irAEs related with skin	skin hyperpigmentation
		skin hypopigmentation
		hand foot syndrome
		dry skin
		dermatitis
		skin rash
		paronychia
		lichen planus
		pruritus
		urticaria
		bullous pemphigoid
Thyroid	irAEs related with thyroid gland	hyperthyroidism
		hypothyroidism
		subclinical hypothyroidism with TSH >10 μU/mL
Endocrine	irAEs related with endocrine	hyperthyroidism

[0163]

	system	hypothyroidism
		subclinical hyperthyroidism
		subclinical hypothyroidism
		subclinical hypothyroidism with TSH >10 μU/mL
		adrenal insufficiency
		panhypopituitarism
		hypophysitis
		type I diabetes mellitus
Musculoskeletal	irAEs related with musculoskeletal system	arthralgia
		myalgia
		myositis
		myopathy
		muscle weakness
		exacerbation of rheumatoid arthritis
Neurologic	irAEs related with neurologic system	leukoencephalopathy
		meningoencephalitis
		meningitis
		headache
		dizziness
		cognitive dysfunction
		delirium
		Peripheral sensory neuropathy
		polyneuropathy
		dysesthesia
		trigeminal neuralgia
		myasthenia gravis
Pulmonary	Pneumonitis of any grade	pneumonitis
Gastrointestinal	irAEs related with gastrointestinal system	hepatitis
		pancreatitis
		asymptomatic amylase/lipase elevation
		enterocolitis
		diarrhea
		gastritis
		nausea
		vomiting
		anorexia

[0164]

		abdominal pain
		constipation
Flu-like	Flu-like symptoms	fever
		sweating
		fatigue
		arthralgia
		muscle weakness
		myalgia
		sore throat
		headache
Multiple (any grade)	Patients with 3 or more irAEs of any grade	single labels
Multiple (grade ≥2)	Patients with 3 or more irAEs of grade ≥2	single labels

[0166] 12개의 라벨링된 irAE 환자 그룹(irAE 그룹) 및 irAE가 없는 환자 그룹(대조군) 각각의 임상적 특성은 하기 표 4에 나타나있다.

표 4

[0167]

out of 672 patients	Type of irAE				Ctrl
	Any	Critical	Skin	Thyroid	
Number of patients (%)	372 (100%)	90 (23%)	156 (41%)	96 (25%)	300
Age, median (years)	63	62	62	60	64
Male (%)	275 (74%)	66 (73%)	120 (77%)	59 (61%)	215 (72%)
ECOG Performance status					
0-1	328 (89%)	75 (87%)	133 (86%)	85 (89%)	259 (87%)
≥2	41 (11%)	11 (13%)	21 (14%)	10 (11%)	40 (13%)
NSCLC (%)	134 (36%)	43 (48%)	54 (35%)	27 (28%)	123 (41%)
Prior treatment					
Cytotoxic chemotherapy	252 (68%)	49 (54%)	98 (63%)	45 (47%)	214 (71%)
Molecular targeted agent	72 (19%)	16 (18%)	28 (18%)	14 (15%)	57 (19%)
RT	73 (20%)	18 (20%)	28 (18%)	18 (19%)	90 (30%)
CRT	51 (13%)	9 (10%)	22 (14%)	10 (10%)	22 (7%)
Median of prior systemic therapy in the palliative setting (range)	1 (0-7)	1 (0-5)	1 (0-7)	1 (0-3)	1 (0-6)
Comorbidity					
HTN	125 (34%)	28 (31%)	57 (37%)	28 (29%)	101 (34%)
DM	63 (17%)	20 (22%)	28 (18%)	19 (20%)	51 (17%)
History of autoimmune disease	33 (9%)	9 (10%)	11 (7%)	13 (14%)	20 (7%)
anti-PD-1 ICB (%)	233 (61%)	58 (64%)	99 (63%)	57 (59%)	167 (56%)
out of 672 patients	Type of irAE				Ctrl
	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	
Number of patients (%)	130 (34%)	90 (23%)	49 (13%)	43 (11%)	300
Age, median (years)	61	61	61	63	64
Male (%)	87 (67%)	65 (72%)	39 (80%)	33 (77%)	215 (72%)
ECOG Performance status					
0-1	118 (91%)	76 (84%)	43 (88%)	38 (93%)	259 (87%)
≥2	11 (9%)	14 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	40 (13%)
NSCLC (%)	37 (28%)	34 (38%)	17 (35%)	27 (63%)	123 (41%)
Prior treatment					
Cytotoxic chemotherapy	69 (53%)	60 (67%)	29 (59%)	25 (58%)	214 (71%)
Molecular targeted agent	17 (13%)	15 (17%)	10 (20%)	6 (14%)	57 (19%)
RT	22 (17%)	10 (11%)	4 (8%)	10 (23%)	90 (30%)
CRT	16 (12%)	17 (19%)	9 (18%)	8 (19%)	22 (7%)
Median of prior systemic therapy in the palliative setting (range)	1 (0-3)	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-6)

Comorbidity					
HTN	43 (33%)	34 (38%)	19 (39%)	13 (30%)	101 (34%)
DM	28 (22%)	11 (12%)	8 (16%)	9 (21%)	51 (17%)
History of autoimmune disease	16 (12%)	8 (9%)	4 (8%)	4 (9%)	20 (7%)
anti-PD-1 ICB (%)	76 (58%)	54 (60%)	30 (61%)	29 (67%)	167 (56%)
out of 672 patients	Type of irAE				Ctrl
	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	
Number of patients (%)	78 (20%)	148 (38%)	155 (40%)	45 (12%)	300
Age, median (years)	63	62	62	62	64
Male (%)	61 (78%)	105 (71%)	117 (75%)	37 (82%)	215 (72%)
ECOG Performance status					
0-1	43 (88%)	132 (89%)	136 (89%)	35 (81%)	259 (87%)
≥2	6 (12%)	16 (11%)	16 (11%)	8 (19%)	40 (13%)
NSCLC (%)	27 (35%)	54 (36%)	52 (34%)	14 (31%)	123 (41%)
Prior treatment					
Cytotoxic chemotherapy	44 (56%)	95 (64%)	90 (58%)	24 (53%)	214 (71%)
Molecular targeted agent	13 (17%)	24 (16%)	28 (18%)	8 (18%)	57 (19%)
RT	11 (14%)	22 (15%)	21 (14%)	5 (11%)	90 (30%)
CRT	9 (12%)	20 (14%)	18 (12%)	6 (13%)	22 (7%)
Median of prior systemic therapy in the palliative setting (range)	1 (0-4)	1 (0-6)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-6)
Comorbidity					
HTN	28 (36%)	54 (36%)	57 (37%)	15 (33%)	101 (34%)
DM	14 (18%)	22 (15%)	32 (21%)	11 (24%)	51 (17%)
History of autoimmune disease	6 (8%)	12 (8%)	12 (8%)	2 (4%)	20 (7%)
anti-PD-1 ICB (%)	44 (56%)	86 (58%)	97 (63%)	28 (62%)	167 (56%)

[0169] 상기 표 4에 따르면, 폐암은 가장 흔한 암 유형이었고, 환자들은 대부분 항 PD-1으로 치료받았다. 모든 irAE 그룹 간에 ECOG PS(eastern Cooperative Oncology Group performance status) 및 자가면역 질환 이력에는 유의한 차이가 없었다. 이 코호트에서 사용된 ICB 제제는 5종의 PD-1 항체(pembrolizumab: PEM, nivolumab: NIV, PDR001: PDR, INCMGA00012: INC, tislelizumab: TIS), 4종의 PD-L1 항체(atezolizumab: ATE, durvalumab: DUR, IMC-001: IMC, avelumab: AVE), PD-1 또는 PD-L1 항체와 병용하는 2종의 CTLA-4 항체(ipilimumab: IPI, tremelimumab: TRE), CTLA-4를 우선적으로 표적하는 PD-1 발현 T 세포(MEDI5752), STING 작용제(MK1454) 및 ILT4 항체(MK4830)에 대한 이중특이성 항체를 포함하였다.

[0170] 하기 표 5에 따르면, 모든 사례의 55 %가 Any로 라벨링된 반면, 피부는 가장 빈번한 irAE 유형(23 %)이었고, 다중(모든 등급)(23 %) 및 독감 유사(22 %)가 그 뒤를 이었다(도 1a 참조).

표 5

[0171]

Type of irAE	Control	irAE of interest	irAE of non-interest	Proportion
Any	300	372		0.55
Skin	300	156	229	0.23
Multiple (any grade)	300	155	230	0.23
Flu-like	300	148	237	0.22

Endocrine	300	130	255	0.19
Thyroid	300	96	289	0.14
Musculoskeletal	300	90	295	0.13
Critical	300	90	295	0.13
Gastrointestinal	300	78	307	0.12
Neurologic	300	49	336	0.07
Multiple (grade ≥2)	300	45	340	0.07
Pulmonary	300	43	342	0.06

[0173] 또한, 도 1b에 나타난 바와 같이, 독감 유사 사례는 가장 빠른 발병(중간값=12일)을 보인 반면, 폐렴은 가장 늦은 발병(중간값=117일)을 보였고, 갑상선(중간값=91일)이 그 뒤를 이었다. 도 1b에서 각각의 수직 점선 및 숫자는 각 irAE 유형의 발병일 중앙값을 나타낸다. 네트워크 분석은 도 1c에 나타낸 바와 같이 갑상선과 내분비 사이, 피부, 독감 유사, 및 근골격 사이에 강한 동시 발생을 보여주었다.

[0175] 이에 더하여, 유전, 분자, 및 세포의 irAE 위험 인자를 식별하기 위해 이 코호트에 대해 다차원 시퀀싱을 수행하였다. ICB 치료 전(PRE) 608명의 환자로부터 얻은 기준 전혈 샘플의 전체 엑솜 시퀀싱을 기반으로 생식계열 변이를 스크리닝 하였으며, 단일 염기 변이(SNV), 복제수 변이(CNV) 및 HLA 타이핑을 분석에 포함하였다. ICB 치료 전(PRE)과 치료 초기(EDT)에 263개의 일치하는 전혈 샘플에 대해 RNA 시퀀싱을 수행하여 irAE가 있거나 없는 환자 간 및 PRE와 EDT 간의 차별적인 분자 활성 및 면역 세포 프로파일을 조사하였다. 하기 표 6에는 임상적 인자에 따른 이용가능한 샘플 수를 나타내었으며, PRE 및 EDT 샘플 모두에 대해 CBC 테스트 및 생화학 분석을 수행하여 irAE 그룹과 no-irAE 그룹 간의 기준선 차이뿐만 아니라 ICB 처리에 의한 변화도 조사하였다(도 1a 참조).

표 6

[0176]

Sex		672	
Age		672	
Cancer type		672	
AID		672	
HTN		672	
DM		672	
ECOG		668	
cytotoxic agent		626	
molecular target agent		625	
RT		635	
CCRT		635	
PRE WBC	672	EDT WBC	631
PRE RBC	669	EDT RBC	630
PRE Hemoglobin	672	EDT Hemoglobin	629
PRE Hematocrit	672	EDT Hematocrit	631
PRE Platelet	672	EDT Platelet	631
PRE Lymphocyte	669	EDT Lymphocyte	630
PRE Neutrophil	669	EDT Neutrophil	630
PRE Monocyte	669	EDT Monocyte	630
PRE Eosinophil	660	EDT Eosinophil	630
PRE Basophil	665	EDT Basophil	630
PRE ANC	670	EDT ANC	612
PRE Abs Neutrophil	669	EDT Abs Neutrophil	629
PRE Abs Lymphocyte	669	EDT Abs Lymphocyte	629
PRE NLR	669	EDT NLR	629
PRE PLR	669	EDT PLR	629
PRE Calcium	655	EDT Calcium	620
PRE Phosphorus	424	EDT Phosphorus	411

PRE Glucose	644	EDT Glucose	613
PRE BUN	491	EDT BUN	466
PRE UA	595	EDT UA	571
PRE Cholesterol	346	EDT Cholesterol	315
PRE Protein	656	EDT Protein	611
PRE Albumin	665	EDT Albumin	625
PRE AST	671	EDT AST	630
PRE ALT	669	EDT ALT	628
PRE ALP	652	EDT ALP	616
PRE gGT	142	EDT gGT	123
PRE LDH	345	EDT LDH	331
PRE Bilirubin	668	EDT Bilirubin	629
PRE Amylase	148	EDT Amylase	189
PRE Lipase	134	EDT Lipase	176
PRE CRP	259	EDT CRP	246
PRE Sodium	540	EDT Sodium	529
PRE Potassium	541	EDT Potassium	530
PRE Chloride	538	EDT Chloride	528
PRE Creatinine	668	EDT Creatinine	630

[0178] **실험예 2. PRE 및 EDT irAE 샘플 모두에서 호중구 기능 감소 확인**

[0179] 연령과 성별을 공변량으로 포함하는 일반화된 선형 모델을 사용하여 irAE 발생과 CBC 또는 생화학적 측정 사이의 연관성을 조사하였다. 그 결과, 도 2a에 나타낸 바와 같이 PRE 및 EDT 샘플 모두의 호중구 수, 림프구 수 및 호중구 대 림프구 비율(NLR)은 모두 Critical을 제외한 대부분의 irAE 라벨에서 irAE 발생과 연관이 있었다.

[0180] 구체적으로, 모든 irAE 위험은 유의적으로 낮은 호중구 수(PRE: 오즈비(odds ratio), 95 % CI=0.69(0.63-0.75), P=7.7e-06; EDT: 오즈비, 95 % CI=0.73(0.67-0.80), P=0.0002) 및 NLR(PRE: 오즈비, 95 % CI=0.65(0.59-0.72), P=2.36e-05, EDT: 오즈비, 95 % CI=0.70(0.62-0.80), P=0.004) 뿐만 아니라 더 높은 림프구 수(PRE: 오즈비, 95 % CI=1.52(1.40-1.65), P=4e-07, EDT: 오즈비, 95 % CI=1.40(1.29-1.53), P=6.37e-05)와 관련이 있었다. irAE의 낮은 기준선 NLR은 이전 보고와 일치한다(Matsukane, R et al., Sci. Rep. 11, 1324.; Michailidou, D et al., Sci. Rep. 11, 9029; Pavan, A et al., Oncologist 24, 1128-1136).

[0181] 또한, PRE 및 EDT 샘플 모두의 백혈구(WBC) 및 적혈구(RBC) 수치도 많은 irAE 라벨과 관련이 있었다. 그러나, irAE의 발생은 오직 PRE 샘플의 혈소판 수, PLR, 단백질 수준, 알부민 수준, 및 ALP(alkaline phosphatase) 농도와 관련이 있었다. 대조적으로, 칼슘 수준 및 ALT(alanine aminotransferase) 농도와 irAE의 연관성은 EDT 샘플에서만 관찰되었다.

[0183] RNA 시퀀싱 데이터의 추론을 기반으로 호중구 세포 분율을 측정한 결과, 도 2b에 나타낸 바와 같이 CBC 호중구 값과 추정된 호중구 분율 사이에는 강한 상관관계가 있었다. 마찬가지로, 호중구 마커 유전자의 발현 수준은 도 2c에 나타낸 바와 같이 PRE 및 EDT 샘플 모두에서 대조군보다 irAE 그룹에서 유의하게 낮았다.

[0185] 그런 다음 세포 수를 넘어 분자 수준에서 irAE 관련 수차를 특성화하였다. 이를 위해 irAE 샘플에서 더 높거나 더 낮은 발현을 가진 유전자를 확인하였다. 그 결과, 도 2d에 나타낸 바와 같이 특히 차등 유전자 발현은 대부분 irAE 그룹에서 저발현이 특징으로 나타났으며, 이는 PRE 샘플보다 EDT 샘플에서 더 잘 나타났다. 경로 풍부도 분석은 도 2e에 나타낸 바와 같이 irAE 관련 유전자 억제가 PRE 및 EDT 샘플 모두에서 호중구 매개 면역뿐만 아니라 호중구 활성화 및 탈과립에서 발생했음을 보여주었다. 그러나, 경로 풍부도 정도는 EDT 샘플에서 확인된 유전자의 경우 훨씬 더 컸다. 12개의 irAE 그룹 각각에 대하여 확인했을 때, 도 2f에 나타낸 바와 같이 12개의 irAE 그룹 각각과 대조군 사이의 비교로부터 저발현된 유전자가 확인되었을 때 유사한 패턴이 관찰되었다.

[0187] **실험예 3. irAE가 있는 환자와 irAE가 없는 환자 간의 차등적 치료 유전자 활성화 확인**

[0188] 일치하는 PRE 및 EDT 샘플을 비교하여 유전자 발현 프로그램이 irAE와 대조군 사이에서 ICB 치료에 어떻게 다르게 반응하는지 이해하고자 하였다. irAE가 있는 환자의 경우, ICB 치료 시 유의미하게 상향 조절된 유전자에는 세포용해 활동(IFNG, GZMH, GZMA) 및 NK 세포 활성화(CD160, NKG7)를 담당하는 유전자가 포함되었다(Chen, I.X et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Sep 22;117(38):23684-23694.). 또한 조절 T 림프구의 기능을 촉진할 수 있는 IDO1과 같은 면역억제 유전자도 포함되었다(Hornyak, L et al., Front. Immunol. 9, 151.). 이는 ICB 치료 후 항종양 면역 활성화에 의해 작용하는 항상성 제어 메커니즘을 반영할 수 있다.

[0189] 도 3a에 나타낸 바와 같이 ANKRD22는 대조군의 EDT 샘플에서 유의적으로 상향 조절된 유전자 중 하나였다. 그 기능이 잘 확립되어 있지는 않지만, 말초 혈액에서 유전자의 유도가 바이러스 감염에 대한 숙주 방어에서 관찰되었다(Bin, L et al., J Immunol (2016) 196 (1_Supplement): 201.4.). 본 발명에서는 도 3b에 나타낸 바와 같이 ANKRD22가 호중구에서 특이적으로 발현된다는 것을 발견하였다.

[0191] 경로 풍부도 분석은 도 3c에 나타낸 바와 같이 irAE 및 대조군 모두에서 사이토카인 매개 신호 및 종양 괴사 인자 및 IFN-γ에 대한 세포 반응과 같은 면역 활성화를 위해 주로 EDT 상향 조절을 나타내었다. 이러한 경로 외에도 대조군의 EDT 샘플은 호중구 관련 기능의 활성화를 보여주었다. irAE 또는 대조군에서만 독점적으로 활성화되는 유전자에 대한 경로 풍부도를 추가로 조사하였으며 사이토카인 매개 신호 및 세포 반응에 관여하는 유전자는 제외하였다. 그 결과, 도 3d에 나타낸 바와 같이 irAE와 대조군에서 각각 NK 세포 관련 유전자 발현 프로그램과 호중구 관련 유전자 발현 프로그램이 특이적으로 활성화됨을 확인하였다. 예를 들어, 도 3e에 나타낸 바와 같이 호중구 활성과 관련된 유전자, 즉 CLEC4D 및 CAMP는 대조군에서만 치료 시 활성화되었다. 반대로, CD160 및 KLRC1과 같은 NK 세포 활성과 관련된 일부 유전자는 특히 irAE 환자에서 치료에 대한 반응으로 상향 조절되었다.

[0193] **실험예 4. 전체 irAE 위험과 관련된 HLA-B 대립유전자 및 복제수 변이 확인**

[0194] 연령, 성별, 및 약물 유형을 공변량으로 사용하여 다변량 로지스틱 회귀를 수행하여 19,880 엑손 간격 단위의 복제수와 12가지 주요 유형의 irAE 발생 사이의 연관성을 평가하였다. 유의하게 관련된 엑손 간격($P < 0.01$)을 하기 표 7에 나타내었다. 특히, 클래스 I 및 II HLA 유전자의 복제수 변이(CNV)는 여러 irAE 유형과 유의미하게 연관되는 것으로 밝혀졌다.

표 7

[0196]

Type of irAE	CNV ID	P-value	gene
Any	chr6:31324462-31324741	0.001	HLA-B wholegene
			HLA-B exon2
Any	chr7:100634945-100635138	0.002	MUC12 exon2
Any	chr2:87420635-87420975	0.002	ANAPC1 exon8
Any	chr8:54793570-54793940	0.003	RGS20 wholegene
Any	chr1:152586094-152586493	0.004	LCE3B wholegene
Any	chr22:40081915-40082662	0.005	CACNA1I exon36
			CACNA1I exon37
Any	chr1:35370310-35370516	0.007	DLGAP3 exon1
Any	chr17:77812551-77812932	0.007	CBX4 exon2
Any	chr4:69342831-69343615	0.008	TMPRSS11E exon8
Any	chr1:152573024-152573644	0.008	LCE3C wholegene
Any	chr4:15005553-15006221	0.01	CPEB2 exon1
Any	chr6:27834340-27834967	0.01	HIST1H1B exon1
Critical	chr15:22413530-22413968	0	OR4N3P wholegene
Critical	chr15:22382207-22382691	0	OR4N4 wholegene
			LOC727924 wholegene
Critical	chr15:22368319-22368667	0.001	OR4M2 wholegene
Critical	chr2:87420635-87420975	0.002	ANAPC1 exon8

Critical	chr22:25436575-25437791	0.005	KIAA1671 exon3
Critical	chr1:151337334-151337904	0.006	SELENBP1 exon10
			SELENBP1 exon8
			SELENBP1 exon9
Critical	chr1:151371721-151372092	0.006	PSMB4 wholegene
Critical	chr1:151377013-151377600	0.006	POGZ exon13
			POGZ exon17
			POGZ exon19
			POGZ exon18
Critical	chr6:32489367-32489781	0.007	HLA-DRB5 exon2
Endocrine	chr5:177168045-177168772	0.001	FAM153A exon6
			FAM153A exon8
Endocrine	chr1:151337334-151337904	0.006	SELENBP1 exon10
			SELENBP1 exon8
			SELENBP1 exon9
Endocrine	chr1:151371721-151372092	0.006	PSMB4 wholegene
Endocrine	chr1:151377013-151377600	0.006	POGZ exon13
			POGZ exon17
			POGZ exon19
			POGZ exon18
Endocrine	chr1:152586094-152586493	0.006	LCE3B wholegene
Endocrine	chr7:72430225-72430632	0.006	NSUN5P2 exon4
			TRIM74 exon4
Endocrine	chr1:152573024-152573644	0.009	LCE3C wholegene
Flu-like	chr6:31324250-31324461	0.004	HLA-B exon1
Flu-like	chr7:5942016-5942639	0.007	CCZ1 exon6
Flu-like	chr2:87420635-87420975	0.009	ANAPC1 exon8
Flu-like	chr2:98161877-98162528	0.01	ANKRD36B exon23
Flu-like	chr3:195390807-195391406	0.01	SDHAP2 wholegene
Gastrointestinal	chr7:100634945-100635138	0.001	MUC12 exon2
Gastrointestinal	chr19:52149405-52149816	0.008	SIGLEC14 exon2
Gastrointestinal	chr1:17087460-17087845	0.008	MST1L exon2
Gastrointestinal	chr5:96248068-96248741	0.01	ERAP2 exon16
			ERAP2 exon15
Musculoskeletal	chr21:15013512-15014139	0.002	POTED exon11
Musculoskeletal	chr2:87420635-87420975	0.005	ANAPC1 exon8
Musculoskeletal	chr7:144015382-144015845	0.006	OR2A1 exon1
Musculoskeletal	chr17:66265434-66265784	0.007	SLC16A6 exon7
			SLC16A6 exon6
Musculoskeletal	chr17:58078320-58078802	0.009	TBC1D3P1-DHX40P1 exon6
Multiple (grade ≥2)	chr5:70307899-70309043	0.006	NAIP wholegene
Multiple (grade ≥2)	chr14:74003851-74004198	0.006	ACOT1 wholegene
Multiple (grade ≥2)	chr14:106207878-106208450	0.007	IGHG1 exon4
Multiple (grade ≥2)	chr19:54804071-54804408	0.01	LILRA3 wholegene
			LILRA6 wholegene
Neurologic	chr7:100635139-100635510	0.001	MUC12 exon2
Neurologic	chr6:29910896-29911491	0.001	HLA-A wholegene
Neurologic	chr6:29910586-29910895	0.001	AK309533 exon1
			HLA-A exon2
			HLA-A exon1
Neurologic	chr19:44932636-44933058	0.002	ZNF229 exon6
Neurologic	chr7:6825302-6825643	0.003	RSPH10B2 exon16
			RSPH10B2 exon15
			RSPH10B2 exon9
Neurologic	chr21:15013512-15014139	0.003	POTED exon11
Neurologic	chr14:45599029-45599398	0.004	FKBP3 exon3

Thyroid	chr1:151337334-151337904	0.002	SELENBP1 exon10
			SELENBP1 exon8
			SELENBP1 exon9
Thyroid	chr1:151371721-151372092	0.002	PSMB4 wholegene
Thyroid	chr1:151377013-151377600	0.002	POGZ exon13
			POGZ exon17
			POGZ exon19
			POGZ exon18
Thyroid	chr5:177168045-177168772	0.003	FAM153A exon6
			FAM153A exon8
Thyroid	chr1:152586494-152586889	0.006	LCE3B exon1
Thyroid	chr16:55853240-55853860	0.006	CES1 exon7
Thyroid	chr7:72430225-72430632	0.007	NSUN5P2 exon4
			TRIM74 exon4
Thyroid	chr2:87423360-87423997	0.008	ANAPC1 exon9
Thyroid	chr10:47416560-47417156	0.008	FAM35DP exon5
Multiple (any grade)	chr6:31324462-31324741	0.004	HLA-B wholegene
			HLA-B exon1
Multiple (any grade)	chr6:32634035-32634738	0.006	HLA-DQB1 wholegene
Multiple (any grade)	chr7:100634945-100635138	0.006	MUC12 exon2
Multiple (any grade)	chr6:32628984-32629519	0.008	HLA-DQB1 exon3
			HLA-DQB1 exon4
Multiple (any grade)	chr6:32005948-32006709	0.008	CYP21A2 wholegene
Multiple (any grade)	chr2:87420635-87420975	0.01	ANAPC1 exon8
Multiple (any grade)	chr9:135946828-135947422	0.01	CEL exon11
Skin	chr1:40240339-40240976	0.003	BMP8B exon2
Skin	chr7:144015382-144015845	0.006	OR2A1 exon1
Skin	chr7:6012757-6013101	0.008	PMS2 exon12
			PMS2 exon14
			PMS2 exon15
			PMS2 exon11
Skin	chr4:69341748-69342476	0.009	TMPRSS11E exon7
Pulmonary	chr8:7320000-7320652	0.006	SPAG11B exon2

[0198] 항원 결합 특이성을 결정하는 α1-도메인을 암호화하는 HLA-B 엑손 2(chr6:31324462-31324741)의 CNV에 대해 Any(오즈비, 95 % CI=0.72(0.59-0.87), P=0.001)와의 가장 유의한 연관성이 나타났다. irAE 위험과의 연관성을 평가하기 위해 모든 샘플을 CNV 상태(즉, 결실, 정상 배수성 및 복제)에 따라 세 그룹으로 나누었으며, 도 4a에 나타난 바와 같이 세 그룹은 irAE와 대조군 사이에 차등적으로 분포되었다. 특히, 도 4b에 나타난 바와 같이 HLA-B 엑손 2 결실 환자는 irAE 발생까지의 시간이 유의적으로 짧았다(P=0.002, Cox 비례 위험 모델). 또한, 도 4c에 나타난 바와 같이 평균 복제수는 irAE가 없는 환자보다 irAE가 있는 환자에서 유의하게 낮았다(P=0.01).

[0200] 한편, 이전 연구에서는 다양한 자가면역 질환이 특정 HLA 대립유전자와 관련이 있음을 보여주었다(Ahn, S et al., Immune Netw. 2011 Dec; 11(6): 324-335.). 따라서, 클래스 I 및 II HLA 타이핑을 수행하여 다변량 로지스틱 회귀를 사용하여 HLA 대립 유전자 및 12개의 irAE 라벨 사이의 연관성을 평가하였으며, 코호트 내에서 대립 유전자 빈도가 3 %보다 높은 HLA 대립 유전자를 후속 분석에 사용하였다.

[0201] 연관성 평가 결과, HLA-B의 특정 대립 유전자와 특정 HLA 클래스 II 유전자가 다양한 irAE의 병인과 연관되어 있음을 발견하였다. 특히, 도 4d 및 4e에 나타난 바와 같이 HLA-B*35:01은 신경계(P=0.27) 및 피부(P=0.25)를 제외한 대부분의 irAE 라벨에 대해 유의한 연관성(다변량 로지스틱 회귀 $P < 0.05$)을 보여주었다.

[0202] 도 4f에 나타난 바와 같이 HLA-B*35:01은 모든 irAE 유형의 발생률을 증가시킨 반면, Critical(카이 제곱 테스트 P=0.0002, non-carrier: 21 % vs. carrier: 50 %) 및 Multiple G>=2(카이 제곱 테스트 P=0.0006, non-carrier: 12 % vs. carrier: 37 %)에서 가장 현저한 증가가 나타났다. HLA-B*35:01 외에도 HLA-B*40:02는 여러

irAE 유형의 위험을 증가시켰고, HLA-B*54:01은 irAE 발생률을 감소시켰다(도 4d 및 4e 참조).

[0204] HLA-B의 대립유전자 또는 복제수 변이가 전반적인 irAE 위험과 관련이 있는 반면, 다른 변이는 특정 irAE 라벨과 특이적 상관관계를 나타내었다. 예를 들어, HLA-A 중복은 특히 신경계와 관련이 있었다. 클래스 II HLA 유전자의 경우 HLA-DQB1 결손은 Multiple G>=1과 관련이 있는 반면, HLA-DRB5 중복은 Critical의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다. HLA 유전자 외에, ANAPC1의 CNV는 여러 라벨(Any, Critical, Flu-like, Musculoskeletal, Thyroid 및 Multiple G>=1)과의 연관성을 보여주었다(표 7 참조). ANAPC1 단백질은 세포 주기, 유사분열, 클래스 I MHC 매개 항원 처리 및 제시를 포함한 다양한 생물학적 경로에 속한다. 또한, 이 단백질은 면역 회피 및 면역 요법 반응의 10가지 예측 바이오마커 중 하나로 정의되었다(Bou-Dargham, M.J et al., BMC Cancer 20, 572.). Any, 내분비계, 및 갑상선 유형 irAE의 위험을 증가시키는 것으로 밝혀진 LCE3B 및 LCE3C의 결실은 이전에 건선과 관련이 있는 것으로 보고되었으며(Coto, E et al., BMC Med. Genet. 11, 45.), CYP21A2 복제수의 변이는 Multiple G>=1의 발생과 상당한 연관성을 보여주었다. 자가면역 질환 감수성과 관련하여 유전자의 복제수 및 유전형 변이가 보고되었다(Chen, I.X et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Sep 22;117(38):23684-23694.).

[0206] **실험예 5. irAE 유형별 예측을 위한 생식계열 SNV의 통합 모델링**

[0207] 면역 세포 분율 및 HLA-B 변이와 같은 일반적인 위험 인자와 함께 irAE의 병리학적 다양성을 형성하는 데 있어 SNV의 보다 상세한 역할을 가정하였다. 다양한 irAE에 대한 유전적 소인을 찾기 위해, 주요 irAE 라벨 및 관련 증상에 대한 예측인자로서 연령, 성별 및 약물 유형과 함께 119,688개의 non-synonymous SNV를 사용하여 다변량 로지스틱 회귀를 수행하였다. 그런 다음, 12,934개의 공통 SNV와의 연관성을 기반으로 29개의 irAE 변수에 대해 k 값이 4인 K-평균 클러스터링을 수행하여 유사한 유전적 구성 요소를 공유하는 서로 다른 irAE의 관계를 관찰하여 도 5a에 나타내었다. 주요 irAE 라벨과 관련된 항목은 굵게 강조 표시되었으며, 셀의 색상 척도는 Pearson의 상관 계수에 비례한다.

[0209] 다음으로, 실험실 데이터(도 2a 참조), CNV(표 7 참조), 및 HLA 유형(도 4d 참조)과 함께 SNV를 입력 기능으로 사용하여 각 12개의 주요 irAE 라벨에 대한 통합 예측 모델을 트레이닝하는 딥 러닝 프레임워크를 구성하였다. 총 859개의 특징을 사용하여 12개의 irAE 예측 모델을 트레이닝 하였다. 이러한 859개의 특징을 기반으로 다양한 irAE 유형 간의 관계를 조사하였다(표 8 참조).

