



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0040800
(43) 공개일자 2017년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/135 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/135 (2013.01)
C12Q 1/6883 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7006277
(22) 출원일자(국제) 2015년08월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/044830
(87) 국제공개번호 WO 2016/025581
국제공개일자 2016년02월18일
(30) 우선권주장
62/036,896 2014년08월13일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
리 칭쥔 에스.
미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트랜턴-하버턴
로드 1125
드레베츠 웨인 씨.
미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트랜턴-하버턴
로드 1125
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **우울증 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은, 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP) rs4306882에서의 환자의 유전자형에 따라 치료 계획이 조정되는, 우울증, 예를 들어, 치료 저항성 우울증의 치료 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 방법은, rs4306882에서의 G 또는 T 대립 유전자의 존재를 결정하는 단계, 및 소정 투약 계획의 케타민 또는 에스케타민을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 투약 계획은 rs4306882의 다형성 부위에 (T 대립 유전자보다는) G 대립 유전자를 갖는 그러한 환자에게 더 높은 용량 및/또는 더 큰 빈도의 케타민 또는 에스케타민을 제공하도록 조정된다. 우울증을 앓고 있는 환자가 모노아민 신경전달물질의 재흡수를 차단하는 항우울제에 유전적으로 불량하게 반응하는 경향이 있는지를 예측하는 방법이 추가적으로 개시되는데, 이 예측 방법은 상기 환자를 유전자형 분석하여 SNP rs4306882에서의 환자의 유전자형을 결정하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 단계들을 포함하는 우울증 치료 방법:

단계 A: 우울증을 앓고 있는 환자를 유전자적으로 검사하여 (또는 유전자형 분석(genotyping)하여) rs4306882에서의 상기 환자의 유전자형을 결정하는 단계; 및

단계 B: 소정 투약 계획(dosing regimen)의 케타민 또는 에스케타민을 투여하는 단계로서, 상기 투약 계획은 rs4306882의 다형성 부위에 (T 대립 유전자보다는) G 대립 유전자를 갖는 그러한 환자에게 더 높은 용량 및/또는 더 큰 빈도의 상기 케타민 또는 에스케타민을 제공하도록 조정되는, 투여 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 우울증은 치료 저항성 우울증(treatment resistant depression; TRD)인, 우울증 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 투약 계획은 에스케타민의 투여를 포함하는, 우울증 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 치료를 필요로 하는 상기 환자는 SNP rs4306882에 G 유전자형을 갖는 환자이고; 상기 투약 계획은 에스케타민의 투여를 포함하고; 상기 에스케타민은 비강내 투여되고; 상기 에스케타민은 최대 8주 동안 주당 1회 내지 3회로 약 28 mg 내지 약 32 mg의 투여량으로 투여되는, 우울증 치료 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 치료를 필요로 하는 상기 환자는 SNP rs4306882에 T 유전자형을 갖는 환자이고; 상기 투약 계획은 에스케타민의 투여를 포함하고; 상기 에스케타민은 비강내 투여되고; 상기 에스케타민은 최대 8주 동안 주당 2회 내지 5회로 약 28 mg 내지 약 32 mg의 투여량으로 투여되는, 우울증 치료 방법.

청구항 6

우울증을 앓고 있는 환자가 모노아민 신경전달물질의 재흡수를 차단하는 항우울제에 유전적으로 불량하게 반응하는 경향이 있는지를 예측하는 방법으로서, 상기 환자를 유전자형 분석하여 SNP rs4306882에서의 상기 환자의 유전자형을 결정하는 단계를 포함하는, 예측 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 우울증은 치료 저항성 우울증인, 예측 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2014년 8월 13일자로 출원된 미국 가출원 제62/036,896호에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 우선권의 이득을 주장하며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 2015년 8월 11일자로 생성된 상기 ASCII 복사본은 "PRD3345WOPCT_SeqListing.txt"로 명명되고 크기가 56 킬로바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은, SNP rs4306882에서의 환자의 유전자형에 따라 치료 계획(treatment regimen)이 조정되는, 우울증, 예를 들어, 치료 저항성 우울증(treatment resistant depression)의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 주요 우울 장애는 정신병적 장애 또는 양극성 장애에 대해 더 잘 설명되지 않는 하나 이상의 주요 우울 삽화(depressive episode)의 존재로서 정의된다. 주요 우울 삽화는 동일한 2주의 기간 동안 하기 기준 - 이는 기능의 변화를 대표하며, 적어도 우울한 기분/슬픈 기분 또는 흥미 및 기쁨의 상실, 무관심 또는 무감동, 또는 흥분성을 포함함 - 중 5가지 이상을 충족시키는 것을 특징으로 하며, 일반적으로, 수면 패턴, 식욕 및 체중, 운동 초조 또는 지체, 피로, 집중 및 의사 결정 장애, 수치감 또는 죄책감, 및 죽음 또는 임종의 생각을 포함하는 다수의 자율신경계 기능의 변화와 관련된다 (문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, 2000]). 우울 삽화의 증상은 우울한 기분; 하루의 대부분의 활동의 전부 또는 거의 전부에서의 현저히 감소된 흥미 또는 기쁨; 식이요법을 하지 않을 때의 체중 감량 또는 체중 증가, 또는 거의 매일의 식욕의 감소 또는 증가; 거의 매일의 불면증 또는 수면과다증; 거의 매일의 정신운동 초조 또는 지체; 거의 매일의 피로 또는 에너지의 상실; 거의 매일의, 무가치하다는 느낌 또는 과도하거나 부적절한 죄책감; 거의 매일의, 사고 또는 집중 능력의 감소, 또는 우유부단함; 죽음에 대한 반복적인 생각, 구체적인 계획이 없는 반복적인 자살 구상, 또는 자살 기도 또는 자살을 저지르기 위한 구체적인 계획을 포함한다. 또한, 상기 증상들은 사회적 기능 영역, 직업적 기능 영역, 또는 다른 중요한 기능 영역에 있어서 임상적으로 유의한 고통(distress) 또는 장애를 야기한다. (문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 1994])

[0008] 단극성 우울증의 현재 치료 옵션(option)은 단일요법제, 또는 모노아민 옥시다아제 저해제(mono-amine oxidase inhibitor; MAOI), 삼환제 항우울제(tricyclic antidepressant; TCA), 세로토닌 특이적 재흡수 저해제(serotonin specific reuptake inhibitor; SSRI), 노르아드레날린성 세로토닌 재흡수 저해제(serotonin noradrenergic reuptake inhibitor; SNRI), 노르아드레날린 재흡수 저해제(noradrenaline reuptake inhibitor; NRI), "천연 제품" (예를 들어, 카바-카바(Kava-Kava), 세인트 존스 워트(St. John's Wort)), 식이 보충제 (예를 들어, s-아데노실메티오닌) 및 기타의 것을 포함하는 다양한 부류의 약물과의 병용 요법제를 포함한다. 더 구체적으로, 우울증의 치료에 사용되는 약물에는 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 티아넵틴, 네파자돈, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 돌록세틴, 레복세틴, 미르타자핀, 페넬진, 트라닐시프로민, 및/또는 모클로베미드가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 세로토닌 재흡수 저해제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 이들 제제(agent) 중 몇몇은 불안 우울증에서와 같이 우울증과 불안이 공존할 때 사용된다.

[0009] 클리닉에서, 처음에 항우울제 요법이 처방된 우울증 환자 중 40 내지 50%는 우울증 증상의 시기적절한 차도를 경험하지 않는다. 이러한 군은 수준 1의 치료 저항성 우울증, 즉 "적절한" 치료 시도 (즉, 충분한 지속 시간 동안 충분한 강도의 치료)에 대하여 "적절한" 반응을 나타내지 못함을 보여주는 전형이다. 게다가, 우울증 환자들 중 대략적으로 약 30%는 병용 치료를 비롯한 2가지 이상의 항우울제 치료에 대하여 부분적으로 또는 전적으로 여전히 치료 저항성인 채로 있다. 점점 더, 치료 저항성 우울증의 치료는 약리학적 제제, 예를 들어 항정신병제 (예를 들어, 쿠에티아핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 리스페리돈 등), 리튬, 카르바마제핀, 및 트라이요오도타이로닌 등을 이용한 치료; 보조적 전기 충격 요법; 보조적 경두개 자기 자극 등을 비롯한 증대 전략을 포함한다.

[0010] 완성된 자살(completed suicide)로도 알려져 있는 자살은 "스스로의 목숨을 취하는 행위"이다. 자살 기도 또는 치명적이지 않은 자살 행동은 자신의 삶을 끝내려는 욕망을 갖는 자해이며, 이는 죽음을 초래하지는 않는다. 자살 구상은 자신의 삶을 끝내려고 하지만 그렇게 하려는 어떠한 적극적인 노력도 기울이지 않는 생각이다.

[0011] 자살 구상은 자살에 대한 생각 또는 자살에 대한 유별난 집착에 관한 의학적 용어이다. 자살 구상의 범위는 텅 빈 계획으로부터 상세한 계획, 역할 연기 및 실패한 시도에 이르기까지 매우 다양한데, 이는 실패하거나 발견되도록 의도적으로 구성될 수 있거나 또는 죽음에 이르도록 완전하게 의도될 수 있다. 자살 구상을 겪는 대부분의 사람은 자살 기도를 하는 것으로 넘어가지 않지만, 상당한 비율이 자살 기도를 한다. 자살 구상은 일반적으로 우울증과 연관되지만; 다수의 다른 정신의학적 장애, 생활 사건(life event), 및 가족 사건(family even

t)과 연관성을 갖는 것으로 보이는데, 이들 모두는 자살 구상의 위험성을 증가시킬 수 있다.

- [0012] 그러나, 자살 구상 - 예를 들어 자살 생각(suicidal thought)을 포함할 수 있음 - 은 또한 다른 관련된 징후 및 증상을 포함할 수 있다. 일부 증상 또는 동반(co-morbid) 병태에는 의도치 않은 체중 감량, 무력감, 외로움, 과도한 피로, 낮은 자존감, 일관된 조증(mania)의 존재, 과도하게 수다스러움, 이전에 중단한 목표에의 열중, 마음이 경주하고 있는 듯한 느낌이 포함될 수 있다. 증상의 영향을 없애거나 그에 대처하는 것이 불가능한 이와 같은 증상의 개시, 즉 심리적 경직성(inflexibility)의 가능한 형태는 자살 구상과 연관된 한 가지 가능한 특색이다. 이는 자살 구상과 연관된 다른 증상인 심리적 고통을 또한 야기할 수 있다. 심리적 경직성, 반복되는 패턴, 또는 심리적 고통과 관련된 이와 같은 증상은 일부 경우에 자살 구상의 개시로 이어질 수 있다. 다른 가능한 증상 및 경고 징후(warning sign)에는, 절망, 무쾌감증, 불면증, 우울증, 심각한 불안, 고뇌(angst), 집중력 약화, 정신운동 초조, 공황 발작 및 심각한 자책(severe remorse)이 포함된다.
- [0013] 자살 구상의 평가에 사용되는 척도에는 자살 구상에 대한 베크 척도(Beck Scale for Suicide Ideation; BSS), 콜럼비아 자살 심각성 등급 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale) 및 케슬러 심리적 고통 척도(Kessler Psychological Distress Scale) (K10, 이 검사는 자살 구상을 직접적으로 측정하지는 않지만, 자살 구상의 조기 식별자로서의 그의 적용에 있어서 가치가 있을 수 있음)이 포함된다. 높은 점수의 심리적 고통은, 일부 경우에, 자살 구상과 또한 연관된다.
- [0014] 자살 구상과 동반되거나 자살 구상의 위험성을 상당히 증가시키는 것으로 보이는 몇몇 정신의학적 장애가 또한 존재한다. 하기 장애들은 위험성이 가장 큰 정도로 증가되는 자살 구상의 가장 강력한 예측자/장애인 것으로 나타났다: 주요 우울 장애 (MDD), 기분부전증, 양극성 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 인격 장애, 정신병 (불안 또는 현실로부터의 분리), 편집증, 조현병 및 약물 남용.
- [0015] 자살경향성(suicidality) 및/또는 자살 구상에 대한 주요 치료에는 입원, 외래 치료, 및 투약이 포함된다. 입원은 환자가 안전하고 감독된 환경에 있게 하여 그의 자살 구상이 자살 기도로 변하는 것을 막는다. 대부분의 경우에, 개인은 자신에게 맞는 것으로 보이는 치료를 선택할 자유가 있다. 그러나, 개인이 자신 또는 타인을 위험하게 할 상황 및 개인이 스스로를 돌볼 수 없는 상황을 비롯하여 개인이 비자발적으로 입원하게 할 수 있는 몇몇 상황이 있다.
- [0016] 외래 치료는, 개인이 그의 거주지에 머무르며 필요한 때에 또는 예정된 대로 치료를 받을 수 있게 한다. 환자에게 외래 치료에 따른 자유를 허용하기 전에, 의사는 환자의 몇몇 요인을 평가한다. 이러한 요인에는 사회적 지지, 충동 억제 및 판단의 질에 대한 환자의 수준이 포함된다. 환자가 평가를 통과한 후에, 환자는 종종 "무-위해 계약"(no-harm contract)에 승낙할 것을 요청받는다. 이는 의사 또는 환자 가족에 의해 공식화되는 계약이다. 이러한 계약 내에서, 환자는 스스로에게 해를 입히지 않고, 의사의 방문을 계속하게 하고, 필요한 때에 의사와 연락할 것에 동의한다. 이어서, 이러한 환자를 일상적으로 확인하여, 그들이 자신의 계약을 유지하고 문제가 되는 행위를 하지 않음을 보장한다.
- [0017] 자살 구상을 경험하는 이들을 위한 수많은 상이한 약리학적 치료 옵션이 또한 존재한다. 그러나, 자살 구상을 치료하는 의약품을 처방하는 것은 어려울 수 있다. 이에 대한 한 가지 원인은 다수의 의약품이 환자의 기분을 끌어올리기 전에 환자의 에너지 수준을 끌어올리기 때문이다. 이는 환자가 자살 기도를 이행하는 더 큰 위험성에 놓이게 한다. 추가적으로, 환자가 동반 정신의학적 장애를 갖는 경우, 정신의학적 장애 및 자살 구상 둘 모두를 다루는 의약품을 찾는 것은 어려울 수 있다. 그러므로, 어느 하나의 자살 구상 환자에게 처방된 의약품이 다른 환자에게 처방된 의약품과 완전히 상이할 수 있다. 그러나, 플루옥세틴 (프로작(PROZAC)), 세르트랄린 (졸로프트(ZOLOFT)), 파록세틴 (팍실(PAXIL)), 플루복사민 (루복스(LUVOX)), 벤라팍신 (에펙소르(EFFEXOR)) 및 네파조돈 (세르존(SERZONE))을 포함하는, 자살 구상을 치료하는 데 꽤 잘 작용하는 것으로 보이는 몇몇 의약품, 더욱 특히 항우울제가 존재한다.
- [0018] 연구는 자살 구상의 치료에 대한 항우울제의 사용에 매우 호의적이지만, 일부 경우에, 항우울제는 자살 구상 증가와 연관된다고 주장된다. 항우울제 사용 시작 시에, 다수의 임상시험은, 때때로 자살 구상의 갑작스런 개시에는 치료가 동반될 수 있음을 언급할 것이다. 이로 인해 미국 식품의약국(FDA)에서는 때때로 항우울제 사용이 자살 구상의 생각을 실제로 증가시킬 수 있다고 경고하였다.
- [0019] 케타민 (상응하는 S- 및 R- 거울상 이성체의 라세미 혼합물)은 진통, 마취, 환각, 해리 효과, 혈압 상승 및 기관지 확장을 비롯하여 인간에 있어서 광범위한 효과를 갖는 NMDA 수용체 길항제이다. 케타민은 일차적으로 전신 마취의 유도 및 유지에 사용된다. 다른 용도는 집중 치료에서의 진정, 진통 (특히 응급 의료에서) 및 기관

지 경련 치료를 포함한다. 또한, 케타민은 (특히, 다른 항우울제 치료에 반응하지 않았던 사람에 있어서) 우울증의 치료에서 효능이 있는 것으로 밝혀졌다. 주요 우울 장애에 걸린 환자에 있어서, 추가로 케타민은 2시간 내에 작용하는, 신속한 항우울 효과를 생성하는 것으로 나타났다.

