



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

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

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인 안센 파마슈티카 엔.브이.
<i>A61K 31/135</i> (2006.01) <i>C12Q 1/68</i> (2006.01)	벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(52) CPC특허분류 <i>A61K 31/135</i> (2013.01) <i>C12Q 1/6883</i> (2013.01)	(72) 발명자 리 청퀸 에스.
(21) 출원번호 10-2017-7006277	미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트렌턴-하버턴 로드 1125
(22) 출원일자(국제) 2015년08월12일	드레베츠 웨인 씨.
심사청구일자 없음	미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트렌턴-하버턴 로드 1125
(85) 번역문제출일자 2017년03월06일	(74) 대리인 특허법인한성
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/044830	
(87) 국제공개번호 WO 2016/025581	
국제공개일자 2016년02월18일	
(30) 우선권주장 62/036,896 2014년08월13일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 우울증 치료 방법

(57) 요 약

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 디형성 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

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

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.

배경기술

[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), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant; TCA), 세로토닌 특이적 재흡수 저해제(serotonin specific reuptake inhibitor; SSRI), 노르아드레날린 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, 마프로til린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 티아냅틴, 네파자돈, 벤라파신, 데스벤라파신, 둘록세틴, 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 저항성이 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 중대 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 덧없는 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 정후 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(anguish), 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 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(프로락(PROZAC)), 세르트랄린(졸로프트(ZOLOFT)), 파록세틴(파실(PAXIL)), 플루복사민(루복스(LUVOX)), 벤라파신(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 임상의는, 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.

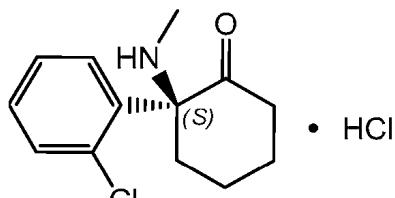
[0035] 본 발명의 일 실시 형태에서, 투약 계획은 1 내지 8주 동안, 바람직하게는 1 내지 6주 동안 투여된다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 투약 계획은 2 내지 8주 동안, 바람직하게는 2 내지 6주 동안, 바람직하게는 2 내지 4주 동안 투여된다. 본 발명의 추가적인 실시 형태에서, 투약 계획은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주 동안 투여된다.

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:

[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 폐넬진, 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; 트라이아졸로파리딘, 예를 들어 트라조돈 등; 세로토닌 재흡수 저해제, 예를 들어 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 시톨라프람, 에스시톨라프람, 플루복사민 등; 세로토닌 수용체 길항제, 예를 들어 네파자돈 등; 노르아드레날린 세로토닌 재흡수 저해제, 예를 들어 벤라팍신, 밀나시프란, 데스벤라팍신, 둘록세틴 등; 노르아드레날린 및 특이적 세로토닌 작동성 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 뉴로키닌 수용체 길항제 등; 및 호르몬, 예를 들어 트라이요오도타이로닌 등이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 항우울제는 플루옥세틴, 이미프라민, 부프로피온, 벤라팍신 및 세르탈린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 항우울제 (예를 들어, 모노아민 옥시다아제 저해제, 삼환계 화합물, 세로토닌 재흡수 저해제, 노르아드레날린 세로토닌 재흡수 저해제, 노르아드레날린 및 특이적 세로토닌 작동성 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, 페페나진, 트라이플루오페라진, 레보메프로마진), 티오잔텐 (예를 들어, 티오틱센, 플루펜티솔), 부티로페논 (예를 들어, 할로페리돌), 다이벤족사제핀 (예를 들어, 록사핀), 다이하이드로인돌론 (예를 들어, 몰린돈), 치환된 벤즈아미드 (예를 들어, 셀프라이드, 아미설프라이드) 등; 및

[0045] (b) 비전형적 항정신병제, 예를 들어 팔리페리돈, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀, 조테핀, 지프라시돈, 일로페리돈, 폐로스피론, 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, 불안고통(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, 불안고통을 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 정후를 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, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 의미한다.

[0054] 본 발명이 제제들의 조합물을 갖는 요법에 관한 것인 경우, "치료적 유효량"은 병용 효과가 원하는 생물학적 또는 의약적 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 개별적으로 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, 제제의 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 공자의 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(moietiy)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, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 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, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드 및 발레이트.

[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-아스파트산, 벤젠설플론산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포르산, 캄포르설플론산, (+)-(1S)-캄포르-10-설플론산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설플론산, 에탄설플론산, 2-하이드록시-에탄설플론산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵تون산, D-글루콘산, D-글루코론산, L-글루탐산, α -옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, (+)-L-락트산, (\pm)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (\pm)-DL-만델산, 메탄설플론산, 나프탈렌-2-설플론산, 나프탈렌-1,5-다이설플론산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥실산, 팔미트산, 파모산(pamoic acid), 인산, L-파이로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바산, 스테아르산, 석신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설플론산, 및 운데실렌산을 포함하는 산.

[0065] 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 염기에는 하기가 포함되지만 이에 한정되지 않는다: 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자린, 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.

실시예

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

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 옴니5M 엑손(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 옴니5M 엑손 데이터세트 (n ~ 538)로 시작하였다: (a) RIS-INT-93 (24명의 히스페닉 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 표 현형 파일 (존재하는 경우)에 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]

SNP rs4306882에 대한 서열 번호는 다음과 같다:

[0078]

서열 번호 1:

```

GGATGCCACA TGCAGATGTA TTTCTTTGG TCCACATATG GCATCCAACC CATGAGCTAT
AGAAAATATG GATTCTGGAA TTTCTTTGAA ACACGTAAAG ATCTGGAGCC TCTGGGCCAC
TGTACTGGAA TAATAGCAAC AGCCTGAGTG TTTGCATTTA TAAACCTGTA TAAGAGACGC
ATGTCTCCTT GCTGCTCAAG TTATAGATCT GACAGCCAG GATATGATTA ATCAGAGCTC
AGGGCTCAGG AAGCATTCT CCACATCTGG CAGAGCCCGA CAAATCTTT GCAATCAGAT
TAACGAAGCA GTGACATGAT GTTCTATTAG TGGGGGCATG GACATGCAAA ATCATTATGC
AGAACAAATTG ATTATCATAG CTGACCATGAT ACAGGGTTT AGCTCCATGT CGATGTGGCA
CAGCTCACTG AAGATGCATG GATAAACGCT GTGGCTAAGG CATTGTGAGA GCAATTGGTA
GGAGCTAGAA AGCTAGCTCT
*
AAGCCAAGCT AGAAGAGAAA CACAGTTCTG GGATCACCAT TCATTTGCT CTTCTGGGT
CCTTTTATAT CTGCTTTAGC AAGGTACCTG CTTTAACAAAT GTACATTCTT GCATGAATGT
TTTCTTTCTT CTTTCAATTG TTCTTCCATC CTGGTGTATA GGATATCACT GGGGTGGGAT
AGTGGGAGAG GTGGCAGTTT TATTTGTTT TAAAGTATAT CAGTTCTCCT TTTGATATC
AGCTTTCTT TTTGAATAGT CCAGGATATA CTTGCCTCTC AAGCAGCTTT TTTTTTCTC
AAAGCCAGTT CTTCTTATGC AACAGACTTA CTATATCATT CACAGATTGT ACCATGAGGG
TTCACTTCT TGCACCTATA TTAGGCCACA ACCTCTAACG ACAAAAGGTCT TTTCATGACT
GTTTATTGAA ATACCCAGCA AGAATTTCA TCAGACAGAG TTTTAGTCAT GCTTTAACTC
TGCAACTTAT TAAAATGGGA
>gnl|dbSNP|rs4306882|allelePos=501|totalLen=1901|taxid=9606|snpClass=1
|alleles='G/T'|mol=Genomic|build=138

```

[0079]

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

[0080]

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
21062584	rs4306882	G	T	2	8.51E-07	4.85E-05	0.6019	0.5997	0.2233	32.57
21063058	rs4465961	T	C	2	8.85L-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	1.64L-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	6.70L-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	2.82L-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	0.1551	51.01
21099489	rs7652147	G	A	2	7.14E-07	0.00044306	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	8.84L-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 염기상 위치, 지도 파일이 명시된 경우
 SNP SNP 코드
 A1 대립 유전자 1 코드
 A2 대립 유전자 2 코드
 N SNP에 대한 유효 연구의 수
 P 연관성 검정에 대한 p-값
 P(R) 베텔-효과 베탤-분석 p-값
 OR 연관성에 대한 오즈비
 OR(R) 베텔 효과 OR 추정치
 Q 코크란(Cochrane) Q 통계에 대한 p-값
 I I²의 결성 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 전례 없는 목표를 향해 연구자를 안내하는 잠재력을 갖는다.

[0085]

전술한 명세서는, 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.