표 8

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
NLR	LAB	0.0001	0.0171	0.0013	0.0061	0.0005	0.0026	0.0051	0.1209	0.0000	0.0000	0.0000	0.0050	11
HLA-B*35:01	HLA	0.0026	0.0005	0.2538	0.0177	0.0262	0.0023	0.2798	0.0011	0.0012	0.0032	0.0087	0.0014	10
rs3829009	SNV	0.0011	0.0073	0.0446	0.0016	0.0078	0.0008	0.2082	0.7014	0.0007	0.0012	0.0021	0.0102	10
rs7791608	SNV	0.0085	0.0372	0.0514	0.0139	0.0098	0.0016	0.0123	0.1834	0.0088	0.0080	0.0035	0.0066	10
rs2240197	SNV	0.0034	0.2159	0.0121	0.0238	0.0133	0.0065	0.0369	0.0093	0.0239	0.0009	0.0004	0.1155	10
PLR	LAB	0.0027	0.0370	0.0060	0.0353	0.0130	0.0297	0.2456	0.4047	0.0045	0.0005	0.0004	0.0339	10
rs541169	SNV	0.0001	0.1189	0.0018	0.0033	0.0023	0.0087	0.0471	0.2854	0.0169	0.0067	0.0195	0.9501	9
rs2241647	SNV	0.0077	0.1778	0.0017	0.0289	0.0241	0.0428	0.0300	0.1521	0.0054	0.0043	0.0062	0.1248	9
chr2:87420635-87420975	CNV	0.0024	0.0021	0.0322	0.0134	0.0216	0.0054	0.1353	0.0121	0.1745	0.0085	0.0096	0.0648	9
rs10899265	SNV	0.0011	0.0255	0.0034	0.1525	0.0486	0.0238	0.1810	0.3163	0.0089	0.0032	0.0021	0.0351	9
rs75765336	SNV	0.0103	0.0228	0.0884	0.0122	0.0103	0.0386	0.0105	0.1430	0.0083	0.0078	0.0008	0.3296	9
rs6496598	SNV	0.0111	0.0121	0.0091	0.3479	0.2167	0.0046	0.0287	0.6502	0.0122	0.0162	0.0103	0.0288	9
rs34134444	SNV	0.0047	0.2159	0.0121	0.0238	0.0133	0.0122	0.0751	0.0093	0.0239	0.0016	0.0008	0.1155	9
rs11594560	SNV	0.0081	0.0162	0.0311	0.0083	0.0089	0.0438	0.0098	0.0754	0.0732	0.0533	0.0053	0.0017	9
Neutrophil	LAB	0.0211	0.2332	0.0274	0.0144	0.0042	0.0032	0.0176	0.4347	0.0013	0.0004	0.0012	0.0836	9
Lymphocyte	LAB	0.0000	0.0598	0.0000	0.0069	0.0002	0.0001	0.0582	0.4504	0.0000	0.0000	0.0000	0.0425	9
rs33969356	SNV	0.0161	0.0146	0.0794	0.0257	0.0205	0.0207	0.1310	0.9996	0.0093	0.0196	0.0139	0.0076	9
rs3827183	SNV	0.0015	0.0009	0.0283	0.0624	0.0264	0.0219	0.0005	0.1380	0.0006	0.0769	0.0036	0.0058	9
rs3749127	SNV	0.0093	0.0185	0.0255	0.2733	0.1486	0.0096	0.1240	0.0482	0.0176	0.0286	0.0173	0.0002	9
rs141187399	SNV	0.0807	0.0106	0.3054	0.0465	0.0130	0.0390	0.0417	0.5143	0.0495	0.0249	0.0116	0.0008	9
chr7:100634945-100635138	CNV	0.0023	0.0489	0.0148	0.0614	0.0230	0.1603	0.0008	0.0774	0.0009	0.0206	0.0061	0.0342	9
rs743923	SNV	0.0082	0.0046	0.0817	0.0243	0.0197	0.2344	0.0458	0.0363	0.0070	0.0135	0.0155	0.1715	9
rs445909	SNV	0.0004	0.0429	0.0186	0.1009	0.0372	0.3982	0.0148	0.1695	0.0087	0.0356	0.0330	0.3469	8
rs6511	SNV	0.0063	0.1817	0.0251	0.0368	0.0491	0.0189	0.0139	0.4471	0.3712	0.0185	0.0007	0.0820	8
rs149324907	SNV	0.0045	0.0552	0.2600	0.0059	0.0019	0.1041	0.0108	0.0350	0.0239	0.0206	0.0031	0.4297	8
rs7121106	SNV	0.0007	0.1418	0.0086	0.0073	0.0144	0.0009	0.0967	0.6368	0.0167	0.0024	0.0005	0.2196	8
Abs_Neutrophil	LAB	0.0017	0.0895	0.0456	0.0056	0.0002	0.0531	0.0103	0.3315	0.0065	0.0163	0.0034	0.0699	8
rs2464195	SNV	0.0345	0.0356	0.0020	0.0587	0.0332	0.1712	0.0014	0.1326	0.0002	0.0071	0.0001	0.1031	8
rs2066479	SNV	0.0037	0.0158	0.0109	0.0011	0.0024	0.0407	0.4046	0.2752	0.0530	0.0823	0.0199	0.0297	8

[0210]

[0211]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs3784678	SNV	0.0260	0.1042	0.0167	0.1162	0.0623	0.0028	0.0141	0.1527	0.0013	0.0033	0.0335	0.0291	8
rs565791	SNV	0.0001	0.0778	0.0026	0.0073	0.0094	0.0082	0.1084	0.1317	0.0140	0.0170	0.0090	0.7509	8
rs28477160	SNV	0.0287	0.0032	0.5431	0.0509	0.0339	0.0844	0.0170	0.0058	0.0120	0.0655	0.0157	0.0026	8
rs76832527	SNV	0.0096	0.0228	0.0387	0.1703	0.0833	0.0339	0.0900	0.0180	0.0110	0.0582	0.0041	0.0430	8
rs7641243	SNV	0.0012	0.0626	0.0030	0.0339	0.0247	0.0220	0.1098	0.1714	0.0197	0.0112	0.0264	0.0836	8
rs3736930	SNV	0.0002	0.0144	0.0236	0.0123	0.0030	0.3045	0.1892	0.2275	0.0417	0.0295	0.0288	0.0852	8
rs117192179	SNV	0.0200	0.0020	0.4828	0.0565	0.0283	0.0157	0.8065	0.0464	0.0217	0.0653	0.0430	0.0046	8
rs8103849	SNV	0.0257	0.0107	0.4493	0.0888	0.0129	0.0455	0.0200	0.5103	0.0145	0.0248	0.0024	0.0773	8
rs10221530	SNV	0.0605	0.0304	0.1287	0.0056	0.0132	0.0179	0.0050	1.0000	0.0497	0.0455	0.0232	0.1528	8
rs11854484	SNV	0.0312	0.0038	0.1490	0.0512	0.0639	0.0136	0.0475	0.1316	0.0362	0.0125	0.0437	0.0206	8
rs1805084	SNV	0.0772	0.0070	0.2491	0.0015	0.0114	0.0493	0.3598	0.0080	0.0471	0.1406	0.0098	0.0196	8
rs76638917	SNV	0.0074	0.0286	0.0079	0.0923	0.0142	0.0157	0.0723	0.4617	0.0081	0.0250	0.0057	0.1813	8
rs117134739	SNV	0.0167	0.0116	0.0016	0.1095	0.0945	0.0039	0.0091	0.0247	0.1141	0.0131	0.0253	0.0886	8
rs3803824	SNV	0.0071	0.0201	0.0245	0.3750	0.7506	0.0034	0.3688	0.0270	0.0037	0.0669	0.0203	0.0496	8
rs9908414	SNV	0.0003	0.0185	0.0086	0.0025	0.0027	0.0041	0.8586	0.0330	0.0573	0.0056	0.0774	0.0710	8
rs2305440	SNV	0.0037	0.0154	0.0070	0.2122	0.1141	0.0040	0.0518	0.5404	0.0270	0.0070	0.0123	0.0495	8
rs116602139	SNV	0.0223	0.0104	0.1855	0.0270	0.0752	0.0962	0.0248	0.0550	0.0101	0.0138	0.0466	0.0178	8
rs12516846	SNV	0.0262	0.0030	0.0709	0.7326	0.1928	0.0478	0.8069	0.0415	0.0002	0.0066	0.0090	0.0011	8
rs60927391	SNV	0.0300	0.2697	0.0627	0.0058	0.0066	0.0380	0.0609	0.8223	0.0437	0.0098	0.0304	0.0814	7
rs9790916	SNV	0.1957	0.0488	0.6394	0.7282	0.9913	0.0039	0.0027	0.3365	0.0038	0.0162	0.0136	0.0027	7
rs3774729	SNV	0.0321	0.0126	0.0175	0.0070	0.0187	0.3955	0.0522	0.4423	0.0243	0.1213	0.0085	0.0893	7
rs61729307	SNV	0.0013	0.0270	0.0533	0.0167	0.0071	0.0612	0.1634	0.2269	0.0245	0.0164	0.0031	1.0000	7
rs141716191	SNV	0.0397	0.0400	0.0528	0.6440	0.7035	0.1494	0.1685	0.0069	0.0119	0.0197	0.0416	0.0090	7
rs1944294	SNV	0.0342	0.4292	0.0442	0.0245	0.0144	0.0109	0.6950	0.7950	0.1532	0.0043	0.0014	0.3344	7
rs7553399	SNV	0.1476	0.0023	0.3543	0.0509	0.0248	0.0361	0.0110	0.0479	0.2585	0.1246	0.0036	0.0016	7
rs3813803	SNV	0.0044	0.0010	0.1132	0.0096	0.0032	0.1033	0.0105	0.2929	0.0445	0.2230	0.1007	0.0285	7
rs11146955	SNV	0.0149	0.0195	0.6666	0.1900	0.0683	0.0010	0.1628	0.1047	0.0234	0.0003	0.0330	0.0101	7
rs4752904	SNV	0.2855	0.0191	0.0353	0.4678	0.3706	0.0016	0.0111	0.1507	0.0958	0.0101	0.0077	0.0001	7
rs146824779	SNV	0.0188	0.0030	0.0833	0.7859	0.4266	0.0261	0.0507	0.0003	0.0597	0.0107	0.0124	0.0040	7
rs1129055	SNV	0.2180	0.0240	0.0280	0.1015	0.1184	0.4662	0.0209	0.0015	0.0058	0.0536	0.0325	0.0350	7

[0212]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs1047099	SNV	0.0148	0.0118	0.0151	0.0867	0.0084	0.0475	0.6139	0.5040	0.3770	0.1684	0.0438	0.0185	7
rs10508	SNV	0.0003	0.1399	0.0009	0.0110	0.0018	0.0088	0.6374	0.4405	0.0852	0.0143	0.0112	0.3370	7
rs77585764	SNV	0.0023	0.0465	0.0018	0.0972	0.0482	0.3693	0.6057	0.3505	0.0070	0.0557	0.0047	0.0015	7
rs7693453	SNV	0.0097	0.0092	0.1802	0.0400	0.0191	0.0025	0.1668	0.1137	0.0635	0.0037	0.0405	0.0870	7
rs117936881	SNV	0.0466	0.0102	0.0921	0.0082	0.0069	0.2702	0.3648	0.0453	0.2298	0.4917	0.0300	0.0222	7
rs74611066	SNV	0.0392	0.0081	0.0970	0.0321	0.0019	0.9977	0.3862	0.0023	0.2055	0.3497	0.0260	0.0149	7
rs12139100	SNV	0.0104	0.0547	0.0076	0.0054	0.0060	0.0507	0.6308	0.3085	0.4335	0.0490	0.0229	0.0003	7
rs184750798	SNV	0.0087	0.0018	0.8991	0.1096	0.0612	0.0042	0.1548	0.7011	0.0002	0.0062	0.0016	0.0005	7
rs34670941	SNV	0.1558	0.0300	0.0129	0.0412	0.1138	0.0717	0.0384	0.2901	0.0274	0.4398	0.0072	0.0098	7
rs34163229	SNV	0.0022	0.0313	0.0245	0.5586	0.6077	0.0495	0.0370	0.0928	0.0123	0.0010	0.0582	0.0701	7
rs1056523	SNV	0.1668	0.1151	0.6663	0.0276	0.0318	0.0192	0.3541	0.0886	0.0077	0.0079	0.0104	0.0347	7
rs117318814	SNV	0.0501	0.1166	0.5041	0.0217	0.0079	0.1235	0.9742	0.0121	0.0443	0.0363	0.0045	0.0051	7
rs9652296	SNV	0.0040	0.0098	0.0928	0.0341	0.0064	0.0611	0.3965	0.0052	0.0411	0.0682	0.0092	0.0565	7
rs9503233	SNV	0.0118	0.0152	0.0205	0.1843	0.0509	0.0214	0.1080	0.0150	0.0048	0.0710	0.0657	0.0199	7
rs117139389	SNV	0.1173	0.0039	0.0840	0.0037	0.0278	0.0591	0.0203	0.2015	0.0062	0.2261	0.0273	0.0013	7
rs11479	SNV	0.0099	0.0030	0.0940	0.4256	0.1986	0.0107	0.0694	0.4263	0.0043	0.0027	0.0069	0.0119	7
rs2278132	SNV	0.0309	0.0136	0.2565	0.0033	0.0091	0.3885	0.4476	0.7449	0.0446	0.3187	0.0101	0.0166	7
rs1851725	SNV	0.0018	0.0320	0.0517	0.0273	0.0187	0.0490	0.0965	0.3340	0.1582	0.0471	0.0191	0.3775	7
rs2071762	SNV	0.0088	0.5509	0.0353	0.0199	0.0201	0.0018	0.8829	0.5884	0.8574	0.0241	0.0465	0.4789	7
rs1801582	SNV	0.0438	0.0242	0.1521	0.1684	0.0509	0.1105	0.0287	0.3298	0.0233	0.0490	0.0062	0.0305	7
rs72663752	SNV	0.0267	0.0985	0.0514	0.3527	0.4968	0.0139	0.0393	0.7824	0.0153	0.0031	0.0107	0.0066	7
rs75680863	SNV	0.0150	0.0735	0.0405	0.0260	0.0063	0.0235	0.3312	0.1719	0.0586	0.0107	0.0341	0.1543	7
rs3732215	SNV	0.0307	0.0385	0.0327	0.2255	0.1395	0.0430	0.0020	0.1388	0.0736	0.0236	0.0050	0.2634	7
rs1015149	SNV	0.0008	0.0418	0.1479	0.0625	0.0283	0.0623	0.0254	0.0794	0.0388	0.0125	0.0013	0.1633	7
rs58905020	SNV	0.0435	0.0797	0.0027	0.3154	0.1210	0.0104	0.1013	0.3661	0.0077	0.0028	0.0043	0.0023	7
rs11552724	SNV	0.0036	0.0067	0.0633	0.0101	0.0036	0.1447	0.6079	0.0453	0.0397	0.1561	0.0216	0.2105	7
rs554324677	SNV	0.0295	0.0273	0.0498	0.0191	0.0100	0.2133	0.0174	0.0823	0.4563	0.2765	0.0238	0.1885	7
rs923828	SNV	0.0204	0.2651	0.0034	0.6156	0.9373	0.0007	0.0405	0.1622	0.0288	0.0397	0.2584	0.0062	7
rs142854953	SNV	0.0853	0.2126	0.0322	0.0144	0.0406	0.0239	0.0181	0.7475	0.5160	0.1402	0.0231	0.0020	7
rs78237997	SNV	0.2120	0.0094	0.8601	0.0391	0.0500	0.0418	0.0418	0.1420	0.0215	0.1285	0.0262	0.0036	7

[0213]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs2270581	SNV	0.0075	0.0762	0.0007	0.3618	0.2648	0.0051	0.0192	0.3693	0.0215	0.0157	0.0110	0.1643	7
rs79298408	SNV	0.0638	0.0053	0.4488	0.1006	0.0765	0.0098	0.0129	0.2282	0.0032	0.0194	0.0039	0.0008	7
rs2278196	SNV	0.0102	0.1758	0.0277	0.1134	0.0313	0.0112	0.0189	0.5458	0.3329	0.0689	0.0071	0.0167	7
chr7:100635139-100635510	CNV	0.0066	0.2022	0.0366	0.0722	0.0388	0.1103	0.0007	0.1483	0.0016	0.0194	0.0063	0.0685	7
rs67383011	SNV	0.0087	0.0545	0.0021	0.3868	0.3468	0.1495	0.2249	0.0122	0.0172	0.0375	0.0131	0.1733	6
rs2303926	SNV	0.0023	0.5952	0.0004	0.0003	0.0032	0.2853	0.6220	0.9051	0.0433	0.2285	0.0113	0.6935	6
rs2289591	SNV	0.0516	0.0042	0.0301	0.6492	0.6837	0.0596	0.1004	0.6190	0.0035	0.0463	0.0447	0.0098	6
rs78572085	SNV	0.0493	0.0077	0.5790	0.0595	0.1025	0.0095	0.5778	0.4706	0.0311	0.0369	0.0528	0.0374	6
rs3733617	SNV	0.0276	0.3404	0.0964	0.0936	0.0772	0.0311	0.0685	0.6021	0.0024	0.0458	0.0007	0.0040	6
rs8105737	SNV	0.0132	0.3054	0.2896	0.0096	0.0084	0.0212	0.9331	0.3780	0.0324	0.0823	0.0328	0.7025	6
rs1053338	SNV	0.0049	0.0384	0.0122	0.0820	0.0443	0.0676	0.2225	0.9422	0.1265	0.0070	0.0016	0.3141	6
rs2304974	SNV	0.0527	0.0148	0.4677	0.0026	0.0029	0.4282	0.0878	0.4061	0.0135	0.5108	0.0283	0.0156	6
rs9899177	SNV	0.0007	0.1573	0.0035	0.0138	0.0040	0.0036	0.6994	0.1301	0.2221	0.0022	0.0735	0.2559	6
rs34069439	SNV	0.0069	0.1848	0.0078	0.0387	0.0125	0.2156	0.0093	0.5074	0.0657	0.3096	0.0148	0.6677	6
rs72483216	SNV	0.0069	0.0435	0.1171	0.0370	0.0090	0.0962	0.3353	0.1676	0.2088	0.0320	0.0097	0.2461	6
rs3822214	SNV	0.0957	0.2087	0.1635	0.5529	0.6380	0.0091	0.0085	0.0395	0.1268	0.0328	0.0449	0.0046	6
rs35019975	SNV	0.0115	0.0448	0.1627	0.0163	0.0096	0.4562	0.0828	0.4032	0.0682	0.0878	0.0076	0.0026	6
rs75455499	SNV	0.1170	0.0228	0.1515	0.8276	0.9438	0.0494	0.0390	0.0967	0.0493	0.0287	0.0059	0.0871	6
rs17089782	SNV	0.0288	0.1394	0.0396	0.0015	0.0112	0.1965	0.1315	0.8920	0.1485	0.2463	0.0397	0.0374	6
rs36219699	SNV	0.0426	0.0737	0.2314	0.1619	0.1162	0.0452	0.8783	0.7927	0.0174	0.0181	0.0083	0.0378	6
rs1713420	SNV	0.0092	0.1569	0.0142	0.1430	0.2193	0.0785	0.0634	0.4755	0.0210	0.0243	0.0369	0.0006	6
rs78721070	SNV	0.0291	0.0038	0.0150	0.1280	0.0423	0.1340	0.6549	0.0058	0.6238	0.0543	0.0183	0.2176	6
rs139253533	SNV	0.2448	0.0531	0.0917	0.9165	0.4577	0.0358	0.0006	0.8417	0.0398	0.0200	0.0300	0.0135	6
rs17128275	SNV	0.0096	0.1368	0.0265	0.0036	0.0142	0.2301	0.5973	0.1614	0.0323	0.0263	0.0593	0.0976	6
rs308998	SNV	0.0148	0.0139	0.1719	0.0029	0.0112	0.0349	0.3350	0.0093	0.3142	0.1063	0.2042	0.0903	6
rs35751778	SNV	0.0870	0.0722	0.0512	0.2417	0.1699	0.0059	0.0338	0.3507	0.0276	0.0159	0.0252	0.0268	6
rs11458	SNV	0.0428	0.0354	0.1577	0.1651	0.0932	0.0857	0.0071	0.1271	0.0374	0.0471	0.0032	0.1097	6
rs76688635	SNV	0.0177	0.0014	0.7789	0.0619	0.0484	0.4012	0.6550	0.0035	0.0345	0.3453	0.0371	0.2135	6
rs1141509	SNV	0.0061	0.3018	0.0047	0.3203	0.2133	0.0083	0.1872	0.8834	0.0296	0.0131	0.0033	0.7693	6
rs28384991	SNV	0.0044	0.0555	0.0252	0.0132	0.0034	0.2292	0.3193	0.6316	0.0601	0.0754	0.0042	0.0264	6

[0214]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs77125878	SNV	0.2005	0.1185	0.0690	0.1103	0.1115	0.0360	0.0487	0.2848	0.0021	0.0086	0.0066	0.0046	6
rs190713831	SNV	0.1287	0.0749	0.1591	0.0277	0.0472	0.1537	0.1109	0.8409	0.0003	0.0060	0.0075	0.0015	6
rs2189473	SNV	0.0064	0.0556	0.0383	0.0427	0.0252	0.2606	0.1616	0.6843	0.0506	0.0460	0.0206	0.1637	6
rs12647859	SNV	0.0096	0.0977	0.0735	0.0668	0.0201	0.0035	0.0365	0.0396	0.3085	0.0043	0.0504	0.0629	6
rs117016551	SNV	0.0798	0.0225	0.1326	0.1236	0.0699	0.0113	0.2318	0.7900	0.0358	0.0273	0.0065	0.0223	6
rs919364	SNV	0.0114	0.9638	0.0163	0.0499	0.0437	0.0048	0.8103	0.6739	0.7909	0.0329	0.6216	0.2536	6
rs80359065	SNV	0.0315	0.0125	0.0799	0.0094	0.0165	0.0847	1.0000	0.0604	0.0699	0.1486	0.0388	0.0432	6
rs2071834	SNV	0.0208	0.0231	0.0092	0.4396	0.3666	0.3310	0.0834	0.8013	0.0026	0.0776	0.0016	0.0346	6
rs3746887	SNV	0.0001	0.1013	0.0170	0.0038	0.0130	0.1019	0.0764	0.0660	0.3492	0.0429	0.0154	0.5135	6
rs9841585	SNV	0.0059	0.1270	0.0884	0.0214	0.0384	0.1251	0.0005	0.2141	0.0317	0.2217	0.0380	0.5456	6
rs3182535	SNV	0.0406	0.2985	0.0487	0.0498	0.0136	0.1664	0.0918	0.4467	0.0025	0.1711	0.0169	0.3162	6
rs1875272	SNV	0.0285	0.4570	0.0604	0.0208	0.0472	0.0801	0.4849	0.6186	0.0491	0.0095	0.0266	0.0745	6
rs10857469	SNV	0.0094	0.8805	0.1100	0.6106	0.5146	0.0184	0.0004	0.3338	0.0028	0.0033	0.0264	0.3266	6
rs2297654	SNV	0.0558	0.1115	0.3966	0.0438	0.0231	0.0207	0.4876	0.7737	0.0016	0.0241	0.0075	0.0917	6
rs987495	SNV	0.0013	0.2517	0.0329	0.0610	0.0808	0.0064	0.2957	0.0137	0.0429	0.0051	0.3667	0.3792	6
rs74777754	SNV	0.0042	0.0098	0.0193	0.0063	0.0071	0.1813	0.1490	0.0008	0.1063	0.3065	0.0980	0.0544	6
rs7570797	SNV	0.0306	0.0253	0.1097	0.0795	0.0102	0.0082	0.2656	0.0303	0.8998	0.0123	0.2037	0.2036	6
rs9657518	SNV	0.0104	0.0538	0.1101	0.0132	0.0032	0.0539	0.2336	0.7964	0.0021	0.2979	0.0254	0.0058	6
rs3752978	SNV	0.0223	0.0433	0.0402	0.0006	0.0008	0.0668	0.2597	0.9719	0.1423	0.1394	0.0499	0.0886	6
rs2070215	SNV	0.0194	0.0596	0.0226	0.1051	0.0210	0.5639	0.0134	0.8204	0.0018	0.2627	0.0040	0.1956	6
rs4880433	SNV	0.0007	0.3256	0.0395	0.5797	0.0425	0.0036	0.4336	0.0127	0.1473	0.0258	0.1139	0.2373	6
RBC	LAB	0.0000	0.0769	0.0021	0.0547	0.0114	0.1074	0.3021	0.7251	0.0144	0.0097	0.0013	0.5371	6
Protein	LAB	0.0000	0.0175	0.0065	0.4421	0.0810	0.2047	0.4991	0.2477	0.0344	0.0165	0.0103	0.4327	6
rs1043879	SNV	0.0604	0.0098	0.1210	0.0300	0.0369	0.0837	0.0116	0.0091	0.0599	0.1471	0.0342	0.1276	6
HLA-B*40:02	HLA	0.0099	0.0358	0.0319	0.0506	0.0477	0.5031	0.3574	0.0293	0.9574	0.0456	0.1889	0.3164	6
rs74846385	SNV	0.0062	0.0914	0.0340	0.0340	0.0693	0.0160	0.2587	0.6336	0.0525	0.0161	0.0058	0.4625	6
rs142457134	SNV	0.0341	0.0234	0.6624	0.0003	0.0025	0.2284	0.0043	0.0551	0.0919	0.3740	0.0161	0.0622	6
rs7128017	SNV	0.0107	0.0060	0.1383	0.2341	0.1175	0.0007	0.2945	0.9483	0.0775	0.0082	0.0035	0.0121	6
rs1378796	SNV	0.0045	0.1799	0.0352	0.0033	0.0064	0.0924	0.1646	0.3160	0.0802	0.0404	0.3928	0.0143	6
rs75542756	SNV	0.0154	0.2547	0.0382	0.0507	0.0603	0.0093	0.1025	0.5961	0.0229	0.0021	0.0258	0.0976	6

[0215]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs12335014	SNV	0.0004	0.0892	0.0096	0.0423	0.0011	0.1551	0.3229	0.0752	0.1814	0.0237	0.0207	0.6433	6
rs260462	SNV	0.4334	0.3129	0.0798	0.9178	0.9811	0.0006	0.0438	0.9189	0.0064	0.0012	0.0311	0.0123	6
rs4667591	SNV	0.0023	0.0880	0.0691	0.0245	0.0356	0.1779	0.5707	0.3371	0.2018	0.0411	0.0263	0.7614	5
rs1800205	SNV	0.0362	0.0846	0.1279	0.1807	0.0928	0.0133	0.8093	0.3904	0.0647	0.0135	0.0078	0.0054	5
rs17409304	SNV	0.1670	0.0390	0.2982	0.2612	0.2855	0.0170	0.2321	0.1355	0.0043	0.0455	0.0036	0.0817	5
rs71425650	SNV	0.0213	0.2264	0.0598	0.0145	0.0102	0.0807	0.1146	0.6604	0.3212	0.0874	0.0140	0.0141	5
rs2075252	SNV	0.0020	0.0874	0.0647	0.0120	0.0183	0.1933	0.7897	0.2173	0.1837	0.0459	0.0099	0.3655	5
rs17790811	SNV	0.0076	0.0139	0.0085	0.0967	0.0098	0.1409	0.1207	0.0900	0.0078	0.1618	0.0533	0.1360	5
rs1048661	SNV	0.3382	0.1764	0.5164	0.4138	0.4750	0.0086	0.3799	0.0442	0.0067	0.0063	0.0049	0.0671	5
rs1065381	SNV	0.0170	0.2866	0.0077	0.3350	0.0885	0.3135	0.0169	0.6904	0.0450	0.4431	0.0250	1.0000	5
rs381852	SNV	0.6680	0.0207	0.2669	0.3347	0.2058	0.1429	0.0008	0.1100	0.0031	0.0520	0.0070	0.0005	5
rs149457868	SNV	0.0212	0.4166	0.0023	0.0156	0.0107	0.1039	0.1774	0.5705	0.0621	0.5262	0.0330	0.2051	5
rs132700	SNV	0.0666	0.1325	0.2406	0.0406	0.0892	0.0972	0.0189	0.2600	0.0109	0.0508	0.0009	0.0037	5
rs57115249	SNV	0.0216	0.8942	0.0328	0.0031	0.0058	0.1385	0.6587	0.9499	0.0750	0.0408	0.1073	0.2834	5
chr2:87423360-87423997	CNV	0.0460	0.0060	0.3253	0.0079	0.0186	0.0933	0.3939	0.1846	0.6918	0.0989	0.0580	0.0436	5
rs1051266	SNV	0.3559	0.3114	0.5902	0.8833	0.8748	0.7288	0.0327	0.0224	0.0008	0.0409	0.1031	0.0197	5
rs2302858	SNV	0.1048	0.0335	0.3041	0.0182	0.0242	0.3104	0.0169	0.1736	0.0276	0.4843	0.0705	0.1248	5
rs45547640	SNV	0.0842	0.2483	0.1394	0.0066	0.0162	0.7525	0.2584	0.0416	0.4920	0.0327	0.0080	0.1643	5
rs61754935	SNV	0.2008	0.0172	0.0543	0.3096	0.3093	0.1478	0.0284	0.0039	0.2143	0.2304	0.0345	0.0156	5
rs2073214	SNV	0.1349	0.1487	0.0379	0.1560	0.2636	0.2213	0.2955	0.2708	0.0005	0.0147	0.0051	0.0048	5
rs6032259	SNV	0.0208	0.2672	0.1550	0.0003	0.0014	0.6564	0.0180	0.7267	0.5468	0.4421	0.0488	0.3481	5
rs2274802	SNV	0.0072	0.0007	0.0368	0.2363	0.1822	0.1053	0.0319	0.0062	0.2471	0.0649	0.3175	0.1278	5
rs6736922	SNV	0.5819	0.0206	0.5022	0.1036	0.1435	0.0041	0.0007	0.0008	0.8561	0.0467	0.2620	0.0552	5
rs76326644	SNV	0.0396	0.0481	0.1121	0.1904	0.0953	0.0229	0.0737	0.1853	0.0053	0.0676	0.1048	0.0105	5
rs2257167	SNV	0.3235	0.3267	0.2822	0.1794	0.1152	0.0060	0.0149	0.6441	0.1191	0.0391	0.0391	0.0166	5
rs8012505	SNV	0.1127	0.3125	0.0267	0.2518	0.1839	0.0423	0.1673	0.2359	0.3670	0.0320	0.0024	0.0289	5
rs3747673	SNV	0.0191	0.8419	0.0241	0.0196	0.0097	0.1348	0.6721	0.7594	0.2832	0.1469	0.0369	0.2846	5
rs13336129	SNV	0.0071	0.0632	0.0206	0.0797	0.0777	0.0346	0.9922	0.2025	0.3119	0.0177	0.0384	0.6602	5
rs78970023	SNV	0.0489	0.7956	0.0807	0.0916	0.0950	0.0532	0.0419	0.2102	0.1554	0.0429	0.0167	0.0035	5
rs866484	SNV	0.2251	0.2377	0.0313	0.0773	0.0285	0.2604	0.4096	0.5256	0.0470	0.0524	0.0075	0.0103	5