- [0020] S-케타민 거울상 이성체 (또는 S-(+)-케타민 또는 에스케타민)는 NMDA 수용체에 대한 더 높은 효력(potency) 또는 친화도를 가지며, 따라서 잠재적으로 더 낮은 투여량을 가능하게 하고; 상표명 케타네스트(KETANEST) S로 의학적 용도를 위해 이용가능하다.
- [0021] 특히 주요 우울증 삽화의 개시 후 처음 수 시간 및 수 일 내에, 우울증, 더욱 특히 치료 저항성 우울증의 효과적인 치료, 및/또는 자살경향성, 즉 자살 구상의 치료, 및 자살의 예방을 제공할 필요가 여전히 있다.

발명의 내용

- [0022] 본 발명은, 우울증, 바람직하게는 치료 저항성 우울증을 앓고 있는 환자가, 항우울제, 예를 들어 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 등과 같은 모노아민 신경전달물질의 재흡수를 차단하는 항우울제에 유전적으로 불량하게 반응하는 경향이 있는지를 예측하는 방법에 관한 것으로, 이는 상기 환자를 유전자형 분석(genotyping)하여 (염색체 3의) SNP rs4306882에서의 환자의 유전자형을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0023] 추가적으로, 본 발명은 환자를 유전자형 분석하여 SNP rs4306882에서의 환자의 다형성을 결정하는 방법에 관한 것으로, 이는 하기 단계들을 포함한다:
- [0024] 단계 A: 항우울제 약물 요법을 받고 있거나 받고자 하는 대상의 유전 물질을 포함하는 생물학적 샘플을 얻는 단계; 및
- [0025] 단계 B: rs4306882에서 G 또는 T 대립 유전자의 존재를 결정하는 단계.
- [0026] 일 실시 형태에서, 본 발명은 생물학적 샘플로부터 DNA를 추출하는 단계를 추가로 포함하는 유전자형 분석 방법에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 방법은 생물학적 샘플이 혈액 샘플인 유전자형 분석 방법에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 대상, 의료진(health care provider), 의사, 약사, 의약품 급여 관리자(pharmacy benefits manager) 또는 전산 시스템에 결정 사항을 보고하는 단계를 추가로 포함하는 유전자형 분석 방법에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명은 우울증, 바람직하게는 치료 저항성 우울증 (TRD)의 치료 방법에 관한 것으로, 이는 하기 단계들을 포함한다:
- [0028] 단계 A: 우울증 (바람직하게는 치료 저항성 우울증)을 앓고 있는 환자를 유전자적으로 검사하여 (또는 유전자형 분석하여) SNP rs4306882에서의 환자의 유전자형을 결정하는 단계;
- [0029] 단계 B: 소정 투약 계획(dosing regimen)의 케타민 또는 에스케타민을 투여하는 단계로서, 상기 투약 계획은 SNP rs4306882의 다형성 부위에 (T 대립 유전자보다는) G 대립 유전자를 갖는 그러한 환자에게 더 높은 용량 및/또는 더 큰 빈도의 케타민 또는 에스케타민을 제공하도록 조정되는, 투여 단계.
- [0030] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본 방법은 우울증, 바람직하게는 치료 저항성 우울증을 앓고 있는 환자를 유전자적으로 검사하여 (또는 유전자형 분석하여), 본 명세서에서 하기에 있는 표 3에 열거된 바와 같은 SNP 중 하나 이상에서의 환자의 유전자형을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0031] 본 발명의 일 실시 형태에서, 우울증을 겪고 있거나 또는 우울증의 치료를 필요로 하는 환자는 치료 저항성 우울증 (TRD)을 겪고 있다.
- [0032] 본 발명의 일 실시 형태에서, 투약 계획은 에스케타민, 바람직하게는 비강내 에스케타민의 투여를 포함한다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 에스케타민은 치료적 유효량으로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 에스케타민은 하나 이상의 항우울제와 함께 공동 요법(co-therapy)으로서 투여된다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 공동 요법은 치료적 유효량으로 투여된다.
- [0033] 본 발명의 일 실시 형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 SNP rs4306882에 G 대립 유전자를 갖는 환자이고, 투약 계획은 최대 약 8주의 기간 동안, 주당 1 내지 4회 (바람직하게는 1 내지 3회, 더욱 바람직하게는 1 내지 2회, 더욱 바람직하게는 1회)의 간격으로 약 28 mg 내지 약 32 mg (바람직하게는 28 mg)의 용량의 비강내 에스케타민의 투여를 포함한다.
- [0034] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 SNP rs4306882에 T 대립 유전자를 갖는 환자이고,

투약 계획은 최대 약 8주의 기간 동안, 주당 2 내지 5회 (바람직하게는 3 내지 5회, 더욱 바람직하게는 4 내지 5회)의 간격으로 약 28 mg 내지 약 32 mg (바람직하게는 32 mg)의 용량의 비강내 에스케타민의 투여를 포함한다.

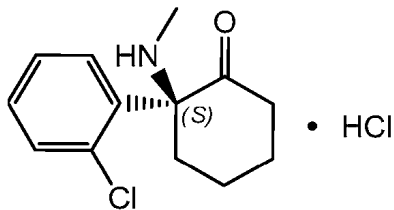
[0035] 본 발명의 일 실시 형태에서, 투약 계획은 1 내지 8주 동안, 바람직하게는 1 내지 6주 동안 투여된다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 투약 계획은 2 내지 8주 동안, 바람직하게는 2 내지 6주 동안, 바람직하게는 2 내지 4주 동안 투여된다. 본 발명의 추가적인 실시 형태에서, 투약 계획은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주 동안 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명은 우울증, 더욱 특히 치료 저항성 우울증의 치료, 및/또는 자살경향성 (예를 들어, 자살 구상)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 (예를 들어, 우울증, 바람직하게는 치료 저항성 우울증을 앓고 있는) 환자를 유전자형 분석하는 단계, 및 단독으로 또는 본 명세서에 더욱 상세히 기재된 바와 같은 하나 이상의 SNP와 함께, SNP rs4306882에서의 환자의 유전자형에 기초하여 상기 환자에 대해 선택된 (바람직하게는 최적화된) 투약 계획에 따라 케타민, 바람직하게는 에스케타민을, 바람직하게는 비강내 투여하는 단계를 포함한다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "에스케타민"은, 상응하는 하이드로클로라이드 염으로서의 케타민의 (S)-거울상 이성체인 하기 화학식 I:

[0038] [화학식 I]



[0039]

[0040] 의 화합물을 의미할 것이며, 이는 (S)-2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)사이클로헥사논 하이드로클로라이드로도 공지되어 있다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "항우울제"는 우울증의 치료에 사용될 수 있는 임의의 약학적 제제를 의미할 것이다. 적합한 예에는 모노아민 옥시다아제 저해제, 예를 들어 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드 등; 삼환계 화합물, 예를 들어 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀 등; 사환계 화합물, 예를 들어 마프로틸린 등; 비환식 화합물, 예를 들어 노미펜신 등; 트라이아졸로피리딘, 예를 들어 트라조돈 등; 세로토닌 재흡수 저해제, 예를 들어 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 시톨라프람, 에스시톨라프람, 플루복사민 등; 세로토닌 수용체 길항제, 예를 들어 네파자돈 등; 노르아드레날린성 세로토닌 재흡수 저해제, 예를 들어 벤라팍신, 밀나시프란, 데스벤라팍신, 둘록세틴 등; 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌 작용성 제제, 예를 들어 미르타자핀 등; 노르아드레날린 재흡수 저해제, 예를 들어 레복세틴, 에디복세틴 등; 비전형적 항우울제, 예를 들어 부프로피온 등; 천연 제품, 예를 들어 카바-카바, 세인트 존스 워트 등; 식이 보충제, 예를 들어 s-아데노실메티오닌 등; 및 신경펩티드, 예를 들어 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등; 신경펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예를 들어 뉴로킨 수용체 길항제 등; 및 호르몬, 예를 들어 트라이요오도타이론 등이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 항우울제는 플루옥세틴, 이미프라민, 부프로피온, 벤라팍신 및 세르트랄린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 항우울제 (예를 들어, 모노아민 옥시다아제 저해제, 삼환계 화합물, 세로토닌 재흡수 저해제, 노르아드레날린성 세로토닌 재흡수 저해제, 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌 작용성 제제, 노르아드레날린 재흡수 저해제, 천연 제품, 식이 보충제, 신경펩티드, 신경펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 호르몬 및 본 명세서에 개시된 다른 약학적 제제)에 있어서의 치료적 유효 투여 수준 및 투여 계획은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 판매용으로 승인된 약학적 제제에 있어서의 치료적 투여량 및 투여 계획은 공개적으로 입수 가능하며, 이는 예를 들어 패키징 라벨(packaging label) 상에, 표준 투여량 지침에, 표준 투여량에 대한 참고 문헌, 예를 들어 문헌[Physician's Desk Reference] (메디칼 이코노믹스 컴퍼니(Medical Economics Company) 또

는 온라인, <http://www.pdrel.com>)에 또는 다른 출처에 열거되어 있는 바와 같다.

- [0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항정신병제"는 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다:
- [0044] (a) 전형적인 또는 전통적인 항정신병제, 예를 들어 페노티아진 (예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 플루페나진, 퍼페나진, 트라이플루오페라진, 레보메프로마진), 티오잔텐 (예를 들어, 티오틱센, 플루펜티솔), 부티로페논 (예를 들어, 할로페리돌), 다이벤족사제핀 (예를 들어, 록사핀), 다이하이드로인돌론 (예를 들어, 몰린돈), 치환된 벤즈아미드 (예를 들어, 설프라이드, 아미설프라이드) 등; 및
- [0045] (b) 비전형적 항정신병제, 예를 들어 팔리페리돈, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀, 조테핀, 지프라시돈, 일로페리돈, 페로스피론, 블로난세린, 세르틴돌, ORG-5222 (오르가논(Organon)) 등; 및 기타의 것, 예를 들어 소네피프라졸, 아리피프라졸, 네모나프라이드, SR-31742 (사노피(Sanofi)), CX-516 (코르텍스(Cortex)), SC-111 (스코티아(Scotia)), NE-100 (타이쇼(Taisho)) 등.
- [0046] 일 실시 형태에서, "비전형적 항정신병제"는 아리피프라졸, 쿠에티아핀, 올란자핀, 리스페리돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, 비전형적 항정신병제는 아리피프라졸, 쿠에티아핀, 올란자핀 및 리스페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비전형적 항정신병제는 아리피프라졸, 쿠에티아핀 및 올란자핀으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "우울증"은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 불안 고통(anxious distress)을 갖는 우울증, 양극성 우울증 및 기분부전증 (기분부전 장애로도 지칭됨)을 포함하도록 정의될 것이다. 바람직하게는, 우울증은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 불안 고통을 갖는 우울증, 또는 양극성 우울증이다. 더욱 바람직하게는, 우울증은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증 및 양극성 우울증이다.
- [0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 불응성 또는 치료 저항성 우울증" 및 약어 "TRD"는 적어도 2가지의 항우울제의 적절한 과정에 반응하지 않는 주요 우울 장애로서 정의될 것이다. 당업자라면, 주어진 항우울제의 적절한 과정에 대한 반응 실패는 후향적으로(retrospectively) 또는 전향적으로(prospectively) 결정될 수 있음을 인식할 것이다. 일 실시 형태에서, 적절한 항우울제 과정에 대한 반응 실패들 중 적어도 하나는 전향적으로 결정된다. 다른 실시 형태에서, 적절한 항우울제 과정에 대한 반응 실패들 중 적어도 2가지는 전향적으로 결정된다. 다른 실시 형태에서, 적절한 항우울제 과정에 대한 반응 실패들 중 적어도 하나는 후향적으로 결정된다. 다른 실시 형태에서, 적절한 항우울제 과정에 대한 반응 실패들 중 적어도 2가지는 후향적으로 결정된다.
- [0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "치료하는", "치료" 등은 질환, 병태, 또는 장애에 대항하기 위한 대상 또는 환자 (바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이며, 증상 또는 합병증의 개시를 예방하거나, 증상 또는 합병증을 경감시키거나, 또는 질환, 병태 또는 장애를 없애기 위하여 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "예방"은 (a) 하나 이상의 증상의 빈도의 감소; (b) 하나 이상의 증상의 중증도의 감소; (c) 추가의 증상의 발현의 지연 또는 회피; 및/또는 (d) 당해 장애 또는 병태의 발현의 지연 또는 회피를 포함할 것이다.
- [0051] 당업자는, 본 발명이 예방 방법에 관한 것이며, 이를 필요로 하는 대상 (즉, 예방을 필요로 하는 대상)은 예방될 장애, 질환 또는 병태의 적어도 1가지의 징후를 경험하거나 나타낸 적이 있는 임의의 대상 또는 환자 (바람직하게는 포유류, 더욱 바람직하게는 인간)를 포함할 것임을 인식할 것이다. 또한, 부가적으로, 그를 필요로 하는 대상은 예방될 장애, 질환 또는 병태의 어떤 증상도 나타낸 적이 없지만, 의사, 임상의 또는 기타 의료 전문가에 의해 상기 장애, 질환 또는 병태가 발생할 위험이 있는 것으로 간주되는 대상 (바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간)일 수 있다. 예를 들어, 대상은 가족력, 소인(predisposition), 공존 (동반) 장애 또는 병태, 유전자 검사 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상의 병력의 결과로서 장애, 질환 또는 병태의 발생 위험이 있다고 (그리고 그에 따라 예방 또는 예방적 치료를 필요로 한다고) 간주될 수 있다.
- [0052] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않으면, 용어 "대상" 및 "환자"는 치료, 관찰, 또는 실험의 대상체가 되어 왔던 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 말한다. 바람직하게는, 대상 또는 환자는 치료 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 적어도 1가지의 증상을 경험하고/하거나 나타내었다.
- [0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은, 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하

는, 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상상에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약학적 체계의 양을 의미한다.

[0054] 본 발명이 제제들의 조합물을 갖는 요법에 관한 것인 경우, "치료적 유효량"은 병용 효과가 원하는 생물학적 또는 의학 반응을 도출하도록 함께 복약된 제제들의 조합물의 양을 의미할 것이다. 예를 들어, 에스케타민 및 세로토닌 재흡수 저해제를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량은, 함께 또는 순차적으로 복약될 때 치료적으로 유효한 병용 효과 - 더욱 바람직하게는 병용 효과는 상승작용적임 - 를 갖는 에스케타민의 양과 세로토닌 재흡수 저해제의 양일 것이다. 또한, 당업자라면, 치료적 유효량을 갖는 병용 요법의 경우, 상기 조합물의 각각의 성분의 양은 개별적으로는 치료적으로 유효할 수 있거나 또는 치료적으로 유효한 것이 아닐 수 있음을 인식할 것이다.