서 열 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 tgcagatgt a tttctttgg tccacatatg gcatccaacc catgagctat	60
agaaaaatatg gattctgga tttcttggaa acactgaaag atctggagcc tctggccac	120
tgttactgga taatagcaac agcctgagtg tttgcattta taacctgtaa taagagacgc	180
atgtctcctt gctgctcaag ttatagatct gacagccag gatatgatta atcagagctc	240
agggctcagg aagccattct ccacatctgg cagagccga caaaatctt gcaatcagat	300
taacgaagca gtgacatgt gttctattag tggggcatg gacatgcaaa atcattatgc	360
agaacaattc attatcatag ctgaccatgt acagggttt agctgcatgt cgatgtggca	420
cagctcactg aagatgcatg gataaacgct gtggctaagg cattgtgaga gcaattggta	480
ggagctagaa agtagctct kaagccaagc tagaagagaa acacagttct gggatcacca	540
ttcattttgc tcttctggg tcctttata tctgcatttgc caaggtacct gcttaacaa	600
tgtacattct tgcattgtat tttcttttc tcttcaatt cttttccat cctgggttt	660
aggatatac tgggggtggga tagtgggaga ggtggcagtt ttatgtt ttaagtata	720
tcagttctcc ttttgatat cagttttct ttttgaatag tccaggatat acttgcctct	780
caaggcgtt tttttttct caaagccagt tcttcttgc caacagactt actatatcat	840
tcacagattt taccatgagg gttcacttgc ttgcacccat attagccac aacctctaag	900
caacaaggc ttttcatgac tgtttattga aatacccagc aagaattttc atcagacaga	960
gttttagtca tgcttaact ctgcaacttta ttaaaatggg a	1001

<210> 2

<211> 601

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tagattttc aaacttatt atttcttagg atgtgtatag ttggttatcc tgcttaacta	60
ctttaactat tgataaatta atctgtaaaa aaaagaaaga ttttacgtt catgtttatc	120
tctggatttt tgtgagcaac taaaaagatg aaaggtgaaa ggtaaaaggt tttgaaatat	180
tgtgtatgaat tatcataatt aaagttata tcgttagtaa gaactaaaag tataatgtcta	240
tgcaccctaa ctcataatat gtactattca cagtttatat atacacaaaag aaaaacaaac	300
mattactaaa tgccaaattac atgcacact tactggaaagc tcttagcacc cattaaactca	360

ttaaatccta agaacaatcc attgtttaa gtagtatttttcaaa ttatagatgg	420
taaaaactaac cctaaacatg ttgcagcata aacagttgcc taatttttaa cttttagaaa	480
accatgacac caagatttaa tcccacttat tttatgaaag tcattgaaac agaaaccaat	540
ttctcaataaa taccctcata aacatatgac tttgaaatac tctaaaata ttcttagttt	600
t	601

<210> 3

<211> 1103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atgaccagca actaccagaa gctacaggag tggcatgcaa cagactaccc ttacaacctc 60

agaaggagca aaccctatca acatcttgc tttggccttc tcgcctccag aattgtgaca	120
gaacaaat ta ttgttatttt aagccattca gtttgtcatc ttttgttaca gcagccctag	180
acagtcaggg tatgctgaac agctgttaacc aacacacccca agatgtgtaa tggctccaa	240
acaaccaaag ttacagtaa cagtccaaagg ccaagttcca ttgggtggca cctctactgc	300
acacggtcat tttagacatcc aagctaacag agggtttgcc atctttaaca gtggttccc	360
aagactgcct tggccttacc attctagtcc atgggaacag aaaacagaag aggtttgata	420
agctggccaa aaatggctat atcacttctg gtcacatttt cttgaagaga acttagtaa	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 gaaggcttt gaaaaaaaaaga atagaaaaact	720
agggcaaaagc aaggcccta ggaagatggc aagcatcctg caaggtttag ctattagaaa	780
actcatggta atgccattt attatatcca gatgttctaa ggaaattca acccaactct	840

gccccaaaggc ataggctcca gaaagaatca tcctgcttac agcaccaggc ctctgattca	900
aagaacttga gagagaataa aattagcaca gcatagccag aactgaagtc ctgtaaggac	960
ccccataaaag tagacatcg gacccgagag attcatcaa ggagacccag tttgttaatt	1020
ggttcctgg taaacagtca agaacctggg tttggtgat tcaggagtca gatagagctg	1080
ggaataaaatc ctcccttatg gct	1103
<210> 4	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 4	
tctgtccct ggtgactgtt tctgctctcc tgaccactgc acatctgtga catctgtca	60
gctaaagtta gtggcttcta tctgtgcct ggtagtgcac ttctgtttt gcttcaactt	120
atgccttggtt tctaaaatct caaatctctt gggttttac ttctagccct gttctctacg	180
gttcaagacc agccagctg atattcagct aaaaataaca ttgtgtaaaca catagttat	240
tacataactt agtatttaat agtcaatgtt aattgaatac agaaaagtga gatttaatg	300
cggtttagat aacacactgg tagacaaacc cagaagaggg gagcagaatt tatgtacaat	360
atgactcttt atatgtttgt tttctttca aattatgata agttctcatc aatgtaaaag	420
gccatttattt tactgtttgt agtggttca gcatctctga ggtggaaac agtggtaact	480
gctgcttgaa aatgaaagaa ytaagtgcctc actgtgcacc tcactctgtg gaagaacttt	540
atagactttt ttcatggagt acctcaaaca aaaggaagta ctgatacttg gaaaacatta	600
gtcgtaagat gatatacatg cttctaatta accataggaa tcaaatttac tatcatttc	660
ttgagttctt acattgtgct aggccttcta ctaagaacta taaagatgac attaataact	720
tacaataattt tccaagatag gttttagaat tttagtctat cacagttat ggaatiggg	780
cctagaaaac tcacatagag ttttttttttccatggata atcaaagccca agtttagagag	840
gttccttata ccatagagggc tccaaggata ccaccttaccc ttctggtcac ataacttcag	900
aaggaactga actaactaaa gtgagccttg attaaagccc ataataaaca gaggtttgag	960
gttaaatgcag aaatttcaag taagagaaga aactaattgt t	1001
<210> 5	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 5

ttcccttct ataggtaagc aaaatttaat ttacagaggt gaagtgatct gtttataatt	60
gtatacctag ggagtagaaa agactaaatg ctgatctaag ccctaggact tatggtcatt	120
tcagcaaccc taaaaggctc ataaacttcc ttctatgtta atacaacttgc tttgtctct	180
aatgtcatct gttccctgggt gactgttct gctctctga ccactgcaca tctgtgacat	240
ctgctcagct aaagtttagtg gtttctatct gttgcctgggt tctagacttc gtgttggct	300

tcaactttagt ctttgggttct aaaatctcaa atctcctggg tttttacttc tagccctgtt	360
ctctacggtt caagaccagc ccagctgata tttagctaaa aataacattt tgtaacacat	420
agtttattac ataacttagt atttaatagt caatgtaat tgaatacaga aaagtggat	480
ttaaatgcgg tttagataac wcactggtag acaaaccag aagaggggg cagaatttat	540
gtacaatatg actctttata tttttgtttt tctttcaaat tatgataagt tctcatcaat	600
gtaaaaggcc attatttac tttttgttagt gtttcagca tctctgaggt gggaaacagt	660
gggtactgct gcttggaaat gaaagaacta agtgctca gtcacactca ctctgtggaa	720

gaactttata gactttttc atggagtacc tcaaacaaaa ggaagtactg atacttgaa	780
aacatttagtc gtaagatgat atagatgctt ctaattaacc ataggaatca aattatctat	840
cattttcttgc agtttctaca ttgtgctagg ctttctacta agaactataa agatgacatt	900
aataacttac aataatttcc aagataggtt tttagaatttt agtctatcac agttaatgga	960
attgggaccc agaaaaactca catagagtgt agtgaatcca g	1001

<210> 6

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ttggtaggag ctagaaagct agctctgaag ccaagctaga agagaaacac agttctggaa	60
---	----

tcaccattca ttttgcctt tctgggtcct tttatatctg ctttagcaag gtacctgctt	120
taacaatgtt cattttgcata tgaatgtttt cttttcttt tcaatttttc ttccatcctg	180
gtgttttagga tatcaactggg gtggatagt gggagaggtg gcagttttat ttttttttta	240
agtatatcag ttctccttt tgatatcagc ttttttttta gaatagtcca ggtatatactt	300
gcctctcaag cagttttt ttttctaaa gccagttctt cttatgcaac agacttacta	360
tatcatttcac agattgtacc atgagggttc actttcttgc acctatatta ggcacacaacc	420
tcttaaggcaca aaggctttt catgactgtt tattgaaata cccagcaaga attttcatca	480

gacagagttt tagtcatgt ytaactctgc aacttattaa aatgggagca ctttatataa	540
tttgcctaac tcttctaagc tttagttct tcttcctaaa aataggagtt gtaggaagaa	600
agatgagtgg gtcctgttac atttggttac ttttacatta aaatgcaatg aatctctatg	660
gttactctga acttgtact ggctaggtaa gccagattc agtgtgcctc acagaccigg	720
tgaccttgga ctggaaaggg agaaggacac aagatgtctc actgaggcct tttggagtaa	780
gctattctcc aatacatttt ttttacagga tgcttgtcta cttactcatt tggtcactat	840
ccttaagtgc atagctctt ataggaaaca atttcaatag tggaagagaa acgataagtt	900
tcattcacat acaaaacctc aactcaacca atcaatgttt ataaaggcaca ctcatcgct	960
ttgaaaaaag atatcagtgt cacaggtcag gttcccccaga a	1001
<210> 7	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 7	
aatgggagca ctttatataa tttgcctaac tcttctaagc tttagttct tcttcctaaa	60
aataggagtt gtaggaagaa agatgagtgg gtcctgttac atttggttac ttttacatta	120
aaatgcaatg aatctctatg ggtactctga acttgtact ggctaggtaa gccagattc	180
agtgtgcctc acagacctgg tgaccttgga ctggaaaggg agaaggacac aagatgtctc	240
actgaggcct ttggagtaa gctattctcc aatacatttt ttttacagga tgcttgtcta	300
cttactcatt tggtcactat ctttaagtgc atagctctt ataggaaaca atttcaatag	360
tggaagagaa acgataagtt tcattcacat acaaaacctc aactcaacca atcaatgttt	420
ataaaggcaca ctcatcgctt ttgaaaaaag atatcagtgt cacaggtcag gttcccccaga	480
aagtgcactc tgaagtaaaa kctcatatat ggtaagttta ttaagaaatg ctcttcagat	540
caatactctt ggaataaaaaa ggaaggaatc aggattatga agaaaagctt tggctgtgat	600
gcaatctcaa cacaattttt acccaatccc acagataaaa atagctggga ttactgttta	660
gagtgggtga agagcaagcc ttatactcc acactgacaa gttgttaatt gtggctacct	720
ctaagaggaa gagtcctcct taaagaggca actctatcta gcccatggca atttgaagtg	780
tgggtggaa ccgagaagct aaataaatca atttttgct ttcctcagt acagatattt	840
ccccctttga agccacctag agcattgcgt gtaccactta ctttgcgt atgcattata	900
tttcacaaac attatctcac atgcctccca tgcattttca tgaagcagat aaagcacata	960
ttattnagag aataagaaac aaaactttc agactttcc c	1001
<210> 8	