[0216]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs74953707	SNV	0.0203	0.1523	0.0862	0.0485	0.0036	0.3588	0.7585	0.1873	0.0238	0.0480	0.1515	0.5501	5
rs76511758	SNV	0.0037	0.9993	0.0861	0.0392	0.0231	0.1523	0.9945	0.9999	0.1076	0.0384	0.0420	0.9984	5
rs2865121	SNV	0.0099	0.0021	0.0356	0.0172	0.0702	0.2495	0.4387	0.0182	0.9584	0.1906	0.3339	0.4863	5
rs9843784	SNV	0.0416	0.2405	0.0137	0.0352	0.0459	0.0054	0.0613	0.7515	0.2072	0.0657	0.2193	0.0921	5
chr1:151371721-151372092	CNV	0.0882	0.0055	0.2328	0.0021	0.0060	0.0793	0.5227	0.0848	0.2571	0.0690	0.0272	0.0179	5
rs2347132	SNV	0.0120	0.0215	0.0930	0.0175	0.0008	0.0999	0.7335	0.0108	0.8545	0.1135	0.0889	0.1235	5
rs2347131	SNV	0.0179	0.0367	0.0930	0.0296	0.0026	0.0999	0.7335	0.0108	0.8545	0.1135	0.1215	0.1235	5
rs3732775	SNV	0.0276	0.5524	0.0535	0.0122	0.0093	0.0348	0.6086	0.4603	0.6415	0.0272	0.1458	0.5316	5
rs10401454	SNV	0.0086	0.1431	0.1097	0.0123	0.0004	0.1175	0.4782	0.5040	0.0402	0.1068	0.0233	0.1843	5
rs2291533	SNV	0.0034	0.0318	0.0119	0.1015	0.0599	0.0566	0.2516	0.7471	0.1079	0.0040	0.0017	0.3543	5
chr1:151337334-151337904	CNV	0.0882	0.0055	0.2328	0.0021	0.0060	0.0793	0.5227	0.0848	0.2571	0.0690	0.0272	0.0179	5
rs2274254	SNV	0.0087	0.1298	0.0336	0.4014	0.2138	0.0080	0.0193	0.1094	0.0481	0.0509	0.1531	0.1514	5
rs17080319	SNV	0.0019	0.0060	0.0782	0.0050	0.0030	0.1328	0.3261	0.0429	0.0691	0.1990	0.0775	0.1977	5
rs4371530	SNV	0.4207	0.0206	0.1070	0.1092	0.4265	0.0028	0.0516	0.0027	0.3796	0.0597	0.0390	0.0016	5
rs145477274	SNV	0.0180	0.4304	0.0285	0.0590	0.0330	0.1439	0.0014	0.9994	0.0232	0.0563	0.0576	0.1977	5
rs2276932	SNV	0.0292	0.5962	0.0242	0.0530	0.1312	0.0031	0.2905	0.0539	0.3807	0.0158	0.0747	0.0271	5
chr1:151377013-151377600	CNV	0.0882	0.0055	0.2328	0.0021	0.0060	0.0793	0.5227	0.0848	0.2571	0.0690	0.0272	0.0179	5
rs2281852	SNV	0.1674	0.1382	0.0126	0.0250	0.0465	0.1732	0.7993	0.6586	0.1328	0.0782	0.0038	0.0054	5
rs2298804	SNV	0.0284	0.0788	0.0812	0.0877	0.0596	0.0480	0.1179	0.0023	0.0641	0.0468	0.0120	0.2045	5
rs2276781	SNV	0.0091	0.0103	0.0790	0.0032	0.0077	0.3784	0.9427	0.1192	0.0178	0.1020	0.0903	0.1098	5
rs1047855	SNV	0.0261	0.0379	0.1705	0.0782	0.0099	0.0181	0.4859	0.2233	0.0862	0.0218	0.1140	0.4557	5
rs56060894	SNV	0.0447	0.0797	0.2876	0.3389	0.0377	0.5997	0.6407	0.0141	0.0012	0.1815	0.0143	0.0613	5
rs2276774	SNV	0.0063	0.0155	0.0580	0.0021	0.0064	0.4752	0.8298	0.1601	0.0269	0.1468	0.1298	0.1475	5
rs16973716	SNV	0.0017	0.0142	0.0044	0.0323	0.0042	0.6063	0.1703	0.8839	0.9574	0.3861	0.1091	0.1448	5
rs28497577	SNV	0.0286	0.2475	0.6538	0.0061	0.0017	0.3419	0.1897	0.0672	0.0230	0.1121	0.0103	0.1595	5
rs782800	SNV	0.0029	0.8124	0.0314	0.7379	0.5419	0.0084	0.3633	0.8296	0.4027	0.0049	0.0387	0.8859	5
rs3732496	SNV	0.0562	0.0311	0.1322	0.0528	0.0480	0.1679	0.0094	0.0172	0.2112	0.1631	0.0392	0.9998	5
rs12512164	SNV	0.0333	0.1680	0.0052	0.0143	0.0629	0.8255	0.8249	0.2966	0.0039	0.6166	0.0065	0.2904	5
rs11538927	SNV	0.0233	0.0004	0.5167	0.2234	0.4231	0.0815	0.3166	0.0107	0.2019	0.0643	0.0407	0.0228	5
rs730469	SNV	0.1676	0.0597	0.2837	0.6109	0.2584	0.0016	0.0069	0.0148	0.1467	0.0028	0.0178	0.0942	5

[0217]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs227787	SNV	0.0222	0.0028	0.0567	0.0011	0.0022	0.5953	0.4333	0.0096	0.0610	0.7714	0.1692	0.0651	5
rs2304968	SNV	0.0007	0.2137	0.0357	0.2627	0.0588	0.0491	0.4480	0.6378	0.6394	0.0319	0.0262	0.4778	5
rs3850625	SNV	0.0199	0.1197	0.0046	0.1691	0.0572	0.0090	0.8176	0.0383	0.7927	0.0616	0.0177	0.5006	5
rs1107413	SNV	0.0266	0.0934	0.3652	0.0864	0.0263	0.0897	0.0536	0.8172	0.0007	0.0105	0.0063	0.2342	5
rs2303810	SNV	0.0688	0.0263	0.2283	0.0164	0.0885	0.2610	0.4739	0.0042	0.0453	0.0579	0.1545	0.0046	5
chr7:144015382-144015845	CNV	0.0116	0.9313	0.0064	0.4260	0.3826	0.0060	0.1156	0.1361	0.5191	0.0153	0.0343	0.8967	5
rs12872889	SNV	0.1911	0.2079	0.0352	0.4245	0.6695	0.1589	0.3043	0.0623	0.0106	0.0195	0.0056	0.0108	5
WBC	LAB	0.0301	0.2021	0.1748	0.0278	0.0025	0.3638	0.0417	0.4629	0.0520	0.2169	0.0430	0.1680	5
rs151250620	SNV	0.0337	0.6162	0.1191	0.1006	0.1314	0.0080	0.0501	0.2276	0.2041	0.0050	0.0076	0.0036	5
rs79812711	SNV	0.3022	0.3237	0.7854	0.4268	0.3642	0.0048	0.0233	0.9319	0.0394	0.0083	0.0195	0.3866	5
rs3736822	SNV	0.0398	0.0048	0.6402	0.1140	0.0355	0.0812	0.3613	0.0053	0.2494	0.2395	0.1426	0.0160	5
rs143121480	SNV	0.0333	0.0116	0.0862	0.3307	0.2837	0.3730	0.0237	0.0645	0.0031	0.1406	0.1045	0.0183	5
rs140382957	SNV	0.1010	0.0336	0.3839	0.1233	0.1903	0.0787	0.0493	0.0057	0.0483	0.0690	0.0165	0.2230	5
rs6459165	SNV	0.2707	0.0589	0.1982	0.3694	0.5934	0.0295	0.1214	0.4731	0.0148	0.0348	0.0431	0.0005	5
rs11051266	SNV	0.0074	0.8771	0.0027	0.0105	0.0216	0.5060	0.4331	0.6946	0.3024	0.1050	0.0344	0.1227	5
rs77474006	SNV	0.0040	0.0651	0.0064	0.1627	0.1255	0.0829	0.0613	0.0422	0.3126	0.0069	0.0396	0.8456	5
rs597570	SNV	0.0109	0.0518	0.0541	0.1286	0.0492	0.1160	0.2911	0.7138	0.0001	0.0370	0.0018	0.0781	5
rs1024196	SNV	0.2707	0.0589	0.1982	0.3694	0.5934	0.0295	0.1214	0.4731	0.0148	0.0348	0.0431	0.0005	5
rs10838851	SNV	0.8015	0.2350	0.1500	0.7915	0.9324	0.0224	0.0019	0.5151	0.0335	0.0746	0.0224	0.0142	5
rs1766848	SNV	0.0717	0.0192	0.4634	0.3458	0.2659	0.0060	0.2754	0.0001	0.3725	0.0194	0.0336	0.5413	5
rs12794960	SNV	0.1175	0.0207	0.1364	0.2030	0.0822	0.0726	0.0004	0.8582	0.0087	0.1555	0.0059	0.0261	5
rs117866676	SNV	0.0019	0.3987	0.0577	0.0236	0.0042	0.0027	0.5593	0.2536	0.4204	0.0029	0.0532	0.1721	5
rs2288672	SNV	0.8198	0.0027	0.2861	0.9663	0.2632	0.0420	0.3363	0.0618	0.0150	0.2213	0.0377	0.0108	5
rs72655972	SNV	0.0218	0.0279	0.2382	0.5951	0.4175	0.0034	0.2195	0.0099	0.1633	0.0016	0.1359	0.6139	5
rs10783816	SNV	0.2086	0.2718	0.3314	0.3479	0.5846	0.1083	0.0433	0.0364	0.0019	0.0125	0.0042	0.3327	5
rs1948516	SNV	0.0179	0.0502	0.0112	0.0908	0.1308	0.2561	0.0057	0.1014	0.0093	0.0180	0.1002	0.3091	5
rs2302757	SNV	0.0110	0.0005	0.5046	0.0262	0.0238	0.3739	0.0664	0.0071	0.3374	0.0620	0.0995	0.7262	5
rs116981543	SNV	0.0051	0.1975	0.0233	0.0436	0.0533	0.0443	0.0385	0.3116	0.8999	0.2065	0.1385	0.9321	5
rs9507425	SNV	0.0158	0.4073	0.0225	0.4798	0.3779	0.0019	0.0530	0.6515	0.2289	0.0012	0.0106	0.0551	5
rs4534	SNV	0.0024	0.1083	0.0358	0.1295	0.0578	0.0213	0.9593	0.1466	0.8334	0.0165	0.0443	0.6418	5

[0218]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs147741170	SNV	0.0125	0.0097	0.1609	0.6011	0.4585	0.5589	0.0252	0.0169	0.0186	0.2357	0.1069	0.4125	5
Abs_Lymphocyte	LAB	0.0077	0.4090	0.0562	0.3694	0.2321	0.0047	0.5749	0.6584	0.0148	0.0007	0.0079	0.1955	5
rs2303757	SNV	0.0134	0.1682	0.0152	0.1587	0.0620	0.0069	0.1568	0.9996	0.1004	0.0107	0.0788	0.8201	4
chr9:135946828-135947422	CNV	0.0262	0.5236	0.0472	0.5430	0.1785	0.1076	0.1458	0.3252	0.3457	0.0263	0.0097	0.5866	4
rs12107252	SNV	0.0336	0.0103	0.1247	0.0076	0.0454	0.2648	0.4799	0.0709	0.2032	0.6623	0.2228	0.1660	4
rs4858871	SNV	0.1551	0.0080	0.0100	0.2072	0.3209	0.5958	0.9417	0.0108	0.1631	0.9364	0.2150	0.0237	4
chr19:54804071-54804408	CNV	0.4517	0.1058	0.0896	0.0589	0.0424	0.2989	0.0430	0.9753	0.0711	0.5031	0.0335	0.0096	4
rs17849654	SNV	0.0629	0.0917	0.1504	0.0819	0.1023	0.0307	0.4817	0.8473	0.0032	0.0384	0.3645	0.0124	4
rs9617066	SNV	0.0138	0.2410	0.6405	0.0273	0.0100	0.3151	0.4405	0.0294	0.9544	0.1232	0.6442	0.5149	4
rs10402252	SNV	0.0225	0.0103	0.0133	0.2864	0.2208	0.2549	0.1574	0.2667	0.0166	0.1726	0.1038	0.0755	4
rs149641101	SNV	0.6155	0.0071	0.6440	0.8786	0.8937	0.3375	0.3607	0.0260	0.0058	0.8359	0.3232	0.0390	4
rs3745489	SNV	0.3006	0.4665	0.1938	0.6758	0.4374	0.0473	0.7175	0.8692	0.0004	0.2510	0.0096	0.0424	4
rs2003783	SNV	0.0083	0.2709	0.0028	0.3513	0.0544	0.0570	0.1325	0.1942	0.1145	0.0323	0.0097	0.5665	4
rs12460779	SNV	0.0378	0.5629	0.0782	0.3030	0.2190	0.0204	0.1778	0.4684	0.1065	0.0086	0.0081	0.2210	4
rs76305623	SNV	0.0390	0.6528	0.0908	0.5815	0.2044	0.1056	0.0511	0.9097	0.0106	0.1290	0.0211	0.0268	4
rs115964471	SNV	0.1127	0.0026	0.1950	0.7630	0.5172	0.0688	1.0000	0.0074	0.0146	0.0553	0.0338	0.0948	4
rs11606506	SNV	0.2950	0.0281	0.2046	0.3766	0.3376	0.2991	0.3649	0.0393	0.3564	0.1170	0.0085	0.0034	4
rs862708	SNV	0.1386	0.0486	0.0252	0.2714	0.1279	0.2712	0.2855	0.6614	0.1996	0.0416	0.0077	0.0801	4
rs77803411	SNV	0.0314	0.0238	0.1184	0.1341	0.0041	0.2190	0.2155	0.0300	0.1674	0.1562	0.1361	0.7040	4
rs2285906	SNV	0.0252	0.1934	0.2704	0.0309	0.0013	0.1611	0.3812	0.5988	0.0988	0.1482	0.0349	0.3967	4
rs2304261	SNV	0.0208	0.1154	0.4237	0.0058	0.0025	0.0770	0.4603	0.2256	0.1791	0.0483	0.0687	0.2738	4
rs10899750	SNV	0.5898	0.0024	0.8697	0.3526	0.9940	0.2369	0.0077	0.0163	0.0029	0.2884	0.1697	0.1200	4
rs4253301	SNV	0.0272	0.8117	0.0348	0.0831	0.0109	0.2185	0.9505	0.8232	0.2533	0.0330	0.1644	0.9625	4
rs7949157	SNV	0.8752	0.1303	0.1884	0.1538	0.1937	0.1066	0.0040	0.0056	0.0332	0.0782	0.0363	0.1295	4
chr1:152586494-152586889	CNV	0.0049	0.1104	0.0204	0.0061	0.0060	0.4160	0.8379	0.4646	0.1265	0.1225	0.0672	0.6841	4
chr1:152586094-152586493	CNV	0.0037	0.1104	0.0131	0.0061	0.0060	0.4160	0.8379	0.4646	0.1265	0.1225	0.0672	0.6841	4
rs9913145	SNV	0.0601	0.9959	0.2422	0.0168	0.0106	0.0186	0.2642	0.7835	0.2913	0.0079	0.0866	0.2812	4
chr1:152573024-152573644	CNV	0.0081	0.1889	0.0253	0.0106	0.0089	0.5861	0.3291	0.3309	0.1530	0.1512	0.1379	0.8504	4
rs557491	SNV	0.2555	0.0105	0.0533	0.3842	0.0719	0.1786	0.0025	0.0684	0.0076	0.3179	0.0277	0.1314	4
rs3803784	SNV	0.0741	0.1051	0.0411	0.0177	0.0716	0.0104	0.1735	0.1469	0.9052	0.1037	0.0069	0.0521	4

[0219]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs1042522	SNV	0.4057	0.3394	0.3581	0.5780	0.6777	0.0594	0.0005	0.1703	0.0395	0.0310	0.0975	0.0004	4
chr4:69342831-69343615	CNV	0.0077	0.3442	0.0173	0.0212	0.0178	0.1929	0.1727	0.7297	0.1904	0.4048	0.3710	0.2907	4
rs7503604	SNV	0.0002	0.0732	0.0160	0.0509	0.0300	0.2596	0.5489	0.0559	0.6256	0.0462	0.0687	0.6491	4
rs77833427	SNV	0.0334	0.4140	0.0534	0.0421	0.1482	0.5238	0.1724	0.7653	0.0002	0.1856	0.0289	0.1977	4
rs34241745	SNV	0.0361	0.0667	0.0452	0.2001	0.0449	0.7959	0.2018	0.0970	0.0066	0.5617	0.0917	0.1630	4
rs118176767	SNV	0.0477	0.0083	0.7907	0.3211	0.1745	0.0228	0.6208	0.0102	0.0677	0.0554	0.0554	0.0765	4
rs227368	SNV	0.0020	0.6832	0.0868	0.0613	0.0374	0.0394	0.9040	0.0843	0.9237	0.0124	0.2315	0.1412	4
rs33944211	SNV	0.0308	0.3386	0.0274	0.0180	0.0039	0.9990	0.0868	0.4797	0.3372	0.4255	0.0791	0.9136	4
rs181750881	SNV	0.0429	0.0117	0.0600	0.0854	0.0233	0.1815	0.5862	0.0086	0.5579	0.2432	0.0888	0.0513	4
rs141974918	SNV	0.0093	0.2845	0.0326	0.0214	0.0100	0.0748	0.1880	0.0856	0.1916	0.0819	0.0571	0.3381	4
rs2277969	SNV	0.0314	0.8752	0.0207	0.0047	0.0083	0.8901	0.8918	0.3528	0.6741	0.8959	0.2469	0.5291	4
rs9898	SNV	0.4932	0.0035	0.1651	0.7514	0.5751	0.7537	0.1480	0.0017	0.0385	0.6109	0.0475	0.2549	4
rs8135914	SNV	0.0105	0.1796	0.0365	0.0036	0.0018	0.3306	0.5355	0.1355	0.8369	0.1429	0.1909	0.1725	4
rs2839716	SNV	0.1377	0.5449	0.5181	0.0202	0.0053	0.3026	0.9162	0.2858	0.0490	0.1630	0.1545	0.0212	4
Albumin	LAB	0.0005	0.3826	0.0464	0.4239	0.1578	0.1343	0.9221	0.9836	0.0635	0.0273	0.0334	0.8739	4
rs2227313	SNV	0.2185	0.1382	0.0257	0.0250	0.0669	0.2404	0.7993	0.6586	0.1328	0.1050	0.0055	0.0054	4
rs3814171	SNV	0.1546	0.2986	0.4442	0.0413	0.1553	0.2538	0.0175	0.3738	0.0095	0.1058	0.0195	0.4344	4
rs3781411	SNV	0.0038	0.1088	0.1497	0.0044	0.0124	0.2024	0.5864	0.0076	0.7254	0.1009	0.3251	0.6095	4
rs12735670	SNV	0.1772	0.0580	0.1181	0.0346	0.0148	0.3422	0.0858	0.2904	0.0497	0.2149	0.0685	0.0009	4
rs7526812	SNV	0.0655	0.1472	0.0753	0.3670	0.2946	0.0070	0.0827	0.4229	0.2786	0.0349	0.0148	0.0057	4
rs11196686	SNV	0.0443	0.0271	0.0444	0.4767	0.3004	0.8748	0.1248	0.1093	0.2988	0.5117	0.0103	0.4964	4
rs1649292	SNV	0.0197	0.8838	0.0025	0.0251	0.0237	0.0887	0.8027	0.9509	0.5756	0.0976	0.1507	0.4015	4
rs117677354	SNV	0.0324	0.3347	0.1107	0.1853	0.1484	0.3270	0.0010	0.5352	0.0090	0.0430	0.1222	0.3725	4
rs6757448	SNV	0.5552	0.1106	0.6420	0.2787	0.3008	0.0011	0.0515	0.0013	0.0526	0.0035	0.0924	0.0032	4
rs80140823	SNV	0.0404	0.0412	0.2890	0.0127	0.0066	0.4095	0.3215	0.2545	0.7754	0.8249	0.7036	0.7255	4
rs142580477	SNV	0.0547	0.1142	0.0298	0.1843	0.3325	0.5079	0.0221	0.4686	0.0078	0.0617	0.0383	0.5599	4
rs117512489	SNV	0.0842	0.6319	0.1880	0.0036	0.0203	0.8088	0.2129	0.8830	0.0335	0.3908	0.0305	0.6798	4
rs145952310	SNV	0.0773	0.0406	0.0438	0.1176	0.3027	0.0597	0.0705	0.0015	0.1852	0.0938	0.0350	0.2031	4
rs12686794	SNV	0.0267	0.9013	0.0056	0.1104	0.0933	0.0224	0.1893	0.8325	0.2726	0.0390	0.0930	0.1655	4
chr6:32005948-32006709	CNV	0.0356	0.0773	0.1739	0.0746	0.0523	0.3434	0.4049	0.6301	0.0194	0.1269	0.0082	0.0367	4

[0220]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs1805127	SNV	0.1457	0.1443	0.1350	0.3617	0.2068	0.0230	0.1305	0.0235	0.0755	0.0123	0.1214	0.0029	4
rs3746866	SNV	0.0595	0.0047	0.0155	0.1406	0.2030	0.0786	0.0026	0.1908	0.0548	0.5566	0.1138	0.0025	4
rs35044862	SNV	0.0625	0.1205	0.0981	0.2354	0.0729	0.0013	0.2439	0.0893	0.0544	0.0064	0.0214	0.0001	4
rs3793395	SNV	0.0791	0.0047	0.1556	0.0611	0.0363	0.0483	0.0984	0.0068	0.0897	0.2301	0.0631	0.0968	4
rs2236358	SNV	0.0066	0.9593	0.0008	0.6119	0.4649	0.0446	0.2385	0.4316	0.1498	0.0063	0.0624	0.7548	4
rs139767460	SNV	0.0917	0.0046	0.4535	0.3861	0.4753	0.0150	0.8464	0.0086	0.1137	0.0279	0.6174	0.1973	4
rs2295950	SNV	0.0315	0.0166	0.3064	0.0022	0.0045	0.4453	0.9064	0.2036	0.7694	0.9400	0.1580	0.1790	4
rs2305008	SNV	0.0390	0.0151	0.9785	0.0033	0.0005	0.3729	0.1563	0.0854	0.1087	0.2277	0.0589	0.3430	4
PD1	LAB	0.0143	0.0281	0.0134	0.1634	0.0876	0.1502	0.4985	0.4372	0.0625	0.1648	0.0058	0.0636	4
rs41521547	SNV	0.0431	0.0060	0.7375	0.0651	0.0127	0.2772	0.3421	0.0053	0.0885	0.2240	0.0628	0.5069	4
rs17852813	SNV	0.0702	0.9917	0.1282	0.0176	0.0544	0.0400	0.4919	0.3319	0.5228	0.0078	0.0244	0.7444	4
rs3737786	SNV	0.0204	0.1604	0.0010	0.4813	0.1530	0.0161	0.2251	0.1173	0.1798	0.0519	0.0332	0.4032	4
rs140081	SNV	0.0710	0.0881	0.1074	0.6211	0.4977	0.3186	0.1861	0.5166	0.0427	0.0349	0.0019	0.0197	4
rs10489177	SNV	0.0594	0.0666	0.0990	0.7102	0.5196	0.0048	0.2240	0.2887	0.0036	0.0069	0.0337	0.0783	4
rs78245253	SNV	0.0422	0.0342	0.0057	0.1129	0.1095	0.4341	0.1946	0.3085	0.1614	0.2316	0.0418	0.0575	4
rs12288277	SNV	0.0340	0.0105	0.1625	0.0039	0.0202	0.2795	0.3438	0.3678	0.2273	0.6900	0.0765	0.0800	4
rs3748222	SNV	0.0143	0.0021	0.1286	0.1997	0.1682	0.2229	0.9711	0.0579	0.0054	0.2342	0.0219	0.0697	4
rs2017252	SNV	0.4032	0.0200	0.4184	0.2820	0.4062	0.0082	0.4686	0.3932	0.5838	0.0666	0.0485	0.0332	4
chr17:66265434-66265784	CNV	0.0296	0.4198	0.0800	0.1123	0.0241	0.0071	0.9971	0.2648	0.3278	0.0182	0.0555	0.1072	4
rs75570293	SNV	0.0208	0.0272	0.0941	0.0256	0.0089	0.2399	0.9750	0.1128	0.6225	0.5126	0.3332	0.3374	4
rs2303398	SNV	0.0772	0.0288	0.9206	0.6169	0.3645	0.0542	0.1342	0.0219	0.0013	0.0865	0.2145	0.0044	4
rs2135720	SNV	0.0016	0.1168	0.2293	0.1468	0.1183	0.0014	0.8577	0.2001	0.4620	0.0167	0.0289	0.0682	4
rs137969620	SNV	0.0574	0.0019	0.5681	0.1293	0.2792	0.2712	0.0042	0.0023	0.8506	0.1404	0.0425	0.1025	4
rs1209750	SNV	0.2191	0.3928	0.0539	0.6250	0.2891	0.0456	0.1692	0.6132	0.0683	0.0038	0.0374	0.0321	4
rs71644745	SNV	0.0082	0.6560	0.1636	0.0586	0.1028	0.0036	0.1160	0.5407	0.0578	0.0047	0.0307	0.5100	4
rs7207403	SNV	0.0519	0.0318	0.4358	0.3253	0.1805	0.4182	0.0392	0.0917	0.1628	0.2566	0.0083	0.0487	4
rs58830807	SNV	0.1718	0.0489	0.2408	0.0412	0.0077	0.0169	0.7031	0.2048	0.1263	0.1523	0.0561	0.0609	4
rs117501524	SNV	0.0782	0.1606	0.0895	0.2400	0.1879	0.0056	0.0154	0.1898	0.1530	0.0175	0.0125	0.2441	4
rs1318648	SNV	0.0003	0.3878	0.0219	0.0357	0.0130	0.3127	0.9976	0.7338	0.7890	0.0751	0.0645	0.9058	4
rs80200454	SNV	0.3454	0.4281	0.5483	0.3885	0.6135	0.0098	0.3751	0.7558	0.1069	0.0059	0.0077	0.0435	4

[0221]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs2277382	SNV	0.0120	0.0725	0.0065	0.2119	0.3221	0.0133	0.5478	0.2846	0.2270	0.0283	0.1256	0.0931	4
rs12648	SNV	0.0029	0.0595	0.2431	0.1081	0.1100	0.0228	0.1330	0.1596	0.0660	0.0076	0.0032	0.1231	4
rs1550526	SNV	0.0068	0.3244	0.1685	0.0050	0.0090	0.0456	0.4411	0.7009	0.7903	0.2256	0.1691	0.2961	4
rs2857663	SNV	0.0253	0.0722	0.5484	0.0049	0.0246	0.1024	0.8551	0.6509	0.0244	0.3177	0.1818	0.2003	4
rs75357093	SNV	0.0556	0.1552	0.0862	0.8429	0.5627	0.0054	0.6304	0.3956	0.0303	0.0380	0.0133	0.1343	4
rs75256744	SNV	0.0040	0.9998	0.0136	0.0891	0.0730	0.0405	0.2865	1.0000	0.0728	0.0638	0.0264	1.0000	4
rs1800378	SNV	0.6296	0.0043	0.4427	0.2023	0.4066	0.1255	0.0130	0.0276	0.1607	0.7267	0.3302	0.0087	4
rs735295	SNV	0.0095	0.0514	0.0464	0.0040	0.0011	0.3311	0.8677	0.3656	0.7705	0.2199	0.0562	0.8971	4
rs11753513	SNV	0.0590	0.5316	0.0390	0.6745	0.3968	0.0155	0.9559	0.6359	0.9080	0.0081	0.0435	0.8231	4
rs2233434	SNV	0.0249	0.0553	0.1200	0.1171	0.2259	0.0000	0.2461	0.1345	0.7187	0.0008	0.0093	0.0765	4
rs10831519	SNV	0.0037	0.1783	0.0196	0.4187	0.7294	0.0049	0.3167	0.7427	0.5054	0.0093	0.1624	0.3919	4
rs1126617	SNV	0.0294	0.4444	0.2301	0.0068	0.0056	0.0719	0.5179	0.2309	0.0509	0.1713	0.0392	0.5343	4
rs137874988	SNV	0.0684	0.6650	0.0314	0.0097	0.0199	0.3271	0.9990	1.0000	0.5979	0.0493	0.0596	0.0526	4
rs2077412	SNV	0.0009	0.2204	0.0012	0.1184	0.0143	0.2911	0.3356	0.6201	0.1018	0.0553	0.0153	0.0943	4
rs1059491	SNV	0.0284	0.1563	0.2829	0.4756	0.1029	0.0046	0.8598	0.3464	0.0362	0.0144	0.1530	0.1406	4
rs180743	SNV	0.0873	0.2049	0.4119	0.5080	0.1786	0.0047	0.4923	0.6789	0.0294	0.0275	0.1450	0.0401	4
rs1044498	SNV	0.1283	0.0352	0.6242	0.0273	0.0695	0.6479	0.7858	0.1486	0.0094	0.2878	0.0935	0.0294	4
rs117416619	SNV	0.0372	0.1015	0.8505	0.3134	0.0693	0.0092	0.0560	0.3168	0.0642	0.0041	0.0936	0.0275	4
rs78180055	SNV	0.2179	0.0019	0.4293	0.1020	0.2771	0.0349	0.2252	0.0545	0.0465	0.3116	0.1547	0.0089	4
rs3823111	SNV	0.0189	0.0833	0.0278	0.0865	0.0559	0.0519	0.0062	0.0736	0.1248	0.0984	0.0080	0.3052	4
rs3736352	SNV	0.5364	0.2639	0.9743	0.0049	0.0303	0.0486	0.4104	0.5113	0.1388	0.2283	0.1074	0.0409	4
rs2070724	SNV	0.0098	0.1856	0.0606	0.0292	0.0543	0.0004	0.3638	0.2523	0.1389	0.0008	0.1126	0.9896	4
rs7997	SNV	0.2594	0.4213	0.3403	0.3278	0.2398	0.0206	0.0637	0.9532	0.0206	0.0043	0.0918	0.0134	4
rs34899	SNV	0.5431	0.0087	0.0609	0.1651	0.3013	0.4338	0.0712	0.0850	0.0240	0.5726	0.0217	0.0004	4
rs20541	SNV	0.0012	0.0292	0.2108	0.0260	0.0203	0.9007	0.7707	0.7479	0.1721	0.2585	0.4525	0.3137	4
rs3730089	SNV	0.0209	0.6063	0.0106	0.0818	0.0569	0.1391	0.4415	0.2101	0.0622	0.0096	0.0089	0.4192	4
rs2230524	SNV	0.0491	0.1064	0.0004	0.7359	0.7884	0.2398	0.0248	0.2232	0.6697	0.3885	0.0336	0.9313	4
rs77732988	SNV	0.0352	0.0028	0.1620	0.7161	0.7596	0.1287	0.1153	0.0005	0.4444	0.2732	0.0196	0.3093	4
rs10901333	SNV	0.3462	0.5630	0.0935	0.2870	0.9053	0.0230	0.1860	0.3330	0.2792	0.0030	0.0083	0.0433	4
rs10054110	SNV	0.0338	0.2722	0.7019	0.0883	0.1971	0.0012	0.0705	0.1999	0.1404	0.0005	0.0030	0.0779	4