[0055] 본 발명이 조합물의 투여에 관한 것인 경우, 화합물들은 동시에, 순차적으로, 개별적으로 또는 단일 약학 조성물 형태로 공동 투여될 수 있다. 화합물들이 개별적으로 투여되는 경우, 일일 제공되는 각각의 화합물의 투여 횟수는 반드시 동일한 것은 아닐 수 있으며, 예를 들어 하나의 화합물이 더 긴 활성 지속 시간을 가질 수 있는 경우, 그에 따라 이것은 덜 빈번하게 투여될 것이다. 또한, 화합물들은 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통하여, 그리고 요법의 과정 동안 동일하거나 또는 상이한 시점에, 분할된 또는 단일의 조합물 형태로 동시에 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 동시 치료 또는 교대 치료의 모든 계획을 포함하는 것으로 이해되며, 용어 "투여"는 그에 따라 해석되어야 한다.

[0056] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "공동 요법", "병용 요법", "보조 치료", "보조 요법" 및 "병용 치료"는, 이를 필요로 하는 환자를, 에스케타민을 하나 이상의 항우울제(들)와 조합하여, 그리고 추가로, 선택적으로, 하나 이상의 비전형적 항정신병제와 조합하여 투여함으로써 치료함을 의미할 것이며, 여기서 에스케타민과 항우울제(들)는 임의의 적합한 수단에 의해, 동시에, 순차적으로, 개별적으로 또는 단일 약학 제형 형태로 투여된다. 에스케타민과 항우울제(들)가 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 각각의 화합물의 일일 투여되는 투약 횟수는 동일하거나 상이할 수 있다. 에스케타민 및 항우울제(들)는 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다. 적합한 투여 방법의 예에는 경구, 정맥내 (iv), 비강내 (in), 근육내 (im), 피하 (sc), 경피 및 직장 투여가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 화합물은 또한 신경계로 직접 투여될 수 있으며, 이는 두개내 또는 척추내 바늘 및/또는 펌프 장치를 갖추거나 갖추지 않은 카테터에 의한 전달에 의한 뇌내, 심실내, 뇌실내, 척수강내, 뇌수조내, 척수내 및/또는 척수-주위 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 에스케타민 및 항우울제(들)는 동시 또는 교대 계획에 따라, 요법의 과정 동안 동일하거나 또는 상이한 시점에, 분할된 또는 단일한 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0057] 투여될 최적 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물 또는 화합물들, 투여 방식, 체계의 강도 및 질환 상태의 진행도에 따라 다를 것이다. 추가적으로, 환자의 성별, 연령, 체중, 식이, 투여 시간 및 합병증을 포함하는, 치료 중인 특정 환자와 연관된 인자들은 투여량 조정의 필요성을 야기할 것이다.

[0058] 당업자는 적합한 공지의 그리고 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 이용한 생체내(in vivo) 및 시험관내(in vitro) 시험 둘 모두가, 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 시험 화합물의 능력을 예측함을 인식할 것이다.

[0059] 당업자는 추가로 건강한 환자 및/또는 주어진 질병을 앓고 있는 환자에서, 최초 인간 대상 임상 시험(first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 인식할 것이다.

[0060] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0061] 더 간결한 설명을 제공하기 위해서, 본 명세서에 주어진 정량적인 표현들 중 일부는 용어 "약"으로 수식되지 않는다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되든 아니든, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하고자 하는 것이며, 또한 그러한 주어진 값에 대한 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 포함하는, 본 기술 분야의 통상의 기술에 기초하여 합리적으로 추정될 그러한 주어진 값에 대한 근사치를 지칭하고자 하는 것임이 이해된다.

[0062] 더 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서의 정량적 표현들 중 일부는 대략 양 X 내지 대략 양 Y의 범

위로서 언급된다. 범위가 언급되는 경우, 그 범위는 언급된 상한치 및 하한치에 제한되지 않으며, 오히려 대략 양 X 내지 대략 양 Y의 전체 범위, 또는 그 안의 임의의 양 또는 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0063] 의약품에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물의 염은 비독성의 "약학적으로 허용가능한 염"을 지칭한다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 상기 화합물의 용액을 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약학적으로 허용가능한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가 염을 포함한다. 더욱이, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티(moiety)를 갖는 경우, 적합한 그의 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드에 의해 형성된 염, 예를 들어, 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 따라서, 대표적인 약학적으로 허용가능한 염은 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이설페이트, 바이타르테이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헬실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 아이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레에이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르테이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드 및 발레레이트.

[0064] 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산에는 하기가 포함되지만 이에 한정되지 않는다: 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포르산, 캄포르설포산, (+)-(1S)-캄포르-10-설포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시-에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코넨산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히프루산, 브롬화수소산, 염산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설포산, 나프탈렌-2-설포산, 나프탈렌-1,5-다이설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산(pamoic acid), 인산, L-파이로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산, 및 운데실렌산을 포함하는 산.

[0065] 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 염기에는 하기가 포함되지만 이에 한정되지 않는다: 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 2차 아민, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 포함하는 염기.

[0066] 실시예

[0067] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 기술되며, 본 발명은 그 후에 뒤를 잇는 청구범위에 기술된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않으며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0068] 실시예 1 — 후향적 분석

[0069] 본 발명자들은 유럽 혈통(European ancestry)의 2개의 독립적인 코호트(cohort)로부터의 치료 저항성 우울증 사례 대조군(case control) 유전적 연관성 분석의 유전적 연관성 메타-분석을 수행하였다. 상기에 제공된 정의와 무관하게, 본 실시예에 기재된 메타-분석에서는, 치료 저항성 우울증 (TRD)을 갖는 사례를 항우울제 치료 계획의 2가지 시도가 실패한 대상으로 정의하였고, 일루미나 옴니5M엑솜(Illumina Omni5MExome)을 사용하여 유전자형 분석된 항우울제 임상 연구에 등록된 환자로 이루어진 코호트 J (n = 232)로부터, 또는 어피메트릭스(Affymetrix) 500K 또는 어피메트릭스 5.0 중 어느 하나를 사용하여 유전자형 분석된 STAR*D 연구에 기초한 코호트 (n = 315)로부터 뽑았다. 대조군은, 각각, 일루미나 옴니2.5M(Illumina Omni2.5M)을 사용하여 유전자형 분석된 ADNI 연구로부터의 인지적으로 정상인 대상 (n = 255)으로부터, 또는 어피메트릭스 500K를 사용하여 유전자형 분석된 NIMH로부터의 정신의학적으로 스크리닝된 건강한 대조군 (n = 584)으로부터 뽑았다. 본 발명자

들은 연구 전반에서 변이체(variant)의 직접 비교를 가능하게 하기 위해 메타-분석 전에 1,000개의 게놈으로부터의 기준 일배체형(haplotype)에 기초하여 유전자형을 대치(impute)하였다.

[0070] 더욱 구체적으로, 코호트 J의 경우, 본 발명자들은 하기 연구들로부터의 대상을 포함하는 일루미나 옴니5M엑스 데이터세트 (n ~ 538)로 시작하였다: (a) RIS-INT-93 (24명의 히스패닉 대상을 포함하는 약 458명의 백인종 (Caucasian) 대상); (b) ESKETIV-TRD-2001 (n ~ 26, 모든 인종); (c) KETIV-TRD-2002 (n ~ 61, 모든 인종). TRD 기준을 충족시키는 환자만 사례로서 정의하였고 유럽 혈통의 대상만 본 발명에 이르는 분석에 포함시켰다. 직접 유전자형 분석되지 않은 부위의 대치 전에, 표준 SNP-수준 및 대상-수준 품질 관리 기준(quality control criteria)을 적용하였다. SNP-수준 품질 관리 기준은 1) 소수 대립 유전자 빈도(Minor Allele Frequency) > 1%; 2) SNP-관점에서의 유전자형 결측 비율 < 5%; 3) 하디-바인베르크 평형(Hardy-Weinberg Equilibrium) p-값 > 1e-06을 포함한다. 대상-수준 품질 관리 기준은 1) 대상-관점에서의 유전자형 결측 비율 < 5%를 포함하고; 2) 집단 열외자(population outlier), 모호한 관련 대상, 및 사례 보고 양식(case report form; CRF) 또는 표현형 파일 (존재하는 경우에) 기록된 성별과 상이한 유전적으로 유도된 성별을 갖는 대상을 배제한다. 코호트 J에 대한 대조군은 ADNI CN (일루미나 옴니2.5M을 사용하여 유전자형 분석됨, n ~ 281)이었다. 제2 코호트의 경우, 어피메트릭스 500K 맵핑 어레이(Mapping Array)/어피메트릭스 5.0은 STAR*D (n ~ 1851, 모든 인종) 및 NIMH 대조군 (n ~ 1727, 모든 인종)을 포함하였다. 유사한 사례 정의 기준 및 유사한 품질 관리 기준을 적용하였다. 유전자형 분석 플랫폼에 의해 매칭된 2가지 분석 코호트는: 1) 코호트 J TRD (표지들의 서브세트를 사용하는 옴니2.5M) 대 ADNI CN (옴니2.5M), 및 2) STAR*D TRD 대 수명 진단에 대해 스크리닝하도록 수정된 종합 국제 진단 면담 (CIDI-SF) 자가-보고서에 의해 스크리닝된 NIMH 대조군 (인터넷-기반 MGS-2 대조군 샘플)이었다.

[0071] 치료 저항성 우울증 (TRD)은 하기와 같이 정의하였다: 2가지 항우울제 실패 (RIS-INT-93의 경우, 1가지 후향적 실패 및 1가지 전향적 실패; STAR*D의 경우, 2가지 전향적 항우울제 실패; 또는 ESKETIV-TRD-2001 & KETIV-TRD-2002의 경우, 2가지 후향적 항우울제 실패). 전향적 항우울제 실패는 HAM-D-17 점수 변화의 백분율이 -50% 보다 큰 환자에 대해 HAM-D-17 임상 척도를 사용하여 정의하였다. 최소 치료 기간은 RIS-INT-93의 경우 6주였고 STAR*D의 경우 8 내지 12주였다.

[0072] 메타-분석에서의 연관된 표지들 (직접 유전자형 분석된 표지 $P = 8.51 \times 10^{-7}$; 통상적인 전장 유전체 유의성 임계치(genome-wide significance threshold) ($P = 5 \times 10^{-8}$)를 통과하는, 대치된 표지 $P = 3.56 \times 10^{-8}$)은, 연관 메타-분석에 관련된 연관 간격 (3p25.3 내지 3p22.1) 내에, 오직 주석이 달리지 않은 스플라이싱된(unannotated spliced) EST만 보고된 염색체 3에서 50 kb 간격 (3p24.3)으로 위치하였다. 각각의 TRD 샘플로부터의 유전적 데이터는, STAR*D 코호트의 경우 $P = 2.37 \times 10^{-5}$ 및 코호트 J의 경우 $P = 0.005$ 의 무보정 유의성 수준으로, 이러한 연관성을 독립적으로 뒷받침하였다 (하기 표 1 및 표 2 참조). 소수 대립 유전자 G는 일반적으로 건강한 집단에서보다 TRD에서 더 낮은 빈도로 발생하는 것으로 결정되었다. G 대립 유전자의 각각의 복제본을 갖는 환자는 치료 저항성 우울증 (TRD)을 나타내는 확률이 대략 0.7배 더 낮았다. rs4306882는 코호트 J에서는 직접 유전자형 분석되었고; STAR*D 코호트에서는 대치되었다.

[0073] [표 1]

코호트	CHR	SNP	BP	A1	A2
코호트 J 대 ADNI CN	3	rs 4306882	21062584	G	T
STAR*D TRD 대 NIMH 대조군	3	rs 4306882	21062584	G	T
코호트	FRQ	INFO	OR	SE	P
코호트 J 대 ADNI CN	0.386	0.9777	0.6754	0.14	0.005078
STAR*D TRD 대 NIMH 대조군	0.3771	1.0139	0.5249	0.1525	2.37E-05

표 1의 약어는 하기와 같다:

CHR 염색체 코드, 지도 파일이 명시된 경우
 SNP SNP 코드
 BP 염기쌍 위치, 지도 파일이 명시된 경우
 A1 대립 유전자 1 코드
 A2 대립 유전자 2 코드
 FRQ 투여량 데이터로부터의 A1의 빈도
 INFO R-스퀘어드 품질 메트릭(R-squared quality metric) / 정보 내용
 OR 연관성에 대한 오즈비(Odds ratio)
 SE 효과 추정치의 표준 오차
 P 연관성 검정에 대한 p-값

[0074]

[0075] [표 2]

염색체 3에 대해, 염기쌍 위치 21062587에서의 SNP rs4306882

A1	F A	F U	A2	CHISQ	P	OR
G	0.3378	0.4321	T	10.16	1.43E-03	0.6703

표 2의 약어는 하기와 같다:

A1 소수 대립 유전자 명칭 (전체 샘플 기준)
 F_A 사례에서의 이러한 대립 유전자의 빈도
 F_U 대조군에서의 이러한 대립 유전자의 빈도
 A2 다수 대립 유전자 명칭
 CHISQ 기본 대립 유전자 검정 카이-스퀘어(chi-square) (1df)
 P 이 검정에 대한 점근 p-값
 OR 추정된 오즈비 (A1에 대한 것임, 즉 A2가 기준임)

[0076]

[0077] SNP rs4306882에 대한 서열 번호는 다음과 같다:

[0078] 서열 번호 1:

```
GGATGCCACA TGCAGATGTA TTTTCTTTGG TCCACATATG GCATCCAACC CATGAGCTAT
AGAAATATG GATTTCCTGA TTTCTTTGAA ACACTGAAAG ATCTGGAGCC TCTGGGCCAC
TGTTACTGGA TAATAGCAAC AGCCTGAGTG TTGTCATTTA TAACCTGTAA TAAGAGACGC
ATGTCTCCTT GCTGCTCAAG TTATAGATCT GACAGCCCAG GATATGATTA ATCAGAGCTC
AGGGCTCAGG AAGCCATTCT CCACATCTGG CAGAGCCCCA CAAAATCTTT GCAATCAGAT
TAACGAAGCA GTGACATGAT GTTCTATTAG TGGGGGCATG GACATGCAAA ATCATTATGC
AGAACAATTC ATTATCATAG CTGACCATGT ACAGGGTTTT AGCTGCATGT CGATGTGGCA
CAGCTCACATG AAGATGCATG GATAAACGCT GTGGCTAAGG CATTGTGAGA GCAATTGGTA
GGAGCTAGAA AGCTAGCTCT
N
AAGCCAAGCT AGAAGAGAAA CACAGTTCTG GGATCACCAT TCATTTTGCT CTTTCTGGGT
CCTTTTATAT CTGCTTTAGC AAGGTACCTG CTTTAAACAAT GTACATTCTT GCATGAATGT
TTTCTTTTCT CTTTCAATTC TTCTTCCATC CTGGTGTTTA GGATATCACT GGGGTGGGAT
AGTGGGAGAG GTGGCAGTTT TATTTTGTTC TTAAGTATAT CAGTTCTCCT TTTTGATATC
AGCTTTTCTT TTTGAATAGT CCAGGATATA CTTGCCCTCTC AAGCAGCTTT TTTTCTCTC
AAAGCCAGTT CTTCTTATGC AACAGACTTA CTATATCATT CACAGATTGT ACCATGAGGG
TTCACCTTCT TGCACCTATA TTAGGCCACA ACCTCTAAGC ACAAAGGTCT TTTCATGACT
GTTTATTGAA ATACCCAGCA AGAATTTTCA TCAGACAGAG TTTTAGTCAT GCTTTAACTC
TGCAACTTAT TAAATGCGA
>gnl|dbSNP|rs4306882|allelePos=501|totalLen=1001|taxid=9606|snpclass=1
|alleles='G/T'|mol=Genomic|build=138
```

[0079]

[0080] SNP rs4306882는 하기 표 3에 나타난 바와 같은 게놈 영역에 가까운 SNP들의 어레이와 연관 비평형(linkage disequilibrium; LD) 상태인 것으로 또한 결정되었다.