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

acacaagatg tctcaactgag gcctttgga gtaagctatt ctccaatata catttctac	60
aggatgcttg tctacttact catttggtca ctatcctaa gtgcatact cttaggaa	120
aacaatttca atagtggaaag agaaacgata agtttcatc acataaaaaa cctcaactca	180
accaatcaat gttataaag cacactcatc gtcttgaaa aaagatataa gtgtcacagg	240
tcaggttccc cagaaggatgc actctgaatg aaaatctcat atatggtaag ttatataaga	300
aatgctttc agatcaatac tcttggataaaaagg aatcaggatt atgaagaaaa	360
gcttggctg tgatgcaatc tcaacacaat ttttacccaa tcccacagat aaaaatagct	420

gggatttactg ttttaggtgg gtgaagagca agccttata ctccacactg acaagttgtt	480
aattgtggct acctctaaga rgaagagtcc tccttaaaga ggcaactcta tctagccat	540
ggcaatttga agtgtgggtg ggaaccgaga agctaataa atcaatttt tgctttcct	600
cagtagat attccctt ttgaagccac ctagagcatt gcgtgtacca cttactttg	660
catgatgctt tatatttcac aaacattatc tcacatgcct cccatgatct ttcatgaagc	720
agataaagca catattttt agagaataag aaacaaaact tttagactt ttccaatga	780
ttggaaaaag tagccttaa caaataaaaaa tctctgcccc acttagctt ctttaaca	840

aaataggggt gtaaaataac ttacctgcct actatataat cccagcacta ggatctatga	900
atgtgtacct tgacagatt tatgtgtttg ctaagtggag gagacagcca cagcatctgt	960
atccctgtgga ctactgttcc agggctctat acactgcccc a	1001

<210> 9

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

taggaaacaa ttcaatagt ggaagagaaaa cgataagttt cattcacata caaaaccta	60
actcaaccaa tcaatgttta taaagcacac tcatacgctt tgaaaaaaga tatcagtgtc	120
acaggtcagg ttccccagaa agtgcactt gaagtaaat ctcatatag gtaagttat	180

taagaaatgc tcttcagatc aatactcttgaataaaaaa gaaggaatca ggattatgaa	240
gaaaagctt ggctgtgatc caatctcaac acaattttcca ccaatccca cagataaaaa	300

tagctggat tactgttag agtgggtgaa gagcaagcct ttatactcca cactgacaag	360
ttgttaattg tggctaccc taagaggaag agtcctcctt aaagaggcaa ctctatctag	420
cccatggcaa ttgttgtgt gggtggaaac cgagaagcta aataaatcaa tttttgctt	480
ttcctcagta cagatattc scctttigaa gccacctaga gcattgcgtg taccacttac	540
ttttgcatga tgcttatat ttcacaaaca ttatctaca tgctccat gatcttcat	600

gaagcagata aagcacatat tatttagaga ataagaaaca aaactttca gactttccc	660
aatgattggg aaaagttagcc ttaacaaat aaaaatctct gccggactta gctttcttt	720
aaacaaaata ggggtgtaaa ataacttacc tgcctactat ttaatcccag cactaggatc	780
tatgaatgt tacccgtcac agatttatgt gtttgtaaag tggaggagac agccacagca	840
tctgtatcct gtggactact gttccaggc tctatacact gccccacact accctgatag	900
cactgaggc aatgatgggt ctattgcctg agactgtaga aaagacaagc aaaaaagcat	960
gtgaaagaac aaggatacaa tctgaggaa tgttccaga g	1001

<210> 10

<211> 1614

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

acctcttag tcttaattt ctcctttca agtttattt gccagaccat attcccttt	60
taaatgttag aatgttaat gttaaaatgc cttccattcc atatacttta agtaggtgtat	120
ttcatctgac ctttaaattt cctctttat caattcctcg atgattcata tgagctttct	180
tgctgatgtc tcctgaaaat agatgtccag cccgagttt acaagcctac tccatatttgc	240
tataatctacc cacctaataa atatattcac ttgaatgtct aatgcacatt ttaaacttaa	300
catgaccaaa atcgatttt ttcctaaaat tccactccat ccatagcctt gctcaactca	360

gttaatagca attcaatatt ttcaattggg gtaattcttg actccccacc tctcaaacc	420
cattgtccag tctctcaat ccaattgttt gtaacttcag aataaatcta taacatgatc	480
gtatctcgcc aactccatgg ctactgttt agtcttaagc accataattt ctgaaaattt	540
ttgcaatagc ttcttaattt gttttctgc ttctaccgaa gttatataag cagctgtgcc	600
agttttctg agacctacca ggttttatca ctgaaagtca tgtgtctcg aaaacccctc	660
attctcaaga aaactggac atctgctatg tactctcaag acaacatgt aagttgttgt	720
ttaaaaatat atcaaaccat atcactcttc taatscaatc ctcatgtat tccctacttc	780

actcaggta aaaactaaca tccttacaat ggcctcaag accatattca atgttagtac	840
---	-----

tgttccctct gcttgtctga cttctataac tctccttc agttctagc cacgggtact	900
tatactgttt gagccaggt gccctctcc ttggggctt ttgcactggt tcttccctct	960
gggactctca ccctctagat atatacatgg ctcacaccc atttatttca gagctttct	1020
catactcaa ctctcaatt atcctcattc tggccatctt aaatagtatt acaatgtcca	1080
ctctcagaac tctgaatctt cagtgtattc ccaatattca gaacagttcc tagctcaata	1140
aatattgagt actaatatt tggtaataa acaaataaat ggcttcattt cccatccaca	1200

tatatgggt gtttctctc tctccctccg aataatctc cctttgttt tatttcctc	1260
atgattgaga ttgggccct tataaacaag actgcagaga gctagtcctt tttactgttt	1320
gaggacatct ggctagatgg tgacatctat gagaagggg gacccacca gcccacgtat	1380
ctcccaagcga ctctctattt gacatcccag cctccagaac tgtgagaaat aaaatgttat	1440
tatgagttac ccagcctata gtatttgtt atagcattcc aaatggctt agatataat	1500
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcgtgtgtgt gtgtgtatgt attccaaatg gactaaagata	1560
tgtaaaagtgt tggcata tggatgtt tattccatgt gtagatggta aatgt	1614

<210> 11

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ttatagcaat tcaaattggac taagatatgt gtgtatataa aagcatgtgt acatgtgtat	60
atgtgtgtgt gtgtgtgtgt accccacgtg tagatggtaa ataaagctct tcttatgttt	120
attatataata cagtcgtgca tcacttaaca acaagtgtat gttgagaatg tatttttagg	180
ctatttcaact gttccacaaa cttcataggg tgcacttaac acaaaccctt actacatgc	240
ctactataca cctaggataa atggcatagc ctattgttcc taggctacaa acctgtacag	300
tacaccatgt tactgtactg taggtatgg taacaagatg gtgttgtgt atctaaacat	360

atctaaacat agaaaagggtt aaaatatgtt attataattt tatgaaactg ccattatata	420
tgaagtttat tcttgatcaa aacattgtta tgcagtgcattt gtattatgt tatgtataag	480
gtatataatgg tatataatgt dtatgtatattt atggatattt ttatataatgt ttatacatac	540
accgagagaa gatataataca tgggtgggg tataatgtaaa tacctcctcc tatgcagaca	600
tctcttaaca gttcacatata ctaagtattt ctgccttctt aactctacca ccagggcatc	660
ctattggcat ttcagactcg atttatttca aatttatgttcc attgtcttc taagaaagcc	720
acactttctc cagaatgact atatttatgt tctaattaca caaggttagga atttgaattc	780

