

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 6월 4일 (04.06.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/111809 A1

(51) 국제특허분류:
C12Q 1/6886 (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/016556

(22) 국제출원일: 2019년 11월 28일 (28.11.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0151041 2018년 11월 29일 (29.11.2018) KR
10-2019-0117369 2019년 9월 24일 (24.09.2019) KR

(71) 출원인: 가톨릭대학교 산학협력단 (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 06591 서울시 서초구 반포대로 222, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김용구 (KIM, Yong-Goo); 07982 서울시 양천구 목동서로 100, 327동 502호, Seoul (KR). 김명신 (KIM,

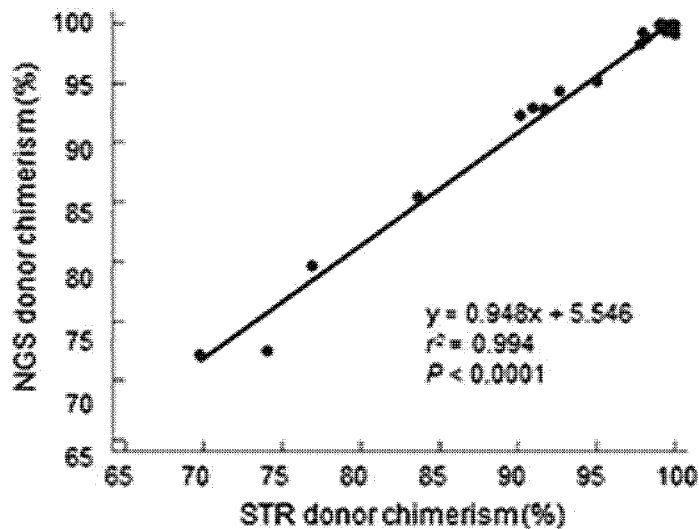
Myung-Shin); 06660 서울시 서초구 명달로17길 28, 301호, Seoul (KR). 이종미 (LEE, Jong-Mi); 06544 서울시 서초구 신반포로 270, 107동 1502호, Seoul (KR). 한은희 (HAN, Eun-Hee); 14506 경기도 부천시 평천로 616, 2113동 1102호, Gyeonggi-do (KR). 박성수 (PARK, Sung-Soo); 06578 서울시 서초구 사평대로28길 31, 3동 110호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 위병갑 (WIE, Byoung-Gap); 06141 서울시 강남구 테헤란로33길7, 대영빌딩 7층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: INFORMATION PROVIDING METHOD FOR PREDICTION OF BLOOD CANCER PROGNOSIS AFTER TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

(54) 발명의 명칭: 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법



(57) Abstract: The present invention relates to an information providing method for prediction of blood cancer prognosis after transplantation of hematopoietic stem cells. An NGS panel of the present invention can simultaneously analyse the minimal residual disease (MRD) of individuals transplanted with hematopoietic stem cells, and the chimerism of individuals transplanted with hematopoietic stem cells and donor individuals, and can accurately and rapidly predict the prognosis of blood cancers, including leukemia and lymphoma, and thus can be useful in related industries.

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(57) 요약서: 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 본 발명의 NGS 패널은 조혈모세포 이식된 개체의 미세잔존질환 (Minimal Residual Disease; MRD) 및 조혈모세포 이식된 개체와 공여 개체의 키메라즘을 동시에 분석 가능하므로, 정확하고 빠르게 백혈병 및 림프종 등을 포함하는 혈액암의 예후 예측할 수 있어, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 혈액 악성종양 또는 혈액암은 다양하지만, 골수 또는 림프 조직으로부터 기원하여 혈액 기능에 영향을 미치는 연관된 암이다. 매년, 백혈병, 호지킨 및 비-호지킨 림프종 및 골수종의 새로운 사례가, 미국에서 진단되는 모든 새로운 암 사례의 거의 10%를 차지한다. 항체 및 키나제 억제제(예: 이마티니브 - BCR-ABL 억제제)를 사용하는 표적 치료요법이 개발되었지만, 혈액암을 다루는데 있어서 여전히 화학 치료요법 및 방사선 치료요법에 많이 의존한다. 이들은 통상적으로 상당한 부작용을 나타내며, 낮은 효능을 생성한다. 골수형성이상 증후군(Myelodysplastic syndromes, MDS)은 클론성 줄기세포 장애에 의한 골수성 종양으로, 비효율적인 조혈 작용을 일으키고 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)의 진행 위험성을 증가시킨다. 이 증후군은 무기력증부터 AML의 진행 또는 심각한 혈구 감소증과 같이 생명을 위협하는 다양한 임상적 증상을 나타낸다. 아자시티딘(Azacitidine) 또는 데시타빈(Decitabine)과 같은 저메틸화 억제제(Hypomethylating agents, HMA)를 이용한 치료는 고위험 MDS 환자 또는 혈구 감소증 증상을 가지는 저위험 MDS 환자에게 첫 번째 치료 방법이다. 그러나, 임상 시험자의 HMT에 따른 생존율 및 저메틸화 치료(Hypomethylating therapy, HMT)에 대한 응답을 예측하는 것은 여전히 해결해야 할 문제로 남아있다.
- [3] 치료법 선택을 돕기 위하여 현재까지 다양한 예후 점수 시스템이 개발되어 왔다. 그 중에서도, 가장 최근 시스템인 개정된 국제 예후 점수 시스템(Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)은 환자의 생존율을 예측하는데 유용하나, HMT에 대한 치료 반응성을 예측하기에는 효과적이지 않았다. 따라서, 신뢰할 수 있는 분자유전학적 마커를 확인한다면, 이를 통해 MDS에 대한 추가적 예후 정보를 제공할 수 있을 것이다. 대상자가 골수에서 5% 미만의 모구를 보이고 분자적으로 검출 가능한 암을 나타내는 경우 대상자는 최소 잔류 질병(MRD: minimum residual disease)을 나타낸다고 일컬어진다. 어떤 MRD도 검출되지 않을 때 ($<10^{-4}$, 즉 10^4 골수 세포 당 하나의 백혈병 세포 미만) 검출가능할 때) 완전한 분자적 완화가 달성된다. 지난 몇 년간 일련의 후향적 연구들은, 소아 백혈병에서 이미 밝혀진 바와 같이 성인 급성 림프구성 백혈병에서 MRD가 독립적인 예후인자임을 보였다 (Bruggemann et al. Blood 107

(2006), 1116-1123; Raff et al. Blood 109 (2007), 910-915).

- [4] 한편, 혈액암 환자에서 강력한 항암 화학 요법 단독 혹은 방사선 요법과 함께 암세포와 환자 자신의 조혈모세포를 제거한 다음 새로운 조혈모세포를 이식해주는 치료법인 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)은 과거 골수를 활용하던 골수이식(bone marrow transplantation, BMT)의 영역을 넘어서 현재는 말초혈액(peripheral blood, PB)과 제대혈(cord blood, CB) 내에 존재하는 모든 형태의 조혈모세포를 이식원으로 활용하여 이식하는 것을 말한다. 동종 조혈모세포 공여자(조혈모세포 기증자)는 환자와 성별, 혈액형이 달라도 상관 없으나, 인백혈구항원(HLA, human leukocyte antigen) 형(type)이 전부 또는 일부가 맞아야 하며, 이후 전처치 요법으로 인한 골수억제 기간을 지나 타인의 조혈모세포가 환자의 골수에 자리를 잡고 새로운 혈액세포를 만들어낼 때까지 (이를 생착이라 함) 감염 등의 부작용을 유의하며 보전적 치료를 유지한다. 조혈모세포 이식 후 추적 관찰을 위해 골수의 세포 형태 관찰, 세포유전검사, 분자유전검사와 적혈구 표현형 검사 등을 시행하고 있으나, 골수 검사나 적혈구 표현형 검사는 예민도가 낮고 초기에 임상 양상의 변화를 예측하기 어려운 단점이 있다. 세포유전검사는 진단 당시 특이한 염색체 이상이 없었던 정상 핵형인 경우 또는 같은 성별의 조혈모세포이식을 받은 경우에는 유용한 정보를 얻기 어렵다. 또한, 분자유전학검사도 예민도는 높지만 진단 당시 특이한 재배열이 없었던 경우 추적 관찰의 지표로 사용할 수 없는 문제점이 있어왔다. 조혈모세포 이식은 주로 혈연 관계에서 이루어지므로 대립인자의 양상이 유사한 경우가 많아 정보 제공에 유용한 표지자를 선택하기 위해서는 되도록 여러 표지자에 대한 검사를 동시에 시행할 필요가 있다. 공여자와 환자의 유전학적 다형성 부위의 변화 양상을 비교하는 키메리즘(chimerism) 검사는 현재 환자 조혈세포의 구성 상태를 파악할 수 있으므로 추적 관찰시 유용한 지표가 될 수 있다. 혼합 키메리즘(mixed chimerism)은 조혈모세포 이식후 환자의 골수세포가 공여자의 골수 세포로 완전히 치환되지 않고 남아 공여자와 환자의 세포가 함께 존재하는 상태를 의미한다. 완전 키메리즘(complete chimerism)은 환자의 골수가 완전히 공여자의 세포로만 구성된 상태를 의미하며, 성공적인 이식이란 완전 키메리즘 상태가 되는 것을 목표로 한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명에서는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법을 개발하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [6] 상기 목적의 달성을 위해, 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 NGS 패널을 제공한다.
- [7] 또한, 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 조성물을 제공한다.

- [8] 또한, 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 키트를 제공한다.
- [9] 또한, 본 발명은 NGS 기반 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘 분석방법을 제공한다.
- [10] 아울러, 본 발명은 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [11] 본 발명에 따르면, 본 발명의 NGS 패널은 조혈모세포 이식된 개체의 미세잔존질환 (Minimal Residual Disease; MRD) 및 조혈모세포 이식된 개체와 공여 개체의 키메라즘을 동시에 분석 가능하므로, 정확하고 빠르게 백혈병 및 림프종 등을 포함하는 혈액암의 예후 예측할 수 있어, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [12] 도 1은 미세잔존질환 평가를 위한 질병 연관 유전자 돌연변이 분석 알고리즘을 모식화한 도이다.
- [13] 도 2는 미세잔존질환 평가를 위하여, 혈액종양질환의 진단 및 예후와 연관된 유전자의 돌연변이를 선별하기 위한 차세대염기서열분석 패널을 나타낸 도이다.
- [14] 도 3은 미세잔존질환 평가를 위하여, 혈액종양질환의 진단 및 예후와 연관된 구체적인 유전자의 돌연변이를 선별하기 위한 차세대염기서열분석 패널을 나타낸 도이다.
- [15] 도 4는 미세잔존질환 평가를 위하여, 혈액종양질환의 진단 및 예후와 연관된 구체적인 유전자의 돌연변이를 선별하기 위한 차세대염기서열분석 패널을 나타낸 도이다.
- [16] 도 5은 키메라즘 분석을 위한 NGS 분석용 SNP를 이용한 키메라즘 분석 알고리즘을 모식화한 도이다.
- [17] 도 6는 Korean Genome Database (KRGDB)의 한국인 대립 유전자 빈도 자료(allele frequency data)를 나타낸 도이다.
- [18] 도 7는 키메라즘 분석에 유용한 것으로 선정한 SNP의 크로모솜(chromosome, chr), coordinate, DB SNP ID, KRGDB 정보를 나타낸 도이다.
- [19] 도 8은 NGS 키메라즘 분석용으로 선택되었으며, 선택된 SNP들의 판독 깊이, %BE 및 %ME를 나타낸 도이다.
- [20] 도 9는 본 발명의 개발된 알고리즘을 이용한 질병 연관 유전자 돌연변이 분석한 결과를 나타낸 도이다.
- [21] 도 10은 조혈모세포 이식 후 질병 연관 돌연변이 정량 분석을 통한 미세잔존질환 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [22] 도 11은 NGS 및 STR 분석 방법으로 키메라즘을 비교한 도이다:
- [23] a: NGS 및 STR 분석으로 얻은 공여자 키메라즘 값의 상관 관계;

- [24] b: 두 키메라즘 분석의 Blant-Altman 플롯;
- [25] c 내지 f: 환자 11(도 11c), 12(도 11d), 13(도 11e) 및 14(도 11f)의 조혈모세포 이식 전 후 NGS, STR 및 MAB(mutant allele burden)을 이용한 생착 모니터링; 및
- [26] f: 환자 1의 HSCT 전/후의 SETBP1 영역의 통합 지놈 뷰어.
- [27] 도 12는 MRD 역치를 나타낸 도이다.
- [28] 도 13은 9명의 환자 (1-9)에 대한 $0.03 \pm 0.05\%$ 돌연변이 allele burden을 가지는 완전히 공여자 키메라즘을 나타낸 도이다.
- [29] 도 14 본 발명의 키메라즘 분석 알고리즘을 이용하여 분석한 결과를 나타낸 도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [30] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서 다양한 변형 및 응용이 가능하다.
- [31] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [32]
- [33] 일 측면에서, 본 발명은 *ABCA12, ABL1, ASXL1, ATM, ATRX, ATXN7L1, BCOR, BRAF, BRCC3, CALR, CBL, CBLB, CD101, CEBPA, CREBBP, CSF1R, CSF3R, CTCF, CUX1, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERG, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HIPK2, IDH1, IDH2, INVS, IRF1, JAK2, KDM2B, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMB4, MECOM, MET, MLL3, MLL5, MN1, MPL, NCOR2, NF1, NLRP1, NOTCH1, NPM1, NRAS, NRD1, NUP98, OCA2, PDGFRA, PHF12, PHF6, PRPF40B, PRPF8, PTPN11, RAD21, RAD50, RINT1, ROBO1, ROBO2, RUNX1, RUNX1T1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET1, TET2, TP53, TP53BP1, U2AF1, U2AF2, WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735,

rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937, rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223, rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288, rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 특이적으로 검출하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 NGS(next generation sequencing) 패널에 관한 것이다.

- [34] 일 구현예에서, 본 발명의 NGS 패널은 미세잔존질환(Minimal Residual Disease; MRD) 및 키메라즘(chimerism)을 동시에 분석할 수 있다.
- [35] 일 구현예에서, 키메라즘 분석에 가장 유용한 유전자 좌는 ABCA12 유전자 염색체 2번의 215928972 위치의 rs1523721일 수 있다.
- [36] 일 구현예에서, 본 발명의 NGS 패널은 상기 유전자들을 특이적으로 검출하기 위한 표적 영역(target regions)에 대한 위치 정보를 포함할 수 있다.
- [37] 일 구현예에서, 상기 유전자들의 도 4에 표시된 영역에 특이적인 프로브들을 포함할 수 있다.
- [38] 일 구현예에서, 표적 캡처 방법을 이용한 NGS 분석 방법용 NGS 패널일 수 있다.
- [39] 일 구현예에서, 혈액암은 만성 골수단구성 백혈병(CMMoL), 발텐스트롬 마크로글로불린혈증, 호지킨 병(HD), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 미분화 백혈병(AUL), 역성형 대세포림프종(ALCL), 전림프성 백혈병(PML), 청소년 골수단구성 백혈병(JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계열 골수 이형성증을 지니는 AML(AML/TMDS), 혼합된 계통백혈병(MLL), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD) 및 다발성 골수종(MM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 급성 골수성 백혈병 및 골수이형성 증후군인 것이 더욱 바람직하다.

- [40] 본 발명에서 용어, "NGS(Next-generation sequencing, 차세대 염기서열 시퀀싱)"은 Massive parallel sequencing, 대용량 염기서열 분석법, 또는 대규모 병렬형 염기서열 분석법이라고 한다. 하나의 유전체를 무수히 많은 조각으로 분해하여 각 조각을 동시에 읽어낸 뒤, 얻은 데이터를 생물 정보학적 기법을 이용하여 조합함으로써 방대한 유전체 정보를 빠르게 해독하는 분석법을 의미한다. 기존의 Sanger 방식과 달리 대량의 병렬 데이터 생산이 가능하고, DNA 서열에 대한 증폭을 하고 그 후 형광 표식 등을 카메라로 찍어 이미지 처리를 하는 과정을 거쳐 염기를 읽어내는 분석법이다. 상기 차세대 염기서열 시퀀싱의 분석 장비는 사용하는 화학 반응 및 염기서열 검출 원리 등 세부 기술에 따라 고유의 특성 및 장단점에 따라 다양한 플랫폼이 출시되었다.
- [41] 본 발명에서 "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 한 객체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 객체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는 지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 객체의 예후(prognosis)(예컨대, 전-전이성 또는 전이성 암 상태의 동정, 암의 단계 결정 또는 치료에 대한 암의 반응성 결정)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것)을 포함한다.
- [42] 본 발명에서 "예후(prognosis)"는 질병을 진단하여 판단된 장래의 증세 또는 경과에 대한 전망을 말한다. 암 환자에 있어서 예후는 통상적으로 암 재발 또는 외과적 시술 후 일정기간 내의 전이 여부 또는 생존기간을 뜻한다. 예후의 예측(또는 예후의 진단)은 특히 초기 암 환자의 화학치료 여부를 비롯하여 향후 암 치료의 방향에 대한 단서를 제시하므로 매우 중요한 임상적 과제이다. 예후 예측은 질환 치료제에 대한 환자의 반응, 치료 경과에 대한 예측도 포함된다.
- [43] 본 발명에서 용어, "프로브"란 DNA와 특이적 결합을 이룰 수 있는 짧게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며 라벨링 되어 있어서 특정 mRNA의 존재 유무를 확인할 수 있다. 프로브는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 프로브, 단쇄 DNA(single stranded DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double stranded DNA) 프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다. 본 발명에서는 도 4의 유전자의 특정 영역에 상보적인 RNA 프로브를 이용하여 표적 캡처 방법으로 NGS를 수행할 수 있다. 적당한 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 통상의 기술분야에 공지된 것을 기초로 변형할 수 있으므로 본 발명에서는 이에 대해 특별히 한정하지 않는다.
- [44] 본 발명에서 "증폭"은 핵산 분자를 증폭하는 반응을 의미한다. 다양한 증폭 반응들이 당업계에서 보고 되어 있으며, 이는 중합효소 연쇄반응(이하 PCR이라 한다)(미국 특허 제4,683,195, 4,683,202, 및 4,800,159호), 역전사-중합효소 연쇄반응(이하 RT-PCR로 표기한다)(Sambrook 등, Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Press(2001)), Miller, H. I.(WO 89/06700) 및 Davey, C. 등 (EP 329,822)의 방법, 리가아제 연쇄 반응(ligase chain

reaction; LCR)(17, 18), Gap-LCR(WO 90/01069), 복구 연쇄 반응(repair chain reaction; EP 439,182), 전사-중재 증폭(transcription-mediated amplification; TMA)(19) (WO 88/10315), 자가 유지 염기서열 복제(self sustained sequence replication)(20)(WO 90/06995), 타겟 폴리뉴클레오티드 염기서열의 선택적 증폭(selective amplification of target polynucleotide sequences)(미국 특허 제6,410,276호), 컨센서스 서열 프라이밍 중합효소 연쇄 반응(consensus sequence primed polymerase chain reaction; CP-PCR)(미국 특허 제4,437,975호), 임의적 프라이밍 중합효소 연쇄 반응 (arbitrarily primed polymerase chain reaction; AP-PCR)(미국 특허 제5,413,909호 및 제5,861,245호), 핵산 염기서열 기반 증폭(nucleic acid sequence based amplification; NASBA)(미국 특허 제5,130,238호, 제5,409,818호, 제5,554,517호, 및 제6,063,603호), 가닥 치환 증폭(strand displacement amplification) 및 고리-중재 항온성 증폭(loop-mediated isothermal amplification; LAMP)을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[45] 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 NGS 패널을 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 조성물 및 이를 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 키트에 관한 것이다.