[0081] 소정 실시 형태에서, 본 발명은, 단독으로 또는 SNP rs4306822에서의 환자의 유전자형의 결정과 함께, 하기 표 3에 열거된 임의의 단일 SNP에서 환자의 유전자형이 결정되는 (본 명세서에 기재된 바와 같은) 방법에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서, 본 발명은, 단독으로 또는 SNP rs4306822에서의 환자의 유전자형의 결정과 함께, 하기 표 3의 목록으로부터 선택되는 SNP들의 임의의 서브세트에서 환자의 유전자형이 결정되는 (본 명세서에 기재된 바와 같은) 방법에 관한 것이다.

[0082] [표 3]

염색체 2 (CHR)										
BP	SNP	A1	A2	N	P	P(R)	OR	OR(R)	Q	I
119536884	rs1551133	C	A	2	2.85E-07	1.68E-04	0.4418	0.4392	0.1699	46.91
염색체 3 (CHR)										
BP	SNP	A1	A2	N	P	P(R)	OR	OR(R)	Q	I
21061286	rs869495	G	A	2	5.54E-07	0.0006712	0.5941	0.5898	0.1367	54.84
21061473	rs869494	T	A	2	6.68E-07	0.001478	0.5967	0.5914	0.1129	60.21
21062384	rs4306882	G	T	2	8.51E-07	4.85E-05	0.6019	0.5997	0.2233	32.57
21063058	rs4465961	T	C	2	8.85E-07	0.000537	0.5939	0.5897	0.1513	51.43
21063578	rs7625772	T	G	2	6.24E-07	0.00096	0.5947	0.5897	0.1263	57.21
21063804	rs7633632	G	A	2	6.21E-07	5.14E-06	0.5963	0.5954	0.2733	16.68
21063919	rs7612422	C	G	2	1.43E-07	1.64E-07	0.5804	0.5803	0.3149	1
21067747	rs7646153	G	C	2	8.42E-07	0.0004885	0.5984	0.5947	0.1539	50.81
21069166	rs1391144	G	A	2	9.95E-07	9.95E-07	0.6022	0.6022	0.3234	0
21072614	rs2047387	G	A	2	2.04E-07	2.04E-07	0.5822	0.5822	0.3415	0
21077201	rs6769146	G	A	2	4.83E-07	4.83E-07	0.5911	0.5911	0.3302	0
21077685	rs6550565	G	C	2	7.97E-07	6.70E-06	0.5866	0.5856	0.272	17.12
21081507	rs56871503	C	T	2	6.99E-07	0.0004664	0.5965	0.593	0.1525	51.14
21085039	rs11295121	TG	T	2	9.11E-07	9.11E-07	0.6007	0.6007	0.3262	0
21087408	rs4858288	A	G	2	3.76E-07	3.76E-07	0.5893	0.5893	0.3634	0
21088048	rs1391138	G	T	2	2.82E-07	2.82E-07	0.5852	0.5852	0.3252	0
21088878	rs9881998	C	T	2	5.63E-07	3.08E-05	0.5918	0.59	0.228	31.2
21089069	rs9811079	G	A	2	2.62E-07	2.62E-07	0.5843	0.5843	0.3787	0
21093953	rs13097458	C	A	2	9.97E-07	9.97E-07	0.597	0.597	0.389	0
21097393	rs973870	C	A	2	6.85E-07	0.0004483	0.5957	0.5918	0.1531	51.01
21099489	rs7652147	G	A	2	7.14E-07	0.0004306	0.5958	0.5921	0.1551	50.52
21099939	rs141786492	TTTTC	T	2	4.54E-07	0.0008831	0.5822	0.5771	0.1245	57.63
21100108	rs7644744	A	G	2	6.62E-07	0.000343	0.5943	0.5908	0.1612	49.05
21102620	rs985536	G	A	2	6.54E-07	6.54E-07	0.5921	0.5921	0.4025	0
21106260	rs9865061	T	A	2	2.28E-07	8.84E-05	0.58	0.5773	0.184	43.35
21106404	rs11128983	G	A	2	5.11E-07	5.42E-05	0.589	0.5868	0.211	36.07
21107235	rs9850499	C	T	2	3.45E-07	2.87E-05	0.5798	0.5779	0.221	33.23
21107330	rs71935600	CAG	C	2	2.39E-07	0.0001414	0.5709	0.5676	0.1714	46.55
21108963	rs200621794	AAAG	A	2	3.56E-08	3.56E-08	0.5581	0.5581	0.3527	0
21108964	rs67575809	AAG	A	2	2.80E-08	2.51E-07	0.5549	0.5546	0.2812	13.9
21109078	rs7372757	G	A	2	2.25E-07	2.25E-07	0.5801	0.5801	0.7251	0
염색체 4 (CHR)										
BP	SNP	A1	A2	N	P	P(R)	OR	OR(R)	Q	I
148693230	rs2164527	C	T	2	4.17E-07	4.17E-07	0.451	0.451	0.6757	0
염색체 11 (CHR)										
BP	SNP	A1	A2	N	P	P(R)	OR	OR(R)	Q	I
86572384	rs12285365	G	A	2	4.43E-07	4.43E-07	0.5116	0.5116	0.6906	0

상기 표 3의 약어는: 하기와 같다:

CHR 염색체 코드, 지도 파일이 명시된 경우
BP 염기쌍 위치, 지도 파일이 명시된 경우
SNP SNP 코드
A1 대립 유전자 1 코드
A2 대립 유전자 2 코드
N SNP에 대한 유교 연구의 수
P 연관성 검정에 대한 p-값
P(R) 랜덤 효과 메타-분석 p-값
OR 연관성에 대한 오즈비
OR(R) 랜덤 효과 OR 추정치
Q 코크란(Cochrane) Q 통계에 대한 p-값
I I² 이원성 지수 (0-100)

[0083]

[0084]

따라서, 본 발명자들은, GWAS 표준에 의해 비교적 작은 샘플 크기를 사용하여 전장 유전체 유의성을 통과하는 연관성 p-값을 갖는, TRD에 대한 후보자 유전 표지를 확인하였다고 생각한다. 생체 아민-기반 항우울제 약물에 대한 저항성과 연관된 유전 표지의 확인은 TRD에 대한 신규한 치료의 발견에 있어서 전혀 없는 목표를 향해 연구자를 안내하는 잠재력을 갖는다.

[0085]

전술한 명세서에는, 예시를 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그 등가물의 범주 내에 속하는 모든 보통의 변화, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

<120> METHOD FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION

<130> PRD3345WOPCT

<140><141><150> 62/036,896

<151> 2014-08-13

<160> 35

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

ggatgccaca tgcagatgta ttttctttgg tccacatatg gcatccaacc catgagctat      60
agaaaatatg gatttctgga tttctttgaa acactgaaag atctggagcc tctgggccac      120
tgttactgga taatagcaac agcctgagtg ttgcattta taacctgtaa taagagacgc      180

atgtctcctt gctgctcaag ttatagatct gacagcccag gatatgatta atcagagctc      240
agggtcagg aagccattct ccacatctgg cagagcccga caaaatcttt gcaatcagat      300
taacgaagca gtgacatgat gttctattag tgggggcatg gacatgcaaa atcattatgc      360
agaacaattc attatcatag ctgaccatgt acagggtttt agctgcatgt cgatgtggca      420
cagctcactg aagatgcatg gataaacgct gtggctaagg cattgtgaga gcaattggta      480
ggagctagaa agctagctct kaagccaagc tagaagagaa acacagttct gggatcacca      540
ttcattttgc tctttctggg tccttttata tctgctttag caaggtacct gctttaacaa      600

tgtacattct tgcagtaatg ttttcttttc tctttcaatt cttcttccat cctgggtgtt      660
aggatatcac tggggtggga tagtgggaga ggtggcagtt ttattttggt ttttaagtata      720
tcagttctcc tttttgatat cagcttttct ttttgaatag tccaggatat acttgcctct      780
caagcagctt ttttttttct caaagccagt tcttcttatg caacagactt actatatcat      840
tcacagattg taccatgagg gttcactttc ttgcacctat attaggccac aacctctaag      900
caciaaggtc ttttcatgac tgtttattga aataccagc aagaattttc atcagacaga      960
gttttagtca tgctttaact ctgcaactta ttaaaatggg a                          1001

```

<210> 2

<211> 601

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tagatttttc aaacttttatt atttcttagg atgtgtatag ttggttattt tgcttaacta	60
ctttaactat tgataaatta atctgtaaaa aaaagaaaga ttttatcggt catgtttatc	120
tctggatttt tgigagcaac ttaaaagatg aaaggtgaaa ggtaaaaggt ttgaaatat	180
tgtgatgaat tatcataatt aaagtattata tcgttagtaa gaactaaaag tatatgtcta	240
tgcaccctaa ctcataatat gtactattca cagtctatat atacacaaag aaaaacaaac	300
mattactaaa tgccaattac atgccaacct tactggaagc tcttagcacc cattaactca	360
tttaatecta agaacaatcc attgttttaa gtatgattta tttcttcaaa ttatagatgg	420
taaaactaac cctaaacatg ttgcagcata aacagttgcc taatttatta cttttagaaa	480
accatgacac caagatttaa tcccattat tttatgaaag tcattgaaac agaaaccaat	540
ttctcaataa taccctcata aacatatgac ttgaaatac tctaaaaata ttctagtttt	600
t	601

<210> 3

<211> 1103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atgaccagca actaccagaa gctacaggag tggcatgcaa cagactaccc ttacaacctc	60
agaaggagca aaccctatca acatcttgat ttggccttc tcgcctccag aattgtgaca	120
gaacaaatta ttgttatttt aagccattca gtttgtcatc tttgtttaca gcagccctag	180
acagtcaggg tatgtctgaac agctgtaacc aacacacca agatgtgtaa tggctccaac	240
acaaccaaag ttacagtaa cagtccaagg ccaagttcca ttggtgggca cctctactgc	300
acacggctcat ttagacatcc aagctaacag agggtttgcc atctttaaca gtggtttccc	360
aagactgcct tggctctacc attctagtcc atgggaacag aaaacagaag aggtttgata	420
agctggccaa aaatggctat atcacttctg gtcacatttt cttgaagaga acttagtaat	480
atggctctac tcagttgcaa tagggacata tgcaatatgg tgcagctgga ggagagctag	540
tgattcttct gmaatgatga aagctgctat ttgaaaaggg ggcagtgaga gagcttattt	600
ccaggaatgc aaaagccagg gagttagaga aacagtgtcc aactcttcca ccagtcttga	660
ggataatgca atttaagaga tggatcaggt gaaggctttt gaaaaaaga atagaaaact	720
agggcaaagc aagggcccta ggaagatggc aagcatcctg caaggttttag ctattagaaa	780
actcatggga atgccctatt attatatcca gatgttctaa ggaaatttca acccaactct	840

gccccaaaggc ataggctcca gaaagaatca tcttgcttac agcaccaggc ctctgattca 900

aagaacttga gagagaataa aattagcaca gcatagccag aactgaagtc ctgtaaggac 960

ccccataaag tagacatcag gacccgagag attcatcaaa ggagaccagc tttgttaatt 1020

ggtttcctgg taaacagtca agaacctggg ttggtggat tcaggagtca gatagagctg 1080

ggaataaatc ctcttttatg gct 1103

<210> 4

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

tctgttccct ggtgactgtt tctgtctcc tgaccactgc acatctgtga catctgctca 60

gctaaagtta gtggcttcta tctgttcct ggttctagac ttcgtgttg gcttcaactt 120

atgctttgtt tctaaaatct caaatctcct gggtttttac ttctagccct gttctctacg 180

gttcaagacc agccagctg atattcagct aaaaataaca ttgtgtaaca catagttaat 240

tacataactt agtatttaat agtcaatgct aattgaatac agaaaagtga gatttaaatg 300

cggtttagat aacacactgg tagacaaacc cagaagaggg gagcagaatt tatgtacaat 360

atgactcttt atatgtttgt ttttctttca aattatgata agttctcacc aatgtaaaag 420

gccattatth tactgtttgt agtggtttca gcatctctga ggtgggaaac agtgggtact 480

gctgcttgaa aatgaaagaa ytaagtgtc actgtgcacc tcactctgtg gaagaacttt 540

atagactttt ttcatggagt acctcaaaca aaaggaagta ctgatacttg gaaaacatta 600

gtcgtaatat gatatagat cttctaatta accataggaa tcaaattatc tatcattttc 660

ttgagtttct acattgtgct aggcttcta ctaagaacta taaagatgac attaataact 720

tacaataatt tccaagatag gttttagaat tttagtctat cacagttaat ggaattggga 780

cctagaaaac tcacatagag tgtagtgaat ccaggattta atcaaagcca agttagagag 840

gttccctata ccatagaggc tccaaggata ccacctacct ttcaggtcac ataacttcag 900

aaggaactga actaactaaa gtgagccttg attaaagccc ataataaaca gaggtttgag 960

gtaaatgcag aaatttcaag taagagaaga aactaattgt t 1001

<210> 5

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ttccctttct ataggttaagc aaaatttaat ttacagaggt gaagtgatct gtttataatt	60
gtatacctag ggagtagaaa agactaaatg ctgatctaag ccctaggact tatggtcatt	120
tcagcaaccc taaagtcttc ataaacttcc ttctatgtta atacaacttg ttgtcttct	180
aatgtcatct gtccctgggt gactgtttct gctctcctga ccactgcaca tctgtgacat	240
ctgctcagct aaagttagtg gcttctatct gttgcctgggt tctagacttc gtgtttggct	300
tcaacttatg ctttgtttct aaaatctcaa atctcctggg tttttacttc tagccctgtt	360
ctctacgggt caagaccagc ccagctgata ttcagctaaa aataacattg tgtaacacat	420
agtttattac ataacttagt atttaatatg caatgctaata tgaatacaga aaagtgagat	480
ttaaatgcgg ttagataac wcactggtag acaaaccag aagaggggag cagaatttat	540
gtacaatatg actctttata tgtttgtttt tctttcaaat tatgataagt tctcatcaat	600
gtaaaaggcc attattttac tgtttgtagt ggtttcagca tctctgaggt gggaaacagt	660
gggtactgct gcttgaaaat gaaagaacta agtgtcact gtgcacctca ctctgtggaa	720
gaactttata gacttttttc atggagtacc tcaaacaaaa ggaagtactg atacttgaa	780
aacattagtc gtaagatgat atagatgctt ctaattaacc ataggaatca aattatctat	840
cattttcttg agtttctaca ttgtgctagg ctttctacta agaactataa agatgacatt	900
aataacttac aataatttcc aagatagggt ttagaatttt agtctatcac agttaatgga	960
attgggacct agaaaactca catagagtgt agtgaatcca g	1001

<210> 6

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ttggtaggag ctagaaagct agctctgaag ccaagctaga agagaaacac agttctggga	60
tcaccattca ttttgccttt tctgggtcct tttatatctg ctttagcaag gtacctgctt	120
taacaatgta cattcttgca tgaatgtttt cttttctctt tcaattcttc ttccatcctg	180
gtgttttaga tatcactggg gtgggatagt gggagagggt gcagttttat ttgtttttta	240
agtatatcag ttctcctttt tgatatcagc ttttcttttt gaatagtcca ggataactt	300
gcctctcaag cagctttttt ttttctcaaa gccagtcttt cttatgcaac agacttacta	360
tatcattcac agattgtacc atgagggttc actttcttgc acctatatta ggccacaacc	420
tctaagcaca aaggcttttt catgactgtt tattgaaata cccagcaaga attttcatca	480

gacagagttt tagtcatgct ytaactctgc aacttattaa aatgggagca ctttatataa 540
 ttgcttaac tcttctaagc tttagttcct tcttcctaaa aataggagtt gtaggaagaa 600
 agatgagtgg gtccgtgttc atttggttac ttttacatta aaatgcaatg aatctctatg 660
 ggtactctga acttgtgact ggctaggtaa gccagatttc agtgtgcttc acagacctgg 720
 tgaccttgga cttggaaggg agaaggacac aagatgtctc actgaggcct tttggagtaa 780
 gctattctcc aatatacatt tcttacagga tgcttgtcta cttactcatt tggtcactat 840
 ccttaagtgc atagctcttt ataggaaaca atttcaatag tggaagagaa acgataagtt 900

tcattcacat acaaaacctc aactcaacca atcaatgttt ataaagcaca ctcacgtctc 960
 ttgaaaaaag atatcagtggt cacaggtcag gttccccaga a 1001

<210> 7

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

aatgggagca ctttatataa ttgcttaac tcttctaagc tttagttcct tcttcctaaa 60
 aataggagtt gtaggaagaa agatgagtgg gtccgtgttc atttggttac ttttacatta 120
 aaatgcaatg aatctctatg ggtactctga acttgtgact ggctaggtaa gccagatttc 180
 agtgtgcttc acagacctgg tgaccttgga cttggaaggg agaaggacac aagatgtctc 240

actgaggcct tttggagtaa gctattctcc aatatacatt tcttacagga tgcttgtcta 300
 cttactcatt tggtcactat ccttaagtgc atagctcttt ataggaaaca atttcaatag 360
 tggaagagaa acgataagtt tcattcacat acaaaacctc aactcaacca atcaatgttt 420
 ataaagcaca ctcacgtctc ttgaaaaaag atatcagtggt cacaggtcag gttccccaga 480
 aagtgcactc tgaagtaaaa kctcatatat ggtaagttaa ttaagaaatg ctcttcagat 540
 caatactctt ggaataaaaa ggaaggaatc aggattatga agaaaagctt tggctgtgat 600
 gcaatctcaa cacaattttt acccaatccc acagataaaa atagctggga ttactgttta 660

gagtgggtga agagcaagcc ttatactcc aactgacaa gttgttaatt gtggctacct 720
 ctaagaggaa gagtctctct taaaggagca actctatcta gccatggca atttgaagtg 780
 tgggtgggaa ccgagaagct aaataaatca attttttgct tttctcagt acagatattt 840
 ccccttttga agccacctag agcattgcgt gtaccactta cttttgcatg atgctttata 900
 tttcacaaac attatctcac atgcctccca tgatctttca tgaagcagat aaagcacata 960
 ttatttagag aataagaaac aaaacttttc agacttttcc c 1001

<210> 8

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