cacatattat acccccttct ccatgatttt ctttatctgc aatcctacca cttctgaata	840
tatggaatct ctttacttcc ctccacccat gttattatcc atgaccacag tattatttct	900
cagcaggagg ctgttcccaa ctgactttca catttctct ctctcctc ttaaatccat	960
ttttcacccct gaggttaagct ggaacacaaa aatataattg t	1001
<210> 12	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 12	
gagttactgt gttttcttg aagcaaacaa agatttgaga atgttagacta tgtgtgctgg	60
gggctccatg tcctttcga tttctttagt cattctttagt tagaaaaaaag cagagtgc	120
gtgtttttt tctagttaat tctggctcg atctgtgaca tcctctgaat ttaggaagaa	180
gccatctttt atcccactta tggcacctca gttcacatt gctggtccag atgcaaaaca	240
cagtcaatct ttgatttatac cccaaacata actcacataa agcatttataa tataaaatag	300
aatttactga agatttttt gtaatgctga atgtgtgctt ttcatgttaa acatttatgt	360
tgaagacaca ttgtttataa gttagtgggt gtttttaga gtctctgaaa ttctgtgga	420
catagtctct agcctctgct ctaccttcc ctctcttctc tgctctccat cccttccaa	480
gtttcttattt cttatctaga rcaattttagc ttctttctct ttcttatttt cctctcatct	540
ctgtttatac aaaaatattc tttaattat ggtatgattct tagctatattt ttgataccag	600
gtattaaata ttggatgttt tttgtattat tttgtttgt ctgtgttat gtgtctaaaca	660
atatgcattt tccttagatca gaaccattca gtataaatat aatgtgagtc atatgttac	720
ttttgcattt tctaataatgc acattaatga attaaaaaaa ctcaggtata acaaacattt	780
atgtatatt ttatataacc aagtaagttt aaaatattat ctcaagatgc aaccaatata	840
aaaattattt agatatttaa tcttttcat tgtactaagt ctttataatc tggtggtat	900
tttacatctc cagcccatct gaattcagat gctaaatttt cattggatat gcttgatctc	960
tcttttagatt tcataaaatt tgtatggaa ttattagact t	1001
<210> 13	
<211> 4205	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 13	
ataaaatcaa tagcgttaaa tgctcatgat gtgccattac gtggacttta acaatattt	60

gatgacatta cactcacat aacatcctc ctaaaagaca aaattattaa ttagataata	120
gccttaaatt taaaactag ataaactaac ccctcccc agtaggttt gttattttag	180
aattgtgcag ggcttagta tttttcatc ttattttt aattgacaga taaaaattgt	240
gtataattgg tgtaaataag atgtttgaa atacatatac attctgaat ggctagatca	300
acttaattaa catatgcagt acctcacaaa catcattat ttgaggcaaa taaaatccat	360
tctgttagaa tttcaagtg taagcacatt gctgttaact ttaatcactg tggtgcacaa	420
tagatctcct agattcatcc atgttatcat aaatgacaga atttcttct ttttaaggct	480
gaataatagt gcataatgcgt atatatgtat gtataaataa aacgtttca ctatccgttc	540
atccatigat agacacttag gttgattcta gaataigcca caatggacaa tggagtag	600
ctgtctctac agatggattt tcttcttg gctatatacc aagaaatgaa atgtctagat	660
catgtggtaa ttctgtttt taatttttt acaactctc ctaacagttt tccataatag	720
ctgtactaat ttacatttcc acaaacaatg tacaagaatt cccttcctc tacatcctaa	780
tacttgttat ctttgtttt tctgataaca gccattctga aaggtgtgag gtaatgtctc	840
attgttagttt tgattgaat tccctgacga ttagtggttt taagcatttt tcatatacca	900
ttggccattt gtatgtctg agaaacatct attaagatcc tttgccagta ttttaattag	960
attatttcc ttgttattga attcttaag atcttattt ttttgtgta tacatagata	1020
catatattat taacgttgat tatttacgt taaatttattt ttataaattt caactttat	1080
tataggttaa agactacacc tgcaggttt tgcgtatgat aaattcctga ttctgaggct	1140
tggagttaca atgatcccat tactcaggca gtgagaatat tacccaacac gttagatctc	1200
aaggcatgca cccctccctc gttcccttgt ctatgtgtcc ctggggctta ttgttccat	1260
ttttatgttc atgtgtattc aatataatgc tcccacttac aggtgagaac atgcagtatt	1320
tgggttcctg ttttacgtt agttcactta aaataatgcc ttccagctcc aaccatgttg	1380
ctggaaagga taiggcttg ttttattta tggctgtata gtattccctg gtgtataatgt	1440
accacgtttt cttaaccaa tccactgtg atggcacct aggtggattc caggtccttgc	1500
atattgtgaa tagcactgca ataaacctac agatgcgtgt gtgttttga ttgaatgaac	1560
aatttcctt tgagtatata cccagtagtg gggttgtgg attgagtcgt agctatattt	1620
taagatcttt gagaactctt cacatttgc atattaactc tattatataat gtgggttgc	1680
aatatttttt tcatacagta gattgtctct tcactccgtt gatttttaa attgtatagt	1740
acctttgttt taatgtaatc ttatgtgtcc attttcttc actttgtttt atttttagtag	1800
ttatacagtt tcaggctta tgctttaat ctttatcca atttgagttt atttttatac	1860
atgggtgtgag ataaagatcc aattttcttc ttctccctc ctgtcgccag gctggattgt	1920

aatggcgcaa tctggctca ctgcaacctt ggcctctgg gttcaagtga ttctcctggc	1980
tcagcctcct gagtagctgg gattacaggg acccgccacc acacccagat aattttgtat	2040
tttttagtag agatggggtt tcaccagggtt ggccaggctg gtctcgact cctgacctca	2100
ggtgatccac ccgccttggc ctcccaaagt gctgagatata caagtgtgag ccaccgtgcc	2160
tgacccaaat ttatttctac atatacatat acatatccag ttctgccaac accactgtt	2220
gaagagactc cccttctgc attgtgtaat ttggcatct ttgtcaaaaa tcaattgtat	2280
gtaaatggat gaatttattt ctaggctcta tattctgttc cattggtgta gatactgtt	2340
tttaggccaa tacaatgctg ttccaaagac tatacgctt tagtagattt taaagtcaagg	2400
tagtatgatg cctctagctt tggctttttt gttaaagatt gcttggtctt ttagtgtctt	2460
gtgggtccrt gtgaatttttta ggattttctt cctattctg tgaaaaatgc tactggatt	2520
ttgagagaga atcaatctgt agatctcatt acatagtgaa atatttaac aatccatggaa	2580
catagaatat ttctgtct atatttgc tttctcattt ttcttcatc aaagttgtat	2640
agtttggtg ttagactct tcgccttctt ggtaaaattt attcctaagt atttattt	2700
ttatttttat ttattttttt ttttgagatg gagttttgtt ctgtcacccca ggctggagt	2760
cagttggtgcg atctcagctc actgcaacctt ccacccctg ggttcacacc attctcctgc	2820
ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg cgcccgccac cacacttggc taatttttg	2880
tattttttta gttagatgg ggtttcacca tggtagccag gatggctcg atccctgac	2940
ctctggatcc gcaaccttgc ctcccaaagggtt tacaggctg agccactgca	3000
cctggccctt attcctcattt ttttatgtt tgggtttttt ggggtttttt	3060
ttagctatttta taagttgatttttctgttggaa aagttcattt ttagtgtat	3120
gaaactctac tgatttttgtt atgttaattt ttgtatccctg caacttcca gactttaat	3180
tagttctaat agattttagttt agtgcctta gagttctaga tggtaagattt atattgtctg	3240
cagagacaat ttaattttt tttctgtatt tagatgcctt taaatcttc tcttcctaa	3300
ttgtgtggc taaaacttgc tttttttttt tgcataaaag tgagaggagt gggcatctg	3360
gtctgttcc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	3420
ctgtggctgttcc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	3480
gttgagatgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	3540
tattttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	3600
taatccattt atcaattaca atttacatag gtactgtgtt aactgctgtt gtttgcataa	3660

aataactaaa taaaataact acaatctaa atcagtacat agtgaardat cattcaaact	3720
gaatcaatcc atagacacca actagattgg tgaacagctt atgtgtataa ctggaaatga	3780
tttagtgtcc caacatgtgc agtaaaatac aataataata tctcacatga tgcaatagtt	3840
aaagtgaard atagcttat caaaataata aagtgtgt aacaaatgt attttatact	3900
gcttaggtt taaaatttga ataaattaaa attaaataaa atgaaatgtt aagtttttg	3960
ctagccacat tcagatgttc aatagccaa tatgactagt ggctaccgtt ttagatagaa	4020
cagttctaga ttctacattt gtgtttgtt atgttcaca ctctcagtgt ttcctaattgt	4080
tcaacatgtc tcttctcct gctttttttt aaattatagt ttcttaattct tcctatctag	4140
cacatigcct gaatgtcagt gaatattatg taaatgaata aataaacaac cctatacttt	4200
gccac	4205
<210> 14	
<211> 4205	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
ataaaaattaa tagcgtaaa tgctcatgt gtgccattac gtggacttta acaatatttt	60
gatgacatta cacttcacat aacatccttc cttaaaagaca aaattattaa ttagataata	120
gctttaattt taaaacttag ataaactaac ccctcccc agtaggtttt gttttag	180
aattgtgcag ggcttagta tttttcatc ttatttttt aattgacaga taaaattgt	240
gtatattttgg ttaataaag atgtttgaa atacatatac attctgaaat ggcttagatca	300
acttaattaa catatgcagt acctcacaaa catcatttac ttgaggcaaa taaaatccat	360
tctgttagaa tttcaagtg taagcacatt gctgttaact ttaatcactg tggcaca	420
tagatctcct agattcatcc atgttatcat aatgacaga attttcttct ttttaaggct	480
gaataatagt gcatatgcgt atatatgtat gtataaataa aacgtttca ctatccgttc	540
atccattgtat agacacttag gttgattcta gaatatgccaa caatggacaa tggagtag	600
ctgtctctac agatggattt tctttctttg gctatatacc aagaaatgaa atgtctagat	660
catgtggtaa ttctgtttt taatttttt acaactcttc ctaacagttt tccataatag	720
ctgtactaat ttacatttcc acaaacaatg tacaagaatt cccttcctc tacatcctaa	780
tactgttat ctttgtttt tctgataaca gccattctga aaggtgtgag gtaatgtctc	840
attgttagttt tgatttgaat tccctgacga ttagtggttt taagcatttt tcatatacca	900
ttggccattt gtatgtctt agaaaacatct attaagatcc tttggcagta ttttaattag	960