[46] 일 측면에서, 본 발명은 (1) 대상으로부터 분리된 시료로부터 DNA를 분리하고; (2) 제 1항의 NGS 패널을 이용하여 *ABCA12*, *ABL1*, *ASXL1*, *ATM*, *ATRX*, *ATXN7L1*, *BCOR*, *BRAF*, *BRCC3*, *CALR*, *CBL*, *CBLB*, *CD101*, *CEBPA*, *CREBBP*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CUX1*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *EGFR*, *EP300*, *ERG*, *ETV6*, *EZH2*, *FBXW7*, *FLT3*, *GATA1*, *GATA2*, *GNAS*, *HIPK2*, *IDH1*, *IDH2*, *INVS*, *IRF1*, *JAK2*, *KDM2B*, *KDM6A*, *KIT*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KRAS*, *LAMB4*, *MECOM*, *MET*, *MLL3*, *MLL5*, *MNI*, *MPL*, *NCOR2*, *NF1*, *NLRP1*, *NOTCH1*, *NPM1*, *NRAS*, *NRD1*, *NUP98*, *OCA2*, *PDGFRA*, *PHF12*, *PHF6*, *PRPF40B*, *PRPF8*, *PTPN11*, *RAD21*, *RAD50*, *RINT1*, *ROBO1*, *ROBO2*, *RUNX1*, *RUNX1T1*, *SETBP1*, *SF3A1*, *SF3B1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SRSF2*, *STAG2*, *TET1*, *TET2*, *TP53*, *TP53BP1*, *U2AF1*, *U2AF2*, *WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자의 돌연변이, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735, rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937, rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223,

rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288, rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 NGS로 분석하며; (3) 대상의 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘을 확인하는 것을 포함하는 NGS 기반 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘 분석방법에 관한 것이다.

[47] 일 구현예에서, 상기 시료는 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 정액, 질 세포, 모발, 타액, 객담, 뇌척수액, 골수 및 뇨로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 말초 혈액 또는 골수인 것이 더욱 바람직하다.

[48] 일 측면에서, 본 발명은 (1) 조혈모세포 이식된 대상으로부터 분리한 시료로부터 DNA를 분리하고; (2) *ABCA12*, *ABL1*, *ASXL1*, *ATM*, *ATRX*, *ATXN7L1*, *BCOR*, *BRAF*, *BRCC3*, *CALR*, *CBL*, *CBLB*, *CD101*, *CEBPA*, *CREBBP*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CUX1*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *EGFR*, *EP300*, *ERG*, *ETV6*, *EZH2*, *FBXW7*, *FLT3*, *GATA1*, *GATA2*, *GNAS*, *HIPK2*, *IDH1*, *IDH2*, *INVS*, *IRF1*, *JAK2*, *KDM2B*, *KDM6A*, *KIT*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KRAS*, *LAMB4*, *MECOM*, *MET*, *MLL3*, *MLL5*, *MNI*, *MPL*, *NCOR2*, *NF1*, *NLRP1*, *NOTCH1*, *NPM1*, *NRAS*, *NRD1*, *NUP98*, *OCA2*, *PDGFRA*, *PHF12*, *PHF6*, *PRPF40B*, *PRPF8*, *PTPN11*, *RAD21*, *RAD50*, *RINT1*, *ROBO1*, *ROBO2*, *RUNX1*, *RUNX1T1*, *SETBP1*, *SF3A1*, *SF3B1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SRSF2*, *STAG2*, *TET1*, *TET2*, *TP53*, *TP53BP1*, *U2AF1*, *U2AF2*, *WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자의 돌연변이, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735, rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937, rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223, rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288,

rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 분석하며; (3) 대상의 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘을 확인하는 것을 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

[49] 일 구현예에서, 상기 (2) 단계에서, 유전자 및 SNP 분석은 차세대 염기서열 시퀀싱(Next-generation sequencing, NGS), 생어 시퀀싱(Sanger sequencing), 단일-분자 실시간 분석법(Single-molecule real-time sequencing), 이온 반도체 분석(Ion semiconductor), 파이로 시퀀싱(Pyrosequencing), SBS(Sequencing by synthesis), SBL(Sequencing by ligation) 및 연쇄 정지반응(Chain termination)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 방법을 이용할 수 있으며, 본 발명의 NGS 패널을 이용하여 차세대 염기서열 시퀀싱(Next-generation sequencing) 방법으로 분석하는 것이 더욱 바람직하다.

[50] 일 실시예에서, 키메라즘 분석은 이식 전 SNP가 동형접합(homozygous; aa)이고, 이식 후 이형접합(heterozygous; Aa)으로 변화했을 때, wild type 염기는 공여자 세포에서 기원한 염기를 의미하는 것으로 확인하였다. 반면, 이식 전 SNP가 이형접합(heterozygous; Aa)이고, 이식 후 동형접합(homozygous; aa)으로 변화했을 때, 치환된 염기는 공여자 또는 환자의 세포에서 기원하였을 것이고, 검출되는(%가 낮더라도) wild type 염기는 환자의 남아있는 세포에서 기원한 염기를 의미하는 것으로 확인하였다.

[51] 본 발명에서 용어, "SNP (single nucleotide polymorphism)"는 단일 뉴클레오티드에서의 다형성 (polymorphism)이다. 즉, 어느 집단에 있어 전체 게놈 (genome)에 있는 하나의 염기가 염색체 마다 다른 경우가 존재하는데, 통상적으로 SNP는 300 내지 1000개의 염기에 하나 정도 존재하기 때문에 인간 게놈 DNA 전 체에는 적어도 300만개의 SNP가 존재하게 된다.

[52]

[53] 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 것일 뿐 이에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

[54] 실시예 1. 차세대염기서열분석 패널 구성

[55] 1-1. 혈액종양질환 질병 연관 유전자 선발 및 NGS 패널 구성

[56] 미세잔존질환 평가를 위해, MDS 및 골수 증식성 종양 형성(myeloproliferative neoplasia)을 가진 환자들에서 자주 돌연변이되는 유전자를 함유하는 차세대염기서열분석 패널을 구성하였다. 구체적으로, 도 1의 알고리즘에 따라

MDS 및 골수 증식성 종양 형성과 연관된 87개의 ABCA12, ABL1, ASXL1, ATM, ATRX, ATXN7L1, BCOR, BRAF, BRCC3, CALR, CBL, CBLB, CD101, CEBPA, CREBBP, CSF1R, CSF3R, CTCF, CUX1, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERG, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HIPK2, IDH1, IDH2, INVS, IRF1, JAK2, KDM2B, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMB4, MECOM, MET, MLL3, MLL5, MN1, MPL, NCOR2, NF1, NLRP1, NOTCH1, NPM1, NRAS, NRD1, NUP98, OCA2, PDGFRA, PHF12, PHF6, PRPF40B, PRPF8, PTPN11, RAD21, RAD50, RINT1, ROBO1, ROBO2, RUNX1, RUNX1T1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET1, TET2, TP53, TP53BP1, U2AF1, U2AF2, WT1 및 ZRSR2 유전자 (도 2, 도 3 및 도 4)를 선별하여 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS) 패널을 구성하였다.

[57]

[58] 1-2. 조혈모세포 이식 후 키메라즘 분석을 위한 SNP 선발 및 NGS 패널 구성

[59] 상기 실시예 1-1의 질병연관 돌연변이 유전자와 연관이 없는 SNP(single nucleotide polymorphism)의 접합성(heterozygosity) 정보를 이용하여 조혈모세포 이식 후 키메라즘을 분석하기 위하여, 키메라즘 분석에 유용한 SNP 마커를 도 5의 알고리즘으로 선정하였다. 이를 위해, SNP은 인종별 차이를 보이므로 한국인에 적합한 SNP 조합을 구성하고, 해당 유전자가 질병과 연관된 후천적 돌연변이 (예, LOH)를 보일 수 있으므로, 다양한 유전자를 포함한 키메라즘 분석 SNP 조합을 구성하였다. 구체적으로, 밝혀진 모든 SNP들을 일반 한국인의 이형접합체 빈도 (the Korean reference genome database investigated 1722 Korean individuals)로 검토하였다 (도 6). 동형 접합체와 이형 접합체 대립 유전자는 각각 90~100 % 및 45 ~ 60 %의 염기수 빈도에 의해 결정되었고, 한국인 데이터베이스에서 0.2 내지 0.8의 이형접합 빈도를 가지는 153개의 SNP (도 7)를 조사하고 NGS 키메라즘 분석에 최적인 SNP들을 하기 기준에 따라 선택하였다: 1) > 500 mean read depth; 2) $\leq 0.2\%$ background error (BE); 및 3) < 10% 이형 접합 대립유전자의 measurement error (ME, 참조 대립형질 및 대체 대립형질 사이의 판독수의 차).

[60] 그 결과, 121개의 SNP들이 NGS 키메라즘 분석용으로 선택되었으며, 선택된 SNP들의 판독 깊이, %BE 및 %ME는 각각 1398.3 ± 538.9 , $0.082\% \pm 0.035\%$ 및 $3.31\% \pm 2.27\%$ 로 나타났다 (도 8).

[61]

[62] 실시예 2. 미세잔존질환 및 키메라즘 분석[63] 2-1. 환자 선발 및 시료 준비

[64] 골수이형성증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS)로 진단받고 서울 성모 병원에서 allo-HSCT를 받은 14명의 환자들을 본 연구에 등록하였으며, 본 연구는 헬싱키 선언에 따라 수행되고 서울 성모 병원의 기관 검토위원회로부터 승인을 받았다 (KC16SISI0395). 환자들로부터 말초 혈액 또는 골수(bone marrow, BM)

흡인(aspirates)을 수집하고 (N = 53) 이로부터 DNA를 추출하였다.

[65]

[66] 2-2. STR 분석

[67] STR 분석은 AmpFI STR Identifier PCR Amplification (Applied Biosystems, Warrington, UK)를 이용하여 종래의 16개의 마커 (염색체 8의 D8S1179, 21q11.2-q21의 D21S11, 7q11.2-22의 D7S820, 5q33.3-34의 CSF1PO, 3p의 D3S1358, 11p15.5의 TH01, 13q22-31의 D13S317, 16q24-qter의 D16S539, 2q35-37.1의 D2S1338, 19q12-13.1의 D19S433, 12p12-pter의 vWA, 2p23-2per의 TPOX, 18q21.3의 D18S51, 5q21-31의 D5S818, 4q28의 FGA, 및 X (p22.1-22.3) 및 Y (p11.2) 염색체의 아멜로제닌(amelogenin) 유전자좌)로 수행되었다.

[68]

[69] 2-3. NGS 수행을 통한 미세잔존질환 및 키메라즘 평가

[70] 2-3-1. NGS를 이용한 MDS 관련 유전자 변이 확인

[71] NGS 분석은 상기 실시예에서 도 1의 알고리즘에 따라 선별한 MDS 및 골수 증식성 종양 형성(myeloproliferative neoplasia)을 가진 환자들에서 자주 돌연변이되는 87개의 유전자 (도 2 및 도 3)를 함유하는 차세대염기서열분석 패널을 이용하여 수행되었다. 표적 캡처 시퀀싱(Target capture sequencing)은 맞춤형 표적 키트 (3039061, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 이용하여 수행되었다 DNA 라이브러리는 SureSelect Target Enrichment System Kit (G7530-90000) (Agilent, CA)를 이용하여 제작되었다. Covaris S2 (Covaris, MA) 장비를 이용해 각 샘플 당 500ng genomic DNA를 250bp 정도의 조각으로 shearing하고 target-specific Capture Library (Bait ID : 3039061)에 혼성결합시킨다. 준비된 라이브러리의 양은 KAPA Library Quantification Kit (KK4824, Kapa Biosystems)을 이용해 계량하였고, 아답터가 결합된 라이브러리의 품질과 사이즈 분포는 electrophoresis on Agilent Bioanalyzer High Sensitivity DNA microfluidic chips (Agilent, CA)을 이용해 측정하였다. Illumina HiSeq2500로 라이브러리의 서열판독을 진행하였는데, 장비 내에서 클러스터 생성이 진행되었으며, 이미지 분석은 HiSeq control Software version 1.8.4.을 이용해 수행되었다. 또한, 아답터 서열과 저품질 서열 판독을 제거하기 위해 cutadapt (<https://doi.org/10.14806/ej.17.1.200>) 및 sickle (<https://github.com/najoshi/sickle>)를 이용하였다. 서열 read를 인간 참조 지놈 (hg19)에 얼라인하기 위해 Burrows-Wheeler aligner (<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>)를 이용했다. local realignment, 점수 재조정 및 서열 데이터의 필터링을 위해 Genome Analysis ToolKit (GATK) (<http://genome.cshlp.org/content/20/9/1297>)를 이용하였다. 또한, Picard (<https://github.com/broadinstitute/picard>) 및 Samtools (<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>)를 기본 프로세스, 서열 데이터의 관리 및 mpileup 생성을 위해 사용하였다. VarScan v.2.3.9 (<http://varscan.sourceforge.net/>)를 변이를 확인하는데 사용하였다.

[72] 그 결과, 환자에 동종이계의 조혈모세포 이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)을 수행하기 전(pre-allo-HSCT) 및 수행 후(post-allo-HSCT)의 *ASXL1* 및 *EZH2* 돌연변이에 대한 대립유전자 깊이(allele depth)를 분석함으로써 조혈모세포 이식 후 질병 연관 돌연변이 정량 분석을 통한 미세잔존질환을 평가하였다(도 9). 그 결과, 조혈모세포 이식 전의 환자에서는 *ASXL1* 및 *EZH2* 돌연변이가 존재하나, 조혈모세포 이식 후의 환자에서는 *ASXL1* 및 *EZH2* 돌연변이가 낮음을 확인하였다(도 10).

[73]

[74] 2-3-2. NGS를 이용한 조혈모세포 이식 후 키메리즘 확인

[75] 121개의 SNP를 포함하는 NGS 패널을 이용하여 상기 실시예에서와 같이 NGS로 분석하고, 각 SNP의 공여자 allele burden은 하기 수학적 1 내지 4로 계산하였다.

[76] [수학적 1]

[77] $A/(A+a)$ [공여자(AA) 및 수여자(aa)]

[78] [수학적 2]

[79] $a/(A+a)$ [공여자(AA) 및 수여자(aa)]

[80] [수학적 3]

[81] $1-2 \times \{a/(A+a)$ [공여자(AA) 및 수여자(aa)]}

[82] [수학적 4]

[83] $1-2 \times \{A/(A+a)$ [공여자(AA) 및 수여자(aa)]}

[84] *공여자 키메리즘은 평균 공여자 allele burden으로 정의되었다.

[85] 그 결과, 유용한 SNP들의 수는 가변적이었으며 (중앙값 25.5, 범위 8-41) STR (중앙값 10.5, 범위 5-14)보다 더 높게 나타났다. NGS 분석에서 공여자 키메리즘은 STR 분석 결과와 매우 높은 상관관계를 나타냈으며 ($r^2 = 0.988$ ($P < 0.0001$)) (도 11a), 모든 데이터 포인트는 Blant-Altman plot에서 평균 % 차이의 3 표준 편차(SD) 이내였다 (도 11b). MRD 역치는 도 8의 각 유전자좌에서 평균 %BE + 3SDs로 결정되었다 (도 12). 9명의 환자 (1-9)는 $0.03 \pm 0.05\%$ 돌연변이 allele burden을 가지는 완전히 공여자 키메리즘 (STR 99.29 ± 0.76 , NGS 99.60 ± 0.58)을 나타냈다 (도 13). 환자 10은 정상적인 혈액 소견과 혼합된 키메리즘을 나타냈다. 14 환자 중, 세 명의 환자 (11-13)가 allo-HSCT 후에 재발하였다. 재발에서 돌연변이 allele burden의 감소 및 공여자 키메리즘 감소를 검출하였다 (환자 11, 도 11c). 환자 12는 추적 관찰 첫 1년에 혼합된 키메리즘을 보였고 *SF3B1* 돌연변이가 낮은 수준 (0.44 ± 0.16)으로 지속되었다 (도 11d). 환자 13은 allo-HSCT 후 7개월까지 혼합된 키메리즘을 나타냈고, *NRAS* 돌연변이가 진단시 관찰되었으나 allo-HSCT 후 사라졌다. 상기 환자는 공여자 키메리즘이 감소된 allo-HSCT 후 9개월차에 AML이 재발하였다. 특히, 새로운 세포유전적 이상이 *NRAS* 돌연변이 재발생 없이 얻어졌다 (도 11e). 이를 통해 개체별 질병 진행이 동시 분석을 통해 효과적으로 입증될 수 있음을 나타냈다. 또한, 환자 14(도

11f)는 분석 알고리즘의 효과를 확인했다. 상기 AML 환자는 allo-HSCT를 11년 전에 받았다. 정기적인 추적 관찰 동안 범혈구감소증(pancytopenia)이 발생했으며, 혈청학적 측정 및 키메리즘 분석을 위한 BM 검사를 수행하여, 3-계통 이형성증 및 증가된 blast (5%)를 나타냈다. 특히, 완전한 공여자 키메리즘 (99.8%)과 *PHF6* 돌연변이가 NGS로 밝혀졌으며, 이는 돌연변이가 공여자 세포로부터 유래된 것임을 나타냈다. 이는 1q 획득 및 7q 상실을 동반한 공여자-세포 유래된 MDS를 입증하는 세포유전학적 분석 //46,XY,+1,der(1;7)(q10;q10)[5]/46,XY[5]으로 뒷받침되었다.

[86] 즉, 상기 실시예에서 선발된 SNP 중 조혈모세포를 이식받은 공여자와 환자 개체별로 실제 차이를 나타내는 유용한 수여자 대립유전자 (Informative recipient alleles, IRA)는 하기의 기준으로 선정되었다(도 12, 도 13):

[87] 1) 환자 (수여자) (Recipient, R_w , R_v)의 SNP이 이형접합인 경우, 공여자(Donor, D_w)의 SNP는 동형접합이어야 한다; 및

[88] 2) 환자와 공여자의 SNP이 동형접합인 경우, 환자와 공여자는 서로 다른 염기의 동형접합이어야 한다.

[89]

[90] 아울러, 키메리즘 계산을 위하여, (1) 환자(Recipient, R_w , R_v)의 SNP이 이형접합인 경우, 공여자(Donor, D_w)의 SNP는 동형접합이어야 하며, 이때 환자 키메리즘(Recipient Chimerism)(%)은 하기의 수학적 식 5로 계산된다.

[91] [수학적 식 5]

[92] $\text{Recipient Chimerism}(\%) = R_v * 2 * 100 / R_w + R_v + D_w$

[93] 또한, (2) 환자(Recipient, R_w)와 공여자(Donor, D_v)의 SNP가 서로 다른 염기의 동형접합인 경우 하기의 수학적 식 6으로 계산된다.