[0222]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs3765310	SNV	0.0191	0.2943	0.0447	0.0068	0.0043	0.1200	0.5202	0.8100	0.1271	0.2506	0.1107	0.1091	4
rs12441101	SNV	0.0043	0.4828	0.0505	0.0018	0.0146	0.5015	0.0164	0.1288	0.1164	0.1061	0.1354	0.7470	4
rs1714987	SNV	0.2161	0.0045	0.8430	0.5109	0.2988	0.0108	0.0542	0.1065	0.1247	0.0284	0.0834	0.0077	4
rs7744845	SNV	0.0571	0.0465	0.6827	0.1706	0.3637	0.0526	0.4468	0.4116	0.0268	0.0068	0.0208	0.1564	4
rs9358856	SNV	0.0043	0.3366	0.0807	0.0199	0.0077	0.0662	0.9759	0.3910	0.4116	0.0312	0.0619	0.5675	4
rs7123133	SNV	0.0462	0.2551	0.4319	0.0013	0.0017	0.3854	0.3219	0.0364	0.9523	0.2445	0.3684	0.8008	4
rs1805097	SNV	0.1574	0.0786	0.5386	0.8948	0.5883	0.0062	0.7410	0.0035	0.0227	0.0633	0.2352	0.0459	4
rs11250	SNV	0.7066	0.5364	0.3607	0.3250	0.4734	0.0631	0.0325	0.1824	0.1259	0.0070	0.0497	0.0078	4
rs80210207	SNV	0.0101	0.0764	0.0120	0.8833	0.9326	0.0056	0.3534	0.6043	0.1476	0.0027	0.0576	0.4099	4
rs117633128	SNV	0.0185	0.1228	0.1290	0.2143	0.0922	0.0752	0.0070	0.7563	0.0082	0.0382	0.0604	0.0853	4
rs4371677	SNV	0.1709	0.0210	0.6447	0.0185	0.0507	0.2853	0.1137	0.0224	0.1280	0.4071	0.2631	0.0031	4
rs4713668	SNV	0.0015	0.3210	0.0232	0.0400	0.0326	0.1428	0.9244	0.7568	0.4124	0.3492	0.0642	0.5731	4
rs10149146	SNV	0.0171	0.3330	0.1823	0.3735	0.2957	0.0076	0.6132	0.0571	0.2156	0.0050	0.0362	0.0832	4
rs79471015	SNV	0.0110	0.0121	0.0472	0.0700	0.0516	0.6162	0.2485	0.0230	0.0625	0.6049	0.1152	0.0644	4
rs16894240	SNV	0.0135	0.3672	0.1894	0.4881	0.1503	0.0167	0.0221	0.8102	0.6884	0.0054	0.2392	0.6352	4
rs9562353	SNV	0.0291	0.0042	0.2233	0.0771	0.1465	0.2474	0.1680	0.0672	0.0178	0.0620	0.0714	0.0108	4
rs117484136	SNV	0.1209	0.1317	0.2857	0.0827	0.1213	0.2078	0.8876	0.0318	0.1367	0.0290	0.0218	0.1030	3
rs3739128	SNV	0.0679	0.3756	0.2412	0.0086	0.0071	0.2487	0.0392	0.9663	0.2705	0.2671	0.1973	0.2557	3
rs1139795	SNV	0.1162	0.1040	0.1117	0.6860	0.7175	0.0739	0.3514	0.0475	0.0143	0.2366	0.1353	0.0057	3
chr17:58078320-58078802	CNV	0.1079	0.1487	0.2396	0.0751	0.0359	0.0094	0.1145	0.3831	0.3339	0.0443	0.0584	0.5375	3
rs9617090	SNV	0.2737	0.0580	0.0042	0.4381	0.2424	0.3430	0.0020	0.1666	0.7259	0.3036	0.0087	0.3943	3
rs34173813	SNV	0.0438	0.6542	0.1590	0.0038	0.0100	0.0808	0.8031	0.8130	0.5730	0.0776	0.5269	0.9996	3
rs28575622	SNV	0.2768	0.3939	0.5037	0.0192	0.0069	0.6824	0.1249	0.6636	0.0497	0.8830	0.4494	0.0598	3
rs3811444	SNV	0.1907	0.5607	0.2687	0.2185	0.1727	0.2844	0.0659	0.9717	0.0161	0.0766	0.0055	0.0184	3
rs912174	SNV	0.0058	0.5914	0.0013	0.0502	0.0935	0.1459	0.1266	0.7273	0.6289	0.0366	0.2611	0.7548	3
rs1200345	SNV	0.1024	0.8876	0.0137	0.0658	0.2259	0.0392	0.0034	0.6757	0.0639	0.1037	0.1385	0.2838	3
rs148267944	SNV	0.2076	0.0307	0.5028	0.4748	0.3369	0.4061	0.0024	0.0083	0.0713	0.7535	0.2170	0.0835	3
rs10221698	SNV	0.5496	0.0939	0.2732	0.7660	0.4798	0.8611	0.0333	0.8488	0.0003	0.8854	0.0994	0.0194	3
rs149478475	SNV	0.0616	0.1234	0.4918	0.0123	0.0439	0.1671	0.0010	0.7088	0.0580	0.2310	0.1872	0.2551	3
rs11540014	SNV	0.2458	0.0908	0.7995	0.0274	0.0562	0.3998	0.0023	0.0607	0.0436	0.4110	0.3792	0.6582	3

[0223]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs144410671	SNV	0.0301	0.1842	0.0775	0.0034	0.0071	0.0780	1.0000	0.5091	0.9124	0.0633	0.1131	0.1631	3
ALP	LAB	0.0669	0.4452	0.1031	0.5056	0.1688	0.0364	0.0767	0.0234	0.1840	0.0088	0.1262	0.7418	3
rs1250560	SNV	0.0155	0.9940	0.1659	0.0132	0.0090	0.4433	0.3820	0.9969	0.8537	0.1123	0.3471	0.2097	3
rs13263453	SNV	0.9270	0.0012	0.6272	0.8731	0.5631	0.2107	0.3020	0.0397	0.3806	0.3910	0.5657	0.0295	3
rs10227141	SNV	0.0233	0.0644	0.0527	0.2337	0.4389	0.0026	0.2451	0.0821	0.3224	0.0297	0.1071	0.1390	3
rs41273179	SNV	0.0025	0.4372	0.0283	0.3196	0.1505	0.1799	0.3448	0.4497	0.1749	0.0337	0.0703	0.6570	3
rs3739435	SNV	0.0180	0.0903	0.0027	0.0796	0.0565	0.8389	0.5776	0.1839	0.5391	0.5350	0.0282	0.2139	3
rs1049296	SNV	0.0774	0.1994	0.2377	0.2687	0.1384	0.2632	0.0668	0.9085	0.0026	0.0136	0.0039	0.1009	3
chr7:72430225-72430632	CNV	0.0384	0.4090	0.2104	0.0065	0.0062	0.7978	0.6240	0.2256	0.0762	0.3471	0.0527	0.5740	3
rs2270915	SNV	0.0283	0.1117	0.1302	0.2969	0.1892	0.0761	0.4773	0.2361	0.0006	0.1328	0.0152	0.4331	3
chr21:15013512-15014139	CNV	0.0813	0.1184	0.1679	0.3540	0.5893	0.0025	0.0031	0.1318	0.4374	0.0281	0.1407	0.2432	3
rs2271502	SNV	0.0240	0.3465	0.0029	0.0443	0.1101	0.1828	0.2268	0.4974	0.2609	0.0811	0.1677	0.7934	3
rs6000181	SNV	0.0253	0.4239	0.1744	0.0057	0.0182	0.7283	0.3204	0.0616	0.2240	0.5118	0.2298	0.4782	3
rs11258194	SNV	0.1203	0.0446	0.6966	0.4039	0.5599	0.0503	0.8984	0.7969	0.0070	0.0506	0.0168	0.3005	3
rs966185	SNV	0.1356	0.3639	0.0239	0.0469	0.0741	0.0817	0.0703	0.0714	0.4676	0.0082	0.0642	0.2340	3
rs3924467	SNV	0.1297	0.0218	0.1639	0.9755	0.5993	0.2865	0.2830	0.8132	0.6685	0.3093	0.0091	0.0003	3
rs11245936	SNV	0.0539	0.0080	0.8344	0.0513	0.0117	0.2222	0.3656	0.0063	0.1049	0.2076	0.0631	0.5409	3
rs879664	SNV	0.1196	0.4683	0.2680	0.0762	0.0905	0.0314	0.1269	0.6196	0.0710	0.0058	0.0037	0.1142	3
rs2274271	SNV	0.1659	0.0214	0.2278	0.2181	0.3816	0.1007	0.4203	0.0083	0.3885	0.2768	0.1159	0.0116	3
rs17006143	SNV	0.0517	0.0039	0.1351	0.0041	0.0104	0.2810	0.1192	0.7520	0.6412	0.5412	0.0759	0.1751	3
rs7761731	SNV	0.2851	0.5112	0.2449	0.0028	0.0012	0.5500	0.3660	0.9420	0.0614	0.1724	0.0121	0.1754	3
rs214950	SNV	0.0525	0.0944	0.1077	0.1126	0.4247	0.0130	0.2116	0.3954	0.1238	0.0082	0.0072	0.0515	3
chr15:22413530-22413968	CNV	0.1862	0.0004	0.9801	0.7245	0.4757	0.6541	0.3537	0.0443	0.0279	0.6371	0.1709	0.3248	3
rs11542470	SNV	0.1488	0.0926	0.7569	0.9074	0.6630	0.2924	0.1924	0.3156	0.0020	0.1392	0.0454	0.0218	3
rs146303784	SNV	0.1340	0.3031	0.2147	0.8659	0.2270	0.0135	0.1564	0.3521	0.0123	0.0518	0.0887	0.0406	3
rs220111	SNV	0.0369	0.5270	0.7213	0.0061	0.0057	0.1330	0.1896	0.1628	0.4402	0.2936	0.1522	0.9217	3
rs220129	SNV	0.8421	0.1089	0.3465	0.2328	0.4836	0.0375	0.0228	0.0615	0.0841	0.0517	0.3602	0.0014	3
rs228104	SNV	0.0349	0.3624	0.1811	0.0062	0.0010	0.7959	0.5814	0.8440	0.8724	0.3893	0.2670	0.9234	3
chr15:22382207-22382691	CNV	0.2341	0.0005	0.9697	0.6789	0.5526	0.7151	0.4473	0.0355	0.0454	0.7485	0.2488	0.3940	3
rs80169011	SNV	0.0049	0.5099	0.2826	0.1551	0.0117	0.1204	0.1359	0.4893	0.1430	0.0090	0.0551	0.6229	3

[0224]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs11557154	SNV	0.1246	0.1273	0.1724	0.4213	0.5493	0.0050	0.0567	0.0123	0.0157	0.0535	0.2451	0.3425	3
rs740223	SNV	0.0065	0.1988	0.0651	0.0766	0.0039	0.1167	0.3843	0.1661	0.7016	0.0182	0.1755	0.6892	3
rs150696137	SNV	0.1468	0.4295	0.2715	0.0309	0.1940	0.1126	0.5867	0.7102	0.6290	0.0280	0.1067	0.0057	3
rs3762001	SNV	0.4124	0.0042	0.2681	0.6940	0.7338	0.3421	0.0746	0.0428	0.0060	0.2825	0.6351	0.3296	3
rs12664213	SNV	0.2330	0.0867	0.1539	0.9333	0.9828	0.0047	0.1656	0.0593	0.0050	0.0168	0.0921	0.0598	3
rs34305100	SNV	0.0674	0.0206	0.0766	0.7666	0.3852	0.1946	0.1631	0.0054	0.0027	0.2130	0.2084	0.0955	3
rs28739019	SNV	0.0058	0.1292	0.0698	0.4015	0.0703	0.8008	0.6368	0.0024	0.0487	0.1105	0.0703	0.7254	3
rs117505788	SNV	0.0051	0.1161	0.0465	0.1419	0.1772	0.3645	0.0899	0.0014	0.2166	0.3711	0.3218	0.2676	3
rs9621461	SNV	0.2504	0.0344	0.2341	0.2530	0.4707	0.4634	0.0582	0.5916	0.0139	0.1412	0.0449	0.1961	3
rs2311802	SNV	0.3961	0.0388	0.3630	0.3367	0.8109	0.1304	0.0041	0.1528	0.0368	0.4535	0.0968	0.1476	3
rs187661008	SNV	0.1959	0.0813	0.2599	0.6105	0.5654	0.5142	0.0212	0.7815	0.0041	0.0329	0.0992	0.0576	3
rs181204862	SNV	0.0898	0.1656	0.0304	0.6195	0.8018	0.0444	0.1028	0.4547	0.3009	0.0687	0.0554	0.0010	3
rs79193415	SNV	0.0184	0.0267	0.1977	0.0111	0.0519	0.1567	0.0575	0.0969	0.1305	0.8327	0.3261	0.0733	3
rs28608091	SNV	0.1456	0.3662	0.3866	0.1797	0.3132	0.0114	0.0035	0.5835	0.0703	0.0097	0.0734	0.4745	3
rs74977890	SNV	0.1352	0.8197	0.5786	0.0281	0.0634	0.0084	0.2636	0.9511	0.4415	0.0233	0.1861	0.2731	3
rs2274848	SNV	0.0088	0.3315	0.0022	0.1295	0.0719	0.1298	0.7375	0.3490	0.0255	0.1971	0.1277	0.2748	3
rs750559	SNV	0.0343	0.0031	0.2359	0.0548	0.0089	0.3841	0.8213	0.0732	0.2686	0.5251	0.1342	0.0933	3
rs117992169	SNV	0.3401	0.0348	0.3642	0.3113	0.2925	0.1082	0.9132	0.9008	0.0375	0.5416	0.1126	0.0037	3
rs3733414	SNV	0.0017	0.2392	0.0003	0.2016	0.2736	0.1338	0.1356	0.2548	0.1441	0.0233	0.1274	0.7143	3
rs2280085	SNV	0.0838	0.2522	0.0928	0.0123	0.0096	0.3223	0.3563	0.8554	0.0252	0.1352	0.0876	0.3035	3
rs3804583	SNV	0.5005	0.0668	0.6530	0.6243	0.4367	0.5840	0.1357	0.0202	0.0245	0.6000	0.2226	0.0039	3
rs12505221	SNV	0.0713	0.0045	0.2200	0.0050	0.0020	0.5368	0.2477	0.1665	0.2809	0.4071	0.1380	0.0797	3
rs3748199	SNV	0.1500	0.5869	0.8243	0.0484	0.0828	0.4515	0.6236	0.7093	0.0043	0.0989	0.0184	0.0854	3
rs3813768	SNV	0.8431	0.1849	0.8600	0.9294	0.4636	0.3431	0.0023	0.3971	0.0085	0.3028	0.3735	0.0159	3
rs35083184	SNV	0.2999	0.0749	0.2392	0.3432	0.1633	0.1298	0.0029	0.7263	0.0170	0.2741	0.0218	0.0974	3
rs3204849	SNV	0.2328	0.0210	0.3106	0.1039	0.0338	0.6444	0.5174	0.6603	0.2521	0.9453	0.2764	0.0010	3
rs13963	SNV	0.2299	0.0252	0.6369	0.8572	0.8127	0.9217	0.0588	0.0019	0.5275	0.6933	0.7929	0.0450	3
rs2290505	SNV	0.3945	0.0411	0.6664	0.0866	0.0702	0.2877	0.1936	0.5204	0.0022	0.3099	0.2013	0.0070	3
rs184908706	SNV	0.0851	0.0658	0.3201	0.2126	0.2032	0.2143	0.1275	0.0032	0.0256	0.2115	0.0567	0.0363	3
rs28936679	SNV	0.0282	0.8271	0.0872	0.1545	0.2586	0.0015	0.8905	0.4035	0.2647	0.0109	0.0673	0.8973	3

[0225]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs1131620	SNV	0.0061	0.0511	0.0195	0.3241	0.1952	0.2843	0.0667	0.0813	0.6930	0.0762	0.0078	0.5586	3
rs4682752	SNV	0.6851	0.0177	0.5354	0.1536	0.1029	0.2955	0.1713	0.0275	0.1397	0.6711	0.1359	0.0053	3
rs35496730	SNV	0.1586	0.0103	0.8212	0.1361	0.0866	0.6298	0.0383	0.3688	0.0466	0.6250	0.0853	0.0701	3
rs8100718	SNV	0.1671	0.2236	0.2795	0.7224	0.8528	0.0013	0.0502	0.6840	0.3054	0.0050	0.0123	0.2306	3
rs171140	SNV	0.9529	0.1175	0.1829	0.4851	0.3671	0.1868	0.0235	0.3649	0.0299	0.5046	0.1114	0.0034	3
rs11228763	SNV	0.0272	0.1098	0.1127	0.0116	0.1280	0.0082	0.4284	0.1343	0.3827	0.0585	0.0632	0.1650	3
rs2684348	SNV	0.6253	0.3584	0.2737	0.7535	0.9129	0.5490	0.0322	0.9946	0.0011	0.3691	0.1043	0.0162	3
rs73404789	SNV	0.1987	0.0485	0.1231	0.0064	0.0207	0.3686	0.8042	0.9999	0.2944	0.7566	0.1607	0.2800	3
rs61746574	SNV	0.0282	0.2756	0.0049	0.9897	0.6435	0.1284	0.2306	0.4713	0.4038	0.0832	0.0151	0.4954	3
rs77310684	SNV	0.1018	0.2259	0.4378	0.2088	0.1221	0.0404	0.0019	0.3405	0.8353	0.1678	0.2053	0.0364	3
rs57207396	SNV	0.0212	0.6967	0.1744	0.2814	0.1505	0.0077	0.7505	0.8802	0.7326	0.0234	0.1424	0.9985	3
chr5:177168045-177168772	CNV	0.1671	0.2922	0.0409	0.0033	0.0009	0.1479	0.4616	0.4107	0.7648	0.6153	0.0804	0.7494	3
rs74823804	SNV	0.0546	0.2065	0.1561	0.4416	0.6336	0.2542	0.0212	0.5783	0.0540	0.0240	0.0164	0.3472	3
rs4984921	SNV	0.6765	0.0064	0.3034	0.5914	0.7242	0.6158	0.0340	0.0030	0.1958	0.3372	0.5574	0.1039	3
rs1860368	SNV	0.0013	0.7184	0.0081	0.0961	0.0668	0.1812	0.1925	0.5012	0.5230	0.0644	0.0387	0.9131	3
rs1128864	SNV	0.0349	0.2729	0.1188	0.0447	0.0101	0.3195	0.8474	0.9666	0.3021	0.1961	0.1068	0.8579	3
rs607230	SNV	0.4734	0.0310	0.8199	0.8295	0.8151	0.1772	0.0951	0.0028	0.1864	0.2951	0.6547	0.0178	3
rs4722064	SNV	0.0113	0.3616	0.0754	0.1869	0.2154	0.2451	0.2886	0.5689	0.1640	0.0247	0.0066	0.2179	3
rs9944810	SNV	0.0019	0.2738	0.3006	0.0794	0.1105	0.0686	0.5663	0.2463	0.4382	0.0130	0.0496	0.2671	3
rs4857302	SNV	0.6786	0.1138	0.9251	0.7138	0.6211	0.2503	0.0417	0.5596	0.0038	0.2910	0.2883	0.0375	3
rs3744550	SNV	0.3278	0.1650	0.4565	0.2990	0.4878	0.0022	0.1691	0.9110	0.0183	0.0028	0.1199	0.0854	3
rs56231962	SNV	0.0597	0.0125	0.0742	0.3692	0.2299	0.1168	0.0073	0.0791	0.0748	0.1916	0.0563	0.0375	3
rs4805825	SNV	0.2744	0.3303	0.0985	0.3171	0.6202	0.0998	0.1757	0.2817	0.0170	0.0407	0.0721	0.0032	3
rs7657817	SNV	0.1318	0.6734	0.0497	0.0402	0.0102	0.9856	0.9300	0.7340	0.3569	0.9797	0.2286	0.6244	3
rs78471713	SNV	0.0420	0.1689	0.2560	0.0452	0.0048	0.1774	0.0715	0.4804	0.1337	0.3208	0.2633	0.7822	3
rs2241445	SNV	0.0085	0.2243	0.0020	0.4702	0.2724	0.0451	0.7658	0.2505	0.4131	0.0653	0.2210	0.4345	3
rs10034345	SNV	0.0853	0.0156	0.0648	0.1956	0.1331	0.1750	0.9998	0.0060	0.2071	0.2907	0.2141	0.0235	3
rs9873604	SNV	0.4435	0.0104	0.8915	0.1886	0.3896	0.3592	0.2253	0.0082	0.0714	0.5440	0.1766	0.0014	3
rs117039796	SNV	0.1143	0.0001	0.8652	0.2742	0.7384	0.0446	0.3126	0.0260	0.2495	0.4205	0.0769	0.1239	3
rs12286721	SNV	0.7653	0.1639	0.4868	0.2388	0.3020	0.0750	0.0001	0.2097	0.1829	0.1669	0.0233	0.0177	3

[0226]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs2282537	SNV	0.2284	0.0050	0.4143	0.0009	0.0013	0.6413	0.1556	0.1732	0.1253	0.5822	0.1178	0.1135	3
rs2276054	SNV	0.1560	0.3684	0.1416	0.0350	0.0084	0.2383	0.5222	0.4098	0.8682	0.2124	0.3684	0.0423	3
rs75981854	SNV	0.1783	0.1243	0.2492	0.4856	0.2173	0.0044	0.1468	0.6344	0.1019	0.0041	0.0039	0.0682	3
rs2301612	SNV	0.0161	0.3920	0.0879	0.0333	0.0042	0.9441	0.7685	0.2198	0.9670	0.5826	0.1510	0.5266	3
rs2291569	SNV	0.0587	0.0850	0.0770	0.1502	0.1421	0.0049	0.1077	0.0586	0.2232	0.0041	0.0345	0.5047	3
rs117805838	SNV	0.2361	0.0228	0.2924	0.3231	0.6476	0.0535	0.2641	0.3068	0.0301	0.1814	0.1018	0.0034	3
chr5:70307899-70309043	CNV	0.0454	0.0848	0.1841	0.6327	0.6777	0.4246	0.3743	0.7803	0.0502	0.3160	0.0463	0.0058	3
rs7249419	SNV	0.0944	0.1683	0.4754	0.0764	0.0101	0.3648	0.0083	0.1017	0.3567	0.3493	0.0348	0.1974	3
rs6788319	SNV	0.1900	0.7122	0.0310	0.0122	0.0068	0.1995	0.0813	0.6167	0.3954	0.3858	0.3239	0.6095	3
rs818818	SNV	0.8243	0.0431	0.3956	0.5733	0.4968	0.2306	0.4086	0.2131	0.0345	0.3683	0.0829	0.0040	3
rs34099167	SNV	0.1112	0.0700	0.6867	0.0032	0.0032	0.1761	0.0092	0.9008	0.5154	0.1939	0.1075	0.0517	3
rs2282488	SNV	0.0163	0.0022	0.2982	0.0965	0.1036	0.2800	0.2578	0.0607	0.0923	0.1292	0.0168	0.2393	3
rs2291256	SNV	0.2607	0.6909	0.2791	0.6235	0.8575	0.0079	0.0094	0.9949	0.1959	0.0307	0.1800	0.4219	3
rs75616428	SNV	0.1286	0.0448	0.4667	0.0137	0.1039	0.2518	0.8613	0.1354	0.1044	0.1546	0.2081	0.0000	3
rs1671036	SNV	0.6668	0.2771	0.8812	0.5630	0.7600	0.1610	0.0020	0.3828	0.0846	0.0893	0.0359	0.0185	3
rs78536254	SNV	0.2314	0.8320	0.1542	0.2018	0.1684	0.0125	0.0015	0.4092	0.3147	0.0230	0.0571	0.4709	3
rs10409531	SNV	0.2254	0.7889	0.0337	0.0163	0.0073	0.2425	0.7023	0.4229	0.6856	0.7655	0.1800	0.9705	3
rs3796129	SNV	0.2682	0.0535	0.9369	0.0035	0.0037	0.3564	0.8027	0.0206	0.4686	0.7225	0.8428	0.7154	3
rs4789134	SNV	0.1583	0.0313	0.3335	0.2305	0.3208	0.0801	0.5208	0.0162	0.3783	0.0706	0.0637	0.0010	3
rs527025	SNV	0.2735	0.0647	0.1936	0.0037	0.0070	0.8460	0.4063	0.4019	0.8374	0.8464	0.0273	0.0879	3
rs149088674	SNV	0.0801	0.0017	0.8900	0.1596	0.3143	0.0144	0.0604	0.0004	0.2262	0.1611	0.0613	0.0676	3
rs3740861	SNV	0.0332	0.0783	0.1726	0.5924	0.8766	0.1156	0.0143	0.0895	0.0557	0.0362	0.1285	0.7494	3
rs34864744	SNV	0.1970	0.2513	0.8084	0.0453	0.1613	0.0146	0.2107	0.8011	0.3052	0.0013	0.1198	0.6601	3
rs60732298	SNV	0.0859	0.1091	0.4904	0.1030	0.1772	0.0029	0.5075	0.4798	0.8777	0.0198	0.2402	0.4284	2
rs4148304	SNV	0.0505	0.0957	0.9764	0.5703	0.1256	0.0746	0.2207	0.9317	0.0004	0.0998	0.0165	0.2057	2
rs80019749	SNV	0.0584	0.6351	0.0333	0.0537	0.0067	0.4238	0.7304	0.4641	0.9614	0.8930	0.2222	0.5866	2
rs78774163	SNV	0.5528	0.3694	0.8851	0.0106	0.0196	0.3087	0.4502	0.9700	0.1357	0.2950	0.6541	0.2231	2
rs4715	SNV	0.0184	0.6594	0.0026	0.6625	0.2320	0.8142	0.7578	0.1789	0.5462	0.1782	0.1367	0.9048	2
rs4963	SNV	0.0017	0.2262	0.0908	0.0467	0.0850	0.1213	0.0620	0.0855	0.4770	0.2048	0.2580	0.4385	2
rs3796508	SNV	0.1604	0.7678	0.1919	0.5510	0.3922	0.0081	0.8612	0.5741	0.5905	0.0264	0.1321	0.3620	2

[0227]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs78872016	SNV	0.1078	0.6368	0.8666	0.8514	0.8355	0.0050	0.5343	0.0788	0.7737	0.0069	0.3271	0.9720	2
rs2229642	SNV	0.0030	0.6853	0.0470	0.1216	0.0568	0.3695	0.6328	0.8362	0.8182	0.3708	0.1299	0.9720	2
rs79731548	SNV	0.1719	0.3702	0.4762	0.0118	0.0321	0.9084	0.1242	0.4266	0.5481	0.9591	0.1390	0.9357	2
rs141504768	SNV	0.6052	0.0125	0.8815	0.2751	0.3818	0.5376	0.0690	0.3929	0.0273	0.5533	0.1064	0.0621	2
rs3213869	SNV	0.7660	0.8002	0.7658	0.0223	0.0098	0.7316	0.4368	0.2829	0.5509	0.9907	0.7380	0.5957	2
rs10258821	SNV	0.1093	0.0028	0.5509	0.3296	0.2910	0.6237	0.6562	0.0237	0.4535	0.6096	0.2341	0.1790	2
rs2280839	SNV	0.0296	0.1179	0.0696	0.2199	0.3681	0.1094	0.7690	0.0055	0.4535	0.2609	0.1202	0.7425	2
rs7831467	SNV	0.2198	0.4189	0.5514	0.3472	0.0933	0.0657	0.1838	0.0442	0.6280	0.0039	0.3394	0.4747	2
rs17707331	SNV	0.0923	0.0502	0.4347	0.0088	0.0329	0.8311	0.8814	0.1205	0.1496	0.1241	0.1091	0.3979	2
rs62490396	SNV	0.5666	0.0306	0.5086	0.8932	0.7767	0.9194	0.2270	0.0031	0.3474	0.7778	0.1778	0.1036	2
rs2272095	SNV	0.1229	0.3508	0.3037	0.0732	0.0936	0.3997	0.0015	0.1350	0.6827	0.3041	0.0438	0.1182	2
rs74531854	SNV	0.5132	0.0148	0.8253	0.9650	0.8262	0.5140	0.2661	0.9998	0.0391	0.3118	0.1704	0.2058	2
rs2233701	SNV	0.0757	0.4047	0.4226	0.1895	0.3081	0.0895	0.8219	0.8055	0.0019	0.0520	0.0242	0.0811	2
rs36104932	SNV	0.1513	0.6127	0.0898	0.0595	0.2139	0.0018	0.7618	0.8903	0.8185	0.0701	0.0378	0.9209	2
rs72819488	SNV	0.0470	0.4666	0.0971	0.6848	0.4579	0.3041	0.0978	0.6763	0.0714	0.0087	0.1406	0.2108	2
rs4077930	SNV	0.0539	0.0600	0.0554	0.0369	0.0103	0.9133	0.3345	0.2494	0.1960	0.5676	0.0563	0.1870	2
rs9840317	SNV	0.5752	0.1048	0.7569	0.3118	0.5275	0.2930	0.2042	0.0232	0.0678	0.6688	0.4075	0.0020	2
rs2070180	SNV	0.6117	0.7692	0.8011	0.5347	0.6650	0.0058	0.6187	0.6103	0.8423	0.0463	0.7238	0.4235	2
rs1044303	SNV	0.4956	0.2032	0.7385	0.8956	0.6007	0.0964	0.0034	0.7300	0.0595	0.6357	0.1396	0.0006	2
rs12175588	SNV	0.1077	0.0521	0.8271	0.0375	0.0840	0.1653	0.5884	0.0078	0.6133	0.1117	0.3886	0.3865	2
rs114639346	SNV	0.1056	0.5249	0.0144	0.2213	0.4184	0.6183	0.0037	0.4162	0.3867	0.3794	0.1284	0.2593	2
rs17547830	SNV	0.0069	0.9998	0.0494	0.1417	0.0723	0.1351	0.9968	1.0000	0.9996	0.0613	0.9982	0.9972	2
rs17661364	SNV	0.1702	0.0771	0.3555	0.1819	0.1611	0.0365	0.3150	0.3060	0.1975	0.1116	0.0869	0.0045	2
rs1532268	SNV	0.0938	0.1804	0.9988	0.1298	0.0082	0.5875	0.1657	0.7425	0.0952	0.0659	0.0259	0.9848	2
rs76872483	SNV	0.0382	0.9667	0.0047	0.3745	0.2940	0.6116	0.3587	0.7665	0.5703	0.5609	0.0592	0.6194	2
rs144481864	SNV	0.2255	0.0339	0.7794	0.3741	0.1848	0.3546	1.0000	0.0017	0.9952	0.6788	0.8313	1.0000	2
rs6767237	SNV	0.3674	0.1267	0.7335	0.0118	0.0175	0.3875	0.8957	0.3851	0.3889	0.5367	0.0982	0.3372	2
rs10513680	SNV	0.0228	0.0885	0.1726	0.6579	0.6107	0.2784	0.5863	0.0084	0.3485	0.1816	0.4309	0.4589	2
rs16875312	SNV	0.4118	0.1019	0.3361	0.3549	0.3763	0.1128	0.0271	0.1159	0.3765	0.0890	0.0238	0.9788	2
rs28364680	SNV	0.6122	0.6013	0.7693	0.0047	0.0392	0.1490	0.1490	0.6802	0.3164	0.2232	0.2237	0.1390	2

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs3814416	SNV	0.1310	0.9720	0.3023	0.0957	0.1610	0.0005	0.9605	0.5028	0.8609	0.0022	0.0820	0.4821	2
rs1972977	SNV	0.4662	0.3228	0.0659	0.1794	0.3747	0.1621	0.0039	0.4305	0.0424	0.3092	0.0660	0.0638	2
rs72790006	SNV	0.3349	0.0150	0.9930	0.3185	0.4359	0.5216	0.7189	0.1240	0.8560	0.5977	0.7859	0.0237	2
rs1132528	SNV	0.1739	0.2214	0.6329	0.4256	0.4418	0.0977	0.3730	0.7478	0.3660	0.0157	0.0092	0.1922	2
rs140120230	SNV	0.0156	0.1024	0.1616	0.0609	0.1582	0.1717	0.0019	0.2370	0.4875	0.0508	0.4581	0.4104	2
rs1049402	SNV	0.3942	0.0763	0.2951	0.0446	0.2956	0.1008	0.0022	0.2130	0.1227	0.2694	0.1154	0.1332	2
rs11686212	SNV	0.8289	0.1062	0.4305	0.1550	0.3491	0.0241	0.4147	0.7487	0.4467	0.1595	0.4239	0.0044	2
rs11547228	SNV	0.3446	0.2286	0.0668	0.3038	0.3077	0.0280	0.2015	0.7822	0.1521	0.0956	0.0053	0.0980	2
rs1039084	SNV	0.0974	0.0669	0.9150	0.0108	0.0049	0.5713	0.6508	0.1684	0.1478	0.6812	0.4511	0.3035	2
rs1334576	SNV	0.0038	0.3133	0.0012	0.1757	0.1848	0.7135	0.1670	0.8425	0.9476	0.4379	0.1529	0.7353	2
rs11130296	SNV	0.0987	0.9998	0.0074	0.2532	0.7832	0.2073	0.9122	0.8161	0.1824	0.1503	0.0476	0.3878	2
rs12537531	SNV	0.1497	0.7423	0.2027	0.0032	0.0148	0.6511	0.6436	0.7485	0.4644	0.9251	0.8933	0.5007	2
rs38409	SNV	0.3657	0.0188	0.2443	0.0866	0.3678	0.1884	0.0022	0.0619	0.0829	0.2517	0.0829	0.1409	2
rs3736001	SNV	0.1737	0.1658	0.3940	0.0318	0.0082	0.7501	0.2025	0.4124	0.3671	0.6856	0.2066	0.1956	2
rs74908317	SNV	0.4595	0.0358	0.7246	0.2258	0.4296	0.9289	0.4219	0.0075	0.1462	0.7785	0.4457	0.3047	2
rs59901247	SNV	0.0158	0.5953	0.1211	0.0734	0.0070	0.1041	0.1331	0.6874	0.7992	0.2215	0.6496	0.1571	2
rs9381994	SNV	0.5839	0.0417	0.0948	0.4436	0.3948	0.0861	0.0934	0.1142	0.0774	0.1522	0.0665	0.0017	2
rs9677948	SNV	0.0645	0.1993	0.0562	0.0135	0.0886	0.1663	0.3458	0.0040	0.6495	0.3821	0.1400	0.4248	2
rs1226475	SNV	0.2022	0.4405	0.2396	0.6864	0.8627	0.0075	0.5690	0.9746	0.1979	0.0025	0.0958	0.2491	2
rs76776064	SNV	0.0771	0.5589	0.0544	0.0124	0.0067	0.3790	0.2873	0.9930	0.7790	0.1219	0.1203	0.9740	2
rs2241883	SNV	0.0524	0.0135	0.4529	0.2928	0.2519	0.1724	0.1849	0.0099	0.0856	0.2427	0.3120	0.6004	2
rs11575936	SNV	0.0626	0.6334	0.1442	0.0104	0.0237	0.9932	0.3400	0.8835	0.9000	0.5768	0.1563	0.9700	2
rs1342642	SNV	0.1542	0.2487	0.2903	0.3408	0.2286	0.3303	0.8307	0.9127	0.0032	0.1855	0.4904	0.0417	2
rs937838	SNV	0.2804	0.0467	0.8609	0.6566	0.8726	0.4870	0.4584	0.0045	0.5092	0.7937	0.9959	0.4822	2
rs12541381	SNV	0.0372	0.0837	0.1713	0.1859	0.1976	0.3244	0.6712	0.0109	0.2183	0.2861	0.2155	0.4683	2
rs1499280	SNV	0.3379	0.5932	0.5808	0.6208	0.9016	0.6430	0.0191	0.5089	0.1218	0.7751	0.2245	0.0021	2
chr10:47416560-47417156	CNV	0.0987	0.9978	0.0543	0.0083	0.0221	0.9991	0.9994	0.9828	0.5242	0.9079	0.2436	0.2988	2
rs3731749	SNV	0.3016	0.4458	0.8666	0.0457	0.0078	0.7968	0.4945	0.3697	0.9219	0.5515	0.6452	0.4222	2
rs146596728	SNV	0.0708	0.6704	0.0255	0.4360	0.3833	0.1943	0.8491	0.4760	0.0107	0.2191	0.2122	0.4875	2
rs2240140	SNV	0.2738	0.0241	0.2485	0.8749	0.4968	0.3151	0.0007	0.0546	0.1305	0.5548	0.1397	0.1544	2