attattttcc ttgttattga attcttaag atctttattt tttttgtgt tacatagata	1020
catatattat taacgttgat tatttatctg taaatttattt ttataaattt caactttat	1080
tataggttaa agactacacc tgcagggttg ttgcgtgatgaaattcctga ttctgaggct	1140
tggagttaca atgatccat tactcaggca gtgagaatat tacccaacac gtatgttc	1200
aaggcatgca cccctccctc gttccctgt ctatgtggcc ctgggtctt ttgttccat	1260
ttttatgttc atgtgtattc aatataatgc tcccaactac aggtgagaac atgcagtatt	1320
tggtttcgt ttttacgtt agttcactta aaataatgcc ttccagctcc aaccatgtt	1380
ctggaaagga tatggcttg ttttattta tggctgtata gtattccctg gtgtatgt	1440
accacgtttt ctttacccaa tccactgctg atggcacctt aggtggattt caggtcctt	1500
atattgtgaa tagactgca ataaacctac agatgcgtgt gtgttttga ttgaatgaac	1560
aattttccctt ttagtatata cccagtagtg ggggtgctgg attgagtcgt agctatattt	1620
taagatctttt gagaactctt cacatttgc atattaactc tattatataat gtgggttgc	1680
aatatttttt tcatacagta gattgtctt tcactccgtt gatttttaa attgtatagt	1740
acctttgtttt taatgtatc ttatgtgtcc attttctt actttgggtt atttttagtag	1800
ttatacagtt tcaggtctta tgctttaat ctttatcca atttgagttt attttatac	1860
atgggtgtgag ataaagatcc aattttcttc ttctccctct ctgtcgccag gctggattgt	1920
aatggcgc当地 tcttggctca ctgcaacctt ggcctctgg gttcaagtga ttctccctggc	1980
tcagccctctt gaggtagctgg gattacaggg accccgcacc acacccagat aattttgtat	2040
tttttagtag agatgggggtt tcaccaggtt ggccaggctg gtctgaactt cctgacactca	2100
ggtgatccac ccgccttggc ctcccaaagt gctgagatca caagtgtgag ccaccgtgcc	2160
tgaccccaat ttatttctac atatacatat acatatccag ttctgccaac accactgtt	2220
gaagagagactc cccttctgc attgtgtat tttggcatct ttgtcaaaaa tcaattgtat	2280
gttaaatggat gaatttattt ctaggctcta tattctgttc cattgggtgtatctgtt	2340
tttaggccaat tacaatgctg ttccaaagac tatagetttt tagtagattt taaagttagg	2400
tagtatgtatg cctctagctt tttttttt gttaaagatt gctttggctt ttatgtgttt	2460
gtgggtccgt gtgtatttt ggattttctt cctattctg tgaaaaatgc tactggaaatt	2520
ttgagagaga atcaatctgt agatctcatt acatagtgaa atattttaac aatccatgga	2580
catagaatattttctgt atatgtgtt ctcttcgtt ttcttcatc aaagttgtat	2640
agttttgggtg ttagactct tcgccttctt ggtttttttt attcctaagt atttattat	2700

ttattttat ttatttattt tttttagatg gagtcttgct ctgtcaccca ggctggagt	2760
cagtggatcg atctcagtc actgcaacct ccacccctg ggttcacacc atttcctgc	2820
ctcagccctcc caagtagctg ggactacagg cggccggccac cacacttggc taatttttg	2880
tatTTTTta gtagagatgg ggTTTcacca tggtagccag gatggtctcg atcccctgac	2940
ctctggatcc gcsaaccttg gcctccaaa gtgctggat tacaggcgtg agccactgca	3000
cctggccctt attcctcagt attttatgtt tgTTTgttt gttttgttt ggggttttt	3060
tttagctatgt taagtgtgatt ttctgtattt ctTTTTggaa aagttcattt gttttgtatgt	3120

gaaactctac tgattttgt atgttaattt ttgtatcctg caacttcca gacttaat	3180
tagttctaat agattttagtt agtgtctta gagttctaga tggtaagatt atattgtctg	3240
cagagacaat ttaattttt tcttctgatt tagatgcctt taaatcttc tcttgcctaa	3300
ttgtgtgtgc taaaacttgc tgtattatgt tgcataaaaag tgagaggagt gggcatcctg	3360
gtcttggtcc tggatctttaga gaaagagctt tcaggctttt accattgagt ataatgttag	3420
ctgtggcctg tcatacatgg cctttattat gttgagttat actaccctta taccaaatat	3480
gtttagagtt tttatcatga aaatgtgtt ttcgtgtcat taaatttaa ttaccatatc	3540

tatTTTTCAA ACTAGAAAAG CGATTGCTT AAATTAAATTAA TAAAATAATA ATACATATT	3600
TAATCCATT ATCAATTACA ATTACATAG GTACTGTTGT AACTGCTGCT GTTGCATAA	3660
AAACTCTAAA TAAAAACTACT ACAATCTAA ATCAGTACAT AGTGAATAT CATTCAAAC	3720
GAATCAATCC ATAGACACCA ACTAGATTGG TGAACAGCTT ATGTGTAATA CTAGAAATGA	3780
TTAGTGTTC CAAACATGTGC AGTAAAATAC AATAATAATA TCTCACATGA TGCAATAGTT	3840
AAAGTGAAT ATAGCTCTAT CAAAATAATA AAGTTGTGTA ACACAAATGT ATTTTAACT	3900
GCTTAGGTT TAAAATTGAA ATAATTAAATAA ATTAAATAAA ATGAAATGTT AAGTTTTTG	3960

ctagccacat tcagatgttc aatagccaaa tatgactagt ggctaccgta ttagatagaa	4020
cagttctaga ttctacattg gtgttgtta atgtttcaca ctctcagtgt ttcctaattgt	4080
tcaacatgtc tctttctct 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 cttcgctcc cattgtcacc gaaggacctg acaacctgtc tttctacact	60
tcgcctacaa tcagtgcct tcacccttaa ctctgtctt ttccctttat attaggttat	120
agtggctct ctattacaa gcccagtggaa atcatttgt ccttattac ctctgtgt	180
catcttaag agaaatacat atatattct ctctacgttag aatggccatc tggttctca	240
tcacctgagg aatcattcaa tatgacttca aatgaatat tcagagaatt ttctaatgt	300
gaaacatagg tattcatcta aaatcatttca aaaaaccatc tcccttattt taagaatgtt	360
attctttct acagaaaagc ctctagtt tactggggag atttgtgctg tggagaagaag	420
gggacagtgc tgaactgcac acaacctaacc aatcaatcc tgataattag tagagtggca	480
gatggggagc ccagccatgc ycacacctt ctgagaacca gctcaattcc tatctctgct	540
ctgacacatt ctgcaggta gttagccact ctctgtgagt ttttttgca ctctgttcat	600
agttccatta aagaacttgt tatatagttt tctagtcctt tggtgacata tctactaaaa	660
tgtgaatttc ttaagggcaa gtccattttt tctttatatt tctgcatata tagtttattc	720
taagctcatt tatttgaac gaataaattt ggggaggaga caacaagta tgagagat	780
gtttaaaacc tataaatgca aaaccttcaa tggaaagctt gttttgata gtttttaagt	840
tcttgatga tgtatttcta gagggttagac agtacgtgcc aaggcataaa ttttaataa	900
agggctcatt tttaaagag atcttaaaa tatgcgcgtt tcttaggtct gtgcatttag	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 cagaaggag tcctaattct gacccaaaga gaaggccctt aaatctcg	60
caagaaagat ttcaaggtaa gtccacggag taaagtggaa gcaagtttat taagaattaa	120
aggaataaaa gaatggttac tccataggca gagcagcccc aaggcgtgt ggtggctat	180
tttatggtt attcttgat tatatgttac acaaacaataa atggattttt catgagttt	240
ctggaaagg ggtgggtgat tcctggact gagagttcctt cccattttca gaccatata	300
ggtaacttcc tgacgtttat aaactgtcat ggtgtggta ggagtgtctt ttagtatgtca	360

aattcattac aattagagta taatgagcag tgaggatgac caggggtcac tttcttcaca	420
atcttggtt tggggatt tggccattt cttaacctc tgctgtctc tcagcaaggt	480
ctttgtgacc tggatcttgc ngctgacctc ctgtcttac ctgtgagttt gaatgcctaa	540
ccttggaa ctgcagccca gtaggtctca gtcttatttt actgagcacc tattccagat	600

ggagtagatc tggttcaat gccactgaca acccaaacat tttttaaaaa tgtttagaca	660
tacaaaagga gacaggtaga catataaaag gaaattccaa taacttggtc tccaaacttaa	720
agtaagtatg tctttattga acactcatgt gattggaaat gtggaaaggc ttttaatgtt	780
ttatTTaattt attttaacac ctaaaagggg ttggattccat tagtcactcc cattttacag	840
atgagaagc tgagactgag aaaatgaatt acctgtccaa gaigtcaaaa caagaaggtt	900
gactttgaga gccattgctt ttatTTatgt taatattgg ttatTTTTaaaactcaag	960
ttagggagaa ctgaaagtct tcaaagagag taaataactc c	1001