[94] [수학적 식 6]

[95] $\text{Recipient Chimerism}(\%) = R_w * 100 / R_w + D_w$

[96] 이를 이용하여 환자(Recipient, R_w , R_v)에 조혈모세포 이식(PBSCT)을 수행하기 전(pre-PBSCT) 및 수행 후(post-PBSCT)와 공여자(Donor, D_v)의 키메리즘을 분석한 결과, 도 14에 나타낸 바와 같이, 환자의 키메리즘(Recipient Chimerism)은 7.21%인 것으로 확인되었다.

[97] 상기 결과를 통해, 조혈모세포 이식 전 환자의 검체에서 시행한 SNP의 접합성(heterozygosity)가 이식 후 검체에서 변화했을 때 이를 이용하여 공여자 세포에서 기원한 염기인지 또는 남아있는 또는 재발한 세포에서 기원한 염기임을 예상할 수 있음을 확인하였다. 이는, 이식 전 SNP가 동형접합(homozygous; aa)이고, 이식 후 이형접합(heterozygous; Aa)으로 변화했을 때, wild type 염기는 공여자 세포에서 기원한 염기를 의미하는 것이며, 반면, 이식 전 SNP가 이형접합(heterozygous; Aa)이고, 이식 후 동형접합(homozygous; aa)으로 변화했을 때, 치환된 염기는 공여자 또는 환자의 세포에서 기원하였을 것이고, 검출되는(%가 낮더라도) wild type 염기는 환자의

남아있는 세포에서 기원한 염기를 의미하는 것임을 확인하였다. 이를 통해, 대립유전자 빈도 데이터(Alele frequency data)를 이식 전과 이식 후에 비교함으로써 키메라즘 분석에 이용할 수 있음을 확인하였다.

청구범위

- [청구항 1] *ABCA12, ABL1, ASXL1, ATM, ATRX, ATXN7L1, BCOR, BRAF, BRCC3, CALR, CBL, CBLB, CD101, CEBPA, CREBBP, CSF1R, CSF3R, CTCF, CUX1, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERG, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HIPK2, IDH1, IDH2, INVS, IRF1, JAK2, KDM2B, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMB4, MECOM, MET, MLL3, MLL5, MN1, MPL, NCOR2, NF1, NLRP1, NOTCH1, NPM1, NRAS, NRD1, NUP98, OCA2, PDGFRA, PHF12, PHF6, PRPF40B, PRPF8, PTPN11, RAD21, RAD50, RINT1, ROBO1, ROBO2, RUNX1, RUNX1T1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET1, TET2, TP53, TP53BP1, U2AF1, U2AF2, WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735, rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937, rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223, rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288, rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 특이적으로 검출하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 NGS(next generation sequencing) 패널.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 미세잔존질환(Minimal Residual Disease; MRD) 및 키메라즘(chimerism)을 동시에 분석하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 NGS 패널.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 혈액암은 만성 골수단구성 백혈병(CMMoL),

발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 호지킨 병(HD), 비-호지킨 림프종(NHL), 급성 림프성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 미분화 백혈병(AUL), 역성형 대세포림프종(ALCL), 전림프성 백혈병(PML), 청소년 골수단구성 백혈병(JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계열 골수 이형성증을 지나는 AML(AML/TMDS), 혼합된 계통백혈병(MLL), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD) 및 다발성 골수종(MM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 NGS 패널.

[청구항 4] 제 1항의 NGS 패널을 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 조성물.

[청구항 5] 제 4항의 조성물을 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 진단용 키트.

[청구항 6] (1) 대상으로부터 분리된 시료로부터 DNA를 분리하고;
(2) 제 1항의 NGS 패널을 이용하여 *ABCA12*, *ABLI*, *ASXL1*, *ATM*, *ATRX*, *ATXN7L1*, *BCOR*, *BRAF*, *BRCC3*, *CALR*, *CBL*, *CBLB*, *CD101*, *CEBPA*, *CREBBP*, *CSF1R*, *CSF3R*, *CTCF*, *CUX1*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *EGFR*, *EP300*, *ERG*, *ETV6*, *EZH2*, *FBXW7*, *FLT3*, *GATA1*, *GATA2*, *GNAS*, *HIPK2*, *IDH1*, *IDH2*, *INVS*, *IRF1*, *JAK2*, *KDM2B*, *KDM6A*, *KIT*, *KMT2A*, *KMT2D*, *KRAS*, *LAMB4*, *MECOM*, *MET*, *MLL3*, *MLL5*, *MN1*, *MPL*, *NCOR2*, *NF1*, *NLRP1*, *NOTCH1*, *NPM1*, *NRAS*, *NRD1*, *NUP98*, *OCA2*, *PDGFRA*, *PHF12*, *PHF6*, *PRPF40B*, *PRPF8*, *PTPN11*, *RAD21*, *RAD50*, *RINT1*, *ROBO1*, *ROBO2*, *RUNX1*, *RUNX1T1*, *SETBP1*, *SF3A1*, *SF3B1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SRSF2*, *STAG2*, *TET1*, *TET2*, *TP53*, *TP53BP1*, *U2AF1*, *U2AF2*, *WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자의 돌연변이, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735, rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937, rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223,

rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288, rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 분석하며;

(3) 대상의 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘을 확인하는 것을 포함하는 NGS 기반 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘 분석방법.

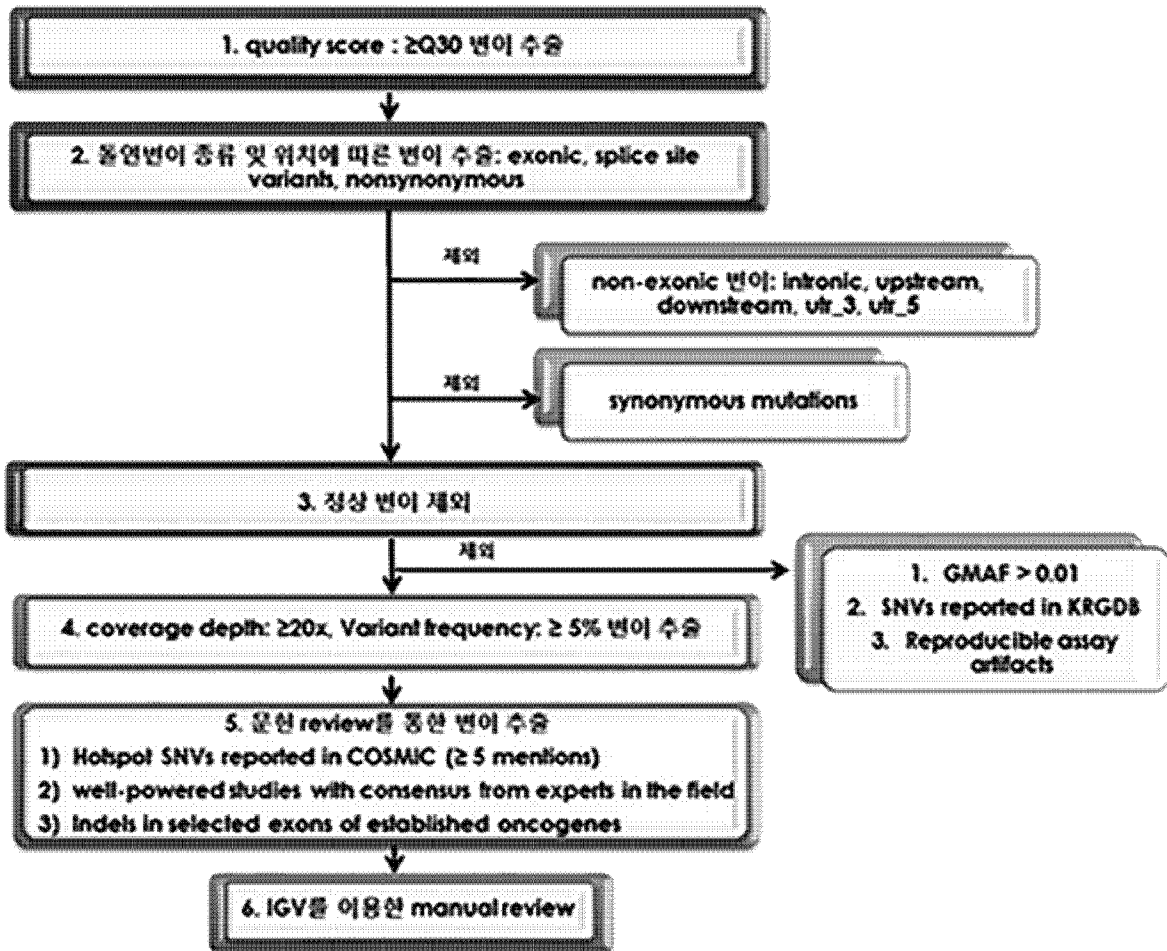
[청구항 7] 제 6항에 있어서, 시료는 조직, 세포, 전혈, 혈청, 혈장, 정액, 질 세포, 모발, 타액, 객담, 뇌척수액, 골수 및 뇨로부터 선택되는 어느 하나 이상인 NGS 기반 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메라즘 분석방법.

[청구항 8] (1) 조혈모세포 이식된 대상으로부터 분리한 시료로부터 DNA를 분리하고;

(2) *ABCA12, ABL1, ASXL1, ATM, ATRX, ATXN7L1, BCOR, BRAF, BRCC3, CALR, CBL, CBLB, CD101, CEBPA, CREBBP, CSF1R, CSF3R, CTCF, CUX1, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERG, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HIPK2, IDH1, IDH2, INVS, IRF1, JAK2, KDM2B, KDM6A, KIT, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMB4, MECOM, MET, MLL3, MLL5, MN1, MPL, NCOR2, NF1, NLRP1, NOTCH1, NPM1, NRAS, NRD1, NUP98, OCA2, PDGFRA, PHF12, PHF6, PRPF40B, PRPF8, PTPN11, RAD21, RAD50, RINT1, ROBO1, ROBO2, RUNX1, RUNX1T1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET1, TET2, TP53, TP53BP1, U2AF1, U2AF2, WT1* 및 *ZRSR2*로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 유전자의 돌연변이, 및 rs3736908, rs2304429, rs2289195, rs2276599, rs4685, rs16865262, rs788017, rs788018, rs788023, rs10498027, rs4673925, rs10498030, rs17501837, rs1523721, rs3821735, rs6795556, rs2271151, rs967454, rs2304503, rs11713094, rs2305037, rs2305036, rs2335052, rs12498609, rs2647243, rs2454206, rs10033601, rs2070731, rs2070730, rs9282762, rs9282761, rs216136, rs3829987, rs2228422, rs3830035, rs3830036, rs2072454, rs4947986, rs2227983, rs2227984, rs2293347, rs2240455, rs10953468, rs11976329, rs2074748, rs420753, rs2072407, rs10274535, rs2240819, rs74483926, rs6464211, rs10252263, rs2230722, rs2274649, rs34001282, rs35445683, rs1056171, rs2229971, rs10823229, rs12773594, rs12221107, rs11195199, rs1875, rs1799937,

rs16754, rs664982, rs17210957, rs11168830, rs3741622, rs10849885, rs2293514, rs747443, rs4073630, rs17086226, rs2491223, rs2491227, rs2491231, rs1933437, rs1800414, rs1800404, rs550239, rs2602141, rs690367, rs689647, rs560191, rs2439831, rs60147683, rs11651270, rs884367, rs1642785, rs2952976, rs1801052, rs2905876, rs2285892, rs9894648, rs964288, rs663651, rs3744825, rs2290684, rs2114724, rs2228611, rs2241531, rs11672909, rs2228612, rs1049481, rs664684, rs2295454, rs2295765, rs4911231, rs7121, rs9608885, rs20552, rs2076577, rs2076578, rs5936062, rs6520618, rs2230018, rs20539, rs1264011, rs3088074 및 rs35268552로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 SNP를 분석하며;
(3) 대상의 조혈모세포 이식 후 미세잔존질환 및 키메리즘을 확인하는 것을 포함하는 조혈모세포 이식 후 혈액암 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

[도1]



[도2]

ABCA12	CBL	DNMT3A	GNAS	KMT2A	NCOR2	PHF12	RUNX1	TET2
ABL1	CBLB	EGFR	HIPK2	KMT2D	NF1	PHF6	RUNX1T1	TP53
ASXL1	CD101	EP300	IDH1	KRAS	NLRP1	PRPF40B	SETBP1	TP53BP1
ATM	CEBPA	ERG	IDH2	LAMB4	NOTCH1	PRPF8	SF3A1	U2AF1
ATRX	CREBBP	ETV6	INVS	MECOM	NPM1	PTPN11	SF3B1	U2AF2
ATXN7L1	CSF1R	EZH2	IRF1	MET	NRAS	RAD21	SMC1A	WT1
BCOR	CSF3R	FBXW7	JAK2	MLL3	NRD1	RAD50	SMC3	ZRSR2
BRAF	CTCF	FLT3	KDM2B	MLL5	NUP98	RINT1	SRSF2	
BRCC3	CUX1	GATA1	KDM6A	MN1	OCA2	ROBO1	STAG2	
CALR	DNMT1	GATA2	KIT	MPL	PDGFRA	ROBO2	TET1	

[도3a]

Target genes	Interval	Regions	Size	Coverage
ABCA12	chr2:215797358-216002931	34	7929	100.000
ABL1	chr9:133589707-133761070	12	3529	100.000
ASXL1	chr20:30946579-31025141	17	4720	99.873
ATM	chr11:108098352-108236235	62	9171	100.000
ATRX	chrX:76763829-77041487	34	7543	100.000
ATXN7L1	chr7:105248299-105517004	15	3132	100.000
BCOR	chrX:39909169-39937182	15	5348	100.000
BRAF	chr7:140426294-140624503	21	2379	100.000
BRCC3	chrX:154299803-154348425	11	1021	92.654
CALR	chr19:13049494-13054795	10	1294	100.000
CBL	chr11:119077128-119170491	16	2721	100.000
CBLB	chr3:105377814-105588232	20	3079	100.000
CD101	chr1:117544440-117576723	9	3066	100.000
CEBPA	chr19:33792344-33793425	1	1182	100.000
CREBBP	chr16:3777719-3929917	31	7368	98.846
CSF1R	chr5:149433632-149465990	22	3003	95.771
CSF3R	chr1:36931697-36945097	16	2698	100.000
CTCF	chr16:67644736-67671775	10	2184	100.000
CUX1	chr7:101459311-101926382	34	5433	100.000
DNMT1	chr19:10244343-10811559	43	5292	96.977
DNMT3A	chr2:25457148-25536853	25	2888	99.189
EGFR	chr7:55086971-55273310	31	4084	100.000
EP300	chr22:41489009-41574960	31	7245	100.000
ERG	chr21:39739557-39947624	12	1764	99.206
ETV6	chr12:11803062-12044535	10	1443	100.000
EZH2	chr7:148504738-148544390	21	2456	100.000
FBXW7	chr4:153244033-153332955	14	2618	100.000
FLT3	chr13:28578189-28674647	25	3004	100.000
GATA1	chrX:48649517-48652675	5	1346	100.000
GATA2	chr3:128199862-128205874	5	1443	100.000
GNA5	chr20:57415162-57485884	17	4096	100.000
HIPK2	chr7:139257673-139477422	16	3708	100.000
IDH1	chr2:209101803-209116275	8	1248	100.000
IDH2	chr15:90627498-90645622	11	1359	100.000
INVS	chr9:102866804-103062956	17	3395	99.028
IRF1	chr5:131819643-131825170	9	978	100.000
JAK2	chr9:5021988-5126791	23	3399	100.000
KDM2B	chr12:121867919-122018816	29	4276	100.000
KDM6A	chrX:44732798-44970656	31	4470	100.000
KIT	chr4:55524182-55604723	21	2931	100.000
KMT2A	chr11:118307228-118392887	38	12082	99.479
KMT2D	chr12:49415563-49449107	55	16682	99.424
KRAS	chr12:25362729-25398318	6	708	100.000
LAMB4	chr7:107664484-107763609	33	5507	96.459
MECOM	chr3:168802697-169381160	20	3816	97.642
MET	chr7:116335811-116436178	21	4359	99.014
MILL3	chr7:151833917-152132871	62	15030	99.741

[도3b]

Target genes	Interval	Regions	Size	Coverage
MLL5	chr7:104681400-104753780	27	5743	100.000
MN1	chr22:28146903-28196531	2	3963	100.000
MPL	chr1:43803520-43818443	12	1993	100.000
NCOR2	chr12:124809948-124979797	49	7734	99.289
NF1	chr17:29422226-29705949	63	9011	100.000
NLRP1	chr17:5405134-5487277	18	4493	97.930
NOTCH1	chr9:139390523-139440238	34	7668	100.000
NPM1	chr5:170814953-170837569	12	894	100.000
NRAS	chr1:115251156-115258781	4	570	100.000
NRD1	chr1:52254908-52344287	34	3696	99.026
NUP98	chr11:3692612-3803347	35	5567	100.000
OCA2	chr15:28000534-28327020	24	2573	100.000
PDGFRA	chr4:55106220-55161439	24	3450	98.174
PHF12	chr17:27233201-27278622	17	3519	100.000
PHF6	chrX:133511648-133559360	9	1207	100.000
PRPF40B	chr12:50017374-50037975	26	2682	100.000
PRPF8	chr17:1553953-1587865	42	7151	100.000
PTPN11	chr12:112856916-112942568	16	1822	98.024
RAD21	chr8:117859739-117878968	13	1896	100.000
RAD50	chr5:131893017-131978781	27	4211	95.559
RINT1	chr7:105172763-105207758	16	2417	98.428
ROBO1	chr3:78648063-79639061	34	5223	100.000
ROBO2	chr3:75986645-77695209	32	4862	100.000
RUNX1	chr21:36164432-36421196	11	1584	97.790
RUNX1T1	chr8:92972470-93115112	20	2350	98.596
SETBP1	chr18:42281312-42643663	6	4980	100.000
SF3A1	chr22:30730583-30752781	16	2382	100.000
SF3B1	chr2:198257027-198299723	27	4045	100.000
SMC1A	chrX:53407024-53449549	26	3882	100.000
SMC3	chr10:112327575-112364060	29	3654	100.000
SRSF2	chr17:74732243-74733242	2	666	100.000
STAG2	chrX:123156478-123234447	34	3861	100.000
TET1	chr10:70332096-70451571	11	6411	100.000
TET2	chr4:106111627-106197676	10	6165	100.000
TP53	chr17:7565257-7579912	14	1378	91.655
TP53BP1	chr15:43699581-43785241	31	6130	100.000
U2AF1	chr21:44513212-44527604	9	790	94.430
U2AF2	chr19:56186471-56185434	14	1541	100.000
WT1	chr11:32410604-32456891	11	1568	100.000
ZRSR2	chrX:15808619-15841365	12	1690	80.592

[도4a]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr1	36931658	36931838
	36931933	36932533
	36932781	36932961
	36933115	36933295
	36933372	36933612
	36933628	36933868
	36934717	36934897
	36935226	36935466
	36937020	36937260
	36937613	36937793
	36937795	36938035
	36938082	36938322
	36939009	36939249
	36939306	36939546
	36940975	36941275
	36944974	36945154
chr1	43803468	43803648
	43803715	43803955
	43804181	43804421
	43804940	43805240
	43805595	43805835
	43806000	43806240
	43812087	43812327
	43812413	43812653
	43814473	43814713
	43814904	43815144
chr1	52257840	52258020
	52254886	52255126
	52255194	52255374
	52256172	52256352
	52256526	52256706
	52257201	52257381
	52257653	52257833
	52257982	52258162
	52260092	52260332
	52260420	52260600
	52263881	52264121
	52266171	52266411
	52269440	52269680
	52271117	52271297
	52272435	52272615
	52274939	52275119
	52275894	52276134
	52277627	52277807
	52279643	52279823
	52280161	52280544
	52281932	52282112
	52283682	52283862
	52285418	52285598
	52287135	52287315
	52289276	52289516
	52290916	52291096
	52293414	52293594
	52299645	52299885
	52301753	52301933
	52301985	52302165
	52303105	52303345
	52305791	52305971
	52306079	52306259
	52343936	52344296