[0228]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs17684500	SNV	0.2230	0.0379	0.3849	0.6613	0.5375	0.8774	0.0857	0.0026	0.1976	0.6848	0.3682	0.2480	2
rs11073922	SNV	0.2020	0.0097	0.2862	0.0733	0.1808	0.0565	0.1216	0.2599	0.0395	0.3420	0.1156	0.0518	2
rs28368490	SNV	0.7363	0.7004	0.7202	0.8928	0.8521	0.0083	0.4249	0.6980	0.8679	0.0075	0.1494	0.8927	2
rs306197	SNV	0.8146	0.7589	0.1620	0.8339	0.8205	0.5275	0.0015	0.4579	0.2161	0.6075	0.2529	0.0207	2
rs61748245	SNV	0.2237	0.0584	0.2384	0.2885	0.2243	0.3878	0.6142	0.0049	0.0648	0.1305	0.1537	0.0045	2
rs3759786	SNV	0.1148	0.0044	0.3474	0.5452	0.3503	0.2204	0.3691	0.1118	0.0190	0.5960	0.1594	0.0978	2
rs12595158	SNV	0.1563	0.1082	0.3433	0.1235	0.2402	0.1702	0.0126	0.0106	0.6095	0.1414	0.2379	0.3404	2
rs1867380	SNV	0.2288	0.3335	0.4613	0.8761	0.5853	0.4832	0.5547	0.3650	0.0035	0.5451	0.1333	0.0140	2
rs700519	SNV	0.4942	0.0463	0.5611	0.6883	0.8501	0.2439	0.9996	0.0018	0.2224	0.5306	0.4991	0.9931	2
rs116753155	SNV	0.1905	0.8638	0.4172	0.0123	0.0218	0.8560	0.1691	0.6250	0.5222	0.9382	0.1878	0.5081	2
rs1197665	SNV	0.3567	0.1217	0.0776	0.5625	0.3571	0.4348	0.0005	0.0211	0.1943	0.6884	0.1603	0.0935	2
rs78561092	SNV	0.1254	0.0612	0.1162	0.0756	0.1108	0.8461	0.0128	0.7076	0.0117	0.8254	0.1029	0.7752	2
rs4903576	SNV	0.0553	0.0398	0.0071	0.8424	0.1817	0.7387	0.4717	0.2988	0.2821	0.6897	0.2563	0.1735	2
rs139619016	SNV	0.0793	0.0223	0.0716	0.1444	0.2255	0.4563	0.7926	0.6279	0.0729	0.1611	0.1317	0.0045	2
rs3784039	SNV	0.0015	0.5192	0.0014	0.4010	0.9453	0.2719	0.9385	0.9033	0.7336	0.1203	0.1671	0.3617	2
rs35949016	SNV	0.1869	0.4795	0.1368	0.4069	0.7766	0.0250	0.1078	0.2758	0.7838	0.0051	0.2523	0.2737	2
rs3742642	SNV	0.2829	0.3412	0.3712	0.0038	0.0360	0.2187	0.2277	0.6429	0.4685	0.3229	0.1644	0.3971	2
rs2072616	SNV	0.5706	0.0525	0.5379	0.8177	0.8294	0.7977	0.0576	0.0027	0.1907	0.6203	0.5844	0.0241	2
rs71389465	SNV	0.0781	0.1559	0.1391	0.1024	0.0065	0.1350	0.7445	0.6868	0.4496	0.2093	0.0157	0.1400	2
rs2271023	SNV	0.2254	0.0116	0.4849	0.3544	0.5031	0.6268	0.2835	0.0083	0.6388	0.7874	0.3946	0.6145	2
rs6887	SNV	0.0992	0.6875	0.2348	0.0022	0.0156	0.9974	0.8332	0.5339	0.2065	0.3328	0.2939	0.7747	2
rs3743738	SNV	0.4278	0.0077	0.2245	0.7325	0.6707	0.6001	0.5512	0.0606	0.0885	0.3710	0.1110	0.0453	2
rs12386117	SNV	0.2990	0.0412	0.5333	0.1156	0.1691	0.5630	0.9297	0.0045	0.5053	0.6513	0.3611	0.4288	2
rs76315481	SNV	0.1081	0.1124	0.8406	0.1331	0.4462	0.0411	0.4883	0.3416	0.1884	0.0081	0.1399	0.4530	2
rs12961939	SNV	0.0770	0.7658	0.3341	0.0109	0.0423	0.4346	0.7398	0.8900	0.5970	0.9628	0.7152	0.3699	2
rs78545242	SNV	0.1743	0.6019	0.2102	0.6070	0.3205	0.0169	0.4970	0.4059	0.7971	0.0032	0.1012	0.9786	2
rs11665084	SNV	0.3024	0.1148	0.7665	0.3441	0.5097	0.3100	0.0196	0.0019	0.3334	0.2512	0.6505	0.6703	2
rs17187262	SNV	0.2201	0.0102	0.7394	0.6539	0.3355	0.4516	0.6367	0.0315	0.5654	0.3714	0.3615	0.0679	2
rs7228940	SNV	0.1585	0.0697	0.3004	0.0043	0.1383	0.6075	0.7025	0.0070	0.4314	0.4858	0.2186	0.0566	2
rs61738821	SNV	0.2534	0.6916	0.2909	0.0201	0.0790	0.2404	0.0011	0.7738	0.0587	0.1863	0.1156	0.8845	2

[0229]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs4071641	SNV	0.7836	0.2279	0.3228	0.4667	0.2058	0.3090	0.5223	0.0541	0.0013	0.5561	0.0635	0.0113	2
rs7640	SNV	0.0786	0.5528	0.4147	0.3247	0.3996	0.0077	0.2024	0.7626	0.1695	0.0386	0.2884	0.2585	2
rs150073346	SNV	0.0125	0.5850	0.0031	0.1006	0.1384	0.2999	0.8220	0.4993	0.2176	0.1437	0.0547	0.4678	2
rs9905604	SNV	0.1700	0.4610	0.7578	0.2114	0.2121	0.0071	0.5817	0.6613	0.7415	0.0417	0.1769	0.4793	2
rs12453124	SNV	0.3381	0.3015	0.6037	0.0432	0.0071	0.5713	0.6336	0.4237	0.2362	0.8813	0.6348	0.4761	2
rs769427	SNV	0.2181	0.0351	0.3118	0.2468	0.2025	0.2321	0.0754	0.2596	0.2863	0.0656	0.0059	0.2667	2
rs12941884	SNV	0.0587	0.0335	0.1557	0.0619	0.0937	0.2265	0.8419	0.0357	0.8496	0.1498	0.0560	0.1699	2
rs3760299	SNV	0.6192	0.1132	0.3183	0.0857	0.1375	0.6561	0.0017	0.9556	0.0355	0.5002	0.2721	0.1280	2
rs3744558	SNV	0.0774	0.6462	0.0236	0.5640	0.5147	0.0058	0.2061	0.5525	0.2456	0.2013	0.2465	0.8322	2
rs2078478	SNV	0.0013	0.4630	0.0926	0.1093	0.0406	0.2347	0.9832	0.4810	0.5578	0.0980	0.1421	0.9200	2
rs1005190	SNV	0.6206	0.1721	0.3772	0.1792	0.1545	0.2052	0.1382	0.8117	0.0318	0.0856	0.1426	0.0043	2
rs10483261	SNV	0.8940	0.0192	0.1631	0.8506	0.7689	0.5486	0.5014	0.0032	0.9076	0.3969	0.5076	0.1247	2
rs3827906	SNV	0.1363	0.0578	0.6300	0.8627	0.2304	0.1887	0.3192	0.0095	0.7840	0.0268	0.3519	0.1598	2
rs2792146	SNV	0.0015	0.2881	0.1183	0.3202	0.1072	0.3324	0.3836	0.8972	0.2013	0.1007	0.0284	0.4119	2
rs2236493	SNV	0.3420	0.6851	0.5470	0.2924	0.4856	0.0035	0.1814	0.8509	0.0985	0.0096	0.5787	0.9334	2
rs17847388	SNV	0.3208	0.0353	0.5500	0.7734	0.6824	0.4681	0.4076	0.0057	0.9801	0.7619	0.8667	0.1503	2
HLA-DRB1*09:01	HLA	0.0609	0.3411	0.3142	0.0032	0.0064	0.4246	0.2690	0.2461	0.3230	0.2283	0.0555	0.6557	2
HLA-B*46:01	HLA	0.1395	0.0860	0.1795	0.2305	0.3671	0.1286	0.1932	0.0535	0.0051	0.3993	0.0491	0.2926	2
HLA-B*38:02	HLA	0.0784	0.0408	0.1209	0.9598	0.7973	0.4473	0.5332	0.0025	0.2614	0.3786	0.2182	0.0786	2
chr8:7320000-7320652	CNV	0.5823	0.1919	0.4331	0.1997	0.1697	0.0124	0.7716	0.0063	0.9597	0.0814	0.3395	0.6448	2
chr8:54793570-54793940	CNV	0.0034	0.9992	0.0699	0.9996	0.0529	0.0903	0.9996	0.9998	0.2340	0.0816	0.0365	0.9995	2
chr7:6825302-6825643	CNV	0.0186	0.4663	0.0772	0.2081	0.3035	0.2407	0.0029	0.2945	0.1705	0.0988	0.0953	0.6656	2
chr6:29910896-29911491	CNV	0.3021	0.3840	0.2177	0.6825	0.4692	0.3838	0.0014	0.1858	0.0156	0.3362	0.1084	0.1023	2
chr6:29910586-29910895	CNV	0.2283	0.3855	0.1955	0.3247	0.1953	0.1947	0.0015	0.1837	0.0172	0.2028	0.1368	0.0737	2
chr5:96248068-96248741	CNV	0.1388	0.4086	0.0729	0.1993	0.1533	0.1880	0.9998	0.1873	0.0096	0.1377	0.0374	0.9998	2
chr4:69341748-69342476	CNV	0.0135	0.3199	0.0092	0.1437	0.0713	0.0934	0.1522	0.7004	0.1806	0.2894	0.2699	0.3372	2
chr3:195390807-195391406	CNV	0.0422	0.4532	0.3207	0.7203	0.2272	0.0790	0.1177	0.5595	0.2980	0.0097	0.0815	0.9515	2
chr2:98161877-98162528	CNV	0.0962	0.8580	0.4022	0.7464	0.9380	0.0187	0.0868	0.2048	0.3088	0.0096	0.0925	0.5760	2
chr1:40240339-40240976	CNV	0.0371	0.6921	0.0027	0.1036	0.3041	0.7844	0.4968	0.2973	0.4783	0.2682	0.7533	0.2853	2
chr1:17087460-17087845	CNV	0.1000	0.1965	0.2272	0.0734	0.0192	0.1006	0.3549	0.6830	0.0085	0.2177	0.1296	0.8910	2

[0230]

[0231]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
chr17:77812551-77812932	CNV	0.0071	0.1087	0.0815	0.1112	0.0671	0.2267	0.1862	0.2240	0.1094	0.1051	0.0457	0.1886	2
chr16:55853240-55853860	CNV	0.0587	0.0778	0.7258	0.0063	0.0106	0.2252	0.7429	0.2691	0.2485	0.1942	0.0535	0.1908	2
chr15:22368319-22368667	CNV	0.2760	0.0007	0.9987	0.6506	0.5492	0.8751	0.5804	0.0356	0.0771	0.9320	0.3152	0.5004	2
rs2230469	SNV	0.1720	0.7982	0.1389	0.8835	0.7611	0.0015	0.0847	0.3127	0.2974	0.0055	0.2408	0.8786	2
rs2252996	SNV	0.3460	0.0168	0.2831	0.0638	0.2839	0.1848	0.1429	0.0025	0.2132	0.1865	0.2195	0.0680	2
rs591157	SNV	0.2020	0.6681	0.4533	0.5576	0.4972	0.0047	0.2306	0.8240	0.6130	0.0321	0.1452	0.7024	2
rs59261129	SNV	0.0820	0.2898	0.1179	0.0079	0.0171	0.2133	0.1484	0.8096	0.9264	0.6849	0.1321	0.3844	2
rs144408326	SNV	0.1996	0.1437	0.2320	0.0035	0.0233	0.8374	0.3067	0.2024	0.6746	0.7819	0.6784	0.1069	2
rs3764147	SNV	0.1384	0.5573	0.0280	0.5540	0.7427	0.3491	0.0011	0.9744	0.3027	0.1788	0.1112	0.1257	2
rs144806444	SNV	0.1778	0.1060	0.7950	0.2964	0.2969	0.1717	0.0073	0.0408	0.7088	0.2161	0.3410	0.1149	2
rs1056820	SNV	0.2413	0.3192	0.2267	0.0038	0.0188	0.3931	0.8851	0.6999	0.7698	0.6627	0.6227	0.2620	2
rs150932292	SNV	0.4546	0.5063	0.3253	0.8271	0.9559	0.0071	0.5280		0.9233	0.0441	0.2446	0.2355	2
rs41308564	SNV	0.2078	0.2910	0.9097	0.1292	0.1475	0.0634	0.7994	0.0145	0.0708	0.0461	0.3372	0.8368	2
rs7312075	SNV	0.1577	0.3222	0.3979	0.7750	0.8542	0.0320	0.2929	0.8391	0.1034	0.0029	0.1923	0.0956	2
rs116901253	SNV	0.0820	0.2898	0.1179	0.0079	0.0171	0.2133	0.1484	0.8096	0.9264	0.6849	0.1321	0.3844	2
rs17821405	SNV	0.0710	0.0022	0.2838	0.4809	0.0992	0.2570	0.3582	0.0038	0.3445	0.2075	0.2664	0.0948	2
rs75116260	SNV	0.1015	0.0063	0.2628		0.8133	0.0921	0.4587	0.0817	0.0362	0.1265	0.2492	0.3395	2
rs1169288	SNV	0.6133	0.6824	0.0032	0.7579	0.5836	0.7875	0.2144	0.4835	0.3831	0.4650	0.0440	0.6713	2
rs7966100	SNV	0.2706	0.5478	0.4509	0.0034	0.0257	0.6300	0.5591	0.6377	0.6758	0.3901	0.3572	0.1190	2
rs11020845	SNV	0.0541	0.2775	0.3448	0.2714	0.0794	0.0282	0.5808	0.4033	0.3510	0.0075	0.2989	0.3119	2
rs74359608	SNV	0.2251	0.7586	0.5770	0.0422	0.0083	0.7793	0.4686	0.7478	0.2225	0.8883	0.9539	0.9387	2
rs239259	SNV	0.6164	0.5162	0.9719	0.3485	0.4325	0.6772	0.0094	0.9781	0.0043	0.3372	0.2680	0.3869	2
rs3741252	SNV	0.0691	0.4946	0.4950	0.0036	0.0047	0.8783	0.3412	0.9262	0.8902	0.8249	0.4446	0.8514	2
rs998544	SNV	0.7678	0.8988	0.3469	0.9649	0.8233	0.0051	0.0006	0.6138	0.3469	0.1408	0.3734	0.1763	2
rs10896271	SNV	0.6954	0.8783	0.4402	0.9649	0.8233	0.0096	0.0006	0.6138	0.5043	0.1956	0.4699	0.3262	2
rs4798791	SNV	0.8258	0.0397	0.3552	0.6990	0.7269	0.2522	0.8355	0.0004	0.3766	0.3162	0.9360	0.5479	2
rs60854092	SNV	0.0879	0.1380	0.0800	0.0290	0.0046	0.2299	0.9090	0.3629	0.7999	0.3160	0.6854	0.3257	2
rs1205434	SNV	0.3219	0.0035	0.6225	0.6420	0.4695	0.0537	0.2065	0.0856	0.0496	0.3165	0.2039	0.0579	2
rs118089321	SNV	0.0631	0.1950	0.2411	0.0063	0.0258	0.9998	0.2400	0.1468	0.5171	0.6070	0.6623	0.9997	2
rs16983412	SNV	0.2656	0.1894	0.3179	0.7878	0.6635	0.1542	0.5540	0.7525	0.0489	0.2095	0.1425	0.0008	2

[0232]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs4823054	SNV	0.1852	0.0075	0.9594	0.4502	0.1114	0.5997	0.8621	0.0068	0.3494	0.3430	0.4988	0.8628	2
rs117301131	SNV	0.0866	0.0124	0.8805	0.1220	0.1947	0.1144	0.1881	0.0064	0.1194	0.0769	0.3418	0.0540	2
rs925878	SNV	0.0648	0.4491	0.3495	0.0916	0.0820	0.0340	0.4494	0.6442	0.3068	0.0062	0.1123	0.7043	2
rs361566	SNV	0.1559	0.2740	0.7490	0.0052	0.0128	0.2994	0.8350	0.0884	0.3055	0.2278	0.2082	0.1337	2
rs113449283	SNV	0.0101	0.3299	0.0034	0.1880	0.0560	0.1562	0.7095	0.2621	0.8738	0.1670	0.2996	0.1769	2
rs2277998	SNV	0.0812	0.1201	0.1639	0.0031	0.0002	0.5376	0.5243	0.2911	0.6691	0.4190	0.0940	0.4564	2
rs3810510	SNV	0.0722	0.5828	0.2033	0.1071	0.6758	0.0368	0.9124	0.6001	0.4661	0.0063	0.7499	0.3756	2
rs34335016	SNV	0.5942	0.0229	0.6030	0.8079	0.6071	0.1996	0.1837	0.0015	0.0635	0.4344	0.0624	0.0919	2
rs863362	SNV	0.0831	0.9133	0.5487	0.0113	0.0095	0.6989	0.4054	0.9453	0.4173	0.4140	0.2878	0.7539	2
rs3738648	SNV	0.1855	0.8112	0.1346	0.0028	0.0229	0.1354	0.2094	0.4288	0.2244	0.2485	0.0973	0.1659	2
rs76528638	SNV	0.0829	0.0747	0.1144	0.0750	0.0364	0.3857	0.8263	0.9644	0.0928	0.5560	0.1432	0.0019	2
rs3750300	SNV	0.3624	0.0472	0.3723	0.3355	0.1292	0.4044	0.1885	0.0169	0.3733	0.2459	0.1983	0.2193	2
rs4915221	SNV	0.1986	0.3042	0.3435	0.7216	0.7444	0.2094	0.0036	0.7307	0.1102	0.6478	0.4251	0.0380	2
rs788795	SNV	0.7771	0.0619	0.2344	0.2684	0.2268	0.2449	0.0010	0.1369	0.0790	0.5037	0.0236	0.0794	2
rs11699009	SNV	0.1014	0.5727	0.3707	0.0053	0.0106	0.2405	0.5572	0.4148	0.4251	0.1976	0.3396	0.1370	2
rs2424943	SNV	0.0966	0.3826	0.2939	0.0108	0.0050	0.0770	0.1690	0.1880	0.5004	0.2142	0.1293	0.4256	2
rs11118075	SNV	0.0440	0.3842	0.1202	0.0824	0.0005	0.5650	0.2567	0.7522	0.3943	0.2596	0.3279	0.6716	2
rs12141189	SNV	0.1394	0.8107	0.4538	0.0333	0.0084	0.3620	0.6475	0.2875	0.1280	0.5737	0.9590	0.4725	2
rs3738046	SNV	0.0778	0.1112	0.3815	0.2141	0.0988	0.3815	0.0467	0.0017	0.3151	0.2917	0.2652	0.7360	2
rs55760713	SNV	0.1490	0.0859	0.0608	0.0904	0.1667	0.1409	0.9998	0.9994	0.0120	0.0487	0.0872	0.1826	2
rs3795375	SNV	0.2323	0.0020	0.5449	0.5314	0.5923	0.3170	0.0353	0.0834	0.1261	0.3459	0.6885	0.4831	2
rs34961909	SNV	0.2462	0.0022	0.9565	0.1377	0.0616	0.3762	0.3497	0.1865	0.3521	0.1478	0.2971	0.0315	2
rs76258939	SNV	0.1769	0.0138	0.8911	0.0980	0.2101	0.0996	0.1276	0.0146	0.0677	0.1590	0.1226	0.1818	2
rs117287351	SNV	0.3351	0.9003	0.9053	0.0097	0.0211	0.9278	0.9122	0.9968	0.6508	0.6794	0.4524	0.9757	2
rs118018567	SNV	0.1343	0.3639	0.1618	1.0000	0.4738	0.0808	0.9998	0.9994	0.3206	0.0419	0.0895	0.0060	2
rs1156281	SNV	0.2430	0.6489	0.9803	0.3450	0.6290	0.0237	0.2195	0.3805	0.3261	0.0063	0.5583	0.7065	2
rs80333860	SNV	0.1588	0.9596	0.3378	0.0119	0.0634	0.5447	0.5142	0.5977	0.0355	0.4241	0.0929	0.3307	2
rs8110393	SNV	0.9830	0.0876	0.5178	0.4380	0.6120	0.0551	0.1193	0.0424	0.2133	0.6137	0.1948	0.0038	2
rs73888468	SNV	0.0065	0.0736	0.1025	0.0603	0.0281	0.0636	0.9981	0.2876	0.9581	0.0613	0.0601	0.2267	2
rs1126458	SNV	0.2822	0.0071	0.8942	0.4343	0.4283	0.5886	0.5604	0.0430	0.4759	0.9961	0.3286	0.2079	2

[0233]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs28382942	SNV	0.0502	0.5462	0.6020	0.0466	0.0123	0.9959	0.5272	0.7202	0.8291	0.0916	0.2275	0.9992	2
rs1644634	SNV	0.1770	0.7051	0.2974	0.0261	0.0022	0.7045	0.4173	0.4690	0.7300	0.6311	0.2778	0.1479	2
rs45532635	SNV	0.2180	0.5344	0.7366	0.0033	0.0473	0.7061	0.8630	0.5543	0.7600	0.9233	0.5454	0.8036	2
rs79478	SNV	0.0009	0.3413	0.0126	0.1657	0.0692	0.4266	0.2944	0.8081	0.8867	0.0785	0.2009	0.9071	2
rs7285167	SNV	0.0886	0.9947	0.1312	0.0014	0.0028	0.9593	0.3338	0.2025	0.8831	0.4116	0.1685	0.2585	2
rs1688016	SNV	0.1129	0.1010	0.6501	0.8563	0.3925	0.0208	0.0510	0.4362	0.7152	0.0068	0.1161	0.1729	2
rs34050666	SNV	0.9989	0.8513	0.2972	0.4523	0.4764	0.7626	0.0323	0.9445	0.6602	0.4584	0.5647	0.4068	1
rs2276360	SNV	0.9490	0.4820	0.8194	0.7301	0.7877	0.2960	0.2046	0.7319	0.8793	0.4449	0.6604	0.0034	1
rs948060	SNV	0.0034	0.7062	0.2995	0.4139	0.2852	0.6710	0.4609	0.7554	0.8308	0.3730	0.4219	0.4244	1
rs6960270	SNV	0.0023	0.2909	0.2369	0.1413	0.0680	0.2524	0.9949	0.7804	0.5684	0.1684	0.1642	0.9033	1
rs12420076	SNV	0.0008	0.2153	0.1903	0.1849	0.1386	0.1699	0.2777	0.8614	0.4569	0.0853	0.1484	0.9198	1
rs10896516	SNV	0.0008	0.2153	0.1903	0.1849	0.1386	0.1699	0.2777	0.8614	0.4569	0.0853	0.1484	0.9198	1
rs2228976	SNV	0.1327	0.0707	0.2591	0.8352	0.3296	0.1790	0.3517	0.0523	0.0008	0.1339	0.0555	0.1311	1
rs112731808	SNV	0.4943	0.3317	0.6679	0.7368	0.5547	0.3219	0.8192	0.0004	0.9339	0.3646	0.6396	0.3119	1
rs3816182	SNV	0.7470	0.5515	0.2692	0.4431	0.4336	0.8455	0.8475	0.5513	0.9997	0.7831	0.7280	0.0050	1
chr19:44932636-44933058	CNV	0.3157	0.3035	0.5208	0.4652	0.4728	0.1534	0.0022	0.4711	0.0683	0.0641	0.1605	0.4521	1
rs10896659	SNV	0.4275	0.0620	0.0631	0.6021	0.2803	0.0836	0.1712	0.7249	0.3647	0.1342	0.1682	0.0037	1
rs4598671	SNV	0.9544	0.0970	0.2051	0.5950	0.3318	0.1887	0.3952	0.8347	0.4027	0.3859	0.3696	0.0025	1
rs3735386	SNV	0.6355	0.0129	0.4917	0.3109	0.5258	0.7095	0.2055	0.1202	0.7072	0.5849	0.6776	0.8667	1
rs3808782	SNV	0.9087	0.2086	0.7981	0.7394	0.8731	0.3072	0.6596	0.8079	0.0038	0.7872	0.5160	0.3433	1
rs2259633	SNV	0.0897	0.6506	0.9812	0.9112	0.9983	0.7273	0.0821	0.1695	0.1326	0.8832	0.5941	0.0052	1
rs10197514	SNV	0.7157	0.2098	0.2686	0.4509	0.6474	0.9879	0.2261	0.5767	0.0030	0.5127	0.0760	0.0646	1
rs7975161	SNV	0.1457	0.2495	0.9006	0.8760	0.5253	0.5751	0.2106	0.1249	0.0772	0.9870	0.4181	0.0028	1
rs10783231	SNV	0.3606	0.6733	0.3976	0.7163	0.8313	0.4699	0.3805	0.0147	0.6227	0.5537	0.7813	0.6886	1
rs2272051	SNV	0.5639	0.3060	0.4607	0.7358	0.4427	0.2540	0.3975	0.4585	0.0572	0.8341	0.3347	0.0052	1
rs148844278	SNV	0.1340	0.0893	0.5345	0.2672	0.1433	0.4893	1.0000	0.0020	1.0000	0.9494	0.9152	0.4205	1
rs144430026	SNV	0.2129	0.0112	0.6567	0.3324	0.1276	0.9619	0.8763	0.1011	0.1690	0.7240	0.1925	0.3220	1
rs4147865	SNV	0.1504	0.0803	0.1863	0.5660	0.3478	0.6723	0.0641	0.0025	0.2730	0.5139	0.1874	0.5523	1
rs117231086	SNV	0.2649	0.4467	0.5631	0.1917	0.2149	0.6442	0.7925	0.0414	0.4442	0.5280	0.9765	0.8582	1
rs12001918	SNV	0.4839	0.5634	0.5715	0.0094	0.0874	0.9924	0.4495	0.1363	0.7774	0.5809	0.6230	0.9888	1

[0234]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
chr14:45599029-45599398	CNV	0.4119	0.6771	0.4679	0.8102	0.9799	0.7400	0.0045	0.9860	0.5675	0.2107	0.1069	0.2945	1
rs6968084	SNV	0.5642	0.0039	0.4512	0.2958	0.3652	0.7814	0.2296	0.0826	0.9551	0.8120	0.3977	0.5813	1
rs10502	SNV	0.7959	0.7284	0.4345	0.2474	0.3175	0.3654	0.1346	0.7941	0.5499	0.4567	0.0808	0.0029	1
rs149645105	SNV	0.0046	0.2959	0.1240	0.4270	0.1851	0.2442	0.9997	0.9932	0.1866	0.1591	0.1277	0.8313	1
chr14:74003851-74004198	CNV	0.3008	0.2446	0.0790	0.9480	0.3961	0.6813	0.2996	0.1015	0.3777	0.3132	0.1780	0.0060	1
rs11020968	SNV	0.1163	0.9544	0.0026	0.4710	0.4071	0.4151	0.2129	0.4076	0.6997	0.3964	0.0632	0.2698	1
rs77442027	SNV	0.1917	0.4545	0.2044	0.0062	0.0554	0.5529	0.5774	0.8630	0.1521	0.9103	0.2932	0.2914	1
rs35546150	SNV	0.2973	0.1115	0.4376	0.5781	0.6622	0.6027	0.1013	0.7924	0.0085	0.4618	0.2366	0.1056	1
rs17035364	SNV	0.3076	0.2382	0.8720	0.5690	0.3760	0.5042	0.2775	1.0000	0.0058	0.3381	0.2414	0.0783	1
chr19:52149405-52149816	CNV	0.4639	0.0730	0.8165	0.9367	0.8299	0.4370	0.3383	0.6420	0.0078	0.9966	0.4437	0.4989	1
rs9282734	SNV	0.2170	0.2306	0.6222	0.8393	0.7721	0.0732	0.0307	0.5403	0.7384	0.1381	0.4628	0.2149	1
chr1:35370310-35370516	CNV	0.0070	1.0000	0.0660		0.9988	0.1870	0.9996	0.9996	1.0000	0.0836	0.9995	0.9995	1
rs192798269	SNV	0.1542	0.1556	0.4661	0.1469	0.0882	0.3054	0.3571	0.3209	0.3118	0.3517	0.0578	0.0035	1
rs7073610	SNV	0.8620	0.1095	0.6220	0.5664	0.5491	0.4777	0.4550	0.0057	0.9927	0.8595	0.8429	0.1714	1
rs2228507	SNV	0.1152	0.4216	0.0605	0.1544	0.2312	0.0521	0.3594	0.8435	0.0000	0.0908	0.0564	0.1719	1
rs139397709	SNV	0.5802	0.0880	0.4435	0.6893	0.6467	0.6912	0.8032	0.1548	0.2221	0.6328	0.0687	0.0063	1
rs220126	SNV	0.6672	0.3769	0.2832	0.5038	0.8141	0.2469	0.0841	0.5931	0.1543	0.1782	0.6029	0.0043	1
rs2839223	SNV	0.4821	0.1885	0.5567	0.8570	0.9413	0.3744	0.2206	0.8845	0.1137	0.5649	0.1207	0.0004	1
HLA-B*13:01	HLA	0.1011	0.0943	0.1173	0.1367	0.1918	0.3448	0.0053	0.9874	0.4638	0.1745	0.2445	0.5219	1
chr22:40081915-40082662	CNV	0.0052	1.0000	0.1232		0.9988	0.1062	0.9996	0.9993	1.0000	0.0557	0.9995	0.9995	1
rs7874348	SNV	0.0033	0.7797	0.4139	0.5011	0.2914	0.7234	0.6975	0.9682	0.8459	0.3470	0.3532	0.3335	1
rs3750898	SNV	0.3427	0.1040	0.3800	0.2856	0.3929	0.2519	0.3469	0.2122	0.1265	0.9398	0.2889	0.0007	1
chr7:6012757-6013101	CNV	0.0702	0.5198	0.0085	0.0936	0.2851	0.7404	0.2005	0.2962	0.4742	0.4031	0.3230	0.7271	1
chr7:5942016-5942639	CNV	0.0541	0.8850	0.1436	0.9951	0.3677	0.0839	0.3650	0.8725	0.2097	0.0066	0.4245	0.4973	1
rs1476859	SNV	0.0022	0.4755	0.1647	0.3396	0.2802	0.2401	0.5773	0.7920	0.7623	0.0847	0.1284	0.9569	1
rs117457580	SNV	0.1842	0.4156	0.6225	0.0072	0.0670	0.2744	0.2383	0.8635	0.0636	0.1620	0.0647	0.3762	1
rs184789735	SNV	0.7144	0.1341	0.7658	0.6622	0.3866	0.4217	0.6260	0.0041	0.1675	0.9284	0.2279	0.5533	1
rs1127102	SNV	0.5483	0.2332	0.2379	0.1593	0.2009	0.2495	0.8723	0.0111	0.4846	0.7333	0.6408	0.6323	1
chr6:27834340-27834967	CNV	0.0098	0.9991	0.1586	0.9998	0.9970	0.2213	1.0000	0.9999	0.9940	0.1028	1.0000	0.9999	1
rs259956	SNV	0.0032	0.7568	0.3315	0.3838	0.2737	0.7052	0.3947	0.6970	0.7441	0.3822	0.4655	0.3135	1