<210> 17

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ttatcctagt ttacctgta ttatcatgtt taatctttaa atagccctct tatgaaggca	60
tcagcattac ttacccac tttaaaattt agaaaattaa aaccagaagg agttaagcaa	120
cacacatgag atcatacagc agttggat tagggatggg gttgaaccc aagaatttttta	180
tcacccaagc cccctttaga ctactgcatt acatagccgt gcatacaaaag ccaatgaagt	240
aaaatatgtt ctatTTaattt aaatgtatggg gagtcccgtt ccagcgttat aactccaata	300
tgagtaagga catgattaaa acaagttaca aaataggac atatatggaa aagtatttga	360

tgtctatggg atggaaaaga gttataacct tttccatata aaatgtatTTt aagataaata	420
ataaaatgtt agacacacat tacaatagac aaaggcaaaa aataagcatg ctttagtgcc	480
aataataggt tttagactctg rtaatTTaaac aaatgcactt caaaatctga atgaaatgt	540
aatttaacctt atcgaatTTaa caaattaattt ttaaaaattt atttttaaaaa ataaatTTaaa	600
gttttgaaatgtt ctgtatgggg aaaatgacac attcataccctt atacaatagt tgtattacac	660
ttatgcataatgtt aatgacagaa taaaagaaac atatagtaag cagaaatgca actatTTata	720
ttaaatggaa acataaaatgtt ccagtgtactt ggggtataat taaataggct gtaaaatgtt	780

acataacttag aactcaaaat ctgagatcag ctttgatgtt atagaagttaa agacattgtt	840
ctttcccaaa aacttggatgtt gttatTTtctc taagacctaa aatatgttccattcaaaa	900

ttaaattcta ttaggacaat ttgacccccc tttccccc ctactttctc gacaaagttg	240
cctctctgaa caagtgtttg tcatcatata tctgacccccc agccctact ctgcaggaac	300
agatgaaaca cccgtgaat ctctcaacac tatgttgtcc aacacaaata taatgtgagg	360
cctctatgta atttaaactt cctagtagcc gcattttta aatagaaaa aaaaggtaaa	420
attaattttta ttatgtcatt ttattcaatc taatattcta acttacaata atataaacat	480
tattaatgag atatttgta yttttttgtt acaaagtctt tgatatccca tgtatatttt	540
atacttacac acattcaatt tgaactaatt acactaaaag tgctcaatag ctatatgatt	600
gaacagtgca gtctgagggc aattggact tcttattgac tattttgact cttggtaaa	660
taaaatigaa ataatttcag actttaagtg ggcagttagg aatatactig ctttcaaagt	720
taccaaggaa gctctgctag ttaactttat tctcatactc tattttttt catacattaa	780
aatgtgaact tcttttaattt gactctgtgg tttgttgtt tggttttgtt ttttcctc	840
actttgtct gaccccttc tttccctttt cagtaagatt tgccctgtct ccacaaggac	900
caggcttaga ataggaatag taaatgaccc tctggagag taaagaaatg ttccttcc	960
cctcaaattt ctttcttattt gattggcctt gattccacac g	1001
<210> 20	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 20	
taggacaattt tgacccccc tttccccc tcttctcg acaaagttgc ctctctgaaac	60
aagtgtttgtt catcatatata ctgacccccc gcccctactc tgccggaaaca gatgaaacac	120
cctgtgaatc tctcaacact atgttgtcca acacaaataat aatgtgaggc ctctatgtaa	180
tttaaacttcc ttagtagccg cattttttaa aatagaaaaaa aaaggtaaaaa ttaattttat	240
tagtgcattt tattcaatct aatattctaa cttacaataa tataaacatt attaatgaga	300
tattttgtac tttttggta caaagtctttt gatatcccat gtatattttt tacttacaca	360
cattcaattt gaactaatta cactaaaagt gctcaatagc tatatgattt aacagtgcag	420
tctgaggggca attgggactt cttattgactt attttgactc ttggtaaat aaaattgaaa	480
taatttcaga cttaagtgg rcagtttagga atatatctgc tttcaagttt accaagggaa	540
ctctgtctgtt taactttattt ctcatactctt atttttttcc atacattttttt atgtgaactt	600
cttttaatttgc actctgtgggt ttgttgtt tggtttttt tttccctca ctttgcgttgc	660
accccttttcc tttccccc agtaagattt gtcctgtctc cacaaggacc aggcttagaa	720

taggaatgt aaatgaccta tctggagagt aaagaaatgt tcctcttccc ctcaaattcc	780
ttttcttta ttgaggcctg atttccacag gagtctctc atttctttc tttattatgt	840
tattagtctg ctaacttcaa taatagataa attccaaatt tcagtttcta aacccaaat	900
ctacttctct ctcagatgt atgccaatt caggcttatt ttcagcaagg actccggcat	960
gggggatttg agggtggggt ttctattcca caaagtattt c	1001
<210> 21	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 21	
catacaataa taagggaga cttaaacacc ccaccaacag tattagacag atcatcaagg	60
cagaaaatta acagatattc aggatctgaa ttcaacgctt gaccaattt acttaataaa	120
ctcccttattc aagaaatggt gctggataa ctgaatagcc acgtgcagaa gattgaaact	180
ggaccctttc ctacataat atacaaaaat taactcaaatt ggattaaaga cttaaattta	240
aatcctaaaa ctatgaacaa cctggaggat aacctaggaa gtataattct ggacatagga	300
tctggcaaag atctcatggt gaagaaacca aatgcaattt caataaaaac aaaaatttgc	360
aactgggacc taaataaact aaagagctt tgcacagcaa aataaactat caaaagagta	420
aacagacaat ctacagaatg ggagaaaata ttgcacact atgcatttgc caaaggctta	480
atatccaaca tctatgagga mtttaacaa atacacaagg aaaaaaaaaa caacccatt	540
aaaaagttag caaaggacat gaacagacac ttttcaaaaa aagacatata tgcgtcagc	600
cagcatgtga aaaaatgtgc aacatcacta atcattagag aaatgcaaat taaaactaca	660
attcgatact gtctcacacc agtcagaatg gctgcttta aaaagtcaat aaataacaga	720
cactagttagt gtgtcaaga aaaaacccctt tacacttctg gtggaatgt aaatttagttc	780
aaccattgtg gaaagcaatt tggtgatttc tcaaagaact caaagcagaa ttaccattca	840
acccagcaat ccattattgg gtatatccca aaggaatata aggtcttcta tcataatac	900
acatgcacat gtatatccat tgcagcacta ttcacaatag caaagacatg gaatcaacct	960
aaatgcctat aaagagttagg ctgaataaag aaaatttgg g	1001
<210> 22	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 22

aagtcattt	aaaaatctta	aaaagccaaa	gagaacctgg	gaaatctaga	tgagcacatg	60
tatatttgtt	gaacaattgc	tccaggtata	tggaatttat	ggtcttaggat	agaatgtgaa	120
aatgtggaca	aatagctaca	atacaaagca	taattaactt	agtgtcacaa	ttgatagcta	180
cacacagcaa	catgagcatt	caagggaaaag	gggaaatcaa	tccaaatgg	actactgagt	240
tcagtagattt	ggcccataat	actctatcct	ggcttcctat	ctcttacctc	ccgcccacaaa	300
ttctgcacca	gaacaatctc	agtttctcac	ttagcgctgt	ttgctctttt	atttccccc	360
ctgtgcctt	cagaggctac	ttctgccttag	aatttctct	tccattgagc	acttggtaaa	420

ttttcattaa tggtaaaaa ctcattcaag taaaaattcc tcaatgaaat catctgtat	480
tgaccaggag agatctagct ktcctctttt tggtcctcc atgaaatttt acttgcttt	540
gttttgcctt aagaattaag cacgtcaaat ggcacatcaa gggagctaac gtataccctt	600
gaacattgcc ctcaggcatt tattcttagg catatttgg ctttatttat tttatattgt	660
tataattata ctctaaatac agttgcatac ccaagcatct ttacagtttta accttgatac	720
aaaaggctt taattacata attctaaaat attatatcat attccatga gagcctgcac	780
cagttgactt ctccacatct ttggctaa acacaattgt ttctatattt tcataaataa	840

cagaccaaca tgtgtttgg gatccctaa gggcaggtaa tcatgaatct cattgactta	900
ttttatgtca taagagggtat actaaactat tccttatttt ctcactagca ttactggata	960
gaaatttct tctgggttac taaatgacct ctaagagttg a	1001

<210> 23

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

gagtctgaat gtctatatgg tatgtatatg atacaatttt tgtaaagctt aaaaataagc 60
ataaatgata ttcttatttag aaagagctta tgggttaaag ttgtttaaat aaattatgga 120
ataacaaacg taaaattttt gatagaattt gcctctgagg gaacgttaagg ggatataact 180

aggcaatagt agcataatgt tttcactgga atttggtagt atttgggtt ttaagttggg	240
tggtgggttc gtgaatgttc aattaatcac tataattcac aatttccata ctaactacat	300
aaagtttga tcatattaaag tgaatataatt ttttataatt cagaggtaaa caactacttc	360
taaagtataaa agagccagca agatataatg aactctgaag aaatttaga gttcactgac	420
taaaaaaaaaa atgtattgtc tatatgtgtt ttatgttgaat ttcaatgtcc ctacaaagat	480
aaggagactc tgtggcagat rgatctgaag atgataccctg gcgatttcct attccacgt	540

tgcatggctt tgggtattcc ccacctctgg agtatgggtg agaactgtga cttgcttta	600
atcaattaaa tatgagagtt cactccaca gtttagtgttag attacatggc aaaaaagatg	660
gagtgtcact cttgtgtatga taaatgtgac tcgtgcctca gcctcccaag tggctggat	720
tacaggcgtg cgccaccaag ccctgctaattt attagat atagtatTTT tagtagagac	780
aggatTTTgc tgTTTggcc agactggctt gaactcccggtt cctcaagtga ttggccggcc	840
tcggcctccc aaggtgttgg gatttcaggc ttgagccact gtgtccagcc tcaaattctt	900
atTTTtagagt tgTTTattaaac ctTTTgtgaaa cagagaactg tagcctttctt tttttttt	960
ttttttttttt ctTTTttttttt ttttttttcc ttTTTttttttt t	1000