[도4b]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr1	115251125	115251305	NRAS
	115252149	115252389	
	115256389	115256629	
	115256635	115256815	
chr1	117544370	117544550	CD101
	117552451	117552671	
	117554169	117554589	
	117556010	117556430	
	117559693	117560113	
	117560769	117561189	
	117564189	117564609	
	117568118	117568538	
chr2	117576452	117576752	DNMT3A
	25457098	25457338	
	25458544	25458724	
	25459749	25459929	
	25461951	25462131	
	25463124	25463364	
	25463463	25463643	
	25464383	25464623	
	25466718	25466898	
	25466995	25467235	
	25467374	25467554	
	25468071	25468251	
	25468820	25469223	
	25469446	25469686	
	25469883	25470063	
	25470418	25470658	
	25470893	25471133	
	25472469	25472649	
	25474974	25475154	
	25497762	25498002	
	25498300	25498480	
	25505238	25505598	
	25522969	25523149	
	25536727	25536907	
chr2	198256985	198257225	SF3B1
	198257683	198257923	
	198260765	198261065	
	198262670	198262910	
	198263124	198263364	
	198263632	198263812	
	198264744	198264924	
	198264938	198265178	
	198265429	198265669	
	198266066	198266306	
	198266592	198266832	
	198266661	198266901	
	198267264	198267564	
	198267625	198267805	
	198268278	198268518	
	198269760	198269940	
	198269977	198270217	
	198272662	198272902	
	198273078	198273318	
	198274492	198274732	
	198281429	198281669	
	198283182	198283362	
	198283575	198283755	
	198285063	198285303	
	198285714	198285994	
	198288494	198288734	
	198299619	198299799	

[도4c]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr2	209101757	209101937	IOH1
	209103755	209103995	
	209104538	209104778	
	209106673	209106913	
	209108119	209108359	
	209110005	209110185	
	209113086	209113386	
	209116094	209116334	
chr2	215797321	215797501	ABCA12
	215798750	215798990	
	215802202	215802382	
	215807604	215807784	
	215809686	215809866	
	215812092	215812332	
	215813270	215813510	
	215813728	215813908	
	215815584	215815824	
	215818554	215818854	
	215819885	215820125	
	215821354	215821534	
	215822969	215823209	
	215823684	215823864	
	215831534	215831714	
	215833397	215833577	
	215834940	215835180	
	215838629	215838809	
	215839454	215839634	
	215840484	215840784	
	215842994	215843234	
	215843525	215843765	
	215845166	215845406	
	215846888	215847128	
	215848359	215848599	
	215851238	215851478	
	215852323	215852563	
	215853999	215854400	
	215855410	215855770	
	215862385	215862565	
	215865406	215865766	
	215866251	215866491	
	215868887	215869067	
	215872420	215872600	
	215875004	215875244	
	215876147	215876387	
	215876656	215876896	
	215880180	215880420	
	215882753	215882933	
	215884025	215884205	
	215884241	215884541	
	215890362	215890542	
	215891512	215891692	
	215896507	215896687	
	215901642	215901822	
	215910529	215910769	
	215914322	215914562	
	215917169	215917349	
	215919252	215919432	
	215928745	215928985	
	215940259	215940439	
	215976276	215976456	
	216002806	216002986	

[도4d]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr3	75986608	75986788
	77089876	77090056
	77147146	77147506
	77526523	77526763
	77530249	77530369
	77542343	77542583
	77571869	77572109
	77576469	77576649
	77595430	77595670
	77599934	77600174
	77607077	77607317
	77611752	77611932
	77612278	77612518
	77613516	77613696
	77614267	77614307
	77617414	77617654
	77623645	77623885
	77626582	77626822
	77629063	77629303
	77637872	77638112
	77644193	77644373
	77645717	77645957
	77651351	77651651
	77652028	77652268
	77656906	77657146
	77666645	77666945
	77671360	77671600
	77681595	77681835
	77683987	77684227
	77691807	77692107
	77693834	77694074
	77695116	77695296
chr3	78647969	78648149
	78649240	78649480
	78655856	78656216
	78663753	78663993
	78666777	78667197
	78676444	78676744
	78680262	78680502
	78683048	78683228
	78683533	78683773
	78684910	78685270
	78688828	78689068
	78695228	78695408
	78696701	78696881
	78700860	78701100
	78706219	78706459
	78708509	78708749
	78710175	78710415
	78711083	78711323
	78716995	78717235
	78717247	78717487
	78717578	78717758
	78719228	78719468
	78734861	78735101
	78737739	78737979
	78742343	78742523
	78763490	78763730
	78766373	78766613
	78766852	78767092
	78795851	78796091
	78987733	78988093
	79067493	79067673
	79174557	79174737
	79582150	79582330
	79638927	79639107

[도4e]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr3	105377793	105378093
	105389046	105389226
	105397224	105397464
	105400265	105400505
	105400516	105400696
	105404116	105404356
	105412294	105412474
	105420904	105421324
	105422804	105423044
	105438872	105439112
	105452798	105453038
	105455968	105456148
	105459286	105459526
	105464662	105464902
	105468498	105468678
	105470263	105470503
	105495192	105495432
	105572232	105572532
	105586224	105586464
	105588116	105588296
chr3	128199861	128200161
	128200597	128200837
	128202655	128202895
	128204560	128205220
	128205639	128205879
chr3	168802643	168802883
	168806759	168806999
	168807785	168808025
	168810697	168810937
	168812828	168813068
	168818623	168818863
	168819810	168820050
	168825636	168825876
	168830528	168830768
	168833158	168834538
	168838801	168839041
	168840321	168840561
	168845619	168845859
	168849177	168849357
	168861432	168861672
	168862695	168862875
	169098963	169099323
	169381051	169381231
chr4	55124863	55125043
	55127240	55127600
	55129828	55130128
	55131016	55131256
	55133421	55133661
	55133693	55133933
	55136767	55136947
	55138503	55138743
	55139680	55139920
	55140654	55140834
	55140953	55141193
	55143516	55143696
	55144027	55144207
	55144485	55144725
	55144933	55145113
	55146445	55146685
	55151505	55151685
	55151948	55152168
	55153562	55153742
	55154925	55155105
	55155138	55155318
	55156450	55156750
	55161245	55161485

[도4f]

배치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr4	55524124	55524304	KIT
	55541662	55541962	
	55544440	55544740	
	55545743	55545983	
	55546853	55570093	
	55573238	55573478	
	55575557	55575737	
	55589716	55589896	
	55591999	55592239	
	55593346	55593764	
	55593950	55594130	
	55594141	55594321	
	55595435	55595495	
	55597449	55597629	
	55597976	55598216	
	55599178	55599416	
	55602629	55602809	
	55602846	55603026	
55603303	55603483		
55604538	55604778		
chr4	106111544	106111724	TET2
	106135025	106136625	
	106143452	106143632	
	106163947	106164127	
	106164710	106164950	
	106180730	106180970	
	106182870	106183050	
	106190715	106190955	
	106193717	106194077	
	106196071	106196251	
chr4	153244016	153244316	FBXW7
	153245330	153245560	
	153247150	153247390	
	153249330	153249570	
	153250790	153250970	
	153251831	153252071	
	153253679	153253919	
	153258900	153259140	
	153268006	153268246	
	153269763	153269963	
	153271144	153271324	
	153273601	153273801	
	153303293	153303533	
	153332383	153332571	
chr5	131819584	131819824	BCL1
	131820001	131820241	
	131821293	131821473	
	131821883	131822123	
	131822193	131822601	
	131822613	131822853	
	131823477	131823757	
chr5	131825236	131825216	RAD50
	131892960	131893200	
	131894927	131895107	
	131911424	131911664	
	131914981	131915221	
	131915535	131915775	
	131923197	131923437	
	131923578	131923818	
	131924355	131924595	
	131925305	131925545	
	131926686	131927126	
	131927327	131927767	
	131930528	131930768	
	131931263	131931503	
	131933866	131934306	
	131933954	131934394	
	131940474	131940714	
	131944286	131944666	
131944721	131944961		
131944841	131945121		
131951638	131951878		
131953793	131953993		
131972761	131972961		
131973723	131973963		
131976310	131976550		
131977842	131978082		
131978754	131978994		

[도4g]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr5	149433570	149434038
	149434759	149434939
	149435554	149435962
	149436808	149436988
	149437020	149437200
	149439223	149439463
	149440389	149440569
	149441022	149441468
	149449410	149449650
	149449684	149449924
	149449986	149450166
	149452839	149453079
	149456798	149457038
	149457622	149457862
	149459606	149459906
	149460308	149460608
	149465875	149466055
chr5	170814891	170815071
	170817004	170817184
	170818278	170818458
	170818666	170818846
	170819676	170819956
	170819960	170820140
	170827176	170827356
	170827795	170827975
	170832266	170832446
	170833314	170833494
	170834650	170834830
	170837459	170837639
chr7	55208911	55209091
	55209934	55210174
	55210969	55211209
	55214245	55214485
	55218930	55219170
	55220207	55220387
	55221654	55221894
	55223490	55223670
	55224168	55224383
	55225310	55225490
	55227811	55228051
	55229137	55229377
	55231380	55231560
	55232931	55233171
	55236128	55236308
	55237998	55238238
	55238796	55238976
	55240475	55240666
	55241554	55241794
	55242373	55242553
	55248938	55249198
	55259369	55259609
	55260406	55260586
	55266362	55266602
	55267967	55268147
	55268844	55269084
	55269361	55269541
	55270183	55270483
	55272930	55273350

[도4h]

유지 정보			유지 정보
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		유지 정보
chr7	101439236	101439246	CUX1
	101439242	101439252	
	101439256	101439266	
	101439271	101439281	
	101439285	101439295	
	101439300	101439310	
	101439315	101439325	
	101439330	101439340	
	101439345	101439355	
	101439360	101439370	
	101439375	101439385	
	101439390	101439400	
	101439405	101439415	
	101439420	101439430	
	101439435	101439445	
	101439450	101439460	
	101439465	101439475	
	101439480	101439490	
	101439495	101439505	
	101439510	101439520	
	101439525	101439535	
	101439540	101439550	
	101439555	101439565	
	101439570	101439580	
	101439585	101439595	
	101439600	101439610	
	101439615	101439625	
	101439630	101439640	
	101439645	101439655	
	101439660	101439670	
	101439675	101439685	
	101439690	101439700	
	101439705	101439715	
	101439720	101439730	
chr7	104702377	104702387	MLL5
	104702392	104702402	
	104702407	104702417	
	104702422	104702432	
	104702437	104702447	
	104702452	104702462	
	104702467	104702477	
	104702482	104702492	
	104702497	104702507	
	104702512	104702522	
	104702527	104702537	
	104702542	104702552	
	104702557	104702567	
	104702572	104702582	
	104702587	104702597	
	104702602	104702612	
	104702617	104702627	
	104702632	104702642	
	104702647	104702657	
	104702662	104702672	
	104702677	104702687	
	104702692	104702702	
	104702707	104702717	
	104702722	104702732	
chr7	105172893	105172903	RINT1
	105172908	105172918	
	105172923	105172933	
	105172938	105172948	
	105172953	105172963	
	105172968	105172978	
	105172983	105172993	
	105172998	105173008	
	105173013	105173023	
	105173028	105173038	
	105173043	105173053	
	105173058	105173068	
	105173073	105173083	
	105173088	105173098	

[도4i]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr7	105248228	105248409	ATXN7L1
	105250922	105251102	
	105254147	105254807	
	105254808	105255288	
	105258211	105258571	
	105260587	105260827	
	105264497	105264737	
	105278777	105279077	
	105279884	105280084	
	105283276	105283576	
	105289916	105290096	
	105305503	105305743	
	105401776	105401956	
	105429011	105429191	
	105516201	105516381	
105516793	105517033	LAMB4	
107664433	107664673		
107667257	107667437		
107669444	107669684		
107671217	107671457		
107674601	107674841		
107677816	107678056		
107684148	107684388		
107688334	107688574		
107689753	107689993		
107692501	107692741		
107696054	107696294		
107698234	107698474		
107703208	107703448		
107704197	107704437		
107706165	107706405		
107706809	107707049		
107708412	107708652		
107710121	107710361		
107717328	107717568		
107718613	107718793		
107720018	107720258		
107732025	107732265		
107732731	107732971		
107735637	107735877		
107738817	107739057		
107743462	107743702		
107744883	107745123		
107746248	107746488		
107746895	107747075		
107748049	107748289		
107749542	107749782		
107752182	107752422		
107756407	107756647		
107763502	107763682		
chr7	116339101	116340361	MET
	116371697	116371937	
	116379950	116380190	
	116380872	116381112	
	116395368	116395608	
	116397451	116397631	
	116397639	116397879	
	116398473	116398713	
	116399347	116399587	
	116403092	116403332	
	116409639	116409929	
	116411509	116411749	
	116411852	116412092	
	116414829	116415169	
	116417392	116417572	
	116418800	116419040	
	116422006	116422186	
	116423320	116423560	
	116435656	116435896	
	116435939	116436179	

[도4j]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr7	139257667	139258147
	139259833	139260073
	139268460	139268820
	139281453	139281753
	139285132	139285372
	139288777	139289017
	139297888	139298128
	139299015	139299255
	139305107	139305347
	139311316	139311556
	139313651	139313831
	139315880	139316060
	139316289	139316529
	139415702	139416842
	139421741	139421921
	139477377	139477557
chr7	140426214	140426594
	140434353	140434593
	140439558	140439798
	140447140	140447320
	140449032	140449272
	140453043	140453223
	140453919	140454099
	140476679	140476919
	140477742	140477922
	140481324	140481524
	140482768	140483008
	140487275	140487455
	140494067	140494307
	140500131	140500311
	140501165	140501405
	140507720	140507900
	140507990	140508170
	140508653	140508833
	140514390	140514690
	140549871	140550051
chr7	148504677	148504857
	148506114	148506394
	148508351	148508531
	148507375	148507555
	148508674	148508854
	148511019	148511259
	148511948	148512188
	148512527	148512707
	148513732	148513912
	148514278	148514518
	148514938	148515238
	148516050	148516230
	148516643	148516823
	148523514	148523754
	148524216	148524396
	148525727	148526076
	148526759	148526999
	148529693	148529873
	148533882	148534122
	148543505	148543745
	148544241	148544421

[도4k]

Genomic regions overlapped by probes		염색체
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr7	151833872 151834052	MLL3
	151835808 151836048	
	151836217 151836397	
	151836727 151836907	
	151841761 151842001	
	151842188 151842428	
	151843831 151843871	
	151845107 151846247	
	151847848 151848128	
	151848476 151848716	
	151849764 151850004	
	151851042 151851282	
	151851320 151851560	
	151852948 151853188	
	151853240 151853480	
	151854807 151855047	
	151855932 151856172	
	151859179 151859419	
	151859849 151860089	
	151864236 151864476	
	151866212 151866392	
	151868297 151868477	
	151871181 151871361	
	151873255 151873435	
	151876814 151877214	
	151877789 151877969	
	151879590 151879770	
	151880029 151880269	
	151882589 151882769	
	151884333 151884573	
	151884745 151884985	
	151891043 151891419	
	151891468 151891708	
	151892952 151893132	
	151896333 151896573	
	151899963 151900203	
	151902140 151902340	
	151904328 151904568	
	151917593 151917833	
	151919028 151919208	
	151919822 151919882	
	151921061 151921301	
	151921490 151921730	
	151926927 151927167	
	151927365 151927445	
	151932849 151933049	
	151933152 151933332	
	151935761 151935941	
	151944985 151945165	
	151946909 151947089	
	151947904 151948084	
	151948979 151949219	
	151949595 151949835	
	151960077 151960257	
	151962088 151962328	
	151970750 151970990	
	152007013 152007193	
	152008836 152009076	
	152012202 152012442	
	152027638 152027878	
	152035625 152035805	
	152182670 152182910	
chr8	92972457 92972757	RUNX1T1
	92982860 92983100	
	92988078 92988356	
	92992066 92992246	
	92998332 92998572	
	92999007 92999247	
	93003841 93004141	
	93015492 93015672	
	93017312 93017552	
	93023184 93023364	
	93026777 93027077	
	93029402 93029737	
	93034886 93034967	
	93068146 93068326	
	93107207 93107447	
	93107538 93107778	
	93115043 93115223	

[도4]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr8	117859714	117859954	RAD21
	117861136	117861316	
	117862714	117863066	
	117864140	117864380	
	117864727	117864967	
	117866475	117866715	
	117868310	117868550	
	117868827	117869067	
	117869488	117869728	
	117870553	117870793	
	117874539	117874219	
	117875313	117875553	
	117878776	117879016	
chr9	5021980	5022220	JAK2
	5029724	5029964	
	5044371	5044551	
	5050638	5050878	
	5054543	5054903	
	5055638	5055818	
	5064841	5065081	
	5066643	5066823	
	5068994	5069234	
	5069888	5070108	
	5072438	5072678	
	5073651	5073831	
	5077396	5077636	
	5078254	5078494	
	5080184	5080424	
	5080487	5080727	
	5081672	5081912	
	5089648	5089888	
	5090387	5090627	
	5090704	5090944	
	5122972	5123152	
	5126299	5126479	
	5126647	5126827	
chr9	102866766	102866946	INVS
	102888827	102888827	
	102988310	102988550	
	102991905	102992145	
	103002311	103002551	
	103004816	103004996	
	103008863	103009103	
	103014522	103014762	
	103015183	103015423	
	103027065	103027245	
	103035131	103035371	
	103046593	103046833	
	103054606	103055326	
	103059193	103059433	
	103060216	103060456	
	103062812	103062992	
chr9	133589854	133589894	ABL1
	133710782	133710962	
	133729417	133729657	
	133730185	133730465	
	133738135	133738435	
	133747467	133747647	
	133748215	133748455	
	133750226	133750466	
	133753757	133753997	
	133755409	133755589	
	133755848	133756088	
	133759342	133761062	