[0235]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs2421013	SNV	0.0013	0.4068	0.1843	0.1927	0.1067	0.6259	0.8162	0.9265	0.7709	0.2660	0.3034	0.6814	1
chr4:15005553-15006221	CNV	0.0096	0.9983	0.0869	1.0000	0.9998	0.2318	1.0000	1.0000	0.9977	0.1071	1.0000	1.0000	1
rs10265083	SNV	0.4016	0.3276	0.5948	0.9212	0.7456	0.0070	0.1455	0.8540	0.5208	0.1410	0.1824	0.1820	1
rs4740164	SNV	0.0801	0.0073	0.1259	0.3713	0.2041	0.2358	0.1451	0.1603	0.2943	0.1778	0.2790	0.4631	1
rs113908376	SNV	0.4017	0.0522	0.9843	0.0765	0.0778	0.6757	0.3555	0.2742	0.3336	0.9597	0.3408	0.0054	1
rs3213706	SNV	0.7529	0.3739	0.0555	0.6766	0.6983	0.5523	0.0035	0.2799	0.1768	0.8379	0.2273	0.3336	1
rs3740710	SNV	0.0659	0.6162	0.2344	0.3022	0.0919	0.0570	0.7520	0.8721	0.0142	0.0502	0.2146	0.7733	1
rs10488698	SNV	0.2749	0.2474	0.0816	0.0564	0.1018	0.6726	0.4030	0.0036	0.7124	0.6532	0.4607	0.5904	1
rs1056104	SNV	0.2087	0.1827	0.1594	0.3940	0.7113	0.3524	0.9657	0.1912	0.1446	0.0083	0.2884	0.3505	1
rs12099177	SNV	0.5387	0.4558	0.1811	0.2856	0.4913	0.0078	0.2650	0.9864	0.6163	0.0822	0.3814	0.1668	1
rs1056827	SNV	0.4644	0.0572	0.1209	0.4475	0.8391	0.0855	0.3147	0.0159	0.9746	0.2250	0.4532	0.1517	1
rs1133400	SNV	0.1618	0.4802	0.2832	0.7594	0.9505	0.9845	0.1945	0.6640	0.2136	0.5677	0.7916	0.0044	1
rs17417407	SNV	0.2346	0.2530	0.2804	0.6026	0.5656	0.1117	0.7173	0.0053	0.6598	0.1552	0.1020	0.2155	1
rs36072133	SNV	0.4584	0.8289	0.7981	0.4898	0.6505	0.8558	0.6010	0.6533	0.0110	0.6645	0.5622	0.1807	1
rs4406360	SNV	0.1242	0.0014	0.8958	0.1124	0.2013	0.9353	0.0687	0.1660	0.2518	0.8420	0.1490	0.4973	1
rs2641563	SNV	0.0017	0.3434	0.2810	0.3250	0.1866	0.3124	0.8228	0.8467	0.7072	0.1330	0.2525	0.8232	1
rs4656077	SNV	0.6662	0.1401	0.8659	0.2225	0.6660	0.4699	0.8713	0.0053	0.1342	0.6211	0.5586	0.9681	1
rs11784175	SNV	0.4137	0.0112	0.5899	0.9609	0.7703	0.3144	0.9320	0.0618	0.7940	0.9764	0.1516	0.1461	1
chr22:25436575-25437791	CNV	0.3548	0.0054	0.3969	0.2947	0.5265	0.4592	0.7562	0.3382	0.1894	0.4353	0.1415	0.1842	1
rs16023	SNV	0.6087	0.6678	0.4706	0.9642	0.7178	0.8122	0.5429	0.0287	0.9107	0.4049	0.4902	0.9931	1
rs16889330	SNV	0.0571	0.8416	0.0501	0.3986	0.2168	0.9071	0.0055	0.9992	0.1054	0.1581	0.1960	0.5664	1
rs12379	SNV	0.0016	0.3240	0.3301	0.1548	0.0855	0.2900	0.4145	0.8168	0.6528	0.1142	0.2348	0.8599	1
rs2913783	SNV	0.4139	0.5552	0.2966	0.9488	0.9521	0.6255	0.0032	0.7831	0.2365	0.5859	0.2291	0.4144	1
rs6795970	SNV	0.0019	0.5582	0.1831	0.5306	0.3224	0.5065	0.6728	0.9027	0.9485	0.2278	0.2646	0.5268	1
rs11668530	SNV	0.6173	0.1279	0.7152	0.8656	0.5884	0.0080	0.4228	0.5402	0.4924	0.2139	0.4591	0.2627	1
rs3743824	SNV	0.0032	0.4721	0.2535	0.3510	0.1823	0.6753	0.4622	0.7405	0.8100	0.2703	0.4882	0.4948	1
rs1126464	SNV	0.4062	0.5038	0.3640	0.8830	0.5806	0.6059	0.6659	0.0138	0.4600	0.4238	0.4973	0.8361	1
rs2287354	SNV	0.5915	0.6538	0.3121	0.4747	0.6068	0.5546	0.4876	0.5478	0.5514	0.2566	0.3136	0.0024	1
rs897945	SNV	0.8193	0.4366	0.8916	0.4710	0.5386	0.1451	0.3727	0.1541	0.9952	0.3040	0.0775	0.0039	1
rs2972040	SNV	0.5543	0.2607	0.6373	0.2092	0.2320	0.5928	0.4307	0.1935	0.1475	0.7672	0.1817	0.0007	1

[0236]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs1678868	SNV	0.4506	0.5956	0.4521	0.2559	0.6474	0.5961	0.7262	0.0058	0.0515	0.8912	0.7330	0.8017	1
rs75977701	SNV	0.0763	0.0847	0.4305	0.6403	0.6202	0.0080	0.8160	0.1530	0.0628	0.0514	0.1151	0.1919	1
rs11555037	SNV	0.5347	0.1258	0.4781	0.6077	0.6034	0.1391	0.7065	0.0370	0.6228	0.1889	0.2431	0.0504	1
rs61978649	SNV	0.0016	0.4932	0.1593	0.3988	0.2525	0.4391	0.5601	0.9156	0.9594	0.1898	0.2370	0.5071	1
rs25640	SNV	0.2524	0.8653	0.2897	0.2194	0.0508	0.0079	0.9121	0.5285	0.3933	0.0549	0.2533	0.8462	1
rs10513762	SNV	0.1935	0.4827	0.7725	0.6165	0.2244	0.0081	0.9248	0.4282	0.1767	0.0981	0.1165	0.7011	1
rs7528153	SNV	0.1402	0.0047	0.9391	0.3709	0.0921	0.2236	0.5235	0.3817	0.2991	0.0872	0.1099	0.1688	1
rs4701997	SNV	0.1037	0.9607	0.3339	0.3153	0.1407	0.0544	0.1980	0.2989	0.9967	0.0089	0.6373	0.8850	1
rs4546904	SNV	0.4150	0.4762	0.5095	0.6626	0.8641	0.5893	0.0012	0.2425	0.3257	0.5620	0.4871	0.3681	1
rs10075302	SNV	0.2760	0.2223	0.7209	0.8562	0.6456	0.7514	0.4275	0.7890	0.0055	0.5096	0.6562	0.9126	1
rs11857527	SNV	0.2265	0.3703	0.0936	0.4028	0.2968	0.1490		0.9145	0.4245	0.7796	0.1887	0.0022	1
rs11954652	SNV	0.3725	0.2825	0.0514	0.1658	0.2023	0.3932	0.3397	0.0176	0.4688	0.5151	0.7622	0.2822	1
rs4801798	SNV	0.6205	0.1382	0.8472	0.1183	0.6424	0.4777	0.8059	0.2229	0.4768	0.9814	0.5782	0.0012	1
rs2276887	SNV	0.1108	0.3303	0.9613	0.0117	0.1152	0.1480	0.0950	0.4290	0.3556	0.4428	0.5963	0.9369	1
rs78112585	SNV	0.4347	0.4349	0.5790	0.2023	0.5109	0.0862	0.8393	0.0061	0.6969	0.1564	0.1503	0.6902	1
rs3204850	SNV	0.9370	0.3395	0.4475	0.5647	0.2222	0.8042	0.8754	0.0043	0.9266	0.6956	0.9010	0.3360	1
rs4078115	SNV	0.8571	0.1813	0.1330	0.7667	0.5039	0.7111	0.2164	0.4866	0.1785	0.8727	0.0856	0.0039	1
rs144388432	SNV	0.0562	0.4101	0.0032	0.7420	0.7479	0.8936	0.8985	0.5170	0.6877	0.4236	0.1219	0.0698	1
rs2229902	SNV	0.1504	0.5876	0.1086	0.1252	0.0094	0.7350	0.8587	0.5734	0.7779	0.8421	0.2592	0.9494	1
rs3826593	SNV	0.2967	0.2878	0.8350	0.7148	0.6907	0.8561	0.1249	0.5124	0.2216	0.8851	0.4801	0.0010	1
rs3809977	SNV	0.6272	0.1326	0.6354	0.6026	0.8131	0.4930	0.0768	0.1082	0.1804	0.8571	0.3528	0.0006	1
rs2287679	SNV	0.8791	0.4280	0.6507	0.3802	0.5628	0.6210	0.9714	0.5212	0.8684	0.2909	0.4171	0.0015	1
rs76996680	SNV	0.3193	0.8158	0.0848	0.0083	0.0523	0.4937	0.3211	0.9981	0.1583	0.2204	0.1673	0.0813	1
rs1345658	SNV	0.6205	0.1611	0.5074	0.2561	0.5191	0.2784	0.0612	0.1869	0.2223	0.1657	0.3741	0.0007	1
rs2270518	SNV	0.3842	0.9417	0.5784	0.7558	0.8623	0.5768	0.6423	0.0100	0.4131	0.2176	0.5778	0.4837	1
rs3736265	SNV	0.1872	0.0524	0.4575	0.4895	0.1857	0.1250	0.8127	0.0090	0.8408	0.4651	0.3271	0.0854	1
rs4696354	SNV	0.8426	0.1114	0.0795	0.8581	0.9935	0.6735	0.2991	0.3654	0.0606	0.7938	0.5391	0.0054	1
rs1667354	SNV	0.3961	0.9042	0.3984	0.1877	0.0062	0.8140	0.4976	0.5521	0.2585	0.9669	0.5209	0.4456	1
rs56281742	SNV	0.0829	0.0746	0.2404	0.6077	0.1129	0.7834	0.6988	0.1536	0.0104	0.8797	0.2183	0.1541	1
rs28725418	SNV	0.1698	0.0135	0.5786	0.2974	0.1867	0.0952	0.1097	0.1483	0.2419	0.1295	0.3281	0.6457	1

[0237]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs45437199	SNV	0.6851	0.0807	0.2908	0.1950	0.4387	0.9454	0.9956	0.0086	0.2160	0.6259	0.4755	0.6407	1
rs1380657	SNV	0.0011	0.5748	0.1973	0.2996	0.1848	0.5248	0.5914	0.8651	0.9954	0.2449	0.2837	0.5067	1
rs2278868	SNV	0.8004	0.1537	0.6939	0.2873	0.3887	0.1928	0.1722	0.1784	0.0760	0.4323	0.1479	0.0027	1
rs138758776	SNV	0.4965	0.7052	0.3264	0.2252	0.3443	0.1434	0.0029	0.7919	0.1017	0.2067	0.7000	0.5527	1
rs25901	SNV	0.0014	0.3000	0.3718	0.3960	0.2761	0.4286	0.6932	0.9669	0.3398	0.1208	0.2175	0.8520	1
chr14:106207878-106208450	CNV	0.3329	0.4413	0.3836	0.5509	0.6796	0.1599	0.1473	0.5928	0.2838	0.3071	0.2210	0.0066	1
rs670741	SNV	0.0771	0.1791	0.4539	0.3593	0.4671	0.3898	0.8927	0.3714	0.1978	0.4242	0.9696	0.0051	1
rs2282302	SNV	0.3824	0.3234	0.3659	0.9430	0.7653	0.2916	0.4970	0.0070	0.6627	0.2097	0.6262	0.2973	1
rs45567233	SNV	0.4721	0.8489	0.2080	0.2558	0.2884	0.5271	0.0025	0.7702	0.2826	0.6471	0.3490	0.6284	1
rs2295322	SNV	0.9310	0.8091	0.7130	0.7511	0.5779	0.6091	0.7945	0.0143	0.8543	0.6859	0.3175	0.4946	1
rs11240573	SNV	0.5663	0.5090	0.2540	0.2064	0.3327	0.7559	0.4761	0.0105	0.9389	0.5623	0.7098	0.5877	1
rs909545	SNV	0.0029	0.6218	0.2668	0.2804	0.2040	0.1847	0.5002	0.9127	0.4489	0.0855	0.3143	0.5252	1
rs1263872	SNV	0.0020	0.7886	0.2820	0.2230	0.1414	0.7345	0.6777	0.9911	0.7517	0.3656	0.3905	0.3039	1
rs2936051	SNV	0.8660	0.9976	0.6815	0.8265	0.7724	0.1052	0.0035	0.9443	0.0950	0.3333	0.2040	0.7166	1
rs941952	SNV	0.0010	0.3434	0.1671	0.3350	0.1747	0.3019	0.8874	0.8636	0.6707	0.1123	0.1291	0.7934	1
rs183831390	SNV	0.3933	0.0151	0.4713	0.9855	0.8817	0.9386	0.5533	0.1257	0.4635	0.9508	0.2938	0.2390	1
rs9567280	SNV	0.4307	0.6386	0.0941	0.7178	0.7987	0.7090	0.0162	0.2264	0.6400	0.6550	0.4053	0.5765	1
rs8111625	SNV	0.0013	0.5761	0.2079	0.2749	0.1823	0.5286	0.5294	0.8508	0.9621	0.2559	0.3021	0.4823	1
rs2075995	SNV	0.3718	0.6804	0.8318	0.4072	0.9258	0.8822	0.0017	0.5157	0.6524	0.3535	0.5996	0.6744	1
rs189467208	SNV	0.4969	0.1129	0.6691	0.5408	0.6869	0.5930	0.9998	0.0087	0.3944	0.7751	0.6705	0.2281	1
rs1050112	SNV	0.3113	0.4596	0.5200	0.4981	0.7280	0.9939	0.9616	0.0115	0.7258	0.9831	0.5792	0.5490	1
rs115445569	SNV	0.6016	0.1453	0.7214	0.1685	0.4022	0.4784	0.9824	0.0017	0.9049	0.7594	0.6521	0.4394	1
rs2240871	SNV	0.6479	0.6098	0.8900	0.1933	0.1454	0.2204	0.9842	0.8187	0.4812	0.3300	0.2729	0.0027	1
rs34710081	SNV	0.2581	0.5194	0.4776	0.1468	0.3521	0.0013	0.6417	0.9653	0.3341	0.2817	0.1876	0.2325	1
rs2229357	SNV	0.2315	0.1368	0.5802	0.6326	0.4246	0.0841	0.0522	0.1618	0.0077	0.1164	0.1101	0.1649	1
rs2297336	SNV	0.7811	0.4076	0.5344	0.4094	0.9206	0.0053	0.5131	0.1146	0.3148	0.1938	0.5826	0.5679	1
rs11170877	SNV	0.0594	0.0533	0.1969	0.5429	0.2364	0.3948	0.3374	0.0039	0.1651	0.3782	0.7486	0.4155	1
rs9479297	SNV	0.0014	0.2494	0.3871	0.4942	0.2514	0.4408	0.6428	0.7017	0.8364	0.1618	0.4985	0.9615	1
rs6911096	SNV	0.0033	0.5114	0.6028	0.4942	0.2514	0.4408	0.6428	0.7017	0.8364	0.1618	0.4985	0.9615	1
rs79654965	SNV	0.3950	0.1722	0.6814	0.8058	0.8254	0.1724	0.0033	0.1907	0.1536	0.2572	0.2607	0.0870	1

[0238]

Feature name	Type of feature	Any	Critical	Skin	Thyroid	Endocrine	Musculoskeletal	Neurologic	Pulmonary	Gastrointestinal	Flu-like	Multiple (any grade)	Multiple (grade ≥2)	Number of significant labels
rs77062647	SNV	0.1820	0.4405	0.2138	0.5781	0.3650	0.2288	0.6578	0.8204	0.0097	0.0950	0.0913	0.1209	1
rs2043112	SNV	0.7707	0.1409	0.5214	0.5315	0.3502	0.2520	0.5038	0.0021	0.8856	0.7507	0.2441	0.4373	1
rs3743315	SNV	0.1138	0.3537	0.0694	0.4861	0.3214	0.6296	0.0534	0.7355	0.0073	0.3559	0.0651	0.2400	1
rs3865014	SNV	0.0033	0.0793	0.2262	0.1019	0.0708	0.2001	0.7509	0.1950	0.7153	0.0803	0.1371	0.8419	1
rs11071990	SNV	0.8526	0.0070	0.9035	0.8008	0.6293	0.9487	0.7864	0.2791	0.5220	0.5992	0.5289	0.2613	1
rs77673307	SNV	0.2790	0.0773	0.5844	1.0000	0.5587	0.3219	0.0118	0.1478	0.2376	0.1062	0.1183	0.0990	1
rs3803412	SNV	0.8161	0.3071	0.7410	0.9641	0.7263	0.6004	0.9536	0.0122	0.4021	0.8753	0.6769	0.5001	1
rs8040712	SNV	0.1704	0.3481	0.0017	0.1113	0.0826	0.9436	0.0782	0.8284	0.2726	0.6382	0.1364	0.5536	1
rs33204	SNV	0.5340	0.4960	0.4960	0.5172	0.8322	0.8176	0.0041	0.1807	0.1945	0.9253	0.6190	0.3137	1
rs1801394	SNV	0.7589	0.4129	0.8700	0.5105	0.5620	0.3147	0.6475	0.3655	0.5910	0.5467	0.7175	0.0003	1
rs61732315	SNV	0.7996	0.0533	0.9049	0.6143	0.5590	0.9599	0.1633	0.0312	0.0966	0.9603	0.6639	0.2875	1
rs3751593	SNV	0.9299	0.1812	0.8235	0.9875	0.8501	0.5405	0.2911	0.0390	0.5660	0.3898	0.9939	0.7509	1
rs1864183	SNV	0.0027	0.7124	0.2855	0.4291	0.2812	0.6694	0.4929	0.7422	0.8562	0.3553	0.3976	0.4192	1
rs6934505	SNV	0.1927	0.0595	0.4186	0.0052	0.0734	0.4481	0.3255	0.4379	0.5603	0.5559	0.6605	0.1399	1
rs10159204	SNV	0.5413	0.2120	0.7818	0.6662	0.4863	0.1166	0.0026	0.7886	0.3271	0.2584	0.2637	0.1458	1
rs28757011	SNV	0.4977	0.0582	0.3381	0.3705	0.4885	0.8063	0.8801	0.7013	0.1762	0.4907	0.3713	0.0061	1
rs28633659	SNV	0.4094	0.7953	0.2195	0.1476	0.2488	0.0821	0.1021	0.9634	0.5131	0.0775	0.0097	0.1511	1
rs2792205	SNV	0.1287	0.0072	0.5848	0.9244	0.6224	0.2961	0.2438	0.1292	0.5126	0.3182	0.2465	0.4183	1
rs4027404	SNV	0.6392	0.0855	0.6738	0.1746	0.2879	0.4985	0.5681	0.0019	0.5831	0.7838	0.5475	0.1638	1
rs56107695	SNV	0.4029	0.5293	0.5901	0.0033	0.0588	0.9978	0.5432	0.6060	0.1800	0.9569	0.1281	0.1307	1

[0239] 그 결과, 도 5b에 나타낸 바와 같이 대부분의 SNV 기능은 실험실 데이터(예: NLR) 및 HLA-B 변이(예: HLA-B*35:01 및 chr6:31324462-31324741 CNV)와 달리 특정 irAE 유형과 특히 관련이 있었다. 각 유형의 irAE 사례 수가 대조군 샘플보다 상당히 적었기 때문에, 모델 성능을 평가하기 위해 도 5c와 같이 평균 정밀도(즉, irAE 발생의 정확한 예측률)를 사용하였다. 모델 트레이닝에 포함되지 않은 샘플을 사용한 검증을 위해, 비-관심 irAE를 거짓 세트로 사용하여 관심 irAE 예측을 수행하였다. 검증 성능은 수신기 작동 특성 분석의 정확도 및 곡선 아래 영역(AUC)으로 측정되었다.

[0241] 각 irAE 유형에 영향을 미치는 중요한 SNV를 식별하기 위해, Shapley 값(Shapley, 1951)을 사용하여 모델 예측에 대한 각 기능의 평균 효과를 계산하고 각 모델에 대해 가장 중요한 10개의 SNV를 하기 표 9에 나열하였으며 Any에 대한 SNV 및 CNV의 Shapley 값을 도 5d에 나타내었다. 도 5d에서 빨간색과 파란색 가로 점선은 각각 0.005와 0.05의 P 값을 나타내고, 주황색과 파란색 점은 각각 P<0.005인 SNV와 CNV를 나타낸다. 빨간색 점은 예측 모델에서 Shapley 값이 가장 높은 상위 10개 SNP를 나타낸다. P 값은 연령과 성별을 공변량으로 사용하여 다변량 로지스틱 회귀 분석으로 계산되었다.

표 9

[0242]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Any	chr17_76187108_G_C	rs77585764	0.029	0.036	AFMID
Any	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.028	0.009	DOPEY2
Any	chr19_35719020_C_T	rs541169	0.030	0.027	FAM187B
Any	chr4_187629770_A_C	rs3733414	0.033	0.009	FAT1
Any	chr4_103611845_C_T	rs227368	0.035	0.018	MANBA
Any	chr11_1972205_G_A	rs2240197	0.033	0.015	MRPL23
Any	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.039	0.014	PCMTD1
Any	chr16_72156842_T_G	rs16973716	0.046	0.007	PMFBP1
Any	chr10_134646988_C_T	rs4880433	0.029	0.004	TTC40
Any	chr13_32885654_T_C	rs445909	0.032	0.012	ZAR1L
Critical	chr10_24908686_T_C	rs3748222	0.023	0.008	ARHGAP21
Critical	chr12_13526328_G_T	rs17821405	0.024	0.017	C12orf36
Critical	chr13_113909339_A_G	rs2302757	0.021	0.007	CUL4A
Critical	chr21_37661405_G_A	rs3827183	0.021	0.012	DOPEY2
Critical	chr11_73988167_C_T	rs2282488	0.028	0.004	P4HA3
Critical	chr18_10731428_C_T	rs2865121	0.016	0.004	PIEZO2
Critical	chr8_10390452_C_T	rs4406360	0.022	0.014	PRSS55
Critical	chr1_28282292_T_C	rs3813803	0.024	0.000	SMPDL3B
Critical	chr22_50964236_G_A	rs11479	0.023	0.000	TYMP
Critical	chr1_108307727_T_A	rs7528153	0.017	0.006	VAV3

[0243]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Endocrine	chr7_150733025_T_A	rs2303926	0.025	0.001	ABCB8
Endocrine	chr20_31688241_T_C	rs11699009	0.029	0.002	BPIFB4
Endocrine	chr21_43523941_C_A	rs220111	0.026	0.005	C21orf128
Endocrine	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.021	0.001	CDCA2
Endocrine	chr13_50467044_G_C	rs554324677	0.021	0.008	CTAGE10P
Endocrine	chr6_46563817_A_T	rs7761731	0.030	0.003	CYP39A1
Endocrine	chr11_19735987_A_G	rs2278132	0.022	0.002	LOC100126784
Endocrine	chr8_52733050_T_A	rs12335014	0.026	0.013	PCMTD1
Endocrine	chr20_44141331_A_G	rs6032259	0.029	0.000	SPINT3
Endocrine	chr19_56703248_G_A	rs527025	0.023	0.000	ZSCAN5B
Flu-like	chr4_91230579_G_A	rs12647859	0.027	0.003	CCSER1
Flu-like	chr8_25364834_A_T	rs3829009	0.031	0.001	CDCA2
Flu-like	chr5_13894894_T_A	rs4701997	0.030	0.006	DNAH5
Flu-like	chr2_39008949_G_A	rs1056104	0.026	0.001	GEMIN6
Flu-like	chr1_79095581_T_C	rs987495	0.028	0.004	IFI44L
Flu-like	chr10_22839628_T_C	rs2230469	0.028	0.014	PIP4K2A
Flu-like	chr11_94322352_A_T	rs11020845	0.028	0.005	PIWIL4
Flu-like	chr2_95947099_G_A	rs72819488	0.026	0.008	PROM2
Flu-like	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.036	0.006	SNAP47
Flu-like	chr17_5058808_G_A	rs9899177	0.029	0.010	USP6

[0244]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Gastrointestinal	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.020	0.010	CCDC112
Gastrointestinal	chr2_202939654_T_C	rs10221698	0.018	0.008	LOC100652824
Gastrointestinal	chr21_16339570_T_A	rs2228507	0.019	0.008	NRIP1
Gastrointestinal	chr19_50412650_C_T	rs3745489	0.017	0.009	NUP62
Gastrointestinal	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.021	0.002	NXPH4
Gastrointestinal	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.032	0.008	PHACTR2
Gastrointestinal	chr10_3200292_G_A	rs3182535	0.020	0.008	PITRM1
Gastrointestinal	chr8_26365716_C_T	rs2233701	0.023	0.003	PNMA2
Gastrointestinal	chr8_10467589_T_C	rs9657518	0.023	0.013	RP1L1
Gastrointestinal	chr13_41382711_A_T	rs17849654	0.018	0.000	SLC25A15
Musculoskeletal	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.020	0.002	ANKMY1
Musculoskeletal	chr5_131822072_A_G	rs2070724	0.018	0.003	C5orf56
Musculoskeletal	chr19_45016116_A_G	rs8100718	0.020	0.003	CEACAM20
Musculoskeletal	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.004	DMXL1
Musculoskeletal	chr4_22389797_A_C	rs3814416	0.017	0.012	GPR125
Musculoskeletal	chr5_118811533_G_A	rs25640	0.022	0.004	HSD17B4
Musculoskeletal	chr19_35719106_A_G	rs565791	0.015	0.003	NXPH4
Musculoskeletal	chr1_67109335_A_G	rs7526812	0.017	0.006	SGIP1
Musculoskeletal	chr17_7606722_C_G	rs7640	0.020	0.003	WRAP53
Musculoskeletal	chr7_64863392_C_T	rs10265083	0.019	0.006	ZNF92

[0245]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Multiple (any grade)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.029	0.016	ANK2
Multiple (any grade)	chr12_48888594_C_T	rs11458	0.034	0.016	C12orf54
Multiple (any grade)	chr18_25616451_A_T	rs1944294	0.028	0.005	CDH2
Multiple (any grade)	chr19_41117869_A_G	rs1131620	0.028	0.009	LTBP4
Multiple (any grade)	chr7_99696797_T_C	rs2070215	0.041	0.007	MCM7
Multiple (any grade)	chr12_57619362_G_A	rs10783816	0.032	0.009	NXPH4
Multiple (any grade)	chr17_3119767_C_T	rs769427	0.032	0.016	OR1A1
Multiple (any grade)	chr6_144081609_C_T	rs2073214	0.028	0.012	PHACTR2
Multiple (any grade)	chr12_14720554_G_T	rs1141509	0.046	0.008	PLBD1
Multiple (any grade)	chr1_248039451_C_T	rs3811444	0.028	0.007	TRIM58
Multiple (grade ≥2)	chr11_134856603_C_T	rs117318814	0.017	0.000	AK130852
Multiple (grade ≥2)	chr4_114278277_C_T	rs3733617	0.017	0.001	ANK2
Multiple (grade ≥2)	chr2_241451351_G_A	rs35044862	0.013	0.001	ANKMY1
Multiple (grade ≥2)	chr18_76829525_A_G	rs4078115	0.017	0.003	ATP9B
Multiple (grade ≥2)	chr5_114607217_T_A	rs77125878	0.014	0.011	CCDC112
Multiple (grade ≥2)	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.019	0.002	DMXL1
Multiple (grade ≥2)	chr21_37617724_C_A	rs3746866	0.015	0.004	DOPEY2
Multiple (grade ≥2)	chr4_89577214_A_T	rs2972040	0.015	0.001	HERC3
Multiple (grade ≥2)	chr5_7870973_A_G	rs1801394	0.013	0.004	MTRR
Multiple (grade ≥2)	chr11_48238549_G_A	rs11606506	0.020	0.007	OR4B1

[0246]

Type of irAE	SNV ID	rsID	mean_abs_shap	stdev_abs_shap	Annotated gene
Neurologic	chr3_100558416_T_C	rs9841585	0.016	0.005	ABI3BP
Neurologic	chr19_5772897_C_T	rs78536254	0.020	0.000	CATSPERD
Neurologic	chr5_118506685_G_A	rs9790916	0.017	0.002	DMXL1
Neurologic	chr2_234750542_G_C	rs3732215	0.023	0.002	HJURP
Neurologic	chr1_6157434_C_T	rs2311802	0.020	0.013	KCNAB2
Neurologic	chr13_44457925_A_G	rs3764147	0.019	0.004	LACC1
Neurologic	chr1_222803204_A_G	rs2936051	0.015	0.002	MIA3
Neurologic	chr15_42143533_T_G	rs1197665	0.018	0.001	SPTBN5
Neurologic	chr16_2812939_C_A	rs2240140	0.016	0.006	SRRM2
Neurologic	chr17_15611495_T_C	rs3760299	0.015	0.007	ZNF286A
Pulmonary	chr6_109894773_T_A	rs12175588	0.004	0.002	AK9
Pulmonary	chr2_228493211_G_A	rs28739019	0.004	0.001	C2orf83
Pulmonary	chr14_24679877_C_T	rs2295322	0.004	0.000	CHMP4A
Pulmonary	chr2_220037666_A_G	rs1127102	0.004	0.001	CNPPD1
Pulmonary	chr14_55655692_C_T	rs2274271	0.004	0.004	DLGAP5
Pulmonary	chr19_54758504_C_G	rs117301131	0.005	0.004	LILRB5
Pulmonary	chr8_125568175_T_C	rs3793395	0.004	0.002	MTSS1
Pulmonary	chr14_60585131_A_G	rs308998	0.004	0.000	PCNXL4
Pulmonary	chr7_140080087_C_G	rs62490396	0.006	0.001	SLC37A3
Pulmonary	chr8_135649848_G_A	rs12541381	0.005	0.001	ZFAT
Skin	chr7_150733025_T_A	rs2308926	0.056	0.001	ABCB8
Skin	chr12_52306221_C_T	rs2277382	0.034	0.036	ACVRL1
Skin	chr15_34159986_T_C	rs2241647	0.043	0.014	AVEN
Skin	chr14_74489735_G_A	rs3784039	0.049	0.058	CCDC176
Skin	chr19_35719020_C_T	rs541169	0.040	0.020	FAM187B
Skin	chr3_128204693_G_C	rs78245253	0.035	0.043	GATA2
Skin	chr9_712156_T_G	rs912174	0.051	0.018	KANK1
Skin	chr19_51361472_C_A	rs2008783	0.039	0.025	KLK3
Skin	chr12_31288955_G_A	rs11051266	0.035	0.002	OVOS2
Skin	chr1_227935762_G_A	rs2236358	0.051	0.009	SNAP47

[0248] 특히, 이 목록은 면역계와 관련된 유전자에 의해 많이 기술되었다. 예를 들어, DOPEY2는 ICB 반응자의 CD8+ T 세포에서 차별적으로 발현되며(Chen, I.X et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Sep 22;117(38):23684-23694.), MRPL23은 방광암에서 ICB 치료 후 예후를 예측하는 lncRNA 관련 시그니처의 구성 요소이다(Wu, Y et al., Aging (Albany. NY). 12, 23306-23325.). 일부 유전자는 자가면역질환과 관련이 있었다. 예를 들어, MANBA는 궤양성 대장염과 관련이 있는 것으로 보고(Jostins, L et al., Nature 491, 119-124.)된 반면 PMFBP1(Ibanez-Cabellos, J.S et al., Front. Genet. 10, 1104.) 및 TTC40(Ham, S et al., Exp. Mol. Med. 51, 1-13.)은 류마티스 관절염과 관련이 있었다. 또 다른 중요한 유전자인 AFMID는 면역조절 회로에 포함되는 것으로 보고되었다(Proietti, E et al., Trends Immunol. 41, 1037-1050.).