<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

tttagagtt gttattaaacc ttgtgaaac agagaactgt agccttctt nttctttct 60
ttttttcttt cttttttttt tctttttttc tttttttttt t 101

<210> 25

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

tcacttccac agttatgtta gattacatgg caaaaaagat ggagtgtcac tcttgtatg 60
ataaatgtga ctcgtgcctc agcctccaa gtggctggta ttacaggcgt gcgccaccaa 120

gccctgctaa tatttataga tatagttttt ttagtagaga caggatttg ctgtttggc	180
cagactggct tgaactcccg gcctcaagtg attgcccgc ctggcctcc caaggtgctg	240
ggatttcagg cttgagccac tgtgtccagc ctc当地atctc tatttttagag ttgttattaa	300
cctttgtgaa acagagaact gtagccttc ttttcttc tttcttctt tctttcttt	360
ttctttcttt ctttcttc tttcttc tttcttctt tttcttctt tttcttc	420
ttttctttt ctttcttc ttttcttc ttttcttctt tttttttcg atgggggttg	480

gggagacaga ttgagagagc rcgagagcga gagattatgc acatttgtga gctcttaaa	540
actagctcaa gaaagatcct cagaagacca acatcctaga aatcagtacc aaacacaact	600
agtgtAACat aaatAGCTC ctTCTTAAa aacAGCTATT tGAAGAAAGT tagCTGTCAA	660
tcaaaaacag ttttatttga tcagacagag gcaagatgct atggctgttt agccaaagaa	720
aatgacatta tagatacatg taaaattcca acacattgtg taatgtaca aacttaagc	780
tgtcttctca ttattattgt tattaatttta gatctatatt ctactgactt aggtgagaaa	840
attctccact taccgcttg aaagttAACc aacttctat ggattgttca tttgttaat	900
agtacaagca atgaaaacat gtttaccat aggtcttaag tatgtagcac cttccctcac	960
cagtatttaa tcatagacct tatactaagg catacaattt t	1001
<210> 26	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 26	
acattattat tctaaactag ttattcagta attaaaagga ggaaaagact gcttcaaaa	60
ggtagtagta ttgtgaagg catttgaga ggtgttaact ctacttaat ataaatacat	120
accatttga aagttatgag ctaccata gggaaattca tttctttga ttttagaaact	180
atactcctag ggatatttgt ccaaggacat ttaggagaag gaaaaagaac atggacaact	240
atttattgaa ctcttactac attctagta gtactccca ataaaacgtt ctgtaacgtt	300
gtaagtgttc ttacctgct gtagaatatg gtagccacat gtgaccattt agtatttga	360
atgttagtatg caaccgagga tttaaatctt taatttttttaat ttaactcaac	420
ttaaatttaa gtggccatgt gtggtatcat attggactgc acagtgagac acatgttaag	480
caatttacag aaattacatt ycttaatttatt tattatgatc tttctttaaa ttttattcta	540
cagatatgaa aactgttagga aattaaataa cctgcaaagg tcaccaactt tgaaagtgg	600
atattgaaat ttgaggccag gtagtgtat gctgttagctc gtgttctgtt aggctacttc	660
tctatgcata ttgacttcca atgataggaa aattgttgcata tacacttgaa cctaacatga	720
ggtaaaaacc tatgatacta ttgagtgaaa attgttacaa caatttgcag aaggaaatgc	780
ctttatgaca aattaaaata gaagaatgca aaagaatata gactttaaaa gtataattat	840
atgcaaataa tatgagcaag ttgatagtaa tatacaaatt tgaacataaa ttcttttca	900
gtgataaaat tatggataaa tctcaagagt cttagtgcgt gtctttact aggtttaatt	960
ttgtttttgt tgattgttct tcggattaaa tataacaatg a	1001

<210> 27

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

aaggctgaaa agacttaggat gtgtgtgtgc gttgtgtgtatatg tataatgtgtg 60

catgtgtgtt tgcttatata catgtttatt tgtgtaatag tataataaagc agtaggaatg 120

gagaataaa actactgtt tttggatatt tactctttc taggcagtgt tctggatact 180

tttttagttat tcttccattc tctgcctact ttacattcag tgcatttaag gggtaatga 240

tccatccaac tacagcaata ttttgtcact aaattcattc tgatttgta tacttggtgg 300

ttttaaac aatacatact tcatctttg gcagtcgcctt tacttttga agtttagtata 360

aatgagtata aatgctgttt aagtataaac aaatctttta gtccggagg aagactgaaa 420

tttagcatata tagtaaacat ctttacttag aaaaagaagt tattttgtt tgtggtttc 480

tagatttaag aaatgtgtct wtgtgtatag ttacacaaat acgttatctc aaatcatatt 540

tacagtgtat taaaatggat actttacata atttcaaata tagtatgtac aggggctagc 600

attaaagcta caaatagttg agtccaggc tacaaaagt ggatgcaaga cactttctcc 660

tttttccaga aaggaaaatt gtctgttatg tcctgcctct tctatccttg cctagagtaa 720

atttctatta gtatttgcaa tcaatcagct taatgctcta tttatcttat tgagagatga 780

cttctctta attttatag gttaattaaat tttagataact agatcatatg gaagcatcta 840

aatgcatgca aaccagaaga atttctctga ctgtctcgaa ttacactgatc atggctgtca 900

cactttggat tctgaaggaa gcagactcta agaatgagtt tggcatgcac taagttgatt 960

ggggaaatatt cttggaaagg aaggaaagcag gagtagacag a 1001

<210> 28

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gatatttact ctcttctagg cagtgttctg gatactttt agttattctt ccattctctg 60

cctactttac attcagtgca tttaagggtt taatgatcca tccaaactaca gcaatattt 120

gtcactaaat tcattctgat ttggatatct tggtggttt aaaatcaata catacttcat 180

cttttggcag tgcccttact ttttgaagtt agtataaatg agtataaatg ctgtttaagt 240

ataaacaat cttagtcc cgaggaaga ctgaaattag catatatagt aaacatctt	300
acttagaaaa agaagttatt ttgttggt gtttctaga ttaagaaat gtgtcttgc	360
gtatagttac acaaatacgt tatctcaat catattaca gtgtattaa atggatactt	420
tacataatii caaatatagt atgtacaggg gctagcatta aagctacaaa tagttagtc	480
caggtctacc aaaagtggat rcaagacact ttctccttt tccagaaagg aaaattgtct	540
gttatgtcct gcctttcta tcctgccta gagtaaattt ctatttagt ttgcaatcaa	600
tcagcttaat gctctattt tcttatttag agatgactc tcttaattt ttataggta	660

attaatttag ataactagat catatggaag catctaaatg catgcaaacc agaagaattt	720
ctctgactgt ctgggttac ctgatcatgg ctgtcacact ttggattctg aaggaagcag	780
actctaagaa ttagttggc atgcactaag ttgattggg aatattctg gaaaggaagg	840
aagcaggagt agacaggaggg agaattggc tgctacatag cctcgatgga gacctctgct	900
gatgccgcag agaattctgg agctagaata acccttcagt gttgtactga gttaggataa	960
ggggaatgag tcttagagc cctgggtcag tcattctatc c	1001

<210> 29

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

aaaggaagga agcaggagta gacagaggga gaattggct gctacatagc ctcgatggag	60
acctctgctg atgccgcaga gaattctgg gctagaataa cccttcagt ttgtactgag	120
ttaggataag gggaatgagt cttagagcc ctgggtcagt cattctatcc aaaccactcc	180
aataaaagag cattcagctt tcttcagcta agcagccctc acgtgggttg tcagctaggg	240
ctttctgctg acagcactat cagcagctgg gagaataagt ccatcattcc taaaaggca	300
gccccatggta tcttacaata tccaccaaaa agaccagtaa tatatccatt tctgagaaat	360
taattattga gctaataaca caggagaagg caaaatggta agaatttatt catcttagag	420

acaatgagt aggtatcaca aacataatga tcaggaaaag aagccagtca caaaagagta	480
tacatgttat aattccattt ycctaagatt aaagcaaaca aagcacacag atgcacgcct	540
gcgtatgtc gcgtgcgtc gcgccgcgc acacacacac acacacacac acacacagag	600
agctaaaatt aatgtgtggg ttttagaaga ctcaggataa tgttacatt tagtttctt	660
tttttaattt ggtagaattt ttgtcattaa ttgttcatt ttgtgttat ttataagtagt	720
aaagaatttt taaacacaaa taatctatac ttaattttgt gtgtgtattt atttattaa	780