[도4m]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr9	139390516	139392016	NOTCH1
	139391309	139393489	
	139393517	139395757	
	139395001	139395301	
	139396162	139396402	
	139396406	139396586	
	139396711	139396951	
	139397587	139397827	
	139399100	139399580	
	139399747	139400347	
	139400944	139401124	
	139401146	139401446	
	139401702	139401942	
	139402378	139402618	
	139402640	139402880	
	139403302	139403542	
	139404178	139404418	
	139405060	139405300	
	139405573	139405753	
	139407439	139407619	
	139407796	139408036	
	139408937	139409177	
	139409706	139409886	
	139409931	139410171	
	139410399	139410579	
	139411090	139411270	
	139412176	139412416	
	139412546	139412786	
	139413039	139413279	
	139413835	139414075	
	139417290	139417650	
	139418149	139418449	
	139438424	139438604	
	139440117	139440297	
chr10	70332092	70334012	TERT
	70360674	70360854	
	70404438	70406778	
	70411557	70411737	
	70412214	70412394	
	70428787	70427027	
	70432606	70432846	
	70441102	70441282	
	70442541	70442781	
chr10	70446108	70446468	SMC3
	70450557	70451577	
	112327491	112327671	
	112328643	112328823	
	112333393	112333573	
	112335036	112335216	
	112337124	112337304	
	112337542	112337722	
	112338334	112338514	
	112340630	112340810	
	112341648	112341828	
	112342269	112342449	
	112343103	112343343	
	112343539	112343779	
	112343927	112344167	
	112349337	112349517	
	112349609	112349789	
	112350129	112350369	
	112350699	112350939	
	112352785	112353025	
	112356111	112356351	
	112357852	112358092	
	112359370	112359610	
	112360180	112360340	
	112360743	112360923	
112361368	112361608		
112361709	112361949		
112362207	112362447		
112362551	112362791		
112362904	112363084		
112363934	112364114		

[도4n]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr11	3692538	3692718	NUP98
	3697377	3697617	
	3697704	3698013	
	3700583	3700980	
	3704400	3704700	
	3707193	3707433	
	3712527	3712767	
	3714413	3714653	
	3716637	3716877	
	3720301	3720541	
	3721834	3722074	
	3723665	3724145	
	3726387	3726627	
	3727645	3727885	
	3733745	3733985	
	3735016	3735256	
	3740390	3740830	
	3741901	3742081	
	3744385	3744685	
	3746300	3746480	
	3752593	3752833	
	3756334	3756574	
	3765688	3765928	
	3774501	3774681	
	3781650	3781890	
	3784080	3784320	
	3789761	3790001	
	3792956	3793196	
	3794825	3795005	
	3797061	3797301	
	3800070	3800310	
	3800346	3800526	
	3803219	3803399	
chr11	32410544	32410784	WT1
	32413473	32413653	
	32414166	32414346	
	32417737	32417997	
	32421451	32421631	
	32437970	32438150	
	32439069	32439249	
	32449462	32449642	
	32449983	32450223	
	32452018	32452198	
	32456244	32456484	
	32456505	32456925	

[illegible]

[도4p]

chromosome	Genomic regions overlapped by probes		유전자
chr11	1190277071	1190777251	CBL
	1191031121	1191032431	
	1191422397	1191422637	
	1191445335	1191447775	
	1191454822	1191457722	
	1191468355	1191468895	
	1191484420	1191486000	
	1191488211	1191490561	
	1191492551	119149441	
	1191554324	119155864	
	1191558777	1191562997	
	1191565118	1191568098	
	1191677555	1191677775	
	1191680352	1191682332	
	1191690138	1191692178	
	1191701077	1191704997	
chr12	118039837	11803167	ETV6
	119043338	119055568	
	119050335	119052775	
	119033115	119034295	
	12006307	12006547	
	12002330	120024630	
	12007329	12007509	
	12038819	12038999	
	12049837	12044017	
	12044414	12044594	
chr12	25362696	25362876	KRAS
	25368344	25368524	
	25378507	25378727	
	25380736	25380976	
	25388090	25388239	
chr12	25398174	25398354	KMT2D
	26215518	26215698	
	26215789	26215969	
	26216009	26216189	
	26216385	26216565	
	26216325	26216780	
	26219834	26221134	
	26221529	26221977	
	26222555	26222795	
	26222811	26223051	
	26223131	26223371	
	26224022	26224262	
	26224347	26224587	
	26224625	26224865	
	26224928	26225168	
	26226289	26226529	
	26226777	26227017	
	26226906	26227146	
	26227317	26227557	
	26227676	26227916	
	26228135	26228375	
	26228316	26228556	
	26228536	26228776	
	26228888	26229128	
	26229489	26229729	
	26229952	26230192	
	26230482	26230722	
	26230772	26231012	
	26231246	26231486	
	26231642	26231882	
	26232095	26232335	
	26232623	26232863	
	26233088	26233328	
	26233771	26234011	
	26234444	26234684	
	26234855	26235095	
	26235317	26235557	
	26235651	26235891	
	26236054	26236294	
	26236582	26236822	
	2623709	26237339	
	26237406	26237646	
	26237854	26238094	
	26238448	26238688	
	26238957	26239197	
	26239599	26239839	
	26240058	26240298	
	26240594	26240834	
	26241136	26241376	
	26241721	26241961	
	26242454	26242694	
	26243032	26243272	
	26243625	26243865	
	26244092	26244332	

[도4q]

유지 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr12	50017284	50017464
	50024277	50024457
	50025135	50025315
	50025565	50025745
	50026352	50026532
	50026560	50026740
	50026761	50026941
	50027149	50027321
	50027651	50027831
	50028056	50028242
	50028843	50029043
	50029111	50029291
	50029580	50029820
	50030445	50030645
	50031219	50031399
	50031471	50031651
	50031658	50031838
	50031966	50032156
	50032120	50032300
	50032664	50032844
chr12	50032972	50033172
	50037414	50037584
	50037595	50037835
	50037838	50038018
	112856782	112856982
	112864030	112864230
	112868098	112868338
	112869914	1128691214
	1128692335	1128692515
	1128693720	1128693900
	112910816	112910996
	112915404	112915584
chr12	112915619	112915839
	112916823	112917003
	112924337	112924437
	112926190	112926370
	112926783	112927023
	112939913	112940093
	112942443	112942623
	121867852	121868032
	121868061	121868301
	121877648	121877888
	121878576	121878816
	121878834	121879074
chr12	121879921	121880401
	121880487	121880967
	121880723	121880923
	121881449	121881629
	121881794	121882094
	121882205	121882385
	121883029	121883269
	121890914	121891154
	121932214	121932514
	121947330	121947910
	121951021	121951261
	121954508	121954388
	121954509	121954689
	121958795	121958935
	121962406	121962586
	121970667	121970907
	121972358	121972538
	121986744	121986924
	121987331	121987571
	122012384	122012564
	122013634	122013814
	122016658	122016898
	122017433	122017613
	122017896	122018076
	122018633	122018873

[도4r]

위치 정보			
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		유전자
chr12	124809918	124810158	NCOR2
	124810700	124810940	
	124811946	124812186	
	124813563	124813743	
	124815327	124815507	
	124816818	124817058	
	124817690	124817870	
	124818960	124819200	
	124819633	124819873	
	124819983	124820223	
	124821272	124821752	
	124824564	124824684	
	124824725	124825034	
	124825102	124825342	
	124826344	124826644	
	124827541	124827781	
	124829139	124829499	
	124831102	124831402	
	124832323	124832503	
	124832669	124832909	
	124835087	124835327	
	124838600	124838780	
	124838985	124839165	
	124839343	124839523	
	124839945	124840185	
	124841149	124841389	
	124846637	124846877	
	124848164	124848404	
	124856561	124857161	
	124862738	124862978	
	124870241	124870481	
	124873163	124873343	
	124882605	124882785	
	124885012	124885252	
	124886823	124887003	
	124904461	124904641	
	124906983	124907163	
	124911136	124911376	
	124914115	124914295	
	124915124	124915364	
	124922418	124922598	
	124934296	124934476	
	124941589	124941769	
	124950685	124950865	
	124957467	124957707	
	124968110	124968350	
	124970930	124971170	
	124979654	124979834	
chr13	28578129	28578369	FLT3
	28588551	28588731	
	28589253	28589433	
	28589692	28589872	
	28592540	28592780	
	28597430	28597670	
	28598948	28599128	
	28599455	28599635	
	28601181	28601421	
	28602279	28602459	
	28607985	28608580	
	28609000	28609840	
	28610035	28610215	
	28611283	28611463	
	28622375	28622615	
	28623477	28623717	
	28623721	28623961	
	28624175	28624415	
	28626626	28626866	
	28631451	28631631	
	28635984	28636224	
	28644568	28644808	
	28674535	28674715	

[도4s]

위치 정보		유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes	
chr15	28000465	28000665
	28090061	28090241
	28096484	28096664
	28116261	28116441
	28116948	28117128
	281171216	281171456
	28195592	28195772
	28196893	28197073
	28200242	28200422
	28202687	28202927
	28211780	28212020
	28228439	28228679
	28230151	28230391
	28231670	28231850
	28234689	28234869
	28235667	28235847
	28239878	28240118
	28261200	28261380
	28263502	28263742
	28267592	28267772
	28269929	28270109
	28272990	28273230
	28277169	28277349
	28326786	28327026
chr15	43699554	43699794
	43700093	43700333
	43701074	43701314
	43701801	43701981
	43704827	43705007
	43705304	43705544
	43706186	43706366
	43707779	43708019
	43708398	43708638
	43712477	43712657
	43713177	43713417
	43713977	43714337
	43720169	43720409
	43724363	43724603
	43730477	43730657
	43733862	43733842
	43738560	43738800
	43739013	43739193
	43739465	43739705
	43748062	43748442
	43762039	43762279
	43766827	43767007
	43767707	43767947
	43769753	43769993
	43771539	43771779
	43772013	43772253
	43772969	43773149
	43773165	43773345
	43783818	43783998
	43784156	43784336
	43784453	43784693
	43785147	43785327
chr15	90627451	90627631
	90628003	90628183
	90628191	90628371
	90628472	90628652
	90630299	90630539
	90630618	90630858
	90631542	90632018
	90633673	90633913
	90634740	90634920
	90645474	90645654

[도4t]

위치 정보			
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		유전자
chr16	3777699	3778419	CREBBP
	3778449	3779889	
	3781183	3781483	
	3781685	3781845	
	3781908	3782088	
	3786000	3786240	
	3786613	3786853	
	3788526	3788706	
	3789529	3789769	
	3790354	3790594	
	3794838	3795078	
	3795226	3795406	
	3799565	3799745	
	3801677	3801857	
	3807242	3807422	
	3807809	3808049	
	3808823	3809003	
	3817695	3817935	
	3819144	3819384	
	3820568	3820808	
	3823704	3823944	
	3824511	3824751	
	3827507	3827687	
	3827977	3828217	
	3828669	3828849	
	3830685	3830925	
	3831165	3831345	
	3832655	3832955	
	3841948	3842188	
	3843356	3843656	
	3860571	3860811	
	3900293	3901013	
chr16	67644705	67645545	CTCF
	67645818	67646658	
	67650594	67652834	
	67654539	67654779	
	67655299	67655539	
	67660417	67660657	
	67662243	67662483	
	67663248	67663488	
chr17	67670553	67670793	PRPF8
	67671562	67671802	
	1553953	1554253	
	1554382	1554632	
	1554657	1555131	
	1556786	1557036	
	1557070	1557310	
	1558020	1558860	
	1559652	1559892	
	1559908	1560088	
	1561480	1561720	
	1561818	1562058	
	1562026	1562866	
	1563094	1563334	
	1563678	1563918	
	1563936	1564176	
	1564251	1564491	
	1564512	1564752	
	1564874	1565114	
	1565173	1565475	
	1576342	1576522	
	1576635	1576875	
	1576992	1577232	
	1577784	1577974	
	1578419	1578659	
	1578889	1579129	
	1579164	1579404	
	1579462	1579702	
	1579781	1580021	
	1580247	1580487	
	1580803	1581043	
	1581770	1582010	
	1582025	1582205	
	1582283	1582525	
	1582554	1582754	
	1582877	1583117	
	1583982	1584396	
	1584757	1584997	
	1585102	1585342	
	1585384	1585624	
	1586790	1587030	
	1587742	1587922	

[도4u]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr17	5405072	5405252	NLRP1
	5418053	5418413	
	5418724	5418904	
	5421016	5421256	
	5424146	5424386	
	5424824	5425124	
	5433792	5434032	
	5436102	5436342	
	5437172	5437352	
	5440125	5440305	
	5442699	5442939	
	5445141	5445381	
	5456670	5456910	
	5461640	5463380	
	5485160	5485400	
	5485957	5486197	
	5486991	5487291	
chr17	7572877	7573057	TP53
	7573889	7574069	
	7576568	7576748	
	7576799	7577206	
	7577463	7577643	
	7578142	7578322	
	7578342	7578582	
	7579300	7579600	
	7579665	7579965	
chr17	27233187	27233547	PHF12
	27233822	27234062	
	27234558	27234738	
	27235759	27235939	
	27237039	27237399	
	27238072	27238477	
	27239464	27240304	
	27240855	27241095	
	27244264	27244504	
	27246106	27246346	
	27248645	27248885	
	27250913	27251333	
	27255954	27254134	
	27277053	27277413	
	27277855	27278035	
	27278433	27278673	

[도4w]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr17	29422297	29422477	NF1
	29482952	29483192	
	29485979	29486159	
	29490178	29490418	
	29496871	29497051	
	29508383	29508563	
	29508675	29508855	
	29509484	29509724	
	29527406	29527646	
	29527995	29528235	
	29528375	29528555	
	29533203	29533443	
	29541415	29541655	
	29543989	29544169	
	29548796	29548976	
	29548982	29549162	
	29550403	29550643	
	29552070	29552310	
	29553427	29553727	
	29554182	29554362	
	29554492	29554672	
	29556022	29556202	
	29556802	29557042	
	29557218	29557458	
	29557811	29557991	
	29559068	29559248	
	29559688	29559928	
	29560005	29560245	
	29562589	29562829	
	29562897	29563077	
	29573949	29574189	
	29579896	29580076	
	29584630	29584810	
	29585320	29585560	
	29586008	29586188	
	29587339	29587579	
	29588681	29588921	
	29592211	29592391	
	29626485	29626665	
	29652813	29653293	
	29654506	29654806	
	29657294	29657534	
	29661624	29661804	
	29661832	29662072	
	29663300	29663540	
	29663642	29663942	
	29664372	29664612	
	29664776	29664956	
	29664982	29665222	
	29665682	29665862	
	29667472	29667712	
	29669969	29670209	
	29678116	29678356	
	29677148	29677388	
	29679233	29679473	
	29683418	29683658	
	29683922	29684162	
	29684246	29684426	
	29685448	29685688	
	29685919	29686099	
	29687496	29687736	
	29694179	29694359	
	29700981	29701221	
	29705837	29706017	
chr17	74732214	74732574	SRSF2
	74732851	74733271	

[도4x]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr18	42281284	42281824	SETBP1
	42449131	42449311	
	42456503	42456723	
	42529835	42533315	
	42618414	42618654	
	42643026	42643426	
chr19	42643475	42643715	DNMT1
	10244269	10244449	
	10244847	10245027	
	10246291	10246531	
	10246759	10246999	
	10247733	10247973	
	10248476	10248716	
	10249077	10249317	
	10250302	10250542	
	10250712	10251012	
	10251400	10251640	
	10251732	10251912	
	10252679	10252919	
	10254432	10254672	
	10256993	10257233	
	10259496	10259736	
	10260110	10260350	
	10260496	10260676	
	10262027	10262267	
	10262384	10262564	
	10264941	10265181	
	10265235	10265475	
	10265536	10265776	
	10266484	10266664	
	10267035	10267215	
10270298	10270806		
10270986	10271166		
10273293	10273473		
10273928	10274108		
10277227	10277407		
10278932	10279112		
10283717	10283897		
10284473	10284653		
10286164	10286344		
10287915	10288095		
10291015	10291255		
10291417	10291597		
10292644	10292824		
10305492	10305732	CALR	
13049448	13049628		
13049908	13050088		
13050223	13050463		
13050823	13051003		
13051041	13051281		
13051321	13051501		
13051509	13051749	CEBPA	
13054306	13054623		
13054679	13054865		
33792228	33792588		
33792639	33792759		
chr19	33792810	33792930	CEBPA
	33793062	33793182	
	33793203	33793443	
	56166404	56166584	
56170192	56170372		
56170523	56170763		
56171474	56171654		
56171843	56172023		
56172337	56172577		
56173061	56173241		
56173835	56174015		
56174920	56175160		
56179822	56180216		
56180407	56180587		
56180783	56181083		
56185246	56185486		

[도4y]

위치 정보			유전자	
chromosome	Genomic regions overlapped by probes			
chr20	30946516	30946696	ASXL1	
	30947481	30947661		
	30954137	30954317		
	30955440	30955620		
	30956780	30956960		
	30959879	30960059		
	31015870	31016266		
	31017097	31017277		
	31017659	31017899		
	31018872	31019052		
	31019085	31019325		
	31019343	31019523		
	31020645	31020825		
	31021073	31021733		
	31022217	31025157		
chr20	57415140	57415920	GNAS	
	57428304	57430304		
	57430565	57430745		
	57466790	57466910		
	57470612	57470792		
	57473927	57474107		
	57474916	57475096		
	57478521	57478876		
	57480396	57480576		
	57484153	57484333		
	57484351	57484918		
	57484950	57485190		
	57485332	57485512		
	57485690	57485930		
	chr21	36164429		36164909
36171558		36171798		
36193888		36194068		
36206682		36206922		
36231732		36231912		
36252811		36253051		
36259124		36259424		
36261913		36262093		
36265150		36265330		
36421077		36421257		
chr21	39755314	39755854	ERG	
	39762850	39763030		
	39763518	39763698		
	39764182	39764422		
	39772275	39772575		
	39774428	39774608		
	39775409	39775649		
	39795287	39795527		
	39817315	39817555		
	39870205	39870385		
chr21	39947514	39947694	U2AF1	
	44513105	44513285		
	44513290	44513470		
	44514536	44514951		
	44515506	44515686		
	44515738	44515918		
	44520505	44520685		
chr22	44521418	44521598	MN1	
	44524378	44524558		
	28146873	28147113		
	28192735	28194895		
	28194961	28195441		
	28195490	28195610		
	28195642	28198542		

[도4z]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chr22	30730543	30730723	SF3A1
	30731401	30731581	
	30731601	30731781	
	30732671	30733211	
	30733662	30733902	
	30734750	30735050	
	30735059	30735299	
	30736157	30736397	
	30736652	30736832	
	30737657	30737897	
	30738103	30738460	
	30738740	30738920	
	30740900	30741200	
	30742264	30742524	
	30748880	30749120	
chr22	41532659	41532839	EP300
	41548965	415489145	
	41513177	41513837	
	41521835	41522075	
	41523471	41523771	
	41525860	41526040	
	41527384	41527664	
	41531773	41531953	
	41533605	41533845	
	41536112	41536292	
	41537018	41537258	
	41542669	41542849	
	41543805	41543985	
	41544990	41545230	
	41545743	41546223	
	41547806	41548048	
	41548161	41548401	
	41550967	41551147	
	41553172	41553412	
	41554369	41554549	
	41556595	41556775	
	41558664	41558844	
	41560005	41560185	
	41562546	41562726	
	41564407	41564647	
	41564677	41564917	
	41565473	41565653	
	41566372	41566612	
	41568464	41568704	
	41569587	41569827	
	41572241	41572541	
41572758	41572978		
chrX	15808548	15808728	ZKSLR2
	15809006	15809186	
	15817945	15818125	
	15821774	15821954	
	15826284	15826464	
	15827291	15827471	
	15833786	15834026	
	15836647	15836827	
	15838294	15838474	
chrX	15840829	15841420	BCOR
	39909116	39909296	
	39911357	39911657	
	39913094	39913334	
	39913457	39913637	
	39914573	39914813	
	39916370	39916610	
	39921368	39921668	
	39921981	39922341	
	39922852	39923212	
	39923570	39923870	
	39930198	39930438	
	39930826	39931066	
	39931577	39931817	
	39934655	39934835	
	39937049	39937229	