[0249] 마지막으로 Any의 가장 중요한 특징은 TMEM162(FAM187B 또는 FLJ25660이라고도 함)에 있다. 이에, 본 발명에서는 TMEM162 유전자의 변이와 irAE의 연관성을 다음 실험예에서 확인하였다.

[0251] **실험예 6. irAE의 위험 인자로서 TMEM162의 넌센스 돌연변이 확인**

[0252] 대립 유전자 T로 변이가 일어나 TMEM162 단백질의 절단을 일으키는 rs541169(chr19:35719020 C>T)에 중점을 두고 실험을 진행하였다. 이 돌연변이는 irAE가 있는 환자 및 Any 예측 모델에 대해 가장 큰 Shapley 특징 값을 가진 상위 10개 변이 중 하나에서 가장 유의적으로 나타났다(도 5d 참조). 도 6a에 나타낸 바와 같이 본 발명의 코호트 내에서 나타난 대립 유전자 빈도(DAF)는 0.14로, 1,094개의 한국인 게놈에서 얻은 DAF 0.17과 유사하였다. 또한, ICB 투여 후 추적 기간을 사용한 연속 발생률 분석 결과, 도 6b에 나타낸 바와 같이 돌연변이를 보유한 환자의 경우 irAE 발생까지의 시간이 유의적으로 더 짧다는 것을 보여주었다. rs541169 유전자형의 빈도 스펙트럼은 도 6c에 나타낸 바와 같이 irAE 상태에 따라 대립 유전자(즉, C/C, C/T 및 T/T)의 복제수에 따라 증가하는 irAE 사례의 분율과 함께 유의적으로 차이가 있었다. 상기 결과는 도 6d에 나타낸 바와 같이 환자를 돌연변이 보유군과 비-보유군의 두 그룹으로 분류했을 때와 유사하게 나타났다.

[0254] 이 면역글로불린 수퍼패밀리 단백질의 기능이 잘 확립되지는 않았지만, 최근의 조직적인 세포 표면 상호작용 스크린이 TMEM162(FAM187B)와 BTN2A1의 상호작용을 결정하고 추가로 검증하였다(Verschueren, E et al., Cell 182, 329-344.e19.). 부티로필린(butyrophilin, BTN) 단백질 계열은 림프구 활성화를 담당하며 여러 연구는 자가면역 질환에서 일부 BTN 계열 구성원의 역할을 제안한다(Afrache, H et al., Immunogenetics 64, 781-794.). 면역 체크포인트로서의 BTN2A1의 역할은 최근에 발견되었다. 본 발명에서는 도 6e 및 6f에 나타낸 바와 같이 TMEM162가 림프절과 비장에서 특이적으로 발현되고 BTN2A1도 비장에서 높게 발현됨을 발견하였다.

[0256] 이러한 결과를 바탕으로, rs541169의 넌센스 변이가 면역 세포 조성에 영향을 미칠 수 있는지 여부를 조사하였다. CBC 데이터는 제한된 세포 유형을 서포트하기 때문에 24가지 면역 세포 유형에 대한 전혈 RNA 시퀀싱 데이터에서 세포 분율 추론을 수행하였다. 면역 세포 유형 점수는 돌연변이(넌센스 변이 보유) 및 야생형(비-보유) 그룹 간에 비교되었다. 그 결과, 도 6g에 나타낸 바와 같이 B 림프구 점수가 PRE 및 EDT 샘플 모두에 대해 돌연변이 그룹에서 유의하게 더 높다는 것을 발견하였다. 또한 고갈된 T(Tex) 세포 및 조절 T(Treg) 세포에 대한 점수는 돌연변이 중에서 EDT 샘플에서만 유의하게 낮았고, PRE 샘플에서는 그렇지 않았으며, 이는 ICB 요법에 대한 반응에서 차등 T 세포 조절을 암시한다. 실제로, PRE-EDT 비교 결과 도 6h에 나타낸 바와 같이 돌연변이에서만 Treg 세포의 현저한 치료 중 감소를 나타냈으며, 따라서 억제된 Treg 활성이 변이 보유군 중에서 더 높은 irAE 위험의 원인이 될 수 있음을 암시한다. 반대로, 도 6i에 나타낸 바와 같이 변이 비-보유군만이 Tex 세포에서 현저한 증가를 보였다. 따라서, 제한된 T 세포 고갈은 돌연변이 보유군에서 irAE를 발생시키는 또 다른 인자가 될 수 있음을 확인하였다.

[0258] 변이가 종양 면역 환경에 미치는 영향을 조사하기 위해, 다양한 면역 시그니처 점수를 사용하여 TCGA 팬암 샘플에 대해 유사한 분석을 수행하여 도 6j에 나타내었다(Thorsson, V et al., Immunity 48, 812-830.e14.). 구체적으로, 면역 시그니처 점수는 면역 클러스터로 그룹화된 돌연변이 샘플과 야생형 샘플 사이에서 비교되어 Mann-Whitney U 테스트에서 P 값을 얻었다. 도 6j에서 빨간색 및 파란색은 $P<0.05$를 표시하는 *와 함께 각각 야생형 샘플보다 돌연변이체에서 더 높고 더 낮은 면역 시그니처를 나타낸다. 하나 이상의 면역 클러스터에서 $P<0.05$인 면역 시그니처를 왼쪽에 확대하여 표시하였다. C1 내지 C6은 각각 다음을 의미한다: C1, 상처 치유; C2, IFN-γ 우성; C3, 염증성; C4, 고갈된 림프구; C5, 면역학적 침묵; C6, TGF-β 우성.

[0259] 그 결과, 도 6j에 나타낸 바와 같이 돌연변이 샘플과 야생형 샘플을 가장 잘 구별하는 Treg 및 B 세포에서 유사한 패턴이 관찰되었다. 코호트 분석에 따라, TMEM162 돌연변이는 Treg 침투를 감소시키고 B 세포 침투를 증가시켰다. 보다 구체적으로, 돌연변이는 C2(IFN-γ 우성) 및 C3(염증성) 종양에서 유의적으로 적은 Treg 세포를 나타내었다(도 6j 참조). 이는 ICB 치료 후에만 관찰되는 코호트에서 감소된 Treg 활성과 일치한다(도 6h 참조). 한편, 돌연변이는 대부분의 면역 클러스터에서 B 세포를 증가시켰지만 C5(면역 침묵형) 및 C6(TGF-β 우성) 종양에서 가장 현저하게 증가하였다(도 6j 참조).

[0261] non-synonymous 변이에 기초한 크론병에 대한 게놈 차원의 연관성 연구는 rs541169를 확인하였다(Hampe, J et

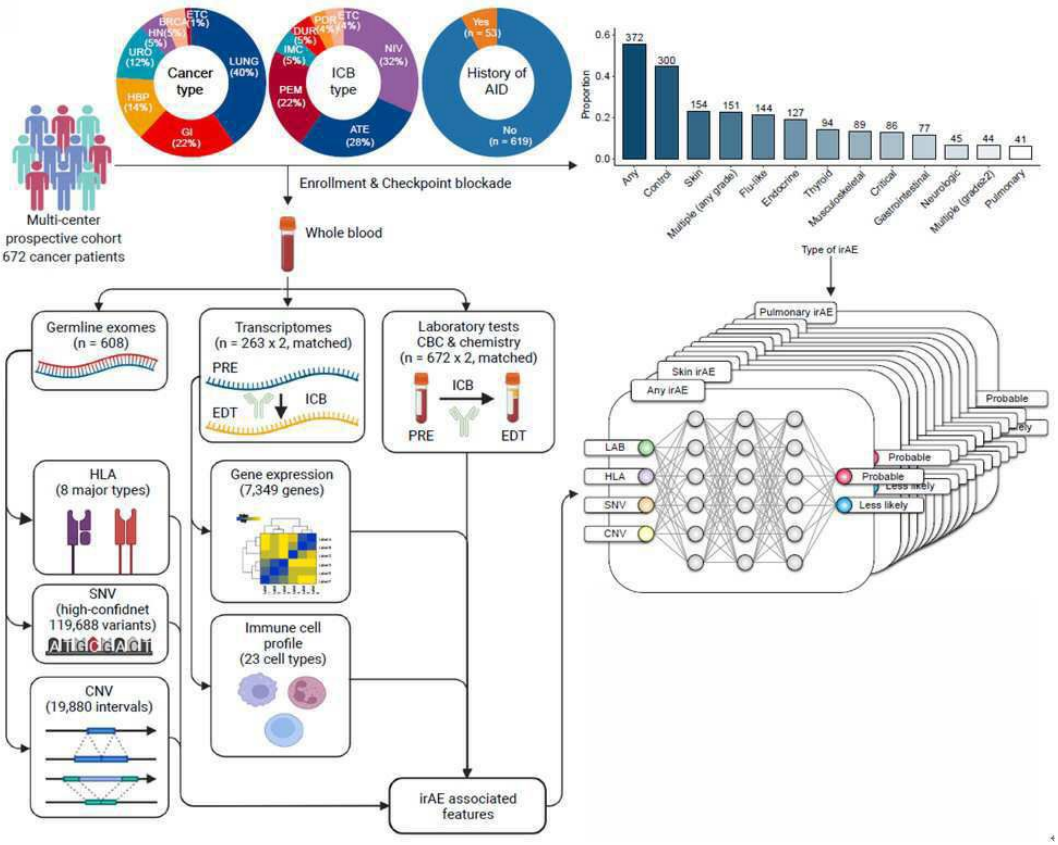
al., Nat. Genet. 39, 207-211.). 증가하는 증거는 자가면역 질환 변이가 감염에 대한 보호에 기여한 덕분에 자연 선택의 대상이 된다는 것을 보여준다(Ramos, P.S et al., J. Hum. Genet. 60, 657.). 예를 들어, 박테리아 방어 및 자가면역 제어에서 반대 대립 유전자의 균형 기능을 반영하는 균형 선택 시그니처가 염증성 장 질환 유전자좌에서 검출되었다(Jostins, L et al., Nature 491, 119-124.). rs541169 변이는 상당한 수준의 인구 분화를 고려할 때 선택에서 가장 두드러진 기능 상실 변이 8개 중 하나로 확인되었으며(Rausell, A et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 117 (24) 13626-13636), 이는 한국 인구를 포함한 본 발명의 데이터에서도 관찰되었다(도 6a 참조).

[0262] 1,094개의 한국 전체 게놈 서열(Jeon, S et al., Sci. Adv. 6, eaaz7835.)을 사용하여 rs541169를 둘러싼 염색체 영역에 걸쳐 HKA 테스트(Hudson, R.R et al., Genetics 116, 153-159.)를 수행하여 도 6k에 나타내었다. 도 6k에서 회색 수평 파선은 균형 선택을 서포트하는 임계값으로 HKA 값 1을 나타낸다. 노란색 세로 실선과 녹색 음영은 각각 rs541169와 TMEM162의 위치를 표시한 것이다. HKA 테스트 결과, 도 6k에 나타낸 바와 같이 변이에 대해 HKA k>1(P=0.0027)을 얻었으며, 이는 한국인 인구에서 작용하는 균형 선택을 나타낸다. 다양한 인구에 대해 반복될 때 HKA 테스트 결과, 도 6l에 나타낸 바와 같이 모든 조사된 인구에서 HKA k>1이었으며, 이는 이 유전자좌가 널리 퍼진 균형 선택 하에 있음을 시사한다. 도 6l에서 파란색 가로 점선은 균형 선택을 서포트하는 임계값인 HKA 값 1을 나타낸다.

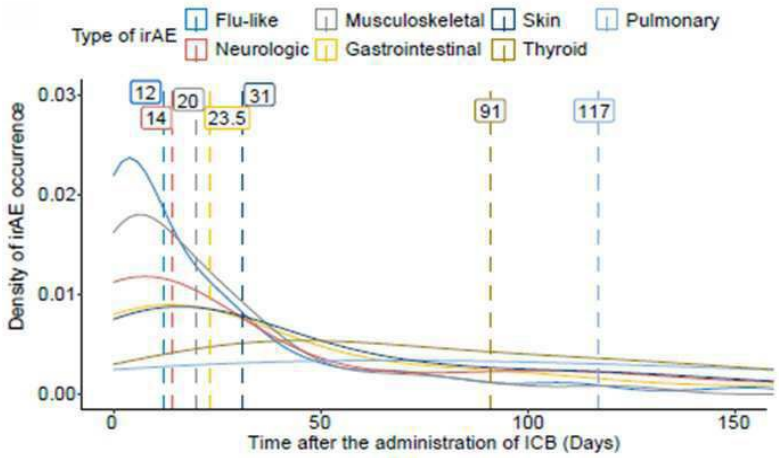
[0264] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

도면

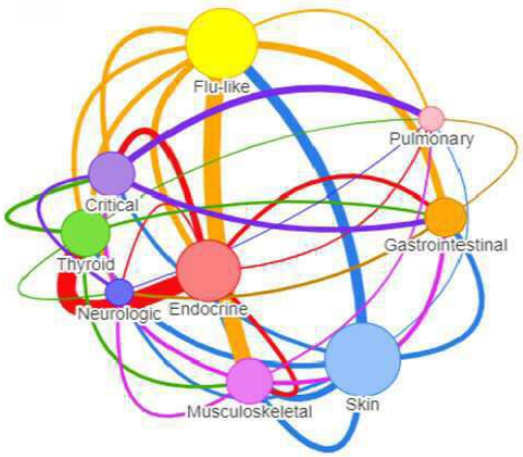
도면1a



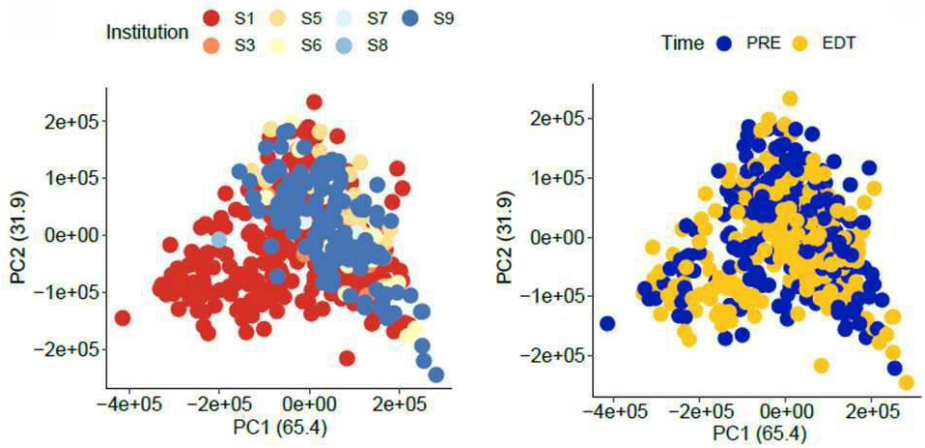
도면1b



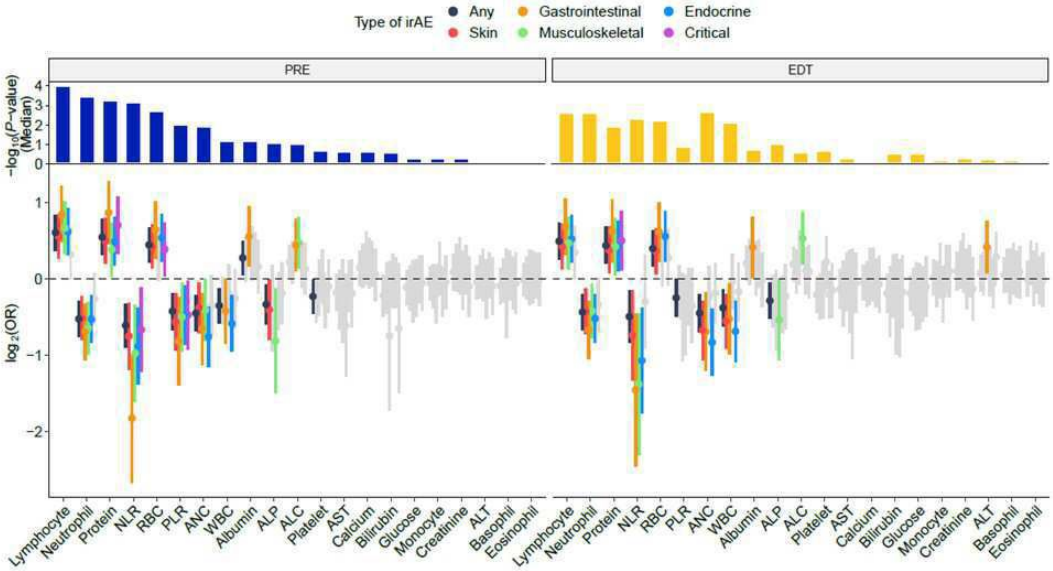
도면1c



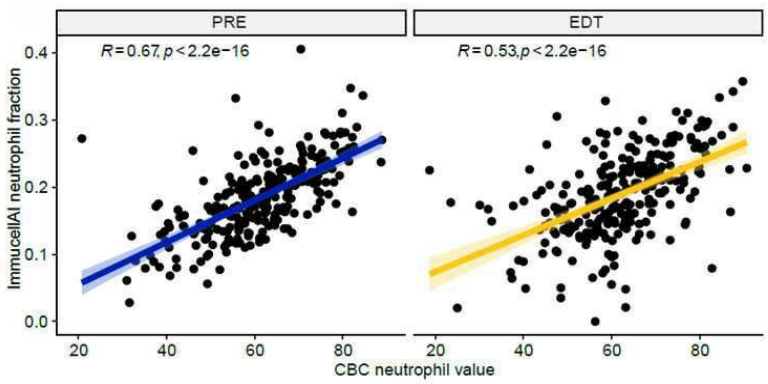
도면1d



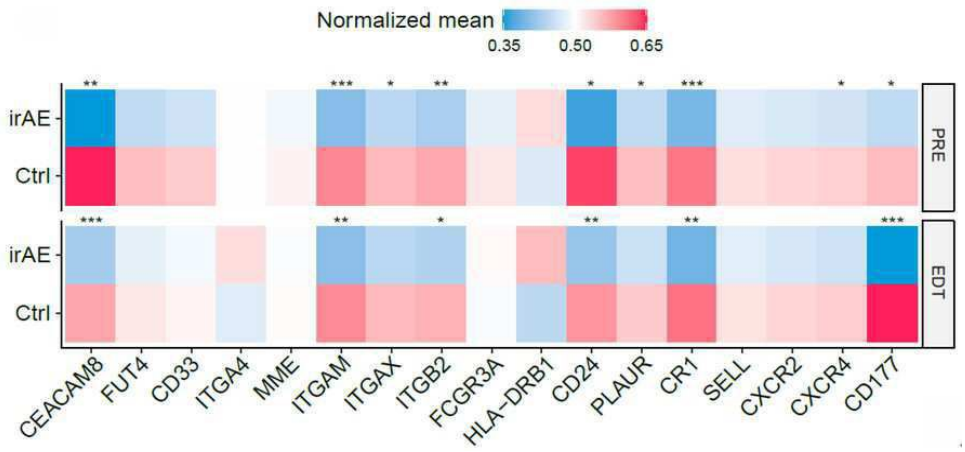
도면2a



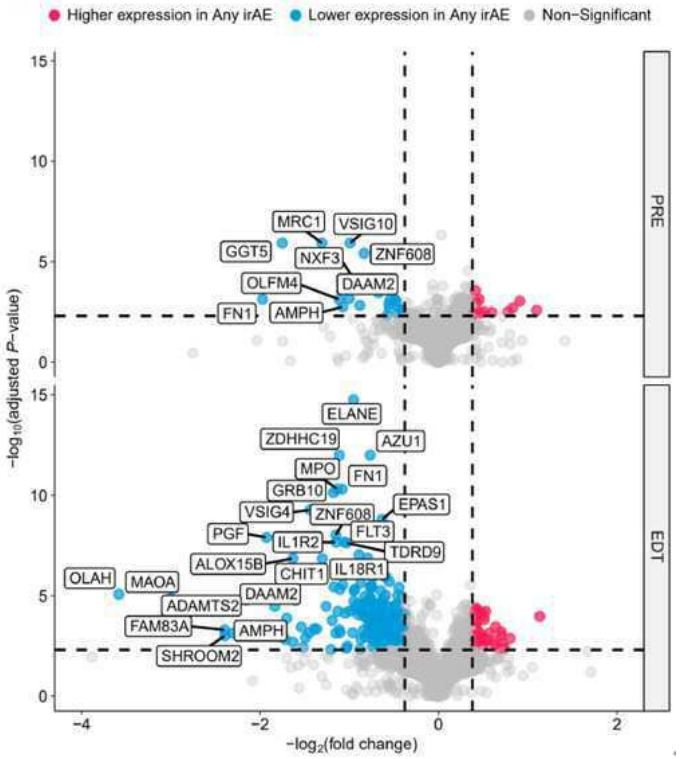
도면2b



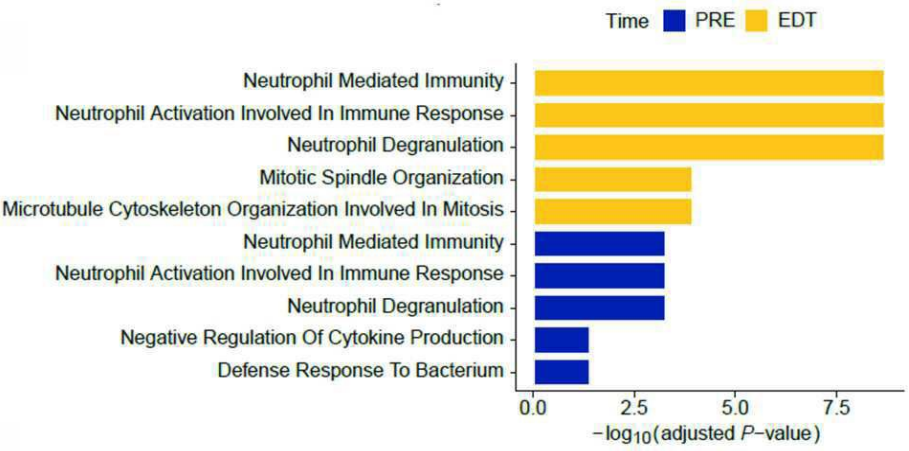
도면2c



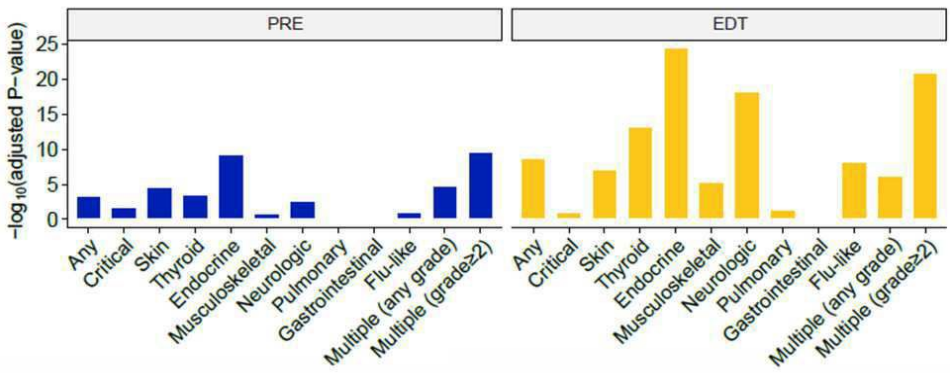
도면2d



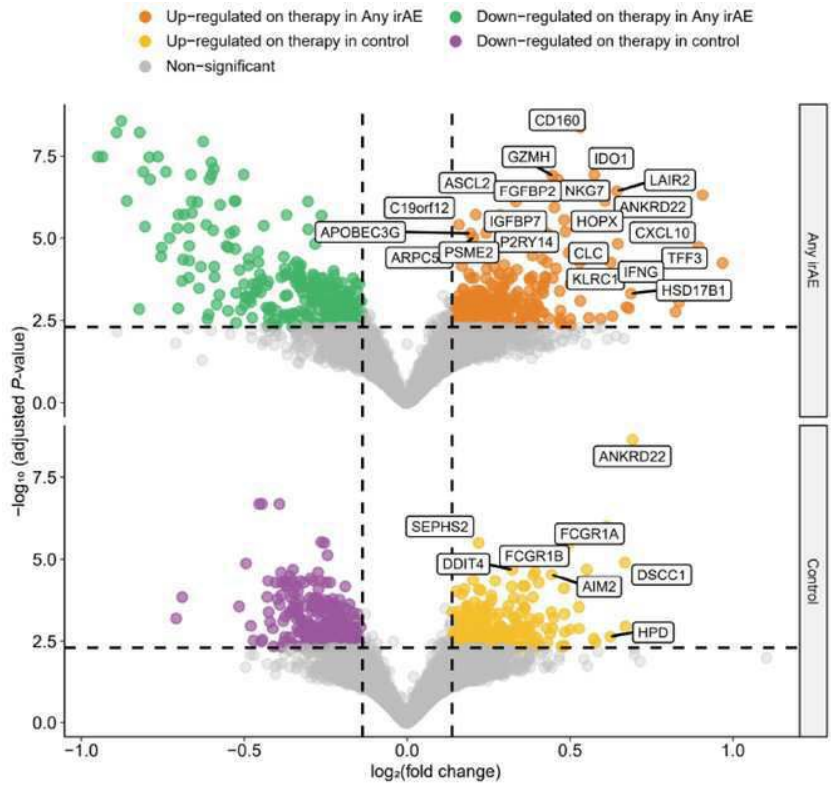
도면2e



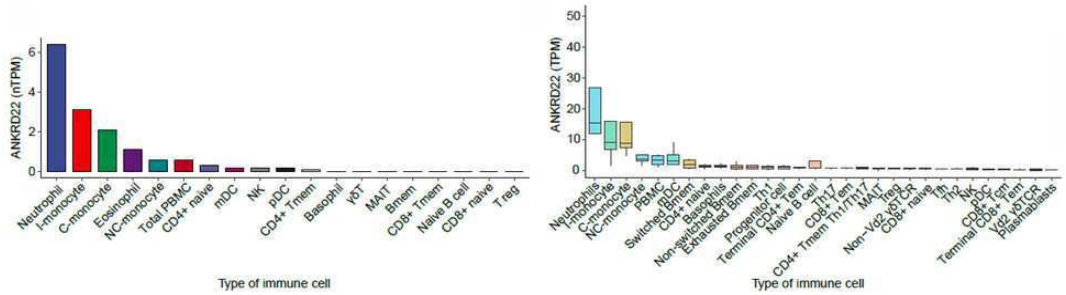
도면2f



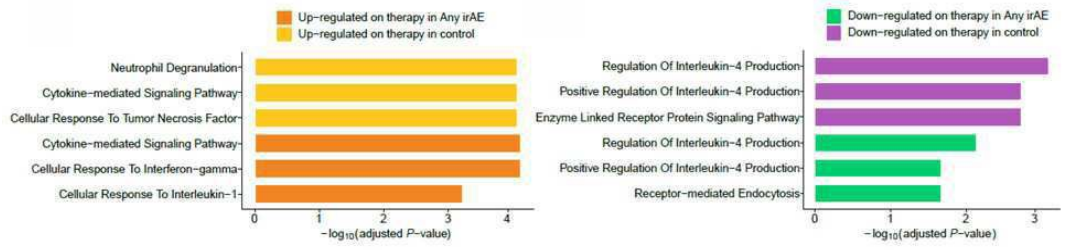
도면3a



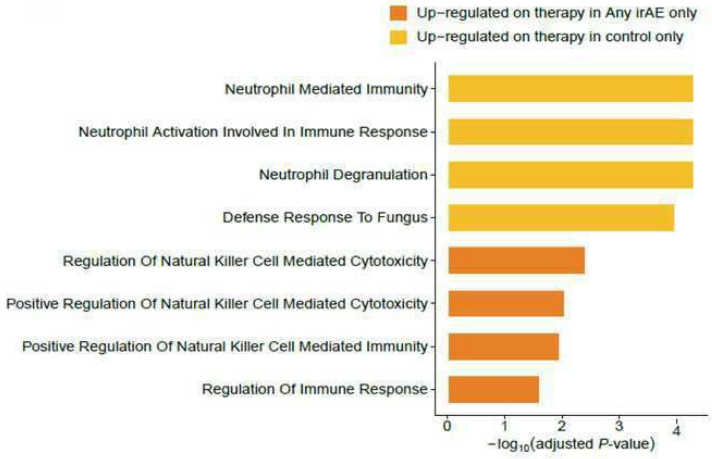
도면3b



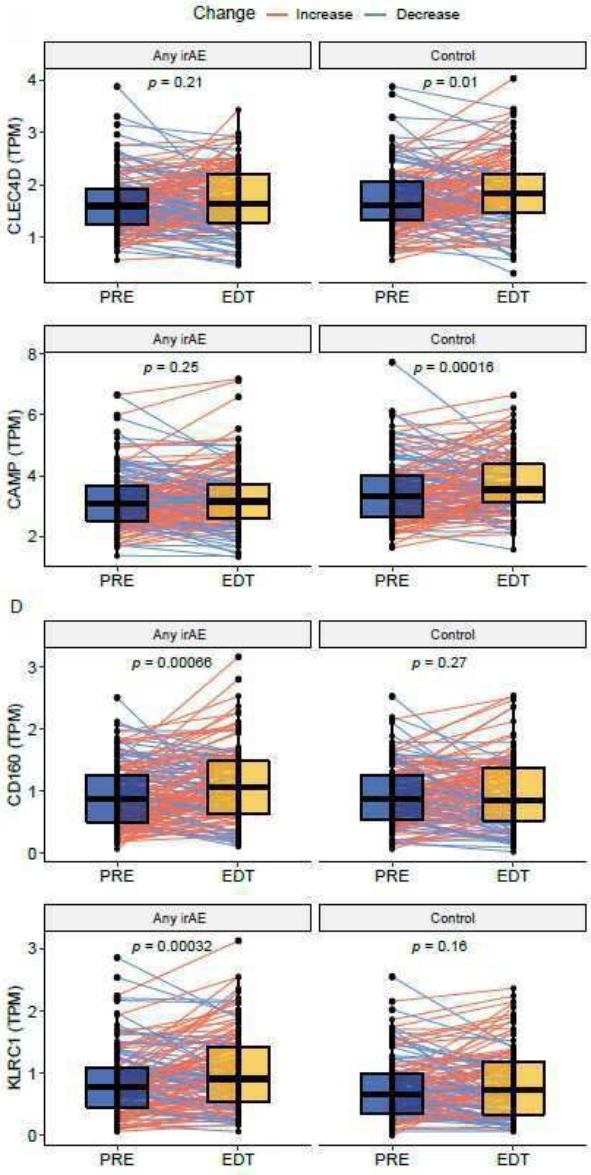
도면3c



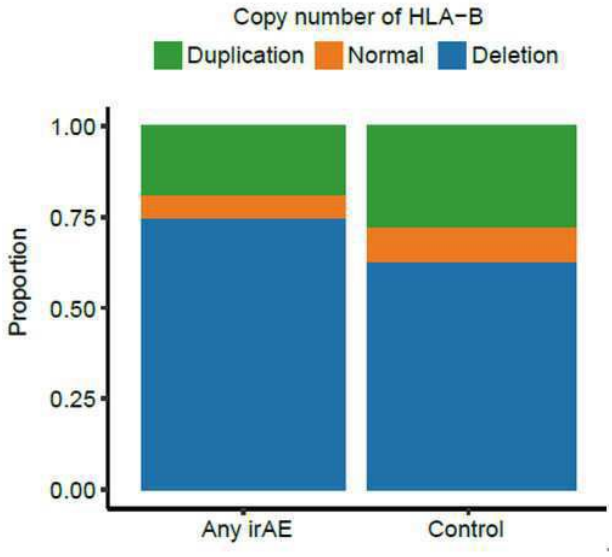
도면3d


Up−regulated on therapy in Any irAE only
Up−regulated on therapy in control only
Neutrophil Mediated Immunity
Neutrophil Activation Involved In Immune Response
Neutrophil Degranulation
Defense Response To Fungus
Regulation Of Natural Killer Cell Mediated Cytotoxicity
Positive Regulation Of Natural Killer Cell Mediated Cytotoxicity
Positive Regulation Of Natural Killer Cell Mediated Immunity
Regulation Of Immune Response
0
1
2
3
4
−log10(adjusted P-value)