gaagcataat aggccaggcg tagtggctca cgcctgtaat ccaaccctt tgggaagccg	840
aggcgggtgg atctcctgaa atcaggagtt gaagaccacc ctggcaaca tggtgaaacc	900
ccgtctctac taaaatacaa aaaattagct gggcatggt gcgtgagtct gtatcccag	960
ctactcagga ggctggcac 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 agtgtttagc tgagtttagga taagggaaat gagtcttag agccctgggt	60
cagtcattct atccaaacca ctccaataaa agagcattca gcttcttca gctaagcagc	120
cctcacgtgg gttgtcagct agggcttct gctgacagca ctatcagcag ctgggagaat	180
aagtccatca ttctgaaag gcaagccat ggtatctac aatatccacc aaaaagacca	240
gtaatatac catttcttag aaattaatta ttgagctaat aacacaggag aaggcaaaat	300
ggttaagaatt tattcatcct agagacaaat gagtaggtat cacaacata atgatcagga	360
aaagaagcca gtcacaaaag agtatacatg ttataattcc attccctaa gattaaagca	420
aacaaagcac acagatgcac gcctgcgtat gtgcgcgtc gtgcgcgcgc ggcacacac	480
acacacacac acacacacac nagagctaaa attaatgtgt gggttttaga agactcagga	540
taatgtttac attagttt cttttttaa ttggtagaa ttttgcata taattgttc	600
attttgtt tatttataag tataaagaat tttaaacac aaataatcta tacttaattt	660
tgtgtgtta ttatattt taagaagcat aataggccag gcgtgtggc tcacgcgt	720
aatcccaacc cttggaaag ccgaggcggg tggatctct gaaatcagga gttgaagacc	780
accctggca acatggtaa acccgctc tactaaaata caaaaatta gctggcatg	840
gtggcgtgag tctgttagtcc cagctactca ggaggctgg cacgagaatc gcttgcgt	900
tggaggcggg gttgcagtg agccgcatt 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 tgagttagtca ttcaattcta	60
aggcattct gctcaggcat tacacatact ttggcttctt ttttctcat ttaatcagc	120
aggagaattt acttggaagc aaaatcttg gtttcttaac tattattacc cacctgaagt	180
catcattct gtttattaca tcataatcat ctctacttgc caccattgt acattccaa	240

agagcaaattt atgatttcaa gtgaagacaa tggaacagga acagatgtgc tactgaaaga	300
gagacatcctt attatcctgg aaatgtactc cataatgaag aacaaggggaa aaaagatcag	360
aaggattttt catatatcaa aataaagtct gttctagcag caggattaca ttttagagaga	420
tctgctgatg ttccatgca ccattcatag tgctttatgc ttgacatttg catactagag	480
aaatagcaaa attagaccaa naaaaaaaatc catatgcaca attttggca aatctcttag	540
tatagcctt gctgcaattt cctttatcctt cattttgtct tgcacacca tattgaccct	600
gcttccaattt gggcacttc tgggtgggtc tgactttttt tttcccaaga cctccgttga	660

attgcaccac cagctatccc aatgatcttc ataaaatatc tgggtttttt aaccctaagg	720
aagtgaagct gacagaatga agactgtgttacttcaaa ttgtttttaaa aaactgtatgt	780
ttgtggttac tcggactgttgc aagcatgtgtt tttatcaa ttcaactcata aatgcgtat	840
tcacttaggc caggcacgggt ggcttacgccc tgtaatccca gcactttgaa aggccgagga	900
gggtggatca caaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggta aaccccgct	960
ctgctaaaga tacaataaagt 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

cataagaaaat agacaacctc aaatgagaga agatctgattt gagtagtcat tcaattctaa	60
---	----

ggcattctg ctcaggcatt acacatactt tggttcctt tttctcatt ttaatcagca	120
ggagaattta ctggaaagca aaatctttgg tttcttaact attattaccc acctgaagtc	180
atcatttctg ttattacat cataatcatc tctacttgcc accaattgtt cattccaaa	240
gagcaaattt tgatttcaag tgaagacaat ggaacaggaa cagatgtgtc actgaaagag	300
agacatccta ttatcctgga aatgtactcc ataatgaaga acaagggaa aaagatcaga	360
aggtattgtc atatatcaaa ataaagtctg ttcttagcgc aggattacat ttagagagat	420
ctgctgatgt ttccatgcac cattcatgt gctttatgct tgacatttgc atactagaga	480
aatagcaaaa ttagaccaaa naaaaaaaatc catatgcaca attttggca aatctcttag	540
tatagcctt gcigcaattt cctttatctt catttggctc tgcacaccca tattgaccct	600
gcttccaattt gccggacttc tgggtggttc tgactttttt tttcccaaga cctccgttga	660
attgcaccac cagctatccc aatgatcttcc ataaaatatc tgggtttttt aaccctaagg	720
aagtgaagct gacagaatga agactgtgtt actattcaaa ttgttttaa aaactgtatgt	780
ttgtggttac tcggactgtg aagcatgtgt tttatataa ttcactcata aatgcgttat	840
tcacttaggc cagggcacggg ggcttacgccc tgtaatccca gcactttgaa aggccgagga	900
gggtggatca caaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggtga aaccccgctt	960
ctgctaaaga tacaaaaagt tagccggccg tgggtggcagg c	1001
<210> 33	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 33	
atcagcgagga gaatttactt ggaagcaaaa tctttggttt cttacttattt attacccacc	60
tgaagtcatc atttctgtttt attacatcat aatcatctt acttgccacc aattgtacat	120
tcccaaagag caaattatga tttcaagtga agacaatgga acaggaacag atgtgtact	180
gaaagagaga catccttata tcctggaaat gtactccata atgaagaaca agggaaaaaa	240
gatcagaagg tattgtcata tatcaaata aagtctgttc tagcagcagg attacattt	300
gagagatctg ctgatgtttc catgcacccat tcatagtgtt ttatgcttga catttgcata	360
ctagagaaat agcaaaatata gacaaaaga aaaaatcca tatgcacaat ttttggcaaa	420
tctcttagta tagccttgc tgcaatttcc tttatcctca tttgggttttgc tcacaccata	480
ttgaccctgc ttccaattgc rgcacttctg tgggttttgc actttttttt tcccaagacc	540
tccgttgaat tgacccacca gctattttaa tgatcttcat aaaatatctg tgtctttaa	600

ccctaaggaa gtgaagctga cagaatgaag actgtgtaac tattcaaatt gtttttaaaa	660
actgatgtt gtggtaactc ggactgtgaa gcatgtgtt tataatcaatt cactcataaa	720
tgcagtattc acttaggccca ggcacgggtgg cttacgcctg taatcccagc actttgaaag	780
gccgaggagg gtggatcaca aggtcaggag ttgcagacca gcctggccaa catggigaaa	840
ccccgtctct gctaaagata caaaaagttt gcccggcgtg gtggcaggcg cctgtatcc	900
caggactcg ggaggctgag gcagaatcgc ttgaacctgg gaggttagagg tttcagttag	960
gcgagattgt gccattgcac tccagcctgg gcgcacaggc g	1001
<210> 34	
<211> 1001	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 34	
gagagacatc ctcagaggaa ttacagttca ctgcacacaa ggcacaggcc tgtggtacaa	60
gtctgagcta gaacattaag tcaataagcc tataactcatt ttctcatgt tgcttcata	120
ctcgccatc ctacccgtt ctaacttcc catctgtcg tagaactgtg gcttaaaaaaa	180
aagataaaaaa actgcagaga ggagagagga gaaaggcaga gcagacctaa aaatcacaaa	240
ctgtgtgatg taaagtgtca actggcagat acacactacc gcgcaggatgaa aacacggAAC	300
ctagggagag ggagctgaag tccactgctc ttatcttagag aagtctcaga taatcctgcc	360
aactggaaag ggaacaaggg cctagcgcag tttaaaggtg gagatggcac gtcccagtg	420
gcagagagca gaagttagaga gaacttctca ggagagatcc cttaaattt gcattaaattt	480
actcatttag ggcctggcgc rtttgctcac gcctgtatc ccagcactt aggaggccga	540
ggagggcaga tcccgaggc aagagatcaa gaccatctg ccaacatgg taaaacccaa	600
cctctactaa aaataaaaaa attagctggg cgtggggcg cacgcctgtt gtcccagcta	660
ttcaggagggc tgaggcagga aaatcgctag aacctgggag gtggaggtt cagtggccg	720
agatagcacc actgcactac agcctggta caaggcaaga ctccatctca agaaaaagaaaa	780
aaaatactaa tttagttgca agagtggagg cgaggaagat gagaattatg aaaagggca	840
cctacatact taaaacacaa ttctactgac atttatttac tgtttatact tggatagaat	900
ataaagaaaa caagattcta ccccgctcta gcaaggagaa agctaacatt atgcacatgcac	960
taagctcaca tgcataact atttcatttatacctcacaa c	1001
<210> 35	
<211> 1001	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 35

atatccagag ggagagagaa tgatattact cccaatatcg tagaagtgt a cagccccct 60

gtgatattgt tcttaatatac cgtgggtga gtatgatatt actccata tagaaggggg 120

aagtacaccc tcctgtata ctgttcctaa tatccacccgg gggtagaaat gatattactc 180

ccaatatcgc aggagggtgt a catccctctg tcacattttt cgtaatgtt aacggaaag 240

ataatattac tcgaatatac gtaataatcc tttgtgtcca ccccccgtg atataattag 300

taatatccag ggggagagga aggtgatatt actcccatg tcacgggggg tgtccaccc 360

cctgtgatat gatccgtaat atccagggtg ggagaggggg gcgtattac tctcaatgtc 420

gcgggggggtg tccacccccc tttgtatgg tttgtatataat ccgggggcgg agagggcat 480

gatattactc tcaatatctt rccgaccgtt tttgtacacc ctctctgata tagttgcaa 540

tatccagggaa gggagaggat gatattactc cccatatcgc aggggggtgt cacctctg 600

tgacagcggtt tttgtatcg gtggggaaat gtatgatata atccctata tcgcagaagg 660

ttgtacacgcc cttgtgatat ttgtcataat atccagttgg agagggatg atattactcc 720

ccatttgcag ggggggaca ccctctgtg atattgtcg tactatccgg gaggtgggaa 780

gaggatgata ttactttca tattgcaggg agtgcacacc cccctatgtat attttattc 840

tacccaaggg gggtagaggt tgatattact cccatgact caggggtgt a cccccctg 900

tgatattttt tttgtatgtcc aaggtggggc agaggatatt actcccatg tctgtatagg 960

ttgtacacgcc tttgtgatat ttgttgtat atccagagt g 1001