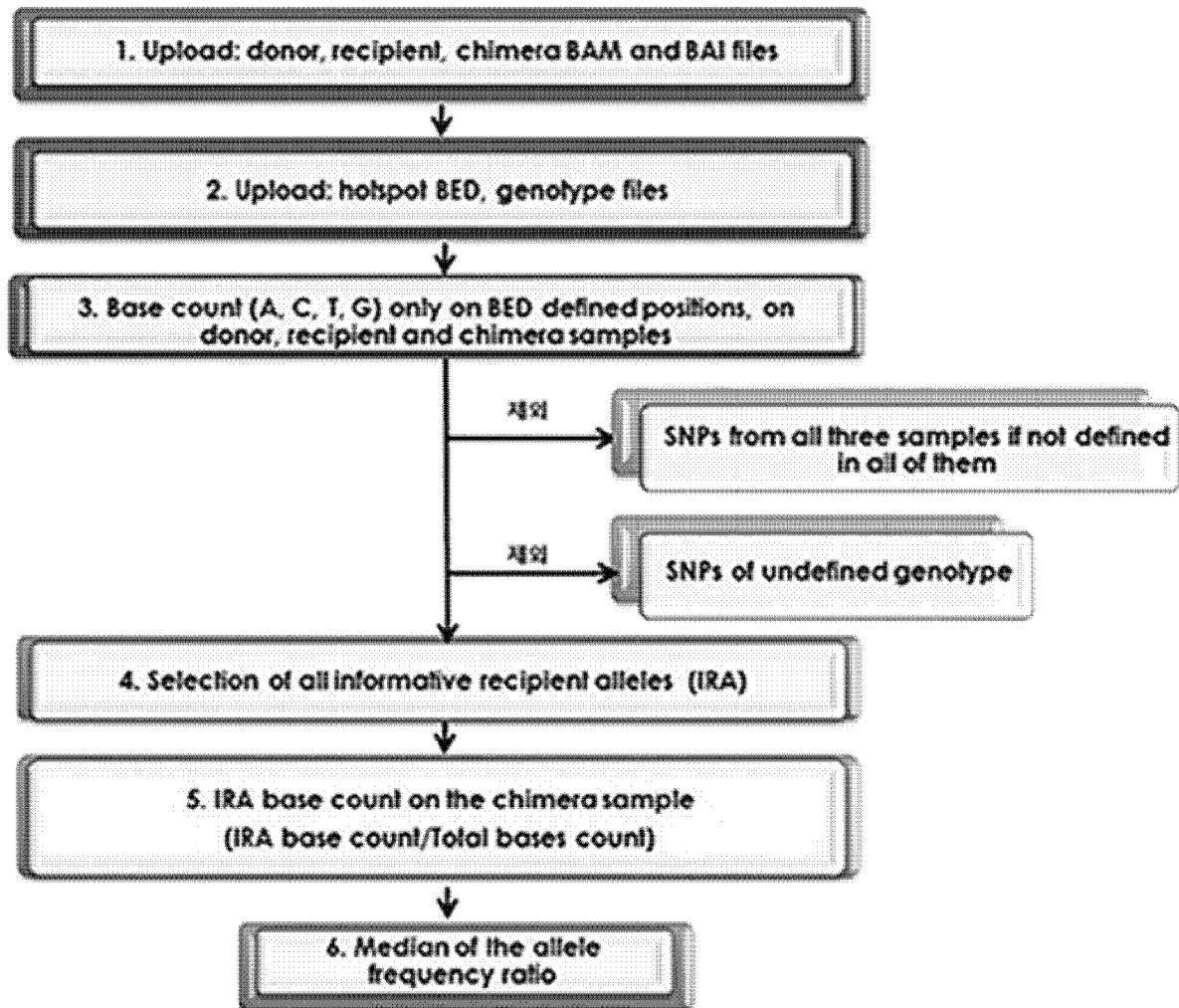
[도4aa]

위치 정보			유전자
chromosome	Genomic regions overlapped by probes		
chrX	44732659	44733008	KDM6A
	44733111	44733291	
	44820492	44820672	
	44833845	44834025	
	44870144	44870324	
	44879794	44880034	
	44894112	44894292	
	44896826	44897006	
	44910910	44911090	
	44913016	44913256	
	44918209	44918389	
	44918481	44918721	
	44919213	44919453	
	44919811	44920051	
	44920526	44920706	
	44921852	44922032	
	44922654	44923074	
	44928822	44929602	
	44935886	44936126	
	44937607	44937787	
	44938373	44938613	
	44941762	44942086	
	44942658	44942898	
	44945076	44945256	
	44948961	44949201	
	44949918	44950158	
	44965832	44966012	
	44966597	44966837	
44969288	44969528		
44970551	44970731		
chrX	48649506	48649746	GATA1
	48650229	48650649	
	48650682	48650922	
	48651521	48651761	
	48652197	48652677	
chrX	53406975	53407155	SMC1A
	53407505	53407685	
	53407883	53408063	
	53409108	53409348	
	53409383	53409623	
	53409975	53410215	
	53421662	53421842	
	53423103	53423343	
	53423344	53423584	
	53426451	53426691	
	53430460	53430640	
	53430676	53430856	
	53431863	53432103	
	53432129	53432369	
	53432394	53432634	
	53432675	53432915	
	53433976	53436216	
	53436302	53436482	
	53438660	53438900	
	53438923	53439223	
	53439692	53439872	
	53439952	53440132	
	53440163	53440403	
	53441672	53441852	
	53441903	53442143	
	53448785	53449025	
	53449404	53449584	

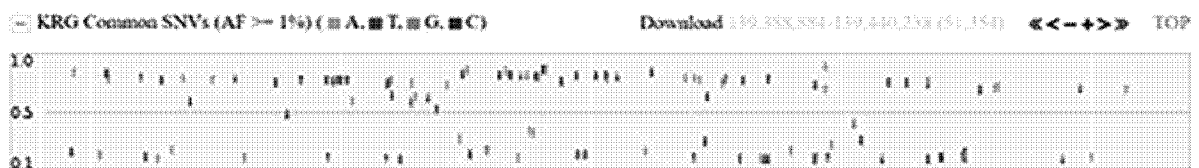
[도4bb]

chromosome	Genomic regions overlapped by probes		유전자
chrX	76763817	76764117	ATRK
	76776209	76776449	
	76776588	76777018	
	76777683	76777923	
	76778684	76778924	
	76812898	76813138	
	76814106	76814346	
	76829678	76829858	
	76845265	76845445	
	76849122	76849362	
	76854830	76855070	
	76855154	76855334	
	76855647	76856087	
	76871864	76872044	
	76872649	76872829	
	76874241	76874481	
	76875811	76876051	
	76888263	76888503	
	76890004	76890244	
	76890549	76890789	
	76891356	76891596	
	76907623	76907863	
	76909248	76909488	
	76911688	76911928	
	76918838	76919078	
	76920080	76920320	
	76931666	76931906	
	76936999	76937239	
	76938300	76938540	
	76940561	76940801	
	76942275	76942515	
	76948342	76948582	
	76952008	76952248	
	76953006	76953246	
	76953999	76954239	
	76972573	76972813	
	77041387	77041627	
chrX	123156409	123156589	STAG2
	123156638	123156818	
	123160296	123160476	
	123164772	123164952	
	123171334	123171514	
	123176346	123176526	
	123178695	123178875	
	123181159	123181339	
	123182801	123182981	
	123183977	123184157	
	123184639	123184819	
	123185137	123185317	
	123189841	123190021	
	123191681	123191861	
	123195042	123195222	
	123195599	123195779	
	123196707	123196887	
	123196920	123197100	
	123197679	123197859	
	123198670	123198850	
	123200001	123200181	
	123202349	123202529	
	123204665	123204845	
	123210131	123210311	
	123211767	123211947	
	123215183	123215363	
	123217274	123217454	
	123220388	123220568	
	123224999	123225179	
	123226668	123226848	
	123227610	123227790	
	123229170	123229350	
	123234345	123234525	
chrX	133511596	133511836	PHF6
	133511995	133512175	
	133527277	133527457	
	133527870	133528050	
	133547482	133547662	
	133547804	133548044	
	133549028	133549268	
	133551147	133551387	
chrX	154350175	154350415	BRCC3
	154359818	154359998	
	154360578	154360798	
	154361584	154361764	
	154365474	154365694	
	154366833	154367073	
	154377469	154377649	
	154378898	154379178	

[도5]



[도6]



[도7]

Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB	Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB	Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB
1	369370.59	rs2917981	0.393182	3	1282049.51	rs2335052	0.395498	7	10471751.7	rs2240455	0.680909
1	11756081.8	rs2736908	0.500000	3	1282058.60	rs1573858	0.608521	7	10474184.2	rs10953458	0.275455
2	254555.45	rs2304429	0.296364	4	5552430.4	rs699020	0.414545	7	10474205.4	rs11974329	0.632727
2	254634.83	rs2289195	0.257727	4	1061551.85	rs12498609	0.205000	7	10774366.4	rs402119	0.200000
2	2546950.2	rs2276595	0.252058	4	10619609.2	rs2647243	0.592727	7	10774502.9	rs2074748	0.213182
2	2546991.3	rs2276599	0.565909	4	1061969.51	rs2454206	0.212727	7	10774625.9	rs420753	0.405636
2	19825779.5	rs4585	0.644091	4	1532520.61	rs10033601	0.438103	7	14850883.3	rs2072407	0.651818
2	19826214.6	rs16865262	0.302727	5	13181979.8	rs2070731	0.242273	7	14854352.5	rs10274535	0.647273
2	19826517.3	rs788017	0.617727	5	131819800	rs2070730	0.243636	7	15184239.7	rs2240819	0.216238
2	19826552.6	rs788016	0.608182	5	13182205.5	rs9252762	0.243636	7	15188968.3	rs74483926	0.219091
2	19826330.5	rs788023	0.602273	5	13182207.2	rs2070724	0.243182	7	15187385.3	rs6464211	0.323151
2	21582001.3	rs10498027	0.214545	5	13182222.4	rs9252761	0.244091	7	15187449.8	rs10252623	0.218650
2	21583341.5	rs4473925	0.200000	5	1494357.59	rs216136	0.388636	7	151945140	rs7648310	0.411818
2	21586557.5	rs10498030	0.361818	5	1494371.90	rs216138	0.639871	9	5050706	rs2230722	0.238182
2	21590177.4	rs17501837	0.469091	5	1494501.32	rs10079250	0.321818	9	5090934	rs2274649	0.234545
2	21592897.2	rs1523721	0.744091	5	1494568.11	rs3829987	0.230909	9	13375398.0	rs35445683	0.597273
3	776542.22	rs6821735	0.212727	5	1494576.78	rs2228422	0.208636	9	13376063.5	rs1056171	0.597273
3	7870090.1	rs2795555	0.274920	5	1494603.43	rs17632007	0.212219	9	13376100.1	rs24001282	0.597273
3	787090.44	rs6829907	0.220000	5	1708198.87	rs3830035	0.595909	9	13940745.2	rs3812608	0.487942
3	787173.43	rs2271151	0.273727	5	17082002.4	rs3830036	0.598636	9	13940793.2	rs2229971	0.782958
3	787379.62	rs967454	0.205909	7	5521434.8	rs2072454	0.367727	10	7033258.0	rs10823229	0.380455
3	787940.78	rs2304503	0.214091	7	5522165.5	rs4947986	0.648714	10	703326.72	rs12773594	0.221364
3	10538915.3	rs11713094	0.226688	7	5522925.5	rs2227983	0.589132	10	703328.62	rs12221107	0.202727
3	10542284.4	rs2305037	0.770000	7	5523887.4	rs2227984	0.608909	10	11234359.1	rs11195199	0.307878
3	10543895.7	rs2208036	0.233923	7	5523887.4	rs2227984	0.608909	11	3714489	rs1875	0.277727
3	10543902.6	rs2305035	0.218650	7	5526891.6	rs2293347	0.337727	11	3241077.4	rs1799937	0.691318
Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB	Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB	Chr	Coordinate	dbSNP ID	KRGDB
11	324179.45	rs16754	0.671222	13	2630982.5	rs2491227	0.700161	19	102517.47	rs2290684	0.355000
11	324565.62	rs1799925	0.446818	13	2651018.3	rs2491231	0.698553	19	102652.48	rs2114724	0.640000
11	10822548.3	rs664982	0.442727	13	2652429.4	rs1932437	0.755455	19	102670.77	rs2228611	0.555909
12	120065.44	rs17210957	0.400000	13	2657462.8	rs12872889	0.250000	19	102710.24	rs2241531	0.420909
12	494245.34	rs11168830	0.290000	15	2609653.8	rs1800419	0.403636	19	102711.41	rs11672909	0.382273
12	494259.78	rs2741622	0.360932	15	2619703.7	rs1800414	0.539091	19	102733.72	rs2228612	0.344091
12	494340.74	rs10747559	0.282958	15	2623577.3	rs1800404	0.444091	19	130547.81	rs1049481	0.780000
12	494445.45	rs2241726	0.331994	15	4372019.7	rs650239	0.371818	19	561809.68	rs617073	0.714818
12	12187865.9	rs1064951	0.389091	15	4372464.6	rs2602141	0.451818	19	561852.50	rs664684	0.572727
12	12188052.0	rs3751131	0.359091	15	4374830.4	rs890367	0.453182	20	308542.98	rs2295454	0.714091
12	12188184.8	rs10849855	0.390455	15	4376219.6	rs689547	0.450909	20	310190.24	rs2295765	0.748182
12	12482001.3	rs1106317	0.404091	15	4376777.4	rs660191	0.453182	20	310242.74	rs4911231	0.714545
12	12482169.6	rs2229542	0.420909	15	4378447.5	rs2439831	0.445000	20	574788.07	rs7121	0.553859
12	12482659.8	rs2230942	0.322273	15	9062761.6	rs10147683	0.245000	22	307381.61	rs6608585	0.785000
12	12482923.4	rs1263992	0.526818	17	542807.7	rs11631270	0.234545	22	415510.39	rs20552	0.772273
12	12482925.5	rs1244085	0.403182	17	54871.64	rs684367	0.637727	22	415684.80	rs2076577	0.631029
12	12483247.4	rs1244085	0.765909	17	757947.2	rs1042522	0.618756	22	415695.09	rs2076578	0.535370
12	12483677.4	rs6817108	0.402727	17	757980.1	rs1642785	0.573151	X	158366.48	rs5936062	0.549091
12	12483915.0	rs2271142	0.403636	17	2948615.2	rs2952976	0.520909	X	399329.07	rs520618	0.582727
12	12483916.5	rs2271141	0.400909	17	2950877.5	rs1801052	0.528135	X	449290.77	rs2230018	0.376206
12	12485666.0	rs2741513	0.219545	17	2954143.7	rs2905876	0.529743	X	449385.63	rs20539	0.373794
12	12488524.9	rs2293514	0.711818	17	2955348.5	rs2285892	0.583000	X	534495.68	rs1254011	0.431384
12	12496824.9	rs747443	0.541818	17	2965329.3	rs9894548	0.45692	X	749379.63	rs2088074	0.459091
13	285592.57	rs4073630	0.384244	17	2967924.6	rs664285	0.342444	X	769405.34	rs35268552	0.455909
13	285925.45	rs17086226	0.271818	18	4245665.3	rs663651	0.472727				
13	286079.89	rs2491223	0.695338	18	4253260.6	rs3744825	0.301447				

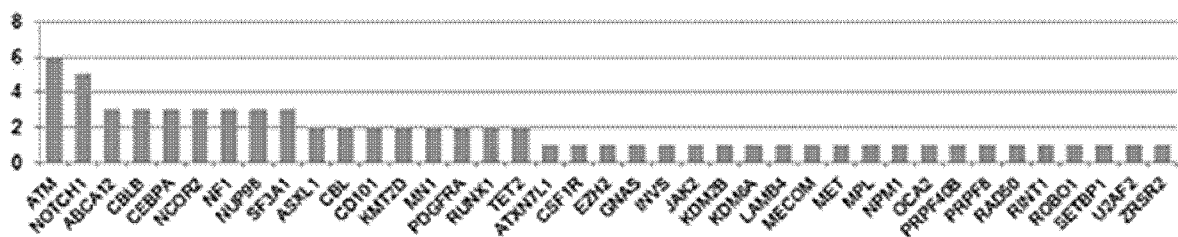
[도8a]