```

acacaagatg tctcactgag gccttttgga gtaagctatt ctccaatata cttttcttac      60
aggatgcttg tctacttact catttggtca ctatccttaa gtgcatagct ctttatagga      120
aacaatttca atagtggaag agaaacgata agtttcattc acatacaaaa cctcaactca      180
accaatcaat gtttataaag cacactcadc gtctttgaaa aaagatatca gtgtcacagg      240
tcaggttccc cagaaagtgc actctgaagt aaaatctcat atatggtaag tttattaaga      300
aatgctcttc agatcaatac tcttggaata aaaaggaagg aatcaggatt atgaagaaaa      360
gctttggctg tgatgcaatc tcaacacaat ttttacccaa tcccacagat aaaaatagct      420

gggattactg tttagagtgg gtgaagagca agcctttata ctccacactg acaagttgtt      480
aattgtggct acctctaaga rgaagagtcc tccttaaaga ggcaactcta tctagcccat      540
ggcaatttga agtgtgggtg ggaaccgaga agctaaataa atcaattttt tgcttttcct      600
cagtacagat atttcccctt ttgaagccac cttagagcatt gcgtgtacca cttacttttg      660
catgatgctt tatatttcac aaacattatc tcacatgcct cccatgatct ttcattgaagc      720
agataaagca catattttt agagaataag aaacaaaact tttcagactt ttcccaatga      780
ttgggaaaag tagcctttta caaataaaaa tctctgccgg acttagcttt cttttaaaca      840

aaataggggt gtaaaataac ttacctgcct actatttaat ccagcacta ggatctatga      900
atgtgtacct tgcacagatt tatgtgtttg ctaagtggag gagacagcca cagcatctgt      960
atcctgtgga ctactgttcc agggctctat aactgcccc a                                1001

```

<210> 9

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

```

taggaacaa tttcaatagt ggaagagaaa cgataagttt cattcacata caaaacctca      60
actcaacaa tcaatgttta taaagcacac tcacgtcttt tgaaaaaaga tatcagtgtc      120
acaggtcagg ttccccagaa agtgcactct gaagtaaaat ctcatatatg gtaagtttat      180