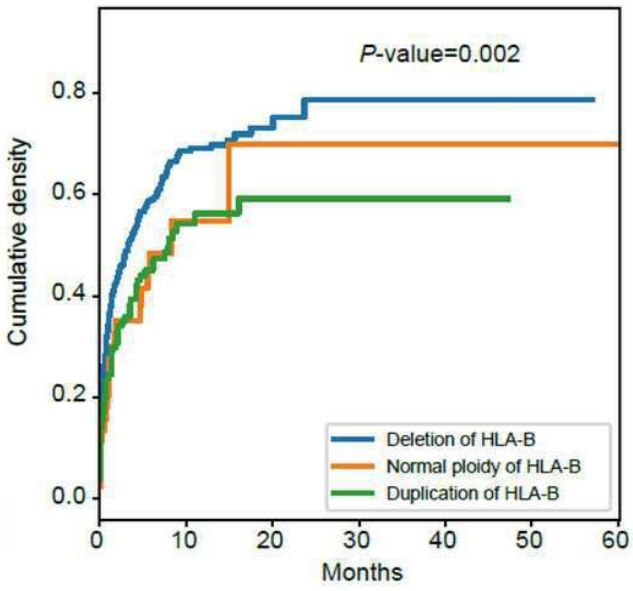
도면3e


Change
Increase
Decrease
Any irAE
Control
p = 0.21
p = 0.01
CLEC4D (TPM)
PRE
EDT
p = 0.25
p = 0.00016
CAMP (TPM)
D
p = 0.00066
p = 0.27
CD160 (TPM)
p = 0.00032
p = 0.16
KLRC1 (TPM)

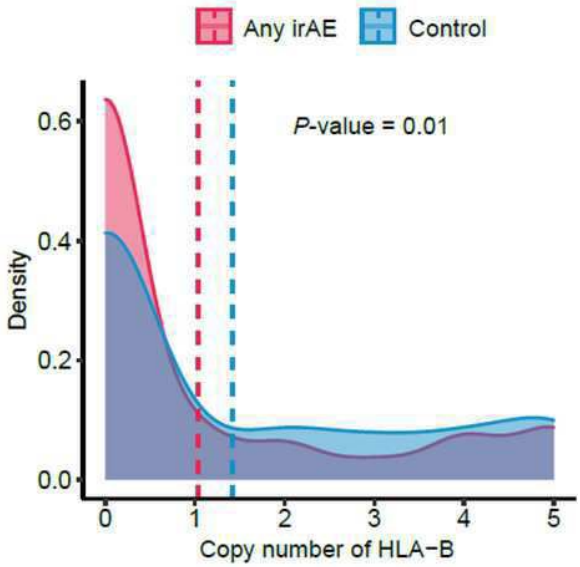
도면4a


Copy number of HLA-B
Duplication
Normal
Deletion
Proportion
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Any irAE
Control

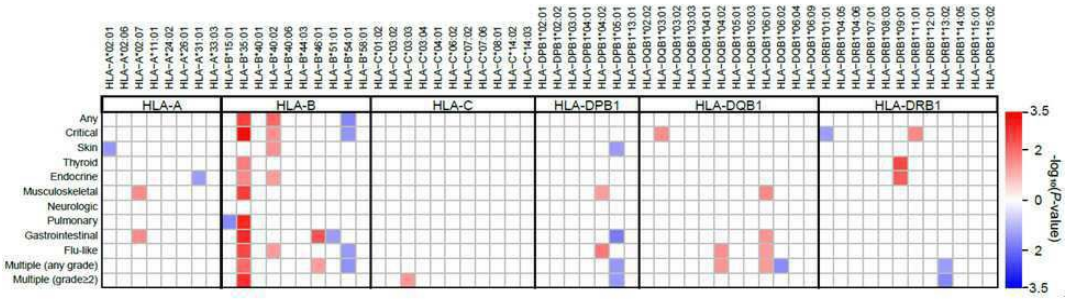
도면4b


P-value=0.002
Cumulative density
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
40
50
60
Months
Deletion of HLA-B
Normal ploidy of HLA-B
Duplication of HLA-B

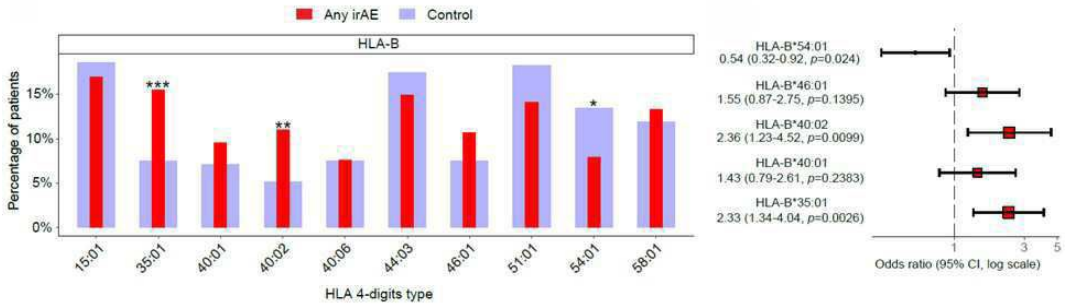
도면4c



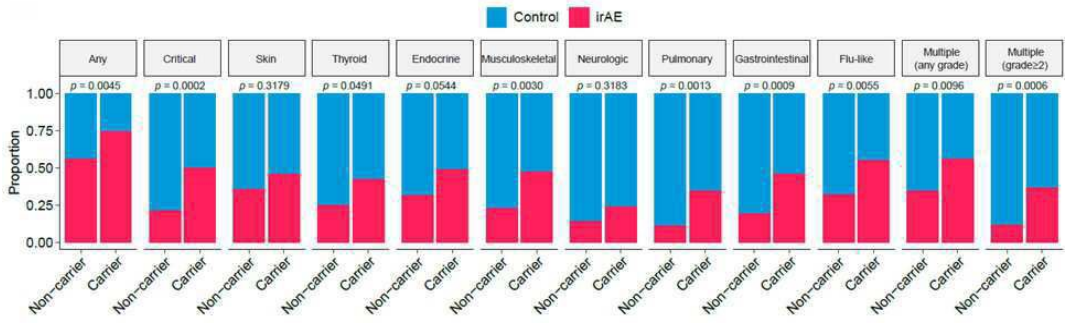
도면4d



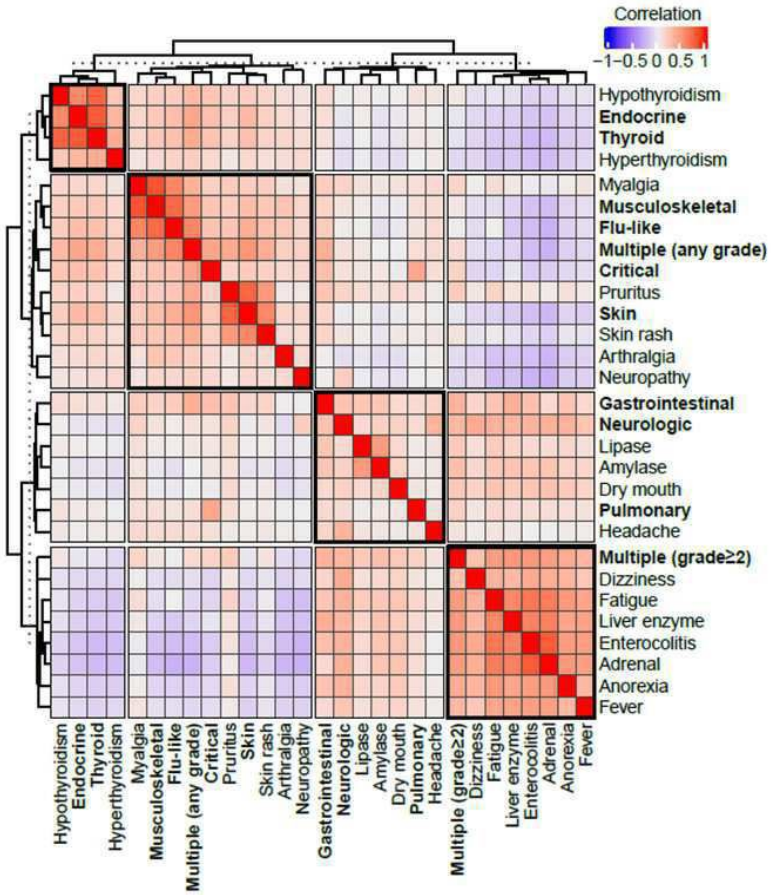
도면4e



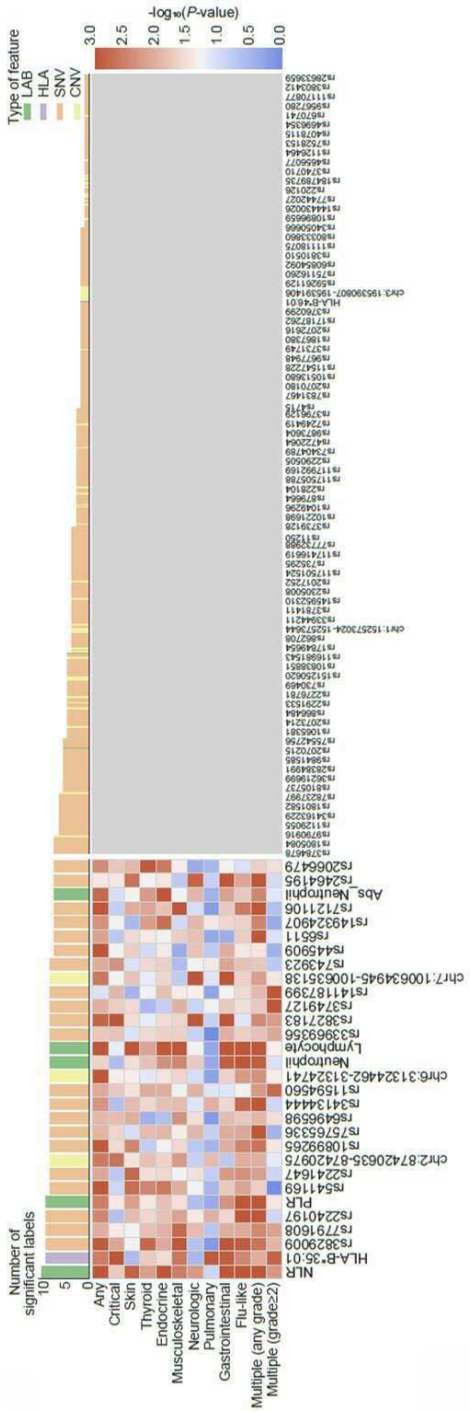
도면4f


Control
irAE
Any
Critical
Skin
Thyroid
Endocrine
Musculoskeletal
Neurologic
Pulmonary
Gastrointestinal
Flu-like
Multiple (any grade)
Multiple (grade≥2)
p = 0.0045
p = 0.0002
p = 0.3179
p = 0.0491
p = 0.0544
p = 0.0030
p = 0.3183
p = 0.0013
p = 0.0009
p = 0.0055
p = 0.0096
p = 0.0006
Proportion
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Non-carrier
Carrier

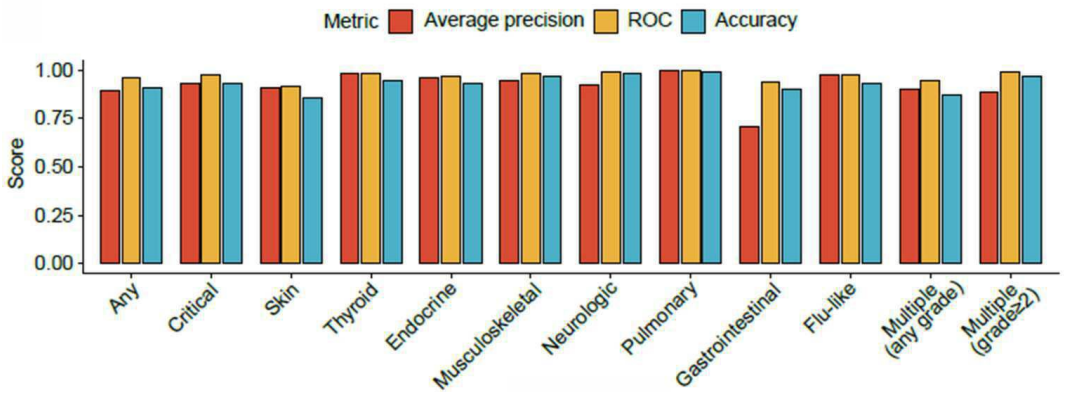
도면5a


Correlation
−1 −0.5 0 0.5 1
Hypothyroidism
Endocrine
Thyroid
Hyperthyroidism
Myalgia
Musculoskeletal
Flu-like
Multiple (any grade)
Critical
Pruritus
Skin
Skin rash
Arthralgia
Neuropathy
Gastrointestinal
Neurologic
Lipase
Amylase
Dry mouth
Pulmonary
Headache
Multiple (grade≥2)
Dizziness
Fatigue
Liver enzyme
Enterocolitis
Adrenal
Anorexia
Fever

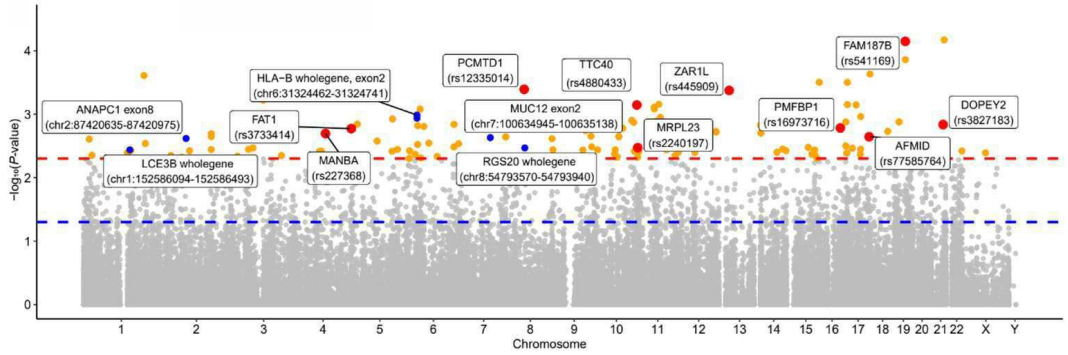
도면5b


-log10(P-value)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Type of feature
LAB
HLA
SNV
CNV
NLR
HLA-B*35:01
rs3829009
rs779168
rs2240197
PLR
rs5411769
rs2241647
chr2:87420635-87420975
rs10899265
rs5765336
rs5649659
rs3413444
rs11594560
chr6:31324462-31324741
Neutrophil
Lymphocyte
rs33969356
rs3827183
rs3749127
rs14118739
chr7:100634945-100635138
rs743923
rs44590
rs5611
rs14932490
rs7121106
Abs_Neutrophil
rs2466419
rs2066479
Number of significant labels
10
5
0
Any
Critical
Skin
Thyroid
Endocrine
Musculoskeletal
Neurologic
Pulmonary
Gastrointestinal
Flu-like
Multiple (any grade)
Multiple (grade≥2)

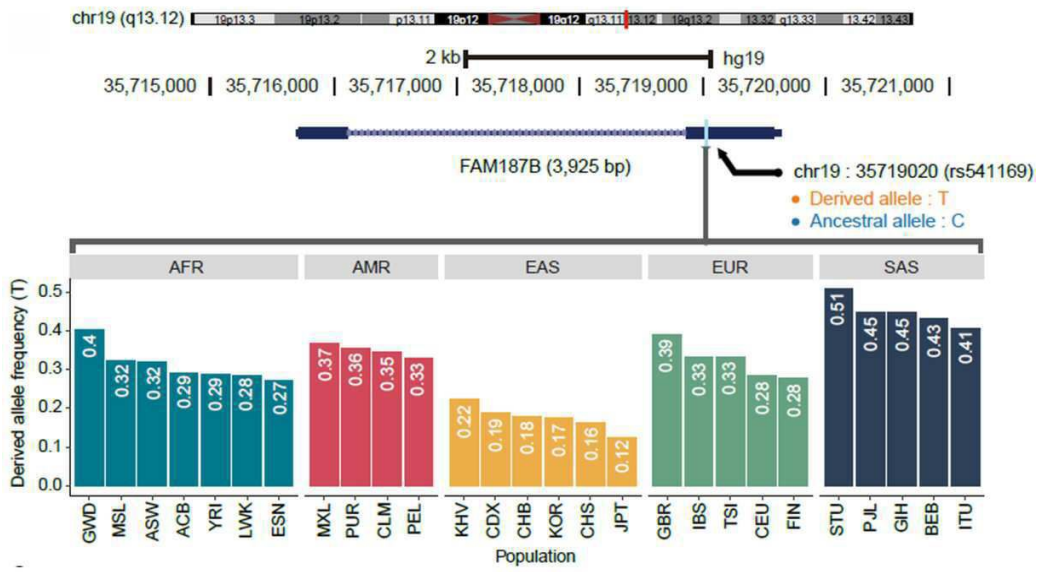
도면5c



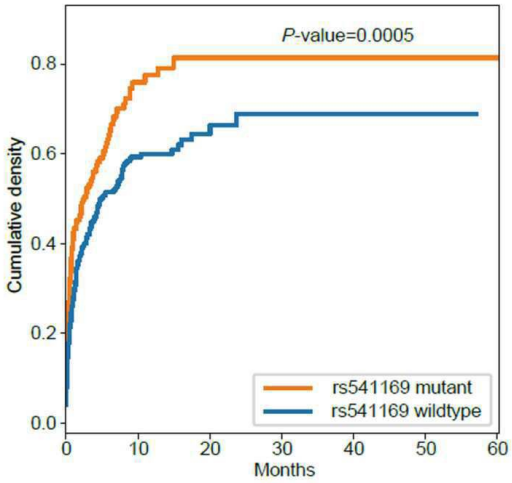
도면5d



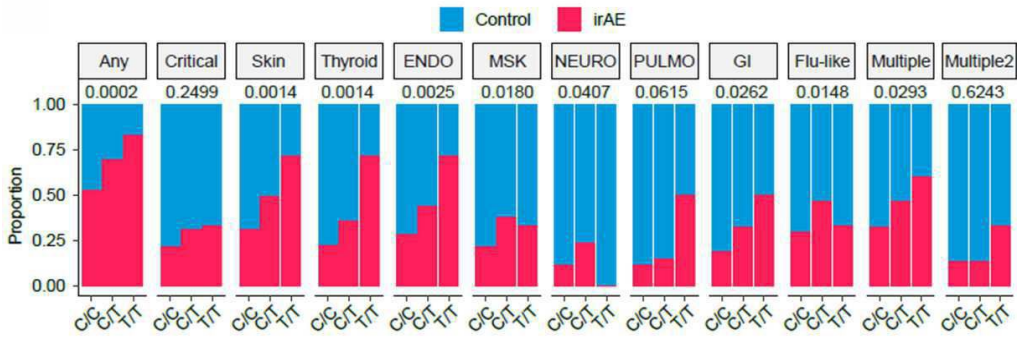
도면6a



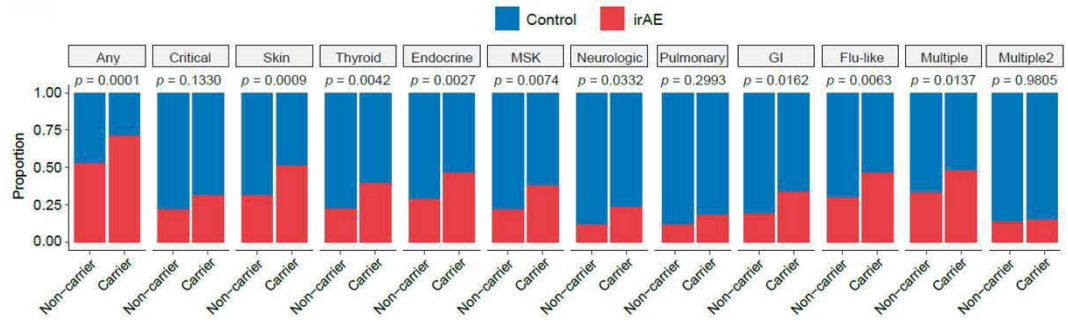
도면6b



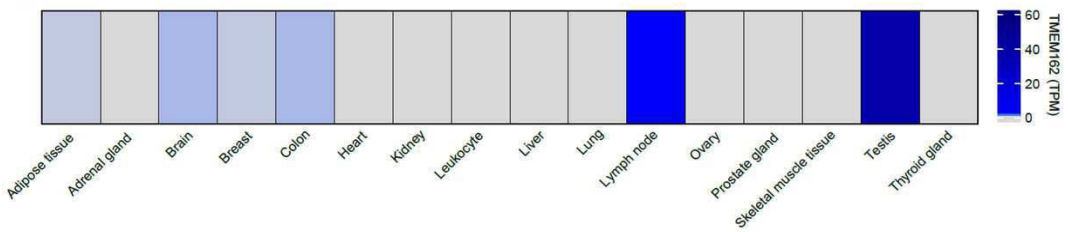
도면6c



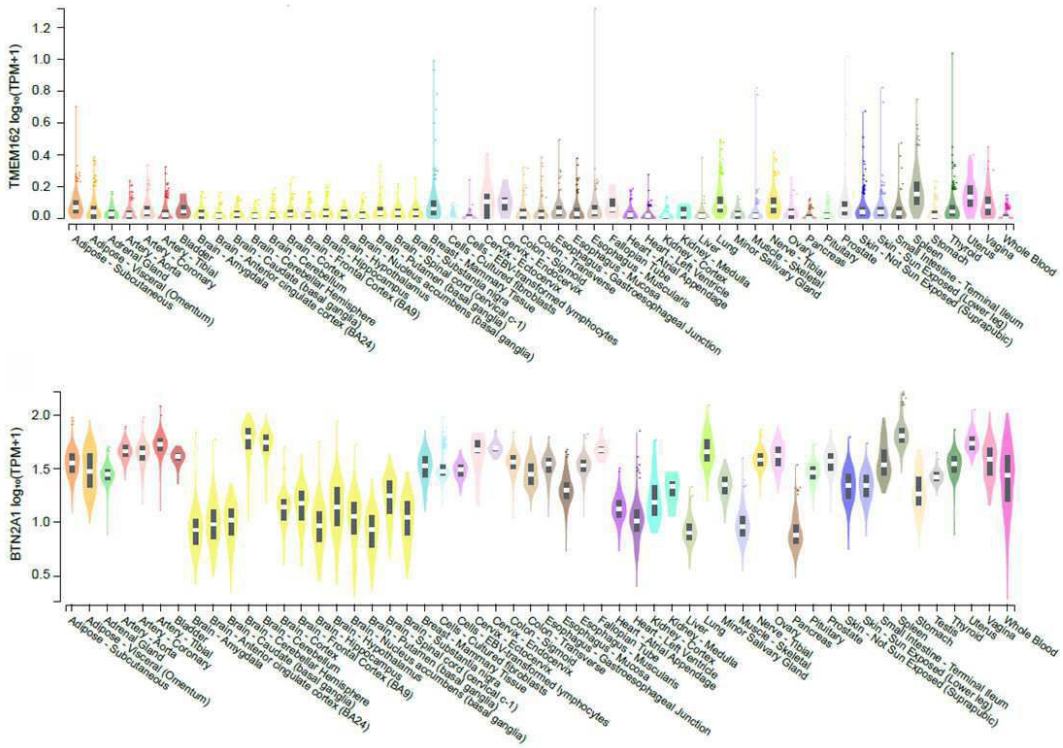
도면6d



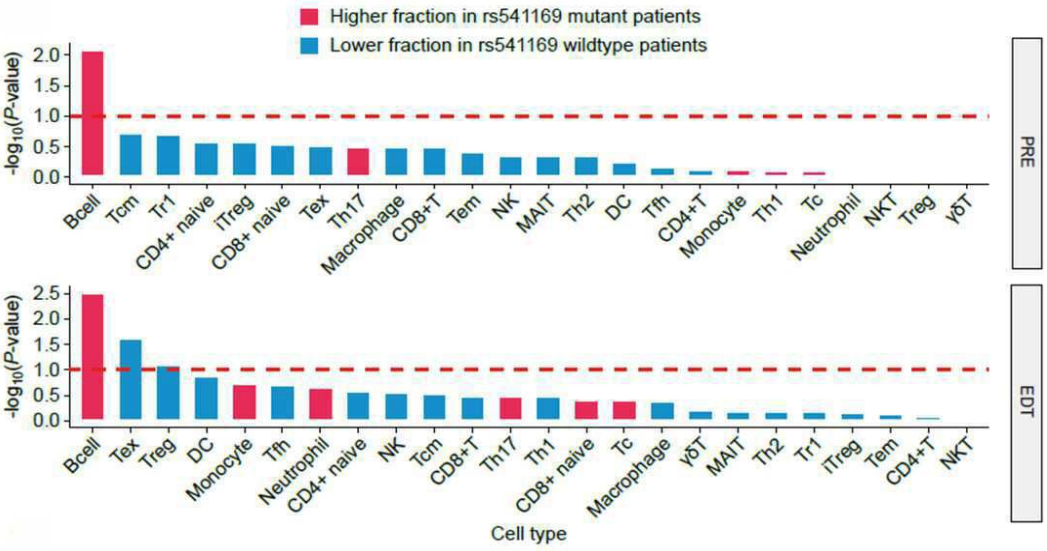
도면6e



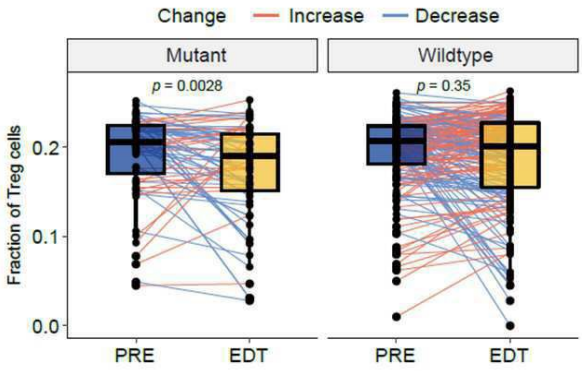
도면6f


TMEM162 log10(TPM+1)
BTN2A1 log10(TPM+1)

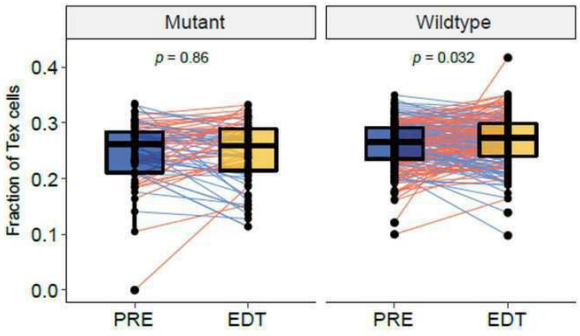
도면6g


Higher fraction in rs541169 mutant patients
Lower fraction in rs541169 wildtype patients
-log10(P-value)
PRE
EDT
Cell type

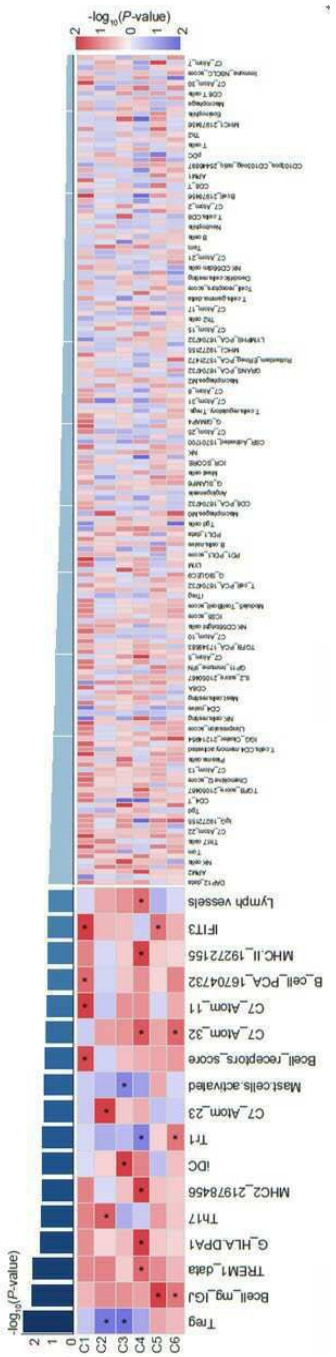
도면6h


Change
Increase
Decrease
Mutant
Wildtype
p = 0.0028
p = 0.35
Fraction of Treg cells
0.2
0.1
0.0
PRE
EDT
PRE
EDT

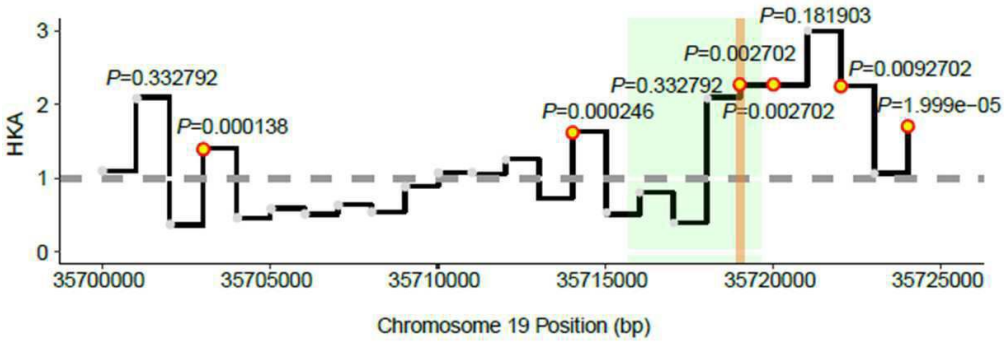
도면6i


Mutant
Wildtype
p = 0.86
p = 0.032
Fraction of Tex cells
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
PRE
EDT
PRE
EDT

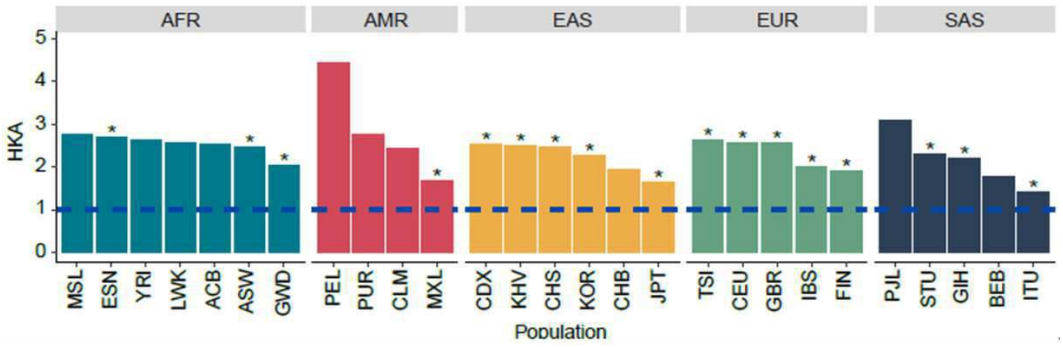
도면6j


-log10(P-value)
Lymph vessels
IFIT3
MHC.II_19272155
B_cell_PCA_1670473
C7_Atom_11
C7_Atom_32
Bcell_receptors_score
Mast.cells.activated
C7_Atom_23
Tr1
iDC
MHC2_21978456
Th17
G_HLA.DPA1
TREM1_data
Bcell_mg_IGJ
Treg
C1
C2
C3
C4
C5
C6

도면6k


HKA
P=0.332792
P=0.000138
P=0.000246
P=0.332792
P=0.002702
P=0.002702
P=0.181903
P=0.0092702
P=1.999e-05
35700000
35705000
35710000
35715000
35720000
35725000
Chromosome 19 Position (bp)

도면61


AFR
AMR
EAS
EUR
SAS
HKA
0
1
2
3
4
5
MSL
ESN
YRI
LWK
ACB
ASW
GWD
PEL
PUR
CLM
MXL
CDX
KHV
CHS
KOR
CHB
JPT
TSI
CEU
GBR
IBS
FIN
PJL
STU
GIH
BEB
ITU
Population