Marker number	Gene	Chr	Coordinate	dbSNP ID	ExAC (Total)	ExAC (East Asian)	KRGOB	Ref	Alt	Readdepth (mean $\pm$ SD)	NBE	NME
1	CD101	1	117560818	rs3736908	0.35	0.61	0.52	A	G	1313.08 $\pm$ 260.08	0.06	4.04
2	DNMT3A	2	25458546	rs2304429	0.52	0.29	0.3	C	T	1215.08 $\pm$ 225.42	0.05	2.27
3	DNMT3A	2	25463483	rs2289195	0.41	0.24	0.26	G	A	884.92 $\pm$ 152.59	0.07	-0.56
4	DNMT3A	2	25469913	rs2278599	0.73	0.6	0.57	C	T	786.53 $\pm$ 124.52	0.02	-0.7
5	SF3B1	2	198257795	rs4685	0.66	0.54	0.64	T	C	2257.00 $\pm$ 365.74	0.06	-1.55
6	SF3B1	2	198263146	rs16865262	0.2	0.27	0.3	T	C	1795.33 $\pm$ 301.50	0.03	-1.72
7	SF3B1	2	198265173	rs788017	0.65	0.53	0.62	T	A	1027.83 $\pm$ 205.29	0.09	-8.03
8	SF3B1	2	198265526	rs788018	0.66	0.53	0.64	A	G	2364.58 $\pm$ 368.06	0.10	5.43
9	SF3B1	2	198283305	rs788023	0.66	0.53	0.63	T	C	1260.83 $\pm$ 210.06	0.06	-3.45
10	ABCA12	2	215820013	rs10498027	0.35	0.23	0.21	G	A	2304.00 $\pm$ 491.21	0.10	-3.49
11	ABCA12	2	215833415	rs4673925	0.51	0.27	0.23	A	G	1163.50 $\pm$ 234.53	0.08	4.23
12	ABCA12	2	215865575	rs10498030	0.26	0.58	0.96	T	C	2429.33 $\pm$ 437.68	0.07	-1.96
13	ABCA12	2	215901774	rs17501837	0.21	0.4	0.47	C	T	1044.75 $\pm$ 264.25	0.08	6.99
14	ABCA12	2	215928972	rs1523721	0.57	0.7	0.74	G	C	1137.17 $\pm$ 209.76	0.13	-1.39
15	ROBO2	3	77684222	rs1821735	0.08	0.19	0.21	C	T	1050.67 $\pm$ 189.65	0.12	-1.25
16	ROBO1	3	78700901	rs6795556	0.22	0.21	0.27	G	T	1774.42 $\pm$ 344.02	0.07	2.81
17	ROBO1	3	78717343	rs2271151	0.23	0.22	0.27	C	T	2217.83 $\pm$ 419.49	0.09	3.83
18	ROBO1	3	78737962	rs967454	0.44	0.21	0.21	G	A	1191.67 $\pm$ 235.73	0.10	-2.14
19	ROBO1	3	78796078	rs2304503	0.5	0.23	0.21	C	A	1149.92 $\pm$ 257.54	0.08	-8.24
20	CELB	3	105389153	rs11713094	0.22	0.21	0.23	A	G	1382.33 $\pm$ 248.81	0.07	4.83
21	CELB	3	105422844	rs2305037	0.73	0.76	0.77	C	T	513.00 $\pm$ 130.18	0.07	4.41
22	CELB	3	105438957	rs2305036	0.23	0.24	0.23	T	G	1605.33 $\pm$ 268.66	0.04	-9.46
23	GATA2	3	128204951	rs2335052	0.2	0.38	0.4	C	T	711.17 $\pm$ 128.09	0.11	-0.23
24	TET2	4	106155185	rs12498609	0.06	0.2	0.21	C	G	2234.00 $\pm$ 416.36	0.07	1.49
25	TET2	4	106196092	rs2647243	0.91	0.57	0.59	C	T	1254.33 $\pm$ 219.94	0.05	5.35
26	TET2	4	106196951	rs2454206	0.3	0.21	0.21	A	G	2294.33 $\pm$ 458.37	0.07	6.13
27	FBXW7	4	153252061	rs10033601	0.38	0.45	0.44	A	G	1591.25 $\pm$ 278.16	0.09	3.33
28	IRF1	5	131819798	rs2070731	0.33	0.34	0.24	T	C	853.92 $\pm$ 177.38	0.05	-3.02
29	IRF1	5	131819800	rs2070730	0.35	0.34	0.24	G	A	843.67 $\pm$ 173.56	0.04	-3.56
30	IRF1	5	131822055	rs9282762	0.35	0.34	0.24	T	C	1099.58 $\pm$ 204.94	0.02	-9.04
31	IRF1	5	131822224	rs9282761	0.35	0.34	0.24	T	C	1051.50 $\pm$ 188.73	0.03	-4.92
32	CSF1R	5	149435759	rs216136	0.53	0.47	0.39	G	A	1316.67 $\pm$ 229.41	0.15	0.06
33	CSF1R	5	149456811	rs3829987	0.1	0.22	0.23	G	A	1243.67 $\pm$ 227.56	0.17	-6.09
34	CSF1R	5	149457678	rs2228422	0.51	0.22	0.21	G	A	1600.33 $\pm$ 300.18	0.10	-5.97
35	NPM1	5	170819887	rs3830035	0.41	0.55	0.6	G	A	1998.50 $\pm$ 367.12	0.05	-1.06
36	NPM1	5	170820024	rs3830036	0.41	0.54	0.6	G	A	1753.67 $\pm$ 312.97	0.08	-3.67
37	EGFR	7	55214348	rs2072454	0.51	0.37	0.37	C	T	1514.50 $\pm$ 282.44	0.06	-0.77
38	EGFR	7	55221653	rs4947988	0.31	0.64	0.85	G	A	984.50 $\pm$ 166.23	0.17	0.83
39	EGFR	7	55229255	rs2227983	0.29	0.53	0.57	G	A	961.00 $\pm$ 158.68	0.09	-3.18
40	EGFR	7	55238874	rs2227984	0.38	0.54	0.61	T	A	1784.17 $\pm$ 354.45	0.04	-2.37
41	EGFR	7	55268916	rs2293347	0.14	0.27	0.34	C	T	2004.42 $\pm$ 399.01	0.06	1.87
42	KMT2E	7	104717517	rs2240455	0.22	0.64	0.68	C	T	1901.33 $\pm$ 392.28	0.04	6.93
43	KMT2E	7	104741842	rs10953468	0.32	0.29	0.28	A	T	961.33 $\pm$ 231.90	0.08	1.83
44	KMT2E	7	104742054	rs11976329	0.21	0.57	0.63	C	T	1214.83 $\pm$ 295.25	0.06	4.87
45	LAMB4	7	107745029	rs2074748	0.05	0.16	0.21	A	G	2437.83 $\pm$ 455.63	0.09	3.16
46	LAMB4	7	107746253	rs420753	0.39	0.38	0.41	A	G	1294.92 $\pm$ 277.39	0.05	4.28
47	EZH2	7	148508833	rs2072407	0.67	0.67	0.65	A	G	1189.67 $\pm$ 222.45	0.14	2.86
48	EZH2	7	148543525	rs10274535	0.7	0.66	0.65	A	G	1588.33 $\pm$ 307.23	0.11	-0.06
49	KMT2C	7	151842397	rs2240819	0.07	0.17	0.22	C	T	1853.25 $\pm$ 346.13	0.09	3.73
50	KMT2C	7	151859683	rs74483926	0.05	0.18	0.22	G	A	2247.17 $\pm$ 411.58	0.10	1.71
51	KMT2C	7	151873853	rs6464311	0.24	0.32	0.32	C	T	2511.17 $\pm$ 449.18	0.07	2.49
52	KMT2C	7	151874488	rs10252263	0.07	0.17	0.22	C	T	2361.17 $\pm$ 405.30	0.11	1.76
53	JAK2	9	5050706	rs2230712	0.32	0.27	0.24	C	T	2071.67 $\pm$ 417.57	0.09	5.97
54	JAK2	9	5090934	rs2274469	0.26	0.26	0.23	A	T	682.58 $\pm$ 149.04	0.02	5.01
55	ABL1	9	133753980	rs34001282	0.01	0.02	0.04	C	G	918.25 $\pm$ 157.40	0.19	9.18
56	ABL1	9	133760635	rs35445683	0.34	0.03	0.03	A	G	1261.83 $\pm$ 230.68	0.08	4.17
57	ABL1	9	133761001	rs1056171	0.55	0.6	0.6	A	G	1168.17 $\pm$ 230.30	0.11	5.94
58	NOTCH1	9	139407952	rs2229971	0.4	0.79	0.78	A	G	1164.17 $\pm$ 189.92	0.17	2.63
59	TET1	10	70332580	rs10823229	0.33	0.38	0.35	A	G	2344.67 $\pm$ 408.04	0.09	2.9
60	TET1	10	70332672	rs12773584	0.18	0.17	0.22	T	A	2127.42 $\pm$ 365.70	0.08	-3.24
61	TET1	10	70332862	rs12221107	0.12	0.15	0.2	C	T	1972.58 $\pm$ 380.83	0.06	4.25

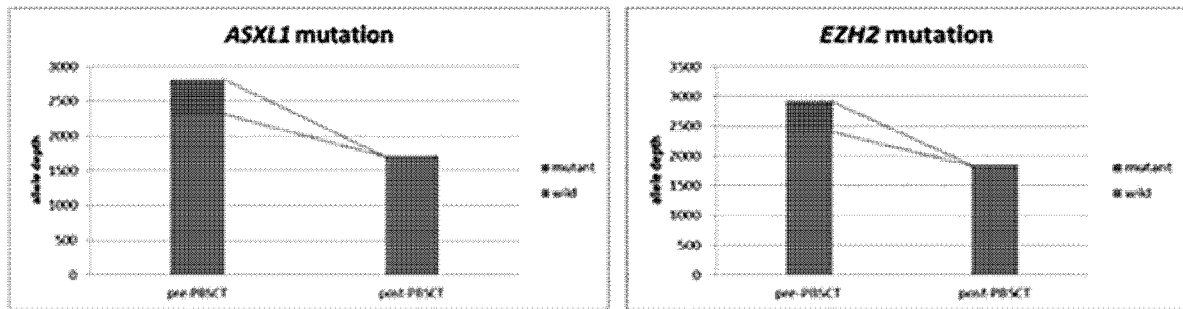
[도8b]

Marker number	Gene	Chr	Coordinate	dbSNP ID	ExAC (Total)	ExAC (East Asian)	KRGDB	Ref	Alt	Read depth (mean $\pm$ SD)	%BE	%ME
62	SMC3	10	112343591	rs11195199	0.15	0.25	0.31	G	A	1198.08 $\pm$ 317.27	0.10	-2.09
63	NUF98	11	3714489	rs1875	0.21	0.31	0.28	C	T	1935.92 $\pm$ 355.23	0.08	0.99
64	WT1	11	32410774	rs1799937	0.35	0.72	0.69	A	G	1138.67 $\pm$ 217.44	0.12	9.49
65	WT1	11	32417945	rs16754	0.24	0.69	0.67	T	C	1611.00 $\pm$ 285.09	0.09	-1.39
66	ATM	11	108225483	rs664982	0.53	0.41	0.46	C	T	1166.42 $\pm$ 274.58	0.05	2.42
67	ETV6	12	12006544	rs17210957	0.18	0.4	0.43	G	A	1251.92 $\pm$ 256.22	0.10	-0.64
68	KMT2D	12	49424534	rs11168830	0.1	0.26	0.29	G	A	726.25 $\pm$ 153.13	0.09	-2.72
69	KMT2D	12	49425978	rs3741622	0.32	0.44	0.36	T	C	1092.58 $\pm$ 151.95	0.07	-4.38
70	KDM2B	12	121881848	rs10849885	0.38	0.44	0.39	G	A	570.17 $\pm$ 110.48	0.07	-4.84
71	NCOR2	12	124885249	rs2293514	0.66	0.74	0.71	C	T	500.17 $\pm$ 100.12	0.09	8.59
72	NCOR2	12	124968349	rs747443	0.64	0.55	0.54	T	C	574.75 $\pm$ 108.73	0.09	-3.23
73	FLT3	13	28589267	rs4073610	0.48	0.41	0.38	C	T	1280.17 $\pm$ 212.92	0.09	4.83
74	FLT3	13	28592546	rs17086126	0.24	0.25	0.27	T	C	1389.58 $\pm$ 254.30	0.06	-2.01
75	FLT3	13	28607989	rs2491223	0.71	0.75	0.7	T	G	1219.08 $\pm$ 204.80	0.12	-2.66
76	FLT3	13	28609825	rs2491227	0.7	0.75	0.7	A	G	1400.58 $\pm$ 252.82	0.14	1.45
77	FLT3	13	28610183	rs2491231	0.7	0.75	0.7	A	G	1396.00 $\pm$ 234.52	0.13	-1.5
78	FLT3	13	28624294	rs1933437	0.61	0.77	0.76	G	A	2277.25 $\pm$ 418.11	0.07	-2.23
79	OCA2	15	28197037	rs1800414	0.04	0.6	0.54	T	C	1714.08 $\pm$ 363.04	0.15	-5.86
80	OCA2	15	28235773	rs1800404	0.64	0.38	0.44	C	T	1040.75 $\pm$ 189.17	0.13	-1.67
81	TP53BP1	15	43720197	rs550239	0.19	0.41	0.37	C	T	1214.58 $\pm$ 218.31	0.09	0.52
82	TP53BP1	15	43724646	rs2602141	0.36	0.41	0.45	T	G	2499.42 $\pm$ 447.23	0.04	-1.76
83	TP53BP1	15	43748304	rs690367	0.36	0.41	0.45	A	G	2571.17 $\pm$ 419.73	0.07	3.05
84	TP53BP1	15	43762196	rs689647	0.2	0.41	0.45	C	T	1570.42 $\pm$ 262.14	0.05	-0.21
85	TP53BP1	15	43767774	rs340191	0.36	0.41	0.45	G	C	1289.58 $\pm$ 262.24	0.09	-1.84
86	TP53BP1	15	43784475	rs2439831	0.19	0.41	0.45	C	T	1910.67 $\pm$ 345.46	0.04	3.39
87	IDM2	15	90627616	rs60147683	0.26	0.28	0.25	T	C	694.92 $\pm$ 140.87	0.07	-5.08
88	NLRP1	17	5425077	rs11651270	0.45	0.24	0.25	T	C	846.50 $\pm$ 147.64	0.03	3.94
89	NLRP1	17	5487164	rs884367	0.25	0.67	0.64	C	G	773.92 $\pm$ 166.88	0.10	7.3
90	TP53	17	7579801	rs1642785	0.67	0.57	0.57	G	C	612.42 $\pm$ 137.84	0.10	1.77
91	NF1	17	29486152	rs2952976	0.63	0.56	0.52	G	A	1260.00 $\pm$ 240.34	0.08	0.94
92	NF1	17	29508775	rs1801052	0.62	0.56	0.53	G	A	1133.50 $\pm$ 204.72	0.11	-5.64
93	NF1	17	29541437	rs2905876	0.61	0.56	0.53	T	C	911.33 $\pm$ 171.70	0.04	-6.44
94	NF1	17	29553485	rs2285892	0.38	0.52	0.59	G	A	1689.25 $\pm$ 317.33	0.13	-0.75
95	NF1	17	29653293	rs9894648	0.6	0.44	0.46	T	C	1299.08 $\pm$ 245.00	0.10	0.38
96	NF1	17	29679246	rs964288	0.53	0.35	0.34	G	A	956.58 $\pm$ 175.84	0.19	-0.34
97	SETBP1	18	42456653	rs663651	0.52	0.5	0.47	G	A	1344.58 $\pm$ 250.66	0.05	-8.2
98	SETBP1	18	42532606	rs3744825	0.12	0.28	0.3	G	A	2366.25 $\pm$ 457.99	0.07	-3.19
99	DNMT1	19	10251747	rs2290684	0.48	0.31	0.36	A	G	1004.17 $\pm$ 179.32	0.07	4.26
100	DNMT1	19	10265248	rs2114724	0.52	0.7	0.64	T	C	781.33 $\pm$ 153.65	0.07	-1.72
101	DNMT1	19	10267077	rs2228611	0.52	0.7	0.56	T	C	1347.25 $\pm$ 264.78	0.09	-2.88
102	DNMT1	19	10271034	rs2241531	0.15	0.47	0.42	C	G	1478.83 $\pm$ 256.32	0.13	4.53
103	DNMT1	19	10271141	rs11672909	0.14	0.43	0.38	A	C	1289.33 $\pm$ 234.49	0.09	3.86
104	DNMT1	19	10273372	rs2228612	0.14	0.42	0.34	T	C	995.33 $\pm$ 165.05	0.11	-4.41
105	CALR	19	13054781	rs1049481	0.62	0.81	0.78	G	T	799.92 $\pm$ 146.74	0.03	-0.35
106	U2AF2	19	56185250	rs664684	0.74	0.46	0.57	G	A	759.67 $\pm$ 125.97	0.06	-0.31
107	ASXL1	20	30954295	rs2295454	0.42	0.78	0.71	A	G	1693.83 $\pm$ 394.32	0.09	1.1
108	ASXL1	20	31019024	rs2295765	0.84	0.81	0.75	C	T	1602.33 $\pm$ 418.93	0.04	2.29
109	ASXL1	20	31024274	rs4911231	0.42	0.78	0.71	T	C	1624.42 $\pm$ 392.76	0.09	-3.7
110	GNA5	20	52478807	rs7121	0.54	0.65	0.55	C	T	1911.33 $\pm$ 357.11	0.09	1.99
111	SF3A1	22	30738161	rs9608885	0.66	0.76	0.79	C	T	1421.17 $\pm$ 257.06	0.04	1.81
112	EP300	22	41551039	rs20552	0.66	0.81	0.77	T	A	2483.08 $\pm$ 441.59	0.09	-2.84
113	EP300	22	41568480	rs2076577	0.61	0.59	0.63	T	C	1192.00 $\pm$ 203.00	0.07	-1.98
114	EP300	22	41569609	rs2076578	0.3	0.47	0.54	C	T	892.17 $\pm$ 197.55	0.04	4.73
115	ZRSR2	X	15836648	rs5936062	0.53	0.65	0.55	T	G	706.17 $\pm$ 197.27	0.09	-3.17
116	BCOR	X	39932907	rs6520618	0.25	0.7	0.58	T	C	877.92 $\pm$ 247.79	0.09	-5.68
117	KDM6A	X	44929077	rs2230018	0.13	0.39	0.38	C	A	1352.92 $\pm$ 343.34	0.06	0.33
118	KDM6A	X	44938563	rs20559	0.25	0.32	0.37	G	A	1092.42 $\pm$ 289.42	0.08	-0.35
119	SMC1A	X	53449568	rs1264011	0.52	0.53	0.43	G	A	571.92 $\pm$ 157.58	0.10	-1.72
120	ATRX	X	76937963	rs3088074	0.38	0.45	0.46	G	C	1812.75 $\pm$ 515.93	0.10	-2.3
121	ATRX	X	76940534	rs35268552	0.37	0.46	0.46	A	G	846.50 $\pm$ 231.84	0.06	4.35

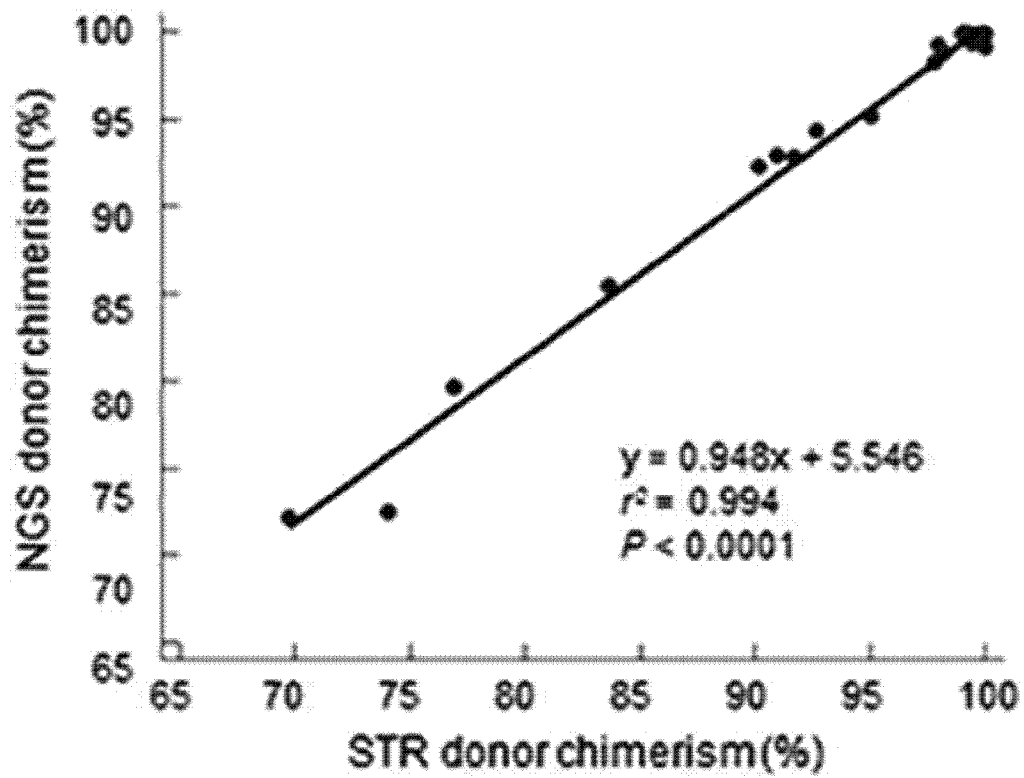
[도9]