taagaaatgc tcttcagatc aatactcttg gaataaaaag gaaggaatca ggattatgaa      240
gaaaagcttt ggctgtgatg caatctcaac acaattttta cccaatccca cagataaaaa      300

```

tagctgggat tactgttttag agtgggtgaa gagcaagcct ttatactcca cactgacaag	360
ttgttaattg tggctacctc taagaggaag agtcctcctt aaagaggcaa ctctatctag	420
cccatggcaa tttgaagtgt ggggtgggaac cgagaagcta aataaatcaa ttttttgctt	480
ttcctcagta cagatatttc sccttttgaa gccacctaga gcattgcgtg taccacttac	540
ttttgcatga tgctttatfat ttcacaaaca ttatctcaca tgcctcccat gatctttcat	600
gaagcagata aagcacatat tatttagaga ataagaaaca aaacttttca gacttttccc	660
aatgattggg aaaagtagcc tttacaaat aaaaatctct gccggactta gctttctttt	720
aaacaaaata ggggtgtaaa ataacttacc tgcctactat ttaatccag cactaggatc	780
tatgaatgtg taccttgcac agatttatgt gtttgctaag tggaggagac agccacagca	840
tctgtatcct gtggactact gttccagggc tctatacact gccccacact accctgatag	900
cactgaggtc aatgatgggt ctattgcctg agactgtaga aaagacaagc acaaaagcat	960
gtgaaagaac aaggatacaa tctgagggaa tgtttccaga g	1001

<210> 10

<211> 1614

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

acctcttatg tctttaattt cctcctttca agttttatft gccagaccat attctccttt	60
taaatgttag aaatgtaaat gttaaaatgc cttccattcc atatacttta agtaggtgat	120
ttcatctgac ccttaaatft cctctcttat caattcctcg atgattcadc tgagctttct	180
tgctgatgtc tctgaaaaat agatgtccag cccgagtttt acaagcctac tccatatttg	240
tatatctacc cacctaataa atatactcac ttgaatgtct aatgcacatt ttaaaactta	300
catgacaaaa atcgattttt ttccataaat tccactccat ccatagcctt gctcaactca	360
gttaatagca attcaatatt ttcaattggg gtaattcttg actccccacc tctcaaacca	420
cattgtccag tctctcaaat ccaattgctt gtaacttcag aataaatcta taacatgac	480
glatctcgcc aactccatgg ctactgtctt agtcttaagc accataattg ctgaaaatta	540
ttgcaatagc ttccaatgtg gtttttctgc ttctaccgaa gttatttaag cagctgtgcc	600
agtttttctg agacctacca gggtttatca ctgaaagtca tgtgtctcag aaaaccctc	660
attctcaaga aaactgggac atctgctatg tactctcaag acaacatgta gagttgttgt	720
ttaaaaatat atcaaacat atcactcttc taatscaate cttcattgat tccctacttc	780
actcagggtg aaaactaaca tctttacaat ggccttcaag accatattca atgtatcac	840

tgtttctct gcttgtctga ctctataac tctcttctc agtttctagc cacggtgact 900
tatactgttt gagcccaggt gcccttctcc ttgggggtct ttgactgggt tcttccctct 960
gggactctca cctctagat atatacatgg ctacacctc atttatttca gagcttttct 1020
catacttcaa ctctcaatt atcctcattc tggccatctt aaatagtatt acaatgtcca 1080
ctctcagaac tctgaatcct cagtgtattc ccaatattca gaacagttcc tagctcaata 1140
aatattgagt acctaatatt tgttaaataa acaaatgaat ggcttcattt cccatccaca 1200

tatatggtgt gttttctctc tctccctccg aatatactc cttttgttt tatttctctc 1260
atgattgaga ttggtgccct tataaacaag actgcagaga gctagtcctt tttactgttt 1320
gaggacatct ggctagatgg tgacatctat gagaaagggg gacctacca gccactgaat 1380
ctcccagcga ctctctattg gacatcccag cctccagaac tgtgagaaat aaaatgctat 1440
tatgagttac ccagcctata gtattttgtt atagcattcc aaatgggcta agatatatat 1500
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcgtgtgtgt gtgtgtatgt attccaaatg gactaagata 1560
tgtaaaagtg tgtgtgcata tgtgtatgtg tattccatgt gtagatggtaaatg 1614

<210> 11

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ttatagcaat tcaaatggac taagatatgt gtgtatataa aagcatgtgt acatgtgtat 60
atgtgtgtgt gtgtgtgtgt accccacgtg tagatggtaa ataaagctct tcttatgttt 120
attatatata cagtcgtgca tcaacttaaca acaagtgtat gttgagaatg tatttttagg 180
ctatttcaact gttccacaaa ctctcataggg tgcacttaac acaaaccttg actacatagc 240
ctactataca cctaggataa atggcatagc ctattgctcc taggtctaaa acctgtacag 300
tacaccatgt tactgtactg taggtaattg taacaagatg gtgtttgtgt atctaaacat 360

atctaaacat agaaaagggt aaaatatggt attataattt tatgaaactg ccattatata 420
tgaagtttat tcttgatcaa aacattgtta tgcagtgcac gtattatatg tatgtataag 480
gtatatatgg tatataatgt dtatgtatat atggatatatt ttatatatgt ttatacatat 540
accgagagaa gatatatata tgtgtggggg tatatgtaaa tacctcctcc tatgcagaca 600
tctcttaaca gttcacatat ctaagtattt ctgccttctt aactctacca ccagggcac 660
ctattggcat ttcagactcg atttattcaa aatttagttc attgtctttc taagaaagcc 720
acactttctc cagaatgact atattttatg tctaattaca caaggtagga atttgaattc 780

cacatattat acccccttct ccatgatttt ctttatctgc aatcctacca ctctgaata 840
 tatggaatct ctttacttcc ctccacctat gttattatcc atgaccacag tattatttct 900
 cagcaggagg ctgttcttaa ctgactttca ctttttctct ctctcctctc ttaaatecat 960
 ttttcacctt gaggttaagct ggaacacaaa aatataattg t 1001

<210> 12

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gagttactgt gtttttcttg aagcaaaca agatttgaga atgtagacta tgtgtgctgg 60
 gggctccatg tccttttcga tttctttatg cattcttgag tagaaaaaag cagagtgttt 120

gtgttttttt tctagttaat tctggctctg atctgtgaca tcctctgaat ttaggaagaa 180
 gccatctttt atcccactta tggcacctca ggttcacatt gctgggccag atgcaaaaca 240
 cagtcaatct ttgatttate cccaaacata actcacataa agcattatta tataaaatag 300
 aatttactga agattttttt gtaatgctga atgtgtgctt ttcatgttaa acatttatgt 360
 tgaagacaca ttgtttatta gtagttgggt gttttttaga gtctctgaaa tttctgtgga 420
 catagtctct agcctctgct ctacctttcc ctctcttctc tgctctccat ccttttccaa 480
 gtttctatct cttatctaga rcaatttagc tttcttctct ttcttatctt cctctcatct 540

ctgtttatac aaaaatattc ttttaattat ggatgattct tagctatctt ttgataaccag 600
 gtattaaata ttggatgtt tttgtattat ttgttttgt cttgctgtat gtgtctaaca 660
 atatgcattt tcctagatca gaaccattca gtataaatat aatgtgagtc atatgtttac 720
 ttttgcatct tctaatagtc acattaatga attaaaaaaa ctgaggtata acaaacatta 780
 attgtatatt ttatttaacc aagtaagttt aaaatattat ctcaagatgc aaccaatata 840
 aaaattattg agatatttaa tctttttcat tgtactaagt ctttataatc tgggtgtgat 900
 tttatactc cagcccatct gaattcagat gctaaatttt cattggatat gcttgatctc 960

tcttttagatt tcataaaatt tgtagtggaa ttattagact t 1001

<210> 13

<211> 4205

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

ataaaattaa tagcggttaa tgctcatgat gtgccattac gtggacttta acaatatttt 60

gatgacatta cacttcacat aacatccttc ctaaaagaca aaattattaa ttagataata	120
gctttaaatt ttaaaactag ataaactaac cctttccccc agtaggtttt gttattttag	180
aattgtgcag ggcttttagta ttttttcac tttttttttt aattgacaga taaaaattgt	240
gtatatitgg tgtaaataag atgttttgaa atacatatat attctggaat ggctagatca	300
acttaattaa catatgcagt acctcacaaa catcatttat ttgaggcaaa taaaatccat	360
tctgttagaa ttttcaagt taagcacatt gctgttaact ttaatcactg tgttgcacaa	420
tagatctcct agattcatcc atgttatcat aaatgacaga attttcttct ttttaaggct	480
gaataatagt gcatatgcgt atatatgtat gtataaataa aacgttttca ctatccgttc	540
atccattgat agacacittag gttgattcta gaatatgcca caatggacaa tggagtacag	600
ctgtctctac agatggattt tctttctttg gctatatacc aagaaatgaa atgtctagat	660
catgtggtaa ttctgttttt taattttttt acaactcttc ctaacagttt tccataatag	720
ctgtactaat ttacatttcc acaacaatg tacaagaatt ccttttcctc tacatcctaa	780
tacttgttat cttttgtttt tctgataaca gccattctga aagggtgtgag gtaatgtctc	840
attgtagttt tgatttgaat tccctgacga ttagtggttt taagcatttt tcatatacca	900
ttggccattt gtatgtcttg agaaacatct attaagatcc ttggccagta ttttaattag	960
attatittcc ttgctattga attctttaag atctttattt tttttgtgta tacatagata	1020
catatattat taacgttgat tatttatctg taaatttatt tttataattt caacttttat	1080
tataggttaa agactacacc tgcaggtttg ttgcatgagt aaattcctga ttctgaggct	1140
tggagttaca atgateccat tactcaggca gtgagaatat taccaaacac gtagatcttc	1200
aaggcatgca cccctccctc gtcccttgt ctagtgttcc ctggggctcta ttgttcccat	1260
ttttatgttc atgtgtattc aatatatagc tcccacttac aggtgagaac atgcagtatt	1320
tggtttcttg tttttacgtt agttcactta aaataatgcc ttccagctcc aacctgttg	1380
ctggaaagga tatggctttg tttttattta tggctgtata gtattccctg gtgtatatgt	1440
accacgtttt ctttacccaa tccactgtcg atgggcacct aggtggattc caggctcctg	1500
atattgtgaa tagcactgca ataaacctac agatgcgtgt gtgtttttga ttgaatgaac	1560
aattttcctt tgagtatata cccagtagtg gggttgctgg attgagtcgt agctatattt	1620
taagatcttt gagaactctt cacattttgc atattaacte tattatatat gtggtttgca	1680
aatatttttt tcatacagta gattgtctct tcaactcgtt gattttttaa attgtatagt	1740
acctttgttt taatgtaate ttatgtgtcc atttttcttc actttgtttt attttagtag	1800
ttatacagtt tcaggctcta tgctttaaat cttttatcca atttgagttt atttttatac	1860
atgggtgtgag ataaagatcc aattttcttc ttctccctct ctgtcgccag gctggattgt	1920

aatggcgcaa tcttggctca ctgcaacctt ggccctcctgg gttcaagtga ttctcctggc	1980
tcagcctcct gagtagctgg gattacaggc acccgccacc acaccagat aatttttgta	2040
tttttagtag agatgggggtt tcaccagggtt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca	2100
ggtgatccac ccgccttggc ctcccaaagt gctgagatta caagtgtgag ccaccgtgcc	2160
tgacccaat ttattctac atatacatat acatatccag ttctgccaac accacttggt	2220
gaagagactc cctttctgc attgtgtaat ttggcatct ttgtcaaaaa tcaattgatg	2280
glaaatggat gaatttatct ctaggctcta tattctgttc cattgggtga gatatctgtt	2340
tttaggcca tacaatgctg ttccaaagac tatagctttg tagtagatct taaagtcagg	2400
tagtatgatg ccctagctt tgtttttttt gttaaagatt gctttggcta ttagtgtctt	2460
gtggttccrt gtgaatttta ggattttctt cctatttctg tgaaaaatgc tactggaatt	2520
ttgagagaga atcaatctgt agatctcatt acatagtga atattttaac aatccatgga	2580
catagaatat tttctgtct atatttgtgt cttcttcagt ttctttcatc aaagtgtat	2640
agttttgggt ttagactct tcgccttctt ggtaaaaatt attcctaagt atttatttat	2700
ttatttttat ttatttatct ttttgagatg gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagtg	2760
cagtgggtgcg atctcagctc actgcaacct ccacctcctg gggtcacacc attctcctgc	2820
ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg cgcgccccac cacacttggc taattttttg	2880
tattttttta gtagagatgg gggttcacca tgttagccag gatggtctcg atccctgac	2940
ctctggatcc gcgaacctg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccactgca	3000
cctggccctt attcctcagt attttatgtt tgtttgttt gttttgttt ggggtttttt	3060
ttagctattg taagttagtt tttctgattt cttttttgga aagttcattg ttagtgtatg	3120
gaaactctac tgattttgt atgttaattt ttgtatcctg caactttcca gactttaaat	3180
tagttcta atagatttagt agtgtcttta gatttctaga tggtaagatt atattgtctg	3240
cagagacaat ttaattatct tcttctgatt tagatgcctt taaatctttc tcttgccata	3300
ttgctgtggc taaaacttgc tgtattatgt tgcataaaag tgagaggagt gggcatcctg	3360
gtcttgttcc tgatctttag gaaagagctt tcaggctttt accattgagt ataattgttag	3420
ctgtggcctg tcatacatgg cttttattat gttgagttat actacccta taccaaatat	3480
gttgagagtt tttatcatga aaatgtgctt ttcagtgc ataaatttta ttaccatata	3540
tatttttcaa actagaaaag cgatttgctt aaattaatta taaaataata atacatattt	3600
taatccattt atcaattaca atttcatag gtactgttgt aactgctgct gtttgcataa	3660

aatactcaaa taaaaaact acaatcttaa atcagtacat agtgaatat cattcaaact	3720
gaatcaatcc atagacacca actagattgg tgaacagctt atgtgtaata ctagaaatga	3780
ttagtgttcc caacatgtgc agtaaaatac aataataata tctcacatga tgcaatagtt	3840
aaagtgaat atagctctat caaaataata aagttgtgta acacaaatgt attttatact	3900
gcttaggttt taaaatttga ataaattaaa attaaataaa atgaaatgtt aagttttttg	3960
ctagccacat tcagatgttc aatagccaaa tatgactagt ggctaccgta ttagatagaa	4020
cagttctaga ttctacattg gtgtttgtta atgtttcaca ctctcagtg ttctaatgt	4080
tcaacatgtc tctttctcct gctttttttt aaattatagt ttctaattct tcctatctag	4140
cacattgcct gaatgtcagt gaatattatg taaatgaata aataaacaac cctatacttt	4200
gccac	4205
<210> 14	
<211> 4205	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
ataaaattaa tagcgtaa tgcctcatgat gtgccattac gtggacttta acaatatttt	60
gatgacatta cacttcacat aacatccttc ctaaaagaca aaattattaa ttagataata	120
gctttaaatt ttaaaactag ataaactaac cccttccccc agtaggtttt gttattttag	180
aattgtgcag ggcttttagta ttttttcac tttttttttt aattgacaga taaaaattgt	240
gtatatttgg tgtaaataag atgttttgaa atacatatac attctggaat ggctagatca	300
acttaattaa catatgcagt acctcacaaa catcatttat ttgaggcaaa taaatccat	360
tctgttagaa ttttcaagt taagcacatt gctgttaact ttaatcactg tgttgcacaa	420
tagatctcct agattcatcc atgttatcat aaatgacaga attttcttct ttttaaggct	480
gaataatagt gcatatgcgt atatatgtat gtataaataa aacgttttca ctatccgttc	540
atccattgat agacacttag gttgattcta gaatatgcca caatggacaa tggagtacag	600
ctgtctctac agatggattt tctttctttg gctatatacc aagaaatgaa atgtctagat	660
catgtggtaa tctgtttttt taattttttt acaactcttc ctaacagttt tccataatag	720
ctgtactaat ttacatttcc acaacaatg tacaagaatt ccctttctc tacatcctaa	780
tacttgttat cttttgtttt tctgataaca gccattctga aagggtgtgag gtaatgtctc	840
attgtagttt tgatttgaat tccctgacga ttagtggttt taagcatttt tcatatacca	900
ttggccattt gtatgtcttg agaaacatct attaagatcc ttgcccagta ttttaattag	960

attatattcc ttgctattga attctttaag atctttattt tttttgtgta tacatagata	1020
cataatattat taacgttgat tatttatctg taaatttatt ttataaattt caacttttat	1080
tataggttaa agactacacc tgcaggtttg ttgcatgagt aaattcctga ttctgagget	1140
tggagtaca atgatcccat tactcaggca gtgagaatat tacccaacac gtagatcttc	1200
aaggcatgca cccctccctc gtcccttgt ctagtgtgcc ctgggtctta ttgttcccat	1260
ttttatgttc atgtgtatc aatatatagc tcccacttac aggtgagaac atgcagtatt	1320
tggtttctg tttttacgtt agttcactta aaataatgcc ttccagctcc aacctgttg	1380
ctggaaagga tatggcttgg tttttattta tggctgtata gtattccctg gtgtatatgt	1440
accacgtttt ctttaccaa tccactgctg atgggcacct aggtggattc caggctcttg	1500
atattgtgaa tagcactgca ataaacctac agatgcgtgt gtgtttttga ttgaatgaac	1560
aattttcctt tgagtatata cccagtagtg gggttgcctgg attgagtcgt agctatattt	1620
taagatcttt gagaactctt cacatcttgc atattaactc tattatatat gtggtttgca	1680
aataattttt tcatacagta gattgtctct tccctcgtt gattttttaa attgtatagt	1740
acctttgttt taatgtaate ttatgtgtcc atttttcttc actttgtttt attttagtag	1800
ttatacagtt tcaggctcta tgccttaaat cttttatcca atttgagttt atttttatac	1860
atggtgtgag ataaagatcc aattttcttc ttctccctct ctgtcgccag gctggattgt	1920
aatggcgcaa tcttggctca ctgcaacctt ggctcctgg gttcaagtga ttctcctggc	1980
tcagcctcct gagtagctgg gattacaggc acccgccacc acaccagat aatttttgta	2040
tttttagtag agatggggtt tcaccaggtt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca	2100
ggtgatccac ccgcttggc ctcccaaagt gctgagatta caagtgtgag ccaccgtgcc	2160
tgacccaat tttattctac atatacatat acatatccag ttctgccaac accacttgtt	2220
gaagagactc cctttctgc attgtgtaat ttggcatct ttgtcaaaaa tcaattgatg	2280
glaaatggat gaatttatct ctaggtctta tattctgttc cattggtgta gatatctgtt	2340
tttagccaa tacaatgctg ttccaaagac tatagctttg tagtagattt taaagtcagg	2400
tagtatgatg ccctagctt tgttttttt gttaaagatt gctttggcta ttagtgtctt	2460
gtggttccgt gtgaatttta ggattttctt cctatttctg tgaaaaatgc tactggaatt	2520
ttgagagaga atcaatctgt agatctcatt acatagtga atattttaac aatccatgga	2580
catagaatat tttctgtct atatttgtgt cttcttcagt ttctttcatc aaagtgtat	2640
agttttggtg ttagactct tcgcttctt ggtaaaattt attcctaagt atttatatt	2700

ttatTTTTat ttatTTatTT ttttgagatg gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagtg 2760
 cagtggTgcg atctcagctc actgcaacct ccacctcctg ggTtcacacc attctcctgc 2820
 ctCagcctcc caagtagctg ggactacagg cgcCcgccac cacactTggc taatTTTTtg 2880
 tatTTTTtta gtagagatgg ggTttcacca tGttagccag gatggTctcg atcccctgac 2940
 ctctggatcc gcsaacctTg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccactgca 3000
 cctggccctt attcctcagt atTTtatgtt tGttttgttt gTtttGtttt ggggtTTTTt 3060
 ttagctattg taagtTgatt tttctgattt cTTTTtTga aagtTcattg ttagtGtatg 3120

gaaactctac tgatTTTTgt atgttaattt ttgtatcctg caactttcca gactttaaat 3180
 tagttctaat agatTTtagtt agTgtcttta gagttctaga tggtaagatt atattgtctg 3240
 cagagacaat ttaattatTT tcttctgatt tagatgcctt taaatctttc tcttgccTaa 3300
 ttgctgtggc taaaactTgc tgtattatgt tgcataaaag tgagaggagt gggcatcctg 3360
 gtcttGttcc tgatcttaga gaaagagctt tcaggctttt accattgagt ataatgttag 3420
 ctgtggcctg tcatacatgg cttttattat gttgagttat actacccta taccaaatat 3480
 gttgagagtt tttatcatga aaatgtgctt ttcagtgcac taaatTTTaa ttaccatatc 3540

tatTTTTcaa actagaaaag cgattTgctt aaattaatta taaaataata atacatattt 3600
 taatccattt atcaattaca atttacaTag gtactgtTgt aactgctgct gtttgcataa 3660
 aatactcaaa taaaataact acaatcttaa atcagtacat agtgaatat cattcaaact 3720
 gaatcaatcc atagacacca actagattgg tgaacagctt atgtgttaata ctagaaatga 3780
 ttagtGttcc caacatgtgc agtaaaatac aataataata tctcacatga tgcaatagtt 3840
 aaagtgaat atagctctat caaaataata aagtTgtgta acacaaatgt atTTtatact 3900
 gcttaggttt taaaattTga ataaattaaa attaaataaa atgaaatgtt aagTTTTttg 3960

ctagccacat tcagatgttc aatagccaaa tatgactagt ggctaccgta ttagatagaa 4020
 cagttctaga ttctacattg gtgtttgtta atgtttcaca ctctcagtgt ttctaatgt 4080
 tcaacatgtc tctttctcct gctTTTTttt aaattatagt ttctaattct tcctatctag 4140
 cacattgcct gaatgtcagt gaatattatg taaatgaata aataaacaac cctatacttt 4200
 gccac 4205

<210> 15

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

aataaaacct ctttcgctcc cattgtcacc gaaggacctg acaacctgtc tttctacact 60

tcgcctacaa tcagtgtcct tcaccttaa ctctgtctct ttccctttat attaggttat 120

agtgggctct ctattacaa gccagtgga atcattttgt cctttattac ctctctgtgt 180

catctttaag agaaatacat atatatttct ctctacgtag aatggccatc tgtttcttca 240

tcacctgagg aatcattcaa tatgactttc aaatgaatat tcagagaatt ttctaagtta 300

gaaacatagg tattcatcta aaatcatttc aaaaaccatc tccctttatt taagaatgtt 360

attctcttct acagaaaagc ctctagtgtt tactggggag atttgtgtg tgggaagaag 420

gggacagtgc tgaactgcac acaacctaac aaatcaatcc tgataattag tagagtggca 480

gatggggagc ccagccatgc ycacaccttt ctgagaacca gctcaattcc tatctctgct 540

ctgacacatt ctgcaggta gttagccact ctctgtgagt tttttttgca ctctgttcat 600

agttccatta aagaacttgt tatatagctt tctagtcctt tgttgacata tctactaaaa 660

tgtgaatttc ttaagggcaa gtccatttta tctttatatt tctgcatata tagtttattc 720

taagctcatt tattttgaac gaataaattt ggggaggaga caacaaagta tgagagatat 780

gtttaaaacc tataaatgca aaaccttgaa tggaaagctt gttcttgata gtttttaagt 840

tcttggatga tgtatttcta gagggtagac agtacctgcc aaggcataaa tttttaataa 900

agggtcatt ttttaaagag atctttaaaa tatcgccgtt tcttaggtct gtgcattgag 960

atttcagttt atctgtaaca gaactactta tttaggaacc t 1001

<210> 16

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> modified_base

<222> (501)..(501)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 16

accctgttac cagaaaggag tcctaattct gacccaaga gaaggtcctt aaatctcgtg 60

caagaaagat ttcagggtaa gtccacggag taaagtgaat gcaagtttat taagaattaa 120

aggaataaaa gaatgggttac tccataggca gacgagcccc aagggtgctt ggttggttat 180

ttttatggtt atttcttgat tatatgctaa acaacaaaa atggattatt catgagtttt 240

ctgggaaagg ggtgggtgat tcctggaact gagagtctct cccattttca gaccatatag 300

ggttaacttc tgacgtttat aaactgtcat ggtgctggta ggagtgtctt ttagtatgca 360

aattcattac aattagagta taatgagcag tgaggatgac caggggtcac ttcttcaca 420
atcttggttt tgggtgggatt tggccatttt ctttacctcc tgctgttcta tcagcaaggt 480
ctttgtgacc tgtatcttgt ngctgacctc ctgtcttate ctgtgagtta gaatgcctaa 540
ccttttggga ctgcagccca gtaggtctca gtcttatitt actgagcacc tattccagat 600

ggagtagatc tggttcaaat gccactgaca acccaaacat ttttttaaaa tgttttagaca 660
tacaaaagga gacaggtaga catataaaag gaaattccaa taacttggtc tccaacttaa 720
agtaagtatg tctttattga acatcatgti gattggaaat gtggaagggc ttttaatgta 780
ttatttaatt attttaacac ctaaaagggg ttggtacat tagtcactcc cattttacag 840
atgagaaagc tgagactgag aaaatgaatt acctggccta gatgtcaaaa caagaaggtt 900
gactttgaga gccattgctt ttattaagtg taatattagg ttatctttta aaaactcaag 960
ttagggagaa ctgaaagtct tcaagagag taaataactc c 1001

<210> 17

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ttatcctagt ttacctgta ttatcatgtt taatcttta atagccctct tatgaaggca 60
tcagcattac ttaccttcac ttttaaaatt agaaaattaa aaccagaagg agttaagcaa 120
cacacatgag atcatacagc agttggatat tagggatggg gtttgaaccc aagaatttta 180
tcaccaagc cccctttaga ctactgcatt acatagcctg gcatacaaag ccaatgaagt 240
aaaatatgta ctattaaatt aaatgatgag gagtcccgt ccagcagtat aactccaata 300
tgagtaagga catgattaaa acaagttaca aaataggac atatatggaa aagtattga 360

tgtctatggg atggaaaaga gtttaacct ttccatata aaatgtattt aagataaata 420
ataaaatgat agacacacat tacaatagac aaaggcaaaa aataagcatg cttagtggcc 480
aataataggt ttagactctg rtaattaaac aaatgcaact caaaatctga atgaaatgct 540
aatttaacct atcgaaataa caaattaatt ttaaaaatta attttaaaaa ataatttaaa 600
gttttgaaga ctgtatgggg aaaatgacac attcataccc atacaatagt tgtattacac 660
ttatgcaaag aatgacagaa taaaagaaac atatatagag cagaaatgca actatttata 720
ttaaatgaaa acataaaatg ccagtgacta ggggtataat taaataggct gtaaaagtag 780

acataactag aactcaaaat ctgagatcag cctttagat atagaagtaa agacattgtt 840
ctttccaaa aacttgtgag gtatattctc taagacctaa aatatgttcc cattcaaaa 900

attcatatat atatgaatat gcatatatta tatgtttatt gcatatataa tttttcatgc 960
aatgttgtagc tgttataagt tttaaaatat caggcctaca t 1001
<210> 18
<211> 1001
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 18
tttattaaat gaatgtacaa atgaatagag agtacctttt caaaaataca gttcaatgac 60
tatccataaa aggcaaagaa agcaatcaga ctctcccat caaattttta aaaaaccact 120

ttgttacatt ccgtaaccaa cattctgtga gccttagagc aatttaaagt cattatgcct 180
cagtttctta gtatttaaaa cagtgaatat tacgtttgct ttgtttacac cattatgaca 240
atcaaatttg aaaacatgca ttaaagccct ttaagaaagc atataagtc gcttccgtgg 300
tgagaaagaa aatatctgca aataagggga ttgatatct gaactgagaa aatatagctc 360
tttctaggta atgtttgagc tgacaagtga gtacatttga atgatttaac ggacacttaa 420
aagtttcttt tcattctaaa tcatatgaag gattcaatta gactttcatc ttaaacagc 480
aatgcaatta ctctatgat maaacaacat ttttaaaaag tgacaacata cacttttagc 540

ttcaaatttg ttctctgtcc cttcaagctt attctatcac tatataaac taagcaatgt 600
aatacagaac aattctcaat agccaggtaa cttatatattg atgtaggcct gatattttaa 660
aacttataac agtacaacat tgcataaaaa attatatatg caataaacat ataatatatg 720
catattcata tatatatgaa tttttgaatg ggaaacatat tttaggctct agagaatata 780
cctcacaagt ttttgggaaa gaacaatgtc ttacttcta tatctacaag gctgatctca 840
gattttgagt tctagttatg tctactttta cagcctatct aattataccc ctagtactg 900
gcattttatg ttttcattta atataaatag ttgcatttct gcttactata tgtttctttt 960

attctgtcat tctttgcata agtgaatac aactattgta t 1001
<210> 19
<211> 1001
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 19
gactttaaat tgctctaagg ctcacagaat gttggttacg gaatgtaaca aagtggtttt 60
ttaaaaaatt gatggggaga gtctgattgc tttctttgcc ttttatggat agtcattgaa 120
ctgtattttt gaaaaggtagc tctctattca ttgtacatt catttaataa ataacttgct 180

ttaaattcta ttaggacaat ttgacctttc ttttcccttc ctactttctc gacaaagttg 240
 cctctctgaa caagtgtttg tcatcatata tctgaccccc agcccctact ctgcaggaac 300

 agatgaaaca cctgtgaaat ctctcaacac tatgttgtcc aacacaaata taatgtgagg 360
 cctctatgta atttaaacctt cctagtagcc gcatttttta aaatagaaaa aaaaggtaaa 420
 attaatntta ttagtgcaat ttattcaatc taatattcta acttacaata atataaacat 480
 tattaatgag atattttgta yttttttggt acaaagtctt tgatatecca tgtatatntt 540
 atacttacac acattcaatt tgaactaatt aactaaaag tgctcaatag ctatatgatt 600
 gaacagtga gctcgagggc aattgggact tcttattgac tttttgact ctgggttaaa 660
 taaaattgaa ataatttcag actttaagt ggcagttagg aatatatctg ctttcaaagt 720

 taccaaggaa gctctgctag ttaactttat tctcactctc tattatnttt catacattaa 780
 aatgtgaact tcttttaatt gactctgtgg ttgtttgttg ttgtttttgt ttttctctc 840
 actttgttct gactttcttc ttttctttt cagtaagatt tgcctgtct ccacaaggac 900
 caggcttaga ataggaatag taaatgacct atctggagag taaagaaatg ttcctcttcc 960
 cctcaaatte cttttctctt attgaggcct gatttccaca g 1001

 <210> 20
 <211> 1001
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

 taggacaatt tgacctttct tttcctttcc tactttctcg acaaagttgc ctctctgaac 60

 aagtgtttgt catcatatat ctgacccccca gccctactc tgcaggaaca gatgaaacac 120
 cctgtgaate tctcaacact atgttgteca acacaaatat aatgtgaggc ctctatgtaa 180
 tttaaacttc ctagtagccg catnttttta aaatagaaaa aaaggtaaaa ttaattttat 240
 tagtgcatnt tattcaatct aatatnttaa cttacaataa tataaacatt attaatgaga 300
 tatnttgta ttttttggt caaagtcttt gatateccat gtatatttta tacttacaca 360
 cattcaattt gaactaatta cactaaaagi gctcaatagc tatatgattg aacagtgag 420
 tctgaggga attgggactt cttattgact atnttgactc ttgggttaaat aaaattgaaa 480

 taatttcaga ctttaagtgg rcagttagga atatatctgc tttcaaagtt accaaggaag 540
 ctctgctagt taactntatt ctcatactct attatntttc atacattaaa atgtgaactt 600
 cttttaattg actctgtggt ttgtttgttg tgtttttgt ttttctctca cttgttctg 660
 accttcttct tttccttttc agtaagattt gtctgtctc cacaaggacc aggcttagaa 720

taggaatagt aaatgaccta tctggagagt aaagaaatgt tcctcttccc ctcaaattcc 780
 ttttctctta ttgaggcctg atttcacag gagtctcttc atttcttttc tttattatgt 840
 tattagtctg ctaacttcaa taatagataa attccaaatt tcagtttcta aaccccaaat 900

ctacttctct ctcatagagt atgccaaatt caggcttatt ttcagcaagg actccggcat 960
 gggggatttg aggggtgggt ttctattcca caaagtcatt c 1001

<210> 21

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

catacaataa taaggggaga ctttaacacc ccaccaacag tattagacag atcatcaagg 60
 cagaaaaatta acagatatctc aggatctgaa ttcaacgctt gaccaaattg acttaataaa 120
 ctccctattc aagaaatggt gctgggataa ctgaatagcc acgtgcagaa gattgaaact 180
 ggaccctttc cttacataat atacaaaaat taactcaaat ggattaaaga cttaaattta 240

aatcctaata ctatgaacaa cctggaggat aacctaggaa gtataattct ggacatagga 300
 tctggcaaag atctcatggt gaagaaacca aatgcaattg caataaaaac aaaaattgac 360
 aactgggacc taaataaact aaagagcttc tgcacagcaa aataaactat caaaagagta 420
 aacagacaat ctacagaatg ggagaaaata ttgcaaact atgcatctga caaaggtcta 480
 atatccaaca tctatgagga mtttaacaa atacacaagg aaaaaaaaa caacccatt 540
 aaaaagttag caaaggacat gaacagacac ttttcaaaa aagacatata tgcggtcagc 600
 cagcatgtga aaaaatgtgc aacatcacta atcattagag aaatgcaaat taaaactaca 660

attcgatact gtctcacacc agtcagaatg gctgctctta aaaagtcaat aaataacaga 720
 cactagttag gtigcaaaga aaaaccctta tacacttctg gtgggaatgt aaattagttc 780
 aaccattgtg gaaagcaatt tggatgattc tcaaagaact caaagcagaa ttaccattca 840
 acccagcaat ccattattgg gtatatccca aaggaatata aggtcttcta tcataaatac 900
 acatgcacat gtatatccat tgcagcacta ttcaaatag caaagacatg gaatcaacct 960
 aaatgcctat aaagagtagg ctgaataaag aaaatttggg g 1001

<210> 22

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

aagtcatttt aaaaatctta aaaagccaaa gagaacctgg gaaatctaga tgagcacatg	60
tatatattgtt gaacaattgc tccaggtata tggaaatttat ggtctaggat agaattgtgaa	120
aatgtggaca aatagctaca atacaaagca taattaactt agtgtcaciaa ttgatagcta	180
cacacagcaa catgagcatt caaggaaaag gggaaatcaa tccaaatgga actactgagt	240
tcagtagatt ggcccataat actctatcct ggcttccctat ctcttacctc ccgccacaaa	300
ttctgcacca gaacaatctc agtttctcac ttagecgtgt ttgctctttt atttccctt	360
ctgtgccttt cagaggctac ttctgcttag aattttctct tccattgagc acttgttcaa	420
ttttcattaa tgttgtaaaa ctcatccaag taaaaattcc tcaatgaaat catctctgat	480
tgaccaggag agatctagct ktctctctt ttgttctcc atggaatttt acttgctctt	540
gttttgccct aagaattaag caggtcaaat ggcacatcaa gggagctaac gtataccttt	600
gaacattgcc ctgagcatt tattcttagg catattttgg ccttatttat tttatatgt	660
tataattata ctctaaatac agttgcata ccaagcatct tttacagtta accttgatac	720
aataaggctt taattacata attctaaaat attatatcat attccaatga gagcctgcac	780
cagttgactt ctccacatct ttttggttaa acacaattgt tttctatttt tcataaataa	840
cagaccaaca tgtgttttgg gatccctaa gggcaggtaa tcatgaatct cattgactta	900
ttttatgtca taagagggat actaaactat tccttatttt ctactagca ttactggata	960
gaaattttct tctgggttac taaatgacct ctaagagttg a	1001

<210> 23

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

gagtcgtaat gtctatatgg tatgtatatg atacaatttt tgtaaagctt aaaaataagc	60
ataaatgata ttctatttag aaagagctta tggggtaaag ttgtttaaat aaattatgga	120
ataacaaacg taaaatttta gatagaaatt gcctctgagg gaacgtaagg ggatataact	180
aggcaatagt agcatatgat ttctactgga atttggtagt attttggttg ttaagttggg	240
tggtgggttc gtgaatgttc aattaatcac tataattcac aatttccata ctaactacat	300
aaagttttga tcatattaag tgaatataat ttttataatt cagaggtaaa caactacttc	360
taaagtataa agagccagca agatataatg aactctgaag aaattttaga gttcactgac	420
taaaaaaaa atgtattgtc tataatgtgt ttatttgaat ttcaatgtcc ctacaaagat	480
aaggagactc tgtggcagat rgatctgaag atgatactg gcgatttcct attcccagtg	540

tgcattggctt tgggtattcc ccacctctgg agtatgggtg agaactgtga ctgctttta 600

 atcaattaaa tatgagagtt cacttccaca gttagtgtag attacatggc aaaaaagatg 660
 gagtgtcact ctgtgatga taaatgtgac tcgtgcctca gcctcccaag tggctgggat 720
 tacaggcgtg cgccaccaag ccctgcta atttatagat atagtatatt tagtagagac 780
 aggattttgc tgttttggcc agactggctt gaactcccgg cctcaagtga ttgcccgc 840
 tcggcctccc aagggtctgg gatttcaggc ttgagccact gtgtccagcc tcaaattctt 900
 attttagagt tgttattaac ctttgtgaaa cagagaactg tagcctttct tttctttct 960
 ttctttcttt cttctttttt tctttctttc tttctttct t 1001

 <210> 24
 <211> 101
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> modified_base
 <222> (51)..(51)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 24
 ttttagagtt gttattaacc ttgtgaaac agagaactgt agcctttctt nttctttct 60
 ttctttcttt cttttttctt tctttctttc tttctttct t 101
 <210> 25
 <211> 1001
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 tcacttccac agttagtgt gattacatgg caaaaaagat ggagtgtcac tcttgtgatg 60
 ataaatgtga ctctgcctc agcctcccaa gtggctggga ttacaggcgt gcgccaccaa 120

 gccctgctaa tatttataga tatagtattt ttagtagaga caggattttg ctgttttggc 180
 cagactggct tgaactccc gcctcaagtg atttggccgc ctggcctcc caaggtgtg 240
 ggatttcagg cttagaccac tgtgtccagc ctcaaattct tatttagag ttgttattaa 300
 cttttgtgaa acagagaact gtagcctttc tttttcttc tttctttct tctttcttt 360
 ttctttcttt cttctttct tctttcttt cttctttct tctttcttt cttctttct 420
 tctttcttt cttctttct tctttctct tttctttct tttttttcg atgggggttg 480

gggagacaga ttgagagagc rcgagagcga gagattatgc acatttgtga gctctttaa 540

actagctcaa gaaagatcct cagaagacca acatcctaga aatcagtacc aaacacaact 600

agtgtaacat aaatagcttc ctttctttaa aacagctatt tgaagaaagt tagctgtcaa 660

tcaaaaacag ttttatttga tcagacagag gcaagatgct atggctgttt agccaaagaa 720

aatgacatta tagatacatg taaaattcca acacatttg taatgtaaca aaacttaagc 780

tgtcttctca ttattattgt tattaattta gatctatatt ctactgactt aggtgagaaa 840

attctccact taccgctttg aaagttaacc aactttctat ggattgttca tttgtttaat 900

agtacaagca atgaaaacat gttttacat aggtcttaag tatgtagcac ctctctccac 960

cagtatttaa tcatagacct tatactaagg catacaattt t 1001

<210> 26

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

acattattat tctaaactag ttattcagta attaaaagga ggaaaagact gctttcaaaa 60

ggtagtaggta tttgtgaagg cattttgaga ggtgttaact ctacttaaat ataaatacat 120

accattttga aagttagag cttcaccata gggaaattca tgttctttga tttagaaact 180

atactcctag ggatatttgt ccaaggacat ttaggagaag gaaaaagaac atggacaact 240

atttatgaa ctcttactac attctagtta gtacttccca ataaaacgtt ctgtaacgtt 300

gtaagtgttc ttiacctgct gtagaataig gtagccacat gtgaccattg agtatttgaa 360

atgtagtatg caaccgagga tttaaacttt taattttatt taatttttat taactcaaac 420

ttaaatttaa gtagccatgt gtggtatcat attggactgc acagtgagac acatgttaag 480

caatttacag aaattacatt ycttaattat tattatgac tttctattaa ttttattcta 540

cagatatgaa aactgtagga aattaaataa cctgcaaagg tcaccaactt tgaaagtgg 600

atattgaaat ttgaggccag gtagtgtgat gctgtagctc gtgttctgct aggctacttc 660

tctatgcata ttgacttcca atgataggaa aattgttgca tacacttgaa cctaacaatga 720

ggtaaaaacc tatgatacta ttgagtgaat attgttacia caatttgcag aaggaaatgc 780

ctttatgaca aattaaaata gaagaatgca aaagaatata gactttaaaa gtataattat 840

atgcaataa tatgagcaag ttgatagtaa tatacaaatt tgaacataaa tttcttttca 900

gtgataaaat tatggataaa tctcaagagt ctttagtgct gtcttttact aggtttaatt 960

ttgtttttgt tgattgttct tctgattaaa tataacaatg a 1001

<210> 27

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

aagcctgaaa agactaggat gtgtgtgtgc gttgtgtgta tgtgtatatg tataggtgtg	60
catgtgtgtt tgcttatata catgtttatt tgtgtaatag tataataagc agtaggaatg	120
gagaaataaa actactgttg tttggatatt tactctcttc taggcagtgt tctggatact	180
ttttagttaa tcttccattc tctgcctact ttacattcag tgcatttaag gggttaatga	240
tccatccaac tacagcaata tttgtcact aaattcattc tgatttggtg tacttggtgg	300
ttttaaaatc aatacatact tcatcttttg gcagtgcctt tactttttga agttagtata	360
aatgagtata aatgctgttt aagtataaac aaatctttta gtcccggagg aagactgaaa	420
ttagcatata tagtaaacad ctttacttag aaaaagaagt tatttttgtt tgtggttttc	480
tagatttaag aaatgtgtct wtgtgtatag ttacacaaat acgttatctc aaatcatatt	540
tacagtgtat taaaatggat actttacata atttcaaata tagtatgtac aggggctagc	600
attaaagcta caaatagttg agtccaggtc taccaaaaagt ggatgcaaga cactttctcc	660
tttttccaga aaggaaaatt gtctgttatg tctgcctct tctatccttg cctagagtaa	720
atttctatta gtatttgcaa tcaatcagct taatgctcta tttatcttat tgagagatga	780
cttctcttta atttttatag gttaattaat ttagataact agatcatatg gaagcatcta	840
aatgcatgca aaccagaaga atttctctga ctgtctcggg ttacctgatc atggctgtca	900
cactttggat tctgaaggaa gcagactcta agaatgagtt tggcatgcac taagttgatt	960
ggggaatatt cttggaaagg aaggaagcag gtagtagacag a	1001

<210> 28

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gatatattact ctcttctagg cagtgttctg gatacttttt agttattctt ccattctctg	60
cctactttac attcagtgca tttaaggggt taatgatcca tccaactaca gcaatatttt	120
gtcactaaat tcattctgat ttggtatact tgggtgtttt aaaatcaata catacttcat	180
cttttggcag tgcctttact ttttgaagtt agtataaatg agtataaatg ctgtttaagt	240

ataaacaat cttttagtc cggaggaaga ctgaaattag catatatagt aaacatcttt 300
acttagaaaa agaagtattt ttgtttgtg gttttctaga ttttaagaaat gtgtctttgt 360
gtatagttag acaataacgt tatctcaa catatttaca gtgtattaaa atggatactt 420
tacataattht caaatatagt atgtacagg gctagcatta aagctacaaa tagttgagtc 480
caggtctacc aaaagtggat rcaagacact ttctcctttt tccagaaagg aaaattgtct 540
gttatgtcct gcctcttcta tccttgcccta gagtaaattht ctattagtat ttgcaatcaa 600
tcagcttaat gcctattht tcttattgag agatgacttc tctttaattht ttataggtht 660

attaattht ataactagat catatggaag catctaaatg catgcaaacc agaagaattht 720
ctctgactgt ctcggttac ctgatcatgg ctgtcacact ttggattctg aaggaagcag 780
actctaagaa tgagtttggc atgcactaag ttgattgggg aatattcttg gaaaggaagg 840
aagcaggagt agacagagg agaattgggc tgctacatag cctcgatgga gacctctgct 900
gatgccgcag agaattctgg agctagaata acccttcagt gttgtactga gttaggataa 960
ggggaatgag tctttagagc cctgggtcag tcattctatc c 1001

<210> 29

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

aaaggaagga agcaggagta gacagaggga gaattgggct gctacatagc ctcgatggag 60
acctctgctg atgccgcaga gaattctgga gctagaataa cccttcagtg ttgtactgag 120
ttaggataag gggaatgagt ctttagagcc ctgggtcagt cattctatcc aaaccactcc 180
aataaaagag cattcagctt tcttcagcta agcagccctc acgtgggttg tcagctaggg 240
ctttctgctg acagcactat cagcagctgg gagaataagt ccatcattcc tgaaaggcaa 300
gcccattgga tcttacaata tccacaaaa agaccagtaa tataccatt tctgagaaat 360
taattattga gctaataaca caggagaagg caaatggta agaatttatt catcctagag 420

acaaatgagt aggtatcaca aacataatga tcaggaaaag aagccagtca caaaagagta 480
tacatgttat aattccattt ycctaagatt aaagcaaaaa aagcacacag atgcacgct 540
gcgtatgtgc gcgtgcgtgc gcgcgcgcgc acacacacac acacacacag 600
agctaaaatt aatgtgtggg ttttagaaga ctgagataa tgtttacatt tagttttctt 660
tttttaattht ggtagaattht ttgtcattaa ttgttcatt ttgttggtat ttataagtat 720
aaagaattht taaacacaaa taatctatac ttaattttgt gtgtgtattht atttatttaa 780

gaagcataat aggccaggcg tagtggctca cgcctgtaat cccaaccctt tgggaagccg 840

aggcgggtgg atctcctgaa atcaggagt t gaagaccacc ctgggcaaca tggatgaaacc 900

ccgtctctac taaaatacaa aaaattagct gggcatgggtg gcgtgagtct gtagtcccag 960

ctactcagga ggctgggcac gagaatcgct tgagccctgg a 1001

<210> 30

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> modified_base

<222> (501)..(501)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 30

ataacccttc agtgttgtac tgagtttaga taagggaat gagtctttag agccctgggt 60

cagtcattct atccaaacca ctccaataaa agagcattca gctttcttca gctaagcagc 120

cctcacgtgg gtgtcagct agggctttct gctgacagca ctatcagcag ctgggagaat 180

aagtccatca ttctgaaag gcaagcccat ggtatcttac aatatccacc aaaaagacca 240

gtaatatatc catttctgag aaattaatta ttgagctaata aacacaggag aaggcaaaat 300

ggtaagaatt taitcatcct agagacaaat gagtaggtat cacaacata atgatcagga 360

aaagaagcca gtcacaaaag agtatatcatg ttataattcc atttcctaa gattaaagca 420

aacaaagcac acagatgcac gcctgcgtat gtgcgcgtgc gtgcgcgcgc gcgcacacac 480

acacacacac acacacacac nagagctaaa attaatgtgt gggttttaga agactcagga 540

taatgtttac atttagtttt ctttttttaa tttggtagaa tttttgtcat taatttgttc 600

attttgttgt tatttataag tataaagaat ttttaaacac aaataatcta tacttaattt 660

tgtgtgtgta tttatttatt taagaagcat aataggccag gcgtagtggc tcacgcctgt 720

aatccaacc ctttgggaag ccgaggcggg tggatctcct gaaatcagga gttgaagacc 780

accctgggca acatggtgaa acccctgtct tactaaaata caaaaaatta gctgggcatg 840

gtggcgtgag tctgtagtcc cagctactca ggaggctggg cagagaatc gcttgagccc 900

tggaggcgga ggttgcagtg agccgcgatt gcaccactgc actccagctt gggccacaga 960

gtaagactct gactaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaagc a 1001

<210> 31

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> modified_base

<222> (501)..(501)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 31