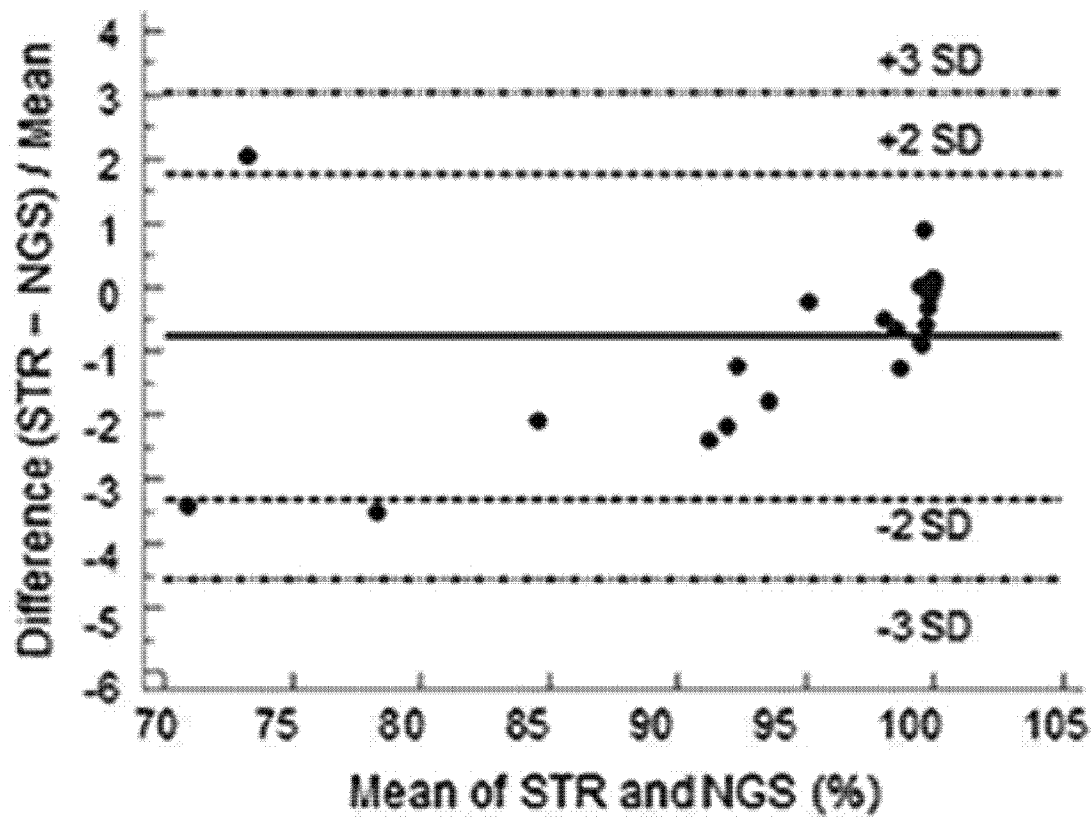
[도10]



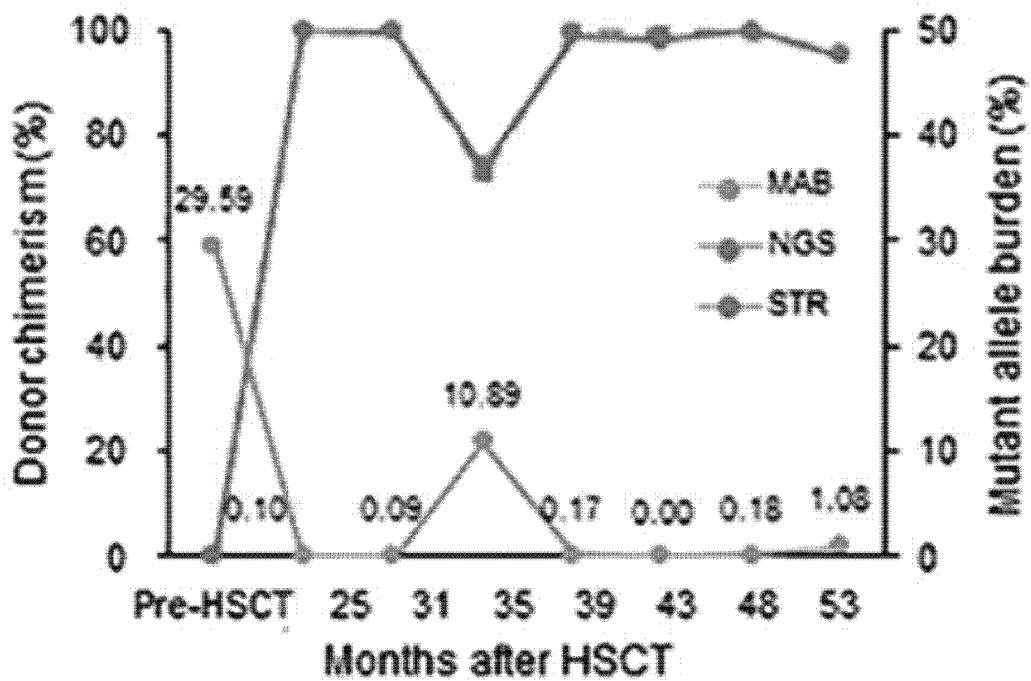
[도11a]



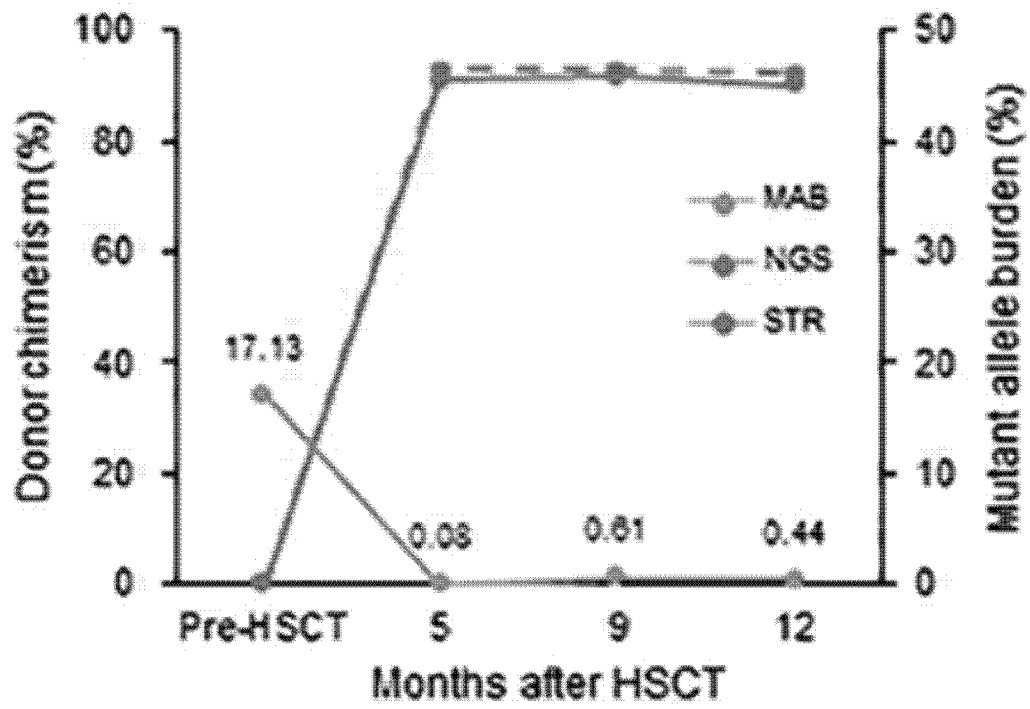
[도11b]



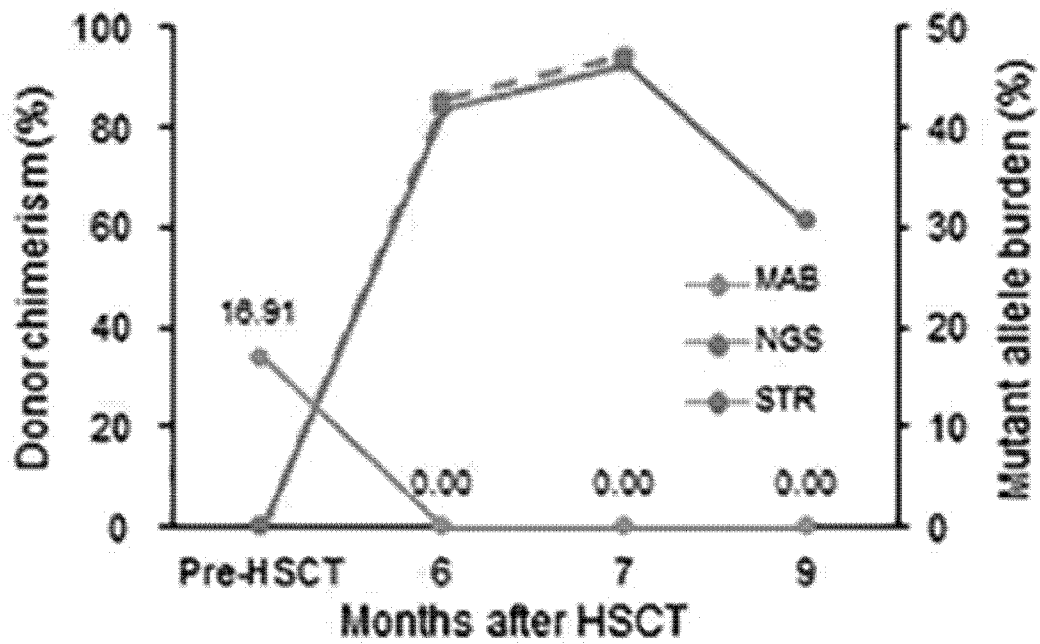
[도11c]



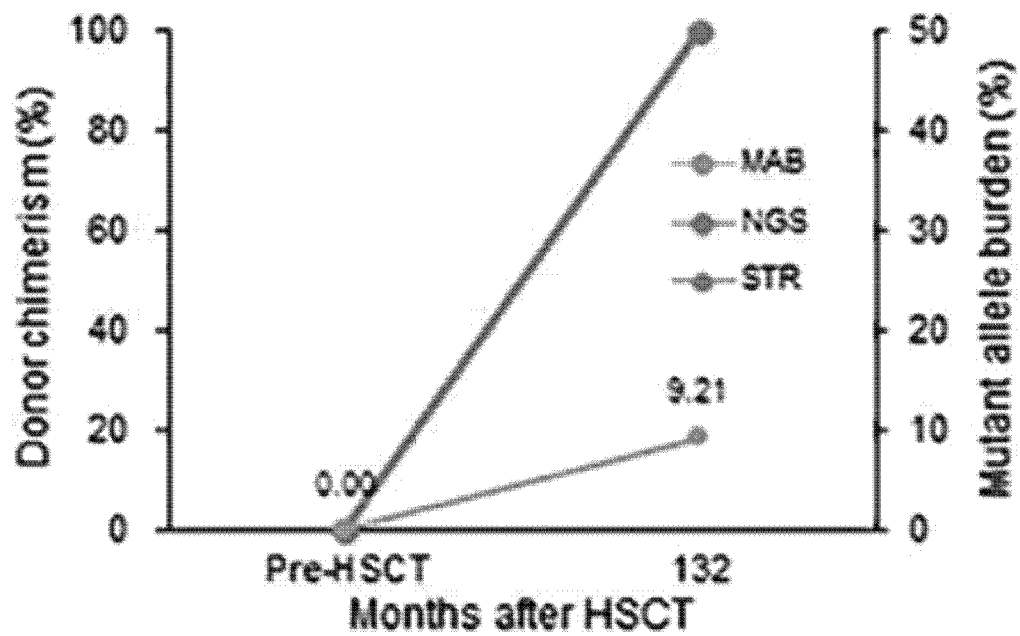
[도11d]



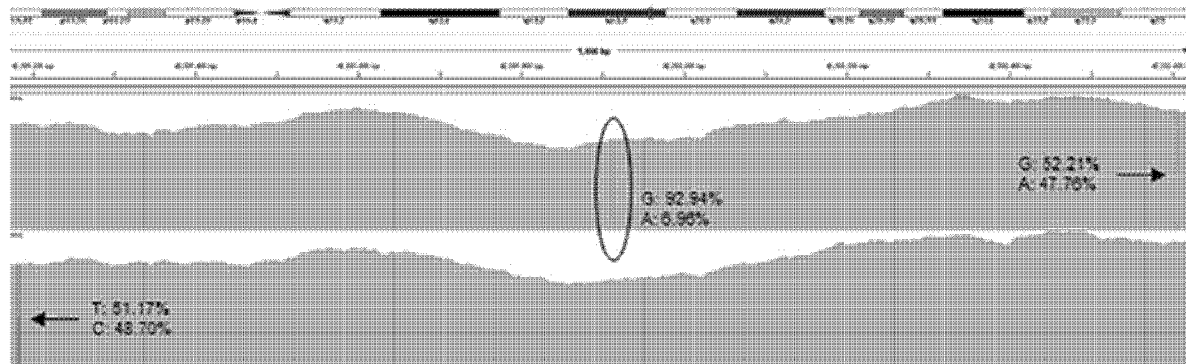
[도11e]



[도11f]



[도11g]



[도12]

Mutation	Location	Read depth	%BE	%SD
<i>NRAS</i> :c.35G>A	Chr1:115258747	2048.7 ± 416.2	0.026	0.041
<i>SF3B1</i> :c.2098A>G	Chr2:198266834	1930.5 ± 365.2	0.018	0.031
<i>SETBP1</i> :c.2608G>A	Chr18:42531913	1598.5 ± 313.4	0.041	0.064
<i>UZAF1</i> :c.101C>A,T	Ch21:44524456	1410.7 ± 351.4	0.026	0.055
<i>PHF6</i> :c.820C>T	ChrX:133549136	1184.0 ± 455.8	0.023	0.052

BE, background error; Read depth described as mean ± SD.

*Data within 3 months of transplant analysis. Values above threshold of statistical evidence disease were positive. BMT: hematopoietic stem cell transplantation; PBSC-T: peripheral blood stem cell transplantation; BMT, bone marrow transplantation; RCMO: refractory cymptoms with methotrexate dysphasia; NA: not available; Hsp90-PCR: hyperthermia cytokine polymorphism syndrome; E.E.: extracranial; RCT: refractory cymptoms of childhood; RARS: refractory cymptoms with reg antibodies; MCL-mem, Dose-limiting toxicity; JFA: infectious rejection antibody; MAB: murine allole transfer.

Recipient (Pre-PBSCT)

Donor

Donor (Post-PBSCT, Day 265)

Recipient chimerism: 7.21%

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/016556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/6886(2018.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q 1/6886; A61K 35/12; C12Q 1/6883

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

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: peripheral blood stem cells, transplantation, hematologic malignancy, marker gene, SNP, NGS, next generation sequencing, panel, micro-residual disease, chimerism

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KIM, J. et al. SNP-based next-generation sequencing reveals low-level mixed chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Annals of Hematology</i> . Electronic publication on 12 April 2018, vol. 97, pages 1731-1734 See abstract; page 1731; and table 1.	1-8
Y	CHOI, H. W. et al. Alteration of the SETBP1 gene and splicing pathway genes SF3B1, U2AF1, and SRSF2 in childhood acute myeloid leukemia. <i>Annals of Laboratory Medicine</i> . 2015, vol. 35, pages 118-122 See abstract; and "RESULTS" section.	1-8
Y	EL-SHARKAWI, D. et al. ASXL1 mutations are infrequent in young patients with primary acute myeloid leukemia and their detection has a limited role in therapeutic risk stratification. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 2014, vol. 55, no. 6, pages 1326-1331 See abstract; and "ASXL1 Mutation Screening" section.	1-8
A	KIM, T. H. et al. Next-generation sequencing-based posttransplant monitoring of acute myeloid leukemia identifies patients at high risk of relapse. <i>Blood</i> . 11 October 2018, vol. 132, no. 15, pages 1604-1613 See the entire document.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 APRIL 2020 (06.04.2020)	Date of mailing of the international search report 06 APRIL 2020 (06.04.2020)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/016556

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEVIS, M. J. et al. A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations. Blood Advances. 24 April 2018, vol. 2, no. 8, pages 825-831 See the entire document.	1-8
A	KARAESMEN, E. et al. Replication and validation of genetic polymorphisms associated with survival after allogeneic blood or marrow transplant. Blood. 28 September 2017, vol. 130, no. 13, pages 1585-1596 See the entire document.	1-8
A	GAM, R. et al. Genetic association of hematopoietic stem cell transplantation outcome beyond histocompatibility genes. Frontiers in Immunology. April 2017, vol. 8, document 380, pages 1-16 See the entire document.	1-8
A	WO 2018-162696 A1 (INSTITUT PASTEUR et al.) 13 September 2018 See the entire document.	1-8
A	CN 108707670 A (THE PEOPLE'S HOSPITAL OF PEKING UNIVERSITY) 26 October 2018 See the entire document.	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/016556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2018-162696 A1	13/09/2018	None	
CN 108707670 A	26/10/2018	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C12Q 1/6886(2018.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C12Q 1/6886; A61K 35/12; C12Q 1/6883

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eCOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 조혈모세포(peripheral blood stem cell), 이식(transplantation), 혈액암(hematologic malignancy), 마커 유전자(marker gene), SNP, NGS, next generation sequencing, 패널(panel), 미세잔존질환(minimal residual disease), 키메라(chimerism)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KIM, J. 등, 'SNP-based next-generation sequencing reveals low-level mixed chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation', Annals of Hematology, 전자공개 2018.04.12, 97권, 페이지 1731-1734 초록; 페이지 1731; 및 표 1	1-8
Y	CHOI, H. W. 등, 'Alteration of the SETBP1 gene and splicing pathway genes SF3B1, U2AF1, and SRSF2 in childhood acute myeloid leukemia', Annals of Laboratory Medicine, 2015, 35권, 페이지 118-122 초록; 및 "RESULTS" 섹션	1-8
Y	EL-SHARKAWI, D. 등, 'ASXL1 mutations are infrequent in young patients with primary acute myeloid leukemia and their detection has a limited role in therapeutic risk stratification', Leukemia & Lymphoma, 2014, 55권, 6호, 페이지 1326-1331 초록; 및 "ASXL1 Mutation Screening" 섹션 참조.	1-8
A	KIM, T. H. 등, 'Next-generation sequencing-based posttransplant monitoring of acute myeloid leukemia identifies patients at high risk of relapse', Blood, 2018.10.11, 132권, 15호, 페이지 1604-1613 전체 문헌	1-8

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 진시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 04월 06일 (06.04.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 04월 06일 (06.04.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



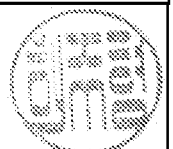
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	LEVIS, M. J. 등, 'A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations', Blood Advances, 2018.04.24, 2권, 8호, 페이지 825-831 전체 문헌	1-8
A	KARAESMEN, E. 등, 'Replication and validation of genetic polymorphisms associated with survival after allogeneic blood or marrow transplant', Blood, 2017.09.28, 130권, 13호, 페이지 1585-1596 전체 문헌	1-8
A	GAM, R. 등, 'Genetic association of hematopoietic stem cell transplantation outcome beyond histocompatibility genes', Frontiers in Immunology, 2017.04., 8권, 문헌 380, 페이지 1-16 전체 문헌	1-8
A	WO 2018-162696 A1 (INSTITUT PASTEUR 등) 2018.09.13 전체 문헌	1-8
A	CN 108707670 A (THE PEOPLE'S HOSPITAL OF PEKING UNIVERSITY) 2018.10.26 전체 문헌	1-8

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

WO 2018-162696 A1

2018/09/13

없음

CN 108707670 A

2018/10/26

없음