```
ccataagaaa tagacaacct caaatgagag aagatctgat tgagtagtca ttcaattcta      60
aggccattct gctcaggcat tacacatact ttggcttctt tttttctcat tttaatcagc      120
aggagaattt acttgaagc aaaatctttg gtttcttaac tattattacc cacctgaagt      180
catcatttct gtttattaca tcataatcat ctctacttgc caccaattgt acattcccaa      240

agagcaaatt atgatttcaa gtgaagacaa tggaacagga acagatgtgc tactgaaaga      300
gagacatcct attatcctgg aaatgtactc cataatgaag aacaagggga aaaagatcag      360
aaggtattgt catatatcaa aataaagtct gttctagcag caggattaca tttagagaga      420
tctgctgatg tttccatgca ccattcatag tgttttatgc ttgacatttg catactagag      480
aaatagcaaa attagaccaa naaaaaaatc catatgcaca atttttggca aatctcttag      540
tatagccttt gctgcaattt cttttatcct catttggctt tgtcacacca tattgacct      600
gcttccaatt gcggcacttc tgtgtggttc tgactttctt tttccaaga cctccgttga      660

attgcaccac cagctatttt aatgatcttc ataaaatata tgtgtctttt aaccctaagg      720
aagtgaagct gacagaatga agactgtgta actattcaaa ttgtttttta aaactgatgt      780
ttgtggttac tcggactgtg aagcatgtgt tttatatcaa ttcactcata aatgcagtat      840
tcacttaggc caggcacggt ggcttacgcc tgtaatccca gcactttgaa aggccgagga      900
gggtggatca caaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgctt      960
ctgctaaaga tacaaaaagt tagccggccg tgggtggcagg c                                1001
```

<210> 32

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> modified_base

<222> (501)..(501)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 32

```
cataagaaat agacaacctc aaatgagaga agatctgatt gagtagtcat tcaattctaa      60
```


ggccattctg ctcaggcatt acacatactt tggcttcctt ttttctcatt ttaatcagca 120
ggagaattta ctiggaagca aaatctttgg tttcttaact attattaccc acctgaagtc 180
atcatttctg tttattacat cataatcctc tctacttgcc accaattgta cattcccaaa 240
gagcaaatta tgatttcaag tgaagacaat ggaacaggaa cagatgtgct actgaaagag 300
agacatccta ttatcctgga aatgtactcc ataataga acaaggggaa aaagatcaga 360

aggtattgtc atatatcaaa ataaagtctg ttctagcagc aggattacat ttagagagat 420
ctgctgatgt ttccatgcac cattcatagi gctttatgct tgacatttgc atactagaga 480
aatagcaaaa ttagacaaa naaaaaaatc catatgcaca atttttggca aatctcttag 540
tatagccttt gctgcaattt cctttatcct catttggtct tgtcacacca tattgaccct 600
gcttccaatt gcggcacttc tgtgtggttc tgactttctt tttccaaga cctccgttga 660
attgcaccac cagctatctt aatgatcttc ataaaatc tgtgtctttt aaccctaagg 720
aagtgaagct gacagaatga agactgtgta actattcaaa ttgtttttaa aaactgatgt 780

ttgtggttac tcggactgtg aagcatgtgt tttatatcaa ttcactcata aatgcagtat 840
tcacttaggc caggcacggt ggcttacgcc tgaatccca gcactttgaa aggccgagga 900
gggtggatca caaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgctc 960
ctgctaaaga taaaaaagt tagccggccg tgggtggcagg c 1001

<210> 33
<211> 1001
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 33

atcagcagga gaatttactt ggaagcaaaa tctttggttt cttactatt attaccacc 60
tgaagtcac atttctgttt attacatcat aatcatctct acttgccacc aattgtacat 120

tcccaaagag caaattatga tttcaagtga agacaatgga acaggaacag atgtgctact 180
gaaagagaga catcctatta tcctggaaat gtactccata atgaagaaca aggggaaaaa 240
gatcagaagg tattgtcata tatcaaaata aagtctgttc tagcagcagg attacattta 300
gagagatctg ctgatgttcc catgcacat tcatagtgtt ttatgcttga catttgcata 360
ctagagaaat agcaaaatta gacaaaaga aaaaaatcca tatgcacaat ttttgcaaaa 420
tctcttagta tagcctttgc tgcaatttcc tttatcctca tttggtcttg tcacaccata 480
ttgacctgc ttccaattgc rgcacttctg tgtggtcttg actttctttt tcccaagacc 540

tccgttgaat tgcaccacca gctattttaa tgatcttcat aaaatatctg tgtcttttaa 600

ccctaaggaa gtgaagctga cagaatgaag actgtgtaac tattcaaatt gtttttaaaa 660
actgatgttt gtggttactc ggactgtgaa gcatgtgttt tataatcaatt cactcataaa 720
tgcagtattc acttaggcca ggcacggtgg cttacgcctg taatcccagc actttgaaag 780
gccgaggagg gtggatcaca aggtcaggag ttcgagacca gcctggccaa catggtgaaa 840
ccccgtctct gctaaagata caaaaagtta gccggccgtg gtggcaggcg cctgtaatcc 900
caggtactcg ggaggctgag gcagaatcgc ttgaacctgg gaggtagagg tticagttag 960

gcgagattgt gccattgcac tccagcctgg gcgacagggc g 1001

<210> 34

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

gagagacatc ctcagaggaa ttacagtcca ctcgccacaa ggcacaggcc tgtggtacaa 60
gtctgagcta gaacattaag tcaataagcc tataatcatt tttctcatgt tgctttctca 120
ctcgctatc ctaccttgct ctaaaactcc catctgtctg tagaactgtg gcttaaaaaa 180
aagataaaaa actgcagaga ggagagagga gaaaggcaga gcagacctaa aaatcacaaa 240
ctgtgtgatg taaagtgtca actggcagat acacactacc gccagggtgga aacacggaac 300

ctagggagag ggagctgaag tccactgctc ttatctagag aagtctcaga taatcctgcc 360
aactgggaag ggaacaaggc cctagcgcag tttaaagggt gagatggcac gtcccagtcg 420
gcagagagca gaagtagaga gaacttctca ggagagatcc ccttaaatta gcattaaatt 480
actcatttag ggcttgccgc rgttgctcac gcctgtaac ccagcacttt aggaggccga 540
ggagggcaga tcccagggtc aagagatcaa gaccatcctg cccaacatgg tgaaacccaa 600
cctctactaa aaatacaaaa attagctggg cgtgggtggcg cacgcctgtt gtcccagcta 660
ttcaggaggc tgaggcagga aaatcgctag aacctgggag gtggagggtg cagttagccg 720

agatagcacc actgcactac agcctgggtga caaggcaaga ctccatctca agaaaagaaa 780
aaaatactaa tttagtgtca agagtggagg cgaggaagat gagaattatg aaaaggggca 840
cctacatact taaaacacaa ttctactgac atttatttac tgtttatact tggatagaat 900
ataaagaaaa caagattcta ccccgctcta gcaaggagaa agctaacatt atgcatgcac 960
taagctcaca tgcatatact atttcattta atcctcaca c 1001

<210> 35

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

atatccagag ggagagagaa tgatattact cccaatatcg tagaagtgtg cagccccct	60
gtgatattgt tcttaatatc cgtggggtga gtatgatatt actccaata tagaaggggg	120
aagtacacc tctgtgata ctgttcctaa tatccaccgg gggtgagaat gatattactc	180
ccaatatcgc aggaggtgtg catecctctg tcacattgtt cgtaatgttt aacgggaaag	240
ataatattac tcgaaatatc gttaataacc tgtgtgtcca cccccctgtg atataattag	300
taatatccag ggggagagga aggtgatatt actcccatg tcacgggggg tgtccaccct	360
cctgtgatat gatccgtaat atccagggtg ggagaggggg gcgatattac tctcaatgtc	420
gcgggggggtg tccaccccc tgtgatatgg ttgtaatat ccggggggcg agaggggcat	480
gatattactc tcaatatctt rcgcaccgtt tttgtacacc ctctctgata tagtttgcaa	540
tatccaggaa gggagaggat gatattactc cccatatcgc aggggggtgtg cacctctctg	600
tgacagcgtt tgtattatcg gtggggaagt gtatgatata attccctata tcgcagaagg	660
tgtacacgcc cttgtgatat tgttcataat atccagttgg agaggggatg atattactec	720
ccatttgcag ggggcggaca ccttctgtg atattgttcg tactatccgg gaggtgggga	780
gaggatgata ttactcttca tattgcaggg agtgtacacc cccctatgat atttttattc	840
taccaaggg gggtagaggt tgatattact ccccatgact caggggtgtg cacccccctg	900
tgatatTTTT tgtaatgtcc aaggtggggc agaggatatt acttcccatg tctgataggg	960
tgtacacgcc tttgtgatat tgtttgtaat atccagagtg g	1001